

AMELİYAT SONRASI PERİTON DOKUSU İYİLEŞMESİNDE
SİTOKİNLER VE KOAGÜLOSİYONUN ROLÜTHE ROLE OF CYTOKINES AND COAGULATION IN THE
POSTOPERATIVE PERITONEAL TISSUE REPAIR

Dr. Ömer GÜNAL, Dr. Yüksel ARIKAN

ÖZET: Ameliyat sonrası karın içi yapışıklıklar halen cerrahinin önemli problemlerindedir. Cerrahi veya travma sonrası periton dokusunun iyileşmesi farklı mekanizmaları içeren, henüz tamamı ile çözümlenmemiş bir konudur. Artık periton yaralanmasının tipi ne olursa olsun, inflamasyon ve bunun iyileşmesi ile ilgili moleküllerin bu mekanizmalarda yer aldığı bilinmektedir. Periton dokusunda fibrin oluşumu ve yıkımın periton iyileşmesinde temel olay olduğu kabul edilmektedir. Periton iyileşmesi sırasında salınan bazı sitokinlerin bu temel olayı farklı yönlerde etkileyebileceği düşünülmektedir. Sitokinlerin periton dokusu iyileşmesinde düzenleyici etkileri gösterilebilirse ameliyat sonrası yapışıklıkları sadece önlemek değil, kontrol edebilmek mümkün olacaktır. Bu makalede periton iyileşmesinde düzenleyici ve aracı rolü oynayan moleküller belirleyicileri gözden geçirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Sitokinler, periton onarımı, karın içi yapışıklıklar

SUMMARY: Postoperative intraabdominal adhesions is still one of the major problems of surgery. Peritoneal tissue repair after surgery or trauma is yet to be a defined subject that concerns different mechanisms. Regardless of the type of injury it is known that molecules related to inflammation and restoration take place in these mechanisms. It has been accepted that fibrin deposition and degradation is the basic event in peritoneal tissue repair. Some cytokines that released during peritoneal tissue repair may affect this basic event in different ways. If modulatory effects of cytokines in peritoneal tissue repair can ultimately be shown, it will be possible not only to prevent postoperative adhesions but also to control them. We aimed in this article to review the markers that play a modulator and mediator role peritoneal tissue repair.

Keywords: Cytokines, peritoneal repair, intraabdominal adhesions.

Ameliyat sonrası karın içi yapışıklıklar (ASKY) halen cerrahinin önemli konuları arasındadır. Cerrahi travma ve onu izleyen inflamasyonun sebep olduğu ameliyat sonrası karın içi yapışıklıklar hücrel ve moleküler düzeydeki patofizyolojik mekanizmalar anlaşıldıkça kontrol edilecektir. Periton onarımının hücrel ve biyokimyasal yönü; içinde çeşitli hücre tiplerinin, sitokinlerin, proteazların ve koagülasyon sisteminin de yer aldığı karışık bir mekanizmayı oluşturmaktadır. Periton iyileşmesinde kısmen araştırılmış olan moleküler araçlar artık olayın patofizyolojisinde belirgin şekilde ortaya çıkmaktadır.

ASKY'nin önlenmesinde kullanılan maddelerin klinik olarak etkilerini değerlendirmek güçtür. Çünkü bunları değerlendirecek non-invaziv metodlar henüz yoktur. Barsak tıkanıklığı açısından uzun dönem klinik sonuçlarının alınması uzun yıllar gerektirecektir. Bu

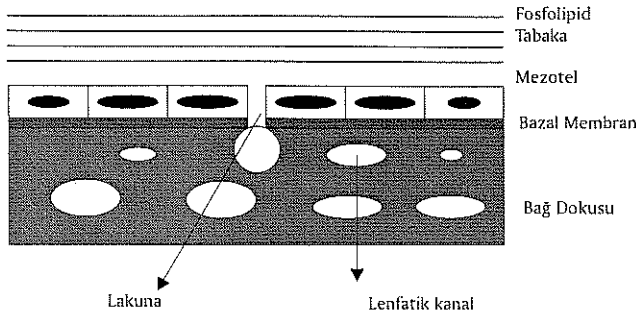
yüzden adjuvan tedavi yöntemlerinin olası etkilerini öngörmek için periton dokusunun onarım mekanizmasını anlamak önemlidir. Bunu sağlamak amacı ile bu yazımızda periton onarımının patofizyolojisini ve önemli moleküllerin bundaki rolünü gözden geçirdik.

PERİTON ONARIMININ FİZYOPATOLOJİSİ

Periton dokusu ince bir bağ dokusu üzerine oturmuş bazal lamina üzerinde duran gevşek tek sıralı mezotel hücrelerinden oluşmuştur (1). Submezotelyal doku kapiller ve lenfatiklerden zengin bir ağ içerir. Lenfatik damarlar yer yer periton kavitesi içine mezotel hücreleri arasından açılırlar. Lakuna adı verilen bu açılış noktaları en büyük kan hücresinin geçişine izin verecek kadar genişler. Yoğun olarak subdiyafragmatik yüzeyde bulunurlar (2) (Şekil 1) En büyük moleküller ve hatta hücre boyutundaki parçacıklar bu periton deliklerinden lenfatikler yoluyla sistemik dolaşıma katılabilirler. Periton boşluğunda mezotel ile etkileşim içinde bulunan, vücudun savunma mekanizmasından sorumlu ve başlıca inflamatuvar hücrelerden oluşan, serbest yüzen hücreler topluluğu bulunmaktadır.

Abant İzzet Baysal Üniv. Düzce Tıp Fak. Genel Cerrahi A.B.D.
Yazışma Adresi: Dr. Ömer GÜNAL
Abant İzzet Baysal Üniv. Düzce Tıp Fak. Genel Cerrahi A.B.D.
Konuralp-DÜZCE

Şekil I: Peritonun şematik resmi

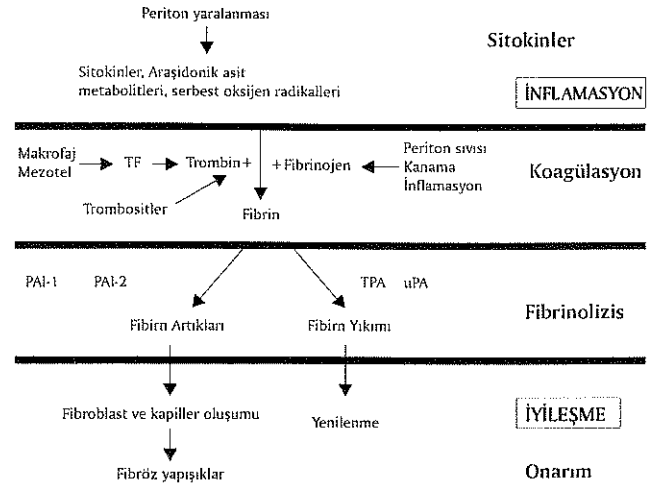


Periton deri gibi iyileşmemektedir. Bu yüzden deri iyileşmesinde kullanılan bilgiler burada uygulanamamaktadır. İki ana fark epitelizasyonun oluş şekli ve fibrin birikiminin sonuçlarıdır (1). Ciltte yaralanma olduğunda yara hızlıca pıhtı ile doldurulur ve epitelizasyon epitel hücrelerinin sentripedal yer değiştirmesi ile gerçekleşir. Geçici fibrin ağı, sonrasında skar dokusuna dönüşecek olan bağ dokusuna yerini bırakır. Buradan belli olduğu gibi aralık cilt dokusunun yaklaştırılması reepitelizasyon süresini kısaltacağı gibi skar dokusu miktarını da azaltacaktır. Periton iyileşmesi ise bütün yüzeyden birkerede olmaktadır. Sentripedal mezotel göçü olmamaktadır. Bunun yerine alttaki mezotel hücrelerinin farklılaşması gerçekleşmektedir (3). Bu oluşum serbest yüzen mezotel hücrelerinin yaralı yüzeye yapışması ile desteklenir (4). Bu geniş defektlerin küçükler kadar hızlı kapatılabileceğini göstermektedir. Hızlı iyileşmeyi sağlamak için bu nedenle periton defektlerinin yaklaştırılması gerekmemektedir (5). Tersine periton defektlerinin dikilmesi çeşitli hayvan türlerinde güvenilir bir yapışıklık oluşturma yöntemi olarak kullanılmıştır (6). Periton içerisine cerrahi yaralanma sonucu oluşan kanama ve daha önemlisi fibrinojen gibi plazma proteinlerinin sızması yaralanmış bölgelerde fibrin ağı çözülmez ise onarım fonksiyonu gören hücreler bu fibrin ağı içerisine çekilirler. Beş ile yedi gün içinde tamir işlemi başlar, fibrin tutulu alanlar bağ dokusu haline dönüşür ve yapışıklık oluşur (5). Periton iyileşmesi için bağ dokusuna dönüşüm başlamadan önceki erken devrede izlenen fibrin oluşumu ve yıkımı arasındaki denge bu yüzden önemlidir. Periton onarımının patofizyolojisi Şekil 2'de özetlenmiştir. Erken yapışıklık oluşumunda fibrin-kilit madde olarak görünse de lokal fibrinolizis ve kollajen oluşumu araştırılmayı beklemektedir.

SİTOKİNLER

Sitokinlerin vücudun inflamatuvar ve immunolojik cevabını düzenlemede önemli rolleri vardır. Başlıca inflamatuvar hücrelerden salınan bu moleküller lokal olarak hücrelerin büyüme ve metabolizmalarını etkilerler. İnflamasyonu arttıran (proinflamatuvar) sitokinler peritonun

Şekil II: Peritonun iyileşmesinde ve ameliyat sonrası yapışıklık oluşumunda sorumlu mekanizmalar ve sitokinlerin rol aldığı aşama.



inflamasyonu ve onarımında en önemli olanlarıdır. Sitokinlere güncel bakış açımız üç yaklaşımdan kaynaklanmaktadır. İlki, *in vitro* çalışmalar, ikincisi, ameliyat sırası veya sonrası gözlenen konsantrasyon değişiklikleri, üçüncüsü; hayvan deneyleridir. Sitokinlerin periton dokusu onarımı üzerine etkileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Transforming Growth Factor-beta (TGF β)

TGF- β doku onarımını başlatan, sürdüren ve sonlandıran güçlü bir sitokin ve büyüme faktörüdür (8). Özellikle hayvan modellerinde en çok çalışmış sitokin türüdür. Etkisi iki türlü araştırılmıştır. Birincisi; cerrahi olarak yapışıklık oluşturulan hayvanlarda TGF- β düzeyi artışı gösterilerek, ikincisi, rekombinan TGF- β 'nin intraperitoneal verilmesi

Tablo 1: Hayvan ve insanlarda ameliyat sonrası dönemde ve yapışıklık oluşumunda sitokinlerin etkileri

	Hayvanlarda		İnsanlarda
	Yapışıklık oluşumu	Postoperatif değişiklik	Postoperatif değişiklik
TGF-B	Artar	Artar	-
IL-1	Artar	Artar	Artar
IL-6	-	Artar	Artar
IL-8	-	-	Artar
IL-10	Azalır	Değişmez	-
TNF-	Değişmez	Artar	Artar
IFN-	-	Artar	-
GM-CSF	-	Artar	-

ile yapışıklık oluşumunun artması gösterilerek olmuştur (9). Ayrıca TGF- β nötralize edici antikorların verilmesi ile yapışıklık oluşumu azaltılmıştır (10). Diğer iki çalışmada TGF- β ve reseptörlerinin ameliyat sonrası periton dokusu ve sıvısında arttığı gösterilmişti (11-12). Bu nedenlerle TGF- β 'nin bir yaklaşım gibi görünmektedir.

İntelökin 1 (IL 1)

IL-1 β 'nin ameliyat sonrası dönemde periferik kan konsantrasyonlarının aksine periton sıvısı konsantrasyonlarının yüksek bulunması lokal bir periton cevabını düşündürmektedir (13,14). Bir başka hayvan çalışmasında ise periton iyileşmesinde kritik zaman olan postoperatif dördüncü günde IL-1- β konsantrasyonlarının en üst düzeye çıktığı gösterilmiştir (12). IL-1- β 'nin ayrıca mezotel hücrelerinden plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) düzeyinin salınımını artırdığı da gösterilmiştir (15). Bu lokal olarak dokunun fibrin yıkım kapasitesini azaltmaktadır. Ameliyat öncesi anti IL1 antikorları ile tedavi edilen sıçanlarda cerrahi olarak oluşturulan yapışıklık oluşumunun tedavi edilmeyen sıçanlara göre anlamlı oranda azaldığı bildirilmektedir (16). Bu bulgular IL-1'in periton doku onarımında düzenleyici bir ajan olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

İntelökin 6 (IL-6):

Doku hasarının erken belirleyicisidir (15). IL-1 ve TNF- α tarafından uyarılmış mezotel hücreleri tarafından salgılanmaktadır (17,18). Periton tamirindeki fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Mezotel hücre proliferasyonunu uyarmamaktadır (17) Mezotel hücrelerinden PAI-1 salınımını artırmaktadır (19) Bu da dolaylı olarak peritonun fibrinolitik aktivitesini azaltacaktır. IL-6'nın yapımının engellenmesi ameliyat sonrası yapışıklık oluşumunun engellenmesinin bir yolu olabilir.

İntelökin 8 (IL-8)

Mezotel hücresi tarafından salınabilen IL-8 nötrofiller için son derece spesifik bir kemotaktik ajandır (20,21). Perfore appendisitiste IL-8'in nonperfo olanlarla oranla periton sıvısında 100 kat artmış olduğu gösterilmişti (22). İlk 12 saatte ortaya çıkan nötrofiller ameliyattan sonra sahneye çıkan ilk hücrelerdir. IL-8'in rolü ise hasarlı periton bölgesine nötrofillerin girişini düzenlenmesi ile ilgili gibi görünmektedir. Periton içi IL-8'in düzenlenmesinin karın içi yapışıklık oluşumuna etkisi araştırılmayı beklemektedir.

İntelökin 10 (IL-10)

IL-10 inflamasyonu artırıcı etkiye karşı makrofaj ve lenfosit cevabını düzenlemektedir. Ameliyat intraperitoneal IL-10 miktarında artışa sebep olmamaktadır ve dolayısıyla periton yaralanmasına karşı oluşan biyolojik cevap içerisinde yer almamaktadır (24)

Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α)

In vitro olarak mezotel hücrelerinden IL-1 α , IL-1 β ve IL-8

salınımını uyardığı gösterilmiştir (25,26). Ameliyat sonrası dren sıvılarında TNF- α düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir (13). TNF- α , PAI-1 yükselmeden önce tepe yapmaktadır (27). Bu TNF- α 'nın peritonun fibrinolitik kapasitesini düzenleyici rol aldığını düşündürmektedir. Sıçanlardaki deneysel çalışmalarda yapışıklığın ciddiyeti ile serum ve periton sıvısı TNF- α seviyeler arasında dikkate değer bir ilişki olduğu gösterilmiştir (1). Yapışıklık oluşumunun bir göstergeci olarak ileri sürülse de (16); TNF- α etkisini nötralize edici antikorlar verilmesine rağmen ASKY oluşumunun engellenememesi (28) daha üzerinde çalışılması gerektiğini düşündürmektedir.

İnterferon gamma (IFN- γ)

Lenfositlerce salgılanır (29). Ameliyat sonrası dönemde dördüncü günde periton sıvılarında tepe düzeye ulaştığı ve haftanın sonunda normale geldiği gösterildiğinden ASKY oluşumunda rolü olabileceği düşünülmüştür (12). Bu konu henüz araştırılmayı beklemektedir.

Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF) GM-CSF in vitro olarak mezotel hücrelerince üretilmekte ve ameliyat sonrası dönemde artarak uzunca bir süre yüksek kalmaktadır (12,17). Bu sitokinin de periton onarımındaki etkisi araştırılmayı beklemektedir.

KOAGÜLASYON

Periton boşluğuna giren kan sınırlı bir koagülasyon ardından fibrinolizis ile şekillenir (30). Normal şartlarda fibrinolitik kapasite koagülasyon kapasitesinin üzerinde görünmektedir (1). Karın içine herhangi bir müdahale yapıldığında bu denge tersine dönmektedir (31)

Periton içinde koagülasyonun nasıl uyarıldığı bilinmemektedir. Kanda koagülasyon faktörlerini içeren plazma proteinlerinin intrinsik yoldan pıhtılaşma kaskadına katılması ile olmaktadır. Periton boşluğunda normalde çok az periton sıvısı bulunmaktadır. Yaralanmamış bir periton boşluğunda koagülasyon farklı bir yoldan olmaktadır. Doku faktörü (TF) olarak bilinen ve mezotel hücrelerinde in vivo gösterilen (1) madde ekstrensek pıhtılaşma yolunu başlatmaktadır. TF'ün TNF- α ile uyarılmış mezotel hücrelerinden cevap olarak salındığı da gösterilmiştir (31). Periton içinde bolca bulunan makrofajlar da ayrıca TF salgırlar. Hem mezotel hücreleri, hem de makrofajlar TF salgılayarak karın içi koagülasyonu uyarıcı etki gösterirler.

Kanama olmadan oluşan karın içi yaralanmalarda koagülasyonun ASKY oluşumundaki rolü belirsizdir. Bununla birlikte fibrin tutkalın ASKY oluşumunu engellemede kullanılması ayrı bir paradoks oluşturmaktadır (32). Fibrin tutkalın ASKY önlemede etkisiz olduğunu ve hatta yapışıklık oluşumunu artırdığını bildiren yayınlar bulunmaktadır (33,34). Holmdahl bir çalışmada fibrin tutkalın ince bir tabaka halinde uygulandığında ASKY'ı engellediğini, kalın tabaka halinde uygulandığında ise engellemediğini göstermiştir. Bilindiği gibi fibrin tutkal fibrinojen ve trombinin uygulama

anında karıştırılması ile oluşmaktadır. Fibrinojen parçalanma ürünleri bu sırada oluşmakta ve mezotel proliferasyonunu artırmaktadır. Eğer fibrin tutkal ince olursa mezotel uyarımını yapacak fibrin yükü de az olacağından yapışıklık oranı az olacaktır. Ancak bu konu halen araştırmaya açıktır.

Fibrinolitik sistem plazmin yardımı ile fibrini fibrin parçalanma ürünlerine çevirir. Plazmin oldukça geniş bir etki alanı bulunan proteazdır. Latent ya da prekürsör halde bulunan metalloproteazlar ve TGF- β gibi pek çok maddeyi aktifler. Bu yüzden fibrinolitik sistem sadece damar içindeki pıhtıların çözülmesiyle sınırlı olmayıp doku onarımı ve remodelizasyonunda da etkili olur (35).

Makrofajların periton plazmin aktivitesinde önemli düzenleyiciler olduğu düşünülmektedir. Ancak proteaz aktivitesine asıl katkısı mezotel hücrelerinin yapması daha olasıdır. Doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) plazminojen aktivasyonunda %95 aktivite üstlenmektedir ve peritonun esas fibrinolitik ajanıdır (40).

Fibrinolitik kapasite erken cerrahi sonrası yapışıklık oluşumunda çok önemlidir. Hayvan çalışmaları cerrahi sonrası fibrin yıkım kapasitesinin ASKY engellemede kilit etkiye sahip olduğunu göstermiştir. tPA ile fibrinolitik uyarılması ASKY oluşumunu önemli ölçüde engellemiştir (37). Her tür karın içi inflamasyon sonrasında karın içi yapışıklık gelişmekte ve bu peritonun fibrinolitik aktivitesini azaltmaktadır (36). İnflamatuar ya da non-inflamatuar sebeple olsun fibrinolitik aktivite azaltmaktadır; bu da travmanın yalnız başına fibrinolitik aktivite azaltmaktadır; bu da travmanın yalnız başına fibrinolitik aktiviteyi azalttığını göstermektedir (38).

tPA aktivitesindeki azalma ya bunun üretimini azaltması ile ya da PAI-1'in artması ile olmaktadır. Periton hasarında tPA ve PAI-1 konsantrasyonunda azalma ve tPA-PAI-1 kompleksi oluşumunda bir artma tesbit edilmiştir (38). Cerrahi Travma sonucu harekete geçen fibrinolitik sistem çift yönlü aktivite göstermektedir. Başlangıçta bir tPA azalması ve sonrasında PAI-1 artışı olmakta ve bu PAI-1 kalan tPA ile kompleks yaparak inhibe etmektedir. Bu da önemli ölçüde fibrin yıkım kapasitesini azaltmaktadır.

SONUÇ

Karın içi yapışıklık oluşumunda öncelikli amaç yapışıklığı engellemek değil yapışıklık oluşumunu kontrol altına almak olmalıdır. Bu amaçla onarım işleminin bölgeye özgü olarak düzenlenmesi gereklidir. Bu da periton dokusu onarımında hücresel ve moleküller olayların patofizyolojisinin iyi anlaşılmasını gerektirir. Bu nedenle travmanın ilk birkaç günü içinde oluşan fibrin oluşu ve yıkımındaki hayati dengede rolü olabilecek moleküller maddeler üzerinde çalışılması gereken adaylardır.

KAYNAKLAR

- 1- Holmdahl L, Ivarsson ML. The role of cytokines, Coagulation, and Fibrinolysis in Peritoneal tissue repair. *Eur JSurg* 165: 1012-1019, 1999
- 2- Ohtani Y, Ohtani O, Nakatani T. Microanatomy of the rat diaphragm: a scanning electron and confocal laser microscopic study. *Arch Histol Cytol* 56: 317-328, 1993
- 3- Ellis H, Harrison W, Hugh TB. The healing of peritoneum under normal and pathologic conditions. *Br J Surg* 52: 471-476, 1965
- 4- Johnson FR, Whitting HW. Repair of perietal peritoneum. *Br JSurg* 49: 653-660, 1962
- 5- Eskeland G. Regeneration of parietal peritoneum in rats. A light microscopical study. *Acta Path Microbiol Scand* 68: 355-378, 1966
- 6- Holmdahl L, Al-Jabren M, Risberg B. Experimental models for quantitative studies on adhesion formation in rats and rabbits. *Eur Surg* 26: 248-256, Res 1994.
- 7- Chegini N, Gold LI, Williams RS, Masterson BJ. Localization of transforming growth factor beta isoforms TGF- β 1, TGF- β 2, and TGF- β 3 in surgically induced pelvic adhesions in the rat. *Obstet Gynecol* 83: 449-454, 1994
- 8- Border WA, Noble NA. Transforming Growth Factor beta in tissue fibrosis. *N Eng J Med* 331: 1286-1292, 1994
- 9- Williams RS, Rossi AM, Chegini N, Schultz G. Effect of transforming growth factor beta on postoperative adhesion formation and intact peritoneum. *J Surg Res* 52: 65-70, 1992
- 10- Lucas PA, Warejcka DJ, Young HE, Lee BY. Formation of abdominal adhesions is inhibited by antibodies to transforming growth factor beta1. *J Surg Res* 65: 135-138, 1996
- 11- Chegini N, Gold LI, Williams RS, Masterson BJ. Localization of transforming growth factor beta isoforms TGF- β 1, TGF- β 2, and TGF- β 3 in surgically induced pelvic adhesions in the rat. *Obstet Gynecol* 83: 449-454, 1994
- 12- Rong H, Tang XM, Zhao Y et al. Postsurgical intraperitoneal exposure to glove powder modulates the inflammatory and immune-related cytokine production. *Wound Repair Regen* 5: 85-96, 1997
- 13- Tsukada K, Katoh H, Shiojima M, Suzuki T et al. Alterations of cytokines in peritoneal fluid after surgery. *Eur JSurg* 159: 475-479, 1993
- 14- Scott-Coombes DM, Badia JM, Whawell SA et al. Cytokine response to elective surgery: A possible mechanism for intraperitoneal adhesion pathogenesis. In Treutner K-H, Schumpelick V, eds. *Peritoneal adhesions*. Berlin: Springer 121-126, 1997
- 15- Shenkin A, Fraser WD, series J et al. The serum interleukin 6 response to elective surgery. *Lymphokine*

- Res 8: 123-127, 1989
- 16- Kaidi AA, Nazzal M, Gurchumelidze T et al. Preoperative administration of antibodies against tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 and their impact on peritoneal adhesion formation. *Am Surg* 61: 569-572, 1995
 - 17- Lanfrancone L, Boraschi D, Ghiara P et al. Human peritoneal mesothelial cells produce many cytokines (granulocyte colony stimulating factor [CSF], granulocyte-macrophage-CSF, interleukin-1, and IL-6) and are activated and stimulated to grow by IL-1. *Blood* 80: 2835-2842, 1992.
 18. Topley N, Jorres A, Luttmann W et al. Human peritoneal mesothelial cells synthesize interleukin-8: synergistic induction by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha. *Am J Pathol* 43: 226-233, 1993.
 19. Whawell SA, Thompson JN. Cytokine-induced release of plasminogen activator inhibitor-1 by human mesothelial cells. *Eur J Surg* 161: 315-317, 1995
 20. Jonjic N, Peri G, Bemasoni S, et al. Expression of adhesion molecules and chemotactic cytokines in cultured human mesothelial cells. *J Bxp Med* 176: 1165-1174, 1992.
 21. Topley N, Jorres A, Lunman W, et al. Human peritoneal mesothelial cells synthesize interleukin-8: synergistic induction by IL-1 beta and tumor necrosis factor alpha. *Am J Pathol* 142: 1876-1886, 1993.
 22. Zeillemaker AM, Hoyneck van Papendrecht AA et al. Peritoneal interleukin 8 in acute appendicitis. *J Surg Res* 62: 273-277, 1996.
 23. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study. *J Anat* 115: 375-392, 1973.
 24. Montz FJ, Cristoforoni PM, Holschneider C et al. Anti-interleukin 10: effect on postoperative intraperitoneal adhesion formation in a murine model. In: Treutner KH, Schumpelick V, eds. *Peritoneal adhesions*. Berlin: Springer 72-79, 1997.
 25. Betjes Mg, Tuk CW, Struijk DG et al. Interleukin 8 production by human peritoneal mesothelial cells in response to tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, and medium conditioned by macrophages cocultured with staphylococcus epidermidis. *J Infect Dis* 168: 1202-1210, 1993.
 26. Douvdevani A, Rapoport J, Konforty A et al. Human peritoneal mesothelial cells synthesize IL-1 alpha and beta. *Kidney Int* 46: 993-1001, 1994.
 27. Whawell SA, Scoff-Coombes DM, Vipond MN et al. Tumor necrosis factor mediated release of plasminogen activator inhibitor-1 by human mesothelial cells. *Br J Surg* 81: 214-216, 1994.
 28. Kaidi AA, Gurchumelidze T, Nazzal M et al. Tumor necrosis factor-alpha: a marker for peritoneal adhesion formation. *J Surg Res* 58: 516-518, 1995.
 29. Steinleitner A. Immunomodulation of the acute postinjury phase of mesothelial repair. In: Treutner KH, Schumpelick V, eds. *Peritoneal adhesions*. Berlin: Springer 335-343, 1997.
 30. Moore KL, Bang NU, Brodie TA et al. Peritoneal fibrinolysis: evidence for the efficiency of the tissue-type plasminogen activator. *J Lab Clin Med* 101: 921-929, 1983.
 31. Sitter T, Gödde M, Spannagl M et al. Intraperitoneal coagulation and fibrinolysis during inflammation: In vivo and in vitro observations. *Fibrinolysis* 10 (Suppl 2): 99-104, 1996.
 32. de Virgilio C, Dubrow T, Sheppard BB, et al. Fibrin glue inhibits intra-abdominal adhesion formation. *Arch Surg* 125: 1378-1381, 1990.
 33. Bilgin T, Cengiz C, Demir U. Postoperative adhesion formation following ovarian reconstruction with fibrin glue in the rabbit. *Gynecol Obstet Invest* 39: 186-187, 1995.
 34. Gauwerky JFH, Mann J, Bastert G. The effect of fibrin glue and peritoneal grafts in the prevention of intraperitoneal adhesions. *Arch Gynecol Obstet* 247: 161-166, 1990.
 35. Vassali J-D, Pepper MS. Membrane proteases in focus. *Nature* 370: 14-15, 1994.
 36. Holmdahl L, Eriksson B, Risberg B. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery* 119: 701-705, 1996.
 37. Evans DM, Mc Aree K, Guyton DP et al. Dose dependency and wound healing aspects of the use of tissue plasminogen activator in the prevention of intraabdominal adhesions. *Am J Surg* 165: 229-232, 1993.
 38. Holmdahl L, Eriksson B, Eriksson BI et al. Depression of peritoneal fibrinolysis during surgery is a local response to trauma. *Surgery* 123: 539-544, 1998.