

Koroner Arter Hastalarında Nitrogliserinin Antitrombotik Etkileri

Y. Doç. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU, Y. Doç. Dr. Salim Başol TEKİN*, Dr. Mahmut AÇIKEL, Doç. Dr. Mahmut ŞAHİN, Dr. Zuhâl UMUDUM**, Y. Doç. Dr. Fatih AKÇAY**, Prof. Dr. Necip ALP Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji * İç. Hastalıkları ve ** Biyokimya Anabilim dalları, Erzurum

ÖZET

Nitrogliserinin antitrombotik etkileri üzerinde son zamanlarda yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışma 11'i unstable angina pectoris, 14'ü miyokard infarktüsü olan hastada, nitrogliserinin trombosit aktivasyonu ve agregasyonu üzerine etkilerini incelemek amacıyla yapıldı.

Nitrogliserin (NTG) infüzyonuna 0.25 ug/kg/dak dozunda başlanarak, kan basıncı kontrolünde 1ug/kg/dk doza ulaşıncaya kadar artırıldı. İnfüzyon öncesinde, 45. dakikada ve 24 saatte trombosit agregasyonu, β -tromboglobulin (β -TG), trombosit faktör-4 (TF-4) ölçümleri yapıldı. İnfüzyon öncesi değerler, 10 sağlıklı bireyden alınan değerlerle karşılaştırıldı. Bu üç parametre de hasta grubunda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$; $p=0,0001$). İnfüzyon öncesinde 997.7 ± 3.3 olan trombosit agregasyonu, 45. dakikada 80.4 ± 7.5 'e ($p=0,0001$), 24. saatte 85.1 ± 4.9 'a ($p=0,0001$); 54 ± 8 IU/ml olan β -TG, 45. dakikada 46 ± 8 IU/ml'ye ($p=0,0001$), 24. saatte 42 ± 8 IU/ml'ye ($p=0,0001$); 13.7 ± 3.1 IU/ml olan TF-4, 45. dakikada 10.8 ± 2.7 IU/ml'ye ($p=0,0001$), 24. saatte 9.4 ± 2.3 IU/ml'ye ($p=0,0001$) indi.

Bu bulgulara göre tedavi edici dozlarda uygulanan NTG'in akut iskemik sendromlu hastalarda trombosit fonksiyonlarını anlamlı olarak inhibe edebileceği ve bu faydalı etkinin nitrovazodilatörlerin klinik yararlarına önemli katkısı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Nitrogliserin, trombosit fonksiyonları, koroner arter hastalığı

Son yıllarda yapılan çalışmalar, unstable angina pectoris (UAP), miyokard infarktüsü (AMİ) ve ani ölüm yol açan acil koroner sendromlara neden olan patogenetik faktörlerin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olmuştur. Araştırmalar, aterosklerotik koroner arterlerde plak rüptürü veya çatlamasına sekonder olarak gelişen trombüs oluşumunun, bu sendromların patogeneğinde asıl rolü oynadığını göstermiştir (1). Akut koroner oklüzyon, kan elemanlarının damar-ıçi tıkaç oluşturması, vazospazm, embolizasyon, plak içine

kanama veya sıklıkla bu faktörlerin değişik kombinasyonları nedeniyle meydana gelmektedir. AMİ'de semptomlar başladıktan sonraki 2-6 saat içinde şüphesiz ki asıl rolü trombozis oynamaktadır (2).

Trombosit faktör-4 (TF-4) ve β -tromboglobulin (β -TG) trombositlerin alfa-granüllerinde depolanan ve trombositler aktive olduğunda salgılanan trombosit-spesifik heparin bağlayan proteinlerdir. UAP ve AMİ'de trombosit aktivasyonunun göstergeleri olarak TF-4 ve β -TG düzeylerinin ve trombosit agregasyonunun arttığı bildirilmiştir (3-11). Bu sendromların tedavisinde uzun yıllardan beri yaygın olarak nitrogliserin (NTG) ve diğer organik nitratlar kullanılmaktadır. NTG, periferik vazodilatasyon yaparak miyokardın oksijen tüketimini azaltmakta, koroner dilatasyonla da miyokarda oksijen teminini artırmaktadır. Ayrıca, koroner kollateral kan akımını artırarak bölgesel akımın uygun bir şekilde yeniden dağılımını sağlar (12-15). Son yıllarda NTG'nin trombosit agregasyonunu ve trombüs oluşumunu inhibe edici etkileri üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır, ancak çalışmaların sonuçları farklılıklar arz etmektedir (3,13-9).

Çalışmamız AMİ ve UAP'li olgularda tedavi edici dozlarda İV nitrogliserin infüzyonunun antitrombotik etkilerini incelemek ve bu yönde etkinliğinin olup olmadığını görmek amacıyla yapıldı.

MATERYEL ve METOD

Bu çalışma 11'i unstable angina pectoris (yaş ortalaması 55 ± 11 yıl, 1'i kadın, 14'ü erkek), 14'ü akut miyokard infarktüsü (yaş ortalaması 57 ± 10 yıl, 2'si kadın, 12'si erkek) tanılılarıyla yatırılarak takip edilen toplam 25 hasta üzerinde yapıldı. AMİ'nin ilk 5 günü içerisinde bulunan ya da unstable angina pectorisli olup ağrı sırasında veya ağrılı ataktan sonraki ilk 4 saat içinde bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hematolojik herhangi bir hastalık veya trombositopeni; anginayı alevlendirebilecek anemi, aritmi, hipoksi, konjes-

Alındığı tarih: 26 Aralık 1995, revizyon 19 Mart 1996
Yazışma adresi: Dr. Şule Karakelleoğlu,
Atatürk Üniversitesi Lojmanları 39. Blok, No:7, Erzurum
Bu çalışma, 1995 İstanbul XI. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

tif kalp yetmezliği, ateş, hipotansiyon, hipertansiyon, tiro-toksikoz durumları; böbrek veya karaciğer yetmezliği, malign neoplazm, şiddetli kapak hastalığı, kontrolsüz veya komplikasyonlu diabetes mellitus; son 10 gün içerisinde aspirin, warfarin, sülfonpirazone, nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, dipyridamole, uzun etkili nitratların kullanımı dışlama kriteri olarak alındı (3,13,14,20,21).

Heparin infüzyonu yapılmakta olan hastalarda infüzyon çalışmadan 12-24 saat önce, IV nitrogliserin infüzyonu alanlarda 4 saat önce, sublingual nitrit verilenlerde 12 saat önce kesildi. Hastaların en az 6 saatten beri sigara içmemiş olmalarına dikkat edildi. Çalışmaya başlarken hastalardan hemogram, fibrinojen, trombosit agregasyonu (ADP ile) ve trombosit faktör-4, β -tromboglobulin ölçümleri için 4 ayrı tüpe kelebek set iğnesi ile turnike uygulanmadan, ya-vaşça venöz kan örnekleri alındı

Trombosit agregasyonu, hastanemiz Hematoloji Laboratuvarında Lumiageometre denilen cihazın "Chronoi-Log Corporation Model 560" modelinde spektrofotometrik olarak çalışıldı. Sonuçlar, elde edilen agregasyon eğrileri üzerinden maksimum agregasyon yüzdesi (Max % Ag) olarak ifade edildi. Maksimum Agregasyon yüzdesi şu formülle hesaplandı:

$$\frac{90-CR \times 100}{90-10}$$

(CR, son okunan değer 90'a tamamlanması için gereken değer)

Trombosit sekresyon ürünleri olan platelet faktör-4 ve β -tromboglobulin ölçümü için, içinde trombosit anti-agregasyonu içeren bir karışım bulunduran özel Diatue-H (Diagnostica Stago, Asnie'eres-sur-France, France) vakumlu tüpler içerisine alınan kan örnekleri, buz banyosu içerisinde 15 dakika bekletildikten sonra 2500 devirde 2°-8°C soğutmalı santrifüjde 30 dakika süreyle santifüj edildi. Elde edilen plazmanın orta 1/3 lik trombosit fakir olan kısmı pipetle dikkatlice alınarak -20°C'de derin dondurucuda saklandı. Tüm numuneler toplandıktan sonra Asserachrom kiti (PF-4 ve β -TG) kullanılarak enzim immünoassay (ELİSA) yöntemiyle çalışıldı. β -TG için beklenen normal değer 10-40 IU/ml olarak alındı (3,7).

İlk kan örnekleri alındıktan sonra NTG infüzyonuna 0.25ug/kg/dk ile başlandı. TA ve kalp hızı takibiyle 45 dk içinde doz 1ug/kg/dk ya çıkarıldı. 45. dakikada tekrar hemogram, fibrinojen, trombosit agregasyonu, PF-4 ve β -TG ölçümleri için aynı şekilde kan örnekleri alındıktan sonra doz 0.5 ug/kg/dk ya düşürüldü. Bu dozda 20 saatlik infüzyondan sonra tekrar tedricen 1 ug/kg/dk ya kadar artırıldı. 24. saatte tekrar aynı ölçümler yapılmak üzere kan örnekleri alındı (17).

Herhangi bir hastalığı bulunmayan, daha önce bahsedilen ilaçlardan herhangi birini kullanmayan ve sigara içmeyen yaşları uyumlu 10 sağlıklı birey de, kontrol grubu olarak seçildi ve birer kez olmak üzere kendilerinden hemogram, fibrinojen, trombosit agregasyonu, PF-4 ve β -TG ölçümleri için kan örnekleri alındı.

İstatistik Analiz: Değerler ortalama \pm standart hata olarak verildi. İstatistik hesaplamaları için "SPSS for Windows 5.0" paket bilgisayar programı kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının tedavi öncesi değerlerinin istatistik karşılaştırılması

"Independent samples t testi" ile yapıldı. UAP ve AMİ'lü hastaların ayrı ayrı yapılan tedavi öncesi değerleri ile 45. dk ve 24. saat değerlerinin karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U testi" kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 11'i UAP ve 14'ü AMİ olan 25 koroner arter hastasının tedavi öncesi β -TG, TF-4, fibrinojen, trombosit sayısı, trombosit agregasyonu ortalama değerlerinin kontrol grubunun ortalamalarıyla istatistik karşılaştırılmasında, değerlerin tümünün hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. (p=0,0001, p=0,0001;p=0,02; p=0,001; p=0,0001, sırasıyla) (Tablo 1)

AMİ'lü ve UAP'li hastaların tedavi öncesi ortalama değerleriyle 45.dk ve 24. saatte alınan ortalamaların karşılaştırılması Tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarında tedavi öncesi parametrelerin ortalama değerlerinin istatistik karşılaştırılması

Parametre	Kontrol Grubu (n=10)	Hasta Grubu (n=25)	p değeri
Yaş	55±9	56±10	p=0,9
β -tromboglobulin (IU/ml)	27.9±11.5	53.9±8.5	p=0,0001
Trombosit Faktör-4 (IU/ml)	3.6±1.6	13.7±3.1	p=0,0001
Hematokrit (%)	45±3.0	44±3.1	p=0,9
Fibrinojen (mg/dl)	307±126	505±243	p=0,02
Trombosit (mm ³)	2630000±46255	364440±65131	p=0,001
Trombosit agregasyonu (%)	77.1±5.3	97.7±3.3	p=0,0001

TARTIŞMA

Miyokard iskemisi ve infarktüsünün patogeneğinde trombositlerin önemi son yıllarda iyi anlaşılmıştır. Koroner arter hastalığı (KAH) nedeniyle aniden ölen hastalarda dolaşan trombosit agregatlarının, diğer nedenlerle ölen hastalarda çok daha yaygın bir şekilde bulunduğu gösterilmiştir. Vasküler endotelin zedelenmiş olduğu yerlerde trombositler tarafından salgılanan tromboksan-A2 ve lipoksijenaz ürünleri gibi vazoaktif maddeler, koroner spazma neden olmaktadır. Ayrıca, trombosit aktivasyonu sonucu trombosit membranı katalitik bir yüzey gibi görev yapmakta ve koagülasyon faktörleri fibrin oluşumu için etkileşime girmektedir. Bu olay, damar açıklığının daha da azalmasına neden olmaktadır (22,23).

Tablo 2. AMİ'li olguların (n=14) tedavi öncesi (T.Ö), tedavinin 45. dakikası ve 24. saatindeki değerlerin karşılaştırılması

Parametre	Tedavi Öncesi	45. dakika	24. saat
β-TG (IU/ml)	55.7±7.8	47.8±8.5*	44.1±8.5*
Fibrinojen (mg/dl)	524±298	478±271+	403±183**
Trombosit Sayısı (mm3)	371928±58831	353392±60071***	347250±55324****
Trombosit	97.5±3.2	81.4±6.96*	84.9±5.9*
Agregasyonu (%)			
TF-4 (IU/ml)	12.4±2.2	10.1±1.7*	8.8±1.5*

*:p<0,0001; **:p<0,05; ***:p<0,005; ****:p<0,001; +:p<0,01 (tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında)

Tablo 3. UAP'li olguların (n=11) tedavi öncesi, 45. dk. ve 24. saatlerdeki değerlerin karşılaştırılması

Parametre	Tedavi Öncesi	45. dakika	24. saat
β-TG (IU/ml)	51.6±9.3	43.5±8.3*	39.0±7.9*
Fibrinojen (mg/dl)	480±158	385±271***	273±75+
Trombosit Sayısı (mm3)	314000±60119	298818±60462***	283272±81801****
Trombosit	98.1±3.5	79.1±8.3*	85.4±3.6*
Agregasyonu (%)			
TF-4 (IU/ml)	15.2±3.7	11.7±3.4*	10.1±3.1*

*:p<0,0001; **:p<0,05; ***:p<0,005; ****:p<0,001; +:p<0,01 (tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında)

Yaptığımız bu çalışmada da UAP ve AMİ'li olgularımızda trombosit aktivitesinin sağlıklı oluşan kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde artmış olduğu tesbit edildi. Hasta grubumuzda trombosit faktör-4 ve β-tromboglobulin düzeyleri önemli derecede artmıştı (p<0,0001; p<0,0001). Ortalama trombosit agregasyonu da kontrol grubunun ortalamasına göre önemli derecede yüksek bulundu (p<0,0001). Ayrıca, olgularımızda KAH için minör risk faktörü olarak bilinen hiperkoagülabilitenin göstergelerinden fibrinojen yüksekliği de tespit edildi. (Kontrol grubunda 307±126 mg/dl, hasta grubunda 505±243 mg/l; p=0.02).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, antiagregan ilaçların trombosit aktivitesinde artış olan hastaların tedavisinde etkin olduğunu göstermiştir (7). Trombositlerin miyokardiyal iskeminin patogeneziindeki önemli rolü nedeniyle, aktive olmuş trombosit fonksiyonlarının organik nitratlarla inhibe edilmesi konusunda yoğun çalışmalar sürdürülmektedir (3,13-19,22). Trombositlerin organik nitratlarla inhibisyonu, bu bileşiklerin iskemik miyokardın perfüzyonunu düzeltmedeki fay-

dalı etkilerini açıklayan ek bir mekanizma olarak düşünülebilir (16).

Vasküler endotel, trombositler ve damar duvarı arasındaki homeostatik etkileşimlere aracılık eden bazı faktörler üretir. Bu faktörlerin en güçlülerinden birisi, araşidonik asidin siklooksijenaz yoluyla metabolizmasının ürünü olan prostasiklidir. Prostrasiklin trombosit agregasyonunu inhibe eder; ayrıca adenilat siklazı stimüle ederek adenosin 3'-5'-siklik monofosfata (cyclic AMP) artışa neden olur, sonuçta vazodilatasyon meydana gelir. Son zamanlarda "endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF)" denilen ve birçok farmakolojik ajanın vazodilatatör özelliklerinden sorumlu bir başka vasküler endotel ürünü daha gösterilmiştir. EDRF etkisiyle ortaya çıkan vasküler relaksasyon, guanilat siklazın stimülasyonu ve sonuçta 3'-5'-siklik monofosfat (cyclic GMP) seviyesinin yükselmesi yoluyla olmaktadır. EDRF, aynı zamanda trombosit agregasyonunu da inhibe etmektedir (24). Bu endojen EDRF ile nitrogliserinin aktif metaboliti olan nitrik oksid (NO) arasında benzerlikler bulunmuş ve hatta kimyasal bakımdan birbirlerinin aynısı olduğu gösterilmiştir (3,12,16,24,25). İşte bu nedenle nitrogliserinin muhtemel antitrombotik etkileri üzerinde dikkatler toplanmıştır.

Nitrovazodilatatörlerin trombositlerdeki metabolizma ve etki mekanizmaları düz kas hücrelerindeki etkilerine benzemektedir. Bu bileşiklerin her biri sonunda ortak bir thiole bağımlı yol vasıtasıyla nitrik okside (NO) çevrilir ve daha sonra NO guanilat siklazı aktive ederek hücre içi cyclic-GMP'ı artırır. Artan cyclic-GMP vasküler düz kas hücresinin relaksasyonuna ve fibrinojenin Glycoprotein IIb/IIIa reseptörüne bağlanmasını azaltarak trombositlerin fonksiyonlarının inhibe olmasına neden olur (3,13-19,25,26).

Lacoste ve arkadaşları (3) yaptıkları bir çalışmada transdermal yolla kullandıkları nitrogliserinin trombosit fonksiyonlarını inhibe edici etkilerini göstermişlerdir. Araştırmaların çoğunda ise nitrogliserin infüzyonlarının trombosit agregasyonunu azalttığı, trombosit aktivasyonunu gösteren β-TG ve TF-4 düzeylerinde belirgin azalmaya neden olduğu, sonuç olarak da trombosit fonksiyonlarının inhibe olduğu tesbit edilmiştir (13-15,17,18). Stamler (20) ve Loscalzo (22) yaptıkları araştırmalarda nitrogliserinin ve diğer organik nitratların etkisiyle trombosit agregasyonu-

nun inhibisyonunun redükte "N-acetylcysteine" ile güçlendiğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda, trombosit agregasyon ve aktivitesinin artmış olduğu 11'i UAP, 14'ü AMİ'li 25 koroner arter hastasına infüzyon yoluyla nitroglicerinin uygulan-dıktan sonra trombosit öncesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunan β -TG ve TF-4 düzeyleri ile trombosit agregasyonunun NTG infüzyonuna başladıktan 45 dakika sonra önemli derecede azaldığı saptandı. ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$; $p < 0,0001$). İnfüzyonun 24. saatinde trombosit akti-vasyonunun yine istatistiksel bakımdan önemli dere-cede inhibe olduğu görüldü. ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$ sırasıyla). UAP tanısıyla NTG infüzyonu-na başlanan olguların da tedavi öncesi ölçülen β -TG, TF-4 ve trombosit agregasyonu ortalama değerleri-nin, infüzyona başladıktan 45 dakika ve 24 saat son-ra önemli derecede azaldığı tesbit edildi. ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$).

Sonuç olarak trombosit aktivitesinin arttığı akut ko-roner sendromlarda tedavi edici dozlarda uygulanan nitroglicerinin trombosit fonksiyonlarını anlamlı de-recede inhibe ettiği, trombositlerin nitratlar etkisiyle inhibisyonunun, iskemik miyokardın perfüzyonunun düzeltilmesinde önemli katkısı olabileceği kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badi-mon JJ, Chesebro C: Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988;77(6):1213-1220.
2. Maseri A, Chierchia S, Davies G: Pathophysiology of coronary occlusion in acute infarction *Circulation* 1986; 73(2):233-239.
3. Lacoste LL, Theroux P, Lidon RM, Colucci R, Lam JYT: Antithrombotic properties of transdermal nitroglyce-rin in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994;73:1058-1062.
4. Yeşildağ O, Dündar S, Uğurlu Ş, Kes S, Oto A, Ki-razlı Ş: Romatizmal kalp ve koroner arter hastalarında plazma β -tromboglobulin ve trombosit faktör-4. *Türk Kar-diol Dern Arş* 1990;18:166-169
5. Panchenko VM, Gorelova AM, Trembitskaia LS, Zhivoderov VM: Characteristics of disorders of throm-bocytic hemostasis in patients with recurrent myocardial infarction. *Kardiologiya* 1991;31:41-43.
6. Nichols AB, Owaen J, Kaplan KL, Sciacca RR, Can-non PJ, Nossel HL: Fibrinopeptide A, platelet factor-4 and β -thromboglobulin levels in coronary heart disease. *Blood* 1982;60(3):650-654.
7. Kaplan KL, Owen J: Plasma levels of β -thromboglobulin and platelet factor-4 as indices of platelet activation in vivo. *Blood* 1981;57:199-202.
8. Jafri SM, VanRollins M, Ozawa T, Mammen EF, Goldberg AD, Goldstein S: Circadian variation in plate-let function in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 1992;69:951-954.
9. Salvioni A, Marenzi G, Lauri G et al: β -thromboglobulin plasma levels in the first week after myocardial in-farction: Influence of thrombolytic therapy. *Am Heart J* 1994;128:472-476.
10. Smitherman TC, Milam M, Woo J, Willerson JT, Frenkel EP: Elevated beta thromboglobulin in periferal venous blood of patients with acute myocardial ischemia: Direct evidence for enhanced platelet reactivity in vivo. *Am J Cardiol* 1981; 48:395-402.
11. Sobel M, Salzman EW, Davies GC et al: Circulating platelet products in unstable angina pectoris. *Circulation* 1981;63:300-306.
12. Braunwald E: Heart Disease. A Textbook of Cardio-vascular Medicine. (4th ed), Philadelphia, WB Saunders Company, 1992, p:1169.
13. Diodati J, The'oux P, Latour JG, Lacoste L, Lam JYT, Waters D: Effects of nitroglycerin at therapeutic doses on platelet aggregation in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:683-688.
14. Caterina R, Giannesi D, Crea F et al: Inhibition of platelet function by injectable isosorbide dinitrate. *Am J Cardiol* 1984;53:1683-1687.
15. İlam JYT, Chesebro JH, Fuster V: Platelets, vaso-constriction, and nitroglycerin during arterial wall injury. A new antithrombotic role for an old drug. *Circulation* 1988;78:712-716.
16. Loscalzo J: Antiplatelet and antithrombotic effects of organic nitrates. *Am J Cardiol* 1992;70:18B-20B.
17. Karlberg KE, Nowak J, Ahlmer J, Sylven C: Evi-dence for tolerance to the platelet inhibitory effect of nit-roglycerin. *Am J Cardiol* 1994;73:958-960.
18. Folts JD, Stamler J, Loscalzo J: Intravenous nitrogly-cerin infusion inhibits cyclic blood flow responses caused by periodic platelet thrombus formation in stenosed canine coronary arteries. *Circulation* 1991;83:2122-2127.
19. Schafer AI, Alexander RW, Handin RI: Inhibition of platelet function by organic nitrate vasodilators. *Blood* 1980;55:649-654.
20. Stamle J, Cunningham M, Loscalzo J: Reduced thi-ols and the effect of intravenous nitroglycerin on platelet aggregation. *Am J Cardiol* 1988;62:377-380.
21. Fitzgerald DJ, Roy L, Robertson RM, Fitzgerald GA: The effects of organic nitrates on prostacyclin bi-synthesis and platelet function in humans. *Circulation* 1984;70:297-302.

22. Loscalzo L: N-acetylcysteine potentiates inhibition of platelet aggregation by nitroglycerin. J Clin Invest 1985;76:703-708.

23. Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS: Harrison's Principles of Internal Medicine (11th ed), New York, Mc Graw-Hill Book Company, 1987,p:266.

24. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S: Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets. Br J Pharmac 1987;92:181-187.

25. Diodati JG, Cannon RO, Hussain N, Quyyumi AA: Inhibitory effect of nitroglycerin and sodium nitroprusside on platelet activation across the coronary circulation in stable angina pectoris. Am J Cardiol 1995;75:443-448.

26. Melion BT, Ignarro IJ, Ohlstein EH, Pontecorvo EG, Hyman AL, Kadowitz PJ: Evidence for the inhibitory role of guanosine 3', 5'-monophosphate in ADP-induced human platelet aggregation in the presence of nitric oxide and related vasodilators. Blood 1981;57:946-955.

TÜRK KARDİYOLOJİ DERNEĞİNDEN HABERLER

Dernek Merkezi Tadilatı Yapılıyor

TKD Merkezi olarak işlev görecek Mecidiyeköy'de yeni satın alınan dairenin, amaca yönelik fonksiyonuna uyacak iç tadilatına ve tefriş edilmesine başlandı. Sonbaharda açılması planlanıyor.

Prof. Ali Oto European Heart Journal Editörler Kurulu ve Avrupa Kardiyoloji Derneği Yönetim Kurulunda

Onyedinci yayın yılında bulunan European Heart Journal'ın yayın kuruluna Derneğimizin üyesi Prof. Ali Oto yılbaşından itibaren atandı. Bu atama ile, 40 üyeden oluşan yayın kurulunda ilk kez bir Türk kardiyologu görevlendirilmiş olmaktadır. kendisini kutlar, başarılar dileriz.

Ağustos sonunda Birmingham'da toplanan 18. Avrupa Kardiyoloji Kongresi Genel Kurulunda, Yönetim Kurulu "müşavir üyeliği"ne tek aday olarak nomine edilen Prof. Oto, gerçekten seçildi. Böylece Avrupa Kardiyoloji Derneği yönetim kurulunda, Prof. A. Onat'tan sonra ikinci kez bir Türk hekime görev verilmiş oluyor. Bu önemli işlevinde kendisine içtenlikle başarılar dileriz.

APE Çalışma Grubunun "Uygulamalı Ablasyon Toplantısı" İlgi Çekti

Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Çalışma Grubunca düzenlenen "Uygulamalı Ablasyon Toplantısı" 27-28 Haziran 1996 günleri İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü'nde yapılmıştır. Toplantı Massachusetts General Hospital Elektrofizyoloji Şefi Prof. Dr. Hasan Garan'ın sorulara her an açık olan uygulama ve konferans şeklindeki katkıları ile çok verimli olmuştur.

Toplantıya konu ile ilgili 23 meslektaşımız katılmıştır.