

Postoperatif İntraabdominal Yapışıklıklar ve Anastomotik Yara İyileşmesi Üzerine Disodyum Kromoglikat'ın Etkisi

The Effect of Disodium Cromoglycate on Intraabdominal Adhesions and Anastomotic Healing

Dr.Nihat KAYMAKÇIOĞLU, Dr.Saadettin ÇETİNER,
Dr.Mutlu YAKUT, Dr.Şevkullah BAL, Dr.Derviş ŞEN

GATA,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
ANKARA

ÖZET: Bu deneysel çalışmada, bir mast hücre stabilizatörü olan Disodyum Kromoglikat (DSCG)'in intraabdominal adezyonlar ve anastomoz iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmak üzere, her grupta 19 adet rat bulunan 2 grup halinde toplam 28 rat kullanıldı. Tüm ratlara çekal travma ve intestinal anastomoz yapıldı. Kontrol grubuna ilaç verilmedi. Çalışma grubunda (grup B) operasyondan 30 dakika önce ve intraoperatif intraabdominal DSCG solüsyonu 10 mg/kg dozunda verildi. Postoperatif 7. gün tüm denekler sakrifiye edildikten sonra adezyonlar makroskopik olarak puanlandırıldı ve histopatolojik değerlendirmeleri yapıldı. Anastomoz iyileşmesi, patlama basıncı ile değerlendirildi ve mast hücre degranülasyonu her gruptan 4 denegin çekumlarından alınan biopsi materyalleri elektron mikroskopu ile değerlendirildi. Tüm deneklerde anastomoz hattında omental yapışıklık gözlemlendi. Adezyonlar yönünden DSCG verilen grupta, kontrol grubuna göre ileri derece anlamlı fark bulundu ($U=66, p<0.005$). Adezyonları önlemede DSCG'in yararlı bir ajan olduğu, ancak anastomoz iyileşmesi üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı gözlemlendi ($U=172.5 p>0.05$).

Anahtar Kelimeler: İntraabdominal adezyon, Anastomotik yara iyileşmesi, Disodyum Kromoglikat

SUMMARY: 38 rats in two groups, each containing 19 rats, were studied in order to analyse the effects of Disodium Cromoglycate (DSCG), a mast cell stabiliser, on the intraabdominal adhesions and the healing of anastomosis in this experimental study. Intestinal anastomosis was performed after the caecal trauma on all rats. No drug was used in control group (group A). In the study group (group B), 10 mg/kg DSCG was given 30 minutes preoperatively, intraoperatively and thereafter on 7th postoperative day all rats were sacrificed, the adhesions were scored macroscopically and evaluated histopathologically. The healing of the anastomosis is

YAZIŞMA ADRESİ: Dr.Nihat KAYMAKÇIOĞLU

GATA Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

06018 Etlik-ANKARA

evaluated by blastic pressure and mast cell degranulation is examined by looking at biopsy materials from the caecums of 4 rats in each group with an electron microscopy. Mann-Whitney U and Wilcoxon Rank-Sum tests were used for statistical correlation. Omental adhesions on the anastomosis line was observed on test subjects. Considering adhesions, there was a significant difference in the group that was given DSCG in comparison to the control group ($U=66, p<0.005$). It was pointed out that DSCG was a useful agent on healing of anastomosis ($U=172.5 p>0.05$).

Key Words: Intraabdominal adhesion, Anastomotic wound healing, Disodium Cromoglycate

Postoperatif intraabdominal yapışıklıklar; barsak tıkanmaları, infertilite ve ikincil ameliyatlarda ortaya çıkardığı güçlükler nedeniyle ciddi bir sorun olarak önemini sürdürmektedir. Karın operasyonlarından sonra yapışıklık olasılığını Ellis %84, Wiebel ve Majno %93 olarak bildirmektedirler.^{1,2} İntraabdominal yapışıklıkların büyük bir kısmı semptom vermemektedir. Karın operasyonlarından hemen bir kaç saat sonra fibrinoz yapışıklıklar meydana gelmekte, bu durum ya fibrinolizis ile yok edilmekte veya organize olarak fibröz yapışıklara dönüştüğü bildirilmektedir.^{1,3} Fibröz yapışıklar saatler içinde başlayıp aylar boyu devam etmektedir. 10 günle bir aylık süre içinde Fibrinoz yapışıklar, fibröz yapışıklara dönüşmekte ve kollojenle kuvvetlenerek iyileşme 6 ayda tamamlanmaktadır.⁴ Fibrozislerde mast hücre sayısı artmakta ve hücreler

degranüle olmaktadır. Fibrozis süresince, mast hücrelerinde lokal proliferasyon ve aktivasyon, fibroblastlarda proliferasyon ve kollajen üretimi tespit edilmiştir.⁵ Adezyon dışında iskemi ve reperfüzyonun çok önemli neden olduğu ve olayın patogeneğinde serbest oksijen radikallerinin olduğu savunulmaktadır.^{6,7,8,9,10} Serozal defektler ve yabancı cisim granuloamları, adezyon etyolojisinde sorumlu diğer faktörlerdir.^{3,11} İntestinal anastomozlarda kollajen sentezini geciktiren veya kollajen harabiyetini arttıran herhangi bir olay perforasyon ve sızdırma riskini artırmaktadır.

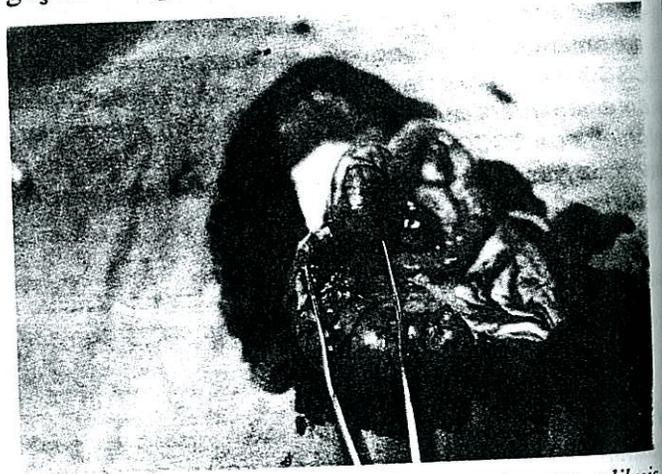
Bir mast hücre stabilizatörü olan Disodyum Kromoglikat (DSCG) sentetik bir biskromon türevidir. Suda çözünür fakat alkol, eter ve kloroformda çözünmez. Gastrointestinal kanaldan emilimi zayıftır. Bronş mukozasına iyi nüfuz eder. Vücutta metabolize edilmez, karaciğer ve böbreklerden değişmeden atılır. Plazma eliminasyonu yarılanma ömrü bir buçuk saattir. Lokal olarak solunum yollarına ve göze uygulanır. DSCG, hücre içinde siklik-AMP düzeyini yükselterek iyonize kalsiyumun içeri girişini ve mobilizasyonunu inhibe eder. Böylece DSCG antijen antikor birleşmesinin, histamin salıverici ilaçların, kimyasal ve iritan maddelerin ortaya çıkardığı, histamin ve SRS-A gibi bronkokonstriktör ve proinflatuar otakoidlerin salıverilmesini inhibe eder. Antijen antikor birleşmesi ve antikorların hücre yüzeyine bağlanmasını bozamaz. Genel bir antiinflatuar etkisi yoktur. Bronkodilatör etki göstermez.¹²

Bu çalışmada intraperitoneal yapışıklıkların önlenmesinde olumlu etkisi olduğu öne sürülen mast hücre stabilatörü olan Kromolin Sodyumun barsak anastomozu yapılan ve intraabdominal yapışıklık oluşturulan ratlarda yapışıklıkların önlenmesi ve anastomozdaki yara iyileşmesi üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ortalama ağırlıkları 239.21 ± 31.6 (SS) gram ve 248.95 ± 30.4 (SS) olan 19 adetlik iki grup, toplam 38 adet Norveç beyaz rat'ı kullanıldı. Cinsiyet ayırımı yapılmadı. Kontrol grubu (A) ve

DSCG uygulanan grup (B) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışma öncesi ratlar 18 saat öncesinden aç bırakıldı. Çalışma steril olmayan temiz şartlarda yapıldı. Laparotomiden 30 dakika önce A grubu ratlara 1 ml %0.9 NaCl B gruba ratlara ise 1 ml %0.9 NaCl içinde çözündürülerek hazırlanıp 5 cc'lik flakon haline getirilen DSCG kuru hammaddesinden 10 mg/kg intraperitoneal uygulandı. Anestezi 60 mg/kg ketamin Im ile sağlandı. Orta hat kesisi ile batına girildi. Tüm karın içi ve pelvik organlar yapışıklık yönünden değerlendirilerek deneklerin çalışmaya alınıp alınmayacağına karar verildi. Ameliyatta önce çekum dışarı alındı. Çekum ön yüzüne bistüri yardımıyla 3 paralel serozal kesi yapıldı. Bu serozal defektlerin üstü fındık tampon yardımıyla iyice travmatize edildi. Daha sonra ileoçekal bölgenin yaklaşık 5 cm proksimalından bir ince barsak ansı dışarıya alındı. Ans makas yardımıyla mezosu sağlam kalacak şekilde kesildi. Proksimal ve distal barsak uçları 5/0 vickryl ile tek tek tek ucuca sütüre edilip anastomoz yapıldı. Anastomozda kaçak ve geçişin olup olmadığı proksimal uçtan distal uca gaz ve barsak içeriği geçirilerek gözlemlendi (Resim 1).



RESİM 1: Travmatize edilmiş çekum, anastomoz edilmiş ince barsak ansı

Karın kapatılmadan A grubu deneklere 2 cc %0.9 NaCl, B grubu deneklere 2 cc %0.9 NaCl ve 10 mg/kg DSCG solüsyonu batın içine döküldü. Karın iki sıra üzerinden periton ve karın ön duvarı kapatılarak operasyon tamamlandı. Postoperatif 24 saat denekler aç bırakıldı ve normal beslenme protokolü dışında hiçbir medikasyon uygulanmadı.

İlk laparotomiden 7 gün sonra ikinci laparotomi uygulanarak tüm ratlar sakrifiye edildi. Laparotomi

tomisi eski insizyon hattından uygulandı. Yapışıklık bölgeleri kaydedilerek anastomoz hattından ve çekumdan ikişer adet biopsi alınarak histopatolojik incelemeye alındı. %10'luk formaldehit ile fikse edildikten sonra parafin bloklara konuldu. Kesitlerin bir kısmı hematoksilen eozin ile boyanarak yapışıklıklardaki hücresel düzeydeki değişiklikler ve yapışıklıkların vaskülarizasyonu incelendi. Kesitlerin bir kısmı da Giemsa ile boyanarak ışık mikroskopunda mast hücrelerinin degranülasyonu yönünden incelendi. Çekumdan alınan diğer biopsi materyallerinden A ve B gruplarından rastgele seçilmiş 4'er ayrı rata ait doku parçaları elektron mikroskopunda inceleyerek, ayrı ayrı gruplar halinde, her biopsi materyalinde rastgele 20 adet mast hücresi değerlendirildi. Bu hücrelerin kaç tanesinin degranüle olup kaç tanesinin degranüle olmadıkları sayılarak belirlendi.

Kaydedilen yapışıklık bölgeleri standardize skala kullanılarak değerlendirildi. 0 puan: Hiç yapışıklık yok, 1 puan: Tek, ince kolay ayrılabilir yapışıklık, 2 puan: Fazla miktarda ince kolay ayrılabilir yapışıklık, 3 puan: Tek bir sıkı yapışıklık, 4 puan: Fazla miktarda yoğun sıkı yapışıklık olarak değerlendirilir. Ayrıca yapışıklıkların oluşma yerleri değerlendirmeye alındı.



RESİM 2: Yoğun intraabdominal adezyon

Eldeki puanlara göre A ve B grupları karşılaştırılarak gruplar arasında istatistiki değerlendirme yapıldı. Yapışıklıklar değerlendirildikten sonra her bir denekte anastomozun patlama basıncını değerlendirmek amacıyla üç yollu vana sistemi kuruldu. Bu düzeneğin distaline ve proksimaline $\frac{1}{8}$ çapı 2 mm. 10'ar cm katater ile bağlantılı basıncı mmHg cinsinden ölçen manometri cihazı ve pistonu 5 cc çizgisine kadar çekilmiş 5 cc'lik boş enjektör takıldı. Düzeneğin yan ucuna iç çapı

2 mm olan 10 cm uzunluğunda katater takıldı. Anastomoz 2 cm proksimal, 2 cm distalinden disseke edilerek batın dışına alındı ve bekletilmeksizin proksimal bir ucundan yan katatere takıldı. Diğer ucu ligate edilerek serum fizyolojik dolu kaba sistemin bu bölümü sokuldu. Üç yollu vananın önce manometri basınç ölçer bölümüne giden kısmı kapatıldı enjektör ile sisteme hava verildiğinde su içinde barsak parçasının şişmeye başlayıp hava kabarcığı görüldüğü anda manometreye giden bölüm açıldı ve bu basınçlar patlama basıncı başlangıcı olarak kabul edildi. Hava verilmeye devam edilerek anastomozun açılması sağlandı. Bu değerler anastomoz patlama basıncı olarak kaydedildi. İstatistiki yöntem olarak Mann-Whitney U, Wilcoxon Rank-Sum testi kullanıldı.¹³

SONUÇLAR

38 deneye postoperatif 7. günde, relaparotomi yapıldı. İntraabdominal yapışıklıklar makroskopik olarak değerlendirilerek puanlandırıldı. Deneklerin adezyon puanları Tablo 1'de gösterilmektedir.

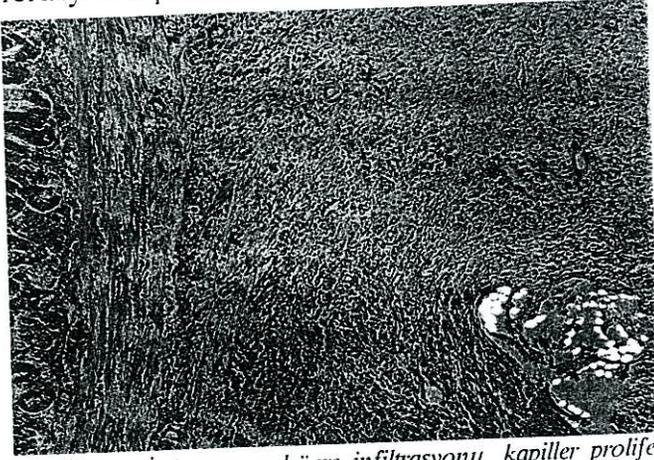
TABLO 1: A ve B grubunda deneklerin adezyon puanları

A grubu (n = 19)		B grubu (n = 19)	
Denek Sayısı	Adezyon Puanı	Denek Sayısı	Adezyon Puanı
n = 3	4	n = 3	3
n = 9	3	n = 9	2
n = 7	2	n = 7	1

Eksplorasyonda her iki grupta yer alan tüm deneklerde adezyon oluşumu gözlemlendi. Her iki gruptaki deneklerin tamamında anastomoz hattında omentum yapışıklığı saptandı. Adezyonların puanlanması sonrasında istatistiki olarak A ve B grupları arasında adezyonlar açısından ileri derecede anlamlı fark tespit edildi ($U = 66$ $p < 0.005$).

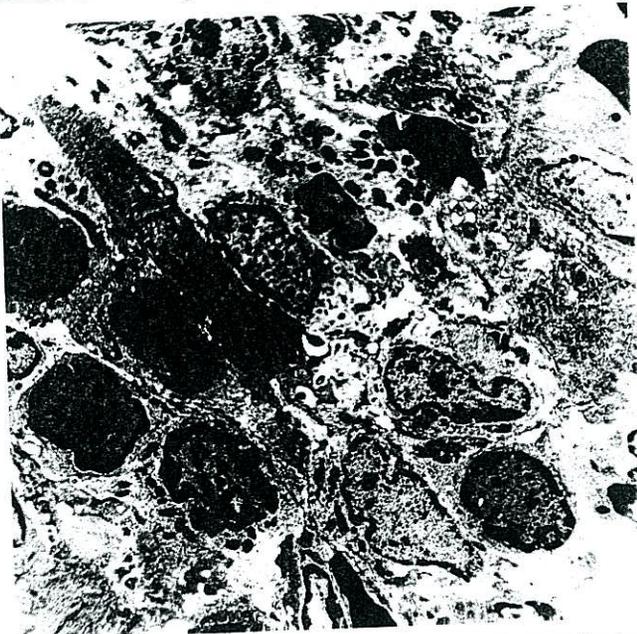
Çekum ve anastomoz hattından alınan biopsilerde adezyonun şiddetine bağlı olarak histopatolojik değişiklikler saptandı. Omentum ile anastomoz hattı arasındaki yapışıklık bölgesinden alı-

nan biopsi materyalinde mezotelyal proliferasyon, nekroz çekumdan alınan biopside submukozada kalınlaşma, inflamasyon, yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibrozis ve kapiller proliferasyon saptandı (Resim 3).



RESİM 3: İnflamatuvar hücre infiltrasyonu, kapiller proliferasyon fibrozis (HEx100)

Çalışmamızda Elektron mikroskobunda biopsi materyallerinin herbirinde gözlenen 20 mast hücrenin içinden stabil ve degranüle olanlar tespit edildi. Kontrol grubundaki 4 denegın biopsi materyalinde toplam 51 adet degranüle (degranüle olup, yeniden granülasyonu başlamış) mast hücresi 29 stabil mast hücresi tespit edildi. B grubunda ise 24 degranüle hücre 56 stabil hücre tespit edildi. Resim 4 ve 5'te degranüle olmuş ve yeniden granülasyona başlamış ve stabil mast hücreleri, Tablo 2'de degranüle ve stabil mast hücre sayıları gösterilmektedir.



RESİM 4: Degranüle olmuş yeniden granülasyon başlamış mast hücreleri (Em x 2200)

Anastomoz direncini ölçmek için tüm deneklerin tek tek anastomoz patlama basınçları serum

fizyolojik dolu kap içinde ölçüldü. A grubunda 19 denekte ortalama patlama basıncı 81.05 ± 4.13 (SS) mmHg, B grubunda 19 denekte ortalama patlama basıncı 80.63 ± 5.24 (SS) mmHg olup iki grup arasında patlama basınçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($U = 172.5$ $p > 0.05$).



RESİM 5: Stabil mast hücreleri (Em x 4000)

TARTIŞMA

İntraabdominal adezyonlar intestinal obstrüksiyonların en sık sebebinin oluşturmaktadır.^{14,15} Bridler, mekanik barsak obstrüksiyonu, kadınlarda infertilite ve ikinci kez karın operasyonu geçiren hastalarda teknik zorluklar ile morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir.¹ Postmortem yapılan araştırmalarda, postoperatif insidansı tek laparotomi geçirenlerde %67, küçük ameliyat geçirenlerde %51, büyük ameliyat geçirenlerde %72 ve birden fazla laparotomi geçirenlerde %93 olarak saptanmıştır.^{1,16} Cerrahi travma akut fibroproliferatif inflamatuvar yanıtla sonuçlanır. Bunu tamir mekanizmaları izler. Postoperatif adezyonlar bu tamir mekanizmalarının en son kısmını oluştururlar.¹⁷

Miligan ve ark yapmış olduğu bir çalışmada yapay adezyon oluşturulmuş deneklerde postoperatif 7. gününde yapılan incelemede fibroblastların kollajen yapıyı oluşturduğu adezyonlarda ince kan damarlarının yapılaştığını, yabancı cisim granülomlarının gözlelenebildiği belirtilmiştir.¹⁸

Çalışmamızda postoperatif 7. gün yapılan histopatolojik inceleme sonucunda mezensimal kalınlaşma, inflamasyon, kapiller proliferasyon, fibroblastik proliferasyon, kollajen depolanması ve nekroz tespit edilmiştir. Adezyonlar bir vasküler

TABLO 2: A ve B grubundaki degranüle ve stabil mast hücre sayıları

A Grubu				B Grubu			
Denek No	Degranüle Hücre Sayısı	Stabil Hücre Sayısı	Sayılan Hücre Sayısı	Denek No	Degranüle Hücre Sayısı	Stabil Hücre Sayısı	Sayılan Hücre Sayısı
1	14	6	20	1	4	16	20
2	13	7	20	2	6	14	20
3	10	10	20	3	6	14	20
4	14	6	20	4	8	12	20
Toplam	51	29	80	Toplam	24	56	80

greft gibi anastomoz canlılığının korunmasında travmatize barsak segmenti bütünlüğünün takviye edilmesinde, appendiks ve safra kesesindeki iskemik alanın periton boşluğu içine perfore olmasını önlemede faydalıdır. Çalışmamızda kullanılan tüm deneklerin anastomoz hattında gözlenen çeşitli adezyonlar bunu doğrulamaktadır. Anastomoz hatları ve sütür uygulanan alanlar iskemik alanlardır. Aynı zamanda sütür materyali vücut için yabancı cisimdir. Çalışmamızda kullanılan 38 deneğin tamamının anastomoz hattında yapışıklık bulunması, çalışmada kullanılan tüm deneklerin DSCG uygulanan grubu içeren bölümündeki, 1 puanla skorlandırılan 7 denekte çekum bölgesinde hiç yapışıklık olmaması, adezyon etyolojisindeki iskemi ve yabancı cisim granüllümleri tezlerinin lokal travmadan daha önemli olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda da öne çıktığı gibi bilinen etyolojik sebepler içinde iskemi en sık suçlanan ve üzerinde durulan konudur. Yapılan çalışmalarda iskemi ve/veya reperfüzyon sırasındaki olaylar aydınlatılmamıştır.^{3,19,20} Tsimoyiannis ve ark. serbest oksijen radikallerini giderici ve antianginal bir ilaç olan trimetazidin'in adezyonları azalttığını göstermişlerdir.⁸

Akkuş ve ark. serbest oksijen radikallerinin etkilerini önleyen bir ajan olarak bilinen Ginko biloba alkaloide ile tavşan kullanılarak yapılan, adezyon modeli oluşturmuşlar ve intestinal anastomoz eklenmiş çalışmalarında, adezyonların giderildiği, anastomoz direncinin arttığı ve mast hücre degranülasyonunun azaldığını saptamışlardır. Bu çalışma mast hücre stabilizasyonunun adezyon-

ları azaltıcı etkisinin olabileceğini ve serbest oksijen radikallerinin etkilerini önlemesiyle anastomoz iyileşmesinin daha sağlıklı olacağı düşüncesini doğurmuştur.²¹

Abdominal operasyonlarda maniple edilen veya travmatize edilen dokularda mast hücreleri stabilitelelerini kaybederler ve degranüle olurlar.^{22,17} Mast hücreleri histamin, serotonin, lizozomal sitokinler, serbest oksijen radikalleri gibi çok sayıda inflamatuvar medyatörler salgılamaktadır.²³

Liebman ve ark. ratlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada mast hücre stabiliteleleri olan nedokromil sodyum ve disodyum kromoglikat'ın intraabdominal yolla uygulanmasıyla mast hücrelerini stabilize ettiklerini ve adezyonların oluşumlarını azalttıklarını tespit etmişlerdir.¹⁷

Bizim çalışmamızda da deneklerin anastomoz hattında adezyon olmasına rağmen kontrol grubuna göre DSCG uygulanan deneklerde adezyonlarda ileri derecede azalma olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir (U=66 p<0.005). Mast hücre stabilizatörlerinin adezyonları engellemedeki etkileri literatürü desteklemekle beraber, çalışmamızda adezyonları tamamen ortadan kaldırmamaları, mast hücre degranülasyonunun adezyonların oluşumunda etkili olmakla beraber, yegane sebebin olmadığını düşündürmektedir.

Anastomoz iyileşmesi ve adezyonlar birbiri ile iç içe geçmiş süreçlerdir. Çalışmamızda anastomoz direncini ölçmek için yaptığımız test sonu-

cu kontrol grubu ile DSCG uygulanan grup arasında anastomoz patlama basınçları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($U = 172.5$ $p > 0.05$).

Sodyum Kromoglikat'ın mast hücrelerini stabilize edici etkisi in-vivo ve in-vitro olarak gösterilmiştir.^{24,25} DSCG in vitro olarak serbest peritoneal mast hücrelerinde denenmiş, barsak duvarındaki mast hücrelerini stabilize ettiği in-vivo olarak gösterilmiştir.²⁶

Degranüle mast hücreleri ışık mikroskobu ile direkt olarak incelenmektedir. Bu nedenle ışık mikroskobunda mast hücre stabilizasyonunun tespiti, incelenen alanlardaki hücrelerin sayısal yoğunluğunun değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır. Çalışmamızda incelenen alanlarda oldukça heterojen mast hücre yoğunluğu saptanmış, elde edilen sonuçların mast hücre stabilizasyonunun belirlenmesi için yeterli bilgi veremeyeceği düşünüldüğünden mast hücrelerin ışık mikroskobu ile incelenmesi çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda mast hücrelerinin stabilize oldukları kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak elektron mikroskobu ile değerlendirilmiş, istatistiksel olarak kanıtlanmıştır (Rölatif risk=0.47, DSCG kullanan grupta degranülasyon daha azdır. ODDS oranı, DSCG kullanılmayan grupta 4.1 kat fazla degranülasyon vardır).

Sonuç olarak bu deneysel çalışmada DSCG adezyonları azaltmada etkili bir ajan olduğu, anastomotik yara iyileşmesine belirgin bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Ellis H: The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg* 1982, 69:241-243.
2. Weibel MA, Majno G: Peritoneal adhesions and their relations to abdominal surgery. *Am J Surg* 1973, 126:345.
3. Ellis H: The causes and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surgery* 1971, 95:472.
4. Seitz HM, Schenker JG: Postoperative intraperitoneal adhesions. A double blind assesment of their prevention in the monkey. *Fertil steril* 1973, 24:935.
5. Goto T, Befus D, Low R, Bienenstock J: Mast cell heterogeneity

- and hyperplasia in bleomycin induced pulmonary fibrosis of rats. *Am Rev Respir Dis* 1984, 130:797-830.
6. Doğru O, Akkuş MA, Kasarcı E, Erdoğan M, Kısmet K: Ginko biloba ve karbondioksitin peritoneal yapışıklıklara etkisi. *Karadeniz Tıp Dergisi* 1994, 7:98-101.
7. Otamiri T, Teqesan C: The role of phospholipase A2 and oxygen free radicals on mucosal damage after small intestinal ischemia and reperfusion. *Am J Surg* 1989, 157:562-565.
8. Tsimoyiannis EC, Lekkas ET, Paizis JB: Prevention of peritoneal adhesions in rats with Trimetazidine. *Acta Chir Scand* 1990, 156:771-774.
9. Tsimoyiannis EC, Sarros CJ, Tsimoyiannis JC: Ranitidine and oxygen-derived free radical scavengers in hemorrhagic shock-induced gastric lesions. *Gut* 1988, 29:826-829.
10. Tsimoyiannis EC, Tsimoyiannis JC, Sarros CJ, Akalestos GC: The role of oxygen derived free radicals in peritoneal adhesion formation induced by ileal ischemia/reperfusion. *Acta Chir Scand* 1989, 155:171-174.
11. Schade DS, Williamson JR: The pathogenesis of peritoneal adhesions, an ultrastructural study. *Ann Surg* 1968, 167:500.
12. Kayaalp SO: Mast hücre stabilizatörleri. *Tıbbi Farmakoloji. Feryal matbaacılık* 4. baskı 2. cilt Ankara 1988, 1512-1515.
13. Hayran M, Özdemir M: Bilgisayar istatistiksel ve tıp, Hekimler Birliği yayını, Ankara 1994.
14. Menzies D, Ellis H: The role of plazminogen activator in adhesion prevention. *Surg Gynec Obstet* 1991, 172:362.
15. Snoj M, Ar Rajab A, Ahren B, Bengmark S: Effect of phosphatidyl choline on postoperative adhesions after small bowel anastomosis in the rat. *Br J Surg* 1992, 79:427-429.
16. Goldberg EP, Sheets W, Habal MB: Peritoneal adhesions. *Arch Surg* 1980, 115:776-780.
17. Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, Collins SM: Role of mast cells in peritoneal adhesions formation. *Am J Surg* 1993, 165:127-130.
18. Miligan DW, Raftery AT: Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: A light and electron microscopical study. *Br J Surg* 1974, 61:274-280.
19. Belzer FO: The role of venous obstruction in formation of intraabdominal adhesions: An experimental study. *Br J Surg* 1967, 54:189.
20. Ellis H: The aetiology of postoperative abdominal adhesions *Br J Surg* 1970, 57:650.
21. Akkuş MA, Doğru O, İlhan YS, Kasarcı E, Kısmet K, Karaca A: Intraabdominal yapışıklıklar ve anastomotik yara iyileşmesi üzerine ginko biloba ekstresi'nin etkisi. *Fırat Üniversitesi Araştırma Fonu proje no:1994, 130.*
22. Collins SM, Marziol L, Vermillon DL, Blennerhassett P, Chiverton S: The immunomodulation of gut motility: Factors that deterring of proliferation of mast cells in the proliferation of mast cells in the sensitized gut. *Gastroenterology* 1988, 94:A74.
23. Metcalfe DD: Mast cell mediators with emphasis on intestinal mast cells. *Allergy* 1984, 53:563-575.
24. Cox JCG: Disodyum cromoglycate (FPL 670) (Intal): Inhibitor of reaginic antibody mechanisms. *Nature* 1967, 216:1328-1329.
25. Thomson NC: Nedocromil sodium, an overview. *Respir med* 1989, 83:269-276.
26. Kay AB, Walsh GM, Mabel R: Disodium Cromoglycate inhibits activation of human inflammatory cell in vitro. *J Allergy, Clin Immunol* 1987, 80:1-8.