

مطالعه تجربی اثر روشهای مختلف تجویز هپارین در جلوگیری از چسبندگی در التهاب عفونی و غیر عفونی صفاق در خوکچه هندی

چکیده

زمینه و هدف: جراحی در ناحیه شکم می‌تواند به چسبندگی‌های داخل شکمی و عوارض جانبی متعدد و حتی مرگ منجر شود؛ بنابراین دانشمندان برای جلوگیری از این معضل، روشهای مختلفی پیشنهاد کرده‌اند که استفاده از هپارین به عنوان مهار کننده مسیر انعقاد، یکی از آنها می‌باشد. هدف از این مطالعه، مقایسه روشهای مختلف تجویز هپارین سدیم در پیشگیری از چسبندگی بعد از عمل جراحی در محوطه شکمی بود.

روش بررسی: در این مدل تجربی، ۴۰ خوکچه هندی، به طور اتفاقی به ۸ گروه مساوی در ۲ دسته چهارتایی (A(1-4 و B(1-4 تقسیم شدند. گروه A1 و B1 به عنوان شاهد منفی در نظر گرفته شدند و هیچ داروی هپارینی دریافت نکردند. بعد از بیهوشی، شکافی به طول ۱/۵ سانتی‌متر در خط میانی شکم، ایجاد شد و در روده‌ها و صفاق، التهاب القاء گردید، سپس در دسته (B(1-4، با تلقیح داخل صفاقی ۱۰۰cfu (100 clony forming unit) باکتری اشریشیالیکی، عفونت تجربی القاء گردید. سپس محل جراحی بخیه شد. گروه A2 و B2، روزی یکبار تا ۳ روز هپارین با دوز ۸۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت زیرپوستی و گروه A3 و B3، یک دوز ۱۰۰ واحدی هپارین به صورت داخل صفاقی دریافت کردند و گروه A4 و B4، روزی یکبار تا ۳ روز هپارین استاندارد با دوز ۸۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت زیرپوستی توام با یک دوز ۱۰۰ واحدی هپارین به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. ۲۱ روز پس از جراحی، خوکچه‌ها به روش انسانی، معدوم و میزان چسبندگی‌های صفاقی و واکنش‌های التهابی و ترمیمی بررسی شد. نتایج با تست آماری Fisher exact test و نرم‌افزار آماری Sigma Stat مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: چسبندگی‌های صفاقی و واکنش‌های التهابی در گروه‌های آزمایش در مقایسه با گروه‌های کنترل، کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0.05$)، ولی هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های آزمایشی مشاهده نشد ($P > 0.05$). نتیجه‌گیری: این نتایج نشان می‌دهد، تجویز هپارین به صورت زیرپوستی، داخل صفاقی و تجویز توأم آنها، بدون تفاوت‌های معنی‌دار آماری، در کاهش چسبندگی و واکنش‌های التهابی در التهاب عفونی و غیر عفونی صفاق موثرند؛ بنابراین با توجه به آسان‌تر بودن روش تجویز داخل صفاقی، روش اخیر برای جلوگیری از چسبندگی بعد از اعمال جراحی، توصیه می‌گردد.

کلیدواژه‌ها: ۱- خوکچه هندی ۲- هپارین ۳- چسبندگی صفاقی ۴- التهاب صفاق

- I *دکتر مهرداد پورجعفر
- II دکتر ایرج کریمی
- III دکتر سیاوش شریفی
- IV دکتر سعید سلامی
- IV دکتر مصطفی شخص‌نیایی

تاریخ دریافت: ۸۵/۳/۱۶، تاریخ پذیرش: ۸۵/۷/۱۰

مقدمه

جوش‌خوردن غیرطبیعی میان سطوح، توسط باندهای فیبرینی ایجاد می‌شود و از روشهای ترمیم صفاق محسوب

جراحی در ناحیه شکم می‌تواند به چسبندگی‌های داخل شکمی و مرگ و میر معنی‌دار منجر شود.^(۱) چسبندگی از

(I) دانشیار و متخصص داخلی دامهای بزرگ، دانشکده دامپزشکی، کیلومتر ۲ جاده سامان، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران (*مؤلف مسؤول).
(II) استادیار و متخصص آسیب‌شناسی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، کیلومتر ۲ جاده سامان، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران.
(III) استادیار و متخصص جراحی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، کیلومتر ۲ جاده سامان، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران.
(IV) دامپزشک.

را در بافت ملتهب کاهش دهد. مکانیسم این خاصیت مهم با همان دوز ضد انعقادی آنها^(۱۱) عبارتست از: مهار ورود بیش از حد سلولهای التهابی به بافت آسیب دیده با مهار جایگاههای اتصال لکوسیت - اندوتلیوم^(۱۲-۱۴) که این اتصالات، اولین مرحله در مهاجرت سلولهای التهابی به بافتهای ملتهب و تشکیل چسبندگی می‌باشند.^(۱۲) هپارین از طریق داخل وریدی و زیرپوستی بخوبی، جذب^(۱۵ و ۱۶) و به میزان زیادی به پروتئین‌های سرم متصل می‌شود و نیمه عمر آن ۶-۱ ساعت است.^(۱۰)

هدف از این مطالعه، مقایسه اثر روشهای تجویز زیرپوستی و داخل صفاقی و ترکیب این دو تجویز با هم از هپارین، در جلوگیری از چسبندگی ناشی از دستکاری محوطه بطنی در حین جراحی ناحیه شکم در حضور و عدم حضور التهاب پرده صفاقی در خوکچه هندی می‌باشد.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی، ۴۰ عدد خوکچه هندی ماده با وزن متوسط ۵۰۰ گرم به صورت اتفاقی به ۸ گروه ۵ تایی در ۲ دسته چهارتایی A(۱-۴) و B(۱-۴) تقسیم شدند. همه حیوانات مورد مطالعه در شرایط یکسان از لحاظ تغذیه، آب و درجه حرارت محیط قرار گرفتند.

در زمان عمل، حیوانات با تجویز وریدی کتامین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و رامپون به میزان ۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، بیهوش گردیدند.^(۱۶) بعد از آماده سازی جراحی، شکافی حدود ۱/۵-۱ سانتی‌متر در خط میانی شکم ایجاد شد و امعاء و احشاء و پریتونئوم با دستکاری، تحریک گردیدند. مراحل بعدی در جدول شماره ۱ آمده است.

بعد از جراحی، محل شکاف، بخیه گردید و تا ۳ روز به صورت روزی یکبار، تزریق عضلانی کلرامفنیکل با دوز ۸ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و شستشو و اسپری محل بخیه با اسپری اکسی‌تتراسیکلین صورت گرفت. پس از گذشت ۳ هفته از انجام عمل جراحی، خوکچه‌های هندی به روش مرگ بدون درد (Euthanasia) معدوم شدند.

می‌شود. ۴۸-۲۴ ساعت پس از شروع التهاب، چسبندگی‌های فیبرینی را می‌توان مشاهده کرد. این چسبندگی‌ها در طی ۷۲-۴۸ ساعت پس از شروع ترمیم که مرحله تورم برطرف می‌شود، ممکن است کاهش یابند (چسبندگی برگشت‌پذیر) و یا ادامه یابند و با جایگزینی مویرگ‌ها و فیبروبلاست‌ها در شبکه فیبرین، چسبندگی برگشت‌ناپذیر را شکل دهند.^(۳)

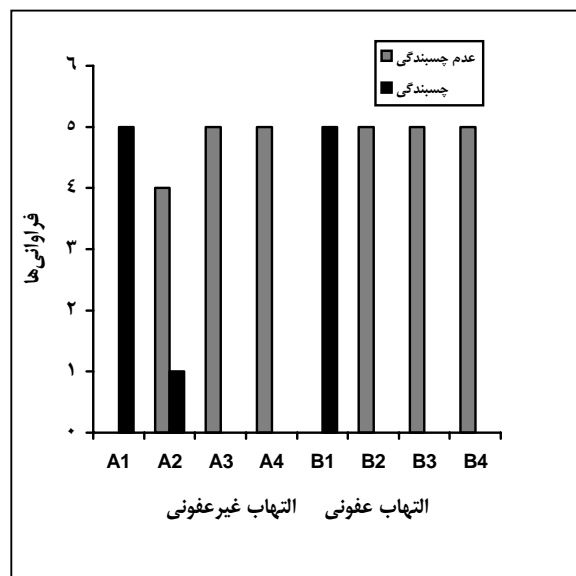
اگر فعالیت فیبرینولیتیک در حذف فیبرین از صفاق جداری یا احشایی در طی ۳ یا ۴ روز نقصان داشته باشد، فیبرین با فیبروبلاست‌هایی که تولید کلاژن می‌کنند، اشغال شده و تشکیل چسبندگی‌های فیبروزی شروع می‌شود. دانشمندان برای جلوگیری از این معضل، روشهای مختلفی پیشنهاد کرده‌اند که می‌توان به شستشوی محوطه بطنی^(۳)، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها^(۴)، مواد لیزکننده^(۵ و ۶) و مواد افزایش دهنده فعالیت ماکروفاژها^(۷)، استفاده از داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (Non-steroidal anti-inflammatory drug=NSAID) و استفاده از هپارین به عنوان مهارکننده مسیرهای انعقاد اشاره کرد.^(۸)

هپارین یک موکوپلی‌ساکارید متشکل از واحدهای پشت سر هم د - گلوکز آمین فسفات و د - گلوکورونیک اسید با وزن مولکولی ۲۰۰۰۰-۶۰۰۰۰ دالتون می‌باشد. خاصیت ضدانعقادی قوی‌ترین اسید ارگانیک بدن مربوط به شکل مولکولی و اندازه اسید سولفوریک آن است. هپارین، بیش‌تر در کبد و ریه و به میزان کمتر در سایر بافت‌های بدن ساخته می‌شود.^(۹) عمل ضدانعقادی هپارین از طریق متصل شدن با یک آلفا-۲ گلوبولین داخلی به نام آنتی‌ترومبین III (کوفاکتور هپارین)، اعمال می‌شود. این اتصال، عمل ضدانعقادی آنتی‌ترومبین III (غیرفعال کردن ترومبین و مهار تبدیل فیبرینوژن به فیبرین) را تسریع می‌کند. کمپلکس هپارین - آنتی‌ترومبین III از تشکیل شکل‌های فعال دیگر فاکتورهای انعقادی شامل فاکتورهای IX، X و XI جلوگیری می‌کند. هپارین در غلظت‌های بالا می‌تواند از تجمع پلاکت‌ها نیز جلوگیری کند.^(۱۰) همچنین هپارین با مکانیسم دیگری که با خاصیت ضد انعقادی آن مرتبط نیست نیز، می‌تواند التهاب

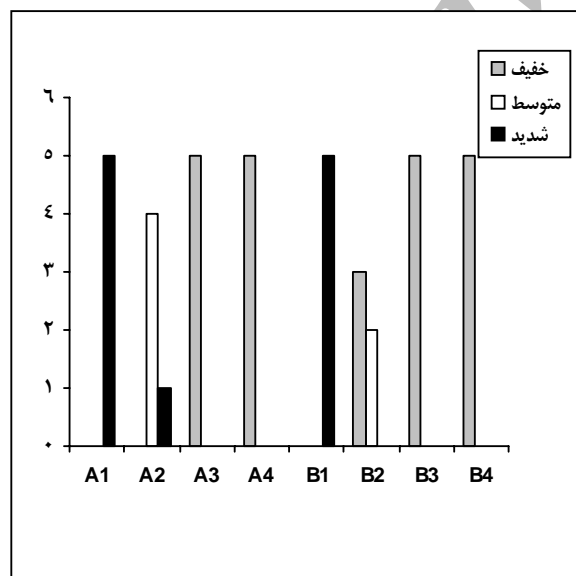
جدول شماره ۱- موارد اعمال شده بر گروه‌های مورد آزمایش بعد از باز کردن شکم و تحریک امعاء و احشاء و پریتونئوم

گروه	تلقیح ۱۰۰ cfu باکتری E.coli داخل صفاقی	تجویز ۴۰ واحد زیر پوستی هیپارین تا ۳ روز	تجویز ۱۰۰ واحد هیپارین استاندارد داخل صفاقی
A۱	-	-	-
A۲	-	+	-
A۳	-	-	+
A۴	-	+	-
B۱	+	-	-
B۲	+	+	-
B۳	+	-	+
B۴	+	+	+

معنی‌دار بودند ($P < 0.05$). اطلاعات مربوط به موارد چسبندگی، نشئت فیبرین و تجمع نوتروفیل به صورت شدید، به ترتیب در شکل‌های شماره ۱، ۲ و ۳ و نمودارهای شماره ۱ و ۲ آمده است.



نمودار شماره ۱- تعداد چسبندگی، ۳ هفته بعد از ایجاد التهاب در گروه‌های آزمایشی و کنترل



نمودار شماره ۲- شدت نشئت فیبرین و تجمع نوتروفیل، ۳ هفته بعد از ایجاد التهاب در گروه‌های آزمایشی و کنترل

پس از باز کردن ناحیه راست موضع عمل، تعداد موارد چسبندگی در هر گروه ثبت شد. سپس به وسیله اسکالپل، از عضلات و روده ناحیه عمل، نمونه‌گیری انجام شد. نمونه‌های بدست آمده، درون محلول فرمالین ۱۰٪ در ظروف جداگانه قرار گرفتند. پس از شماره‌گذاری ظروف، نمونه‌ها جهت تهیه مقاطع پاتولوژی، به آزمایشگاه فرستاده شدند. بعد از تهیه مقاطع از نمونه‌ها، هر نمونه، در سه میدان میکروسکوپی با بزرگنمایی $\times 40$ مورد بررسی قرار گرفت و میزان تشکیل بافت همبند ترمیمی، نشئت فیبرین، تجمع نوتروفیل، آبسسه و وجود خونریزی با درجات خفیف، متوسط و شدید ثبت گردید. نتایج با تست آماری Fisher exact test و نرم‌افزار آماری Sigma Stat مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها

در آنالیز آماری، کاهش چسبندگی بین گروه‌های A۲، A۳ و A۴ از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P > 0.05$)، ولی نسبت به گروه A۱ معنی‌دار بودند ($P < 0.05$). فقط در گروه A۳ و A۴، نشئت فیبرین و تجمع نوتروفیل، در مقایسه با گروه A۱، از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < 0.05$). در گروه B۲، B۳ و B۴ کاهش چسبندگی، نشئت فیبرین و تجمع نوتروفیل، بین گروه‌های B۲، B۳ و B۴ از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

بحث

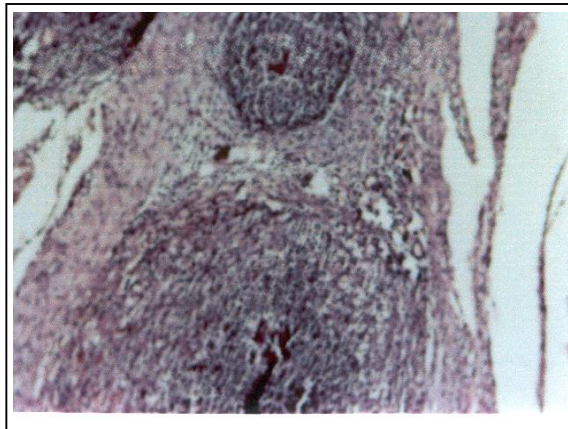
جراحی در ناحیه شکم در صورت عدم بکارگیری تکنیک صحیح، می‌تواند به چسبندگی‌های داخل شکمی و مرگ و میر معنی‌داری منجر شود.^(۱) در این مطالعه اثرات هپارین استاندارد و اثر روشهای مختلف تجویز آن در مهار تشکیل و رسوب فیبرین در پیشگیری از چسبندگی ناشی از دستکاری محوطه بطنی، در حضور و عدم حضور عفونت در خوکچه هندی مورد بررسی قرار گرفت.

در گروه A۱ (شاهد التهاب غیرعفونی صفاق)، طبق انتظار، در تمامی موارد، چسبندگی، نشت فیبرین و تجمع نوتروفیل به صورت شدید، در محل زخم جراحی مشاهده شد (شکل‌های شماره ۱ الی ۳) که این موارد پس از دستکاری‌های جراحی بر روی روده و صفاق، غیر قابل چشم‌پوشی بوده و از روشهای ترمیم صفاق محسوب می‌شود.^(۲)

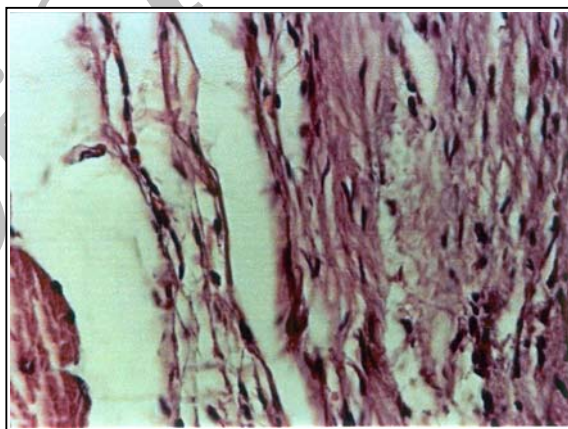
در گروه A۲، که ۳ روز، ۴۰ واحد هپارین استاندارد را به صورت زیرپوستی دریافت کردند، کاهش چسبندگی، نشت فیبرین و تجمع نوتروفیل، مشاهده شد که در مقایسه با گروه A۱، معنی‌دار بود ($P < 0.05$). به نظر می‌رسد تجویز روزانه هپارین به میزان ۸۰ واحد به ازای هر کیلوگرم به مدت ۳ روز، دوزی مناسب برای کاهش چسبندگی در خوکچه هندی باشد.

Jain و Gupta در سال ۱۹۸۵ در سگ‌هایی که القاء التهاب صفاق شده بودند، مشاهده کردند در گروهی که به مدت ۵ روز هپارین با دوز پایین (۱۰۰ واحد بین‌المللی به ازای هر کیلوگرم) به صورت زیرپوستی (subcutaneous=sc) دریافت کرده بودند، شکل‌گیری چسبندگی و آبسه داخل شکمی و همچنین مرگ و میر نسبت به گروه شاهد، کاهش معنی‌داری داشته است که نتایج آنها با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد.^(۸)

در گروه A۳ (دریافت ۱۰۰ واحد هپارین استاندارد به صورت داخل صفاقی) و A۴ (دریافت ۱۰۰ واحد هپارین استاندارد به صورت داخل صفاقی به همراه ۳ روز، ۴۰ واحد هپارین زیر پوستی) نیز، کاهش چسبندگی، نشت فیبرین و



شکل شماره ۱- دو کانون آبسه (تجمع شدید نوتروفیل همراه با تولید چرک در گروه B۱ در محل اتصال باند فیبروزی به عضلات دیواره شکم (بزرگنمایی ۱۰×، رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین)



شکل شماره ۲- نشت فیبرین و ارگانیزه شدن آگزودا همراه با سلولهای فیبروبلاست در پرده صفاق در محل القاء التهاب در گروه A۱ (بزرگنمایی ۱۰×، رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین)



شکل شماره ۳- چسبندگی شدید روده به دیواره شکم در گروه B۱

التهاب، متناسب است، بنابراین هر چه فیبرین تولید شده بیش‌تر باشد، خطر بیش‌تری برای چسبندگی فیبروزی وجود خواهد داشت و برعکس، کاهش التهاب در ۷۲-۴۸ ساعت بعد از شروع ترمیم التهابی، خطر چسبندگی را کاهش می‌دهد.^(۲) کاهش چسبندگی و واکنش‌های التهابی در گروه‌های B۲، B۳ و B۴ و همچنین شدت التهاب در محوطه شکمی در مقایسه با گروه B۱، از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < 0.05$)، این رخداد با اثر ضد تشکیل فیبرین^(۱۰، ۲۰، ۲۱) و واکنش‌های التهابی هیپارین، تفسیر می‌شود^(۱۴، ۱۲ و ۲۲)، ولی کاهش چسبندگی و واکنش‌های التهابی مشاهده شده در بین گروه‌های B۲، B۳ و B۴، از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P > 0.05$)، که نشان دهنده تاثیرات مشابه تجویز زیرپوستی و داخل صفاقی هیپارین به طور مجزا و تجویز توأم آنها در کاهش چسبندگی و واکنش‌های التهابی، در پریتونیت عفونی می‌باشد. در صورتی که امکان بهره‌گیری از هیپارین‌های با وزن مولکولی پایین فراهم بود، نتایج جامع‌تری قابل دستیابی می‌بود.

نتیجه‌گیری

بنابراین با توجه به اختلاف آماری غیر معنی‌دار سه نوع تجویز هیپارین در کاهش چسبندگی در پریتونیت عفونی و غیرعفونی و آسان‌تر بودن تجویز ۱۰۰ واحد هیپارین داخل صفاقی، روش مذکور برای تجویز هیپارین توصیه می‌گردد.

فهرست منابع

- 1- Arikan S, Gokhan A, Barut G, Savas Toklu A, Kocakusak A, Uzund H, et al. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intra-abdominal adhesions and wound healing. *Am J Surg* 2005; 189(2): 155-60.
- 2- Smith BP. Large animal internal medicine. 3 rd ed. St Louis: Mosby; 2002. p. 860-1.
- 3- Wang XC, Gui CQ, Zheng QS. Combined therapy of allantion, metronidazole, dexamethasone on the prevention of intra-abdominal adhesion in dogs and its quantitative analysis. *World J gastroenterol* 2003; 15(9): 568-71.

تجمع نوتروفیل در مقایسه با گروه A۱، از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < 0.05$).

El-Chalabi و Otubo در سال ۱۹۸۷ طی تحقیقی نشان دادند، هیپارین با غلظت ۵ واحد بین‌المللی در هر میلی‌لیتر، با دوز ۱۰۰ واحد بین‌المللی به ازای هر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی در رت، در کاهش چسبندگی‌های محوطه شکمی موثر واقع می‌شود^(۱۷)، که با نتایج حاصل در این تحقیق در مورد گروه A۳ همخوانی دارد.

Diamond و همکاران در سال ۱۹۹۱ در بررسی اثر تجویز داخل صفاقی هیپارین در کاهش چسبندگی‌های محوطه شکمی خرگوش (به صورت مخلوط به محلول‌های شست‌وشوی صفاق)، بیان کردند هیپارین در کاهش چسبندگی‌های محوطه شکمی موثر بوده است.^(۱۸) کاهش چسبندگی، نشت فیبرین و تجمع نوتروفیل، بین گروه‌های A۲، A۳ و A۴، از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P > 0.05$)، که حاکی از موثر بودن تجویز زیرپوستی و داخل صفاقی هیپارین به طور مجزا و توأم، در کاهش چسبندگی و واکنش‌های التهابی در پریتونیت غیرعفونی می‌باشد.

در گروه B۱ (شاهد پریتونیت عفونی)، چسبندگی، بافت همبند ترمیمی و نشت فیبرین و نوتروفیل شدید همراه با تولید چرک مشاهده شد (شکل شماره ۱، ۲ و ۳). اثرات زیان بخش باکتری در داخل حفره صفاقی در حضور تجمع زیاد مایع صفاقی، خونریزی، فیبرین، نسوج نکروزه و کم‌خونی موضعی، افزایش می‌یابد. مقدار زیاد مایع صفاقی، سبب افزایش انتشار موضعی باکتری می‌گردد و نیز پروتئین‌های اپسونیک مثل عناصر مکمل و ایمونوگلوبولین‌ها را رقیق می‌کند. با وجود آن که تشکیل فیبرین می‌تواند در محدود کردن باکتری مفید باشد، مقادیر زیاد آن می‌تواند با جلوگیری از رسیدن فاگوسیت‌ها و داروهای ضد میکروبی به منبع آلودگی، منجر به تشکیل آبسه گردد. چسبندگی‌های فیبروزه نیز ممکن است به طور فیزیکی عروق لنفاوی دیافراگم را مسدود نمایند و از باکتری در برابر اپسونین‌ها، نوتروفیل‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها محافظت کنند.^(۱۹) از آنجایی که میزان فیبرین تولید شده، با درجه آلودگی عفونی منجر به

- 4- Hosseini SV. Use of colchicine in reduction or prevention of talk induced intra abdominal adhesion bands. *J M S* 2002; 127(4): 176.
- 5- Reijnen RP, Bleichrodt HVG. Pathophysiology of intra-abdominal adhesion and abscess formation, and the effect of hyaluronan. *Bri J Surg* 2003; 90(5): 533-41.
- 6- Sousa AA, Petroianu A, Trapiello Neto V, Rios VS, Barbosa AJA. Effect of sodium carboxymethylcellulose and methylprednisolone on the healing of jejunal anastomoses in rats. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34(4): 519-23.
- 7- Rege NN, Nazareth HM, Isaac AA, Karandikar SM, Dahanukar SA. Immunotherapeutic modulation of intraperitoneal adhesions by asparagus racemosus. *J P G M* 1989; 35(4): 199-203.
- 8- Gupta S, Jain PK. Low-dose heparin in experimental peritonitis. *Eur Surg Res* 1985; 17(3): 167-72.
- 9- Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Tylor P. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: Pergamon; 1991. p. 1339-44.
- 10- Booth NH, McDonald LE. Veterinary pharmacology and therapeutics. 6 th ed. Iowa State Press: Ames Iowa; 1998. p. 489-90.
- 11- Karlheinz P, Schwarz M, Conradt C, Nordt T, Moser M, Kubler W, et al. Clinical investigation and reports heparin inhibits ligand binding to the leukocyte integrin Mac-1(CD11b/CD18), presented in part at the 71st scientific sessions of the american heart association. *circulation* 1999; 100: 1533-9.
- 12- Rebecca L, Robin J, Hoult S, Page CP. The effects of heparin and related molecules upon the adhesion of human polymorphonuclear leucocytes to vascular endothelium invitro. *Br J pharmacol* 2000; 129: 533-40.
- 13- Diamond MS, Alon R, Parkos CA, Quinn MT, Springer TA. Heparin is an adhesive ligand for the leukocyte integrin Mac-1(CD11b/CD1). *J Cell Biol* 1995; 130: 1473-82.
- 14- Nelson RM, Cecconi O, Roberts WG, Aruffo A, Linhardt RJ, Bevilacqua MP. Heparin oligosaccharides bind L- and P-selection and inhibit acute inflammation. *The Am Soc Hematol Educ Prog* 1993; 82(11): 3253-8.
- 15- Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Greets WH, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *Engl J Med* 1986; 315: 1109-14.
- 16- Richardson VCG. Diseases of domestics guinea pigs. 2 nd ed. Newyork: Blackwell publishing; 2000. p. 97-100.
- 17- El-Chalabi HA, Otubo JAM. Value of a single intraperitoneal dose of heparin in prevention of adhesion formation. An experimental evaluation in rats. *Int J Fertil* 1987; 32: 332.
- 18- Diamond MP, Pines E, Linsky CB, deCherney AH, Cunningham T, diZerega GS, kamp L. Synergistic effects of interceed(TC7) and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1991; 55: 389.
- 19- Schulman S, Hellgren-Wangdahl M. Pregnancy, heparin and osteoporosis. *Thromb Haemost* 2002; 87: 180-1.
- 20- Hirsh J, Van Aken WG, Gallus AS, Dollerg C, Cade J, Yung W. Heparin kinetics in venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 1976; 53: 691-5.
- 21- Rosenberg RD, Bauer KA. The heparin-antithrombin system, A natural anticoagulant mechanism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, editors. Hemostasis and thrombosis: Basic principles and clinical practice. 3 rd ed. UN, Philadelphia: J B Lippincott; 1994. p. 837-60.
- 22- FRISC study group. Low-molecular weight heparin during instability in coronary artery disease: Fragmin during instability in coronary artery disease.(FRISC) study group. *Lancet* 1996; 347: 561-8.

