

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

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

NİFEDİPİN'İN (ADALAT) SAĞLIKLI BİREYLERDE KANAMA ZAMANI ÜZERİNE ETKİSİ

(UZMANLIK TEZİ)

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0036399
Tasnif No.	616.1 AKA

1985/10

TEZİ YÖNETEN : Doç. Dr. M. Salih YILDIRIM

Dr. Hikmet ABAN

DİYARBAKIR — 1985

İ Ç İ N D E K İ L E R

	Sayfa
ÖNSÖZ	1 - 2
GİRİŞ ve AMAÇ	3
GENEL BİLGİLER	4 - 22
MATERYAL ve METOD	23 - 25
BULGULAR	26 - 33
TARTIŞMA	34 - 37
SONUÇ ve ÖZET	38 - 39
LİTERATÜR	40 - 52

Ö N S Ö Z

Kurulduğundan beri tartışmasız büyük aşamalar kaydederek bugünkü gıpta edilir duruma gelen Dicle Üniversitesi, öğretim elemanlarının ciddi ve kararlı çalışmaları, araştırma görevlisi ve diğer elemanlarının azimkar gayretleri ile gururlu bir şekilde varlığını muhafaza etmektedir.

Kayıtlarda yapmış olduğumuz ciddi tetkiklerde İç Hastalıkları Polikliniğine müracaat eden hasta sayısı altmış bin'in üzerinde bulunmuştur. Vakalardan kardiak sorunu olanlar bir hayli fazla bulunmuştur ve gün geçtikçe kardiovasküler sistem hastalıklarında artış izlenmektedir. Bu durum sadece toplumumuzun değil Dünya toplumunda kaygı verici sorundur. Durum böyle olunca kardiovasküler sistem hastalıkları teşhis ve tedavisinde hergün yeni yöntemler bulunmakta ve gün geçtikçe değişiklikler kaydetmektedir.

Örneğin; yaklaşık 20 yıldır kardiolojide yaygın bir kullanım alanı bulan kalsiyum antagonistlerinin son zamanlarda antihipertansif ve kardioprotektif etkileri dikkati çekmiştir. Yine aynı ilaçların antiagregan ve endotel desquamasyonuna azaltıcı etkisi son buluşlar arasındadır. Bu bilimsel sonuçtan esinlenerek kalsiyum antagonistlerinin antiagregan etkisini incelemeyi uygun gördük.

Bu çalışmamda bana yol gösteren yardımlarını asla esirgemeyen bilim ve fazilet örneği değerli hocam Sayın Prof.Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na, çalışmalarımı büyük bir hassasiyetle denetleyen, yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocam Sayın Doç.Dr. M.Salih YILDIRIM'a, her türlü sorunlarımda beni yalnız bırakmayarak yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocalarım Sayın Prof.Dr.Fikri CANORUÇ'a, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanı Sayın Prof.Dr.Kemal BALCI' ya, Sayın Doç.Dr.Halil B.DEĞERTEKİN'e Sayın Doç.Dr.Bünyamin IŞIKOĞLU'na, tetkiklerin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen İç Hastalıkları Hematoloji Laboratuvarı görevlilerinden Sayın Emine KOCA'ya, Sayın Sabri BATUN'a sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Diyarbakır, Eylül 1985

Dr.Hikmet ABAN

G İ R İ Ő

Yirmi yıllık bir süreden beri klinik uygulamaya giren kalsiyum antagonistleri kuvvetli vazodilatatör etkiye sahip oldukları için başlangıçta angina pectoris tedavisinde kullanılmışlardır. Sekiz yıldan beri vazodilatatör, antiaritmik, kalb hücrelerini koruyucu (Kardioprotektif) ve antihipertansif etkileri ile kardiovasküler tedavide başarı ile uygulanmaktadır.

Kalsiyum antagonistleri hücre membranında yavaş akımlı kalsiyum kanallarından, hücre içine kalsiyum girişini bloke etmek suretiyle etkili olurlar. Bu nedenle kalsiyum antagonistleri terimi yerine "Yavaş akımlı kalsiyum kanal inhibitörleri" veya "Kalsiyum giriş blokerleri" isimlerinin daha doğru olduğu öne sürülmüştür.

Kalsiyum antagonistlerinin bu etkileri yanında trombosit agregasyonunu azaltıcı, endotel desquamasyonunu azaltıcı ve dolayısıyla endotel bütünlüğünü koruyucu etkileri de bildirilmiştir. Trombosit agregasyon aktivasyonu intrasellüler kalsiyum konsantrasyonuna bağlıdır. Kalsiyum antagonistlerinin trombositlerde dahil tüm hücrelerde kalsiyum akışını bloke etmelerinden dolayı trombosit agregasyonunu da inhibe edecekleri umuldu ve böylece antitrombik eylemde kullanıldı (19).

Hatta nifedipin'in trombosit agregasyonunu ve tromboxan sentezini gerçekten inhibe ettiği bulundu (19). Nifedipin'in bu özelliğinden yararlanılarak Kliniğimizde kalsiyum antagonistlerinden nifedipin'in antiagregan etkisi sağlam bireylerde kanama zamanı ölçülerek araştırılmış ve sonuçlarının tartışılması uygun görülmüştür.

G E N E L B İ L G İ L E R

KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ

Kalsiyum kanal bloke edici ajanlar kendilerini birçok kardiovasküler hastalıkta güçlü bir değer kazandıran çok yönlü hemodinamik etkilere sahiptirler. Bunlar güçlü birer koroner ve periferik arter dilatatörleridir; izole edilmiş dokularda (Doku preparatlarında) da güçlü negatif inotropik, kronotropik ve dromotropik etkiye sahiptirler. Sağlam hayvanlarda periferik arteriyel vazodilatasyon direkt negatif inotropik, kronotropik, dromotropik ve hipotansif etkilere karşıt olarak adrenerjik aktivitenin refleks yolla uzlaştırımı ile sağlanmaktadır. Kalsiyum kanal blokerlerinin herbiri, değişik kardiovasküler fonksiyonlarda, değişik oranlarda güçlere sahiptir. Bu bakımdan her ajanın net hemodinamik ve elektrofizyolojik etkisi fenomenin direkt ve refleks etkileşiminin bir bileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu ajanların klasik angina pectoristeki klinik yeterlilikleri onların afterlodu, myokard kontraktivitesini ve kalb hızını azaltma ve koroner kan akımını artırma yetenekleri ile ilişkilidir. Bu ajanlar aynı zamanda Prinzmetal'in varyant anginasındaki koroner spazmdan korunmada da kullanılmaktadırlar. Verapamilin negatif inotropik etkisi hipertrofik kardiomyopatinin semptom ve hemodinamik bozukluklarını düzeltmede değerlidir. Bu ajanların arteriyel hipertansiyon, unstable angina pectoris, akut miyokard infarktüsü ve kardiyopulmoner bypass boyunca oluşan iskemi'deki rolleri ise kanıtlanmayı beklemektedir...

Kalsiyum kanal bloker ajanların hemodinamik etkideki önemlerine anlamaya yardım etmek amacıyla kalb kasındaki eksitasyon-kontraksiyon çifti sürecini gözden geçireceğiz. Daha sonra da bu ajanların koroner ve iskemik yataklardaki ve miyokardın kendisindeki etkilerini ve kalsiyum kanal bloker ilaçların bu özelliklerinin çeşikli kardiovasküler bozukluklarda tedavide nasıl kullanılabileceğini tartışacağız...

Eksitasyon - Kontraksiyon çiftinde Subselüler Temel:

Ringer'in 1 yüzyıl öncesinde ortaya çıkardığı klasik çalışmaları (71) müsküler kontraksiyonda kalsiyumun membran yüzeyinde depolarizasyon birleşimindeki kritik rolü göstermeyi kolaylaştırdı. Miyokardiyal hücrelerdeki kontraktıl organı adenosintrifosfata (ATP) bağımlı süreçde birbiri üzerinde kayan aktin ve miyosin proteinlerini kapsamaktadır. Aktin ve miyosin arasındaki etkileşim, düzenleyici proteinler olan tropomiyozin ve troponin tarafından baskılanmaktadır (9). Hücresel depolarizasyonla miyoplazmik kalsiyum 10^{-7} M'den 10^{-5} M'ye yükselmektedir. Kalsiyum konsantrasyonundaki bu artış sonuçta kontraktivite organının troponin inhibisyonunu serbestleyen kalsiyumun troponine bağlanmasına izin vermektedir. (50-58) ve böylece müsküler kontraksiyonun oluşumuna yol açmaktadır.

Aksiyon potansiyeli süresince hücreler arası kalsiyum miktarı akımı her ne kadar kontraksiyonu başlatmaya yetecek derecede kalsiyum sağlamasa da bu, intraselüler kalsiyum depolarınınin çözülmesinde " Kalsiyum salınımı" olarak deyimlenen süreçle tetik görevi görmektedir (58). Böylece

miyoplazmik kalsiyum artışına neden olan üç güçlü mekanizma vardır: Yavaş iç kalsiyum akımı; sarkolemma boyunca Na-Ca değişimi ve sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımı (58). Beta adrenerjik agonistler gibi pozitif inotropik özelliğe sahip ilaçlar depolarizasyon süresince yüzey membranlarındaki yavaş kanallar boyunca kalsiyum akımındaki miktar artışını sağlamakla kalmaz aynı zamanda intraselüler depolardan (Sarkoplazmik retikulum gibi) kalsiyum salınımına da katkıda bulunur ve kontraktıl sistemin kalsiyuma duyarlılığını da artırırılar (49-70).

Koroner arterlerde olduğu gibi vasküler düz kasların kasılması aktin ve miyosin arasındaki etkileşime gereksinim duyar. Bununla birlikte vasküler düz kas ve miyokardın kendisindeki kontraksiyonun biokimyasal süreçleri arasında oldukça önemli farklılıklar bulunmaktadır (2). Vasküler düz adelenin kontraktıl organelinde regülatör protein olan tropomyozinin bulunmasına karşılık bunun fonksiyonu bilinmemektedir. Miyokardial hücrelerde bulunan ve kontraksiyonu düzenleyen diğer protein olan troponin, moleküler ağırlığı 16.500 dalton olan (2) ve kalmodulin olarak isimlendirilen bir diğer protein ise vasküler düz kas hücrelerine yerleştirilir. İntraselüler kalsiyum 10^{-6} M'ye yükseldiğinde kalsiyum, miyozinekinaz enzimini aktive edecek olan kalmoduline bağlanır. Bu enzim miyozinin daha sonra düz kas hücrelerinden kontraksiyona ve sonuçta da vazokonstrüksiyona yol açacak olan hafif zincirini fosforlar (80). Vasküler düz adelenin kontraksiyonunda tetiği çeken intraselüler kalsiyumun daha önceden de tartışılmış

olan $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$ değişim mekanizması yoluyla membranlar arası sodyum gradientine bağlı olduğu varsayılmaktadır. Bu nedenle sitoplazmik sodyumdaki artış vasküler tonusta belirgin bir artışa neden olabilecek derecede bir kalsiyum akımına yol açmaktadır.

Miyokardial hücrelerdeki etkiye tezat olarak vasküler düz kas hücrelerindeki cAMP konsantrasyonunun artışı (beta adrenerjik agonist örneğinde olduğu gibi) musküler gevşeme (vazodilatasyon) ile sonuçlanmaktadır. Bu, iki mekanizma ile oluşmaktadır: Birincisi kalsiyumun düz kas hücrelerinden geri akımını hızlandıran ve hücreler arası kalsiyum akımını engelleyen cAMP' ye bağımlı protein kinazın membran fraksiyonlarından kalsiyum uptakini arttırıcı etkisi; ikincisi kendisi de seçici bir cAMP bağımlı enzim sistemi tarafından inaktive edilen ve düz kas miyozinini aşağıda bahsedildiği gibi aktive eden miyozin kinaz (2-1). Miyokardial ve düz vasküler kas hücrelerindeki kalsiyum kanal bloker ajanlarla eksitasyon kontraksiyon birleşimi karışımının özgün mekanizmaları yavaş iç kalsiyum kanalları ve kalsiyumun çeşitli intrasellüler kompartmanlarındaki (43-104) transportunu kapsamaktadır.

Kalsiyum Kanal Bloker Ajanların Hemodinamik Etkileri:

Kalsiyum kanal bloker ajanlar, değişik tipteki dokularda değişik net etkiler ortaya koyarlar. Miyokardda ve koroner, pulmoner ve serebral arterlerin düz kaslarında eksitasyon kontraksiyon birleşimi, aksiyon potansiyeli oluşumu devam ettiği sürece tercihan inhibe edilmektedir (69-23). Kalsiyum kanal bloker ajanların koroner arter düz kaslarında, miyokard kontraktıl hücrelerinden kontraksiyonu inhibe etmede 3-10 kez daha

fazla etkili oldukları bulunmuştur (32). Bu etki farkı kalsiyum kanal blokerlerinin koroner arterlerde miyokardiyal kontraktiletiyi azaltmadan dilatasyon yapabilmelerine yol açmaktadır (92).

Kalsiyum kanal bloker ajanlar kardiyovasküler hemodinamiklerini üç temel eylemle etkilemektedirler: Koroner arter dilatasyonu, periferik arter dilatasyonu ve negatif inotropik etki. Bu ajanların net hemodinamik etkileri, her bir eylemin göreceli gücüne bağımlı olarak değişmektedir. Ajanın kullanım dozu, net hemodinamik etkiye göre her eylemin göreceli iştiraki ile saptanacaktır. Çünkü üç eylemin herbiri için her ilacın doz yanıt eğrileri değişmektedir. Buna ek olarak kalsiyum kanal bloker ajanların direkt hemodinamik eylemleri, hemodinamik etkiye iştirak eden veya hatta hemodinamik etkiyi temelde oluşturan refleks mekanizmaları uyandırabilecektir.

Koroner Dolağımdaki Etkileri:

Kalsiyum kanal blokerlerinin herbiri, koroner arterlerde düz kas tonusunu azaltırlar bu nedenle de koroner vasküler direnci azaltır ve koroner kan akımını artırırlar. Sonuncusu, elektromagnetik akım ölçerle direkt ölçümlerle (76-92), koroner sinüs akımı ölçümlenmesiyle (32-78.) ve koroner sinüs oksijen kapasitesinin ölçümlenmesiyle (48-92-93) gösterilmiştir. Koroner vazodilatasyonun derecesi invitro olarak koroner arter kas liflerinin reaktivitelerinin hesaplanması ile ölçülmüştür. Kalsiyum kanal bloke edici ajanlar önceleri beta adrenerjik bloker ajanlara rakip olarak düşünölmüştür, çünkü kardiyak adrenerjik etkilerin antagonisti olarak gözükmüşlerdi (63).

Mamafih müteakip denemeler bu ajanların alfa adrenerjik, beta adrenerjik ve anjiotensin reseptörlerinin uyaranlarına karşı vasküler yanıtı azalttığını göstermiştir (26). Kardiyak glikozidlere bağımlı koroner vazo konstrüksiyon dahi kalsiyum kanal blokerleri tarafından bloke edilirler (21-22). Pasif arteryel düz kasların normal kontraksiyonları bile deneysel olarak kalsiyuma bağımlı aksiyon potansiyelini provoke eden tetraetilamonyum eklenmesi ile oşuşturulabilmektedir. Verapamil ($10^{-5}M$)' in de büyük ve küçük köpek koroner arter preparasyonlarında bu gibi aktivasyonları inhibe ettiği gösterilmiştir (31). Kalsiyum kanal blokerlerinin düz kaslardaki bu relaksant etkisi, sitümülasyondan sorumlu reseptör tipine bağımlı olmayan eksitasyon kontraksiyon proçesinin kritik bir basamağında kalsiyum akımının inhibisyonu sonucu gelişir. Bu ilaçların vazodilatatör etkileri sadece ekstrasellüler kalsiyumun (20) çoğaltılması ile körleştirilebilir veya yok edilebilir ve bu da beta adrenerjik blokajla katakolamin deşarjı ile veya vagotomi ile etkilenmemektedir (66-73).

Kalsiyum kanal bloker ajanlar koroner kollaterallerden geçen akımda arttırmaktadırlar. Deneysel çalışmalar diltiazem (67) nifedipin (35-77) veya verapamil'in (16) koroner arter ligasyonundan hemen sonra verilmesinin, retrograd koroner akımın direkt ölçümlenmesi ile (16-35) mikrosfere izleme tekniğı ile (35-67) veya koroner vaskülatür (Vasküler ağının) ün plastik kalıplar aracılığıyla izlendiğı bağı doğru olan distal akımı artırdığıını göstermiştir (77).

Periferik Dolaşımdaki Etkileri:

Kalsiyum kanal blokerlerinin damar gevşetici etkileri sadece koroner dolaşımla kısıtlı değildir. Kalsiyum kanal bloke edici ajanlar pulmoner arteri (28), hepatik (41) femoral (32-41), renal ve superior mezenterik vasküler yatakları dilate etmektedirler. Nifedipin otoregülasyonu bozarak renal arterleri dilate eder, ayrıca serebral arterlerde de genişlemeye yol açar bu yaygın vazodilatasyon hem hayvanlarda (20-26 32-34-60-74-92-93) ve hemde insanlarda (48-91-94) sistemik vasküler direnci azaltır. Verapamil, nifedipin ve perheksilin'in vazodilatör etkisi üzerine yapılan çalışmalar kan akımındaki artışın büyük ölçüde femoral arter yataklarında sonradan sırası ile koroner, renal ve mezenter yataklarında oluştuğunu göstermiştir (33). Diltiazem'in ise öncelikle koroner kan akımını iki kez arttırdığı dozlarda (0,1 mg/Kg) koroner yataklarını genişlettiği bulunmuştur, bu ilaç sırasıyla femoral, karotid ve renal kan akımında da % 25, % 37 ve % 10 oranında artışa neden olmuştur (66).

Kalsiyum kanal bloker ajanların vasküler etkileri benzer olmasına karşın nitro gliserin ve diğer organik nitratlarla özdeş değildir. Her ne kadar bu ilaçların miyokard üzerinde uygun etkileri yoksada nitro gliserin ve benzeri bileşiklerin vasküler düz kaslarda kalsiyuma bağlı eksitasyon kontraksiyon bileşimini bloke ettikleri gösterilmiştir (27). Lichtæen ve Meslektaşları (59) iskemik kalb hastalığı bulunan hastalarda antianginal ilaçlar yönünden koroner damarlardaki etkilerde büyük farklılıklar olduğunu ortaya koymuşlardır.

Hem hayvan (13,32-34) ve hem de insanlarda (25,65) yapılan deneylerde kalsiyum kanal blokerlerinin asıl periferik etkilerinin arterioler rezistansı azaltmak olduğunu göstermiştir ve her ne kadar sonuç tamamen kesinleşmemişse de (29-93) birçok araştırmacı kalsiyum kanal bloker ajanların venöz kapasitans üzerinde çok az veya hiç etkisiz olduğu konusunda birleşmektedir. Bir diğer yönden nitratlar özellikle venöz kapasitans damarlarda dilatasyona neden olurlar(25-34-36-65-102) ve arteriyel rezistans damarlarda ise daha az etkili oldukları ortaya konmuştur. Bu bakımdan kalsiyum kanal blokerlerinin asıl periferik etkilerini afterload üzerinden yaptıkları ortaya konmuştur.

Miyokard Kontraktilitesindeki Etkileri:

Miyokard kontraktilitesi üzerine kalsiyum kanal bloke edici ajanların net etkisi direkt ve refleks uyarıcı fenomenlerin bir bileşkesinden oluşmaktadır. Refleks aktivitenin oluşmadığı invitro deneyler tüm kalsiyum bloker ajanların ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu yükseltildiğinde geriye dönebilen ve açık olarak doza bağımlı bir kontraksiyon inhibisyonuna neden olduklarını göstermiştir (23-56-60-93). Negatif inotropik etkiye bağlı olarak miyokard oksijen tüketiminde doza bağımlı olarak bir azalma saptanmıştır(93). Kalsiyum kanal bloker ajanların düşük dozları bile zayıf bir negatif inotropik etki sağlamaktadır (93), bununla beraber yüksek dozlar büyük bir periferik arteriyel vazodilatasyona neden olmakta ve direkt negatif inotropik etkide baroreseptörlerce sağlanan refleks ~~pozitif~~ inotropik yanıt

ve taşikardi tarafından dengelenmektedir (4-93). Net miyokardial oksijen tüketimi bu refleks mekanizmalara rağmen, azalmış olarak kalır, mamafih indirgenmiş afterloadtan dolayı oksijen ihtiyacındaki azalma refleks bağımlı pozitif inotropik yanıt ve taşikardi tarafından yaratılan oksijen ihtiyacındaki artışı geçer (32-93). Ayrıca kalsiyum bloker ajanlarının vazodilatasyonuna neden olan düşük dozlarında bile inotropik etkiyi yaratmaya yetmeyecekleri gösterilmiştir. Bu yüzden klinik olarak kullanılan dozlarda önemsiz sayılabilmektedir.

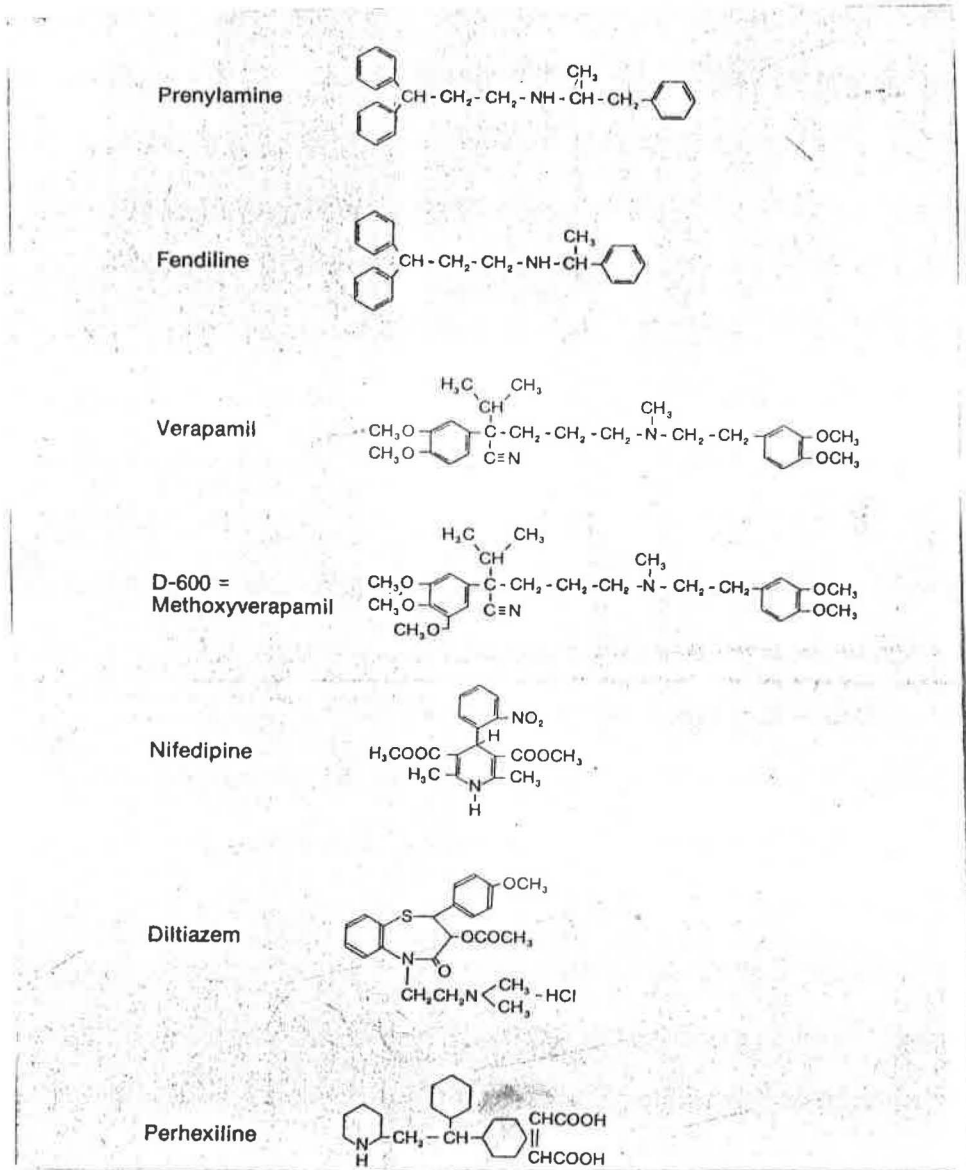
KALSIYUM ANTAGONİST İLAÇLAR

Değişik kalsiyum antagonistleri arasında bu etkiler bakımından önemli farklılıklar vardır (103). Bu farklılıklar bu ilaçların ya formüllerindeki farklılıktan, ya da farklı kanallara etki etmelerinden ileri geliyor olabilir (42-103).

Bazı araştırmacılar kalsiyum antagonistlerinden bir kısmının sadece yavaş akımlı kanallara etkili olduğunu, diğer bir kısmının ise bunun yanısıra sodyum kanallarına da etkili olduğunu iddia etmişlerdir (103). Değişik ilaçların, değişik etkilerini bu mekanizma ile de açıklamak istemişlerdir. Ancak kalsiyum antagonistleri arasında beta adrenoseptör bloke edici ilaçlarda olduğu gibi, iki ayrı reseptör ayırımına bugün kesin olarak gidilememiştir. Oysa, düz kas hücrelerinin kalsiyum kanalları, kalb kası hücrelerindeki ve iletim yollarındaki kalsiyum kanallarına göre farklıdır (103). Kesin olmamakla beraber, membranlar üzerindeki kalsiyum kanallarının yoğunluğu ve farklı tiplerin rölatif dağılımı değişiktir. Terapötik dozda nifedipin belirgin vazodilatatör etki

yapmasına karşın iletim sistemi üzerinde etkili değildir. (45-75). Verapamilin ise kuvvetle etkili olduğu saptanmıştır (3-62-103).

Birçoğu Ülkemizde mevcut olan kalsiyum antagonistlerinden bir kısmı Tablo I de gösterilmiştir.



TABLO I :

KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ

N I F E D İ P İ N

Farmakokinetik:

Nifedipin'in oral veya bukkal (Ağız içinde eritilerek) kullanımından sonra verilen ilacın % 90'ı emilmektedir (38-39) İlaç bukkal verimden 3 dakika, oral verimden de 20 dakika sonra serumda saptanabilmekte ve oral verimden 1-2 saat sonra da kanda pik yapmaktadır. Dolayan ilacın % 90'ından fazlası proteine bağlanmakta ve tamamen asal ürünlerine metabolize olmaktadır. Metabolize olan ilacın yaklaşık % 75'i böbreklerden, % 15'ide gastrointestinal sistemden elemine edilir. Plazma yarı ömrü 4-9 saattir. Nifedipin, diğeri ilaçlarla etkileşime girmez ve nitratlarla, beta blokerlerle, digoxinle furasamidle, antikoagulanlarla, antihipertansif ve antidiabetik ajanlarla bile rahatlıkla kullanılabilir (18).

Yan Etkiler:

Nifedipin, vazodilatatör etkisinin sonucu olarak sık sık ılımlı yan etkiler yaratmaktadır (18). Kronik tedavideki hastaların % 5'inde baş ağrısı gözlenmiştir, hipotansiyon, kızarıklık, baş dönmesi, bulantı, kusma, yorgunluk, uyusukluk veya diüretiklere cevap vermeyen bacaklarda ödem daha az sıklıkla gözlenmektedir. Tedavi, sürekli tedavideki 5.008 hastanın sadece % 4.7'sinde tolere edilemeyen yan etkilerinden dolayı kesilmiştir (18).

Küçük bir hasta grubunda da nifedipin veriminden sonra iskemik semptomlarda bir şiddetlenme gözlenmiştir (51-72)

Nifedipin'in, miyokardial oksijen sağlanım gereksinim dengesi bozarak şiddetli hipotansiyona yol açarak veya koronerde çalıntı (Coroner steal) yaratarak zararlı etkiler yaratması olasıdır. Nifedipin kullanan hastalarda hepatit'le birlikte ilaca karşı alerji duyarlık, ayrıca da glikoza tahammülsüzlük nadir görülen yan etkilerdir.

Endikasyonlar ve Doz:

Aşağıda da açıklanacağı gibi nifedipin varyant anjinalı hastalarda koroner arter spazmından korunmada oldukça yararlıdır. Bunun yanında klasik eksersize bağlı angina'nın tedavisinde de değer taşır. Diğer kalsiyum kanal blokerlerinden ayrıcalıklı olarak nifedipin ek terapötik yararlar sağlamak amacıyla göreceli bir güvenirlilikle beta blokerlerde tedaviye eklenebilir. Nifedipin ayrıca unstable angina, akut miyokardial enfarktüs ve hipertansiyon tedavisinde de değerli olmasına karşın kesin önermeler hala süre giden çalışmaların sonuçları alınıncaya kadar beklenilmelidir. Bu ajan ayrıca açık kalb ameliyatlarının seyri sırasında gözlenen iskemiden miyokardi korumada da değer taşımaktadır. Nifedipin supraventriküler taşı aritmilerde verapamil gibi kullanılabilir olduğu henüz kanıtlanmamıştır. Nifedipin'in en geçerli başlangıç dozu günde 3 kez 10 mg.dır. Doz semptomlar geçene veya sakıncalı yan etkiler ortaya çıkıncaya kadar arttırılmalıdır, en yüksek doz günde 120 mg olarak önerilmektedir. İlacın verimi eğer semptomlar tek dozdan 6-8 saatten daha az sürede yenileniyorsa 4 saatte bir olarak ayarlanabilmektedir.

Kalsiyum antagonistlerinin trombosit agregasyonunu azaltıcı, endotel desquamasyonunu azaltıcı ve dolayısıyla endotel bütünlüğünü koruyucu etkileride bildirilmiştir (3-53-62). Trombosit agregasyon aktivasyonu intrasellüler kalsiyum konsantrasyonuna bağımlıdır. Kalsiyum antagonistlerinin trombositlerde dahil tüm hücrelerde kalsiyum akışını bloke etmelerinden dolayı trombosit agregasyonunu da inhibe edecekleri umuldu ve böylece antitrombotik eylemde kullanıldı (19). Hatta nifedipin'in trombosit agregasyonunu ve tromboksan sentezini gerçekten inhibe ettiği bulundu (19).

TROMBOSİTLERİN KİMYASAL YAPISI:

Trombositlerin % 80'i sudur. Geri kalan kuru ağırlığı ise inorganik maddeler, proteinler, lipidler, karbonhidratlar ve adenin nükleotidlerinden oluşur (85-97). İnorganik maddelerden fonksiyon olarak en önemlileri Ca^{++} , Mg^{++} , Zn^{++} ve K^+ dir. Ca^{++} ve Mg^{++} katyonları trombositlerin yabancı yüzeye yapışmasında ve trombosit agregasyonunda gereklidir. K^+ ise sekresyon anında atılan ve hücrenin Na - K pompasında görevli bir katyondur. Zn^{++} da sekresyonda dış ortama atılmaktadır (87).

Trombositlerdeki proteinlerden bir kısmı metabolik, diğer bir kısmıda fonksiyoneldir. Fonksiyonel proteinlerden en önemlisi trombostenin olup, total proteinlerin % 15'ini içerir. Bu protein bazen 80-100 Å çapında fibrilleri yapıp, bu fibriller de enine bantlanma göstermektedir (7). Mikro tubul, mikrofibril ile subfilamentlerin yapısını oluşturup (8-96-98-105), membranda da bulunmaktadır (10). Diğer proteinler fibrinojen ve IgG dir (7-64).

Trombositlerdeki lipidler, fosfolipidler, nötral lipidler ve lipoproteinler şeklinde bulunmaktadır. Bunlardan lipoproteinler fonksiyon olarak, trombosit faktör 3'ün yapısına girer. Burada lipid, fosfolipid şeklindedir. Bu lipidler, granüller ve membranda yerleşmişlerdir (100-101). Ayrıca trombositlerdeki serbest yağ asitlerinden kaynaklanan prostaglandinler de önemli olup, trombositlerin agregasyonunda etkendirler (85).

Trombositlerdeki metabolik aktivite için gerekli enerji glikoz ve oksidatif fosforilasyondan sağlanır. Bu bakımdan, trombositlerde bol miktarda glikogen partikülü bulunmaktadır (7-87).

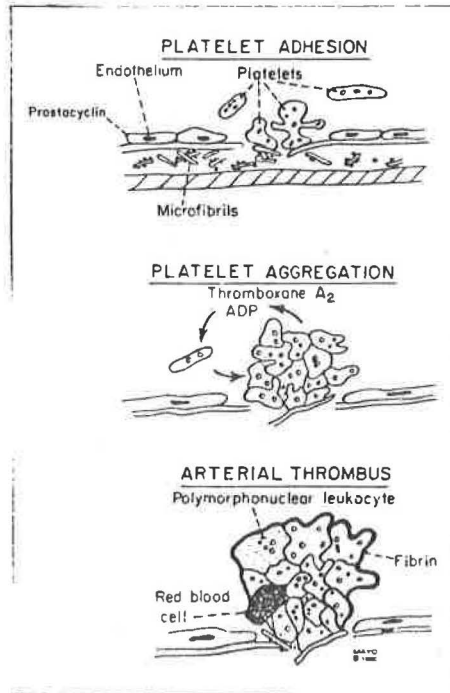
Trombositlerdeki adenin nükleotidlerinden en önemlileri AMP, ADP ve ATP'dir. Adenin nükleotidleri sentezlenmeyip, dışarıdan alınan adenin ve adenzinin dönüşümünden oluşurlar. Adenin nükleotidleri farklı bölgelerde yerleşmiştir. Birincisi trombositlerin enerji gereksinmesini karşılayıp, agregasyonda da kullanılır. Buna "Metabolik pool" denir. İkincisinde, trombositlerden sekresyon anında dışarıya atılır. Bu da "Storage pool" dur. Bunların dışında primer agregasyonda dışarı atılan, "Immediate pool" membranda ve submembranda yerleşmiş olup, bir diğeri, metabolik pool' daki adenin nükleotidlerinin bir kısmı sekresyon için gerekli enerjiyi karşılamak yönünden hipoksantine dönüşen " release energy pool" udur. Birde proteinlere bağlı ADP ve ATP bulunmaktadır (12-85-86-87).

Trombositler plazma faktörleri dışında, trombosit faktörleride içerirler. Bunlar trombosit faktör 1, trombosit

faktör 2, trombosit faktör 3, trombosit faktör 4 ve trombosit fibrinogeni (trombosit faktör 5) dir. Ayrıca trombositlerde antiplazmin aktivitesi, antiaktivatör aktivitesi ve antiürokinaz aktivitesi bulunmaktadır (7-12-85).

TROMBOSİTLERİN FONKSİYONU:

Trombositler yabancı bir yüzey ile karşılaştıklarında bu yüzeye yapışma özelliği gösterirler. Buna trombositlerin adezyonu denir. Belli şartlarda trombositler birbirlerine yapışırlar ki bu da agregasyon olarak bilinir. Agregasyona uğramış trombositler içlerindeki maddeleri dış ortama vererek sekresyona uğrarlar. Bazı araştırmacılar bu üç olayın birbiri ile ilişkili olmadığını, bazıları ise üçünün de tek bir olayın farklı basamakları olduğunu ileri sürmektedirler (85). Şekil I de görülmektedir.



ŞEKİL I

a) Trombositlerin Adezyonu : Trombositlerin yabancı yüzeye yapışması adezyonun esasıdır. Trombositler cam, formvar membran ve kollagen gibi maddelere, yakın zamanda gösterildiği üzere de, nonkollagenöz subendothel maddeye yapışmaktadır (85).

b) Trombosit Agregasyonu : Trombositlerin birbirlerine yapışmasıdır. Bazı maddeler trombosit agregasyonuna yol açmaktadır. Bu maddeler trombosit membranını farklı şekilde uyarırlar. Farklı uyaranlar için trombosit membranında farklı reseptörler bulunmaktadır. Membranın uyarılmasıyla, membrandaki Ca^{++} serbestleşir. Serbestleşen Ca^{++} , kalsiyuma bağlı trombositinin kasılmasına yol açar. Diğer bir gözleme görede, uyarı sonucu membrandaki adenil siklaz (adenyl cyclase) azalır. Buna bağlı olarak siklik AMP de bir düşme olup, bu düşme sonucu trombositler yapışkanlık kazanır.

Trombositlerin agregasyonu için bivalent katyonlar (Ca^{++} , Mg^{++} , Sr^{++}) ile ortamdaki fibrinogene gerek vardır. Ayrıca ortama ADP'nin de verilmesi gerekir (88).

Agregasyon, primer ve sekonder olmak üzere iki aşamalıdır. Birinci aşama, trombositlerin basit olarak birbirlerine yapışmaları olup agregasyonu izleyen aşamada bir disagregasyon görülür. Sekonder agregasyon ise, geri dönüşü olmayan bir olay olup, sekresyon ile ilişkilidir. Bu aşamaları 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

ve distile su gibi hipotonik etkilerdir (88-89). Düşük dozda ADP yalnız primer dalganın oluşmasına yol açar. Agregasyonu disagregasyon 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 etkir. Trombin de miktarına bağlı olarak bifaziktir. Kollagen ise yalnız sekonder dalganın oluşmasına yol açar (7-57-85-95-96).

Membranın uyarılması ve mikrotubul bandının kasılması ile granüller merkeze doğru hareket eder. Bir kısım granüller de, membrana yakın olarak, periferde kalır. Periferde kalmış olan granüller miçel formasyona veya vezikül formasyonu şeklinde dış ortama atılır (7-101). Mikrotubüller kasıldıkları için merkeze doğru yaklaşırlar. Bu yaklaşma trombosit yüzeyinde değişmelere yol açar. Membranda dikensi çıkıntılar oluşup, trombositler disk biçimlerini kaybederek küresel hale dönüşürler. Membranda meydana gelen kimyasal değişiklikler nedeniyle yapışkanlaşan trombositler yan yan gelerek membranları arasında köprüler olup, psödopodlar da çıkararak tutunmayı sağlamlaştırırlar. Agregasyonda trombositler sağlam kalmaktadır (24-81-85-98-99).

Trombositler agregasyonda granüllerini de dış ortama verirlerse sekonder agregasyon olur. Bu durumda, disagregasyon olmayıp, trombositler visköz değişime uğrar. Burada sekresyon, sekonder agregasyonun esasını teşkil eder. Agregatın orta kısmında granüllerini kaybetmiş trombositler aralarında ancak 250 A⁰ lük bir aralık bırakacak biçimde sıkıca paketlenmişlerdir.

Bu kısımdaki trombositlerin membranları sağlam kalmaktadır. Agregatın periferine doğru granüllerini kaybetmemiş trombositlere de rastlanır. Daha ileri dönemde granüllü trombosit sayısı azalır, trombositler küçülür. Bazı bölgelerde trombositler arasında fibrine de rastlanır. Sıkıca paketlenmiş trombositler arasında yoğun madde ortaya çıkar (99). Erime ve morfolojik özelliğin kaybı çok azdır. Granüllerini kaybetmiş trombositler içinde kanaliküler artıklar, mitokondriler ve veziküller merkezi bölgede toplanmış olarak kalırlar. İlerlemiş dönemde trombosit membranları erimeden kompakt bir kitle oluşur (10-44).

c) Sekresyon: Trombositler herhangi bir uyarı karşısında birtakım maddelerini dış ortama verirler. Bu trombosit sekresyonudur. Trombositlerde sekresyonun varlığı ilk kez Ulutin ve Karaca (84) tarafından ortaya konmuştur. Daha sonraları White (100) bu sekresyonun yüzey ile bağlantılı kanaliküler sistem aracılığı ile olduğunu belirtmiştir.

Trombositlerde sekresyona uğrayan maddeler alfa granülleri ve yoğun cisimlerde yerleşmiştir (40). Buna karşılık sekresyona uğramayan maddeler sitoplazma, mitokondri ve membranda yerleşmişlerdir (37).

Sekresyona uğrayan maddeler ADP, ATP, serotonin,, trombosit faktör 4, lipiprotein, fibrinogen, lizozimal enzimlerin bir kısmı, antiplazmin ve antiürokinaz ile katyonik iyonlardan K^+ , Ca^{++} ve Zn^{++} dir (37-79-85-86-87-90).

Sekresyona uğramayan maddeler asit fosfataz, laktik asit dehidrogenaz, sitokrom C ve piruvik asittir (37-87).

Sekresyon membranının uyarılması ile başlar. Uyaranlar membranı indükledikten sonra membranda bir takım değişmeler olur. Bu esnada Ca^{++} serbestleşir ve intrasellüler transmisyon başlar. Serbestleşen Ca^{++} , kalsiyuma bağlı trombostenini etkileyerek kasılmasına yol açar. Kasılma anında enerji kullanımı olur. Bu aşamada primer agregasyon olmaktadır. Uyarının şiddeti fazla olduğu zaman merkezi bölgede toplanmış olan granüller dış ortama verilir. Bu veriş esnasında önce yoğun cisimler atılır (sekresyon I), sonra alfa granülleri verilir (sekresyon II). Dış ortama atılan maddeler yüzey ile bağlantılı kanaliküler sistem aracılığı ile kontraksiyon dalgalanmaları ile atılır. Bir kısım granüllerde, kasılma anında merkeze gitmeyip, trombosit membranı ile kaynaşarak miçel formasyonu ya da vezikül formasyonu şeklinde atılır (61-101).

Kollagen, trombin, ADP, adrenalin, globulin, yağ asitleri, tripsin, bazı zehirler, elastaz, lateks partikülleri, endotoksinler, virüsler, sığır fibrinogeni ve hipotonik etkiler sekresyonu uyarır (14-57-85).

Trombositler koagülasyonun intrinsek yolunun en önemli elementleridir. Koagülasyon, fibrin teşekkülü ile sonuçlanan bir seri zincirleme reaksiyolar sonucu olur (6-12-47-85). Plazmadaki koagülasyon faktörleri, trombosit fosfolipidi ve Ca^{++} katyonu koagülasyon için gereklidir. Ayrıca trombositler, agregate olup bir kitle oluşturarak, yaralanan damar duvarının kapatılmasında yardımcı olurlar. Küçük yaralanmalarda, yara tromboz tıkaçı ile kapatılır. Yaralanma büyük ise koagülasyon da işe karışır (55).

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

Bu araştırmanın materyalini, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesine bağlı Sağlık Kolejinde öğrenim gören 25 sağlıklı kişi oluşturmaktadır. Vakaların sağlıklı oluşu yapılan fizik muayene ve laboratuvar sonucu tesbit edilmiştir. Kalsiyum antagonisti olan Nifedipin'in (Adalat) antiagregan etkisini ölçmek için hastalarımıza hem placebo ve hemde nifedipin uygulanmıştır.

Testten önce bütün vakalarımızın pıhtılaşma ve kanama zamanı ölçülmüş ve de perifer yapılarak trombosit yapısı incelenmiştir. Pıhtılaşma zamanı Lee, White metoduna göre yapılmıştır, kanama zamanı ise Ivy metoduna göre yapılmıştır (83).

PIHTILAŞMA ZAMANI

Lee, White metodu:

Testin esası:

Belirli miktardaki kanın belirli şartlar altında pıhtılaşması için geçen zaman ölçülür.

Araç ve Gereçler:

- 1 - Tüpler 13 x 100 mm
- 2 - Benmari 37°C
- 3 - Kronometre

Testin Yapılışı:

1 - Hastadan 4 ml taze kan alınır. Kan enjektöre alınır alınmaz kronometre çalıştırılır.

2 - Alınan kan üzeri işatlenmiş tüplerden önce 3 numaralıya, sonra 2 numaralıya ve 1 numaralıya olmak üzere 1 ml konur kalan kan atılır.

3 - Tüpler 37°C da Benmaride tutulur.

4 - 1 numaralı tüp 5 dak.sonunda 45° açı yapacak şekilde eğilir. Bu hareketler 30 saniyede tekrarlanır. Kan pıhtılaşığı zaman tüp eğildiğinde içindeki kan eğilen tarafa akmayacaktır. Pıhtılaşma anı kaydedilir.

5 - 1.tüpte kan pıhtılaştıktan 30 saniye sonra 2. tüpte pıhtılaşma takip edilir, her 30 saniyede tüp eğilerek pıhtılaşma anı tesbit edilir. Sonra 3. tüpte pıhtılaşma takip edilir.

Normal pıhtılaşma zamanı 5-10 dakikadır ve 3. tüpteki pıhtılaşma zamanı, pıhtılaşma zamanı olarak alınır.

KANAMA ZAMANI

IVY Metodu:

Testin Esası:

Ön kolda standard büyüklükte açılan iki delikten akan kanın durmasına kadar geçen zaman ölçülür.

Araç ve Gereçler:

- 1 - Steril lanset
- 2 - Süzgeç kağıdı
- 3 - Kronometre
- 4 - Alkollü pamuk
- 5 - Tansiyon aleti

Testin yapılışı:

1 - Ön kolun üzerinden tansiyon aletinin manşonu takılır, test boyunca 40 mm Hg basınçta tutulur.

2 - Ön kolun ön yüzü alkol ile silinir, havada kurumaya bırakılır.

3 - Dirsek ekleminin 3 parmak altında yüzeysel damarlar olmayan yerde 2 adet 3 mm derinlikte lanset ile delik açılır,

kronometre çalıştırılır.

4 - Her 30 saniyede 2 adet yuvarlak filtre kağıdı ile akan kan alınır. Delik yerine dokundurulmamaya çalışılır.

5 - Kanama durduğu an kronometre durdurularak kanama zamanı dakika olarak tesbit edilir. İki kanama zamanının ortalaması alınır.

Normal kanama zamanı 1-7 dakikadır.

PERİFERİK YAYIM

Yapılışı:

Parmak ucu steril şartlarda lanset ile delinir, 1 damla kan lam üzerine alınır ince tabaka halinde yayma yapılır ve havada kuruması beklenir. Lam üzerine May-Grünwald dökülür 1 dakika beklenir, eşme suyunda yıkanır, akabinde lamın üzerine örtecek şekilde giemsa dökülür, 10 dakika beklenir, su ile yıkanır ve dikey olarak kurumaya terkedilir. İmmersiyon mikroskopunda incelenir.

B U L G U L A R

YAŞ ve CİNS:

Vakalarımızın en küçüğü 15, en büyüğü 19 yaşındadır, genel yaş ortalaması 16,92 dir.

Vakalarımızdaki normal kanama zamanı değerleri ile placebo ve nifedipin uygulandıktan sonra elde edilen kanama zamanları Tablo II' de gösterilmiştir.

TABLO II

Sıra No	Adı Soyadı	Yaş	Cins	Memleket	Meslek	Normal Kanama zamanı (Dak.)	Pıhtılaşma zamanı (Dak.)	Trombosit sayısı	Kanama zamanı	Placebo (Dak.)	Nifedipin (Adalat) (Mg/Dak.)		
											10 mg	20 mg	40 mg
63	E.K.	16	K	Mersin	Öğr.	2	7	Yeterli	20 dak. sonra	2	2	2	2
									1 saat sonra	2	2	2,5	2,5
									4 saat sonra	2	2	2,5	2,5
64	M.G.	19	K	Elâzığ	Öğr.	4,5	10	Yeterli	20 dak. sonra	4,5	4,5	4,5	4,5
									1 saat sonra	4,5	4,5	5,5	5,5
									4 saat sonra	4,5	4,5	5	5
265	E.G.	16	K	Maraş	Öğr.	2	5	Yeterli	20 dak. sonra	2	2	2	2
									1 saat sonra	2	2	2,5	2,5
									4 saat sonra	2	2	2,5	2,5
66	G.Ş.	16	K	Malatya	Öğr.	4,5	7	Yeterli	20 dak. sonra	4,5	4,5	4,5	4,5
									1 saat sonra	4,5	4,5	5,5	5,5
									4 saat sonra	4,5	4,5	5,5	5,5
67	Z.Ç.	17	K	Muğla	Öğr.	2	6	Yeterli	20 dak. sonra	2	2	2	2
									1 saat sonra	2	2	2,5	2,5
									4 saat sonra	2	2	2	2,5

TABLO II

No	Adı Soyadı	Yaş	Cins	Memleket	Meslek	Normal Kanama zamanı (Dak.)	Pıhtılaşma zamanı (Dak.)	Trombosit sayısı	Kanama zamanı	Placebo (Dak.)	Nifedipin(Adalat) (Mg/Dak.)		
											10 mg	20 mg	40 mg
S.K.	18	K	D.Bakır	Öğr.	3	6	Yeterli	20 dak. sonra	3	3	3	3	
								1 saat sonra	3	3	3,5	3,5	
								4 saat sonra	3	3	3,5	3,5	
G.G.	17	K	D.Bakır	Öğr.	3,5	5	Yeterli	20 dak. sonra	3,5	3,5	3,5	3,5	
								1 saat sonra	3,5	3,5	4	4	
								4 saat sonra	3,5	3,5	3,5	3,5	
A.Ö.	17	K	D.Bakır	Öğr.	3,5	10	Yeterli	20 dak. sonra	3,5	3,5	3,5	3,5	
								1 saat sonra	3,5	3,5	4	4	
								4 saat sonra	3,5	3,5	3,5	4	
D.Ö.	17	K	D.Bakır	Öğr.	3	5	Yeterli	20 dak. sonra	3	3	3	3	
								1 saat sonra	3	3	3,5	3,5	
								4 saat sonra	3	3	3	3	
P.K.	18	K	Urfa	Öğr.	3,5	6	Yeterli	20 dak. sonra	3,5	3,5	3,5	3,5	
								1 saat sonra	3,5	3,5	4	4	
								4 saat sonra	3,5	3,5	3,5	4	

TABLO II

No	Adı Soyadı	Yaş	Cins	Memleket	Meslek	Normal Kanama zamanı (Dak.)	Pıhtılaşma zamanı (Dak.)	Trombosit sayısı	Kanama zamanı	Plasebo (Dak.)	Nifedipin(Adalat) (Mg/Dak.)		
											10 mg	20 mg	40 mg
3	H.S.	16	K	Aydın	Öğr.	3,5	5	Yeterli	20 dak. sonra	3,5	3,5	3,5	3,5
									1 saat sonra	3,5	3,5	4	4
									4 saat sonra	3,5	3,5	4	4
4	A.T.	15	K	Malatya	Öğr.	2	5	Yeterli	20 dak. sonra	2	2	2	2
									1 saat sonra	2	2	2,5	2,5
									4 saat sonra	2	2	2,5	2,5
5	N.B.	17	K	Adana	Öğr.	3	7	Yeterli	20 dak. sonra	3	3	3	3
									1 saat sonra	3	3	3,5	3,5
									4 saat sonra	3	3	3,5	3,5
8	F.K.	16	K	D.Bakır	Öğr.	2	5	Yeterli	20 dak. sonra	2	2	2	2
									1 saat sonra	2	2	2,5	2,5
									4 saat sonra	2	2	2	2,5
9	S.U.	19	K	D.Bakır	Öğr.	4	5	Yeterli	20 dak. sonra	4	4	4	4
									1 saat sonra	4	4	5	5
									4 saat sonra	4	4	4,5	5

TABLO II

No	Adı Soyadı	Yaş	Cins	Memleket	Meslek	Normal Kanama zamanı (Dak.)	Pıhtılaşma zamanı (Dak.)	Trombosit sayısı	Kanama zamanı	Plâcebo (Dak.)	Nifedipin(Adalat) (Mg/Dak.)		
											10 mg	20 mg	40
0	Z.B.	19	K	Urfa	Öğr.	5	6	Yeterli	20 dak. sonra	5	5	5	5
									1 saat sonra	5	5	6	6
									4 saat sonra	5	5	5	5,
1	S.B.	18	K	D.Bakır	Öğr.	5	5,5	Yeterli	20 dak. sonra	5	5	5	5
									1 saat sonra	5	5	6	6
									4 saat sonra	5	5	5	5
2	S.A.	16	K	D.Bakır	Öğr.	3,5	7	Yeterli	20 dak. sonra	3,5	3,5	3,5	3,
									1 saat sonra	3,5	3,5	4	4
									4 saat sonra	3,5	3,5	3,5	4
9	Ö.Y.	17	K	Elâzığ	Öğr.	3	5	Yeterli	20 dak. sonra	3	3	3	3
									1 saat sonra	3	3	3,5	3,
									4 saat sonra	3	3	3	3,
0	D.K.	15	K	D.Bakır	Öğr.	3	8	Yeterli	20 dak. sonra	3	3	3	3
									1 saat sonra	3	3	3,5	3,
									4 saat sonra	3	3	3	3

TABLO II

ot.No	Adı Soyadı	Yaş	Cins	Memleket	Meslek	Normal Kanama zamanı (Dak.)	Pıhtılaşma zamanı (Dak.)	Trombosit sayısı	Kanama zamanı	Placebo (Dak.)	Nifedipin(Adalat) (Mg/Dak.)		
											10 mg	20 mg	40 mg
011	R.C.	17	K	D.Bakır	Öğr.	4	5	Yeterli	20 dak. sonra	4	4	4	4
									1 saat sonra	4	4	4,5	5
									4 saat sonra	4	4	4,5	4,5
012	T.K.	17	K	Elâzığ	Öğr.	4	5	Yeterli	20 dak. sonra	4	4	4	4
									1 saat sonra	4	4	5	5
									4 saat sonra	4	4	5	5
013	S.K.	16	K	D.Bakır	Öğr.	4	7	Yeterli	20 dak. sonra	4	4	4	4
									1 saat sonra	4	4	5	5
									4 saat sonra	4	4	4,5	4,5
014	G.K.	18	K	D.Bakır	Öğr.	3	6	Yeterli	20 dak. sonra	3	3	3	3
									1 saat sonra	3	3	3,5	3,5
									4 saat sonra	3	3	3	3
015	N.F.	17	K	D.Bakır	Öğr.	4,5	5	Yeterli	20 dak. sonra	4,5	4,5	4,5	4,5
									1 saat sonra	4,5	4,5	5,5	5,5
									4 saat sonra	4,5	4,5	5	5

Bütün vakalarımıza hem placebo, hem nifedipin (Adalat) uygulanmış 20 dakika, 1 saat ve 4 saat sonra kanama zamanına Ivy metoduyla bakılmıştır. Nifedipin lhaftalık ara ile doz arttırılarak 10 mg, 20 mg, 40 mg dozlar halinde verilerek kanama zamanları 20 dakika, 1 saat ve 4 saat sonra tekrar ölçülmüştür. Placebo uygulanan bütün vakalarımızda 20 dakika, 1 saat ve 4 saat sonra kanama zamanında hiçbir değişiklik görülmemiştir. Nifedipin uyguladığımız vakalarda önce 10 mg'lık doz halinde verilmiş, 10 mg doz uygulanan bütün vakalarda kanama zamanında hiçbir değişiklik izlenmemiş, ancak 20 mg dozlar halinde nifedipin verildiğinde kanama zamanında uzama izlenmiştir. Bu uzama 1. saatte kendini göstermiş, 20. dakikada kanama zamanında uzama hiçbir vakada görülmemiştir. 20 mg nifedipin uyguladığımız vakalarda 4. saatte kanama zamanında 10 vakamızda (% 40) normale dönüş izlendiği halde, 15 vakamızda (% 60) normale dönüş izlenmemiştir. 40 mg nifedipin uygulanan vakalarımızda 20. dakikada kanama zamanında uzama bulunmamasına karşın 1. saatte kanama zamanında belirgin uzama izlenmiş olup, 20 mg doza kıyasla kanama zamanı uzamasında farklılık saptanmamıştır. 40 mg nifedipin uyguladığımız vakaların 4. saatinde kanama zamanında 5 vakamızda (% 25) normale dönüş izlendiği halde 20 vakamızda (% 75) normale dönüş izlenmemiştir.

Kanamazamanı 9 vakamızda (% 36) % 25 oranında, 6 vakamızda (% 24) % 19 oranında, 2 vakamızda (% 8) % 20 oranında 3 vakamızda (% 12) % 22 oranında, 5 vakamızda (% 20) % 14 oranında uzamıştır.

Nifedipin uyguladığımız vakaların 6'sında (% 24) baş ağrısı, 1 vakada (% 4) taşikardi, 2 vakada (% 8) flaş yüz görünümü komplikasyon olarak belirdi. Herhangi bir müdahaleye gerek görülmeden iyileşti.

T A R T I Ő M A

Kusano et al (5) kalsiyum antagonisti ajanı nifedipin'in angina pectorisli hastalarında ekzersiz sonrası trombosit agregasyonu üzerindeki etkilerini incelemişler. Angina pectorisli hastaları stabl ve unstable angina diye iki gruba ayırarak, istirahat ve tolere edici yürüyüş ekzersizden sonra trombosit agregasyonunu ölçmüşler, daha sonra nifedipin kullanımından evvel ve sonraki etkileri mütalaa edilmiş. Sonuç olarak; istirahatte nifedipin kullanımından evvel ve sonraki gruplarında trombosit agregasyonunda önemli bir fark yoktu. Ama ekzersizi takiben trombosit agregasyon hızı nifedipin tarafından önemli ölçüde inhibe edildiği bulunmuştur.

Johnson et al (46) 4 gönüllü, 3'te stabl angina pectorisli hasta üzerinde invitro olarak nifedipin'in trombosit agregasyonu üzerine olan etkinliğini incelemişler. Gönüllülerdeki PRP (Trombositten zengin plasma) ve ADP, adrenalin, kollagen veya arachidonatın neden olduğu trombositlerin agregasyon özelliği, nifedipin'in serum konsantrasyonu ml'de 4 mg'dan az olduğu zaman değişmemektedir. Nifedipin ml'de 8,16 mg konsantrasyonu ADP, adrenalin ve arachidonatın neden olduğu primer agregasyonu inhibe etmektedir.

HAN P ve Arkadaşları (30) kalsiyum kanal bloker ajanı olan nifedipin'in insan trombosit üzerindeki aktivasyon etkisini incelemiş ve bunu verapamille karşılaştırmıştır. Verapamil gibi nifedipin'de trombosit agregasyonu, kollagenin oluşturduğu sekresyon, ADP agregasyonunun sebep olduğu 2. faz ve

iyonofor A 23187' nin yaptığı agregasyonunu inhibe etmiş. Her iki ajan endojen arachinodatede tromboxan-B₂ yapımını inhibe etmişler ama yalnız nifedipin trombosit agregasyonunu inhibe etmiş ve uptaki inhibe etmeksizin eksojen arachinodateden tromboxan- B₂ yapımını azaltmıştır. Bu sonuçlar gösteriyorki her iki kalsiyum bloker ajanı fosfolipaz ile trombosit içinde arachinodatenin salınımını inhibe edebilirler. İlaveten nifedipin trombositte tromboxan-A₂ 'nin yapımı ve etkiside inhibe etmektedir.

Ono H. ve Arkadaşları (68) kalsiyum antagonistik vazodilatatör (Nifedipin, diltiazem) lerin invitro koşullarında trombosit agregasyonu üzerindeki etkilerini incelemişler. İnsan trombositte zengin plazma (PRP) da ADP, adrenalin ve kollagenin sebep olduğu trombosit agregasyon üzerine kalsiyum antagonistleri inhibe edici etki göstermişlerdir.

Davi G. ve Arkadaşları (17) invitro ve invivo koşullarda nifedipin'in tromboxan sentezi üzerindeki etkilerini incelemişler ve sonuçta nifedipin'in invitro ve invivo koşullarda tromboxan yapımını inhibe ettiğini göstermişlerdir.

Campa PP. ve Arkadaşları (11) Nifedipin'in ADP'nin sebep olduğu trombosit agregasyonu üzerindeki etkisini incelemişler neticede trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir (Metod olarak agregometre kullanmışlardır).

Kyomoto A. ve Arkadaşları (52) yaptıkları bir çalışmada insan ve tavşan trombositlerinde ADP ve kollagenin sebep olduğu trombosit agregasyonu üzerine nifedipin'in inhibe edici etkisi göstermişlerdir.

Dale J. ve Arkadaşları (15) kalsiyum antagonisti nifedipin'in trombosit fonksiyonu üzerindeki etkisini incelemişler. Koroner kalb hastalığı bulunan 20 vaka üzerinde nifedipin uygulanmadan ve 20 mg nifedipin uygulandıktan 1 saat sonra trombosit fonksiyonunu incelemişler. Trombosit sayımında değişme olmamış, ilaç kullanmayan vakaların kanında Hellem metoduyla cam boncuk kolonlarında trombosit yapışkanlığı ölçüldü, ve 0,9 ml veya 3,6 ml kan kullanımında belirgin bir düşüş görülmedi. Ekstrasellüler kalsiyum seviyesine bağlı olan trombosit agregasyonu sitratlı trombositten zengin plazmada tatbik edildi. Primer agregasyonun ortalama maksimal hızı ADP'nin 3 farklı konsantrasyonu ile başlatılan hızı % 20-26 düşürüldü. Nifedipin'den sonra irreverzibil suni kollagen agregasyon hızı % 23 daha düşüktü, ortalama kanama zamanı 36 saniye veya % 12 oranında ilaç içiminden sonra uzadı. Nifedipin kullanım sonrası trombosit agregasyonundaki belirgin düşüş ve kanama zamanındaki uzama ilacın trombosit reaksiyonları üzerine etkisi hücre membranında kalsiyum transportunun inhibe edilmesiyledir.

Klaus W. ve Arkadaşları (19) dihydropyridine türü çeşitli kalsiyum antagonistlerini trombositten zengin insan plazmaları üzerinde denemiş ve nifedipin'in trombosit agregasyonunu ve tromboxan sentezini gerçekten inhibe ettiğini bulmuş. Bununla birlikte bu saptanmış terapötik plazma seviyesinin 2-3 katına varan büyüklükleri (Konsantrasyonları) gerektirmekte idi bu yüzden Klaus kendi çalışmalarını sağlıklı subjelerle genişletti ve invitro bulguları köklü olarak saptadı. Klasik bir trombosit agregasyon inhibitörü olan dipyridamol ve

kalsiyum antagonistleri olan verapamil ve Nifedipin'in (Adalat) terapötik dozlarda kullanımlarından sonra trombosit yığılımında bir azalma gözlemlendi.

Tüm literatür çalışmalarında kesinlik kazandığı gibi Nifedipin'in trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bunun için metod olarak agregometre kullanılmıştır.

Biz vakalarımıza uyguladığımız Nifedipin çalışmalarımızda trombosit agregasyonunu agregometre ile incelemedik, zira temin etme olanağımız yoktu. Ayrıca aynı nedenlerle ADP, kollagen ve kaolin gibi maddeler ile tüpde yapılan agregasyon metodları kullanılmadı.

Vakalarımızda kanama zamanını inceledik, zira kanama zamanının uzadığı durumlar (Trombopeni, kalitatif trombosit hastalıkları, Von Willebrant) malûmumuzdur. Bu nedenle kanama zamanını uzatan nedenleri vakalarımızda yaptığımız perifer kanama zamanı ve pıhtılaşma zamanı ile ekarte ettik, ondan sonra Nifedipin uyguladık ve Tablo II' de görüldüğü gibi vakalarımızda kanama zamanında % 14-25 arasında uzama görüldü, Nifedipin'in yutulmasından sonra kanama zamanındaki uzama invivo trombosit reaktivitesini tutma özelliğini düşündürdü. Bu uzama kalsiyum antagonisti olan Nifedipin'in trombositlerde kalsiyum akışını bloke etmelerinden dolayı trombosit agregasyonunu inhibe etmesi, ayrıca ADP, adrenalin, kollagen ve archidonatın neden olduğu trombosit agregasyonunu inhibe etmesine bağlıdır. Zira kanama zamanındaki uzama yüzdesi literatür verilerine yakınlık göstermektedir (15).

S O N U Ç ve Ö Z E T

Kalsiyum antagonistlerinin trombosit agregasyonunu ve endotel desquamasyonunu azaltıcı, dolayısıyla endotel bütünlüğünü koruyucu etkileri mevcuttur (3-53-62). Biz Kliniğimizde sağlam bireylerde kanama zamanını ölçerek kalsiyum antagonistlerinden nifedipin'in antiagregan etkisini incelemeye çalıştık. Vakalarımızda kanama zamanını uzatabilecek nedenler (Trombopeni, kalitatif trombosit hastalıkları, Von Willebrand v.b.) yapılan klinik ve laboratuvar bulguları ile ekarte edildi.

Vakalarımızda kanama zamanı Ivy metodu ile placebo ve Nifedipin (Adalat) oral verilerek incelendi ve Nifedipin 1'er haftalık aralıklarla 10 mg, 20 mg, 40 mg.lık tabletler halinde verildi. Kanama zamanı 20 dakika, 1 saat ve 4 saat sonra ölçüldü. Placebo ve 10 mg Nifedipin uyguladığımız vakalarda kanama zamanında değişiklik olmadığı halde 20 mg ve 40 mg uyguladığımız zamanda ilk 20. dakikada kanama zamanında değişiklik olmamasına karşın 1. saat sonunda % 14-25 oranında kanama zamanının uzadığı görüldü. 4 saat sonunda ise; 20 mg Nifedipin uygulanan vakaların % 40'ında kanama zamanında normale dönüş izlendiği halde, % 60'ında kanama zamanında uzamanın devam ettiği görülmüştür, 40 mg Nifedipin uygulanan vakaların % 25'inde kanama zamanında normale dönüş izlendiği halde % 75'inde kanama zamanındaki uzamanın devam ettiği görülmüştür.

Çalışmamızdan anlaşıldığı gibi 20-40 mg Nifedipin (Adalat) uyguladığımız vakalarda kanama zamanı % 14-25 arasında uzamıştır. Bu bulgularımız literatür verileriyle uygunluk göstermektedir (15).

L İ T E R A T Ü R

- 1-- ADELSTEIN R.S. CONTI MA. HATHAWAY DR.KLEE CB. Phosphorylation of smooth muscle myosin light chain kinase by the catalytic subunit of adenosine 3': 5'- monophosphata-dependent protein kinase J. Biol chem.1978:253: 834750
- 2 - ADELSTEIN R.S. HATHAWAY DR ROLE of calcium and cyclin adenosine 3': 5' monophosphate in regulating smooth muscle contraction: mechanisms of excitation-contraction coupling in smooth muscle Am J cardiol 1979-44: 783-7
- 3 - Alstaedter, R.: Coronary heart disease calcium antagonist Adalat a worldw ide success 1981. p. 5-100
- 4 - AMLIE JP. LANDMARK K. The effect of nifedipine on the sinus and atrioventricular node of the dog heart after beta adrenergik receptör blockade Acta Pharmacol Toxicol 1978:42:287-91
- 5 - Arzneimittel - Frosch / Drug Res. 32 (11), Nr. 12 (1982) Kusano et al - Nifedipine
- 6 - Berkarda B ve Ulutin O.N; Koagulasyon mekanizması. Trombosis and anticouglulant pp. 5-11 I. Istanbul Symposium 15-16 Ocak 1966
- 7 - Bessis, M: Trombocytic Series, Living Blood Cells and Their Ultrastructure pp. 367. springer. Verlag - Berling-Heidelberg and New York 1971
- 8 - Borisy G.G. and Taylor E.W.: The in mechanism of action of colchine. Binding of colchine - 3H to cellular protein

- J cell Biol 34: 525 (1967).
- 9 - Braunwald E, Ross J. SONNENBLICK EH. structure and function of the myocardial cell. In: Mechanisms of Contraction of the Normal and Failing Heart. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company; 1976: 1-38
 - 10 - Castaldi F.A. Firkin, B.G., Blackwell, P.M. and Clifford K.I.: An electron microscopic study on the platelet changes during viscons metamorphosis. Blood 20: 566 (1962)
 - 11 - Campa PP, et al, Boll Sec Hol Cardiol 1980:25 (31): 225-30 (Eng. Abstr) (Ita) preliminary studies of the effect of nifedipine on pl. aggr. induced with ADP.
 - 12 - Chanarin, I. Brozovic M. Tidmarsch E, and Waters D.A.W. Blood and It's Disease. PP 40. Churchill livingstone, Edinburg, London and New York (1976)
 - 13 - CHOYW BELEJ M. AVIADO DM. Pharmacology of a new antianginal drug perhexiline I. Coronary circulation and myocardial metabolism chest 1970:58:577-81
 - 14 - Corn M.: Effect of trombin on the platelet Factor-3 activity. Blood 30:552 (1962)
 - 15 - Dale. J: Landmark KH: Myhre E. Institute for Internal Medical Research, Oslo Norway. Am Heart J (UNITED STATES) Jan 1983 105 (1) p103-5 ISSN 0002-8703 Journal Code: 3BW Languages ENGLISH.
 - 16 - DA LUZ PL. DE BARRDS LFM, LETEJJ PILEGGIF, DECOURT LV. Effect of verapamil on regional coronary and myocardial perfusion during acture coronary occlusion Am. J. Cardio 1980; 45: 269-75

- 17 - Davie G : Novo S : Fiore M : Institute of Clinical Medicine, University Dec 15 1982, 28 (6) p 837-42 ISSN 0049-3848 Journal Cod: VRN
- 18 - EBNER F, DUNSKHEDE HB. Haemodynamics, therapeutic mechanism of action and clinical finding of Adalat use based on World wide Clinical trials, See Reference 174, pp. 283-300
- 19 - Extrablatt 9 th European Congress of Cardiology Düsseldorf July 8-12, 1984
- 20 - FLECKENSTEIN A. On the basic pharmacologic mechanism of nifedipine and its relation to therapeutic efficacy. See Reference 174, pp. 1-18
- 21 - FLECKENSTEIN A, BYON KY. Prevention by Ca-antagonist compound (Verapamil, D 600) of coronary smooth muscle contractures due to treatment with cardiac glycosides. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1974; 282 (suppl): R 20. Abstract.
- 22 - FLECKENSTEIN A, FLECKENSTEINGRUN G. Further studies on the neutralization of glycoside-induced contractures of coronary smooth muscle by Ca-antagonistic compounds. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1975; 287 (suppl): R 38 Abstract.
- 23 - FLECKENSTEIN VA, TRITTHART HS, DORING HJ, BYON KY. BAY a 1040-a highly potent Ca^{++} - antagonistic inhibitor of excitation-contraction coupling in the mammalian ventricular myocardium. Arzneimittel. 1972; 22: 22-33
- 24 - Glynn, M.F., Movat H.Z. Weiser, W.J., and Mustard, J.F.: Platelet phagocytosis and aggregation J Cell Biol 27: 531 (1965).

- 25 - GOURGON R. MERILLON JP. ZYGELMANM, MORGANT C, PATART C, PROSQUIER R Comparison of the hemodynamic and coronary effects of nifedipine and trinitrine See Reference 177. p. 17.
- 26 - GREENBERG S, WILSON WR. Iproveratril: a nonspecific antagonist of peripheral vascular reactivity. Can J Physiol Pharmacol. 1974; 52:266-71
- 27 - GRUN G. FLECKENSTEIN A. Die Electromechanische Entkopplung der platten Gefassmuskulatur als Grundprinzip der Coronar dilatation druch nifedipine. Arzneim Forsh 1972: 22: 334-44
- 28 - HAEUSLER G. Differential effect of verapamil on excitation-contraction coupling in smooth muscle and on excitation-contraction coupling in adrenergic nerve terminals J Pharmacol Exp. Ther. 1972: 180: 672-82
- 29 - HAGEMANN K. LOCHNER W. N. IEHUES B. Studies on the extracardial effects of nifedipine in anesthetized dogs. In: LOCHNER W, BRAASCH W, KRONEBERG G, eds The Second International Adalat Symposium New York Springer - Verlag 1975: 49-54
- 30 - HAN P; Boat Wright C; Ardille NG. Thromb. Haemost (Germany WEST), Aug 30(1983) 50 (2) p 5 13-7 ISSN 0340-6245 Journal Code: VQ7 Languages: ENGLISH. Effect of the calcium entry blocking agent nifedipine on activation of human platelets and comparison with verapamil.
- 31 - HARDER DR, BELARDINELLI L, SPERELAKIS N, RUBIO R, BERNARMI. Differential effects of adenosine and nitroglycerin

on the action potentials of large and small coronary arteries. Circ Res. 1979; 44: 176-82

- 32 - HASHIMOTO K, TAIRA N, CHIBA S, et al. Cardiohemodynamic effects of BAY a 1040 in the dog. Arzneim Forsch. 1972; 22: 15-21
- 33 - HASHIMOTO K, TAIRA N, ONO H, et al Nifedipine, basis of this pharmacologic effect See Reference 189, pp 11-22
- 34 - HAYASE S. HIRAKAWA S, HOSOKAWA S, et al Basic and clinical Studies on BAY'a 1040 With special reference to its influence on the coronary, systemic resistance and capacitance blood vessels Jpn Circ J. 1971: 35: 903-14.
- 35 - HENRY PD. SHUCHLEIBR. CLARK RE, PEREZ JE. Effect of nifedipine on myocardial Iskemia analysis of collateral flow, pulsatile heat and regional muscle shortening Am J Cardio 1979:44: 817-24
- 36 - HIRAKAWA S, ITO H. KONDO Y: et al coronary circulation, systemic resistance ande capitance blood vessels of dogs as affected by BAY a 1040 Arzneim Frosch 1972, 22: 344-9
- 37 - Holmsen H., and Day, H.J.: The selectivity of the thrombin induced platelet release reaction subcellular localization of released and retained substituend J Lab. Clin Med 75: 840 (1970)
- 38 - HORSTER FA. DUHM B. MAUL W, MEDENWALD H. PATZSCHKE K, WEGNER IA. Klinische Untersuchunger Zur Pharmakokinetik Von radioactiv markiertem, Arzneim Frosch 1972:22:330-4

- 39 - HORSTER FA Pharmacokinetics of nifedipine - ^{14}C in man
See Reference 216, pp. 124-7
- 40 - Hovig T.: Release of platelet aggregating substance (Adenosine diphosphate) From rabbit blood platelets induced by saline " Extract" of tendons. Trombo Diath Haemorrh 9: 264 (1963)
- 41 - ISHIKAWA H. MATSUSHIMA A, MATSUI H, et al Effects of diltiazem hydrochloride (CRD - 401) on hepatic, superior mesenteric and femoral hemodynamics Arzneimittel Frosch 1978: 28: 400-2
- 42 - Isoptin Brochure. Knoll Pharmacautical Company. 1979
p. 25-82
- 43 - ITO Y, KURIYAMA H, SUZUKI H. The effects of diltiazem (CRD- 401) on the membrana and mechanical propertien of vasculer smooth muscles of the rabbit. Br. J. Pharmacol 1978: 64:503-10
- 44 - İnceman S ve Tangün Y: Normal hemostaz ve trombositler. Thrombosis and Antikuagulants 1. İstanbul Symposium pp. 74. 15-16 Ocak (1964)
- 45 - Jatene, A.D., and Lichtlen, P.R.: 3 rd International Adalat Symposium New ~~therapy~~ of ischemic heart disease, Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford 1976. p. 1,76
- 46 - Johnsson Hans: Effects By nifedipine on platelet function invitro and invivo, Dept of Blood Coagulation Disorders and Dept of Medicine, Karolinska Hospital, S-10401 Stockholm, Sweden
- 47 - Johnson S.A; Balban R.S. Peterson H.J. and Buckley, M. The ultrastructure of platelet participation in hemostasis Thrombo Tiath Haemorrh 13:65 (1965)

- 48 - KALTENBACH M. SCHULZ W, KOBER G. Effects of nifedipine after intravenous and intracoronary administration. Am J Cardiol. 1979; 14:832-8.
- 49 - 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: 1978: 11-28
- 50 - KATZ AM. Contractile proteins of the heart. Physiol Rev. 1970: 50: 63-158
- 51 - KEIDAR S, MARMOR A, GRENADIER E, PALANT A. Nifedipine and Prinzmetal's angina Circulation 1979;59: 195. Letter
- 52 - Kiyomoto A; Sasaki Y. Odawara A : Pharmacological Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co. Hd. Toda Saitama, Japon. Circ Res (UNITED STATES) Feb 1983 52(2 ptz) pI 115-p ISSN 0009- 7330 Journal Code: DAJ Languages: ENGLISH
- 53 - Kramsch. D.M., Aspen, A.J., and Apstein C.S.: Suppression of experimental atherosclerosis by the Ca^{++} antagonist lanthanum. J. Clin Invest. 65: 967. 1980
- 54 - Krikler D.M. and Spurrell R. A.J.: Verapamil in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia postgraduate Med. J., 50:447, 1974
- 55 - Kobayashi I. and Didisheim P. Systemic effects of ADP induced platelet aggregation and their modification by aspirin and pyridinyl Carbamate Thrombo Diath Haemorrh 30: 178 (1973)

- 56 - KOSCHE F, RAFF WK, LOCHNER W. Zum Wirkungsmechanismus der Coronardilatation durch Nifedipine Arzneimittel-Forschung 1972:22: 39-42
- 57 - Kubisz, P.: Platelet release reaction and clot retraction. Trombo Diath Haemorrh 30: 224 (1973)
- 58 - LANGER G.A. Heart: Excitation-contraction Coupling Annu Rev Physiol 1973: 35: 55-86
- 59 - LICHTLEN P, ENGEL HJ, AMENDE I, RAFFLENBEUL W, SIMON R. Mechanismus of various antianginal drugs, relationship between regional flow behavior and contractility See Reference 174, pp. 14-29.
- 60 - MANGIARDI LM, HARIMAN RJ, Mc ALLISTER RG JR BHAR GAVA V. SURAWICZ B. SHABETAL R. Electrophysiologic and hemodynamic effects of verapamil correlation with plasma drug concentrations circulation 1978: 57:366-72
- 61 - Maugin, B.: A tentative ultrastructural localization of platelet activities, Blood 30: 542 (1969)
- 62 - Mellengaard K., Sonde, E., and Jensen, O. : Colloquium. The use of calcium antagonist in heart disease A report of a colloquium held in Copenhagen, 1978: p, 9-68
- 63 - MELVILLE KI. BENFEY BG. Coronary Vasodilatory and cardiac adrenergic blocking effect of iproveratril. Can J Physiol Pharmacol. 1965, 43 : 339-42
- 64 - Morse EE Jackson D.P. and Colney J.C. Role of platelet fibrinogen in reaction to thrombin J. Clin Invest 44: 809 (1965)

- 65 - MOSTBECK A. PARTSCH H, PESCHL L, Investigations on peripheral blood distribution See Reference 174, pp. 91-7
- 66 - NAGAO T, SATO M, NAKAJIMA H, KIYOMOTO J, Studies on a new 1,5 - benzothiazepina derivative (CRD-401) 11- vasodilator action. Jpn. J pharmacol 1972; 22: 1-10
- 67 - NAKAMURA M. KOJWAYA Y, YAMADA A et al. Effects of diltiazem, a new antianginal drug on myocardial blood flow following experimental coronary occlusion. In: WINBURY MM. ABIKØ Y, eds. Ischemic Myocardium and Antianginal Drugs New York: Raven Press: 1979: 129 - 42
- 68 - Ono H; Kimura M Arzneimittel forsch 1981, 31 (7) p 1131-4 ISN 0004-4172 Journal Code: 91 U Languages: ENGLISH Journal Announcement: 8112 Subfile: INDEX MEDICUS.Effect of Ca^{++} - antagonistic vasodilators, diltiazem, nifedipin, perhexiline and verapamil, on platelet aggregation in vitro.
- 69 - PETPER U. SCHMIDT E. Relaxation of coronary arteriers by electromechanical decoupling on adrenergic stimulation. Pfluegers Arch. 1972; 337: 107-17
- 70 - RAY KP, ENGLAND. PJ. Phosphorylation of the inhibitory subunits of troponin and its effect on the calcium dependence of cardiac myofibril adenosine triphosphatase FEBS Lett. 1976; 70-71 : 11-6
- 71 - Ringer S.A. Further Contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart. J Physiol (Lond) 1882; 4: 29-42
- 72 - RODGER C, STEWART A. Side effects of nifedipine. Br Med

- J. 1978; 1:1619.20 Letter.
- 73 - ROSS G. JØRGENSEN CR. Cardiovascular actions of iproveratril. *J Pharmacol Exp Ther*, 1967; 158: 504-9
- 74 - ROWE GG. STENLUND RR. THOMSEN JR, CORLISS RJ. SIALER S. The systemic and coronary hemodynamic effects of iproveratril *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1971; 193:381-90
- 75 - Rowland E., Evans, T., and Krickler D.: Effect of nifedipine on atrioventricular conduction as compared with verapamil intracardiac electrofisiological study. *Brit. Heart J.*, 42: 124, 1979
- 76 - SCHMIER J. BRUCKNER UB, MITTMAN U, WIRTH RH. Intercoronary collaterals and intramyocardial blood distribution in dogs follwing nifedipine administration compared with controls. In: JATENE AD, LICHTLEN PR, eds. The Third International Adalat Symposium. Amsterdam. Excerpta Medica; 1976:42-9
- 77 - SCHMIER J, VANACKERN K, BRUCKNER U. Investigations on tachyphylaxis and collateral formation after nifedipine whilst taking in to consideration the direction of flow and the mortality rate due to infartion In: HASHIMOTO K, KIMURA E. KOBAYASHI T. eds. The First Nifedipine Symposium. Tokyo: Tokyo Press: 1975:45-52
- 78 - SIMONSEN S, NITTER- HAUGE S. Efect of nifedipine (Adalat) on coronary haemodynamics in patients with coronary arteriosclerotic disease. *Aorta Med Scand*. 1978,204:179-84
- 79 - Sixma JJ.: Localisation of fibrinogen in human blood platelets International society of Haematology IV. Meeting pp. 450 5-9 Semtember, Istanbul(1977)

- 80 - SMALL JV. SOBEISZEK A. Ca - regulation of mammalian smooth muscle actomyosin via a kinase - phosphatase-dependent phosphorylation and dephosphorylation of the 20.000 M, Light chain of myosin. Eur. J Biorchem. 1977: 76:521-30
- 81 - Sneddon J.M.: Efect of mitozis inhibitors on blood platelet microtubules and aggregation J. Physiol 214: 145 (1970).
- 82 - Spurrell, R.A.J., Krikler, D.M. and Sowton, E.: Concealed bypasses of the antrioventricular node patients with paroxysmal subraventricular tachycardia revealed by intracardiac electrical stimulation and verapamil. Am.J. Card. 33:590, 1974
- 83 - Tanyer Gülten. Hematoloji ve laboratuvar- 1985 sayfa: 263-265-260)
- 84 - Ulutin O.N. ve Karaca M.: Trombopatilerin T.G.T. ile tetkiki ve bu hususta yeni müşahedeler Türk Tıp Cem. Mec. 22: 473 (1956)
- 85 - Ulutin O.N.: The platelets Fundamental and clinical application Edit O.N.Ulutin Istanbul (1976)
- 86 - Ulutin O.N. Trombosit release mekanizması Hematoloji 11, s. 3, İstanbul (1971)
- 87 - Ulutin O.N: The platelet secretion mechanism in normal and in pathological conditions J Med. Enzym 2: 86 (1977)
- 88 - Ulutin Ş.B., Aktulga A., Emekli N.B., ^Urbengi T., Güler M., and Uğur M.Ş.: Observation on the effect of antiaggregating drugs on platelet function. The platelets edit. O.N. Ulutin pp. 282, Excerpta Medical, Amsterdam (1974) .
- 89 - Ulutin Ş.B. ve O.N.: Distile su ile agregasyon testinin yeni bir şekilde değerlendirilmesi Hematoloji - III:

185 İstanbul (1972)

- 90 - Ulutin Ş.B., Uğur, M.S. ve Aktuğlu G.: Trombosit antiplazmin release olayı, Fizyoloji IV. Bilim Kongresi 5-6 Kasım Ankara (1973).
- 91 - VANDENBRAND M, REEME WJ, MAESTER GT, WIDT IT, DERVITER R. HUGENHOLTZ PG. Changes in left and right ventricular haemodynamic in angina pectoris patients following Adalat administration See Reference 174, pp 69-75
- 92 - VATER W, KRONLBERG G, HOFFMEISTER F, et al. Pharmacology of the dimethyl ester of 4 - (2-nitrophenyl 2,6- dimethyl-1, 4-dihydropyridine - 3,5 dicarboxylic acid (Nifedipine), BAY a 1040 *Arzneim Forsch* 1972; 22: 1-14
- 93 - VATER W. SCHLOSSMAN K. Effects of nifedipine on the haemodynamics and oxygen consumption of the heart in animal experiments. See Reference 174, pp. 33-41
- 94 - VINCENZ, M, ALLEGRI P, GABALDO S, et al. Hemodynamic effects caused by intravenous administration of verapamil in healthy subjects *Arzneim Forsch*. 1976: 26:1221-3
- 95 - White J.G.: Effects of colechicine and vinca alkaloids on human platelets III. Effect to primary internal contraction and secondary aggregation. *Amer J Pathol* 54: 467 (1969)
- 96 - White, J.G: Muscular system of platelets *blood* 30: 539 (1969)
- 97 - White, J.G.: Platelet morphology and function *Haematology* William, J. Williams Ernest Beutler and R.Wayne Roundæs. pp. 1023 Mc Graw Hill Book Coomp (1972)
- 98 - White, J.G; Submembrane filaments of blood platelets *Amer J Pathol* 56: 267 (1969)

- 99 - White J.G.: The inter platelet zone Amer J. pathol
58:19 (1970)
- 100 - White J.G.: The transfer of thorium particles from
plasma to platelets and platelet granules Amer J.
patho 53:567 (1968)
- 101 - White J.G. : The ultrastructural localisation and
release of platelet Lipids. Blood 27:167 (1966).
- 102 - WHITE SW, PORGES WL, Mc RITCHIE RJ. Coronary hemo-
dynamic effects of nifedipine (BAY - 1040) and
glyceryl trinitrate in un anesthetized dogs clin
Exp pharmacol physiol 1974: 1:77-86
- 103 - Zanchetti, A. and Krikler D.M.: Calcium antagonism
in cardiovascular therapy: Experience with verapamil
Excerpta Medica, Amsterdam- Oxford grinceton 1981 p.
10-233
- 104 - ZSOTER TT. Calcium antagonists. Am Heart J.1980;
99: 805-10.
- 105 - Zucher- Franklin, D.: Microfibrils of blood platelets
Their relation ship to microtubule, and the contrac-
tile protein J.Clin invest 48 : 165 (1968).