

Ameliyat Sonrası Yapışıklıkların Engellenmesinde Biyoçözünür Membranın Portal Ven Kanı ve Periton Sıvısı Sitokin Düzeylerine Etkisi

THE EFFECT OF BIORESORBABLE MEMBRANE ON PORTAL VEIN BLOOD AND PERITONEAL FLUID CYTOKINE LEVELS IN THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE ADHESIONS

Dr.Ömer GÜNAL, Dr.Yüksel ARIKAN, Dr.Mevlut PEHLİVAN, Dr.Emin GÜRLEYİK

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD,DÜZCE

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada karın içi yapışıklıkların önlenmesinde kullanılan biyolojik olarak çözünür bir maddenin, kan ve periton sıvısı sitokin düzeylerine etkisi araştırılmıştır.

Durum Değerlendirilmesi: Ameliyat sonrası oluşan karın içi yapışıklıklar cerrahinin önemli sorunlarından biridir. Bugüne kadar yapılmış pek çok çalışma olmasına karşın halen oluşmaları engellenmemektedir. Bu yapışıklıkların oluşum mekanizmasının aydınlatılması, önlenmelerini için yeni yöntemlerin bulunmasını sağlayacaktır.

Yöntem: Erişkin Wistar-Albino sıçanlarda oluşturulan karın içi yapışıklık modelinde bu maddenin yapışıklıkları engelleme etkinliği değerlendirilmiştir. Her grupta eşit sayıda olmak üzere kontrol, sham ve biyolojik membran uygulanan gruplarda toplam 30 sıçan kullanılmıştır. Sıçanların portal ven kanı ve periton sıvılarında interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör alfa düzeyleri ölçülmüştür. Grupların yapışıklık skorları ve sitokin düzeyleri birbirleri ile karşılaştırılmıştır.

Çıkarımlar: Biyoçözünür membran grubunda portal ven IL-6 ve TNF- α düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Periton sıvısı IL-6 düzeyleri kontrol grubu ile benzer olmakla birlikte; periton sıvısı TNF- α düzeyleri biyoçözünür membran grubunda daha yüksek gözlenmiştir. Biyoçözünür membran grubunda yapışıklık oluşumu tama yakın engellenmiştir. IL-6 düzeyleri her üç çalışma grubunda portal ven kanında periton sıvısına göre daha yüksek izlenmiştir. Biyoçözünür membran grubunda TNF- α düzeyleri portal ven kanı ve periton sıvısında birbirine yakın düzeylerde bulunmuştur.

Sonuçlar: Biyoçözünür membran intraperitoneal yapışıklık oluşumunu engellemektedir. Bu grupta portal ven kanı IL-6 ve TNF- α düzeyleri düşmektedir. Aynı azalma periton sıvısı örneklerinde gözlenmemektedir. Bu yapışıklık oluşumunda sitokin cevabının intestinal kaynaklı olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Karın içi yapışıklıklar, İnterlökin-6, TNF-alfa, sodyum hyaluronat, karboksi metil sellüloz

SUMMARY

Postoperative intraabdominal adhesion formation is one of the leading problems of surgery. An understanding of the pathogenic mechanisms of adhesion formation is important for developing

strategies for their prevention. In the current study, the effect of a bioresorbable membrane that is used for the prevention of postoperative intraabdominal adhesions on the portal venous blood and peritoneal fluid cytokine levels were investigated. The effectiveness of the bioresorbable membrane on adhesion prevention was evaluated in an adhesion model that was created on adult Wistar-Albino rats. A total of 30 rats which were equally divided into three different groups- control, sham, and bioresorbable membrane groups- were subjected to adhesion model operation. Portal vein blood and peritoneal fluid IL-6 and TNF- α levels were measured. Adhesion scores and tissue cytokine levels of the groups compared to each other. Although the portal venous blood IL-6 and TNF- α levels were found to be lower than the peritoneal fluid levels, that was not statistically significant. No significant fall in peritoneal fluid IL-6 and TNF- α levels were observed in bioresorbable membrane group compared to control group. Adhesion formation was almost completely inhibited in bioresorbable membrane group. IL-6 levels were higher in portal vein blood than the peritoneal fluid in three study groups. TNF- α levels were similar in portal venous blood and peritoneal fluid in bioresorbable membrane group. In conclusion; bioresorbable membrane prevents the postoperative intraabdominal adhesion formation. In bioresorbable membrane group portal vein cytokine levels were lower than the control group levels. This decrease has not been observed in peritoneal fluid samples. That was thought us that IL-6 and TNF- α response in adhesion formation was of intestinal origin.

Keywords: Intraabdominal adhesions, Interleukin-6, TNF-alpha, sodium hyaluronate, carboxymethyl cellulose

Ameliyat sonrası karın içi yapışıklıklar (ASKY), cerrahinin en önemli sorunlarından biridir. ASKY tüm intestinal obstrüksiyonların % 54-74'üne (1) sebep olmaktadır. Pelvik ağrısı olan hastaların %20-50'sinde, infertilitesi olan hastaların da % 15-20'sinde ASKY'lar bulunmaktadır (2,3). Bugüne kadar çeşitli ilaçlar (kortikosteroidler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar gibi), bariyer maddeler (okside rejenere sellüloz, politetrafluroetilen gibi), yıkama solusyonları (dextran, karboksimetilsellüloz, laktat ringer solüsyonu gibi) yapışıklık önlemek için kullanılmışlardır (4,5,6,7,8,9). Hyaluronik asit ya da hyaluronik asit bazlı karboksimetilsellülozun membran ve jel formlarının ASKY oluşumunu azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (10,11). Bu etkiyi, yaralı periton yüzeylerinin temasını mezotel rejenerasyonu süresince engelleyerek sağlamaktadır. Bu etkiden sorumlu başka mekanizmaların ya da mediyatörlerin rolü bilinmemektedir. ASKY'ların oluşum mekanizmasının aydınlatılması, önlenmesinde yeni yöntemlerin bulunmasını da sağlayacaktır. ASKY'ların oluşumunda İnterlökin-6 (IL-6) ve Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi inflamasyon sitokinlerinin rolü halen araştırma konusudur. IL-6 doku hasarının erken bir göstergesidir (12). Holmdahl (13) ameliyat sonrası ilk birkaç günde IL-6 salımının baskılanmasının ASKY oluşumunu azaltmada etkili olabileceğini ileri sürmektedir. TNF- α 'nın ameliyat sonrası karın dreni sıvılarında artmış olduğu gösterilmiştir (14). Kaidi (15) TNF- α 'nın ASKY

oluşumunda bir belirleyici olarak kullanılabileceğini ileri sürmüştür. Bu bulgular TNF- α ve IL-6'nın ASKY oluşumunda rol aldığını düşündürmektedir. Bu çalışmada ASKY'ların engellenmesinde biyoçözünür membran (BÇM) kullanılarak, bu maddenin portal ven kanı ve periton sıvısı TNF- α ve IL-6 düzeylerine etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

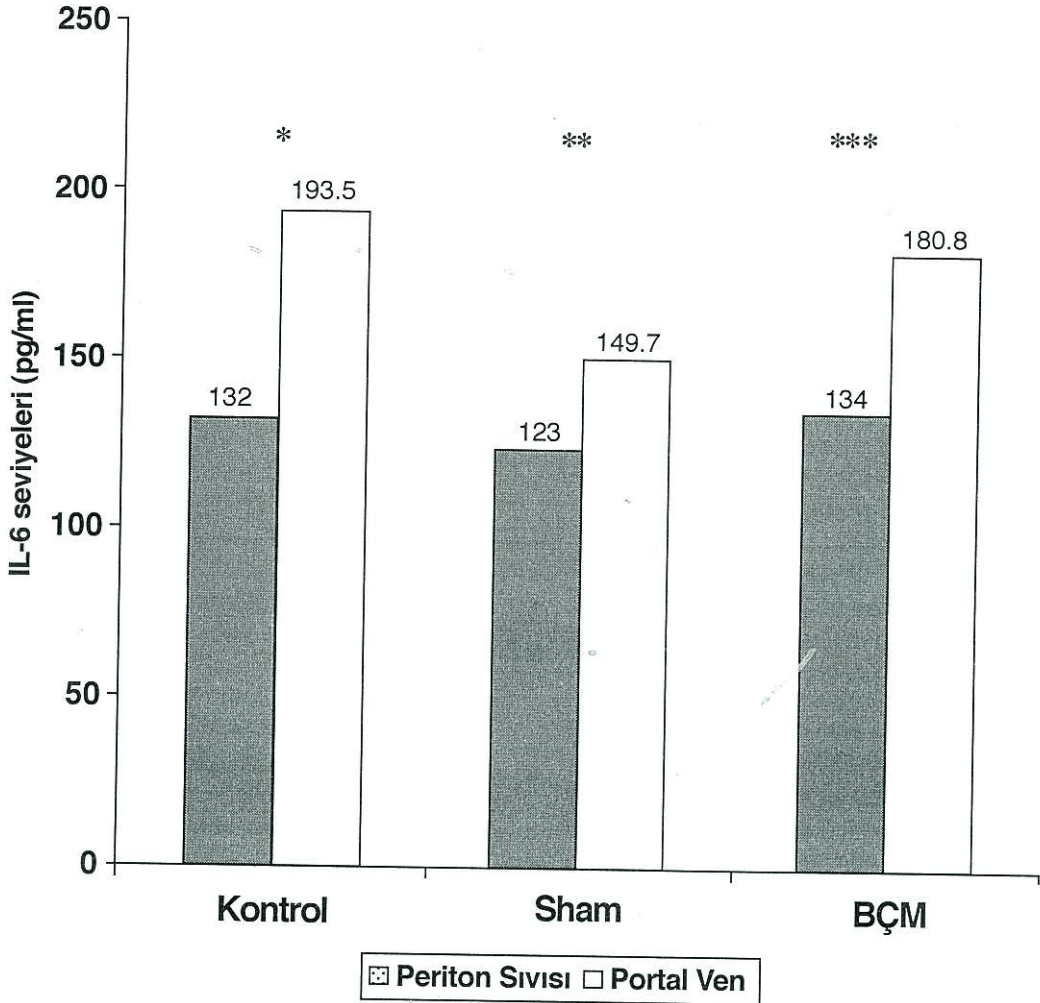
Çalışmamızda 200-250 g. ağırlığında erişkin Wistar-Albino sıçanlar kullanılmıştır. Ameliyattan 12 saat önce aç bırakılan sıçanlar oda ısısında ve çelik kafeslerde saklanarak standart sıçan yemi ile beslenmişlerdir. Sıçanlar Kontrol, Sham ve BÇM gruplarına ayrılarak "Yapışıklık Model Ameliyatı" (YMA) uygulanmıştır.

Yapışıklık Model Ameliyatı: Uygun alan temizliği ve örtümünü izleyerek orta hat kesisi ile karına girilmiştir. Karın öndüvarı, sağ alt kadranda 1x1 cm'lik bir periton parçası exize edilerek bunun altına gelen çekum serozası bistürinin keskin kenarı ile kazanmıştır (9). Sonrasında karın atravmatik 3/0 ipek devamlı dikişler ile tek planda kapatılmıştır.

Kontrol Grubu (n = 10): Bu gruba YMA uygulandıktan sonra herhangi bir ek işlem uygulanmadı.

Sham Grubu (n = 10): Bu gruba YMA yapılmadan orta hat kesisini izleyerek barsaklar elle karıştırılıp karın diğer gruplardaki gibi kapatıldı.

BÇM Grubu (n = 10): Bu gruba, YMA ameliyatı



Şekil 1: Farklı çalışma gruplarında portal ven kanı ve periton sıvısı IL-6 düzeyleri.
* $p < 0.05$, ** $p > 0.05$, *** $p < 0.05$

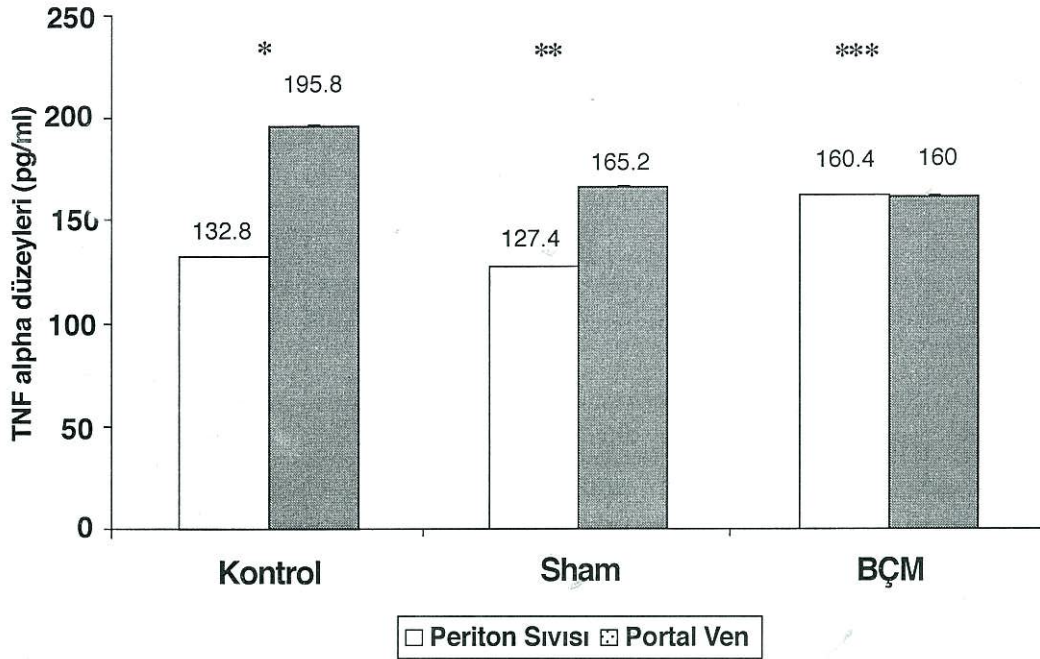
sonrası karın defektif ön duvarı ile serozası kazınmış çekum arasına teması engelleyecek BÇM yerleştirildi. BÇM olarak sodyum hyaluronat esas maddeli karboksimetilsellüloz kullanıldı (Septrafilm, Genzyme, USA).

Ameliyatın yedinci günü tekrar ameliyat edilen sıçanların defektif karın içi bölgelerindeki yapışıklık miktarları, yapışıklık gücü ve yaygınlığı olarak iki şekilde, literatürde tanımlandığı şekli ile sınıflandırılmıştır (15,16) (Tablo 1). Yapışıklığın gücü ve yaygınlığı skorları toplanarak toplam yapışıklık skorları elde edilmiştir.

Doku Örnekleri Alınması ve Sitokin Ölçümleri: Yedinci gün yapılan ikinci laparatomide

periton boşluğu 5 cc serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra 2 cc periton sıvısı örneği alındı. Vena porta karaciğer sol lobu ve barsaklar ekarte edildikten sonra ortaya konuldu. 26 G insülin enjektörü ile 1.5 cc kan alındı. Kan ve sıvı örnekleri hemen santrifüje edildikten sonra -20°C 'de saklandı. Bu örneklerde ticari olarak sağlanan ELISA kitleri (Cytimmune ELISA-USA) ile IL-6 ve TNF- α düzeyleri ölçüldü.

Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak belirtilmiştir. Elde edilen sonuçlardan yapışıklık skorları Mann-Whitney-U testi ve sitokin değerleri ise student's t testi ile karşılaştırıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 2: Farklı çalışma gruplarında portal ven kanı ve periton sıvısı TNF-alfa düzeyleri.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p > 0.05$

SONUÇLAR

Kontrol grubundaki sıçanların tümünde tama yakın yapışıklıklar izlendi. Bu grupta total yapışıklık skoru 4.8 ± 0.6 tesbit edildi (Tablo 2). Sham grubundaki sıçanlarda hiç yapışıklık izlenmez iken BÇM grubunda total yapışıklık skoru 0.6 ± 0.4 tesbit idi. Bu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklı idi ($U = 47.500$; $p = 0.0012$) (Tablo 2). Portal ven kanı IL-6 düzeyleri BÇM grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($t = 0.7816$; $sd = 12$; $p = 0.44$). Periton sıvısı IL-6 düzeyleri bakımından BÇM grubu ile kontrol grubu arasında fark yoktu (Tablo 3) ($t = 0.20$; $sd = 12$; $p = 0.84$). BÇM grubu portal ven kanı TNF- α düzeyleri kontrol grubundan düşük idi (Tablo 4) ($t = 1.987$; $sd = 12$; $p = 0.07$). Periton sıvısı TNF- α düzeyleri BÇM grubunda kontrol grubundan yüksek izlendi (Tablo 4; $t = 1.593$). Sham grubu portal ven kan örneklerinde her iki sitokin düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük idi (IL-6 için $t = 6.2$; $sd = 12$; $p = 0.01$; TNF- α için $t = 4.43$; $sd = 12$; $p = 0.03$). Periton sıvısı sitokin düzeylerinde her iki grup arasında fark gözlenmedi (Tablo

3-4). Bütün gruplarda, BÇM grubu TNF- α düzeyi hariç, portal ven sitokin düzeyleri periton sıvısı sitokin düzeylerinden anlamlı derecede yüksek ölçüldü (Şekil 1,2).

TARTIŞMA

ASKY'ların engellenmesi için yapılan pek çok çalışmaya rağmen bu konuda tatmin edici bir madde bulunmamıştır (4,5,6,7,8,9,10). Sodyum hyaluronat esas maddeli karboksimetil sellülozün jel ve film formlarının karın içi yapışıklıkları azalttığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (6,9,10,11,18). Bununla beraber Yarali(19) hyaluronik asit esas maddeli membranın ASKY'ları engellemediğini göstermiştir. Bu çelişkili çalışmalara rağmen sodyum hyaluronat esas maddeli karboksimetil sellüloz membran ve jel formları günümüzde klinik kullanıma girmiştir. Çalışmamızda BÇM, ASKY miktarını istatistiksel olarak anlamlı olarak azaltmıştır (Tablo 2). Sodyum hyaluronat esas maddeli karboksimetil sellülozün membran formunun bu etkisini bariyer özelliği ile sağladığı ileri sürülmektedir (19). Bilindiği gibi periton yaralanmasının ilk 12-36 saatlerinde bölgeye

TABLO 1: TOTAL YAPIŞIKLIK SKORU HESAPLAMA KRİTERLERİ**Yapışıklık Gücü**

0	=	Yapışıklık yok.
1	=	Hafif; kolayca ayrılabilir yapışıklıklar.
2	=	Orta derecede; diseke edilemeyen, ayrıldığında organı yırtmayan yapışıklar.
3	=	Yoğun yapışıklar, diseke edilemeyen, ayrıldığında organı yırtan yapışıklar.

Yapışıklık Yaygınlığı

0	=	Yapışıklık yok.
1	=	Travmatize alanın %25'inde yapışıklık var.
2	=	Travmatize alanın %26-50'sinde yapışıklık var.
3	=	Travmatize alanın %51-100'ünde yapışıklık var.

polimorfonükleer lökositler, makrofajlar gelmektedir. Mezotel hücreleri ise ya çevre yüzeylerden ya da mezotel adacıklarından rejener olmaya başlamaktadır. İltihap hücrelerinin mezotel hücreleri ile tamamen yer değiştirmesi 3-7 gün içerisinde tamamlanmaktadır (20,21). Mezotelyal iyileşme yedinci günde tam olarak bitmektedir. Üçüncü günde bölgede en fazla bulunan lökosit tipi mak-rofajlardır. Bunlar fibroblastlarla birlikte fibrin ağının içinde yer alırlar. Beşinci günde ise fibrin ağı daha organize hal alırken kollojen lifleri, fibroblastlar ve mast hücreleri baskınlaşır. Beş ve onuncu günler arası ise adhezyon içinde kollojen birikimi ve organizasyonu daha da artar. Yani yapışıklık 5-10 gün arasında oluşmuş olur (20). Çalışmamızda sıçanların yedinci gün ikinci kez ameliyat edilerek yapışıklıklarının değerlendirilmesi düşünülmüştür. Kontrol grubu sıçanların hepsinde YMA yapılan karın içi bölgelerinde

Tablo 2'de belirtilen derecelerde yapışıklıklar izlenmiştir. Mezotel rejenerasyonunun olduğu devrede iki hasarlı periton yüzeyi arasına biyolojik olarak çözünür membran konulması bu devrede mezotel hücrelerinin ve fibroblastların karşı yüzeye atlamasını engellemektedir (19). Bunun yanında aynı maddenin jel formlarının da ASKY'ları engellediği bildirilmiştir. Bu farklı mekanizmaların olabileceğini akla getirmektedir. Literatürde hyaluronik asitin periton iyileşmesini fibroblast metabolik aktivitesini etkileyerek ve fibroblast-makrofaj iletişimini değiştirerek düzenlediği bildirilmektedir (22). Bu mekanik bariyer etkisi dışında başka bir mekanizmanın da etkili olabileceğini düşündürmektedir.

IL-6 ve TNF- α aktive olmuş makrofajlardan salınan inflamasyonun belirleyicisi olan sitokinlerdir (12,13,23). IL-6'nın invitro olarak mezotel hücrelerinden salgılandığı, TNF- α 'nın ise ameliyat

TABLO 2: DENEY GRUPLARINDAKİ YAPIŞIKLIK SKORLARI

Yapışıklık	Kontrol	P*	Sham	P**	Biyočözünür membran
Yaygınlık	2.4 \pm 0.3	-	0	<0.05	0.3 \pm 0.1
Güç	2.4 \pm 0.4	-	0	<0.05	0.3 \pm 0.3
Total Yapışıklık Skorları	4.8 \pm 0.6	-	0	<0.05	0.6 \pm 0.4

Yapışıklık gücü ve yaygınlık skorları.

* P: Sham ve kontrol grupları karşılaştırması

**P: BÇM ve kontrol grupları karşılaştırması

TABLO 3: PORTAL VEN VE PERİTON SIVISI IL-6 DÜZEYLERİ

	Control	P	Sham	P	BÇM
PORTAL VEN IL-6 düzeyi pg/ml	193 ± 10	0.01 ^a	149.7 ± 10	0.08 ^c 0.44 ^b	180.8 ± 12
P*	0.002		0.06		0.004
PERİTON IL-6 düzeyi pg/ml	132 ± 12	0.53 ^a	123 ± 8	0.19 ^c 0.84 ^b	134 ± 3
*P:	portal venöz kan ve periton sıvısı karşılaştırması				
^a P:	kontrol ve sham				
^b P:	kontrol ve BÇM				
^c P:	sham ve BÇM				

sonrası hastaların dren sıvılarında artmış oranlarda bulunduğu bildirilmektedir (23,24). TNF-a, ayrıca ASKY oluşumunda bir belirleyici olarak düşünülmüştür (15). TNF- α ve IL-6'nın fibroblastlardan da salgılandığı bildirilmektedir (25). Çalışmamızda periton iyileşmesinin en yoğun oranda fibroblast içerdiği yedinci günde doku örnekleri alınmıştır. BÇM grubunda periton sıvısı IL-6 düzeyleri kontrol grubu ile benzer bulunurken (Tablo 3), TNF- α düzeyi BÇM grubunda daha yüksek (Tablo

4) ($p > 0.05$) bulunmuştur. Portal ven kanı her iki sitokin düzeyi; BÇM grubunda kontrol grubuna göre düşüş göstermiştir ($p > 0.05$). (Tablo 3,4). Her üç grupta da portal ven sitokin cevapları periton sitokin cevaplarından yüksek olup anlamlı farklılık göstermektedir. Bu ASKY oluşumundaki sitokin cevabının intestinal kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Holmdahl (13) karın içi dren sıvılarında artmış sitokin seviyelerinin intestinal kaynaklı olduğunu bildirmektedir. Periton mezotel

TABLO 4: PORTAL VEN VE PERİTON SIVISI TNF- α DÜZEYLERİ

	Control	P	Sham	P	BÇM
PORTAL VEN TNF- α düzeyi pg/ml	195 ± 11.2	0.03 ^a	165.2 ± 5.5	0.7 ^c 0.07 ^b	160 ± 14.1
P*	0.002		0.006		0.98
PERİTON TNF- α düzeyi pg/ml	132.8 ± 12	0.73 ^a	127.4 ± 9.9	0.051 ^c 0.12 ^b	160.4 ± 11.5
*P:	portal venöz kan ve periton sıvısı TNF- α düzeyleri				
^a P:	kontrol ve sham				
^b P:	kontrol ve BÇM				
^c P:	sham ve BÇM				

hücreleri altında zengin bir lenfatik ağı içermektedir. Bu lenfatik kanallar lakuna adı verilen açılış noktalarına açılırlar. Bunlar yoğun olarak subdiyafragmatik yüzeyde bulunurlar. Mezotel hücrelerinin oluşturduğu periton sekresyonu büyük miktarda subdiyafragmatik alana ve oradaki lakunalar aracılığı ile sistemik dolaşıma emilir (26). Periton hücrelerinden ya da periton sıvısı içerisindeki hücrelerden salınan humoral faktörler büyük ölçüde bu yolu izleyecektir. Bu durum periton sıvısı içerisindeki sitokinlerin peritondan emilerek portal ven kanına geçme olasılığını azaltmaktadır. Bunun tersine bir olasılık da bulunmaktadır. Yani portal ven kanı düzeylerindeki artış periton sıvısı sitokin düzeylerine katkıda bulunuyor da olabilir. Bu konu yeni deneysel araştırmaların konusudur. Yapışıklığın giderilmesine rağmen sitokin düzeylerinin düşmemesi bu maddelerin yapışıklık oluşumunda belirleyici faktör olarak değerini azaltıyor görünmektedir.

Sonuç olarak; BÇM ASKY oluşumunu önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu azalma gerek portal ven kanı ve gerekse periton sıvısı sitokin düzeylerinde benzer anlamlı azalma oluşturmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Menzies D: Postoperative adhesions: Their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75:174-153.
2. Monk BJ, Berman ML, Montz FJ: Adhesions after extensive gynecologic surgery: Clinical significance, etiology, and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1396-1403.
3. Soules MR, Dennis L, Bosarge A, Moore DE: The prevention of postoperative pelvic adhesions: An animal study comparing barrier methods with dextran 70. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:829-834.
4. Menzies D: Peritoneal adhesions: Incidence, cause and prevention. *Surg Ann* 1992;24:27-45.
5. Holtz G: Failure of a nonsteroidal antiinflammatory agent (ibuprofen) to inhibit peritoneal adhesion reformation after lysis. *Fertil Steril* 1982;37: 582-583.
6. Hill-West IL, Chowdhury SM, Dunn RC, Hubbell JA: Efficacy of a resorbable hydrogel barrier, oxidized regenerated cellulose, and hyaluronic acid in the prevention of ovarian adhesions, in a rabbit model. *Fertil Steril* 1994;62:630-634.
7. Haney AF, Hesla J, Hurst BS: Expanded polytetrafluoroethylene (Goretex Surgical membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7) in preventing adhesions. *Fertil Steril* 1995;63:1021-1026.
8. Soules MR, Dennis L, Bosarge A, Moore DE: The prevention of postoperative pelvic adhesions: An animal study comparing barrier methods with dextran 70. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:829-834.
9. Skinner KC, Colt MJ, Carver RL, Burns JW: Evaluation of HAL-F bioresorbable membrane for adhesion reduction in the rat cecal abrasion model. *Am Fertil Soc* 1992;579, Abstract P-063.
10. Urman B, Gomel V, Jetha N: Effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation in the rat model. *Fertil-Steril* 1991;56: 563-567.
11. Richard EL, Burns JW, Dawe JE, Smith Barbour MD, Diamond MP: Reduction of postsurgical adhesion formation in the rabbit uterine horn model with use of hyaluronate / carboxymethyl-cellulose gel. *Fertil-Steril* 1998;69:415-417.
12. Shenkin A, Fraser WD, Series J: The serum interleukine 6 response to elective surgery. *Lymphokine Res* 1989;8:123-127.
13. Holmdahl L, Ivarsson ML: The role of cytokines, coagulation, and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *Eyr J Surg* 1999;165:1012-1019.
14. Tsukada K, Katoh H, Shiojima M, Suzuki T, Takenoshita S, Hagamachi Y: Concentration of cytokines peritoneal fluid after surgery. *Eur J Surg* 1993;159:475-479.
15. Linsky CB, Diamond MP, Cunningham T, Constantine B, Decherney AH, di Zerega G: Adhesion reuction in a rabbit uterine horn model using TC-7. *J Reprod Med* 1987;32:17-20.
16. Rodgers K, Cohn D, Hotovely A, Pines E, Diamond MP, di Zerega G: Evaluation of polyethylene glycol/polylactic acid films in the prevention of adhesions in the rabbit adhesion formation and reformation sidewal models. *Fertil Steril* 1998;69(3):403-408.
17. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD, Wolff BC, Roberts PL, Smith LE, Sweeney S, Moore M: Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: A prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996;183:297-306.
18. Yarali H, Zahradka BF, Gomel V: Hyaluronic acid embrane for reducing adhesion formation and reformation in the rat uterine horn. *J Reprod Med* 1994;39:667-670.
19. Ellis H, Harrison W, Hugh TB: The healing of the peritoneum under normal and pathological conditions. *Br J Surg* 1965;52:471-476.
20. DiZerega GS: Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 1994;61:219-235.
21. Klein ES, Asculai SS, Ben-Ari CY: Effects of hyaluronic acid on fibroblast behavior in peritoneal injury. *J Surg Res* 1996;61:473-476.

22. Lanfrancone L, Boraschi D, Ghiara P et al: Human peritoneal mesothelial cells produce many cytokines (granulocyte colony-stimulating factor[CSF], granulocyte-monocyte-CSF, macrophage-CSF, interleukine-1[IL-1], and IL-6) and are activated and stimulated to grow by IL-1. *Blood* 1992;80:2835-2842.
23. Tsukada K, Katoh H, Shiojima M, Suzuki T, Takenoshita S, Hagamachi Y: Concentration of cytokines in peritoneal fluid after surgery. *Eur J Surg* 1993;159:475-479.
24. Kaidi AA, Gurchumelidze T, Nazzal, M, Figert P, Vanterpool C, Silva Y: Tumor necrosis factor-alpha : a marker for peritoneal adhesion formation. *J Surg Res* 1995;58:516-518.
25. Peter AW, Lentsch AB: Acute inflammatory re-

sponse and its regulation. *Arch Surg* 1999; 134:666-669.

26. Ohtani Y, Ohtani O, Nakatani T: Microanatomy of the rat diaphragm : a scanning electron and confocal laser microscopic study. *Arch Histol Cytol* 1993;56:317-328.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Ömer GÜNAL
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Düzce Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD,
Konuralp, DÜZCE