Uludağ Üniv Tıp Fak Derg 1-2-3: 23-27, 1995

Aterosklerotik Hastalarda Fraxiparine Tedavisinin Trombosit Agregasyonuna Etkisi

Naciye İşbil*, Behzat Noyan*, Ali Aydınlar, Dilek Yeşilbursa***, Kasım Özlük****, Nedim Çobanoğlu*****

ÖZET. *Çalışmamızda, bir düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) olan fraxiparine'in aterosklerotik hastalarda trombosit agregasyonu üzerine etkisi incelendi. Deney grubunu oluşturan hastalara fraxiparine (150 I.Ü/kg), tek doz ve yedi gün tekrarlayan dozlar şeklinde subkutan olarak uygulandı. Kontrol ve deney gruplarında trombosit agregasyonları incelendi. Aterosklerozlu hasta grubunun trombosit agregasyonunda, kontrol grubuna göre anlamlı bir artış vardı. Hasta grubuna fraxiparine'in tek doz ve yedi gün uygulanması sonucunda, aterosklerotik hastalarda gözlenen artmış trombosit agregasyonunda azalma gözlendi.*

Anahtar Kelimeler .Ateroskleroz .trombosit agregasyonu .fraxiparine.

The Effect of Fraxiparine Treatment on Platelet Aggregation in Atherosclerotic Patients

SUMMARY. *In our study, the effect of fraxiparine -a low molecular weight heparin- on platelet aggregation in atherosclerotic patients was investigated. Fraxiparine was administered to the experiment group single dose and for a week subcutaneously. Platelet aggregation was examined in both groups. Platelet aggregation increased significantly in atherosclerotic patients compared to the control group. After administration of fraxiparine single dose and once a daily for seven days, the increased platelet aggregation was decreased in atherosclerotic patients.*

Key Words .Atherosclerosis .platelet aggregation .fraxiparine.

Ateroskleroz, çeşitli organlara kan akışının bozulmasına yol açan bir hastalık sürecidir. Miyokard infarktüsü ve serebral yetersizlikler de dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların çoğunun altında yatan temel nedendir. Hastalığın patogenezi ve klinik seyri yaş, genetik ve diğer faktörler (hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içme, diabet, şişmanlık, stres, fiziksel aktivite noksanlığı) ile yakından ilgilidir[1].

Aterosklerozlu hastalarda hemostatik parametrelerde değişiklikler gözlenmiştir. Koagülasyon faktörlerinde ve aktivitelerinde artma, doğal inhibitörlerinde azalma, fibrinolitik sistem aktivitesinde azalma, trombositlerin biyokimyasında ve fonksiyonlarında değişiklikler, endotel hücre fonksiyonlarında azalma, monosit-makrofaj sisteminde değişiklikler, düz kas hücrelerinin intimaya migrasyonu ve hipertrofisi ile lipid metabolizmasında değişiklikler gözlenmiştir. Benzer bulgular aterosklerozun deneysel hayvan modellerinde de bulunmuştur[2].

Bazı araştırmacılar aterosklerozda, geçici iskemik ataklar ve kardiyovasküler hastalıklarda farklı trombosit şekilleri gözlemişlerdir[3-6]. Aterosklerozda subendotelyuma trombosit adezyonunun arttığı ve agregan ajanlara trombositlerin hipersensitif olduğu bilinmektedir. Aynı şekilde, trombositlerin içeriklerini sekrete etme kapasiteleri de yükselmektedir; ADP, trombosit faktör 4 (PF4), fibrinojen, antiplazmin, prostaglandinler, tromboksan, serotonin, büyüme faktörü ve kalsiyum sekrete olmaktadır. Bu maddelerin sekresyonunun artması, ateroskleroz gelişimi için risk faktörüdür[2].

Tedaviye yönelik araştırma ve geliştirme çalışmaları aterosklerozun nedenleri üzerinde odaklanmıştır. Bu nedenle antitrombotik, antitrombositer veya lipid düzeyini düşürücü tedavi yaklaşımları kullanılmış ve halen geliştirilmektedir[7].

* Arş. Grv. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Fizyoloji ABD.
** Yrd. Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji ABD.
*** Arş. Grv. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji ABD.
**** Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Fizyoloji ABD.
***** Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji ABD.

Geliş Tarihi: 01.05.1995
Kabul Tarihi: 29.11.1995

Standart heparin tedavisinin, aterosklerozunda dahil olduğu bazı kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir[2,8-11]. Heparinin çeşitli komplikasyonları olması nedeniyle düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) fraksiyonları elde edilmiştir. LMW heparinler daha uzun plazma yarılanma ömrüne sahiptir, günde bir defa ve laboratuvar testlerine gerek kalmadan kullanılabilirler. Deney hayvanlarında LMW heparinlerin eşit bir antitrombotik etki için, standart heparinden daha düşük kanama oluşturduğu gözlenmiştir[12-14]. LMW heparinler antikoagülan etkilerinin daha düşük olmasına rağmen, normal anti-Xa aktivitesine ve antitrombosit etkisine sahiptir[2,15]. Ayrıca PF4 ve diğer plazma proteinleriyle nötralizasyona daha az sensitiftirler[16]. Böylece endotel hücre yüzeyinde yoğunlaşarak trombosit adezyonunu ve buna bağlı olarak agregasyon ve sekresyonunu azaltırlar[9].

Çalışmamızın amacı, aterosklerozlu hastalarda trombosit agregasyonunda meydana gelen değişikliği saptamak ve bu değişikliğin üzerine, bir LMW heparin olan fraxiparine'in etkisi olup olmadığını araştırmaktı.

Gereç ve Yöntemler

Kontrol grubu: Bu grubu 30-40 yaşları arasında hematolojik ve biyokimyasal bulguları normal, sigara içmeyen, aktif, kilolu olmayan 12 sağlıklı erkek oluşturdu.

Deney grubu: Bu grubu U.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğine başvuran koroner anjiyografileri yapılmış ve aterosklerotik koroner arter hastalığı teşhisi konulan 40-60 yaşları arasında 12 erkek gönüllü hasta oluşturdu.

Ateroskleroz tanısı konmuş 12 kişiye bir hafta süreyle fraxiparine tedavisi (subkutan) uygulandı (150 Ü/kg). Fraxiparine uygulamadan hemen önce, fraxiparine uygulandıktan 2 saat sonra ve bir haftalık fraxiparine tedavisinden sonra kan alınarak trombosit agregasyonu incelendi. Kontrol grubu olarak seçilen 12 sağlıklı kişiden kan alınarak trombosit agregasyonları çizdirildi. Trombosit agregasyonu tüm olgularda Born'un optik dansite metodu[17] ile Payton agregometresi (800 B) kullanılarak çizdirildi. İn vitro trombosit agregasyonunu sağlayıcı ajan olarak ADP (Stago); 1-0.5-0.25 μg/ml'lik konsantrasyonda hazırlanarak kullanıldı. Deney sonuçlarının sağlıklı olabilmesi amacıyla tüm deneklere, testten en az 12 saat öncesinden itibaren sigara içmemeleri, 10 gün öncesinden itibaren antiagregan ilaç kullanmamaları, test sabahı aç gelmeleri önerildi.

Alınan kan 1/10 oranında % 3.8'lik sodyum sitrat ile antikoagülanlandı. 5 dakika 1500 devirde santrifüj edildi. Elde edilen trombositten zengin plazma (PRP) plastik bir tüpe alındı. Kalan kan 15 dakika 3000 devirde santrifüj edildi ve trombositten fakir plazma elde edildi (PPP). PRP ve PPP örneklerinin agregasyon cihazında standardizasyonları yapıldıktan sonra PRP'nin 0.5 μg/ml'lik ADP'ye cevabı gözlendi. Agregasyon oluşuyorsa 0.25, disagregasyon oluşuyorsa 1 μg/ml'lik ADP solüsyonları ile deney tekrar edildi. Deney sonuçları % maksimum amplitüd olarak değerlendirildi.

Ayrıca, grupların 0.5 μg/ml ADP ile agregasyon olup olmamasına göre istatistiksel olarak karşılaştırılması bağımsız gruplar olmaları nedeniyle, bağımsız gruplarda ki kare testi ile yapıldı.

Bulgular

Aterosklerozlu hastalarda trombosit agregasyonundaki değişimleri araştırmak amacıyla, aterosklerozlu grupta fraxiparine uygulanmadan önce, değişik konsantrasyonlardaki ADP'ye alınan cevap (agregasyon ve disagregasyon) ile kontrol grubunun aynı konsantrasyonlara olan cevabı karşılaştırmalı olarak incelendi.

Aterosklerozlu hastalarda fraxiparine tedavisinin trombosit agregasyonu üzerine etkisini incelemek amacıyla fraxiparine tedavisi uygulanmadan önce, değişik konsantrasyonlardaki ADP'ye alınan cevap ile fraxiparine uygulandıktan 2 saat ve 7 gün sonra aynı ADP konsantrasyonlarına alınan cevaplar karşılaştırmalı olarak incelendi.

Kontrol grubunda 0.5 μg/ml'lik ADP ile 10 kişide disagregasyon oluştu (10/12, % 83.3). Bu kişilerde deney 1 μg/ml'lik ADP ile tekrar edildiğinde 5 tanesinde yine disagregasyon (5/10, % 50), 5 tanesinde agregasyon (5/10, % 50) gözlendi. 0.5 μg/ml'lik ADP ile agregasyon cevabı alınan 2 kişide (2/10, % 20) deney 0.25 μg/ml'lik ADP ile tekrarlandı ve her ikisinde de disagregasyon oluştu (Tablo: I).

Tablo: I- Kontrol grubunda 1 μg/ml, 0.5 μg/ml, 0.25 μg/ml ADP solüsyonları ile çizdirilen trombosit agregasyon eğrilerinin % maksimum amplitüd değerleri

Olgu No.	Maksimal Amplitüd (%)		
	1 μg/ml	0.5 μg/ml	0.25 μg/ml
1	–	76	disagregasyon
2	–	60	disagregasyon
3	62	disagregasyon	–
4	57	disagregasyon	–
5	52	disagregasyon	–
6	82	disagregasyon	–
7	87	disagregasyon	–
8	disagregasyon	disagregasyon	–
9	disagregasyon	disagregasyon	–
10	disagregasyon	disagregasyon	–
11	disagregasyon	disagregasyon	–
12	disagregasyon	disagregasyon	–

Aterosklerozlu grupta 0.5 µg/ml'lik ADP ile 4 hastada disagregasyon oluştu (4/12 % 33.3). Bu hastalarda deney 1 µg/ml'lik ADP ile tekrarlandığında 3 kişide agregasyon gözlendi (3/4, % 75). 0.5 µg/ml'lik ADP ile agregasyon cevabı alınan 8 hastada (8/12, % 66.6) deney 0.25 µg/ml'lik ADP ile tekrarlandı ve 3 kişide agregasyon gözlendi (3/8, % 37.5) (Tablo: II).

Tablo: II- Aterosklerozlu hasta grubunda 1 µg/ml, 0.5 µg/ml, 0.25 µg/ml ADP solüsyonları ile çizdirilen trombosit agregasyon eğrilerinin % maksimum amplitüd değerleri

Olgu No.	Maksimum Amplitüd (%)		
	1 µg/ml	0.5 µg/ml	0.25 µg/ml
1	–	65	45
2	–	63	disagregasyon
3	–	47	disagregasyon
4	–	100	81
5	–	60	disagregasyon
6	–	40	disagregasyon
7	–	100	47
8	–	98	disagregasyon
9	61	disagregasyon	–
10	58	disagregasyon	–
11	53	disagregasyon	–
12	disagregasyon	disagregasyon	–

Aterosklerozlu hastalarda tek doz fraxiparine enjeksiyonundan 2 saat sonra, 0.5 µg/ml'lik ADP ile 10 hastada disagregasyon oluştu (10/12, % 83.3). Bu hastalarda deney 1 µg/ml'lik ADP ile tekrar edildiğinde 7 kişide agregasyon gözlendi (7/10, % 70). 0.5 µg/ml'lik ADP ile agregasyon cevabı alınan 2 hastada (2/12, % 16.6) deney 0.25 µg/ml'lik ADP ile tekrarlandığında ikisinde de disagregasyon gözlendi (Tablo: III).

Aterosklerozlu hastalarda bir hafta süresince fraxiparine enjeksiyonundan sonra, 0.5 µg/ml'lik ADP ile 9 hastada disagregasyon oluştu (9/12, % 75). Bu hastalarda deney 1 µg/ml'lik ADP ile tekrar edildiğinde 8 kişide agregasyon gözlendi (8/9, % 88.8). 0.5 µg/ml'lik ADP ile agregasyon cevabı alınan üç hastada deney 0.25 µg/ml'lik ADP ile tekrarlandığında hepsinde disagregasyon oluştu (Tablo: IV).

Kontrol grubuyla aterosklerozlu hasta grubu arasında 0.5 µg/ml ADP'ye agregasyon cevabında farklılık, ki kare testi ile değerlendirildi. Kontrol grubunda 12 kişiden 2 tanesinde agregasyon varken, ateroskleroz grubunda ise 12 kişiden 8 tanesinde agregasyon vardı ($P < 0.05$). Aterosklerozlu grup ile aterosklerozlu ve tek doz fraxiparine uygulanan grup arasında agregasyon cevabı bakımından farklılığa bakıldığında, ateroskleroz grubunda 12 kişiden 8'inde agregasyon olduğu, fraxiparine grubunda ise 12 kişiden 2'sinde agregasyon olduğu görüldü ($P < 0.05$). Aterosklerozlu ve yedi gün fraxiparine uygulanan grupta 12 kişiden 3'ünde agregasyon vardı. Bu ateroskleroz grubundakinden az olmasına rağmen istatistiksel olarak farklı değildi ($P > 0.05$).

Tablo: III- Aterosklerozlu hastalara tek doz fraxiparine uyguladıktan 2 saat sonra, 1 µg/ml, 0.5 µg/ml, 0.25 µg/ml ADP solüsyonları ile çizdirilen trombosit agregasyon eğrilerinin % maksimum amplitüd değerleri

Olgu No.	Maksimum Amplitüd (%)		
	1 µg/ml	0.5 µg/ml	0.25 µg/ml
1	–	48	disagregasyon
2	42	disagregasyon	–
3	28	disagregasyon	–
4	47	disagregasyon	–
5	60	disagregasyon	–
6	50	disagregasyon	–
7	91	disagregasyon	–
8	–	57	disagregasyon
9	disagregasyon	disagregasyon	–
10	disagregasyon	disagregasyon	–
11	47	disagregasyon	–
12	disagregasyon	disagregasyon	–

Tablo: IV- Aterosklerozlu hastalara bir hafta süresince fraxiparine uygulandıktan sonra, 1 µg/ml, 0.5µg/ml, 0.25 µg/ml ADP solüsyonları ile çizdirilen trombosit agregasyon eğrilerinin % maksimum amplitüd değerleri

Olgu No.	Maksimum Amplitüd (%)		
	1 µg/ml	0.5 µg/ml	0.25 µg/ml
1	–	52	disagregasyon
2	–	34	disagregasyon
3	28	disagregasyon	–
4	41	disagregasyon	–
5	–	70	disagregasyon
6	33	disagregasyon	–
7	73	disagregasyon	–
8	69	disagregasyon	–
9	69	disagregasyon	–
10	disagregasyon	disagregasyon	–
11	50	disagregasyon	–
12	43	disagregasyon	–

Tartışma

Ateroskleroz ve koroner kalp hastalığında, vasküler hasarın başlaması ya da yayılması sırasında trombositlerin rolü üzerinde durulmaktadır. Trombosit hiperfonksiyonu bu tip hastalıklarda yapılan çeşitli çalışmalarla tanımlanmıştır[18-20]. Trombosit hiperaktivitesinin trombosit agregasyonuna sebep olabilmesi, vasküler hasara yol açabilmektedir[18].

Aterosklerozun ileri yaş hastalığı olmasına rağmen zaman içerisinde gelişen bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Deney grubu ile aynı yaş grubunda sağlıklı oldukları belirlenen kimselerde de belirli bir derecede aterosklerotik değişim olmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda kontrol grubumuz deney grubuna göre daha genç kişilerden seçilmiştir.

Bizim çalışmalarımızda aterosklerozlu hastalarda trombosit agregasyonunda gözlenen artış, bu hastaların trombositlerinin hiperaktif olduğunu ve agrege edici ajanlara karşı daha sensitif olduğunu göstermektedir. Trombositlerden sekrete edilen ADP, serotonin, beta tromboglobulin, PF4 gibi bazı maddeler de damar duvarını bozabilir[18]. Ateroskleroz oluşturulmuş güvercinlerde yapılan bir çalışmada, aterosklerozda trombosit aktivasyonunun önemli bir rolü olduğunu gösteren PF4 aktivitesinin arttığı gözlenmiştir[21]. Trombosit fonksiyonu baskılanan hayvanlarda ateroskleroz gelişimine direnç oluştuğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır[19,20].

Standart heparinin, aterosklerozun profilaksisinde ve tedavisinde yararlı olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır[4,9-11]. Heparinin bilinen etkileri; vasküler endotel yüzeyde ve kanda olmak üzere iki kategoriye ayrılabilir. Enjekte edilen heparin, endotel yüzeye lokalize ve konsantre edilir. Böylece damar duvarında endojen heparinin aktivitesinin fizyolojik fonksiyonlarını güçlendirebilir[9]. Aynı zamanda heparinin çeşitli komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir ve bunlardan birisi trombosit agregasyonunu arttırmasıdır[22-24]. Heparin ve farklı moleküler ağırlıktaki fraksiyonlarının, trombosit agregasyonu üzerinde farklı etkilerde olduğunu ileri süren araştırmalar bulunmaktadır[25-28].

Bizim çalışmamızda aterosklerozlu hastalara fraxiparine, hem tek doz hem de yedi gün süresince uygulanmıştır. Her iki uygulamada da fraxiparine'in trombosit agregasyonunu azaltıcı yönde etkisi olduğu gözlenmiştir. Bu bulgumuz, düşük moleküler ağırlıklı heparinlerin trombosit agregasyonu üzerinde inhibe edici etkiye sahip olduğunu ileri süren literatürlerle paraleldir[23,24,28].

Aterosklerozlu hastalarda standart heparin yerine fraxiparine kullanılması sonucunda, vasküler hasar için bir risk faktörü olan trombosit agregasyonunun azaltılacağı kanısındayız.

Arş. Grv. Dr. Naciye İŞBİL
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji ABD
Tel: 442 82 00 / 21147
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Weber PC: Atherosclerosis risk factor modification by n-3 fatty acids. Leaf A, Weber PC (eds): Atherosclerosis Reviews. New York: Raven Press, 1990, 21: 91-102.
2. Ulutin ON: Atherosclerosis and Hemostasis. Semin Thromb Hemost. 12(2): 156-174, 1986.
3. Ulutin ŞB, Aktulga A, Aktulga G et al: Observations on the effects of antiaggregating drugs on platelet function. Ulutin ON (ed): Platelets: Recent advances in basic research and clinical aspects. Excerpta Medica, Amsterdam, 1978, 282-291.
4. Walsh RT, Bauer RB, Barnhart MI: Platelet function in transient ischaemia and cerebrovascular disease: Effect of aspirin and contrast media. Ulutin ON (ed): Platelets: Recent advances in basic research and clinical aspects. Excerpta Medica, Amsterdam, 1975, 367-377.
5. Rebuck JV, Riddle JM, Johnson SA, et al: Contribution of electron-microscopy to the study of platelets. Henry Ford Hosp Med Bull. 8: 273-292, 1960.
6. Rebuck JW, Riddle JM, Brown MG, et al: Volumetric and ultrastructural studies of abnormal platelets. Johnson SA, Monto RV, Rebuck JV, Horn RJ (eds): Blood platelets. Little Brown, Boston, 1961, 533-552.
7. Vrints CJ, Roovers M, Bult H, Herman AG, Snoeck JP: Impaired cholinergic vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary arteris. Eur Heart J. 11: 205, 1990.
8. Biegholt M: Descriptive analysis of the European fraxiparine study. Thromb Hemost. 15(4): 409-413, 1989.
9. Engelberg H: Heparin and atherosclerosis. A view of old and recent findings. Am Heart J. 99(3): 359-369, 1980.
10. Hyslop S, Nucci G: Heparin, polycations and atherosclerosis. Thromb Hemost. 19(2): 89-98, 1993.
11. Theroux P, Ouimet H, Cans J, Latour JG, Joly P: Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. New Eng J Med. 319(17): 1105-1111, 1988.
12. Hirsh J: Overview of low molecular weight heparins and heparinoids: Basic and clinical aspects. Aust NZ J Med. 22: 487-495, 1992.
13. Breddin HK: Low molecular weight heparins and bleeding. Tromb Hemost. 15(4): 401-404, 1989.
14. Harenberg J, Stehle G, Augustin J, Zimmerman R: Comparative human pharmacology of low molecular weight heparins. Thromb Hemost. 15(4): 414-423, 1989.
15. Melandri G, Semprini F, Cervi V, Candiotti N: Comparison of efficacy of low molecular weight heparin (parnaparin) with that of unfractionated heparin in the presence of activated platelets in healthy subjects. Am J Cardiol. 72: 450-454, 1993.
16. Schoen P, Lindbout T, Fransen J, Hemker HC: Low molecular weight heparin-catalyzed inactivation of factor Xa and trombin by antitrombin III. Effect of platelet factor 4. Thromb Haemost. 66: 435-441, 1991.
17. Born GVR: Aggregation of blood platelets by adenosine and its reversal. Nature (London), 194: 927, 1962.
18. Mehta J, Mehta P: Role of blood platelets and prostaglandins in coronary artery disease. Am J Cardiol. 48: 366-370, 1981.
19. Friedman RJ, Stemerman MB, Wenz B, et al: The effect of thrombocytopenia on experimental atherosclerotic lesion formation in rabbits. J Clin Invest. 60: 1191-201, 1977.
20. Cohen P, McCombs HL: Platelets and atherogenesis. Part 2. Amelioration of cholesterol atherogenesis in rabbits with reduced platelet counts as a result of ^{32}p administration. J Athero Res. 8: 389-931, 1968.
21. Fuster V, Lewis JC, Kottke BA, Ruiz CE, Bowie EJW: Platelet factor 4-like activity in the initial stages of

atherosclerosis in pigeons. Thromb Res. 10: 169-172, 1977.

22. Cola C, Ansell I: Heparin-induced thrombocytopenia and arterial thrombosis. Alternative therapies. Am Heart J. 119(2): 368-374, 1990.
23. Heinrich D, Görg T, Schultz M: Effects of unfractionated and fractionate heparin on platelet function. Haemostasis. 18 suppl. 3: 48-54, 1988.
24. Çizmeci G, Aytiş Ş, Ulutin ON: The effect of low molecular weight (LMW) and high molecular weight (HMW) heparin fractions on platelet functions. Ulutin ON, Vinazzer (eds): Thrombosis and Hemorrhagic Disease. Gözlem Printing and Publishing Co., İstanbul, 1986, 118-124.
25. İşbil N, Noyan B, Özlük K, Ulutin ON: Heparin ve düşük moleküler ağırlıklı heparin fraksiyonlarının trombosit agregasyonuna etkileri. U.Ü. Tıp Fak. Dergisi. 17(1): 27-35, 1990.
26. Brace LD, Fareed J: Heparin induced platelet aggregation: Dose response relationships for a low molecular weight heparin derivative (PK 10169) and its subfractions. Tromb Res. 42: 769-782, 1986.
27. Westwick J, Scully MF, Poll C, Kakkar VV: Comparison of the effects of low molecular weight heparin and unfractionated heparin on activation of human platelets in vitro. Thromb Res. 42: 435-447, 1986.
28. Barradas MA, Michailidis DP: Comparison of the platetet pro-aggregatory effect of conventional unfractionated heparins and a low molecular weight heparin fraction (CY 222). Br J Haematol. 67(4): 451-457, 1987.