

Venöz Tromboz Oluşturulan Tavşanlarda Heparin ve Heparin Fraksiyonlarının Antitrombotik Etkilerinin Karşılaştırılması

Kasım ÖZLÜK*
Behzat NOYAN**
Orhan N. ULUTİN***
Naciye İŞBİL**

ÖZET

Bu çalışmada modifie Wessler staz tromboz modeli kullanılarak tavşanlarda trombus oluşturuldu. Hayvanlara trombojenik ajan olarak tavşan beyin tromboplastini enjekte edildi. Proflaktik olarak hayvanlara farklı dozlarda çeşitli heparin fraksiyonları derialtı enjekte edildi ve bu maddelerin koruyucu etkileri birbirleriyle karşılaştırıldı. Sonuçta CY 216 kodlu düşük moleküler ağırlıklı heparin fraksiyonunun tam anlamıyla pıhtı oluşumunu önlediği gözlemlendi. Ayrıca pıhtılaşma zamanı normal sınırlar içerisindeydi.

SUMMARY

A Comparison of Antithrombotic Effects of Heparin and Heparin Fraktions in Formed Venous Thrombosis Rabbits

In this study, thrombus was formed in rabbits by using the modified Wessler statis thrombosis model. Rabbit brain thromboplastin was injected as the thrombogenic agent. Several heparin fractions was injected S.C. prophylactically in different doses and their protective actions compared. As a conclusion, the CY 216 coded low molecular weight heparin fraction was found to prevent clot formation completely; Furthermore the clotting time was in normal limits.

-
- * Yrd. Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
** Araş. Gör.; U.Ü. Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
*** Prof. Dr.; İstanbul Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bugün klinikte kullanılan en önemli antikoagülanlardan biri hiç şüphesiz heparindir. Heparin sığırların akciğerlerinden ve domuz ince barsak mukozasından elde edilir veya heparinoidler şeklinde sentez edilir¹⁻².

Heparin bir antikoagülan olarak yaklaşık 40-45 yıldan beri özellikle venöz trombozun standart tedavisinde kullanılmaktadır¹⁻³. Heparin yakın bir zamana kadar yüksek dozda intermittent bir şekilde intravenöz olarak kullanılıyordu²⁻⁴. Venöz trombolizm olgularında artık 8-12 saatte bir 5.000 ünite dozunda cilt altına enjekte edilmek suretiyle kullanılmaktadır⁴⁻⁵. Yine son zamanlarda postoperatif venöz tromboembolizme karşı intravenöz olarak ameliyattan sonra 1 ünite/kg/saat hızında kullanılmaktadır².

Heparinin en önemli komplikasyonu vücutta çeşitli yerlerde kanama meydana getirmesidir¹⁻²⁻⁴⁻⁶. Özellikle yaşlılar daha yüksek kanama riskine sahip görünmektedirler¹⁻²⁻⁷. Yine Heparinin uzun süre kullanıldığında seyrek de olsa trombositopeniye ve trombosit agregasyonuna neden olduğu da gösterilmiştir²⁻⁴⁻⁸⁻⁹. Bunların yanısıra birçok diğer daha az önemli komplikasyonları da gözlenmiştir.

Heparin moleküler ağırlığı 3000 ile 40 000 dalton arasında olan⁸⁻¹⁰ yüksek derecede asidik, polisakkarit niteliğinde bir maddedir³⁻⁴. Yapısında farklı zincir uzunluğuna sahip polisakkarit birimleri bulunmaktadır⁴⁻⁷⁻¹¹. Heparin çeşitli büyüklükteki polisakkaritlerin karışımından ibarettir. Bu karışımı oluşturan öğelerin antikoagülan etkinlikleri de farklılık gösterir. Bu nedenle heparinin etkinliği biyolojik ünite olarak belirlenir⁴. Klinikte uygulamada ise çoğunlukla karışıklıklara neden olmaktadır.

Bu nedenle son zamanlarda daha kontrollü ve heparinin yan etkileri bulunmayan antikoagülanların araştırılmasına başlanmıştır. Bugün için heparinin değişik molekül büyüklüğündeki fraksiyonlarının etkileri araştırılmakta ve olumlu sonuçlar alınmaktadır.

Molekül büyüklüğü 8000 daltonun altında olan heparin fraksiyonları ve fragmanları, düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) olarak kabul edilmektedir¹². Molekül büyüklüğü 8.000 daltonun üzerinde olan fraksiyonlar ise büyük moleküler ağırlıklı heparin (HMWH) olarak kabul edilmektedir.

Biz çalışmamızda, daha önceki deneylerimizde geliştirdiğimiz modifiye Wessler staz tromboz modelini kullanarak¹³⁻¹⁴ tavşanlarda normal heparin (liquemine) ve molekül büyüklüğü 4.000 dalton olan CY 216 kodlu LMWH, molekül büyüklüğü 2500 olan CY 222 kodlu LMWH ve molekül büyüklüğü 19.500 olan CY 219 kodlu HMWH in antitrombotik etkilerini karşılaştırmaya çalıştık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Deneylerimizde 2-4 kg ağırlığında erkek ve dişi erişkin Yeni Zelanda tavşanları kullanıldı. Hayvanlar 30 mg/kg pentotal ile anestezi edildi. Sağ ve sol vena jugularis externa ve vena facialisleri çevre dokulardan temizlendi ve vücutta insitu olarak korundu. Bir tarafın izole vena jugularis ve dalları trombus modeli için kullanılırken diğer tarafın damarlarından kan örnekleri alındı.

Trombojenik ajan olarak 1/5 konsantrasyonunda hazırlanan tavşan beyin tromboplastininden 3 ml/kg olacak şekilde kullanıldı¹⁵.

Bütün deney gruplarında önce bir tarafın izole jugular veninin bir dalından kan örnekleri alındı. Daha sonra diğer tarafın kulak veninden beyin tromboplastini enjekte ederken Vena jugularis'in alt ucu bağlanıp 30 dakika beklendi. Tekrar, kan aldığımız Vena jugularis'in diğer dalından kan alındı. Stazlı jugular venin üst uçları bağlanarak damar segmenti kesilip dışarı çıkarıldı. Segment yanılarak içerindeki pıhtı daha önceki çalışmamızda¹⁴ açıkça belirtildiği gibi subjektif olarak bir artı (+) dan beş artıya (+ + + + +) kadar değerlendirildi.

Önce ve sonra alınan kan örneklerinde pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı Fibrinojen miktarı ve Trombosit sayıları saptandı.

Deneyimiz altı gruba ayrıldı.

Grup 1: Trombojenik ajan yerine 3 ml/kg olacak şekilde serum fizyolojik enjeksiyonu ile yapılan grup. Bu grupta 3 adet deney yapıldı.

Grup 2: Beyin tromboplastini enjeksiyonu ile trombus oluşturulan grup. Bu grupta 9 adet deney yapıldı.

Grup 3: Normal heparin (Liquemine) ön tedavili grup. Bu grupta önce kan alındıktan sonra 500, 200, 100 İ.Ü./kg olacak şekilde üç değişik doz Liquemine deney hayvanlarına cilt altı olarak enjekte edilip 10 dakika sonra beyin tromboplastini enjekte edildi. Her doz için üçer adet deney yapıldı.

Grup 4: CY 216 kodlu LMWH ön tedavili grup. Bu grupta önce kan alındıktan sonra 500, 200, 100 Anti Xa Ü/kg CY 216 cilt altı olarak enjekte edilip 10 dakika sonra tromboplastin enjeksiyonu yapıldı. Her doz için üç deney yapıldı.

Grup 5: CY 219 kodlu HMWH ön tedavili grup. Bu grupta 500, 200, 100 Ü/kg olacak şekilde üç değişik doz deney hayvanlarına cilt altı olarak verildi. 10 dakika sonra tromboplastin enjekte edildi. Her doz için üçer adet deney yapıldı.

Grup 6: CY 222 kodlu LMWH ön tedavili grup. Bu grupta da 500, 200, 100 Anti Xa Ü/kg olacak şekilde 3 doz ön tedavili olarak kullanıldı. 10 dakika sonra beyin tromboplastini enjeksiyonu yapıldı. Bu grupta da her doz için üçer adet deney yapıldı.

BULGULAR

Grup 1: Serum fizyolojik enjeksiyonu ile staz yapıp 30 dakika sonra izole jugular ven segmentinde pıhtı oluşumu gözlenmedi. Önce ve sonra alınan kan değerlerinde bir fark gözlenmedi.

Grup 2: Beyin tromboplastini enjeksiyonu ile yapılan 9 deneyde beş artılık (+ + + + +) tam pıhtı oluşumu gözlendi. Pıhtılar vena jugularis ve dallarının şeklini almış durumdaydı. Bu grupta pıhtılaşma zamanı trombus oluşumundan sonra alınan kan örneklerinde başlangıç düzeyine göre azaldı. Protrombin zamanı da sonra alınan kanda öncekine göre arttı. Fibrinojen miktarı trombus oluşumundan sonra öncekine göre arttı. Trombosit sayısı ise azaldı (Tablo: I).

Grup 3: Bu grupta 500 İ.Ü./kg liquemine'nin cilt altı enjeksiyonu ile trombus oluşumu tamamen önlenmedi. Fakat pıhtılaşma zamanı ve protrombin zamanında iki kata varan uzamalar görüldü. Fibrinojen miktarı biraz arttı. Trombosit sayısında ise azalma gözlendi. 200 ve 100 İ.Ü./kg liquemine'nin cilt altı enjeksiyonundan sonra trombus oluşumu önlenemedi. Pıhtılaşma zamanı ve protrombin zamanı biraz uzadı. Fibrinojen miktarı arttı, trombosit sayısı ise azaldı (Tablo: II).

Tablo: I

Tavşan Beyin Tromboplastini Enjeksiyonu İle Oluşturulan Trombusdan Önce ve Sonraki Kan Değerleri ve Trombusun Değerlendirilmesi (Deney Sayısı: 9)

	ÖNCE	SONRA	FARK	Deney No.	Pıhtı Değerleri
Pıhtılaşma zamanı \bar{x}	6' 54"	4' 55"	1' 59"	1	++++
				2	++++
				3	++++
Protrombin zamanı \bar{x}	14"	22"	8"	4	++++
				5	++++
				6	++++
Fibrinojen (mg/100 ml) \bar{x}	224.6	263.1	38.5	7	++++
				8	++++
				9	++++
Trombosit sayısı (mm ³) \bar{x}	306.888	207.111	99.777		

Tablo: II

Normal Heparin (Liquemine) Enjeksiyonu İle Kan Değerleri ve Trombus Oluşumundaki Değişimler (Deney Sayısı: 3)

	DOZ	ÖNCE	SONRA	FARK	DOZ	DENEY NO	PIHTI DEĞERLERİ
Pıhtılaşma Zamanı	A \bar{x}	6' 38"	15' 30"	8' 52"	A	1	Yalnız kan
	B \bar{x}	7' 57"	9' 55"	1' 58"		2	Yalnız kan
	C \bar{x}	7' 20"	6' 56"	0' 24"		3	Yalnız kan
Protrombin Zamanı	A \bar{x}	14"	45"	31"	B	1	+++
	B \bar{x}	15"	26"	11"		2	++++
	C \bar{x}	13"	22"	9"		3	+++
Fibrinojen (Mg/100 ml)	A \bar{x}	263.9	288.5	24.6	C	1	++++
	B \bar{x}	326.2	358.1	31.9		2	+++++
	C \bar{x}	318	353.5	35.5		3	+++++
Trombosit Sayısı (mm ³)	A \bar{x}	268.000	227.000	41.000		1	+++++
	B \bar{x}	260.000	246.000	14.000		2	+++++
	C \bar{x}	244.000	214.000	30.000		3	+++++

A: 500 İ.Ü./kg B: 200 İ.Ü./kg C: 100 İ.Ü./kg

Grup 4: Bu grupta 500 ve 200 Anti Xa Ü/kg CY 216 kodlu LMWH fraksiyonun cilt altı enjeksiyonundan sonra trombus oluşumu tamamen önlenmiştir. Deneyin başlangıcında ve sonunda alınan kan örneklerinde pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı, fibrinojen miktarı ve trombosit sayısında önemli bir değişim olmadı. Hepside normal sınırlar içersindeydi. 100 Anti Xa Ü/kg lık dozda ise trombus oluşumu tamamen önlenemedi +++ lık bir pıhtı oluşumu gözlemlendi. Fibrinojen biraz arttı ama normal sınırlar içersinde kaldı. Trombosit sayısı değişmedi (Tablo: III).

Grup 5: Bu grupta 500, 200 ve 100 Ü/kg CY 219 kodlu HMWH enjeksiyonundan sonra hiç bir doz trombus oluşumu önlemedi. Pıhtılaşma zamanı ve protrombin zamanı uzadı. Fibrinojen miktarı ve trombosit sayısında azalma görüldü (Tablo: IV).

Tablo: III
CY 216 Kodlu LMWH Enjeksiyonu İle Kan Değerleri ve Trombus Oluşumundaki Değişimler (Deney Sayısı: 3)

	DOZ	ÖNCE	SONRA	FARK	DOZ	DENEY NO	PIHTI DEĞERLERİ
Pıhtılaşma Zamanı	A \bar{x}	7' 30"	7' 50"	0' 20"	A	1	Yalnız kan
	B \bar{x}	7' 40"	8' 40"	1'		2	Yalnız kan
	C \bar{x}	7' 50"	8' 35"	0' 45"		3	Yalnız kan
Protrombin Zamanı	A \bar{x}	13"	14"	1"	B	1	Yalnız kan
	B \bar{x}	14"	15"	1"		2	Yalnız kan
	C \bar{x}	14"	20"	6"		3	Yalnız kan
Fibrinojen (Mg/100 ml)	A \bar{x}	311.8	310	1.8	C	1	++
	B \bar{x}	327	325	2		2	+++
	C \bar{x}	274	290	16		3	+++
Trombosit Sayısı (mm ³)	A \bar{x}	247.000	243.000	4.000			
	B \bar{x}	273.000	267.000	6.000			
	C \bar{x}	246.000	243.000	3.000			

A: 500 Anti Xa Ü/kg B: 200 Anti Xa Ü/kg C: 100 Anti Xa Ü/kg

Tablo: IV
CY 219 Kodlu HMWH Enjeksiyonu İle Kan Değerleri ve Trombus Oluşumundaki Değişimler (Deney Sayısı: 3)

	DOZ	ÖNCE	SONRA	FARK	DOZ	DENEY NO	PIHTI DEĞERLERİ
Pıhtılaşma Zamanı	A \bar{x}	8' 10"	9' 25"	1' 15"	A	1	+++
	B \bar{x}	7'	15'	8'		2	++++
	C \bar{x}	7'	9'	2'		3	++++
Protrombin Zamanı	A \bar{x}	12"	18"	6"	B	1	++++
	B \bar{x}	13"	19"	6"		2	++++
	C \bar{x}	13"	15"	2"		3	++++
Fibrinojen (Mg/100 ml)	A \bar{x}	272	240	32	C	1	++++
	B \bar{x}	332	287	45		2	++++
	C \bar{x}	312	289	23		3	++++
Trombosit Sayısı (mm ³)	A \bar{x}	358.000	340.000	12.000			
	B \bar{x}	288.000	283.000	5.000			
	C \bar{x}	280.000	270.000	10.000			

A: 500 Ü/kg B: 200 Ü/kg C: 100 Ü/kg

Grup 6: Bu grupta 500 Anti Xa Ü/kg CY 222 kodlu LMWH trombus oluşumunu tamamen önledi. Pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı, fibrinojen miktarı ve trombosit sayısında önemli bir değişim gözlenmedi. 200 ve 100 Anti Xa Ü/kg dozları ise trombus oluşumunu önlemedi. Pıhtılaşma zamanı ve protrombin zamanı çok az uzadı. Fibrinojen miktarı biraz arttı. Trombosit sayısı ise azaldı. Bütün parametrelerdeki değişimler normal sınırlar içindeydi (Tablo: V).

Tablo: V

CY 222 Kodlu LMWH Enjeksiyonu İle Kan Değerleri ve Trombus Oluşumundaki Değişimler (Deney Sayısı: 3)

	DOZ	ÖNCE	SONRA	FARK	DOZ	DENEY NO	PIHTI DEĞERLERİ
Pıhtılaşma Zamanı	A \bar{x}	8' 10"	9'	0' 50"		1	Yalnız kan
	B \bar{x}	7' 20"	8'	0' 40"		2	Yalnız kan
	C \bar{x}	7'	9' 40"	2' 40"	A	3	Yalnız kan
Protrombin Zamanı	A \bar{x}	13"	13"	—		1	++++
	B \bar{x}	12"	13"	1"		2	+++
	C \bar{x}	13"	16"	3"	B	3	++++
Fibrinojen (Mg/100 ml)	A \bar{x}	329	324	5		1	++++
	B \bar{x}	303	307	4		2	++++
	C \bar{x}	318	306	12	C	3	++++
Trombosit Sayısı (mm ³)	A \bar{x}	360.000	355.000	5.000		1	++++
	B \bar{x}	280.000	266.000	14.000		2	++++
	C \bar{x}	268.000	280.000	12.000		3	++++

A: 500 Anti Xa Ü/kg

B: 200 Anti Xa Ü/kg

C: 100 Anti Xa Ü/kg

TARTIŞMA

Heparin bir antikoagülan madde olarak özellikle venöz trombozun önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Heparinin en önemli riski vücudun çeşitli yerlerinde kanama eğilimlerini arttırmasıdır^{1.2.4.6}. Yine heparinin uzun süre kullanılmasında seyrek de olsa trombositopeniye ve trombosit agregasyonuna neden olduğu gösterilmiştir^{2.4.8.9}.

Yaptığımız çalışmada 500 İ.Ü./kg heparinin (Liquemine) cilt altı olarak verilmesinden sonra trombus oluşumunun tamamen önlendiği görüldü. Bunun yanında pıhtılaşma zamanında ve protrombin zamanında önemli derecede uzama, fibrinojen miktarında artma, trombosit sayısında ise azalma gözlemlendi. Bu bulgular yapılan çalışmalarda tedavinin etkili olduğunu gösteren sonuçlar olarak belirtilmektedir^{4.5.16}.

Çalışmamızda 200 ve 100 İ.Ü./kg heparinin cilt altı uygulanmasından sonra trombus oluşumu önlenemedi. Pıhtılaşma zamanı değişmedi, protrombin zamanı uzadı, fibrinojen miktarı ise anlamlı derecede arttı. Trombosit sayısında ise azalma görüldü.

500 ve 200 Anti Xa Ü/kg LMWH (CY 216) fraksiyonunun cilt altı uygulanmasından sonra trombus oluşumu tamamen önlendi. Pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı, fibrinojen miktarı ve trombosit sayısında ise hemen hemen hiç bir değişme görülmedi.

Fared ve arkadaşlarının heparin yerine aktivitesi aktif faktör Xa göre ayarlanmış Calciparine kullanmışlar¹³ ve 500 ile 250 Anti Xa Ü/kg Calciparine'nin tamamen trombus oluşumunu engellediğini göstermişlerdir. 125 Anti Xa Ü/kg Calciparine ve daha düşük dozların ise trombusu önleyemediğini göstermişlerdir. Aynı zamanda kan parametrelerinde önemli bir değişim olmadığını da belirtmişlerdir.

Fared ve arkadaşları CY 216 nın Kalsiyum ve Sodyum tuzları ile yaptıkları çalışmada da aynı sonucu göstermişlerdir. Bu çalışmalar bizim CY 216 ile yaptığımız deney sonucu ile aynı neticeyi göstermektedir.

CY 222 kodlu LMWH fraksiyonu ile yaptığımız çalışmada 500 Anti Xa Ü/kg lık dozun trombusu önlediği görüldü. Pıhtılaşma zamanı, protrombin zamanı, fibrinojen miktarı ve trombosit sayısında ise bir değişim görülmedi. CY 222 nin 200 ve 100 Anti Xa Ü/kg lık dozlarında ise trombus önlenemedi. Bunun yanında kan parametrelerinde önemli olmayan çok küçük değişimler görüldü.

CY 219 kodlu HMWH ise, kullandığımız 500, 200 ve 100 Ü/kg lık dozlarında tam olarak trombusu önleyemedi. Fibrinojen miktarı biraz azaldı fakat normal sınırlar içerisindeydi. Diğer kan parametrelerinde önemli bir değişim gözlenmedi.

Sonuç olarak heparinin düşük moleküllü fraksiyonlarının özellikle CY 216 kodlu fraksiyonun çok iyi bir antitrombotik etkiye sahip olduğu söylenebilir. CY 216 ve CY 222 kodlu düşük fraksiyonların normal heparine göre üstün yanı kanama zamanını uzatmamış olmasıdır. Bu nedenle klinikte antitrombotik ajan olarak daha güvenli kullanılabilir. Heparin fraksiyonları ile ilgili son zamanlarda yapılan çalışmalarda hemen hemen aynı sonuçların bulunduğu ve yapılan klinik ve hayvan deneylerinde kanama riskinin ortadan kalktığı ifade edilmektedir. Bu etki-lerin temel olarak LMWH fraksiyonlarının yüksek derecede faktör Xa aktivitesine ve düşük derecede Faktör II (trombin) ilgisine bağlanmaktadır. Böylece LMWH fraksiyonları yüksek antitrombotik etkiye, düşük antikoagülan etkiye sahip oldukları ifade edilmektedir^{1,6-8,10,11,17-19}.

KAYNAKLAR

1. 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.*, 54 (4): 813-817, 1985.
2. KAYAALP, S.O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt II, İkinci Baskı, Nüve Matbaası, Ankara, 1982, 1022-1041.
3. WEHRMACHER, W.H.: Heparin fractionş and derivaties. *Semin Thromb Haemost.*, 11 (2): 218-221, 1985.
4. MÜFTÜOĞLU, E.: Klinik Hematoloji. Dicle Üniversitesi Basımevi Müdürlüğü, Diyarbakır, 1986, 525-533.
5. PITNEY, W.R.: Heparin therapy and its laboratory control. *Br. J. Haematol.*, 18: 499-502, 1970.
6. THOMAS, D.P., MERTON, R.E., LEWIS, W.E., BARROWCLIFFE, T.W.: Studies in man and experimental animals of a low molecular weight heparin fraction. *Thromb Haemost.*, 45 (3): 214-218, 1981.
7. SCULLY, M.F.: The use of automated analyzer in the evaluation of anti-thrombin III and heparin. *Semin Thromb Haemost.*, 9 (4): 305-312, 1983.
8. MESSMORE, H.L.: Clinical use of heparin fractions, fragments and heparinoids. *Semin Thromb Haemost.*, 11 (2): 208-211, 1985.

9. BRACE, L.D., FAREED, J.: Heparin-Induced platelet aggregation: Dose-Response relationships for a low molecular weight heparin derivative (PK 10169) and Its subfractions. *Throm Res.*, 42: 769-782, 1986.
10. BARROWCLIFFE, T.W., MERTON, R.E., HAVERCROFT, S.J., THUNBERG, L., LINDAHL, U., THOMAS, D.P.: Low-Affinity heparin potentiates the action of high-affinity heparin oligosaccharides. *Thromb Res.*, 34: 125-133, 1984.
11. ROSENBERG, R.D., ARMAND, G., LAM, L.: Structure function relationships of heparin species. *Proc. Natl Acad Sci USA.*, 75 (7): 3065-3069, 1978.
12. VINAZZER, H., WOLER, M.: A New low molecular weight heparin fragment (PK 10169): In Vitro and In Vivo Studies. *Thromb Res.*, 40: 135-146, 1985.
13. FAREED, J., WALENGA, J.M., KUMAR, A., ROCK, A.: A Modified stasis thrombosis model to study the antithrombotic actions of heparin and its fractions. *Semin Thromb Haemost.*, 11 (2): 155-177, 1985.
14. ÖZLÜK, K., NOYAN, B., ULUTİN, O.: Tavşanlarda deneysel yolla venöz tromboz oluşturulması. Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dergisi (Yayımda).
15. EMEKLİ, N.B.: Protrombinden Elde Edilen İnhibitörün Yaygın Damariçi Pıhtılaşması Meydana Getirilen Deney Hayvanlarına Etkisi. İstanbul, 1978, Doktora Tezi.
16. BERKARDA, B., MÜFTÜOĞLU, A.Ü., ULUTİN, O.: Kan Hastalıkları. İkinci Baskı, Se-Tu Matbaacılık, İstanbul, 1981, 225-227.
17. FRAPAISE, F.X.: CY 216, Low molecular weight heparin fraction: Anti-thrombotic properties in experimental models and in clinical trials. (Abst.) *Thromb Res.*, Supplement VI, 1986.
18. CARTER, C.J., KELTON, J.G., HIRSH, J., CERSKUS, A., SANTOS, A.V., GENT, M.: The relationship between the hemorrhagic and antithrombotic properties of low molecular weight heparin in rabbits. *Blood.*, 59 (6): 1239-1245, 1982.
19. HELLSTERN, P., KIEHL, R., BLOHN, C., KOHLEN, M., MEIER, HENRICH U., WENZEL, E.: Dose response relationships of anticoagulant activities after subcutaneous administration of two low molecular weight heparins in healthy individuals. *Thromb Haemost.*, 56 (2): 225-228, 1986.

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