

Sıçanlarda stres ülseri profilaksisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) (fraxiparine)'in etkisinin histolojik olarak incelenmesi

Histological investigation of the effect of low molecular weight heparin (fraxiparine) on the prophylaxis of stress ulcer in rats

Dr. Naciye İŞBİL¹, Dr. Semiha NOYAN², Dr. Kasım ÖZLÜK¹

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji¹ ve Histoloji² Anabilim Dalları, Bursa

ÖZET: Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda stres ülserinde trombus oluşumunun önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, sıçanlarda soğuk-immobilizasyon stresi uygulayarak oluşturulan stres ülserinde, bir LMWH olan fraxiparine'in etkisi histolojik olarak incelendi. Stres öncesi fraxiparine 5 ayrı dozda (500, 250, 100, 80, 50 Ü/kg) derialtı enjekte edildi. Sıçanlar enjeksiyondan 1.5 saat sonra tel kafeslere konarak 5 saat 7-9 °C soğuk odada bekletildiler. Stres süresi tamamlandıktan sonra sıçanlar dekapite edilerek midele-ri çıkarıldı ve curvatura major boyunca açılarak mide mukozası pıhtıdan temizlendikten sonra nekroze olmuş mukoza alanlarından ışık mikroskopik incelemeler için materyal alındı. Mukoza kesitlerinde kanama ve erozyonlar skorlandırılarak değerlendirildi. Beşyüz ve 250 Ü/kg fraxiparine uygulanan gruplar ile kontrol grubu arasında histolojik olarak farklılık görülmedi. 100 Ü/kg dozda fraxiparine, kanamayı azalttı ama mukozanın üst yarımındaki erozyon kontrol grubundakine benzer görünümdeydi. Seksen ve 50 Ü/kg dozlarda fraxiparine uygulanan gruplarda mukozal erozyon alanının minimal düzeyde ve kanamanın hiç olmadığı gözlemlendi. Çalışmamızda düşük doz fraxiparine'in, histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre sters ülseri profilaksisinde etkili olduğu ve 80 ile 50 Ü/kg fraxiparine'in uygun doz olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: **Stres ülseri, fraxiparine, soğuk-immobilizasyon**

SUMMARY: In recent years, it has been reported that thrombus formation plays an important role in the development of stress ulcer. In our study, the effect of fraxiparine, which is a low molecular weight heparin (LMWH), on stress ulcer, induced by cold-immobilization stress in rats, was investigated histologically. Before stress, five different doses of fraxiparine (500, 250, 100, 80, 50 U/kg) were injected subcutaneously. One and a half hours after the injections, rats were housed in wire cages for five hours at 7-9 °C temperature. After the stress period, rats were decapitated, their stomachs were taken out and opened along the greater curvature. The mucosa was cleaned of clots and material was obtained from necrosed mucosal areas for light microscopical investigation. Bleeding and erosions in the mucosal sections were scored for evaluation. There was no difference histologically between the 500 and 250 U/kg fraxiparine applied groups and the control group. One hundred U/kg fraxiparine decreased the bleeding, but erosions were similar to those of the control group. The mucosal erosion areas were minimum, and there was no bleeding in the 80 and 50 U/kg fraxiparine applied groups. In conclusion low dose fraxiparine, that is 80 and 50 U/kg fraxiparine, is effective in the prophylaxis of stress ulcer, according to the histopathological evaluation results.

Key words: **Stress ulcer, fraxiparine, cold-immobilization**

STRES ülseri, stres yapan etkenlere bağlı olarak gelişen akut gastrik mukosal hasarları ifade etmek için kullanılan bir terimdir (1). Stres ülserine bağlı ciddi kanamalar, cerrahi operasyonlardan sonra, termal travma yada her türlü ciddi hastalığı olanlarda ortaya çıkabilir (2). Stres ülseri, akut gastrik vasküler konstriksiyon ile başlayan bir seri olaylar sonucunda gelişmektedir.

Bunu mide duvarının iskemisi takip eder (3,4). Gastrik mukozal iskemiye de mukozal bariyer ve mukozal hücrelerin hasarı izler (5,6). Stres ülseri varlığında gastrik mukozadan alınan bir parça histolojik olarak incelendiğinde, yüzeysel hücrelerde lokal bir alanda hücreyel nekroz görülür ve genellikle dökülmüş hücrelerden oluşan küçük alanlar mevcuttur. Bunlarla ilişkili olarak vasküler konjesyon, bazen lamina propriaya kan ekstravazasyonu, akut inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve

Sıçanlarda stres ülseri profilaksisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) (fraxiparine)'in etkisinin histolojik olarak incelenmesi

Histological investigation of the effect of low molecular weight heparin (fraxiparine) on the prophylaxis of stress ulcer in rats

Dr. Naciye İŞBİL¹, Dr. Semiha NOYAN², Dr. Kasım ÖZLÜK¹

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji¹ ve Histoloji² Anabilim Dalları, Bursa

ÖZET: Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda stres ülserinde trombus oluşumunun önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, sıçanlarda soğuk-immobilizasyon stresi uygulayarak oluşturulan stres ülserinde, bir LMWH olan fraxiparine'in etkisi histolojik olarak incelendi. Stres öncesi fraxiparine 5 ayrı dozda (500, 250, 100, 80, 50 Ü/kg) derialtı enjekte edildi. Sıçanlar enjeksiyondan 1.5 saat sonra tel kafeslere konarak 5 saat 7-9 °C soğuk odada bekletildiler. Stres süresi tamamlandıktan sonra sıçanlar dekapite edilerek midele-ri çıkarıldı ve curvatura major boyunca açılarak mide mukozası pıhtıdan temizlendikten sonra nekroze olmuş mukoza alanlarından ışık mikroskopik incelemeler için materyal alındı. Mukoza kesitlerinde kanama ve erozyonlar skorlandırılarak değerlendirildi. Beşyüz ve 250 Ü/kg fraxiparine uygulanan gruplar ile kontrol grubu arasında histolojik olarak farklılık görülmedi. 100 Ü/kg dozda fraxiparine, kanamayı azalttı ama mukozanın üst yarımındaki erozyon kontrol grubundakine benzer görünümdeydi. Seksen ve 50 Ü/kg dozlarda fraxiparine uygulanan gruplarda mukozal erozyon alanının minimal düzeyde ve kanamanın hiç olmadığı gözlemlendi. Çalışmamızda düşük doz fraxiparine'in, histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre sters ülseri profilaksisinde etkili olduğu ve 80 ile 50 Ü/kg fraxiparine'in uygun doz olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: **Stres ülseri, fraxiparine, soğuk-immobilizasyon**

SUMMARY: In recent years, it has been reported that thrombus formation plays an important role in the development of stress ulcer. In our study, the effect of fraxiparine, which is a low molecular weight heparin (LMWH), on stress ulcer, induced by cold-immobilization stress in rats, was investigated histologically. Before stress, five different doses of fraxiparine (500, 250, 100, 80, 50 U/kg) were injected subcutaneously. One and a half hours after the injections, rats were housed in wire cages for five hours at 7-9 °C temperature. After the stress period, rats were decapitated, their stomachs were taken out and opened along the greater curvature. The mucosa was cleaned of clots and material was obtained from necrosed mucosal areas for light microscopical investigation. Bleeding and erosions in the mucosal sections were scored for evaluation. There was no difference histologically between the 500 and 250 U/kg fraxiparine applied groups and the control group. One hundred U/kg fraxiparine decreased the bleeding, but erosions were similar to those of the control group. The mucosal erosion areas were minimum, and there was no bleeding in the 80 and 50 U/kg fraxiparine applied groups. In conclusion low dose fraxiparine, that is 80 and 50 U/kg fraxiparine, is effective in the prophylaxis of stress ulcer, according to the histopathological evaluation results.

Key words: **Stress ulcer, fraxiparine, cold-immobilization**

STRES ülseri, stres yapan etkenlere bağlı olarak gelişen akut gastrik mukosal hasarları ifade etmek için kullanılan bir terimdir (1). Stres ülserine bağlı ciddi kanamalar, cerrahi operasyonlardan sonra, termal travma yada her türlü ciddi hastalığı olanlarda ortaya çıkabilir (2). Stres ülseri, akut gastrik vasküler konstriksiyon ile başlayan bir seri olaylar sonucunda gelişmektedir.

Bunu mide duvarının iskemisi takip eder (3,4). Gastrik mukozal iskemiye de mukozal bariyer ve mukozal hücrelerin hasarı izler (5,6). Stres ülseri varlığında gastrik mukozadan alınan bir parça histolojik olarak incelendiğinde, yüzeysel hücrelerde lokal bir alanda hücreyel nekroz görülür ve genellikle dökülmüş hücrelerden oluşan küçük alanlar mevcuttur. Bunlarla ilişkili olarak vasküler konjesyon, bazen lamina propriaya kan ekstravazasyonu, akut inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve

ödem vardır. Bu değişiklikler genellikle yüzeyle, mukozanın daha derin tabakalarına inmez. Klinik olarak geniş erozyonlar içeren mukozal hasar söz konusu olduğunda ciddi hemoraji komplikasyonları görülür (7). Margaretten ve McKay (8), stres ülserli hastaların mukoza ve submukozasında mikrotrombusların birikmesi nedeniyle akut stres ülserinin trombotik etyolojiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Stres ülseri gelişiminde antikoagülanların etkisi ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (1,6,9-12). Bazı çalışmalarda, heparinin stres ülseri gelişimini önlediği ileri sürülmektedir (1,6,9,10). Heparin çeşitli büyüklükteki polisakkaritlerin karışımından ibarettir. Günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olan klasik heparin (UFH), yüksek ve düşük moleküler ağırlıklı fraksiyonların karışımından oluşmuştur. Bu karışımı oluşturan elemanların biyolojik etkinlikleri farklı olduğu için klinik uygulamalarda çoğunlukla karışıklıklara neden olmaktadır (13,14). Heparinlerin en önemli komplikasyonu vücutta çeşitli yerlerde kanama meydana getirmesidir (13,15,16). Molekül ağırlığı 8000 daltonun altında olan LMWH'lerin, eşit antikoagülan etkinlikte standart heparinden daha az kanama oluşturduğu gözlenmiştir (17,18,19).

Bizim çalışmamızın amacı, bir LMWH olan fraxiparine'in stres ülseri profilaksisindeki etkisini histolojik olarak incelemek ve etkin dozu saptamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada 200-250 gr ağırlığında 54 adet Wistar Albino türü dişi 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 büyüklüklerine göre hazırlanmış tel kafesler içinde 7-9°C soğuk odada 5 saat bekletildiler.

Fraxiparine enjeksiyonu, gruplarda belirtilen dozlarda 5ml/kg serum fizyolojik içinde derialtı enjekte edildi.

Deney Grupları

1. Grup: 5ml/kg serum fizyolojik enjekte edildi (kontrol grubu) (n= 9).
2. Grup: 500 Ü/kg fraxiparine enjekte edildi (n=9).

3. Grup: 250 Ü/kg fraxiparine enjekte edildi (n=9)
4. Grup: 100 Ü/kg fraxiparine enjekte edildi (n=9)
5. Grup: 80 Ü/kg fraxiparine enjekte edildi (n=9)
6. Grup: 50 Ü/kg fraxiparine enjekte edildi (n=9)

Tüm gruplara enjeksiyondan 1.5 saat sonra, 5 saat süreyle soğuk-immobilizasyon stresi uygulandı. Stres süresinin bitiminde sıçanlar dekapite edilerek mideleri çıkarıldı ve curvatura major boyunca açılarak mide mukozası phtıdan temizlendikten sonra nekroze olmuş mukoza alanlarından ışık mikroskopik incelemeler için materyal alındı (çalışılan tüm sıçanların mide mukozalarından materyel alındı ve incelendi). Doku takibi işleminden sonra alınan kesitler. Hematoksilen-Eosin (H&E) ile boyandı. Mukoza kesitlerinde ışık mikroskopik inceleme sonucunda kanama ve nekrozların bulunuş derecelerine göre ve herbir parametre için ayrı olmak üzere değerlendirme yapıldı ve parametrelerin bulunuş dereceleri skorlandırıldı.

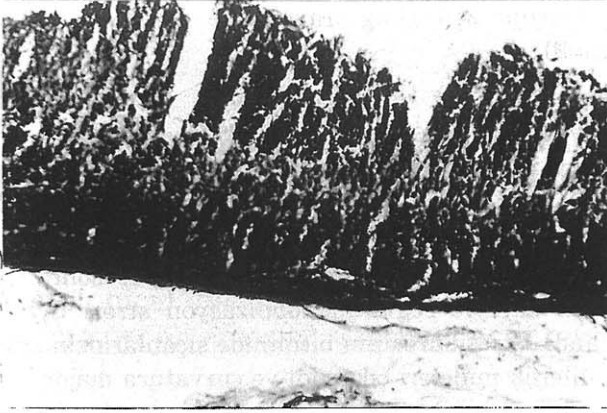
O: Kanama ve erozyon yok

- 1: Minimal derecede kanama ve erozyon var (incelenen alanların %10-30'unda kanama ve erozyon görüldü).
- 2: Orta düzeyde kanama ve erozyon var (incelenen alanların %40-60'ında kanama ve erozyon görüldü).
- 3: İleri derecede kanama ve erozyon var (incelenen alanların %60'ından fazlasında kanama ve erozyon görüldü).

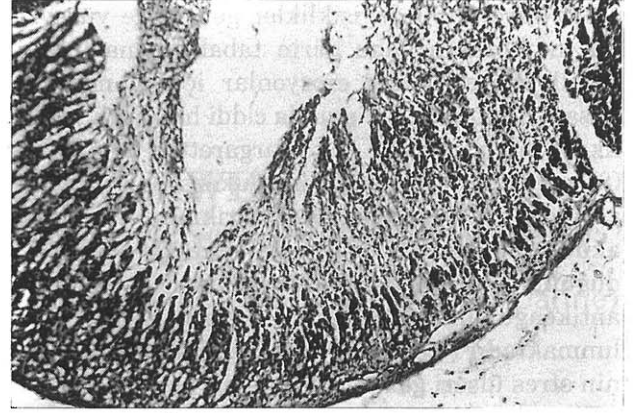
Elde edilen sonuçlar, bilgisayar istatistik paket programı kullanılarak (Systat 3.0 ve Minitab) değerlendirildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney U testiyle yapıldı. Sonuçlar, ortalama±ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir.

BULGULAR

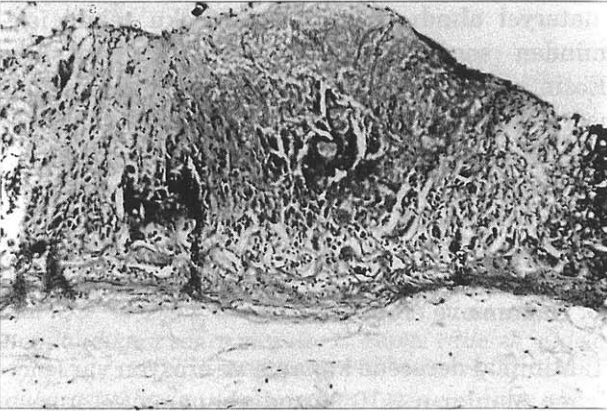
Midenin ışık mikroskopik histolojik yapısı, kontrol ve deney gruplarında karşılaştırılarak incelendi. Kontrol grubu sıçanların midelerinde, yüzey epitelinin kaybı ile birlikte mide bezlerinin üst yarımalarında erozyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve kanama gözlemlendi. Muskularis mukoza ve altındaki tabakalar normal görünümdeydi (Şekil 1).



Resim 1. Soğuk-immobilizasyon stresi uygulanan sıçanlarda mide mukozasının ışık mikroskopik görünümü (H&E x128)



Resim 2. 500 Ü/kg fraxiparine ötedavisinden sonra soğuk-immobilizasyon stresi uygulanan sıçanlarda mide mukozasının görünümü (H&E x128).



Resim 3. 50025 250 Ü/kg fraxiparine ötedavisinden sonra soğuk-immobilizasyon stresi uygulanan sıçanlarda mide mukozasının görünümü (H&E x128).

500 ve 250 Ü/kg fraxiparine uygulanan gruplar ile kontrol grubu arasında histolojik olarak farklılık görülmedi (Şekil 2,3). Bu grupların erozyon ve kanama skorları ile kontrol grubununkiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($P>0.05$) (Tablo 1). 100 Ü/kg fraxiparine enjekte edilen gruptaki sıçanların midelerinde, mukozanın üst yarımındaki erozyonun aynı olduğu, ancak kanamanın azaldığı veya olmadığı belirlen-

di (Şekil 4). Bu grubun erozyon skorunda kontrol grubununki ile fark gözlenmezken ($p>0.05$), kanama skorunda anlamlı bir fark vardı ($P<0.001$) (Tablo 1). 80 Ü/kg ve 50 Ü/kg dozlarda fraxiparine uygulanan gruplarda mukozal erozyon alanının minimale indiği ve kanamanın hiç olmadığı gözlemlendi (Şekil 5,6). Erozyon ve kanama skorları kontrol grubununkilere göre anlamlı düzeyde azalmıştı ($P<0.001$) (Tablo 1).

Histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre, düşük doz fraksiparine'in stres ülseri oluşumunu önlemesi yönünden etkin olduğu, 80 ve 50 Ü/kg fraxiparine'in uygun doz olduğu sonucuna varıldı.

TARTIŞMA

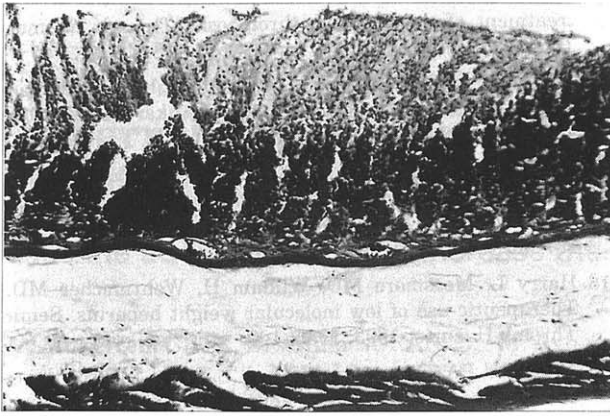
Çalışmamızda kontrol grubu sıçanların midelelerinde yüzey epitelinin kaybı ile birlikte mide bezlerinin üst yarımalarında erozyon, hücre infiltrasyonu ve kanama gözlememiz, muskularis mukoza ve altındaki tabakaların normal görünümde olması, uyguladığımız stres modelinin gastrik mukozal hasar oluşumuna neden olduğunu göstermektedir.

Tablo 1. Sıçanlarda stres ülseri profilaksisine fraxiparine'in etkisinin ışık mikroskopik olarak değerlendirilmesi

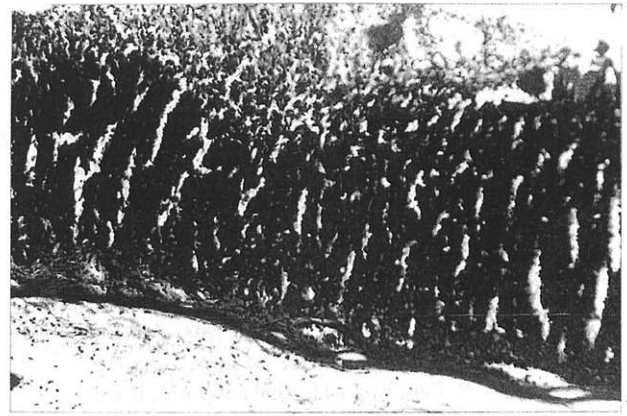
Gruplar	n	Erozyon skoru	Kanama skoru
Kontrol (%0.9 NaCl)	9	2.8 ± 0.4	2.6 ± 0.5
Fraxiparine (500 Ü/kg)	9	2.7 ± 0.5	2.6 ± 0.5
Fraxiparine (250 Ü/kg)	9	2.6 ± 0.5	2.3 ± 0.5
Fraxiparine (100 Ü/kg)	9	2.4 ± 0.5	0.6 ± 0.5*
Fraxiparine (80 Ü/kg)	9	0.4 ± 0.5*	0.1 ± 0.3*
Fraxiparine (50 Ü/kg)	9	0.3 ± 0.5*	0

*: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlılık düzeyleri

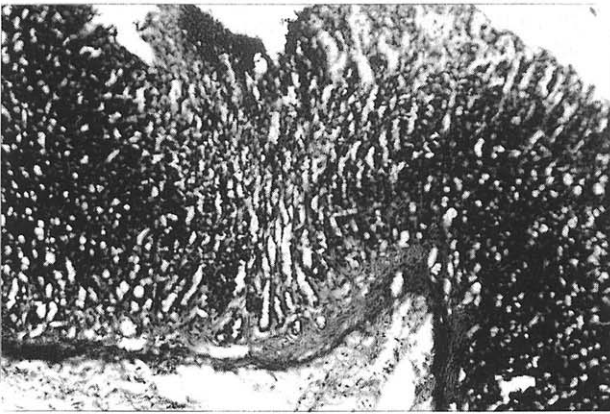
*: $P<0.001$



Resim 4. 100 Ü/kg fraxiparine öntedavisinden sonra soğuk-immobilizasyon stresi uygulanan sıçanlarda mide mukozasının görünümü (H&E x128).



Resim 5. 80 Ü/kg fraxiparine öntedavisinden sonra soğuk-immobilizasyon stresi uygulanan sıçanlarda mide mukozasının görünümü (H&E x128).



Resim 6. 50 Ü/kg fraxiparine öntedavisinden sonra soğuk-immobilizasyon stresi uygulanan sıçanlarda mide mukozasının görünümü (H&E x128).

Stres nedenli mukozal hasar ve kanamanın mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bilgiler stres ülser patogenezinin multifaktöriyel olduğunu ileri sürmektedir (20). Pek çok araştırmacı stres ülseri oluşumunda gastrik mukozal iskeminin önemli rol oynadığını ve buna trombus oluşumunun neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (1,8-12). Heparin stres ülser gelişiminin başlangıç fazındaki trombus oluşumuna engel olarak stres ülser oluşumuna engel olmaktadır (1). Heparinin en önemli riski, trombus oluşumunu önlerken ka-

namayı arttırmasıdır. LMWH ve klasik heparinin venöz trombus oluşumu üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, LMWH'lerin klasik heparine göre %70 daha az kanama riski taşıdığı görülmüştür (21,22). Çalışmamızda kullandığımız LMWH olan fraxiparinin 500 ve 250 Ü/kg dozları mukozal hasarı önleyemedi. 100 Ü/kg dozdaki fraxiparine ise mukozal hasarı (erozyonları) önlemezken kanamayı önemli derecede azalttı. 80 ve 50 Ü/kg dozlarda ise erozyonun minimale indiği, kanamanın ise tamamen ortadan kalktığı gözlemlendi. Bulgularımız, düşük doz klasik heparinin stres ülser gelişimini önlediğini ileri süren yayınlarla uyumludur (1,6,9,10). Klasik heparin ülser gelişimini önlediği halde, pıhtılaşma zamanında gözlenen uzama kanama komplikasyonunun ortadan kalkmadığını göstermektedir (1). 80 ve 50 Ü/kg dozlarda fraxiparine'in mukozal hasarı önlerken, kanamaya neden olmaması stres ülseri profilaksisinde düşük doz fraxiparine'in önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Fraxiparine'in trombus oluşumuna engel olarak mukozal hasarı önlemesi, aynı zamanda kanamaya neden olmamasının, düşük moleküler ağırlıklı heparinlerin yüksek derecede anti Xa aktivitesine, düşük derecede antitrombin etkisine ve trombosit agregasyonunu inhibe edici etkisine sahip olmasına bağlı olduğu

KAYNAKLAR

1. Kodama Y, Kumashiro R, Gain T, Matsumoto T. The effect of heparin on stress ulcer formation in rats. Am Surg 1983; 49:506-510.
2. Stremple JF. Stress ulceration: revisited. Surg Rounds 1979; 2:40-49.
3. Jama RH, Perlman M, Matsumoto T. Incidence of stress ulcer formation associated with steroid therapy in various shock states. Am J Surg 1975; 130:328-331.
4. Matsumoto T, Wolferth CC, Hayes MF. Surgical manage-

ment of diffuse hemorrhage from the gastric mucosa. Am J Surg 1971; 121:129-133.

5. Goldman H, Rosoff CB. Pathogenesis of acute gastric stress ulcers. Am J Pathol 1968; 52:227-244.
6. Bryan-Brown CW, Adler DC. Low-dose heparin and stress ulceration. Lancet 1974; 2:1028.
7. Kirsner JB, Winans CS. Gastroenterology, Endocrinology and Metabolism. in: Sodeman WA, Sodeman TM, Editors. Pathologic Physiology. Mechanisms of Disease. Chapter 25. The Stomach. 6th ed. Philadelphia. Saunders 1979; 800-820.

8. Margaretten W, McKey DG. Thrombotic ulceration of gastrointestinal tract. *Arch Intern Med* 1971; 127:250-253.
9. Sharnoff JG, DeBlasio G, Rosenberg M, DeBlasio M. 'Stress' ulcers and heparin prophylaxis. *Br Med J* 1972; 1: 444.
10. 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; 49:417-422.
11. 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; 49:423-427.
12. 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.
13. Scully MF. The use of automated analyzer in the evaluation of antithrombin III and heparin. *Semin Thromb Haemost* 1983; 9:305-312.
14. 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: 214-218.
15. 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; 54:813-817.
16. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt II, İkinci Baskı, Nüve Matbaası, Ankara 1982; 1022-1041.
17. 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; 15:324-330.
18. Harry L, Messmore MD, William H, Wehrmacher MD. Therapeutic use of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Haemost* 1993; 19:97-100.
19. 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; 28:401-409.
20. Cho CH, Koo MWL, Garg GP, Ogle CW. Stress-induced gastric ulceration: its aetiology and clinical implications. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:257-262.
21. Green D, Lee MY, Lim AC. Preventio of thromboembolism after spinal cord injury using low molecular weight heparin. *Ann Intern Med* 1990; 113:571-574.
22. 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. (Abst) *Thromb Haemost* 1991; 65(Suppl): 753.