

NİFEDİPİNİN TROMBOSİT AGREGASYONU ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mehmet GÜNDOĞDU (x)

Dr. Arif YILMAZ (xx)

Dr. Mustafa KARAÇÖP (xxx)

ÖZET :

Bu çalışma, 30 gönüllü üzerinde yapıldı. Vak'aların hepsi erkekti. Son iki hafta içinde hiçbir ilaç almamışlardı. Nifedipinin trombosit agregasyonu üzerine etkisi incelendi. Birinci gün, vak'alar aç iken istirahat ve standart efor sonrası kan örnekleri alındı. İkinci gün, yine aç iken tek doz oral nifedipine (7,5-12,5 mg) verildikten 90 dakika sonra tekrar istirahat ve efor sonrası durumlarda kan örnekleri alındı. Bunlardan ADP ve Adrenalin ile trombosit agregasyonu, a PTT, öglobulin erime zamanı ve pıhtı retraksiyonu değerleri çalışıldı. Nifedipine alımı öncesi ve sonrası bulunan değerler ayrı ayrı karşılaştırıldı. Her iki durumda da ADP ve adrenaline bağımlı trombosit agregasyonlarının nifedipine tarafından anlamlı olarak inhibe edildiği görüldü ($P < 0,01$).

GİRİŞ

Gelişmiş toplumlarda en büyük ölüm sebebi aterosklerozdur. Arteriyel tromboz da trombositlerin önemli rol oynadığı; bunların selektif kullanım ve tüketimini gösteren araştırmalarla onaylanmıştır (1,2).

Bundan dolayı, arteriyel tromboz ve tromboembolizm olgularında hemostazın trombosit fazına etki eden ve selektif olarak trombosit agregasyonunu engelleyen antiagregan ilaçları profilaksi amacı ile yaygın kullanım alanı bulmuşlardır (3). Günümüzde nifedipinin trombosit agregasyonu üzerine olan etkisi çeşitli merkezlerde denenmeye başlanmış ve farklı sonuçlar yayınlanmıştır (4-6). Bu ilacın farmakokinetiğinin iyi bilinmesi, yan etkileri ile komplikasyonlarının az olması ayrıca aterosklerotik kalp hastalıklarında aspirin ve dipiridamol yanında nifedipinin de kullanılması bizi bu ilacın antiagregan etkisi ile ilgili bazı parametreler üzerinde çalışmaya yöneltti.

(x) Ata. Üni. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Doç. Dr.

(xx) Ata. Üni. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Yr. Doç. Dr.

(xxx) Vezirköprü Devlet Hastanesi İç Hast. Uzmanı

Böylece nifedipinin istirahat ve efor sonrası trombosit agregasyonu üzerine olan etkisi ayrıca nifedipinin istirahat ve efor sonrasında hemostazı gösteren a-PTT, Euglobin erime zamanı ve pıhtı retraksiyonu gibi testlerin üzerine olan etkisi araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Çalışma, yaşları 20-23 arasında değişen ve Tıp Fakültesi öğrencisi olan gönüllü 30 kişi üzerine yapıldı. Grubun hepsi erkekti. Tüm vak'aların çalışma öncesi kontrol edilen nabız ve kan basıncı değerleri normaldi. Vak'aların hemoglobinin değerleri fotometrik yöntemle, lökosit sayımları Neubauer sayım kamerası kullanılarak vizüel yöntemle, periferik kan yayma preparatlarının boyanması wright boyası ile, trombosit sayımı faz kontrast mikroskopuyla vizüel yöntemle rutin mototlarla yapıldı.

Kanama zamanı (Ivy), pıhtılaşma zamanı (Lee-White), Lacet testi ve periferik yayma incelemeleri ise servisimizde rutin metotlarla yapıldı. Sonuçlar normal sınırlar içindeydi (7,8). Ayrıca çalışmaya alınan şahıslar son 15 gün içerisinde aspirin de dahil olmak üzere hiç bir ilaç kullanmamışlardı. Tümünün antedeanında kanama ve trombozla ilgili hiç bir hastalık tanımlanmıyordu. Vak'alar 2 günlük süre içerisinde incelendiler. Birinci gün sabah kahvaltısı verilmeden, istirahat halinde iken, vak'aların Nb. TA, solunum sayısı ve kapiller geçirgenlik testi değerleri kontrol edildikten sonra saat 0900 da numune kanları alındı.

Bundan hemen sonra vak'alara standart efor uygulandı. Standart olarak kabul edilen efor; vak'anın istirahat sırasındaki vital bulgularını (Nb. ss) normalin bir buçuk katına çıkaracak kadar efor olarak belirlendi. Bu efor, yüksekliği standart olan Master'in çift basamaklı merdiveni ile yapıldı. Devamlı olarak koşma şeklinde uygulanan bu efor sırasında şahsın nabzını normalin bir buçuk katına çıkaran eforun miktarı ve süresi, efor sonrası Nb TA ve solunum değerleri kaydedildi. Sonra zaman geçirilmeden tekrar kan numuneleri alındı.

İkinci gün yine aç karına saat 07,30 da tek doz nifedipine verildi. Verilen nifedipine dozu vak'anın kilosuna göre aşağıdaki şekilde düzenlendi:

50-60 kg. için 7,5 mg. nifedipine (3/4 tablet Adalat)

60 kg. için 10 mg. Nifedipine (1 tablet Adalat)

75 kg. üzeri için 12,5 mg. nifedipine (1+1/4 tab Adalat)

Oral tek doz nifedipine'den 90 dakika sonra (saat 0900) yine kahvaltı verilmeden; vital bulguları kontrol edilerek kaydedildi. Sonra bu istirahat halinde kan örnekleri alındı. Vak'alar tekrar standart efora tabi tutuldu. Eforun süresi, miktarı ve efor sonrası vital bulgular bakılıp kaydedildi. Sonra beklenmeden kan örnekleri alındı.

Alınan her dört ayrı kan örneğinin her birisinde protrombin zamanı (Quick), Euglobulin lizis zamanı (ELZ), aktive parsiel tromboplastin zamanı (a PTT), pıhtı retraksiyonu standart metodlarla, trombosit agregasyonu adrenalin ve ADP kullanılarak CHRONO-LOG marka agregometre de Born ve Cross'un geliştirdikleri yöntemle ölçüldü (7,8,10). ADP'in Na tuzu kullanıldı (Bohringer).

BULGULAR

Çalışma grubunda adrenalin ve ADP'ye bağlı agregasyonların nifedipine almadan önce ve sonraki, istirahat ve efor sonrası değerleri tablo-I'de gösterilmiştir.

Tablo-I: Her iki agregan ajanla meydana getirilen Tr. agregasyonunda efor ve nifedipine ile meydana gelen değişiklikler.

Agr. Yapıcı ajan	Adrenalin		A.D.P.	
	İstirahat	Efor Sonrası	İstirahat	Efor Son.
Kan Alımı				
Nif. den önce	42,6±8,10	54,1±7,11	48,8±6,48	58,7±7,50
Nif. den sonra	33,1±8,86	44,6±8,54	42,2±7,69	51,3±6,01
İstatistiksel	t=7,293	t=6,893	t=5,714	t=6,437
Değerler	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01

Tabloda da görüldüğü gibi her iki agregan ajanla meydana getirilen agregasyon değerlerinde; nifedipine alımı ile meydana gelen değişiklikler gerek istirahat sırasında gerekse efor sonrasında istatistik olarak anlamlı ölçüde düşük olarak görüldü.

Çalışma grubumuzda a PTT, pıhtı retraksiyonu ve Euglobulin Lizis zamanı değerlerinde, nifedipine alımı ve efora bağlı olarak meydana gelen değişikliklerin karşılaştırılması ve istatistiksel değerlendirilmesi tablo-II de görülmektedir.

Tablo-II:a PTT, pıhtı retraksiyonu, ELZ değerler de efor ve nifedipine ile ilgili değişiklikler.

Laboratuvar Değerleri	a PTT(sn)		Pıhtı Retrak (Dk)		ELZ. (Dk)	
	Efor Önce	Efor Sonra	Efor Önce	Efor Sonra	Efor Önce	Efor Sonra
Nif. Alımı Öncesi	31,8 ±6,48	32,8 ±5,34	125,0 ±39,46	130,0 ±48,14	147,0 ±25,34	150,0 ±19,30
Nif. Alımı Sonrası	31,5 ±5,02	32,0 ±6,48	105,0 ±30,63	119,0 ±32,94	150,0 ±19,30	151,0 ±21,55
İstatistik Değerler	t=0,09 P>0,05	t=0,24 P>0,05	t=2,33 P<0,05	t=1,19 P>0,05	t=0,59 P>0,05	t=0,21 P>0,05

Tablo-II'de görüldüğü gibi gerek istirahat gerek efor sonrasında nifedipine alımı ile a PTT ve ELZ değerleride anlamlı değişiklikler görülmedi (sırasıyla $t=0,09$, $P>0,05$ $t=0,24$, $P>0,05$ $t=0,59$, $P>0,05$, $t=0,21$, $P>0,05$). Nifedipine alındıktan sonra istirahatte pıhtı retraksiyonu üzerine olan etkisi, bu süreyi kısaltması bakımından istatistik olarak anlamlı bulundu ($t=2,33$, $P<0,05$). Bu nifedipine alımı sonucu trombosit turnoverindeki azalmanın anlamlı olduğunun ifadesidir. Ancak aynı durum efor sonrası pıhtı retraksiyonu değerlerinde anlamlı ölçüde değişiklikler göstermemiştir ($t=0,19$ $P>0,05$).

Standart eforun adrenalin ve ADP tarafından meydana getirilen trombosit agregasyonu üzerine, nifedipine alımı öncesi ve sonrası durumlardaki etkisi, bu değerlerin karşılaştırılması ve istatistiksel değerlendirilmesi tablo -III'de görülmektedir.

Tablo III: Standart eforun: Nifedipine alımı öncesi ve sonrası trombosit agregasyonu değerlerine etkisi.

Agr. Ajanın Cinsi	Adrenalin		ADP	
	Nif. alımı Öncesi	Nif. alımı Sonrası	Nif. Alımı Öncesi	Nif. alımı Sonrası
İstirahatte Tr. Agr.	42,6 $\pm 8,10$	33,1 $\pm 8,86$	48,8 $\pm 6,48$	42,2 $\pm 7,69$
Efor son. Tr. Agr	54,1 $\pm 7,11$	44,7 $\pm 8,54$	58,7 $\pm 7,50$	51,3 $\pm 6,01$
İstatistiksel Değerler	$t=7,997$ $P<0,01$	$t=7,448$ $P<0,01$	$t=6,187$ $P<0,01$	$t=8,818$ $P<0,01$

Tabloda da görüldüğü gibi standart efor, her iki agregan ajanla meydana getirilen trombosit agregasyonu üzerinde gerek ilaç alımından önce gerekse ilaç alımından sonra istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olmuştur.

Standart eforun çalışma grubunda a PTT, pıhtı retraksiyonu ve ELZ üzerine olan etkileri, Nifedipine alımı öncesi ve sonrası ayrı ayrı olmak üzere tablo-IV'de görülmektedir.

Tablo-IV'de görüldüğü gibi: Standart eforun Nifedipine al m öncesi ve sonrası a PTT ve ELZ üzerine olan etkileri istatistiksel anlamda değişikliklere neden olmamaktadır. Yine standart eforun ilaç alımı öncesi pıhtı retraksiyonu üzerine olan etkisi istatistiksel olarak anlamsızken, ilaç alımı sonrası pıhtı retraksiyonu değerlerinde anlamlı uzamaya neden olmuştur. Bu da eforun trombosit turnoverini Nifedipine'e rağmen hızlandırabileceğinin anlamlı bir ifadesidir.

Tablo-IV: Standart eforun a PTT, ELZ ve pıhtı retraksiyonu üzerine etkileri.

Lab. Değeri Cinsi	a PTT(Sn.)		Pıhtı Ret.(Sn.)		ELZ(Dk)	
İlaç alımı Durumu	Alım Önce	Alım Sonra	Alım Önce	Alım Sonra	Alım Önce	Alım Sonra
İstirahat Değerleri	31,8 ±6,48	31,5 ±5,02	125,0 ±39,5	105,5 ±30,7	147,0 ±25,4	150,0 ±19,9
Efor sonrası Değerleri	32,8 ±5,34	32,0 ±6,48	130,0 ±48,1	119,0 ±32,9	150,0 ±19,3	151,0 ±21,5
İstatistik Değerleri	t=0,69 P>0,05	t=0,58 P>0,05	t=0,64 P>0,05	t=2,50 P<0,05	t=0,57 P>0,05	t=0,25 P>0,05

TARTIŞMA

İleri çalışmalar; hemostazın trombositler fazında vasküler endotel ve trombositler içerisinde ayrı ayrı yürütülen ve araşidonat yolağı üzerinden meydana getirilen iki ayrı prostaglandin türevinin hassas bir denge oluşturduğunu, bu dengenin vasküler endotel bütünlüğünün bozulması ile tromboz lehine ağır bastığını ortaya koymuştur. Bu nedenle bu yolağın değişik basamaklarında trombosit işlevini inhibe eden ya da vasküler endotel tarafını aktive eden çeşitli maddeler antiagregan tedavi alanına girmiştir. Bu gün antiagregan olarak bilinen bu maddelerin başlıcaları: aspirin, dipiridamol, sülfipirazon, indometazin, levamizol, hidroksiklorokin, furosemid, kalsiyum antagonistleri (verapamile, nifedipine) beta adreno reseptör blokerleri, tiklopidin, kolofibrat, ve E vitamini gibi maddelerdir. Ayrıca soğan ve sarmısak içerisinde de antitrombositler etkinliği bilinen bazı maddeler vardır (11).

Kalsiyum antagonistleri içerisinde antitrombositler etkinlik yönünden üzerinde çalışma yapılanlar; Verapamile, Perhexilene, Nifedipine ve diltiazemdir (4-6,12,13).

Ona ve Kimura; in vitro olarak verapamile, perhexilene, nifedipine ve diltiazem tarafından ADP ile meydana getirilen trombosit agregasyonunun inhibe edildiğini göstermişlerdir (14).

Ona ve Kimura'nın çalışmalarının ilginç bir yanı da perhexilene'in vazodilatör etkisinin yok denecek kadar az olduğu halde antiagregan etkisinin güçlü olduğunu göstermesidir. Bilindiği gibi kalsiyum antagonistlerinin antiagregan etkileri devamlı olarak vazodilatör etkileri ile birlikte gösterilmek istenmiştir. (14).

Hiroki ve arkadaşları koroner anjiyografi ile tümünde, birden fazla damarda %50'den fazla okluzif lezyon tesbit edilen, yaşları 30-60 arasında olan 37, vak'alık bir seride nifedipine ve eforun trombosit agregasyonu üzerine olan etkilerini incelediler.

Çalışmalarında Nifedipine vermeden önce, istirahat ve ekzersiz sonrası durumlarda ADP ve kollajene bağımlı trombosit agregasyonunu tayin ettiler. Sonra 8 hafta süre ile 30 mg/gün dozunda nifedipine verdiler. Tedavi sonrasında, yeniden istirahat ve efor sonrası trombosit agregasyonlarını tayin ettiler. Çalışma sonunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası istirahat halinde alınan trombosit agregasyon değerlerini karşılaştırdılar. Her iki agregan ajanla oluşturulan trombosit agregasyonu üzerine nifedipinin etkisini istatistiksel olarak anlamsız buldular.

Ekzersizin ise her iki ajana bağımlı trombosit agregasyonunu anlamlı şekilde yükselttiğini rapor ettiler. Tedaviden sonra bu yükselme nifedipine tarafından anlamlı bir şekilde inhibe edilmekteydi. Bu inhibisyonu unstabl anjina pektoris olgularında çok daha belirgin olarak buldular.

Hiroki ve arkadaşları burada; Nifedipine'in ekzersiz sonrası trombosit agregasyonu üzerine olan etkisini onun vazodilatatör etkisi ile açıkladılar (5).

Frishman'ın; (15) endotel harabiyeti ile birlikte gözlediği, agregan ajanlara karşı trombosit hassasiyeti artışını Mehta, artan trombosit permeabilitesi ile izah etmektedir. Burada artan trombosit permeabilite nedeni ile yükselen hücre içi Ca^{++} düzeyinin agregabilite artışının yegane sebebi olduğu vurgulanmaktadır(16). Yine burada "kalsiyuma bağlı kalsiyum serbestleştirilmesi" diye kalsiyum mobilizasyonunun hücre içi kalsiyumunu aktive ettiği ve trombosit prostaglandinlerinin (TX A2) yapıldığı belirtilmektedir. Çünkü fosfolipaz aktivasyonu için Ca iyonunun aktivites şarttır. Bu konudaki son çalışmalar Ca iyonunun bazı etkilerinin intrasellüler kalsiyuma bağlı kalmodulin ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.

Mehta ve arkadaşları; Nifedipine ve diltiazem için antiagregan etkinin ilaç dozu ile yakın ilişkili olduğunu, dozla birlikte artma görüldüğünü rapor etmektedirler(16). Nitekim Mayo Klinikten Pumphrey ve arkadaşları da prostetik arteriyel greft yapılmış köpeklerde nifedipine'in en yüksek antitrombosit etkisinin; IV. 4mg/kg/Dk'lık infüzyonu ile elde edildiğini rapor ettiler (17).

Dale ve arkadaşları 18 erkek, 2 kadın koroner kalp hastası, 20 vak'ada nifedipin verilmeden önce ve oral, tek doz 20 mg nifedipine alımından 1 saat sonra trombosit agregasyonu değerlerini incelediler.

Çalışmada; ADP ile oluşturulan trombosit agregasyonu Nifedipine alımı ile %20-26 arısında bir düşüş gösteriyordu. Aynı etki kollajenle oluşturulan trombosit agregasyonunu % 23 oranında inhibe etmekteydi (4).

Nifedipine'in antiagregan etkisi üzerine etraflı bir araştırma Takahara ve arkadaşları tarafından yapıldı. Çalışma in vivo ve invitro olmak üzere iki bölümden oluşuyordu (6).

Çalışmanın in vitro bölümü; son iki haftada hiç ilaç kullanmamış sağlıklı 9 gönüllü üzerinde yapıldı. Alınan kan örneklerine 0,04-2 ve 10 mikrogram

/ml konsantrasyon yapacak şekilde Nifedipine ilave edildi. ADP, Adrenalin ve kollajene bağımlı trombosit agregasyonu değerleri ayrı ayrı çizdirildi. Antiagregan etkinin, ilaç konsantrasyonuna doğrudan bağımlı olduğunu gösterdiler. En belirgin etki ilacın 10 mikrogram/ml konsantrasyonunda oldu. Bu ise özellikle adrenalin ve kollajene bağımlı agregasyon değerini % 90 gibi çok yüksek bir oranda inhibe ediyordu. Çalışmanın bu bölümünde trombosit volümü ölçüleri, Nifedipine'in bu etkisinin büyük-ağır trombosit grubunu daha belirgin şekilde etkilediği de gösteriliyordu.

Çalışmanın ikinci ve önemli bölümü in vivo olarak yapıldı. Takahara ve arkadaşları burada; tamamı sağlıklı, son, iki haftada her türlü medikasyondan uzak 23-24 yaşlarında 6 vak'a üzerinde çalıştılar. Tümünü erkeklerin oluşturduğu bu vak'alar iki gün süre ile incelediler.

Birinci gün; açken, istirahatte ve 100 Wx6 Dk. ekzersizden sonra trombosit agregasyon değerleri çalışıldı. İkinci gün; tekrar açlıkta, 10 mg oral Nifedipine alımından 90 Dk. sonra, istirahatte ve 100 Wx6 Dk. lik efordan sonra yeniden her üç ajanla (ADP, Adrenalin, Kollajen) trombosit agregasyonu çalışıldı.

Takahara ve arkadaşları; ekzersizin neden olduğu agregabilite artışının Nifedipine tarafından inhibe edildiğini gösterdiler. Bu inhibisyon farkı ADP'nin sebep olduğu agregasyondan ziyade kollajen ve adrenaline bağımlı agregasyonda belirgindi (6).

Bizim çalışmamız ile Takahara ve arkadaşlarının, Dale ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyum gösterdi. Biz 30 vak'a üzerinde çalıştık. Bunların hepsi sağlıklı idi. Ve son iki haftada ilaç kullanmamışlardı. Yaşları 20-23 idi. Ancak biz 100 Wx6 Dk. lik efor yerine, vak'anın vital bulgularını normalin birbuçuk katına çıkaracak standart eforu seçmiştik. Hirokinin çalışmasında nifedipinin efordan sonraki trombosit agregasyonlarını inhibe ettiği bulgusuna bulgularımız uygunluk gösteriyordu. Ama Hiroki nifedipinin istirahatte antiagregan etkiye sahip olmadığı rapor etti. Bulgularımız Hirokinin istirahat sırasında bulduğu sonuçlara uymamaktadır. Hiroki kalp hastası olan hastalarına ilacı 8 hafta süre ile vermişti. Ayrıca hastaları bizim vakalarımıza göre daha yaşlıydı. Biz ilacı 2 gün süre ile verdik, vakalarımızın hepsi genç ve sağlıklı idi. Bu durumda ilaç ya koroner kalp hastalarında yani damar endoteli bozulmuş hastalarda veya yaşlılarda istiharatte antiagregan etkiye sahip değil veya ilaç uzun müddet kullanıldığında bu antiagregan etkisi azalıyor. Bu konuda daha detaylı araştırmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz. Bizim sonuçlarımız Nifedipine'in efor öncesi ve efor sonrası agregasyon değerlerini birbirine yakın miktarda inhibe ettiğini gösteriyordu (Tablo 1).

Nifedipine'in istirahat ve efor sonrası hallerde a PTT, ELZ değerleri üzerine etkisi anlamsızken, efor öncesi pıhtı retraksiyonunun süresini kısaltması trombosit turnoverini yavaşlattığının anlamlı bir bulgusu idi (Tablo-2).

Çalışmamızda, efor ile trombosit agregasyonu arasındaki ilişkiler de incelendi. Standart efor hem ilaç alımı öncesi hem de ilaç alımı sonrası trombosit agregasyonunu değerlerinde bir artışa neden olmaktadır.

Efor sonucu katekolamin deşarjına bağlı olduğuna inanılan bu agregabilite artışı her iki ajanla oluşturulan trombosit agregasyonu için birbirine çok yakındı.

Sonuç olarak, tek dozda alınan oral Nifedipine, istirahatte ve efor sonrasında trombosit agregasyonunu anlamlı şekilde inhibe etti. Bu ADP ve adrenaline bağımlı trombosit agregasyonu değerleri için bir birine çok yakındı ($P < 0,01$).

SUMMARY

THE EFFECT OF NIFEDIPINE ON PLATELET AGGREGATION

This study was carried out in 30 healthy, voluntary males. They had not taken any drug for the last two weeks. The effects of nifedipine on platelet aggregation was investigated.

First day, the blood samples were taken before meals at rest and after standard effort. Second day, in fasting state, oral single-dose nifedipine (7,5-12,5 mg) was given and at the end of 90 minutes, blood samples were taken from the patients at the same conditions mentioned above. Platelet aggregation with ADP and adrenalin, a PTT, euglobulin lysis time, and clot retraction were investigated from these blood samples. The result obtained before and after taking nifedipine were compared with each other separately.

In both conditions, it was seen that platelet aggregation with ADP and adrenalin was inhibited by nifedipine significantly ($P < 0,01$).

YARARLANILAN KAYNAKLAR

- 1- Berkarda, B. Müftüoğlu A.Ü., Ulutin O.N. : Kan Hastalıkları, Ar Basın Yayın ve Dağıtım A.Ş. İstanbul, 1983, S. 189-202.
- 2- Hussain S.: Disorders of Hemostasis and thrombosis in the Aged. The Med Clin. North. Am. 60 (6): 1219-233, 1976.
- 3- Kayzaalp, O.: Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi farmakoloji, Cilt 2, Ulucan Matbaası Ankara-1985, S: 1051, 1076. 1110, 1250-1290.
- 4- Dalejj, Landmark K.H., Myhre.: The effect of Nifedipine, a calcium antagonist on platelet function. Am. Heart J. 105:103, 1983.
- 5- Hiroki T., İnoue T., Yoshida T., Arakawa K.: Effect of Calcium Antagonistic Agent Nifedipine on platelet Aggregation Response to Exercise in patients with Angina pectoris. Arzneim-Forsch. 32: 1572, 1982.

- 6- Takahara K. et al. : Effect of Nifedipine on platelet function. Am. Heart J. 109: 4, 1985.
- 7- Berkarda B., Eyüboğlu H., Hematoloji laboratuvar yöntemleri. Ar Basım yayım ve Dağıtım A.Ş. İstanbul, 1983, S: 252, 288-292.
- 8- Tanyeri G.: Hematoloji ve laboratuvar. Ayyıldız Matbaası Ankara 1985. S: 243, 291.
- 9- Müftüoğlu E.: Klinik Hematoloji. Dicle Üniversitesi Basımevi. Diyarbakır, 1986, S: 578.
- 10-Kılıç Z.: Akut serebral trombozlu olgularda Trombosit agregasyonu, fibrinojen düzeyi ve fibrinolitik aktivite değerleri. Uzmanlık tezi Erzurum, 1986, S: 26-29
- 11- Makeja A.N., Vanderhoek J.Y.: Properties of an inhibitor of platelet aggregation and thromboxane synthesis isolated from onion and Garlic. Thromb-Haem 42: 74, 1979.
- 12- Greer I.A., Walker J.I., Calder A.A.: Aspirin with an adrenergic or a Calcium-Channel Blocking agent as new combination therapy for arterial thrombosis Lancet 9,1 (8424): 351-2, 1985.
- 13- Ikeda Y., Toyoma K., Hasegawa M.: Potentiation of the antiaggregant activities of Prostacyclin By verapamil. Thromb-Haem. 42: 74, 1979.
- 14- Ona H. and Kimura M. : Effect of Ca-Antagonistic Vasodilators, Diltiazem, Nifedipine, Perhexiline and Verapamil on platelet aggregation in vitro. Arzneim-Forsch. 31: 1131, 1981.
- 15- Frishman W.H., Christodoulou J. et al: Aspirin therapy in angina pectoris: effect on platelet aggregation, exercise tolerance and electrocardiographic manifestations of ischemia. Am. Heart J. 92 (1): 3-1976.
- 16- Mehta J.L.: Influence of Calcium-Channel Blockers on Platelet Function and Arachidonic acid Metabolism. Am. J. Cardiol. 55(3) : 158 B-163, B, 1985.
- 17- Pumphrey C., Fuster V., Dewanjee M.K.: Comparison of the Antithrombotic Action of Calcium antagonist drugs with dipyridamole in Dogs Am J. Cardiol. 51: 591, 1983.