

T.C.  
Marmara Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü

NORMALDE VE ATEROSKLEROZDA  
TROMBOSİTLERDE GLİKOJEN METABOLİZMASI

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Ecz. AYTEN ÜNLÜER

Danışman  
Doç.Dr.TURAY YARDIMCI

İstanbul - 1986



## Ö N S Ö Z

Bu çalışmamda bana yol gösteren, bilimsel yönden araştırmacılık, yaratıcılık ve beni yeni buluşlar konusunda ümit verici çalışmalara yönelten danışman hocam Doç.Dr.Turay Yardımcı'ya, Doç.Dr.Nesrin Emekli'ye, normal ve aterosklerozlu olguların temin ve teşhisinde yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr.Yıldız Avanoğlu ve Doç.Dr.Aytekin Erdağ'a, sabır, anlayış ve bilgisiyle bana yardımcı olan ve ışık tutan eşim Dr.İhsan Ünlüer'e şükranlarımı sunarım.

Ayten Ünlüer

## İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ -----	1
AMAÇ -----	5
ARAÇ, GEREÇ VE YÖNTEMLER -----	6
A. MADDELER -----	6
B. ARAÇLAR -----	6
C. OLGULARIN SEÇİMİ -----	6
D. TROMBOSİT ELDESİ -----	7
E. GLİKOJEN TAYİNİ -----	7
BULGULAR -----	9
TARTIŞMA -----	18
ÖZET -----	20
SUMMARY -----	21
KAYNAKLAR -----	22

## G İ R İ Ő

Trombositler 2-5  $\mu$   $\mathring{c}$ apında  $\mathring{c}$ ekirdeksiz h $\mathring{u}$ creler olup periferik kanda sayıları  $\text{mm}^3$ 'te 150.000-400.000 arasındadır.

Hemostaz mekanizmasındaki etkinliklerini adezyon, ag-regasyon ve sekresyon fonksiyonları ile sağlarlar. Trombositlerin % 77-88'i sudur, geri kalan kuru ağırlığı inorganik maddeler, proteinler, lipidler, karbohidratlar ve adenin nukleotidleri oluşturur(1). Woodside ve Kocholaty'e g $\mathring{o}$ re trombosit kuru ağırlığının % 8.47'si karbohidratlardır. Karbohidratlar arasında glikojen  $\mathring{c}$ ok sık $\mathring{c}$ a bulunup trombosit kuru ağırlığının % 2.34'ünü meydana getirir(2).

Gross ve arkadaşları ise  $1 \times 10^{11}$  trombositin 30  $\mu\text{mol}$  glikojen i $\mathring{c}$ erdiğini rapor ettiler(4). Olsson trombosit başına 0.048 pg. glikojen tespit etmiştir(3). Glikojen tanecikleri (epsilon gran $\mathring{u}$ ller) elektron mikroskopta ultrastr $\mathring{u}$ kt $\mathring{u}$ rel olarak g $\mathring{o}$ sterildi(1). Bu incelemelerde 150-400  $\text{A}^{\circ}$   $\mathring{c}$ apında kaba gran $\mathring{u}$ ller halinde g $\mathring{o}$ z $\mathring{u}$ k $\mathring{u}$ rler. Dağınık ve rozet sekli g $\mathring{o}$ sterirler.

Trombositler karbohidrat metabolik yollarından: glikoliz işe, heksoz monofosfat şantına, Krebs siklusuna, az oranda glukoneogenezise, glikojen yapım ve yıkımına sahip h $\mathring{u}$ crelerdir [ (şekil 3, 4, 5) Akkerman ], (4,5,6,7,8,9,10,11).

Trombositler yüksek metabolik aktiviteye sahip hücreler arasında sayılır. Bilhassa sekresyon fonksiyonunu yürütmek için metabolik enerjiyi kullanırlar.

Karpatkin hafif ve küçük (yaşlı) trombositlerle ağır ve büyük (genç) trombositleri karşılaştırmış; genç trombositlerin daha yüksek metabolik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir(12,13).

Trombositlerin başlıca enerji materyeli glikojendir(12). Şekil 4'te glikojen metabolizması şematik olarak gösterilmiştir.

Trombositler kasılabilen hücrelerden olduklarından dolayı glikojen metabolizması önem kazanır(14). Kasılabilen hücreler glikojen miktarına bağlıdır çünkü kasılma enerjisinin büyük bölümü glikojen yıkımı ile olur.

Diğer hücrelerde olduğu gibi trombositlerde de glikojen sentezinde rol alan enzim aktif glikojen sentetazdır. Glukoz-6-P bu enzim aktivitesini oldukça yükseltir(15). Glikojen sentezi glikojenoliz sırasında da devam eder(7).

Trombositlerde glikojen yıkımı fosforilaz a (aktif şekli) adlı enzim yardımı ile gerçekleşir. Bu enzim c-AMP'ye bağımlıdır(16). c-AMP'de adenilat siklazın uyarılması ile meydana gelir(14). Glukoz arttığı durumlarda trombositlerde fosforilaz aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir(7). Ayrıca Scheneider, fosforilaz aktivasyonun  $Ca^{++}$  iyonları tarafından fosforilaz b kinazın direkt aktivasyonu ile olabileceğini rapor etmiştir(14).

Karpatkin insan trombositlerinde glikogenezis yanında laktat, piruvat ve sitratı trombosit glikojenine çevirdiklerinin varlığını bulmuştur(6).

Normal olgularda trombositler metabolik enerji gereksinmelerini glukozdan sağlarlar. Glukozun transportu trombositlerde basit diffüzyon ve aktif transport sistemiyle olur(11). Normal olguların trombosit metabolik enerjisinin % 50'si glikoliz ile sağlanır(1). Trombositlerde; alınan glukozun çok az bir kısmı mitokondri içinde sitrik asit siklusuna girer ve oksidatif fosforilasyonla hücreye enerji sağlar, bu yolun enerji verimi daha yüksektir(10,17).

Trombositlerin uyarılması ile glikoliz hızlanır, glukoz kullanımı ve laktat yapımı 2-8 misli artar(10,18).

Trombositler; aterosklerotik plâk oluşumuna iki şekilde katkıda bulunurlar. Birincisi: Çeşitli nedenlerle zedelenmiş damar endoteline yapışarak; ikincisi: zedelenmiş endotelde intima hiperplazisi sağlayarak.

Aterosklerozlu olguların trombositleri hiperaktif durumdadır(10), yani trombositlerin ana işlevleri olan adezyon, agregasyon ve sekresyonda artma vardır (Tablo 1: Aterosklerozlu olguların trombositlerindeki değişimler görülmektedir). Bu durumda trombositlerin enerjiye olan gereksinimleri artmıştır. Zira agregasyon ve sekresyon enerji gerektiren olaylardır. Ayrıca aterosklerozda trombositlerde: biyokimyasal değişimlerin olduğu glukoz aktif transportunun kaybolduğu, glukozun hücre içine yalnızca basit diffüzyonla girebildiği gösterilmiştir.

Trombositlerin ATP ile glikojen arasında hazır bulunabilen enerji nakledicisi olarak fosfokreatin içermedikleri bildirilmiştir(14). Bundan dolayı glikojen metabolizmasının kontrolü dahada önem kazanmaktadır.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda trombositlerde glikojen metabolizması üzerinde durulmuş ve trombositlerde gli-

kojen depo edildiği saptanmıştır. Beyaz kan hücresindeki (akyuvar-trombosit) glikojenin % 30-50'si trombositlere aittir(3). Eritrositlerde glikojen bulunamamış fakat eritrosit membranlarında glikojen sentetaz ve glikojen fosforilaz enzimlerinin varlığı gösterilmiştir(20).

Glikojen ölçümleri; hem glikojen depo hastalıkları gibi patolojik durumlarda hem de Hultman tarafından çalışıldığı gibi; kas metabolizması, normal metabolizmanın egzersiz ve diyete yanıtının değerlendirilmesi için önemlidir. Çok küçük biopsi örneklerinde glikojen içeriğinin tespit edilebilmesi her iki durumda da önemlidir(17). Bütün glikojen depo hastalıklarında normal veya anormal yapıda bir glikojenin çeşitli dokularda biriktiği bilindiği için, bu hastalıklarda glikojen seviyesinin tayini organ biopsisinden önce teşhiste büyük bir kolaylık sağlar(20).

şimdiye kadar yapılan araştırmalarda çeşitli araştırmacılar trombosit glikojen metabolizması üzerinde çok durmuşlar, Yıldız Avanoğlu normal ve aterosklerozlu olguların trombositlerinde uyarılmadan önce ve sonra glukoz kullanımı ve laktat yapımına bakmış, aterosklerozlularda glukoz kullanımı yönünden bir fark olmamakla birlikte laktat yapımının hızlandığını göstermiştir(10).



## A M A Ç

Aterosklerozlu olgularda trombositlerin metabolik işlevleri artmıştır. Özellikle enerji gerektiren agregasyon ve sekresyon fonksiyonları hiperaktif durumdadır. Normal olgularda metabolik işlevler için gerekli enerji glukozdan sağlanır. Yani laktat yapımı ekzojen glukozdandır. Hücre içine glukozun girişi ise aktif transport ve basit difüzyonla olmaktadır(10,11,23,24).

Aterosklerozlu olgularda trombosit membranından glukozun aktif transportu bozulmuş, hücre içine glukoz girişi kısıtlanmıştır. Diğer taraftan ekzojen glukoz kullanımında bir farklılık görülmediği halde laktat yapımının anlamlı olarak arttığı bu olgularda gösterilmiştir(10). Bundan dolayı aterosklerozda trombositlerin enerji gereksinimi nereden karşılanmaktadır?

Aterosklerozlu olgularda trombositlerin; ekzojen glukoz yerine depo glikojenlerini glikojenoliz sonucu gl.-6-P a dönüştürüp laktat yapabilirler ve bu anda açığa çıkan enerjiyi artan metabolik işlevlerinde kullanmış olabilirler düşüncesiyle; bu çalışmamızda normal ve aterosklerozlu olgularda trombosit glikojen düzeyine baktık.

## ARAÇ, GEREÇ VE YÖNTEMLER

### A. MADDELER

Glukoz, KOH,  $H_2SO_4$ , sitrat, NaCl, etil alkol maddeleri MERCK firmasından, ANTHRON (Merck) ise Çapa Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalından temin edilmiştir.

### B. ARAÇLAR

Santrifüj (DADE), santrifüj (Biobak), sentrifüj (Janetzki TS), spektrofotometre (Shimadzu) kullanılmıştır.

### C. OLGULARIN SEÇİMİ

Bu çalışmamızda ateroskleroz yönünden normal 8 olgu (18-40 yaş), aterosklerozlu 11 olgu (42-75 yaş) incelenmiştir. 40 yaşın üstünde aterosklerotik değişimler belirginleştiğinden dolayı (10) kontrol grubu olarak genç yaşta kişiler seçilmiştir. Aterosklerozlu olguların 9 tanesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kalp Cerrahisi bölümünde periferik damar tıkanıklığı teşhisiyle yatan ve 2 tanesi de aynı fakültenin Dahiliye Polikliniğinde ateroskleroz teşhisi konmuş ilaç altında olmayan olgulardı.

#### D. TROMBOSİT ELDESİ

20 cc'lik plastik enjektör kullanılarak; 2 cc sitrat (% 3.8'lik) 18 cc kan olacak şekilde periferik kan, kol ve ninden alındı. Olguların 15 gün önceden itibaren antiagregan ilaç almamalarına ve iyi kahvaltı etmiş olmalarına dikkat edildi. Sitratlı kan plastik tüplere konularak yarım saat buzdolabında +4°C'de bekletildikten sonra:

1500 rpm (DADE) de 4 kez 2,5 dakika eritrositler çöktürüldü. Trombositten zengin plazma (PRP) plastik tüplere alındı. PRP'ler 5000 rpm'de (Janetzki TS) 20 dakika santrifüj edilerek trombosit pelleti çöktürüldü ve 3 defa serum fizyolojik ile yıkandı.

#### E. GLİKOJEN TAYİNİ

Bu çalışmamızda glikojen Anthron metodu ile tayin edilmiştir(21).

25-100 mg arasında ağırlıklı trombositler(19); 1 ml % 30 KOH çözeltisi içeren cam tüpe yerleştirildi. 20 dakika kaynar su banyosunda tutuldu. Tüp soğutulurken; 1.25 ml % 95 etanol ilave edildi ve karıştırıldı. Yavaşça su banyosunda kaynamaya getirildi; soğutuldu. 3.000 rpm (BIOBAK) de 15 dakika santrifüj edildi, süpernatant döküldü, tüp filtre kağıdı üzerine ters koyuldu ve iyice süzüldü. Çöken glikojen 1 ml distile suda tekrar eritilip 1,25 ml etanol ile çöktürülerek de tayin edildiğinde bu işlemin bir fark yaratmadığı görüldü. Çöktürülen glikojenin miktar tayini aşağıda anlatılmıştır(19).

5 ml test çözeltisi (çöktürülmüş glikojenin 5.0 ml distile sudaki çözeltisi), 100 µg glukoz içeren 5 ml glukoz standardı ve 5 ml distile su (kör) içeren tüplere otomatik pipet

ile buzlu su içinde tüpler döndürülerek 10'ar ml yeni hazırlanmış anthron belirteci konulup karıştırıldı. % 0,2'lik anthron belirteci 100 ml derişik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ve 0,2 g anthron ile hazırlandı. 10 dakika kaynar su banyosunda tüplerin ağzı kapatılarak ısıtıldı. Hemen soğuk su banyosunda soğutulup spektrofotometrede kör ile sifıra ayarlanarak 630 nm dalga boyunda absorbsiyon okundu.

Glikojen miktarının hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanıldı(19):

$$\text{Total } \mu\text{g glikojen} = \frac{100 \times U}{1.11 \times S}$$

U : Bilinmeyen glikojen çözeltisinin absorbsiyonu

S : 100  $\mu$ g glukoz standartının absorbsiyonu

1.11 : Glukozun glikojene değişimi için MORRIS tarafından tespit edilen faktör

0-50  $\mu$ g/5 ml glukoz konsantrasyonlarında anthron metodu ile tayin yapılmış absorbsiyon ile glukoz konsantrasyonu arasında lineer Lambert-Beers kanununa uyan ilişki görülmüştür. Her glikojen nümunesi için standart ayrıca kullanılmıştır.

## B U L G U L A R

Normal ve aterosklerozlu olguların klinik laboratuvar bulguları Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nin ilgili laboratuvarından alınmıştır (Tablo 2). Normallerde total lipid  $500 \pm 0.3$  % mg ve total kolesterol  $180 \pm 0.15$  % mg olarak bulunmuş, aterosklerozlularda ise bu değerler total lipid için  $735.5 \pm 0.1$  % mg ve total kolesterol için  $223 \pm 0.25$  olarak bulunmuştur.

1 mg trombosit başına düşen glikojen  $\mu\text{g}$  cinsinden her bir olgu için Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmiştir. Şekil 2'de ise normal ve aterosklerozlu olguların herbirinin trombositlerinde glikojen içeriği dağılımı görülmektedir. Normallerde 8 olgunun ortalama değeri olarak  $2.68 \pm 0.67$   $\mu\text{g}$  glikojen/mg trombosit bulunmuş, aterosklerozlularda ise 11 olgunun ortalama değeri  $2.06 \pm 0.78$   $\mu\text{g}$  glikojen/mg trombosit olarak tespit edilmiştir. Tablo 5'te istatik analiz neticeleri görülmektedir. Değerler arasındaki fark istatikselsel bakımdan anlamlı bulunmamıştır ( $P > 0.05$ ).

Şekil 1'de her bir olgunun glikojen miktarları görülmektedir.

TABLO 1- Aterosklerozlu Olguların Trombositlerindeki Fonksiyonel ve Biyokimyasal Değişimler (Tr. = Trombosit)

Artan	Azalan	Değişmeyen
- cama adezyon - agregasyon - sekresyon ADP Fibrinojen Tr. F <sub>4</sub> Tr. Antiplazmin - Prostaglandinlerin sentezi - Tr. F <sub>3</sub> aktivitesi ve avalibili- tesisi - Total fosfolipid	- Tr. antitrombin III - Tr. yarılanma öm- rü - c-AMP - glukoz transportu	- Tr. osmotik Frajilite - Total lipid

TABLO 2- Normal ve Aterosklerozlu Şahısların Laboratuvar Bulguları (Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ilgili laboratuvarından alınmıştır)

	Normal n=8	Ateroskleroz n=11
Total Lipid % mg	500±0.3	735.5±0.10
Total Kolesterol % mg	180±0.15	223.0±0.25
Yaş	18 - 40	42 - 75

TABLO 3- Normal Olguların Trombosit Glikojen Düzeyleri

Olgu	Cinsiyeti	Yaşı	µg Glikojen / mg. Tr.
E.L.	♂	36	3.80
V.Ö.	♂	18	3.70
M.E.	♂	22	2.19
B.Ö.	♂	21	2.92
E.A.	♂	20	2.37
F.M.	♂	19	2.29
F.E.	♂	30	2.84
A.Ü.	♀	40	2.76

Ortalama = 2.68

(Tr. = Trombosit)

S<sub>D</sub> = ±0.67

S<sub>E</sub> = ±0.24

n = 8

TABLO 4- Aterosklerozlu Olguların Trombosit Glikojen Düzeyleri

Olgu	Cinsiyeti	Yaşı	$\mu\text{g}$ Glikojen / mg Tr.
Ü.T.	♀	68	1.51
M.T.	♂	70	1.39
M.D.	♂	60	1.27
Y.Y.	♀	42	2.90
N.A.	♀	65	1.94
İ.S.	♂	75	1.46
R.T.	♂	75	3.16
H.P.	♂	63	2.76
A.S.	♂	61	1.63
M.Ş.	♂	65	1.82
A.Y.	♂	64	3.57

Ortalama = 2.06

(Tr. = Trombosit)

$S_D = \pm 0.78$

$S_E = \pm 0.24$

n = 11

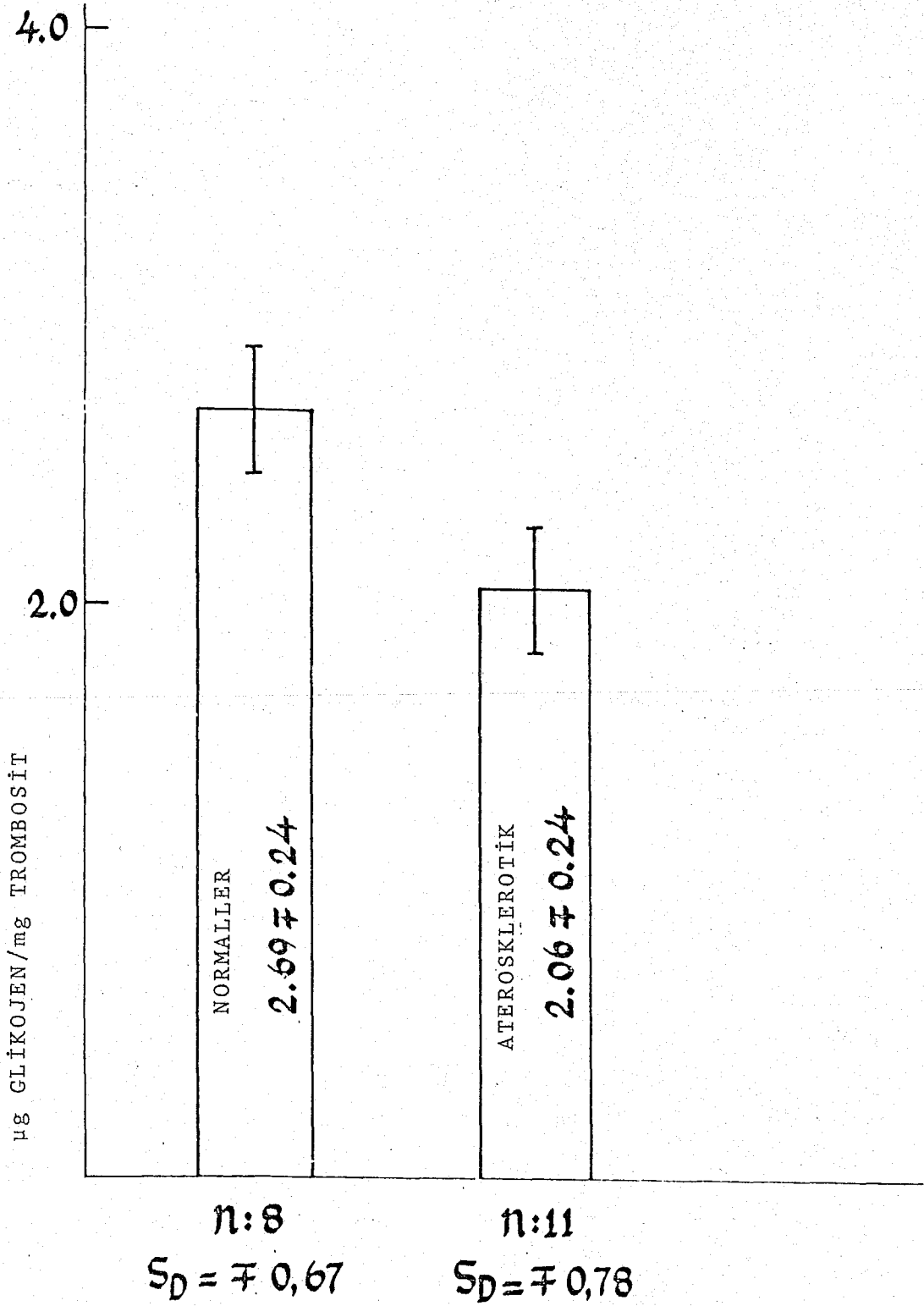
TABLO 5- Aterosklerotik ve Normal Olgu Trombosit Glikojen Düzeyleri

<u>Olgu No</u>	<u>Normal</u>	<u>Ateroskleroz</u>
1	3.80	1.51
2	3.70	1.39
3	2.19	1.27
4	2.92	2.90
5	2.37	1.94
6	2.29	1.46
7	2.84	3.16
8	2.76	2.76
9		1.63
10		1.82
11		3.57
Ortalama	2.69	2.06
S <sub>D</sub>	0.67	0.78
S <sub>E</sub>	0.24	0.24

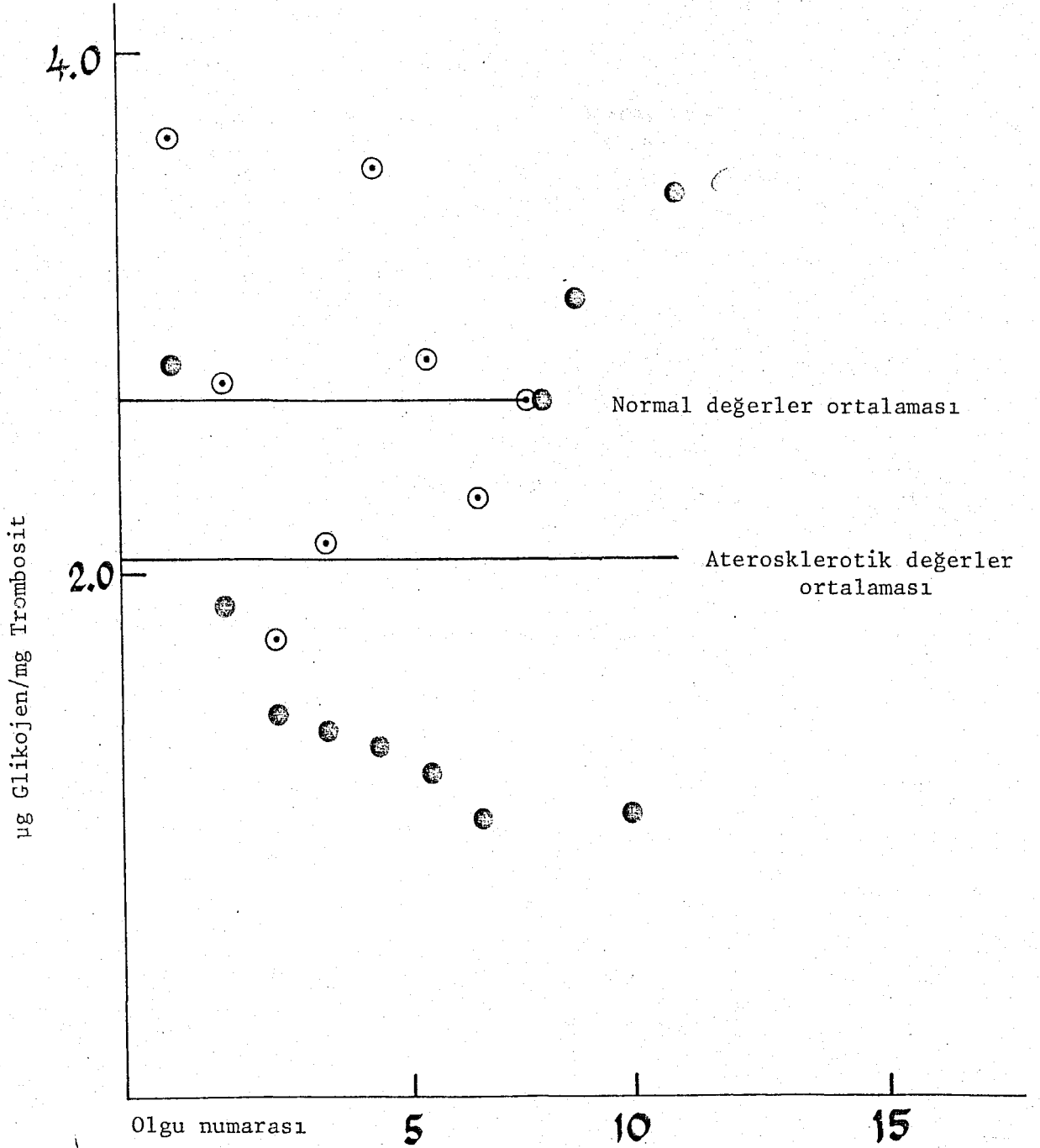
Ortalama	µg Glikojen/mg Tr.	
	Normal	Ateroskleroz
n	8	11
S <sub>D</sub>	0.67	0.78
S <sub>E</sub>	0.24	0.24
	t : 1.87 0.05 < P < 0.10	

(Tr. = Trombosit)





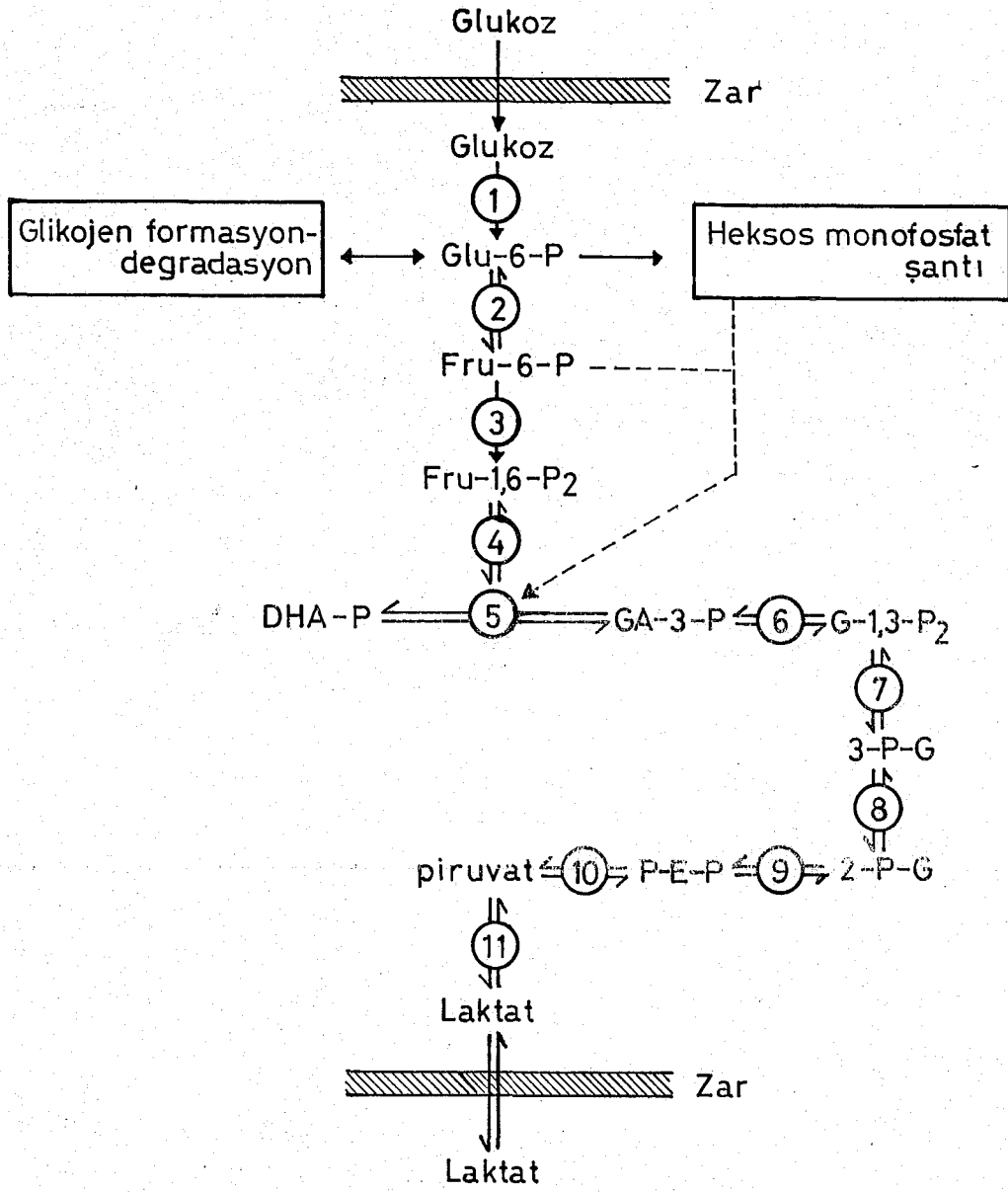
ŞEKİL 1- Normal ve aterosklerotik olguların trombositlerinin glikojen düzeyleri (ort. ± S<sub>E</sub>)



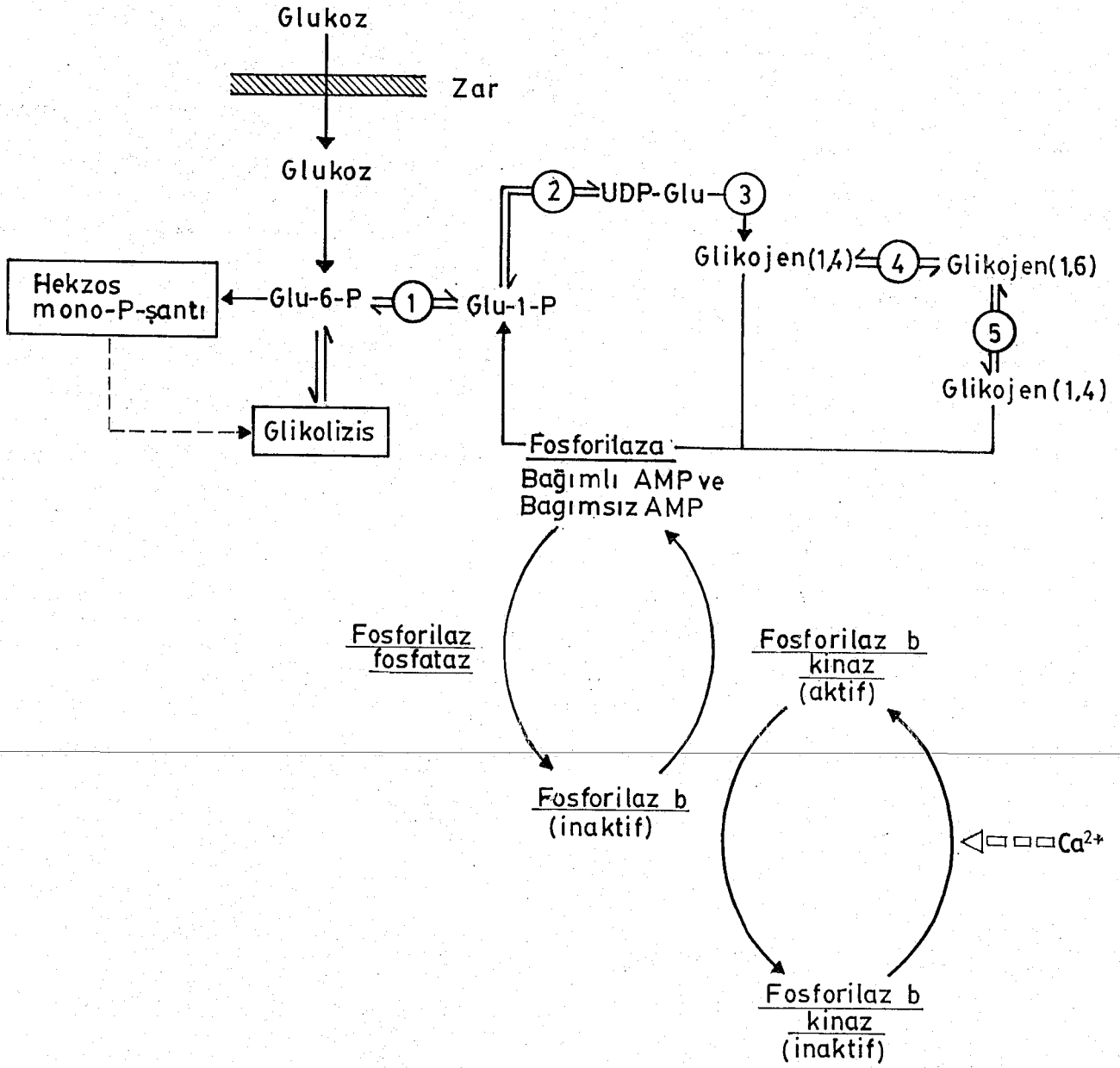
ŞEKİL 2- Normal ve aterosklerotik olguların trombositlerinde glikojen düzeyinin dağılımı

○ : Normaller

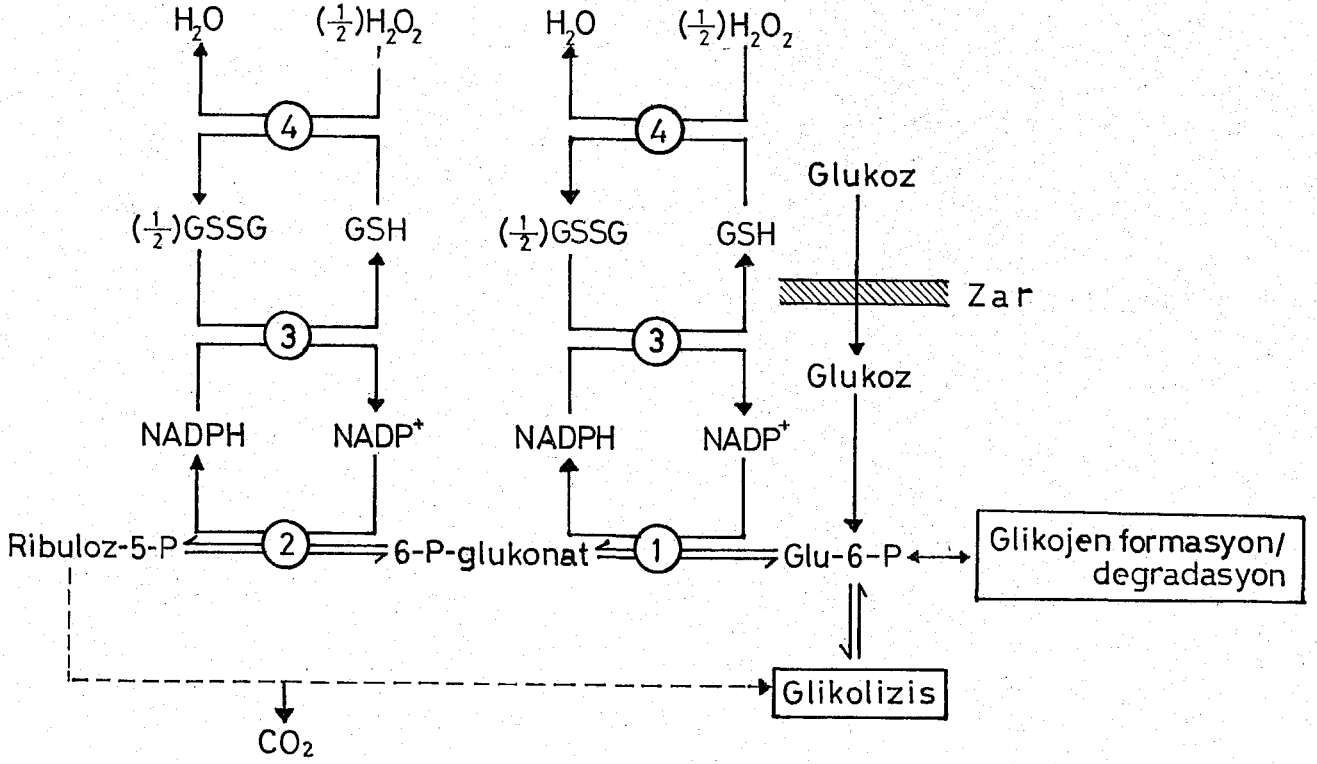
● : Aterosklerotik olgular



ŞEKİL 3- Trombositlerde glikolizis



ŞEKİL 4- Trombositlerde glikojen metabolizması ve diğer karbohidrat metabolik yollarla ilişkisi



ŞEKİL 5- Trombositlerde heksos monofosfat şanti

## TARTIŞMA

Bugünkü bilgilerimize göre aterosklerotik plak oluşumu ile trombositler arasında bir ilişki söz konusudur. Aterosklerotik olguların trombositlerinin adezyon, agregasyon ve sekresyon gibi ana işlevlerinde artma ile şekillenen değişiklikler vardır ve adeta bu trombositler uyarılmış halde dolaşmaktadırlar. Buna paralel olarak metabolik bir takım aktivitelerinde de artma söz konusudur ve muhtemelen bu değişiklikler aterosklerotik plak oluşumunda önemli rol oynamaktadır(10).

Trombositlerin ana işlevleri ve metabolik aktiviteleri enerji gerektiren olaylardır. Bu durumda aterosklerozlu olguların uyarılmamış durumda bile çok aktif olan trombositlerinin o oranda artmış bir enerji metabolizması olması gerekir. İşte bu noktadan hareketle yapılan çalışmamızda aterosklerozlu olguların trombositlerinde glikojen miktarına bakılmıştır.

18-40 yaş grubundan seçilen normal şahıslar kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Aterosklerozlu olgularımızı ise periferik damar tıkanıklığı olan 42-75 yaş grubu şahıslardan oluşmuş olup İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kalp-Damar cerrahisinde yatan hastalardır.

Aterosklerotik hastaların trombositlerinin glukoz membran transportunun bozuk olduğu gösterilmiştir(11,23,24). Diğer yandan trombositlerde glikojenolizin laktat yapımına yol açan

önemli bir yol olduğu saptanmıştır(14). O halde aterosklerozlu hastaların hiperaktif durumda olan trombositleri dışardan yeterli glukoz alamıyacağına göre glikojenoliz ile glikojeni ni laktata çevirip enerji gereksinimini karşılaması beklenir. Çalışmamızda normal ve aterosklerozlu olguların trombositlerinde glikojen düzeylerine bakılmış fakat bu miktarların istatistiksel bakımdan çok anlamlı fark göstermediği saptanmıştır. Bunu tamamlayacak olan; ilerideki çalışmalardır. Bu çalışmalarda: Olgu sayısının artırılmasını, aterosklerozlu olgularda glikojen sentetaz ve fosforilaz aktivitelerine bakılmasını, C<sup>14</sup> glukozun glikojene inkorporasyonunu ve glikojenden ayrılmasını, glikoneogenez enzimlerinin aktivitelerine bakılmasını amaçlamış durumdayız.

## Ö Z E T

Aterosklerozlu olgular ile ateroskleroz bakımından normal olguların trombositlerinin içerdiği glikojen; miktar bakımından araştırıldı; aterosklerozlu olguların trombositlerinin hiperaktivitesinden dolayı enerji gereksinimlerinin fazla olması ve bu enerji gereksinimlerini depo glikojenlerinin glikojenolizinden sağlayabilecekleri düşüncesiyle yapılan bu araştırmada normal olgularda  $2.69 \pm 0.67$   $\mu\text{g}$  glikojen/mg trombosit ve aterosklerozlu olgularda  $2.06 \pm 0.78$   $\mu\text{g}$  glikojen/mg trombosit değerleri saptandı. Glikojen miktarı aterosklerozlu olguların trombositlerinde azalmakla birlikte, bu farkın anlamlı olmadığı görüldü.



## S U M M A R Y

The glycogen content of the platelets of normals and atherosclerotic cases was investigated in this study to find out whether glycogenolysis is responsible for supplying some of the energy needed for the increased metabolic energy requirement in the platelets of atherosclerotic cases. The glycogen content of the platelets of normal and atherosclerotic subjects was found to be  $2.69 \pm 0.67$   $\mu\text{g}$  glikojen/mg platelets and  $2.06 \pm 0.78$   $\mu\text{g}$  glikojen/mg platelets respectively. Although there is some decrease in the glycogen content in the platelets of atherosclerotic cases this difference was in significant.

## KAYNAKLAR

- 1- Ulutin, O.N.: The Platelets, Fundamentals and Clinical Applications. Kağıt ve Basım İşleri A.Ş., İstanbul, 1976.
- 2- Woodside, E.E. and Kocholaty, W.: Carbonhydrates of human and bovine platelets. Blood 16, 1173-1183, 1960.
- 3- Olsson, I., Dahlgvist, A., Norden, A.: Glycogen content of leucocytes and platelets. Acta Med. Scand. 194, 123-127, 1963.
- 4- Gross, R.W., Schneider, W., Kaulen, D.H., Reuter, H.: Platelet metabolism with special reference to compartments and membranes. Ann. New York, Acad. Sci. 201, 84-91, 1972.
- 5- Akkerman, J.W.N.: Regulation of carbohydrate metabolism in platelets. Thrombos. Haemostas (Stutt.) 39, 712-723, 1978.
- 6- Karpatkin: Glycogenesis and glyconeogenesis in human platelets, J. Clin. Invest., 49:140, 1970.
- 7- Scott, R.B.: Activation of glycogen phosphorylase in Blood platelets. Blood, 30, 321-328, 1967.

- 8- Salganicoff, L., Fukami, M.H.: Energy metabolism of blood platelets I. isolation and properties of platelet mitochondria. Arch. Biochem. Biophys. 153, 726-735, 1972.
- 9- Karpatkin, S.: Studies on human platelet glycolysis. Effect of glucose cyanide, insulin, citrate, and agglutination and contraction on platelet glycolysis. J. Clin. Invest. 46, 409-417, 1967.
- 10- Avanoğlu, Y.: Aterosklerozlu olguların trombositlerinde glikoliz. Doçentlik tezi, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fak., ss.123, 1982.
- 11- Yardımcı, T.U.: Normal ve aterosklerozlu olguların trombositlerinde glukoz membran transportu. Doçentlik tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, ss.106, 1979.
- 12- Karpatkin, S.: Heterogeneity of human platelets. I. Metabolic and kinetic evidence suggestive of young and old platelets. J. Clin. Invest. 48, 1073-1082, 1969.
- 13- Karpatkin, S.: Heterogeneity of human platelets, II. Functional evidence suggestive of young and old platelets. J. Invest. 48, 1083-1087, 1969.
- 14- Schneider, W.: Regulation of glycogen metabolism in human blood platelets in platelets, O.N.Ulutin Ed., Excerpta Medica/American Elsevier, Amsterdam, New York, p.107-109, 1975.
- 15- Vainer, H., and R.Wattiaux 1968 glycogen synthetase in blood platelets Nature (London), 217:951.
- 16- Human platelet phosphorylase Bioch. et Biophys. Acta 185, 350, 1969.

- 17- Huijing, F.: A rapid enzymic method for glycogen estimation in very small tissue samples. Clin. Chim. Acta 350, 567, 1967.
- 18- Warshaw, A.L., Laster, L. and Schulman, N.K.: The stimulation by thrombin of glucose oxidation in human platelets. J. Clin. Invest., 45:1923, 1969.
- 19- Seifter, S., Dayton, S., Novie, B. and Muntwyler, E.: The estimation of glycogen with the anthron reagent. Arch. Biochem. 25:191-197, 1950.
- 20- Mergen, K.: Eritrosit glikojeni üzerine çalışmalar, Doktora Tezi, Hacettepe Univ. Tıp Fak., ss.33, 1971.
- 21- Karpatkin, S., Chartmatz, A.: Heterogeneity of human platelets III. glycogen metabolism in platelets of different sizes. Br. J. Haemat.; 19:135, 1970.
- 22- Emekli, N.B.: Trombositlerde glukoprotein sentezi, galaktoz transportu ve trombosit membran glukoproteinleri, Doçentlik tezi, ss.128, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fak., 1981.
- 23- Yardımcı, T.U.: Membrane transport systems in human platelets. Haematologica 65, 498-508, 1980.
- 24- Yardımcı, T.U.: Alterations observed in the platelet glucose permease system of atherosclerotic subjects and the effect of release inducers on this system. 1981 International İstanbul Symposia on Haematology End. O.N.Ulutin, B.Berkarda, Sermet Matbaası, pp.37-48, 1982.
- 25- Velicangil, S.: Biyoloji Tıp Dış Hekimliği ve Eczacılık Bilimlerinde Biyoistatistik, Filiz Kitabevi, İstanbul 1984.