

**AZATIOPRİN, METİLPREDNİSOLON SODYUM HEMİ SÜKSİNAT
VE DİFENİLHİDANTOİN SODYUM'UN TAVŞANLARDA BAZI
HEMATOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ
(UYGULAMANIN TOTAL LÖKOSİT, NÖTROFİL VE LENFOSİT
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ)**

Dr. M. Hanefi EMRE (x)
Dr. Aydoğan ALBAYRAK (xx)

ÖZET :

Bu çalışmada Yeni Zelanda ırkı 30 beyaz erkek tavşan kullanıldı. Deneye alınan tavşanların 1. grubuna 2 mg/kg/gün Difenhidantoin sodyum, 2. gruba 1 mg/kg/gün Metilprednisolon sodyum Hemi Süksinat ve 1 mg/kg/gün Azatioprin, 3. gruba yukarıda belirtilen miktarlarda her üç ilahtın da verildi.

Veriler çift yönlü varyans analizine ve regresyon analizine tâbi tutuldu. Total lökosit, nütrofıl ve lenfosit değeri hem deneme grupları hem ölçümler arası hemde interaksyon bakımından istatistiksel olarak önemli farklar gösterdi. Bu farklara karşın ilaç verilen gruplarda total lökosit ve nütrofıl ve zaman içerisinde 1. ve 2. grupta başlangıca göre bir artış gösterdi: 3. grupta ise önemli bir değişiklik olmadı.

Diğer taraftan lenfositlerde zaman içerisinde 2. ve 3. grupta başlangıca göre bir artış olmasına karşılık 2. grupta başlangıca göre bir değişiklik kaydedilmedi.

Bu verilere bağımlı olarak ilaçların muhtemel etki mekanizmaları tartışılmıştır.

GİRİŞ :

Kan ve kan yapıcı organlar hakkında önemli ipuçları vermesi nedeniyle, klinik çalışmaların hemen hemen tümünde hematolojik verilere başvurma zorunluluğu vardır.

(x) Atatürk Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Öğretim Üyesi, Yard. Doç. Dr.

(xx) Haydar Paşa Numune Hastanesi Dahiliye Klinięi Şefi, Prof. Dr.

Antineoplastik ve antimetabolit özellikte olan azatioprin neoplazmaların tedavisinde, organ nakillerinde, ulseratif kolitiste, cilt hastalıklarında ve çeşitli romatizmal durumlarda kullanılmaktadır(1-5).

Döneme özgü etkinliğe sahip olan azatioprinin hücrel ve humoral depresyona yol açması yanında istenilmeyen daha bir çok yan etkilerinin olduğu literatürde geniş olarak kaydedilmektedir. Şöyleki; ilacın nötropeniye, anemiye, myelosupresyona, infeksiyonlara, hipersensitivite reaksiyonlarına, ateşe, döküntülere, lökositöze, adele ağrılarına timik lenfomalara, kulak kanalında tüylü hücre karsinomuna yol açtığı kaydedilmektedir (1,4-9).

Antiepileptik ve antikonvulsif bir ilaç olan difenilhidantoin sodyum (10), grand-mal epilepsi ile yaygın ve tokal serebral bozuklukların tedavisinde kullanılır (11,12).

Gebeliği süresince difenilhidantoin alan annelerin çocuklarında pre vepost-natal büyüme bozuklukları, psikomotor gecikme, bozulmuş entellektüelgüç, yüz ve kafatası kusurları, kalp ve iskelet anormallikleri, osteomalasi ve raşitizm, fibroblast çoğalması ve kollajen lif artış ve bunun yanında ilacın kemik hücreleri üzerinde direkt bir etkisinin olduğu rapor edilmiştir(10, 13-17). Ayrıca, difenilhidantoin'in yalnız veya karbamazepin ile birlikte anemiye yol açtığı da bildirilmiştir (18,19).

Metilprednisolon sodyum hemisüksinat, ana maddesi hidrokortizon olan ve yeni geliştirilen bir glukokortikoidtir. Bunlar esas itibariyle adrenal korteks tarafından salgılanan kortizon ve aldosteron gibi hormonların kimyasal yolla sentezlenen, analoglardır.

Kortikosteroidler antiinflamatuvar, antiallerjik ve immunosuppresif özellikleri nedeniyle, 1940 tan beri tıp alanında kullanılmaktadırlar.

Glukokortikosteroidlerin hücrel fonksiyonlar üzerinde gösterdikleri stimulator ve inhibitör etkilerle değişik fizyopatolojik olayların kontrol mekanizmalarına iştirak ettikleri rapor edilmiştir (20,21).

Metilprednisolon sodyum hemisüksinat'ın ana maddesi olan hidrokortizonun lenfosit ve monosit sayısında önemli miktarda azalmalara ve bunların dolaşımdan çekilerek vücudun değişik kısımlarına göç etmelerine yol açtıkları rapor edilmiştir (22-25).

Biz bu çalışmayı, adı geçen ilaçların tek tek veya birbirleriyle olan etkileşimleri sonucu total lökosit, nötrofil ve lenfosit sayısında ne gibi değişikliklere yol açacağını tesbit amacıyla yaptık. Kullandığımız ilaçlardan difenilhidantoin'in folik asit absorpsiyonu, metilprednisolon sodyum-hemisüksinat'ın hücre membranı, lenfosit ve monosit, azatioprin'in ise kemik iliği üzerindeki etkisi, bizde yukarıda adı geçen hücrelerin sayısında bazı değişikliklerin olmasına yol açabileceği izlenimini uyandırdı ve çalışmamızın hareket noktasını oluşturdu.

MATERYAL VE METOD :

Bu çalışmada 30 adet Yeni Zelanda ırkı beyaz erkek tavşan denek olarak kullanıldı. Hayvanlar Ankara Tavukçuluk Araştırma Enstitüsünden sağlandı. Deneyde kullanılan tavşanlar 1 yaşında ve 2.050-3.780 kg. ağırlıktaydılar. Tavşanlar ayrı ayrı kafeslerde pelet yem, havuç, pancar, lahana, yonca, vb. doğal besinlerle beslendi. Deneyde kullanılan Azatioprin, metilprednolon sodyum hemisüsinat ve difenilhidantoin sodyum eczarelerden satın alındı. Difenilhidantoin sodyum tatbik edilen. 1. grup hayvanlara difenilhidantoin sodyum saf suda çözündürüldükten sonra 2 mg/kg/gün olmak üzere ağızdan enjektör vasıtasıyla verildi. 2. gruba 1 mg/kg/gün metilprednisolon sodyum hemisüsinat intramüsküler olarak ve azatioprin saf suda çözündürüldükten sonra 1 mg/kg/gün olarak ağızdan enjektörle uygulandı. 3. gruba her üç ilaç birden 1. ve 2. grupta sözü edildiği gibi tatbik edildi. Deneyde kullanılan hayvanlar 3 deney ve bir kontrol grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Deney grupları 8'er, kontrol grubu ise 6 tavşandan oluşturuldu. Deneme ve kontrol gruplarında deneyin başında ve 15'er gün ara ile defa kan alındı. Kan kulak veninden gerekli steril şartlar sağlandıktan sonra intravenöz girilerek elde edildi.

Alınan kan örneklerinden kan metodu ile yayma preparatlar yapıldı (26). Hazırlanan preparatlar Tanyer(26)'e göre incelendi ve lökosit formülleri yapıldı.

Veriler, kontrol ve deney grupları 15 gün de bir alınan örneklerdeki değişimler ve ilaçların zamana bağlı etkileri esas olmak üzere Sokal ve Rohlf (27)'e göre çift yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Aşırı derecede büyük veya küçük değerler veren hayvanlara ilişkin ölçümler analizlere dahil edilmedi. F değeri önemli çıkan denemelerde ortalamalar arasındaki farklar L.S.D. ile test edildi. Deneme gruplarında zamanla total lökosit, nötrofil ve lenfosit miktarlarındaki değişimler arasında regresyon doğruları çizildi. Regresyon analizlerinde veriler başlangıç değerlerine göre kodlandı ve her bir ölçüm döneminde deney gruplarının ortalamaları kullanıldı. Regresyon kat sayıları Sokal ve Rohlf'e (27) göre Texas Instruments'ın programlanabilen hesap makinası ile hesaplandı.

BULGULAR :

Deneme süresince ölçümlerden elde edilen total lökosit, nötrofil ve lenfosit değerlerine uygulanan varyans analizine ilişkin sonuçlar tablo 1,2 ve 3'te gösterilmiştir.

Tablo 1. den anlaşılabileceği gibi total lökosit açısından varyansa kaynaklık eden parametreler arasında hem deneme grupları hem ölçümlerarası hem de interaksiyon bakımından önemli farklar vardır.

Tablo 2. den anlaşılabileceği üzere nötrofil açısından varyansa kaynaklık eden parametreler arasında hem deneme grupları hem ölçümlerarası hem de interaksiyon bakımından önemli farklar bulunmaktadır.

Tablo 1: Total lökosit için çift yönlü varyans analiz sonuçları

Kaynak	S.D.	K.T.	O.K.T.	F
Alt gruplar	27	21,4517	0,7945	9,956+++
Deneme	3	3,8793	1,2931	16,204+++
Ölçümlerarası	6	11,9176	1,9863	24,890+++
İnteraksiyon	18	5,6548	0,3142	3,937+++
Hata	140	11,1738	0,0798	
Toplam	167	32,6255		

Tablo 2, Nötrofil için çift yönlü varyans analiz sonuçları

Kaynak	S.D.	K.T.	O.K.T.	F
Alt gruplar	27	29,3402	1,0866	6,376+++
Deneme	3	6,2837	2,0943	12,290+++
Ölçümlerarası	6	4,0930	0,6821	4,002+++
İnteraksiyon	18	18,9635	1,0535	6,182+++
Hata	140	23,8665	0,1704	
Toplam	167	53,2067		

Tablo 3: Lenfosit için çift yönlü varyans analiz sonuçları.

Kaynak	S.D.	K.T.	O.K.T.	F
Alt gruplar	27	36,4929	1,3516	4,4156+++
Deneme	3	10,7831	3,5944	11,7426+++
Ölçümlerarası	6	14,6001	2,4334	7,9497+++
İnteraksiyon	18	10,1097	0,5617	1,8350+++
Hata	140	42,8598	0,3001	
Toplam	167	79,3527		

Keza tablo 3. de görüldüğü gibi lenfosit açısından varyansa kaynaklık eden parametreler arasında aynı şekilde hem deneme grupları hem ölçümlerarası hem de interaksiyon bakımından önemlil farklar vardır.

Her üç tablodan anlaşılan odur ki, varyans analiz sonuçları total lökosit, nötrofil ve lenfositlerde varyansa kaynaklık eden parametreler yönünden hem deneme grupları hem ölçümlerarası hem de interaksiyon bakımından önemli farklar bulun maktadır.

Ayrıca, çalışma süresince elde edilen değerlerden kontrol ve deneme grupları için total lökosit, nötrofil ve lenfositlerin ortalama değerleri, standart hataları ve değişim sınırı aralıkları, sırayla tablo 4, 5 ve 6'da gösterilmiştir.

Tablo 4: Ölçüm dönemlerinde alt grupların total lökosit sayıları, standart hataları ve grupların genel ortalaması ve değişim sınır aralıkları (Total lökosit mil/mm³)

	Başlangıç	I	II	III	IV	V	VI	Grup ortalaması ve değişim sınır aralığı
Kontrol	4700,00 ± 393,81	4433,33 ± 452,70	10150,00 ± 1063,65	6183,33 ± 574,70	8000,00 ± 492,53	7616,66 ± 875,17	5880,00 ± 148,37	6630,47 (4433,33-10150,00)
1. Grup	5950,00 ± 492,28	4487,50 ± 380,12	9224,50 ± 630,32	4928,57 ± 131,86	8214,28 ± 667,73	7400,00 ± 542,10	6657,14 ± 419,43	6694,57 (4487,50-9224,50)
2. Grup	5700,00 ± 443,70	3962,50 ± 216,19	8971,42 ± 796,79	5714,28 ± 350,64	7557,14 ± 552,28	8233,33 ± 667,24	6560,00 ± 614,28	6671,23 (3962,50-8971, 42)
3. Grup	6437,50 ± 536,82	4275,00 ± 296,15	6912,50 ± 473,17	5012,50 ± 469,58	8087,50 ± 591,01	5512,50 ± 435,44	6350,00 ± 465,06	6083,92 (4275,00-8087,50)

L.S.D. değerleri; L.S.D. (5), 0.10=1544,59, L.S.D. (5), 0.05=1970.79, L.S.D. (5), 0.01 3090.71

Tablo 5 Ölçüm dönemlerinde alt grupların ortalama nötrofil sayıları standart hataları ve grupların genel ortalaması ve değişim sınırı aralıkları (Nötrofil mil/mm³)

	Başlangıç	I	II	III	IV	V	VI	Grup ortalaması ve değişim sınırı aralığı
Kontrol	3185,00 ± 279,24	2888,66 ± 282,53	5779,66 ± 746,61	3431,33 ± 441,09	4300,66 ± 441,61	3301,66 ± 432,77	1738,00 ± 115,99	3517,85 (1738,00-5779,66)
1. Grup	2794,75 ± 304,15	2441,87 ± 429,79	6493,00 ± 571,44	3198,85 ± 256,05	3957,71 ± 653,61	4204,20 ± 681,41	2734,28 ± 322,91	3688,96 (2441,87-6493,00)
2. Grup	3293,00 ± 358,47	2169,987 ± 278,05	6314,57 ± 570,04	4120,00 ± 245,67	4354,00 ± 380,86	5956,00 ± 635,36	4573,33 ± 651,87	4397,29 (2169,87-6314,57)
3. Grup	4097,87 ± 368,14	2329,00 ± 304,43	4709,25 ± 546,67	3464,75 ± 270,86	2937,00 ± 590,56	3204,75 ± 418,80	4181,50 ± 334,00	3568,58 (2329,00-4709,25)

L.S.D. Değerleri; L.S.D. (5), 0.10 = 1342,12, L.S.D. (4), 0.05 = 1712,45, L.S.D. (5), 0.01 = 2635,57

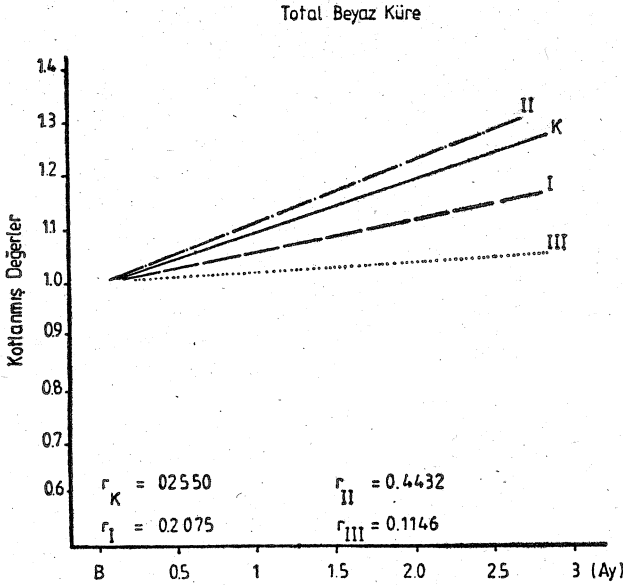
Tablo 6: Ölçüm dönemlerinde alt grupların ortalama lenfosit sayıları, standart hataları ve grupların genel ortalaması ve değişim sınırı aralıkları (Lenfosit mil/mm³)

	Başlangıç	I	II	III	IV	V	VI	Grup ortalaması ve değişim sınırı aralığı
Kontrol	1892,00 ± 190,50	1555,33 ± 207,41	4126,33 ± 500,79	2569,66 ± 263,41	3749,33 ± 368,32	4316,66 ± 817,45	3837,00 ± 291,22	3149,47 (1555,33-4316,66)
1. Grup	2809,00 ± 385,01	1988,25 ± 335,27	2849,50 ± 142,39	1623,42 ± 163,44	4177,71 ± 473,12	3148,57 ± 206,52	3887,42 ± 386,83	2926,26 (1988,25-4177,71)
2. Grup	2078,50 ± 320,11	1611,00 ± 280,02	2578,85 ± 312,80	1542,85 ± 201,04	2979,71 ± 714,59	2252,00 ± 322,08	1926,40 ± 249,75	2183,47 (1542,85-2979,71)
3. Grup	2123,37 ± 223,60	1765,37 ± 296,93	2131,00 ± 219,93	1471,00 ± 213,40	5130,75 ± 642,58	2183,25 ± 265,47	2099,00 ± 430,08	2414,82 (1471,00-5130,75)

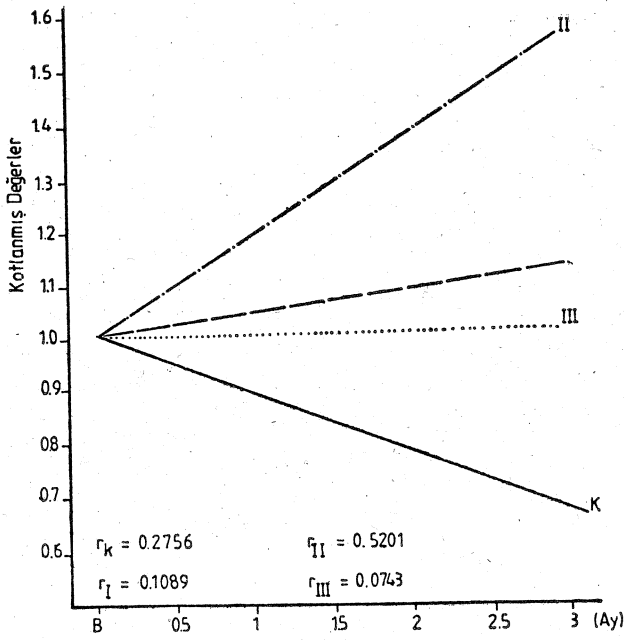
L.S.D. değerleri ; L.S.D. (5), 0.10=1217.77, L.S.D. (5), 0.05=1553.79, L.S.D.(5), 0.01=2436,75

İlaçların zaman ve gruplar arasındaki etkilerini incelemek amacı regresyon doğruları çizilmiş ve bunlar şekil 1,2 ve 3'te gösterilmiştir. Buna göre total lökositte kontrol, 1. ve 2. gruplarda pozitif yönde bir değişme olmasına karşılık 3. grupta başlangıca göre önemli bir değişme görülmemektedir.

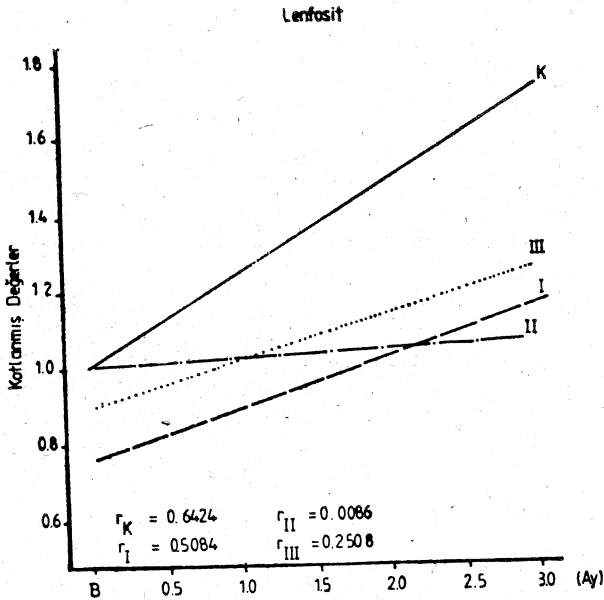
Nötrofillerde 1. ve 2. grupta pozitif yönde değişiklik olmuş, 3. grup bu değişikliği göstermemiş, buna karşılık kontrolde negatif bir değişme tesbit edilmiştir. Lenfosit değerlerinde ise kontrolle, 1. ve 3. grupta pozitif bir değişmeye karşılık, 2. grupta başlangıca göre bir değişme gözlenmemiştir.



Şekil-1: Deneme süresince total beyaz küre sayısında başlangıca göre olan değişim.



Şekil-2: Deneme süresince nötrofil sayısında başlangıca göre olan değişim.



Şekil-3: Deneme süresince lenfosit sayısında başlangıca göre olan değişim.

TARTIŞMA :

Bireylerin kan veya kan yapıcı organları hakkında önemli ipuçları vermeleri nedeniyle akyuvar, alyuvar trombosit, hemoglobin ve hematokrit miktarlarının bilinmesi önemlidir.

Bizim çalışmamızda lökositlerin ortalama miktarı 6532, 55 mil/mm³, değişim sınırı aralığı 3962, 50 mil/mm³-10150,00 mil/mm³ dır. Elde ettiğimiz bu ortalama miktar Erkel ve arkadaşlarının (28) yerli tavşanlarda lökosit miktarını tesbit etmek amacı ile yaptıkları çalışmadan elde ettikleri verilerden ve yine Erkel ve arkadaşlarının(28) diğer araştırmacıların çalışmalarından rapor ettikleri sonuçlardan farklıdır ve bu fark istatistiksel olarak önemlidir (Tablo)1 ve 4).

Ortalama lökosit miktarı ile değişim sınırı aralığının geniş bir dağılım gösterdiği ve ortalama lökosit miktarının tavşan ırklarına bağlı olarak değiştiği literatürde kaydedilmektedir. Hatta aynı ırk içinde bile ortalama lökosit miktarının değiştiği de bildirilmektedir (28). Nitekim çalışmamızdan elde edilen sonuçlar Erkel ve arkadaşlarının (28) site ettikleri görüşe uygunluk göstermektedir. Şöyleki; aynı ırktan denekler kullanmamıza karşın deney ve kontrol grubunda farklı ortalama lökosit miktarları tesbit edilmiş ve değişim sınırı aralığının başlangıç değeri diğerlerine göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum kullanılan ilaçların irteraksiyonun doğal bir sonucu olsa gerektir..

Difenilhidantoin verilen 1. grup hayvanlarda zamana bağlı olarak total lökosit, nötrofil ve lenfositlerin miktarında meydana gelen değişmelerin regresyon doğruları çizildiğinde total lökosit, nötrofil ve lenfositlerin başlangıça göre pozitif yönde bir değişme gösterdiği anlaşılr (Şekil 1, 2 ve 3). Bu tür değişmelerini kullandığımız ilacın etki mekanizmasıyla ilişkili olduğu kanatındeyiz. Şöyleki; Gerson ve arkadaşlarına göre (19) difenilhidantoin aren okside metabolize olmakta ve muhtemelen çeşitli yollarla hücrenin makro moleküllerine kovalent bağlarla bağlanmaktadır. Bu bağlanma kemik iliği ve dolaylı olarak stem hücrelerinin zehirlenmesine yol açmaktadır. Ayrıca, difenilhidantoin'in insanlarda doz ve zamana bağlı olarak, mitotik siklus içindeki lenfositlere timidin, üridin ve lösinin girişini inhibe ettiği gibi fitohemaglutinin stimule ettiği lenfositlerde DNA sentezinin inhibisyonuna ve yüksek konsantrasyonda RNA ve protein sentezinin de inhibisyonuna yol açtığı rapor edilmiştir (29). MackKinney ve arkadaşları (29) bir çok araştırıcıya dayanarak difenilhidantoinin sıçan lenfrodülü lenfositlerinde büzülmelere ve fitohemaglutinin stimule ettiği periferel lenfositlerde DNA sentezinin inhibisyonuna yol açtığını ve kandaki difenilhidantoin seviyesi ile mutlak lenfosit sayısı arasında anlamlı bir negatif ilişkinin varlığını belirtmektedirler. Fakat diğer kan hücreleri ile senzer bir ilişki bulunamamıştır. MacKinney ve arkadaşlarının (29) site ettikleri bulgularla bizim nötrofil, lenfosit ve total lökosit ile ilgili bulgularımız arasındaki fark, kullanılan ilaçların kombinasyonunu dozu ve kullanım süresinden kaynaklanmış olmalıdır.

Metilprednisolon sodyum hemisüksinat ve azathioprin verilen 2. grup hayvanlarda total lökosit, lenfosit ve nötrofillerin miktarlarında meydana gelen değişikliklerin regresyon doğruları çizil iğinde total lökosit ve nötrofillerin başlangıca göre bir artış gösterdiği, lenfositlerde ise bir değişikliğin olmadığı anlaşılmaktadır (Şekil 1,2 ve 3). Bu grup hayvanlar için elde ettiğimiz sonuçlar çeşitli araştırmacıların bu konuda elde ettikleri bulgularla benzerlik göstermektedir(30-32). Glukokortikoidlerin lökosit sayısı ve çeşitleri üzerindeki etkisinin, glukokortikoidle birlikte kullanılan ilaçların kombinasyon, doz ve zamana bağlı olduğu rapor edilmiştir (33). Kortikosteroidlerin yetişkin insanlarda, çocuklarda ve kortikosteroidlere duyarlı sıçan ve fare gibi hayvanlarda lenfosit subpopulasyonları üzerinde farklı ölçüde de olsa derin bir etkiye sahip olduğu ve gecici bir lenfositopeniye sebep olduğu rapor edilmiştir (22-25). Öte yandan Claman ve arkadaşları (35) yetişkin insan lenfositlerinin, Claman, (34), Fawci ve arkadaşları (31) ve Fleet (33) tavşan lenfositlerinin kortikosteroidlere karşı duyarlı olan sıçan ve fare lenfositlerinden daha dayanıklı olduğunu ve kortikosteroidlerin canlılar üzerindeki etkilerinin canlının türüne ve yaşına göre değiştiğini rapor etmektedirler.

Kortikosteroidlerin total lokosit sayısında bir artışa, buna karşılık basofil ve eosinofillerin sayısında gecici olarak önemli azalmalara yol açtığı, çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (36-38). Bizim çalışmamızda metilprednisolon ve azotioprin verilen 2. grup hayvanlardan elde edilen bulgular yukarıda kaydedilen literatüre (31,36-38) uygunluk göstermektedir. Şöyleki; 2. deney grubumuzda hem total lökosit hem de nötrofillerde başlangıç durumuna göre pozitif yönde bir değişme gözlenmekte, buna karşılık lenfositlerin sayısında başlangıca göre önemli bir değişme gözlenmemektedir.

Çalışmada kullanılan ilaçlardan azotioprin'in kan hücreleri ve bunları yapan organlar üzerindeki etkisi çeşitli araştırmacılar tarafından çalışılmış, bunlardan DeWitte ve arkadaşları (32) ilacın kemik iliği üzerinde toksik bir etki gösterdiğini ve bu etkinin irreversibl olduğunu, ayrıca lenfoid hipoplasiye yol açtığını kaydetmişlerdir. Ayrıca, azotioprin'in kemik iliği üzerindeki supressiona bağlı olarak lökopeniye ve özellikle granulositopeniye, daha az ölçüde de pansitopeniye yol açtığı rapor edilmiştir (4).

Cummungham ve arkadaşları (5) tarafından yapılan bir çalışmada azatioprin'in lenfosit ve eosinofillerin sayısında bir artışa yol açmadığı kaybedilmiştir. Öte yandan, ilacın kemik iliğindeki öncü hücreleri etkilemesinin bir sonucu olarak anemi ve nötropeni oluşturduğu da kaydedilmiştir(1). Maddocks ve arkadaşlarının (1) birçok araştırmacıya atfen belirttikleri gibi nötropeni azatioprin'in aktif metabolitleri olan 6-merkap topurin ve 6-thioguanin ile ilişkilidir.

Çalışmamızda her üç ilacın birlikte verildiği 3. deney grubumuzda total lökosit ve nötrofillerin miktarında başlangıca göre önemli bir değişme kaydedilmemesine karşılık, lenfositlerde pozitif yönde bir değişme görülmektedir(Şekil 1,2, ve 3).

Ayrıca, tablo 1,2, ve 3'te gösterilen sonuçlar, kullanılan ilaçların bir interaksyonu olabileceği gibi, ilaçların dozu ve uygulama süresinden de kaynaklanabilir. Ayrıca, sonuçlar üzerinde deneklerin yaşının da etkili olması çok muhtemeldir(35).

Elde ettiğimiz bulgular, ancak kullandığımız ilaçların etki mekanizmaları ile sinerjistik ve antagonist etkileri göz önünde tutulduğunda anlam kazanır. Kullanılan ilaçların etki mekanizmaları ve etkili olduğu organlar üzerindeki etki süreleri birbirinden farklı olduğu için değişik sonuçların gözlenmesi normaldir (23-24). Örneğin, birçok araştırmacı glukokortikoidlerin, verildikten 6 saat sonra maksimum etkinlik kazandıklarını ve lenfositlerin bu süre içinde dolaşımdan çekilerek vücudun çeşitli kısımlarına geçtiğini kaydetmektedirler(22-25), Bu nedenle elde edilen sonuçlarda, ilaçların verilmesi ve hayvalardan kan örneklerinin alınması arasındaki süreç de etkili olmuş olabilir. Ayrıca, kullandığımız ilaçlar ya DNA, RNA ve protein sentezini inhibe ederek, ya kemik iliği stem hücreleri ve öncü hücreler üzerine toksik etki yaparak, ya da canlı türüne bağlı olarak lizis veya ilaca tepki şeklinde belirli lökosit çeşitlerinin dolaşımdan çekilerek kemik iliği, lenf nodülü ve timus gibi lenfoid organlara göç etmesine yol açarlar(22-25), 31, 32).

SONUÇ :

Kullandığımız ilaçların farmakolojik ve toksik etkilerinin daha iyi anlaşılması, kanaatimize göre bir yandan kemik iliği aspirasyonu ve periferik yayma preparatlarının değerlendirilmesini öte yandan DNA, RNA ve protein sentezinin kantitatif ölçümlerinin yapılmasını gerektirmektedir.

SUMMARY :

EFFECTS OF AZATHIOPRINE, METHYLPREDNISOLONE SODIUM HEMI SUCCINATE AND DIPHENYLHYDANTOIN SODIUM ON SOME HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN RABBITS (EFFECTS ON TOTAL LEUCOCYTE, NEUTREPHIL AND LYMPHOCYTE COUNTS)

In this study, New Zealand starin, 30 white male rabbits have been utilized. The animals were divided into four, one control and 3 experimental groups. The first group was given 2 mg/kg/day diphenylhydantoin sodium, the second group was given 1 mg/kg/day methylprednisolone sodiumhemi succinate and 1 mg/kg/day azathioprine, and third group was administred with all the drugs as aspectied for the first andsecond groups.

The data was analyzed with two-way ANOVA and regression aralisis. the total leucocyte, neutrophil and lymphocytevalues were found to differ significantly among treatments, measurment (time) and interactions. Nevertheless, the total

leucocyte and neutrophil values in the first and second experimental groups were increasing in time. Those values in the third group did not change significantly comparing to the starting values.

On the other hand, lymphocytes showed an increase in the first and third groups in time, but no significant change was observed in the second group.

According to these findings, the possible modes of action of these drugs have been discussed.

KAYNAKLAR

- 1- Maddocks, J.L., Lennard, L., Ainess J., Amos, R., Thomas, R.M.: Azathioprine and severe Bone Marrow Depression, *The Lancet*, 156, January 18, 1986.
- 2- Theodor, E., Niv, Y., Bat, L.: Imuran in The Treatment of Ulcerative Colitis, *American Journal Gastroenterology*, Vol: 76, No, 3, 262-266, 1981.
- 3- Biggar, W.D. Crawford, L.(Cardella, C., Bear, R.A., Gladman, D., Reynolds, W.J. : Malakoplakia and Immunosuppressive Therapy, *Am. J. Pathol.*, 119: 5-11, 1985.
- 4- Bacon, B.R., Treuhaft, W.H.: Azathioprine-Induced pancytopenia, *Arch Inter Med.*, 141: 223-226, 1981.
- 5- Cunningham, T., Barraclough, D., Muirden, K.: Azathioprine-Induced Shock, *British Medical Journal.*, 283: 824 1981.
- 6- Keystune E.C., Schabas, R.: Hypotension with Oliguria: A Side-Effect of Azathoprine, *Arthritis Rheum.*, 24 (11): 1453-1454, 1981.
- 7- Cohen, s.M., Erturk, E., Skibba, J.L., Bryar, G.T.: Azathipoprine Induction of Lyphomas and Squamous Cell Carcinomas In Rats, *Cancer Research.*, 43: 2768-2772, 1983.
- 8- Vismans, J.J., Briet, E., Meijer, K., et al.: Azathioprine and Subacute myelocytic leukemia, *Acta Med Scand.*, 207: 315-319, 1980.
- 9- Wanders, J., Wattendorf, A.R., Entz, L.J., et al.: Chronic myeloid leukemia ih Myasthenia gravis after Long-term Treatment With 6-mercaptopurine, *Acta Med Scand.*, 210-235-238, 1981.
- 10- Hanson, J.W., Myrianthoplulos, N.C., Sedgwick-Harvey, M.A., Smith, D.W.: Risks to The Offespring of Women Treated with Hydantoin Anticonvulsants with Emphasis on The Fetal Hydantoin Syndrome, *J. Pediatrics.*, 89: 662-668, 1976.

- 11- Bardana, E.J., Gabourel, J. Dr., Davies, G.H., Craig, S.: Effects of phenytoin on Man's Immunity, *The American Journal of Medicine.*, 74: 289-296, 1983.
- 12- Guerra, I., Celine, Fawcette IV. William, A., Redmon, A.H., Lawrence E.C., Rosenblatt, H.M., and Shearer, W.T.: Permanent Intrinsic B cell Immundeficiency, *J. Allergy Clin Immunol.*, 77 (4): 603-607, 1986.
- 13- Hanson, J.W., Smith, D.W.: The Fetal Hydantoin Syndrome, *J. Pediatrics.*, 87-285-290, 1975.
- 14- Hahn, T.J., Birge, S.J., Scharp, C.R., and Avioli, L.H.: Phenobarbital-Induced Alterations in Vitamin D Metabolism, *J. Clin Invest.*, 51: 741-748, 1972.
- 15- Hahn, T.J., Scharp, C.R., Richardson, C.A., Halstead, L.R., Kahn, A.J., and Teitelbaum, S.L.: Interaction of Diphenylhydantoin (phenytoin) and phenobarbital with Hormonal Medication of Fetal Rat Bone Resorption in Vitro, *J. Clin. Invest.*, 62, 406-414, 1978.
- 16- Angelopoulos, A.P.: Diphenylhydantoin Gingival Hyperplasia, *J. CanDent. Assoc.* 41: 103-106, 1975.
- 17- Oikarinen, J.: The Bone Inductive Capacity of Devalcified Bone Matrix Modified by Diphenylhydantoin, *Acta. Orthop. Scand.*, 52:505-511, 1981.
- 18- Dessypris, E.N., Redline, S., Harris, J.W., Krantz, S.B.: D phenylhydantoin-Induced Pure Red Cell Aplasia, *Blood.*, 65 (4): 788-794, 1985.
- 19- Gerson, W.T., Fine, D.G., Spielberg, S.P., and Sensenbrenner, L.L.: Anti-convulsant-Induced Aplastic Anemia, *Blood.*, 61 (5): 889-893, 1983.
- 20- Baxter, J.D.: Glucocorticoid Hormone Action, *Pharmacol Therap* B2, 605-659, 1976.
- 21- Thompson, E.B., and Lippman, M.E: Mechanism of Action of Glucocorticoids, *Metaxolism.*, 23: 159-202, 1974.
- 22- Fauci, A.S., and Dale, D.C.: The Effect of Hydrocortisone on The Kinetics of Normal Human Lymphocytes, *Zlood.*, 46 (2): 235-243, 1975.
- 23- Yu, D.T.Y., Clements, P.J., Paulus, H.E., Peter, J.B., Levy, J., and Barnett, E.V.: Human Lymphocyte Subpopulations: Effect of Corticosteroids, *J. Clin Invest.*, 53: 565-571, 1974.
- 24- Fauci, A.S., and Dale, D.C., The Effect of In Vivo Hydrocortisone on subpopulations of human lymphocytes, *J. Clin. Invest.*, 53: 240-246, 1974.
- 25- Fan, P.T., Yu, D.T.Y., Clements, P.J., Fowlston, S., Eisman, J., and Bluestone, R.: Effect of Corticosteroids on The Human Immune Response. Comparison of One and Three Daily 1 grm Intravenous Pulses of Methylprednisolone, *J. Lab. Clin. Med.*, 91: 625-634, 1978.

- 26- Tanyer, G.: *Hematoloji ve Laboratuvar*, Ankara, Ayyıldız Matbaası A.Ş., pp 130-131, 141, 1985.
- 27- Sokal, R.R., Rohlf, J.J.: *Introduction to Biostatistics*, San Francisco, W.H. Freeman and Company, pp 185- 224, 1973.
- 28- Erkol, M., Konuk, T.: Tavşanlarda Hematolojik Araştırmalar, A.Ü. Veteriner Fak. Dergi., 10: 143-157, 1963.
- 29-MacKinney, A.A., and Vyas, R.: Dipehylyhdantoin-Induced Inhibition of nucleic Acid synthesis in Cultured Human Lymphocytes (36722), *P.S.E.B.M.* 141: 89-92, 1972.
- 30- Winter, J.H., Legge, J.S.: Acute Tuberculous lymphadenopathy in An Immunosuppressed patient, *British Medical Journal.*, 286:36-37, 1983.
- 31- Fauci, A.S. Dale, D.C., and Balow, J.E.: Glucocorticosteroid Therapy: Mechanism of Action and Clinical Considerations, *Annals of Internal Medicine.* 84: 304-315, 1976.
- 32- Dewitte, D.B., Buick, M.K., Cyran, S.E., and Maisels, M.J.: Neonatal Pancytopenia and Severe Combined Immunodeficiency Associated with Antenatal Administration of Azathioprine and Prednisone, *J. Pediatrics.* 105: 625-628, 1984.
- 33- Fleet, S.: Agranulocytosis, Procainomide, and Phenytoin, *Annals of Internal Medicine.*, 100:616-617, 1984.
- 34- Claman, H.N.: Corticosteroids and Lymphoid Cells. *N. Eng. J. Med.* 287: 388-397, 1972.
- 35- Claman, H.N., Moorhead, J.W., and Benner, W.H.: Corticosteroids and Lymphoid Cells in Vitro: I. Hydrocortisone lysis of Human, Guinea pig and Mouse Thymus Cells, *J. Lab. Clin. Med.*, 78: 499-507, 1971.
- 36- Dunskey, E.H., Zweiman, B., Fischler, E., and Levy, D.A.: Early Effects of Corticosteroids on Basophils, Leukocyte Histamine, and Tissue Histamine *J. Allergy Clinl. Immunol.*, 63 (6): 426-432, 1979.
- 37; Biship, C.R., Athens, J.W., Boggs, D.R., Warner, H.R., Cartwright, G.E., and Wintrobe, M.: Leukokinetic Studies XIII: A Non-Steady State Kinetic Evaluation of The Mechanism of Cortisone Induced Granulocytosis, *J. Clin. Invest.*, 47: 249-260, 1968.
- 38- Chai, H., Gilbert, A.: Effect of Alternate Day Prednisone on The White Blood Count in Children with Chronic Asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.* 51: 65-70, 1973.