

TAVŞANLARDA İNTRAABDOMİNAL ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE FLUNİKSİN MEGLUMİNE VE MEPİRAMİN MALEATIN ETKİLERİ ÜZERİNE DENEYSEL ARAŞTIRMA

Fahrettin Alkan¹*, Yılmaz Koç¹, İlhami Çelik², Muharrem Erol¹, M. Faruk Aydın²

An Experimental Study Evaluating on the Effects of Flunixin Meglumine and Mepiramine Maleate in the Prevention of Intraabdominal Adhesions in Rabbits

Özet: Bu çalışma, tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan intraabdominal adezyonların engellenmesinde flunixin meglumine ve mepiramin maleat'ın etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapıldı. Çalışmada 36 adet tavşan kullanıldı. Tavşanlar 12'li 3 gruba ayrıldı. Her bir gruptaki tavşanlara 4-6 cm uzunluğunda median laparotomi uygulandı ve sol tarafta peritonda, 2-4 cm uzunluğunda 6 adet longitudinal ensizyon yapıldı. Sağ tarafta peritondan yaklaşık 1x2 cm'lik bir alan uzaklaştırıldı. Operasyonu takip eden 5 gün 1. gruba (kontrol) 5 ml/kg serum fizyolojik, 2. gruba 5 ml/kg serum fizyolojik ve 1 mg/kg flunixin meglumine, 3. gruba 5 ml/kg serum fizyolojik ve 2 mg/kg mepiramin maleat intraperitoneal olarak uygulandı. On dört gün sonra her üç gruptaki tavşanlarda adezyonları değerlendirmek için paramedian tekrar laparotomi uygulandı ve adezyonların durumuyla derecesi araştırıldı. Elde edilen bulgulara dayanılarak kullanılan ilaçların, peritoneal adezyonların oran ve derecesini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalttığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Tavşan, Antiinflamatuvar, İntraabdominal adezyon.

Summary: The aim of the study was to evaluate the effects of flunixin meglumine and mepiramine maleate in the prevention of experimentally induced intraabdominal adhesions in rabbits. A total of 36 rabbits were used, and the animals were divided into 3 groups, each having 12 rabbits. The abdominal cavity of each animal was accessed via a ventral midline incision of approximately 4-6 cm in length. Six longitudinal incisions of 2-4 cm in length were made on the left peritoneal surface and 1x2 cm area was excised from the right peritoneal surface. Group 1, 2, and 3 were intraperitoneally administered 5 ml/kg of the physiological saline (0.9%NaCl solution), 1mg/kg flunixin meglumine in 5 ml of the physiological saline, and 2 mg/kg mepiramine maleate in 5 ml of the physiological saline respectively following the laparotomy, and injections were continued for 5 days after laparotomy. Fourteen days after surgery, all rabbits underwent a new laparotomie (relaparotomie) via a paramedian incision, in order to evaluate whether the presence and extend of the intraabdominal adhesions. The results suggested that the drugs used in this study significantly decrease the incidence and degree of the peritoneal adhesions when compared to the control (0.9%NaCl solution) group.

Key Words: Rabbit, Antiinflammatory, Intraabdominal adhesion.

Giriş

Laparotomilerin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan intraabdominal adezyonlar, serozal yüzeylerin travmaya karşı verdiği yangısal bir cevap olup, karın boşluğundaki bir veya birden fazla organların serozal yüzeyleri arasında oluşan anormal bağlantılardır (Ellis, 1971; Baxter ve ark., 1989; Crowe ve Bjorling, 1993; Dijkstra ve ark., 2000; Dizerega ve Campeau, 2001; Koç ve ark., 2002). Sindirim sistemi organlarının serozal yüzeyleri ara-

sındaki anormal bağlantılar, normal şartlarda oluşumlarının 48-72. saatlerinde fibrinolitik aktivite ile yıkılmalarıyla absorbe edilirler. Bu birleşmeler üç gün ya da daha fazla bir süre yıkılmadan kalırsa, fibroblastik proliferasyon ve kapiller neovaskülarizasyon şekillenmesi nedeniyle kalıcı adezyonlara dönüşümler (Holtz, 1980; Holtz, 1984; Liebman ve ark., 1993; Dizerega, 1994; Yılmazlar, ve ark., 1996; Koç ve ark., 2002). Normal peritondaki fibrinolitik aktivite, mezotelyal hücrelerden salınan plazminojen aktivatörlerinin etkisi ile sağ-

lanır. Mezotel hücrelerinde bulunan plasminojen aktivatörleri, fibrinolitik aktiviteyi sürekli olarak solumüle ederek fibrinolizisi aktif halde tutarlar ve intraabdominal adezyon oluşumunu engellerler. Mezotel hücre kaybı olan bölgelerdeki dokularda plasminojen aktivatörleri deprese olduğundan ve plasminojen aktivatör inhibitörlerinin artması sonucu (Holtz, 1984; Crowe ve Bjorling, 1993; Lieberman ve ark., 1993; Ivarsson ve ark., 1998; Holmdahl ve Ivarsson, 1999; Dijkstra ve ark., 2000; Dizerega ve Campeau, 2001) fibrinolitik aktivite uyarılamaz ve ortaya çıkan yetersiz fibrinolizise bağlı olarak da intraabdominal adezyonlar kalıcı hale gelir (Holtz, 1984; Ivarsson ve ark., 1998; Dijkstra ve ark., 2000).

Adezyonların en önemli nedenlerini doku işemisi, serozal yaralanmalar ve yabancı cisimler oluşturur. Atravmatik cerrahi kurallarına uyulmaması, hemostazın tam sağlanamaması, organların gereğinden uzun süre dışarıda tutulması, elektrokoagülatörlerin sıklıkla kullanılması, dokuların gereksiz yere ekarte edilmesi, antiseptiye özen gösterilmemesi ve bakteriyel kontaminasyonlar doku işemisi ve serozal yaralanmalara neden olurken; dikiş materyalleri, toz antibiyotikler, eldiven tozları, gazlı bez iplikçikleri gibi yabancı cisimler de abdominal kavitenin kontaminasyonunda önemli rol oynarlar (Ellis, 1971; Ellis, 1982; Desimone ve ark., 1988; Yılmazlar ve ark., 1996; Taçyıldız ve ark., 1998; Dijkstra ve ark., 2000; Dizerega ve Campeau, 2001).

Intraabdominal adezyon gelişimini önlemek için peritonda fibrinolitik aktiviteyi uyarıcı, fibroblastik aktiviteyi ve yangıyı baskılayarak fibrin oluşumunu engelleyici ve serozal yüzeyleri bir birinden ayırıcı madde ve ilaçlar kullanılmaktadır (Nair ve ark., 1974; Holtz, 1980; Ellis, 1982; Desimone ve ark., 1988; Dizerega, 1994; Yılmazlar ve ark., 1996; Taçyıldız ve ark., 1998; Dijkstra ve ark., 2000; Koç ve ark., 2002). Sunulan bu deneysel araştırma; kliniklerde değişik amaçlar için yaygın olarak kullanılan flunüksin meglumine ve mepiramin maleat gibi antiinflamatuvar ilaçların intraabdominal adezyon oluşumu üzerine etkilerini relaparatomik ve histolojik olarak belirlemek ve pratikte intraabdominal adezyon gelişimini önlemeye yönelik uygulamalara alternatif oluşturmak amacı ile yapılmıştır.

Materyal ve Metot

Hayvan Materyali

Araştırmada sağlıklı ve ortalama canlı ağırlıkları 2.4-3.6 kg olan 36 adet dişi Yeni Zelanda

tavşanı kullanıldı. Tavşanlar adaptasyon süresi ile operasyondan 12 saat önce ve postoperatif dönemlerde standart tavşan yemi ile ad libitum beslendi ve önlerinde sürekli su bulunduruldu.

Anestezi Protokolü ve Deneme Grupları

Tavşanlar her birinde 12 tavşan bulunan 3 gruba ayrıldı. Tavşanlar, 15 mg/kg rompun (Xylazine hydrochloride-Bayer) ve 35 mg/Kg ketalar (Ketamine hydrochloride-Parke Davis)'in intramüsküler enjeksiyonu ile anestezide alındı. Operasyonu takip eden 5 gün süreyle günde bir uygulama olacak şekilde 1. gruptaki tavşanlara (kontrol: K) 5 ml/kg serum fizyolojik, 2. gruptaki tavşanlara 5 ml/kg serum fizyolojik ve 1mg/kg flunüksin meglumine (FM) (Fulimed, İED) ve 3. gruptaki tavşanlara 5 ml/kg serum fizyolojik ve 2 mg/kg mepiramin maleat (MM) (Histavet, Vetaş) intraperitoneal olarak uygulandı.

Operasyon Tekniği

Tavşanlar sırt üstü pozisyonda operasyon masasına tespit edildi. Rutin operasyon hazırlıklarından sonra yaklaşık 6 cm uzunluğunda median ensizyonla karın duvarı açıldı. Sol karın duvarında, peritonda 6-8 adet, 2-4 cm uzunluğunda longitudinal ensizyonlar uygulandı. Sağ karın duvarında ise peritonun yaklaşık 1x2 cm'lik bir bölgesi uzaklaştırıldı. Linea alba ve deri altı dokular 2-0 katgütle, deri ise 0 numara ipek iplikle kapatıldı ve tavşanlara postoperatif 3 gün süreyle parenteral antibiyotik (Procillin, 800; Fako) uygulandı.

Relaparotomi Tekniği

Tavşanlara postoperatif 14. günde aynı anestezi protokolü uygulanarak paramedian relaparotomi yapıldı. Makroskopik olarak; median ensizyon hattı, karın organları ve serozal travma uygulanan peritoneal yüzeyler adezyon gelişimleri yönünden Nair'in Skalasına göre değerlendirildi (Nair ve ark., 1974) ve sonuçların istatistikî analizinde X² testi kullanıldı.

Nair'in adezyon değerlendirme skalası:

Derece	Yorumlama
0	Adezyon yok,
1	Bir organla periton arasında tek adezyon bandı var,
2	Bir organla periton arasında iki adezyon bandı var,
3	Birden fazla organla periton arasında adezyon var,
4	Organlar peritona yapışık veya yaygın adezyon var.

Biyopsi Örneklerinin Alınması ve İşlenmesi

Adezyonların en yoğun olduğu ve peritoneal defekt oluşturulan sahalara ile fibröz bantlardan biyopsi örnekleri alınarak rutin histolojik takipleri için parafinde bloklandılar. Blokların alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler Crossman'ın üçlü boyaması ile Gordon ve Sweets'in retiküler iplik boyamasıyla boyandı. Hazırlanan preparatlar; kollajen ve retikulum iplikleri, fibroblastik aktivasyon, damarlaşma, hücre infiltrasyonu (polimorf nükleer lökosit, lenfosit, nötrofil), yabancı cisim dev hücresi ve fibrozis gibi histolojik yapı özellikleri yönünden değerlendirildi.

Bulgular

Postoperatif Bulgular

Fluniksın meglumine grubundan bir tavşan 72 saatte ve kontrol grubundan 2 tavşan 48. saatte öldü. Bu tavşanların yerine yenileri gruplara dahil edilerek çalışma sürdürüldü. Deri dikişlerinin açıldığı 6 tavşanda yara kenarları yenilenecek dikişler yeniden uygulandı.

Relaparotomi Bulguları

Kontrol ve deneme gruplarında gelişen adezyon ve dereceleri Tablo 1'de gösterildi. Kontrol ve deneme gruplarında görülen adezyonların makroskopik olarak değerlendirme sonucunda, en az yapışıklığın fluniksın meglumine ile mepiramin maleat grubunda olduğu ve en fazla yapışıklığın ise kontrol grubunda geliştiği ve aralarındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($P<0.05$), (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplara göre adezyon derecelerinin dağılımı.

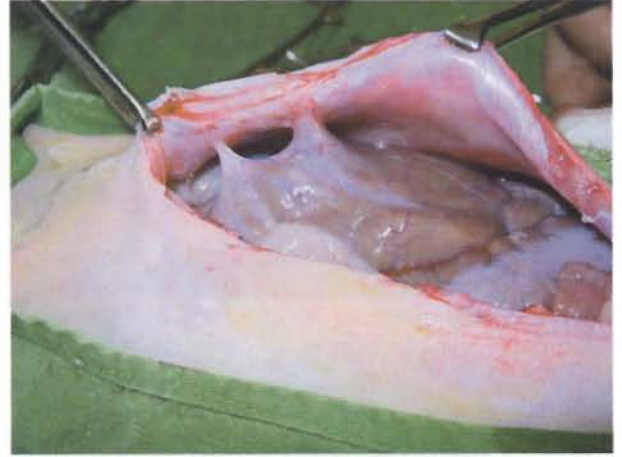
Adezyon derecesi	K (n=12)	FM (n=12)	MM (n=12)
0	3 b	8 a	7a
1	2 a	3 a	3 a
2	2 a	-	2 a
3	4 a	1 a	-
4	1 a	-	-

a.b: Aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel açıdan önemlidir ($P<0.05$).

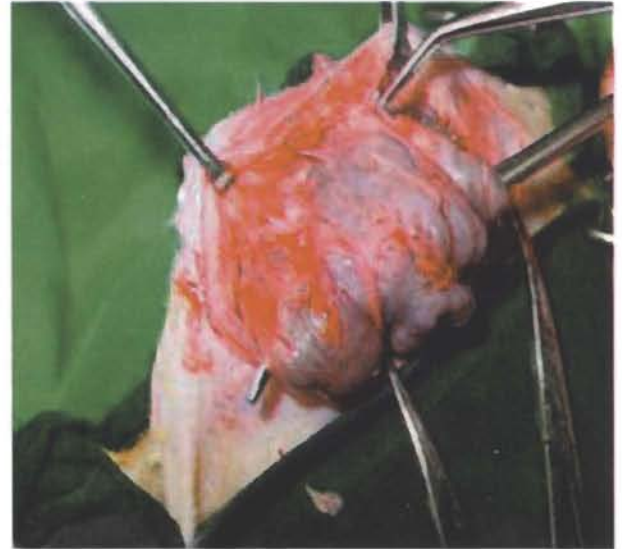
K:Kontrol, FM:Fluniksın Meglumine, MM:Mepiramin Maleat.

Kontrol grubundaki tavşanların peritoneal defekt oluşturulan bölgelerinin, diğer bölgelere göre daha fazla hemorajik ve kalınlaşmış olmakla birlikte, herhangi bir apse oluşumu ve eksudasyonla karşılaşmadı. Genellikle 1. ve 2. derece (Şekil 1)

adezyonun peritondaki defektli bölge ile bağırsaklar arasında, 3. derece adezyonların, peritonun defektli bölgesi ile omentum ve bağırsaklar arasında ve 4. derecede adezyonun ise, peritonun defektli bölgesi, median ensizyon hattı, omentum ve bağırsaklar arasında geliştiği belirlendi (Şekil 2).



Şekil 1. İkinci derece adezyon.



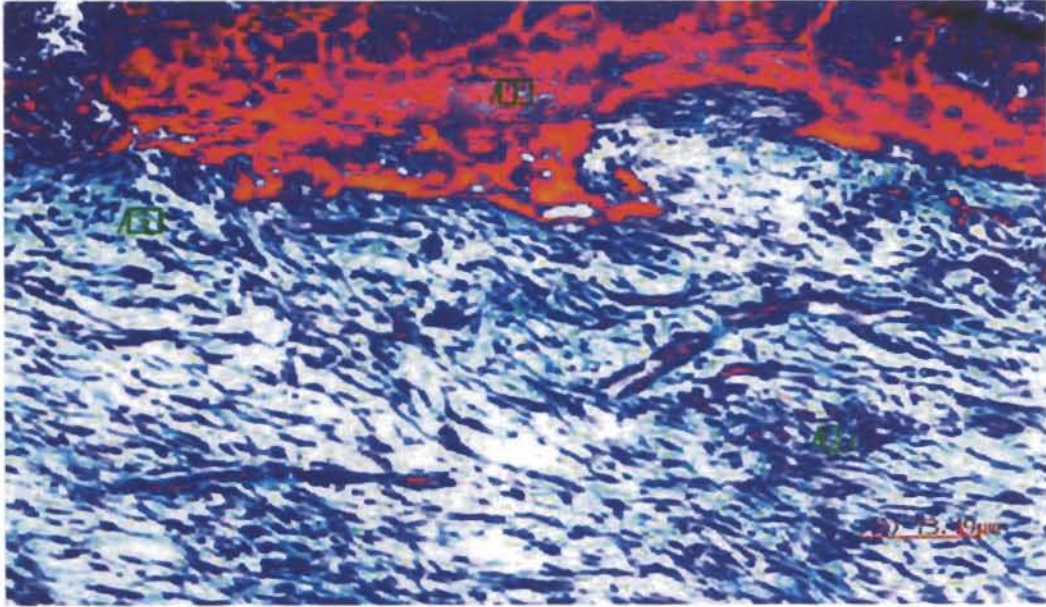
Şekil 2. Dördüncü derece adezyon.

Histolojik Bulgular

Fluniksın meglumine grubunda yangısal cevabın, mepiramin maleat ve kontrol grubuna göre belirgin olarak baskılandığı saptandı. Özellikle kontrol grubunda yoğun nötrofil, polimorf nükleer lökosit ve lenfosit infiltrasyonu (Şekil 3) ile çok az sayıda yabancı cisim dev hücresi belirlendi.



Şekil 3. Kontrol grubu bir hayvanın adezyon sahasında yoğun nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu (1), kollajen iplikler (2) ve yoğun vaskülarizasyon dikkati çekmektedir. Üçlü boyama, Büyütme çizgisi 87.34 μm .



Şekil 4. Fluniksın meglumine grubundan bir hayvanın adezyon sahası kesiti. Fibrin sahası (1), fibroblastlar (2) ve kollajen iplikler (3) görülmektedir. Üçlü boyama, Büyütme çizgisi: 65.85 μm .

Deneme gruplarında ise lenfosit ve nötrofil lökositlerin az sayıda olduğu, kollajen ve retiküler ipliklerin yapımı ile fibroblastik aktivite ve vaskülarizasyonun kontrol grubuna göre belirgin oranda zayıf olduğu ve bu durumun özellikle fluniksın meglumine grubunda daha da belirgin olduğu saptandı. Kontrol grubunda fibrozisin oldukça iyi geliştiği ve matür bir doku özelliği gösterdiği (Şekil 3), deneme gruplarında, özellikle fluniksın meglumine gru-

bunda ise fibrozisin immatür olduğu belirlendi (Şekil 4).

Tartışma ve Sonuç

Veteriner hekimlikte ve özellikle de beşeri sahadada, laparotomi sonrası gelişen intraabdominal adezyonlar cerrahide çözüm bekleyen önemli sorunlardan biridir. Adezyonların önlenbilmesi amacıyla modern abdominal cerrahi teknik ve yön-

temler ile birçok ilaç kullanılmasına rağmen, yine de intraabdominal adezyonlar oluşabilmekte ve profilaksiye yönelik aranan yöntemler de çeşitlilik göstermektedir (Ellis, 1971; Holtz, 1984; Crowe ve Bjorling, 1993; Liebman ve ark., 1993; Ivarsson ve ark., 1998; Taçyıldız ve ark., 1998; Holmdahl ve Ivarsson, 1999; Dijkstra ve ark., 2000; Koç ve ark., 2002). Bu nedenle, postoperatif intraabdominal adezyonların önlenmesine yönelik çalışmalar ve alternatif girişimler hala güncelliğini korumaktadır.

Postoperatif intraabdominal adezyonların etiolojisi üzerinde birçok deneysel araştırma yapılmış ve adezyonların oluşumunda abdominal organların serozal yüzeylerinde yapılan mekanik travmalar önemli bir faktör olarak gösterilmiştir (Ellis, 1982; Langer ve ark., 1995; Yılmazlar ve ark., 1996; Dijkstra ve ark., 2000; Dizerega ve Campeau, 2001; Koç ve ark., 2002). Çalışmada median laparotomiye takiben sağ tarafın karın duvarı peritonunda yaklaşık 1x2 cm'lik bir alan uzaklaştırılması suretiyle veya sol karın duvarı peritonunda 6-8 adet 2-4 cm uzunluğunda longitudinal ensizyonlar yapılarak serozal travmalar oluşturulmuştur. Postoperatif 14. günde yapılan relaparotomide kontrol grubunda 9, fluniksin meglumine grubunda 4 ve mepiramin maleat grubunda 5 tavşanda değişik derecelerde adezyon geliştiğinin belirlenmesi, serozal yüzeylerdeki mekanik travmaların adezyon gelişmesinde etkin rol oynadığı görüşlerini desteklemektedir.

İntraabdominal adezyon oluşumunun ilk basamağı olan yangı safhasının durdurulması ve fibrinöz eksudasyonun azaltılması için antienflamatuvarlar (Desimone ve ark., 1988; Dizerega, 1994; Yılmazlar ve ark., 1996; Avşar ve ark., 2001; Liakakos ve ark., 2001), koagülasyonun inhibisyonu için heparin (Holtz, 1980; Ellis, 1982; Liakakos ve ark., 2001) fibrinolitik aktivitenin uyarılması için plazminojen stimulanları (Holtz, 1980; Menzies, 1993; Dijkstra ve ark., 2000) ve serozal yüzeylerin mekanik olarak ayrılmasını sağlayan dekstran ve karboksi metilselüloz gibi hidrofotasyon etkili madde ve ilaçlar kullanılmıştır (Ellis, 1971; Ayaç ve ark., 1997; Liakakos ve ark., 2001; Koç ve ark., 2002). Sunulan çalışmada, intraabdominal adezyon oluşumunu engellemek için antienflamatuvar etkili fluniksin meglumine ve mepiramin maleat kullanılmış ve kontrol grubuna göre adezyon oluşumunu istatistiksel olarak önemli düzeyde ($P<0.05$) azalttıkları belirlenmiştir (Tablo 1).

Klinik uygulamalarda, adezyon gelişiminin engellenmesi amacıyla üzerinde en çok durulan, etkileri ve sonuçları en fazla tartışılan ilaçlar an-

tienflamatuvarlardır (Kay ve ark., 1987; Desimone ve ark., 1988; Kappas ve ark., 1992; Dizerega, 1994; Yılmazlar ve ark., 1996; Avşar ve ark., 2001; Liakakos ve ark., 2001). Fluniksin meglumine, serozal yıkılma sırasında yangı mediatörlerinin salınımına aracılık eden lipoksigenaz ve sikloksigenaz enzimlerini bloke ederek, mepiramin maleat ise mastositler tarafından salınan ve yarıdamar geçirgenliğini artırarak eksudasyona yol açan histamin gibi bir yangı mediatörünün salınımını bloke ederek intraabdominal adezyonu başlatan olayları daha başlangıç aşamasında durdurur (Ellis, 1971; Holtz, 1984; Desimone ve ark., 1988; Liebman ve ark., 1993; Liakakos ve ark., 2001). Yılmazlar ve ark. (1996) ratlarda 0.125 mg/kg tenoksikamın adezyon gelişimini yeteri düzeyde engellemediğini bildirirken, Taçyıldız ve ark. (1998) sıçanlarda 0.250 mg/kg piroksikamın peritoneal adezyonu başlatan yangısal olayları durdurarak adezyon oluşumunu azalttığını bildirmişlerdir. Ellis (1971) antistaminiklerin, Langer ve ark. (1995) 5 mg/kg mepiramin ve 6 mg/kg ranitidin gibi histamin blokörlerinin adezyon gelişimini önlemede yetersiz kaldıklarını bildirirken, Liebman ve ark. (1993) 2-10 mg/kg dozlarında disodyum kromoglikatın, peritoneal adezyon gelişimini engellediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada; intraperitoneal olarak 1 mg/kg fluniksin meglumine ve 2 mg/kg mepiramin maleat verilen gruplardaki adezyon derecelerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde ($P<0.05$) azaldığı tespit edilmiştir (Tablo 1). Çalışmalarda birbirleriyle çelişen sonuçların elde edilmesi, bu ilaçların farklı kullanım yolu ve zamanı ile doz uygulamalarının yangısal sürecin farklı aşamalarında antienflamatuvar etki göstermelerinden kaynaklanabilir.

Antienflamatuvar ilaçlar; hücre membranının stabilizasyonunu bozan ve yangısal süreçte etkili olan mediatörlerin (prostaglandin, lökotrien, serotonin, histamin) salınımını, lökositlerin infiltrasyonunu ve trombositlerin agregasyonunu bloke ederler ve fibroblastların göçünü, çoğalmasını ve organizasyonunu baskırlar (Holtz, 1984; Desimone ve ark., 1988; Dizerega, 1994, Taçyıldız ve ark., 1998; Cantürk ve ark., 1999; Avşar ve ark., 2001; Liakakos ve ark., 2001). Bu çalışmada; adezyon alanlarından yapılan histolojik incelemelerde, kontrol grubunda yoğun nötrofil, polimorfonükleer lökosit ve lenfosit infiltrasyonu ile az sayıda yabancı cisim dev hücresi belirlendi (Şekil 3). Deneme gruplarında ise az sayıda lenfosit ve nötrofil lökosit saptandı. Deneme gruplarında kollajen ve retikulum iplikleri yapımının, fibroblastik aktivasyon ve damarlanmanın kontrol grubundan

daha zayıf olduğu ve bu durumun özellikle flunixin meglumine grubunda daha da belirgin olduğu saptandı (Şekil 4). Çalışmada hücresele düzeyde elde edilen yukarıdaki sonuçlar, flunixin megluminenin antiinflamatuar etkisinin mepiramin maleata göre daha güçlü olduğunu ve özellikle fibroblastik aktivasyonu baskılayarak yıkılmış olan serozal yüzeyler arasında adezyon gelişimini engellediği görüşlerini desteklemektedir (Ellis, 1971; Holtz, 1984; Kay ve ark., 1987; Desimone ve ark., 1988; Liebman ve ark., 1993; Yılmazlar ve ark., 1996; Liakakos ve ark., 2001).

Sonuç olarak; araştırmadan elde edilen klinik, relaparatomik ve histolojik bulguların ışığında flunixin meglumine ve mepiramin maleat gibi antiinflamatuar ilaçların postoperatif intrabdominal adezyonların önlenmesinde etkili olduğu söylenebilir. Ayrıca cerrahi yöntemlerin daha dikkat ve özenle uygulanması, travmanın en aza indirilmesinin yanında, kullanılacak ilacın yangısal sürecin etkilediği aşaması ile immun yanıtı ne ölçüde etkilediği gibi kriterler de dikkate alınarak tek bir adezyon önleyici antiinflamatuar ilaç yerine birden çok antiinflamatuar ilacın birlikte kullanılması önerilebilir.

Kaynaklar

Avşar, F.M., Şahin, M., Aksoy, F., Avşar, A.F., Aköz, M., Hengirmen, S. and Bilici, S. (2001). Effects of diphenhydramine HCl and methylprednisolone in the prevention abdominal adhesions. *Am. J. Surg.*, 181:512-515.

Aytaç, B., Çakar, S. (1997). Ameliyat sonrası ortaya çıkan peritoneal yapışıkların önlenmesinde karboksimetil sellüloz ve dextran 40'ın etkileri. *Çağdaş Cer. Derg.*, 11:137-139.

Baxter, G. M., Broome, T. E. and Moore, J. N. (1989). Abdominal adhesions after small intestinal surgery in the horse. *Vet. Surg.*, 18:409-414.

Cantürk, N.Z., Vural, B., Cubukcu, B., Düzcen, E., Utkan, Z. and Dülger, M. (1999). Experimental study on the role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *East African Medical Journal*. 3:233-236.

Crowe, D.T. and Bjorling, D. E. (1993). Peritoneum and peritoneal cavity-in "Textbook of Small Animal Surgery" Ed. Slatter, D., Second Ed, W. B. Saunders, Company, London, 407-430.

Desimone, J.M., Meguid, M.M., Kurzer, M. and Westervelt, J. (1988). Indomethacin decreases carrageenan induced peritoneal adhesions. *Surgery*. 104:788-795.

Dijkstra, F.R., Niuwenhuijzen, M., Reijnen, M.M.P.J. and Goor, H. (2000). Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intraabdominal adhesions. *Scand. J. Gastroenterol.* 35:52-59.

Dizerega, S.G. (1994). Contemporary adhesion prevention. *Fertility and Sterility*. 61:219-235.

Dizerega, S.G., Campeau, J.D. (2001). Peritoneal Repair and Post-Surgical Adhesion Formation. *Human Reproduction Update*. 7,(6), 547-555.

Ellis, H. (1971). The causes and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. 133:497-511.

Ellis, H. (1982). The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br. J. Surg.*, 69: 241-243.

Holmdahl, L. and Ivarsson, M.L. (1999). The role of cytokines, coagulation, and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *Eur. J. Surg.*, 165:1012-1019.

Holtz, G. (1980). Prevention of postoperative adhesions. *Journal of Reproductive Medicine*. 24:141-146.

Holtz, G. (1984). Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertility and Sterility*. 41:497-507.

Ivarsson, M.L., Bergström, M., Eriksson, E., Risberg, B., Holmdahl, L. (1998). Tissue markers as predictors of postoperative adhesions. *Br.J.Surg.* 85:1549-1554.

Kappas, A.M., Barsoum, G.H., Ortiz, J.B. and Keighley, M.R.B. (1992). Prevention of peritoneal adhesions in rabbits with verapamil, hydrocortisone sodium succinate, and phosphatidylcholine. *Eur. J. Surg.* 158:33-35.

Kay, A.B., Wals, G.M., Moqmel, R., MacDonald, A.J. and Richerson, H.B. (1987). Disodium cromoglycate inhibits activation of human inflammatory cells in vitro. *J. Allergy Clin. Immunol.* 80:1-8.

Koç, Y., Alkan, F and Erol, M. (2002). An experimental study evaluating the effect of sodium carboxymethylcellulose on the prevention of postoperative intraabdominal adhesions. *Revue. Med. Vet.*, 153:803-807.

Langer, J.C., Liebman, S.M., Monk, P.K. and Pelletier, G.J. (1995). Mast cell mediators and peritoneal adhesion formation in the rat. *J. Surg. Res.* 59:344-348.

Liakakos, T., Thokakos, N., Fine, P.M., Christos, D., Young, R.L. (2001). Peritoneal Adhesions: Etiology, Pathophysiology, and Clinical Significance. *Dig. Surg.* 18, 260-273.

Liebman, S.M., Langer, J.C., Marshall, J.S. and Collins, S.M. (1993). Role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *Am. J. Surg.* 165:127-130.

Menzies, D. (1993). Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Ann.R.Coll.Surg.Engl.* 75:147-153.

Nair, S.K., Bhat, I.K. and Aurora, A.R. (1974). Role of proteolytic enzymes in the prevention of postoperative intraabdominal adhesions. *Arch. Surg.*, 108:849-853.

Taçyıldız, İ.H., Aban, M., Şahin, H., Çeldir, A. and Keleş, C. (1998). Deneysel peritonit modelinde disodyum kromoglikat ve piroksikamin karın içi yapışıklıklara etkisi. *Ulusal Travma Dergisi*. 4:230-234.

Yılmazlar, T., Kaya, E., Gürpınar, E. and Emiroğlu, H. (1996). Efficacy of tenoxicam on intraabdominal adhesion prevention in a rat model. *J. Int. Med. Res.*