

# Trombositlerin Glukoz Kullanımı Üzerine Aspirin, Persantin ve İndobufenin Etkisinin Araştırılması

Kasım ÖZLÜK\*  
Emine YAZGAN\*\*  
Orhan N. ULUTİN\*\*\*

## ÖZET

Trombositlerin glukoz kullanımı üzerine aspirin, persantin ve indobufenin etkisini göstermeyi amaçladığımız bu çalışma, sağlıklı insan kanından elde edilen TZP da (trombositten zengin plazma) yapıldı. *In vitro* koşullarda, TZP üzerine 0.11 mol/lit glukoz ilave edilen kontrol grubu olgularının 37°C de 0,60, 120, 180, 240 dakikalık inkübasyon periyotları sonunda glukoz kullanımı ve laktat oluşumu düzeyleri ölçüldü. Bu değerler, TZP üzerine aspirin, persantin, indobufen gibi ilaçların ve glukoz ilave edilmesiyle elde edilen değerlerle karşılaştırıldı. İlaçlı gruplarda, kontrol grubuna göre glukoz kullanımı ve laktat oluşumu bakımından anlamlı bir azalma bulundu.

## SUMMARY

### Investigation of the Effects of Acetylsalicylic Acid, Dipyridamole and Indobufen on the Platelet Glukoz Utilization

*In this study we aimed to show the effect of acetylsalicylic acid, dipyridamole, indobufen on the platelet glucose utilization. It was done in PRP (Platelet rich plasma) obtained from healthy human blood. In vitro conditions, the levels of lactate formation and glucose utilization were measured after 0, 60, 120, 180, 240 minutes incubation periods at 37°C in the samples of 0.11 mol/lit glucose added control groups. These levels were compared with the levels obtained by the addition of acetylsalicylic acid, dipyridamole, indobufen and glucose to PRP. When compared with control group, a significant decrease was found in groups with drugs.*

\* Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı.

\*\* Araş. Gör.; Uludağ Univ. Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı.

\*\*\* Prof. Dr. : İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.

Trombositlerin kan kaybının önlenmesinde birtakım işlevleri vardır ve bu işlevlerini yerine getirebilmeleri için enerjiye gereksinim gösterirler. Bir çok hücrede olduğu gibi bu hücrelerinde ana enerji kaynağı glukozdur<sup>1</sup>. Trombositlerde glukozun büyük bir kısmı piruvata ve laktata çevrilir. Sadece 1/6 i CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O ya çevrilir<sup>2</sup>. Glukozun çok az bir kısmı sitrik asit siklusuna girmesine rağmen mitokondrial solunum aktiftir<sup>3</sup>. Normal koşullarda enerjinin % 80 i oksidatif fosforilasyondan, % 20 si glikolizden elde edilir<sup>2</sup>. Bu metabolik yolların yanı sıra HMS (heksoz monofosfat şantı), glikoneojenaz, glikojenaz ve glikojenoliz gibi çeşitli aktiviteler trombositlerde mevcuttur<sup>3,4</sup>.

Trombositlerde enerjinin büyük bir kısmı mitokondrial solunumla sağlanmakla birlikte, trombositlerin işlevlerini yerine getirmesi sırasında bu yolun enerji sağladığı katkısı azdır. Trombositler agregasyon, sekresyon ve fagositoz için uyarıldıklarında glukoz yıkımı ve laktat yapımı 2-8 kat artar. Bu artışın nedeni; uyarılmadan sonraki ilk 10 sn içinde belli enzimlerin aktivasyonu ile trombosit fonksiyonu süresince acilen gerekli enerjinin glikoliz metabolik yolundan sağlanmış olmasıdır. Mitokondrial solunum ise trombositler fonksiyonunu tamamladıktan sonra aktive olmaktadır. Bu nedenle enerji sağlamada katkısı küçük kalır<sup>3</sup>.

Glukoz, glikoliz metabolik yoluyla laktik aside kadar indirgenir. Trombositlerle yapılan in vitro çalışmalar anaerobik glikolizin, aerobik glikolizden daha hızlı olduğunu göstermiştir. Başka bir deyişle oksijen glikolizi yavaşlatıcı etki gösterir. Bu olaya "Pasteur etkisi" denir. Yine in vitro deneylerde trombositlerin glukozca zengin oksijensiz ortamda laktik asit oluşturdukları görülmüştür. Oksijenin glikolizi azaltması gibi ortamda bulunan glukozda oksijen sarfını yavaşlatır, laktat oluşumu artar. Bu olaya "Crabtree etkisi" denir<sup>3,5,6,7</sup>.

Aerobik ortamda, in vitro şartlarda yaptığımız deneylerde ortama konulan glukoz çözeltisi ile sitrik asit siklusu engellenerek trombositlerin sadece glikoliz metabolik yolunu seçmesi sağlandı. Bu koşullar altında ortama verilen aspirin (acetylsalicylic acid-ASA), persantin (dipyridamole) ve indobufen gibi ilaçların trombositlerin glukoz kullanımına ne şekilde etki ettiğini araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, sağlıklı insanlardan alınan % 3.8 sodyum sitratlı kan kullanıldı. Plastik tüplere konulan kan 5' 2000 rpm de çevrildi ve TZP (trombositten zengin plazma) ayrıldı. Geriye kalan kan tekrar 20' 6000 rpm de çevrilerek TFP (trombositten fakir plazma) elde edildi. TZP deki trombosit sayısı elektronik sayıcı ile sayıldı. Gerekliğinde TFP ile sulandırılarak trombosit sayısı mm<sup>3</sup> de 600.000 olacak şekilde ayarlandı.<sup>8-10</sup>

Dört grupta gerçekleştirilen deneylerde; kontrol grubu olarak kabul edilen 1. grubun 8 ml TZP sı üzerine 0.8 ml (0.11 mol/lit) glukoz çözeltisi konuldu<sup>11</sup>, 2. grupta 8 ml TZP + 224 µ 1 aspirin + 0.8 ml glukoz, 3. grupta 8 ml TZP + 640 µ 1 persantin + 0.8 ml glukoz<sup>9</sup>, 4. grupta 8 ml TZP + 280 µ 1 indobufen + 0.8 ml glukoz kullanıldı. Her grupta yavaşça alt üst edilen bu karışımlar 4 ml olarak iki ayrı plastik tüpe bölündü. Her iki tüp 37° lik su banyosunda 0', 60', 120', 180', 240', inkübasyona tabi tutuldu. İnkübasyon periyotları sonunda perklorik asit ile reaksiyon durdurularak 1. tüpten glukoz ölçümü, 2. tüpten laktat ölçümü yapıldı.

Glukoz ölçümü A Menarini Divisione Diagnostici firmasının hazır kitleri kulla-

ılarak trinder metoduyla yapıldı ve sonuçlar 505 nm. de fotometrik olarak saptandı. Laktat tayini Sigma Diagnostica firmasının hazır kitleri kullanılarak spektrofotometrik metotla yapıldı ve sonuçlar spektrofotometrede 340 nm. de okundu.

## BULGULAR

Olgularımız glukoz kullanımı ve laktat oluşumu yönünden değerlendirildiği zaman ilaçlı gruplarda kontrol grubuna göre belirli bir azalma göze çarpmaktaydı.

Kontrol grubunda 0. dakikada ortalama  $13.12 \pm 0.28$  mmol/l olan glukoz düzeyi 240. dakikada  $10.32 \pm 0.22$  mmol/l'e düştü. Bu sonuç, glukoz kullanımının zamana bağlı olarak arttığını göstermektedir. 0 ile 240. dakikada ölçülen glukoz düzeylerinin farkına baktığımızda ( $2.80 \pm 0.21$  mmol/l) bu artış daha belirgin olarak görülmektedir (Tablo: I, Şekil: 1). Kontrol grubundaki trombositlerin glukoz kullanımını artarken buna paralel olarak laktat düzeyinde de bir artış saptandı. Laktat yapımı 0. dakikada ortalama  $2.12 \pm 0.11$  mmol/l iken 240. dakikada  $3.87 \pm 0.10$  mmol/l'e yükseldi. 0 ile 240. dakikada ölçülen laktat düzeylerinin farkına göre laktat oluşum miktarı  $1.75 \pm 0.10$  mmol/l'dür (Tablo: V, Şekil: 2).

Aspirin kullandığımız grubun glukoz düzeyi 0. dakikada ortalama  $12.68 \pm 0.39$  mmol/l, 240. dakikada ise  $11.32 \pm 0.44$  mmol/l olarak ölçüldü. 0 ile 240. dakika farkına göre glukoz kullanım miktarı  $1.36 \pm 0.15$  mmol/l'dür (Tablo: II, Şekil: I). 0. dakikada  $1.98 \pm 0.10$  mmol/l olan laktat düzeyi 240. dakikada  $3.22 \pm 0.10$  mmol/l'e yükseldi. 0-240 dakika farkı  $1.24 \pm 0.04$  mmol/l olarak bulundu (Tablo: VI, Şekil: 2).

Persantin ilave ettiğimiz grubun 0. dakikada ortalama  $12.02 \pm 0.25$  mmol/l olarak ölçülen glukoz düzeyi 240. dakikada  $10.55 \pm 0.20$  mmol/l'e düştü. 0-240. dakika farkı  $1.48 \pm 0.16$  mmol/l'dür (Tablo: III, Şekil: 1). Laktat düzeyi 0. dakikada  $2.07 \pm 0.07$  mmol/l iken 240. dakikada  $3.39 \pm 0.09$  mmol/l oldu. 0-240 dakika farkına göre laktat oluşum miktarı  $1.32 \pm 0.06$  mmol/l'dür (Tablo: VII, Şekil: 2).

İndobufen kullandığımız olguların glukoz düzeyleri 0. dakikada ortalama  $12.10 \pm 0.18$  mmol/l, 240. dakikada  $10.61 \pm 0.19$  mmol/l olarak bulundu. 0 ile 240. dakika farkına göre glukoz kullanım miktarı  $1.49 \pm 0.13$  mmol/l'dür (Tablo: IV, Şekil: 1). 0. dakikada laktat düzeyi  $2.06 \pm 0.11$  mmol/l iken 240. dakikada  $3.24 \pm 0.16$  mmol/l'e yükseldi. 0-240. dakika farkı  $1.18 \pm 0.06$  mmol/l olarak bulundu (Tablo: VIII, Şekil: 2).

Tablo: I  
Kontrol Grubu (TZP + Glukoz) Olgularının 37°C de 0, 60, 120, 180 ve 240 Dakikalık İnkübasyon Peryotları Sonunda Ölçülen Glukoz Düzeyleri (mmol/l)

Deney Sayı: 10	0'	60'	0' - 60' Fark	120'	0' - 120' Fark	180'	0' - 180' Fark	240'	0' - 240' Fark
x	13.12	11.80	1.32	11.34	1.78	10.82	2.30	10.32	2.80
SH x	0.28	0.21	0.11	0.20	0.20	0.24	0.20	0.22	0.21
S	0.89	0.66	0.35	0.62	0.64	0.76	0.63	0.70	0.65
t			11.92		8.79		11.54		13.61
P			P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001

**Tablo: II**  
**Aspirinli Grup (TZP + Aspirin + Glukoz) Olgularının 37°C de 0, 60, 120, 180 ve 240 Dakikalık İnkübasyon Peryotları Sonunda Ölçülen Glukoz Düzeyleri (mmol/l)**

Deney Sayı: 10	0'	60'	0' - 60' Fark	120'	0' - 120' Fark	180'	0' - 180' Fark	240'	0' - 240' Fark
x	12.68	12.47	0.20	12.21	0.47	11.76	0.92	11.32	1.36
SH x	0.39	0.37	0.05	0.37	0.04	0.38	0.12	0.44	0.15
S	1.22	1.18	1.16	1.17	1.13	1.20	0.39	1.38	0.46
t			3.95		11.42		7.61		9.34
P			P < 0.01		P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001

**Tablo: III**  
**Persantinli Grup (TZP + Persantin + Glukoz) Olgularının 37°C de 0, 60, 120, 180 ve 240 Dakikalık İnkübasyon Peryotları Sonunda Ölçülen Glukoz Düzeyleri (mmol/l)**

Deney Sayı: 10	0'	60'	0' - 60' Fark	120'	0' - 120' Fark	180'	0' - 180' Fark	240'	0' - 240' Fark
x	12.02	11.68	0.35	11.47	0.55	11.12	0.91	10.55	1.48
SH x	0.25	0.25	0.06	0.25	0.05	0.21	0.13	0.20	0.16
S	0.78	0.80	0.18	0.79	0.15	0.66	0.40	0.62	0.51
t			6.14		11.59		7.19		9.17
P			P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001

**Tablo: IV**  
**İndobufenli Grup (TZP + İndobufen + Glukoz) Olgularının 37°C de 0, 60, 120, 180 ve 240 Dakikalık İnkübasyon Peryotları Sonunda Ölçülen Glukoz Düzeyleri (mmol/l)**

Deney Sayı: 10	0'	60'	0' - 60' Fark	120'	0' - 120' Fark	180'	0' - 180' Fark	240'	0' - 240' Fark
x	12.10	11.76	0.35	11.53	0.57	11.05	1.05	10.61	1.49
SH x	0.18	0.14	0.06	0.14	0.07	0.16	0.09	0.19	0.13
S	0.58	0.43	0.20	0.44	0.23	0.52	0.27	0.59	0.41
t			5.53		7.83		12.28		11.41
P			P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001

Tablo: V  
Kontrol Grubu Olgularının 37°C de 0, 60, 120, 180 ve 240 Dakikalık  
İnkübasyon Peryotları Sonunda Ölçülen Laktat Düzeyleri (mmol/lt)

Deney Sayı: 10	0'	60'	0' - 60' Fark	120'	0' - 120' Fark	180'	0' - 180' Fark	240'	0' - 240' Fark
x	2.12	2.46	0.35	2.90	0.79	3.34	1.22	3.87	1.75
SH x	0.11	0.10	0.05	0.10	0.09	0.12	0.10	0.10	0.10
S	0.36	0.31	0.15	0.32	0.30	0.37	0.32	0.31	0.33
t			7.37		8.32		12.05		16.76
P			P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001

Tablo: VI  
Aspirinli Grup Olgularının 37°C de 0, 60, 120, 180 ve 240 Dakikalık  
İnkübasyon Peryotları Sonunda Ölçülen Laktat Düzeyleri (mmol/lt)

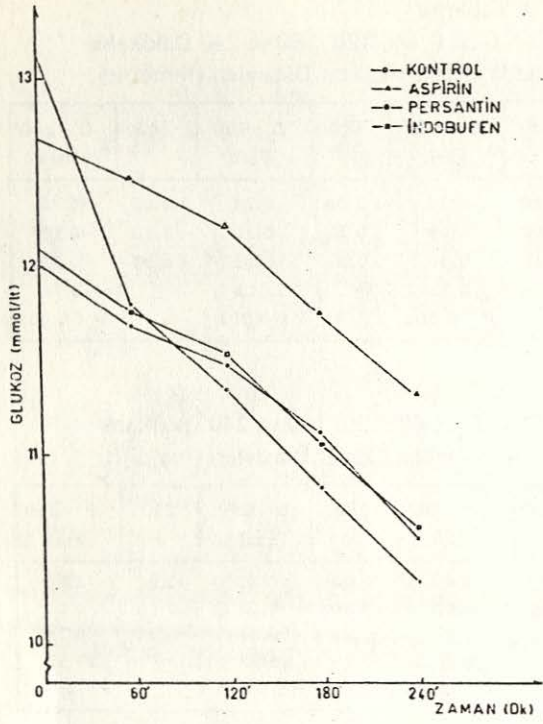
Deney Sayı: 10	0'	60'	0' - 60' Fark	120'	0' - 120' Fark	180'	0' - 180' Fark	240'	0' - 240' Fark
x	1.98	2.19	0.21	2.47	0.49	2.83	0.85	3.22	1.24
SH x	0.10	0.10	0.01	0.09	0.04	0.09	0.02	0.10	0.04
S	0.33	0.32	0.02	0.29	0.11	0.28	0.07	0.33	0.14
t			33.18		14.08		38.37		27.99
P			P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001

Tablo: VII  
Persantinli Grup Olgularının 37°C de 0, 60, 120, 180 ve 240 Dakikalık  
İnkübasyon Peryotları Sonunda Ölçülen Laktat Düzeyleri (mmol/lt)

Deney Sayı: 10	0'	60'	0' - 60' Fark	120'	0' - 120' Fark	180'	0' - 180' Fark	240'	0' - 240' Fark
x	2.07	2.29	0.22	2.57	0.50	2.96	0.89	3.39	1.32
SH x	0.07	0.07	0.01	0.07	0.01	0.07	0.02	0.09	0.06
S	0.21	0.21	0.04	0.21	0.04	0.22	0.07	0.28	0.18
t			17.38		39.50		40.18		23.17
P			P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001

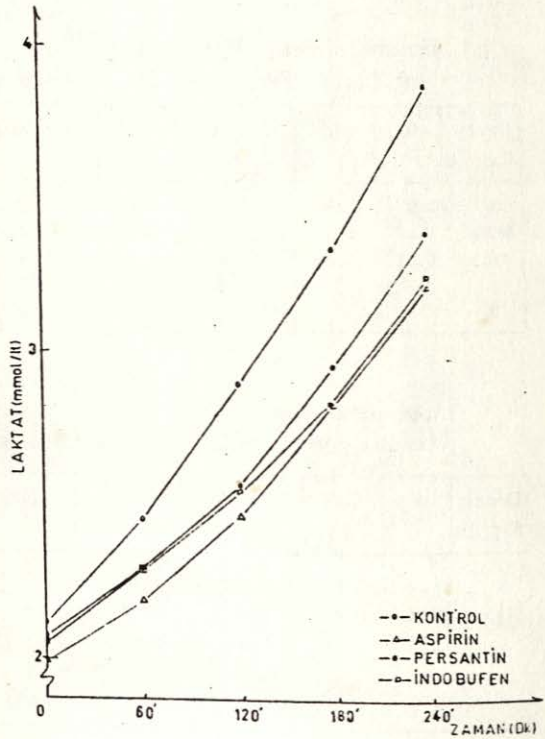
Tablo: VIII  
İndobufenli Grup Olgularının 37°C de 0, 60, 120, 180 ve 240 Dakikalık  
İnkübasyon Peryotları Sonunda Ölçülen Laktat Düzeyleri (mmol/lt)

Deney Sayı: 10	0'	60'	0' - 60' Fark	120'	0' - 120' Fark	180'	0' - 180' Fark	240'	0' - 240' Fark
x	2.06	2.29	0.23	2.56	0.51	2.84	0.78	3.24	1.18
SH x	0.11	0.11	0.01	0.09	0.04	0.10	0.03	0.16	0.06
S	0.34	0.34	0.02	0.28	0.12	0.32	0.09	0.51	0.20
t			36.34		13.43		27.38		18.64
P			P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001		P < 0.001



Şekil: 1  
Kontrol grubu ile ilaçlı grup olgularının 37°C de 0', 60', 120', 180' ve 240' lık inkübasyon periyotları sonunda TZP larında ölçülen glukoz düzeyleri

Şekil: 2  
Kontrol grubu ile ilaçlı grup olgularının 37°C de 0, 60, 120, 180 ve 240 dakikalık inkübasyon periyotları sonunda TZP larında ölçülen laktat düzeyleri



## TARTIŞMA

Trombositlerin işlevleri ve metabolik aktiviteleri enerjiye bağlı olaylardır<sup>1,3</sup> 11,13. İn vitro şartlarda ortama konulan bazı maddeler trombositlere enerji sağlama konusunda önemli bir metabolik yol olan glikolizi hızlandırmakta, bazı ilaçlar da yavaşlatıcı yönde etki etmektedir.

Kollajen, ADP, adrenalin gibi trombosit agregasyonu ve salgılanma mekanizmasına etkili olan ajanların glikoliz ve Krebs siklusunu uyardığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir<sup>1</sup>. Doğal olarak agregasyonu önleyen ilaçların da glikolizi yavaşlatması gerekmektedir. Nitekim agregasyonu önleyen ilaçlar trombosit salgılanma mekanizmasına ve agregasyonuna etki etmektedir. Bu ilaçlar glikolitik enzimleri inhibe ederek veya hücre membranını bloke ederek glukoz kullanımını önlemektedir<sup>14</sup>. Trombosit enerji metabolizmasında bir inhibisyon olursa agregasyon kabiliyetinde de azalma beklenebilir. Sağılanma enerjiye bağlı bir olay olmasına karşın<sup>15</sup>, agregasyon oluşması için enerji gerektiği konusu ile ilgili literatüre rastlanmadığından bu konu tam olarak izah edilemez. Zaten çalışmamızı bu açıdan ele almadık. Biz, aspirin, persantin ve indobufen gibi agregasyonu inhibe eden ilaçların in vitro şartlarda trombositlerin glikolitik yıkım hızına etkisi olup olmadığını araştırdık.

İN vitro koşullarda persantin, trombositlerde glukoz kullanımı ve laktat oluşumunu yavaşlattığı ULUTİN ve arkadaşları tarafından 1971 yılında gösterilmiştir<sup>9</sup>. Bu araştırmacılar, glukoz kullanımında % 36, laktat oluşumunda % 39 azalma olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca persantin trombositlerin yapısında ne gibi değişikliklere sebep olduğunu araştırmışlar, elektron mikroskobu incelemeleri sonucunda, mitokondri içindeki kriptaların kalınlaştığını ve mitokondri miktarının azaldığını gözlemişlerdir<sup>14</sup>. Hem glukoz kullanımı ve laktat yapımında hemde mitokondri sayısında azalma ilacın trombosit enerji metabolizmasını inhibe ettiğini göstermektedir.

Bir yıl sonra aynı araştırmacılar in vivo ve in vitro koşullarda, aspirinin trombosit metabolizması üzerine etkisini araştırmışlar, ilacın glukoz kullanımı ve laktat oluşumunu azalttığını bildirmişlerdir<sup>12</sup>. Glukoz kullanımını % 85, laktat oluşumunu % 42 inhibe ettiğini bulmuşlardır<sup>14</sup>. İlacın etkisini elektron mikroskobunda incelediklerinde trombositlerde yapısal değişikliklere sebep olduğunu görmüşler. Membran, endoplazmik tübül sistem ve granüllerde meydana gelen değişimler salınım bozukluğuna sebep olur, hücrede bulunan granüllerin serbestleşmesi engellenir<sup>12</sup>.

İndobufenin trombosit agregasyonuna etkisi konusunda çalışma yapılmış fakat glukoz kullanımına etkisiyle ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. İndobufen, trombosit agregasyonunun güçlü inhibitörlerindedir. Diğerleri gibi bu ilacında glikolizi inhibe etmesi beklenir. Nitekim deneylerimizden beklenen sonuç elde edildi.

Bulgularımız daha önceki çalışmaların bulgularını destekler nitelikte olup, her üç ilacın glikolitik yıkım hızını yavaşlattığını göstermektedir. İlaç gruplarıdaki olguların glukoz kullanım ve laktat oluşum düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Yorum olarak, persantin ve indobufenin glikolizi benzer derecede inhibe ettiği, aspirinin ise bu inhibisyonunda daha etkili olduğu söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. CHAUDHRY, A.A., SAGONE, A.L., METZ, E.N., BALCERZAK, S.P.: Relation ship of glucose oxidation to aggregation of human platelets. *Blood*, 41: 249-258, 1973.
2. ULUTIN, O.N.: The platelets. *Fundamentals and Clinical Applications*. Kağıt ve Basım İşleri A.Ş., İstanbul, 1976, 7, 45-46, 91.
3. AKKERMAN, J.W.N.: Regulation of carbohydrate metabolism in platelets. *Thrombos Haemostas (stutg)*, 39: 712-723, 1978.
4. SALGANICOFF, L., FUKAMI, M.H.: Energy metabolism of blood platelets. I. Isolation and properties of platelet mitochondria. *Arch. Biochem. Biophys.*, 153: 726-735, 1972.
5. DOERY, J.C.G., HIRSH, J., COOPER, I.: Energy metabolism in human platelets: Interrelationship between glycolysis and oxidative metabolism. *Blood*, 36: 159-168, 1970.
6. ÖZKAN, K., TAGA, Y.: *Organik kimya ve Biyokimya*, U.Ü. Tıp Fak., 1985.
7. DETWILER, T.C., ZIVKOVIC, R.V.: Control of energy metabolism in platelets. A comparison of aerobic metabolism in washed rat platelets. *Biochim. Biophys. Acta.*, 197: 117-126, 1970.
8. EVANS, G.M.B., PACKHAM, M.A., NISHIZAWA, E.E., MUSTARD, J.W., MURPHY, E.A.: The effect of acetylsalicylic acid on platelet function. *J. Exp. Med.*, 877-894, 1968.
9. ULUTIN, Ş.B., AKTUĞLU, G., ULUTIN, O.N.: Antiadeziv ilaçların trombositlere etkileri II-Dipyridamole'ün trombosit glikoz utilizasyonuna etkisi. *Cerr. Tıp F.D.*, 2: 344-350, 1971.
10. COHEN, P., WITTELS, B.: Energy substrate metabolism in fresh and stored human platelets. *J. Clin. Invest.*, 49: 119-127, 1970.
11. AVANOĞLU, J.: The alteration of glucose utilization and lactate formation of platelets in the cases of atherosclerosis. *Thrombosis and hemorrhagic diseases* (Ed. by ULUTIN, O.N., VINAZZER, H.) Gözlem, printing and Publishing Co., İstanbul, 1986, 417-424.
12. ULUTIN, Ş.B., YARAMANCI, T.E., ULUTIN, O.N.: The effect of antiadhesive drugs on platelet function and metabolism. *Acta. Univ. Carol (Praha)*, 53: 237-246, 1972.
13. COWAN, D.H.: Platelet metabolism in acute leukemia. *J. Lab. Clin. Med.*, 82: 54-65, 1974.
14. ULUTIN, Ş.B., AKTULGA: A., AKTUĞLU, G., EMEKLİ, N.B., ERBENGİ, T., GÜLER, M., UĞUR, M.Ş., ULUTIN, O.N.: Observations on the effects of antiaggregating drugs on platelet function. *Escerpta Med.*, Amsterdam, 282-291, 1975.
15. ULUTIN, O.N.: The platelet secretion mechanism in normal and in pathological conditions. *J. Med. Enzymal.*, 2: 86-103, 1977.

Yrd. Doç. Dr. Kasım ÖZLÜK  
U.Ü. Tıp Fakültesi  
Fizyoloji Anabilim Dalı  
BURSA