

اثر ملاتونین در کاهش میزان چسبندگی پس از عمل جراحی شاخ رحم در یک مطالعه تجربی

دکتر مینو موحدی*، دکتر مریم حاج هاشمی**، دکتر شهریار ادیبی***.

* استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
** دستیار گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
*** دامپزشک، مسئول لانه‌ی حیوانات مرکز تحقیقات دکتر ترابی نژاد

تاریخ دریافت: ۸۶/۴/۱۰

تاریخ پذیرش: ۸۶/۷/۱۲

چکیده

مقدمه: چسبندگی پس از عمل جراحی یک مشکل بالینی مهم است و باعث عوارضی مانند انسداد روده، نازایی، درد مزمن لگن و مشکل شدن جراحی بعدی و گاهی نیز منجر به عمل جراحی مجدد می‌شود. هدف ما در این مطالعه، بررسی استفاده از ملاتونین به عنوان ماده ضد رادیکال‌های آزاد در کاهش چسبندگی بعد از عمل جراحی بود.

روش‌ها: تعداد ۳۹ موش به طور تصادفی به سه گروه به تعداد مساوی تقسیم شدند. یک گروه ملاتونین را به صورت داخل پریتونئال (IP) در حین عمل جراحی و گروه دیگر به صورت زیر جلدی (SC)، نیم ساعت قبل از عمل جراحی دریافت کردند؛ گروه سوم به عنوان شاهد در نظر گرفته شد. همه‌ی موش‌ها به طور یکسان تحت عمل جراحی، شامل آسیب به پریتونئال شاخ‌های رحم قرار گرفتند. پس از ۲ هفته همه‌ی موش‌ها بار دیگر لاپاراتومی شده، میزان چسبندگی توسط فردی که از نوع مداخله‌ی انجام شده اطلاع نداشت، درجه‌بندی شد.

یافته‌ها: میزان چسبندگی در گروه‌های IP و SC نسبت به گروه شاهد طور معنی‌داری کاهش یافت. میانگین درجه‌ی چسبندگی در گروه IP برابر ۱/۵۷، در گروه SC به میزان ۱/۳۴ و در گروه شاهد ۲/۴۲ بود ($p < 0.01$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان می‌دهد که تک دوز ملاتونین می‌تواند در جلوگیری از چسبندگی پس از عمل جراحی مؤثر واقع شود و زمینه‌ای برای پژوهش‌های بعدی در این راستا می‌باشد.

واژگان کلیدی: ملاتونین، چسبندگی، شاخ رحم، مطالعه‌ی تجربی

تعداد صفحات: ۷

تعداد جدول‌ها: ۲

تعداد نمودارها: -

تعداد منابع: ۲۷

دکتر مینو موحدی، استادیار زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
E-mail: movahedi@med.mui.ac.ir

آدرس نویسندهٔ مسئول:

مقدمه

چسبندگی یا اتصال دو سطح که باید به طور طبیعی از هم جدا باشند، در اثر تروما یا التهاب ایجاد می‌شود و می‌تواند به عنوان یک عارضه پس از عمل جراحی ایجاد شود (۱). چسبندگی پس از عمل جراحی یک مشکل مهم بالینی است که باعث عوارضی مثل انسداد روده، نازایی، درد مزمن لگنی و مشکل شدن جراحی بعدی می‌گردد (۲). چسبندگی لگنی به طور چشمگیری باعث افزایش عوارض در حین و پس از عمل جراحی و کاهش باروری زنان در آینده می‌شود. چسبندگی‌ها به عنوان شایع‌ترین علت انسداد روده مطرح شده است (۳). تخمین زده شده که هزینه‌ی تحمیلی این عوارض در کشور آمریکا حدود ۱/۳ بلیون دلار در سال است و باعث حدود ۳۰۰۰۰۰ مورد بستری در سال می‌شود (۴). وارد شدن هر گونه آسیب به پریتون از جمله آسیب‌های شیمیایی، مکانیکی، فیزیکی و یا عفونی باعث واکنش پریتون و در نتیجه ایجاد چسبندگی می‌شود (۵). برای کاهش چسبندگی به جز استفاده از تکنیک‌های متفاوت عمل جراحی، از مواد مختلفی از قبیل مواد فیبرولتیک (۶) محلول‌های کریستالوئید، کورتیکواستروئید و هپارین (۷) هیالورونیک اسید (۸-۹) هیدروژن (۱۰) ویتامین E (۱۱) داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (۱۲) پروژسترون (۱۳) و بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم (۱۴) استفاده شده است. همچنین تزریق داخل پریتون سوپراکسید دیس موتاز و کاتالاز، آثار شناخته شده‌ای بر ضد رادیکال‌های آزاد اکسیژن داشته و باعث کاهش واکنش التهابی و در نتیجه چسبندگی در مدل‌های اندومترئوز حیوانی شده است (۱۵).

هورمون ملاتونین (ME:N-acetyl -5-Methoxy-)

(TrypTamine) توسط غده‌ی پینه‌آل ترشح شده، در ریتم سیرکادین بیولوژیک، خواب و بیداری، خلق و خو، رشد تومور و شاید تولید مثل نقش دارد؛ در سال‌های اخیر اثر ضد رادیکال‌های آزاد نیز برای آن مطرح شده است (۱۶) که قدرت آن از سایر مواد ضد رادیکال‌های آزاد که قبلاً شناخته شده بود بیشتر است (۱۷). این اثر ملاتونین نه تنها با جمع‌کردن انواع رادیکال‌های آزاد اکسیژن مانند رادیکال‌های OH و Peroxyl، بلکه با اثر غیر مستقیم تقویت فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در بافت‌های مختلف انجام می‌شود (۱۹). هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی تأثیر ملاتونین در جلوگیری از چسبندگی پس از ایجاد آسیب با الکتروکوتر روی شاخ رحم رت بود.

روش‌ها

این مطالعه‌ی تجربی آزمایشگاهی روی موش صحرایی سفید (rat) در مرکز تحقیقات دکتر ترابی‌نژاد واقع در دانشکده‌ی دندان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. تعداد ۳۹ موش ماده از نژاد Wistar-Albino با وزن تقریبی ۱۹۰-۲۰۰ گرم (200 ± 30 گرم) و همگی غیرحامله به طور تصادفی در سه گروه قرار گرفتند. ملاتونین به صورت پودر خشک (ساخت Sigma, St Louis, Mo, USA) تهیه گردید؛ سپس در الکل ۹۹ درجه حل و بلافاصله قبل از استفاده بر روی موش با محلول سالین رقیق شد، به طوری که هر یک میلی‌لیتر از محلول حاوی ۲ میلی‌گرم ملاتونین و غلظت نهایی اتانول ۵٪ بود. ظرف محتوی ملاتونین با پوشش آلومینیومی پوشیده و (در تاریکی) در دمای 20°C - نگهداری می‌شد.

همه‌ی اعمال جراحی توسط یک نفر انجام می‌شد. قبل از عمل، هر موش با کتامین هیدروکلرید (40 mg/kg , IM) بی‌هوش شده، سپس موهای شکم موش او تراشیده و محل با بتادین شسته می‌شد. تا حد امکان شرایط استریل رعایت و با تکنیک استریل شکم با برش میدلاین ۳ سانتی‌متر باز می‌شد. سپس شاخ‌های رحم بیرون آورده شده، ابتدا با ایجاد یک شکاف روی لیگامان پهن حدود ۲ سانتی‌متر از هر شاخ Devascularize می‌شد. در گام بعدی با روشی که در مطالعات قبلی استفاده شده بود (۹)، با استفاده از کوتر تک قطبی، با شدت ۵ وات به صورت تماس لحظه‌ای، هر شاخ رحم در سطح آنتی مزانتر در ۱۰ نقطه کوتر گردید و تلاش شد که سایر بافت‌ها تحت کم‌ترین دستکاری قرار گرفته، از خونریزی وسیع هم جلوگیری گردد. بلافاصله بعد از عمل جراحی در گروه IP یک میلی‌لیتر از محلول ملاتونین با محلول پایه‌ی $\text{NaCl} + \text{atanol}$ ۵٪ که حاوی ۲ میلی‌گرم ملاتونین بود روی شاخ‌های رحم ریخته می‌شد و در گروه SC یک میلی‌لیتر از محلول پایه و ۲ میلی‌گرم ملاتونین ۰/۵ سی‌سی روی هر شاخ رحم ریخته می‌شد. در گروه شاهد ۱ میلی‌لیتر از همین محلول پایه بدون ملاتونین به همان روش قبلی روی شاخ‌های رحم ریخته می‌شد. همچنین در گروه SC نیم ساعت قبل از باز کردن شکم، ۱ میلی‌لیتر از محلول حاوی ملاتونین به صورت زیرجلدی تزریق می‌شد. پس از اتمام عمل جراحی، شکم در دو لایه با نخ منوفیلانمان به روش *continues* بسته می‌شد (ماهیچه و پریتون با نخ ۰-۴ کرومیک و پوست با نخ ۰-۲ سیلک)، سپس همه‌ی موش‌ها در شرایط یکسان از نظر آب، غذا و روشنایی در دمای 22°C - 20°C نگهداری می‌شدند.

پس از گذشت ۲ هفته دوران ریکاوری برای درجه‌بندی از نظر چسبندگی، موش‌ها تحت لاپاراتومی دوم قرار گرفته، درجه‌بندی توسط شخص ناآگاه نسبت به دسته‌بندی موش‌ها انجام شد. شدت و وسعت چسبندگی روی هر شاخ رحم به طور جداگانه با روش نمره‌بندی Linsky (۲۰) محاسبه شد. بر این اساس، وسعت چسبندگی به صورت زیر محاسبه شد:

۰ = هیچ چسبندگی وجود نداشته نباشد.

۱ = ۲۵٪ از سطح تروماتیزه چسبندگی داشته باشد.

۲ = ۵۰٪ از سطح تروماتیزه چسبندگی داشته باشد.

۳ = همه‌ی سطح تروماتیزه چسبندگی داشته باشد.

شدت چسبندگی هم به صورت زیر تعیین شد:

۰ = چسبندگی بدون مقاومت جدا شود.

۰/۵ = چسبندگی هنگام جدا شدن مقاومت نسبی نشان دهد.

۱ = برای جدا کردن چسبندگی احتیاج به *sharp dissection* باشد.

درجه‌ی کلی چسبندگی با جمع کردن نمره‌ی وسعت با نمره‌ی شدت، عددی بین ۰-۴ به دست می‌آید.

اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار آماری (SPSS, Inc. Chicago, IL) و با استفاده از آزمون آماری *one way ANOVA* و در سطح معنی‌دار $p < 0/05$ تحلیل شد.

یافته‌ها

همه‌ی موش‌ها پیش از عمل، فعالیت و تغذیه‌ی مشابه داشته، پس از عمل به طور کامل بهبودی یافتند. هنگام لاپاراتومی دوم، برای درجه‌بندی چسبندگی هیچ علائمی از آسیت یا مایع ویسکوز داخل شکم دیده نشد. میانگین چسبندگی در گروه شاهد ۲/۴۲، در

بحث

مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که تک دوز ملاتونین می‌تواند در جلوگیری از چسبندگی پس از عمل جراحی مؤثر واقع شود.

تشکیل چسبندگی پس از عمل جراحی بخشی از روند طبیعی ترمیم بافت است. پژوهش‌های زیادی برای کاهش این چسبندگی انجام شده که یک گروه از این مطالعات شامل استفاده از مواد مختلف در حین یا بعد از عمل جراحی برای کاهش چسبندگی است. چسبندگی حتی پس از اعمال جراحی کوچک مانند لاپاراسکوپی هم دیده شده است، اگر چه علت دقیق ایجاد چسبندگی شناخته شده نیست ولی چندین عامل خطرزای مهم دارد. هر روندی که باعث ایجاد ایسکمی و کاهش اکسیژن بافتی گردد، می‌تواند باعث ایجاد چسبندگی شود (۲۱)؛ به ویژه در ۵ دقیقه‌ی اول ایسکمی، میزان تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن قابل توجه است که به نوبه‌ی خود می‌تواند باعث واکنش سریع با اکسیژن و در نتیجه شدیدتر شدن کمبود اکسیژن شود (۲۲). منبع سوپراکسید و سایر رادیکال‌ها، ممکن است سیتوکروم اکسیداز میتوکندری یا گرانتین اکسیداز سلول‌های اندوتلیال در بافت‌های مختلف باشد (۲۳). پراکسید هیدروژن و آنیون سوپراکسید هر دو برای سلول‌هایی مانند سلول‌های اندوتلیال، پلاکت‌ها و فیبروبلاست‌ها به دلیل ایجاد سیتولیز خارج سلولی سمی هستند. نتیجه‌ی سیتولیز و پراکسید شدن چربی غشای سلولی، افزایش نفوذ پذیری عروق و ایجاد آگزودای سروسنگونوس است که می‌تواند آغازگر روند ایجاد چسبندگی باشد. این چسبندگی معمولاً در عرض ۵ روز از بین می‌رود، ولی اگر بین تخریب فیبرین و رسوب آن تعادل وجود نداشته باشد، چسبندگی ایجاد می‌شود (۲۴).

گروه IP ۱/۵۷ و در گروه SC ۱/۳۴ بود. تعداد موش‌هایی که در درجه‌ی ۴ چسبندگی قرار داشتند، در گروه شاهد ۸، در گروه IP ۴ و در گروه SC برابر با ۳ رأس بود. در گروه شاهد، چسبندگی به سایر نقاط مانند مثانه و روده هم دیده می‌شد ولی در گروه IP و SC چسبندگی به روده و مثانه دیده نشد (جدول ۱). تفاوت درجه‌ی چسبندگی بین گروه شاهد و دو گروه SC و IP از نظر آماری معنی‌داری داشت ولی این تفاوت بین دو گروه SC و IP معنی‌دار نبود (جدول ۲).

جدول ۱. فراوانی درجه‌ی چسبندگی در گروه‌های مورد بررسی

درجه‌ی چسبندگی	گروه شاهد (درصد)	گروه IP (درصد)	گروه SC (درصد)
میانگین	۲/۲۴	۱/۷۵	۱/۴۳
۰	۲ (۷/۷)	۸ (۳۰/۴)	۸ (۳۰/۴)
۱	۶ (۲۳/۱)	۵ (۱۹/۲)	۹ (۳۴/۶)
۲	۵ (۱۹/۲)	۷ (۲۶/۹)	۴ (۱۵/۴)
۳	۵ (۱۹/۲)	۲ (۷/۷)	۲ (۷/۷)
۴	۸ (۳۰/۴)	۴ (۱۵/۴)	۳ (۱۱/۵)
جمع	۲۶ (۱۰۰)	۲۶ (۱۰۰)	۲۶ (۱۰۰)

IP: تزریق ملاتونین در پری‌توتن؛

SC: تزریق ملاتونین زیر جلدی

جدول ۲. مقایسه‌ی درجه‌ی چسبندگی در بین گروه‌های مورد بررسی

گروه	مقایسه با گروه	تفاضل میانگین	خطای استاندارد	مقدار p	بازه اطمینان ۹۵%
		Mean Difference	Std. Error		(interval)
شاهد	IP	۰/۸۴۶۲	۰/۳۷۹۷۱	۰/۰۲۹	۰/۰۸۹۷ - ۱/۶۰۲۶
شاهد	SC	۱/۰۷۶۹	۰/۳۷۹۷۱	۰/۰۰۶	۰/۳۲۰۵ - ۱/۸۳۳۳
IP	شاهد	-۰/۸۴۶۲	۰/۳۷۹۷۱	۰/۰۲۹	-۰/۱۰۸۹۷ - ۱/۶۰۲۶
IP	SC	۰/۲۳۰۸	۰/۳۷۹۷۱	۰/۵۴۵	-۰/۵۲۵۷ - ۰/۹۸۷۲
SC	شاهد	-۱/۰۷۶۹	۰/۳۷۹۷۱	۰/۰۰۶	-۱/۸۳۳۳ - ۰/۳۲۰۵
SC	IP	-۰/۲۳۰۸	۰/۳۷۹۷۱	۰/۵۴۵	-۰/۹۸۷۲ - ۰/۵۲۵۷

IP: تزریق ملاتونین در پری‌توتن؛

SC: تزریق ملاتونین زیر جلدی؛

*از نظر آماری معنی‌دار است.

ویتامین E بر کاهش چسبندگی بررسی شده که در یکی، دوز داخل وریدی ۳۰۰-۶۵ U/Kg باعث کاهش چسبندگی شده است (۱۱) و در دیگری با وجود تجویز ویتامین E با همان دوز، نتیجه‌ی مشابهی به دست نیامده است (۲۷).

در مطالعه‌ی حاضر، ملاتونین به صورت تک دوز به کار رفت و این موضوع که آیا تکرار دوز دارو می‌تواند تأثیر بیشتری در کاهش چسبندگی داشته باشد در این مطالعه بررسی نشد، ولی از آن جا که تولید رادیکال‌های آزاد در ۵ دقیقه اول با بیشترین آسیب همراه است، به نظر می‌رسد که تجویز ملاتونین در همین دوره‌ی زمانی اثربخشی بیشتری دارد.

مطالعه روی ملاتونین به عنوان کاهنده‌ی چسبندگی موضوع تازه‌ایست. مطالعات بیشتری برای مقایسه‌ی اثر ملاتونین در کاهش چسبندگی با سایر مواد ضدچسبندگی لازم است. همچنین اثر ملاتونین در جلوگیری از چسبندگی مجدد بعد از لیز چسبندگی‌های قبلی هم جای مطالعه دارد. با توجه به اثرات فیزیولوژیک ملاتونین، در این پژوهش تأثیر دوز فارماکولوژیک ملاتونین بر سایر ارگان‌های موش مثل تغییرات رفتاری، سیکل خواب و بیداری، یا فعالیت تولید مثل بررسی شد و نظر به اهمیت این موضوع، بر لزوم مطالعات بیشتر در این زمینه تأکید می‌گردد.

ملاتونین قوی‌ترین ماده‌ی جاذب رادیکال‌های سمی هیدروکسیل و سایر رادیکال‌های آزاد اکسیژن است و عملکرد آن به گیرنده وابسته نیست؛ از طرف دیگر ممکن است باعث تحریک بعضی آنزیم‌های آنتی‌اکسید و مهار آنزیم‌های اکسید کننده از طریق اتصال به کالمودولین شود. ملاتونین به طور معمول در خون موجود است ولی اثر آنتی‌اکسیدانی آن در غلظت‌های بالاتر از حد معمول ایجاد می‌شود. تا به حال خطر جدی ناشی از مصرف دوزهای بالای ملاتونین گزارش نشده است، البته لازم به ذکر است که هنوز بررسی جامعی از نظر عوارض جانبی مصرف ملاتونین با دوز بالا و به مدت طولانی انجام نشده است. نیمه عمر ملاتونین در صورت تزریق وریدی حدود ۲۰ دقیقه و به دوز مصرفی وابسته است؛ دوزهای بالاتر باعث کاهش نیمه عمر به حدود ۳-۴ دقیقه و وجود بی‌هوشی باعث افزایش نیمه عمر تا حد ۴۰ دقیقه می‌شود (۲۵). در مطالعات قبلی دوز و زمان مناسب استفاده از ملاتونین محاسبه شده است (۱۶، ۱۹).

تعداد مطالعات انجام شده در مورد تأثیر مواد آنتی‌اکسیدان در چسبندگی پس از عمل جراحی لگنی محدود است. در یکی از این مطالعات تأثیر تجویز Lazaroid (مهار کننده‌ی پراکسیداسیون چربی) بر چسبندگی قبل و پس از عمل جراحی در خرگوش بررسی شده است (۲۶). در دو مطالعه‌ی دیگر هم تأثیر

منابع

1. Greene AK, Alwayn IP, Nose V, Flynn E, Sampson D, Zurakowski D et al. Prevention of intra-abdominal adhesions using the antiangiogenic COX-2 inhibitor celecoxib. *Ann Surg* 2005; 242(1):140-6.
2. Ozcelik B, Serin IS, Basbug M, Uludag S, Narin F, Tayyar M. Effect of melatonin in the prevention of post-operative adhesion formation in a rat uterine

horn adhesion model. *Hum Reprod* 2003; 18(8):1703-6.

3. 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; 77(3):671-88.

4. Ray NF, Denton WG, Thamer M, Henderson SC, Perry S. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg* 1998; 186(1):1-9.
5. Kamfffer WJ, Jooste EV, Nel JT, de Wet JJ. Surgical glove powder and intraperitoneal adhesion formation. An appeal for the use of powder-free surgical gloves. *S Afr Med J* 1992; 81(3):158-9.
6. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, Emeis JJ, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000; 74(2):203-12.
7. Al Chalabi HA, Otubo JA. Value of a single intraperitoneal dose of heparin in prevention of adhesion formation: an experimental evaluation in rats. *Int J Fertil* 1987; 32(4):332-5.
8. Tulandi T, Al Shahrani A. Adhesion prevention in gynecologic surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17(4):395-8.
9. Basbug M, Aygen E, Tayyar M, Kaya E, Narin F, Oktem O. Hyaluronic acid plus heparin for improved efficacy in prevention of adhesion formation in rat uterine horn model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 78(1):109-12.
10. Mettler L, Audebert A, Lehmann-Willenbrock E, Schive-Peterhansl K, Jacobs VR. A randomized, prospective, controlled, multicenter clinical trial of a sprayable, site-specific adhesion barrier system in patients undergoing myomectomy. *Fertil Steril* 2004; 82(2):398-404.
11. De la PF, Ynfante I, Bejarano D, Conde J, Fernandez A, Ortega JM et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(12): 2157-61.
12. Guvenal T, Cetin A, Ozdemir H, Yanar O, Kaya T. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor. *Hum Reprod* 2001; 16(8):1732-5.
13. Blauer KL, Collins RL. The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbits. *Fertil Steril* 1988; 49(1):144-9.
14. Steinleitner A, Lambert H, Montoro L, Kelly E, Swanson J, Sueldo C. The use of calcium channel blockade for the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 1988; 50(5):818-21.
15. Reiter RJ, Tan DX, Cabrera J, D'Arpa D, Sainz RM, Mayo JC et al. The oxidant/antioxidant network: role of melatonin. *Biol Signals Recept* 1999; 8(1-2):56-63.
16. Kazez A, Demirbag M, Ustundag B, Ozercan IH, Saglam M. The role of melatonin in prevention of intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. *J Pediatr Surg* 2000; 35(10):1444-8.
17. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312(3):159-63.
18. Reiter RJ. The role of the neurohormone melatonin as a buffer against macromolecular oxidative damage. *Neurochem Int* 1995; 27(6):453-60.
19. Sener G, Sehirli AO, Satiroglu H, Keyer-Uysal M, Yegen C. Melatonin improves oxidative organ damage in a rat model of thermal injury. *Burns* 2002; 28(5):419-25.
20. Linsky CB, Diamond MP, Cunningham T, Constantine B, DeCherney AH, diZerega GS. Adhesion reduction in the rabbit uterine horn model using an absorbable barrier, TC-7. *J Reprod Med* 1987;32(1):17-20.
21. Gutmann J, Penzias AS, Diamond MP. Adhesions in reproductive surgery. In: Wallach EE, Zacur HA, editors. *Reproductive medicine and surgery*. St. Louis: Mosby, 1995: 681-93.
22. Bertuglia S, Colantuoni A, Intaglietta M. Effect of leukocyte adhesion and microvascular permeability on capillary perfusion during ischemia-reperfusion injury in hamster cheek pouch. *Int J Microcirc Clin Exp* 1993; 13(1):13-26.
23. Ley K, Arfors KE. Changes in macromolecular permeability by intravascular generation of oxygen-derived free radicals. *Microvasc Res* 1982; 24(1):25-33.
24. Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA. Peritoneal fibrinolytic activity and intra-abdominal adhesions. *Lancet* 1990; 335(8698):1120-2.
25. Gibbs FP, Vriend J. The half-life of melatonin elimination from rat plasma. *Endocrinology* 1981; 109(5):1796-8.
26. Rodgers KE, Girgis W, St Amand K, Campeau J, diZerega GS. Reduction of adhesion formation in rabbits by intraperitoneal administration of lazaroid formulations. *Hum Reprod* 1998; 13(9):2443-51.
27. Sanfilippo JS, Booth RJ, Burns CD. Effect of vitamin E on adhesion formation. *J Reprod Med* 1995; 40(4):278-82.