

Μετεγχειρητικές ενδοκοιλιακές συμφύσεις: νεότερα δεδομένα

Γεώργιος Πάντος^{1,2}, Κωνσταντίνος Αλμαλόγλου², Ιωάννης Μπόντης¹

¹Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,
Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

²Κέντρο Ενδοσκοπικής Χειρουργικής, Ιατρικό Διαβαλκανικό Κέντρο, Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία: Πάντος Γεώργιος, Μητροπόλεως 40, 54623 Θεσσαλονίκη.

Τηλ.: 2310-263212, Fax: 2310-241133

E-mail: padosgyn@hol.gr

Περίληψη

Οι μετεγχειρητικές συμφύσεις αποτελούν σημαντική επιπλοκή όλων των χειρουργικών επεμβάσεων στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Ο σχηματισμός των συμφύσεων είναι επακόλουθο του τραυματισμού του περιτοναίου, μπορεί δε να οδηγήσει σε υπογονιμότητα, χρόνιο πυελικό πόνο και εντερική απόφραξη.

Οι κύριες στρατηγικές για την πρόληψη των συμφύσεων εστιάζονται στη χειρουργική τεχνική και στη χρήση αντισυμφυτικών παραγόντων που διακρίνονται σε φάρμακα και φραγμούς. Η χειρουργική τεχνική που ελαχιστοποιεί το χειρουργικό τραύμα μπορεί να μειώσει αλλά όχι και να προλάβει την ανάπτυξη συμφύσεων. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα τοπικά και συστηματικά χορηγούμενα φάρμακα που μπορούν να τροποποιήσουν την τοπική φλεγμονώδη αντίδραση, να αναστείλουν τον πηκτικό μηχανισμό και να προάγουν την ινωδόλυση, αλλά κανένα δεν αποδείχτηκε αποτελεσματικό για τη μείωση των μετεγχειρητικών συμφύσεων.

Οι αντισυμφυτικοί παράγοντες φραγμού αποτελούν επί του παρόντος τα πιο χρήσιμα βοηθήματα για τη μείωση του σχηματισμού των συμφύσεων. Δρουν διαχωρίζοντας τις τραυματικές επιφάνειες του περιτοναίου κατά την περίοδο της επούλωσης. Ο διαχωρισμός μπορεί να επιτευχθεί με στερεούς φραγμούς (μεμβράνες ή gel) και με υγρούς. Οι στερεοί φραγμοί παρουσιάζουν τους περιορισμούς ότι η δράση τους περιορίζεται στη θέση εφαρμογής και είναι δύσκολη η τοποθέτησή τους λαπαροσκοπικά.

Λέξεις κλειδιά: λαπαροσκόπηση, αντισυμφυτικοί παράγοντες φραγμού, συμφύσεις

Εισαγωγή

Οι συμφύσεις αποτελούν τη μη φυσιολογική σύνδεση των επιφανειών δυο ή περισσότερων παρακείμενων ιστών ή οργάνων με την ανάπτυξη ινώδους συνδετικού ιστού (Holmdahl et al., 1997).

Οι ενδοκοιλιακές συμφύσεις μπορούν να διακριθούν σε εκ γενετής και επίκτητες (Menzies, 1992). Οι εκ γενετής είναι αποτέλεσμα ανωμαλιών κατά το σχηματισμού της περιτοναϊκής κοιλότητας στη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής. Οι επίκτητες είναι συνέπεια της φλεγμονώδους αντίδρασης του περιτοναίου, που προκαλείται από λοιμώξεις (οξεία σκωληκοειδίτιδα, πυελική φλεγμονώδη νόσο, έκθεση σε εντερικό περιεχόμενο, χρήση ενδομήτριων αντισυλληπτικών σπειραμάτων), ακτινοβολία και χειρουργικές επεμβάσεις (Liakakos et al., 2001). Στους παράγοντες που σχετίζονται με τη δημιουργία των μετεγχειρητικών συμφύσεων περιλαμβάνονται η διατομή ιστών, η ισχαιμία, η αντίδραση σε ξένα σώματα (ράμματα, ταλκ από γάντια, ίνες από γάζες), η αιμορραγία, η υπερθέρμανση ή αποξήρανση των ιστών και η έκθεση σε ερεθιστικά υγρά (Menzies, 1992). Η ακριβής επίπτωση καθενός από τους τύπους αυτούς δεν είναι γνωστή, αλλά στην πλειονότητά τους (περίπου 90%) θεωρούνται ότι είναι μετεγχειρητικές (Menzies and Ellis, 1990).

Η συχνότητα της ανάπτυξης συμφύσεων κυμαίνεται μεταξύ 67-93% μετά από επεμβάσεις γενικής χειρουργικής και μεταξύ 60-90 % μετά από γυναικολογικές επεμβάσεις, καθιστώντας τις συμφύσεις μια από τις συχνότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές (Menzies and Ellis, 1990; Operative Laparoscopy Study Group, 1991).

Οι συμφύσεις μπορεί να παραμείνουν ασυμπτωματικές ή να προκαλέσουν ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων όπως η απόφραξη του λεπτού εντέρου, ο χρόνιος κοιλιακός πόνος και η υπογονιμότητα στις γυναίκες ή να επιπλέξουν μεταγενέστερες επεμβάσεις (Lower et al., 2004). Επανεπεμβάσεις σχετιζόμενες με επιπλοκές των συμφύσεων είναι συχνό επακόλουθο γυναικολογικών επεμβάσεων και η λύση τους συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά (85%) επανασηματισμού (reformation), αλλά και ανάπτυξης νέων (de novo) (Diamond and Freeman, 2001).

Η υψηλή συχνότητα ανάπτυξης συμφύσεων μετά από χειρουργικές επεμβάσεις και η αναποτελεσματικότητα της υπάρχουσας θεραπείας καθι-

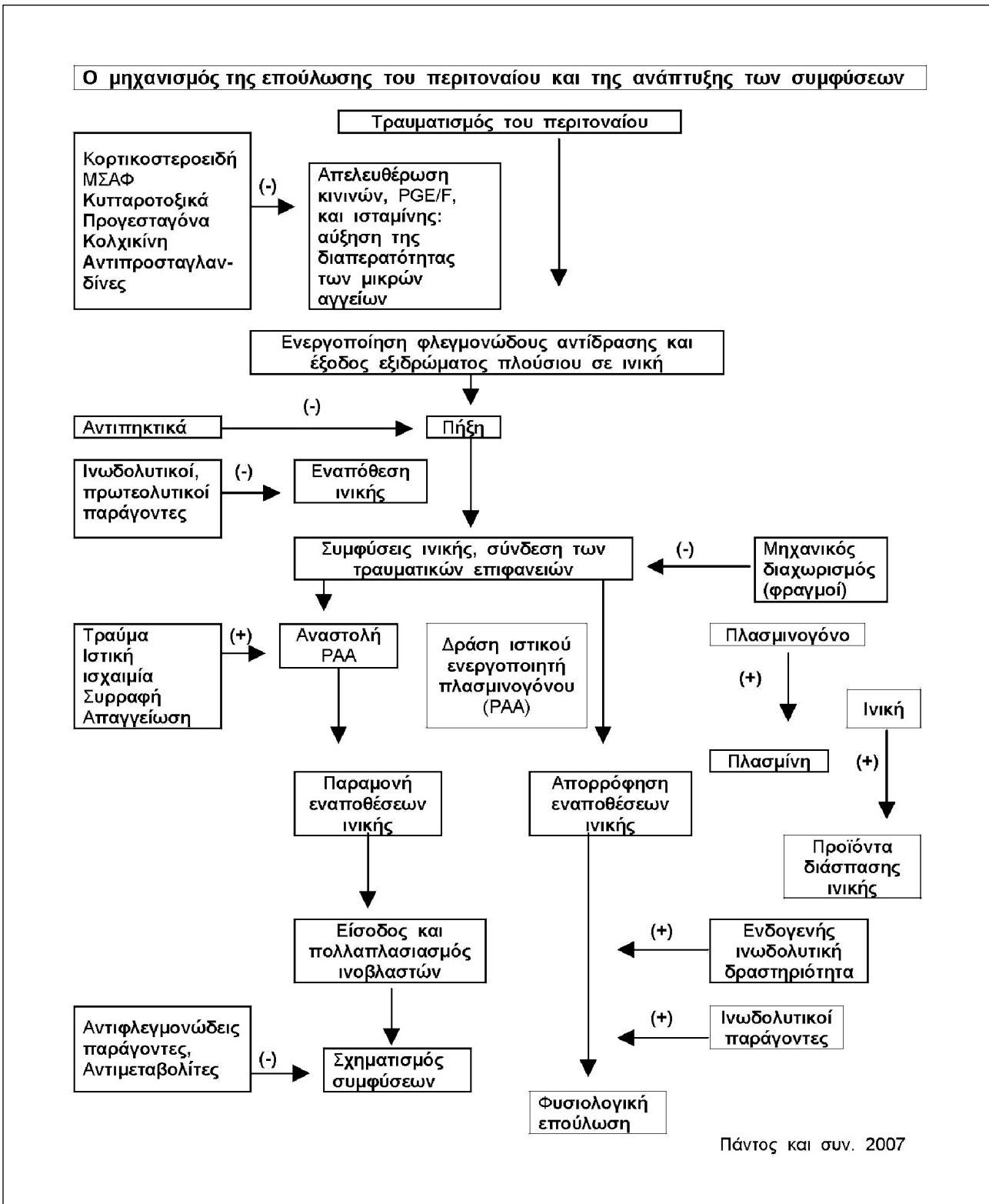
στούν αναγκαία την εφαρμογή μέτρων για την πρόληψη ανάπτυξής τους.

Επιδημιολογία και κόστος των συμφύσεων

Οι μετεγχειρητικές συμφύσεις επιδρούν στην ποιότητα ζωής εκατομμυρίων ανθρώπων αποτελώντας σημαντική αιτία νοσηρότητας, εισαγωγών σε νοσοκομεία και επανεπεμβάσεων. Το 1993 στη Σουηδία πραγματοποιήθηκαν 2330 εισαγωγές για εντερική απόφραξη σχετιζόμενες με συμφύσεις και το κόστος νοσηλείας ανά ασθενή ανερχόταν στα 5695 \$ για συντηρητική ή επεμβατική θεραπεία (Ivarsson et al., 1997). Στις Η.Π.Α. το 1998 πραγματοποιήθηκαν για τον ίδιο λόγο 54100 εισαγωγές και το αντίστοιχο κόστος υπολογίστηκε στα 1179 δις \$ (Ray et al., 1993). Το συνολικό κόστος είναι πολύ μεγαλύτερο αν συνυπολογισθούν τα έξοδα που αφορούν εξωνοσοκομειακή φροντίδα, θεραπείες υπογονιμότητας και απουσία από την εργασία (Schäfer et al., 1998). Η ομάδα Χειρουργικής και Κλινικής Μελέτης των Συμφύσεων (SCAR study) παρακολούθησε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ανοιχτές επεμβάσεις στην κοιλιά ή στην πύελο και νοσηλεύτηκαν λόγω συμφύσεων σε διάστημα μιας δεκαετίας. Διαπιστώθηκε ότι ένας στους τρεις ασθενείς νοσηλεύτηκε περισσότερες από δυο φορές για επιπλοκές σχετιζόμενες με συμφύσεις ή υποβλήθηκε σε επέμβαση που δεν σχετιζόταν με συμφύσεις αλλά παρουσίασε επιπλοκές λόγω αυτών. Από την ίδια μελέτη προκύπτει ότι ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοιχτές επεμβάσεις στο παχύ έντερο και στο ορθό για τη γενική χειρουργική και στις ωοθήκες και στις σάλπιγγες για τη γυναικολογία, παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν επιπλοκές λόγω συμφύσεων (Ellis et al., 1999; Lower et al., 2004).

Κλινική σημασία και επιπλοκές των συμφύσεων

Οι ενδοκοιλιακές συμφύσεις μεταβάλλουν την αρχιτεκτονική της περιτοναϊκής κοιλότητας και τις ανατομικές σχέσεις των ενδοκοιλιακών οργάνων, μπορούν δε να προκαλέσουν δυσλειτουργία των οργάνων που εμπλέκονται. Αυτή μπορεί να εκδηλωθεί στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο ή και χρόνια μετά την επέμβαση. Ποιες συμφύσεις θα παραμείνουν ασυμπτωματικές δεν είναι δυνατό να καθοριστεί, αλλά αυτές



Σχήμα 1. Μηχανισμός της επούλωσης του περιτοναίου και του σχηματισμού των συμφύσεων και τα διαδοχικά στάδια όπου οι αντισυμφυντικοί παράγοντες ασκούν την δράση τους (από Schwartz and Diamond, 1999, κατόπιν αδείας).

που εμπλέκουν το λεπτό έντερο και τις σάλπιγγες θεωρείται περισσότερο πιθανό να προκαλέσουν κλινικές εκδηλώσεις. (Trew, 2006). Οι κλινικές επιπλοκές των συμφύσεων περιλαμβάνουν την εντερική απόφραξη, την υπογονιμότητα, τον χρόνιο πυελικό πόνο και την αυξημένη δυσκολία σε επανεπεμβάσεις (Canis et al., 2001).

α. Εντερική απόφραξη

Οι συμφύσεις αποτελούν το συχνότερο αίτιο απόφραξης του παχέος και λεπτού εντέρου στο Δυτικό κόσμο συνδεδεμένες με το 30-50% όλων των εντερικών αποφράξεων και με το 60-70% των αποφράξεων του λεπτού εντέρου (Soybel, 1997). Οι εκ γενετής και οι φλεγμονώδους αιτιολογίας συμφύσεις σπάνια αποτελούν αίτιο εντερικής απόφραξης (Ellis, 1997). Αντίθετα, 83% των ασθενών που υποβάλλονται σε επέμβαση λόγω εντερικής απόφραξης από συμφύσεις, είχαν υποβληθεί σε τουλάχιστον μια χειρουργική επέμβαση, ενώ 30% αυτών που υποβλήθηκαν σε συμφυσιόλυση λόγω εντερικής απόφραξης θα χρειαστούν και άλλη επέμβαση για λύση συμφύσεων (Becker and Stucchi, 2004). Έχει υπολογιστεί ότι το 3% από τις χειρουργικές επεμβάσεις είναι αποτέλεσμα εντερικής απόφραξης συνεπεία προηγηθείσης λαπαροτομίας (Menzies and Ellis, 1990).

β. Χρόνιος πυελικός πόνος.

Οι συμφύσεις της πυέλου, είτε μετεγχειρητικές είτε φλεγμονώδεις, και η ενδομητρίωση αποτελούν τα κύρια αίτια μεταβολών της ανατομίας της γυναικείας πυέλου (Duffy and di Zerega, 1996). Περίπου 40% των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις αναφέρουν κοιλιακό πόνο. Οι ασθενείς αυτοί επιπλέον αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη εντερικής απόφραξης (Menzies and Ellis, 1990). Ο μηχανισμός πρόκλησης του πόνου δεν είναι γνωστός, αλλά πιθανώς να οφείλεται σε διέγερση των υποδοχέων πόνου του περιτοναίου λόγω τάσης, έλξης ή διάτασης των πυελικών οργάνων (Kresch et al., 1984; Punch and Roth, 1993). Μελέτες που χρησιμοποίησαν τεχνικές χαρτογράφησης του πόνου κατέδειξαν ότι λεπτές συμφύσεις που εμπλέκουν ενδοκοιλιακά όργανα, προκαλούν υψηλότερα επίπεδα πόνου, σε σύγκριση με συμπαγείς συμφύσεις ανεξάρτητα από την εντόπισή τους (Demco, 2004). Επίσης έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη αισθητικής νευρώσεως σε συμφύσεις, γεγονός που συνεπάγεται

ότι και από μόνες τους μπορεί να δημιουργούν ερεθίσματα πόνου (Sulaiman et al., 2001).

Περισσότερες από το 40% των λαπαροσκοπήσεων γίνονται για τη διάγνωση του χρόνιου πυελικού πόνου. Η ενδομητρίωση και οι συμφύσεις αποτελούν τα συχνότερα παθολογικά ευρήματα, ενώ στο 35% δεν διαπιστώνονται παθολογικά ευρήματα. Η συσχέτιση των συμφύσεων με τον πυελικό πόνο αμφισβητείται από αρκετούς συγγραφείς. Τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών είναι αντικρουόμενα. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν βελτίωση του πυελικού πόνου στο 60-90% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε συμφυσιόλυση, αλλά και μελέτες στις οποίες δεν παρατηρήθηκε ύφεση των συμπτωμάτων. Σε τυχαίοποιημένη μελέτη όπου πραγματοποιήθηκε λαπαροσκοπική συμφυσιόλυση έναντι διαγνωστικής λαπαροσκοπικής μόνο σε ασθενείς με πυελικό πόνο, η βελτίωση ήταν ίδια και για τις δυο ομάδες ασθενών (Duffy and di Zerega, 1996; Swank et al., 2003; Hammoud et al., 2004; Sutton, 2005).

γ. Υπογονιμότητα

Έχει υπολογιστεί ότι 20-40% των περιπτώσεων υπογονιμότητας είναι αποτέλεσμα συμφύσεων και η συχνότητα επίτευξης κύησης μειώνεται όσο αυξάνει η σοβαρότητα των συμφύσεων (Diamond and DeCherney, 1987; Marana et al., 1995). Η επίτευξη εγκυμοσύνης αυξάνεται κατά 36-52% μετά από χειρουργική αντιμετώπιση των συμφύσεων (di Zerega, 1994).

Οι περισαλπγγικές και οι ενδοσαλπγγικές συμφύσεις επηρεάζουν την κινητικότητα της σάλπιγγας και τη μεταφορά του ωαρίου και σχετίζονται με υπογονιμότητα και αυξημένη επίπτωση εξωμήτριας κύησης (Mecke et al., 1985). Εξάλλου, η ύπαρξη υδροσαλπγγων σοβαρού βαθμού σε γυναίκες, οι οποίες υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) συνοδεύεται από χαμηλά ποσοστά εμφύτευσης των γονιμοποιημένων ωαρίων και χαμηλά ποσοστά κύσεων (Pados et al., 1995).

δ. Δυσχέρεια επανεπεμβάσεων

Οι συμφύσεις ακόμη και όταν είναι ασυμπτωματικές μπορούν να αποτελέσουν αίτιο αυξημένης δυσκολίας και επιπλοκών κατά τη διάρκεια επανεπεμβάσεων, αυξάνοντας τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητά τους (Menzies and Ellis, 1990). Η συμφυσιόλυση σχετίζεται με αύξηση της βαρύτητας της επέμβασης, του εγχειρητικού

χρόνου και της διάρκειας της αναισθησίας, μεγαλύτερη απώλεια αίματος και επιμήκυνση του χρόνου ανάρρωσης (Coleman et al., 2000; Sutton et al., 2005). Ο κίνδυνος για μείζονες επιπλοκές όπως κακώσεις του εντέρου, της ουροδόχου κύστεως, των ουρητήρων και αγγείων κυμαίνεται από 0.1-2.5% (Hammoud et al., 2004).

Μηχανισμοί ανάπτυξης συμφύσεων

Το περιτόναιο αποτελείται από συνδετικό υμένα, η έσω επιφάνεια του οποίου (η προς την περιτοναϊκή κοιλότητα) επαλείφεται από μονόστιβο πλακώδες επιθήλιο (μεσοθήλιο). Ο μηχανισμός επούλωσής του διαφέρει από το μηχανισμό επούλωσης άλλων ιστών, όπως το δέρμα ή το ενδοθήλιο του γαστρεντερικού σωλήνα, όπου γίνεται με πολλαπλασιασμό επιθηλιακών κυττάρων από τα χείλη του τραύματος (Watson et al., 1999). Η επούλωση του περιτοναίου γίνεται με διαφοροποίηση των κυττάρων του υποκείμενου μεσεγχύματος και ενδεχομένως σε μικρότερο βαθμό από μετανάστευση επιθηλιακών κυττάρων από το ελεύθερο περιτοναϊκό υγρό, ενώ ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων της περιφέρειας του τραύματος συμμετέχει ελάχιστα στη διαδικασία της επούλωσης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα τραύματα του περιτοναίου να επούλώνονται στον ίδιο χρόνο ανεξάρτητα από το μέγεθός τους, σε αντίθεση με τραύματα άλλων ιστών όπως του δέρματος, όπου ο χρόνος επούλωσης είναι ανάλογος του μεγέθους του τραύματος (di Zerega, 1997).

Ο μηχανισμός της ανάπτυξης συμφύσεων αποτελεί μια παραλλαγή του φυσιολογικού μηχανισμού επούλωσης (Pados and Devroey, 1992). Για την ανάπτυξη συμφύσεων είναι πάντοτε απαραίτητη η ύπαρξη βλάβης του περιτοναίου προκαλούμενη από διάφορα αίτια, όπως χειρουργικό τραύμα, βακτηριακή λοίμωξη, ερεθισμό ή αλλεργική αντίδραση από ξένα σώματα και ερεθιστικά υγρά, υπερθέρμανση ή αποξήρανση των ιστών (Liakakos et al., 2001).

Η πορεία της επούλωσης του περιτοναίου και του σχηματισμού συμφύσεων κατά τις πρώτες 3 ημέρες είναι κοινή. Σαν απάντηση στη βλάβη απελευθερώνονται τοπικά διάφορες κυτοκίνες και ενεργοποιείται η τοπική φλεγμονώδης αντίδραση. Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες και κύρια η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α

(TNF-α), ελκύουν και ενεργοποιούν τα μακροφάγα για τη σύνθεση αγγειοκινητικού παράγοντα, ο οποίος με τη συνεργική δράση της ισταμίνης και κινινών που απελευθερώνονται τοπικά, αυξάνει τη διαπερατότητα των αγγείων και προκαλεί την έξοδο φλεγμονώδους εξιδρώματος πλούσιου σε ινωδογόνο (Badia et al., 1996).

Τα αιμοπετάλια αποτελούν βασικό συστατικό του φλεγμονώδους εξιδρώματος και έχουν την ικανότητα να προκαλούν την προσκόλλησή του στις τραυματικές περιοχές. Κατά την αποδόμησή τους απελευθερώνουν TGF-α, επινεφρίνη και σεροτονίνη, ενώ συμβάλλουν στην παραγωγή προσταγλανδινών και λευκοτριενίων. Οι κυτοκίνες κατευθύνουν τη μετανάστευση κυττάρων στην περιοχή του τραύματος ενώ τα αιμοπετάλια συντελούν στην πήξη του εξιδρώματος και στην έναρξη της διαδικασίας της πήξης (Boland and Weigel, 2006).

Με την ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού, η προθρομβίνη μετατρέπεται σε θρομβίνη, η οποία μετατρέπει το ινωδογόνο σε μονομερή ινικής, τα οποία ενεργοποιούνται και πολυμερίζονται. Τα διαλυτά πολυμερή μετατρέπονται σε αδιάλυτα από την επίδραση παραγόντων του πηκτικού μηχανισμού, όπως ο XIIIa και εναποτίθενται στην τραυματική επιφάνεια (Binda et al., 2003). Η οργάνωση του εξιδρώματος γίνεται σε περίπου 3 ώρες και οδηγεί στο σχηματισμό ενός ινώδους υποστρώματος που δημιουργεί συνδέσεις μεταξύ των τραυματικών επιφανειών. Στην εναπόθεση ινικής στις τραυματικές επιφάνειες συμβάλλει και η τυχόν παρουσία αίματος ή μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Οι περισσότερες από τις εναποθέσεις αυτές της ινικής θα απορροφηθούν στη συνέχεια μέσω της διαδικασίας της ινωδολύσης. Αυτές που θα παραμείνουν θα αποτελέσουν τη βάση για το σχηματισμό των συμφύσεων (Pados and Devroey, 1992).

Παράλληλα εισέρχονται στο εξίδρωμα πολυμορφοπύρηνα, μακροφάγα, ινοβλάστες και μεσοθηλιακά κύτταρα. Τα μακροφάγα αυξάνουν σε αριθμό, τροποποιούν τη λειτουργία τους και εκκρίνουν ποικιλία παραγόντων, που έλκουν τα μεσοθηλιακά κύτταρα στην τραυματική επιφάνεια. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα σχηματίζουν νησίδες και στη συνέχεια πολλαπλασιάζονται για να καλύψουν όλη την τραυματική επιφάνεια. Τα κύτταρα αυτά εκκρίνουν μια ποικιλία παραγόντων όπως κυκλοξυγενάση, λιποξυγενάση, ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA), αναστολέα της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου, κολ-

λαγενάση, ελαστάση, IL-1 και IL-6, TNF-α, TGFα και TGFβ, λευκοτριένια B4, προσταγλανδίνη E2 κ.ά. Οι παράγοντες αυτοί ρυθμίζουν τη διαδικασία της επούλωσης του περιτοναίου και του σχηματισμού συμφύσεων (Drollette and Badawy, 1992; Rodgers and di Zerega, 1993; Binda et al., 2003).

Το ινώδες εξίδρωμα και η εναπόθεση ινικής αποτελούν απαραίτητα βήματα της διαδικασίας επούλωσης και η πλήρης απομάκρυνση της ινικής είναι προϋπόθεση για τη φυσιολογική επούλωση. Η απορρόφηση της ινικής ρυθμίζεται από το ινωδολυτικό σύστημα. Το ανενεργό ένζυμο πλασμινογόνο μετατρέπεται σε πλασμίνη από τους ιστικούς ενεργοποιητές του πλασμινογόνου (tPA) που εντοπίζονται στο μεσοθήλιο και στα υπομεσοθηλιακά αγγεία ή και από τον τύπου ουροκινάσης ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (uPA) (Binda et al., 2003).

Το φυσιολογικό περιτόναιο παρουσιάζει έντονη ινωδολυτική δραστηριότητα για την πρόληψη της ανάπτυξης συμφύσεων μεταξύ των επιφανειών των διαφόρων ιστών. Κατά τη διαδικασία της φλεγμονής, οι IL-1 και IL-6 διεγείρουν τα επιθηλιακά και φλεγμονώδη κύτταρα να παράγουν και να απελευθερώσουν αναστολέα της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου-1 (PAI-1) και 2 (PAI-2) με αποτέλεσμα τον περιορισμό της ινωδολυτικής δραστηριότητας (Buckman et al., 1976). Σε ασθενείς με εκτεταμένες συμφύσεις διαπιστώνεται αυξημένη έκφραση του PAI-1 στο περιτόναιο (Sutton, 2005). Επιπλέον, η τοπική ισχαιμία, η ιστική υποξία και η απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου, που ακολουθεί την επαναιμάτωση περιοχών με ισχαιμία, συχνά επακόλουθα των χειρουργικών επεμβάσεων, καταστέλλουν την ινωδολύση (Raftery, 1981; di Zerega, 1997).

Στις εναποθέσεις της ινικής που δεν θα απορροφηθούν με τη διαδικασία της ινωδολύσης, θα ακολουθήσει η είσοδος ινοβλαστών και άλλων κυττάρων, η ανάπτυξη αγγείωσης και η παραγωγή ινών κολλαγόνου, με αποτέλεσμα την οργάνωσή τους και το σχηματισμό συμφύσεων (di Zerega, 1997).

Η ινωδολυτική δραστηριότητα φυσιολογικά αρχίζει την 3η ημέρα από το τραύμα και φτάνει στο μέγιστο την 8η ημέρα. Η επανεπιθηλιοποίηση του τραύματος του περιτοναίου αρχίζει 2 έως 3 ημέρες μετά τον τραυματισμό του.

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα εμφανίζονται στο τραύμα περίπου τη δεύτερη ημέρα σχηματίζο-

ντας νησίδες και πολλαπλασιάζονται για να καλύψουν την τραυματισμένη περιοχή. Η διαδικασία της επιθηλιοποίησης διαρκεί περίπου 5-8 ημέρες, οδηγώντας στο σχηματισμό μιας μονοκυτταρικής σιβάδας που καλύπτει τελείως το τραύμα του περιτοναίου. Ο αριθμός και η θέση των συμφύσεων θα καθοριστούν στο διάστημα αυτό, ενώ η σοβαρότητα και το μέγεθός τους μπορεί να μεταβάλλονται με την πάροδο του χρόνου (Pados and Devroey, 1992).

Από μελέτες σε ανθρώπινους ινοβλάστες από φυσιολογικό περιτόναιο και από συμφύσεις διαπιστώθηκαν φαινοτυπικές διαφορές καθώς και διαφορές στην συγκέντρωση διαφόρων παραγόντων όπως η IL-6, ο TNFα, ο TGFβ, η μυελούπεροξειδάση και η συνθετάση του οξειδίου του αζώτου, σε συνθήκες υποξίας. Επιπλέον, οι ινοβλάστες των συμφύσεων εμφανίζουν μια μειωμένη αναλογία tPA/PAI-1 και μειωμένο ρυθμό απόπτωσης σε σύγκριση με τους ινοβλάστες του φυσιολογικού περιτοναίου. Οι διαφορές αυτές πιθανόν να ερμηνεύουν την αυξημένη συχνότητα επανασηματισμού των συμφύσεων που παρατηρείται μετά από λύση τους (Saed et al., 2001; Saed and Diamond, 2006).

Παράγοντες που τροποποιούν τη λειτουργία των λευκοκυττάρων και των ινοβλαστών, όπως η κατάσταση θρέψης του αρρώστου και παθήσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η συνύπαρξη φλεγμονής, επιδρούν στην ανάπτυξη συμφύσεων (Montz et al., 1986; Rizk et al., 2006).

Πρόληψη σχηματισμού συμφύσεων

Στην προσπάθεια αναζήτησης μεθόδων για την πρόληψη των συμφύσεων, έχει χρησιμοποιηθεί ποικιλία χειρουργικών τεχνικών και παραγόντων που μπορούν θεωρητικά να τροποποιήσουν τη διαδικασία της φλεγμονής και την ανάπτυξη των συμφύσεων.

Οι χειρουργικές τεχνικές εστιάζονται στη μείωση του χειρουργικού τραύματος και στην αποφυγή της εισόδου ξένων σωμάτων στην περιτοναϊκή κοιλότητα (**Πίνακας 1**).

Οι αντισυμφυτικοί παράγοντες μπορούν γενικά να διακριθούν σε φάρμακα που χορηγούνται συστηματικά ή ενδοπεριτοναϊκά και σε φραγμούς (υγρούς, σταθερούς και gel).

Οι φαρμακευτικοί παράγοντες (**Πίνακας 2**) στοχεύουν στην τροποποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης (περιορισμός εναπόθεσης ινικής),

Πίνακας 1: Χειρουργικές τεχνικές για την πρόληψη των συμφύσεων (Trew and Lower, 2004; Sutton, 2005; Trew, 2006)

- Ελαχιστοποίηση χειρουργικού τραύματος
- Αποφυγή άσκοπων χειρισμών σε ιστούς
- Αποφυγή συρραφής περιτοναίου ή χρήση λεπτών μη αντιδραστικών ραμμάτων
- Επιμελής αιμόσταση και αποφυγή πρόκλησης τοπικής ισχαιμίας
- Αποφυγή αποξήρανσης ή υπερθέρμανσης των ιστών
- Αποφυγή παραμονής ξένων σωμάτων (ταλκ από γάντια, ίνες από γάζες)
- Επιμελής απομάκρυνση εναποθέσεων αίματος
- Πρόληψη ανάπτυξης φλεγμονής

στην ενίσχυση της απομάκρυνσης της ινικής που εναποτίθεται και στην παρεμπόδιση της ινοβλαστικής δραστηριότητας.

Οι φραγμοί (Πίνακας 3) έχουν σαν στόχο να διαχωρίσουν τις τραυματικές επιφάνειες για όσο διάστημα διαρκεί η διαδικασία της επούλωσης, ώστε να αποτρέψουν την μεταξύ τους ανάπτυξη συμφύσεων (Risberg, 1997; Sutton, 2005).

Λαπαροσκόπηση και συμφύσεις

Η εισαγωγή της επεμβατικής λαπαροσκόπησης στη γενική χειρουργική και στη γυναικολογία συνοδεύτηκε από την προσδοκία της μείωσης του σχηματισμού συμφύσεων. Για το λόγο αυτό έχει πραγματοποιηθεί πλήθος πειραματικών και κλινικών μελετών, που δείχνουν ότι η λαπαροσκόπηση μειώνει το σχηματισμό συμφύσεων και την έκταση των συμφύσεων, αλλά δεν τις εξαλείφει (Lundorff et al, 1991; Schäfer et al., 1998; Sutton, 2005).

Η μείωση του σχηματισμού ερμηνεύεται από τον περιορισμό του χειρουργικού τραύματος, που αποτελεί τη γενεσιουργό αιτία για το σχηματισμό των συμφύσεων, τη μείωση των χειρισμών στους ιστούς, την αποφυγή της εισόδου ξένων σωμάτων στην περιτοναϊκή κοιλότητα (ταλκ, ίνες από γάζες κ.λπ.) και την αποφυγή της αποξήρανσης των ενδοκοιλιακών οργάνων (Pados and Devroey, 1992). Το πνευμοπεριτόναιο μέσω της αυξημένης πίεσης διευκολύνει την αιμόσταση, περιορίζοντας τη χρήση της διαθερμίας και της δημιουργίας περιοχών με ισχαιμία. Επιπλέον, η λαπαροσκόπηση συνδυάζεται με μικρότερη συχνότητα μετεγχειρητικής φλεγμονής (The Practice Committee of the ASRM, 2006).

Οι λαπαροσκοπικές επεμβάσεις επηρεάζουν σε μικρότερο βαθμό σε σύγκριση με τις λαπαροτομίες την κινητικότητα του λεπτού εντέρου. Ενδεχομένως αυτή η πρόωμη έναρξη του εντερικού περισταλτισμού να οδηγεί στην απόσπαση των αρχικών συνδέσεων ινικής μεταξύ των τραυματικών επιφανειών και να συντελεί στη μείωση του σχηματισμού των συμφύσεων (Menzies and Ellis, 1991).

Η άποψη ότι η λαπαροσκόπηση μειώνει το χειρουργικό στρες και τη συστηματική ανοσολογική ανταπόκριση δεν είναι πλήρως αποδεκτή. Μελέτες που αφορούσαν τα επίπεδα των κατεχολαμινών, των λευκών αιμοσφαιρίων και των κυτοκινών στο πλάσμα μετά από λαπαροσκόπηση και λαπαροτομία είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα (Schäfer et al., 1998). Εντούτοις, φαίνεται ότι η τοπική παραγωγή κυτοκινών είναι μειωμένη κατά τη λαπαροσκόπηση και είναι γνωστό ότι τα επίπεδα των κυτοκινών και κύρια της IL-6, και του TNF-α παίζουν βασικό ρόλο στο σχηματισμό των συμφύσεων (Buyalos et al., 1992; Kaidi et al., 1995).

Η ευνοϊκή επίδραση της λαπαροσκόπησης στη μείωση του σχηματισμού των συμφύσεων φαίνεται να μετριάζεται από την δημιουργία πνευμοπεριτόναιου με CO₂ (Binda et al., 2003). Λόγω της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης προκαλείται μείωση της φλεβικής επιστροφής στη σπλαχνική κυκλοφορία. Η φλεβική στάση προκαλεί μείωση της ιστικής οξυγόνωσης, αναερόβιο κυτταρικό μεταβολισμό, οξειδωση και παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Από μελέτες που συνέκριναν το οξειδωτικό στρες μεταξύ λαπαροτομίας και λαπαροσκόπησης άλλες δεν έδειξαν καμιά διαφορά, ενώ άλλες έδειξαν ότι το πνευμοπεριτόναιο αυξάνει το οξειδωτικό στρες.

Πίνακας 2. Φαρμακευτικοί παράγοντες για την πρόληψη των συμφύσεων (Diamond and DeCherney, 1987; Watson et al., 1999; Liakakos et al., 2001)

Ινωδολυτικοί παράγοντες

Ινωδολυσίνη
 Παπαΐνη
 Στρεπτοκινάση, στρεπτοδορνάση
 Ουροκινάση
 Υαλουρονιδάση
 Χυμοθρυψίνη, Θρυψίνη, Πεψίνη
 Ελαστάση
 rtPA

Αντιπηκτικά

Ηπαρίνη
 Δικουμαρόλη
 Citrates
 Oxalates

Αντιφλεγμονώδη

Κορτικοστεροειδή
 Αντιισταμινικά
 ΜΣΑΦ

Αντιβιοτικά

Τετρακυκλίνες
 Κεφαλοσπορίνες

Άλλα φάρμακα

Προγεστερόνη
 Οιστρογόνα
 GnRH ανάλογα
 Κυτταροστατικά
 Στατίνες
 Μελατονίνη

Η κλινική σημασία των ελεύθερων ριζών οξυγόνου παραμένει αδιευκρίνιστη, αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι σχετίζονται με αύξηση του σχηματισμού των συμφύσεων (Bentes de Souza et al., 2003). Άλλες μεταβολές που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια του πνευμοπεριτόναιου με CO₂ περιλαμβάνουν ξήρανση των ιστών και υποθερμία καθώς και μεταβολές στο περιτοναϊκό υγρό και στη μορφολογία των μεσοθηλιακών κυττάρων. Πειραματικές μελέτες δείχνουν αύξηση των συμφύσεων σχετιζόμενη με τη διάρκεια του

πνευμοπεριτόναιου και την πίεση. Η χρησιμοποίηση συσκευών CO₂ για τη δημιουργία πνευμοπεριτοναίου, οι οποίες έχουν τη δυνατότητα ρύθμισης της θερμοκρασίας του χορηγούμενου CO₂ θεωρείται ότι συνοδεύονται από καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τη δημιουργία συμφύσεων (Binda et al., 2003).

Φαρμακευτικοί παράγοντες

Εχει χρησιμοποιηθεί ποικιλία φαρμακευτικών ουσιών σε πειραματικές και κλινικές μελέτες (Πίνακας 2) για την πρόληψη του σχηματισμού μετεγχειρητικών συμφύσεων, χωρίς καμιά να αποδειχθεί αποτελεσματική για εφαρμογή στον άνθρωπο (Watson et al., 1999).

Η αποτυχία οφείλεται στο γεγονός ότι η χρήση φαρμακευτικών παραγόντων στην πρόληψη των συμφύσεων παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς.

Η ισχαιμία αποτελεί βασικό παράγοντα για την ανάπτυξη συμφύσεων και παράλληλα ελαττώνει τη δραστηριότητα των φαρμάκων που χορηγούνται συστηματικά.

Η ταχεία απορρόφηση από το περιτόναιο περιορίζει το χρόνο ημίσειας ζωής και τη δραστηριότητα πολλών παραγόντων που χορηγούνται ενδοπεριτοναϊκά.

Οι αντισυμφυτικοί παράγοντες θα πρέπει να μην επηρεάζουν τη διαδικασία της επούλωσης του χειρουργικού τραύματος, η οποία όμως έχει κοινά στάδια με τη διαδικασία του σχηματισμού των συμφύσεων (εξίδρωμα, πήξη, εναπόθεση ινικής, ινοβλαστική δραστηριότητα, πολλαπλασιασμός) (Risberg, 1997; Trew, 2006).

α) Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Εχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως σε πειραματικές και κλινικές μελέτες διάφορα ΜΣΑΦ, τα οποία μεταβάλλουν τη φλεγμονώδη αντίδραση παρεμβαίνοντας στο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος και τροποποιώντας τη δράση της κυκλοξυγενάσης. Με τη δράση τους αυτή μειώνουν τη διαπερατότητα των τριχοειδών, τη συσσώρευση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων και τροποποιούν τη λειτουργία των μακροφάγων. Τα ΜΣΑΦ χορηγούμενα συστηματικά ή ενδοπεριτοναϊκά, παρότι φαίνεται να επηρεάζουν τη διαδικασία ανάπτυξης συμφύσεων σε πειραματικά μοντέλα, στην κλινική πράξη η αποτελεσματικότητά τους περιορίζεται από την ανεπαρκή συ-

Πίνακας 3. Αντισυμφυτικοί μέθοδοι φραγμού (Diamond and DeCherney, 1987; Diamond et al., 2003; The Practice Committee of the ASRM, 2006; Trew 2006)

Υγροί φραγμοί

Διάφορα έλαια
Υγρή παραφίνη
Αμνιακό υγρό
Κρυσταλλοειδή διαλύματα
Δεξτράνη
Ικοδεξτρίνη

Στερεοί φραγμοί (μεμβράνες, gel)

α. Ενδογενείς ιστοί
Κρημονί επίπλοοι
Κρημονί περιτοναίου
Τοίχωμα ουροδόχου κύστης
Αμνιακές μεμβράνες
β. Εξωγενή υλικά
Σιλικόνη
Βαζελίνη
Ζελατίνη
Μεταλλικά ελάσματα
Ελαστικά και μεταξωτά φύλλα
Διογκωμένη πολυτετραφλουροαιθυλένη
Οξειδωμένη αναγεννημένη κυτταρίνη
Υαλουρονικό οξύ
Καρβοξυμεθυλσελουλόζη
Πολυαιθυλενική γλυκόλη
Πολυλακτίδη
Ινική
N,O-καρβοξυμεθυλκίτοζάνη

γκέντρωσή τους στην περιοχή του χειρουργικού τραύματος ή τη γρήγορη απομάκρυνσή τους από την περιτοναϊκή κοιλότητα (Luciano et al., 1985; Liakakos et al., 2001).

β) Γλυκοκορτικοειδή και αντιισταμινικά

Τα γλυκοκορτικοειδή τροποποιούν τη φλεγμονώδη αντίδραση μειώνοντας τη διαβατότητα των αγγείων και την απελευθέρωση κυτοκινών και χημειοτακτικών παραγόντων. Τα αντιισταμινικά επιδρούν στον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και αναστέλλουν την έκκριση της ισταμίνης (Liakakos et al., 2001). Τα γλυκοκορτικοειδή χρησιμοποιήθηκαν μόνα τους και σε συνδυασμό με αντιιστα-

μινικά σε συστηματική ή ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση με έγχυση με μεικτά αποτελέσματα σε διάφορα πειραματικά μοντέλα. Σε μελέτες στον άνθρωπο δεν διαπιστώθηκε σημαντικό όφελος από τη χρήση τους και επιπλέον η χορήγησή τους δεν είναι ασφαλής καθώς συνοδεύεται από επιπλοκές όπως ανοσοκαταστολή και καθυστερημένη επούλωση του χειρουργικού τραύματος (Granat et al., 1983; Harris and Daniell, 1983; Risberg, 1997). Η χορήγηση προμεθαζίνης συστηματικά δεν αποδείχθηκε αποτελεσματική στη μείωση του σχηματισμού των συμφύσεων (Watson et al., 1999).

γ) Προγεστερόνη - οιστρογόνα

Η προγεστερόνη χρησιμοποιήθηκε λόγω των αντιφλεγμονωδών και ανοσορυθμιστικών ιδιοτήτων της. Σε πειραματικά μοντέλα η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση προγεστερόνης οδήγησε σε μείωση του σχηματισμού συμφύσεων, όμως σε αντίστοιχες μελέτες στον άνθρωπο δε διαπιστώθηκε όφελος ή οδήγησε σε αύξηση του σχηματισμού συμφύσεων. Η χρήση οιστρογόνων σε πειραματικά μοντέλα συνοδεύτηκε από αύξηση του σχηματισμού συμφύσεων. Η χορήγηση GnRH αγωνιστών σε πειραματικά μοντέλα οδήγησε σε μείωση του σχηματισμού συμφύσεων. Δεν είναι γνωστό αν η μείωση του επιπέδου των οιστρογόνων επιδρά στην ανάπτυξη συμφύσεων στον άνθρωπό (Montanino et al., 1994; Liakakos et al., 2001).

δ) Αντιπηκτικά - ινωδολυτικά

Η χρήση αντιπηκτικών όπως η ηπαρίνη μπορεί να δράσει ανασταλτικά στο σχηματισμό συμφύσεων μέσω της καταστολής του πηκτικού μηχανισμού. Η πλύση της περιτοναϊκής κοιλότητας με διάλυμα ηπαρίνης στο τέλος της επέμβασης για την απομάκρυνση των θρόμβων αίματος δεν φαίνεται να πλεονεκτεί της πλύσης με φυσιολογικό ορό (Jansen, 1988; Liakakos et al., 2001). Η χορήγηση αντιπηκτικών ενδοπεριτοναϊκά σε δόσεις που οδηγούν σε μείωση του σχηματισμού συμφύσεων επιπλέκεται με αιμορραγία και καθυστερημένη επούλωση του τραύματος, ενώ η χρήση μικρότερων δόσεων για την αποφυγή των παρενεργειών δεν επηρεάζει το σχηματισμό συμφύσεων (Risberg, 1997). Τα ινωδολυτικά ένζυμα, όπως η στρεπτοκινάση, η ελαστάση και ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tPA) που παράγεται με τεχνικές ανασυνδυασμού του DNA (rtPA), θα μπορούσαν να συμβάλουν στη μείωση του σχηματι-

σμού συμφύσεων μέσω της ενίσχυσης της διαδικασίας της ινωδύλωσης και της αποδόμησης των εναποθέσεων της ινικής. Η συστηματική χορήγησή τους για την πρόληψη των συμφύσεων δεν φαίνεται ασφαλής, καθώς οι δόσεις που απαιτούνται είναι πολύ κοντά στις αντιπηκτικές δόσεις, αυξάνοντας τον κίνδυνο για καθυστερημένη επούλωση του τραύματος και πρόκληση αιμορραγίας, ενώ η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση είναι αναποτελεσματική λόγω της γρήγορης απορρόφησης και απομάκρυνσής τους από το περιτόναιο (Trew, 2006).

ε) Αντιβιοτικά

Η αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη για προφύλαξη από την ανάπτυξη μετεγχειρητικών λοιμώξεων, οι οποίες θα οδηγούσαν σε αυξημένο σχηματισμό συμφύσεων.

Η μετεγχειρητική έκπλυση της περιτοναϊκής κοιλότητας με διαλύματα αντιβιοτικών δεν διαπιστώθηκε να περιορίζει την ανάπτυξη συμφύσεων, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις συνδέεται με αύξηση του σχηματισμού τους (Rappaport et al., 1989).

Αντισυμφυτικοί φραγμοί

Οι αντισυμφυτικοί φραγμοί (Πίνακας 3) αποτελούν το πιο χρήσιμο βοήθημα στην πρόληψη των συμφύσεων. Η δράση τους συνίσταται στο διαχωρισμό των τραυματικών επιφανειών του περιτοναίου κατά το κρίσιμο διάστημα των 3-5 ημερών μετά από το χειρουργείο, οπότε και αναπτύσσονται οι συμφύσεις. Ο διαχωρισμός μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση στερεών φραγμών (μεμβράνη ή gel), που διαχωρίζουν τις τραυματικές επιφάνειες κατά τη διάρκεια της επούλωσής ή υγρών φραγμών (Risberg, 1997).

1) Στερεοί φραγμοί

Η αποτυχία των φαρμακευτικών μεθόδων στην πρόληψη των συμφύσεων οδήγησε στη στρατηγική των στερεών φραγμών, οι οποίοι τοποθετούνται πάνω σε μια τραυματική επιφάνεια ή μεταξύ δυο τραυματικών επιφανειών, με σκοπό να τις διαχωρίσουν και να επιτρέψουν την ανεξάρτητη επούλωσή τους, χωρίς την ανάπτυξη συμφύσεων.

Οι στερεοί φραγμοί παρουσιάζουν αρκετές τεχνικές δυσκολίες που αφορούν την προετοιμασία και τοποθέτησή τους, την ελλιπή προσαρμο-

στικότητα στη μορφή των οργάνων που πρέπει να καλύψουν, την ανάγκη για απόλυτη αιμόσταση και τη δυσκολία εφαρμογής με τις λαπαροσκοπικές τεχνικές (Liu et al., 2005).

Σημαντικό μειονέκτημα αποτελεί το γεγονός ότι η αποτελεσματικότητά τους περιορίζεται αποκλειστικά στο σημείο εφαρμογής τους, ενώ δεν επηρεάζεται ο σχηματισμός συμφύσεων σε άλλες θέσεις της περιτοναϊκής κοιλότητας. Επομένως, ο χειρουργός καλείται να προβλέψει τη θέση σχηματισμού των συμφύσεων, ενώ δεν αποκλείεται η ανάπτυξη συμφύσεων σε θέσεις έμμεσου τραυματισμού. Επιπλέον, η λαπαροτομία θεωρείται ότι προκαλεί μια γενικευμένη φλεγμονώδη αντίδραση στην περιτοναϊκή κοιλότητα, η οποία μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη συμφύσεων σε θέσεις μακριά από το χειρουργικό τραύμα (Becker and Stucchi, 2004).

α) Διογκωμένη πολυτετραφλουροαιθυλένη (Preclude®, Gore-Tex Surgical Membrane®; Johnson & Johnson, Arlington, TX). Είναι ένα αδρανές, μη απορροφήσιμο, συνθετικό υλικό που εμποδίζει τη μετανάστευση κυττάρων και τη δημιουργία συνδέσεων μεταξύ των ιστών.

Βρέθηκε να μειώνει την ανάπτυξη συμφύσεων μετά από ινομυωματεκτομή και να σχετίζεται με λιγότερες μετεγχειρητικές συμφύσεις σε σύγκριση με την αναγεννημένη κυτταρίνη (Interceed®) (The Surgical Membrane Study Group, 1992).

Μειονεκτήματα αποτελούν η δυσκολία στην τοποθέτησή του κατά τη λαπαροσκόπηση, το γεγονός ότι απαιτείται η στήριξή του με ράμματα καθώς και η ανάγκη για αφαίρεσή του σε δεύτερο χρόνο (Farquhar et al., 2000).

Εχει αποσυρθεί από την κυκλοφορία στις Η.Π.Α. μετά την ανάπτυξη απορροφήσιμων φραγμών, ενώ είχε χρησιμοποιηθεί ελάχιστα στην Ευρώπη (Trew, 2006).

β) Οξειδωμένη αναγεννημένη κυτταρίνη (Interceed®; Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ). Είναι η πρώτη απορροφήσιμη μεμβράνη που χρησιμοποιήθηκε στην κλινική πράξη το 1990. Περίπου 8 ώρες μετά την τοποθέτησή της μετατρέπεται σε παχύρρευστο gel. Διασπάται σε μονοσακχαρίτες και απορροφάται σε 2 εβδομάδες. Δεν απαιτεί στήριξη με ράμματα. Σε κλινικές μελέτες φαίνεται να μειώνει το σχηματισμό συμφύσεων χωρίς να επηρεάζει την επούλωση του τραύματος (Pados and Devroey, 1992, Larsson, 1996). Σε ασθενείς με σοβαρή ενδομητρίωση μειώνει την επίπτωση και τη σοβαρότητα των συμφύσεων, αλλά δεν τις

προλαμβάνει (Farquhar et al., 2000).

Θεωρείται δύσκολο στο χειρισμό, αν και έχουμε περιγράψει τεχνική για εύκολη τοποθέτηση του Interceed®, με κοινά λαπαροσκοπικά εργαλεία (Pados et al., 1992).

Μειονέκτημα αποτελεί το γεγονός ότι η δραστηρότητά του μειώνεται από την παρουσία αίματος. Αν η αιμόσταση δεν είναι ικανοποιητική ή παραμένει αίμα στην περιτοναϊκή κοιλότητα, η μεμβράνη διαποτίζεται επιτρέποντας τη δημιουργία ινώδους εξιδρώματος στην τραυματική επιφάνεια που καλύπτει και τελικά την ανάπτυξη συμφύσεων. Στην περίπτωση αυτή η μεμβράνη γίνεται μαύρη ή καφέ-μαύρη, πρέπει να αφαιρεθεί, να ακολουθήσει επιμελής αιμόσταση και πλύση της περιτοναϊκής κοιλότητας και να τοποθετηθεί νέα μεμβράνη. Η επίδρασή του στο σχηματισμό συμφύσεων αντικατοπτρίζεται από την αύξηση των ποσοστών επίτευξης κύησης. Έχει εγκριθεί για χρήση στις Η.Π.Α. από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA).

Ο συνδυασμός με ηπαρίνη επέφερε σημαντική μείωση του αριθμού των συμφύσεων σε πειραματικά μοντέλα, αλλά σε κλινικές μελέτες δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά (Reid et al., 1993).

γ) **Υαλουρονικό οξύ.** Είναι μια γλυκοζαμινογλυκάνη που περιέχεται στο εξωκυττάριο υλικό ιστών όπως ο συνδετικός, το δέρμα, ο εμβρυϊκός σκελετός και το αρθρικό υγρό (Lundorff, et al. 2001). Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι συνδυασμοί του για την πρόληψη των συμφύσεων.

i) Συνδυασμός υαλουρονικού οξέος και καρβοξυμεθυλσελουλόζης (Seprafilm®, Genzyme, Cambridge, Massachusetts, USA). Είναι απορροφήσιμη μεμβράνη που μετατρέπεται σε υδροφίλο gel μετά την τοποθέτηση. Το υαλουρονικό οξύ απορροφάται πλήρως σε 4 εβδομάδες, ενώ λιγότερο ξεκάθαρη είναι η αποδόμηση της καρβοξυμεθυλσελουλόζης. Δεν αδρανοποιείται από την παρουσία αίματος. Η προσαρμογή του στα πυελικά όργανα δεν είναι το ίδιο καλή σε σύγκριση με το Interceed® και χρησιμοποιείται κύρια για την πρόληψη των συμφύσεων μεταξύ του κοιλιακού τοιχώματος και του περιτοναίου ή του εντέρου με καλά αποτελέσματα σε πειραματικές και κλινικές μελέτες (Diamond, 1996; Beck, 1997). Η χρήση του στη λαπαροσκοπική χειρουργική είναι πολύ δύσκολη και απαιτείται συγκράτησή του με ράβματα στο σημείο που εφαρμόζεται. Μελέτες για την ασφάλειά του

στη χειρουργική του εντέρου δείχνουν ότι πρέπει να αποφεύγεται η χρήση του σε αναστομώσεις γιατί αυξάνονται οι περιπτώσεις διαφυγής (Beck et al., 2003). Επίσης αναφέρεται αυξημένη επίπτωση πνευμονικής εμβολής και ανάπτυξης ενδοκοιλιακού αποστήματος, χωρίς τα ευρήματα αυτά να είναι στατιστικά σημαντικά και αντιδράσεις τύπου ξένου σώματος στη θέση εφαρμογής του (Klingler et al., 1999; Liakakos, 2001). Σημαντικό μειονέκτημα αποτελεί και το κόστος του, καθώς απαιτούνται κατά μέσο όρο 4.5 συσκευασίες ανά ασθενή για την επίτευξη ικανοποιητικών αποτελεσμάτων στην πρόληψη της απόφραξης του λεπτού εντέρου. Έχει εγκριθεί για χρήση στις Η.Π.Α. από το FDA (Trew, 2006).

ii) Συνδυασμός υαλουρονικού οξέος και χλωριούχου σιδήρου (Intergel®, Gynecare, Sommerville, New Jersey, USA). Η αποτελεσματικότητά του είναι καλή και είναι εύκολο στη χρήση κατά τη λαπαροσκόπηση, προσφέροντας καλύτερη κάλυψη συγκριτικά με τους υπόλοιπους παράγοντες (Lundorff et al., 2001; Johns et al., 2001). Η χρήση του στη χειρουργική του παχέος εντέρου έδειξε να αυξάνει τις περιπτώσεις διαφυγής από την αναστόμωση και ανάπτυξης μετεγχειρητικής περιτονίτιδας (Tang et al., 2006). Αποσύρθηκε από την κλινική χρήση το 2003, λόγω επιπλοκών που περιλάμβαναν όψιμο μετεγχειρητικό πόνο και αντιδράσεις τύπου ξένου σώματος (Trew, 2006).

iii) Χαμηλού ιξώδους 0.04% υαλουρονικό οξύ (Sepracat®, Genzyme, Massachusetts, USA). Απορροφάται μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες. Εφαρμόζεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα στην αρχή της επέμβασης κύρια για να προστατέψει το περιτόναιο από έμμεσους τραυματισμούς κατά τη διάρκεια λαπαροτομιών, παρά για το μετεγχειρητικό τραυματισμό των χειρουργικών τομών. Από κλινικές και πειραματικές μελέτες φαίνεται ασφαλές και αποτελεσματικό στη μείωση των συμφύσεων σε θέσεις έμμεσου τραυματισμού (Burns et al., 1995; Diamond, 1998). Έχει εγκριθεί για χρήση από το FDA (The Practice Committee of the ASRM, 2006).

iv) Πολυμερισμένο υαλουρονικό οξύ (Hyalobarrier® Gel, Baxter, Bracknell, UK). Πρόκειται για παχύρρευστο gel που παραμένει στο σημείο της εφαρμογής και διαλύεται μετά από μερικές μέρες. Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. Φαίνεται ότι η εφαρμογή

του επιφέρει σημαντική μείωση του σχηματισμού συμφύσεων μετά από λαπαροσκοπική ινομυωματεκτομή και αντίστοιχη αύξηση των ποσοστών επίτευξης κύησης μετά από ινομυωματεκτομή σε υπογόνιμες ασθενείς σε σύγκριση με αυτή της εφαρμογής του Interceed® (Pellicano et al., 2003; Mais et al., 2006). Δεν είναι ευρέως διαθέσιμο για κλινική χρήση (Trew, 2006).

δ) Πολυλακτίδη. Χρησιμοποιείται ένα πολυμερές της πολυλακτίδης (70:30 poly[L-lactide-co-D,L-lactide]) (SurgiWrap™). Έχει μεγαλύτερο χρόνο απορρόφησης σε σύγκριση με τις υπόλοιπες μεμβράνες (περισσότερο από 6 μήνες). Απορροφάται τελείως, αρχικά μεταβολίζεται σε γαλακτικό οξύ και στη συνέχεια σε CO₂, το οποίο αποβάλλεται με την αναπνοή. Απαιτείται στήριξη με ράμματα για την αποφυγή της μετακίνησής του. Πειραματικές μελέτες δείχνουν ικανοποιητικά αποτελέσματα από την εφαρμογή του. Στον άνθρωπο πέρα από τις προκλινικές μελέτες δεν υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του (Zong et al., 2004; Avital et al., 2005).

ε) Πολυαιθυλενική γλυκόλη (SprayGel™, Confluent Surgical, Waltham, Massachusetts, USA). Αποτελείται από δυο διαλύματα πολυαιθυλενικής γλυκόλης, ενός διαφανούς και ενός χρωματισμένου με κυανό του μεθυλενίου για να διευκολύνει τον έλεγχο της τοποθέτησής του, η οποία γίνεται με τη βοήθεια αντλίας αέρα. Όταν ψεκάζονται μαζί τα δυο διαλύματα αντιδρούν και σχηματίζουν μια μπλε μεμβράνη, η οποία παραμένει στη θέση εφαρμογής για 5-7 ημέρες. Το προϊόν υδρολύεται και αποβάλλεται μέσω των νεφρών. Οι προκαταρκτικές μελέτες συνοδεύτηκαν από στατιστικά σημαντική μείωση της συχνότητας της σοβαρότητας και της έκτασης των συμφύσεων (Mettler et al., 2004).

Μειονεκτήματα αποτελούν η πολυπλοκότητα της χρήσης της συσκευής, ο χρόνος που απαιτείται για την κάλυψη των τραυματικών επιφανειών και το υψηλό κόστος. Σε εκτεταμένες επεμβάσεις στην πύελο, όπως π.χ. σε συμφυσιόλυση, μπορεί να απαιτηθούν από 2 μέχρι 5 συσκευασίες για την πλήρη κάλυψη των τραυματικών επιφανειών (Trew, 2006).

Εγκρίθηκε για κλινική χρήση στην Ευρώπη το 2001, ενώ δεν έχει εγκριθεί από το FDA για χρήση στις Η.Π.Α. (The Practice Committee of the ASRM, 2006).

στ) Καρβοξυσελουλόζη. Είναι υδρόφιλο παράγωγο της σελουλόζης. Ο μηχανισμός αποδόμη-

σής του δεν είναι πλήρως γνωστός.

Έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με το ναλουρονικό οξύ (Septrafilm®).

Ο συνδυασμός του με οξειδωμένη πολυαιθυλένη (Oxiplex®) αποτελεί ένα ελαστικό και κολλώδες gel που εγκρίθηκε πρόσφατα για χρήση στην Ευρώπη. Απορροφάται πριν από τις 6 εβδομάδες, ενώ σε περιπτώσεις όπου εφαρμόστηκαν πολλαπλά στρώματα ή υπάρχει εν τω βάθει ενδομητρίωση μπορεί να παραμείνει για μεγαλύτερο διάστημα. Είναι εύκολο στην εφαρμογή κατά τη λαπαροσκόπηση και η χρήση του δεν συνοδεύεται από μετεγχειρητικές επιπλοκές. Προσφέρει στατιστικά σημαντική μείωση σχηματισμού συμφύσεων των εξαρτημάτων, αλλά σε όχι όλες τις ομάδες ασθενών. Ασθενείς με σοβαρού βαθμού συμφύσεις και εν τω βάθει ενδομητρίωση δεν ωφελήθηκαν από την εφαρμογή του (Lundorff et al., 2005; Young et al., 2005).

ζ) Κόλλα ινικής (Tissucol®, Baxter International, Deerfield, IL). Είναι βιολογικό προϊόν που προέρχεται από ανθρώπινο αίμα. Κατά συνέπεια υπάρχει ο κίνδυνος μετάδοσης νοσημάτων από τη χρήση του. Με βάση το μηχανισμό σχηματισμού των συμφύσεων, θα αναμενόταν αύξηση των συμφύσεων με την εφαρμογή της κόλλας ινικής. Φαίνεται όμως ότι η εφαρμογή της στις τραυματικές επιφάνειες εμποδίζει την περαιτέρω έξοδο ινικής και τη δημιουργία συνδέσεων μεταξύ των τραυματικών επιφανειών. Τα κλινικά δεδομένα από τη χρήση της είναι περιορισμένα. Φαίνεται να μειώνει την ανάπτυξη συμφύσεων μετά από επεμβάσεις στις ωοθήκες και στις σάλπιγγες. Δεν έχει εγκριθεί από το FDA για χρήση στις Η.Π.Α. (Hellebrekers et al., 2000; The Practice Committee of the ASRM, 2006).

η) Ν,Ο-καρβοξυμεθυλκίτοζάνη (N,O-carboxymethylchitosan) (Adhes-X™). Η μοριακή του δομή έχει ομοιότητες με αυτή του ναλουρονικού οξέος και της καρβοξυμεθυλσελουλόζης. Πρόκειται για gel, που βρίσκεται στο στάδιο των κλινικών δοκιμών. Από μελέτες σε διάφορα πειραματόζωα και από τις προκλινικές μελέτες στον άνθρωπο φαίνεται να είναι ασφαλές στη χρήση και αποτελεσματικό στη μείωση των συμφύσεων (Diamond et al., 2003).

2) Υγροί φραγμοί

Αποτελούν τον ιδεατό φραγμό για την πρόληψη των συμφύσεων. Ο μηχανισμός δράσης τους βασίζεται στην επίπλευση των ενδοκοιλιακών δο-

μών στο υγρό που εγχύεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα στο τέλος της επέμβασης. Η επίπλευση αποτρέπει την παράθεση των τραυματισμένων περιοχών του περιτοναίου και ενδεχομένως η κυκλοφορία του υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα να συντελεί στην απομάκρυνση των εναποθέσεων ινικής από τις τραυματικές επιφάνειες, συμβάλλοντας στην πρόληψη των συμφύσεων τόσο στην περιοχή του χειρουργικού τραύματος όσο και σε οποιαδήποτε άλλη θέση στην πύελο (Boland and Weigel, 2006).

Η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση υγρών συνδέεται με πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν εκροή υγρού από τις χειρουργικές τομές, αίσθημα βάρους και ξένου σώματος, οίδημα του αιδοίου και επιπλοκές λόγω υπερφόρτωσης με υγρά. Η έγχυση μεγάλης ποσότητας υγρού μπορεί να ελαττώσει την ικανότητα του περιτοναίου για αντιμετώπιση λοιμώξεων (Sutton, et al., 2005; Pados, et al., 2005).

α) Κρυσταλλοειδή διαλύματα (Ringer's Lactate, NaCl 9%). Τα κρυσταλλοειδή διαλύματα απορροφώνται από την περιτοναϊκή κοιλότητα με ρυθμό 30-50 ml/ώρα, με αποτέλεσμα 24 ώρες μετά το χειρουργείο να παραμένει ελάχιστη ή και καθόλου ποσότητα από το διάλυμα μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα (Trew, 2006). Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι δεν έχουν επίδραση στο σχηματισμό συμφύσεων και δεν έχουν εγκριθεί για χρήση ως αντισυμφυτικοί παράγοντες (Brown et al., 2007). Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός κρυσταλλοειδών με ηπαρίνη, κορτικοστεροειδή, αντισταμινικά και άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες, σε τυχαιοποιημένες μελέτες χωρίς οφέλη όσον αφορά τη μείωση του σχηματισμού συμφύσεων ή τη βελτίωση των ποσοστών επίτευξης κύησης (Johns, 2001).

β) Δεξτράνη. Έχει χρησιμοποιηθεί διάλυμα 32% δεξτράνης 70 (Hyskon®, Pharmacia, Piscataway, New Jersey, USA), ένα 1-6 πολυμερές της δεξτρόζης. Από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες δεν αποδείχθηκε αποτελεσματικό στη μείωση των συμφύσεων (Johns, 2001). Η χρήση του συνοδεύεται από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν υπερφόρτωση με υγρά, διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, εμφάνιση αναφυλακτικών αντιδράσεων και σπάνια διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (Ricaurte and Hilgers, 1989). Δεν έχει εγκριθεί από το FDA για χρήση σαν αντισυμφυτικός παράγοντας (Sutton, 2005).

γ) Διάλυμα ναλουρονικού οξέος και καρβοξυσελουλόξης (HAL-C®). Μελετήθηκε μετά την ολοκλήρωση των κλινικών μελετών του Seprafilm®, χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα (Johns, 2001).

δ) Ικοδεξτρίνη 4% (Adept®, Shire Pharmaceuticals, Basingstoke, Hampshire, UK).

Είναι πολυμερές της 1-4 δεξτρίνης. Χρησιμοποιήθηκε αρχικά διάλυμα ικοδεξτρίνης 7.5% για περιτοναϊκή κάθαρση και είναι γνωστή η ασφάλειά του για ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση. Είναι διαφανές ισωσμωτικό διάλυμα, που δεν προδιαθέτει στην ανάπτυξη λοιμώξεων. Απορροφάται αργά μέσω του λεμφικού συστήματος και μεταβολίζεται γρήγορα στη συστηματική κυκλοφορία σε μονοσακχαρίτες, από το ένζυμο αμυλάση. Δρα ως κολλοειδής ωσμωτικός παράγοντας επιτρέποντας την παραμονή του υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα για τουλάχιστον 3-4 ημέρες, επιτρέποντας το διαχωρισμό των ενδοκοιλιακών οργάνων κατά το κρίσιμο διάστημα του σχηματισμού των συμφύσεων (Losie et al., 2001). Τα αποτελέσματα προκλινικών μελετών δείχνουν σημαντική μείωση του σχηματισμού συμφύσεων μετά από έκπλυση της περιτοναϊκής κοιλότητας και έγχυση ικοδεξτρίνης 4% (Verco et al., 2000).

Κλινικές μελέτες επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του. Στις Η.Π.Α. πραγματοποιήθηκε η μεγαλύτερη και πρώτη διπλή-τυφλή μελέτη που αφορά αντισυμφυτικό παράγοντα (PAMELA). Η μελέτη επιβεβαίωσε την ασφάλεια της ικοδεξτρίνης 4% και δείχνει στατιστικά σημαντική μείωση του σχηματισμού συμφύσεων. Η αποτελεσματικότητα δεν περιορίζεται στην περιοχή του τραύματος, αλλά σε όλη την περιτοναϊκή κοιλότητα. Η πλήρης μελέτη αναμένεται, όπως και τα αποτελέσματα της Ευρωπαϊκής διπλής-τυφλής πολυκεντρικής μελέτης (GENEVA) που εστιάζεται στην αποτελεσματικότητα της ικοδεξτρίνης 4% στη δημιουργία συμφύσεων. Είναι ο πρώτος αντισυμφυτικός παράγοντας που έλαβε πριν από μερικούς μήνες έγκριση από το FDA για χρήση σε λαπαροσκοπικές επεμβάσεις (Sutton, 2005; Trew, 2006; Brown et al., 2007).

Παράλληλα με τις κλινικές μελέτες έχει δημιουργηθεί η Ευρωπαϊκή βάση δεδομένων ασθενών (ARIEL), που επιτρέπει την καταγραφή της εμπειρίας από τη χρήση και την ασφάλεια της ικοδεξτρίνης 4% σε ανοιχτές και λαπαροσκοπικές γυναικολογικές επεμβάσεις και επεμ-

βάσεις γενικής χειρουργικής. Περιλαμβάνονται καταγραφές από 376 νοσοκομεία και έχουν συγκεντρωθεί δεδομένα από 4620 ασθενείς (2882 υποβλήθηκαν σε γυναικολογικές επεμβάσεις και 1738 σε επεμβάσεις γενικής χειρουργικής), που δείχνουν ότι η ικοδεξτρίνη 4% είναι αποδεκτή από τους χειρουργούς και καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Είναι εύχρηστη κατά τη λαπαροτομία και τη λαπαροσκοπική χειρουργική και όσον αφορά την ασφάλειά της, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην επούλωση του χειρουργικού τραύματος και των αναστομών στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ικοδεξτρίνη 4% σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου (Sutton et al., 2005; Menzies et al., 2006).

Συζήτηση

Οι μετεγχειρητικές ενδοκοιλιακές συμφύσεις αποτελούν ένα τεράστιο πρόβλημα στη σύγχρονη γυναικολογική πρακτική. Ευθύνονται για σημαντικό αριθμό περιπτώσεων υπογονιμότητας, για υποβάθμιση της ποιότητας ζωής ως συνέπεια του χρόνιου πυελικού πόνου, για αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας (εντερική απόφραξη, επανεπεμβάσεις, αυξημένες διεγχειρητικές επιπλοκές) και για σημαντικό κοινωνικό-οικονομικό κόστος (Lower et al., 2004).

Βασική αρχή για την πρόληψη των μετεγχειρητικών συμφύσεων αποτελεί η εφαρμογή καλής χειρουργικής τεχνικής, η οποία συμβάλλει στη μείωση της έκτασης και της σοβαρότητας των συμφύσεων αλλά δεν προλαμβάνει το σχηματισμό τους.

Η υψηλή συχνότητα ανάπτυξης συμφύσεων μετά από χειρουργικές επεμβάσεις και η αναποτελεσματικότητα της υπάρχουσας θεραπείας (συμφυσιόλυση), καθιστούν απαραίτητη την εισαγωγή στην καθημερινή κλινική πράξη, και ιδιαίτερα σε επεμβάσεις υψηλού ρίσκου για την ανάπτυξη συμφύσεων, βοηθημάτων που έχουν αποδειχθεί ασφαλή και αποτελεσματικά για την πρόληψη του σχηματισμού των συμφύσεων (Sutton, 2005). Οι διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες που μπορούν θεωρητικά να επηρεάσουν τη διαδικασία σχηματισμού των συμφύσεων αποδείχθηκαν αναποτελεσματικοί στην κλινική πράξη. Οι αντισυμφυτικοί φραγμοί (στερεοί, υγροί, gel) αποτελούν σήμερα τα κύρια βοηθήματα για την πρόληψη των συμφύσεων. Οι υγροί φραγμοί φαίνεται να πλεονεκτούν έναντι των στερεών. Η δράση τους δεν περιορίζεται στις θέσεις εφαρ-

μογής και δεν απαιτείται από το χειρουργό να προβλέψει τις θέσεις στις οποίες θα αναπτυχθούν συμφύσεις. Επιπλέον, δεν παρουσιάζουν τεχνικές δυσκολίες κατά την εφαρμογή τους, τόσο σε ανοιχτές όσο και σε λαπαροσκοπικές επεμβάσεις (Boland and Weigel, 2006).

Ορισμένοι από τους αντισυμφυτικούς φραγμούς έχουν βρεθεί σε κλινικές μελέτες αποτελεσματικοί στη μείωση του σχηματισμού και της βαρύτητας των συμφύσεων, αλλά κανένας δεν φαίνεται να εξαλείφει το σχηματισμό τους. Η περαιτέρω κατανόηση της παθοφυσιολογίας του περιτοναίου και των γεγονότων που συμβαίνουν σε βιοχημικό και κυτταρικό επίπεδο θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων τεχνικών για την πρόληψη των συμφύσεων (Trew, 2006).

Πειραματικές μελέτες προσδιορισμού διαφόρων πρωτεϊνών στο περιτοναϊκό υγρό και στο πλάσμα δεν έχουν δείξει σαφή συσχέτιση μεταξύ κάποιας πρωτεΐνης και της ανάπτυξης ή της βαρύτητας των συμφύσεων. Η ανεύρεση ενός τέτοιου δείκτη θα μπορούσε να συμβάλει στην πρόγνωση του σχηματισμού συμφύσεων, αλλά και στην μη επεμβατική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των χρησιμοποιούμενων αντισυμφυτικών παραγόντων (Boland and Weigel, 2006).

Φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-6 και ο TNF-α φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία των συμφύσεων. Η ανάπτυξη αντισωμάτων κατά της IL-6 και του TNF-α ή και ενδεχομένως άλλων κυτοκινών που ενέχονται στο σχηματισμό συμφύσεων, θα μπορούσε να αποτελέσει τη μελλοντική θεραπευτική προσέγγιση της πρόληψης των μετεγχειρητικών συμφύσεων (Liakakos et al., 2001).

Postoperative intrabdominal adhesions: current data

G. Pados^{1,2}, K. Almaloglou², J. Bontis¹

¹ First Department of Obstetrics and Gynaecology, Aristotele University of Thessaloniki, General Hospital Papageorgiou, Thessaloniki, Greece.

² Center for Endoscopic Surgery, Iatriko Diavalkaniko Hospital, Thessaloniki, Greece.

Correspondence: George Pados, Mitropoleos 40 str., 54623 Thessaloniki, Greece.

Tel.: +30-2310-263212,
Fax: +30-2310-241133
E-mail: padosgyn@hol.gr

Summary

Postoperative adhesions are a significant complication of all abdominal surgical procedures. Adhesions formation is a consequence of peritoneal trauma and may lead to infertility, bowel obstruction and chronic pelvic pain.

The major strategies for adhesion prevention are focused to the optimization of surgical technique and the use of antiadhesive agents which fall into two main categories, drugs and barriers. Surgical technique that minimize peritoneal trauma can reduce, but cannot prevent postoperative adhesion formation.

Various local and systemic drugs that can alter the local inflammatory response, inhibit the coagulation cascade and promote fibrinolysis, have been evaluated, but none has been found effective for postoperative adhesions reduction.

Barriers are currently the most useful adjuncts, which may reduce adhesion formation. They act by separating the traumatized peritoneal surfaces during the healing period. The separation can be achieved by solid barriers (films or gel) or by fluids. Solid barriers have the limitations that they are site-specific and difficult to be used in laparoscopic surgery.

Key words: laparoscopy, anti-adhesion barrier agents, adhesions

Βιβλιογραφία

- Avital, S., Bollinger, T.J., Wilkinson, J.D. et al. (2005) Preventing intra-abdominal adhesions with polylactic acid film: an animal study. *Dis. Colon Rectum*, 48, 153-157.
- Badia, J.M., Whawell, S.A., Scott-Coombes, D.M. et al. (1996) Peritoneal and systemic cytokine response to laparotomy. *Br. J. Surg.* 83, 347-348.
- Beck, D.E. (1997) The role of Seprafilm bioresorbable membrane in adhesion prevention. *Eur. J. Surg. (Suppl.)* 577, 49-55.
- Beck, D.E., Cohen, Z., Fleshman, J.W. et al. (2003) A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis. Colon Rectum*. 46, 1310-1319.
- Becker, J.M. and Stucchi, A.F. (2004) Intra-abdominal adhesion prevention: are we getting any closer? *Ann. Surg.* 240, 202-204.

- Bentes de Souza, A.M., Wang, C.C., Chu, C.Y. et al. (2003) The effect of intra-abdominal pressure on the generation of 8-iso prostaglandin F2a during laparoscopy in rabbits. *Hum. Reprod.* 18, 2181-2188.
- Binda, M.M., Molinas, C.R. and Kononckx, P.R. (2003) Reactive oxygene species and adhesion prevention. Clinical implication in adhesion formation. *Hum. Reprod.* 18, 2503-2507.
- Boland, G.M. and Weigel, R.J. (2006) Formation and Prevention of Postoperative Abdominal Adhesions. *J. Surg. Res.* 132, 3-12.
- Brown, C.B., Luciano, A.A., Martin, D. et al. (2007) Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertil. Steril.* In press.
- Buckman, R.F., Woods, M., Sargent, L. and Gervin, A.S. (1976) A unifying pathogenetic mechanism in the etiology of intraperitoneal adhesions. *J. Surg. Res.* 20, 1-5.
- Burns, J.W., Skinner, K., Colt, J. et al. (1995) Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic acid solutions. *J. Surg. Res.* 59, 644-652.
- Buyalos, R.P., Funari, V.A., Azziz, R. et al. (1992) Elevated interleukin-6 levels in peritoneal fluid of patients with pelvic pathology. *Fertil. Steril.* 58, 302-306.
- Canis, M., Botchorishvili, R., Wattiez, A. et al. (2001) Prevention of peritoneal adhesions. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 30, 305-324.
- Coleman, M.G., McLain, A.D. and Moran, B.J. (2000) Impact of previous surgery on time taken for incision and division of adhesions during laparotomy. *Dis. Colon Rectum*, 43, 1297-1299.
- Demco, L. (2004) Pain mapping of adhesions. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 11, 181-183.
- Diamond, M.P. (1996) Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): A blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. *Fertil. Steril.* 66, 904-910.
- Diamond, M.P. and DeCherney, A.H. (1987) Pathogenesis of adhesion formation/reformation: application to reproductive pelvic surgery. *Microsurgery*, 8, 103-107.
- Diamond, M.P., Luciano, A., Johns, D.A. et al. (2003) Reduction of postoperative adhesions by N,O-carboxymethylchitosan: a pilot study. *Fertil. Steril.* 80, 631-636.
- di Zerega, G.S. (1994) Contemporary adhesion prevention. *Fertil. Steril.* 61, 219-235.
- di Zerega, G.S. (1997) Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur. J. Surg. (Suppl.)* 577, 10-16.
- Diamond, M.P. (1998) Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Sepracoat (HAL-C) solution: a prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multicenter study. The Sepracoat Adhesion Study Group. *Fertil. Steril.* 69, 1067-1074.
- Diamond, M.P. and Freeman, M.L. (2001) Clinical implication of postsurgical adhesions. *Hum. Reprod.*

- 7, 567-576.
- Drollette, C.M. and Badawy, S.Z.A. (1992) Pathophysiology of pelvic adhesions: Modern trends in preventing infertility. *J. Reprod. Med.* 37, 107-122.
- Duffy, D.M. and di Zerega, G.S. (1996) Adhesion controversies: Pelvic pain as a cause of adhesions, crystalloids in preventing them. *J. Reprod. Med.* 41, 19-26.
- Ellis, H. (1997) The clinical significance of adhesions: Focus on intestinal obstruction. *Eur. J. Surg. (Suppl.)* 577, 5-9.
- Ellis, H., Moran, B.J., Thompson, J.N. et al. (1999) Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*, 353, 1476-1480.
- Farquhar, C., Vandekerckhove, P., Watson, A. et al. (2000) Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2:CD000475.
- Granat, M., Schenker, J.G., Mor-Yosef, S. et al. (1983) Effects of dexamethasone on proliferation of autologous fibroblasts and on the immune profile in women undergoing pelvic surgery for infertility. *Fertil. Steril.* 39, 180.
- Hammoud, A., Gago, L.A. and Diamond, M.P. (2004) Adhesions in patients with chronic pelvic pain: a role for adhesiolysis? *Fertil. Steril.* 82, 1483-1491.
- Harris, W.J. and Daniell, J.F. (1983) Use of corticosteroids as an adjuvant in terminal salpingostomy. *Fertil. Steril.* 40, 785.
- Hellebrekers, B.W.J., Trimbo-Kempner, G.C.M., van Bitterswijk, C.A. et al. (2000) Effects of five different barrier material on postsurgical adhesion formation in the rat. *Human Reprod.* 15, 1358-1363.
- Holmdahl, L., Risberg, B., Beck, D.E. et al. (1997) Adhesions: pathogenesis and prevention-panel discussion and summary. *Eur. J. Surg. (Suppl.)* 163, 56-62.
- Ivarsson, M.L., Homdahl, L., Franzen, G. and Risberg, B. (1997) Costs of bowel obstruction from adhesions. *Eur. J. Surg.* 163, 679-684.
- Jansen, R.P. (1988) Failure of peritoneal irrigation with heparin during pelvic operations upon young women to reduce adhesions. *Surg. Gynecol. Obstet.* 166, 154.
- Jonhs, A. (2001) Evidence-based prevention of postoperative adhesions. *Hum. Reprod.* 17, 557-559.
- Johns, D.B., Keyport, G.M., Hoehler, M.S.F. and di Zerega, G.S., and the Intergel Adhesion Prevention Study Group. (2001) Reduction of postsurgical adhesions with Intergel adhesion prevention solution: a multicenter study of safety and efficacy after conservative gynecologic surgery. *Fertil. Steril.* 76, 595-604.
- Kaidi, A.A., Gurchumelidze, T., Nazzal, M. et al. (1995) Tumor necrosis factor- α : A marker for peritoneal adhesion formation. *J. Surg. Res.* 58, 516-518.
- Klingler, P.J., Floch, N.R., Seelig, M.H. et al. (1999) Sefrafilm-Induced Peritoneal Inflammation: A Previously Unknown Complication. *Dis. Colon Rectum*, 42, 1639-1643.
- Kresch, A.J., Seifer, D.B., Sachs, L.B. et al. (1984) Laparoscopy in 100 women with chronic pelvic pain. *Obstet. Gynecol.* 64, 672-674.
- Larsson B. (1996) Efficacy of Interceed in adhesion prevention in gynecologic surgery: a review of 13 clinical studies. *J. Reprod. Med.* 41, 27-34.
- Liakakos, T., Thomakos, N., Fine, P.M. et al. (2001) Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig. Surg.* 18, 260-273.
- Liu, Y., Li, H., Shu, X.Z. et al. (2005) Prestwich, Crosslinked hyaluronan hydrogels containing mitomycin C reduce postoperative abdominal adhesions *Fertil. Steril.* 83, 1275- 1283.
- Losie, K., Gilbert, J.A., Kerr, D. et al. (2001) Fluid dynamics in man of an intraperitoneal drug delivery solution: 4% icodextrin. *Drug Deliv.* 8, 9-12
- Lower, A.M., Hawthorn, R.J.S., Clark, D. et al. on behalf of the Surgical and Clinical Research (SCAR) Group. (2004) Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24 046 patients *Hum. Reprod.* 19, 1877-1885.
- Luciano, A.A., Hauser, K.S. and Benda, J. (1985) Evaluation of commonly used adjuvants in the prevention of postoperative adhesions. *Am J. Obstet. Gynecol.* 146, 88-92.
- Lundorff, P., Donnez, J., Korell, M. et al. (2005) Clinical evaluation of a viscoelastic gel for reduction of adhesions following gynaecological surgery by laparoscopy in Europe. *Hum. Reprod.* 20, 514 -520.
- Lundorff, B., Hahlin, M., Kiallfelt, B. et al. (1991) Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy : a randomized trial versus laparotomy. *Fertil. Steril.* 55, 911-915.
- Lundorff, P., van Geldorp, H., Tronstad, S.E. et al. (2001) Reduction of post-surgical adhesions with ferric hyaluronate gel: a European study. *Hum. Reprod.* 16, 1982-1988.
- Mais, V., Bracco, G.L., Litta, P. et al. (2006) Reduction of postoperative adhesions with an auto-crosslinked hyaluronan gel in gynaecological laparoscopic surgery: a blinded, controlled, randomized, multicentre study. *Hum. Reprod.* 21, 1248-1254.
- Marana, R., Rizzi, M., Muzii, L. et al. (1995) Correlation between the American Fertility Society classification of adnexal adhesions and distal tubal occlusion, salpingoscopy, and reproductive outcome in tubal surgery. *Fertil. Steril.* 64, 924 -929.
- Mecke, H., Semm, K., Freys, I. et al. (1985) Incidence of adhesions in the pelvis after pelviscopic operative treatment of tubal pregnancy. *Gynecol. Obstet. Invest.* 28, 202-204.
- Menzies, D. (1992) Peritoneal adhesions: Incidence, cause, and prevention. *Surg. Annu. Surg.* 24, 27-45.
- Menzies, D. and Ellis H. (1990) Intestinal obstruction from adhesions: How big is the problem? *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 72, 60-63.
- Menzies, D. and Ellis, H. (1991) The role of

- plasminogen activator in adhesion prevention. *Surg. Gynecol. Obstet.* 172, 362-366.
- Menzies, D., Pascual H.M., Walz, M.K. et al. (2006) Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicenter ARIEL Registry. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 88, 375-382.
- Mettler, L., Audebert, A., Lehmann-Willenbrock, E., et al. (2004) A randomized, prospective, controlled, multicenter clinical trial of a sprayable, site-specific adhesion barrier system in patients undergoing myomectomy. *Fertil. Steril.* 82, 398-404.
- Montanino, O.M., Metzger, D.A. and Luciano, A.A. (1994) Use of medroxyprogesterone acetate in the prevention of postoperative adhesions. Fiftieth Annual Meeting of The American Fertility Society, 5:260.
- Montz, F.J., Shimanuki, T. and di Zerega, G.S. (1986) Postsurgical mesothelial remesothelialization. In: de Cherney A.H., Polan M.L. (eds) *Reproductive Surgery*. Medical Publishers, Chicago, 1986, pp. 31-47.
- Operative Laparoscopy Study Group (1991) Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: Evaluation at early second-look procedures. *Fertil. Steril.* 55, 700-704.
- Pados, G., Camus, M., De Munck, L. and Devroy, P. (1992) Laparoscopic application of Interceed (TC7). *Hum. Reprod.* 7, 1141-1143.
- Pados, G. and Devroy, P. (1992) Adhesions. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 4, 412-418.
- Pados, G., Tarlatzis, B., Pournaropoulos, F. et al. (1995) The effect of hydrosalpinges on IVF outcome. 11th Annual Meeting of ESHRE. Abstract 74.
- Pados, G., Vavilis, D., Pantazis, K. et al. (2005) Unilateral vulvar edema after operative laparoscopy: a case report and literature review. *Fertil. Steril.* 83, 471-473.
- Pellicano, M., Bramante, S., Cirillo, D. et al. (2003) Effectiveness of autocrosslinked hyaluronic acid gel after laparoscopic myomectomy in infertile patients: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil. Steril.* 80, 441-444.
- Pellicano, M., Guida, M., Bramante, S. et al. (2005) Reproductive outcome after autocrosslinked hyaluronic acid gel application in infertile patients who underwent laparoscopic myomectomy. *Fertil. Steril.* 83, 498-500.
- Punch, M.R. and Roth, R.S. (1993) Adhesions and chronic pain: An overview of pain and a discussion of adhesions and pelvic pain. *Prog. Clin. Biol. Res.* 381, 101-120.
- Raftery, A.T. (1981) Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. An experimental study in the rat. *Eur. Surg. Res.* 13, 397-401.
- Rappaport, W.D., Holcomb, M., Valente, J. and Chvapil, M. (1989) Antibiotic irrigation and the formation of intraabdominal adhesions. *Am. J. Surg.* 158:435-437.
- Ray, N.F., Larsen, J.W. and Stillman, R.J. (1993) Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988. *Surg. Gynecol. Obstet.* 176, 271-276.
- Reid, R.L., Lie, K., Spence, J.E. et al. (1993) Clinical evaluation of the efficacy of heparin-saturated Interceed for the prevention of adhesion reformation in the pelvic sidewall of the human. *Prog. Clin. Biol. Res.* 381, 261-264.
- Ricaurte, E. and Hilgers, T.W. (1989) Safety of intraperitoneal 32% dextran 70 as an antiadhesion adjuvant. *J. Reprod. Med.* 34, 535.
- Risberg, B.O. (1997) Adhesion preventive strategies. *Eur. J. Surg. (Suppl.)* 577, 32-39.
- Rizk, N.N., Saed, G.M. and Diamond, M.P. (2006) Effects of hyperglycemia on the differential expression of insulin and insulin-like growth factor-I receptors in human normal peritoneal and adhesion fibroblasts. *Fertil. Steril.* 86 (Suppl 4), 1217-1222.
- Rodgers, K.E. and di Zerega, G.S. (1993) Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery. *J. Invest. Surg.* 6, 9-23.
- Saed, G.M. and Diamond, M.P. (2006) Effects of interferon- γ reverse hypoxia-stimulated extracellular matrix expression in human peritoneal and adhesion fibroblasts. *Fertil. Steril.* 85 (Suppl 1), 1300-1305.
- Saed, G.M., Zhang, W. and Diamond, M.P. (2001) Molecular characterization of fibroblasts isolated from human peritoneum and adhesions. *Fertil. Steril.* 75, 763-768.
- Schäfer, M., Krähenbühl, L. and Büchler, M.W. (1998) Comparison of Adhesion Formation in Open and Laparoscopic Surgery. *Dig. Surg.* 15, 148-152.
- Soybel, D.I. (1997) Ileus and bowel obstruction. In Greenfield L.J. (eds) *Surgery: Scientific Principles and Practice*. Lippincott-Raven Company, Philadelphia 1997, pp 817-831.
- Sulaiman, H., Gabella, G., Davis, M.C. et al. (2001) Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesions. *Ann. Surg.* 234, 256-261.
- Sutton, C. (2005) Adhesions and their prevention. *Obstet. Gynaecol.* 7, 168-176.
- Sutton, C., Minelli, L., Garcia, E. et al. (2005) Use of icodextrin 4% in the reduction of adhesion formation after gynaecological surgery. *Gynaecol. Surg.* 2, 287-926.
- Swank, D.J., Swank-Bordewijk, S.C., Hop, W.C. et al. (2003) Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multi-centre trial. *Lancet*, 361, 1247-1251.
- Schwartz, L. and Diamond, M. (1991) Formation, reduction and treatment of adhesive disease. *Semin. Reprod. Med.* 9, 89-99.
- Tang, C.L., Jayne, D.G., Seow-Choen, F. et al. (2006) A randomized controlled trial of 0.5% ferric hyaluronate gel (Intergel) in the prevention of adhesions following abdominal surgery. *Ann. Surg.* 243, 449-455.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). (2006) Control

- and prevention of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. *Fertil. Steril.* 86 (Suppl 4), 1-5.
- The Surgical Membrane Study Group (1992) Prophylaxis of pelvic sidewall adhesions with Gore-Tex surgical membrane: A multicenter clinical investigation. *Fertil. Steril.* 57, 921-923.
- Trew, G. (2006) Postoperative adhesions and their prevention. *Rev. Gyn. Perin. Pract.* 6, 47-56.
- Trew, G. and Lower, A. (2004) Consensus in adhesion reduction management. *Obstet. Gynaecol.* 6, 1-4.
- Verco, S.J.S, Peers, E.M., Brown, C.B. et al. (2000) Development of a novel glucose polymer solution (icodextrin) for adhesion prevention: pre-clinical studies. *Hum. Reprod.* 15, 1764-1772.
- Watson, A., Vandekerckhove, P. and Lilford, R. (1999) Pharmacological adjuncts during infertility surgery: a systematic review of evidence derived from randomized controlled trials. *Hum. Fertil.* 2, 149-157.
- Young, P., Johns, A., Templeman, C. et al. (2005) Reduction of postoperative adhesions following laparoscopic gynecological surgery with Oxiplex®/AP gel: A pilot study. *Fertil. Steril.* 84, 1450-1456.
- Zong, X., Li, S., Chen, E. et al. (2004) Prevention of postsurgery-induced abdominal adhesions by electrospun bioabsorbable nanofibrous poly(lactide-co-glycolide)-based membranes. *Ann. Surg.* 240, 910-915.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 29/8/07 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 16/10/07