

# Ameliyat sonrası karın içi yapışıklıkların önlenmesine, polimere yüklenmiş kontrollu salınan streptokinazın etkileri\*

Aydın YAĞMURLU, Meral BARLAS

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Dikimevi, Ankara

## Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı ameliyat sonrası meydana gelen karın içi yapışıklığın, biyouyumlu bir polimer olan polihidroksibutirat-ko-hidroksivalerat'a (PHBV) yüklenmiş ve kontrollu salınan streptokinaz ile önlenip önlenmeyeceğini araştırmaktır.

**Yöntem:** Çalışma için toplam elli sıçandan, her biri 10'ar adet olmak üzere 5 grup yapıldı. İntramüsküler Ketamin (50 mg/kg) anestezisi ve göbek üst-alt orta hat kesisi ile karına girildi. Sham grubu hariç, kontrol (K), streptokinaz (S), yalnızca PHBV, ve streptokinaz yüklü S-PHBV gruplarında Holmdahl yöntemi karın içi yapışıklık uygulandı. Bu amaçla, karın sağ ön-iç duvarında 20x10 mm periton defekti oluşturulup 5/0 poliglikolik asit ile dikildi. Çekum ön duvarında 0.5x0.5 cm serozal hemoraji oluncaya kadar gazlı bezle sürtülüp abrazyon oluşturuldu. Bir hafta sonra yapışıklık sayısı, boyutları Hemadah'a göre puanlandı, yapışıklık bölgesinden alınan biyopsiler ışık ve tarama elektron mikroskopileri (TEM) ile değerlendirildi. Gruplar arası yapışıklık puanları Kruskal-Wallis varyans analizi ve çoklu karşılaştırma testi değerlendirildi.

**Bulgular:** Karın ameliyatlarından sonra, en az yapışıklığın S-PHBV grubunda  $0.2 \pm 0.63$  ( $p < 0.001$ ), en fazla yapışıklığın ise K grubunda;  $3.0 \pm 0.047$  olduğu saptandı. S-PHBV ve PHBV gruplarında, yapışıklığın diğer gruplara kıyasla daha az, histopatolojik olarak PHBV'ye karşı minimal yabancı cisim reaksiyonu, TEM de ise polimerin antiadeziv özelliği nedeniyle üzerine yapışmış hücreler veya hücre çoğalmasının olmadığı gözlemlendi.

**Sonuç:** Sıçan karın ameliyatları sonrası oluşan yapışıklığın önlenmesinde, barsaklar üzerine yerleştirilen PHBV'a yüklenmiş kontrollu salınan streptokinaz membranının, yaklaşık % 90 oranında başarılı olduğu saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Akıllı polimer (PHBV), streptokinaz, karın içi yapışıklık

## Summary

**The effect of controlled release of streptokinaz loaded polymers in prevention of postoperative abdominal adhesions**

**Aim:** The aim of this study was to investigate the effect of controlled release of streptokinaz loaded onto polyhydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate (PHBV) polymers in prevention of postoperative abdominal adhesions.

**Method:** Fifty rats were divided into five groups of 10 animals each; sham, control, streptokinase, PHBV membrane and streptokinase loaded S-PHBV respectively. Ketamine (50 mg/kg) was administered intramuscularly and the abdomen was approached through a median supra-infra umbilical incision. Peritoneal adhesion was made according to Holmdahl's, technique in which a 20x10 mm parietal peritoneum on right side of the lateral abdominal wall is excised, followed by repair using 5/0 polyglactin sutures and scraping 0.5x0.5 cm area of the anterior surface of the cecal wall until serosal hemorrhage were occurs. Excluding the sham group, peritoneal adhesion was made in all animals and further treated by intraperitoneal administration of streptokinase solution, PHBV membrane alone and streptokinase loaded PHBV membrane. Formation of adhesions were evaluated by Hemadah's quantitative macroscopic grading and biopsies were histopathologically evaluated with light microscopy and scanning electron microscopy, the following week. Differences between the five groups were evaluated by Kruskal-Wallis variance analysis.

**Results:** Following abdominal surgery the lowest intraabdominal adhesion scores were determined in S-PHBV group ( $0.2 \pm 0.63$ ;  $p < 0.001$ ), while the highest adhesion scores were seen in K groups ( $3.0 \pm 0.047$ ). PHBV membrane has also reduced the severity of adhesions due to its anti-adhesive properties. Histopathological examination also revealed limited foreign body reaction due to PHBV. Scanning electron microscopy of the PHBV membranes demonstrated a rapid degradability of biomaterial and lack of cell adhesions on its surface.

**Conclusion:** The investigation of intraperitoneal use of the controlled release of streptokinase loaded clever polymer has proven about 90 % preventive effect on postoperative intraabdominal adhesions in rats.

**Key words:** clever polymers (PHBV), streptokinase, peritoneal adhesion

\*II. Mediterranean Association of Pediatric Surgeons (MAPS)'da sunulmuştur (29-31 Ekim 1998, Cenova, İtalya)  
**Adres:** Dr. Meral Barlas, Azatbey Sitesi, Ankaralılar Cad. 499. Sok., No:22, Çayyolu, 06530, Ankara  
**Yayına kabul tarihi:** 27.08.2002

## Giriş

Ameliyat sonrası gelişen karın içi yapışıklıklar, barsak tıkanıklığı ve kısırlığın en başta gelen nedenlerindendir. Yapışıklıkların cerrahi travma, iskemi, yabancı cisimler, kanama ve enfeksiyona cevap olarak gelişen inflamatuvar reaksiyon sonucu oluştuğu kabul edilmektedir (1,6). Başlangıçta oluşan serozal hasarlanma geçici fibröz eksuda oluşturur. Bu eksuda absorbsiyon veya fibrinolizle kısa sürede ortadan kaldırılmazsa başlangıçta oluşmuş olan fibrin birikim, fibroblastların çoğalmasına, skar dokusu gelişmesine, komşu serozal yüzeylerin bu bölgeye yapışmasına yol açacaktır. Fibrin oluşumunun engellenmesi amaçlı pek çok çalışma yapılmıştır; intraperitoneal lavaj, pepsin, tripsin, papain, streptokinaz, laktaz, ürokinaz, hyaluronidaz, fibrinolizin ve protoporfirin bunlar arasında sayılabilir (3,5,12-14,17,20). Streptokinaz, plazminojenden plazmin oluşumuna etki eden bir fibrinoliz kinazdır. Streptokinaz'ın peritondan 6 saatte, plazmadan ise 23 dakikada tamamen kaybolduğu, tekrarlayan, infüzyon veya pompa ile uygulandığında ise adezyonun engellendiği ancak enfeksiyon, intestinal travma gibi önemli komplikasyonların meydana geldiği bildirilmektedir (21).

Biyoteknolojideki gelişmeler 1980'li yıllardan beri polimerlerin ilaç taşıma ve kontrollü ilaç salımı alanında kullanılmasını sağlamıştır. İstenilen zaman biriminde istenilen miktarda ilaç verilmesi, hastaya ve hekime uygulama kolaylığı sağlamıştır (8,16).

Literatürde ameliyat sonrası yapışıklık önlemek için akıllı polimerlere yüklenmiş streptokinaz veya bir başka madde ile yapılmış araştırmaya rastlayamadık. Bu nedenle akıllı polimerlere yüklenmiş streptokinazın kontrollü salınımının karın içi yapışıklıkları engellemede etkili olup olmadığı araştırıldı.

## Gereç ve Yöntem

Deney hayvanı olarak ortalama ağırlıkları 200+50 g olan 50 adet dişi, Wistar türü Albino sıçan kullanıldı. Sırasıyla, sham, kontrol, streptokinaz, PHBV membran, streptokinaz yüklü PHBV membran olmak üzere ve her birinde 10'ar adet olan 5 grup yapıldı. Sıçanlar deney süresince kafeslerde sıçan yemi ve şehir şebeke suyu ile beslenerek barındırıldı.

Tüm deneklere IM ketamin hidroklorür (50 mg/kg) anestezisi ve aseptik şartlarda 5 cm'lik göbek üstü-altı orta hat kesisi yapıldı. Karın içi yapışıklık oluşturmak için Holmdahl'ın (10) modeli kullanıldı. Kısa karın duvarı iki pens yardımıyla yukarı doğru kaldırıldı, sağ iç yüzünde bistüri ile 20x10 mm'lik kas dokusu da içeren transvers kesi yapıldı ve transvers doğrultuda 5/0 polyglycolic acid ile dikildi. Ayrıca çekum duvarına serum fizyolojikle ıslatılmış gazlı bez sürülerek 0.5x0.5 cm'lik subserozal hemoraji oluşturuldu ve yapışıklık modeli tamamlandı. Yapışıklıklar 7. gün Hemadah'a göre değerlendirildi (9).

**PHBV membran: (Çözücü uçurma yöntemi) Poli-mer solüsyonu (200 mg 5 mL çözücü (kloroform içinde) 4.5 cm çaplı cam petri kutularının içine bırakılarak oda sıcaklığında bir gece çözücünün buharlaşması için beklendi. Filmler daha sonra soyularak distile su ile yıkandı, 60-80 (m kalınlıkta ve 4.5 cm çapta diskler elde edildi ve petri kutuları içinde saklandı. Streptokinaz yüklü PHBV: 125000 ünite streptokinaz, ilaç polimer oranı 1:10 olacak şekilde PHBV ile birlikte kloroform içinde çözündürüldü. Her denek için 30000-1250 ünite streptokinaz içeren membranlar in vivo 6 haftada tamamen parçalanacak şekilde, Ortadoğu Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoteknoloji Laboratuvarında hazırlandı (8,16).**

**Sham Grubu (SH); (10 denek): Yalnızca göbek üstü-altı orta hat kesisi ile karın açıldı, ancak karın ön duvar defekti, çekum abrazyonu yapılmadı ve karın içine herhangi bir madde konmadı.**

**Kontrol Grubu (K); (10 denek): Karın orta hat kesisi ile karın açıldı, karın ön duvar defekti, çekum abrazyonu yapıldı ve karın içine herhangi bir madde konmadı.**

**Streptokinaz Grubu (S); (10 denek): Karın orta hat kesisi ile karın açıldı, karın içi yapışıklık modelini takiben, periton içine rasgele (50000 IU/kg) 500 ml % 0.9 NaCl içinde çözeltiilmiş 1500000 IU Streptokinaz'dan 3.5 ml verildi.**

**Polihidroksibütirat-ko-hidroksivalerat Grubu (PHBV); (10 denek): Karın orta hat kesisi ile karın açıldı, karın içi yapışıklık ve çekum abrazyonundan**

sonra barsakların üzerine 3x2 cm PHBV membran yerleştirildi.

*Streptokinaz yüklü (S-PHBV) (10 denek): Karın içi yapışıklık ve çekum abrazyonundan sonra barsakların üzerine streptokinaz yüklenmiş 3x2 cm PHBV membran yerleştirildi.*

*Tüm gruplarda karın iki tabaka halinde 4/0 polyglycolic acid ile devamlı, cilt 4/0 ipeklerle tek tek kapatıldı. Ameliyattan 7 gün sonra tekrar İM Ketamin anestezisi ile karın tabanı sağa gelen U şeklinde açıldı. Karın içi yapışıklığın fotoğraf çekimini takiben, çekumdaki serozal defekti de içeren pariyetal peritonun ışık mikroskopunda ve değerlendirilmek için çıkarıldı. Karın içinde kalan membran tarama elektron mikroskopisi değerlendirildi.*

*Makroskopik değerlendirme (Fotoğraflama): Karın içi yapışıklığın boyu, sayısı ve kalınlığı içeren resimlerin çekilmesi.*

*Histopatolojik araştırma: Karın içi yapışıklığın olduğu kısımlardan alınan doku örneklerinde Periton onarımı, yabancı cisim reaksiyonu, hücreler aktivite değerlendirildi.*

*Tarama elektron mikroskopik araştırma; Karın içine yerleştirilen PHBV ve S-PHBV membrandaki ultrasürekli değişimler yapışıklık olup olmadığı değerlendirildi*

*Deney bitiminde denekler yüksek doz barbitüratla sakrifiye edildi.*

*Kruskal-Wallis varyans analiziyle 5 grubun adezyon puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandığından, farklılığı yaratan grup ya da grupları belirlemek amacıyla çoklu karşılaştırma testi yapılmış ve p<0.05 düzeyi anlamlı olarak kabul edilmiştir.*

## Bulgular

Bu çalışmada, karın ameliyatlarından sonra oluşan yapışıklığın, en az S-PHBV grubunda 0.2±0.63 (p<0.001), en fazla ise K grubunda; 3.0±0.047 olduğu saptandı. PHBV'nin antiadeziv özellikleri nedeniyle bu gruptaki yapışıklık sayısı, boyut ve kalın-

**Tablo 1. Beş grubun yapışıklık puanları görülmektedir (Kruskal-Wallis).**

Gruplar	X±SD	Yapışıklık Puanı Ortanca (Min-Max)
SH grubu	2.1±0.74	2 (1-3)
K grubu	3.0±0.47	3 (2-4)
S grubu	2.6±0.70	3 (1-3)
PHBV grubu	1.8±0.63	2 (1-3)
S-PHBV grubu	0.2±0.63	0 (0-2)
		p<0.001

*p<0.001 (Kruskal-Wallis varyans analizi sonucunda elde edilmiştir).*

Hemاده'e göre karın içi yapışıklık puanları (9)

0: Yapışıklık olmaması

1: Organlar arası veya organla karın duvarı arasında tek yapışıklık

2: Organlar arası veya organla karın duvarı arasında iki yapışıklık

3: Organlak arası veya organla karın duvarı arasında ikiden fazla yapışıklık bandı veya tüm barsakların bir yumak halinde yapışık olmaları.

4: Organların sayısı ve nitelik farketmeden direk karın duvarına yapışık olmaları.

lık olarak diğer gruplardan daha azdı (1.8±0.63). Kontrollü streptokinaz salın S-PHBV grubunda ise bir denek hariç yapışıklık olmadı. Çünkü bu grupta hem PHBV'nin antiadeziv özelliği hemde streptokinazın yapışıklık engelleyici etkilerinin birlikte etkisi söz konusu idi (Tablo 1). Diğer sonuçlar; 1 ve 2. grup arasında p=0.002, 1 ve 5. grup arasında p<0.001, 2-4 ve 2-5 grupları arasında p<0.001, 3 ve 4. grup arasında p=0.003, 3-5 ve 4-5 grupları arasında ise p<0.001 düzeyinde anlamlı istatistiksel fark saptandı. Sham, kontrol ve streptokinaz grubunda; cerrahi travmaya maruz kalmış tüm pariyetal peritonda normal mezotelyuma benzer yeni mezotelyal hücreler, az sayıda fibroblast ve mononükleer hücreler gözlenmiştir. PHBV ve S-PHBV gruplarında ise yine antiadeziv etkileri nedeniyle minimal yabancı cisim reaksiyonu ve TEM ile membran üzerinde hücre yapışıklığı veya çoğalması saptanmıştır.

## Tartışma

Günümüzde yapışıklık oluşumundaki önemli maddelerden olan fibrin yapısının engellenmesi amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır; intraperitoneal lavaj, pepsin, tripsin, papain, streptokinaz, aktaz, ürokinaz, hyaluronidaz, fibrinolizin ve protoporfirin bunlar arasında sayılabilir (5,14,15,17,20). Streptoki-

naz, plazminojenden plazmin oluşumuna etki eden bir fibrinolitik kinazdır. Çalışmalarda kullanılan streptokinaz dozu 10000-250000 IU/kg şeklinde değişkenlik göstermektedir. Kullanımı intraperitoneal tek enjeksiyon şeklindedir. Bazı çalışmalarda ise streptokinazın yüksek dozda kullanımına bağlı ciddi kanamalar, kesi yerinde ödem ve ekimoz gibi komplikasyonların olduğu bildirilmiştir (3,21).

Bu çalışmanın serbest streptokinaz grubunda intraperitoneal tek doz 50000 IU/kg streptokinaz deney bitiminde karın kapatılırken uygulandı ve hiçbir denekte kanamaya rastlanmadı. Karın içine 7 gün süreli, günlük streptokinaz verilmesi çoğul girişimin enfeksiyon ve yapışıklığı artıracığı ve klinik kullanım benzerliği bozacağından kullanılmadı. Bu grubun ortalama yapışıklık puanı ( $2.6 \pm 0.70$ ), kontrol grubuna göre daha düşük idi ( $3.0 \pm 0.47$ ). Streptokinaz yüklü akıllı polimer grubunda, her denek için  $30000 + 1250$  ünite streptokinaz içeren membranlar kullanılmış ve in vivo 6 haftada tamamen parçalanacak şekilde hazırlanmıştır (8,16). S-PHBV grubunda, 7 gün günde yaklaşık 1000 IU kadar streptokinaz salınmış neticeler streptokinazla yapılan çalışmaya kıyasla daha etkili bulunmuştur. Yedi gün düşük dozda streptokinaz salımı sağlayan polimerler geleneksel ilaç uygulamalarına oranla güvenli bir doz aralığı sağlayarak karın içi yapışıklık oluşumunu engellemiş ve yan etkileri de önlemiştir ( $p < 0.001$ ). S-PHBV'nin bir diğer avantajı yalnızca bir kez ve cerrahi girişim biterbitmez karın kapatılmadan uygulanmasıdır. Çoğul girişim, çoğul enfeksiyon ve yapışıklık söz konusu değildir. Ayrıca biyoparçalanabilir bir sistem olan streptokinaz yüklü PHBV'nin, toksik olmayan CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O gibi metabolitlere dönüşmesi de bir diğer özellik olarak düşünülebilir.

Histopatolojik olarak sham, kontrol ve streptokinaz grubunda; cerrahi travmaya maruz kalmış tüm parietal periton bölgelerinde normal mezotelyuma benzer yapıda yeni mezotelial hücrelere ve epitel hücrelerine, az sayıda fibroblast, mononükleer, nadiren polimorfonükleer lökositlerin var olduğu gözlenmiştir. PHBV ve S-PHBV gruplarında ise histopatolojik ve TEM araştırması ile membran üzerinde hücre yapışıklığına veya hücre çoğalmasına rastlanmamıştır. Bazı deneklerde yapısal ve morfolojik değişikliklerin başlaması polimerin parçalanma sürecine girdiğini ancak PHBV ve S-PHBV gruplarındaki mem-

branların henüz bütünlüğünü koruduğu saptanmıştır. Hidrofobik akıllı polimerlerin, fibrin monomerlerinin polimerizasyonunu değiştirerek çapraz bağlar yapılmasını engellediği, hücre adezyonlarını da önlediği ortaya konmuştur (7).

Tarama elektron mikroskopik değerlendirmeler, akıllı polimerlerin karın içinde kaldığı 7 günde herhangi bir dokuya yapışmadığı ayrıca üzerinde herhangi bir hücreye rastlanmadığını göstermiştir. Hidrofobik özelliği nedeniyle de PHBV membran, cerrahi girişim sonu erken yapışıklık gelişiminin engellenmesine katkıda bulunmuştur. Ancak PHBV membran, yapışıklık olacağı tahmin edilen bölgeye yerleştirildiğinde karşılıklı hasar görmüş serozal yüzeylerin yapışmasını engellemektedir. Literatürde yapışıklıkların, membranın konulmadığı veya erişemediği yüzeyler arasında oluşabileceği bildirilmektedir (4,11).

Plazminojenin plazmine dönmesini sağlayan doku plazminojen aktivatörü (tPA) ile yapılan deneylerde, tekrarlayan dozların yapılmasının ya da tavşanlarda cilt altına yerleştirilen bir pompa ile periton içine kontrollü tPA salımının yapışıklık önlemede etkin olduğu bildirilmektedir (7,13,18). Ancak güvenli doz aralığının düşük olması, pompanın tekrar çıkarılması gibi çoğul cerrahi işlemler ve tPA kullanımına bağlı yan etkiler nedeniyle çalışmamızda tPA'ye yer verilmemiştir.

Eskiden beri popüler bir yöntem olan hasarlanmış serozal yüzeylerin birbirinden ayrılarak yapışıklık engellenmesine yönelik çabalar günümüzde interceed gibi, okside jeneralize selüloz ve hyaluronik asit içeren bileşiklerin kullanıma girmesiyle yeniden önem kazanmıştır. Chitosan gibi bazı polimerlerin de bu amaçla kullanıldığı ve oldukça başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (4,11,22).

Bu araştırmayla, PHBV polimerine bağlanan ve kontrollü salınan streptokinazın karın içi ameliyat sonrası meydana gelen yapışıklıkları yaklaşık % 90 oranlarında önlediği saptanmıştır. Erken dönemde yapışıklığı önlediği saptanan bu polimerlerle, daha uzun süreli çalışmaların çeşitli deneklerde yapılmasının yararlı olacağı düşünülmüş ve yeni araştırmalar planlanmıştır. Klinik uygulanabilirlik, tüm çalışmaların sonunda düşünülebilir kanısına varılmıştır.

**Teşekkür:** PHBV membran ve TEM araştırmaları için; ODTÜ Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Işık Mikroskopisi için HÜTF Patoloji ve AÜTF Biyoistatistik Anabilim Dallarına teşekkürü borç biliriz

### Kaynaklar

1. Ar'Rajab A, Ahren B, Rozga J, Bengmark S: Phosphatidylcholine prevents postoperative peritoneal adhesions: an experimental study in the rat. *J Surg Res* 50:212, 1991
2. Azziz R: Microsurgery alone or with interceed absorbable adhesion barrier for pelvic sidewall adhesion re-formation. *Surgery* 177:135, 1993
3. Christen D, Buchman P: Peritoneal adhesions after laparotomy: Prophylactic measures. *Hepto-Gastroenterol* 38:283, 1991
4. Diamond MP: Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Sepracoat\* (HAL-C) solution, a prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multicenter study. *Fertil Steril* 69:1067, 1998
5. Drollette CM, Badawy SZA: Pathophysiology of pelvic adhesions. *J Reprod Med* 37:107, 1992
6. DeCherney AH, Dizerega GS: Clinical problem of intraperitoneal adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. *Surg Clin North Am* 77:671, 1997
7. Dunn CD, Mohler M: Effect of varying days of tissue plasminogen activator therapy on the prevention of post-surgical adhesions in a rabbit model. *J Surg Res* 54:242, 1993
8. Gürsel İ: Use of microbial polyhydroxyalkanoates in the construction of biomedical drug release systems. Ph D Thesis, 1995
9. Hemadeh O, Chilukuri S, Bonet V, Hussein S, Chaudry IH: Prevention of peritoneal adhesions by administration of sodium carboxymethyl cellulose and oral vitamin E *Surgery* 114:907, 1993

10. Holmdahl L, Al-Jabreen M, Risberg B: Experimental models for quantitative studies on adhesion formation in rats and rabbits. *Eur Surg Res* 26:248, 1994
11. INTERCEED (TC7) adhesion Barrier Study Groups: Prevention of postsurgical adhesions by INTERCEED (TC7), an absorbable adhesion barrier: a prospective, randomized multicenter clinical study. *Fertil Steril* 51:933, 1989
12. Kayaalp SO: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Beşinci baskı. Cilt 2, 1390, 1990
13. Menzies D, Ellis H: The role of plasminogen activator in adhesion prevention. *Surgery* 172:363, 1991
14. Meier H, Dietl KH, Willital GH: First clinical results of intraoperative application of streptokinase-streptodornase in children. *Langenbecks Arch Chir* 366:191, 1985
15. Mund-Hoym S, Roberg A, Schander K: The prophylaxis of postoperative adhesions-An animal study. *Geburtsh. U Frauenheilk* 44:463, 1984
16. Müller HM, Seebach D: Poly (hydroxyalkanoates): A fifth class of physiologically important organic polymers. *Angew Chem Int Ed Engl* 32:477, 1993
17. Nair SK, Bhat IK, Auroral AL: Role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Arch Surg* 108:849, 1974
18. Orita H, Fukosava M, Girgin W, DiZerega GS: Inhibition of postsurgical adhesions in a standard rabbit model: Intraperitoneal treatment with tissue plasminogen activator. *Int J Fertil* 136:172, 1991
19. Stangel JJ, Nisbet JD, Settles H: Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Reprod Med* 29:143, 1984
20. Treutner KH, Winkeltau G, Lerch MM, Stadel R, Schumpelick V: Postoperative, intraabdominal adhesions-a new standardized and objectivized animal model and evaluation of substances for prevention of adhesions. *Langenbecks Arch Chir* 374:99, 1989
21. Wright L, Smith M, Rothman N: Prevention of post-operative adhesions in rabbits with streptococcal metabolites. *Proc Soc ExpBiol* 75:602, 1950
22. Yaacobi Y, Israel AA, Goldberg EP: Prevention of postoperative abdominal adhesions by tissue precoating with polymer solutions. *J Surg Res* 55:422, 1993