

## Omeprazol Nötrofil Lökosit Fonksiyonlarını Etkiler mi?

### Does Omeprazole Effect Leucocyte Functions?

Dr.Ahmet ÇOKER\*, Dr.Işıl ÇOKER\*\*, Dr.Murat KAPKAÇ\*,  
Dr.Mustafa KORKUT\*, Dr.Adem GÜLER\*, Dr.Özdemir YARARBAŞ\*,

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,

\* Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

\*\*SSK Tepecik Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı,  
İZMİR

**ÖZET:** Bu çalışmada; normal sağlıklı tavşan grubu, deneysel sepsis oluşturulmuş tavşan grubu, sepsis oluşturularak omeprazol verilen tavşan grubu olmak üzere 3 grup tavşanda, lökositlerin adezyon ve kemotaksis fonksiyonları araştırılmıştır.

Lökositlerin adezyon ve kemotaksis fonksiyonlarının ölçümü *in vitro* metodlarla yapılmıştır. Sepsis oluşturularak intravenöz omeprazol verilen grupta diğer iki gruba göre lökosit kemotaksisinin anlamlı derecede inhibe olduğu saptanmıştır. Lökositlerin adezyon fonksiyonunda ise inhibisyon ortaya çıkmamıştır. Çalışmanın sonucunda H+/K+ATPaz enziminin fonksiyonunun mide pariyetal hücreleri ile sınırlı olmayıp lökosit membranlarında da bulunabileceği ve bu sistemi baskılayan ajanların lökosit fonksiyonlarına olumsuz etki yapabileceği sonucuna varılmıştır. Klinik uygulama için parenteral omeprazol tedavisinde, enfeksiyona eğilimin artıp artmadığının randomize çift kör klinik çalışmalarla araştırılması gerekir.

**Anahtar Kelimeler:** Omeprazol, Ülser, Peptik ülser, Kemotaktik faktörler, Lenfosit

**SUMMARY:** In this study, *in vitro* adhesion and chemotaxis of leucocytes have been searched in rabbits. Animals were divided in to three groups as control, sepsis and sepsis plus omeprazol. Chemotaxis was inhibited in the last group significantly but differences between adhesion percentages were nonsignificant. As a result H/K ATPase enzyme system has not only been seen in gastric parietal cells, but also in neutrophiles, and omeprazol might effect neutrophile leucocyte functions. That observation needs to be supported by randomised and double blind clinical trials.

**Key Words:** Omeprazol, Ulcer, Peptic ulcer, Chemotactic factors, Lymphocyte subsets

YAZIŞMA ADRESİ: Dr.Ahmet ÇOKER

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bornova 35100, İZMİR

Omeprazol mide asid salgısını inhibe eden ilaç grubunun içinde kullanıma yeni girmiş bir ilaçtır. Omeprazolün bulunuşu ile mide asit sekresyon mekanizması, gastrointestinal sistem tümörlerinin genetik ilişkisi, peptik ülser grubu hastalıklarda yeni tedaviler gibi ve bir çok konuda yeni araştırmaların başlamasına neden olmuştur. Son yıllarda omeprazolün sıçanlarda hipergastrinemiye bağlı karsinoid tümörlere neden olduğu bildirildikten sonra bu araştırmalar daha da artmıştır.<sup>7</sup> Tüm araştırmalara rağmen ABD'de omeprazol kullanımı FDA tarafından sadece reflü özefajit ve Zollinger-Ellison sendromu ile sınırlandırılmıştır. Son zamanlarda yapılan yayınlarda omeprazolün düşük pH oluşturabilen nötrofilleri de etkileyip onların fonksiyonlarını bozabileceği bildirilmektedir.<sup>9,17,18</sup>

Akut inflamatuvar yanıtta lökosit yanıtı çok hücreli bir sistem sonucudur. Buradaki en önemli elemanlar ise, hücrelerin damar duvarına yapışmaları, doku aralarına geçişi ve olay yerindeki hücrelerden salınan maddeler uyarınca lökositlerin migrasyon ve fagositoz özelliklerini göstermeleridir. Bu çalışmada da sepsis oluşturularak immün fonksiyonları stimule edilmiş tavşanlarda IV omeprazol uygulaması sonrasında iki önemli lökosit fonksiyonu olan kemotaksis ve adherens incelenmiş, kemotaksisin anlamlı ölçüde baskılandığı saptanmıştır.



## GEREÇ ve YÖNTEM

İntravenöz omeprazol verilen sepsisli tavşanlarda lökosit adherens ve kemotaksisinin araştırıldığı bu deneysel çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi Araştırma Laboratuvarında yapılmıştı. Deneysel çalışmada Yeni Zelanda cinsi tavşanlar kullanıldı. Bu tavşanların ağırlıkları 1800-2200 gr arasında değişmekteydi. Tavşanlar Deneysel Cerrahi Bilim Dalı'na bağlı hayvan yetiştirme bölümünden sağlandı.

Tavşanlarda anestezi için Ketamin Hidroklorür (Ketalar, Parke-Davies), dikiş materyali olarak USP 4/0 atravmatik siyah ipek, omeprazol olarak da i.v. formu Losec (Astra 40 mg flakon) kullanıldı.

Bu çalışmaya esas teşkil eden lökositlerin adezyon ve kemotaksis ölçümleri in vitro yöntemlerle S.S.K. Tepecik Hastanesi Biyokimya Doku Tipi ve Araştırma Laboratuvarında yapıldı.

Bu çalışma 3 grup tavşan üzerinde uygulandı:

- \* A-Normal sağlıklı tavşan grubu (n:6),
- \* B-Deneysel sepsis oluşturulan grup (no:9),
- \* C-Deneysel sepsis oluşturulduktan sonra omeprazol verilen grup (no:9).

Tavşanlar rastgele seçilmiş olup bir ön ayırma tabii tutulmadılar. A grubundaki bir tavşanın kanında lökosit teknik nedenlerden dolayı ayrıştırılmadığından, B grubundan 5 tavşanın kanında adezyon teknik nedenlerden dolayı çalışılmadığından, C grubunda ise 1 tavşandan kan alınmadan öldüğü için, bunlar çalışma dışında tutuldular.

Sonuçların istatistiksel analizi Mann-Whitney U testi ile yapıldı.

Deneyde kullanılan tavşanların immün sistemini uyarmak amacıyla sepsis oluşturuldu. Bunun için literatürde belirtilen apendiks radiksi bağlanarak akut apandisit modeli meydana getirildi. Bu modelin seçilmesinin nedeni tavşanlardaki apendiks büyüklüğü ve histolojik yapısının insan apendiksine benzemesidir. Apendiksi bağlanan tavşanlarda, 18 saat içinde spontan perforasyon (%71 dolayında) olduğu bildirilmektedir.<sup>14</sup>

Bir gece önceden aç bırakılan tavşanlarda operasyon öncesi anestezi için 100 mg/kg dozunda Ketamin Hidroklorür i.m. olarak uygulandı. Tavşanlar anestezi altında ayaklarından operasyon masasına tespit edildikten sonra karın üzerindeki tüyler traş edilerek temizlendiler. Karın cildi Polyvidon-İyot ile silindikten sonra yaklaşık 4 cm'lik median insizyon yapıldı. Karın katları geçildikten sonra eksplorasyonla apendiks bulundu. Apendiks radiksinden 4/0 ipekle bağlanarak oblitere edildi. Bağırsaklar karın içine yerleştirildikten sonra karın katları ve cilt 4/0 ipekle tek tek sütürler konarak kapatıldı.

Apendiks radiksi bağlanarak peritonit oluşturulan 18 tavşan rastgele seçilerek 2 gruba (B ve C) bölündü. Bir gruba (C grubu) kulak veninden 0.5 mg/kg dozunda omeprazol verildi. Omeprazol verilen ve verilmeyen gruplardan 10-12 saat sonra intrakardiyak ponksiyonla heparinize (20 Ü/ml) 10 ml kan örnekleri alındı. Ayrıca 6 tane normal sağlıklı tavşandan (A grubu) kan alındı. Elde edilen 10 ml'lik heparinize kan örneklerinde bu çalışmanın temelini oluşturan lökositlerin adherens ve kemotaksis fonksiyonları araştırıldı.

Adherens ölçümleri için Mac-Groger'in 1974 yılında tanımladığı yöntem kullanıldı. Yöntemin esası içinde naylon fibriller bulunan Pasteur pipetinden heparinize kanın filtre edilmesidir. Bu yöntemle lökosit adherens yüzdesi hesaplanabilir olmasına rağmen yöntem nötrofil adherens için nonspesifik olarak kabul edilmektedir.<sup>15</sup>

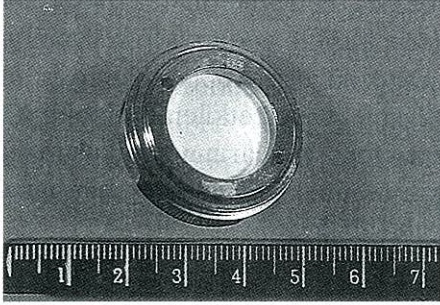
Deney hayvanlarından alınan heparinize kanda lökositler sayıldıktan sonra, 1 ml kan, içinde naylon fibriller bulunan Pasteur pipetine kondu. 10 dk. sonra altta toplanan filtrasyon materyalinde tekrar lökosit sayımı yapıldı ve lökosit adezyon yüzdesi:

Adezyon yüzdesi =  $100 \cdot \frac{\text{altta toplanan kandaki lökosit/ml} \times 10}{\text{orijinal lökosit kandaki/ml}}$   
formülü ile hesaplandı.

Kemotaksis için ise Boyden'in 1962 yılında tanımladığı yöntem kullanıldı. Bu yöntemin esası da membranla ikiye bölünmüş diskin üstüne izlenmiş lökosit süspansiyonu, altına ise kemotaktan [cazein, formil metyonil peptit, zym

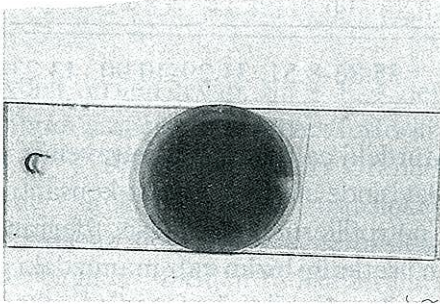


sonla aktive edilmiş serum (ZAS)] konulur. Bu işlem sonucunda lökositlerin membran filtrede ilerlemesi immersiyon mikroskopisi ile saptanır.<sup>15</sup>



RESİM 1: Kemotaksiste kullanılan Boyden Chamber kamerası

Lökosit kemotaksisini ölçmek için bu yöntemin birçok modifikasyonu bildirilmektedir.<sup>15,16</sup> Biz çalışmamızda kemoatraktan olan ZAS kullandık. Kullandığımız membran 5 m çapında olan porlar içermekte idi. Resim 1'de kullanılan kamera görülmektedir. Resim 2'de membran filtresinin lam üzerinde tespit edilip gram boyası boyandıktan sonraki durumu görülmektedir. Resim 3 ve 4'de ise immersiyon mikroskobu ile membrandan filtrede kemotaksise uğramış lökositler görülmektedir.

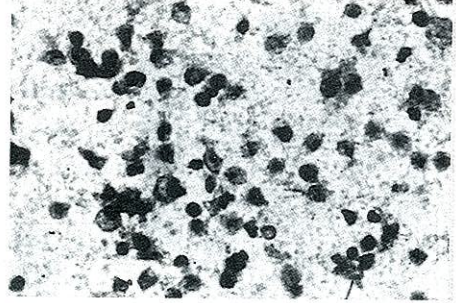


RESİM 2: Lam üzerine tespit edilerek gram boyanmış membran

## SONUÇLAR

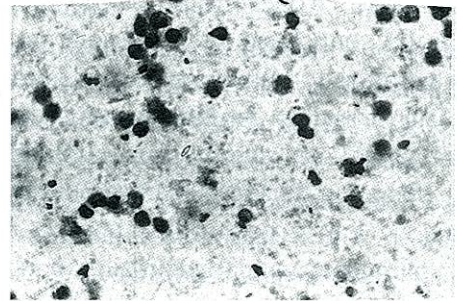
**Kemotaksis sonuçları:** Normal sağlıklı tavşanların oluşturduğu kontrol grubunda (grup A) en düşük kemotaksis değeri 28.88 iken en yüksek değer 48.37, ortalama değer 35.86 bulundu. Sepsisli grupta (grup B) ise, kemotaksis değerleri en düşük 31.29, en yüksek 54.70, ortalama kemotaksis 13.23 idi. Omeprazol verilen sepsisli grupta (grup C) en düşük, en yüksek ve ortalama kemotaksis değerleri sırasıyla 8.00, 17.60, 13.23 bulundu (Tablo 1).

**Adherens sonuçları:** Adherens ölçümlerinde ise A grubunda en düşük 18.47, en yüksek 88.17, ortalama 52.50, B grubunda en düşük 25.31, en yüksek 58.20, ortalama 41.42, C grubunda ise bu değerler sırasıyla 50.76, 80.27 ve 62.04 olarak bulundu (Tablo 2).



RESİM 3: Immersiyon mikroskobunda yoğun kemotaksis alanı

Sonuçların istatistiksel analizi Mann-Whitney U (for unpaired samples) testi ile yapıldı. İstatistiksel olarak bu metod ile anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  kabul edildi.  $\pm$  değerleri S.D. (standart deviasyon) şeklinde ifade edildi. C grubundaki artmış kemotaksis değerleri A ve B grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı.



RESİM 4: Immersiyon mikroskobunda azalmış kemotaksis örneği

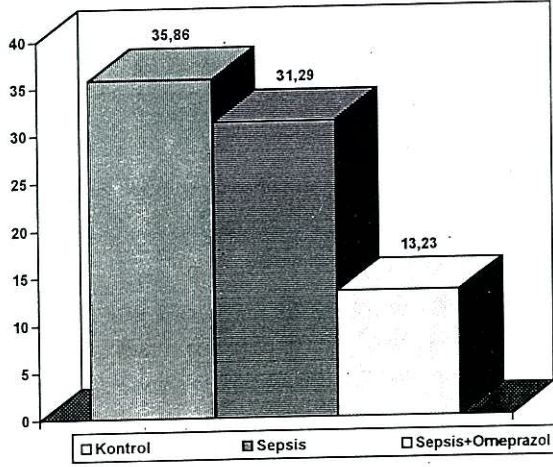
Grafik 1'de kontrol (A grubu), sepsis (B grubu), sepsis + omeprazol (C grubu) kemotaksis sonuçları dikey akstabar grafik şeklinde yüzde olarak ifade edilmiştir. Grafik 2'de üç gruptaki adherens yüzdeleri, kontrol grubunda (A grubu) %52.50, sepsis grubunda (B grubu) %41.42, sepsis + omeprazol grubunda (C grubu) ise %62.04 olarak gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Bu çalışma intravenöz omeprazol verilen sepsisli tavşanlarda, normal kontrol grubu ve sepsisli

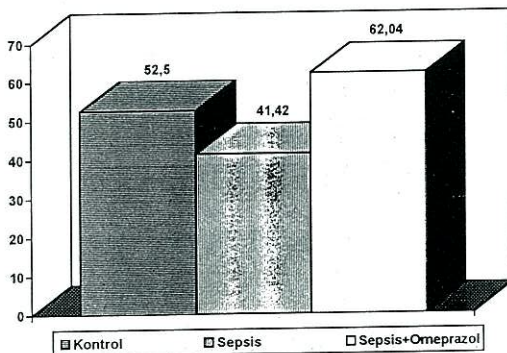


tavşan grubuna göre in vitro ölçülen lökosit kemotaksisinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde inhibe olduğunu göstermiştir. Adherens çalışmalarında beklenenin aksine omeprazolün adherensi anlamlı olmasa da arttırdığı bulunmuştur.



GRAFİK 1: Üç grup denekteki kemotaksis sonuçları

Fakat kontrol grubundaki en düşük (18.47) ve en yüksek (88.17) değerler arasındaki büyük fark kullanılan yöntemdeki teknik hatadan kaynaklanmış olabilir. Sepsis grubunda da kontrol grubuna göre artması gereken adherens artmamış azalmıştır. Adherensteki beklenenin aksine bulunan bu sonuçların kaynaklandığı muhtemel teknik hatalar; 1. kullanılan naylon fibril miktarının eşit olmaması (miktar arttıkça adherens artar)<sup>15</sup>, 2. lökosit sayımlarının yapıldığı hemokountr cihazının tavşan lökositleri için uygun olmaması, 3. kan örneklerinin alınması ile ölçümün yapılması arasında geçen zaman aralıklarının eşitsizliği nedeniyle canlı lökosit oranlarının farklı olmasına (bilindiği gibi ölü hücreler adherens göstermezler)<sup>15</sup> bağlı olabilir. Ya da, denek sayısının istatistik yapabilmek için geçerli olan minimum sayıda olması, buna bağlı olarak da  $\pm$  S.D. değerlerinin büyüklüğü yanıltıcı olabilir.



GRAFİK 2: Deneklerde adherens yüzdeleri

Başka bir istatistik yöntemde adezyon sonuçları anlamlı olabilir, ancak standardize edilmiş bir çalışmada kullanılabilir en uygun test bu çalışmada kullanılmaya çalışılmıştır. Ayrıca, bizim çalışmamızda nötrofillerin tek başlarına değil, lökositlerle birlikte adezyon fonksiyonu incelenmiştir. Diğer lökosit grupları (lenfosit, monosit, eosinofil gibi) sonucu etkilemiş olabilir. Öte yandan lökosit fonksiyonlarının genel olarak incelenmesi, çalışmanın klinik uygulanabilirliğine katkı da bulunabilir.

TABLO 1: Kemotaksis sonuçları

Tavşan	A grubu n:5	B grubu n:9	C grubu n:8
1	31.66	23.00	17.60
2	29.44	29.00	12.70
3	41.00	42.50	14.40
4	28.88	28.20	12.30
5	48.37	22.00	8.70
6		33.80	13.10
7		24.00	12.38
8		24.40	15.33
9		54.70	
	35.86 $\pm$ 8.51	31.29 $\pm$ 10.90	13.23 $\pm$ 2.78

Literatürdeki çalışmada da intravenöz omeprazol tedavisinde ulaşılan plazma konsantrasyonlarında nötrofillerin kemotaksis, degranülasyon, oksijen üretimini bizim çalışmamızdaki gibi inhibe edebileceği bildirilmektedir.<sup>17</sup> Omeprazol [5-metoksi-2 (4-metoksi-3.5 dimetil - 2 pridilyl) metil) sulfonil) benziimidazol] pK=4 olan zayıf bir baz yapısındadır. Omeprazol paryetal hücre membranlarından difüze olup sekretuar kanallarında asit ortamında aktive olan (sulfonamid) prodüktür. Sulfonamidler H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz'ın  $\alpha$  subünitinin dış yüzeyindeki sistein kalıntılarına kovalent bağlarla bağlanır.<sup>7,18</sup> Proton pompası tüm canlı hücrelerde bulunmaktadır ve hücrelerin canlılığının sürmesi için gereklidir. Proton pompası iki ana gruba ayrılmıştır. Bunlar fosfoenzim şeklinde olanlar (p-ATPaz, örneğin H<sup>+</sup>+K<sup>+</sup>ATPaz), ve fosfoenzim şeklinde olmayanlar (P-ATPaz, örneğin H<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>ATPaz) şeklindedir. H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPaz mide paryetal hücrelerinde



identifiye edilmiştir. Yapılan son çalışmalarda enzim aktivitesinin paryetal hücrelerle sınırlı olmayabileceği, sıçan ve tavşanların distal nefronları ve distal kolonlarında da bulunduğu gösterilmiştir.<sup>18</sup> Organizmada sadece bir kaç hücre çeşidi düşük pH oluşturma kapasitesindedir. Bunlardan bir tanesi de nötrofillerdir. PMN'lerin fagozitozu sırasında, kemotaktik faktörlerce aktivasyonunu fagolizozom içerisine H<sup>+</sup> takip eder ve bunları da alkalinizasyon izler.

TABLO 2: *Adherens yüzdeleri*

Tavşan	A grubu n:5	B grubu n:4	C grubu n:8
1	18.47	46.28	61.90
2	46.87	58.20	87.27
3	54.03	25.31	60.93
4	54.94	35.89	50.76
5	88.17		53.12
6			63.94
7			60.36
8			65.00
	52.50±24.85	41.42±14.09	62.04±8.91

Aktivasyona verilen cevap, Na + K + değişimi-ne, membran associated complex fosforilizasyonuna ve H + ATPaz'a bağlıdır. Granüllerden membrana sitokrom b-245 translokasyonu, NADPH oksidaz aktivitesi ve süperoksit anyonu üretimine bağlıdır. Oksijen radikallerinin intraselüler bakteri öldürülmesi ve doku hasarında önemli olduğu düşünülmektedir. Omeprazol'un PMN'ler içinde toplanması ve onların fonksiyonlarını etkilemesi mümkündür.<sup>17</sup> Sepsisli insanlarda nötrofil kemotaksis ve adezyonunun arttığı bildirilmektedir.<sup>4</sup> Bizim çalışmamızda ise sepsiste kontrol grubuna göre adezyon ve kemotaksisin istatistiksel anlamlılık derecesinde artmadığı ortaya çıkmıştır. Deney modelimiz akut model olduğu için sepsisteki fonksiyon değişiklikleri henüz oluşmamış olabilir. Sepsis oluşturulduktan sonra intravenöz omeprazol verilen gruptaki kemotaksis değerleri, diğer gruplara göre anlamlı derecede azalmıştır. Literatürdeki omeprazolün nötrofil fonksiyonlarına etkisi konulu makalede<sup>17</sup> sağlıklı insanlardan alınan kan örneklerin-

de izole edilen nötrofiller değişik konsantrasyonlarda omeprazol ile karşılaştırıldığında nötrofillerin değişik fonksiyonlarını etkilediği bildirilmektedir. Omeprazol intravenöz 40 mg'lık dozu ile oluşan plazma maksimum konsantrasyonu 10 µmol/L olduğu bildirilmektedir.<sup>10</sup> Halbuki araştırmacılar nötrofil kemotaksisini omeprazolün 100-200 µmol/L konsantrasyonlarının anlamlı olarak etkilediğini bildirmektedir. Bu yüksek konsantrasyonlar omeprazolün intravenöz tedavi dozunun oluşturacağı plazma pik konsantrasyonlarının çok çok üzerindedir. Bizim çalışmamızda omeprazol 0.5 mg/kg dozunda verilmiştir. Fakat plazma konsantrasyon çalışması, önceki çalışmalar referans alındığı için yapılmamıştır. Uygulanan doz tedavi dozu olan 40 mg'ın kg başına düşen yaklaşık miktardır. Bu dozda lökositlerin kemotaksisini bozan plazma pik konsantrasyonları yapılacak çalışmalarla ortaya konabilir. Bahsedilen ön çalışmada in vitro olarak omeprazolün yüksek konsantrasyonlarda nötrofil fonksiyonlarını engellediği bildirilmektedir. Oral kullanımda omeprazolün biyoyararlanımı yaklaşık %50-60 civarındadır.<sup>7,9</sup> Oral omeprazol preparatlarının bu çok yüksek plazma pik konsantrasyonları oluşturması mümkün değildir. Fakat oral yoldan ilaç alamayan ağır yoğun bakım hastalarında parenteral omeprazol preparatları geçicide olsa yüksek plazma pik konsantrasyonları oluşturabilir. Biz de çalışma modelimizde ağır yoğun bakım hastalarına benzerlik için tavşanlarda sepsis oluşturduk. İntravenöz omeprazol verilen tavşanlardan 10-12 saat sonra alınan kan örneklerinde lökosit kemotaksisi belirgin olarak azalmaktadır (31.29 ve 13.23). Oysaki dolaşımdaki insan nötrofillerinin saatlerle ölçülen (4-10 saat) yarılanma ömürleri vardır.<sup>3</sup> Omeprazolün yarılanma ömrü ise 60 dakikadır.<sup>7</sup> Bu kısa yarılanma süresine rağmen kemotaksisin 10-12 saat sonra anlamlı derecede azalmış olması kemik iliğindeki immatür lökositlerin de etkilenmiş olduğu ihtimalini akla getirir. Omeprazol muhtemelen lökositlerin hücre mekanizmalarından birini irreversibl olarak inhibe etmektedir. Buradaki omeprazolün inhibisyon mekanizması ile mide paryetal hücrelerindeki H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPaz'a irreversibl olarak kovalent bağlarla bağlanarak asit sekresyonunun inhibisyonu arasında benzerlik olabilir. Çünkü nötrofiller düşük pH oluşturma kapasitesindedirler.<sup>14</sup>



## KAYNAKLAR

Pekala omeprazol lökositlerde yoğunlaşarak onların asidik ortamında aktive olabilir ve muhtemelen lökosit membranındaki ATPaz'ı etkileyebilir. Wandal PMN plazma membranında Quabaine duyarlı ATPaz tarif edildiğini, fakat varlığının tartışmalı olduğunu bildirmektedir.<sup>17</sup> Tavşan ve sıçanların kolon ve böbreklerinde de H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPaz tanımlanmıştır<sup>17</sup>, fakat asit ortam olmadığı için omeprazol bu enzimlerle etkilemez. Lökositlerdeki H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPaz'ın immunositokimyasal metodlar ile gösterilmesi halinde buradaki inhibisyon mekanizması daha net olarak anlaşılacaktır. Omeprazolun yine yüksek konsantrasyonlarda başka bir fagositik hücre olan doku makrofajı grubundan osteokastları da in vitro olarak inhibe ettiği bildirilmektedir.<sup>17</sup> Bizim çalışmamızda lökosit kemotaksisi in vitro yöntemle ölçülmüştür. Bundan sonra yapılacak yeni çalışmalarda lökosit alt grupları (nötrofil, lenfosit, monosit) spesifik olarak araştırılabilir. Lökosit fonksiyonları in vivo yöntemlerle ölçülebilir. Bu çalışma, lökositlerde de mide pariyetal hücrelerindeki H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPaz'a benzer bir enzimin varlığını immunositokimyasal metodlarla araştırılması gerçeğini ortaya koymuştur. Bu çalışmanın sonucunda "Omeprazol'un klinik kullanımına nasıl yansıtılabilir?" sorusuna cevap olarak Samburek ve arkadaşlarının Wandal'ın çalışmasına yaptıkları yorumla verilebilir.<sup>18</sup> Omeprazol'un nötrofil fonksiyonlarında oluşturduğu değişiklik sonucu ortaya çıkan antiinflamatuvar yan etki nedeni ile peptik ülserli aynı zamanda konjektif doku hastalığı ve artriti olan hastaların tedavisinde kullanılabileceğini bile ileri sürmektedirler. Fakat bu çalışmadan çıkarılabilecek daha önemli sonuç ciddi yoğun bakım hastalarında lökosit fonksiyonlarının baskılanması sonucu infeksiyona eğilimin artıp artmayacağı konusudur. Bunun için çift kör randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Çünkü; bu ön çalışmaya göre Omeprazol kemotaksisi olumsuz yönde etkilemektedir.

1. Karen DF MD, Warren JS MD: Diagnostic immunology. Williams & Wilkins Press. 1992, 55-71.
2. Stites DP MD, Stabo JD MD, Wells JV MD: Basic and clinical immunology. Appleton & Lange Press, sixth edition, 1987, 96-113.
3. Barret JT: Textbook of immunology. The J.V. Mosby company, fifth edition 1988, 84-104.
4. Tomomochi G MD, Takashi M MD, Motomichi T MD: Immunologic assesment of host defense impairment in patients with septic multiple organ failure: Relationship between complement activation and changes in neutrophil function. Surgery 1994, 145-155.
5. Welbourn CRB and Young Y: Endotoxin, septic shock and acute lung injury: Neutrophils, macrophages and inflammatory mediators. Br J Surg 1992, 79:998-10003.
6. Nelson RD, Quie PG, Simmons RL: Chemotaxis under agarose: A new and simple method for measuring chemotaxis and spontaneous migration of human PMN and monocytes. The Journal of Immunology 1975, 115(6):1650-1656.
7. Maton PN MD: Omeprazole. N Engl J Med, 1992, 324:965-975.
8. Oosterhuis B, Jonkman JH: Omeprazole: Pharmacology, pharmacokinetics and interactions (abstract). Digestion, 1989, 44:9-17.
9. Abramowicz M: Omeprazole. The Medical Letter 1990, 32:19-21.
10. Vinayek R, Amentea MA, Maton PN, Frucht H, Gardner JD, Jensen RT: Pharmacokinetics of oral and intravenous omeprazole in patients with the Zollinger-Ellison Syndrome. Gastroenterology 1991, 101:138-147.
11. Drug information for the health care professional. USP DI 13th Edition 1993, Vol.1:2076.
12. Cederberg C, Thomson ABR, Mahachai V, Westin JA, Kirdeikis P, Fisher D, Zuk L, Marriage B: Effect of intravenous and oral omeprazole on 24-hours intragastric acidity in duodenale ülcer patients. Gastroenterology 1992, 103:913-918.
13. Brunner G, Chan J: Üst sindirim kanalında kanayan peptik ülserasyon dolayısıyla ölüm riski altındaki hastalarda yüksek doz intravenöz ranitidin ve omeprazol tedavisi (Türkçe çeviri. Eczacıbaşı İlaçları). Digestion 1990, 45:217-225.
14. Swindle MM: Ligation of the cecum and appendix to produce sepsis. Experimental Surgery and Physiology. Williams & Williams Press 1988, 248-249.
15. Harbeck RJ, Giclas PC: Diagnostic immunology laboratory manual. Raven press 1991, 239-243:261-269.
16. Freischlag JA MD, Hanna D MD: PMN phagocytosis and chemotaxis after reperfusion injury. J Surg Res 1992, 52:152-156.
17. Wandall JH: Effects of omeprazole on neutrophil chemotaxis superoxide production, degranulation and translocation of cytochrome b-245. Gut 1992, 33:617-621.
18. Shamburek RD, Ruddy S, Schubert ML: Omeprazole and neutrophil function (Selected summary). Gastroenterology 1993, 104:938-940.