

Sıçanlarda stres ülseri profilaksisinde düşük molekül ağırlıklı heparinin (CY 216) rolü

The role of fraxiparine in the prophylaxis of stress ulceration

Dr. Naciye İŞBİL, Dr. Kasım ÖZLÜK

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET: Son yıllarda stres ülserinin önlenmesinde antitrombotik ve antitrombositler ajanların önemli roller oynadığı ileri sürülmektedir. Düşük moleküler ağırlıklı heparinler (LMWH), yüksek antitrombotik etkiye ve düşük antikoagülan etkiye sahiptirler. Bu etkileri, LMWH fraksiyonlarının yüksek derecede faktör Xa aktivitesine ve düşük derecede faktör II (trombin) ilgisine bağlanmaktadır. CY 216 kodlu LMWH olan fraxiparine'in normal heparine göre üstün yanı kanama riskini ortadan kaldırmasıdır. Bu çalışmada sıçanlarda soğuk-immobilizasyon stresi uygulayarak oluşturulan stres ülseri profilaksisine fraxiparine'in farklı dozlarının etkisi incelendi. Stres öncesi fraxiparine dört ayrı dozda (500, 250, 100 ve 80 Ü/kg) derialtı uygulandı. Enjeksiyondan 1.5 saat sonra tel kafeslere konan sıçanlar 5 saat 7-9°C soğuk odada bekletildiler. Stres süresi tamamlandıktan sonra sıçanlar dekapite edilerek mide-leri çıkarıldı ve curvatura major boyunca açılarak kanama ve ülser skorları değerlendirildi. Ayrıca kalpten kan alınarak pıhtılaşma zamanları tayin edildi. 500 ve 250 Ü/kg fraxiparine uygulanan gruplarda ülser ve kanama skorları ile kontrol grubununkiler arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. 100 ve 80 Ü/kg fraxiparine uygulanan grupta ortalama ülser skorları, serum fizyolojik grubununkinden anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0.001$). Kanama skorlarında 80 Ü/kg fraxiparine uygulanan grupta, serum fizyolojik grubununkine göre yine anlamlı bir azalma vardı ($P<0.05$). Fraxiparine, ülser ve kanama skorlarını doza bağlı olarak azaltmaktaydı. 500, 250 ve 100 Ü/kg dozlarında fraxiparine kan pıhtılaşma zamanını, stres uygulanmayan kontrol grubundaki sıçanların pıhtılaşma zamanlarına göre uzattı ($P<0.001$). Sadece 80 Ü/kg fraxiparine pıhtılaşma zamanında uzama oluşturmadi. Çalışmamızda sıçanlarda stres ülseri profilaksisinde 80 Ü/kg fraxiparine'in uygun doz olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Stres ülseri, fraxiparine, soğuk-immobilizasyon stresi

SUMMARY: In recent years, it has been suggested that antithrombotic agents and anti-platelet aggregators play an important role in the prevention of stress ulcer. Low molecular weight heparins (LMWH) have high antithrombotic and low anticoagulant activity. These effects have been related on the high factor Xa and low factor II (thrombin) activity of the LMWH fractions. Fraxiparine is a LMWH coded as CY 216. Its superiority to the standard heparin is that it minimizes the risk of bleeding. In this study, the effect of different doses of fraxiparine on the prophylaxis of stress ulcer induced by cold-immobilization stress in rats was investigated. Before stress, fraxiparine was administered as four different doses (500, 250, 100, 80 U/kg) subcutaneously. 1.5 hours later, the rats were put into wire cages and kept there for five hours at a temperature of 7-9 °C. After the stress period, the rats were decapitated, their stomachs were taken out and opened along the greater curvature. Then, the bleeding and the ulcer scores were evaluated. In addition, the clotting time was measured by using the blood taken from their hearts. The ulcer and the bleeding scores of the 500 and 250 U/kg fraxiparine-applied group were not different from those of the control group. The average ulcer scores of the groups to which 100 and 80 U/kg fraxiparine had been applied were significantly lower than those of the saline-injected group ($P<0.001$). There was also a significant decrease in the bleeding scores of the 80 U/kg fraxiparine-applied group with respect to the saline-injected group ($P<0.05$). Fraxiparine decreased the ulcer scores and the bleeding scores dose-dependantly. Fraxiparine in the dosages of 500, 250 and 100 U/kg extended the blood clotting time compared to that of the rats in the control group to which no stress had been applied ($P<0.001$). 80 U/kg fraxiparine did not change the clotting time. In our study, 80 U/kg fraxiparine was observed to be the appropriate dosage for the pretreatment of stress ulcer in rats.

Key words: Stress ulcer, fraxiparine, cold-immobilization

STRES nedenli gastrointestinal kanama, klinik olarak gözlenen bir olaydır. Mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Şimdiki bilgiler

stres ülser patogenezinin multifaktöriyel olduğunu desteklemektedir (1). Gastrointestinal kanama, genellikle şiddetli travma (2), yanık (3), cerrahi operasyonlar (4,5) nedeniyle gelişen strese bağlı olarak ya da bazı ilaçların alınması (6) sonu-

Tablo 1. Fraxiparine ön tedavisinin sıçanlarda soğuk-immobilizasyon stresi uygulanarak oluşturulan stres ülserine etkisi (sonuçlar ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir).

Gruplar	n	Kanama Skoru	Ülser Skoru
Kontrol	15	2.1 $\pm$ 0.2	3.6 $\pm$ 0.1
Fraxiparine (500 Ü/kg)	9	2.3 $\pm$ 0.2	3.3 $\pm$ 0.3
Fraxiparine (250 Ü/kg)	9	1.8 $\pm$ 0.2	3.2 $\pm$ 0.2
Fraxiparine (100 Ü/kg)	9	1.6 $\pm$ 0.2	2.0 $\pm$ 0.2*
Fraxiparine (80 Ü/kg)	9	1.3 $\pm$ 0.2**	1.8 $\pm$ 0.1*

Kontrol: Serum fizyolojik uygulanan grup

*, **, Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlılık düzeyleri

*: P< 0.001, **: P<0.05

cunda meydana gelir. Stres ülserini oluşturan esas faktörler olarak gastrik hipersekresyon (7), gastrik mukozal permeabilitenin artması (8) ve mukozal iskemiye neden olan gastrik mukozal kan akımının azalması (9) kabul edilmektedir. Pek çok araştırmacı stres ülseri oluşumunda gastrik mukozal iskeminin esas faktör olduğunu düşünmektedir (9,14). Margaretten ve McKay (15) ile Sharnoff (5) gastrik duvar iskemisine katkıda bulunan faktör olarak trombus oluşumunu ileri sürmüşlerdir. Bu görüşe göre, stres ülserinin önlenmesinde antikoagülan ve antitrombosit ajanların etkisi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (11,16-18). Bu çalışmalarda stres ülser patofizyolojisinde trombus oluşumunun önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Stres ülseri, cerrahinin bir komplikasyonudur ve cerrahinin bu komplikasyonuna trombozla sebep olunur. Preoperatif heparin profilaksisi, postoperatif tromboz ve embolizmi önlemeye ilaveten bu şiddetli komplikasyonu önleyebilir (19). Klinik (5,19) ve deneysel (16,18) çalışmalarda düşük doz heparinin derialtı uygulanmasının stres ülser insidansını azalttığı gözlenmiştir. Heparinin en önemli riski, trombus oluşumunu önlerken, kanama eğilimini artırmasıdır. LMWH'ler ise, eşit antikoagülan etkinlikte standart heparinden daha az kanama oluşturmaktadır (20-21).

Bu çalışmanın amacı, sıçanlarda soğuk-immobilizasyon stresiyle oluşturulan akut gastrik ülser üzerine, bir düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) olan fraxiparine'in etkisini ve bunun doz-cevap ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada 200-250 g ağırlığında 79 adet dişi Wis-

Tablo 2. Fraxiparine ön tedavisinin sıçanlarda soğuk-immobilizasyon stresi uygulanarak oluşturulan stres ülserine etkisinde pıhtılaşma zamanlarının değerlendirilmesi (sonuçlar ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir).

Gruplar	n	Pıhtılaşma Zamanı (dak.)
Kontrol	8	4.2 $\pm$ 0.1
Fraxiparine (500 Ü/kg)	8	9.6 $\pm$ 0.5*
Fraxiparine (250 Ü/kg)	8	7.4 $\pm$ 0.3*
Fraxiparine (100 Ü/kg)	8	5.9 $\pm$ 0.2*
Fraxiparine (80 Ü/kg)	8	4.4 $\pm$ 0.3

Kontrol:Hiçbir uygulama yapılmayan grup

*: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlılık düzeyleri

*: P< 0.001

tar Albino türü sıçan kullanıldı. Hayvanlar U.Ü. Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden sağlandı. Su ve normal sıçan diyeti ile beslenen sıçanlar, deneylere başlamadan önceki 24 saat süresince aç bırakıldı.

Soğuk-immobilizasyon stresi uygulamak için sıçanlar, hareket etmelerini önleyecek şekilde büyüküklerine göre hazırlanmış tel kafesler içinde 7-9°C soğuk odada 5 saat bekletildiler.

Fraxiparine enjeksiyonu, gruplarda belirtilen dozlarda 5ml/kg serum fizyolojik içinde uygulandı.

Deney Grupları:

1. Grup: Hiçbir uygulama yapılmayan grup (n= 8).
2. Grup: 5ml/kg serum fizyolojik derialtı enjekte edilen grup (n= 15).
3. Grup: 500 Ü/kg fraxiparine derialtı enjekte edilen grup (n= 9).
4. Grup: 250 Ü/kg fraxiparine derialtı enjekte edilen grup (n= 9).
5. Grup: 100 Ü/kg fraxiparine derialtı enjekte edilen grup (n= 9).
6. Grup: 80 Ü/kg fraxiparine derialtı enjekte edilen grup (n= 9).

2-6 gruplara enjeksiyondan 1.5 saat sonra stres uygulandı. 5 saat sonra stresten çıkarılan sıçanlardan kan pıhtılaşma zamanı tayini için kalplerinden kan alındı. Daha sonra sıçanlar dekapite edilerek mideleri çıkarıldı ve curvatura major boyunca açılarak mukozadaki kanama derecesini

tespit etmek için midelerin glandular kısmındaki kan pıhtılarının miktarına göre kanama skorları tayin edildi. 0: hiç pıhtı yok, 1: birkaç tane dağınık pıhtı, 2: fundus mukozasının yarısından fazlası pıhtı ile çevrili, 3: glandular kısmın hemen tamamı pıhtı ile kaplı.

Mide mukozası pıhtıdan temizlendikten sonra gastrik ülserlerin derecelerini tespit etmek için ülserler skorlandırıldı. 0: patoloji yok, 1: mukoza da ödem ve peteşi, 2: sayısı 1-5 arası küçük ülserler (1-2 mm), 3: sayısı 5'den fazla küçük ülser veya bir orta boy ülser (3-4 mm), 4: iki veya daha fazla sayıda orta boy ülser veya geniş ülserler (4 mm'den büyük), 5: perfore ülserler.

Uygulanan fraxiparine dozlarının stres ülser oluşumuna etkisini gözleyebilmek için 3.-6. grupların kanama ve ülser skorlarının, 2. grup (kontrol grubu) değerleri ile karşılaştırılması yapıldı. Aynı fraxiparine dozlarının pıhtılaşma zamanında değişiklik oluşturup oluşturmadığını araştırmak için 3.-6. grupların pıhtılaşma zamanları, 1. grubun (kontrol grubu) pıhtılaşma zamanları ile karşılaştırıldı. Pıhtılaşma zamanı değerleri, Lee-White yöntemine göre tayin edildi.

Ayrıca sıçanlarda stres oluşturmaksızın fraxiparine'in gastrik mukozal hasara neden olup olmadığını araştırmak için, dört grup (n= 5) sıçana 3-6. gruplardaki fraxiparine dozları enjekte edildi ve enjeksiyondan 6 saat sonra sıçanlar dekapite edilerek diğer gruplarda olduğu gibi mideleri incelendi.

Elde edilen sonuçlar, bilgisayar istatistik paket programı kullanılarak (Systat 3.0 ve Minitab) değerlendirildi. Başlangıçta gruplar arasındaki farklılık Kruskal-Wallis testiyle araştırıldı, test sonucunda gruplar arasında farklılık ($P<0.001$) bulunduğu için Mann-Whitney U testiyle ikili karşılaştırmalar yapıldı. Sonuçlar, ortalama $\pm$ ortalamının standart hatası olarak verildi.

BULGULAR

Soğuk-immobilizasyon stresi oluşturulmaksızın fraxiparine (500, 250, 100, 80 Ü/kg) uygulanan gruptaki sıçanların hiçbirinde kanama ve ülser gözlenmedi. Soğuk-immobilizasyon stresi uygulanan sıçanlarda kanama skorları, 500 Ü/kg fraxiparine ile ön tedavili grupta serum fizyolojik grubuyla anlamlı bir farklılık oluşturmadı ($P>0.05$). Fraxiparine 250 ve 100 Ü/kg dozlarında uygulandığında, kanama skorlarında kontrol grubuna göre azalma vardı ama bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$). 80 Ü/kg fraxiparine kanama skorunda serum fizyolojik grubuna göre anlamlı bir azalma oluşturdu ($P<0.001$) (Tablo 1).

Ülser skorları, fraxiparine'in 500 ve 250 Ü/kg dozlarının uygulandığı gruplarda serum fizyolojik grubuna göre azaldı ama bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$). 100 ve 80 Ü/kg fraxiparine uygulanan gruplarda ise kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma vardı ($P<0.001$) (Tablo 1).

Fraxiparine 500, 250 ve 100 Ü/kg dozlarında uygulandığında pıhtılaşma zamanları, normal sıçanların (1. grup) pıhtılaşma zamanlarından daha uzundu ($P<0.001$). Sadece 80 Ü/kg fraxiparine, pıhtılaşma zamanında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim yapmadı ($P>0.05$) (Tablo 2).

Fraxiparine 500, 250 ve 100 Ü/kg dozlarında uygulandığında pıhtılaşma zamanları, normal sıçanların (1. grup) pıhtılaşma zamanlarından daha uzundu ($P<0.001$). Sadece 80 Ü/kg fraxiparine, pıhtılaşma zamanında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim yapmadı ($P>0.05$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Birçok araştırmacı, stres ülserinin gelişimi üzerinde gastrik mukozal iskeminin önemli rol oynadığını ve buna neden olan faktör olarak trombus oluşumunu ileri sürmüşlerdir (5,11,15-18). Koağulyasyonda artma, fibrinoliziste azalma ve trombosit fonksiyonlarında artmanın trombotik bozukluklarda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu şartların düzeltilmesi stres ülserli hastaların tedavisinde yararlı olabilir. Gerçekten stres ülserinin gelişimi trombotik etyolojiye sahipse antikoagülanları, fibrinolitik ajanları ve antitrombosit maddeleri içeren bir tedavi stres ülser gelişimini önleyebilir (16). Kumashiro ve ark. antitrombosit ajanların, soğuk-immobilizasyon stresi maruz bırakılan sıçanlarda stres ülseri gelişimini önlediğini gözlemişlerdir (11,17). Sharnoff, Bryan-Brown ve ark., hastalarda düşük doz heparinin stres ülser gelişimini önlediğini bildirmişlerdir (5,19). Kodamo, Kumashiro ve ark., soğuk immobilizasyon stresi uygulanan sıçanlarda düşük doz heparin tedavisinin stres ülser gelişimini önlediğini ancak düşük doz heparinin kan pıhtılaşma zamanında kısa da olsa uzamaya neden olduğunu gözlemişlerdir (16,18).

LMWH fraksiyonları eşit antikoagülan etkinlikte, standart heparinden daha az kanama oluşturmaktadır (20-22). LMWH'lerin daha uzun bir yarılanma ömürleri vardır. Bu nedenle günde bir defa derialtı olarak laboratuvar incelemelerine gerek olmadan basitçe ve kolayca uygulanabilmektedir (21,23). LMWH ve standart heparinin venöz tromboz oluşumu üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda LMWH'lerin standart heparine göre %70 daha az risk taşıdığı görülmüştür (24,25). LMWH uygulamasında trombositopeni insidansının ve trombosit agregasyonunun azaldığına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır (26-29). Aynı zamanda hem LMWH, hem de standart he-

parinin fibrinolizisi arttırdığı bilinmektedir (30-32).

Bizim çalışmamızda soğuk-immobilizasyon stresinden önce derialtı olarak uygulanan fraxiparine 100 ve 80 Ü/kg dozlarda, ülser gelişimini önemli ölçüde azaltmıştır.

80 Ü/kg fraxiparine gastrik kanamayı etkin bir şekilde önlemiştir. Aynı dozda fraxiparine kan pıhtılaşma zamanında uzamaya neden olmamıştır. Stres ülser gelişimini önleyen fraxiparine dozu, daha önce yapılan bir çalışmada(18) kullanılan düşük doz standart heparinle karşılaştırıldığında, düşük doz heparinin pıhtılaşma zamanında kısa da olsa bir uzamaya neden olduğu

görülmüştür. Fraxiparine'in kanama riskini azaltıcı yöndeki etkisi LMWH'lerin yüksek derecede faktör Xa aktivitesine ve düşük derecede faktör IIa (trombin) ilgisine bağlanmaktadır. Böylece LMWH fraksiyonları yüksek antitrombotik etkiye, düşük antikoagülan etkiye sahiptir (33-34). Bizim de pıhtılaşma zamanında 80 Ü/kg fraxiparine ile elde ettiğimiz sonuçlar bu bulgulara uygundur.

Bu çalışmanın sonuçları, stres ülser patofizyolojisinde trombus oluşumunun önemli bir role sahip olduğunu desteklemektedir. Aynı zamanda preoperatif fraxiparine profilaksisinin postoperatif trombus ve embolizmi önlemeye ilaveten stres ülser oluşumunu da önleyeceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cho CH, Koo MWL, Garg GP, Ogle CW: Stress-induced gastric ulceration: Its aetiology and clinical implications. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:257-62.
2. Lucas CE, Sugawa C, Riddle J: Natural history and surgical dilemma of "stress" gastric bleeding. *Arch Surg* 1975; 102:266-73.
3. Czaja AJ, Mc Alhany JC, Pruitt BA: Acute gastrointestinal disease after thermal injury. An endoscopic evaluation of incidence and natural history. *N Engl J Med* 1974; 291: 925-9.
4. Fletcher DG, Harkins H: Acute peptic ulcer as complication of major surgery, stress or trauma. *Surgery* 1954; 36: 212-26.
5. Sharnoff JG, DeBlasio G, Rosenberg M, DeBlasio M: 'Stress' ulcers and heparin prophylaxis. *Br Med J* 1972; 1: 444.
6. Brodie DA, Chase BJ: Evaluation of gastric acid as a factor in drug-induced gastric hemorrhage in the rat. *Gastroenterology* 1969; 56:206-13.
7. Goldman H, Rosoff CB: Pathogenesis of acute gastric stress ulcers. *Am J Pathol* 1968; 52:227-44.
8. Gordon MJ, Skillman JJ, Zervas NT, et al: Divergent nature of gastric mucosal permeability and gastric acid secretion in sick patients with general surgical and neurosurgical disease. *Ann Surg* 1973; 178:285-94.
9. Guth PH: Gastric blood flow in restraint stress. *Am J Dig Dis* 1972; 17:807-13.
10. Piasecki CK, Thrasivoulou C: Spasm of gastric muscularis mucosae might play a key role in causing focal mucosal ischemia and ulceration. An experimental study in guinea pigs. *Dig Dis Sci* 1993; 38(7):1183-89.
11. Kumashiro R, Piotrowski JJ, Kholoussy AM, Hashimoto N, Matsumoto T: Antiplatelet aggregators inhibit development of stress ulcers in Sprague-Dawley rats. *Eur Surg Res* 1985; 17:44-52.
12. Kitajima M, Shimizu A, Torii H, Ikeda Y, Oshima A: Gastric microcirculatory change and development of acute gastric mucosal lesions (stress ulcer). *Acta Physiol Hung* 1989; 73(2-3):137-48.
13. Livingston EH, Garrick TR, Scremin OU, Yasue N, Passaro EP, Guth PH: Heterogeneous distribution of gastric mucosal blood flow with restraint stress in the rat. *Dig Dis Sci* 1993; 38(7):1233-42.
14. Shorrock CJ, Rees WDW: Overview of gastroduodenal mucosal protection. *Am J Med* 1988; 84(2A):25-34.
15. Margaretten W, McKey DG: Thrombotic ulceration of gastrointestinal tract. *Arch Intern Med* 1971; 127:250-3.
16. Kumashiro R, Pavlides CA, Kholoussy AM, Matsumoto T: Thrombotic etiology of stress ulcers. 1. The effect of anticoagulant and antiplatelet aggregators in the development of stress ulcers in rats. *Am Surg* 1983; 49(8):417-22.
17. Kumashiro R, Montgomery O, Langman A, Kholoussy AM, Matsumoto T: The preventive effect of low-dose aspirin in the development of stress ulcer in rats. *Am Surg* 1983; 49(8):423-7.
18. Kodama Y, Kumashiro R, Gain T, Matsumoto T: The effect of heparin on stress ulcer formation in rats. *Am Surg* 1983; 49(9):506-10.
19. Bryan-Brown CW, Adler DC: Low-dose heparin and stress ulceration. *Lancet* 1974; 2:1028.
20. Andrioli G, Mastacchi R, Barnti M, Sarret M: Comparison of the antithrombotic and hemorrhagic effects of heparin and a new low molecular weight heparin in the rat. *Haemostasis* 1985; 15:324-30.
21. Harry L, Messmore MD, William H, Wehrmacher MD: Therapeutic use of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Haemost* 1993; 19(1):97-100.
22. Ockelford PA, Carter CJ, Mitchell L, Hirst J: Discordance between the anti-Xa activity and antithrombotic activity of an ultra-low molecular weight heparin fraction. *Thromb Res* 1992; 28:401-9.
23. Handeland GF, Abidgaard GF, Holm U, Arnesen KE: Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis. A comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39:107-12.
24. Green D, Lee MY, Lim AC: Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low molecular weight heparin. *Ann Intern Med* 1990; 113:571-74.
25. Turpie AGG, Levine MN, Powers PJ: A double-blind randomized trial of ORG 10172 low molecular weight heparinoid versus unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients with thrombotic stroke. *Thromb Haemost* 1991; 65(Suppl):753 (Abst).
26. Horellou MH, Conard J, Lecrubier C: Persistent heparin induced thrombocytopenia despite therapy with low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1984; 51:124-130.
27. Leroy J, Leclerc MH, Delahousse B: Treatment of heparin-

associated thrombocytopenia and thrombosis with low molecular weight heparin (CY 216). *Sem Thromb Haemost* 1985; 11:326-29.

28. Vitoux JF, Mathieu JF, Roncato M, Fiessinger JN, Aiach M: Heparin associated thrombocytopenia: treatment with low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1986; 55: 37-46.
29. İşbil N, Noyan B, Özlük K, Ulutin ON: Heparin ve düşük moleküler ağırlıklı heparin fraksiyonlarının trombosit agregasyonuna etkileri. *ÜÜ Tıp Fak., Der.* 1990; 1:27-35.
30. Chesterman CN, Marsh NA, Minter AJ: The effect of glycosaminoglycans on tissue plasminogen activator inhibitor production by cultured human umbilical vein endothelial cells. *J Physiol* 1990; 423:84.
31. Konkole BA, Ginsburg D: The addition of endothelial cell growth factor and heparin to human umbilical vein endo-

thelial cell cultures decreases plasminogen activator inhibitor-1 expression. *J Clin Invest* 1988; 82:579-85.

32. Variel EG, Brouty-Boye H, Toulemonde F, Doutremepuich C, et al.: Heparin and low molecular weight fraction enhances thrombolysis and by this pathway exercises a protective effect against thrombosis. *Thromb Res* 1983; 30: 219-24.
33. Bratt G, Tornebohm E, Granqvist S, Aberg W, Lockner D: A comparison between low molecular weight heparin (KABI 2165) and standart heparin in the intravenous treatment of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1985; 54(4):813-17.
34. Thomas DP, Merton RE, Lewis WE, Barrowcliffe TW: Studies in man and experimental animals of a low molecular weight heparin fraction. *Thromb Haemost* 1981; 45(3): 214-18.