

# SIÇANLARDA İNTRAPERİTONEAL TAUROLİDİN KULLANIMININ CERRAHİ SONRASI YAPIŞIKLIKLARA ETKİSİ (DENEYSEL ÇALIŞMA)

Nejdet BİLDİK,<sup>1</sup> Selçuk KAYA,<sup>1</sup> Hüseyin EKİNCİ,<sup>1</sup> Ayhan ÇEVİK,<sup>1</sup> Mehmet ALTINTAŞ,<sup>1</sup>  
Gülay DALKILIÇ,<sup>1</sup> Aylin EGE GÜL,<sup>2</sup> Mustafa GÜLMEN<sup>1</sup>

*Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>1</sup>2. Genel Cerrahi Kliniği, <sup>2</sup>Patoloji Kliniği*

Cerrahi sonrası abdominal yapışıklıklar genellikle el ve enstrüman teması, dikiş ve eldiven pudraları gibi yabancı materyaller, kuruluk ve aşırı sıcak gibi nedenlerle oluşan mesotelyum travması sonrası gelişir. Ameliyat sonrası yapışıklıklar cerrahi girişimlerin çoğundan sonra meydana gelirler ve intestinal obstrüksiyon, infertilite ve ağrı gibi ciddi komplikasyonlara neden olurlar. Yapışıklıklar normal peritoneal yara iyileşmesine yanıt olarak ve yaralanmadan sonraki ilk 5. ile 7. günlerde gelişir. Yapışıklık formasyonu fibrin jel matrisi oluşumuyla sonuçlanan reaksiyonları başlatan koagülasyonla başlar. Peritonun plasmin sistem gibi koruyucu fibrinolitik enzim sistemi, fibrin jel matrisi oluşumunu önleyebilir. Ancak cerrahi fibrinolitik aktiviteyi belirgin olarak azaltmaktadır. Son zamanlarda yapışıklıkları önleme araştırmalarını bariyer geliştirme, fibrinolitik ilaçlar ve taurolidin gibi seçilmiş ajanlara yoğunlaştırmak isabetli görünmektedir. Bu deneysel çalışmada, taurinden elde edilen bir antibiyotik olan taurolidin, sıçanlarda peritoneal yapışıklıkları önlemek amacıyla periton içine uygulandı. Sonuç olarak, taurolidinin peritoneal yapışıklıkları önlemede etkisinin olmadığı görüldü.

**Anahtar Sözcükler:** Adezyon; cerrahi; taurolidin.

## THE EFFECT OF INTRAPERITONEAL USE OF TAUROLIDINE ON POSTOPERATIVE ADHESIONS IN RATS: EXPERIMENTAL STUDY

*Abdominal postsurgical adhesions develop following trauma to the mesothelium, which is often damaged by surgical handling and instrument contact, foreign materials such as sutures and glove dusting powder, dryness and overheating. Postoperative adhesions occur after most surgical procedures and can result in serious complications, including intestinal obstruction, infertility and pain. Adhesions result from the normal peritoneal wound healing response and develop in the first five to seven days after injury. Adhesion formation begins with coagulation that initiates a cascade of events resulting in the build-up of the fibrin gel matrix. Protective fibrinolytic enzyme systems of the peritoneum, such as the plasmin system, can remove the fibrin gel matrix. However, surgery dramatically diminishes fibrinolytic activity. Currently, it seems logical to focus adhesion-prevention research on development of barriers, fibrinolytic drugs and selected agents such as taurolidine. In this experimental study, taurolidine solution, an antibiotic derived from taurine, was applied intraoperatively to prevent peritoneal adhesions in rats. We concluded that taurolidine demonstrated no preventive effects on peritoneal adhesions.*

**Key Words:** Adhesions; surgery; taurolidine.

**Başvuru tarihi:** 8.11.2006 **Kabul tarihi:** 20.6.2007

**İletişim:** Dr. Nejdet Bildik. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Genel Cerrahi, 34865 Kartal, İstanbul.

**Tel:** +90 - 216 - 441 39 00 / 1251 **e-posta:** bildiknejdet@yahoo.com

Taurolidin organizmada bulunan doğal bir aminoasit olan taurinden üretilen bir antibiyotiktir. Taurolidin iki halkalı bir yapıdır ve iki molekül taunonamid ile üç molekül formaldehitin bir metilen köprüsüyle bağlanması sonucu oluşur. Tauronamid ise taurinden üretilmektedir. Taurolidin birçok alanda kullanılmakta olup etki alanı geniştir. Gram pozitif, gram negatif ve anaerob bakterilere, mantarlara ve parazitlere karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra *in vitro* testlerde tümörisidal ve antiadeziv etkileri olduğu saptanmıştır. Taurolidin bakteri hücre duvarı ile kimyasal bir etkileşime girerek etkili olur. Küçük bir molekül olan taurolidin aktif bileşikleri insan hücre membranı ve peritondan geçer. Etkinliği taurultam ve taurinamidin N-metilol gruplarına dayanır. Endotoksin (lipopolisakkaritler) ve ekso-toksinlerin (polipeptit yapılı) taurolidin primer amino grupları ile özgün ve geri dönüşsüz şekilde yok edildiği C işaretli taurolidin ile gösterilmiştir.<sup>[1-5]</sup>

Taurolidin sistemik olduğu gibi lokal olarak da kullanılabilir. Cerrahide karın içi lavaj amacıyla uygulanabilir. Böylelikle tümörisidal, antiadeziv ve antimikrobiyal etkisinden faydalanılabilir. Üstelik taurolidin lavaj amaçlı kullanımında hiçbir yan etki bildirilmemiştir. Tüm bu özelliklerinden dolayı taurolidin yoğun bakım ünitelerinde ve cerrahi kliniklerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Heparin, methotreksat, povidon iyot gibi maddelerin de tümörisidal ya da tümör implantasyonunu engelleyici etkileri saptanmıştır. Povidon iyot tümörisidal olmasına karşın lokal irritasyon ve ameliyat sonrası yapışıklık artırıcı yan etkileri olup aynı zamanda toksik ve immünsupresif etkileri de mevcuttur. Heparin sülfat içeren izotonik irrigasyon solüsyonları, fibrinoliz etkisi ile fibrin koagülasyonunu inhibe ederek intraperitoneal adezyonları engellerse de, bu kullanım hemorajiyeye ve gecikmiş yara iyileşmesine yol açabilmektedir. Methotreksatın *in vitro* şartlarda lokal uygulaması sonucunda tümör oluşumunda belirgin azalma saptanmasına rağmen yan etkileri hakkında bilgi yoktur.<sup>[6-9]</sup>

Taurolidin lokal kullanımı ile tümörisidal, ameliyat sonrası karın içi yapışıklıkları azaltıcı, antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra hiç yan etkisinin

olmadığı bildirilmiştir. Taurolidin gibi geniş etki alanı olan başka bir madde literatürde bildirilmemiştir.<sup>[1,2,6]</sup>

Bu çalışmada, sıçanlarda ameliyat sonrası karın içi taurolidin uygulamasının ameliyat sonrası dönemde karın içi yapışıklıklar üzerine etkisi araştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Laboratuvarlarında 15 Mart 2005 ile 15 Nisan 2005 tarihleri arasında deney hayvanları etik kurul onayı alınarak yapıldı. Çalışmamızda toplam 20 adet Wistar Albino cinsi dişi sıçan kullanıldı. Hayvanların ağırlıkları 250-300 gr idi. Sıçanlar 12 saat gece, 12 saat gündüz siklusünde beşerli kafeslerde tutuldu. Deney hayvanlarına cerrahi öncesi ve sonrası dönemde normal diyet verildi. Onar hayvandan oluşan iki grup oluşturuldu (Grup I: Kontrol grubu; Grup II: Deney grubu).

### Ameliyat Tekniği

Ameliyatlar temiz ancak steril olmayan koşullarda gerçekleştirildi. 30 mg/kg ketamin hidroklorürün (Ketalar, Pfizer İlaçları Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) periton içine verilmesini takiben, gerektiğinde eter inhalasyonu ile anestezi sağlandı. Deney sırasında sıçanların kendiliğinden solumaları sağlandı. Deneklerin vücut sıcaklıklarını 37°C'de tutmak için masa lambası kullanıldı. Tüm denek hayvanlarının cerrahi girişim yeri temizlendikten sonra karın bölgesi povidon iyot ve alkolle silindi. Laparotomi 20 mm'lik orta hat insizyonu ile yapıldı. Çekum bulunup karın dışına alındı. Sonra çekumun antimezenterik yüzüne 11 numara bistüri ile yaklaşık 1 cm'lik çekotomi yapıldı. Çekotomi 4/0 vikril ile tek kat üzerinden kontinü olarak onarıldı ve karın içine ilk yerine yerleştirildi. Takiben kontrol grubundaki sıçanların karın içine 5 cc izotonik, deney grubundaki sıçanların karın içine ise 5 cc %2'lik taurolin (Geistlich Sohns. Ltd., Wolhusen, İsviçre) verildikten sonra karın duvarı çift kat üzerinden 3/0 ipek ile kapatıldı.

İlk operasyondan 14 gün sonra tüm denekler yüksek doz eter inhalasyonu ile sakrifiye edildi. Eski

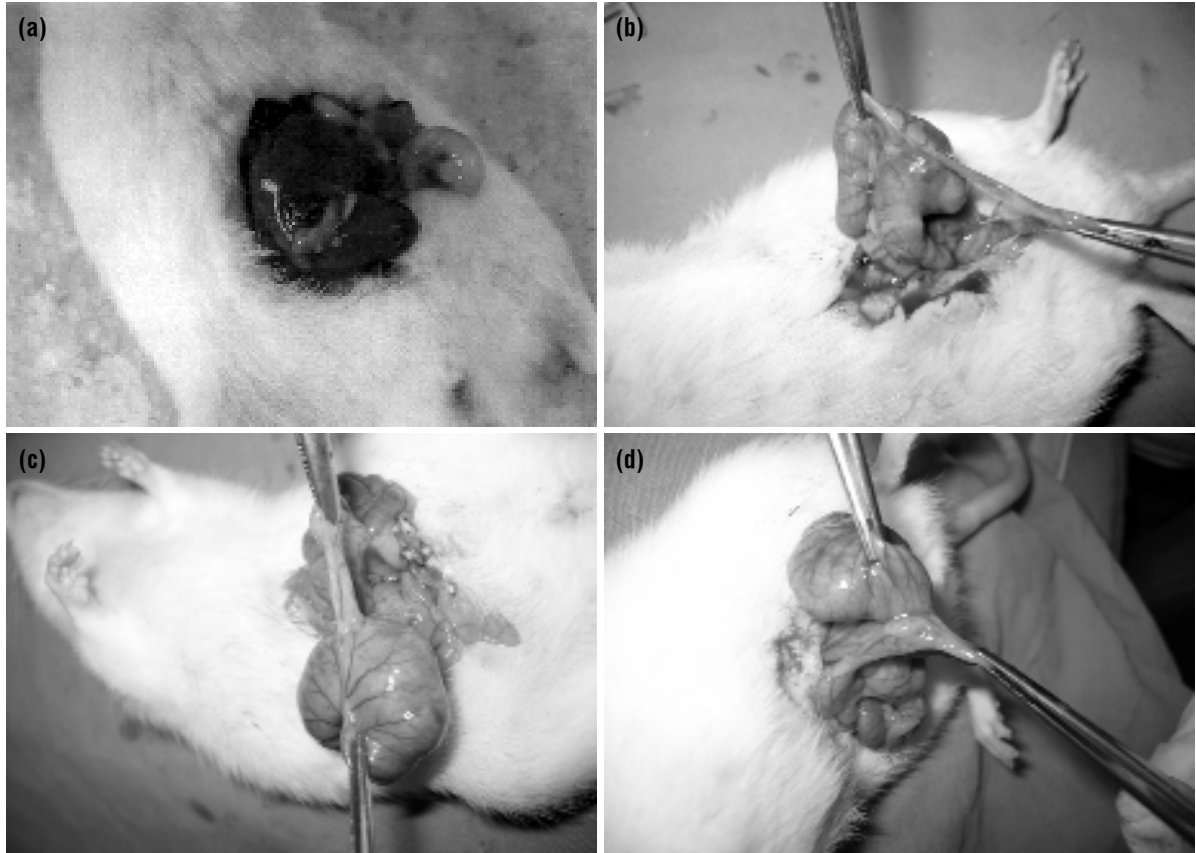
**Tablo I.** Histolojik değerlendirme sonuçları iltihabi hücre infiltrasyonu, fibrozis ve nekroz için karşılaştırmalar

	Karın içi yapışıklık makroskopisi			İltihabi hücre infiltrasyonu		Fibrozis mikroskopisi		Nekroz mikroskopisi	
	p=0,628 Fisher ki-kare testi			p=0,170 Fisher testi		p=0,170 Fisher testi		p=1,000 Fisher testi	
	Ağır (Evre 4-5)	Orta (Evre 2-3)	Yok (Evre 0-1)	Yok-hafif	Orta-ağır	Yok-hafif	Orta-ağır	Yok-hafif	Orta-Ağır
1. Gr; İzotonik	0	8	2	4	6	2	8	10	0
2. Gr; Taurolidin	0	6	4	8	2	6	4	10	0

insizyon hattından girilerek karın içi yapışıklıklar makroskopik olarak değerlendirildi. Makroskopik düzeydeki yapışıklıklar, yapışıklık şiddet skorlaması (Mazuji sınıflaması) göz önüne alınarak yapıldı (Tablo I). Takiben çekorafi bölgesi makas yardımıyla kesilerek alınan piyes %10'luk tamponlanmış formolde tespit edildikten sonra, rutin doku takiplerinden geçilerek parafin bloklar hazırlandı. Elde edilen 5 mikron kalınlığındaki kesitler hemotoksilen eozinle boyanarak ışık

mikroskopunda incelendi. Preparatlarda iltihabi hücre infiltrasyonu, fibrozis ve nekroz değerlendirildi.

Makroskopik olarak yapışıklık değerlendirilmesi 0-5 arasında olmak üzere beş aşamalı olarak belirlenen parametreler, istatistiksel analizde kolaylık sağlaması amacıyla 0 ve 1 (yapışıklık yok) bir grup, 2 ve 3 (orta düzeyde yapışıklık) bir grup, 4 ve 5 (ağır düzeyde yapışıklık) ayrı bir grup olarak



**Şekil I.** (a) Evre 0 yapışıklık. (b) Evre 1 yapışıklık. (c) Evre 2 yapışıklık. (d) Evre 3 yapışıklık.

değerlendirilip, verileri kaydedildi (Şekil Ia-d).

Nekroz, fibrozis ve iltihabi hücre infiltrasyonu yok-hafif derecede ve orta-ağır derecede olmak üzere semikantitatif olarak değerlendirildi.

Makroskopik yapışıklık dereceleri ve histolojik parametreler Fisher'in ki-kare testine göre değerlendirildi. 0,05'den küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Ameliyat sonrası karın içi yapışıklıkların makroskopik olarak değerlendirilmesinde ve her iki grubun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilemedi. Histolojik değerlendirme sonuçları iltihabi hücre infiltrasyonu, fibrozis ve nekroz için karşılaştırmalar Tablo I'de gösterilmiştir. Bu parametreler içinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilemedi.

Karın içi yapışıklıkların makroskopik olarak değerlendirilmesi sonucunda izotonik grubunda 2 (%20) sıçanda yapışıklık saptanmamasına karşın, 8 (%80) sıçanda orta düzeyde yapışıklık saptandı. Taurolin grubunda ise 4 (%40) sıçanda yapışıklık saptanmamasına karşın, 6 (%60) sıçanda orta düzeyde yapışıklık saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,628).

Histolojik değerlendirmede bağırsak dikiş hattında bakılan iltihabi hücre infiltrasyonunda izotonik grubunda 4 (%40) sıçanda yok ya da hafif düzeyde, 6 (%60) sıçanda orta ya da ağır düzeyde infiltrasyon saptandı. Taurolidin grubunda ise 8 (%80) sıçanda yok ya da hafif düzeyde, 2 (%20) sıçanda orta ya da ağır düzeyde iltihabi hücre infiltrasyonu saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (p=0,170).

Histolojik olarak anastomoz hattındaki fibrozisin değerlendirilmesinde izotonik grubunda 2 (%20) sıçanda yok ya da hafif düzeyde 8 (%80) sıçanda orta ya da ağır düzeyde fibrozis saptanırken; taurolidin grubunda 6 (%60) sıçanda yok ya da hafif düzeyde 4 (%40) sıçanda orta ya da ağır düzeyde fibrozis saptandı (p=0,170).

Histolojik olarak anastomoz hattındaki nekrozun mikroskopik olarak değerlendirilmesinde izotonik ve taurolidin grubundaki tüm sıçanlarda yok ya da hafif derecede nekroz saptandı, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (p=1,000).

## TARTIŞMA

Taurolidin, iki molekül tauronamid ile üç molekül formaldehitin bir metilen köprüsüyle bağlanması sonucu oluşan iki halkalı bir yapıdır. Tauronamid ise doğal bir aminoasit olan taurinden üretilmektedir. Kimyasal formülü  $CH_2H_{16}N_4O_4S_2$ 'dir. Bileşik beyaz bir kristal yapıda olup kokusuzdur; %2'lik yoğunluğa kadar suda çözünebilir. Taurolidin yoğun bakım ünitelerinde ve cerrahi kliniklerinde sık olarak kullanılan bir antibiyotiktir. Gram pozitif, gram negatif ve anaerob bakterilere karşı etkilidir. Ayrıca antifungal etkisi de mevcuttur. Klinik uygulamada ciddi bir sorun haline gelen metisiline dirençli stafilocok (Methycilline Resistant Staphilococcus Aureus=MRSA) ve *Pseudomonas* sepsislerinde yoğun olarak kullanılmaktadır.<sup>[4,5]</sup> Endotoksin (lipopolisakkaritler) ve eksotoksinlerin (polipeptit yapılı) taurolidinin primer amino grupları ile özgül ve geri dönüşsüz şekilde yok edildiği C işaretli taurolidin ile gösterilmiştir.<sup>[1-7]</sup>

Yapışıklıkları önleme veya azaltmadaki başlıca taktikler, cerrahi uygulamadaki alışkanlıkları düzenleme ve ilave ajanlar kullanmaktır. Cerrahlar; 1) cerrahi bir girişimin olası yapışıklık oluşturma komplikasyonları konusunda dikkatli olmak, 2) cerrahinin invazivliğini en aza indirmek, 3) organlara cerrahi travma, iskemi oluşturma, talk içeren eldiven kullanımı, intestinal içerikle maruziyet ve vücuda yabancı madde kullanımı gibi durumları en aza indirmek yoluyla başlıca cerrahi uygulamalarını düzenlemelidirler.<sup>[4,5,9]</sup>

Enfeksiyon oluşmasında ilk adım mikroorganizmaların epitelyal dokulara yapışmaları ve kitle oluşturmalarıdır. Bu yapışma olduktan sonra mevcut antibiyotikler etkilerini yitirmektedir. Taurolidinin *C. albicans*, *E. coli*, ve *S. saprophyticus* gibi bakterilerin epitelyal yüzeylere yapışmasını engellediği gösterilmiştir.<sup>[3,4]</sup> Taurolidinden

serbestlenen metabolitler, taumid ve taurin bakteriyel duvarına “reversible” olarak bağlanırken, eksotoksin ve endotoksinlere “irreversible” olarak da bağlanabilmektedir. Böylelikle bakteriler yaşaça öldürülürken, ortaya çıkan endotoksin ve eksotoksinlerin inaktive edilmesi için de gerekli süre elde edilmiş olur. Taurolidin, epitelyal hücrelere %0,5 oranında 30 dakika uygulandığında, *in vitro* ortamda *C. albicans*, *E. coli* ve *S. saprophyticus*'un tutunmasını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir.<sup>[8-12]</sup>

Taurolidin güçlü antibakteriyel, antiparaziter ve antifungal etkilerinin yanı sıra, solid tümör hücrelerinin yayılımını engelleyici ve ameliyat sonrası yapışıklıkları önleyici etkileri de bulunmaktadır.<sup>[3,4,7,8,11]</sup>

Klorheksidin tüm hücre kültürlerine sitotoksik etki gösterirken taurolidin yalnızca neoplastik hücre kültürlerinde sitotoksik etki göstermiştir.<sup>[12,14]</sup> Taurolidin normal hücrelere karşı etkisinin olmayışı periton içine kullanımını gündeme getirmiştir. Sıçanlarla yapılan çalışmalarda taurolidin yan etkisi olmaksızın yapışıklık önleyici etkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>[11,14]</sup> Taurolidin periton içine uygulanması sonrasında heparin ve povidon iyot ile karşılaştırmalı yapılan bir çalışmada taurolidin solid tümör yükünü anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir. Heparin sülfat içeren izotonik irrigasyon solüsyonları, fibrinolitik etkisi ile fibrin koagülasyonunu inhibe ederek intraperitoneal adezyonları engellerse de, bu kullanım hemorajiye ve gecikmiş yara iyileşmesine yol açabilmektedir. Methotreksatin *in vitro* şartlarda lokal uygulaması sonucunda tümör oluşumunda belirgin azalma saptanmasına rağmen, yan etkileri hakkında bilgi yoktur.<sup>[11-14]</sup>

Taurolidin lokal kullanımı ile tümörisidal, ameliyat sonrası karın içi yapışıklıkları azaltıcı, antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra hiç yan etkisinin olmadığı bildirilmiştir.<sup>[13]</sup> Lokal etkili tümörisidal povidon iyot, heparin, methotreksat ve 5 florourasil gibi ajanların lokal irritasyon, toksik, kanama artırıcı, non-selektif toksisite gibi istenmeyen etkileri vardır. Jacobi ve ark.<sup>[6]</sup> sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada, kolon adenokarsinomlu hücre kültürlerinin ve pnömoperitonyum oluşturulmuş

sıçanda adenokarsinom hücrelerinin heparin ve taurolidinle yıkandıktan sonra saptanan tümör miktarlarında taurolidin ve heparinin ortak kullanıldığı seride ve tek başına taurolidinli seride kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklılık saptanmamıştır. Kanser cerrahisinde karın içi tümör yayılımı ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. Laparoskopik cerrahi ile travma azaltılarak yapışıklık oluşumu da azaltılmasına rağmen, tümör hücrelerinin periton içi yayılımını artırdığı için kanser cerrahisinde kullanımı sınırlanmıştır. Taurolidin karın içi kullanım özelliği ve tümörisidal etkinliği ile laparoskopik kanser cerrahisinde sorun olan periton içi tümör yayılım ve port yeri metastazlarını azaltabileceği öne sürülmektedir.<sup>[2,6,14-16]</sup>

Taurolidin ameliyat sonrası karın içi yapışıklık oluşumu üzerine etkilerinin incelendiği bu çalışmada, taurolidin uygulanan grupta kontrol grubuna göre makroskobik ve mikroskobik olarak yapışıklık oluşumunda anlamlı bir fark saptanmadı. Elde edilen verilerle, taurolidin karın içi uygulamalarının aynı amaçlarla uygulanan diğer maddelerden yapışıklık, sepsis ve irritasyon gibi sorunlar yönünden çok farklı olmadığı görülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Blenkham J.I. The antibacterial and antiendotoxin activity of taurolidine in combination with antibiotics. Surgical Research Communications 1987;2: 149-55.
2. Jacobi CA, Wildbrett P, Volk T, Müller JM. Influence of different gases and intraperitoneal instillation of antiadherent or cytotoxic agents on peritoneal tumor cell growth and implantation with laparoscopic surgery in a rat model. Surg Endosc 1999;13(10):1021-5.
3. Braumann C, Ordemann J, Kilian M, Wenger FA, Jacobi CA. Local and systemic chemotherapy with taurolidine and taurolidine/heparin in colon cancer-bearing rats undergoing laparotomy. Clin Exp Metastasis 2003;20(5):387-94.
4. Braumann C, Ordemann J, Wildbrett P, Jacobi CA. Influence of intraperitoneal and systemic application of taurolidine and taurolidine/heparin during laparoscopy on intraperitoneal and subcutaneous tumour growth in rats. Clin Exp Metastasis 2000;18(7):547-52.
5. Mazuji MK, Kalambaheti K, Pawar B. Prevention

- of adhesions with polyvinylpyrrolidone. Preliminary report. *Arch Surg* 1964;89:1011-5.
6. Jacobi CA, Peter FJ, Wenger FA, Ordemann J, Müller JM. New therapeutic strategies to avoid intra- and extraperitoneal metastases during laparoscopy: results of a tumor model in the rat. *Dig Surg* 1999;16(5):393-9.
  7. Staubach KH. Adjuvant therapy of peritonitis with taurolidine. Modulation of mediator liberation. *Langenbecks Arch Chir* 1997;382(4 Suppl 1):S26-30.
  8. Blenkham I.J. the differential cytotoxicity of Taurolin. Department of Surgery, Royal Postgraduate Medical School. Report on modification of the lethality of intraperitoneal B. Fragilis by pretreatment with povidone iodine. Data file Gestlich-Pharma 1986.
  9. Rosman C, Westerveld GJ, Kooi K, Bleichrodt RP. Local treatment of generalised peritonitis in rats; effects on bacteria, endotoxin and mortality. *Eur J Surg* 1999;165(11):1072-9.
  10. Konukoglu D, İynem H, Ziyilan E. Antioxidant status in experimental peritonitis: effects of alpha tocopherol and taurolin. *Pharmacol Res* 1999;39(3):247-51.
  11. 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.
  12. Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery* 1998;123(5):539-44.
  13. 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.
  14. Alponat A, Lakshminarasappa SR, Teh M, Rajnakova A, Moochhala S, Goh PM, et al. Effects of physical barriers in prevention of adhesions: an incisional hernia model in rats. *J Surg Res* 1997;68(2):126-32.
  15. 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(4):297-306.
  16. Neuhaus SJ, Watson DI, Ellis T, Rofe AM, Jamieson GG. Influence of cytotoxic agents on intraperitoneal tumor implantation after laparoscopy. *Dis Colon Rectum* 1999;42(1):10-5.