

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Birim Yöneticisi :
Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

Beta - Blokerlerin Trombosit Agregasyonuna Etkisi

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0036788
Tasnif No.	616.15
	KEP

(UZMANLIK TEZİ)

1987

Dr. Yalçın KEPEKÇİ

Diyarbakır, 1987

İ Ç İ N D E K İ L E R

	Sayfa No
Giriş.....	1 - 2
Beta-Blokerler Hakkında Genel Bilgi.....	3 - 21
Trombositler ve Agregasyon Hakkında Genel Bilgi.	22 - 31
Materyal ve Metod.....	32 - 36
Bulgular.....	37 - 40
Tartışma.....	41 - 47
Sonuç.....	48
Özet.....	49
Literatür.....	50 - 57

Ö N S Ü Z

Kuruluşundan bu yana büyük aşamalar kaydeden Dicle Üniversitesi, Öğretim Elemanlarının ciddi ve kararlı çalışmaları, Araştırma Görevlisi ve diğer elemanlarının samsuz gayretleriyle gururlu bir şekilde varlığını muhafaza etmektedir.

Bu çalışmada; bana yol gösteren, yardımlarını asla esirgemeyen, bilim ve irfan sahibi değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na, araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca her zaman için bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Hocam Prof.Dr.Fikri CANORUÇ'a, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanı Sayın Prof.Dr.Kemal BALCI'ya, her zaman için yakın ilgi ve alakalarını gördüğüm değerli hocalarım, Doç.Dr.M.Salih YILDIRIM'a, Doç.Dr.Halil B. DEĞERTEKİN'e ve Doç.Dr.Bünyamin IŞIKOĞLU'na, tetkiklerin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen İç Hastalıkları Hematoloji Laboratuvarı görevlilerinden Sayın Sabri BATUN ve Hediye KALKANLI'ya sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Temmuz, 1987

Dr.Yalçın KEPEKÇİ

G İ R İ Ş

Beta-adrenerjik antagonist ilaçlar hipertansiyon ve angina pectoris tedavisinde geniş kullanım alanı bulmuşlardır. Bu ilaçların, aynı zamanda, koroner arter hastalığına bağlı olarak oluşan enfarktüs alanını daralttıkları ve kalb için koruyucu etki gösterdikleri de ispatlanmıştır.

Beta-adrenerjik antagonist ilaçların bu etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, bu ilaçların negatif kronotrop ve negatif inotrop tesir yaparak kalb debisini düşürdükleri, santral vazomotor aktiviteyi ve periferik rezistansı azalttıkları bilinmektedir. Bu etkilerinin yanısıra trombositler üzerinde doğrudan etki yapıp, yapmadıkları tartışılmaya değerdir. Bazı araştırmalarda beta-blokerlerin trombosit agregasyonunu ve tromboxan A₂ sentezini in-vitro olarak azalttıkları bildirilmiştir. Diğer bazı çalışmalarda ise beta reseptör antagonistlerinin trombositlerde bulunan beta reseptörleri bloke ederek c-AMP seviyesini düşürdükleri ve böylece tromboxan A₂ sentezini hızlandırdıkları ve dolayısıyla trombosit agregasyonunu arttırdıkları bildirilmiştir.

Beta-adrenerjik bloke edici ilaçların trombositler üzerinde gösterdikleri bu çelişkili durumu açıklığa kavuşturmak için hem kardiyoselektif hem de kardiyoselektif olmayan beta-blokerleri, hastalar üzerinde in-vivo olarak kullanılarak, trombosit agregasyonu üzerindeki etkilerini araştırmak istedik.

Sonuçta; hem kardiyoselektif hem de non-kardiyoselektif beta-blokerlerin, trombositlerin primer ve sekonder aggregasyon dalgalarını inhibe ettiğini müşahade ettik.

G E N E L B İ L G İ L E R

Önce beta-blokerler hakkında kısa bir genel bilgi sunduktan sonra, beta-blokerler ve trombosit agregasyonu arasındaki ilişkiyi özetlemeyi uygun gördük.

BETA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİ(41)

Bu ilaçlar beta adrenerjik reseptörleri reversibl bir şekilde bloke ederek, sempatik sinir stimülasyonunun ve izoprenalin'in veya diğer beta mimetik ilaçların çeşitli yapılar üzerindeki etkilerini antagonize ederler. Başta kalb olmak üzere çeşitli organ ve yapılarda sempatik sinir tonusunu ortadan kaldırmak suretiyle, bu tonusun derecesiyle orantılı bir ölçüde önemli tesir ve yan tesirlere neden olurlar. İstirahat halindeki normal bir kimsede sempatik tonus düşük olduğundan bu durumdaki etkileri fazla berilgin olamaz.

Kalbin çalışmasıyla ilgili olaylarda beta-reseptörlerin önemi nedeniyle, bu ilaçların kalb üzerinde belirgin etkileri vardır. Klinikte genellikle bazı kalb hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadırlar. Beta adrenerjik reseptör blokerleri, adrenerjik sempatik sinirlerin ucundan salıverilen nörotransmitter noradrenalinin, sürrenal medullasından salıverilen esas hormon olan adrenalinin kompetitif antagonistleridir.

Beta adreno reseptör bloke edici ilaçlar etkilerini, çeşitli hücre membranları üzerinde bulunan "reseptör" adı verilen özel doku gruplarını etkileyerek yaparlar. (41)

Erlich, hücrelerin yüzeyinde sonradan reseptör adı verilen bazı kimyasal madde gruplarının bulunabileceğini bildirdi. İlaçların ve hormonların bazı özel hücreler üzerine daha fazla etkili olduğu ve belirgin selektif bir cevap oluş-

turduğu gösterildi. Daha sonra kalpteki hücre reseptörlerinin karakterleri saptandı. Reseptörlerin hücre yüzeyindeki konsantrasyonları hormonal, ilaç ve diğer etkenlerle değişebilmektedir. (74)

Dale 1906 ve daha sonra Ahlquist 1948, vücutta alfa ve beta olmak üzere iki ayrı adrenerjik reseptörün mevcut olduğunu saptamıştır. Lands ve ark. 1967 beta reseptörlerin iki tip olduğunu göstermiştir (beta-I, beta-II). Bu iki tip beta reseptör değişik organlarda farklı dağılıma sahiptir. Kalpte beta-I, damar ve bronş düz kaslarında beta-II reseptörleri mevcuttur. Son yıllarda beta-I ve beta-II adrenerjik reseptörlerin aynı organda farklı oranlarda mevcut olabileceği öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalar sonucunda kalpte beta-I reseptörlerin yanısıra %15 oranında beta-II, akciğerlerde de beta-II'lere ilâveten yaklaşık %30 oranında beta-I reseptörlerin bulunduğu saptanmıştır. Halen tedavide kullanılan beta-blokerlerin çoğu beta-I ve beta-II reseptörlerin her ikisini de aşağı yukarı eşit derecede bloke ederler. Yalnız metoprolol, atenolol, acebutolol ve toksisitesi nedeniyle artık kullanılmayan practolol beta-I üzerinde nisbi bir selektif etki gösterirler. Yani bu ilaçların beta-I reseptörleri bloke etme güçleri beta-II reseptörleri bloke etme güçlerinden daha fazladır (74).

İlk beta adreno reseptör bloke edici ilaç olan dichloroisoprenaline (DCI), 1958 yılında Powell ve Slater tarafından bulunmuştur (41). DCI beta reseptör blokajı yanısıra önemli beta-reseptör uyarıcı (beta-agonist) etkiye de sahip olması nedeniyle insanda kullanılmamıştır. Daha sonra pronethalol bulunmuş, fakat farelerde karsinojenik etkileri saptandığından klinik uygulamadan kaldırılmıştır.

1964 yılında propranolol bulunmuş ve onu takiben birçok yeni beta adrenoseptör bloke edici ilaç klinik uygulamaya katılmıştır(74). Propranolol bu grup ilaçların bir prototipi ve halen en yaygın kullanılanıdır. Propranolol'un karsinojenik etkisinin görülmesi ve pronethalole göre yaklaşık 10 kez daha etkili olması, ilacın geniş kullanım alanı bulmasını sağlamıştır. Bunu takiben 20'yi aşkın beta adrenoseptör bloke edici ilaç klinik uygulamaya katılmıştır.

BETA RESEPTÖRLERİN FONKSİYONLARI

Adrenal reseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkan etkiler tablo I'de gösterilmiştir.

Beta adrenoseptör bloke edici ilaçlar (gerek prototip olan propranolol ve gerekse diğer beta blokerler), salgılanan veya dışarıdan verilen katekolaminlerin etkilerini, kompetisyon yoluyla önler. Bu kompetisyon kısmen reseptörlere nonspesifik bir bağlanmadır (yani hücre membranı üzerindeki reseptörler, ortamdaki beta-bloker / katekolamin oranına göre işgal edilir), kısmen de spesifik kompetitif antagonizmadır. Zira beta-blokerler, beta stimülasyonunun intrasellüler bir messengeri olan cyclic AMP yapımını, adenyl cyclase üzerinden inhibe ederler.

BETA-BLOKERLERİN YAPISI

Beta-blokerler bir adrenoseptör uyarıcı olan isoprenalinin modifiye şekilleridir. Her ilacın d-izomer, l-izomer ve dl-rasemik şekilleri vardır. l-izomer ve dl-rasemik şekiller beta-bloker etkiye sahiptir. Beta-blokerlerin izoprenaline benzer aromatik çekirdekleri vardır.

Tüm beta-blokerler spesifik antagonist ilaçlardır. Agonist ajanların beta-reseptörler üzerindeki etkilerini azaltırlar. Dokunun cevap verebilmesi için çok daha yüksek

TABLO-I

<u>RESEPTÖR</u>	<u>ORGAN</u>	<u>ETKİ</u>
Beta-I	Kalb	Kalbin hızı artar, ventrikül otomasitesi artar.
Beta-II	"	Kontraktilite artar, A-V ileti hızlanır.
Beta-II	Bronşlar	Dilate olur.
Beta-II, Alfa	Kan damarları (koroner, deri, splanknik, periferik)	Vazodilatasyon, vazokonstrüksiyon.
Beta-II, Alfa	Uterus	Gevgeme, büzülme.
Alfa	Mesane sfinkteri	Kontraksiyon
Beta-II	Mesane kası	Dilatasyon
Beta-II	İskelet kasları	Tremor, Glikogenolis
Alfa	Göz(Pupilla, radial kaslar)	Pupiller dilate olur.
Alfa, Beta II	G.İ.S.	Motilite azalır.
Alfa	Karaciğer	Glikogenolis ve glikoneojenez artar, lipoliz artar
Beta-I	Yağ dokusu	Lipoliz artar.
Alfa ve Beta-II	" "	Glikoz uptake artar, glikojenoliz artar.
Beta-II	Kas	Glikojenoliz artar.
Beta-I	"	Lipoliz artar.
Beta-II	Hormonlar	İnsülin, glukagon sekresyonu artar, büyüme hormonu azalır.
Alfa	"	İnsülin sekresyonu azalır, büyüme hormonu artar.

dozda agonist ajan gerekir. İsoiprenalilin ile ortaya çıkan taşikardinin inhibisyonu için gerekli olan ilaç dozu, beta-bloker etki gücü olarak değerlendirilmektedir.

Propranolol'un etki gücü 1 kabul edilerek, beta-blokerlerin miligramı için mgr olarak karşılaştırılmış güç oranları şöyledir:

Propranolol 1.0	Oxprenolol 0.5-1.0
Metoprolol 1.0	Proctolol 0.3
Alprenolol 0.3	Sotalol 0.3
Atenolol 1.0	Timolol 6.0

Beta-bloker ilaçlar şu farmakolojik özellikleri ile birbirlerinden ayrıcalık gösterirler (Tablo II).

- 1- Kardiyoselektivite
- 2- İntrinsik simpatomimetik aktivite (İSA, parsiyel agonist aktivite)
- 3- Membran stabilizan aktivite (MSA, kinidine benzer etki)
- 4- Yağda ve suda erimeleri
- 5- Plazma proteinlerine bağlanmaları
- 6- Biyo yararlılık
- 7- Klirens, yarılanma ömürleri ve volüm dağılımları.

1- Kardiyoselektivite:

Beta-bloker ilaçlar bu özellikleri açısından iki gruba ayrılırlar:

- a) Kardiyoselektif olanlar,
- b) Kardiyoselektif olmayanlar.

Kardiyoselektif olanlar; kardiyak beta-reseptörleri (beta-I) inhibe ederler, bronşial ve vasküler beta-II reseptörler ve karaciğer glikojen metabolizması üzerine daha az etkilidirler. (Atenolol, metoprolol, acebutolol) (10)

TABLO II

BETA RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİNİN FARMAKOLOJİK

ÖZELLİKLERİ

Beta-reseptör antagonisti	Selektivite	İSA	MSA	Biyoyarar- lılık	Yağda erime	Proteine bağlanma Protein-Albüm	
Acebutolol	+	+	+	-	+	-	-
Alprenolol	-	++	+	10	+++	85	38
Atenolol	+	-	-	40-60	-	10	-
Labetolol	-	-	+	40	+		
Metoprolol	+	-	±	50	+	12	12
Nadolol	-	-	-	30	++	30	
Oxprenolol	-	++	+	60	+		
Pindolol	-	+++	+	80	+	-	57
Practolol	+	++	-	100	-	-	32
Propranolol*	-	-	++	30	+++	93	62
Sotalol	-	-	-	-	-	-	54
Timolol	-	±	-	-	+	-	-

(*) Aktif Metaboliti mevcuttur.

Kardiyoselektif olmayanlar ise kardiyak, vasküler, bronşial ve metabolik adrenenerjik reseptörleri etkileyerek; bradikardi, vazokonstrüksiyon, bronşial konstrüksiyon gibi olaylara yol açarlar. (Propranolol, pindolol, oxprenolol).

Kardiyoselektivite özelliği doza bağımlıdır. Yüksek dozlarda kullanıldığında, kardiyoselektif olanlar, beta-I reseptörleri bloke edici etkilerinin yanında, beta-II reseptörleri de bloke ederler. Böylece selektivite özelliği azalır. (17)

2- İntrensek Sempatomimetik Aktivite (İSA);

Beta-bloker ilaçlar, mediatörlerin beta reseptörler üzerindeki agonist etkisini antagoneze ederler. İSA'lı beta-bloker ajanlar kalbin kontraktilesini daha az azaltırlar ve kalb yetersizliğine daha az neden olurlar. Ağır bradikardiye neden olmazlar (3). İSA'lı beta-blokerlerden bazıları (pindolol, acebutolol, oxprenolol), beta-bloker etkilerinin yanında, beta reseptörler üzerinde küçük bir agonist etki de meydana getirirler. (5)

3- Membran Stabilizan Aktivite(MSA):

Propranolol, oxprenolol ve acebutolol'de saptanan bu aktivite elektrofizyolojik olarak aksiyon potansiyelinin fazlarında bir değişme meydana getirmez. Ancak sıfır fazının yükselme hızını azaltır. (11)

4- Yağda ve Suda Erimeleri:

Beta-bloker büyük ölçüde yağda erirler. En fazla yağda erirliğe propranolol ve alprenolol sahiptir. Yağda erirlik bu ilaçların volüm dağılımını ve kan-beyin engelini aşmalarını belirler. Kuvvetli yağda eriyenler kan-beyin engelini kolaylıkla geçerler (6-14). Yağda erimeyenler ise (atenolol, practolol) kan-beyin engelini geçmezler. Suda eriyerek böbreklerden elimine olurlar. Kuvvetli yağda erir olanlar, karaciğere ilk gelişlerinde yaygın bir biçimde metabolize olurlar ve dolayısıyla kısa yarı ömürlüdürler.

5- Plazma Proteinlerine Bağlanmaları:

Proteine bağlanmayan ilaçların plazma konsantrasyonları yüksek, bağlananların ise eliminasyon kinetiği yüksektir. İlacın proteine bağlanmayan kısmı etkilidir. (16)

6- Biyoyararlılık:

Biyolojik olarak etki gösterebilme yeteneği demek-

tir. Ağızdan alınan ilaç etki oluşturuncaya kadar değişik aşamalardan geçer. Ağızdan alınan ilacın etki edeceği dokuya varıncaya kadar uğradığı presistemik hepatik eliminasyona "first pass effect" (ilk geçiş etkisi) adı verilir. Propranolol, metoprolol gibi yağda eriyen ve karaciğerde metabolize olan beta-blokerlerin first pass effecti yüksektir, bu nedenle biyoyararlılıkları azdır. Bu ilaçların sistemik dolaşıma daha fazla miktarda ulaşabilmesi için yüksek dozlarda uygulanması gerekir. Karaciğer kan akımının azaldığı hallerde (yaşlılarda, karaciğer yetersizliğinde, karaciğer sirozunda ve karaciğer stazında) ilaçların first pass effecti azalarak biyoyararlılıkları artacağından ilaç dozu azaltılmalıdır. (16)

7- Klirens, Yarılanma Ömürleri ve Volüm Dağılımı:

Beta-blokerler sistemik dolaşıma ulaştıktan sonra hızla vücuda dağılırlar ve vücutta oldukça çabuk elimine olurlar. Hızla metabolize olan ilaçların yarılanma ömürleri kısa olur (16), Böbrek fonksiyonlarının azaldığı hallerde, suda eriyen ve böbreklerden elimine olan ilaçların, yarılanma ömürleri uzar. Kreatin klirensi düşük olan hastalarda bu ilaçlar (practolol, atenolol) verilmemelidir veya dozları düşürülmelidir. (31). Pindolol böbreklerde %40 oranında elimine edildiği için, böbrek hastalarında pindolol metabolizması az etkilenir. Propranolol, metoprolol, labetolol tamamen karaciğerde metabolize olurlar. Bu nedenle karaciğer fonksiyon bozukluklarında hepatik klirensleri belirgin şekilde azalır (28). Beta blokerlerin etki süreleri yarılanma ömürlerine oranla çok uzundur (16).

Emilim:

Atenolol ve nadolol hariç diğerleri ince barsaktan gayet iyi emilirler. Emilim hızlıdır ve ağızdan alındıktan 1-3

saat sonra kanda en yüksek yüzeye ulaşır.

BETA BLOKERLERİN FİZYOLOJİK VE METABOLİK ETKİLERİ

1- KARDİOVASKÜLER ETKİLERİ:

A- Hipertansiyon:

Bu ilaçların tansiyon düşürücü etki mekanizması henüz kesin olarak bilinmemektedir. Aşağıdaki nedenlerin etkili olduğu ileri sürülmüştür:

a) Negatif kronotrop ve inotrop etkileriyle kalb debisinin düşmesi: Bu etki yüksek atım hacimli hipertansiyonda önem kazanır. Kalbi yavaşlatarak ve kontraktilitesini azaltarak kalb hızının ve dakika hacminin azalmasına neden olarak, kan basıncının düşmesini sağlar. (4- 18-32-13)

b) Merkezi sinir sistemine etkisi: Bu görüşe göre antihipertansif etki, MSS üzerinden olmaktadır. (13)

c) Plazma renin aktivitesine etkisi: Reninin; plazma renin aktivitesi yüksek olan vakalarda bile hipertansiyonun devamını sağlayan tek faktör olmadığı kanısı yaygındır. Bununla birlikte normal ve hipertansiyonlu bireylerde, beta-adrenoseptör blokajın, plazma renin düzeyini düşürdüğü göz önüne alınarak beta-blokerlerin kan basıncını azaltabileceği düşünülmüştür. (2-33-34). Bazı çalışmalarda plazma renin düzeyiyle hipotansif etki arasındaki ilişki doğrulanmamıştır. (31 - 33). Zira renin açığa çıkması sadece adrenejrik aktivite artmasına bağlı olmayıp, sodyum dengesi, böbreğin perfüzyon basıncı da renin salgılanmasını etkiler.

d) Baro reseptör duyarlılığının artması: Beklenen antihipertansif etkinin yaklaşık 3 hafta sonra oluşması, bu olayın periferik direncin normale döndüğü bir döneme rastlaması nedeniyle bu mekanizma üzerinde durulmuştur. Gerçekte bazı hipertansiyon vakalarında baroreseptör refleksi-

lerin körleştiği ve bu reflekslerin beta-blokerler ile duyarlılık kazandığı yolunda kanıtlar vardır. (23-26)

e) Elektrolit dengesi: Propranolol'un hücrelerin değişebilen sodyumunu, oxprenolol'un ise sodyum, kalsiyum ve magnezyumunu azalttığı bildirilmiştir. (22)

f) Hücre membranının katyon alışverişi: Beta adrenajik agonist ve antagonistlerin intrasellüler ve extrasellüler sıvıdaki sodyum ve potasyum konsantrasyonlarını etkilediği saptanmıştır (25).

g) Venöz tonus: Venöz tonus değişikliklerinin beta-blokerlerle sağlanan kan basıncı kontrolünde önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir.

B- İskemik Kalb Hastalıkları:

Anginal nöbetleri presipite eden faktörler (fizik ekzersiz, emosyonel stress ve yemek) kalbin sempatik aktivitesini arttıırırlar. Beta-reseptörlerin uyarılması kalbin hızını, kas liflerinin maksimum kasılma hızını arttırarak myokardın oksijen tüketimini arttırmaktadır. (25)

Beta reseptörlerin bloke edilmesiyle myokardın oksijen gereksinimi azalır (21). Kalb hızının yavaşlamasıyla diyastol uzar ve koroner perfüzyon süresi artar. Ayrıca akut myokard enfarktüsü geçiren hastalarda beta-bloker ilaçların nekroz oranını daralttığı (11), myokard infarktüsü nükslerini ve angina pectoris nöbetlerini azalttığı ile ri sürülmüştür (23). Koroner dolaşımında şantların gelişmesini sağlayarak myokardta özellikle subendokardiyal bölgede kanlanmayı arttırdıkları ve iskemik bölgeye daha fazla kan gitmesini sağladıkları gösterilmiştir. (24). Ayrıca trinitrin tüketiminde azalma ve egzersiz kapasitesinde artma saptanmıştır (15-17). Prinzmetal anginada koroner arterlerde spastik değişiklikler rol oynadığından bunlarda beta-blo-

ker kullanılmalıdır(5).

C- Disritmiler:

Disritmilere etkisi başlıca üç mekanizmaya bağlı olduğu kabul edilmektedir. Bunlar;

- 1- Beta reseptör blokajına bağlı etki,
- 2- Membran stabilizan etki,
- 3- Aksiyon potansiyelini uzatıcı etkilerdir.

1- Beta reseptör blokajına bağlı etki;

Adrenerjik uyarıları bloke ederek, pace-maker hücrelerinin potansiyel uyarı doğurma yeteneğini engellerler. Böylece disritmilere neden olan re-entry'nin gelişmesini ve atomasite artmasını önlerler (15-17).

2- Membran Stabilizan Etki;

Bu etkisi elektrofizyolojik olarak aksiyon potansiyelinde sıfır fazı çıkış hızının azalması şeklinde ortaya çıkar (29). MSA etkisinin ortaya çıkabilmesi için yüksek doz ilaç kullanılması gerekir. Propranolol'un önemli beta-bloker etkisi olmayan d-izomerlerinin de belirgin antiaritmik etkilerinin olması, bunlarda müşterek bulunan membran stabilizan aktiviteye bağlanmaktadır (29).

3- Aksiyon Potansiyelini Uzatıcı Etki;

Bütün beta-blokerler uzun süre kullanıldığında aksiyon potansiyeli süresi uzar (1-3). Beta-blokerler özellikle WPW sendromuna bağlı olanlar olmak üzere, bütün supra-ventriküler taşikardilerde gerek nöbetlerin durdurulması, gerekse önlenmesinde ve kronik atrial fibrilasyonu sinüzal ritme döndürülmesinde kullanılırlar.

D- Sinüs Düğümü ve A-V İleti Sistemi:

Beta-blokerler A-V ileti zamanını uzatırlar. İSA'lı olanlara kıyasla İSA'sı olmayanlar, A-V ileti zamanını daha fazla uzatırlar.

E- Vasküler Direnç ve Periferik Kan Akımı:

Beta-blokerler periferik beta-II reseptörleri bloke ederek alfa reseptör aktivitesini arttıırırlar(4). Bunun sonucunda periferik direnç artışına ve koroner, beyin, ekstremiteler ve böbrek damarlarında kan akımını olumsuz yönde etkilenmesine neden olurlar (25).

F- Oksijen Transportu:

Beta-blokerlerin hemoglobin-oksijen affinitesini arttırarak oksî-hemoglobin dissosiasyon eğrisini etkiledikleri bildirilmiştir. Oksî-hemoglobin dissosiasyonunun değişmesi dokulara oksijen transportunu kolaylaştırır(11-25).

2- SOLUNUM SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ:

Beta-bloker ilaçlar beta-II adrenerjik reseptör blokaja nedeniyle bronkodilatator etkiyi ortadan kaldırarak hava yolu direncinin artmasına neden olurlar. Bronkospazm anamnezi bulunan hastalarda tüm beta-blokerler sakıncalıdır. Özellikle selektif olmayan ve İSA'sı bulanmayan beta-blokerlerin solunum fonksiyonlarını daha fazla azalttığı bildirilmiştir (8-13).

3- METABOLİZMA ÜZERİNE ETKİLERİ:

A- Karbonhidrat Metabolizması:

Normal bireylerde istirahatteki glisemi seviyesi ve insülin konsantrasyonu propranolol'dan etkilenmez. Ancak insüline bağlı hipogliseminin normale dönmesi gecikir (20). Bu olay hipogliseminin meydana getirdiği reflex katekolamin artışının önlenmesine bağlıdır. Diabetik hastalarda beta-bloker kullanılması gerektiğinde hem kardiyoselektif hem de İSA özelliği bulunan ilaçlar tercih edilmelidir(11).

B- Hormonlar:

Karbonhidrat metabolizması ile ilgili katekolamin etkisinde bulunan üç hormon vardır. Bunlar;

- 1- İnsülin,
- 2- Glükagon,
- 3- Büyüme hormonu.

1- İnsülin;

İnsülin sekresyonu beta-II reseptörlerin uyarılmasıyla artar, alfa reseptörlerin uyarılmasıyla da azalır. İnsüline bağımlı olan tip I diabetiklerde beta-blokerlerin kullanılmasıyla hipogliseminin ortaya çıkacağı ileri sürülmüştür. Ayrıca hipoglisemi semptomları beta-blokerlerle maskelendiğinden gözden kaçabilir(11-14).

2- Glukagon;

Beta-blokerler glukagon salınımını azaltırlar.

3- Büyüme hormonu;

Alfa reseptörlerinin uyarımının büyüme hormonu salgılanmasını arttırdığı gösterilmiştir (14).

C- Karaciğer:

Beta-blokerler glikojenolizi azaltır, glikojenezini arttıırırlar. Karaciğerde lipolizi azaltırlar.

D- Yağ Dokusu:

Katekolaminler lipolizi arttırır, açığa çıkan serbest yağ asitleri karaciğer tarafından glikojenez için kullanılırlar. Beta-blokerler bu işlemi engellerler (20).

E- Kas Dokusu:

Beta-blokerler kas dokusunda glikojenolizi ve lipolizi azaltırlar. Kaslarda glikoz up-take'ni arttırdığı gösterilmiştir.

4- MERKEZİ SINIR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ:

Beta-blokerlerin özellikle yağda eriyenleri, kan-beyin engelini kolaylıkla geçerek merkezi sinir sistemine ulaşırlar. Vücudun çeşitli organ ve sistemlerinde anxiyete

bağlı sempatik aktivite artışının meydana getirdiği somatik bozuklukların ortaya çıkmasını engellerler. Propranolol'un psikomotor performansı belirgin şekilde azalttığı fakat lipolitik etkisi olmayan metoprolol'de bu etkinin bulunmadığı görülmüştür.

BETA-BLOKER İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ

Bütün ilaç gruplarında olduğu gibi beta-blokerlere' de bağlı yan etkiler oluşabilir. Yan etkilerin bir kısmı hayati tehlike yaratabilir. Propranolol uygulanan 800 hasta üzerinde yapılan çalışmaya göre hayati tehlikeye sokan yan etkilerin insidansı %1.2, sokmayanların insidansı %3.4 toplan insidans %9,6 olarak bulunmuştur. Beta-blokerlere bağlı yan etkiler iki gruba ayrılabilir:

- 1- Beta reseptör blokajına bağlı yan etkiler,
- 2- Beta reseptör blokajı ile ilgili olmayan yan etkiler.

1- Beta reseptör blokajına bağlı yan etkiler:

Bu yan etkiler arasında hayati tehdit edebilecek; bronşial astım nöbetleri, kalb yetmezliği, kalb blokları, bradikardi ve hipotansiyon gelişebilir (21). Hipoglisemi, klidikasyon-intermitant ve Reynaud fenomeni oluşabilir. Bu yan etkiler sempatik sistem blokajına bağlıdır.

A- Kalbe ait yan etkiler:

a) Kalb yetersizliği;

En önemli yan etkilerinden biridir. Beta-blokerler atım hacmi kısıtlı olan ve hızlı bir kalb ritmi sayesinde kalb atım hacmi korunabilen hastalarda bradikardi oluşturarak, beta adrenerjik desteği ortadan kaldırarak, periferik vasküler direnci arttırarak kalb yetersizliğine sebep olurlar. İSA'sı olanlar kardiyak outputu daha az azaltırlar ve kalb yetersizliğine daha az neden olurlar (4-21).

b) Bradikardi;

Beta-blokerler nadiren bradikardiye sebep olurlar.

c) A-V iletim süresini uzatma;

Bütün beta-blokerlerin uygulanması sırasında 2. ve 3. derecede A-V bloklar görülmüştür. A-V ileti bozukluğu olanlarda tüm beta-blokerler kesinlikle kullanılmamalıdır(1-4).

d) Hipotansiyon;

Özellikle İSA etkisi göstermeyenler sistemik kan basıncını beklenenden daha fazla düşürebilirler. Literatür bilgilerine göre şoka giren vaka sayısı azdır (21). Bir hastaya normal dozlarda İ.V. veya oral beta-bloker uygulanmasını takiben ağır hipotansiyonun ortaya çıkması hemen daima bir kalb hastalığının varlığını düşündürür. Bu hastalarda beta-bloker uygulanmasından kaçınılmalıdır.

e) Beta-bloker tedavisinin ani kesilmesi;

Beta-blokerlerin kesilmesi gerekiyorsa tedricen azaltılarak iki haftada kesilmelidir. Uzun süre beta-bloker kullanan bir hastada ilacın aniden kesilmesi sonucu hastalığın ağırlaşması ile karakterize bir tablonun ortaya çıkabileceği ilk kez 1973 yılında Dr. Slome (27) ve Dr.Diaz(7) tarafından bildirilmiştir. Bu tablo ilacın kesilmesinden 48 saat sonra görülür. Bunun nedeni kesin olarak bilinmemekle beraberuzun süre beta-bloker kullanılması sonucu beta adrenerjik reseptör sayılarında artış olduğu ve bu artışa bağlı olarak aşırı cevap alındığına dair hipotez pek çok araştırmacı tarafından benimsenmektedir. İskemik kalb hastalıklarında kronik beta-bloker uygulanması sırasında ilacın ani kesilmesi anjina pectoris nöbetlerinin sıklaşmasına ve ağırlaşmasına, bazı vakalarda myokard enfarktüsüne sebep olabilir (11).

Beta-bloker tedavisinin birden kesilmesi ile platelet agregabilitesinde önemli derecede artış olmuştur. Platelet agregasyonundaki bu artış, katekolaminlere bağlanabilir. Uzun süreli beta-bloker alınımının platelet reseptörleri havuzunu azaltması, katekolaminlere kullanışlı hale getirmesi olasıdır. Beta-bloker alınımının birden kesilmesiyle artmış sayıda reseptörler norapinefrin ve epinefrin tarafından işgal edilmeye elverişli bir duruma gelirler. Böylece süpersensitif bir durum oluşturmaya, buda platelet agregabilitesindeki değişimleri açıklar. Angina pectorisli hastalarda propranolol tedavisinden 48 saat sonra plateletlerde oluşan hiperagregabl durum "Frishman" tarafından da rapor edilmiştir(40).

B- Bronkopulmoner Yan Etkiler:

Beta-bloker ilaçlar beta-II adrenerjik bronkodilatasyonu azaltarak hava yolu rezistansını arttırmırlar. Bu nedenle bronkospazm anamnezi bulunan hastalarda tüm beta-bloker ilaçların kullanılması sakıncalıdır(6). Astımlı hastalarda kardiyoselektif olsun olmasın, İSA'sı bulunsun bulunmasın beta-bloker ilaçlar kullanılmamalıdır. İlaçların kullanılması sırasında bazen ağır astım krizleri ortaya çıkabilir (8). Astım anamnezi bulunmayan kronik obstrüktif akciğer hastalarında beta-bloker kullanılması gerekliyse, tercih kardiyoselektif ve yüksek İSA'lı olanlar kullanılabilir (8).

C- Periferik Vasküler Yan Etkiler:

Beta-blokerler periferik arterlerde beta adrenerjik dilatasyonu inhibe ederek vazokonstrüksiyona neden olurlar ve periferik vasküler rezistansı arttırmırlar. Beta-bloker tedavi sırasında soğuk ekstremitte sendromu, Reynaud fenomeni, kladikasyo-intermittan gelişebilir. Bazı hastalar-

da ekstremite uçlarında siyanoz, hatta gangren geliştiği bile bildirilmiştir.

Periferik vaskülopatisi bulunan bir hastada beta-bloker kullanılması gerekiyorsa kardiyoselektif olan ve yüksek İSA'sı bulunan bir ilaç veya hem alfa hemde beta-bloker özelliği olan labetalol tercih kullanılmalıdır(9).

D- Metabolik Yan Etkiler:

Beta-bloker ilaçların uygulanması sırasında diabetik olsun veya olmasın bazı hastalarda hipoglisemilere rastlanmıştır. Özellikle insülin kullanan diabetik hastalarda hipoglisemiye sık rastlanılır (11-9). Kardiyoselektif ve yüksek İSA'sı bulunan beta-blokerlerin metabolik yönden daha güvenceli olarak kullanılabileceği kabul edilmektedir (8).

E- Merkezi Sinir Sistemi:

Yağda eriyen beta-blokerler suda eriyenlerin tersine kan-beyin engelini kolaylıkla geçerler. Yağda eriyen propranolol ve metoprolol'un suda eriyen atenolole göre beyin dokusunda daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu saptanmıştır(22-25). Özellikle yağda eriyen beta-blokerlerin beyin fonksiyonları üzerinde uyku düzensizliği, hallüsinasyon, depresyon, akut beyin sendromu ve delirium gibi yan etkilere sebep olduğu tarif edilmiştir. İlaç dozunun azaltılmasıyla bu şikayetlerin çoğu kaybolabilir (9).

F- İskelet Kası:

Beta-bloker ilaçlar özellikle selektif olmayanlar iskelet kasında nöromusküler blokaja neden olarak patella reflexini zayıflatırlar ve uzun süreli kürara benzer bir etki ortaya çıkartırlar (11). Potasyumun iskelet adalesine tekrar girişini azaltarak kas krampları gelişebilir.

2- Beta Reseptör Blokajı İle İlgili Olmayan Yan

Etkiler:

Bu tip yan etkilere nadir rastlanılır:

A- Okulo-muko-kutaneus sendromu:

Practolol kullanan hastalarda, ilacın uzun süre (23 ay) kullanılmasından sonra ortaya çıkan karakteristik immün bir reaksiyondur. Belirtileri:

a) Göz belirtileri;

Tek veya her iki gözde keratokonjonktivitis sikka, korneal ülserasyon, keratit ve panus saptanabilir (9).

b) Deri belirtileri;

El ayası ve ayak tabanında hiperkeratozis ve pruritik döküntüler (11).

c) Sklerozan peritonit;

Karında kitle ve kolik tarzda karın ağrısı bulunur.

d) Kulak belirtileri;

Practolol alan hastalarda ağır sağırlık yapan otitis gelişebilir.

B- A.N.F pozitifliği ve S.L.E.:

Practolol alan hastalarda nadiren rastlanılır(6).

C- Karsinojen Etki:

İlk beta-bloker olan pronethalol'un farelerde thymus tümörlerine ve lenfosarkoma neden olduğu anlaşıldıktan sonra terkedilmiştir. Tümöre sebep olan doz, tedavi dozunun 10 katıdır.

E- Gastrointestinal Belirtiler:

Diare, bulantı, şişkinlik ve konstipasyon görülebilir. İlacın kesilmesini gerektirecek kadar ciddi olan-

lar çok nadirdir. İlacın yemeklerle beraber alınmasıyla bu yan etkiler önlenabilir.

D- Hematolojik Reaksiyonlar:

Beta-blokerlerin kullanılmasına bağlı hematolojik reaksiyonlar nadirdir. Agranulositoz, trombositopenik ve non-trombositopenik purpuralar bildirilmiştir (11),

BETA-BLOKERLERİN KONTRENDİKASYONLARI

Kardiyovasküler:

- Kalb yetersizliği,
- Bradikardi,
- Hipotansiyon,
- İleti bozuklukları,
- Prinzmetal angina,
- Periferik vasküler hastalıklar.

Pulmoner:

- Astım.

Gebelik:

- İlk trimestr.

GENELLİKLE KULLANILAN BETA-BLOKERLER

<u>Kardiyoselektif</u>		<u>Non-Kardiyoselektif</u>	
<u>Generik</u>	<u>Ticari</u>	<u>Generik</u>	<u>Ticari</u>
Metoprolol	Lepraser Beloc	Propranolol	Dideral İnderal Dociton
Acebutolol	Prent	Pindolol	Visken
Atenolol	Tenormin Tensinor	Alprenolol	Aptin
Bunitrolol	Stresson	Nadolol	Betadol
		Oxprenolol	Trasicor Trasicor-Reta
		Timolol	Temberin
		Labetolol	

TROMBOSİTLERİN KİMYASAL YAPISI

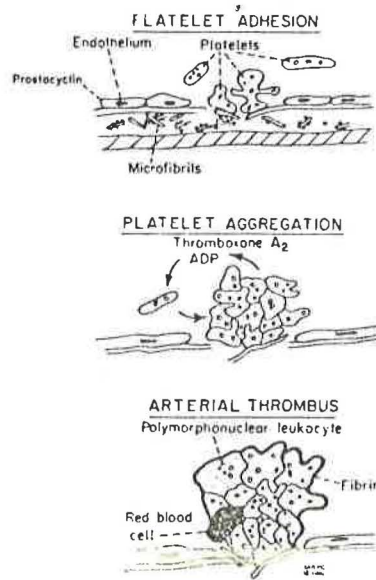
Trombositlerin %80'i su, geri kalan kuru ağırlığı ise inorganik maddeler(fonksiyon olarak en önemlileri Ca^{++} , Mg^{++} , Zn^{++} ve K^+ 'dir. Kalsiyum ve magnezyum katyonları trombositlerin yabancı yüzeye yapışmasında ve trombosit agregasyonunda gereklidir), proteinler, lipitler, karbonhidratlar ve adenin nükleotitlerinden oluşur (52-55).

Trombositlerdeki proteinler metabolik ve fonksiyonel olarak iki kısımda bulunur. Trombostenin total proteinlerin %15'i kadardır, fonksiyonel proteinlerdendir. Trombositlerin bazen 80-100 \AA çapında fibriller yapar. Bu fibriller enine bantlanma göstermektedir. Mikro tubul, mikro fibril ile subfilamentlerin yapısını oluşturur. Diğer proteinler fibrinojen ve immüoglobulin G'dir(57 - 46). Trombositlerdeki lipitler; fosfolipitler, nötral lipitler ve lipoproteinler (trombosit faktör III'ün yapısına girer) şeklinde bulunmaktadır. Ayrıca trombositlerdeki serbest yağ asitlerinden kaynaklanan prostaglandinlerde önemli olup, trombosit agregasyonunda etkilidirler(49). Trombositlerde bol miktarda glikojen partikülü bulunmaktadır(metabolik aktivite için gerekli enerji glikoz ve oksidatif fosforilasyondan sağlanır). Trombositlerdeki adenin nükleotitlerinden en önemlileri AMP, ADP ve ATP'dir. Adenin nükleotitleri farklı bölgelerde yerleştikleri bilinmektedir. Trombositlerin enerji gereksinmesini karşılayıp, agregasyonda kullanılırlar. Buna "metabolik pool" denir. Ayrıca trombositlerden sekresyon anında dış ortama atılır, buna da "storage pool" denir. Bunların dışında primer agregasyonda dışarı atılan "immediat pool" membranda ve submembranda yerleşmiştir. Birde proteinlere bağlı ADP ve ATP bulunmaktadır(52-49-46).

Trombositlerde bulunan trombojenik faktörlerin tromboz oluşumunda rolü olduğu ve aynı zamanda arteriosklerotik kalp hastalığına neden olabileceği açıklığa kavuşmuştur. Bu maddeler; serotonin, epinefrin, tromboxan A_2 , C-endoperoksidaz, tromboxan B_2 , katyonik proteinler, mitojenik faktörler, B-tromboglobulin, lizozomal enzimler ve Von Willebrand faktörü sayılabilir. Ayrıca trombositlerde, trombosit faktörleri de bulunur. Bunlar trombosit faktör I, trombosit faktör II, trombosit faktör III, trombosit faktör IV, trombosit faktör V'tir (42-44).

TROMBOSİTLERİN FONKSİYONU:

Trombositler trombosit haricinde bir yüzeye (yabancı bir yüzeye), zedelenmiş veya devamlılığı bozulmuş endotelial yüzeylere yapışma eğilimindedirler. Buna trombositlerin adezyonu denir. Belli şartlarda trombositlerin birbirlerine yapışarak küme oluşturmalarına trombosit agregasyonu denir. Agregasyona uğramış trombositler içlerindeki maddeleri dış ortama vererek sekresyona uğrarlar. Bazı araştırmacılar bu üç olayın birbiri ile ilişkili olmadığını, bazılarda üçünün tek bir olayın farklı basamakları olduğunu ileri sürmektedirler. Aşağıdaki şekilde görülmektedir (52).



A- Trombositlerin Adezyonu:

Trombositlerin yabancı yüzeye yapışması adezyonun esasıdır. Trombositler cam, formvar membran ve kollagen gibi maddelere, non-kollagenöz subendotel maddeye yapışmaktadır.

B- Trombositlerin Agregasyonu:

Trombositlerin birbirlerine yapışarak küme oluşturmaları anlamına gelir. Bu olay stoplazmik kalsiyum miktarındaki artışa bağlıdır. Bazı maddeler trombosit agregasyonuna yol açmaktadırlar. Bu maddeler trombosit membranını farklı şekilde uyarırlar. Membranın uyarılmasıyla, membrandaki kalsiyum serbestleşir. Serbestleşen kalsiyum, kalsiyuma bağlı trombositinin kasılmasına yol açar. Diğer bir gözleme göre de, uyarı sonucu membrandaki adenil siklaz azalır. Buna bağlı olarak c-AMP'de bir düşme olup, bu düşme sonucu trombositler yapışkanlık kazanır. Trombositlerin agregasyonu için bivalent katyonlar ile (kalsiyum, magnezyum) ortamdaki fibrinojene ihtiyaç vardır(55).

Agregasyon primer ve sekonder olmak üzere iki aşamalıdır. Birinci aşamada, trombositler basit olarak birbirlerine yapışırlar, agregasyonu izleyen aşamada bir disagregasyon görülür. Sekonder agregasyon ise geri dönüşü olmayan bir olay olup, sekresyon ile ilişkilidir. Bu aşamaların agregasyon eğrisinden gözlemek mümkündür. Ortama verilen uyarının miktarına göre, agregasyon eğrisinde primer ve sekonder dalgayı yansıtan eğriler çizdirilir.

Agrege edici maddeler; ADP, adrenalin, kollagen, trombin, distile su gibi hipotonik etkiler (57-48), globulin, yağ asitleri, tripsin, bazı zehirler, lateks partikülleri, endotoksinler, virüsler ve sığır fibrinojenidir. Düşük dozda ADP yalnız primer dalganın oluşmasına yol açar.

Agregasyonu dis-agregasyon izler. Primer agregasyon için gerekli ADP miktarı 0.05-0.2 mikrogram/ml olup, sekonder dalganın oluşması için gerekli ADP miktarı ise 0.5 mikrogram/ml dir. Adrenalin ve distile su da benzer olarak etkilidir. Trombin de miktarına bağlı olarak bifaziktir. Kollagen ise yalnız sekonder dalganın oluşmasına yol açar(52 - 56 - 57).

Membranın uyarılması ve mikrotubul bandının kasılması ile granüller merkeze doğru hareket ederek, bir kısım granüllerde membrana yakın olarak periferde kalırlar. Periferde kalan granüller miçel veya vezikül formasyonu şeklinde dış ortama atılırlar(44). Mikrotubuller kasıldıkları için merkeze doğru yaklaşarak, trombosit yüzeyinde değişmelere yol açarlar. Trombositlerin membranında dikensi çıkıntılar oluşarak, trombositler disk biçimlerini kaybederek küresel hale dönüşürler. Membranda meydana gelen kimyasal reaksiyonlar nedeniyle trombositler yapışkanlık kazanarak yanyana gelirler. Membranlar arasında köprüler oluşur. Psödopotlar oluşarak trombositlerin birbirlerine tutulması sağlamlaşır(50-52).

Trombositler agregasyonda granüllerini dış ortama verirlerse sekonder agregasyon oluşarak, trombositler visköz değişime uğrarlar. Disagregasyonun oluşmadığı görülür. Agregatın orta kısmında granüllerini kaybetmiş trombositler aralarında 250 A⁰'lık bir aralık bırakacak biçimde sıkıca paketlenmişlerdir. Agregatın periferine doğru granüllerini kaybetmemiş trombositlere de rastlanır. Daha ileri dönemlerde granüllü trombosit sayısı azalarak trombositler küçülür ve trombositler arasında fibrine de rastlanılabilir. Granüllerini kaybetmiş trombositler içersinde veziküller, mitokondriller ve kanaliküler artıkları merkezi bölgede toplanırlar. Daha ileri dönemde trombosit membranları erimeden bir kitle oluşturur (kompakt kitle) (53-45).

C- Sekresyon:

Trombositler herhangi bir uyarı karşısında bir takım maddeleri dış ortama vererek sekresyona uğrarlar. Trombositlerde sekresyonun varlığını ilk kez Ulutin ve Karaca tarafından ortaya konmuştur. Daha sonraları White bu sekresyonun yüzey ile bağlantılı kanaliküller sistem aracılığıyla olduğunu belirtmiştir. Trombositlerde sekresyona uğrayan maddeler alfa granülleri ve yoğun cisimlerde yerleşmiştir. Buna karşılık sekresyona uğramayan maddeler stoplazma, mitokondri ve membranda yerleşmişlerdir(51 - 44-45).

Sekresyona uğrayan maddeler ADP, serotonin, ATP, trombosit faktör IV, lipoprotein, fibrinojen, antiplazmin, potasyum, kalsiyum, çinko, antiürokinaz'dır. (44)

Sekresyona uğramayan maddeler asit fosfataz, laktik asit dehidrogenaz, sitökrom C ve pirüvik asittir(51-44). Sekresyon membranın uyarılması ile başlar, uyarılar membranı indükledikten sonra membranda bir takım değişimler olur. Kalsiyum serbestleşerek, kalsiyuma bağlı trombostenini etkileyerek kasılmaya başlar. Kasılma anında enerji kullanımı olur. Bu aşamada primer agregasyon olmaktadır, uyarının şiddeti fazla olduğu zaman merkezi bölgede koplanan granüller dış ortama verilir. Bu veriş esnasında önce yoğun cisimler atılır daha sonra alfa granülleri verilir. Dış ortama atılan maddeler yüzeyle bağlantılı kanaliküller vasıtasıyla kontraksiyon dalgalanmaları ile atılır(46-47).

Trombosit agregasyonunda başlıca iki faktör çok etkilidir:

a) Trombositteki intra stoplazmik granüllerin içeriği.

b) Tromboxan A_2 sentezi.

Kalsiyum membranda stoplazmaya geçişiyle trombositler kontraksiyona uğrayarak, trombosit içersindeki granüller-

de bulunan özellikle ADP extrasellüler sahaya geçer. Bu ADP trombositlerin membran yüzey reseptörlerini etkileyerek kalsiyumun membrandan stoplazmaya geçişini sağlar. Stoplazmik kalsiyum artışı trombositleri yapışkan hale getirerek agregasyonu başlatacağı gibi, trombosit kontraksiyonunu artırarak ilave ADP'nin ortama verilmesini ve agregasyonun devamını sağlar(59-60-63-64).

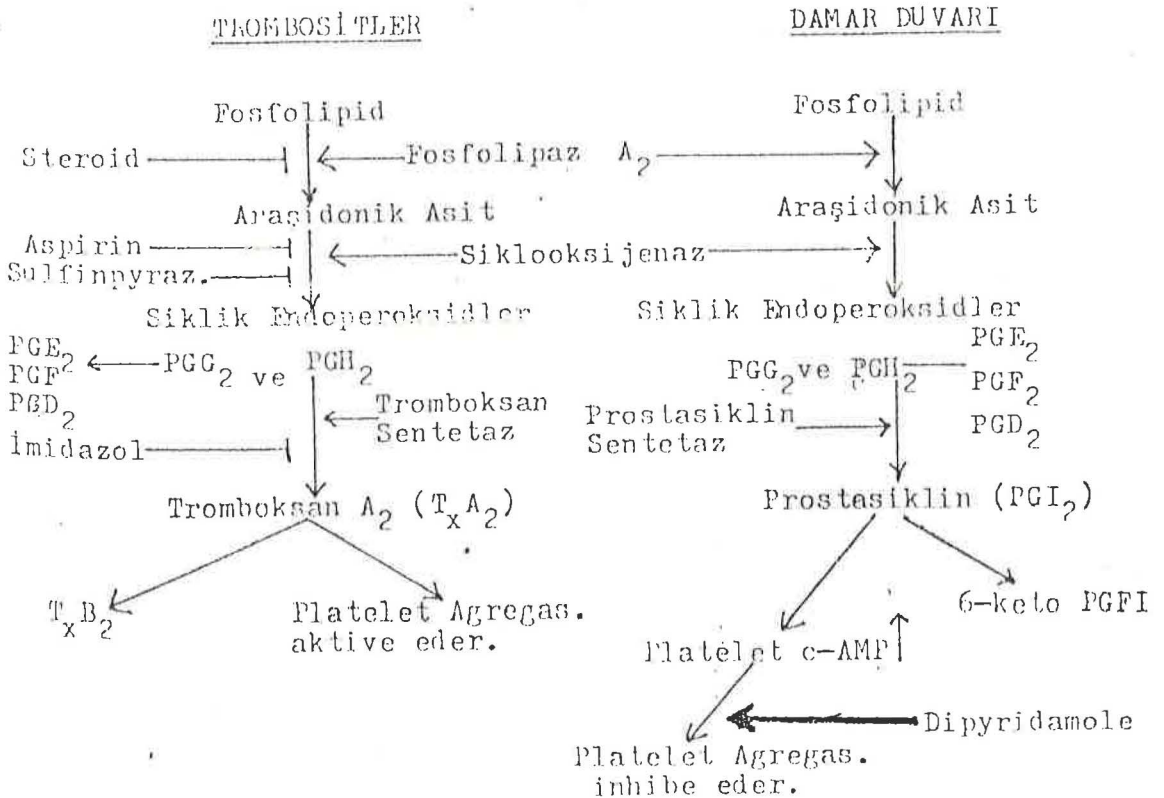
Tromboxan A_2 sentezine gelince, trombosit membran aktivasyonu sırasında kalsiyum, trombosit membran fosfolipazını aktive eder. Bu enzim fosfolipitten araşidonik asit sentezini katalize ederek bu maddenin yapımını arttırır(64). Araşidonik asit siklooksijenaz (prostaglandin sentetaz) enzimi tarafından siklik endoperoksidlere dönüştürülür. Bu maddelerin büyük bir kısmı trombositler içinde, tromboxan sentetaz enzimi tarafından tromboxan A_2 'ye dönüştürülür. Tromboxan A_2 güçlü agregan ve vazokonstrüktör bir maddedir. Aynı zamanda sitoplazmik kalsiyum miktarını arttırır. Bu durumda trombositlerin adezyon ve agregasyonu daha da artar ve daha fazla ADP salgılanır. T_xA_2 'nin yarılanma ömrü 30 saniye kadar olup, hemen inaktif bir madde olan T_xB_2 'ye dönüşür. T_xA_2 'nin agregan etkisinin trombositlerdeki adenilat siklaz enzimini inhibe edip, c-AMP düzeyini düşürmesine bağlı olduğu bildirilmiştir. Bu ise daha fazla T_xA_2 sentezini sağlar. (44-46-47-65).

Arter ve venlerin endotel hücreleri trombositlerin damar duvarına yapışmasını engelleyen (64), antiagregan etki gösteren ve potant bir vazodilatatör olan (65)prostasiklin adlı bir prostaglandin sentezleme yeteneğindedirler(65). Yani damar duvarında tromboz oluşumunda etkisi mevcuttur. Damar endotelinde prostasiklin oluşumu ile ilgili biyokimya-

sal yol ilk basamaklarında trombositlerin içinde $T_x A_2$ oluşturan yola benzer. Şöyleki; araşidonik asit siklooksijenaz enzimi tarafından siklikendoperoksitlere dönüştürülür. Siklikendoperoksitler ise endotel hücrelerinde prostasikline çevrilir. Prostrasiklin labil bir madde olup, inaktif ve stabil bir madde olan 6-Oksa PGF_1 alfabaya çevrilir. Prostrasiklin damar endotelindeki zedelenmeyi takiben hızla salgılanmaya başlar (68). Prostrasiklin, trombosit membranındaki adenilat siklaz enzimini aktive eder. Bunun sonucunda trombosit c-AMP düzeyi yükselir. Böylece platelet fonksiyonları inhibe edilmiş olur(69).

Trombositlerdeki tromboxan A_2 sentezi ve damar duvarında prostasiklin (PGI_2) sentezi aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

TABLO



Damar duvarının ayrıca plazminojen aktivatörlerinin salınımını temin ettiği, bunun sonucu oluşan fibrinin eritilerek tromboz oluşumunun engellendiği bildirilmiştir. (69). Platelet adezyonu ve agregasyonu sırasında pıhtılaşma mekanizması da aktive olmaktadır. Bu aktivasyon platelet adezyonu ve agregasyonu sırasında platelet membranının aktivasyonu ile başlar. Aktive olmuş platelet membran fosfolipit olan trombosit faktör III'ü sentezlediği gibi, koagülasyon faktörlerinin reaksiyonunu da katalize eder, bu şekilde intrinsek yoldan trombin oluşur. Ekstrinsek yolun aktivasyonu ise zedelenmiş olan vasküler duvardan doku tromboplastininin açığa çıkmasıyla olur. Bu yoldan da sonuçta trombin oluşur (70-71). Bu şekilde ekstrinsek ve intrinsek yolun aktivasyonu sonucu oluşan trombin, platelet membran reseptörlerine etki ederek ADP salgılanmasını ve T_xA_2 sentezini arttırır (72). Daha önemlisi trombinin fibrinajen üzerine etkisi sonucu fibrin polimerleri oluşur. Fibrin polimerleri ise plateletler üzerine yapışarak, arteriyel trombozun stabilizasyonunu ve fiksasyonunu sağlarlar(73).

Tüm bu bulgulardan sonra Vane ve ark. (73) şu görüşü ortaya atmışlardır: "Normal bireylerde prostasiklin ile T_xA_2 arasında bir denge vardır. Bu denge sonucu intravasküler trombosit agregasyonu ve tromboz oluşumu engellenir. Damar duvarında meydana gelen bir zedelenmeyi takiben, bu denge bozulup prostasiklin sentezinde azalmaya buna karşılık T_xA_2 sentezinde artmaya yol açabilir. Bazı lipit peroksitler prostasiklin sentetaz enzimini kuvvetle inhibe ederek bu durumu meydana getirebilirler. Lipit peroksitler; Vit E eksikliği, karbontetraklorür zehirlenmesi, iyonizan radyasyona maruz kalma, kanser, atheroskleroz, yağlanma gibi bazı patolojik durumlarda oluşabilir".

Trombositler ağırege olup bir kitle oluşturunarak, yararlanan damar duvarının kapatılmasında yardımcı olurlar. Küçük yaralanmalarda yara tromboz tıkaçıyla kapatılır. Yaralanma büyük ise işe koagülasyon da karışır.

Koroner kalb hastalığının patogeneğinde çeşitli faktörlerin rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bunlar arasında kalıtım, stress, hipertansiyon, diabet, şişmanlık, sigara, lipit metabolizması bozuklukları, hiperkoagülabilitate ve trombosit agregasyonundaki, trombosit adezivitesindeki artma gibi faktörler ön planda gelmektedir. Bilindiği gibi atherosklerotik lezyonların gelişmesine tek bir faktörün neden olmadığı, çeşitli faktörlerin birbirleri üzerinde ve değişik yerlere olan etkilerinin içiçe girmesi ile hastalığın ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Meydana gelen lezyonun patolojik yapısı; lipit toplanması, trombüs, fibrozis, hücre artması, endotel zedelenmesi, ve reaksiyonuyla ortaya çıkan intima kalınlaşması şeklindedir. Lezyonun oluşumunda önemli rol oynayan faktörlerden biri de; trombüs gelişmesini sağlayan koagülasyon mekanizması ve trombosit agregasyon anomalisidir. Koagülasyon mekanizması bozukluğu teorisine göre, arter intimasında, endotelin zedelendiği yerlerde gelişen trombüs, arterosklerozun oluşumunda öncelik almakta ve sonra bu trombüsün giderek fibroz doku artması ve lipit infiltrasyonu ile arteriosklerotik plağın gelişmesine neden olduğu kabul edilmektedir. Burada önce zarar gören endotel yüzeyine trombositlerin adezyonu ve agregasyonu, sonradan da fibrin tabakasının oturması, trombüs oluşturmaktadır. Daha sonra lipit birikmesi, düz kas hücrelerinin toplanması ve bunların proliferasyonu ile de bağ dokusu oluşumu gelişmekte ve arteriosklerotik plaklar ortaya çıkmaktadır. Kanda tromboplastik, fibrinolitik dengenin bozulması bu olayı ko-

laylaştırdığı bilinmektedir. Bu konuda değişik çalışmalar-
dan bir bölümü de olayın başlamasında endotelde fibrin bi-
rikmesine öncelik tanımaktadır. Fakat koagülasyon mekaniz-
ması bezukluğu teorisinin ön sırayı aldığı hususu tam ola-
rak kanıtlanmamıştır.

Yalnız damar çeperine fibrin ve trombosit oturma-
sıyla gelişen müral trombüsün arteriosklerozda başlangıç
lezyonu olarak alınması fikri yerine, meydana gelen atherom
plaklar üzerinde olduğu ve böylece arteriosklerozun iler-
lemesinde önemli bir rol oynadığı düşünülebilir(43)

M A T E R Y A L V E M E T O D

Bu çalışma; anemnez, fizik muayene ve gerekli laboratuvar tetkiki yapılarak atherosklerotik kalb hastalığı mevcut olan 20 hasta üzerinde yapıldı. Tüm hastaların hemorajik diyatez yönünden sağlam oldukları saptandı (trombopeni, kalitatif trombosit hastalıkları, Wan Willebrand v.b.). Deneyin yapılacağı günden 10 gün öncesine kadar herhangi bir ilaç almamaları sağlandı (Özellikle Aspirin, Dipyridamol, Sulfinpyrazon, Antiromatizmal ilaçlar). Tüm hastalardan sabah kahvaaltısını takiben, istirahat eder pozisyonda, kola turnike tatbik edilmeden kan alındı, daha sonra hastaya kullanılan beta-bloker ilaç yutturuldu. İlacın ağızdan verilmesinden 2 saat sonra agregasyonu ölçmek için tekrar kan alındı. Hastalar 10 gün sonra tekrar kontrole çağırıldı.

Aşağıdaki özellikleri taşıyan vakalar araştırmanın kapsamı dışında bırakıldılar:

- Kalb yetmezliği,
- Bradikardi,
- A-V bloklar,
- Prinzmetal angina pectoris,
- Periferik arter hastalığı,
- İnsülin kullanan diabetik hastalar,
- İlk trimesterde gebeler,
- Muhtelif primer ve sekonder trombosit hastalıkları olanlar (trombopeni, kalitatif trombosit hastalığı, Wan Willebrand, akut lösemiler).

Araştırmamızın temelini oluşturan trombositlerde ağ-

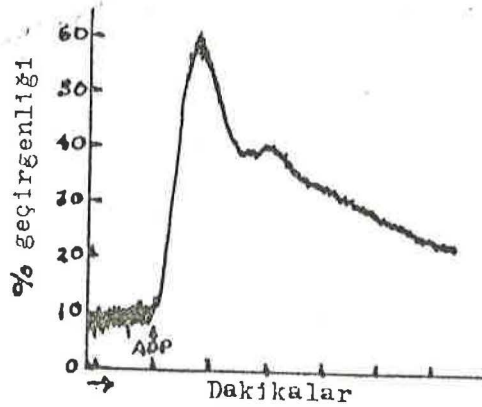
regasyon testleri konusunda kısaca bilgi sunmak istiyoruz.

TROMBOSİTLERDE AGREGASYON (76)

Trombositler, fizyolojik hemostazda ya da kılcal damarlarda ortaya çıkan kanamaların durdurulmasında önemli rol oynayan hücrelerdir. Kılcal damar duvarındaki yaraya yapışan trombositler yaradaki bağ dokusuyla reaksiyona girerek ADP salgırlarlar ve ADP etkisiyle, o bölgedeki trombositler birbirlerine yapışıp kümeleşirler. Aşağıda tarif edeceğimiz in-vitro trombosit agregasyon testlerinin in-vivo trombosit işlevlerini ne derece yansıttığı bilinmiyor. Bunların içinde kollajen ile yapılan testin, bu madde bağ dokusunda bulunduğu için gerçeğe en yakın değerler vereceği düşünülebilir.

Agregasyon testleri, trombositten zengin plazmanın optik yoğunluktaki değişiklikleri saptayıp kaydetmeye dayanmaktadır. Born ve Cross'un geliştirdikleri yöntemde, devamlı karıştırılan plazma, trombositlerin diske benzer şekilleri nedeniyle girdaplar oluşturmekte; buna agregasyon yaptırıcı maddeler ilave edildiğinde trombositler kümeleşmekte ve plazmada ışığın geçmesi artmaktadır. Agregasyon yaptırıcı maddelerden en önemlileri ADP, kollajen, noradrenalin ve trombindir.

Aşağıdaki şekilde ADP ile oluşan agregasyon görülmektedir.



ADP ile trombosit agregasyon eğrisi.

Deneyin birinci dakikasında, ışık geçişini gösteren başlangıç eğrisi kalın ve titreşimlidir (trombositlerin girdap hareketleri nedeniyle). ADP eklenir eklenmez çizgi incelikler. Aynı anda, ADP'nin etkisiyle trombositler küre şeklini alır ve girdap hareketleri durur. Trombositler kümeler yaparlar ve plazmanın ışık geçirgenliği artar. Agregasyon tamamlandığında ışık geçirgenliği de en yüksek değerine ulaşır. Eğer agregasyon devamlı ise, ışık geçirgenliği yüksek noktada kalır. Eğer agregasyon çözülürse (disagregasyon), ışık geçişi tekrar azalır. ADP ile agregasyon çoğunlukla iki safhada oluşur, ikinci safhada olay artık irreversibl olur.

Araç ve Gereçler:

1- Agregometre,

2- Yazdırıcı,

3- ADP: Ana çözeltisi, 1 ml'de 2 mgr olacak şekilde hazırlanır. ADP'nin trihidrat tuzu %0.9 NaCl eriyiği içinde eritilir, pH 6.8 olacak şekilde 0.1 NNaOH ilave edilir. Bu ana çözeltisi dondurularak yıllarca saklanabilir. Ana çözeltisi %0.8 NaCl ile 200 kere sulandırılarak 1 ml'lik miktarlarda tüplerde dondurulur ve gerektiğinde eritilerek kullanılır. Trombositten zengin plazma ile karıştırıldığında ADP'nin son konsantrasyonu 1.7 mikro M olacaktır.

4- Değiştirilmiş Tyrode Eriyiği,

5- Kollajen süspansiyonu,

6- Noradrenalin,

7- Trombin.

Yöntem:

1- Bir plastik veya silikonlu enjektöre 1 ml. sodyum sitrat (%3.8) konur. 9 ml. kan alınıp karıştırılır, plastik ve silikonlu tüplere koyulur. Trombositten zengin plazma hazırlamak için, dakikada 1.200 devirde 10 dakika ve trom-

besitten fakir plazma için dakikada 4.500 devirde 30 dakika santrifüj edilir. Trombositten zengin plazma, mm^3 'te 250.000 trombosit bulunacak şekilde ayarlanır. Agregasyon deneyi, kan alındıktan 2 saat içinde yapılmalı, plazma daha fazla bekletilmemelidir.

2- Trombositten zengin plazma agregometreye uygun miktarda konur. 37 C^0 'de 5 dk. ısıtılır. Daha sonra bağlantı çizgisi çizdirilir.

3- Yukarıdaki isimleri sayılan agregasyon yaptırıcı maddelerden bir tanesi plazmaya ilave edilir ve ışık geçişi daha fazla yükselmeyinceye kadar kayıt sürdürülür. ADP ile deney yapılıyorsa (ki biz çalışmamızda ADP kullandık) agregasyonun her iki safhasını da kaydetmeye çalışmalıdır. Agregasyon yaptırıcı maddelerin miktarı plazmanın 1/10'u kadar olmalıdır. Örneğin; Trombositten zengin plazmanın miktarı 0.4 ml. ise, agregasyon maddelerinin miktarı da 0.05 ml olacaktır.

4- Trombositten fakir plazma kullanılarak %100 ışık geçirgenliği eğriside yazdırılabilir.

Agregasyon derecesi çeşitli şekillerde değerlendirilir:

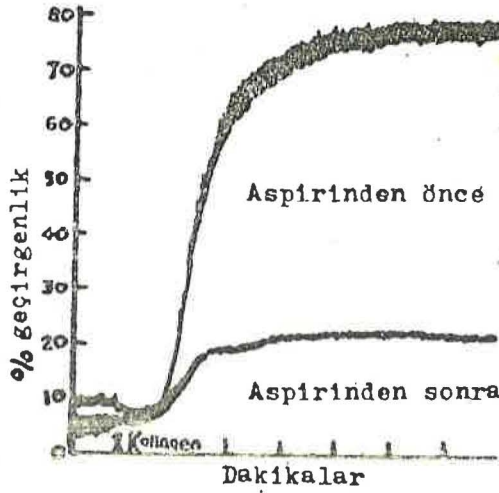
- 1- Eğrinin meyiline bakılması,
- 2- Transmittans değişikliğinin **absolut** miktarının hesaplanması,
- 3- Optik dansite veya transmittans'ın yüzdesinin hesaplanması.

Agregasyon testleri genellikle kalitatif olarak değerlendirilir. Bazı doğmalık hastalarda (trombopati, trombastenide), kazanılmış hastalıklarda (akut lösemiler) ve ilaçlarla başlı olarak agregasyon bozulur. Trombastenide ADP, kollajen ve noradrenalin ile agregasyon görülmez. Trombopati

tide ise, kollagen ve noradrenalin ile agregasyon görülme-
mekle beraber ADP ile cevap alınır.

Kollajenle ekseriya tek bir dalga elde edilir. Muhtelif primer ve sekonder trombosit hastalıklarında kollajenle agregasyon meydana gelmesi defektiftir. Bir çok vakalarda bu, trombositlerden ADP salınmamasına bağlı olarak meydana gelir. Yüksek konsantrasyonlarda kollajen ilave edildiği zaman bu bozukluk düzelir. Trombosit defekti olan şahıslarda da ikinci dalga meydana gelmeyebilir, bu da ADP salınımının defektif olmasına bağlıdır.

Teste tabi şahısların, testten en aşağı 10 gün öncesine kadar hiç bir ilaç almaması gerekir.



Kollagen ile agregasyon (aspirinden önce ve sonra elde edilen eğriler)

B U L G U L A R

Çalışmamızın kapsamına alınan 20 arteriosklerotik kalb hastasının yağları; 44-65 arası olup, yağ ortalamaları 55'tir. Hastaların 4'ü kadın 16'sı erkekti.

20 vakamızda da trombosit agregasyonunun hem birinci hem de ikinci fazının önemli derecede azaldığı tespit edilmiştir. Agregasyonun tayini kalitatif olarak yapılmıştır. 16 vakaya Lopressor (metoprolol), 4 vakaya da Dideral (propranolol) oral yoldan verilmiştir.

Beta-I selektif antagonist olan metoprolol'un arteriosklerotik kalb hastalığında propranolol'a üstünlüğü aşikârdır. Propranolol kullanan 4 vakada, daha evvel aynı ilaca başlandığı için bu ilaç kullanılmıştır. Diğer vakalarda ise özellikle kardiyoselektif beta-bloker olan metoprolol daha az risk teşkil edeceği düşünülerek kullanılmıştır.

Hem kardiyoselektif hem de non-kardiyoselektif beta-blokerlerin trombosit agregasyonunun birinci ve ikinci fazını azalttığını tespit ettik.

20 ARTERİOSKLEROTİK KALB HASTASININ SAPTANAN BULGULARI

SIRA	İSİM	YAS	CİNS	A N İ M N E Z	FİZİK MUAYENE VE LAB.	ÖN TANI	VERİLEN İLAÇ
1	S.B	49	E	2 yıldır gelen istirahat, eforla fark-etmeyen göğüs ağrısı ve sıkıntı. . İscrdile yanıt yok.	FM: Özellik arzetmi- yor. EKG: Vent. Erken Vuru mevcut.	ASKH (UAP)	Lopressör 100 mgr. tb. (Metoprolol)
2	A.D.	45	E	3 yıldır eforla gelen göğüs ağrısı. İscrdile yanıt var.	FM: Özellik yok. EKG: Geçirilmiş Ante- roseptal M.İ.	ASKH+ Post infark- Angina	" "
3	S.A.	58	E	5 yıldır istirahat ve eforla gelen göğüs ağrısı. İscrdile yanıt var.	FM: Özellik yok EKG: Geçirilmiş Ante- roseptal M.İ. TELE: Normal	ASKH+ Post infarktüs angina.	" "
4	S.E.	65	E	Nefes darlığı	FM: Sol akciğerde solu- num seslerinde azalma TELE: Aterom plağı	ASKH+ Akc. malignensi	" "
5	F.Ö.	53	E	Göğsünde 1,5 yıldır eforla gelen is- tirahatle geçen ağrı. İscrdile yanıt var.	FM: Solda hemipleji EKG: D ₁ , aVL, V ₁ -V ₆ da Tümenfiliği. TOTAL LİPİT: 1.700 (N: 450-900)	ASKH+Suben-Dideral 40 m ökardial (propranolol) lezyon.	
6	A.A.	50	K	Sternumun altında istirahat ve efor- la geçmeyen ağrı. İscrdile yanıt var.	FM: Özellik yok. EKG: Non-diagnoze	ASKH(UAP)+ Hipertansi-100 mgr.tb yon.	Lopressor (Metoprolol)
7	M.A.	55	E	1 ay ince başlayan özellikle istira- hatte gelen ağrı. İscrdile yanıt var.	FM: Özellik yok. EKG: Geçirilmiş yay- gın öncidar M.İ.	ASKH+ Post infarktüs angina	Dideral 40 m (propranolol)

<u>SIRA</u>	<u>İSİM</u>	<u>YAŞ</u>	<u>CİNS</u>	<u>A N A M N E Z</u>	<u>FİZİK MUAYENE VE LAB.</u>	<u>ÖN TANII</u>	<u>VERİLEN İLAC</u>
8	M.T.	60	E	3 yıldır başlayan sırtına vuran göğüs ağrısı İsordile yanıt var.	FM: Özellik yok EKG: Geçirilmiş antero-septal M.İ. TELE: Aterom plağı	ASKH+geçi- rilmiş Mİ. 100 mgr. tb. (Metoprolol)	
9	M.S.	55	E	Göğüs ağrısı, nefes darlığı. İsordile yanıt var.	FM: Özellik yok. EKG: Non-diagnoze	ASKH+Angi- nal sendrom	" "
10	B.A.	47	E	Sırtına vuran göğüs ağrısı İsordile yanıt var.	FM: Özellik yok. EKG: Non-diagnoze.	ASKH+Angi- nal sendrom(Propranolol)	Dideral 40 mgr.
11	L.O.	60	K	Kollarına yayılan göğüs ağrısı. İsordile yanıt var.	FM: Özellik yok. EKG: Geçirilmiş antero-septal M.İ.	ASKH+geçi- rilmiş Mİ	Loressor' 100 mgr. tb. (metoprolol)
12	A.E.	44	E	1,5 aydır istirahatle gelen göğüs ağrısı. İsordile yanıt yok.	FM: Özellik yok. EKG: Non-diagnoze.	ASKH(UAP)	" "
13	Ş.Y.	55	E	Göğüs ağrısı, nefes darlığı. İsordile yanıt yok.	FM: Özellik yok. EKG: D ₁ , aVL, V ₅ -V ₆ da T menfiliği.	ASKH(UAP)	" "
14	M.B.	52	E	Göğüs ağrısı, çarpıntı. İsordile yanıt var.	FM: Özellik yok. EKG: D ₂ , D ₃ , aVL, V ₅ V ₆ 'da T menfiliği.	ASKH+Angi- nal sendrom	" "
15	A.T.	63	E	Sol kola yayılan göğüs ağrısı. İsordile yanıt bilinmiyor.	FM: CVS: Dinlemekle kalb sesleri disrit- mik. EKG: Taşı-aritmi mev- cut.	ASKH+Taşı- aritmi.	" "
16	E.Ü	47	K	İstirahatle gelen göğüs ağrısı İsordile yanıt yok.	FM: Özellik yok.	ASKH(UAP)	" "

<u>SIRA</u>	<u>İSİM</u>	<u>YAS</u>	<u>CİNS</u>	<u>A N A M N E Z</u>	<u>FİZİK MUAYENE VE LAB.</u>	<u>ÖN TANI</u>	<u>VERİLEN İLAC</u>
17	B.V.	57	E	İstirahat ve eforle gelen göğüs ağrısı. İsordile yanıt yok.	FM: Özellik yok. EKG: D ₁ , aVL, V ₅ , V ₆ da T menfiliği.	ASKH(UAP)	Dideral 40 mgr (Propranolol)
18	P.E.	48	E	İstirahatle gelen kollarına yayılan ağrı. İsordile yanıt var.	FM: Özellik yok. EKG: D ₁ , D ₂ , D ₃ , aVF, ASKH+Angi-Lopressor V ₅ , V ₆ 'da ST depresyonu ve T menfiliği.	ASKH+Angi-nal sendrom.	100 mgr. tb. (Metoprolol)
19	Ş.E.	47	E	Sol koluna yayılan eforla gelen göğüs ağrısı. İsordile yanıt var.	FM: Özellik yok. EKG: Non-diagnoze	ASKH+Angi-nal sendrom.	" "
20	K.E.	52	K	Sirtına yayılan göğüs ağrısı. İsordile yanıt yok.	FM: Özellik yok. EKG: Non-diagnoze,	ASKH(UAP)	" "

T A R T I Ş M A

Beta-reseptör blokerlerinin akut myokard enfarktüsü niükslerini azalttığı, nekroz alanını daralttığı, angina pectoris nöbetlerini azalttığı ve kan basıncını düşürdüğü bilinmekte olup, bu etkilerinden dolayı kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Beta-blokerlerin bu etkilerini, negatif kronotrop, negatif inotrop etkileriyle kalb debisini düşürerek, santral vazomotor aktiviteyi, periferik rezistansı, renin aktivitesini azaltarak ve baroreseptör duyarlılığını arttırarak yaptığı bilinmektedir. Ayrıca myokardın oksijen gereksinimini azaltarak koroner perfüzyon süresini uzattığı ve sempatik aktiviteyi azalttığıda gözlenmiştir.

Trombositler vazoaktif maddeler (Tromboxan A_2 ; güçlü agregan ve vazokonstrüktör bir maddedir) salgılayarak, damar permeabilitesini değiştirerek ve mikrosirkülasyonu mekanik olarak engelleyerek arteriosklerotik kalb hastalığının gelişmesine yol açarlar. Beta-blokerlerin tromboxan A_2 sentezini inhibe ederek platelet agregasyonuna engel olacağı, bir takım çalışmalarda ileri sürülmektedir (35). Beta-blokerlerin beta blokajdan farklı bir mekanizmayla etki ettiği kabul edilmektedir (38). Beta reseptör antagonistlerinin lokal anestetikler gibi etki ettiği, trombositler tarafından bağlandığı ve trombosit duyarlılığını azaltarak trombosit agregasyonuna engel olduğu öne sürülmektedir (36).

Campbell, W.B., Johnson, A.R. ve ark. (36) tarafından yapılan in-vitro çalışmalarda, propranolol'un yüksek kan konsantrasyonlarında (640 mgr./gün) trombosit agregasyonuna en-

gel olduğu, yalnız uzun süreli beta-bloker tedavisine tabi olanlarda bu dozun daha düşük konsantrasyonlarda da etkili olabileceği ileri sürülmüştür.

Bilindiği üzere zamanımızdan yaklaşık 20 yıl önce tıbbın hizmetine ilk beta reseptör blokleri sunulmuş ve bu 20 yıl içinde pekçok yeni beta reseptör blokleri ortaya çıkmıştır. Önceleri oldukça dar bir alanda ve özellikle belirli birkaç kalb hastalığında kullanılan bu ilaçların endikasyon sahaları hem kalb hastalıkları alanında, hem de diğer hastalıklarda genişlemiş ve bugün çok yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Önceleri tek bir grup altında zikredilen bu ilaçların kısa zaman sonra birbirinden farklı özellikleri saptanmış, bunun doğal sonucu olarak subgruplar oluşturulmaya başlanmıştır(41).

Beta-blokerler; kan koagülasyonu üzerine etkilerini, beta-bloker etkilerinin dışında kalsiyumun, trombosit membranından transportuna engel olarak meydana getirirler. Ayrıca arteriosklerozda agregan ajanlara (ADP, kollagen, trombin) artmış duyarlılığı azalttıkları, serotonin salgısını, trombositlerin kollagene yapışmasını ve pıhtı retrasyonunu azalttıkları da gösterilmiştir. Eğer arterioskleroz ve onun komplikasyonuna bağlı trombosit hiperagregabilitesi gelişmişse beta-blokerler trombosit membranına etkiyle hiperagregabiliteyi azaltırlar.(36)

Babette, B., Weksler.ve ark. (35) yaptığı çalışmalarda özellikle prototip beta-bloker olan propranolol kullanmışlardır. (in-vitro). Propranolol'un trombositlerden ^{14}C - serotonin salınımını bloke ederek, trombositlerin kollagene bağlanmasını inhibe ederek, ^{45}Ca uptake'ni bloke ettiği ve böylece pıhtı retraksiyonuna karşı engel yarattığı ileri sürülmüştür. Propranolol'un lokal anestetikler gibi

trombosit membranı üzerine direkt etkiyle trombosit duyarlılığını azalttığı, bunun da muhtemelen kalsiyum kullanımına karşı engel oluşturduğu kabul edilmektedir. Propranolol primer agregasyonu etkilemeksizin disagregasyonunun sağlanmasında ve ikinci fazın mesafesinde ve oranında değişiklikler yaptığı, ikinci faz trombosit agregasyonu için eşik değerini yükseltti. Propranolol'un trombositler tarafından bağlandığı ve trombosit membranını agregasyon maddelerine karşı daha az duyarlı hale getirdiği kabul edilmektedir.

Hansen, W.K., Klysner, R. ve ark. (75) yaptığı çalışmalarda (in-vitro), normal insan plateletlerindeki beta-adrenerjik reseptörlerinin "Isoprenalin, salbutamol ve terbutalin gibi" beta-II selektif ilaçlara cevabı c-AMP seviyesindeki artmadır. Artmış olan c-AMP formasyonunun, beta-II selektif antagonist butoxamin ve propranolol gibi drug'ların eklenmesiyle bozulabildiği ileri sürülmüştür. İnsan plateletlerindeki c-AMP seviyesi, sistemin beta-adrenerjik stimülasyona esas olarak beta-II adrenerjik reseptörler ile ilişkilidir. Propranolol gibi non-selektif beta adrenerjik bloker ajanların c-AMP oluşumunu azaltmasından sonra, bu ilaçlar kullanıldığında artmış platelet agregabilitesi önceden tahmin edilebilir.

1967'de ilk kez Hampton ve ark. (41) beta blokerlerin trombosit fonksiyonlarını azalttıklarını bildikten sonra Mills ve Roberts, Ponario ve ark. (41) beta blokerlerin kan koagülasyonunun inhibisyonu üzerine etkili olduklarına açıklamışlardır.

1973'te Steele ve ark. (41) beta-blokerlerin koroner arter hastalıklarında ekzersize toleransı arttırdıkları ve nöbetleri kaldırdıklarını ileri sürmüşlerdir. Frishman ve ark. (41)'da koroner kalp hastalarında beta-blokerlerin, trom-

besit hiperagregabilitesindeki anormalliği azalttıklarına göstermişlerdir. Ayrıca Weksler ve Pink (41) propranolol'un trombosit membranına etki ederek, onun fonksiyonunu değiştirdiğini, Imhof, Hodler ve Haft (41), beta blokerlerin kan koagülasyonu üzerine etkilerini beta-bloker etkilerinin dışında trombosit membranındaki kalsiyum transportu yoluyla olduğunu bildirmişlerdir. Prishman ve Silvirman (41), beta blokerlerin arteriosklerozda agregan ajanlara (ADP) bağlanmasını inhibe ettiğini öne sürmüşlerdir. İnhibisyon beta blokadından ilgisizdir. Nitekim d (+) propranolol (ki beta-bloker aktivitesi azdır), l (-) propranolol ile aynı sürece sahiptir. Üstelik non-lipofilik, membran stabilize edici etkisi az ve güçlü bir beta-bloker olan practolol trombosit fonksiyonunu inhibe etmemiştir. Bu çalışmalarda da propranolol'un lokal anestezikler gibi etki ettiği ileri sürülmektedir. Ayrıca normal donörlerden alınan daha az duyarlı eşik değerli trombositler, in-vitro inhibisyon için daha fazla konsantrasyonda ilaç gerektirmektedir.

Başka bir çalışmada da trombositlerin şekil değişikliği propranolol tarafından inhibe edilmediği ileri sürüldü. (38). Beta-bloker, agregatların trombosit yüzeyine bağlanmasına ve temasına müdahale etmedi. Yalnız trombosit fonksiyonları propranolol tarafından etkilendiler ki bunlar kalsiyuma bağımlıdırlar. Oysa trombosit için şekil değişikliği, bivalent katyonlardan bağımsızdır. Propranolol, trombositlerin kalsiyum kullanımını etkileyerek, trombositlerde fonksiyon değişikliği oluşturmaktadır. İlaç kalsiyumu membrandaki yerinden çıkarıp, lipid tarafından kolaylaştırılan kalsiyum transportunu inhibe etmektedir. Propranolol; ADP, kollagenin düşük eşik değerli miktarlarıyla desteklenen trombosit agregasyonunu ve ionophore aracılığıyla desteklenen $^{45}\text{CaCl}_2$ uptake'ni inhibe

etmektedir. Etkiler propranolol'un ionophordan önce ortama katıldığı zamanlarda gözlemlendi. Bu da şunu gösteriyordu ki; Propranolol, ionophor'un kritik intrasellüler kısımlardan kalsiyumun ulaşmasını, inhibe yönünden hareket ediyor olabilir diye düşünüldü.

Dr. Campbell ve meslektaşları (36) uzun süreli propranolol tedavisindeki hastalarda tromboxan A_2 sentezi azlığını ve platelet agregasyonunun inhibisyonunu tanımlıyorlar.

Mehta, J. ve ark.(39)'nın tarafından yapılan çalışmalarda propranolol ve onun major metabolite olan 4-hydroxypropranololun insan plateletleri üzerindeki in-vitro etkileri gözlemlendi. Gerek propranolol'un ve gerekse onun major metabolitinin, platelet agregasyonu ve T_xA_2 jenerasyonu üzerine, terapötik konsantrasyonlarda kayda değer direkt bir etkisi olmadığı gözlemlendi. Yüksek konsantrasyonlarda, her nasılsa platelet fonksiyonunun her iki parametresinde de azalma meydana geldi. Propranolol ve onun major metaboliti plateletlerle eşit konsantrasyonlarda kombine edildiklerinde, platelet agregasyonu üzerine sinerjistik etkili olduğu ileri sürüldü.

Ayrıca son zamanlarda yapılan birtakım çalışmalarda da; yürüme ile uyarılan myokard iskemisi sırasında ve spontan angina'lı bazı hastalarda platelet aktivasyonunun arttığı ve T_xA_2 salınımının olduğu gösterilmektedir. Hem beta-I hemde beta-II blokaj etkileriyle bir prototip beta-bloker olan propranolol'un antiplatelet etkilerinin de olduğu, istirahatte ve ekzersiz esnasında platelet agregasyonunu düşürdüğü, stress teşvikli angina pectorisi azalttığı ileri sürülmektedir. Propranolol'un platelet agregasyonunu, muhtemelen intrasellüler kalsiyum mobilizasyonunu engellemek suretiyle inhibe ettiği kabul edilmektedir. Intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu phos-

phclipase enziminin aktivasyonunda ve sonuç olarak platelet T_xA_2 'nin sentezinde önemli olduğundan; büyük bir olasılıkla-
dır ki propranolol platelet T_xA_2 generasyonunu modifiye etmek-
tedir. Propranolol'un mutad konsantrasyonları (20-200 ng/ml)
(in-vitro) platelet agregasyonunu etkilememektedir. Bundan
dolayı da propranolol metabolitlerinin platelet agregasyonu-
nu ve T_xA_2 sentezini etkilediği olasıdır.

Campbell ve ark.(36) yapılan çalışmalarda uzun süreli
propranolol tedavisindeki hastalarda ki bulguları şudur;(in-
vitro) Timolol, d+propranolol, l-propranolol, metoprolol'un
platelet agregasyonunu ve T_xA_2 jenerasyonunu inhibe etmekte-
dir. Bu beta-blokerlerin en azından birinin intrinsek sempa-
tomimetik, membran stabilize edici veya beta adrenerjik blo-
kaj aktivitesi yoktur. Bu yüzden bu özelliklerin trombositler-
le alakalı olmadığı görülmektedir. Bu bileşiklerin platelet
agregasyonu üzerine olan inhibitör etkilerinin evvelce bilin-
meyen bir özelliğe bağlı olduğu muhtemeldir. Bu özellikte
şu olsa gerekir; Proagregatör hormon olan T_xA_2 sentezinin in-
hibisyonudur. Ayrıca propranolol'un endotelial hücreler tara-
fından oluşturulan PGI_2 sentezini inhibe etmeden yalnız trem-
boxan A_2 sentezini inhibe ettiği kabul edilmektedir.

İstirahatte ve egzersiz sırasında beta-blokerlerin pla-
telet agregasyonu üzerine etkisi araştırılmış. İstirahatte boy-
lu boyunca uzanmış hastalarda yapılan çalışmalarda agregasyonun
propranolol tedavisiyle azaldığı gözlenmiş. Her nasılsa da pro-
pranolol'un egzersizle stimüle edilen platelet agregasyonunda-
ki artışı önleyemediği müşahade edilmiştir.

Biz bu çalışmamızda, beta-adrenerjik antagonist ilaçla-
rın bilinen etkilerinin yanısıra, trombositler üzerinde doğru-
dan etki yapıp yapmadığını araştırdık. Hem kardiyoselektif
hem de kardiyoselektif olmayan beta-blokerleri hastalar üzerin-

de in-vivo olarak kullanarak, sonuçta trombositlerin primer ve sekonder agregasyon dalgalarını inhibe ettiğini müşahade ettik.

S O N U Ç

Bu çalışmamızda hem kardiyoselektif hem de non-kardiyoselektif beta-blokerlerin in-vivo olarak trombosit agregasyonu üzerindeki etkilerini araştırmak istedik.

Sonuçta; hem kardiyoselektif hem de kardiyoselektif olmayan beta-blokerlerin, trombositlerin hem primer hem de sekonder agregasyon dalgalarına inhibe ettiğini müşahade ettik.

Ö Z E T

Beta-adrenerjik antagonist ilaçların trombosit agregasyonu üzerindeki in-vivo etkilerini belirlemek amacıyla, kardiyoselektif (metoprolol 100 mgr.) ve non-kardiyoselektif (propranolol 40 mgr.) iki beta adrenerjik antagonist ilacı, 10 günden beri hiçbir ilaç almayan 20 atherosklerotik kalb hastasına ağızdan vermek, ilacın verilmesinden önce ve sonraki iki saatte trombosit agregasyonunu ölçmek suretiyle inceleme yaptık.

Hem kardiyoselektif olmayan beta-blokerin (4 hasta) ve hem de kardiyoselektif olan beta-blokerin (16 hasta) trombosit agregasyonunu hem birinci hem de ikinci fazını önemli derecede azalttığını tespit ettik.

Beta reseptör bloke edici ilaçların angina pectoris ve myokard enfarktüsü üzerindeki iyileştirici etkisinin bilinen etkilerinin yanında, trombositlerin bu fonksiyonlarını bozarak da olabileceği ileri sürüldü.

L I T E R A T Ü R

- 1- Benamin, R.: The electrophysiologic properties of beta-blockers in man. Second International Bayer Beta blocker Symposium. 1981.
- 2- Bühler, F.R., Laragh, J.H., Baer, L.; Vaughan, E.D., Brunner, H.R.: Propranolol inhibisyon of renin secretion. A spesific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases. New. Engl. J.Med. 287: 1209, 1972.
- 3- Choquet, Y., Capone, R.J., Mason, D.T., Amsterdam, E.A., Zelis, H.: Comparison of the beta-adrenergic blocking properties and negative inotropic effect of oxprenolol and propranolol in patients. Am.Jour.Cardiol. 29:257, 1972.
- 4- Cohn, J.N.: Haemodynamic effects of beta-blockers. Drugs 25 (suppl. 2):100-102, 1983.
- 5- Conolly, M.E., Kensting, F., Dollery, C.T.: The clinical Pharmacology of beta-adrenoceptor blocking drugs. Prog. Cardiovasc. Dis. 19:203, 1976.
- 6- Cruickshank, J.M.: How safe are beta-blockers. Drugs. 25 (suppl. 2), 331-340, 1983.
- 7- Diaz, R., Somberg, J.C., Freeman, E. et all: Withdrawal of propranolol and myocardial infarction. Lancet, 1:1068, 1973
- 8- Dyson, A.Jb, Hills, E.A., Mockay, A.D. and Wodds, J.B. Is indormin useful in the treatment of bronchial asthma. British, Jour. Disease of the Chest. 74: 403, 1980.
- 9- Ekmekçi, A.: Beta-adrenoseptör bloker ilaçların klinik uygulaması ve uygun ilaç seçimi. I.Ulusal Beta Reseptör Blokerleri Sempozyumu, 6-9 Mayıs 1982.
- 10- Fitzgerald, J.D.: Cardiselective beta-adrenergic block. Proc.Royal Soc. Med. 65:761, 1972,

- 11- Frishman, W.H.: Clinical pharmacology of the beta-adrenoceptor blocking drugs. Appleton-Century-Crofts. p:1, 1980.
- 12- Frishman, W.H. and Silverman, R.: Physiological and metabolic effects, clinical pharmacology of beta-adrenergic blocking drugs. Appleton-Century-Crofts p: 15, 1980.
- 13- Garwey, H.L., Ram, N.: Comparative antihypertensive effect of beta-adrenergic blocking drugs. Jour. Pharmacol. Exp. Ther. 194:220, 1975.
- 14- Imura H., Koto, Y., Ikeda, M., Morimoto, M., and Yawata, M.: Effects of adrenergic blocking or stimulating agents on plasma growth hormone, immunoreactive insulin and blood free fatty acid levels in man. Jour. Clin. Invest. 50:1069, 1971
- 15- Janghan, W.E.M. and Papp, J.: The effect of oxprenolol on cardiac intracellular potentials in relation to its antiarrhythmia, local anesthetic and other properties. Postgraduate Med. Jour. 46:22, 1970.
- 16- Johnsson, G. and Regardh, G.G.: Clinical pharmacokinetics of the beta-adrenoceptor blocking drugs. Clin. Pharmacokin. 1: 233, 1976.
- 17- Julian, D.G.: Cardiology, London, 1973.
- 18- Leeuw, P.W., Soest, G.A.W., Punt, R. and Birkenhäger, W.H.: Differences between selective and nonselective beta-blockade. Drugs 25 (suppl.2): 259-261, 1983.
- 19- Lartora, J.S.L., Mark, A.L., Johnson, M.J., Wilson, W.R., Abbound, F.M.: Selective beta-I receptor blockade with oral practolol in man. Jour. Clin. Invest. 56: 719, 1975.
- 20- Lyngsoe, J., Lauridsen, U.B. and Christensen, N.J.: Effects of atenolol and propranolol on glucose metabolism and hormonal responses during insulin induced hypoglycaemia in normal man. Drugs 25(Suppl. 2) 237-240, 1983.
- 21- Halbantgil, I.: Beta reseptör blokerlerine bağlı yan etki-

- ler ve kesilme sendromu. I.Ulusal Beta-reseptör Blokerleri Sempozyumu. 6-9 Mayıs, 1982.
- 22- Neil-Dwyer, G., Bartlett, J., Mc Ainsh, J. and Cruickshank, J.M.: Beta-adrenoceptor blockers and the blood-brain barrier. British Jour. Of Clin. Pharmacol. 11:549-553, 1981.
- 23- Pickering, T.G., Gribbin, B., Petersen, E.S., Cunningham, D.I.C., Sleight, P.: Effects of autonomic blockade on the baroreflex in man at rest and during exercise. Circulation Res. 30:177, 1972.
- 24- Prichard, B.N.C.: Propranolol as an antihypertensive agent. Am. Heart Jour. 79:128, 1970.
- 25- Prichard, B.N.C.: Mechanisms of myocardial infarction prevention with beta-adrenoceptor blocking drugs. Drugs 25(suppl.2): 295-302, 1983.
- 26- Simpson, F.D.: Beta-adrenergic blocking drugs in hypertension. Drugs 7:85, 1974.
- 27- Slome, R.: Withdrawal of propranolol and myocardial infarction. Lancet, 1:156, 1973.
- 28- Sotaniemi, E.A., Palkonen, R.O., Arranto, A.J., Sako, S. and Antilla, M.: Effect of liver function on beta-blocker kinetics. Drugs, 25(Suppl.2): 113-120, 1983.
- 29- Sowton, E., Bennet, D., Smith E., Balcon, R. and Gibson, R.: Antidysrhythmic effects of beta blocking drugs, 1981.
- 30- Takeshita, A., Tanaka, S. and Nakamura, M.: Effects of propranolol on baroreflex sensitivity in borderline hypertension. Cardiovasc. Res. 21: 148, 1978.
- 31- Warren, D.J., Mc Sorley P. and Naik, R.B.: Effects of beta-adrenergic blocking drugs on peripheral blood flow. VIII. World Congress of Cardiology, Tokyo, September, 1978.
- 32- Tarazi, R.A. and Rustan, H.P.: Beta-adrenergic blockade in hypertension. Practical and theoretical implications of long-term hemodynamic variations. Am. Jour. Cardiol. 29:633. 1972

- 33- Winer, N., Chakshi, D.S., Yoon, M.S. and Freedman, A.D.: Adrenergic receptor mediation of renin secretion. Jour. Clin Endocr. Metab. 29: 1168, 1969.
- 34- Zanchetti, A., Leonetti, G., Terzoli, L. and Sala, C.: Beta-blockers and renin. Drugs 25(supl. 2):58-63, 1983.
- 35- Babette, B., Weksler, G., Gillick, M., Pink, J.: Effect of propranolol on Platelet function. Blood. 49:185, 1977.
- 36- Campbell, W.B., Johnson, A.R., et al.: Anti-platelet activity of beta-adrenergic antagonists: inhibition of thromboxane synthesis and platelet aggregation in patients receiving long-term propranolol treatment. Lancet, Dec. 19-1981.
- 37- Petty R.G., Roco, F.C.: Platelet aggregation, beta-blockers, and migraine (letter)., Lancet, 1(8267):337, 1982.
- 38- Frishman W.H.; Antiplatelet therapy in coronary heart disease. Jour. Announcement. 17(5): 73-86, 1982.
- 39- Mehta, J., Mehta, P., Ostrawski, N.; Influence of propranolol and 4-hydroxypropranolol on platelet aggregation and thromboxane A2 generation. Jour. Announcement. 34(5):559-64, 1983.
- 40- Vlachakis N.D., Aledort, L.: Hypertension and propranolol therapy: effect on blood pressure, plasma catecholamines and platelet aggregation. Journal Announcement. 45(2): 321-5, 1980.
- 41- Karamahmetoğlu, A., Özmen, F.: Reseptör kavramı ve beta reseptörlerin farmakokinetiği. I. Ulusal Beta Reseptör Blokerleri Sempozyumu. 6-9 Mayıs 1982
- 42- Müftüoğlu, Ekrem: Trombozis, Klinik Hematoloji. 526, 1986

- 43- Özcan, Romzi: Atheroskleroz ve koroner atherosklerotik kalb hastalığı. Kalp hastalıkları. 472, 1983.
- 44- Bessis, M: Trombocytic Series, Living Blood Cells and Their Ultrastructure pp. 367. Springer-Verlag-Berling-Heideberg and New York 1971
- 45- İnceman S ve Tangün Y: Normal hemostaz ve trombositler. Thrombosis and Antikoagulant I. İstanbul Symposium pp. 74. 15-16 Ocak (1964)
- 46- Kaltenbach M, Schulz W, Kober G. Effects of nifedipine after intravenous and intracoronary administration. Am J Cardiol. 1979: 14, 832-8
- 47- Katz A.M, Bailin G, Kricherberger MA, Today M. Regulation of myocardial cell function by agents that increase cyclic AMP production in the heart In: Fishman AP. ed. Heart failure Washington D.C. Hemisphere Publishing Corp: II-28, 1978
- 48- Maugin, B. : A tentative ultrastructural localization of platelet activities, Blood 30: 542 (1962)
- 49- Morse EE, Jackson D.F. and Colney J.C. Role of platelet fibrinogen in reaction to thrombin J. Clin Invest 44: 809 (1965)
- 50- Sneddon J.M. Effect of mitosis inhibitors on blood platelet microtubules and aggregation J. Physiol 214: 145 (1970)

- 51- Ulutin O.N. ve Karaca M.: Trombopatilerin T.G.T. ile tetkiki ve bu hususta yeni müşahadeler Türk TIP Cem. Mec. 22:473(1965)
- 52- Ulutin O.N.: The platelets Fundemantel and clinical application Edit O.N.Ulutin İstanbul (1976)
- 53- Ulutin O.N.: Trombosit release mekanizması Hematoloji II s.3 ,İstanbul(1971)
- 54- Ulutin O.N.: The platelet secretion mechanism in normal and in pathological conditions J.Med.Enzym 2:86(1977)
- 55- ULUTİN Ş.B. ,Aktulga A.,Emekli N.B. Erbenği T.,Güler M., and Uğur M.Ş.: Observation on the effect of anti-aggregation drugs on platelet function.The platelets edit. O.N. Ulutin pp. 282,EXCEPTA Medical,Amsterdam (1974)
- 56- White J.G.: Effects of colechicine and vinca alkaloids on human platelets III. Effects to primary internal contraction and sekondary agregation.Amer. J.Pathol 54:467(1969)
- 57- White,J.G.:Muscular system of plateletes blood 30: 539(1969)
- 58- White,J.G.:Submembrane flaments of blood platelets Amer. J. Pathol 56 : 267(1969)

- 59- SPECTOR, R., and Lorenzo, A.V. :The transport and metabolism of salicylate in the central nervous system. Invivo Studies. J.Pharmac. Exp.Ther. 185:276, 1973
- 60- Levy, G. , Tsochiya, and AMSEL, L.P. : Limited capacity for salicyl phenolic glucuronide formation and its effect on the kinetics of salicylat elimination in man Clin. Pharmacol Ther. 13:258-268, 1972
- 61- Calif.Med. MEDICAL Staff Conference :The clinical pharmacology of salicylates. Calif.Med. 110:410, 1979
- 62- Paulus, H.E. , and Whitehaus, M.W. : Nonsteroid anti-inflamatuar agents. A, Rev.Pharmac, 13:107, 1973
- 63- HOLMSEN , H. : Biochemistry of the platelet release reaction. Ciba Found Symposium. 35 :175 , 1975
- 64- Le Breton , G.C. , Dinnerstein , R.J. : Effect of the calcium antagonist TMB-G on intra cellüler calcium redistribution associate with platelet shape chage Thromb Res 10:52, 1977
- 65- WEISS, H.J. , Turitto , V.T. : Prostacyclin inhibits platelet adhesion and thrombus formation on subendothelium Blood 53 :244, 1977
- 66- Moncada, S. , GRYGLEWSKI, R. , Bunting, S. , Vane, J.R. : An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substanse that inhibits platelet agregation. Nature 263:663, 1976
- 67- ARMSTRONG, J.M. , Lattime, N. , Moncada, S. , VANE, J.R. : Comparison

of the vasodepressor effects of prostacyclin and 6-oxo-prostaglandin F_I with dose of prostaglandin E_2 in rats and rabbits Br. J. Pharmacol 62:125, 1978

68-Tateson, J. E., Moncada, S., Vane, J. R., Effects of prostacyclin on cyclic AMP concentrations in human platelets. Prostaglandins 13:389, 1977.

69-Lang, W. E. : Characterization of plasminogen activators secreted by endothelial cells in vitro. Blood 54 Suppl. 287, 1979

70-Majerus, P. W., Miletich, J. P., Kane, W. H., Hoffman, S. JAKSON, C. M.: The formation of thrombin on the platelet surface in the regulation of coagulation. Vol. 8, Edited by K. G. Mann, New York, Elsevier North Holland, 1980, pp. 215.

71-NEMERSON, Y., PITLICK, F. A.: The tissue factor pathway of blood coagulation Prog. Hemost. Thromb 1:1, 1972

72-BILLS, T. K. Smith, J. B., Silver, M. I.: Selective release of arachidonic acid from the phospholipids of human platelets in response to thrombin. J. Clin Invest 60:1, 1977.

73-CHARO, I. F., Feinman, R. D., Detwiler, T. C.: Interrelations of platelet aggregation and secretion. J. Clin Invest 60: 866, 1977.

74-Kayaalp, O.: Beta-Adrenerjik Reseptör Blokerleri, Tibbi Farmakoloji, 1192-1218, 1985, 2. baskı.

75-Hansen, W. K. et. all.: Platelet aggregation and beta-blockers. Lancet. 1(8265):p 224-5, 1982.

76-Berkardo, B., Eyüboğlu, H.: Trombosit agregasyonu, Hematoloji laboratuvar yöntemleri, 288-292, 1983.