

# Lipidlerin Kan Pıhtılaşması Üzerindeki Etkileri

Asuman H. GÜLER\*  
Kemal ÖZKAN\*\*  
İsmet KAN\*\*\*

## ÖZET

32 hiperlipidemik, 45 normolipidemik olgu üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmada hiperlipidemiklerin kan pıhtılaşması üzerindeki etkilerini incelemek istedik. Hiperlipidemik olgularda, normolipidemiklere kıyasla kanama, protrombin ve pıhtılaşma zamanlarında kısalma, plazmada fibrinojen ve trombosit değerlerinde ise artış bulunması, bunlarda pıhtılaşmanın hızlandığını ve tromboz riskinin yüksek olduğunu gösterdi. Hiperlipidemik tiplendirme sonucunda en yüksek tromboz riskinin, öncelikle tip II b hastalarında, sonra da tip II a ve IV de bulunduğu gözlemlendi.

## SUMMARY

### The Effects of Lipids on Blood Coagulation

In 32 hyperlipidemic and 45 normolipidemic cases we wanted to investigate the effects of hyperlipidemia on blood coagulation.

In hyperlipidemic cases bleeding, prothrombin and coagulation times were shortened while plasma fibrinogen and platelet values were increased compared to normolipidemics. This showed us that in hyperlipidemics coagulation was accelerated and the risk of thrombosis was high. In the result of hyperlipidemic cases typing, we observed that the highest risk was found in type II b patients and then type II a and IV, respectively.

Koroner arter hastalıklarında komplikasyon olarak görülen ve sıklıkla ölüme yol açan nedenlerden birisi bu damarlarda oluşan trombüslerdir.

Atheroskleroz (As) etyolojisinde uzun yıllardır lipidler incelenmektedir<sup>1</sup>. Lipidlerden özellikle kolesterol damar cidarında çeşitli hücrelerde birikerek atherosklerotik (As tik) plakların oluşmasına yol açar. Bu plaklar damar duvarlarında endotelin bütünlüğünü bozarlar. Bozulan yüzeye başka hücrelerin de adhezyonu ile

\* Yard. Doç. Dr.; U. Ü. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı.

\*\* Prof. Dr.; U. Ü. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı.

\*\*\* Doç. Dr.; U. Ü. Tıp Fak. Biyoistatistik Bilim Dalı.



olay ilerler. Plaklar büyüyerek damarın daralmasına ve trombüs oluşumu için uygun bir ortam meydana gelmesine sebep olurlar. Sonuçta damar tamamen tıkanabilir.

Lipidlerin damar cidarındaki bu etkilerine ilaveten kan dolaşımında pıhtılaşma üzerinde de bariz etkileri görülmektedir. Şöyle ki, doku faktörü (F III, tromboplastin) gibi rol oynayabilir ve buradan pıhtılaşmanın "ekstrensek" yolunu başlatabilirler<sup>2</sup>. Ayrıca kanda yoğunlukları fazla olduğu zaman hem kanın viskozitesini artırıp kan akım hızını yavaşlatırlar, hem de temas faktörü (F XII) nü aktif bir yüzey gibi aktive ederek pıhtılaşmanın "intrinsek" yolunu da başlatabilirler<sup>3</sup>.

Bu çalışmamızda hiperlipideminin pıhtılaşma fonksiyonları üzerinde ne gibi etkileri olduğu incelendi. Ayrıca bazı hiperlipidemi tiplerinde (tip IIa, IIb ve IV) pıhtılaşma faktörleri açısından fark olup olmadığı araştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 32 hiperlipidemik, 45'de normolipidemik olguda gerçekleştirildi. Serumda total kolesterol (TK) düzeyi % 220 mg ve üzerinde ve/veya trigliserit (TG) düzeyi % 200 mg üzerinde olan olgular hiperlipidemik gruba alındı. Hiperlipidemik gruptaki olgularımız 25-47 yaşları arasında, normolipidemik gruptakiler (kontrol grubu) ise 29-48 yaşları arasındaydı. Yaş ortalaması açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu.

Önce, olgularda lipid profili çıkarılarak, gruplararasıda lipid değerleri açısından farklar belirlendi. Sonra bu iki grupta pıhtılaşma fazına ait testlerden protrombin zamanı ve pıhtılaşma zamanı ölçülerek plazmada fibrinojen miktar belirlendi. Vasküler ve trombosit faz testlerinden ise kanama zamanı tayin edilecek, trombosit sayımı yapıldı.

İndirek yoldan da olsa kan viskozitesini değerlendirmek için kan hücre miktarları, hemogram ve serumda urit asit değerleri saptandı.

Hiperlipidemik olgularda tiplendirme "Frederickson" sınıflandırması gözönüne alınarak ve TK, TG ve lipoprotein (Lp) elektroforezi değerlerine dayanılarak yapıldı<sup>4</sup>. Buna göre tip IIa ya giren (TK ve LDL-K yüksek, TG normal) 8 olgu, tip II b'ye giren (TK, LDL-K ve TG yüksek) 16 olgu, tip IV'e uyan (TG yüksek, TK yüksek veya normal, LDL-K normal) da 8 olgu saptadık. Bu üç grupta pıhtılaşma testleri, hemogram değerleri ve hücre miktarları belirlenerek, kontrol grubu değerleri ile istatistiksel yöntemlerle kıyaslandılar.

## BULGULAR

Araştırmamızda önce, hiperlipidemik gruba aldığımız olgularla, normolipidemik gruptaki olguların lipid değerleri kıyaslandı (Tablo: I). Böylece aralarında istatistiksel açıdan çoğu parametrede çok anlamlı fark bulunduğu görülen bu iki grup arasında daha sonra pıhtılaşma fonksiyonunu gösteren testler incelendi.

Normolipidemik gruba kıyasla hiperlipidemik olgularda kanama zamanının biraz, protrombin ve pıhtılaşma zamanlarının ise çok önemli derecede kısaltıkları saptandı. Plazmada fibrinojen miktarı da hiperlipidemik olgularda kontrollere kıyasla oldukça yüksek bulundu (Tablo: II).

Tablo: I  
Normolipidemik ve Hiperlipidemik Gruplarda Lipid Profili Değerleri ve Gruplar Arası Kıyaslanmaları

Ölçülen Değerler	GRUPLAR		
	Normolipidemik n = 45 ( $\bar{x} \pm SH$ )	Hiperlipidemik n = 32 ( $\bar{x} \pm SH$ )	P
TL (% mg)	660.1 $\pm$ 24.5	866.6 $\pm$ 36	0.001
TG (% mg)	119.4 $\pm$ 8.7	175.6 $\pm$ 19.8	0.001
TK (% mg)	174.8 $\pm$ 4.2	245 $\pm$ 8.1	0.001
VLDL-K (% mg)	13.9 $\pm$ 0.8	14.4 $\pm$ 0.8	A. D.
LDL-K (% mg)	104.3 $\pm$ 5.1	167.4 $\pm$ 6.6	0.001
HDL-K (% mg)	52.9 $\pm$ 9.1	43.7 $\pm$ 3.7	0.001
Lp Elek. Değer: $\beta$ (%)	44.6 $\pm$ 1.5	49.1 $\pm$ 1.7	0.001
pre $\beta$ (%)	26.4 $\pm$ 1.6	26.2 $\pm$ 2.1	A. D.
$\alpha$ (%)	28.1 $\pm$ 0.9	14.8 $\pm$ 1	0.001

n: Olguların sayısı, A.D.: Anlamlı değil, TL: Total lipid, TG: Trigliserit, TK: Total kolesterol, VLDL-K: Çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol, LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol, HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol.

Tablo: II  
Normolipidemik ve Hiperlipidemik Olgularda Bazı Kan Pıhtılaşma Fonksiyonu Gösteren Testlere Ait Sonuçlar

Pıhtılaşma Testleri	GRUPLAR		
	Normolipidemik n = 45 ( $\bar{x} \pm SH$ )	Hiperlipidemik n = 32 ( $\bar{x} \pm SH$ )	P
Protrombin zamanı (sn)	12.1 $\pm$ 0.1	11.8 $\pm$ 0.1	0.001
Kanama zamanı (sn)	125.4 $\pm$ 6.4	117.2 $\pm$ 4.1	0.05
Pıhtılaşma zamanı (sn)	197.6 $\pm$ 8.4	183.8 $\pm$ 5.1	0.001
Fibrinojen (% mg)	461.5 $\pm$ 8.5	476 $\pm$ 6.8	0.05

Normolipidemik gruba kıyasla, hiperlipidemik grupta sedimentasyon değerlerinin özellikle 1. saatin sonunda önemli derecede yavaşladığı saptandı. Hematokrik (Hct) ve hemoglobin (Hb) ortalama değerleri de hiperlipidemik grupta oldukça yüksekti. Pıhtılaşma ve özellikle trombus oluşumunda etkileri olan trombositlerin hiperlipidemik grupta, kontrollere kıyasla önemli derecede yükseldiği gözlemlendi. Ama kırmızı küre (KK) ve beyaz küre (BK) lerde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanamadı. Pıhtılaşmada temas aktivasyonuna yol açtığı söylenen serum ürik asit değerleri de hiperlipidemik olgularda, normolipidemiklere kıyasla oldukça yüksekti (Tablo: III).



Tablo: III

Normolipidemik ve Hiperlipidemik Gruplarda Sedimentasyon, Hb, Hct, Bazı Kan Hücrelerinin  $\text{mm}^3$ 'teki Miktarları ve Serumda Ürik Asit Değerleri

Ölçülen Değerler	GRUPLAR		
	Normolipidemik n = 45 ( $\bar{x} \pm \text{SH}$ )	Hiperlipidemik n = 32 ( $\bar{x} \pm \text{SH}$ )	P
Sedimentasyon (mm)			
1/2 saat	12.9 $\pm$ 1.6	10 $\pm$ 1.7	0.05
1 saat	24.4 $\pm$ 2.9	15.2 $\pm$ 2.4	0.001
Hct (%)	37.6 $\pm$ 1.6	39.9 $\pm$ 0.8	0.01
Hb (% gr)	11.9 $\pm$ 0.3	13.3 $\pm$ 0.3	0.001
Trombosit/ $\text{mm}^3$	161 222.2 $\pm$ 4 267.6	181 468.8 $\pm$ 5 267.4	0.001
KK/ $\text{mm}^3$	4 064 844.4 $\pm$ 69 960.9	4 232 656.3 $\pm$ 85 702.7	A. D.
BK/ $\text{mm}^3$	7 026.7 $\pm$ 384.3	6 743.8 $\pm$ 325.9	A. D.
Ürik asit (% mg)	3.9 $\pm$ 0.2	4.4 $\pm$ 0.3	0.01

Hiperlipidemik olgularımızı "Frederickson" sınıflaması esas alarak yaptığımız tiplendirme sonucu bunları başlıca 3 grupta topladık. Bu gruplarda pıhtılaşma testlerinden özellikle protrombin zamanı ve pıhtılaşma zamanının öncelikle tip II b olgularında sonra da tip II a olgularında kontrollere kıyasla kısalduğunu saptadık. Tip IV hastalarda da kontrol grubuna kıyasla özellikle kanama zamanında kısalma, fibrinojende ise artış olduğu gözlemlendi (Tablo: IV).  $\text{mm}^3$  teki trombosit ortalama sayıları özellikle tip IV ve tip II b de çok önemli derecede, tip II a da ise bir miktar, kontrollere kıyasla yüksek bulundu. Ürik asit değerleri açısından incelediğimizde, özellikle hipertrigliseridemi'nin baskın olduğu tip IV hasta grubunda, ürik asit değerlerinin normolipidemik gruba kıyasla en çok yükseldiği saptandı (Tablo: V).

Tablo: IV

Hiperlipidemi Tiplerinde Saptanan Kan Pıhtılaşma Testlerine Ait Değerlerin, Kontrol Grubu Değerleri İle Kıyaslanmaları

Ölçülen Değerler	GRUPLAR						
	Kontrol n = 45 x $\pm$ SH	Tip II a n = 8 x $\pm$ SH	P	Tip II b n = 16 x $\pm$ SH	P	Tip IV n = 8 x $\pm$ SH	P
Protrombin Zam. (sn)	12.1 $\pm$ 0.1	11.5 $\pm$ 0.2	0.001	10.9 $\pm$ 0.1	0.001	11.9 $\pm$ 0.1	0.05
Kanama Zam. (sn)	125.4 $\pm$ 6.4	116.8 $\pm$ 3.8	0.05	116.5 $\pm$ 3.3	0.02	114.7 $\pm$ 3.2	0.001
Pıhtılaşma Zam. (sn)	197.6 $\pm$ 8.4	182.7 $\pm$ 5.5	0.01	181.9 $\pm$ 4.3	0.001	185.1 $\pm$ 5.8	0.05
Fibrinojen (% mg)	461.5 $\pm$ 8.5	477.3 $\pm$ 6.3	0.02	479.2 $\pm$ 7	0.01	482 $\pm$ 6.1	0.001

Tablo: V

Hiperlipidemi Tiplerinde Saptanan Ortalama Trombosit/mm<sup>3</sup> Değerleri ve Serum Ürik Asit Seviyelerinin, Kontrol Grubu Değerleri İle Karşılaştırılması

Gruplar	n	Trombosit / mm <sup>3</sup>		Ürik Asit (% mg)	
		$\bar{x} \pm SH$	P	$\bar{x} \pm SH$	P
Normolipidemik	45	161 222.2 ± 4 267.6	—	3.9 ± 0.2	—
Tip II a	8	179 857.1 ± 6 280.7	0.01	4.2 ± 0.1	0.01
Tip II b	16	182 459.2 ± 5 557.2	0.001	4.9 ± 0.2	0.001
Tip IV	8	184 795 ± 4 567.5	0.001	5.8 ± 0.5	0.001

## TARTIŞMA

Kan pıhtılaşması "intrensek" ve "ekstrensek" olmak üzere 2 ana yoldan başlayabilir. Her yolda sonuçta F.X.'un aktivasyonunu sağlayarak ortak yola girerler<sup>5</sup>.

Pıhtılaşma yollarındaki faktör veya faktörlerden birinde azalma varsa bu pıhtılaşma veya protrombin zamanlarında göreceli bir uzamaya sebep olur. Faktörlerin artışı ise genellikle "hiperkoaguable" durumla paralellik gösterir. İşte buradan yola çıkarak biz, bu araştırmamızda, plazmada protrombin zamanını ölçerek; başlıca ekstrensek yol faktörleri olan - Doku faktörü (F III, tromboplastin) ve F VII hakkında fikir edinmeye çalıştık. Pıhtılaşma zamanını ölçerek de başlıca intrensek yol faktörleri - temas faktörü (F XII), F XI, F IX, F VIII ve trombosit faktörü -3 (PF-3) hakkında bilgi edinmiş olduk.

Hiperlipidemik olgularımızda hem protrombin zamanının, hem de pıhtılaşma zamanının kontrollere kıyasla çok önemli derecede kısalmış bulunması (Tablo: II), bir yerde bu yollarda rol alan faktörlerin arttığını gösterir. Gerçekten de hiperlipidemik olgularda özellikle karaciğerde sentezi Vit K'ya bağlı pıhtılaşma faktörlerinin (protrombin, F VII, IX ve X), kolesterol seviyesiyle orantılı olarak sentezinde artış olduğu saptanmıştır<sup>6,7</sup>. Ama bizim görüşümüze göre önemli olan nokta, hiperlipidemilerde, pıhtılaşmayı başlatan aktivasyonun ve aktif faktör konsantrasyonunun artmasıdır. Çünkü pıhtılaşma reaksiyonları bir kere başladı mı şelale (cascade) tarzında, süratle kendi kendilerinin katalizlerini yaparak çok büyük boyutlara ulaşırlar. İşte bu noktada lipidlerin önemi ortaya çıkmaktadır. Çünkü hem ekstrensek yolda doku faktörü tromboplastin gibi "tromboplastik" özellikler gösterirler, hem de intrensek yolda lipidler, aktive edici bir yüzey gibi, temas faktörünü uyararak, aktifleştirebilirler. Ayrıca lipidlerin trombositler üzerindeki etkisiyle "salınım" reaksiyonları da hızlanmaktadır<sup>8,9</sup>. Buna bağlı olarak intrensek yol faktörlerinden PF 3 de artar.

Koroner arter hastalıklarında ve hiperlipidemilerde trombosit ömrünün kıaldığından söz edilmektedir<sup>10</sup>. Trombosit ömrünün kısalması dolaşımında genç trombositlerin artışına yol açar. Genç trombositler ise, uyarılara karşı daha çabuk ve çok cevap verirler. Bu "hiperreaktivite" sonucu, PF-3 te fazla salgılanarak, intrensek yol aktivitesinin ilaveten hızlanmasına yol açar. Ayrıca genç trombositlerde aynı nedenle agregasyon kolayca indüklenmektedir. Lipidlerle dolu kanda viskozite arta-



cağı, kan akımı da yavaşlayacağı için, trombositlerin belli bir damar yüzeyiyle temas edecekleri süre de artacaktır. Hiperreaktif oldukları için de sonuçta aggregasyon kolayca başlayarak tromboz meydana gelecektir.

Araştırmamızda kanama zamanı da hiperlipidemik grupta, normolipidemikle kıyasla oldukça kısalmış bulundu (Tablo: II). Bu bulgu bir yerde gene trombositlerin aşırı reaksiyonlarını göstermektedir. Hiperlipidemik grupta trombosit miktarlarında saptanan göreceli artış ise, trombosit ömrünün kısalması sonucu kemik iliğinde meydana gelen (kompansasyon için) bir uyarılma sonucu olabilir, kanısına varılmıştır.

Serumda hiperkolesterolemi sonucu sedimentasyon hızı yavaşlamaktadır<sup>11</sup>. Bizde sedimentasyon hızının hiperlipidemiklerde yavaşladığını saptadık. Aynı grupta kontrollere kıyasla artmış bulunan Hb, Hct ve eritrosit değerleri de bu bulguyu destekliyordu (Tablo: III).

Hiperürisemi tromboz riskini artıran bir etkidir. Hipertrigliseridemi ile hiperürisemi arasında doğru orantı olduğu çeşitli kaynaklarda belirtilmiştir<sup>12</sup>.

Bu araştırmada hiperlipidemik olgularda ürik asit düzeylerinin normallere kıyasla göreceli olarak yüksek bulunması anlamlı bir sonuçtu. Çünkü ürik asit seviyesinin serumda yüksek olması sonucu doku faktörü tromboplastin kolayca aktive olabilir ve pıhtılaşmanın ekstresek yolu başlayabilir. Bu da hiperürisemi'lerde tromboz riskinin neden yüksek olduğunu açıklamaktadır.

Bazı yayınlarda özellikle serumda yüksek kolesterol düzeyi ve LDL-K'ün tromboz riskini artırdığı söylenmektedir<sup>13.14</sup>. Araştırmamızda bu konuyu incelemek amacıyla önce hiperlipidemik olgularımız "Frederickson" sınıflaması esas alarak tiplendirildi. Sonra da bu tiplerde pıhtılaşma fonksiyonunu gösteren test sonuçları değerlendirildi. Tip II b de, protrombin zamanı ve pıhtılaşma zamanında, normolipidemiklere kıyasla çok önemli, diğer hiperlipidemik olgulara kıyasla da göreceli olarak kısalma saptandı (Tablo: IV). Özellikle TK, LDL-K ve TG'lerin yüksek bulunduğu bu hastalıkta hem pıhtılaşmanın aktivasyonu hızlanmakta, hem de LDL-K'ün endotel hücrelerindeki etkisi ile endotelin trombozdan koruyucu etkileri inhibe olarak, tromboz riski yükselmektedir.

Tip II b ve tip IV de gözlenen göreceli ürik asit yüksekliği ise bu hastalarda TG'lerin yüksekliği ile orantılıdır (Tablo: V). Tip II b de TK, LDL-K, TG ve ürik asidin yüksek olması bu grubun en yüksek tromboz riski taşıdığını göstermektedir. Tip II a TK ve LDL-K yüksek olduğu için ikinci, tip IV olgular ise TG ve ürik asitteki göreceli yükseklik ile üçüncü sırada yer alırlar.

Sonuç olarak lipidler: 1) Doku faktörü tromboplastin gibi rol oynayarak F VII'yi uyarır ve ekstresek yolu başlatırlar. 2) Aktif yüzey gibi rol oynayarak, temas faktörünü aktive eder ve intrinsek yolu başlatabilirler. 3) Asit ve hiperlipidemili hastalarda genç trombositlerin fazla olması ve bunların hiperreaktif olmaları sonucu aggregasyon ve salınım reaksiyonları hızlanır. Bu nedenle salınan PF-3 intrinsek yolun daha da hızlanmasına yol açabilir. 4) Hiperlipidemilerde meydana gelen bu "hiperkoaguable" duruma sekonder, karaciğerde pıhtılaşma faktörlerinin sentezi induklenir. Bu nedenle fibrinojen de artar. Bu da ortak yolda son ürün olan fibrin ve pıhtının kolayca ortaya çıkmasını sağlar. Bu arada karaciğerde mikrozomal enzim sistemi indüklendiği için TG, VLDL yapımı da artar. Bu ise hipertrigliseridemi'yi daha da artırır. Sonuçta kan viskozitesi daha da artarak kan akımı yavaşlar.



5) Kan akımındaki yavaşlama trombositlerin damar duvarına adhezyon ve agregasyonunu artırır. 6) LDL-K ün artmasıyla endotel hücrelerinin bazı işlevleri bozulur. Özellikle endotelden salgılanan ve trombüs oluşumunu önleyen bazı maddelerin (PGI<sub>2</sub>, plazminojen aktivatörleri gibi) salınımı inhibe olur. 7) Göreceli olarak artmış bulunan ürik asit de tromboplastik bir faktör gibi, pıhtılaşmayı artırır.

Tüm bu faktörlerin bileşimi ise hızlanmış pıhtılaşma ve trombozdur.

## KAYNAKLAR

1. ROSS, R.: The pathogenesis of atherosclerosis an update. N. Engl. J. Med., 314/8: 488-99, 1986.
2. SANDBERG, H., ANDERSSON, L.D.: Studies on the thromboplastic effect of human plasma lipoproteins. Throm. Haemos., 35/1: 178-85, 1976.
3. MORDOY, A.: Lipids as triggering factors in thrombosis. Throm. Haemos., 35/1: 32-48, 1976.
4. FREDERICKSON, D.S.: Atherosclerosis and other forms of arteriosclerosis. In: Harrison's principles of internal medicine (ed. Wintrobe, M.M., Thorn, G.W., Adams, R.D., Bennet, J.L., Braunwald, E., Isselbacher, K.J.) Kaga kusha Co., Tokyo, 1971, p. 1239.
5. WINTROBE, M.M., LOO, G.R., BOGGS, D.R., BITHELL, T.C., ATHENS, J.W., FOERSTER, J. (eds.): Clinical hematology. Seventh Edition, Lea and Febiger, Philadelphia, 1974, p. 424.
6. CONSTANTINO, M., MERSKEY, C., KUDZMA, D.J., ZUCKER, M.B.: Increased activity of vitamin K-dependent clotting factors in human hyperlipoproteinemia association with cholesterol and triglyceride levels. Thrombos. Haemostas., 38: 465-74, 1977.
7. MILLER, C.J., WALTER, S.J.: Assay of factor VII activity by two techniques: Evidence for increased conversion of VII to VII a in hyperlipidemia, with possible implications for ischemic heart disease. Brit. J. Haem. 59: 249-58, 1985.
8. BAKER, R.K., JOIST, J.H., KAY, D.M., SCHONFELD, C.: Increased platelet function in hiperlipoproteinemia. Circulation (Suppl) 54/4: 11-116, 1976.
9. CARVALHO, A.C.A., COLMAN, R.W., LESS, R.S.: Platelet function in hyperlipoproteinemia. N. Engl. J. Med., 290: 434-8, 1974.
10. CORASH, L., SCHAEFER, E., PANDEXTER, E., ANDERSEN, J.: Platelet function and survival in familial hypercholesterolemia. Circulation, 54/4: 11-117, 1976.
11. İMREN, A.H., TURAN, O.: Klinik tamda laboratuvar. 3. Bası, Beta Basım Yay. Dağ. A.Ş., İstanbul, 1985, s. 168.
12. KELLEY, W.N., PALELLA, T.D.: Gout and other disorders of purine metabolism. In: Harrison's Principles of Internal Medicine (Eds.: Braunwald, E., Isselbacher, K.J., Petersdorf, R.G., Wilson, J.D., Martin, J.B., Fauci, A.S.), Eleventh ed. Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1987, p. 1626.

13. DZOGA, K.F., KUO, Y.: Investigation of the role of platelets in the proliferative response to hyperlipemia of arterial smooth muscle cells. *Circulation*, 54/4:11-54, 1976.
14. NORDOY, A., SWENSSON, B., WEIBE, D., HOAK, J.C.: Lipoproteins and the inhibitory effect of human endothelial cells on platelet function. *Cir. Res.*, 43/4:527-34, 1978.

Yard. Doç. Dr. Asuman GÜLER  
Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi  
Biyokimya Anabilim Dalı  
Görükle / BURSA