KLİNİK ÇALIŞMA / CLINICAL TRIAL
Ege Klin Tıp Derg 2022;60 (3): 281-285

# *Deneysel Renal, Üretral, Diseksiyon Sonrası Kimyasal Modifiye Sodyum Hiyalüranat/Karboksimetilsellülozun (seprafilm) Üniner Operasyonlar Sonrası Oluşabilecek Adezyon ve Fibrozisi Engellemesine Olan Etkisi*

# *The Effect of Experimental Renal, Urethral, Post- Dissection Chemically Modified Sodium yaluranate/Carboxymethylcellulose (seprafilm) On The Prevention of Adhesion and Fibrosis That May Occur After Unilateral Operations*

**İsmail ÖZSAN * 0000- 0001- 7570-4174**
**Hasan KAPLAN * 0000-0003-1290-7219**
**Sait ŞEN*0000-0002-1100-6657**

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi, İZMİR

**Yazışma Adresi: İsmail ÖZSAN**
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi
E-Mail: dr_ozsanozsan@yahoo.com

**Geliş Tarihi: 27/10/2022**
**Kabul Tarihi: 30/11/2022**

**Öz**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı retroperitoneal bölgede Seprafilm kullanımının postoperatif adezyon üzerine etkisini göstermektir.

**Yöntem:** Çalışmada test hayvanı olarak 4-5 aylık, erkek Spraque Dawley, 200-250 gr ağırlığında 40 adet sıçan kullanıldı. Sıçanlar üç gruba ayrıldı. Çalışma grubu (n=15) üreter ve retroperitoneal girişli böbrek diseksiyonu sonrası üreter ve böbrek çevresine Seprafilm uygulanan grup olarak belirlendi. Kontrol grubu (n=15) retroperitoneal yaklaşımla üreter ve böbrek diseksiyonu yapılan grup olarak belirlendi. Sham grubu (n=10) sol lumbotomi insizyonu sonrası ek uygulama yapılmadan kapatılacak şekilde düzenlendi. Alınan örneklerde fibrozis, histiositik infiltrasyon, yağ nekrozu ve inflamatuar infiltrasyon çeşitli büyütmelerde incelendi.

**Bulgular:** Histiositik infiltrasyon düzeyi çalışma grubunda, kontrol ve Sham grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Histiositik infiltrasyon düzeyinin kontrol ve Sham grubu arasında farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.886). Çalışma ve kontrol grubu arasında fibrozis düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.486). Gruplar arasında yağ nekrozu (p=0.702) ve inflamatuar infiltrasyon (p=0.869) düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Sonuç:** Fibrozis gelişmesi bakımından gruplar arasındaki farklar incelendiğinde, kontrol grup ile çalışma grubu arasında anlamlı fibrosis düzeyi farkının olması, adhezyonu önleme açısından seprafilmin yardımcı olabileceğine işaret etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Seprafilm, Retroperitoneal Alan Disseksiyonu, Adhezyon.

**Abstract**

**Objective:** The aim of this study is to show the effect of Seprafilm use on postoperative adhesion in the retroperitoneal region.

**Methods:** In the study, 40 rats, 4-5 months old, male Spraque Dawley, weighing 200-250 g, were used as test animals. The rats were divided into three groups. The study group (n=15) was determined as the group in which Seprafilm was applied to the ureter and around the kidney after kidney dissection with ureter and retroperitoneal access. The control group (n=15) was determined as the group that underwent ureter and kidney dissection by retroperitoneal approach. The sham group (n=10) was arranged to be closed without any additional application after the left lumbotomy incision. In the samples taken, fibrosis, histiocytic infiltration, fat necrosis and inflammatory infiltration were examined at various magnifications.

**Results:** Histiocytic infiltration level was statistically significantly higher in the study group than in the control and Sham groups. The difference in the level of histiocytic infiltration between the control and Sham groups was not statistically significant (p=0.886). The differences in fibrosis levels between the study and control groups were not statistically significant (p=0.486). The differences in fat necrosis (p=0.702) and inflammatory infiltration (p=0.869) levels between the groups were not statistically significant.

**Conclusion:** According to the differences between the groups in terms of fibrosis development, the significant difference in fibrosis level between the control group and the study group indicates that seprafilm may be helpful in preventing adhesion.

**Keywords:** Seprafilm, Retroperitoneal Area Dissection, Adhesion.

**Giriş**

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığı için ideal tedavidir. Böbrek transplantasyonunda retroperitoneal alanda hazırlık yapıldıktan sonra orta hatta pubik simfizden başlayarak iliak kreste kadar karın ön duvarından konkav bir kesi ile fasya ve kas tabakaları yönlendirilerek transplant iliak fossaya yerleştirilir (1-4).

Ameliyat sonrası retroperitoneal bölgede gelişen fibrozis, tekrar ameliyat gerektiren durumlarda organ yaralanması riskini artırır. Böbrek nakli sonrası vakaların %1-12'sinde tekrar ameliyat gerektiren cerrahi komplikasyonlar ortaya çıkar. Literatüre göre böbrek nakli sonrası %3-14 oranında ürolojik komplikasyonlar, %10-15 oranında greft kaybı meydana gelmektedir (5-7).

Böbrek nakli sonrası cerrahi komplikasyonlar arasında üreter tıkanıklığı, yara enfeksiyonu, greft trombozu, lenfosel, kanama, renal arter stenozu, üreterin distal ucunda nekroz idrar kaçağı bulunur. Komplikasyonlar için ilk tedavi seçeneği genellikle perkütan girişimlerdir. Ancak bu yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda tekrar ameliyat gerekir. Streeter et al. 1535 böbrek nakli vakasını değerlendirdikleri çalışmalarında ürolojik komplikasyon sonrası tekrar ameliyat oranını %4,2 olarak belirtmişlerdir (6).

Transplantasyon sonrası immunsupresif tedaviye rağmen retroperitoneal bölgede hızlı bir iyileşme süreci ve buna bağlı olarak fibrozis vardır. Adezyon ve fibrozise bağlı iyatrojenik yaralanma, çeşitli nedenlerle greft reoperasyonu sırasında ortaya çıkabilir. Bu nedenle ameliyat sonrası gelişebilen adezyon ve fibrozisin intraoperatif döneminde önleyici yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada retroperitoneal bölgede Seprafilm kullanımının postoperatif adezyon üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler**

Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvansal Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda Ege Üniversitesi ilgili Hayvan Etik Kurulu'ndan izin alınarak yapıldı. Test hayvanı olarak, 4-5 aylık 200-250 g, 40 erkek Spraque-Dawley sıçanı kullanıldı. Ratlar oda sıcaklığında metal kafeslerde ve her gruptaki ratlar ayrı ayrı barındırıldı. Sıçanlar, çalışma boyunca standart rat yemi ve şehir suyu ile beslendi. Ratlar preoperatif olarak 3 gruba ayrıldı.

•Çalışma grubu(n=15): Retroperitoneal yöntemle üreter ve böbrek diseksiyonu sonrası üreter ve böbrek çevresine Seprafilm'in yerleştirildiği grup

•Kontrol grubu (n=15): Retroperitoneal yöntemle üreter ve renal disseksiyonu uygulama grubu

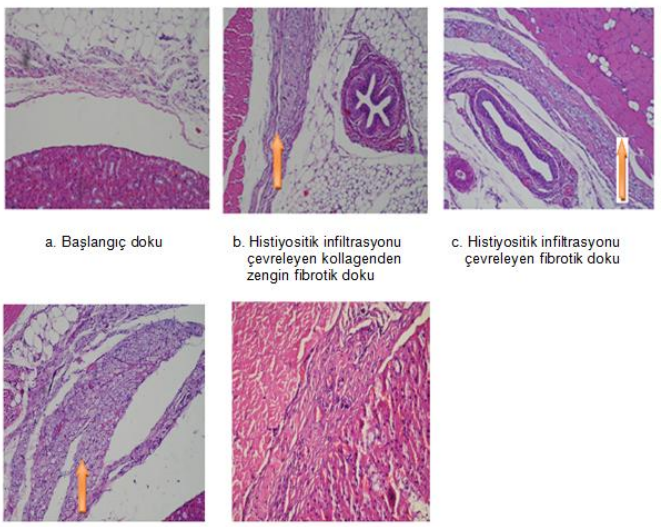
•Sham grubu (n=10): Sol lombotomi insizyon sonrası kapatma yapılan ve ek uygulama olmayan grup

Operasyonlar temiz fakat steril olmayan koşullar altında yapıldı ve tüm ratların anestezisinde intraperitoneal olarak 50 mg/kg ketamin (Ketalar® Eczacıbaşı İlaç San. Türkiye) uygulandı. İdame anestezisi eter ile sağlandı. Bel bölgesindeki kıllar temizlendikten sonra povidon iyot ile temizlendi. Tüm ratlara sol lumbotomi insizyonu ile retroperiton yerleştirildi. Çalışma grubunda retroperitoneal yaklaşımdan sonra ekspoze edilecek üreter ve böbrek yüzeylerine modifiye sodyum hiyalüranat/karboksimetilselüloz (Seprafilm® Geynzyme Biosurgery, ABD) uygulandı. Kontrol grubunda retroperitoneal yaklaşımla üreter ve renal diseksiyon yapıldı ve ek bir işlem yapılmadan kapatmaya başlandı. Sham grup lumbotomi insizyonu ile retroperitoneal boşluğa girildi ve herhangi bir diseksiyon yapılmadan işlem tamamlandı. Çalışma grubunda bir tane, kontrol grubunda dört tane sıçan işlemden sonraki ilk hafta içinde öldü. Ardından, işlemin 28. gününde, sıçanlara uygun bir yüksek doz anestezik ile ötenazi uygulandı.

Retroperitoneal boşluk orta hat transabdominal insizyonla açıldı. Böbrek, üreter ve komşu retroperitoneal doku blok halinde çıkarıldı ve %10 formaldehit ile sabitlendi. Daha sonra parafin içinde bloke edilerek 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilen-eozin ile boyandı ve ışık mikroskobu ile incelendi. Histopatolojik değerlendirme Ege Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Toplanan örneklerde farklı büyütmeler kullanılarak fibrozis, histiositik infiltrasyon, yağ nekrozu ve inflamatuar infiltrasyon düzeyleri incelendi. Puanlama 0'dan 3'e hayırdan minimum, orta ve maksimuma kadar bir puan verilerek yapıldı.

***Patolojik Derecelendirme***

Patolojik derecelendirmede kullanılan Majuzi derecelendirme sistemi, göreceli doğası ve peritoneal yüzeyde diseksiyonun sağlıklı mikroskobik incelemeye müdahale etme olasılığı nedeniyle bu çalışmada kullanılmadı. Verilerin istatistiksel değerlendirmesi, yalnızca ışık mikroskobik veriler temelinde gerçekleştirildi.

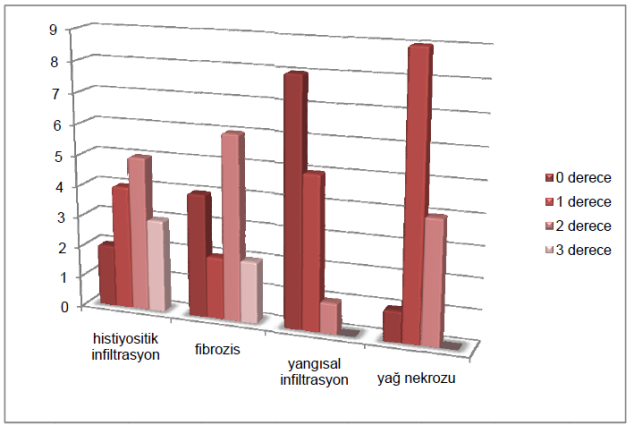



**Resim 1.** Patolojik değerlendirme aşamaları

Verilerin analizinde ikili gruplar arası farklar için Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup kıyaslamasında Wilcoxon Signed Rank testi, grup içi kıyaslamalarda Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Tüm analizler SPSS 17.0 for Windows programında, %95 güven aralığında ve 0.05 anlamlılık düzeyinde gerçekleştirildi.

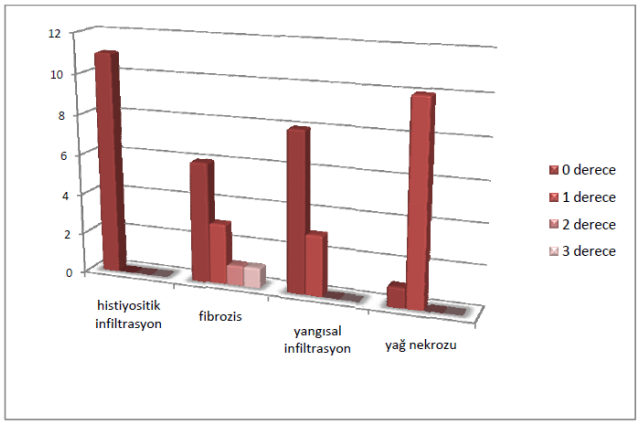
**Bulgular**

Seprafilm'in çalışma grubundaki farklı sayıda sıçanda (12/14) farklı derecelerde histiositik infiltrasyona neden olduğu gözlendi. Aynı zamanda çoğunlukla minimal olarak sınıflandırılan (grade 1-2) fibrozise neden olduğu gözlendi. Dört sıçanda fibrozis (Derece 0) not edilirken, iki sıçanda granülasyon dokusu ile önemli fibrozis (Derece 3) not edildi. Bu rat grubunda histiyositlerin yoğun olarak bulunduğu infiltrasyon alanlarında (n=8) belirgin granülasyon dokusu olmadığı gözlendi. Hiçbir sıçan patolojisinde orta derecede yağ nekrozu (grade 3) bulunmadı (Şekil 1).



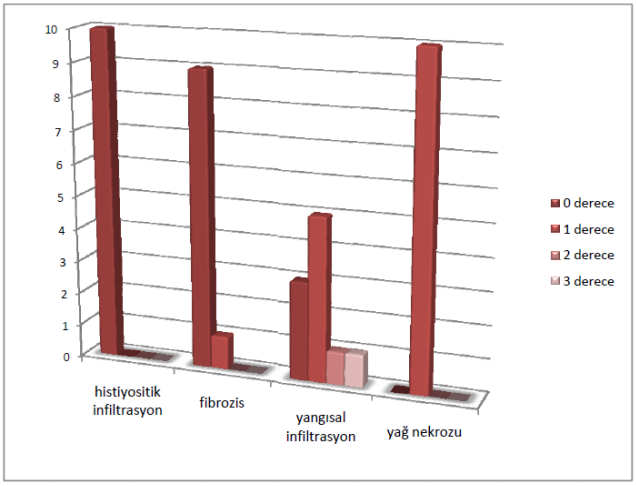

**Şekil 1.** A grubu (Çalışma Grubu) histiyositik infiltrasyon, fibrosis, yangınsal infiltrasyon ve yağ nekrozu derecelerinin dağılımı

Grup B'deki sıçanlarda anlamlı histiositik infiltrasyon olmamasına rağmen, grubun tüm vakalarında farklı oranlarda fibrozis gözlendi. Çoğu sıçanda şüpheli yağ nekrozu alanları (Derece 1) gözlendi (Şekil 2).



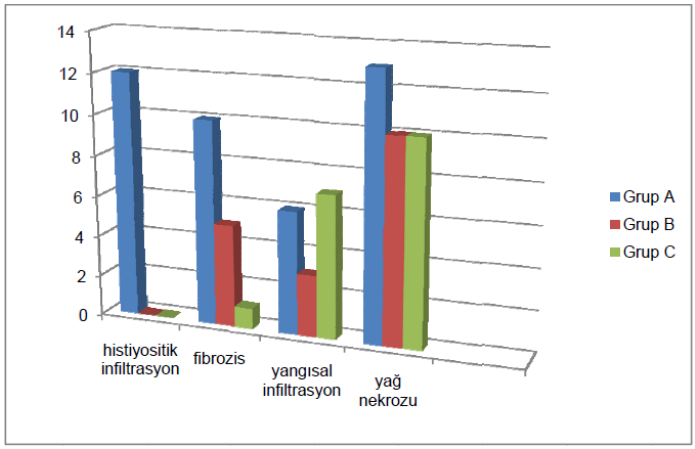

**Şekil 2.** B grubu (Kontrol Grubu) histiyositik infiltrasyon, fibrosis, yangınsal infiltrasyon ve yağ nekrozu derecelerinin dağılımı

Üçüncü grupta ise plasebo cerrahi uygulanan ratların hiçbirinde histiositik infiltrasyon izlenmedi. Şüpheli yağ nekrozu çoğu fibrotik sıçanda (1/10) ve tüm sıçanlarda gözlendi. Büyük çoğunluğunda değişken yaygınlık ve sayıda (7/10) inflamatuar infiltrasyon izlendi (Şekil 3).




**Şekil 3.** C grubu (Sham Grubu) histiyositik infiltrasyon, fibrosis, yangınsal infiltrasyon ve yağ nekrozu derecelerinin dağılımı

Histiositik infiltrasyon düzeyi çalışma grubunda, kontrol ve Sham grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Histiositik infiltrasyon düzeyinin kontrol ve Sham grubu arasında farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.886). Çalışma ve kontrol grubu arasında fibrozis düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.486). Gruplar arasında yağ nekrozu (p=0.702) ve inflamatuar infiltrasyon (p=0.869) düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 4).




**Şekil 4.** Grupların histiyositik infiltrasyon, fibrosis, yangınsal infiltrasyon ve yağ nekrozu derecelerinin kıyaslanması

**Tartışma**

Ameliyat sonrası oluşan yapışıklıklar bazen ameliyatın her alanında çeşitli sorunlara neden olur. Özellikle abdominal cerrahi sonrası oluşan yapışıklıklar ikinci cerrahiye bağlı morbiditeyi artırmakta, infertiliteye, barsak tıkanıklığına ve kronik ağrıya neden olmaktadır. Buna ilave olarak ikinci cerrahiyi komplike hale getirmekte ve dolayısıyla hem yaşam kalitesini hem de maliyeti etkilemektedir (8). Bu ciddi sorunlardan bazıları hastalarda tekrar ameliyat gerektirebilir ve ciddi mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilir. Ek olarak, çalışmalar adezyonların planlı veya acil relaparotomi için abdominal giriş süresini artırdığını, eksplorasyon yapmayı zorlaştırdığını ve iyatrojenik bağırsak yaralanması olasılığını artırdığını göstermiştir (9).

1990'larda FDA onayı aldıktan sonra, Seprafilm Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olarak kullanıldı. Hiyalürinat ve karboksimetil selüloz içeren bu malzeme film benzeri bir yapıya sahiptir ve etkinliği birçok deneysel çalışmada kanıtlanmıştır (10,11). Sunulan bir çalışmada ileostomili hastalara Seprafilm uygulanmış ve ileostomi kapatılması sırasında oluşan yapışıklıklar değerlendirilmiştir. Bu prospektif, randomize, çok merkezli çalışmada, Seprafilm alan hastalarda önemli ölçüde daha az yapışıklık olduğu gösterilmiştir (12). Ancak Sepra film, film benzeri yapısından dolayı kullanımı zordur. Seprafilm, maliyet etkin olarak değerlendirildiğinde gelişmiş ülkelerde ciddi bir mali yük oluşturmasa da, gelişmekte olan ülkelerde kullanımı yüksek maliyeti nedeniyle sorunlara yol açabilmektedir.

Birçok çalışma, seprafilmin abdominal cerrahi sonrası yapışıklık oluşumunu azalttığını göstermiştir. Seprafilm'in sistemik inflamatuar yanıtı alevlendirmediğini ve postoperatif septik ortamlarda güvenle kullanılabileceğini gösteren deneysel çalışmalar mevcuttur (13). Jinekolojik cerrahi sonrası barsak obstrüksiyonunda %5 oranında etkili olduğu birçok çalışmada gösterilen Seprafilm, son zamanlarda birçok araştırmacının konusu olmuştur (14-17).

Farquhar ve arkadaşları Seprafilm'in adezyon oluşumunu önlemede etkili olmadığını bildirmiştir (18). Ayrıca Seprafilm ve diğer adezyon bariyerlerinin adezyonu engelleme potansiyelinin kişiden kişiye değiştiğini vurgulayan çalışmalar mevcuttur (19). Yapışma bariyerlerinin artan popülaritesi nedeniyle, tiroid (20), şaşılık cerrahisi (21), nöral (22) ve tendonda (23) yapışıklıkların önlenmesine yönelik çalışmalar olumlu sonuçlar vermiş görünmektedir. Serozasız organ cerrahisi üzerine deneysel çalışmalar, diğer adeziv bariyerlere üstün olmadığını göstermiştir (24). Bağırsak anastomozlarının etrafına uygulamanın anastomoz kaçağı riskini artırdığını bildiren deneysel çalışmalar mevcuttur (20-24).

Çalışmamız Seprafilm'in daha önce kullanılmadığı bir alanda etkisini değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır. Retroperitoneal bölgede yapılan böbrek nakli sonrası gelişen komplikasyonlarda kullanılan ameliyatlarda, özellikle damar ve üreter yaralanmalarında ameliyat sonrası fibrozis müdahale süresini uzatmaktadır.

Cerrahlardan geri bildirim alınmaması ve işlem sırasındaki sık onarımlar nedeniyle, yeniden ameliyat sırasında organ yaralanmalarının sıklığı hakkında net bir veri bulunmamaktadır. Komplikasyonlar nedeniyle ameliyatın tekrarlandığı durumlarda bu bölgede gelişen yoğun adezyon nedeniyle hem vasküler hem de ürolojik yapılarda yaralanmalar gelişebilir ve bu da greft kaybına neden olabilir. Yeniden incelemeye alınan vakalarda cerrahi müdahalenin zorluğu cerrahın stres altında kalmasına neden olur. Bu durumda cerrahın hata yapma olasılığını artıracaktır (25).

Çalışmamızda, parietal periton ile üreter arasına yerleştirilen Seprafilm'in istatistiksel olarak anlamlı derecede histiyositik infiltrasyonu tetiklediği ve böbreği uyardığı gözlendi. Histiyositler, kaynağı gevşek bağ dokusu liflerine bağlı kandaki monositler olan iğ şeklindeki veya yıldız şeklindeki hücrelerdir. Bu hücrelerin retiküloendotelyal sistemde serbest ve sabit formları vardır. Farklı fagositik yeteneklere sahip olan bu formlar kendi aralarında dönüşme potansiyeline sahiptir (1-4). Literatürde yara dudakları arasında ve dokular arasında yabancı cisimlere karşı histiositik infiltrasyonların oluşumunun yara iyileşmesini yavaşlatıcı etkisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (22-24). Çalışmamızda bu bölgede Seprafilm fagositozunda yer alan makrofajların A grubunda yakın ilişkili histiosit toplulukları oluşturduğu gözlendi. Çalışmada histiyositlerin birbirine gevşek bir şekilde bağlı olduğunu ve altlarında esas olarak doku stabilizasyonundan sorumlu olan az sayıda kolajen lifi olduğunu gözlemledik. Histiositik infiltrasyon ve fibrozis alanlarının sınırlı oranda ilişkili olduğu gözlendi. Viseral periton ile böbrek ve üreter arasındaki yoğun histiositik infiltrasyonun ve bu yüzeylerde yapılan operasyonla oluşan fibrotik dokunun izlenmesinin aralarında güvenli diseksiyona olanak sağlayacağını ve histiyositler arasındaki gevşek bağların kasların ve diğer organların birbirinden ayrılmasını kolaylaştıracağını düşünüyoruz. Seprafilm'in yapışma önleyici etkisini cerrahi yüzeyler arasındaki bu histiositik infiltrasyona bağlamak mümkündür.

**Sonuç**

Bu çalışmanın sonuçları ile uyumlu olarak retroperitoneal bölgede yapılacak ameliyatlarda Seprafilm kullanımının tekrar ameliyatlar sırasında oluşabilecek yapışıklıklar nedeniyle diseksiyon zorluğunu ortadan kaldıracağını ve komplikasyon oranlarını azaltacağını düşünmekteyiz. Bununla birlikte, bu çalışmada ileriki çalışmalarda araştırılmayan böbrek nakli vakalarında immünosupresif tedavinin etkilerinin dahil edilmesi, Seprafilm'in klinik kullanımdaki etkinliği konusunda daha net sonuçlar sağlayabilir.

**Kaynaklar**

1. Tantisattamo E, Molnar MZ, Ho BT, et al. Approach and Management of Hypertension After Kidney Transplantation. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:229. Published 2020 Jun 16. doi:10.3389/fmed.2020.00229
2. Baker RJ, Mark PB, Patel RK, Stevens KK, Palmer N. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):174. Published 2017 Jun 2. doi:10.1186/s12882-017-0553-2
3. Xiang X, Zhu J, Dong G, Dong Z. Epigenetic Regulation in Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 2022;13:861498. Published 2022 Apr 8. doi:10.3389/fimmu.2022.861498
4. Gioco R, Sanfilippo C, Veroux P, et al. Abdominal wall complications after kidney transplantation: A clinical review. *Clin Transplant*. 2021;35(12):e14506. doi:10.1111/ctr.14506
5. Piana A, Andras I, Diana P, et al. Small renal masses in kidney transplantation: Overview of clinical impact and management in donors and recipients. *Asian J Urol*. 2022;9(3):208-214. doi:10.1016/j.ajur.2022.06.001
6. E.H. Streeter, D.M. Little, D.W. Cranston and P.J. Morris The urological complications of renal transplantation: a series of 1535 patients BJU International 2002 90, 627–634.
7. Mas VR, Le TH, Maluf DG. Epigenetics in Kidney Transplantation: Current Evidence, Predictions, and Future Research Directions. *Transplantation*. 2016;100(1):23-38. doi:10.1097/TP.0000000000000878
8. Tibbs MK. Wound healing following radiation therapy: a review. Radiother Oncol. 1997 Feb;42(2):99-106. doi: 10.1016/s0167-8140(96)01880-4. PMID: 9106919.
9. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. Dig Surg. 2001;18(4):260-73. doi: 10.1159/000050149. PMID: 11528133.
10. Ito T, Shintani Y, Fields L, et al. Cell barrier function of resident peritoneal macrophages in post-operative adhesions. *Nat Commun*. 2021;12(1):2232. Published 2021 Apr 14. doi:10.1038/s41467-021-22536-y
11. Remzi FH, Oncel M, Church JM, Senagore AJ, Delaney CP, Fazio VW. An unusual complication after hyaluronate-based bioresorbable membrane (Seprafilm) application. Am Surg. 2003 Apr;69(4):356-7. PMID: 12716099.
12. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD, Wolff BG, Roberts PL, Smith LE, Sweeney SA, Moore M. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. J Am Coll Surg. 1996 Oct;183(4):297-306. PMID: 8843257.
13. Uchida K, Urata H, Mohri Y, Inoue M, Miki C, Kusunoki M. Seprafilm does not aggravate intraperitoneal septic conditions or evoke systemic inflammatory response. Surg Today. 2005;35(12):1054-9. doi: 10.1007/s00595-005-3085-5. PMID: 16341486.
14. Kurt N, Yıldırım M.Küçük HF, Kuroğlu E, Topaloğlu İ, Gül Ö, Gülmen M. Sıçanlarda oluşturulan Fibrinopürülan Peritonitin tedavisinde Heparin ve Piroksikam'ın Etkileri. Çağdaş Cerrahi Dergisi. 2000; 14.131.
15. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum. A light microscopical study. Br J Surg. 1973 Apr;60(4):293-9. doi: 10.1002/bjs.1800600412. PMID: 4700230.
16. DeCherney AH, diZerega GS. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. Surg Clin North Am. 1997 Jun;77(3):671-88. doi: 10.1016/s0039-6109(05)70574-0. PMID: 9194886.
17. Buckman RF, Woods M, Sargent L, Gervin AS. A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions; J Surg Res. 1976 Jan;20(1):1-5. doi: 10.1016/0022-4804(76)90075-5. PMID: 1107672.
18. Farquhar C, Vandekerckhove P, Watson A, Vail A, Wiseman D. Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000475. doi: 10.1002/14651858.CD000475. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2008;(2):CD000475. PMID: 10796548.
19. Dinarvand P, Hassanian SM, Weiler H, Rezaie AR. Intraperitoneal administration of activated protein C prevents postsurgical adhesion band formation. *Blood*. 2015;125(8):1339-1348. doi:10.1182/blood-2014-10-609339
20. Yigit O, Uslu Coskun B, Coskun H, Yilmaz B, Alkan S, Cinar U, Dadas B. Efficacy of anti-adhesive barriers in secondary thyroidectomy: an experimental study. Laryngoscope. 2004 Sep;114(9):1668-73. doi: 10.1097/00005537-200409000-00031. PMID: 15475802.
21. Ozkan SB, Kir E, Culhaci N, Dayanir V. The effect of Seprafilm on adhesions in strabismus surgery-an experimental study. J AAPOS. 2004 Feb;8(1):46-9. doi: 10.1016/S1091853103002714. PMID: 14970799.
22. Ikeda K, Yamauchi D, Osamura N, Hagiwara N, Tomita K. Hyaluronic acid prevents peripheral nerve adhesion. Br J Plast Surg. 2003 Jun;56(4):342-7. doi: 10.1016/s0007-1226(03)00197-8. PMID: 12873461.
23. Karakurum G, Buyukbebeci O, Kalender M, Gulec A. Seprafilm interposition for preventing adhesion formation after tenolysis. An experimental study on the chicken flexor tendons. J Surg Res. 2003 Aug;113(2):195-200. doi: 10.1016/s0022-4804(03)00204-x. PMID: 12957129.
24. Yilmaz O, Genc A, Taneli F, Demireli P, Deliaga H, Taneli C. Assessment of the efficacy of absorbable adhesion barriers on dissection in esophagus operations. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007 Mar;71(3):409-14. doi: 10.1016/j.ijporl.2006.11.010. Epub 2006 Dec 11. PMID: 17161874.
25. Hugh TB. New strategies to prevent laparoscopic bile duct injury--surgeons can learn from pilots. Surgery. 2002 Nov;132(5):826-35. doi: 10.1067/msy.2002.127681. PMID: 12464867.