

Postoperatif İntraperitoneal Adezyonların Önlenmesinde Metilen Mavisi ve Karboksümetil Selüloz-Sodyum Hyaluronik Asit

METHYLENE BLUE AND CARBOXYMETHYL CELLULOSE-SODIUM HYALURONIC ACID IN THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE INTRAPERITONEAL ADHESIONS

Dr.Cengiz ERENOĞLU, Dr.Mehmet Levhi AKIN, Dr.Haldun ULUUTKU,
Dr.Gültekin ERDOĞAN, Dr.Şükrü YILDIRIM*, Dr.Ahmet BATKIN

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Genel Cerrahi ve Patoloji* Servisi, İSTANBUL

ÖZET

Amaç: Sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların önlenmesinde metilen mavisi ile karboksümetil selüloz - sodyum hyaluronik asidin etkilerinin incelenmesi.

Durum Değerlendirmesi: Postoperatif intraabdominal adezyonlar ve bunlara bağlı komplikasyonların önlenmesinde uygulanan hiçbir yöntem tam anlamıyla başarılı olamamıştır.

Yöntem: Otuz adet sıçan üç gruba ayrıldı. Anesteziyi takiben sıçanlara laparotomi yapılarak çekuma 2 cm'lik serozal kesi yapıldı ve 2 adet 4/0 ipek sütür ile onarıldı. Daha sonra abdominal insizyon hattının lateralinden 1x1 cm'lik periton kas tabakası ile birlikte çıkarıldı ve oluşan defekt 2 adet 4/0 ipek ile sütüre edildi. Karın ve cilt ayrı ayrı kapatıldı. Karın kapatılmadan önce; kontrol grubunda (KG) (n= 10) karın içine 2ml serum fizyolojik, metilen mavisi grubunda (MMG) (n=10) ise 2 ml %1 metilen mavisi verildi. Karboksümetil selüloz - sodyum hyaluronik asit grubunda (KSG) (n=10) ise karın kapatılmadan abdominal içerik bir karboksümetil selüloz - sodyum hyaluronik asit film tabakası ile örtüldü. Sıçanlar postoperatif 14üncü gün sakrifiye edilerek oluşan adezyonlar makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirildi.

Çıkarımlar: Makroskopik olarak MMG ve KSG'da oluşan adezyonlar KG'na göre anlamlı olarak düşük ($p<0.05$) iken, MMG ile KSG arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Mikroskopik olarak MMG'da dev hücre reaksiyonu, yağ nekrozu, granülasyon dokusu oluşumu ve fibrozis oluşumu KG'na göre anlamlı olarak düşük iken ($p<0.05$), KSG'da sadece granülasyon dokusu oluşumu ve fibrozis oluşumu KG'na göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$).

Sonuçlar: Postoperatif intraabdominal adezyonların önlenmesinde hem metilen mavisinin hem de karboksümetil selüloz - sodyum hyaluronik asitin etkili olduğu kanısına varıldı. Ancak, ucuz olması, kolay uygulanabilir olması, yan etki ve toksisitesi olmamasından dolayı, metilen mavisinin daha iyi bir seçenek olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: İntraabdominal adezyon, metilen mavisi, karboksümetil selüloz - sodyum hyaluronik asit

SUMMARY

The aim of this study is to assess the preventive effects of methylene blue (MB) and carboxymethyl cellulose-sodium hyaluronic acid (CMC+SHA) in postoperative intraabdominal adhesions in an animal model. No therapeutic method has been completely successful to prevent postoperative intraabdominal adhesions and their complications. Rats were separated into three groups of 10 rats. Under anaesthesia, all rats had a midabdominal laparotomy. A serosal incision of 2cm on caecal serosa and 1x1cm of peritoneal extirpation including muscle layer lateral to laparotomy incision was made.

and defects were repaired using 4/0 silk sutures. In control group only 2ml of normal saline, and in MB group 2ml of MB were administrated intraperitoneally. In CMC+SHA group abdominal content was covered by a film of CMC+SHA. Abdominal wound was closed in two layers. On the postoperative 14th day all rats were sacrificed and intraabdominal adhesions were evaluated both macroscopically and microscopically. Macroscopically, postoperative adhesion formations in MB and CMS+SHA groups were significantly lower than that of control group ($p<0.05$), while there was no significant difference between MB and CMC+SHA groups. Microscopically, giant cell reaction, fat necrosis, granulation tissue formation and fibrosis in MB group were significantly lower ($p<0.05$) than those of control group, while only granulation tissue formation and fibrosis in CMC+SHA group were significantly lower ($p<0.05$) than those of control group. It is concluded that both MB and CMC+SHA are effective in the prevention of postoperative peritoneal adhesions. However, MB may be a better choice because it is cheaper, easy to use, and it does not have any toxic or side effects.

Keywords: Intraabdominal adhesion, methylene blue, carboxymethyl cellulose, sodium hyaluronic acid

Abdominal veya jinekolojik cerrahiden sonra intraabdominal adezyonların oluşumu, anormal yara iyileşmesinin bir sonucudur (1). İntraabdominal adezyonların insidansının abdominal operasyonlardan sonra %93'e, pelvik jinekolojik işlemlerden sonra %97'ye kadar ulaştığı bildirilmiştir (2). Postoperatif intraperitoneal adezyonlar intestinal obstrüksiyona, reoperatif cerrahide güçlüklerle, kronik abdominal ağrıya ve kadınlarda infertiliteye neden olmaktadır (3). Bu komplikasyonların tedavisi, maliyeti de belirgin olarak arttırmaktadır (4). Postoperatif intraabdominal adezyonlar ve bunlara bağlı komplikasyonların önlenmesinde bugüne kadar uygulanan hiçbir yöntem tam anlamıyla başarılı olamamıştır.

Bu deneysel çalışmada, sıçanlarda oluşturulan postoperative intraabdominal adezyon modelinde metilen mavisi ve karboksimetil selüloz -sodyum hyaluronik asit'in önleyici etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 30 adet, ağırlıkları 210-240 gram arasında değişen, Wistar-Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele olarak 10'ar sıçandan oluşan üç gruba ayrıldı. Sıçanlar $20 \pm 2^\circ\text{C}$ sabit sıcaklık bulunan ortamda, 12-saat aydınlık/karanlık siklusuna uygun olarak korundu, ticari sıçan yemi ve şehirsuyu ile beslendi. Deney protokolü hayvan deneyleri etik standartlarına göre planlandı ve hayvan deneyleri etik komitesi tarafından kabul edildi.

Deney Protokolü

Kontrol grubu (KG)'da sıçanlara intramusküler 20 mg/kg ketamin (Ketalar®, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) anestezisini takiben karın kılıfı tıraş

edildikten ve antiseptik solüsyonlarla temizlendikten sonra orta abdominal kesi yapıldı. Laparotomiye takiben çekuma 2 cm'lik serozal bir insizyon ve laparotomi insizyonunun sağ tarafında 1x1 cm'lik en blok periton ve kas ekstirpasyonu yapılarak defektler 4/0 ipek sütürlerle (Mersilk®, Ethicon, Edinburgh, UK) onarıldı. Daha sonra karın içine 2 ml serum fizyolojik verilerek abdominal kesi 4/0 ipek sütürlerle çift sıra üzerinden kapatıldı.

Metilen mavisi grubu (MMG)'nda yukarıda uygulanan işlemlerden farklı olarak karın kapatılmadan önce serum fizyolojik yerine karın içine 2 ml %1 metilen mavisi (GATA, İstanbul, Türkiye) verildi.

Karboksimetil selüloz -sodyum hyaluronik asit grubu (KSG)'nda kontrol grubunda uygulanan işlemlerden farklı olarak karın kapatılmadan önce karın içine serum fizyolojik veya metilen mavisi verilmesi yerine abdominal içerik bir karboksimetil selüloz-sodyum hyaluronik asit film tabakası (Seprafilm Membran®, Genzyme, Cambridge, MA) ile örtüldü.

Postoperatif 14. gün tüm ratlar dekapitasyonla sakrifiye edilerek bilateral subkostal kesi ile karın açıldı. Adezyon oluşumu açısından peritoneal alan, ince barsaklar, çekum, karın duvarı ve diğer abdominal içerik makroskopik olarak değerlendirildi. İntraabdominal adezyonların makroskopik evrelemesi için Blauer (5)'in tanımladığı skala kullanıldı (Tablo 1). Makroskopik değerlendirmeyi takiben intraabdominal adezyonları içeren tüm abdominal içerik en blok olarak çıkarılarak histolojik inceleme için %10 formalin içinde tespit edildi. Tespit edilen dokular parafinlenerek 5µm'lik kesitler alındı. Alınan kesitler hematoksi-len&eozi ve Masson's trichrome ile boyanarak tek bir patolog tarafından ışık mikroskobu altında

TABLO 1: ADEZYON SKORLAMA SİSTEMİ

Evre Tanım	
0	Hiç adezyon yok
1	İnce veya dar, kolayca ayrılabilen adezyonlar
2	Bir bölgeye sınırlı kalın adezyonlar
3	Kalın ve yaygın adezyonlar
4	Kalın ve yaygın adezyonlar, ek olarak visseral organlarla anterior ve/veya posterior karın duvarı arasında adezyonlar

kör olarak değerlendirildi. Mikroskopik değerlendirilme için De Iaco (1) tarafından tanımlanan histopatolojik kriterler kullanıldı. Histolojik sonuçlar; dev hücre reaksiyonu, yağ nekrozu, makrofaj varlığı, granülasyon dokusu oluşumu ve fibrizis oluşumu esas alınarak, 0 ile 3 arasında derecelendirilerek değerlendirildi.

İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi kullanıldı. "p" değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

Gruplarda tespit edilen makroskopik bulgular Tablo 2'de gösterildi. MMG ve KSG'da saptanan makroskopik skorlar kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ($p < 0.05$) olduğu halde, MMG ve KSG arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Histolojik bulgular Tablo 3'de gösterildi. Dev hücre reaksiyonuna göre skorlama MMG'da KG ve KSG'na göre anlamlı olarak düşük olduğu halde ($p < 0.05$), KG ile KSG ve MMG ile KSG arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Yağ nekrozu skorlaması yine MMG'da KG ve KSG'na göre anlamlı olarak düşük olmasına rağmen

($p < 0.05$), KG ile KSG ve MMG ile KSG arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Makrofaj varlığı skorlamasına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. MMG ve KSG'daki granülasyon dokusu oluşum skorlaması KG'na göre anlamlı olarak düşük olmasına rağmen ($p < 0.05$), MMG ve KSG arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Fibrozis oluşumu da MMG ve KSG'da KG'na göre anlamlı olarak düşük tespit edilirken ($p < 0.05$), MMG ve KSG arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

TARTIŞMA

Vücut boşlukları içinde fibröz adezyonların oluşması majör bir klinik problemidir (2). Adezyon oluşumunun ilk basamağı dokuda oluşan inflammatuar reaksiyon, ikinci basamağı ise inflammatuar eksudat içine fibrin depolanmasıdır (6,7). Oluşan fibrin birikimlerinin eritilmesi normal mezotelyal yüzeyin fizyolojik bir özelliğidir (8). Mezotelyal hücreler fibrin birikimine karşı plazminojen aktivasyonu gösterirler (9). Ancak travmadan sonra plazminojen aktivasyonu inflammatuar sitokinler tarafından inhibe edilmekte (10) ve fibrinolitik aktivitenin uzun süreli baskılanması fibröz adezyon oluşumunun kalıcı olmasına neden olmaktadır (11). Peritoneal yüzeyler arasında kayganlığı sağlayan fosfolipidlerin kaybı da adezyon oluşumunda rol oynamaktadır (12). Adezyon patogenezi içindeki son aşama, fibroblast invazyonu ile fibrinin organizasyonu ve kollajen oluşumu, bunu da kollajenin olgunlaşarak matür fibrin adezyonların oluşumunun izlemesidir (6). Ezilme, sütür veya ligasyon gibi vasküler hasar ile birlikte olan peritoneal yaralanmalarda, iskemik dokuların bulunduğu bölgelerde inflammatuar nitelikli yeni vasküler yapıların oluştuğu ve postoperatif adezyonların

TABLO 2: GRUPLARIN MAKROSKOPİK ADEZYON SKORLAMASI

Gruplar	n	Skor					Ort. ± ss
		0	1	2	3	4	
Kontrol	10	1	0	4	3	2	2.5 ± 1.2
MM	10	4	4	2	0	0	0.8 ± 0.8*
KMS-SHA	10	3	5	2	0	0	0.9 ± 0.7*

(Ort.) ortalama; (ss) standart deviasyon; (MM) metilen mavisi; (KMS-SHA) karboksimetil selüloz-sodyum hyaluronik asit; (*) $p < 0.05$

oluşumunda araziidonik asit, sitokinler, nitrik oksit ve serbest oksijen radikalleri gibi inflamatuvar mediatörlerin rol oynayabileceği bildirilmiştir (13, 14, 15).

Çalışmamızda bir antioksidan olan metilen mavisi ile peritoneal yüzeyler arasında bariyer oluşturan karboksimetil selüloz-sodyum hyaluronik asitin postoperatif adezyon oluşumunun önlenmesindeki etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Kontrol grubunda bir denek hariç tamamında ileri evre adezyonlar saptanması adezyon modelinin etkili olduğunu göstermiştir. Adezyonların hemen daima sütür ve ligasyon gibi vasküler hasar oluşan iskemik bölgelerde saptanması, iskemik bölgelerde adezyonların daha fazla oluştuğu tezini desteklemektedir.

Adezyon oluşumunu önlemek amacıyla intra-abdominal olarak yerleştirilen maddeler periton içinde uzun bir süre kalarak bir bariyer görevi yapmakta ve hasara uğramış iskemik dokuların birbirlerinden ayrı durmalarını sağlamaktadır (13, 16). Ayrıca serbest makrofajların bağlanmasını inhibe ederek veya lokal fibroblastik infiltrasyonu

etkileyerek adezyon oluşumunu engelledikleri de ileri sürülmektedir (16, 17) Bu şekilde iskemik dokuların komşu organlara kanlanma amacıyla yaklaşımları engelleyerek adezyon gelişimiyle sonuçlanan sürecin önlenmesi düşünülmektedir (16). Etkinliği çeşitli deneysel çalışmalarla gösterilmiş olan yüksek molekül ağırlıklı dekstran bu konuda en çok kullanılan madde olmuştur (13, 16). Daha sonraları kozmetik ve besin endüstrisinde kullanılan karboksimetil selüloz bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır (18, 19). Karboksimetil selüloz yüksek molekül ağırlığı ve geç emilimiyle dekstrana göre daha etkili bulunmuştur (16, 20). Bütün omurgalıların yumuşak dokularında bulunan bir glukozaminoglikan olan hyaluronik asit vücut sıcaklığı ve vücut sıvıları ile birleştiği zaman viskozitesi yüksek bir solüsyon haline dönüşmekte ve seröz yüzeyleri kaplamaktadır. Hayvanlarda deneysel olarak doku harabiyeti yaratılmadan önce uygulanan hyaluronik asidin adezyonları % 50'den fazla bir oranda önlediği belirtilmiştir (21). Karboksimetil selüloz ve sodyum hyaluronik asitin kimyasal derivasyonu membran haline getirilerek klinik

TABLO 3: GRUPLARIN HİSTOLOJİK SKORLAMASI

Histolojik bulgu	Gruplar	Skor				Ort. ± ss
		0	1	2	3	
Dev hücre reaksiyonu	Kontrol	0	4	2	4	2.0 ± 0.9
	MM	3	5	2	0	0.9 ± 0.7*
	KMS-SHA	2	4	3	1	1.3 ± 0.9
Yağ nekrozu	Kontrol	2	1	5	2	1.7 ± 1.0
	MM	3	6	1	0	0.6 ± 0.5*
	KMS-SHA	3	5	2	0	0.9 ± 0.7
Makrofaj varlığı	Kontrol	0	5	2	3	1.8 ± 0.9
	MM	1	5	4	0	1.3 ± 0.6
	KMS-SHA	2	3	5	0	1.3 ± 0.8
Granülasyon dokusu	Kontrol	2	2	5	1	1.5 ± 0.9
	MM	6	4	0	0	0.4 ± 0.5*
	KMS-SHA	7	3	0	0	0.3 ± 0.4*
Fibrozis	Kontrol	0	0	4	6	2.6 ± 0.5
	MM	3	3	4	0	1.1 ± 0.8*
	KMS-SHA	1	5	3	1	1.4 ± 0.8*

(Ort.) ortalama; (ss) standart deviasyon; (MM) metilen mavisi; (KMS-SHA) karboksimetil selüloz-sodyum hyaluronik asit; (*) p < 0.05

kullanıma sunulmuştur (18). Bu formülasyon adezyon oluşumunun gerçekleştiği peritoneal yara iyileşmesinin erken fazı boyunca dokular arasında kalarak dokuların separasyonunu sağlamaktadır. Yapılan çok merkezli bir çalışmada myomektomi yapılmış hastalarda bu kombinasyon kullanılarak postoperatif uterin adezyonların sıklık ve şiddetlerinin azaldığı gösterilmiştir (18).

Çalışmamızda karboksimetil selüloz + sodyum-hyaluronik asit adezyon oluşumunu tam olarak önlenememesine rağmen, makroskopik olarak adezyon oluşumunu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaltmıştır. Mikroskopik olarak da granülasyon dokusu ve fibrozis oluşumunu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaltmıştır. Bu bulgularla karboksimetil selüloz + sodyum-hyaluronik asit postoperatif intraabdominal adezyonların önlenmesinde etkili bir ajan olarak değerlendirilmiştir.

İskemi ve özellikle iskemik dokuların reperfüzyonu sırasında oluşan doku hasarı ve kapiller permeabilite artışı fibrinöz eksudasyona neden olmaktadır (22). Bununla birlikte, iskemik ve buna komşu olan dokularda fibrinolitik aktivite inhibe olmaktadır (23). Bu durum adezyon gelişiminde, iskemi-reperfüzyon sırasında doku hasarının oluştuğu ve kapiller permeabilitenin arttığı ilk saatlerin çok önemli olduğunu göstermektedir. Bu dönem içinde serbest radikal oluşumu engellenerek doku hasarı, lokal ödem ve fibrinöz eksudasyon en aza indirgenebilir. Bu da adezyon gelişimindeki ilk basamağın durdurulmasını veya hafifletilmesini sağlayabilir. Serbest oksijen radikallerinin dokular üzerindeki etkilerinin gösterilmesi iskemi-reperfüzyon hasarını önlemede serbest oksijen radikal gidericilerini gündeme getirmiştir (24).

Metilen mavisi, serbest oksijen radikal oluşumunu önleyen bir madde olarak bilinmektedir (15). Gallili sıçan uterus modeli kullanarak yaptığı çalışmasında (14), metilen mavisini nitrik oksit sentetaz inhibitörü ile karşılaştırmış ve metilen mavisi verilen grupta adezyon gelişmediğini, nitrik oksit sentetaz inhibitörü verilen grupta ise adezyonların geliştiğini göstermiştir. Metilen mavisi aynı zamanda nitrik oksik antagonistidir (15). Bu çalışma adezyonları önlemedeki etkisinin bu yolla olmadığını, serbest oksijen radikallerinin oluşumunun önlenmesi yoluyla olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda metilen mavisi makroskopik adezyon oluşumunu kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaltmıştır. Mikroskopik olarak, granülasyon

dokusu ve fibrozis oluşumunun karboksimetil selüloz-sodyum hyaluronik asit grubundaki gibi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olması metilen mavisinin de adezyonların önlenmesinde etkili olduğunu, ayrıca dev hücre reaksiyonu ve yağ nekrozunun kontrol ve KMS-SHA gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunması adezyon oluşum sürecinde ilk basamak olan lokal inflamatuvar reaksiyonu hafifleterek adezyon oluşumunu önlediğini düşündürmüştür. MMC'daki makroskopik ve mikroskopik bulgular ile KSC'daki bulgular arasında istatistiksel olarak fark saptanmamasına rağmen, adezyonların sıklığının ve şiddetinin MMC'da daha az olması metilen mavisinin adezyonları önlemede karboksimetil selüloz-sodyum hyaluronik asitten daha etkili bir ajan olduğunu düşündürmüştür.

Karboksimetil selüloz + sodyum-hyaluronik asit adezyonları önlemede etkili olmasına rağmen, daha önceki çalışmalarda da olduğu gibi bu etkisi tam olmamıştır. Bununla birlikte, karboksimetil selüloz- sodyum-hyaluronik asit ve benzeri maddelerin pahalı olmaları nedeniyle kullanımları sınırlı olmaktadır. Ayrıca, karın içinde uzun süre kalan bu maddelerin enfeksiyon olasılığını arttırabileceği, anastomoz direncini azaltabileceği, anaflaktik reaksiyon ve hidrofotulasyon etkileriyle asit oluşumu gibi istenmeyen yan etkilere yol açabileceği bildirilmiştir (25). Birbirlerinden farklı mekanizmalarla adezyonları önlemelerine rağmen, doku hasarını minimize indirmesi, enfeksiyon, asit, anastomoz kaçağı, ve peritonit gibi potansiyel yan etkilerinin olmaması, ucuz olmaları ve kolay uygulanabilmeleri serbest oksijen radikal önleyicilerin tercih edilme nedeni olabilir. Metilen mavisinin ucuz, kolay uygulanabilen ve nontoksik bir madde olması karboksimetil selüloz -sodyum hyaluronik asite göre bir avantajdır.

Sonuç olarak; adezyonların oluşumunda iskemi önemli bir etken olmakla birlikte, kullanılan cerrahi teknik, enfeksiyon ve yabancı cisim gibi birçok faktör de etyopatogeneizde rol oynamaktadır. Bu nedenlerin tamamen ortadan kaldırılması mümkün değildir. Adezyonları önlemede veya insidansını azaltmada titiz bir cerrahi teknik, enfeksiyondan korunma, yabancı cisim kullanımından mümkün olduğunca kaçınma gibi çeşitli önlemlerin birarada kullanılması oldukça önemlidir. Bütün bunların yanında doku iskemisinin önlenmesi yada azaltılması ve iskemik hasarın ilk fazında oluşan inflamatuvar olayların azaltılmasıyla adezyon gelişim sürecinin başlangıcında durdurulması adezyonlardan korunmada etkili bir yol

olabilir. Serbest oksijen radikal oluşumunu önleyerek adezyon oluşumunu azaltan metilen mavisinin, ucuz, kolay ve yan etkisi olmayan bir ajan olarak, bu konuda üzerinde durulması gereken maddelerden biri olabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. De Iaco P A, Stefanetti M, Pressato D, Piana S, Dona M, Pavesio A, Bovicelli L: A novel hyaluronan-based gel in laparoscopic adhesion prevention: Preclinical evaluation in an animal model. *Fertil Steril* 1998; 69: 318-323.
2. Menzies D, Ellis H: Intestinal obstruction from adhesions-How big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 60-63.
3. Backer JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD, Wolff BC, Roberts PL, Smith LE, Sweeney SA, Moore M: Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioabsorbable membrane: A prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 297-306.
4. Ray NF, Larsen JW, Stillman RJ, Jakobs RJ: Economic impact of hospitalisations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 271-279.
5. Blauer KL, Collins RL: The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbit. *Fertil Steril* 1988; 49: 144-149.
6. Milligan DW, Raftery AT: Observation on the pathogenesis of peritoneal adhesions: A light and electron microscopical study. *Br J Surg* 1974; 61: 274-280.
7. Thompson JN, Whawell SA: Pathogenesis and prevention of adhesion formation. *Br J Surg* 1985; 82: 3-5.
8. Porter JM, McGregor FH, Silver D: Fibrinolytic activity of mesothelial surfaces. *Surg Forum* 1969; 20: 80-82.
9. Raftery AT: Reperation of peritoneum: A fibrinolytic study. *J Anat* 1979; 129: 659-664.
10. Whawell SA, Thompson JN: Cytokine induced release of plasminogen activator inhibitor-1 by human mesothelial cells. *Eur J Surg* 1995; 161: 315-318.
11. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HAF: Effect of experimental peritonitis and ischemia on peritoneal fibrinolytic activity. *Eur J Surg* 1994; 160: 471-477.
12. Snøj M, Ar'Rajab A, Ahren B, Bengmark S: Effect of phosphatidylcholine on postoperative adhesions after small bowel anastomosis in the rat. *Br J Surg* 1992; 79: 427-429.
13. Ellis H: The aetiology of postoperative abdominal adhesions. *Br J Surg* 1962; 50: 10-17.
14. Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, Klausner J, Kluger Y: Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by methylene blue. *Am J Surg* 1998; 175: 30-32.
15. Salaris SC, Babbs CF, Voorhees WD III: Methylene blue as an inhibitor of superoxide generation by xanthine oxidase. A potential new drug for the attenuation of ischemia/reperfusion injury. *Biochem Pharmacol* 1991; 42: 499-506.
16. Elkins TE, Bury RJ, Ritter JL, Ling FW, Ahokas RA, Homsey CA, Malinak LR: Adhesion prevention by solutions of sodium carboxymethylcellulose in the rat. I. *Fertil Steril* 1984; 41: 926-928.
17. Talbert BJ, Tuggle DW, Askew AA, Perkins TA, Taylor D: Preventing adhesions in the immature rat. *Surg Forum* 1988; 39: 592-594.
18. Diamond MP, The Septrafilm Adhesion Study Group: Reduction of adhesions after uterin myomectomy by Septrafilm Membrane (HAL-F): A blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. *Fertil Steril* 1996; 66: 904-910.
19. Hemadeh O, Chilukuri S, Bonet V, Hussein S, Chaudry IH: Prevention of peritoneal adhesions by administration of sodium carboxymethyl cellulose and oral vitamin E. *Surgery* 1993; 114: 907-910.
20. Coşkun İ, İrfanoğlu ME, Hatipoğlu AR: Ratlarda karın içi yapışıklıkların önlenmesinde carboxymethyl cellulose (CMC)'ün etkisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1992; 8: 93-96.
21. Urman B, Comel V, Jetha N: Effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation in the rat model. *Fertil Steril* 1991; 56: 563-567.
22. Zimmerman BJ, Granger DN: Reperfusion injury. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 65-83.
23. Raftery AT: Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. An experimental study in the rat. *Eur Surg Res* 1981; 13: 397-401.
24. Tsimoyiannis EC, Tsimoyiannis JC, Saros CJ: The role of oxygen-derived free radicals in peritoneal adhesion formation induced by ileal ischemia/reperfusion. *Acta Chir Scand* 1989; 155: 171-174.
25. Felton RJC, Tuggle DW, Milewicz AL: High mortality with an intraperitoneal antiadhesive in the rat. *Curr Surg* 1990; 47: 444-446.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Cengiz ERENOĞLU
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
Genel Cerrahi Servisi, 81327 Kadıköy
İSTANBUL