

# Ürokinazın ameliyat sonrası karın içi yapışıklıklarının oluşumu ve barsak anastomozlarının iyileşmesi üzerine etkileri\*

Selçuk OTÇU, Abdurrahman ÖNEN, Ali İhsan DOKUCU, Mehmet ÖZER, Birgül IŞIK, Engin DEVECİ, Enver ÖZDEMİR, Gazi AYDIN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi, Biyokimya, Histoloji ve Üroloji Anabilim Dalları, Diyarbakır

## Özet

Bir plazminojen aktivatörü olan ürokinaz proteolitik bir enzim olduğundan ameliyat sonrası karın içi yapışıklıklarının engellenmesi amacı ile üzerinde deneysel olarak çalışılan ajanlardan biridir ve olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Aynı mekanizma ile yara iyileşmesini de etkileyebileceğini düşünerek, ameliyat sonrası karın içerisine uygulanan ürokinazın anastomoz komplikasyonlarını arttırmayacağını incelemek amacı ile bu çalışmayı planladık. Kontrol ve ürokinaz gruplarında yer alan 10'ar adet sıçanda laparotomi ve kolon anastomozu yapıldı. Ürokinaz grubunda bu işlemlere ek olarak 2000 İÜ ürokinaz periton içerisine verildi. Ameliyat sonrası yedinci günde sıçanlar sakrifiye edilerek; yapışıklık skorlaması, anastomoz patlama basınçlarının ölçümü ve histopatolojik incelemeler yapıldı. Anastomoz kaçağı gözlenen sıçan olmadı. Yapışıklık skoru kontrol grubunda ( $2.6 \pm 0.52$ ) ürokinaz grubuna ( $1.1 \pm 0.74$ ) oranla belirgin olarak yüksekti. Anastomoz patlama basınçları açısından ise iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p < 0.05$ ). Kontrol grubunun histopatolojik değerlendirmesinde aşırı fibroblastik aktiviteye bağlı olarak serozal ve mukozal bütünlüğün tam sağlanamamış olmasına karşın ürokinaz grubunda bu bütünlük tam olarak sağlanabilmişti. Bulgularımız ışığında, ürokinazın ameliyat sonrası karın içi yapışıklıkların engellenmesindeki etkinliği diğer çalışmalar ile benzer bulunurken, bu uygulamanın anastomoz iyileşmesini etkilemediği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Barsak yapışıklığı, yara iyileşmesi, barsak anastomozu, ürokinaz

## Summary

### *Effects of urokinase on postoperative intraabdominal adhesion formation and healing of bowel anastomosis*

Urokinase with its' proteolytic enzyme activity, has been frequently used in experimental studies on postoperative intraperitoneal adhesion formation. As wound healing process may be effected with the same mechanism, we aimed to investigate if intraperitoneal administration of urokinase increases the rate of anastomotic complications. For every ten rats of the control and urokinase group, laparotomy and colonic anastomosis are performed. In the urokinase group abdominal cavities are irrigated with 2000 IU of urokinase. All the rats are sacrificed at postoperative seventh day and adhesion scoring, anastomosis bursting pressure and histopathological findings are investigated. There is no anastomotic leakage in both groups. Adhesion score in control group ( $2.6 \pm 0.52$ ) was significantly higher than urokinase group ( $1.1 \pm 0.74$ ). Differences in anastomotic bursting pressure between the groups were not statistically significant. Although serosal and mucosal continuity were not achieved properly due to excessive fibroblastic activity in control animals, it could be obtained in the urokinase group sufficiently. Our findings support the efficacy of urokinase in preventing the postoperative intraabdominal adhesion formation, while the healing process at the anastomotic site is not altered with its' intraperitoneal administration.

**Key words:** Intestinal adhesions, wound healing, intestinal anastomosis, urokinase

## Giriş

Gelişmiş ülkelerde görülen barsak tıkanıklıklarının başta gelen nedeni ameliyat sonrası gelişen karın içi yapışıklıklardır<sup>(4,5)</sup>. Bu yapışıklıkların oluşmasına neden olan temel biyolojik mekanizma halen tüm

açıklığı ile ortaya konulamadığından tartışma konusudur. Yine de öne sürülen dört ana neden mekanik yaralanma, yabancı cisim, iskemik ve enfeksiyondur<sup>(15,18,19)</sup>. Yapışıklıkların önlenmesine yönelik çok sayıda araştırma yapılmış, ancak klinikte klasik uygulamaların bir yöntemi henüz ortaya konamamıştır. Deneysel araştırmalar esnasında tercih edilen yöntemlerden biri de ürokinazın periton içerisine uygulanımıdır<sup>(8)</sup>.

\* XIV. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (26-30 Eylül 1995, Pamukkale).

Adres: Dr. Selçuk Otçu, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Diyarbakır

Proteolitik bir enzim olan ürokinaz bilinen en iyi eksojen plazminojen aktivatörlerinden biri olduğundan, vücudun doğal fibrinolitik sistemini aktive ederek fibrinoliz oluşturur ve bu şekilde de adezyonların oluşumunu engellemekte etkili olabilir (8). Çünkü periton içi hastalıklar veya ameliyatlar nedeni ile oluşan doku yaralanması lokal plazminojen aktivatör aktivasyonu (PAA)'nunda ve fibrinolitik aktivitede azalmaya neden olmakta ve sonuçta yüzeylerde oluşan fibrinlerin adezyona dönüşümü engellenenmektedir (6,26,27).

Barsak anastomozu sonrası karşılaşılan anastomoz sorunları da en az ameliyat sonrası yapışıklıklar kadar önemlidir. Anastomoz sonrası kaçak sıklığı % 5-10 oranında bildirilirken, anastomoz yapıldıktan sonra kaybedilen olguların % 70-80'inde ölüm nedeni anastomoz kaçağı olmaktadır (1,2,12,14).

Etki mekanizması nedeni ile anastomoz iyileşmesini bozabileceğini düşünerek, yapışıklıkları önlemek amacı ile karın içerisine verilen ürokinazın anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

*Bu deneysel çalışmada ortalama ağırlıkları 283.5 gr olan 20 adet erişkin Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar ürokinaz (n=10) ve kontrol (n=10) olmak üzere iki eşit gruba ayrıldı. Anestezi, intramusküler olarak önce ksilazin hidroklorür (5 mg/kg), sonrasında da ketamin hidroklorür (30 mg/kg) verilerek sağlandı. Batın orta hat kesisi (3 cm) ile girilerek, ileoçekal valvden 15 cm uzaklıkta 1 cm uzunluğunda kolon rezeksiyonu yapıldı. Kolon devamlılığı 6/0 atravmatik ipekle tek kat üzerinden düğümle içeride kalacak şekilde konulan dikişler ile kolokolostomi yapılarak sağlandı.*

*Kontrol grubunda karın içerisine 4 cc serum fizyolojik solüsyonu, ürokinaz grubunda ise aynı miktarda serum fizyolojik içinde 2000 İÜ ürokinaz (Ukidan urokinase serono, Interko) verilerek, batın duvarı 5/0 ipek dikişler ile kapatıldı. Ameliyatlardan sonra birinci günün sonunda deneklerin ağız yolu ile beslenmelerine izin verildi ve yedinci gün yüksek doz ketamin hidroklorür enjeksiyonu ile sakrifiye edildiler.*

*Sakrifiye edilen sıçanların karın boşlukları açılarak öncelikle yapışıklıkların gelişimi yönünden inceleme yapıldı ve yapışıklık derecesi skorlama sistemi ile belirlendi (8) (Tablo 1). Daha sonra anastomoz hattının ikişer cm öncesi ve sonrasını da içerecek şekilde kolon segmenti çıkarıldı. Kolon lümeni temizlendikten sonra distal uç bağlandı, proksimal ucundan da lümeneye 6 Ch polietilen tüp yerleştirilerek yine bağlanarak kapalı bir sistem yaratıldı. Polietilen tüp, manometresi olan bir pnömotil sisteme bağlanarak serum fizyolojik dolu kaba yerleştirildi ve giderek artan basınçta tüpten hava verilerek anastomoz patlama basıncı belirlendi. Hava kabarcıklarının ilk görüldüğü anda kaydedilen basınç patlama basıncı olarak kabul edildi.*

*Bu işlemden sonra kolon boyu boyunca açılarak anastomoz hattını içerecek şekilde histopatolojik inceleme için % 10 formalinle tespit edildi. Parafin bloklarda takibe alındıktan sonra kesitler hemotoksilen-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. İncelemeler sırasında kullanılan histopatolojik parametreler; inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibroblast aktivitesi ve sıklığı, yabancı cisim dev hücresi varlığı, kollajen yapımı ve vaskülarizasyondu. Verilerin istatistiksel değerlendirmeleri Student t ve nonparametrik Mann-Whitney U testleri ile yapıldı.*

## Bulgular

Çalışma süresince kaybedilen sıçan olmadı. Tüm sıçanlarda ameliyat sonrası kilo artışı gözlemlendi.

### Makroskopik bulgular

*Kontrol grubu:* İki sıçanda anastomoz bölgesinde hematoma ve bir sıçanda da 0.5 cm çapında abse gelişimi gözlemlendi. Anastomoz kaçağı saptanmadı. Anastomoz hatları ürokinaz grubuna göre belirgin olarak kalınlaşmıştı, çevre dokular anastomoz hattını sarmıştı. İnce barsak anslarının kendi aralarında ve pelvik organlar seviyesinde yoğun ve sıkı yapışıklıklar vardı. Bu yapışıklıkların bir kısmı künt, bir kısmı ise keskin olarak ayrılabilir ve bu işlem esnasında da kanama gözleniyordu.

*Ürokinaz grubu:* Hiçbir sıçanda anastomoz sorunu gözlenmedi. Anastomoz hattı ile barsaklar arasında avasküler, ince, zayıf yapışıklıklar vardı. Bu yapışıklıklar künt diseksiyon ile kolayca ayrılabiliriyordu.

**Tablo I. Makromorfolojik yapışıklık skorlaması**

<b>Grade 0:</b>	Makroskopik yapışıklık yok.
<b>Grade 1:</b>	Hafif derecede, avasküler, ince, zayıf, zar şeklinde yapışıklık var. Kendiliğinden ve künt diseksiyonla kolayca ayrılabilen, bu esnada kanama göstermeyen yapışıklık varlığı.
<b>Grade 2:</b>	Orta derecede, kalın, vasküler yapışıklık var. Künt diseksiyonla ayrılabilen, bu esnada kanama gösteren yapışıklık varlığı.
<b>Grade 3:</b>	İleri derecede, yoğun ve kalın, vasküler yapışıklık var. Ancak keskin diseksiyonla ayrılabilen ve bu esnada kanama gösteren yapışıklık varlığı.

**Tablo II. Gruplarda saptanan ortalama yapışıklık skoru ve anastomoz patlama basıncı değerleri ve istatistiksel karşılaştırmaları**

	Kontrol grubu (ort±SD)	Ürokinaz grubu (ort±SD)	t	p
Makromorfolojik yapışıklık skoru	2.6±0.52	1.1±0.74	5.27*	<0.001
Patlama basıncı (mmHg)	201±24.78	195±21.0	0.58**	<0.2

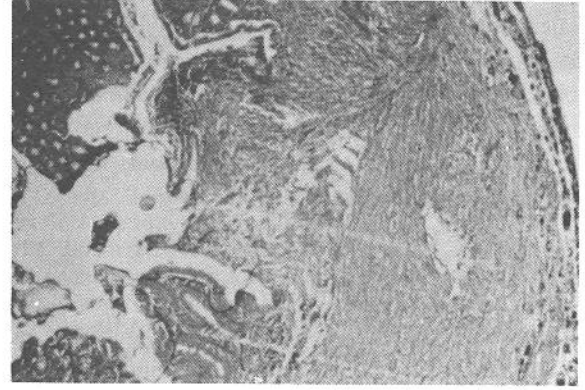
\* Student t testi, \*\* Mann-Whitney U testi.

Gruplara ait yapışıklıklar Tablo II'de verilmiştir. Gruplar arasında yapışıklık skoru yönünden saptanan fark istatistiksel olarak da anlamlı idi ( $p<0.0001$ ).

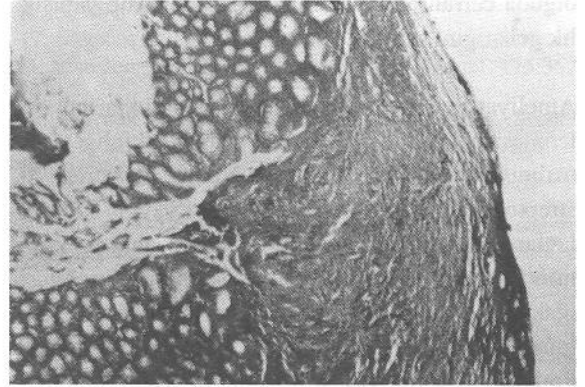
**Anastomoz patlama basınçları:** Her iki grupta yer alan sıçanların tümünde bu çalışma esnasında anastomoz hattının yakınında, mezenterik bölgede, barsak uzun eksenine paralel şekilde yırtılmalar kaydedildi. Kontrol grubunun ortalama patlama basıncı 201±24.78 mmHg, ürokinaz grubunun ise 195±21.02 mmHg olarak hesaplandı ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo II).

#### Histopatolojik incelemeler

**Kontrol grubu:** Bu gruptaki sıçanlarda organizasyon bulguları gösteren peritonit ve pankolit izlendi. Ek-südasyonu oluşturan hücreler polimorf nüveli lökosit, histiyosit, lenfosit ve plazminositlerdi, fibrin kümeleri ve nötrofiller de fazla miktarda mevcuttu. Hemen tüm kesitlerde, anastomoz hatlarındaki granülasyon dokusunda iltihabi reaksiyon ve fibroblastik aktivitede artış gözlemlendi. Ayrıca çok sayıda polimorf nüveli lökosit içeren granülasyon dokusu ile birlikte fibrosit ve fibroblastlara rastlandı, yer yer



**Resim 1.** Kontrol grubunda yer alan bir sıçanın anastomoz hattında serozaya yapışık geniş adezyon dokusu izlenmektedir. Anastomoz hattına uyan alanlarda vaskülarizasyonda ileri derecede artış, fibroblastik aktivitede artış ve orta derecede iltihabi reaksiyon ile zengin kollajen dizilimi izlenmektedir (HEX16).



**Resim 2.** Ürokinaz grubunda yer alan bir sıçanın anastomoz hattında serozal ve mukozal bütünlüğün tama yakın sağlanmış olduğu seçilmektedir. Bağ dokusu hücreleri ve vasküleritenin az olduğu, ayrıca orta derecede makrofaj akümü-lasyonu ve fibroblastik aktivasyon izlenmektedir (HEX16).

yabancı dev hücreleri vardı. Zengin kollajen dizilimi ve neovaskülarizasyonda artış gözlemlendi. Anastomoz hattından alınan kesitlerde serozal ve mukozal bütünlüğün tamamlanmadığı görüldü (Resim 1). Anastomoz hattında tam olarak karşı karşıya gelmeyen alanlarda mukozanın olmadığı ve aşırı granülasyon dokusu gelişimi dikkat çekti. Aşırı fibroblastik aktivite ve kollajen yapımına bağlı olarak serozal ve mukozal bütünlük tam sağlanamamış, anatomik iyileşme gecikmişti.

**Ürokinaz grubu:** Anastomoz hattından alınan kesitlerde granülasyon dokusu içerisinde minimal inflamatuvar reaksiyon ve çok az sayıda polimorf nüveli lökositler izlendi. Orta derecede makrofaj

birikimi ve fibroblastik aktivasyon mevcuttu. Kollajen dokusu dizilimi ve vaskülarizasyondaki artış kontrol grubuna oranla daha düşük düzeyde idi. Hiçbir kesitte yabancı cisim dev hücresi görülmedi. Alınan kesitlerin büyük çoğunluğunda anastomoz hattında hem serozal hem de mukozal bütünlük tamamlanmıştı (Resim 2).

## Tartışma

Karın ameliyatlarından sonra gelişen yapışıklıklara bağlı barsak tıkanıklığı, cerrahi tarihinin her döneminde önemini korumuş bir komplikasyondur. Özellikle karın ameliyatlarının giderek artan sıklıkta yapıldığı yirminci yüzyılın ikinci yarısında bu konu araştırmacıların daha çok ilgisini çekmiştir. Wilkins ve Spitz, laparotomi yapılan 649 yenidoğan olgusunu yapışıklık gelişimi yönünden incelemişler, % 8.3 olguda cerrahi tedavi gerektirecek düzeyde yapışıklık geliştiğini saptamışlardır (25).

Ameliyat sonrası gelişen barsak yapışıklıklarının önlenmesi amacı ile çok sayıda ajanın etkinliği araştırılmıştır (11,20,21,24). Deksametazon, dekstran 70, streptokinaz ve heparin bunların en yaygın kullanılanlarıdır (16,17,22). Fibrinolitik etkiye sahip bir plazminojen aktivatörü olan streptokinaz ve ürokinaz, inaktif bir proenzim olan plazminojeni, fibrin yıkımına neden olan plazmine dönüştürür. Bu şekilde ürokinaz vücudun doğal fibrinolitik sistemini aktive ederek fibrinolizisi oluşturmaktadır.

1968 yılında Porter ve ark. mezotelyal yüzeylerde bir fibrinolitik aktivatörün varlığını kanıtladılar (6, 11). Bu araştırmacılar bunun yanında travmanın mezotelyal yüzeydeki bu aktivatörün etkinliğini azalttığını da gösterdiler.

Bu nedenle dışarıdan benzeri bir sistemi sağlayıcı maddelerin eklenmesi fikri ile karın içi yapışıklıkların önlenmesinde ürokinaz da denenmiş ve birçok çalışmada etkili bulunmuştur (3,16,17,23). Ancak bu amaçla verilen ürokinazın karın içerisinde yapılan diğer işlemlerde yara iyileşmesini nasıl etkilediği bilinmemektedir. Spagna ve Peskin, fibrinolizisi artırarak etki gösteren aktazın yapışıklıkları engellediğini gösterirken, bir taraftan da kolon anastomozlarında yara iyileşmesini bozmadığını kanıtlamışlardır (21).

Cerrahi tekniğe ait hatalar dışında barsak anastomozlarında başarısızlığa neden olan diğer tüm faktörler submukozadaki bağ dokusunu etkilemektedirler. Çünkü submukozadaki kollajenin niteliği barsak duvarının gerilim gücünü belirlemektedir (9). Ameliyat travması kolonda kollajen yapımı ve yıkımı arasındaki dengeyi bozmakta, olgun kollajen yıkılarak yara hattından belli bir uzaklığa kadar yeni kollajen sentezi başlatılmaktadır. Ameliyat sonrası ilk 3-4 gün yapım yıkımdan fazladır, 4-7. gün arasında denge yeniden sağlanır ve 7. günün sonunda kollajen düzeyi normal seviyeye ulaşır (13).

Herman ve ark. (10) ile Hawley ve ark. (9) da deneysel olarak distal kolon anastomozlarında anastomoz direncinin 3. günde en düşük, yedinci günde ise normal düzeylerde olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle çalışmamızda da patlama basınçları ameliyattan 7 gün sonra çalışıldı.

Ürokinazın anastomoz iyileşme sürecini etkileyip etkilemediğini sorgulamak için yaptığımız bu çalışmada karın içi yapışıklık düzeyi ürokinaz grubunda kontrol grubuna oranla belirgin olarak azaltılabildiği ve bu bulgular daha önce yapılan benzer araştırmaları doğrulamaktaydı (8). Bunun yanında hiç anastomoz kaçağı gözlenmemesi ve iki çalışma grubu arasında ortalama anastomoz patlama basınçları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmaması da, karın içerisine verilen ürokinazın anastomoz iyileşmesini etkilemediğini gösterdi.

Yara iyileşmesi için yapılan çalışmalarda peritondaki iyileşmenin, yara bölgesinin derinliklerinde bulunan subperitoneal fibroblastlar tarafından gerçekleştirildiğinin saptanmış olması, ürokinazın asıl olarak dikiş hattının derinliklerinde yer alan iyileşme olgusunu etkileyemediğini göstermektedir (18).

Bu şekilde ürokinaz, derinden gelen subserozal fibroblastların değişip mezotelyal hücreleri oluşturarak yüzey bütünlüğünü oluşturmaya değer, yüzeyde bulunan ve doku travması, eksüdasyon ile ortaya çıkan fibrinin başka yüzeylere yapışmasını yani yapışıklık oluşturmalarını inhibe ederek işlev görmektedir. Histopatolojik incelemelerimizde de saptadığımız bu makroskopik bulguları destekler şekilde, ürokinaz grubunda iltihabi hücre sayısında belirgin azalma saptanmış, ancak fibroblastik proliferasyon ile kolla-

jen sentezinin başarılabilirdiği, makrofaj işlevlerinin korunduğu gösterilmiştir. Ek olarak ürokinaz grubunun anastomoz hatlarının serozal ve mukozal bütünlükleri kontrol grubundan çok daha iyi olarak bulunmuştur.

Kontrol grubunda saptanan aşırı fibroblastik aktivite ve kollajen yapımı ile anatomik iyileşmenin geciktiğinin gözlenmesi, ürokinaz grubunda da fibrin kümeleneşmesi ve polimorf nüveli lökositlerin daha az miktarda olduğunun saptanmış olması, yara iyileşmesinin ürokinaz grubunda daha iyi olduğu izlenimini vermektedir. Kontrol grubunda mikroskopik düzeyde saptanan bu yara iyileşmesi bozukluğu fazla miktardaki fibrinin hücre göçünü engellemesi ile açıklanabilir.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada, ürokinazın sıçanlarda karın içi yapışıklıkların engellenmesindeki etkinliği diğer çalışmalar ile benzer bulunurken, anastomoz patlama basınç değerlerinin kontrol grubuna yakın olması ve bu sonucun histopatolojik bulgular ile de uyumlu oluşu, karın içerisine verilen ürokinazın anastomoz iyileşmesini bozmadığını göstermiştir. Klinik uygulamaya bulunduğunda, bu bulgular ışığında ürokinazın anastomoz yapılan olgularda da güvenle kullanılabilirdiği düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. Asrodi A, Ponsky JL: Effects of corticosteroids on the healing of bowel anastomosis. *Am J Surg* 50:546, 1984
2. Ehrlich HP, Tarver H, Hunt TK: Effects of vitamin A and glucocorticosteroids upon inflammation and collagen synthesis. *Ann Surg* 177:222, 1973
3. Ellis H, Harrison W, Hugh TB: The healing on the peritoneum under normal and pathological conditions. *Br J Surg* 52:471, 1965
4. Ellis H: Intestinal obstruction. Appleton-Century-Crofts, Newyork 197, 1982
5. Ellis H: Acute intestinal obstruction. Shwartz SI (ed). *Maingot's abdominal operations* 8th Ed. Appleton-Century-Crofts, Newyork, 1985, p.1157
6. Gervin AS, Puckett CL, Silver D: Serosal hypofibrinolysis: A cause of postoperative adhesions. *Am J Surg* 125:80, 1973
7. Guyton AC: *Textbook of medical physiology*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1976, p.165

8. Gül T, Erdem AC, Avşar Y: Ratlarda ürokinazın postoperatif pelvik adezyonları önlemedeki etkisi. *Sağlık Bilimleri Araştırma Dergisi* 4:563, 1993
9. Hawley PR, Faulk WP, Hunt TK, et al: Collagenase activity in the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 57:896, 1970
10. Hermann JB, Woodward SC, Pulaski EJ: Healing of colonic anastomosis in the rat. *Surg Gynecol Obstet* 119:269, 1964
11. Holtz G: Prevention and management of peritoneal adhesions. *Fertility Sterility* 41:497, 1984
12. Jiborn H, Akonen J, Zederfeld B: Healing of experimental colonic anastomosis. *Am J Surg* 136:587, 1978
13. Jiborn H, Ahonen J, Zederfeld B: Healing of experimental colonic anastomoses: III. Collagen metabolism in the colon after left colon resection. *Am J Surg* 139:398, 1980
14. Koruda WJ, Rolandelli RH: Experimental studies on the healing of colonic anastomoses. *J Surg Res* 5:504, 1990
15. Luciano AA, Hacser KS, Benda JO: Evaluation of commonly used adjuvants in the prevention of postoperative adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 146:88, 1983
16. Menzies D, Ellis H: Intraabdominal adhesions and their prevention by topical tissue plasminogen activator. *J R Soc Med* 82:534, 1989
17. Menzies D, Ellis H: The role of plasminogen activator in adhesion prevention. *Surg Gynecol Obstet* 175:362, 1991
18. Peacock EE, Van Winkle W: *Wound repair*. Second Ed. WB Saunders Company Philadelphia, 1976, p. 609
19. Ryan GB, Grobety J, Majno G: Postoperative peritoneal adhesions. *Am J Pathol* 65:117, 1971
20. Sözüer EM, Şen M, Kavez K ve ark: Ameliyat sonrası gelişen yapışıklıkların önlenmesinde prostoglandin sentezi inhibisyonunun rolü. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi* 8:261, 1990
21. Spagna PM, Peskin GW: An experimental study of fibrinolysis in the prophylaxis of peritoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 113:547, 1961
22. Taner CE, Yaşar Y, Ketani MA: Postoperatif adezyon profilaksisinde intraperitoneal adjuvanlar. *Kadın Doğum Dergisi* 9:51, 1993
23. Thompson JH, Peterson BB, Harbune T, et al: Reduced human peritoneal plasminogen activating activity possible mechanism of adhesion formation. *Br J Surg* 76:382, 1986
24. Ünlü C, Vardar G, Söylemez F: Jinekolojik operasyonlarda kortikosteroid ve dekstran 70 ile adezyon profilaksisi. *Medica* 2:15,1988
25. Wilkins BM, Spitz L: Incidence of postoperative adhesion obstruction following neonatal laparotomy. *Br J Surg* 73:762, 1986
26. Pijlman BM, Dörr PJ, Brommer EJP, Vemer HM: Prevention of adhesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 53:155, 1994
27. Raftery AT: Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. *Eur Surg Res* 13:397, 1981