

# Karın İçi Adezyonların Oluşumu ve Önlenmesi

Çetin Kotan\*, Abdulaziz Gül\*\*

**Özet:** Bu makalede karın içi adezyonların oluşum mekanizması ve önlenmesi ile ilgili güncel yaklaşımlar literatür ışığında gözden geçirildi.

**Anahtar kelime:** Adezyonlar.

Peritoneal kavite fizyolojisi, peritoneal iyileşme mekanizması konusunda bilgilerimizin giderek artmasına karşın postoperatif adezyonlar farklı disiplinlerden cerrahlar için sorun olmaya devam etmektedir.

Postmortem olarak 298 olguda yapılmış bir çalışmada, daha önce karın içi cerrahi girişim yapılmış olguların %67'sinde, birden fazla operasyon geçirilmiş ise %93'ünde adezyona rastlandığı bildirilmiştir (1). Farklı çalışmalarda, karın içi cerrahi girişimlerle adezyon oluşumu arasındaki doğrudan ilişki ortaya konmuş ve günümüzde intestinal obstrüksiyonun en önemli nedeninin önceden geçirilmiş ameliyatlara bağlı adezyonlar olduğu belirtilmiştir (2,3).

Karın içi adezyonlar, ağrı, intestinal obstrüksiyon ve infertilite nedeni olarak, major karın cerrahisi gerektirmeleri ve hospitalizasyon süresini uzatabilmeleri gibi nedenlerle postoperatif morbidite ve maliyet artışına yol açabilirler (3).

Literatür incelendiğinde adezyon önlenmesi ile ilgili bir çok deneysel, klinik çalışmalar ve teorik raporların yüzyılın başından beri yayınlanmakta olduğu görülmektedir (4-6).

Ameliyat esnasında karın içi organlarda doku hasarı, kaba ve kötü cerrahi teknik, vasküler zedelenme ve doku iskemisi, peritoneal ve serozal yüzeylerin tamiri, yabancı cisimler (pudra, vd.) adezyon riskini artıran faktörler olarak değerlendirilmektedir.

1960'lı yıllara kadar daha çok temel teorik bilgilere dayandırılan adezyon önlenmesi ile ilgili öneriler daha sonraları deneysel ve klinik çalışmalara dayandırılmıştır.

Conolly ve arkadaşları "biz ve bir çok yazar inanıyoruzki ameliyat esnasında abdominal organlara mekanik travmanın minimal düzeyde

\* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, Van

\*\* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Van

**Yazışma adresi:** Dr. Abdulaziz GÜL

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Van

tutulması, peritoneal ve serozal defektlerin suture edilmeyip açık bırakılması adezyon oluşumunu en az düzeyde tutar, fakat bu varsayıma deneysel bir kanıt bulamadık" diyerek ratlarda bir çalışma planlamışlar ve laparotomi sonrasında peritonu 00 normal kat güt ile kontünu olarak kapattıkları gurupta, peritonu açık bıraktıkları guruba göre daha çok karın içi adezyon ile karşılaştıklarını, aynı şekilde barsakları kuru spanç ile sildikleri ratlarda, ıslak, nemli spanç kullandıkları guruba göre daha çok adezyon ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir (7).

Peritoneal fizyoloji, normal iyileşme mekanizmaları ve adezyonlarla ilgili bilgilerin artmasına paralel olarak adezyon önlenmesi amacıyla ajanların kullanımını esas alan klinik ve deneysel çalışmalar artmaya başlamıştır. Fibrinolizin, plasmin, heparin, fibrinolitik enzimler, polivinylpyrrolidone (PVP) bu amaçla başlangıçta sıkça kullanılmışlardır (8-11).

Güncel literatürde adezyon önlenmesiyle ilgili farklı ajanlarla yapılan çalışmalar çok fazla olmasına karşın karın içi adezyonlar halen özellikle jinekologlar ve genel cerrahlar için önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Adezyonlar, özellikle intestinal obstrüksiyonlara neden olarak genel cerrahların, infertilite ve pelvik ağrıya neden olarak jinekologların karşısına sorun olarak çıkmaktadır. Kligman ve arkadaşları immunohistokimyasal yöntemle pelvik adezyonlarda sinir liflerinin varlığını göstermişlerdir (12).

## ADEZYON OLUŞUMUNUN MEKANİZMASI

### Periton fizyolojisi:

Periton tek kat halinde mezotelial hücrelerin örttüğü, vasküler yapıdan zengin, kollojen, lenfosit, fibroblast, makrofaj, plazma hücreleri ve mast hücreleri içeren konnektif doku tabakasından oluşur. Erişkin insanlarda peritonun ortalama yüzeyi 1,8 m<sup>2</sup> dir. İnflamatuar olaylar sonucunda (diffuz peritonit), periton kalınlığında 1 mm'lik bir artış yaklaşık 18 litre sıvının birikimi ile sonuçlanır (13,14). Peritonun yaklaşık 1m<sup>2</sup> lik kısmı su, elektrolitler ve makromoleküllere karşı pasif, yarı geçirgen bir zar gibi davranır. Normal şartlarda periton

içerisinde 50 ml'den az, protein içeriği ve yoğunluğu düşük olan, mm<sup>3</sup> de 3000'nin altında hücre içeren, peritoneal kavitede dinamik olarak dolaşan sıvı bulunur (13,15). İzoosmolar sıvılar 30-40 ml/ saat hızla peritoneal kaviteden absorbe olurlar. Bu absorpsiyon hızı gravitasyon (postür), peritoneal sıvının tonisitesi gibi faktörler tarafından etkilenir (16).

Kristalloid ve kolloid solüsyonlarının postoperatif adezyon önlenmesinde kullanılmalarından bahsedilirken bu solüsyonların esasen normal mezotelial iyileşme ve adezyon oluşumu için gerekli olan süreden çok önce karın içinden absorbe oldukları ve bu teorik temelden hareketle önleyici etkilerinin olmadığına değinilecektir.

#### **Normal peritoneal iyileşme**

Peritoneal iyileşmenin hızı peritoneal yaranın büyüklüğü ile ilişkisizdir. Remezotelializasyon tüm peritoneal yara boyunca simultane olarak başlar, 3 gün içerisinde konnektif doku hücreleri yarayı sarar, 5. günden sonra submezotelial kök hücrelerinden köken alan mezotelial hücreler peritoneal yarayı kapamış olur (17).

Periton iyileşme periyodu dört basamak halinde özetlenebilir.

I- Peritoneal zedelenme; özellikle, sekresyonu artan prostaglandin E<sub>2</sub> ve histamin aracılığıyla damar permeabilitesinin artışına yol açar.

II- Damar permeabilitesinin artışına bağlı olarak peritoneal kavite içerisine serosanginöz, proteinden zengin bir eksüda birikir ve 3 saat içerisinde pıhtılaşır. Oluşan fibrinöz yapı zedelenme bölgesine yapışarak inflamatuvar hücrelerce infiltrate edilir.

III- Normal iyileşme olacaksa bu fibrinöz yapı eritilir ve yıkım ürünleri absorbe edilir. Bu absorpsiyon mekanizması mezotelial ve submezotelial vasküler yapılarda plazminojen aktivatör aktivitesinin (PAA) yeterli düzeyde olmasını gerektirir. PAA inaktif plazminojeni fibrinolitik aktivitenin esas ajanı olan plazmin haline çevirir. Plazmin fibrini sonuçta absorbe olacak fibrin yıkım ürünlerine dönüştürür. Fibrinolitik aktivite normalde peritoneal zedelenmeden 3 gün sonra başlar ve 8. günde en üst seviyeye ulaşır. Fibrinin tamamıyla yıkıldığı durumlarda normal iyileşme oluşur.

IV- Peritoneal iyileşme zedelenmeden sonra 2-3 gün içerisinde başlar, mezotelial hücreler 48 saat içerisinde zedelenme bölgesinde belirir ve takip eden 5 gün içerisinde defekt tek tabaka mezotelial hücre ile örtülmüş olur. İyileşme prosesi tüm defekt boyunca multifokal olarak oluşur (18-21).

#### **Adezyogenezis**

Adezyon oluşumu normal peritoneal iyileşme sürecinin bir varyantıdır. İntakt peritonun mekanik, kimyasal, termal, yabancı cisim reaksiyonu infeksiyon gibi travmatik faktörler tarafından zedelenmesi adezyon oluşması ile sonuçlanan olaylar dizisini başlatır (18).

Peritoneal mezotelial hücre yüzeyinin hasarı, alttaki konnektif dokuyu peritoneal sıvı ile temaslı hale getirir. Bu durum peritoneal sıvıda Lökotrien B<sub>4</sub> ve prostaglandin E<sub>2</sub> seviyesinin artması ve (PAA) inhibisyonu ile sonuçlanır (22). Lökotrien B<sub>4</sub> ve PGE<sub>2</sub> artışı adezyogenezisi stimule ederken, PAA inhibisyonu fibrin yıkımını azaltır; sonuçta denge adezyon oluşması lehine değişir. Peritoneal yaralanma, aynı zamanda tromboplastin (doku faktörü) salınmasına neden olarak fibrin oluşması ile sonuçlanan pıhtılaşma kaskadını aktive eder. Eğer fibrin yıkımı yeterli olmaz ise bu fibrin, adezyon oluşumu için matriks sağlar. Fibrin üretimi fazla ise peritoneal plazminin fibrin yıkma kapasitesi aşılmış olduğundan fibröz matriks oluşur (18,23,24). Peritoneal zedelenme durumunda kavitede kan var ise adezyon oluşumu, kandan sağlanan fazla miktardaki fibrinden dolayı stimule olur. Peritoneal zedelenme durumunda peritoneal kavitedeki kanın heparinize edilmesinin adezyon oluşumunu engellediği bildirilmektedir (23).

Anormal peritoneal iyileşme ve adezyon oluşumu, özellikle yetersiz fibrinolitik aktiviteyle giden, normal iyileşme sürecinin bir varyantıdır. Tromboplastin kaynaklı fibrin üretimi ve PAA inhibitör aktivitesi fazla olduğunda komplet fibrinolitik oluşamaz. Her iki madde de özellikle önemli travma ve inflamasyonun varlığında artmıştır(18,24). Fibrinolitik aktivitenin inhibisyonu sonucunda lökosit ve peritoneal kaynaklı enzimler fibrinöz eksudatı çözmeye yetersiz kalırsa fibrinöz adezyonlar ilerliyerek fibröz ağ örgüsüne dönüşür. Fibrositlerin göçü ve kollojen birikimi ile bu fibrin örgüsü büyüyerek kapillerlerin regresyonu ve fibroblastların alanı doldurmasıyla fibröz adezyonlara dönüşür ve bu adezyonlar kalıcıdır (10,25).

Doku iskemisi, devaskularizasyon, nekrozis, peritoneal defektlerin greftlenmesi ve sütüre edilmesi, cerrahi işlemin bizzat kendisi fibrinolitik aktiviteyi azaltan faktörler olarak sayılabilirler (18,26). Peritoneal kavite içerisinde kanın varlığı ve serozal kuruluşunda fibrinolitik aktiviteyi azalttığı bildirilmiştir (23,27). Doku hasarına cevap olarak PAA düzeyi başlangıçta fibrinöz yapıda olan adezyonların rezorbe veya

organize- kalıcı olacağını belirlemektedir (24).

### ADEZYONLARIN ÖNLENMESİ

Adezyon oluşumunun engellenmesi amacıyla çok çeşitli cerrahi yöntemler ve ajanlar kullanılmıştır.

Adezyon oluşumunu azaltmak için:

1- Fibrin birikiminin engellenmesi amacıyla kullanılan ilaçlar: sodyum sitrat, heparin, dikumarol, aprotinin (Trasilol).

2- Oluşan fibrinin ortamdan uzaklaştırılmasında kullanılan ilaçlar: tripsin, pepsin, papain, hyaluronidaz, streptokinaz, ürokinaz vd.

3- Serozal yüzeylerin birbirleriyle olan temaslarını önleyici ilaçlar: dekstran, polietilen glikol, oksijen, izotonik serum, parafin amniotik sıvı, silikonlar vd.

4- Fibroblastik proliferasyonun inhibe edilmesi için kullanılan ilaç ve yöntemler: ACTH, sitotoksik ilaçlar, steroidler.

6- Cerrahi plikasyon gibi pek çok yöntem kullanılmış ve bunlarla ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Adezyonların önlenmesindeki en önemli faktör serozal zedelenmeden sakınmak veya en az düzeyde tutmaktır. Serozal zedelenme doğrudan olabileceği gibi, kaba cerrahi teknik, doku ve organların gereğinden fazla travmatize edilmesi, ameliyat ışıkları altında dokuların uzun süre bırakılarak termal travmaya uğraması gibi indirekt yollardan da olabilir. Bu nedenle kibar, dokuya saygılı bir cerrahi tavır sergilenmelidir.

#### *Kristalloid ve kolloid solusyonlar*

Adezyon önlenmesi amacıyla sık kullanılan makromoleküllerin üç önemli etki mekanizmasına sahip oldukları iddia edilmektedir (28):

1-Onkotik basınç nedeniyle intraperitoneal sıvıyı artırarak dokuların birbiriyle temasını azaltmaları.

2-Defektli yüzeyleri örterek veya polimer bir tabaka oluşturarak yapışmayı önlemeleri.

3-İyileşme sürecini değiştirebilen enzimatik aktivite üzerine olan etkileri.

Kristalloid ve kolloid solüsyonları; Ringer laktat, izotonik solüsyon, fosfat tamponlu solusyonlar, çeşitli konsantrasyonlarda dekstran bu amaçla çok sayıda klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılmış ve farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Bu solusyonların kullanılmasının teorik çıkış noktası peritoneal ve serozal yüzeylerin iyileşme sürecinde birbirleriyle olan temaslarının önlenmesi bir ortamın oluşturulmasıdır (26). Bu solusyonların hayvan modellerinde ve klinik çalışmalarda etkinliklerine dair çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (29-31). Bir kısım yazarlar dekstranın adezyon oluşumunu

azalttığını belirtirken, diğerleri etkisiz olduğunu belirtmekte ve dekstranın izotonik saline bir üstünlüğünün olmadığını, vucutta su tutulumu, asit, ödem, plevral effüzyon, koagülopati, anafilaktik ve allerjik reaksiyonlar gibi yan etkilerine dikkat çekmektedirler (34-36). Bu solusyonlara heparinin eklenmesinin adezyon önlenmesinde anlamlı sonuçlar vermediği belirtilmektedir (31).

Kristalloid ve kolloid solusyonların adezyon önleyici etkisinin olmadığı ileri süren yazarlar, bu solusyonların abdominal kavitede oluşturdukları sıvı birikiminin postoperatif erken dönemler için geçerli olduğunu, oysa peritoneal ve serozal remezotelializasyonun, fibrin birikimi ve adezyon oluşmasının postoperatif dönemde uzun bir periyoda yayıldığını belirtmektedirler (37).

#### *Kimyasal ajanlar*

Kortikosteroidler, nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, plasminojen aktivatör ve kalsiyum kanal blokerleri inflamatuvar yanıtı azaltıcı etkileri ileri sürülerek, adezyon azaltıcı amaçla kullanılmışlardır. Deneysel ve klinik çalışmalarda bunların etkinliği konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (38,39).

Normal peritoneal dokuya göre, inflame peritonun daha az plazminojen aktivatör aktivitesi gösterdiği, plazminojen aktivatör inhibitörlerinin inflame peritondan salgılandığı fakat normal peritoneal dokuda böyle bir fonksiyonun olmadığı bildirilmektedir (40,41). Bu inhibitör aktivite fibrin yıkımı için gerekli olan plazmin üretimini baskılar. Rekombinant plazminojen aktivatörleri hayvan modellerinde kullanılmış ve adezyonogenezisin anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte bu ajanlar yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkileri ve kanama diatezine yol açmaları nedeniyle klinikte uygulama alanı (42-44).

Kalsiyum kanal blokerleri, kalsiyumun yaralanmaya inflamatuvar yanıtta önemli bir komponent olduğu düşüncesinden hareketle hayvan modellerinde kullanılmış ve adezyon azaltıcı etkisi olduğu bildirilmiştir (45).

Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar iki üç gün boyunca peritoneal kaviteye tatbik edildiklerinde adezyon oluşumunu önledikleri bildirilmiştir (46).

#### *Bariyer yapıcı ajanlar:*

Karın içerisinde bir süre rezorbe olmadan kalarak zedelenmiş serozal yüzeylerin birbirleriyle ve pariyetal peritonla temasını engelleyen ajanlardır. İdeal bir bariyer yapıcı ajan; nonreaktif olmalı, serozal reepitelizasyon için gerekli olan 5-7 günlük süre boyunca periton

içerisinde kalabilmeli ve peritoneal iyileşmeyi takiben absorbe olmalıdır(18).

Bu ideal özelliklere sahip bir bariyer ajanı olmamakla birlikte okside rejenera selüloz ve Gore-Tex bu amaçla en çok kullanılmış iki ajandır (18). Hyaluronik asidin visköz solusyonu ratlara intraperitoneal olarak verildikten sonra serozal yüzeyleri kapladığı, adezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (47). Bariyer metodu adezyon önleyici diğer ajanlara göre daha çok umut verici gibi görünmektedir (18).

Sonuç olarak bu gün için hiç bir ajanın adezyon önlemede kesin ve tam etkili olduğu ispatlanamamıştır. Seçilmiş durumlarda, yaygın serozal ve peritoneal zedelenme varlığında, nonreaktif bariyerlerin kullanımı ile olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Bilgilerimizin artması ve yeni bileşiklerin geliştirilmesi ile bu karmaşık soruna daha kesin çözümler bulunacağı umulmaktadır.

### Formation and prevention of intra abdominal adhesions

**Abstract:** *In this report we overviewed the recent considerations on intra-abdominal adhesion mechanisms and prevention basing on the related literature.*

**Key word:** Adhesion

#### Kaynaklar

- Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. Am J Surg 126:345-53;1973.
- Zorluoğlu A, Yılmazlar T, Kuru N, Kaya E, Şavkın B, Kızıl A. Adhesiv incebarsak tıkanıklığı. Kolon ve Rektum Hastalıkları Dergisi 1:1-5;1991
- Risberg B. Adhesions: Preventive strategies Eur J Surg 577:32-39;1997.
- Ward G. The prevention of postoperative adhesions of the peritoneum, Am J Obst 43: 753, 1901 .
- Richardson E. H. Studies on peritoneal adhesions, Ann Surg 54: 758, 1911.
- Payr E. Iron and magnet in prophylaxis and treatment of peritoneal adhesions. JAMA 62:171 ;1924.
- Conolly B W; Stephens O F. Factors influencing the incidence of intraperitoneal adhesions: An experimental study. Surgery 63: 976-79, 1968.
- Bryant L R: An evaluation of the effect of fibrinolysin on intraperitoneal adhesion formation, Am J Surg. 106: 892, 1963.
- Collins D L, Sandy J T. Peritoneal adhesions: Experimental use of fibrinolysin to prevent reformation, Arch Surg 91:413, 1965.
- Knightly J, Agostine D, Clifton E. The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions, Surgery 52: 250-58, 1962.
- Hugh T B, Ellis H, Postoperative abdominal adhesions an experimental study of the value of polyvinylpyrrolidone in prophylaxis, Brit J Surg 51: 381, 1964.
- Kligman J, Drachenberg C, Papadimitrou J: Immunohistochemical demonstration of nerve fibers in pelvic adhesions. Obstet Gynecol 82:566-68; 1993.
- Dixon CT, Rixford EL. Cytologic response to peritoneal irritation in man : a protective mechanism. Am J Surg 25: 504, 1934.,
- Wittman DH, Walker AP, Condon RE. Peritonitis and intraabdominal infection. In: Schwartz S, Shires G, Spencer F (eds), Principles of Surgery, 6 th ed. New York, NY: McGraw- Hill; 1991: 1449-1483.
- Autio V. The spread of intraperitoneal infection. Acta Chir. Scand Suppl. 91: 98 , 1981 .
- Shear L, Swarts C, Shinaberger J: Kinetics of peritoneal fluid absorption in adult man. N Engl J Med 272:123-127 ,1965.
- Rafferty AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum : An electron microscopical study. Br J Surg 60: 293 ,1973.
- Gomel V, Urman B, Gürkan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. J Reprod Med 41:35-41;1996.
- Raferty A : Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study. J Anat 129: 659-664, 1979.
- Ellis H, Harrison W, Hugh T: The healing of peritoneum under normal and pathological conditions Br J Surg 52: 471-476, 1965.
- Hiyama DT, Bennion RS. Peritonitis and intraperitoneal abscess. In : Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H (eds) Maingot's Abdominal Operations. Edited By Appleton & Lange Stanford 1997, pp: 633-54.
- Drollette CM, Badawy SZA: Pathophysiology of pelvic adhesions: modern trends in preventing infertility. J Reprod Med 37: 107-121, 1992.
- Ryan G, Grobety J, Majino G. Postoperative peritoneal adhesions: a study of mechanism. Am J Pathol 65: 117-148, 1971.
- Zerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. Eur J Surg 577:10-16;1997.
- Buckman RF, Woods M, Sargent L. A unifying Pathogenetic Mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. J Surg Res 20:1-5;1976.
- Halmdahl L, Risberg B, Beck DE, Burns JW, Chegini N, di Zerega GS, Ellis H. Adhesions, Pathogenesis and prevention panel-discussion and summary. Eur J Surg 577:56-62;1997
- Buckman R Jr, Buckman P, Hufnagel H: A physiologic basis for the adhesion free healing of

- deperitonealized surfaces. *J Surg Res* 21: 67-76, 1976.
28. Fabri PJ, Ellison EC, Anderson ED, Kutsky KA. High molecular weight dextran effect on adhesions formation and peritonitis in rats. *Surg* 94:336-41, 1983.
  29. Buttram VC, Malinac R, Cohen S, Cowan B, Daniell J, Maxson W. Reduction of postoperative pelvic adhesions with intraperitoneal 32% dextran 70: A prospective, randomized clinikal trial. *The Am Fer Soc.* 40:612-19, 1983.
  30. Pagidas K, Tulandi T. Effect of Ringer's laktate, interceed and Gore-Tex surgical membrane on postsurgical adhesion formation. *Fertil Steril* 57:199-201;1992.
  31. Jansen R: Failure of peritoneal irrigation with heparin during pelvic operations upon young women to reduce adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 166:154-160;1988.
  32. di Zerega GS: Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 61:219-235;1994.
  33. Polishuk W, Bercovici B: Intraperitoneal low molecular dextran in tubal surgery. *J Obstet Gynecol* 78: 724-28;1971.
  34. Dlugi A, DeCherney A: Prevention of postoperative adhesion formation. *Semin Reprout Endocrinol* 2:125-29;1984 .
  35. Vemer H, Boeckx W, Brosens I: Use of dextrans for the prevention of postoperative peritubal adhesions in rabbits. *Br J Obstet Gynecol* 89:473-75;1982.
  36. Magyar D, Hayes M, Spirtos J: Is intraperitoneal dextran 70 safe for routine gynecologic use? *Am J Obstet Gynecol* 152:198-204 ;1985.
  37. Duffy DM, Zerega GS. Adhesion controversies. *The J Reprod Med* 41:19-26;1996.
  38. Stangel J, Nisbet J, Settles H. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Reprod Med* 29:143-156;1984.
  39. Holtz G: Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 41:497-507;1984.
  40. Thompson J, Patterson Brown S, Harbourne T: Reduced human peritoneal plasminogen activator activity: Possible mechanism of adhesion formation. *Br J Surg* 76:382-84;1989.
  41. Vipond M, Whawall S, Thompson J: Peritoneal fibrinolytic activity and intraabdominal adhesions. *Lancet* 335:1120-24; 1990.
  42. Doody K, Dunn R, Buttram V: Recombinant tissue plasminogen activator reduces adhesion formation in a rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 51:509-12;1989.
  43. Menzies D, Ellis H: Intraabdominal adhesions and their prevention by topical tissue plasminogen activator. *J R Soc Med* 82: 534-35;1989.
  44. Hill -West JL, Dunn RL, Hubbel JA. Local release of fibrinolytic agents for adhesion prevention *J Surg Res* 595:759-63;1995. \_
  45. Golan A, Wexler S, Lotan G: Calcium antagonist : Effect on adhesion formation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 68:528-32; 1989.
  46. Rodgers K, Girgis W, Johns D: Intra peritoneal Tolmentin prevents postsurgical adhesion formation in rabbits. *Int J Fertil* 35:40-45;1990.
  47. Urman B, Gomel V, Jetha N: Effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation in the rat model. *Fertil Steril* 56: 563-67;1991.