

Adrenalinin Fibrinolitik Aktiviteye Etkisi ve Etki Mekanizmasında Reseptörlerin Rolünün Araştırılması

Kasım ÖZLÜK*

ÖZET

Kan pıhtısının parçalanma ve eritilme mekanizmasına Fibrinolizis denir. Bu çalışmada adrenalinin fibrinolizisi anlamlı olarak arttırdığı saptandı. Aktivasyon mekanizması % 55 beta reseptörleri, % 35 alfa reseptörleri yoluyla kontrol edilmektedir. Reseptör dışı bir sistemle de fibrinolizisin yaklaşık % 10'u aktive olmaktadır.

SUMMARY

The Effect of Adrenalin on Fibrinolytic Activity and The Investigation of Role of the Receptors on Mechanism of Effect

The mechanism of the split and lysis of the clotted blood is called "Fibrinolysis" In this study, it was noted that adrenalin had increased the fibrinolysis. Activation mechanism has been controlled 55 % by beta receptors and 35 % by alfa receptors. It was also observed that in a system without receptors, about 10 % of fibrinolysis had been activated.

Eriyik halde bulunan kan plazma proteini "Fibrinojen" in erimeyen protein kümesine, yani fibrine dönüşmesi sonucu pıhtılaşma olur. Kan pıhtısının parçalanma ve eritilmesine de fibrinolizis denir. Kan pıhtılaşması ve pıhtının eritilmesi özel proteolitik enzimler aracılığıyla olur. Fibrinolizis aktif enzimi plazmindir. Plazmin kanda aktif şeklinde bulunmaz. İnaktif şekli olan plazminojen şeklinde bulunur. Spesifik aktivatörlerle süratle aktive olurlar, fizyolojik işlevlerinin tamamlanmasını

* Uzm.Dr.(Ph.D.); U.Ü. Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

dan sonra inhibitörlerle ortamdaki kaldırırlar. Aktivatörler ve inhibitörlerin tam bir dengesi, fibrinolitik sistem ve pıhtılaşmanın fizyolojik fonksiyonlarının temelidir.

Bugünkü genel kamu, normal fizyolojik koşullarda, plazminojen aktivasyonunun iki yolla olabileceğidir.

1- İntrinsik Plazminojen Aktivasyonu: Faktör XII'nin aktivasyonu ile olur.

2- Ekstrinsik Plazminojen Aktivasyonu: Aktivatörler yoluyla plazminojenin aktivasyon şeklidir. Plazminojen aktivatörleri doğal olarak dolanan kanda kan aktivatörleri şeklinde bulunur. Bunların kaynağının damar endoteli olduğu gösterilmiştir^{1.2}. Kan aktivatörlerinin endotel hücrelerinden salgılanmasının adrenerejik bir mekanizma ile olduğu kabul edilmektedir. Adrenalin enjeksiyonunda^{3.4}, vasopressin⁴, Nikotinik asit^{4.5}, katokolaminlerin enjeksiyonu ile kan aktivatör düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Aktivatör birçok vücut dokularında da doku aktivatörü şeklinde bulunur. Aktivatör aktivitesi dokuların fonksiyonel durumu ile ilişkilidir. Böbreğin pelvis bölgesinde, böbrek epitel hücrelerinden salgılanan bir aktivatör bulunmuştur. İdrarda saf olarak elde edilen bu aktivatörlere ürokinaz denmiştir.

Fibrinolitik sistemde, homeostatik dengeyi sağlayabilmek için, aktive edici sistem yanında bir de inhibe edici mekanizma vardır. İnhibisyon mekanizmasını aktive edici ajanlara, inhibitör denmektedir. İnhibitörler plazmaglobulinleri ve doku inhibitörleri şeklinde belirlenmiştir^{6.7}.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Deneylerimizde 14-34 kg ağırlığında 10 adet köpek kullanıldı. Her köpek birer hafta ara ile 4 defa kullanıldı. Deneyler 5 grup halinde yapıldı.

1. grup: Kontrol grubu (Serum fizyolojik enjeksiyonu ile),
2. grup: Adrenalin enjeksiyonu,
3. grup: Alfa reseptör blokerinden sonra adrenalin enjeksiyonu,
4. grup: Beta reseptör blokerinden sonra adrenalin enjeksiyonu,
5. grup: Alfa ve beta reseptör blokerlerinin birlikte enjeksiyonundan sonra, adrenalin enjeksiyonu'nun etkileri araştırıldı.

Kan alınması ve ilaç enjeksiyonu sırasında anestezi yapılmadı. Hayvanın Strese kapılmamasına özen gösterildi. Kan alma ve enjeksiyon işlemi Vena Femoralis caudalis'in bir kolu olan vena saphena parva yoluyla intravenöz olarak yapıldı. Bir bacadan enjeksiyon işlemi yapıldı ise diğer bacadan kan alındı. Enjeksiyon işlemi % 09 luk serum fizyolojik içersinde yapıldı.

Bütün gruplarda önce antikoagülanlı ve antikoagülanlı kan alındı. 1. gruba serum fizyolojik, 2. gruba adrenalin enjeksiyonu yapıp 30 dakika sonra antikoagülanlı ve antikoagülanlı kan alındı. 3. gruba alfa reseptör blokeri, 4. gruba beta reseptör blokeri enjeksiyonu yapıldı. 10 dakika bekletilip her iki gruba da adrenalin enjeksiyonu yapıp 30 dakika sonra antikoagülanlı ve antikoagülanlı kan alındı 5 grupta; Alfa ve Beta reseptör blokerleri birlikte enjekte edilip 10 dakika bekledikten sonra adrenalin enjeksiyonu yapıp 30 dakika sonra antikoagülanlı ve antikoagülanlı kan alındı.

Kullanılan ilaçların dozları ön çalışmalar ve literatür bilgilerine göre saptandı. Fibrinolitik aktivasyon için; Adrenalin 10 µg/kg^{4.8.9} Alfa reseptör blokeri Regiti-

ne (Phentolamine) 0,750 mg/kg^{10,11}, Beta reseptör blokeri, propranolol 1 mg/kg^{11,12} etkili minimal dozları kullanıldı. Plazma plazminojen aktivatörleri; E.E.Z. (Euglobulin Erime Zamanı)¹³ ve Fibrin plak yöntemiyle ölçüldü¹⁴. Fibrinojen, CaCl₂ ile çöktürülerek, Fibrin Yıkım Ürünleri (F.D.P.) de Trombo wekotest (Latex wellcome) test serumu ile tayin edildi.

BULGULAR

Kontrol grubu olarak serum fizyolojik enjeksiyonundan 30 dakika sonra, başlangıç seviyesine göre; % fibrinojen (mg) değerlerinde % 0.33 oranında bir artma olmuştur. (P > 0.50) (Tablo: I, Grup: 1). E.E.Z. değerlerinde % 0.54 oranında bir azalma olmuştur. (P > 0.50) (Tablo: II, Grup: 1). (E.E.Z. de azalma aktivasyonu gösterir). Fibrin plak değerlerinde % 0.76 oranında bir artma saptanmıştır. (0.20 < P < 0.50) (Tablo: III, Grup: 1). (Fibrin plak da artma aktivasyonu gösterir).

Adrenalin enjeksiyonundan 30 dakika sonra başlangıç seviyesine göre; % fibrinojen değerlerinde % 6.99 oranında bir azalma olmuştur. (P < 0.001) (Tablo: I, Grup: 2). E.E.Z. değerlerinde % 27.55 oranında bir azalma olmuştur. (P < p.001) (Tablo: II, Grup: 2). Fibrin plak değerlerinde, % 18.30 oranında bir artma saptanmıştır. (P < 0.001) (Tablo: III, Grup: 2).

Alfa reseptör blokeri enjeksiyonundan 10 dakika sonra adrenalin enjeksiyonu yapıp 30 dakika sonra başlangıç seviyesine göre; % Fibrinojen değerlerinde % 4.75 oranında bir azalma olmuştur. (P < 0.001) (Tablo: I, Grup: 3). E.E.Z. değerlerinde % 16.75 oranında bir azalma saptanmıştır. (P < 0.001) (Tablo: II, Grup: 3). Fibrin plak değerlerinde % 11.32 oranında bir artma saptanmıştır. (P < 0.001) (Tablo: III, Grup: 3).

Beta reseptör blokeri enjeksiyonundan 10 dakika sonra adrenalin enjeksiyonu yapıp, 30 dakika sonra alınan kan örneklerinde başlangıç seviyesine göre; % fibrinojen değerlerinde % 4.93 oranında bir azalma olmuştur. (0.005 < P < 0.01) (Tablo: I, Grup:4). E.E.Z. değerlerinde % 12.78 oranında bir azalma saptanmıştır. (P < 0.001) (Tablo: II, Grup: 4). Fibrin plak değerlerinde % 7.18 oranında bir artma olmuştur. (0.02 < P < 0.05) (Tablo: III, Grup: 4).

Alfa ve beta reseptör blokerlerinin birlikte enjeksiyonundan 10 dakika sonra adrenalin enjeksiyonu yapıp, 90 dakika sonra alınan kan örneklerinde başlangıç seviyesine göre: % fibrinojen değerlerinde % 2,30 oranında bir azalma saptanmıştır. (0.20 < P < 0.50) (Tablo: I, Grup: 5). E.E.Z. değerlerinde % 8.73 oranında bir azalma olmuştur. (P < 0.001) (Tablo: II, Grup: 5). Fibrin plak değerlerinde % 1.38 oranında bir artma saptanmıştır. (0.02 < P < 0.05) (Tablo: III, Grup: 5).

Deneylerimizde Fibrin yıkım ürünleri (F.D.P.) de ölçülmüş olup, başlangıç ve enjeksiyonundan sonraki değerler arasında fark görülmediği için tabloda verilmemiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Plazminojen aktivatör aktivitesi ve plazmin aktivitesi birlikte veya ayrı ayrı olarak en iyi şekilde fibrin plak yöntemiyle gösterilmiştir. Bu hassas ve tam sonuç veren bir testtir¹⁴.

Tablo: I
Adrenalin ve Reseptör Blokerleri Enjeksiyonunun % Fibrinojen Değeri Üzerine Etkisi

Deney No.	GRUP I		GRUP II		GRUP III		GRUP IV		GRUP V	
	Serum Fizyolojik		Adrenalin		Alfa Reseptör Blokeri + Adrenalin		Beta Reseptör Blokeri + Adrenalin		Alfa ve Beta Reseptör Blokeri + Adrenalin	
	Önce ⁺	Sonra ⁺⁺	Önce ⁺	Sonra ⁺⁺	Önce ⁺	Sonra ⁺⁺⁺	Önce ⁺	Sonra ⁺⁺⁺	Önce ⁺	Sonra ⁺⁺⁺⁺
1	310	317	409	375	362	340	450	424	363	362
2	440	436	472	420	399	378	311	310	309	284
3	343	327	438	407	393	368	383	342	339	290
4	369	354	356	339	390	378	404	404	324	358
5	375	386	340	316	381	370	370	345	362	370
6	395	386	541	518	374	358	346	344	366	346
7	352	360	328	306	400	366	378	349	391	394
8	364	372	434	405	415	408	436	408	406	390
X	368.5	367.25	414.75	385.75	389.25	370.75	384.75	365.75	357.5	349.25
SD	± 38.20	± 37.44	± 71.41	± 68.48	± 16.58	± 19.38	± 45.44	± 40.52	± 32.51	± 41.57
SE	± 13.5	± 13.23	± 25.59	± 24.26	± 5.86	± 6.85	± 16.06	± 14.32	± 11.49	± 14.69
t	0.31		7.59		5.95		3.41		0.93	
P	P > 0.50		P < 0.001		P < 0.001		0.005 < P < 0.01		-0.20 < P < 0.50	

- + — Başlangıç seviyesi
 ++ — Enjeksiyondan 30 dakika sonraki seviyesi
 +++ — Reseptör blokerleri enjeksiyonundan 10 dakika sonra adrenalin enjeksiyonu yapıp kan örnekleri 30 dakika sonra alınmıştır.
 ++++ — Alfa ve Beta reseptör blokerlerinin birlikte enjeksiyonundan 10 dakika sonra adrenalin enjeksiyonu yapıp kan örnekleri 30 dakika sonra alınmıştır.

Tablo: II
Adrenalin ve Reseptör Blokerleri Enjeksiyonunun E.E.Z. Üzerine Etkisi

Dency No.	GRUP I		GRUP II		GRUP III		GRUP IV		GRUP V	
	Serum Fizyolojik		Adrenalin		Alfa Reseptör Blokeri + Adrenalin		Beta Reseptör Blokeri + Adrenalin		Alfa ve Beta Reseptör Blokeri + Adrenalin	
	Önce ⁺	Sonra ⁺⁺	Önce ⁺	Sonra ⁺⁺	Önce ⁺	Sonra ⁺⁺⁺	Önce ⁺	Sonra ⁺⁺⁺	Önce ⁺	Sonra ⁺⁺⁺⁺
1	39	40	53	34	39	33	34	30	34	32
2	43	42	54	36	48	41	56	53	23	21
3	34	32	63	53	52	49	20	11	25	22
4	52	53	48	39	44	32	43	39	33	30
5	64	64	38	24	52	48	49	45	30	29
6	52	51	49	39	47	37	46	41	33	30
7	44	45	38	24	36	25	28	23	22	18
8	36	35	49	35	60	50	37	31	29	27
X	45.5	45.25	49	35.5	47.25	39.37	39.12	34.12	28.62	26.12
SD	± 9.98	± 10.44	± 8.26	± 9.22	± 7.66	± 9.16	± 11.71	± 13.24	± 4.72	± 5.09
SE	± 3.53	± 3.68	± 2.92	± 3.26	± 2.71	± 3.24	± 4.14	± 4.68	± 1.67	± 1.80
t	0.60		9.71		6.62		7.62		7.8	
P	P > 0.50		P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001	

+ - Başlangıç seviyesi

++ - Enjeksiyondan 30 dakika sonraki seviyesi

+++ - Reseptör blokerleri enjeksiyonundan 10 dakika sonra adrenalin enjeksiyonu yapıp kan örnekleri 30 dakika sonra alınmıştır.

++++ - Alfa ve Beta reseptör blokerlerinin birlikte enjeksiyonundan 10 dakika sonra adrenalin enjeksiyonu yapıp kan örnekleri 30 dakika sonra alınmıştır.

Tablo: III
Adrenalin ve Reseptör Blokerleri Enjeksiyonunun Fibrin Plak Üzerine Etkisi

Deney No.	GRUP I		GRUP II		GRUP III		GRUP IV		GRUP V	
	Serum Fizyolojik		Adrenalin		Alfa Reseptör Blokeri + Adrenalin		Beta Reseptör Blokeri + Adrenalin		Alfa ve Beta Reseptör Blokeri + Adrenalin	
	Önce ⁺	Sonra ⁺⁺	Önce ⁺	Sonra ⁺⁺	Önce ⁺	Sonra ⁺⁺⁺	Önce ⁺	Sonra ⁺⁺⁺	Önce ⁺	Sonra ⁺⁺⁺⁺
1	58	60	58	78	91	100	64	63	110	110
2	108	110	64	80	72	80	99	99	100	100
3	80	77	88	95	88	100	80	99	108	110
4	154	150	64	80	100	111	88	88	120	120
5	117	120	68	80	81	88	120	126	120	121
6	81	81	63	72	81	100	117	120	88	90
7	95	99	64	80	96	100	120	130	110	115
8	88	90	110	120	80	88	64	81	108	110
X	97.62	98.37	72.37	85.62	86.12	95.87	94	100.75	108	109.5
SD	± 28.86	± 28.18	± 17.65	± 15.28	± 9.31	± 9.79	± 23.71	± 23.43	± 10.41	± 10.30
SE	± 10.27	± 9.96	± 6.24	± 5.40	± 3.29	± 3.46	± 8.38	± 8.28	± 3.68	± 3.64
t	0.73		8.43		6.16		2.42		2.50	
P	0.20 < P < 0.50		P < 0.001		P < 0.001		0.002 < P < 0.05		0.02 < P < 0.05	

+ — Başlangıç seviyesi

++ — Enjeksiyondan 30 dakika sonraki seviyesi

+++ — Reseptör blokerleri enjeksiyonundan 10 dakika sonra adrenalin enjeksiyonu yapıp kan örnekleri 30 dakika sonra alınmıştır.

++++ — Alfa ve Beta reseptör blokerlerinin birlikte enjeksiyonundan 10 dakika sonra adrenalin enjeksiyonu yapıp kan örnekleri 30 dakika sonra alınmıştır.

Fibrinolitik sistemin aktivasyonunda, aktivatör seviyelerine tam olarak paralel sonuç veren bir test Euglobulin Erime Zamanı (E.E.Z.) dir. Bununla birlikte serbest plazminle ilgili bir beraberlik göstermemektedir^{13.15}. Bu nedenle biz de E.E.Z. testini özellikle aktivatör seviyelerini gösteren bir test olarak kabul etmekteyiz.

Mannucci ve arkadaşları⁴ insanlarda yaptıkları çalışmalarda 3-5 mg/kg adrenalin enjeksiyonu yapmışlar, plazminojen aktivatörlerinin 30 dakika sonra en yüksek seviyede olduğunu E.E.Z. ve fibrin plak yöntemiyle göstermişlerdir.

John D. Cash⁸ insanlarda yaptığı çalışmada 7 mg/kg. adrenalin kullanmış ve plazminojen aktivatörlerini E.E.Z. ve Fibrin plak yöntemiyle ölçmüştür. Aktivasyonun 20. dakikada en yüksek seviyede olduğunu ve 50. dakikada da devam ettiğini göstermiştir.

Rudolph Holemans⁹ anestezi yapılmış köpeklerde 40 mg/kg. intravenöz adrenalin enjeksiyonu yapmış. Plazminojen aktivatörlerini E.E.Z. ve Fibrin plak yöntemiyle ölçmüştür. Enjeksiyondan 5 dakika sonra plazminojen aktivatörlerinin en yüksek seviyede olduğunu daha sonra azaldığını göstermiştir.

Denelerimizde 10 mg/kg. adrenalin kullanılarak 30. dakikada fibrinolitik sistemi aktive ettiği anlamlı bir şekilde gösterildi. ($P < 0.001$) (Tablo: I, II, III, Grup: 2). Kanda fibrinolizisin artmasına paralel olarak fibrinojende bir azalma, fibrin yıkım ürünlerinde (F.D.P.) bir artma beklenir. Denelerimizde fibrinojende azalma anlamlı olarak gözlemlendi fakat F.D.P. de bir fark görülmedi. Burada kullandığımız test kitinin insanlara özgü olup köpeklerde pek hassas olmamasından ileri geldiğini düşünebiliriz. Bu nedenle F.D.P. değerleri bulgularda verilmedi ve tartışma dışı bırakıldı.

Aktivasyon mekanizmasında reseptörlerin rolünün araştırılması için sırası ile reseptörler bloke edildi. Adrenalin enjeksiyonu ile % fibrinojen değerinde % 6.99luk bir azalma olmuştur. Alfa reseptör blokeri enjeksiyonu sonucu ise azalma % 4.75'e düşmüştür. Beta reseptörü bloke edildikten sonra % fibrinojen değerinde % 4.93 lük bir azalma olmuştur. Alfa ve Beta reseptörleri birlikte bloke edilince % 2.30 luk bir azalma olmuştur.

Adrenalin enjeksiyonuyla E.E.Z. de % 27.55'lik bir azalma (aktivasyon) olmaktadır. Alfa reseptör blokerinden sonra aktivasyon % 16.67, beta reseptör blokerinden sonra % 12.78, alfa ve beta reseptörlerinin birlikte blok edilmelerinden sonra ise aktivasyon % 8.73 olmuştur.

Adrenalin enjeksiyonuyla fibrin plakta erime alanında % 18.30'luk bir artış (aktivasyon) olmuştur. Alfa reseptör blokerinden sonra % 11.32, Beta reseptör blokerinden sonra ise % 7.18 olarak saptanmıştır. Alfa ve Beta reseptörlerinin birlikte bloke edilmeleriyle aktivasyon % 1.8 olmuştur.

Sonuçları toplu olarak değerlendirdiğimizde fibrinolitik sistemin aktivasyonu adrenalin direkt olarak yapmayıp reseptörler aracılığıyla yapmaktadır. Alfa reseptörleri % 35, Beta reseptörleri % 55 oranında etkili olmaktadır. Reseptör dışı bir sistemlede yaklaşık % 10 civarında bir aktivasyon olmaktadır.

Desnoyers ve arkadaşları¹² sıçanlarda yaptıkları çalışmada Alfa ve Beta reseptörlerini sitimulan maddelerle uyarılmışlar, plazminojen aktivatörlerini E.E.Z. yöntemiyle ölçmüşlerdir. Alfa reseptörlerini phentolamin ile bloke ettikten sonra stimulan ajanların hiç bir etkisi olmadığını görmüşlerdir. Beta reseptör stimulanı olarak

isoprenaline 1 mg/kg. kullanmışlar, E.E.Z. yöntemiyle ölçtükleri plazminojen aktivatörlerinde % 30-40 arasında bir artma gözlemişlerdir. Beta reseptörleri propranolol ile (1 mg/kg) bloke ettikten sonra hiç bir etkisini gözleyememişlerdir.

Bu sonuçlar bizim çalışmalarımızla uyum göstermektedir. Alfa stimulanlar beta stimulanlar kadar olmasa bile fibrinolizisi aktive etmektedir.

Cash⁸ insanlarda yaptığı çalışmada propranolol ile beta reseptörlerini bloke edip adrenalin enjeksiyonu ile fibrinolitik aktivitenin azaldığını fakat tamamen bitmediğini göstermiştir. Bu bulgularda bizim çalışmamızı desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. TODD, A.S.: The histological localization of fibrinolysin activator. *J Path Bact*, 78: 281-283, 1959.
2. CHAKRABARTI, R., BIRKS, P.M., FEARNLEY, G.R.: Origin of blood fibrinolytic activity from veins and its bearing on the fate of the venous thrombi. *Lancet*, 1: 1288, 1963.
3. GADER, A.M.A., DA COSTA, J., JOHN D. CASH: A New vasopressin analogue and fibrinolysis. *Lancet*, II: 1417, 1973.
4. MANNUCCI, P.M., ABERG, M., NILSSON, I.M., ROBERTSON, B.: Mechanism of plasminogen activator and factor VIII Increase after vasoactive drugs. *Brit J Haemat*, 30: 81, 1975.
5. WEINER, M., CRINIS, K.D., REDICSH, W., STEELE, J.M.: Influence of some vasoactive drugs on fibrinolytic activity. *Circulation*, 19: 845, 1959.
6. SCHWICK, H.G., HEIMBURGER, N., HAPUT, H.: Purification and chemical-physical properties of some proteinase inhibitors of plasma. *Thromb Diath Haemorrh*, 18: 302-306, 1967.
7. RATNOFF, O.D., PENSKY, J., OGSTON, D., NAFF, G.B.: The inhibition of plasma kalikrein, plasma permeability factor, and the C'1 subcomponent of the first component of Complement By serum C'1 esterase inhibitor. *J Exp Med*, 129: 315-319, 1969.
8. CASH, J.D.: Neurohumoral pathways associated with the release of Plasminogen activator in Man. *Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis*, 1: 97-107, 1975.
9. HOLEMANS, R.: Enhancement of fibrinolysis in the dog by injection of vasoactive drugs. *Am J Physiol*, 208: 511, 1965.
10. GREN, H.D.: Comparison in man of adrenergic blockade produced by dibenzylamine, ilidar, priscoline, and regitine. *Circulation*, 15: 47-53, 1957.
11. INGRAM, G.I.C., VAUGHAN, JONES, R.: The rise in clotting factor VIII induced in man by adrenaline: Effect of Alfa and Beta-Blockers, *J Physiol*, 187: 477, 1966.
12. DESNOYERS, P., ANSTETT, M., LABAUME, J., SCHMITT, H.: Effect of Alfa and Beta-Adrenoreceptor stimulating and blocking agents on fibrinolytic activity in rats. *Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis*. 1: 367-374, 1975.

13. COPLEY, A.E., NIEVIAROWSKI, S., MARSCHAL, J.: A micro method of euglobulin fibrinolysis in plasma of human subjects and laboratory animals. J Clin Med, 53: 468, 1959.
14. CHAKRABARTI, R., BIELAWIEC, M., EVANS, J.F., FEARNLEY, G.R.: Methodological study on a recommended technique for determining the euglobulin lysis time. J Clin Path, 21: 698, 1968.
15. COLLEN, D., DE MAYER, L.: Molecular biology of human plazminogen 1. Physicochemical properties and microheterogeneity. Thromb Diath Haemorrh (stuttg), 34: 396, 1975.

Uzm.Dr. Kasım ÖZLÜK (Ph.D.)
Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi
Fizyoloji Ana Bilim Dalı
BURSA