

İNTRAPERİTONEAL ADEZYONLARIN ÖNLENMESİNDE FOSFOLİPİD SOLUSYONLARININ ETKİLERİ

Şakir TEKİN¹, Veli Can YARAR¹, Ahmet TEKİN¹, Tevfik KÜÇÜKKARTALLAR¹,
Mustafa ŞAHİN¹, Mustafa Cihat AVUNDUK²

¹Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD
²Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji AD. KONYA

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda fosfolipid solüsyonlarının peritoneal reepitelizasyon sırasında hasarlı yüzeyler arasında kayganlık sağlayarak ve hasarlı yüzeyleri birbirinden ayırarak adezyon oluşumunu önlemedeki etkilerini incelemeyi planladık. **Materyal ve Metod:** Çalışmada 30 adet Wistar Albino cinsi dişi rat 2 gruba ayrıldı. Bütün ratlara steril spançlar ile çekum serozasında noktasal hemoraji oluşturacak şekilde serozal hasar oluşturuldu, sağ taraftan 1 cm² genişliğinde periton tabakası eksize edilerek aynı girişim uygulandı. Grup I (kontrol): 3 ml %09'luk NaCl, Grup II (fosfolipid): Abdomen kapatılmadan önce 75 mg/kg dozda % 10'luk fosfolipid solusyonu (Fresenius Kabi Deutschland) intraperitoneal verilerek abdomen kapatıldı. Postoperatif 10. günde ratlar sakrifiye edildi. Adezyon alanları makroskopik olarak incelendikten sonra yapışıklık oluşturmuş alanlar kalibrasyon cetveli kullanılarak hesaplandı. Mikroskopik incelemede lenfositler, plazma hücreleri, polimorfonükleer hücreler, histiyositler ve fibroblastlar farklı farklı işaretlenerek Clemex Image Analizi sistemi ile otomatik olarak sayıldı. **Bulgular:** Çalışmamızda fosfolipid grubunda makroskopik olarak adezyon oluşumunda kontrol grubuna göre belirgin bir azalma tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Mikroskopik olarak fibroblast ve PMNL oranlarında her iki grup arasında farklılık saptanmış ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). **Sonuç:** Çalışmamızın sonuçlarına göre kullanılan fosfolipid solüsyonu postoperatif adezyonu azaltmaktadır. Maliyetinin düşük olması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle fosfolipid solüsyonlarının postoperatif intraperitoneal adezyonları önlemede etkili olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Batın içi yapışıklık, fosfolipid, periton
Selçuk Tıp Derg 2008; 24: 91-96

SUMMARY

PHOSPHOLIPID SOLUTIONS FOR PREVENTION OF INTRAPERITONEAL ADHESIONS

Aim: In this study we aimed to analyze effects of phospholipid solutions (preventing adhesions by increasing slipperiness between damaged surfaces and detaching them) during peritoneal

Haberleşme Adresi : Dr. Şakir Tekin

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD. Meram/KONYA

e-posta: drstekin@hotmail.com

Geliş Tarihi: 18.02.2008

Yayına Kabul Tarihi: 19.04.2008

reepitelization. **Material and Method:** Thirty Wistar Albino type rats divided in two groups. Caecum serosa was damaged using sterile gauzes to achive light serosal haemorrhagy and 1 cm² of periton excised from right side of abdominal wall in all rats. Group I was applied 3 ml %0.9 NaCl and Group II was applied phospholipid solution (Fresnius Kabi – Deustchland) intrabdominally before closure. Rats sacrificed at postopertive 10th day. After macroscopically examining adhesions, adhesion surfaces were calculated with a calibration scale. In microscopic examination lymphocytes, plasma cells, polymorphonuclear cells, histiocytes and fibroblasts were marked and counted with Clemex Image Analysis system. **Results:** In phospholipid group there was a significant decrease in adhesion formation compared to control group macroscopically. The decrease in adhesion formation was statistically significant (p<0.05). There were also significant differences between two groups in microscopically observed fibroblast and PMNL ratios and this difference was also statistically significant. **Conclusions:** Usage of phopholipid solutions decreases postoperative adhesions. Application of phospholipid solutions is a cost-effective method for preventing consequent operations for intraabdominal adhesions.

Key words: Intra abdominal adhesions, phosholipid, peritoneum.

Adezyon oluşumu, intraperitoneal organların periton örtüsüne olan cerrahi travma sonrası oluşması kaçınılmaz bir sonuçtur. Postoperatif dönemde oluşan intraabdominal adezyonlar sebep oldukları yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle genel cerrahide ileusların, jinekolojik-obstetrik kliniklerinde infertilitenin en önemli nedenleri arasındadır. Herhangi bir nedenle abdominal operasyon geçirmiş bireylerin yaklaşık %67-93'ünde adezyon oluşmaktadır. Postoperatif adezyonlar cerrahi girişimden 3-5 gün sonra oluşmaktadır (1,2).

Fosfolipidler tek bir yağ asidinin fosfat grubu ile yer değiştirmesi ile oluşan yağ deriveleridir. Hidrokarbon zincirleri diğer tüm yağlar gibi hidrofobiktir. Bununla birlikte fosfat ve amino grupları ise hidrofilik yaparlar. Sonuçta fosfolipidler amfibilik moleküllerdir (3).

Fosfolipidler mezotelyal hücrelerde yüzey aktif maddelerin en önemli komponentidir (4). Fosfolipidler ; negatif yüklü kolin sayesinde pozitif yüklü mezotelyuma yapışmasından dolayı mezotelyumun viseral ve paryetal duvarlarına yapışırlar (5). Mezotelyuma yapışmalarından dolayı serozal defektlerin iyileşme sürecinde düşük miktarda sıvı ile tüm viseral ve paryetal peritonu kaplarlar (6,7). Peritonun karşılıklı gelen alanlarını oldukça ince membran benzeri tabaka ile kaplamasından dolayı adezyon oluşumunu azalttıkları düşünülmektedir (8).

Intraperitoneal adezyonların önlenmesi için çeşitli yöntemlerin, sistemik ve lokal etkili ajanların kullanımını bildiren bir çok klinik ve deneysel çalışma vardır. Çalışmamızda; fosfolipid solusyonlarını postoperatif adezyondan korunmak için ratlarda oluşturacağımız adezyon modelinde kullanmak ve böylece fosfolipid solusyonları ile peritoneal reepitelizasyon sırasında hasarlı yüzeyler arasında kayganlık sağlayarak ve hasarlı yüzeyleri birbirinden ayırarak adezyon oluşumunu önlemedeki etkilerini incelemeyi planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, etik kurul izni ve onayı alındıktan sonra Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde yapıldı.

Çalışmada ağırlığı 300-350 g, yaşları 10-11 hafta olan Wistar Albino türü 30 adet dişi rat kullanıldı. Denekler her biri 15 rattan oluşan 2 gruba ayrıldı.

1. Grup: Kontrol grubu

2. Grup: Fosfolipid grubu

Cerrahi işlemler

Ratlara ketamin hidroklorür (Ketalar™,Eczacıbaşı) anestezisi 40 mg/kg IM uygulanarak karın cildi traş edildi. Povidon iyot (Betadine™) solusyonu ile saha temizliği ve steril örtüleme gerçekleştirildi.

Steril şartlarda 4 santimetrelik(cm) orta hat kesisi ile laparatomiler yapıldı. Çekum bulunarak kesiden dışarıya alındı. Steril spançlar ile çekum serozasında noktasal hemoraji oluşturacak şekilde serozal hasar oluşturuldu. Batın orta hat sağından çekumun karşısına gelecek şekilde 1x1 cm lik paryetal periton eksize edilerek adezyon modeli oluşturuldu. Operasyon bitiminde deneklere 2 ml subkutanöz serum fizyolojik ile resüsitasyon yapıldı. Paryetal periton adele tabakası ile birlikte 3/0 vicryl ile kontinü, cilt 4/0 ipek dikiş materyali ile tek tek sütürler ile kapatıldı. Denekler postoperatif birinci günde standart sıçan yemi ile beslenmeye başlandı.

Kontrol grubu (n:15): Olarak belirlenen denekler ketamin hidroklorür anestezisi altında hazırlık yapılarak laparatomiden sonra adezyon modelinde anlatılan cerrahi işlemler gerçekleştirilerek abdomen içerisine 10 ml/kg serum fizyolojik verilerek batın kapatıldı.

Çalışma (Fosfolipid) grubu (n:15): Olarak belirlenen deneklerde preoperatif cerrahi hazırlık ve ketamin hidroklorür anestezisinin ardından yukarıda tarif edilen cerrahi prosedür uygulandı. Abdomen kapatılmadan önce 75 mg/kg dozda % 10'luk fosfolipid solüsyonu (Fresenius Kabi Deutschland) batın içine verilerek abdomen kapatıldı.

Tüm denekler postoperatif 10.gün reopere ve sakrifiye edildi. Abdomen açıklığı yukarı bakan U şeklindeki kesi ile karın ön duvarı

saplı flep şeklinde kaldırılarak yapışıklıklar değerlendirildi. Makroskopik incelemeyi takiben; ileoçekal valvin 5 cm proksimalinden çekum 5 cm distaline kadar olan bölümü batın ön duvarındaki defekti de içine alacak şekilde çıkarıldı. Bu sırada saptanan tüm mevcut adezyonlar da çıkarıldı.

Adezyon alanları makroskopik olarak incelendikten sonra yapışıklık oluşturmuş alanlar Clemex Image Analysis sistemi kullanılarak mikrometrekare cinsinden yapışıklık olan alanların hesaplaması yapıldı.

Mikroskopik incelemede lenfositler, plazma hücreleri, polimorfonükleer hücreler, histiyositler ve fibroblastlar farklı farklı işaretlenerek Clemex Image Analizi sistemi ile otomatik olarak sayıldı.

İstatistiksel değerlendirme:

Ölçülen tüm parametrelerin aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Elde edilen sonuçların biyoistatistiksel analizi; Standart t –test ile yapıldı. 0.05 den küçük p değerleri anlamlı fark, 0,01'den küçük p değerleri ise ileri derecede anlamlı fark olarak kabul edildi.

BULGULAR

Makroskopik değerlendirmede gruplara ait adezyon alanları mikrometrekare cinsinden hesaplanarak tablo 1 de gösterilmiştir. Grupların makromorfolojik adezyon alanlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesinde kontrol grubu ile fosfolipid grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05). Histopatolojik incelemede elde edilen veriler tablo 2'de gösterilmiştir.

Histopatolojik olarak; her bir parametre için gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Çalışma grupları arasında lenfosit sayıları, plazmosit reaksiyonu, PMNL reaksiyo-

Tablo 1. Makromorfolojik adezyon alanlarının gruplara göre dağılımı

	mikrometrekare (μm^2)
Kontrol	98712333,33 \pm 45663219,47
Fosfolipid	41130733,33 \pm 19757174,61

Tablo 2. Kontrol ve Fosfolipid grubunda histolojik olarak elde edilen veriler

	Lenfosit(n)	Plazmosit(n)	PMNL(n)	Histosit(n)	Fibroblast(n)
Kontrol	8.66 \pm 1.69	5.53 \pm 1.50	11.2 \pm 1.54	3.26 \pm 1.0	5.13 \pm 1.07
Fosfolipid	6.13 \pm 1.26	1.73 \pm 0.8	3.53 \pm 1.28	1.53 \pm 0.64	2.2 \pm 0.94

nu, histiyosit reaksiyonu, fibroblast reaksiyonu sayıları arasında çalışma grupları lehine anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$).

TARTIŞMA

Günümüzde ortalama yaşam süresinin artmasına bağlı olarak insanların geçirdiği abdominal cerrahi girişim sayısı da artmaktadır. Bu yüzden postoperatif dönemde oluşan adezyonların önemi relaparatomilerin artmasından sonra daha iyi anlaşılmıştır. Adezyonlar, relaparatomilerde karna girişi güçleştirmekte, karın içi organ yaralanmalarına, kontrolü zor olan kanmalara, anatomik yapıların bozulmasına ve sonuç olarak ameliyat süresinin artmasına neden olmaktadır (9). Abdominal operasyon uygulanan kişilerin yaklaşık %3-8'i hayatının herhangi bir dönemimde bride bağlı barsak tıkanıklığı nedeniyle ameliyat edilmektedir. Yapılan bir çok klinik ve deneysel çalışma ileusların en sık sebebinin postoperatif peritoneal adezyonlar olduğunu göstermiştir (10). Peritoneal adezyonların yol açtığı sorunların bu denli önem arz etmesi, oluşum nedenleriyle birlikte önlenmeleri veya şiddetlerinin azaltılması yönünde bir çok çalışma yapılmasına neden olmuştur. Bu çalışmaların sonucunda adezyon oluşumunun etyolojisi ve patogenezinde bir çok faktörün etkili olduğu gösterilmiştir (11). Bu etyolojik faktörlerden kaçınılması ve patogeneze sürecin önlenmesi amacıyla yapılan çalışmalar ve geliştirilen yöntemler arasında; Fibrin oluşumunun önlenmesi amacıyla çeşitli antiinflamatuvarlar veya antikoagulanlar kullanılması, komşu barsak ansları arasındaki ilişkinin önlenmesi (12,13), çeşitli proteolitik ve fibrinolitik enzimlerle veya tek başına yapılan peritoneal lavajla fibrin eksudalarının ortadan kaldırılması (14-16), antihistaminik (17,18), steroid (19) veya sitotoksik ajanlarla (20) fibroblastik proliferasyonun inhibe edilmesi, lokal peritoneal irritasyon sonucu düşen peritoneal fibrinolitik aktivitenin rekombinant plazminojen aktivatörü kullanılarak artırılması, iskemi sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin oluşumunun yada etkilerinin önlenmesi (21) sayılabilir. Ancak bu yöntemlerin hiç birisi tam anlamıyla etkili olamamış-

tır.

Çalışmamızda fosfolipid solusyonlarının peritoneal yüzeyler arasında membran benzeri bir tabaka oluşturarak yüzeyler arasında sürtünmeyi önlemesi ve yüzeylerin birbirine değmesini önleyerek intraabdominal adezyonların kısmen veya tamamen önlenilebilmesi amaçlanmıştır.

Fosfolipidler mezotelyal hücrelerde yüzey aktif materyallerin en önemli komponentidir (22). Mezotelyuma yapışmalarından dolayı serozal defektlerin iyileşme sürecinde düşük miktarda sıvı ile tüm viseral ve paryetal peritonu kaplarlar (23,24). Peritonun karşılıklı gelen alanlarını oldukça ince membran benzeri tabaka ile kaplamasından dolayı adezyon oluşumunu azalttıkları düşünülmektedir (25).

Peritoneal adezyon oluşumu, fibroproliferatif inflamatuvar yanıtın olduğu dinamik bir süreçtir. Travmatize olmuş veya devamlılığı bozulmuş peritoneal alanlardan histamin, kinin ve diğer vazoaaktif maddeler salınır. Daha sonra bu serozal yüzeyler arasına fibrin depolanır ve fibroblastların göçüyle oluşan fibrin ağı birleşmeyi sağlar. Eğer lokal fibrinolitik aktivite yeterince hızlı değilse fibroblastlardan salınan kollojen ile adezyonlar oluşur (26). Oluşan bu yanıtta sadece peritoneal laserasyon sorumlu değildir. Aynı zamanda iskemi varlığı, granülomatöz yabancı cisim reaksiyonu sonucu da bu inflamatuvar yanıt aynen oluşur (27,28). Ameliyat sonrası yapışıklık patogenezinin anlaşılması önleyici tedbirler alınması konusunda yol gösterici olacaktır. Bu konuda elde edilen bilgiler henüz istenen düzeyde olmasa da şu temel sonuca ulaşılmıştır; adezyon gelişiminde iskemi ve inflamasyon en önemli rolü oynamaktadır. Çalışmamızda adezyon oluşturmak için çekumda abrazyon ve sağ tarafta abdominal duvarda periton devamlılığını bozmak için 1 cm²lik periton alanının çıkarılması işlemiyle ileri derecede peritoneal travma oluşturuldu.

Çeşitli dış ve iç etkenler sonucu peritonda gelişen inflamatuvar yanıtta o bölgede ödem, hiperemi, vazoaaktif maddeler ve sitokin salınımı sonucu intraperitoneal alana proteinden

zengin sıvı birikimi olur. Periton içinde biriken bu koagulum sonucu yapışıklıklar oluşmaya başlar. İlk günlerden itibaren ortama biriken fibroblastların salgıladıkları kollajen sonucu adezyonların matürasyonu sağlanır. İlk yedi günde adezyon en üst düzeye ulaşır. Yedi günden sonra fibrinolitik aktivite baskın hale gelir(26). Bu nedenle çalışmamızda intraperitoneal izotonik ve fosfolipidi postoperatif dönemde periton içine verdik ve 10. gün denekleri sakrifiye ettik.

Klinik ve deneysel çalışmalarda peritoneal adezyonların önlenmesi için çeşitli koruyucu yöntemler ve ajanlar kullanılmıştır. Ama bu çalışmaların çoğunda çeşitli derecede başarılar elde edilse de kullanılan ajanlar canlı organizmasının bazı sistemlerinde dengeyi bozduğu için klinik kullanım alanı bulamamıştır. Çalışmamızda kullandığımız %0.9'lük izotonik solüsyonu ve fosfolipid solüsyonları tıpta yaygın olarak kullanılan ajanlardır.

Periton sekestrasyon ve absorpsiyon yapabilen seröz bir membran olup en geniş yüzeyli bir organdır. İntraperitoneal fizyolojik olarak bulunan az miktardaki sıvı periton içinde dinamik bir döngüye sahiptir. Bu sıvı sayesinde periton içindeki kristaloid, kolloid maddeler ve yabancı partiküllerin diyafragma altı venlere taşınarak lenfatik dolaşıma transferi sağlanır(29). İntraperitoneal verilen sıvılar sayesinde yaralanmış peritonda gelişen inflamatuvar

olaylarda açığa çıkan ve adezyona sebep olan tüm ürünler artan intraperitoneal sıvıda hem seyreltilmiş oldu hem de lenfatik drenaja transferi hızlandırılıp kolaylaştırıldı. Böylece adezyon oluşumunda önemli olan fibrin uzaklaştırılarak fibrin depolanması engellendi. Çalışma grupları arasındaki adezyon oranları arasında farkların olması ve fosfolipid grubundaki deneklerin adezyon evreleri oranlarının kontrol grubuna göre daha az olması elde edilmiş önemli bir sonuçtur($p<0.05$).

Bütünlüğü bozulmuş peritonda adezyon oluşumu kaçınılmazdır. Bu nedenle adezyon sayısı ve ciddiyetini azaltmada önce cerrahi yöntemlerin titizlikle uygulanması gerekmektedir. Adezyonu önlemek için yapılan çalışmalarda serozal yüzeylerin fiziksel temasını engellemek amacıyla gümüş folyo, ipek, silikon, zeytin yağı, sıvı parafin, amniyotik sıvı, omentum ve çeşitli kimyasal yapılarda bariyerler kullanılmıştır. Bu amaç için prostigmin, enema ve katartikler kullanarak motiliteyi artırmakla fiziksel teması önlemede bir yöntem olabileceği bildirilmektedir(30,31). Tıbbi olarak çeşitli amaçlarla kullanılan fosfolipidler, postoperatif yapışıklığı önlemede iyi bir alternatif olabilir. Ancak bu sonuçların kliniğe uygulanabilirliği açısından daha ayrıntılı ileri deneysel ve klinik çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Risberg B. Adhesions: preventive strategies. Eur J Surg Suppl 1997;577:32-9.
2. Drollette CM, Badawy SZ. Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. J Reprod Med 1992;37:107-21.
3. Hills BA . Role of surfactant in peritoneal dialysis. Perit Dial Int. 2000; 20:503-15.
4. Gotloib, L. Anatomy of the peritoneal membrane. In Wichtig Proc. 1st Course on Peritoneal dialysis, 1982. 17.
5. DiPaolo ,N., Bouncristiani, U., Capatondo ,L., Gaggiotti , E., De Mia M., Rossi P., Sansoni, E., ve ark. Phosphatidylcholine and peritoneal transport during peritoneal dialysis. Nephron 1986; 44: 365.
6. Beavis J, Harwood JL, Coles GA; Williams JD. Synthesis of phospholipids by human peritoneal mesothelial cells. Perit Dial Int . 1994; 14: 348-355.

7. Chailley-Heu B, Rubio S, Rougier JP, Ducroc R, Barlier-Mur AM, Ronco P, ve ark. Expression of hydrophilic Surfactant proteins by mesentery cells in rat and man *Biochem J* 1997; 328: 251-6.
8. Treutner Kh, Bertram P, Lerch MM, Klimaszewski M, Petrovic-kallham S, Sobesky J, ve ark. Prevention of postoperative adhesions by single intraperitoneal medication. *J Surg Res* 1995; 59: 764-71.
9. Ching SS, Muralikrisnan VP, Whiteley GS. Relaparotomy: a five-year review of indications and outcome. *Int J Clin Pract.* 2003; 57:333-7.
10. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesion: etiology, pathophysiology, and clinical significance. *Racant advances in prevention and management. Dig Surg.* 2001; 18:260-73.
11. Sarr, M. G., Tito, W. A.: *Intestinal Obstruction. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, (Ed) Zuidema G. D., 4th Edition Vol 5, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sidney, Tokyo, WIB Saunders Company., 1996; 387-9.*
12. Davidson, M. M., Park, R.: *Systemic Administration of Heparin and Dicumarol for Postoperative Adhesions: An Experimental Study. Arch Surg., 1949; 59:300-25.*
13. Kramer K, Senninger N, Herbst H, Probst W. Effective prevention of adhesions with hyaluronate. *Arch Surg.* 2002; 137:278-82.
14. Eyüboğlu, E., Aydemir, I., Pusane, A., Düren, M., Taşkın, M. Aprotininin Siçanlarda Oluşturulan Fibrinopürülan Peritonit Üzerindeki Etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi,* 1990; 21:325.
15. Hubay, C.A., Weckesser, E. C., Holden, W.D.: The effect of Cortizone on the Prevention of peritoneal Adhesions. *Surg. Gynecol. Obstet.,* 1953; 96:65-70.
16. Jackmain, U. L., Shumacker, H. B.: Effect of Histadyl Upon The prevention of peritoneal Adhesions. *Am.J. Surg.,* 1962; 104:20-1.
17. Doğru, O., Akkuş, M. A., Kaşaracı, E., Erdoğan, M., Kismet, K.: Gingko Biloba ve Karbondioksitin Peritoneal Yapışıklıklara Etkisi. *Karadeniz Tıp Dergisi,* 1994; 7:104-7.
18. Duman, A., Tireli, M., Taşçı, T.: Mekanik Barsak Tıkanmaları. *Dicle Tıp Fak Mec.,* 1983; 46:336-8.
19. Çağlıkülekçi, M., Özarmağan, S., Günay, K., Savcı, N., Necefli, A.: Postoperatif İntraperitoneal Adezyonların Önlenmesinde Povidon, Hyskon, Ca++Antagonistleri ve Vitamin E'nin yeri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi,* 1993; 7:31-3.
20. Kubota, T.: Peritoneal Adhesions. *Japan M. World,* 1922; 11:226.
21. Cone, D. F.: The effect of Intestinal Motility on the Formation of Adhesions. *Bull. Hopkins Hosp.,* 1959; 105:8.
22. Avunduk Mc, Arbag H, The Effect Of Mitomycin C On Primary Wound Healing Of The Mucosa, *European Surgical Research (39th Congress of the ESSR),* 36, Suppl, 2004; 80 – 1.
23. Ulku CH, Avunduk MC, Uyar Y, Arbağ H: Biocompatibility of Vitallium as Ossicular Reconstruction Material in the Middle Ear: Experimental Animal Study. *Acta Otolaryngol* 2005 ;125:38-42.
24. Diamond, M. P., and The Sepracoat Adhesion Study Group : Reduction of De Novo Postsurgical Adhesions By Intraoperative Precoating with Sepracoat (HAL-C) Solution: A Prospective , Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Multicenter Study. *Fertil. Steril.,* 1998; 69(6): 1067-74.
25. Walwiener, D., Meyer, A., Bastert, G.: Adhesion Formation of the Parietal and Visceral peritoneum: An Explanation for the Controversy on the Use of Autologous And Alloplastic Barriers? *Fertil. Steril.,* 1998; 68(1): 132-7.
26. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, Burns JW, Chegini N, diZerega GS, ve ark. Adhesions: pathogenesis and prevention-panel discussion and summary. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577:56-62
27. Sullins KE, White NA, Lundin CS, Dabareiner R, Gaulin G. Prevention of ischaemia-induced small intestinal adhesions in foals. *Equine Vet J.* 2004; 36:370-5.
28. McEntee GP, Stuart RC, Byrne PJ, Leen E, Hennessy TP. Experimental study of starch-induced intraperitoneal adhesions. *Br J Surg .* 1990; 77: 1113-4.
29. Aysan E, Kurt G, Aren A. The effect of diaphragmatic peritoneal lymphatics on peritoneal adhesions: an experimental study. *Lymphology.* 2004; 37:134-40.
30. Yamaoka T, Takahashi Y, Fujisato T, Lee CW, Tsuji T, Ohta T, ve ark.. Novel adhesion prevention membrane based on a bioresorbable copoly(ester-ether) comprised of poly-L-lactide and Pluronic: in vitro and in vivo evaluations. *J Biomed Mater Res.* 2001; 54:470-9.
31. Cohen Z, Senagore AJ, Dayton MT, Koruda MJ, Beck DE, ve ark. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a novel, glycerol/sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, evaluator-blinded multicenter study. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48:1130-9.