

## بررسی مرفولوژیک و ماکروهیستولوژیک اثرات هیالورونان، استروژن، عسل و نانوذرات نقره بر مدل تجربی القاء چسبندگی صفاق در موش

ناصر رهبر<sup>۱</sup>، معصومه فاطمی<sup>۲</sup>، زهره داورزنی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> استادیار، گروه جراحی، دانشکده پزشکی، واحد پزشکی تهران  
<sup>۲</sup> استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، واحد پزشکی تهران  
<sup>۳</sup> گروه جراحی، دانشکده پزشکی، واحد پزشکی تهران

### چکیده

**سابقه و هدف:** چسبندگی داخل شکمی به دنبال عمل جراحی قبلی علت ۶۵٪ تا ۷۵٪ از موارد انسداد روده باریک را به خود اختصاص می‌دهد. چسبندگی داخل شکمی سبب افزایش زمان عمل و افزایش از دست دادن خون و عوارض دیگر در جراحی مجدد می‌شود. لذا بررسی موادی که اثر محافظتی بر علیه چسبندگی بعد از عمل دارند یک گزینه جذاب در این زمینه می‌باشد. در این مطالعه اثر اسید هیالورونیک، عسل، استروژن، و نانو ذرات نقره بر علیه چسبندگی بعد از عمل مورد بررسی قرار گرفت.

**روش بررسی:** در این پژوهش تجربی، تعداد ۴۸ رأس رت نژاد albino wister همگی نر در ۶ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. در گروه کنترل بعد از بیهوشی با کتامین، جدار شکم باز شد و بعد از خراش سکوم، شکم بسته شد. در بقیه گروه‌ها بعد از خراش سکوم مواد مورد مطالعه داخل شکم ریخته شد. بعد از ۲ هفته دوباره شکم موش‌ها باز شد و میزان و شدت چسبندگی مورد بررسی قرار گرفت. قابل ذکر است که چون ماده حلال استروژن، روغن کنجد بود، ناگزیر به انتخاب یک گروه اضافه با روغن کنجد شدید تا مشخص شود اثر حفاظتی مربوط به کدام ماده است.

**یافته‌ها:** استفاده از اسید هیالورونیک و روغن کنجد به طور بارز نسبت به گروه کنترل و بقیه گروه‌ها اثر حفاظتی بر علیه چسبندگی بعد از عمل داشتند.

**نتیجه‌گیری:** اسید هیالورونیک و روغن کنجد بیشترین میزان اثر حفاظتی را بر علیه چسبندگی بعد از عمل دارند.

**واژگان کلیدی:** چسبندگی صفاقی، اسید هیالورونیک، عسل، استروژن، نانوذرات نقره.

### مقدمه

کمتر نیز از شرایط التهابی، عفونت داخل شکمی یا تروما به شکم می‌باشد. ۹۳٪ تا ۱۰۰٪ افرادی که تحت عمل جراحی شکمی قرار می‌گیرند، دچار چسبندگی بعد از عمل خواهند شد (۳). از افرادی که تحت عمل جراحی باز شکمی یا لگنی قرار می‌گیرند، کلاً ۳۵٪ آنها در طی ۱۰ سال بعد از عمل به طور میانگین ۲-۱ بار به دلیل چسبندگی، تحت بستری مجدد قرار می‌گیرند و حدود ۲۲٪ از این بستری‌های مجدد بیمارستانی مرتبط با چسبندگی بعد از عمل بوده‌اند (۴،۵). شدت تشکیل چسبندگی به نوع و بزرگی عمل جراحی انجام شده وابسته است. از دیگر فاکتورهای دخیل در

چسبندگی، بافت اسکاری بافتی نوار مانند ضخیم یا ورقه‌ای نازک فیبری است که در پی ترمیم درسطوح آسیب دیده بین دو بافت ایجاد می‌شود (۱). چسبندگی می‌تواند به صورت اکتسابی یا مادرزادی ایجاد شود. نوع اکتسابی عمدتاً پس از آسیب پریتونئال ناشی از جراحی شکمی (۲) اما به میزان

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، دکتر ناصر رهبر

(email: naser129@hotmail.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۱۱/۱۶

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۲/۲۹

چسبندگی پیشرفته ضروری می‌باشد (۱۲). گرچه در طی مطالعات بسیاری استراتژی‌های متعددی برای جلوگیری از ایجاد چسبندگی مطرح شده است (۲۷-۱۳)، اما متأسفانه تعداد کمی از آنها موفق بوده‌اند و مطالعه‌ای جامعه که اثر این مواد را در کنار هم بررسی کرده باشد، تاکنون صورت نگرفته است که در ادامه به برخی مواد مؤثر اشاره می‌شود.

هیالورونان مؤثرترین باریری است که تا امروز بیشترین مطالعات بر روی آن انجام شده است. هیالورونان یک پلی ساکارید طبیعی است که در همه بافت‌ها و مایعات بدن مهره‌داران وجود دارد و عملکردهای بیولوژیکی سلولی فراوانی دارد (۱۳).

نانو ذرات نقره دارای خاصیت ضد میکروبی است که سبب تغییراتی در DNA میکروبی یا توقف روند آنزیم‌های تنفسی میکروب می‌گردد. به علاوه نانو ذرات نقره سلول‌ها را در برابر عفونت HIV حفظ نموده و سبب ترمیم زخم می‌گردد. به همین دلیل در دهه اخیر توجه بسیار زیادی به مطالعه نانو ذرات نقره معطوف گردیده است (۱۵).

نقش استروژن به عنوان فاکتور تسهیل کننده ترمیم نشان داده شده است (۱۶). تأثیر استروژن بر روند سالخوردگی پوست سالهاست که مورد مطالعه می‌باشد، اما فقط در سال‌های اخیر اهمیت این هورمون در پاسخ به ترمیم زخم مورد ارزیابی قرار گرفته است (۱۷). تاکنون مطالعات حیوانی و انسانی بسیار در *In Vivo* و *In Vitro* برای تعیین اثرات استروژن بر ترمیم زخم انجام شده است. (۱۶، ۱۸). اما در زمینه اثرات حفاظتی استروژن در مقابل چسبندگی‌های داخل شکمی پس از جراحی و جلوگیری از چسبندگی پریتونال مطالعه‌ای انجام نشده است (۲۲).

عسل دارای خاصیت ضد التهابی، ضد باکتریایی و بدون اثر مقاومت آنتی‌بیوتیکی بوده و ترمیم زخم مرطوب را پیش برده و پاک‌سازی زخم را تسهیل می‌نماید (۲۳).

به دلایل فوق، این مطالعه به بررسی مرفولوژیک و ماکروهیستوپاتولوژیک اثرات عسل، هیالورونان، استروژن و نانو ذرات نقره بر مدل تجربی القاء چسبندگی صفاق در موش پرداخته است.

## مواد و روشها

این پژوهش از دسته مطالعات تجربی بود. تعداد ۴۸ رأس رت نژاد Albino Wistar که همگی نر بودند با سن ۵-۶ هفته تهیه شد و سپس جهت تطابق با محیط آزمایشگاه، رسیدن به سن بلوغ و کسب وزنی بین ۲۰۰ تا ۲۲۰ گرم، به مدت ۵

چسبندگی می‌توان به جسم خارجی داخل شکمی (مش، پودر دستکش، نخ بخیه) و پخش شدن سنگ های صفراوی در طی عمل کله سیستکتومی اشاره نمود (۶).

چسبندگی داخل شکمی ۷۵٪ تا ۶۵٪ علت انسدادهای روده باریک را به خود اختصاص می‌دهد (۳). در اعمال جراحی نیمه تحتانی شکم، لگن یا هر دو، سطح وسیعی از پریتون آسیب می‌بیند و بیمار را در معرض خطر بیشتری در جهت انسداد ناشی از چسبندگی قرار می‌دهد (۲). خطر انسداد روده باریک ۱ تا ۱۰٪ به دنبال عمل آپاندکتومی، ۶/۴٪ بعد از عمل کله‌سیستکتومی باز (۷) و ۱۰٪ تا ۲۵٪ بعد از جراحی گوارش و روده (۸) و ۱۷ تا ۲۵٪ بعد از پروکتوکولکتومی می‌باشد (۹).

مداخله احتمالی چسبندگی در ایجاد انسداد روده باریک فرضیه جدیدی نمی‌باشد. در سال ۱۸۷۲ انسداد روده باریک ناشی از عمل تومور تخمدان توسط توماس بریانت شرح داده شد (۱۰) و از آن پس مطالعات بسیاری با صرف وقت و هزینه زیاد بر چسبندگی داخل شکمی انجام شده است. اما تا به امروز پیشرفت در این امر قابل ملاحظه نبوده و هنوز هیچ راه مناسب و استاندارد برای جلوگیری و کنترل ایجاد چسبندگی بعد از عمل جراحی وجود ندارد (۲). اگر چه انسداد روده باریک به عنوان شدیدترین پیامد و عارضه ناشی از چسبندگی مطرح است، اما اثرات مضر چسبندگی محدود به دستگاه گوارش نمی‌باشد. نتایج مطالعات ژنیکولوژی نیز ارتباط احتمالی چسبندگی را به عنوان علت ثانویه نازایی در ۲۰-۱۵٪ زنان نشان داده‌اند (۵) و در مطالعات دیگری نیز پیشنهاد شده است که احتمالاً درد مزمن شکمی لگنی به علت چسبندگی می‌باشد (۱۱).

چسبندگی شکمی سبب غیر ممکن شدن دیالیز صفاقی در بیماران مبتلا به نقص کلیوی مزمن (Chronic Renal failure) می‌گردد و نیز جراحان عمومی را در انجام عمل جراحی با مشکل مواجه نموده و علاوه بر این میزان عوارض بعد از عمل مجدد را افزایش می‌دهد. وجود چسبندگی اغلب عمل جراحی مجدد را سخت می‌کند و ممکن است میزان عوارض بعد از عمل مجدد را افزایش دهد (۱۲) و حتی تکنیک پیشرفته جراحی لاپاراسکوپیک نیز به دلیل چسبندگی شکمی به دشواری انجام می‌گیرد و حتی در بعضی موارد غیر ممکن می‌گردد (۲).

چسبندگی شکمی همچنین سبب افزایش زمان عمل جراحی و افزایش از دست دادن خون و عوارض دیگر در جراحی مجدد و از طرف دیگر بروز ۲۰ درصد پیش بینی شده آسیب سهوی روده در حین عمل مجدد می‌شود که بستری در ICU و مدت زمان بستری طولانی‌تری در بیمارستان را در پی خواهد داشت. لذا برای انجام جراحی مجدد دقت بالا و توجه به احتمال وجود

هفته در شرایط ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی در دمای ۲۱ درجه سانتیگراد و رطوبت  $5 \pm 60\%$  درصد نگهداری شدند. تغذیه حیوانات در شرایط یکسان با دسترسی آزاد به ماده غذایی و آب بود. پس از رسیدن به سن بلوغ و سپری نمودن مرحله تطابق در شروع مطالعه، حیوانات به شرح زیر در ۶ گروه تقسیم بندی گردیدند، به نحوی که تمام گروه‌ها شامل ۸ حیوان مذکر بودند. گروه ۱: ایجاد خراش در دیواره روده بدون تجویز ماده مؤثر (گروه کنترل)؛ گروه ۲: ایجاد خراش در دیواره روده همراه با تجویز هیالورونان؛ گروه ۳: ایجاد خراش در دیواره روده همراه با تجویز روغن کنجد؛ گروه ۴: ایجاد خراش در دیواره روده همراه با تجویز استروژن؛ گروه ۵: ایجاد خراش در دیواره روده همراه با تجویز عسل؛ گروه ۶: ایجاد خراش در دیواره روده همراه با تجویز نانوذرات نقره.

(اندازه گیری میزان چسبندگی) و جدول ۲ (طبقه بندی Nair) بررسی شد

**جدول ۲. طبقه بندی Nair**

امتیاز	توصیف باندهای چسبندگی
۰	فقدان کامل چسبندگی
۱	چسبندگی تک باندی میان احشاء، یا میان عضوی از احشاء و دیواره شکمی
۲	دو باندی، هم میان احشاء و هم میان احشاء و دیواره شکمی
۳	بیشتر از دو باند، میان احشاء، یا میان احشاء و دیواره شکمی، و یا میان تمامی قسمت روده، بدون چسبندگی به دیواره شکمی
۴	چسبندگی احشاء به طور مستقیم به دیواره شکمی، صرف نظر از تعداد و وسعت باندهای چسبندگی

**جدول ۱- اندازه گیری میزان چسبندگی**

امتیاز	نوع چسبندگی
۰	عدم چسبندگی
+۱	یک باند چسبندگی از omentum تا اندام هدف
+۱	یک باند چسبندگی از omentum تا اثر زخم شکمی
+۱	یک باند چسبندگی از omentum تا جایی دیگر
+۱	یک باند چسبندگی از اندام‌های چربی adnexa/epididymal تا اندام هدف
+۱	یک باند چسبندگی از اندام‌های چربی adnexa/epididymal تا اثر زخم شکمی
+۱	یک باند چسبندگی از اندام‌های چربی adnexa/epididymal تا جایی دیگر
+۱	هر نوع چسبندگی به غیر از موارد فوق
+۱	چسبندگی اندام هدف به دیواره شکمی
+۱	چسبندگی اندام هدف به اثر زخم شکمی
+۱	چسبندگی اندام هدف به روده
+۱	چسبندگی اندام هدف به کبد
+۱	چسبندگی هر کدام از اعضای دیگر

داده‌ها وارد نرم افزار SPSS شده و با استفاده از روش آنالیز واریانس تحلیل شدند.

**یافته‌ها**

همان طور که جدول ۳ نشان می‌دهد، براساس طبقه بندی Nair کلاس ۳ (چسبندگی بیشتر از دو باند، میان احشاء، یا میان احشاء و دیواره شکمی، و یا میان تمامی قسمت روده، بدون چسبندگی به دیواره شکمی) دارای بیشترین فراوانی (۳۹/۶ درصد) و کلاس ۱ (چسبندگی تک باندی میان احشاء، یا میان عضوی از احشاء و دیواره شکمی) دارای کمترین فراوانی بوده (۱۲/۵ درصد) است.

**جدول ۳- فراوانی کلاس‌های چسبندگی براساس طبقه بندی Nair**

کلاس	فراوانی	درصد
۱	۶	۱۲/۵
۲	۱۵	۳۱/۳
۳	۱۹	۳۹/۶
۴	۸	۱۶/۷
جمع	۴۸	۱۰۰

همان طور که جدول ۴ نشان می‌دهد، براساس امتیاز، نمره ۶ دارای بیشترین فراوانی (۲۹/۲ درصد) و نمره های ۵ و ۷ دارای کمترین فراوانی (۶/۳ درصد) بود.

همان گونه که نمودار ۱ نشان می‌دهد، میزان چسبندگی براساس طبقه بندی Nair در گروه ۶ و ۴ بالاترین میزان (متوسط Nair ۳/۲) و در گروه ۲ کمترین میزان (متوسط Nair ۱/۶) بود.

قابل ذکر است که چون ماده حلال استروژن روغن کنجد بود ناگزیر به انتخاب یک گروه اضافه با روغن کنجد شدیم تا مشخص شود اثر حفاظتی مربوط به کدام ماده است. همه گروه‌ها پس از بیهوشی با کتامین و زایلازین و بدون تجویز آنتی‌بیوتیک، جراحی شدند. بدین ترتیب که بعد از باز کردن جدار قدامی شکم، در سکوم خراش ایجاد شده و سپس هر یک از مواد مؤثره در داخل شکم ریخته شد. بعد از ۲ هفته حیوانات دوباره تحت بیهوشی با کتامین لاپاروتومی شده و موضع خراشیدگی از نظر میزان چسبندگی بر اساس جدول ۱

(نقره) اختلاف معنی‌دار آماری داشت. گروه سوم با گروه‌های ۴، ۵ و ۶ اختلاف معنی‌دار آماری داشت. گروه‌های ۴، ۵ و ۶ با یکدیگر و همچنین گروه اول اختلاف معنی‌دار آماری نداشتند. گروه دوم و سوم با بقیه گروه‌ها اختلاف معنی‌دار آماری داشتند، ولی با یکدیگر تفاوتی نداشتند، یعنی چسبندگی کمتری نسبت به بقیه گروه‌ها از جمله گروه کنترل دارند ( $p < 0.05$ ).

جدول ۵- مقایسه گروه‌ها بر اساس طبقه بندی Nair و امتیاز

گروه	Nair	Score
۱	۲/۸±۰/۸*	۵/۸±۲/۴
۲	۱/۶±۰/۷۴	۲/۸±۱/۱
۳	۱/۸±۰/۶۴	۳/۷±۱/۱
۴	۳/۱±۰/۶۴	۶/۶±۲/۱
۵	۳±۰/۷۵	۶/۵±۲/۲
۶	۳/۱±۰/۶۴	۶/۶±۲/۱
کل	۲/۶±۰/۹۱	۵/۳±۲/۳

\* میانگین/ انحراف معیار؛ † تعداد کل ۴۸ نفر

## بحث

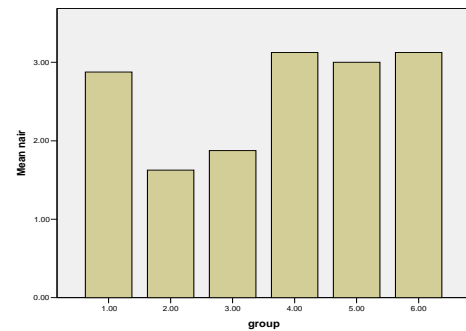
این مطالعه نشان داد که در مجموع چنان چه از جراحی باز استفاده می‌شود، استفاده از اسید هیالورونیک و روغن کنجد به طور بارز نسبت به گروه کنترل و بقیه گروه‌ها اثر حفاظتی بر علیه چسبندگی بعد از عمل دارند و می‌توان از این دو ماده جهت بهبود اسکار پس از عمل استفاده نمود. البته با توجه به عدم انجام مطالعات قبلی در این زمینه بهتر است مطالعات کافی در مورد استفاده از روغن کنجد به عمل آید تا شاید گامی در جهت نزدیکتر شدن به حل معضل چسبندگی بعد از عمل باشد.

مطالعات دیگری نشان داده‌اند که محلول لزج و چسبناک هیالورونان با چندین مکانیسم باعث کاهش چسبندگی می‌شود. برای مثال سدیم هیالورونات که جهت ترمیم پریوتون مناسب است، از طریق افزایش پرولیفراسیون و تسهیل مهاجرت سلول‌های مزوتلیال به ترمیم مناطق عاری از پوشش مزوتلیال کمک می‌کند. مطالعاتی نیز پیشنهاد نموده‌اند که هیالورونان ممکن است باعث افزایش پاسخ فیبرینولیتیک سلول‌های مزوتلیال شود، ولی این موضوع تا به حال در داخل بدن موجود زنده اثبات نشده است (۱۴).

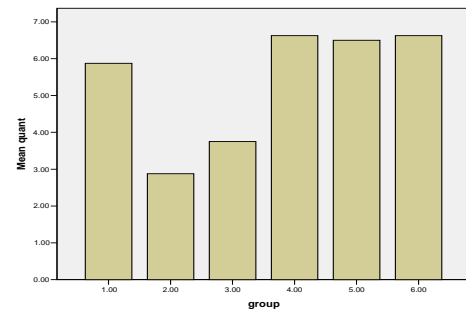
هرچند در پژوهشی نشان داده شده است که تجویز استروژن به طور موضعی می‌تواند ترمیم زخم را بهبود بخشد (۱۷). در مطالعه دیگری تجویز سیستمیک و نیز موضعی استروژن از

جدول ۴. فراوانی و درصد Score

نمره	فراوانی	درصد
۲	۵	۱۰/۴
۳	۸	۱۶/۷
۴	۷	۱۴/۶
۵	۳	۶/۳
۶	۱۴	۲۹/۲
۷	۳	۶/۳
۹	۴	۸/۳
۱۰	۴	۸/۳
جمع	۴۸	۱۰۰



نمودار ۱- میزان چسبندگی هر گروه براساس طبقه بندی Nair



نمودار ۲- میزان چسبندگی هر گروه براساس امتیاز

همان طور که نمودار ۲ نشان می‌دهد، میزان چسبندگی براساس Score در گروه ۶ و ۴ بالاترین میزان (متوسط ۶/۵) و در گروه ۲ کمترین میزان (متوسط ۲/۸) بود.

جدول ۵ بیانگر آن است که گروه اول (کنترل) در هر دو روش نمره دهی فقط با گروه دوم (هیالورونان) و سوم (روغن کنجد) از لحاظ میزان میانگین دارای اختلاف آماری می‌باشد و با گروه‌های دیگر تفاوت بارزی وجود ندارد.

گروه اول (کنترل) در هر دو روش نمره دهی فقط با گروه دوم (هیالورونان) و سوم (روغن کنجد) اختلاف معنی‌دار آماری داشت. گروه دوم با گروه‌های ۴ (استروژن)، ۵ (عسل) و ۶

جراحی و دست‌کاری بافت با هموستاز کافی، جلوگیری از برش اضافی، حذف و برداشتن نسوج نکروزه، حداقل میزان ایسکمی، کوتر کردن با احتیاط، اقدامات پروفیلاکسی جهت جلوگیری از عفونت شامل استفاده از نخ بخیه غیر واکنشی، شستن پودر دستکش جراحی، اجتناب از شستشوی داخل شکم با مایعات و سرم خیلی داغ (۲۸)، جلوگیری از ایجاد جسم خارجی می‌تواند تا حدی چسبندگی بعد از عمل را کاهش دهد، اما نمی‌تواند به طور کامل از چسبندگی بعد از عمل جلوگیری کند (۲۹). دست‌کاری و آسیب کمتر بافتی از مزیت‌های اعمال جراحی کمتر تهاجمی لاپاراتومی و لاپاراسکوپی می‌باشد و مقایسه این دو روش نشان داده است که به دلیل آسیب بافتی بیشتر در لاپاراتومی، چسبندگی نیز در این روش بیشتر می‌باشد (۱۱) و چسبندگی بعد از عمل در بیش از ۹۴٪ افرادی که لاپاراتومی شده‌اند، مشاهده گردیده است (۳۰). جراحی لاپاراسکوپی مزیت بیشتری در نگهداری بافت داشته و نیز جلوگیری از آلوده شدن بافت با جسم خارجی مثل پودر دستکش جراحی یا پرزهای گازهای مورد استفاده از دیگر مزایای آن می‌باشد و عفونت نیز شیوع کمتری دارد. لذا به نظر می‌رسد که جراحی لاپاراسکوپی دارای مزیت بیشتری نسبت به جراحی باز می‌باشد، چرا که به وضوح آسیب کمتری را در پریتونئال ایجاد می‌نماید.

طریق کاهش التهاب سبب افزایش در میزان ترمیم گردید (۱۹). در پژوهشی نشان داده شد که تأخیر در ترمیم زخم در افراد مسن به طور قابل ملاحظه‌ای توسط تجویز استروژن موضعی در هر دو جنس مذکر و مونث بهبود یافت (۲۰)، اما نتایج مطالعه حاضر به طور معنی‌داری نتایج آنها را تأیید نکرد. همچنین در مطالعه‌ای تجویز استرادیول بنزوات سبب کاهش قوام کششی زخم در رت پس از عمل اواریکتومی گردید (۲۱). برگمن و همکارانش نیز نشان دادند که با تجویز موضعی عسل، ضخامت بافت گرانولاسیون و نواحی اپی تلیوم دار شده در ترمیم افزایش می‌یابد (۲۴). در مطالعات معدودی نیز اثرات حفاظتی عسل در مقابل چسبندگی‌های داخل شکمی پس از جراحی و جلوگیری از چسبندگی پریتونئال انجام شده است (۲۲)، اما یافته‌های مطالعه حاضر، نتایج آنها را تأیید نکرد. به هر حال گرچه در طی مطالعات بسیار استراتژی‌های متعددی برای جلوگیری از ایجاد چسبندگی مطرح شده است، اما متأسفانه تعداد کمی از آنها موفق بوده و حتی تعدادی از آنها زیان بار بوده‌اند. تا امروز روش مناسبی برای جلوگیری از ایجاد چسبندگی وجود نداشته است و تنها روش درمان چسبندگی در دسترس از بین بردن باندهای چسبندگی به روش جراحی می‌باشد. از آنجا که کاهش آسیب پریتونئال می‌تواند باعث کاهش پاسخ اولیه التهابی شود، که بالطبع این امر باعث کاهش تشکیل خواهد شد، لذا چگونگی انجام دقیق

## REFERENCES

- Vrijland WW, Jeekel J, van Geldorp HJ, Swank DJ, Bonjer HJ. Abdominal adhesions: intestinal obstruction, pain, and infertility. *Surg Endosc* 2003; 17:1017-22.
- Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, van Goor H. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2000; 232:52-59.
- Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72:60-63.
- Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause, and prevention. *Surg Annu* 1992; 24: 27-45.
- Stovall TG, Elder RF, Ling FW. Predictors of pelvic adhesions. *J Reprod Med* 1989; 34: 345-48.
- Johnston S, O'Malley K, McEntee G, Grace P, Smyth E, Bouchier-Hayes D. The need to retrieve the dropped stone during laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1994; 167:608-10.
- Zbar RI, Crede WB, McKhann CF, Jekel JF. The postoperative incidence of small bowel obstruction following standard, open appendectomy and cholecystectomy: a six-year retrospective cohort study at Yale-New Haven Hospital. *Conn Med* 1993; 57:123-27.
- Beck DE, Opelka FG, Bailey HR, Rauh SM, Pashos CL. Incidence of small-bowel obstruction and adhesiolysis after open colorectal and general surgery. *Dis Colon Rectum* 1999;42:241-48.
- MacLean AR, Cohen Z, MacRae HM, O'Connor BI, Mukraj D, Kennedy ED, et al. Risk of small bowel obstruction after the ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 2002;235:200-206.
- Bryant T. Clinical lectures on intestinal obstruction. *Med Times Gaz* 1872;1:363-65.
- Sulaiman H, Gabella G, Davis MSc C, Mutsaers SE, Boulos P, Laurent GJ, et al. Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesions. *Ann Surg* 2001;234:256-61.

12. Van Der Krabben AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, Schaapveld M, Van Goor H. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. *Br J Surg* 2000; 87:467-71.
13. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg* 1996; 183:297-306.
14. Reijnen MM, Falk P, van Goor H, Holmdahl L. The antiadhesive agent sodium hyaluronate increases the proliferation rate of human peritoneal mesothelial cells. *Fertil Steril* 2000;74:146-51.
15. Ashcroft GS, Dodsworth J, van Boxtel E, Tarnuzzer RW, Horan MA, Schultz GS, et al. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels. *Nat Med* 1997; 11:1209-1215.
16. Ashcroft GS, Greenwell-Wild T, Horan MA, Wahl SM, Ferguson MW. Topical estrogen accelerates cutaneous wound healing in aged humans associated with an altered inflammatory response. *Am J Pathol* 1999; 155:1137-1146.
17. Routley CE, Ashcroft GS. Effect of estrogen and progesterone on macrophage activation during wound healing. *Wound Repair Regen* 2009; 17:42-50.
18. Gál P, Toporcer T, Vidinský B, Mokry M, Grendel T, Novotný M, et al. Postsurgical administration of estradiol benzoate decreases tensile strength of healing skin wounds in ovariectomized rats. *J Surg Res* 2008; 147:117-22.
19. Pieper B. Honey-based dressings and wound care: an option for care in the United States. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2009; 36:60-66.
20. Sumitra M, Manikandan P, Gayathri VS, Suguna L. Influence of honey on energy metabolism during wound healing in rats. *Scholarly Research Exchange* 2009; 2009: 6
21. Khan FR, Ul Abadin Z, Rauf N. Honey: nutritional and medicinal value. *Int J Clin Pract* 2007; 61:1705-707.
22. Melaiye A, Youngs WJ. Silver and its application as an antimicrobial agent. *Expert Opin Ther Pat* 2005; 15:125-130.
23. Jull AB, Walker N, Deshpande S. Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD005083.
24. Lay-flurrie K. Honey in wound care: effects, clinical application and patient benefit. *Br J Nurs* 2008; 17:S30, S32-6.
25. Gollu A, Kismet K, Kilicoglu B, Erel S, Gonultas MA, Sunay AE, et al. Effect of honey on intestinal morphology, intraabdominal adhesions and anastomotic healing. *Phytother Res* 2008;22:1243-7
26. Shin SH, Ye MK, Kim HS, Kang HS. The effects of nano-silver on the proliferation and cytokine expression by peripheral blood mononuclear cells. *Int immunopharmacol* 2007; 15:1813-8
27. Tian J, Wong KK, Ho CM, Lok CN, Yu WY, Che CM, et al. Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing. *Chem med chem* 2007;7:129-36.
28. Singhal V, Li T-C, Cooke ID. An analysis of the factors influencing the outcome of 232 consecutive tubal microsurgery cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:628-636
29. Brill AI, Nezhat F, Nezhat CH, Nezhat C. The incidence of adhesions after prior laparotomy: a laparoscopic appraisal. *Obstet Gynecol* 1995; 85:269-72.
30. Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology, and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1396-403.