

# Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF) : Kardiyovasküler etkileri ve iskemi - reperfüzyondaki rolü

Meltem SARIAHMETOĞLU\*, İclal ÇAKICI\*

*Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF) : Kardiyovasküler etkileri ve iskemi-reperfüzyondaki rolü*

**Özet:** Trombosit aktive edici faktör (PAF), miyokart iskemisinin patofizyolojisinde rolü olabileceği ileri sürülen endojen bir mediyatördür. Bu derlemede PAF'ın biyosentezi, antagonistleri, kardiyovasküler etkileri ve miyokart iskemisindeki rolü ile ilgili bazı araştırmalar özetlenmiştir.

**Anahtar kelimeler :** Trombosit aktive edici faktör (PAF), iskemi, aritmiler

G.T. : 26.9.1995

K.T. : 17.5.1996

*Platelet-Activating Factor : Its cardiovascular effects and role on ischemia-reperfusion*

**Summary:** It has been suggested that platelet-activating factor (PAF) is an endogenous mediator which might play an important role in the pathophysiology of myocardial ischemia. Some investigations about the biosynthesis, antagonists and cardiovascular effects of PAF and it's role on myocardial ischemia have been summarized in this review .

**Keywords:** Platelet-activating factor (PAF), ischemia, arrhythmias

## GİRİŞ

Trombosit aktive edici faktör (PAF) güçlü fizyolojik etkileri olan bir fosfolipittir. 1-alkil-2-(o)-asetil-sn-glisero-3-fosfokolin yapısındadır<sup>1</sup>. Trombosit, polimorfonükleer lökosit, monosit ve makrofajların aktivasyonuna neden olur. Ayrıca, vasküler geçirgenlik artışına, hipotansiyon, kalp debisinde azalma, perfüze karaciğerde glikojenoliz ve uterus kasılmalarının uyarılmasına yol açar. Hem normal fizyolojik olaylarda işlev gördüğü hem de bazı patolojik olaylara aracılık ettiği anlaşılmıştır<sup>1</sup>.

## Biyosentezi ve metabolizması

Plazmadaki bazal PAF kaynağı böbrektir. PAF'ın sentezlendiği diğer dokular karaciğer, dalak ve kanın fagositöz yapan hücreleridir. İnflamasyon veya alerjide rolü olan birçok hücre, örneğin nötrofiller, makrofajlar, lenfositler, bazofiller ve eozinofiller ak-

tive edildikleri zaman PAF sentezler ve salıverirler<sup>2</sup>. Diğer bir PAF kaynağı insan endotel hücreleridir. İnsan endotel hücresi kültürlerinin trombin ile stimüle edildiklerinde PAF sentezledikleri gösterilmiştir<sup>3</sup>. İnsan trombositlerinin kendiliklerinden sentezledikleri PAF miktarı belli değildir. Trombositler stimüle edildikleri zaman, sentezlenen ana ürün, trombositlerin PAF'ın metabolizmasından sorumlu enzimlerce zengin olması nedeniyle PAF'tan çok lizoPAF'tır<sup>4</sup>. 1994'de Tomlinson ve arkadaşları, PAF'ın sıçan vasküler düz kas hücre kültürlerinde de üretildiği ve depolandığını göstermişlerdir<sup>5</sup>.

Çoğu hücre tipinde istirahatteki PAF düzeyinin düşük olduğu ve PAF oluşumunun membrandaki bir uyarıya bağlı olduğu bilinmektedir. PAF biyosentezi için en az iki yol bulunduğu saptanmıştır:

1. Yeniden biçimlenme (Remodeling): Aktivasyon sonucu çalışan yoldur. Bu sentez yolunda ilk basamak

\* Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Hipodrom, 06330, Ankara, Türkiye.

fosfolipaz A<sub>2</sub>'nin aktivasyonudur. Bu enzim, alkil kolin fosfogliseritlerinden sn-2-yağ açıl biriminin hidrolizini katalizler ve 1-o-alkil-sn-glisero-3-fosfokolin (lizoPAF) olarak adlandırılan bir ara ürün ve bir serbest yağ asidi meydana gelir. Ancak, lizoPAF ve arakidonik asit sentezinin farklı enzim aktiviteleriyle ve birbirinden bağımsız olarak kontrol edildiği gösterilmiştir<sup>6</sup>. İkinci basamak, lizoPAF'ın bir asetat ilavesiyle PAF'a dönüştürülmesidir. Bu basamağı katalizleyen enzim lizoPAF asetiltransferazdır.

2. PAF sentezi için ikinci bir yol da, de novo sentez olarak adlandırılır. Bu yolda sentezlenen 1-o-alkil-2-asetil-sn-glisero-3-fosfokolin kolin fosfotransferaz enzimi tarafından PAF'a dönüştürülür. Bu yol fosfotidil kolin sentezi ile analogdur, fakat enzimler kendi prekürsörlerine spesifiktir. PAF sentezleyen bazı hücreler (örn. endotel hücreleri) bu sentez yolunu kullanmamaktadırlar. Ancak, serbest yağ asitlerinin de novo PAF sentezini stimüle edebildikleri gösterilmiştir<sup>1,7</sup>.

PAF sentezlendikten kısa bir süre sonra parçalanır. İnaktivasyonundan sorumlu enzim alkilasetilgliserofosfokolin asetilhidrolazdır. Bu enzim hem hücrelerde hem de insan plazmasında lipoproteine bağlı olarak bulunur. Plazmadaki asetilhidrolaz aktivitesinin östrojen tarafından kontrol edildiği gösterilmiştir. Ancak, gerek intraselüler gerekse plazmadaki asetil hidrolazın substrata özgülüğü birbirlerine benzer, fakat molekül ağırlıkları, inhibitörler ve proteazlara duyarlılıkları farklıdır<sup>1,7</sup>.

### Reseptörleri

PAF, spesifik membran reseptörleri yoluyla biyolojik etkisini gösterir. Ancak henüz bulgular PAF reseptör alt tipinin tanımlanmasına olanak tanımamaktadır<sup>1,6,7</sup>. PAF, bazı dokularda çok düşük konsantrasyonda çok yüksek aktivite ve stereoselektivite gösterir. Radyoligand bağlanma tekniğiyle insan trombositlerine, nötrofillerine ve akciğer membranına bağlandığı gösterilmiştir. Spesifik bağlanması pek çok PAF antagonisti ile inhibe edilebilmektedir<sup>8</sup>.

### Etki mekanizması

PAF'ın polifosfoinozitol yıkımını stimüle ettiğini gösteren bulgular vardır. Sonuçta oluşan ürünler, inozitoltrifosfat (IP<sub>3</sub>) ve diaçilgliserol (DAG)'dür ve bunlar ikinci haberci olarak rol oynarlar<sup>1,7,9</sup>. İntraselüler kalsiyumun mobilizasyonunu ve protein kinaz C'nin aktivasyonunu sağlarlar. Bazı araştırmacılar PAF'ın etkisi için kalsiyum kanallarının açılmasını zorunlu görmekle beraber, PAF'a ait cevapların çoğuna IP<sub>3</sub> aracılığı ile hücre içi kalsiyum depolarından mobilize olan kalsiyumun aracılık ettiği gösterilmiştir<sup>9</sup>. Tavşan trombositlerinde ve insan polimorfonükleer lökositlerinde PAF'ın tirozin kinazın özel bir tipinin fosforlanmasını stimüle ettiği ve sitozolden tavşan trombosit membranına hızla transferini sağladığı gösterilmiştir<sup>6,7</sup>.

PAF reseptörlerinin aktivasyonunu takiben G proteinlerinin cevaba katıldığını gösteren bulgular vardır. PAF cevaplarına aracılık eden G proteinlerinin tipinin hücreden hücreye değiştiği anlaşılmıştır<sup>1,7</sup>.

PAF'ın etki mekanizması konusunda dikkati çeken bir özellik de bir kez PAF bağlandıktan sonra reseptörlerinin desensitize olmasıdır<sup>7</sup>.

### Reseptör antagonistleri

#### I. Spesifik olmayan PAF inhibitörleri:

Kalsiyum kanal blokörleri, kalmodulin inhibitörleri, kalsiyum şelatörleri ve lokal anesteziçiler gibi direkt olarak intraselüler kalsiyumu etkileyen çeşitli ilaç grupları PAF'a ait cevapları etkilerler. Buna benzer bir etkileşme de sıklık nükleotid düzeylerini değiştiren agonistler (prostasiklin, Prostaglandin E<sub>2</sub>, salbutamol v.s.) ile indirekt olarak sözkonusudur. PAF'ın etkileri kromoglikat, tirotropin saliverici hormon, nalokson, tiklopidin, atropin ve prometazinin bazı kuaterner türevleri ile de antagonize edilebilir<sup>8</sup>.

#### II. Spesifik PAF antagonistleri:

##### 1. PAF iskeleti ile benzer yapıdaki antagonistler,

I. Baskısız iskelet yapısına sahip olanlar: Gliseril iskeletin fonksiyonel gruplarının değiştirilmesiyle

PAF yapısından direkt olarak türetilmiş antagonistlerdir. Bu gruptan CV-3988, oral yoldan aktif potent bir antagonisttir. Sıçanda PAF'a bağlı hipotansiyonu, trombositopeniyi, hemokonsantrasyonu ve endotoksine bağlı şoku inhibe eder. Ro-19 3704, tavşan, insan ve kobay trombositlerinin PAF'a bağlı agregasyonunu ve ayrıca kobayda, bronkokonstriksiyon ve hipotansiyonu inhibe eder. Ro-19 1400, Ro-18 8736, Ro-18 7953, SRI 63-119 da PAF'a ayrıca benzeyen diğer antagonistlerdir<sup>8</sup>.

ii. *Baskılı iskelet yapısına sahip olanlar*: PAF iskeletinin siklizasyonu ile türetilen antagonistlerdir. Bu bileşiklerin potensi nispeten düşüktür<sup>8</sup>.

iii. *Tetrahidrofuran Türevleri*: PAF iskeleti ile ilişkili bazı tetrahidrofuran türevleri de potent antagonist etkiye sahiptir<sup>8</sup>.

## 2. Doğal kaynaklı PAF antagonistleri:

Çin ve Brezilya bitkilerinden elde edilen lignanlar ve terpenler ile pek çok bakteri veya mantarın oluşturduğu gliotoksin benzeri bileşikler bu gruba girer<sup>8</sup>.

## 3. Sentetik PAF antagonistleri:

PAF iskeletinden yola çıkılarak sentetik olarak geliştirilmiş antagonistlerdir<sup>8</sup>.

### Fizyolojik olaylardaki rolü

PAF, üreme, fetüsün gelişmesi, doğum ve böbrek fonksiyonu ile ilgili fizyolojik olaylar için önemli bir sinyal mediyatörüdür. Örneğin, fare embriyoları sadece PAF oluşturamaz, ancak PAF embriyonun canlılığı ve gebelik potansiyelinden sorumludur, çünkü fertilize yumurtanın uterusu implantasyonu için gereklidir. Gerçekten de PAF antagonistleri implantasyonu önlerler. PAF'ın embriyonik gelişmenin ileri aşamalarında ve gebeliğin sonlandırılmasındaki önemi de saptanmıştır. Ayrıca, PAF'ın sıçan, kobay ve insanlarda uterus kontraksiyonlarını başlattığı ve sürdürdüğü de bilinmektedir.

Diğer yandan hipertansif sıçanlarda plazma ase-

tilhidrolaz aktivitesinin arttığı, PAF düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Böbrek fonksiyonlarını etkileyen faktörler PAF'ın plazma düzeylerini değiştirebildiğinden, PAF'ın kan basıncının fizyolojik kontrolünde rolü olması güçlü bir olasılıktır<sup>7</sup>.

### Kardiyovasküler etkileri

PAF, hem trombositlerle ilişkili hem de trombositlerden bağımsız çeşitli kardiyovasküler etkilere sahiptir. 1984'te Feuerstein ve arkadaşları, evcil domuzda in vivo olarak yaptıkları çalışmayla PAF'ın koroner vazokonstriksiyona neden olduğunu ve bu etkisinin de siklooksijenaz inhibitörleri tarafından önlendiğini göstermişlerdir<sup>10</sup>. PAF'ın izole perfüze sıçan kalbinde de vazokonstriktör etkili olduğu ve kardiyak kontraktiliteyi azalttığı gösterilmiştir. Vazokonstriksiyona LTC<sub>4</sub> ve siklooksijenaz türevi metabolitlerin oluşumu katkıda bulunur. Kardiyak kontraktilitedeki azalmanın LTC<sub>4</sub> aktivitesine bağlı değil siklooksijenaz ürünlerinin salıverilmesiyle ilgili olduğu anlaşılmıştır<sup>11</sup>. PAF, vasküler permeabiliteyi kısmen lokal kan akımına bağlı olarak artırır<sup>12</sup>. PGE<sub>1</sub> ve PGE<sub>2</sub> gibi lokal vazodilatörler ciltte PAF'ın neden olduğu vasküler permeabilite artışını potansiyalize ederler. PAF'ın neden olduğu vasküler permeabilite artışı nötrofil, trombosit ve mast hücresi aktivasyonundan bağımsızdır. Endotel hücrelerinin PAF reseptörleri taşıması PAF'ın endotel hücreleri üzerine direkt kontraktil etkileri olabileceğini göstermektedir<sup>13</sup>. PAF'ın neden olduğu vasküler permeabilite artışı insanda ve deney hayvanlarında PAF antagonistleri tarafından antagonize edilebilmektedir.

PAF'ın izole kobay kalbinde koroner kan akımında ve kontraksiyon gücünde doza bağlı bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir<sup>14</sup>. İzole insan papiller kasında ise önce pozitif inotropik sonra da negatif inotropik olmak üzere bifazik etki gösterdiği ve ikinci fazda görülen negatif inotropik etkiden siklooksijenaz ürünlerinin sorumlu olabileceği öne sürülmüştür<sup>15</sup>. İnsan sağ atriyum dokusunda ise PAF'ın koroner akım değişikliklerinden ve mediyatör salıverilmesinden bağımsız, direkt negatif inotrop etkisi olduğu saptanmıştır<sup>16</sup>. Sıçan izole

ventriküler miyositlerinde PAF'ın negatif inotrop etkisinin direkt reseptör aracılığı ile olduğu gösterilmiştir<sup>17</sup>. Bilinci açık sıçanlarda yapılan çalışmalarda PAF'ın kan basıncını ve total periferik damar direncini azalttığı fakat kalp hızını artırdığı, yüksek dozda ise kalp debisini azalttığı gözlenmiştir. Küçük dozlarda PAF tüm damar yataklarında damar direncini azaltır ve kan akımını artırır, oysa yüksek dozlarda kısmen mezenterik damar direncini artırarak mezenterik kan akımını azaltmaktadır. Bu etkiler ise çeşitli PAF antagonistleriyle selektif olarak antagonize edilebilmektedir<sup>18</sup>.

### Bazı patofizyolojik olaylardaki rolü

#### 1. Miyokart iskemisi

Klinik ve deneysel çalışmalar, iskemi ve reperfüzyon sırasında görülen miyokart nekrozundan trombosit aktivasyonunun sorumlu olabileceğini göstermektedir. İskemik miyokarddan PAF salıverildiği, deney hayvanlarında ve insanlarda saptanmıştır. Ayrıca deneysel çalışmalar PAF antagonistlerinin miyokardiyal iskemi sırasında nekroz ve aritmojenezisi azalttığını göstermiştir<sup>19,20</sup>.

Koroner arter oklüzyonunun ilk dakikalarında miyokardiyal lizofosfolipitlerin miktarı artmaktadır. LizoPAF, PAF prekürsürüdür ve miyokart iskemisinin yaklaşık 20. dakikasında miktarının % 50 kadar arttığı, nekrotik alanda da PAF bulunduğu gösterilmiştir. PAF, iskemik hasarın majör komponenti olan serbest radikallerin oluşumunda rol oynayan en önemli hücrelerden olan nötrofiller için, güçlü kemotaktik bir ajandır. Bu nedenle PAF'ın, miyokart iskemisinin patofizyolojisinde önemli bir rolü olabileceği ileriye sürülmüştür. TCV-309, BN 52021, CV-3988 ve BN 50739 gibi PAF antagonistleriyle kardiyak ve vasküler PAF reseptörlerinin blokajı sonucu iskemik miyokardı koruyucu etkiler elde edilmiştir<sup>21-25</sup>. Ancak PAF antagonisti olan WEB 2086'nın anesteziye köpeklerde koroner ligasyon sonucu oluşturulan infarktüsülü alan, iskemik hasar ve aritmiler üzerinde her hangi bir yararlı etkisi görülmemiştir<sup>26</sup>.

### Aritmilerdeki rolü

İzole sıçan kalbinde PAF antagonisti ginkgolid B (BN 52021)'nin koroner ligasyon ile oluşturulan oklüzyon aritmilerine karşı doza bağlı olarak koruyucu etki oluşturduğu gösterilmiştir<sup>27</sup>. Diğer bir PAF antagonisti WEB 2086'nın ise PAF ile oluşturulan aritmilerin yanı sıra ovabainin neden olduğu aritmileri de inhibe edebildiği saptanmıştır<sup>28</sup>. Laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada ise anesteziye kobaylarda digoksin ile oluşturulan aritmilerin gerek WEB 2086 gerekse BN 50730 ile azaltılabildiği gözlenmiştir<sup>29</sup>.

PAF antagonistlerinin antiaritmik etkinliği çoğunlukla hemodinamik etkilerden bağımsız bulunmuştur. İntakt kalpte PAF'ın miyokart üzerine direkt elektrofizyolojik etkilerinin bulunduğu normal perfüzyon, global miyokart iskemisi ve reperfüzyon sırasında saptanmış, miyokart iskemisi ve buna bağlı aritmileri şiddetlendirebileceği anlaşılmıştır<sup>30</sup>.

### Sonuç

PAF'ın miyokart üzerine direkt aritmojenik etkileri vardır<sup>31</sup>. PAF antagonistleri iskemi sırasında oluşan ventriküler fibrilasyon ve taşikardi süresini ve insidansını doz bağımlı olarak azaltır. Ancak reperfüzyon sırasında görülen aritmiler üzerine etkili değildir<sup>27</sup>. PAF antagonistleri kalp hızı, aort akımı, koroner kan akımı, sol ventrikül basıncı ve diyastol sonu basıncı gibi kardiyak fonksiyonları artırmaz<sup>30</sup>. Bu bulgular miyokart iskemisinin gelişimi ve komplikasyonları üzerinde PAF'ın anlamlı bir rolü olabileceğini göstermektedir.

### Kaynaklar

1. Prescott, S.M., Zimmerman, G.A., Mc Intyre, T.M. "Platelet-activating Factor", *J. Biol. Chem.*, 265, 17381-17384, 1990.
2. Camussi, G., Aglietta, M., Coda, R., Bussolino, F., Picibello, W., Tetta, C., "Release of Platelet-activating Factor (PAF) and Histamine. II The Cellular Origin of Human PAF: Monocytes, Polymophonuclear Neutrophils and Basophils", *Immunology*, 42, 191-199, 1981.

3. Prescott, S. M., Zimmermann, G-A., Mc Intyre, T. M. "Human Endothelial Cells in Culture Produce Platelet-activating Factor (1-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocoline) when Stimulated with Thrombin", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 81, 3534-3538, 1984.
4. Meade, C. J., Heuer, H., Kempe, R., "Biochemical Pharmacology of Platelet-activating Factor (and PAF antagonists) in Relation to Clinical and Experimental Trombocytopenia", *Biochem. Pharmacol.*, 41(5), 657-668, 1991.
5. Tomlinson, P. R., Craft, K., Harris, T., Stewart, A. G., "Platelet-activating Factor Biosynthesis in Rat Vascular Smooth Muscle cells", *J. Vasc. Res.*, 31, 144-152, 1994.
6. Winkler, J.D., Sung, C-M., Hubbard, W.C., Chilton, F.H., "Evidence for Different Mechanisms Involved in the Formation and the Calcium-dependent Release of Arachidonic Acid from Human Neutrophils", *Biochem. Pharmacol.*, 44, 2055-2066, 1992.
7. Snyder, F. "Platelet-activating Factor and Related Acetylated Lipids as Potent Biologically Active Cellular Mediators", *Am. J. Physiol.*, 259 (Cell Physiol. 28), C697-C708, 1990.
8. Braquet, P., Chabrier, P.E., Mencia-Huerta, J.M. "The Promise of PAF-aceter Antagonists" In: *Advances in Inflammation Research*, Vol 12, (Eds.: Lewis A. et. al.), Raven Press. Ltd., New York, pp. 135-157, 1988.
9. Shimizu, T., Honda, Z., Nakamura, M., Bito, H., Izumi, T., "Platelet-activating Factor Receptor and Signal Transduction", *Biochem. Pharmacol.*, 44, 1001-1008, 1992.
10. Feuerstein, G., Boyd, L. M., Ezra, D., Goldstein, R.E. "Effect of Platelet-activating Factor on Coronary Circulation of Domestic Pig", *Am. J. Physiol.*, 256 (Heart Circ. Physiol. 15), H466-H471, 1984.
11. Piper, P.J., Stewart, A.G., "Coronary Vasoconstriction in the Rat, Isolated Perfused Heart Induced by Platelet-activating Factor is Mediated by leukotriene C<sub>4</sub>" *Br. J. Pharmacol.*, 88, 595-605, 1986.
12. Piper, P.J., Stanton, A.W.B., Stewart, A.G., "Mechanisms of Vascular Actions of PAF", *Int. J. Tiss. Reac.* IX (1), 15-17, 1987.
13. Barnes, P.J., Chung, K.F., Page, C.P., "Inflammatory Mediators and Asthma", *Pharmacol. Rev.*, 40(1), 49-84, 1988.
14. Benveniste, J., Boulet, C., Brink, C., Labat, C., "The Actions of Paf-acether (platelet-activating factor) on Guinea-pig Isolated Heart Preparations", *Br. J. Pharmacol.*, 80, 81-83, 1983.
15. Robertson, D.A., Genovese, A., Levi, R., "Negative Inotropic Effect of Platelet-activating Factor on Human Myocardium: A Pharmacological study" *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 243(3), 834-839, 1987.
16. Alloatti, G., Montrucchio, G., Mariana, F., Tetta, C., De Paulis, R., Morea, M., Emanuelli, G., "Effect of Platelet-activating factor (PAF) on Human Cardiac Muscle", *Int. Arch. Allerg. Appl. Immun.*, 79, 108-112, 1986.
17. Delbridge, L.M., Stewart, A.G., Goulter, C.M., Morgan, T.O., Harris, P.J., "Platelet-activating Factor and WEB 2086 Directly Modulate Rat Cardio Myocyte Contractility", *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 26, 185-193, 1994.
18. Siren, A-L., Feuerstein, G., "Effects of PAF and BN 52021 on Cardiac Function and Regional Blood Flow in Conscious Rats", *Am. J. Physiol.*, 257 (Heart Circ. Physiol. 26), H25-H32, 1989.
19. Shinozaki, K., Kawasaki, T., Kambayashi, J., Sakon, M., Shiba, E., Ou, M., Mori, T., "Species Differences in Platelet Aggregation Induced by Platelet-activating Factor (PAF)", *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 14(9), 663-665, 1992.
20. Chakrabarty, S., Fluck, D.S., Flores, N.A., Sheridon, D.J., "Effects of the PAF Antagonists BN 50726 and BN 50739 on Arrhythmogenesis and Extent of Necrosis During Myocardial Ischemia-reperfusion in Rabbits", *Br. J. Pharmacol.*, 107, 705-709, 1992.
21. Stahl, G.I., Terashita, Z., Lefer, A.M., "Role of Platelet-activating Factor in Propagation of Cardiac Damage During Myocardial Ischemia", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 244(3), 898-904, 1987.
22. Chopra, K., Singh, M., Gupta, S., Ganguly, N.K. "Involvement of Oxygen Free Radicals in the Action of BN 52021 ( PAF antagonist) to Limit Myocardial Infarct Size", *Meth Find Exp. Clin. Pharmacol.*, 15(7), 437-445, 1993.
23. Cato, S., Toyama, J., Kodama, I., Koike, A., Abe, T. " Role of PAF in Ischemia Reperfusion Injury of Isolated Rabbit Hearts: Protective Effect of a Specific Platelet-activating Factor Antagonist, TCV 309", *Cardiovasc. Res.*, 27, 1430-1434, 1993.
24. Ranaut, K., Singh, M. "BN-50739: A PAF Antagonist and Limitation of Myocardial Infarct Size", *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 15(1),9-14, 1993.
25. Sawa, Y., Schaper, J., Roth, M., Nagasawa, K., Balagi, G., Bleese, N., Schaper, W. "Platelet-activating Factor Plays an Important Role in Reperfusion Injury in Myocardium" *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 108, 953-959, 1994.
26. Leong, L.L.L., Stephens, C.J., Sturm, M.J., Taylor, R.R., "Effect of WEB 2086 on Myocardial Infarct Size and Regional Blood Flow in the Dog", *Cardiovasc. Res.*, 26, 126-132, 1992.
27. Koltai, M., Tosaki, A., Hosford, D., Braquet, P., "Ginkgolide B Protects Isolated Hearts Against Arrhythmias Induced by Ischemia but not Reperfusion", *Eur. J. Pharmacol.*, 164, 293-392, 1989.

28. Mest, H.J., Riedel, A., Rein, T., "WEB 2086 a Novel Specific PAF Antagonist Prevent PAF Induced Arrhythmogenicity", *Pharmacol. Res.*, 22(4), 445-452, 1990.
29. Çakıcı, İ., Mataracı, N., Ersoy, S., Tunçtan, B., Abacıoğlu, N., Kanzik, İ., "Effects of Platelet-activating Factor Antagonists WEB 2086 and BN 50730 on Digoxin-induced Arrhythmias", *Pharmacol. Toxicol.*, 76, 343-347, 1995.
30. Braquet, P., Paubert-Barquet, M., Koltai, M., Bourgain, R., Bussolino, F., Hosford, D., "Is There a Case for PAF antagonists in the Treatment of Ischemic States?", *Trends Pharmacol. Sci.*, 10, 23-30, 1989.
31. Flores, N.A., Sheridon, B.J., "Electrophysiological and Arrhythmogenic Effects of Platelet-activating Factor During Normal Perfusion, Myocardial Ischemia and Reperfusion in the Guinea-pig", *Br. J. Pharmacol.*, 101, 734-738, 1990.