

تأثیر اعتیاد به مواد مخدر بر چسبندگی داخل شکمی در موش صحرائی

دکتر جلال واحدیان اردکانی^۱ و دکتر حمید رضا بهجتی^۲

خلاصه

چسبندگی داخل صفاقی علت عمده انسداد روده و ناباروری است. از میان علل مختلف ایجاد چسبندگی داخل صفاقی، عمل جراحی قبلی شایع ترین علت آن می باشد. مرفین و تریاک صرف نظر از ایجاد اعتیاد که یک مشکل عمده اجتماعی، فردی و فرهنگی محسوب می شود، اثرات متعددی بر روی فیزیولوژی بدن و سیستم ایمنی دارند. این مطالعه به منظور بررسی اثر اعتیاد به این مواد بر ایجاد چسبندگی داخل شکمی بعد از لاپاراتومی طراحی شد. ۶۳ موش صحرائی به طور تصادفی به سه گروه تقسیم و تحت شرایط آزمایشگاهی یکسان نگهداری شدند. موش های گروه کنترل غیر معتاد بودند. موش های گروه تریاک از طریق اضافه کردن قرص تریاک آرد شده به آب آشامیدنی و موش های گروه مرفین از طریق اضافه کردن پودر مرفین به آب آشامیدنی به مدت ۲۸ روز به ترتیب به تریاک و مرفین معتاد شدند. پس از تأیید اعتیاد موش های گروه دوم و سوم از طریق تزریق نالوکسان زیر جلدی، تمام موش ها لاپاراتومی شدند و سرورسکوم آنها به وسعت ۵×۵ میلی متر خراش داده شد. یک ماه بعد، لاپاراتومی دوم انجام و چسبندگی های داخل صفاقی بررسی و اطلاعات به دست آمده با استفاده از تست Chi-square تجزیه و تحلیل شدند. نتایج به دست آمده نشان دهنده کمتر بودن میزان چسبندگی داخل صفاقی در موش های معتاد به تریاک و مرفین در مقایسه با موش های غیر معتاد بود ($P < 0.05$). نتیجه گیری می شود که اعتیاد به مرفین و تریاک باعث کاهش شدت چسبندگی داخل شکمی بعد از لاپاراتومی در موش صحرائی می شود.

واژه های کلیدی: چسبندگی داخل شکمی، تریاک، مرفین، اعتیاد، لاپاراتومی

۱- استادیار، ۲- دستیار گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

مقدمه

تشکیل چسبندگی داخل صفاقی علت عمده انسداد روده، ناباروری و شکایات شکمی بعد از انجام عمل جراحی شکمی و لگنی می‌باشد. سایر علل چسبندگی داخل صفاقی شامل: تروما (مکانیکی، شیمیایی، فیزیکی و حرارتی)، عفونت‌ها (پروتینیت، آبسه)، بیماری‌های انتهایی لگن (PID)، وجود بافت‌های ایسکمیک و اجسام خارجی (پودر تالک و نشاسته، مواد بخیه‌ای و غیره) و بیماری کرون می‌باشند (۷،۲۱). تاکنون اقدامات متعددی برای پیشگیری از تشکیل چسبندگی داخل شکمی صورت گرفته است (۴،۵،۶،۸،۹،۱۱،۱۳،۱۵،۱۶،۱۷،۱۸،۱۹،۲۰). تریاک حاوی تعدادی از آلکالوئیدهای طبیعی از قبیل مرفین، کدئین، پاپاورین و تبائین می‌باشد که هر کدام از آنها دارای اثراتی بر روی فیزیولوژی بدن می‌باشند. مرفین آلکالوئید اصلی تریاک است (۲۳،۲۴). بعضی از اثرات تریاک و یا مرفین عبارتند از: تضعیف سیستم ایمنی (۳،۲۴) و افزایش خطر عفونت و مرگ و میر ناشی از آن (۳)، کاهش درد، کاهش حرکات معده، افزایش تونوس در حال استراحت روده، تأخیر عبور مدفوع و افزایش جذب آب توسط روده، یبوست، افزایش سطح آمیلاز و لیپاز سرم، تحریک آزاد شدن هورمون ADH، پرولاکتین، سوماتوتروپین و هیستامین و مهار آزاد شدن هورمون LH و دیلاتاسیون عروق محیطی و احشایی، کاهش مصرف اکسیژن تام بدن و تغییرات قند خون (۳،۲۴). تجارب بالینی نشان می‌دهد که چسبندگی داخل شکمی در بیماران معتاد به مواد مخدر کمتر از بیماران غیر معتاد می‌باشد. پس از مطالعه مقالات و کتب موجود، گزارشی در مورد اثر اعتیاد به مرفین، تریاک و یا سایر مواد مخدر بر روی چسبندگی داخل شکمی مشاهده نشد. لذا در این مطالعه، اثر اعتیاد به تریاک و مرفین بر روی چسبندگی داخل شکمی در موش‌های صحرائی بررسی شد.

روش کار

این مطالعه از نوع تجربی (experimental) بوده و به صورت دوسوکور (double-blind) انجام شده است. ۶۳ موش صحرائی سفید ماده غیرباردار، به وزن 225 ± 25 گرم برای مطالعه انتخاب و به طور تصادفی به سه گروه ۲۱ تایی شامل گروه کنترل، گروه معتاد به تریاک و گروه معتاد به مرفین تقسیم شدند. موش‌های هر سه گروه در تمام مراحل انجام مطالعه از نظر محیط نگهداری، درجه حرارت محیط و نوع غذای مصرفی در شرایط یکسان قرار داشتند. آب آشامیدنی موش‌های گروه کنترل، آب لوله کشی شهری و بدون هیچگونه ماده افزودنی بود. موش‌های گروه مرفین

به روش افزایش تدریجی غلظت خوراکی (Oral increasing concentration) با پودر سولفات مرفین تهیه شده از شرکت Temad و سفارش شرکت دارو پخش ایران معتاد شدند. به این ترتیب که پودر سولفات مرفین به آب آشامیدنی موش‌ها اضافه و به ترتیب هر ۴۸ ساعت، غلظت‌های ۰/۱، ۰/۲، ۰/۳ و ۰/۴ میلی‌گرم در میلی‌لیتر آب آشامیدنی تهیه و در دسترس موش‌ها قرار داده شد و پس از آن نیز تا ۲۱ روز، همین غلظت نهایی حفظ گردید (۲،۱۴). به آب آشامیدنی موش‌های گروه تریاک، قرص ۱۰۰ میلی‌گرمی آرد شده opium، تهیه شده از شرکت دارو پخش ایران اضافه و با توجه به غلظت ده درصدی مرفین موجود در قرص opium و با الهام‌گیری از روش خوراکی به کار رفته برای مرفین، به ترتیب هر ۴۸ ساعت، غلظت‌های ۰/۱، ۰/۲، ۰/۳ و ۰/۴ میلی‌گرم در میلی‌لیتر آب آشامیدنی (معادل غلظت ۰/۱، ۰/۲، ۰/۳ و ۰/۴ میلی‌گرم مرفین در میلی‌لیتر) فراهم گردید و در دسترس موش‌ها قرار داده شد. و پس از آن نیز، تا ۲۱ روز، همین غلظت نهایی حفظ گردید (۱).

در پایان هفته سوم، از هر کدام از گروه‌ها ۲ سر موش (۱۰٪ موش‌های هر گروه)، به صورت تصادفی انتخاب و به هر کدام از آنها، 2mg/kg نالوکسان (۱۰)، ساخت شرکت داروپخش ایران، به صورت زیرجلدی، در ناحیه داخلی ران پای راست تزریق و هر موش به مدت ۲۰ دقیقه در یک محفظه شیشه‌ای، از نظر علائم محرومیت (withdrawal)، تحت نظر گرفته شده و نتایج یادداشت شدند (۲،۱۴). علائم محرومیت مشاهده شده در موش‌های معتاد عبارت بودند از: پرش (Wet dog shakes (jumping)، لرزش سر (head shakes)، اسهال، تحریک پذیری، لرزش پنجه (Paw tremor)، افتادگی پلک (Ptosis)، کشیدن بدن (writhing) و به هم خوردن دندان‌ها (teeth chattering) (۲،۱۰). در صورت وجود ۴ علامت یا بیشتر موش معتاد تلقی می‌شد (۱).

پس از تأیید وجود وابستگی به دارو، تمام موش‌ها با اتر بی‌هوش و پس از تراشیدن موهای شکم و ضدعفونی نمودن شکم با بتادین، به صورت کور (blind) توسط یک نفر متخصص جراحی عمومی، تحت عمل لاپاراتومی قرار گرفتند. از طریق ایجاد برشی به طول ۲ سانتی‌متر در خط وسط شکم، آپاندیس و سکوم موش خارج و با استفاده از بیستوری شماره ۱۵، ناحیه‌ای به وسعت 5×5 میلی‌متر از سرور آنتی مزاتریک سکوم خراش داده شد، تا زمانی که اولین آثار نشت خون در سطح سرور ظاهر گردید (۱۲،۲۲). سپس آپاندیس و سکوم داخل شکم قرار داده شده و جدار شکم بسته شد. ضمن اینکه غلظت نهایی مرفین و تریاک (به ترتیب ۰/۴ و ۴ میلی‌گرم در آب آشامیدنی) ادامه داشت. یک ماه

جدول ۱: فراوانی شدت چسبندگی داخل شکم بعد از لاپاراتومی بر اساس معیارهای Swolip در موش صحرایی

مرفین	تریاک	کنترل	گروه	
			متغیر	
۱	۴	۲	محدود به سکوم (نمره ۱)	درجه ۱
۱۳	۱۰	۱۵	به سایر ارگان‌ها (نمره ۲)	
۵	۳	۴	به جدار شکم (نمره ۳)	
۱۲**	۹**	۰	< ۱۰mm (نمره ۱)	درجه ۲
۳**	۶**	۱۵	≥ ۱۰ (نمره ۲)	
۳**	۲**	۶	توده (نمره ۳)	
۵	۵	۲	۰-۲ (نمره ۱)	تعداد
۹	۱۲	۱۸	۳-۵ (نمره ۲)	
۵	۰	۱	≥ ۶ (نمره ۳)	
۲	۱	۰	راحت (نمره ۱)	قابلیت جدا شدن
۷	۵	۶	نسبتاً راحت (نمره ۲)	
۱۰	۱۱	۱۵	به سختی (نمره ۳)	
۸*	۵*	۰	نازک (نمره ۱)	ضخامت
۴*	۷*	۱۰	متوسط (نمره ۲)	
۷*	۵*	۱۱	ضخیم (نمره ۳)	
۵*	۴*	۰	خفیف (نمره ۰-۷)	درجه ۳
۷*	۸*	۹	متوسط (نمره ۸-۱۱)	
۷*	۵*	۱۲	شدید (نمره ۱۲-۱۵)	

$P < 0.05$ (در مقایسه با گروه کنترل)

$P < 0.001$

بحث

ایجاد چسبندگی داخل صفاقی یک از مشکلات شناخته شده پس از جراحی می‌باشد که می‌تواند منجر به بروز عوارض متعدد و گاهی کشنده از قبیل انسداد روده و ناباروری گردد (۷، ۲۱). از طرف دیگر در بیماری که سابقه عمل جراحی شکمی داشته و حالا نیاز به عمل جراحی مجدد دارد به علت وجود چسبندگی، مشکلات تکنیکی از نظر بازرسی شکم (exploration) و دسترسی به محل عمل وجود دارد و خطر صدمه دیدن احشاء در کمین

پس از انجام لاپاراتومی اول، مجدداً حیوانات با اتریبی هوش و لاپاراتومی دوم انجام گردید و چسبندگی‌های داخل صفاقی بر اساس معیارهای تعدیل شده Swolin (۱۲، ۲۲) ارزیابی و نمره گذاری و در نهایت درجه بندی شدند. لازم به ذکر است که Swolin بعد از ایجاد ترومای محدود به سکوم، بر اساس مشخصات چسبندگی از نظر طول، تعداد، قابلیت جدا شدن، ضخامت و همچنین حدود آن (به سکوم، جدار شکم و یا سایر ارگان‌ها) درجه چسبندگی را تعیین کرده است. پس از ثبت و جمع‌آوری اطلاعات، تجزیه و تحلیل آماری با کمک تست آماری chi-square انجام گردید. علت نابرابر بودن تعداد موش‌ها در گروه‌های مورد مطالعه تلفات رخ داده در حین مطالعه بود.

نتایج

از میان معیارهای چسبندگی مورد نظر، در مورد محل چسبندگی، تعداد چسبندگی و قابلیت جداشدگی، تفاوت معنی داری بین سه گروه مشاهده نشد. در حالی که از نظر طول چسبندگی، ضخامت چسبندگی و درجه چسبندگی تفاوت معنی داری بین گروه کنترل با گروه معتاد به مرفین و گروه کنترل با گروه معتاد به تریاک مشاهده شد. ولی تفاوت معنی داری بین گروه تریاک با گروه مرفین مشاهده نشد (جدول ۱). در تمام موش‌های گروه کنترل طول باندهای چسبندگی ایجاد شده، بیش از ۱۰ میلی متر بود و یا توده چسبندگی وجود داشت (نمره ۲ یا ۳) و هیچکدام از آنها نمره یک را که نشانگر طول چسبندگی کمتر از ۱۰ میلی متر بود کسب نکردند. در حالی که ۴۷٪ موش‌های گروه تریاک و ۶۳٪ موش‌های گروه مرفین نمره یک را کسب کردند ($P < 0.001$).

در مورد ضخامت چسبندگی در تمام موش‌های گروه کنترل باندهای چسبندگی ایجاد شده دارای ضخامت متوسط یا شدید بودند (نمره ۲ یا ۳) و در هیچکدام از آنها باند چسبندگی نازک (نمره یک) مشاهده نشد. در حالی که ۲۹٪ موش‌های گروه تریاک و ۴۲٪ موش‌های گروه مرفین دارای باند چسبندگی نازک بودند ($P < 0.05$). در تمام موش‌های گروه کنترل، درجه چسبندگی متوسط یا شدید بود (درجه ۲ یا ۳) و هیچکدام از آنها چسبندگی خفیف (درجه ۱) نداشتند. در حالی که ۲۳٪ موش‌های گروه تریاک و ۲۶٪ موش‌های گروه مرفین چسبندگی خفیف و مابقی چسبندگی متوسط یا شدید داشتند ($P < 0.05$).

بر روی سیستم ایمنی، منجر به تعدیل فرایند تشکیل چسبندگی داخل شکمی شده و میزان بروز چسبندگی داخل شکمی را در موش‌های معتاد به مرفین و تریاک نسبت به موش‌های غیر معتاد کاهش داده باشد. هم چنین احتمال دارد که کاهش میزان چسبندگی داخل شکمی در موش‌های معتاد ناشی از اثرات مختلف طولانی مدت مرفین و تریاک بر روی فیزیولوژی و عملکرد سیستم‌های مختلف بدن باشد. بعضی از مهم‌ترین این اثرات شامل: افزایش تونوس عضلات صاف جدار روده و کاهش حرکات آن، افزایش فعالیت سمپاتیک و اتساع عروق محیطی و احشایی، آزاد شدن هیستامین و کاهش مصرف اکسیژن تام بدن می‌باشد (۲۳،۲۴).

در هر صورت برای تعیین علت واقعی این میزان کاهش بروز چسبندگی داخل شکمی در موش‌های معتاد لازم است مطالعات دیگری به خصوص در سطح سلولی و مولکولی انجام گردد و شاید بتوان با پی بردن به علت واقعی این کاهش به اطلاعات کامل‌تری در مورد علل ایجاد چسبندگی داخل شکمی بعد از جراحی در سطح سلولی و مولکولی دست یافت و نیز داروهایی جهت کاهش دادن میزان چسبندگی داخل شکمی بعد از اعمال جراحی شکمی و لگنی پیدا نمود. به علاوه بر اساس نتایج این مطالعه نگرانی پزشکی در مورد وجود چسبندگی شکمی در بیماران معتاد که سابقه عمل جراحی شکمی دارند، کمتر می‌شود.

سپاسگزاری

بدینوسیله از زحمات آقای دکتر عباس بهرامپور متخصص آمار برای انجام آنالیز آماری این پژوهش و از آقای دکتر آریین اسماعیلی کارورز دانشگاه علوم پزشکی کرمان به دلیل کمک عملی در این تحقیق تشکر و قدردانی می‌گردد.

است. به همین دلیل مدت‌های مدید است که محققین در جستجوی سه مسأله عمده در خصوص این گونه چسبندگی‌ها یعنی مکانیسم بروز چسبندگی، راه‌های پیشگیری از بروز چسبندگی و راه‌های درمان چسبندگی بوده‌اند. با توجه به شیوع قابل توجه مصرف تریاک و مرفین و نیز با توجه به تجارب بالینی مبنی بر کمتر بودن عوارض چسبندگی داخل شکمی در معتادین به این مواد انگیزه کافی برای مطالعه تأثیر این مواد بر کمیت و کیفیت تشکیل چسبندگی داخل شکمی بعد از لاپاراتومی و ایجاد ترومای استاندارد بر روی سکوم موش صحرائی (۱۲،۲۲) در ما ایجاد گردید. همان طور که در جدول یک مشاهده می‌شود در این مطالعه طول چسبندگی، ضخامت چسبندگی و درجه چسبندگی داخل شکمی در گروه تریاک و مرفین کمتر از گروه کنترل بود. دلایل متعددی را می‌توان برای توضیح این تفاوت آماری بیان کرد. پاتوفیزیولوژی تشکیل چسبندگی داخل شکمی با ایجاد یک پاسخ عروقی التهابی شروع می‌شود و در طی مراحل تشکیل چسبندگی فعالیت سیستم ایمنی و به خصوص ماکروفاژها و ماست سل‌ها و حضور فیبروبلاست‌ها و فرایندهایی از قبیل رسوب فیبرین، ایجاد گرانولاسیون ترمیمی، فیبرینولیز و آنژیوژنز دخالت دارند (۵،۲۱). از طرفی مواد مخدر بر روی سیستم ایمنی اثر گذاشته و مرفین کموتاکسی ماکروفاژها را سیرکوب می‌کند (۳). مصرف طولانی مدت مرفین باعث کاهش مقاومت نسبت به عفونت و افزایش مرگ و میر ناشی از بعضی عفونت‌ها می‌شود (۳). اپیوئیدها ممکن است فعالیت سیستم ایمنی را از طریق اثر بر روی پرولیفراسیون لئوسیت‌ها، تولید آنتی بادی و کموتاکسی تعدیل نمایند (۲۴). فعالیت سیتولیتیک سلول‌های کشنده و پاسخ پرولیفراتیو لئوسیت به میتوزها معمولاً به وسیله اپیوئیدها مهار می‌شود (۲۴). احتمال دارد که این اثر مواد مخدر

Summary

The Effect of Opium Addiction on Postoperative Intraabdominal Adhesion in Rat

J. Vahedian Ardakani, MD¹, and H.R. Behjati, MD²

1. Assistant Professor of General Surgery, 2. Resident of General Surgery, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

Intraperitoneal adhesion formation is a major cause of intestinal obstruction and infertility. Previous abdominal or pelvic surgery are the most common causes of intraperitoneal adhesion formation. Addiction to opium and morphine is not only an important social and individual problem in the world but also affects human physiology and immune system. This randomized double-blind study was designed to investigate the effect of addiction to morphine and opium on postoperative intraperitoneal adhesion

formation in rats. 63 female rats were divided into three groups and maintained under routine laboratory conditions. There was no addiction in control group. Morphine addiction was induced by adding morphine sulfate powder in drinking water (0.4 mg/kg for a duration of 28 days) and in opium group by adding opium tablets in drinking water as powder. After confirmation of addiction by subcutaneous injection of naloxan all rats underwent laparotomy and the serosa of the cecum was scratched over a 5mm×5mm area. The second laparotomy was performed on 30th postoperative day. The extent of intraperitoneal adhesions were quantified based on a scoring system modified by Swolin and the informations were analysed by chi-square test. The results showed a significant reduction of intraperitoneal adhesion in addicted group compared with nonaddicted group ($P<0.05$). It is concluded that addiction to morphine and opium decreases postoperative intraperitoneal adhesion formation in rats.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2002; 9(1): 21-26

Key words: Intraabdominal adhesion, Opium, Morphine, Addiction, Laparotomy

منابع

1. سجادی محمدعلی، خاکساری محمد و همکاران: اثر اعتیاد به تریاک بر روی قند خون و هموگلوبین گلیکوزیله در موش صحرایی دبانی. خلاصه مقالات پنجمین کنگره بیماری‌های غدد درون‌ریز ایران، ۱۳۷۸.
2. Badawy AA, Evans CM and Evans M. Production of tolerance and physical dependence in the rat by simple administration of morphine in drinking water. *Br J Pharmacol* 1982; 75(3): 485-491.
3. Bailey PL and Egan TD. Interavenous opioid anesthetics. In: Miller RD(Ed). *Anesthesia*, 5th ed., Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000; pp274-355.
4. Bertram P, Tietze L, Hoopmann M, Treutner KH, Mittermayer C and Schumpelick V. Intraperitoneal transplantation of isologous mesothelial cells for prevention of adhesions. *Eur J Surg* 1999; 165(7): 705-709.
5. DeCherney AH and 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): 671-688.
6. Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesion. *Br J Surg* 1982; 69(5): 241-243.
7. Evers BM. Small bowel. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (Eds). *Sabiston textbook of surgery*. 16th ed., Philadelphia, WB Saunders Co., 2001; pp882-883.
8. Falk K, Holmdahl L, Halvarsson M, Larsson K, Lindman B and Bengmark S. Polymers that reduce intraperitoneal adhesion formation. *Br J Surg* 1998; 85(8): 1153-1156.
9. Fayez JA and Schneider PJ. Prevention of pelvic adhesion formation by different modalities of treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157(5): 1184-1188.
10. Gellert VF and Holtzman SG. Development and maintenance of morphine tolerance and dependence in the rat by scheduled access to morphine drinking solutions. *J Pharmacol Exp Ther*

- 1978; 205(3): 536-546.
11. Gimbel ML, Chelius D, Hunt TK and Spencer Em. A novel approach to reducing postoperative intraperitoneal adhesions through the inhibition of insulinlike growth factor I activity. *Arch Surg* 2001; 136(3): 311-317.
 12. Kamffer WJ, Jooste EV, Nel JT and de Wet JJ. Surgical glove powder and interaperitoneal adhesion formation. An appeal for the use of powder free surgical gloves. *S Afr Med J* 1992; 81(3): 158-159.
 13. Lavelle JM and Cuschieri AC. Adhesion obstruction of the small bowel. In Williamson RCN and Cooper MJ(Eds). *Emergency abdominal surgery*. 1st ed., Singapore, Churchill Livingstone, 1990; PP159-173.
 14. Leung CM, Dai S and Ogle CW. Rapid induction of dependence to morphine in rats. *Neuropharmacology* 1986; 25(3): 305-307.
 15. Nagelschmidt M, Minor T and Saad S. Polyethylene glycol 4000 attenuates adhesion formation in rats by suppression of peritoneal inflammation and collagen incorporation. *Am J Surg* 1998; 176(1): 76-80.
 16. Nagler A, Genina O, Lavelin I, Ohana M and Pines M. Halofuginone an inhibitor of collagen type I synthesis, prevents postoperative adhesion formation in the rat uterine horn model. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(3pt1): 558-563.
 17. Ozden A, Bostanci B, Sarioglu A, Taskiran D and Tetik C. Effect of nitric oxide on postoperative adhesion formation. *Eur Surg Res* 1999; 31(6): 465-470.
 18. Pickleman J. Small bowel obstruction. In: Zinner MJ, Schwartz SI and Ellis H(Eds). *Maingot's abdominal operations*. 10th ed., Appleton & Lange 1997; pp1159-1172.
 19. Raftery AT. Noxythiolin (Noxyflex), aprotinin (Trasylol) and peritoneal adhesion formation: an experimental study in the rat. *Br J Surg* 1979; 66(9): 654-656.
 20. Sanfilippo JS, Cox JG, Nealon NA and Barrow GH. Comparison of corticosteroid therapy in the prevention of pelvic tissue reaction and adhesion formation. *Int J Fertil* 1986; 30(4): 57-61.
 21. Solomkin JS, Wittman DW, West MS and Barie PS. Intraabdominal infections. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer IE, Galloway AC (Eds). *Principles of surgery*. 7th ed., New York, McGraw-Hill Co., 1999; pp1515-1550.
 22. Swolin K. Experimentelle studen Zur prophylaxe von intraabdominalen verwachsungen. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966; 45: 473-498.
 23. Vasko MR. Opioid analgesic drugs. In: Clark WG, Brater DC, Johnson AR (Eds), *Goth's medical pharmacology*. 13th ed., St. Louis, Mosby Year Book Inc, 1992; pp318-335.
 24. Way WL, Fields HL and Schumacher MA. Opioid analgesics & antagonists. In: Katzung BG(Ed). *Basic & clinical pharmacology*. 8th ed., New York, McGraw-Hill Co., 2001; pp512-531.