



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Διευθυντής: Αναπλ. Καθηγητής ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ**

---

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ  
ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΙΚΟΔΕΞΤΡΙΝΗΣ 4% Ή ΚΑΙ  
ΔΙΜΕΘΙΝΔΕΝΗΣ.**

υπό

**ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ Θ. ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΙΔΗ**

ΕΠΙΜΕΛΗΤΗ Β' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

**ΛΑΡΙΣΑ 2011**

**ΣΤΟΥΣ ΑΓΑΠΗΜΕΝΟΥΣ ΜΟΥ ΓΟΝΕΙΣ**  
**ΘΩΜΑ ΚΑΙ ΑΡΕΤΗ**

2011 Χριστοδουλίδης Γρηγόριος

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (94<sup>η</sup>/12-10-2010 ΓΣΕΕΣ):**

- 1<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Κωνσταντίνος Χατζηθεοφίλου  
**(Επιβλέπων)** Καθηγητής Χειρουργικής,  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Κωνσταντίνος Τεπετές  
Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής,  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Τζοβάρας Γεώργιος  
Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής,  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Αθανασίου Ευάγγελος  
Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής,  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Μελέκος Μιχαήλ  
Καθηγητής Ουρολογίας,  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Ασπροδίνη Ευτυχία  
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακολογίας,  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7<sup>ος</sup> Εξεταστής** Δρ. Στεφανίδης Ιωάννης  
Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας ,  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Για την εκπόνηση αυτής της διδακτορικής διατριβής αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω την Τριμελή Συμβουλευτική μου Επιτροπή, τον καθηγητή κ. Κ. Χατζηθεοφίλου, τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Κ. Τεπετέ και τον επίκουρο καθηγητή κ. Γ. Τζοβάρα, τόσο για την ανάθεση και την επίβλεψη, όσο και για την αμέριστη συμπαράσταση, τη βοήθεια και τις πολύτιμες συστάσεις και οδηγίες τους.

Ευχαριστώ επίσης τα μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Ε. Αθανασίου, τον καθηγητή κ. Μ. Μελέκο, την αναπληρώτρια καθηγήτρια κα. Ε. Ασπροδίνη και τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Ι. Στεφανίδη για τις ουσιαστικές και εποικοδομητικές παρατηρήσεις τους.

Ιδιαίτερα θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Επιμελητή Α΄ κ. Μιχάλη Σπυριδάκη για την καθοδήγηση και την πολύτιμη βοήθεια του στο πειραματικό σκέλος της διατριβής, καθώς και την νοσηλεύτρια κα. Αικατερίνη Γουργιώτη για την συνεισφορά της στο πειραματικό χειρουργείο και για το ευχάριστο κλίμα συνεργασίας.

Για την στατιστική ανάλυση ευχαριστώ θερμά τους συναδέλφους Αναστάσιο Μανωλάκη και τον Ευάγγελο Κουβαρά.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους γονείς μου για την απεριόριστη αγάπη, την συνεχή ενθάρρυνση και την υποστήριξη που μου παρείχαν καθόλη την διάρκεια εκπόνησης της διατριβής αλλά και γενικότερα στην ζωή μου.

## **ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ**

**ΟΝΟΜΑ:** ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ  
**ΕΠΩΝΥΜΟ:** ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΙΔΗΣ  
**ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ:** ΘΩΜΑΣ  
**ΟΝΟΜΑ ΜΗΤΡΟΣ:** ΑΡΕΤΗ  
**ΕΤΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ:** 10-10-1974  
**ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ:** ΛΑΡΙΣΑ  
**ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ:** ΙΑΤΡΟΣ - ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ  
**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:** ΑΓΙΟΥ ΝΙΚΟΛΑΟΥ 55 - ΒΟΛΟΣ  
**Τ.Κ.:** 38221  
**EMAIL:** gregsurg@yahoo.gr

## **ΣΠΟΥΔΕΣ**

1993-1999 Απόφοιτος Ιατρικής Σχολής του Pecs Medical University (English course) Ουγγαρίας.

25-07-2000 Αναγνώριση τίτλου σπουδών από το Δ.Ι.Κ.Α.Τ.Σ.Α.

## **ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

### **ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΣΤΗΝ ΓΕΝΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ**

Μάιος 2002- Φεβρουάριος 2008 Πανεπιστημιακή Χειρουργική κλινική, Περιφερειακό Πανεπιστημιακό νοσοκομείο Λάρισας. (Διευθυντής: καθηγητής κ. Χατζηθεοφίλου)

25 Φεβρουαρίου 2008 Τίτλος Ειδικότητας Χειρουργικής

## **ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ**

Από τον Απρίλιο του 2008 ως τον Ιούλιο του 2009 εργάστηκα ως επιστημονικός συνεργάτης στην πανεπιστημιακή χειρουργική κλινική του περιφερειακού πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας

Διευθυντής: καθηγητής κ. Κων/νος Χατζηθεοφίλου

Από τον Αύγουστο του 2009 κατέχω θέση επιμελητή Β στην πανεπιστημιακή χειρουργική κλινική του περιφερειακού πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας

Διευθυντής μέχρι Σεπτέμβριο 2010: καθηγητής Κων/νος Χατζηθεοφίλου

Διευθυντής: αναπληρωτής καθ. Ευάγγελος Αθανασίου

## **ΒΡΑΒΕΙΑ-ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ**

1. Έπαινος καλύτερης προφορικής εργασίας που ανακοινώθηκε στο 25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο Χειρουργικής με τίτλο:

Σπληνεκτομή με την χρήση ραδιοσυχνότητας. ανοσολογική και ιστοπαθολογική εκτίμηση.

Ζαχαρούλης Δ., Κατσογριδάκης Ε., Χριστοδουλίδης Γ.,  
Μπαλογιάννης Ι., Πουλτσίδου Α., Τζοβάρης Γ., Σιώκα Ε.,  
Χατζηθεοφίλου Κ.

Χειρουργική κλινική Πανεπιστημιακό νοσοκομείο Λάρισας

2. Έπαινος καλύτερης προφορικής εργασίας που ανακοινώθηκε στο 4<sup>th</sup> International Gastrointestinal Oncology Congress  
22-24 May 2009 Athens-Greece με τίτλο:

Laparoscopic gastrojejunostomy versus stent placement for palliation in patients with gastric outlet obstruction.

Christodoulidis Gregory, Vamvakas Panagiotis, Spyridakis Michael, Dimas Dionysios, Tepetes Konstantinos.

Χειρουργική κλινική Πανεπιστημιακό νοσοκομείο Λάρισας

Χειρουργική κλινική Ναυτικό νοσοκομείο Αθηνών

3. Έπαινος 2ης καλύτερης αναρτημένης ανακοίνωσης που παρουσιάστηκε στο 5<sup>th</sup> International Congress of the European Chrohns and Colitis Organisation

25-27 February 2010 Prague-Czech Republic

Inflammatory bowel disease induced changes in circulating levels of a2-heremans-schmid glycoprotein (fetuin a).

A.c. Manolakis, A.n. Kapsoritakis, P. Georgoulas, E.k. Tiaka, K. Oikonomou, G. Christodoulidis, V.J. Valotassiou, S.P. Potamianos.

4. Έπαινος καλύτερης προφορικής εργασίας που ανακοινώθηκε στο 30<sup>o</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας

11-14 Νοεμβρίου 2010 Αθήνα

Η φετουίνη α ως δείκτης για τη διαφορική διάγνωση σε ασθενείς με αιμορραγικές διάρροιες: ελκώδης, ισχαιμική κολίτιδα και καρκίνος παχέος εντέρου

A. Μανωλάκης, Α. Καψωριτάκης, Π. Γεωργούλιας, Γ. Χριστοδουλίδης, Ε. Τιάκα, Α. Τσιμπερίδης, Φ. Τσιόπουλος, Κ. Οικονόμου, Κ. Ανδριτσόπουλος, Σ. Ποταμιάνος.

### **ΣΤΡΟΓΓΥΛΕΣ ΤΡΑΠΕΖΕΣ**

1. Session: colorectal cancer

Topic: local excision of early rectal cancer in the era of neoadjuvant strategies.

2<sup>nd</sup> World Congress of Cancer

21-25 June 2009 Beijing-China

2. Session: symptom management in palliative care

Topic: laparoscopic palliative surgical modalities in patients with advanced colon cancer

In 1<sup>st</sup> International Multidisciplinary forum on Palliative Care

11-14 November 2010 Budapest-Hungary



### **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

Διεθνή Συνέδρια: 50

Ελληνικά Συνέδρια: 65

### **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

Διεθνή Συνέδρια: 17

Ελληνικά Συνέδρια: 47

### **ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ (POSTERS)**

Διεθνείς αναρτημένες ανακοινώσεις (POSTERS): 47

Ελληνικές αναρτημένες ανακοινώσεις (POSTERS): 19

### **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ COURSES ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΟΣ**

Διεθνή: 11

Ελληνικά: 8

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

### ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

1. Prevention of postoperative adhesion formation by individual and combined administration of 4 per cent icodextrin and dimetindene maleate.

Tepetes K, Asproдини EK, Christodoulidis G, Spyridakis M, Kouvaras E, Hatzitheofilou K.

Br J Surg. 2009 Nov 13;96(12):1476-1483.

Impact Factor: 4,08

2. Permeability Alterations after Surgical Trauma in Normal Rabbit Peritoneum.

Kouritas, V.K. ,Tepetes, K.,Christodoulides, G. ,Ioannou, M. ,Spyridakis, M., Gourgoulianis, K.I. , Molyvdas, P.A., Hatzoglou, C.H.

Eur Surg Res 2010;45:113-119

Impact Factor: 1,45

## ΑΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Multiple small bowel ruptures due to ischemic enteritis: a case report.  
Delikoukos S, Christodoulidis G, Zacharoulis D, Poultisidi A, Hatzitheofilou C.  
World J Gastroenterol. 2006 Jul 14;12(26):4262-3.
2. The role of antibiotic prophylaxis in elective tension-free mesh inguinal hernia repair: results of a single-centre prospective randomised trial.  
Tzovaras G, Delikoukos S, Christodoulides G, Spyridakis M, Mantzos F, Tepetes K, Athanassiou E, Hatzitheofilou C.  
Int J Clin Pract. 2007 Feb;61(2):236-9
3. Liposarcoma of the stomach: a rare case report.  
Tepetes K, Christodoulidis G, Spyridakis ME, Nakou M, Koukoulis G, Hatzitheofilou K.  
World J Gastroenterol. 2007 Aug 14;13(30):4154-5.
4. Large solitary retroperitoneal echinococcal cyst: a rare case report.  
Tepetes K, Christodoulidis G, Spyridakis M, Hatzitheofilou K.  
World J Gastroenterol. 2007 Dec 7;13(45):6101-3.
5. Heterotopic pancreas in the stomach: a case report and literature review.  
Christodoulidis G, Zacharoulis D, Barbanis S, Katsogridakis E, Hatzitheofilou K.  
World J Gastroenterol. 2007 Dec 7;13(45):6098-100.
6. Tissue preserving hepatectomy by a vessel sealing device.  
Tepetes K, Christodoulidis G, Spyridakis EM, Chatzitheofilou C.  
J Surg Oncol. 2008 Feb 1;97(2):165-8.

7. Re-operation due to severe late-onset persisting groin pain following anterior inguinal hernia repair with mesh.

Delikoukos S., Fafoulakis F., Christodoulidis G., Theodoropoulos T. Hatzitheofilou C.

Hernia. 2008 Dec;12(6):593-5.

8. The role of the platelet rich plasma in accelerating the wound healing process and the recovery in patients being operated for pilonidal sinus disease. Preliminary results.

Spyridakis E. M., Christodoulidis G., Tepetes K, Symeonidis D, Chatzitheofilou C.

World Journal of Surgery Aug 2009;33(8):1764-1769

9. Prevention of postoperative adhesion formation by individual and combined administration of 4 per cent icodextrin and dimetindene maleate.

Tepetes K, Asproдини EK, Christodoulidis G, Spyridakis M, Kouvaras E, Hatzitheofilou K.

Br J Surg. 2009 Nov 13;96(12):1476-1483.

10. Pudendal nerve block versus local anesthesia for harmonic scalpel hemorrhoidectomy: a prospective randomized study.

Tepetes K, Symeonidis D, Christodoulidis G, Spyridakis M, Hatzitheofilou K.

Tech Coloproctol. 2010 Nov;14 Suppl 1:S1-3.

11. Loop stomas with a subcutaneously placed bridge device.

Baloyiannis I, Christodoulidis G, Symeonidis D, Hatzinikolaou I, Spyridakis M, Tepetes K.

Tech Coloproctol. 2010 Nov;14 Suppl 1:S75-6..

12. Clinicopathological differences between right- and left-sided colonic tumors and impact upon survival

Christodoulidis G, Spyridakis M, Symeonidis D, Kapatou K, Manolakis A, Tepetes K.

Tech Coloproctol. 2010 Nov;14 Suppl 1:S45-7

13. Permeability Alterations after Surgical Trauma in Normal Rabbit Peritoneum.

Kouritas, V.K. ,Tepetes, K.,Christodoulides, G. ,Ioannou, M. ,Spyridakis,M.,

Gourgoulisanis, K.I. , Molyvdas, P.A., Hatzoglou, C.H.

Eur Surg Res 2010;45:113-119

**ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ  
ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΙΚΟΔΕΕΤΡΙΝΗΣ 4% ΚΑΙ  
ΔΙΜΕΘΙΝΑΔΕΝΗΣ.**

**ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ Θ. ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΙΔΗΣ**

ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Β' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**1.** Δρ. Κωνσταντίνος Χατζηθεοφίλου

Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**2.** Δρ. Κωνσταντίνος Τεπετές

Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**3.** Δρ. Γεώργιος Τζοβάρας

Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	20
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	21
2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ .....	22
3. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ .....	25
4. ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ-ΣΥΜΦΥΣΙΟΓΕΝΝΕΣΗ.....	29
5.ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ ΣΥΜΦΥΣΙΟΓΕΝΝΕΣΗΣ .....	35
5.1 ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ.....	35
5.2 ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ (TGF) .....	36
5.3 ΜΟΡΙΑ ΚΥΤΤΑΡΟ-ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ.....	37
5.4 ΧΗΜΕΙΟΤΑΚΤΙΚΕΣ ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ .....	38
5.5 ΥΠΟΞΙΑ.....	39
6. ΧΡΟΝΙΚΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ .....	41
7. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ.....	48
8. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.....	50
8.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	50
8.2 ΙΣΤΙΚΟ ΤΡΑΥΜΑ .....	51
8.3 ΣΥΡΡΑΦΗ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ .....	51
8.4 ΞΕΝΑ ΣΩΜΑΤΑ.....	52
8.5 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΙ ΣΠΟΓΓΟΙ.....	53
8.6 ΪΖΗΜΑ ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	53
9. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ .....	53
10. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ .....	54
10.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	54
10.2 ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΗ ΟΛΙΣΘΗΣΗ.....	55
10.3 ΔΙΑΚΟΙΛΙΑΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ .....	55
10.4 ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ .....	57
11. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ .....	62
12.ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΙΣ ΣΥΜΦΥΣΕΙΣ.....	63

12.1	ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΞΗ .....	63
12.2	ΔΙΑΤΡΗΣΗ ΕΝΤΕΡΟΥ .....	67
12.3	ΣΤΕΙΡΟΤΗΤΑ .....	70
12.4	ΧΡΟΝΙΟΣ ΠΥΕΛΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ.....	71
12.5	ΕΠΑΝΕΙΣΑΓΩΓΕΣ .....	75
13.	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ ΣΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΗΣ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ .....	77
14.	ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ .....	78
14.1	ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ .....	78
14.2	ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ .....	81
14.3	ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ .....	82
14.3.1	ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ.....	83
14.3.2	ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ .....	84
14.3.3	ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ/ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ .....	84
14.3.4	ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	85
14.3.5	ΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	85
14.3.6	ΑΝΤΙΒΙΩΤΙΚΑ .....	87
15.	ΑΝΤΙ-ΣΥΜΦΥΤΙΚΟΙ ΦΡΑΓΜΟΙ.....	88
15.1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	88
15.2	ΚΡΥΣΤΑΛΛΟΕΙΔΗ .....	88
15.3	ΔΕΞΤΡΑΝΗ .....	89
15.4	ΙΚΟΔΕΞΤΡΙΝΗ 4%.....	90
15.5	ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ .....	90
15.6	ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ ΣΥΝΔΥΑΖΟΜΕΝΟ ΜΕ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟ ΔΙΑΛΥΜΑ ΦΩΣΦΩΡΙΚΩΝ .....	91
15.7	ΚΑΡΒΟΞΥΜΕΘΥΛΟΚΥΤΤΑΡΙΝΗ .....	91
15.8	GORE-TEX .....	92
15.9	INTERCEED .....	92
15.10	SEPRAFILM .....	94
15.11	SPRAYGEL.....	95
16.	ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ .....	95
	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	97



1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	98
2. ΙΚΟΔΕΞΤΡΙΝΗ 4% (ADEPT) .....	99
2.1 ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ .....	101
2.2 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ .....	101
2.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ .....	102
2.4 ΜΕΛΕΤΗ ARIEL .....	102
3. ΑΝΤΙΣΤΑΜΙΝΙΚΑ-ΜΗΛΕΙΝΙΚΗ ΔΙΜΕΘΙΝΔΕΝΗ.....	104
4. ΤΕΧΝΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ .....	107
4.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΟΥ .....	107
4.2 ΔΙΑΒΙΩΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ.....	107
4.3. ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ.....	108
4.4 ΕΠΕΜΒΑΣΗ .....	108
4.5 ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ (Scoring) ΤΩΝ ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ.....	113
4.6. ΜΕΤΡΗΣΗ ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΟΤΕΙΝΑΣΩΝ-2 ΚΑΙ -9.....	115
4.7. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΝ.....	115
4.8 ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ.....	115
4.9 ΜΕΤΡΗΣΗ ΥΔΡΟΞΥΠΡΟΛΙΝΗΣ .....	116
5. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	117
6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	118
6.1 ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΟΤΕΙΝΑΣΕΣ -2 ΚΑΙ -9.....	131
6.2 ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ.....	135
7. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	139
8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	142
9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	149
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	151
SUMMARY .....	152
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	153

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΛΕΞΕΩΝ

1. IL-8.....Interleukin-8 / Ιντερλευκίνη- 8
2. IL-6.....Interleukin-6 / Ιντερλευκίνη-6
3. TGF-b.....Transcription growth factor-b /  
Αυξητικός παράγοντας Μετασχηματισμού-β
5. IGF-1.....Insulin growth factor-1 /  
Αυξητικός παράγοντας στην Ινσουλίνη-1
6. PDGF.....Platelet derived growth factor /  
Αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων
7. tPA .....Tissue plasminogen activator /  
Ιστικού τύπου ενεργοποιητή πλασμινογόνου
8. uPA .....Urokinase tissue plasminogen activator /  
Τύπου ουροκινάσης ενεργοποιητή πλασμινογόνου
9. PAI-1.....Plasminogen activator inhibitor-1 /  
Αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1
10. MMPs.....Matrix metalloproteinases /  
Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας
11. TIMPs.....Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases /  
Ιστικοί αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών
12. CAM.....Cell adhesion molecules /  
μόρια κύτταρο- προσκόλλησης
- 13 ICAM-1 .....Intercellular adhesion molecule /  
ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης
14. VCAM-1 .....Vascular adhesion molecule /  
αγγειακό μόριο προσκόλλησης
15. TNF-A.....Tumor necrosis factor-A /  
ιστικός παράγοντας νέκρωσης όγκου
16. IL-1 .....Interleukin-1 / Ιντερλευκίνη- 1
17. INF-γ.....interferon-γ / γ-ιντερφερόνη
18. SCAR.....Surgical and Clinical Adhesions Research
19. GnRH.....Gonadotropin releasing hormone
20. HA.....Hyaluronic Acid / Υαλουρονικό οξύ
21. PTFE.....Polytetrafluoroethylene/πολυτετραφθοροαιθυλένιο

22. ORC.....Oxidized Regenerated Cellulose /  
Οξειδωμένη-αναγεννημένη κυτταρίνη
23. Χ.Π.Π.....Χρόνιος Πυελικός Πόνος
24. ΜΣΑΦ.....Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη
25. GEL.....Γέλη

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Οι συμφύσεις αποτελούν ένα από τα κρυμμένα μυστικά της μοντέρνας χειρουργικής. Η λέξη «σύμφυση» προέρχεται από το ελληνικό ρήμα κολλάω ή κρατάω μαζί. Προκύπτουν ως αποτέλεσμα διαταραχής στην φυσιολογική διαδικασία επούλωσης του περιτοναίου μετά από οποιοδήποτε τραυματισμό. Έχουν την μορφή λεπτών υμενίων ιστού ενώ καθώς εξελίσσονται αποκτούν μορφή συμπαγών αγγειούμενων ταινιών <sup>[1],[2]</sup>.

Οι συμφύσεις μπορούν να ταξινομηθούν είτε ως συγγενείς είτε ως επίκτητες. Οι συγγενείς συμφύσεις είναι παρούσες εκ γενετής απότοκες μη φυσιολογικής εμβρυολογικής εξέλιξης της περιτοναϊκής κοιλότητας (ομφαλομεσεντερικός σύνδεσμος, ινώδης ταινία, συμφύσεις που έχουν παρατηρηθεί στον επιπλοϊκό θύλακο). Οι επίκτητες συμφύσεις υποδιαιρούνται σε φλεγμονώδεις ή μετεγχειρητικές. Φλεγμονώδεις συμφύσεις προκύπτουν μετά από ενδοκοιλιακές φλεγμονώδεις διεργασίες, όπως σκωληκοειδίτιδα, οξεία χολοκυστίτιδα, εκκολπωματίτιδα, πυελική φλεγμονώδη νόσο και προγενέστερη χρήση ενδομήτριας αντισυλληπτικής συσκευής <sup>[4],[5]</sup>. Το αληθές ποσοστό του σε καθέναν από αυτούς τους τύπους δεν είναι γνωστό αλλά έχει αναφερθεί ότι η πλειονότητα των συμφύσεων είναι μετεγχειρητικές <sup>[6]</sup>.

Ο σχηματισμός συμφύσεων μετεγχειρητικά παραμένει ένα σύνθετο και πολύ σοβαρό χειρουργικό πρόβλημα, το οποίο οδηγεί σε αξιοσημείωτη νοσηρότητα και οικονομική ζημία. Η κατανόηση της παθογένειας του σχηματισμού συμφύσεων έχει βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια, αλλά πολλά ακόμη σχετικά με αυτό το φαινόμενο παραμένουν άγνωστα. Οι δομές που εμπλέκονται τόσο σε ιστικό και κυτταρικό επίπεδο όσο και οι συγκεκριμένες βιοχημικές διεργασίες έχουν επαρκώς μελετηθεί, ενώ αντίθετα οι μοριακοί μηχανισμοί μόλις έχουν αρχίσει να περιγράφονται αναλυτικότερα. Στο πρώτο παγκόσμιο συνέδριο που διεξήχθη το 1997, με αποκλειστική θεματολογία πάνω στις μετεγχειρητικές συμφύσεις, τονίστηκε ομόφωνα η σημασία των μελλοντικών ερευνών στην παθογένεια των συμφύσεων αλλά και η ανάγκη για έρευνα ειδικότερα στις μεθόδους αντιμετώπισης <sup>[7],[8]</sup>.

## **2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ**

Η πρώτη αναφορά στις μετεγχειρητικές συμφύσεις πραγματοποιείται από τον Bryant το 1872, όπου περιέγραψε μία θανατηφόρα απόφραξη του λεπτού εντέρου ως αποτέλεσμα δημιουργίας σύμφυσης, ύστερα από εκτομή μίας κύστης ωοθήκης<sup>[9]</sup>. Ο Battle το 1883 κατέγραψε μία χειρουργική απόπειρα για την αντιμετώπιση εντερικής απόφραξης απότοκο πυκνών συμφύσεων 4 χρόνια μετά από επέμβαση αμφοτερόπλευρης εκτομής ωοθηκικών κυστών<sup>[10]</sup>. Στα μέσα του 19ου αιώνα, οι Baillie<sup>[11]</sup>, Cruveilhier<sup>[12]</sup>, και Rokitansky<sup>[13]</sup>, περιέγραψαν τις ινικές συμφύσεις από πηγμένη λέμφο, οι οποίες βρέθηκαν μεταθανάτια σε ασθενείς οι οποίοι έπασχαν από οξεία περιτονίτιδα. Ο Baillie, είχε αναφέρει επιπλέον, ότι μπορούσε να αποδείξει, μέσω μελετών έγχυσης, ότι υπήρχαν εύθραυστα αγγεία στις συγκεκριμένες συμφύσεις<sup>[11]</sup>. Με την αύξηση του αριθμού των ασθενών που υποβάλλονταν σε χειρουργικές επεμβάσεις και την αύξηση των περιπτώσεων απόφραξης λόγω δημιουργίας συμφύσεων μετεγχειρητικά, στο τέλος του 19ου αιώνα το θέμα αυτό άρχισε να αποκτά τεράστιο ενδιαφέρον.

Το 1919 ο Hertzler ισχυρίζεται ότι οι συμφύσεις είναι αποτέλεσμα της επούλωσης μέσω ίωσης. Ο τραυματισμός του τοιχωματικού περιτόναιου είχε σαν αποτέλεσμα την επιθηλιοποίηση ολόκληρης της επιφάνειας ταυτόχρονα και όχι σταδιακά από το άκρο όπως και στην επούλωση των δερματικών πληγών<sup>[14]</sup>. Το 1923 ο Deaver, στην πρώτη μελέτη αναφορικά με μετεγχειρητικές συμφύσεις, υποστηρίζει την φλεγμονή του περιτοναίου ως αιτιολογικό παράγοντα δημιουργίας συμφύσεων<sup>[15]</sup>. Το ίδιο έτος δημοσιεύονται τα αποτελέσματα από την πρώτη πειραματική μελέτη πρόληψης του σχηματισμού συμφύσεων από τους Williamson και Mann, όπου χρησιμοποίησαν σε πειραματόζωα ένα μείγμα γέλης ακακίας, μετά από τριβή με γάζα στην επιφάνεια του ήπατος<sup>[16]</sup>.

Μερικοί ερευνητές (Robbins et al., 1949; Willian, 1955; Ellis et al., 1965; Hubbard et al., 1967) θεώρησαν ότι η μεσοθηλιακή αναγέννηση λαμβάνει χώρα μέσω της μεταπλασίας των υποπεριτοναϊκών ινοβλαστών, ενώ άλλοι (Cameron et al., 1957; Johnson and Whiting, 1962; Bridges and Whiting, 1964) υποστήριξαν πως τα μεσοθηλιακά κύτταρα αποσπώνται από το παρακείμενο άθικτο περιτόναιο, εμφυτεύονται στην επιφάνεια του τραύματος, και πολλαπλασιάζονται, ώστε τελικά να δημιουργούν μία συνεχή επιφάνεια από μεσοθηλιακά κύτταρα<sup>[17],[18],[19],[20],[21],[22],[23]</sup>.

Συνεπώς η επούλωση του περιτοναίου φαίνεται πως είναι μία διαδικασία 2 σταδίων. Ένα αρχικό κύμα φαγοκυττάρων είναι υπεύθυνο για την αποδομή των υπολειμμάτων στο τραύμα, το οποίο ακολουθείται από ένα κύμα υποπεριτοναϊκών περιαγγειακών κυττάρων του συνδετικού ιστού τα οποία μεταναστεύουν στην επιφάνεια του τραύματος και είναι υπεύθυνα για την επούλωση των περιτοναϊκών βλαβών και για τον σχηματισμό του νέου μεσοθηλίου. Ο τραυματισμός του περιτοναίου, ανεξάρτητα της αιτίας, οδηγεί σε παραγωγή ινικού εξιδρώματος προκαλώντας την προσκόλληση των παρακείμενων επιφανειών με αποτέλεσμα τον σχηματισμό μετεγχειρητικών συμφύσεων<sup>[24]</sup>.

Το 1955 Ο Hartwell θεώρησε πως τα μεσοθηλιακά κύτταρα προλαμβάνουν τις συμφύσεις συνδυάζοντας την ινωδολυτική τους ικανότητα μαζί με την επιθηλιακή λειτουργία τους, ώστε να επεκτείνονται ως ένα συμπαγές φύλλο κυττάρων προκειμένου να καλύψουν οποιαδήποτε ακατέργαστη επιφάνεια <sup>[25]</sup>. Η ινωδολυτική δραστηριότητα συγκεκριμένων μεσοθηλιακών κυττάρων, τους επιτρέπει να διεισδύσουν και να λύσουν τις ινικές συμφύσεις πριν η ινοπλασία οδηγήσει στον σχηματισμό μόνιμων ινώδων συμφύσεων <sup>[24]</sup>.

Ο Boys το 1942 αναφέρεται στην έλξη και στην προσκόλληση του αποφραχθέντος οργάνου στα τοιχώματα λόγω των μετεγχειρητικών συμφύσεων <sup>[26]</sup>. Ο Myllarniemi (1967) θεωρεί ότι η χειρουργική και η βακτηριακή προσβολή είναι πρωταρχικής σημασίας γεγονότα στην ανάπτυξη των συμφύσεων, υποδεικνύοντας ότι η παρουσία ενός ξένου σώματος μπορεί να εμποδίσει την απορρόφηση της ινικής και να επιτρέψει την εισβολή της ινικής και των ινοβλαστών, τα οποία στην συνέχεια θα παράγουν μία ινώδη σύμφυση <sup>[27]</sup>.

Από πολυάριθμες παρατηρήσεις οι οποίες έγιναν τόσο κατά την διάρκεια επεμβάσεων αλλά και σε αυτοψίες, οι χειρουργοί εξοικειώθηκαν με τις πρώιμες ινικές συμφύσεις, οι οποίες προσκολλούνταν στις επιφάνειες του σπλαχνικού περιτόναιου μεταξύ τους, μέσα σε λίγες ώρες μετά από την επέμβαση, λοίμωξη ή τραύμα. Ο Ellis στην δεκαετία του 60, διατύπωσε ότι οι πρώιμες ινικές συμφύσεις μπορούν επίσης να απορροφηθούν πλήρως ή μπορεί να οργανωθούν περαιτέρω μαζί με την εσωτερική ανάπτυξη τριχοειδών και ινοβλαστών ώστε να εγκατασταθούν τελικά ως ινώδεις συμφύσεις <sup>[28],[29]</sup>. Ένα σημαντικό θέμα αποτελούσε το τι ακριβώς ήταν αυτό το οποίο καθόριζε εάν το ινικό εξίδρωμα θα υποβαλλόταν σε απορρόφηση ή σε περαιτέρω

οργάνωση. Σταδιακά, η θεωρία που εξελίχθηκε υποστήριζε πως αυτός ο παράγοντας εξαρτιόταν από το περιτοναϊκό ενδοθήλιο. Υπήρχε διαφωνία για το εάν αυτό παρέμενε άθικτο, τότε η ινική εξαφανίζεται ή εάν αυτό τραυματιστεί, τότε αναπτύσσονται ινώδεις συμφύσεις. Φαίνεται πως αυτή η θεωρία δεν ήταν αποτέλεσμα ακριβούς κλινικής παρατήρησης ή πειραματικών μελετών και ότι βασίστηκε στην αναλογία της επούλωσης των δερματικών βλαβών, στις οποίες οποιαδήποτε απώλεια του επιθηλίου, κατά κανόνα ακολουθείται από τον σχηματισμό πυκνής ουλής. Υπήρξαν κάποιες αρχές οι οποίες διαφοροποιήθηκαν από την άποψη αυτή <sup>[30]</sup>.

Ο ισχαιμικός ιστός δεν είναι ο μοναδικός ο οποίος μπορεί να ενεργοποιήσει μία φλεγμονώδη αγγειακή απάντηση στους παρακείμενους ιστούς. Γι' αυτό τον λόγο δεν αποτελεί έκπληξη το ότι κάποια μολυσμένα υλικά μπορεί να εισέλθουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα κατά την ώρα της λαπαροτομίας και να καταστούν υπεύθυνα για την εξέλιξη των κοκκιωμάτων και των ινώδων συμφύσεων <sup>[31],[32]</sup>. Μία σημαντική πηγή αυτού του φαινομένου είναι η σκόνη/talc η οποία χρησιμοποιούνταν για να διευκολύνει την εφαρμογή των αποστειρωμένων χειρουργικών γαντιών. Υπάρχουν εκτενείς ανασκοπήσεις των δημοσιεύσεων πάνω σ' αυτό το πεδίο. Ο πρώτος από αυτούς τους παράγοντες ήταν το talc, το οποίο αποτελούταν κυρίως από πυριτικό μαγνήσιο. Ωστόσο, οι πρώτες αναφορές των μετεγχειρητικών συμφύσεων και των κοκκιωμάτων λόγω της χρήσης αυτού του υλικού εμφανίστηκαν το 1936 <sup>[33],[34]</sup>. Από τις αρχές του 1940, ο κίνδυνος της χρήσης του talc ήταν ευρέως αναγνωρίσιμος και το 1947 οι Lee και Lehman εισήγαγαν τη σκόνη των γαντιών η οποία αποτελούταν κυρίως από άμυλο, ως ένα παράγοντα ο οποίος μπορούσε να απορροφηθεί ταχέως και με ασφάλεια από τους ιστούς του οργανισμού <sup>[35]</sup>. Ωστόσο, το 1956 ο McAdams ανέφερε πως τρεις ασθενείς παρουσίασαν ενδοπεριτοναϊκή αντίδραση ξένου σώματος στη σκόνη αμύλου και έως το 1960 οι Myers et al., εισήγαγαν τον όρο " κοκκιωματώδης περιτονίτιδα λόγω αμύλου" <sup>[36],[37]</sup>. Το πρόβλημα λύθηκε μέσω της εισαγωγής των γαντιών άνευ σκόνης αμύλου, τα οποία λιπαίνονται με ένα πολυμερές υδρογέλης.

Η πρώτη μεγάλη μελέτη σχετικά με τις μετεγχειρητικές συμφύσεις πραγματοποιείται από τον Ellis και τους συνεργάτες του στα μέσα της δεκαετίας του 60, όπου αναδεικνύεται το πραγματικό πρόβλημα των μετεγχειρητικών συμφύσεων και οι



επιπτώσεις που αντανακλώνται στο ευρύτερο κοινωνικό σύνολο και στις κοινωνικές δομές. Σε διάρκεια 25 ετών στην Βρετανία σε καταγεγραμμένα κέντρα που συμμετείχαν στην μελέτη σε σύνολο 28297 ασθενών που εισήχθησαν στα νοσοκομεία το 1% οφείλονταν σε επιπλοκές μετεγχειρητικών συμφύσεων. Στο ίδιο χρονικό διάστημα σε σύνολο 4500 λαπαροτομιών το 3,3% πραγματοποιήθηκε για την αντιμετώπιση των επιπλοκών των συμφύσεων <sup>[38],[30]</sup>.

Λόγω της σοβαρότητας των συνεπειών των συμφύσεων δεν αποτέλεσε έκπληξη η ανακάλυψη ενός μεγάλου αριθμού τεχνικών με στόχο την αποφυγή της ανάπτυξης αυτών, αν και πολλές από αυτές αποδείχθηκαν αναξιόπιστες. Πολλές από αυτές τις τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν στηρίχθηκαν σε εμπειρικά δεδομένα, με πτωχά όμως αποτελέσματα καθώς η υποκείμενη παθολογία δεν ήταν πλήρως κατανοητή, καθώς η πλήρης κατανόηση της παθογένειας είναι απαραίτητη για την ανακάλυψη μίας ορθολογικής προφύλαξης και θεραπείας <sup>[39],[30]</sup>.

### **3. ANATOMIA TOY ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ**

Το περιτόναιο χαρακτηρίζεται ως ορογόνο υμένας που καλύπτει την περιτοναϊκή κοιλότητα και τα ενδοκοιλιακά όργανα. Αποτελείται από το τοιχωματικό πέταλο που καλύπτει το διάφραγμα και τα κοιλιακά τοιχώματα και το περισπλάγχνιο πέταλο που καλύπτει τα ενδοκοιλιακά όργανα –στομάχι, έντερο, ήπαρ, σπλήνα- και τις τρεις μεγάλες πτυχές – μεσεντέριο, μεσόκολο, επίπλουν. Η διάκριση αυτή δεν είναι μόνο ανατομική αλλά και λειτουργική <sup>[24],[40]</sup>.

Η επιφάνεια του περιτοναίου είναι ίδια με την εξωτερική επιφάνεια του σώματος, περίπου  $2\mu^2$ , από το οποίο το 90% είναι το περισπλάγχνιο πέταλο και το 10% το τοιχωματικό. Η ύπαρξη όμως των μεσοθηλιακών κυττάρων με τους πολυάριθμους κροσσούς στην ελεύθερη επιφάνεια του αυξάνει την επιφάνεια στα  $40\mu^2$  <sup>[24],[41]</sup>.

Μακροσκοπικά το περιτόναιο είναι διάφανο και στιλπνό με υγρή, κολλώδη και ολισθηρή αίσθηση στην αφή, λόγω της επαφής του με το περιτοναϊκό υγρό <sup>[41]</sup>.

Το περιτοναϊκό υγρό, περίπου  $100\text{cm}^3$ , συντίθεται και εκκρίνεται από τα μεσοθηλιακά κύτταρα και αποτελείται κυρίως από φωσφολιποειδή του τύπου της

φωσφατιδυλοχολίνης. Το μόριο της φωσφατιδυλοχολίνης έχει στον ένα πόλο την χολίνη η οποία είναι θετικά φορτισμένη και στον άλλο πόλο τα λιπαρά οξέα που είναι αρνητικά φορτισμένα. Καθλώνεται με το θετικά φορτισμένο πόλο στην πρωτοπλασματική μεμβράνη των μεσοθηλίων που είναι αρνητικά φορτισμένη ενώ ο αρνητικά φορτισμένος πόλος, τα λιπαρά οξέα, στρέφεται προς την περιτοναϊκή κοιλότητα σχηματίζοντας ένα υδροαπωθητικό μέτωπο αποτρέποντας την διαφυγή του περιτοναϊκού υγρού προς τα διαφραγματικά λεμφαγγεία. Συμβάλλει επίσης στη μονόδρομη μετακίνηση των στοιχείων του αίματος προς την περιτοναϊκή κοιλότητα και αποτρέπει την επαναρρόφιση του υπερδιηθήματος ενώ προφυλάσσει την περιτοναϊκή μεμβράνη με την ολισθηρότητα που της εξασφαλίζει, από τη συνεχή τριβή που προκαλούν οι περιπερισταλτικές κινήσεις του πεπτικού σωλήνα, οι αναπνευστικές κινήσεις του διαφράγματος και οι μυϊκές συσπάσεις του κοιλιακού τοιχώματος. Η σύνθεση και έκκριση του περιτοναϊκού διαλύματος εξαρτάται από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες. Παράγοντες όπως η αλλαγή του pH, της οσμωτικής και υδροστατικής πίεσης, της θερμοκρασίας αλλά και η εκάστοτε σύνθεση του περιτοναϊκού διαλύματος και η χρήση φαρμάκων κατά την εφαρμογή της περιτοναϊκής κάθαρσης δημιουργούν ένα δυσμενές περιβάλλον για την σύνθεση του περιτοναϊκού υγρού <sup>[42],[43],[44]</sup>.

Η ελεύθερη επιφάνεια του περιτοναίου καλύπτεται από μία στιβάδα κυβοειδών κυττάρων, τα μεσοθηλιακά κύτταρα, τα οποία αποτελούν τους κύριους ρυθμιστές της λειτουργίας της περιτοναϊκής μεμβράνης, τόσο κάτω από φυσικές όσο και από τεχνητές συνθήκες, με την πολύπλοκη εξωτερική μορφολογία και εσωτερική δομή τους. Το σχήμα και το μέγεθος των κυττάρων ποικίλει, μεταξύ 0,5 και 2,0 μm σε πάχος και 30-40μm σε διάμετρο. Χαρακτηρίζονται από πολυάριθμους επιφανειακούς κροσσούς ή λάχνες, μήκους 2-3 μ, με φυσικοχημικές ιδιότητες και πολλαπλές πλάγιες προσεκβολές με τις οποίες συνδέονται και αλληλεπικαλύπτονται αφήνοντας μικροσκοπικές σχισμές (35-50 Å ) μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η διακίνηση ουσιών προς και από την περιτοναϊκή κοιλότητα. Αυτές οι μικρολάχνες μπορεί να μην είναι σταθερές δομές, αλλά το μήκος και ο αριθμός τους μπορούν να αλλάξουν ως απάντηση στις αλλαγές των φυσιολογικών συνθηκών. Η εσωτερική τους δομή χαρακτηρίζεται από ένα σύστημα πρωτοπλασματικών κενотоπιών, τα πυνοκυτωτικά κυστίδια, τα οποία αποτελούν τους ενδοκυττάριους διαύλους διακίνησης μικρομοριακών ουσιών και από τα πρωτοπλασματικά στιβαδωτά σωματίδια τα οποία

είναι υπεύθυνα για την παραγωγή των φωσφολιπιδίων του περιτοναϊκού υγρού [45],[46],[47].

Ο Odor (1954) πρότεινε ότι οι μικρολάχνες εξυπηρετούσαν στην ενίσχυση της επιφάνειας του κυτταροπλάσματος και ότι μπορεί να εμπλέκονται στην μεταφορά διαλυτών ουσιών από την κυτταρική μεμβράνη, αλλά οι Andrew και Porter (1973) υπέδειξαν ότι, με το να παγιδεύουν ένα στρώμα ορώδους εξιδρώματος, οι μικρολάχνες δημιουργούν ένα ολισθηρό “μαξιλάρι” το οποίο προστατεύει το μεσοθήλιο από τους τραυματισμούς εξαιτίας τριβής [48],[49].

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα έχουν ινοδωλυτική δραστηριότητα. Καλλιέργειες κυττάρων του μεσοθηλίου έδειξαν ότι προκαλούν ινοδωλύση γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι η πηγή του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου είναι το μεσοθήλιο και όχι ο υπορογόσιος υμένας. Η ινοδωλυτική δραστηριότητα είναι σημαντικά υψηλότερη στο επιπλοϊκό περιτόναιο από ότι σε άλλες περιοχές [50].

Καθημερινά το 1% των μεσοθηλιακών κυττάρων αποπίπτουν φυσιολογικά ως γερασμένα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η αναγέννηση και αντικατάσταση τους γίνεται από πολυδύναμα μεσεγγυματικά κύτταρα του υποστρώματος που έρχονται στην επιφάνεια και μεταπλάσσονται σε μεσοθηλιακά κύτταρα υπό την επίδραση αυξητικών παραγόντων όπως ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων και ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β [45],[47].

Το μεσοθήλιο στηρίζεται στο υπόστρωμα ή διάμεσο ιστό, το οποίο αποτελείται από κολλαγόνες και ελαστικές ίνες που διαπλέκονται σε τρισδιάστατο δίκτυο, υιοθετώντας δομή γέλης και αφήνοντας κενά που συμπληρώνουν μόρια πρωτεογλυκάνης που αποτελούν τη θεμέλιο ουσία. Το δίκτυο κινητικά συμπεριφέρεται σαν να είναι διάτρητο από πόρους ακτίνας περίπου 200-250 Å. Στο υπόστρωμα κατασκηνώνουν συνδετικογενή κύτταρα και ιστιοκύτταρα τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της λειτουργικότητας του περιτοναίου. Το υπόστρωμα εκτός από μέσο στήριξης παίζει σημαντικό ρόλο στη διακίνηση νερού, ηλεκτρολυτών, οξυγόνου, διοξειδίου του άνθρακα και θρεπτικών ουσιών εξαιτίας αφενός της δυναμικής κατάστασης της δομής των βλεννοπολυσακχαριτών (γλυκοζαμινογλυκανών) και αφετέρου της παρουσίας υαλουρονικού οξέος το οποίο έχει μεγάλη ικανότητα σύνδεσης με το νερό. Το

δραστικό εμβαδόν για διάχυση του διάμεσου ιστού ποικίλλει αντιστρόφως ανάλογα προς το βαθμό ενυδάτωσης του, κατάσταση η οποία καθορίζεται από την συμπεριφορά των γλυκοζαμινογλυκανών, εξαρτάται δε και από την απόσταση μεταξύ του τριχοειδούς και του ενδοθηλιακού κυττάρου (πολλές φορές υπερβαίνει τα 100μ) [45],[47],[51].

Η βασική μεμβράνη του μεσοθηλίου σχηματίζεται στη θέση επαφής του μεσοθηλίου με το υπόστρωμα και αποτελεί μαζί με τη βασική μεμβράνη των τριχοειδών αγγείων του υποστρώματος φυσικό φραγμό στη διακίνηση ουσιών δια του περιτοναίου <sup>[51]</sup>.

Το σύστημα κυκλοφορίας του περιτοναίου, ένα πυκνό δίκτυο αιμοφόρων και λεμφικών τριχοειδών που διανέμεται μέσα στο υπόστρωμα, διακρίνεται στο αιμοφόρο δίκτυο μέσω του οποίου αποβάλλονται ουσίες του αίματος στην περιτοναϊκή κοιλότητα και το λεμφικό δίκτυο μέσω του οποίου απορροφώνται ουσίες από την περιτοναϊκή κοιλότητα στην συστηματική κυκλοφορία. Το τοίχωμα των τριχοειδών αποτελείται από μία στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία χαρακτηρίζονται από χαλαρούς μεσοκυττάριους δεσμούς επιτρέποντας τη διακίνηση ουσιών, ενώ μερικά από αυτά φέρουν ειδικούς πόρους του πρωτοπλάσματος (fenestrae) που αποτελούν επιπλέον οδούς επικοινωνίας της κυκλοφορίας με το υπόστρωμα <sup>[51], [52]</sup>.

Το αιμοφόρο δίκτυο διακρίνεται σε δύο σκέλη, το περισπλάγγνιο και το τοιχωματικό. Το περισπλάγγνιο αρτηριακό δίκτυο αποτελεί το 70% του αιμοφόρου συστήματος, προέρχεται από την άνω μεσεντέριο αρτηρία ενώ το φλεβικό σκέλος δια της πυλαίας φλέβας μεταφέρει το αίμα στο ήπαρ.

Το τοιχωματικό αρτηριακό δίκτυο αποτελεί το 30% του αιμοφόρου συστήματος αλλά το πιο λειτουργικό στην αποβολή ουσιών στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Προέρχεται από τις μεσοπλεύριες, επιγαστρικές και οσφυϊκές αρτηρίες ενώ το φλεβικό σκέλος μέσω της κάτω κοίλης φλέβας οδηγεί το αίμα στη συστηματική κυκλοφορία παρακάμπτοντας το ήπαρ <sup>[51], [52]</sup>.

Το διαφραγματικό λεμφικό δίκτυο χαρακτηρίζεται από την παρουσία, ιδιαίτερα στο δεξιό διάφραγμα, των στομάτων. Πρόκειται για μικρά σχισμοειδή ανοίγματα «λεμφικές σχισμές» ή “lacunae”, στην κάτω επιφάνεια του διαφράγματος, διαμέτρου 4-22μm και αποτελούν θέσεις άμεσης επικοινωνίας της περιτοναϊκής κοιλότητας με

το λεμφικό δίκτυο. Στα σημεία αυτά διακόπτεται η βασική μεμβράνη του μεσοθηλίου και το υπόστρωμα ενώ το μεσοθήλιο μεταπίπτει άμεσα στο ενδοθήλιο της λεμφικής κοιλότητας. Αποτελούν πύλες εισόδου μεγαλομοριακών ενώσεων, σωματιδίων και κυττάρων στο λεμφικό δίκτυο. Κατά την εκπνοή, η χάλαση του διαφράγματος σχετίζεται με παρουσία μεγάλου αριθμού στομάτων ενώ αντίθετα κατά την εισπνοή, η σύσπαση του διαφράγματος προκαλεί ελάττωση του αριθμού των στομάτων. Το λεμφικό υγρό καταλήγει στο δεξιό θωρακικό πόρο και ακολούθως στη μεγάλη φλεβική κυκλοφορία καλύπτοντας το 80% της απορροφητικής λειτουργία του περιτοναίου <sup>[51],[53],[54]</sup>.

Το περιτόναιο χαρακτηρίζεται ως διηθητικό όργανο αφού χάρη στη δομή του διεκπεραιώνει κάτω από φυσιολογικές συνθήκες τη διακίνηση νερού, ηλεκτρολυτών, οξυγόνου και άλλων ουσιών ανάμεσα στο αιματικό διαμέρισμα και την περιτοναϊκή κοιλότητα .

#### **4. ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ-ΣΥΜΦΥΣΙΟΓΕΝΝΕΣΗ**

Η περιτοναϊκή επούλωση είναι μία διαδικασία μείζονος σημασίας για τους χειρουργούς. Κλασικά, υπάρχουν δύο μηχανισμοί περιτοναϊκής επούλωσης: η πρώτη οδηγεί σε φυσιολογική αποκατάσταση και η δεύτερη σε σχηματισμό συμφύσεων. Τυπικά ο σχηματισμός συμφύσεων λαμβάνει χώρα όταν δύο τραυματισμένες περιτοναϊκές επιφάνειες συμπλησιάσουν μεταξύ τους <sup>[55],[56]</sup>.

Στον πρώτο μηχανισμό επούλωσης, τα περιτοναϊκά μεσοθηλιακά κύτταρα επανασχηματίζουν το επιθήλιο της τραυματισμένης επιφάνειας από τη βάση της. Ο χρόνος που απαιτείται για την πλήρη αναγέννηση είναι 8 ημέρες μετά το τραυματισμό με μία μικρή διαφοροποίηση μεταξύ τοιχωματικού και σπλαγγχνικού περιτοναίου . Η διαφοροποίηση αυτή έγκειται στο ότι το σπλαγγχνικό περιτόναιο αποτελεί ένα καλύτερα προσαρμοσμένο υπόστρωμα για τα αναγεννημένα μεσοθηλιακά κύτταρα σε σχέση με το τοιχωματικό περιτόναιο <sup>[57],[58],[40]</sup>.

Ο μηχανισμός με τον οποίο τα περιτοναϊκά μεσοθηλιακά κύτταρα απαντούν στο χειρουργικό τραύμα δεν είναι επαρκώς κατανοητός ενώ οι απόψεις δίστανται όσον αφορά την προέλευση των κυττάρων που αποικίζουν την τραυματισμένη επιφάνεια.

Σύμφωνα με τους Jacqueline και Diamond <sup>[59]</sup>, οι πιθανές προελεύσεις των νέων μεσοθηλιακών κυττάρων είναι:

1. Αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα παρόντα στην περιφέρεια της βλάβης.
2. Ινοβλάστες διαφοροποιημένοι από αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα.
3. Υποπεριτοναϊκοί ινοβλάστες που εγείρονται από στρωματικούς διαφοροποιημένους ηρεμούντες ινοβλάστες.

Οι Mutsaers και συνεργάτες υποστηρίζουν άλλες υποθέσεις για τη μεσοθηλιακή αναγέννηση <sup>[60]</sup>:

1. Ανάπτυξη από τα περιφερικά μεσοθηλιακά κύτταρα.
2. Μετασχηματισμός πολυδύναμων μεσεγχυματικών κυττάρων ή κυττάρων αίματος.
3. Μετεμφύτευση των ελευθέρων μεσοθηλιακών κυττάρων από παρακείμενες δομές.
4. Μετασχηματισμένα κύτταρα από το περιτοναϊκό υγρό.

Στον δεύτερο μηχανισμό περιτοναϊκής επούλωσης, το χειρουργικό τραύμα ή η φλεγμονή εγείρουν την απελευθέρωση χημικών μεσολαβητών (κυτοκίνες και ισταμίνη). Ανενεργό ινωδογόνο μετατρέπεται σε μία ινώδης θεμέλια ουσία όπου λευκοκύτταρα, ερυθροκύτταρα, αιμοπετάλια, ιστιοκύτταρα και χειρουργικά υπολείμματα συγκεντρώνονται για να διορθώσουν τις δύο παρακείμενες τραυματισμένες περιτοναϊκές επιφάνειες <sup>[61]</sup>. Σε αυτό το στάδιο, μέσω της περιτοναϊκής ινωδολυτικής δραστηριότητας, η πλασμίνη που παράγεται από το ανενεργό πλασμινογόνο διαμέσου της δράσης του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και του τύπου ουροκινάσης ενεργοποιητή πλασμινογόνου, αποδομεί την ινώδη θεμέλια ουσία με αποτέλεσμα μία επούλωση πανομοιότυπη με αυτή του πρώτου μηχανισμού. Αντιστρόφως, εάν η τοπική ινωδολύση είναι ανεπαρκής η αναγεννητική διαδικασία οδηγεί στην οργάνωση της ινώδους θεμέλιας ουσίας με αποτέλεσμα τον σχηματισμό συμφύσεων <sup>[62],[63]</sup> (Εικόνα 1).

Κοινή αποδοχή αποτελεί το γεγονός πως οι μηχανισμοί της εκ νέου δημιουργίας συμφύσεων και του ανασχηματισμού τους ύστερα από συμφυσιόλυση είναι οι ίδιοι, παρόλο που δεν υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που να το υποστηρίζουν αυτό. Ωστόσο, η πιθανότητα ανασχηματισμού των συμφύσεων είναι μεγαλύτερη από αυτή της εκ νέου δημιουργίας λόγω της ισχαιμίας των προηγούμενων τραυματισμένων ιστών <sup>[63]</sup>.

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα πολλαπλασιάζονται με περιορισμένη ταχύτητα σε φυσιολογική ομοιόσταση, με μόνο το 0,16%-0,5% των μεσοθηλιακών κυττάρων να βρίσκονται σε μίτωση ανά πάσα στιγμή. Αυτό το ποσοστό αυξάνεται σε 30%-60% όταν το περιτόναιο τραυματίζεται, κυρίως λόγω των αυξημένων επιπέδων των αυξητικών παραγόντων και των κυτοκινών <sup>[601]</sup>. Τραυματισμός του περιτοναίου, είτε χειρουργικής είτε φλεγμονώδους είτε ισχαιμικής προελεύσεως, προκαλεί απόπτωση των τραυματισμένων μεσοθηλιακών κυττάρων, καταλείποντας μία απογυμνωμένη περιοχή και προκαλώντας μια φλεγμονώδη αντίδραση, που χαρακτηρίζεται από κυτταρική διήθηση, δημιουργία οροαιματηρού εξιδρώματος και μίας αυξητικής απάντησης των μεσοθηλιακών κυττάρων <sup>[64]</sup>. Τα παρόντα κύτταρα, τα τραυματισμένα μεσοθηλιακά κύτταρα και τα φλεγμονώδη κύτταρα που έχουν εισβάλλει στην τραυματισμένη περιοχή, παράγουν κυτταρικούς μεσολαβητές, οδηγώντας σε αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και μετανάστευση πολυμορφοπύρηνων κοκκιοκυττάρων, μονοκυττάρων και λευκοκυττάρων στη θέση της φλεγμονής. Οι μεσολαβητές “κλειδί” σ' αυτή την οξεία φάση απάντησης όπως αναφέρεται παραπάνω περιλαμβάνουν χημειοτακτικούς παράγοντες (IL-8) , κυτοκίνες (IL-6) και αυξητικούς παράγοντες (TGF-b, IGF-1 and PDGF) <sup>[65]</sup>.

Τα πρώτα κύτταρα που εμφανίζονται στην τραυματισμένη περιοχή είναι τα πολυμορφοπύρηννα , που παραμένουν στο τραυματισμένο πεδίο για 1-2 ημέρες. Ακολουθούνται από τα μονοκύτταρα, που διαφοροποιούνται σε μακροφάγα και τότε προσκολλώνται στην επιφάνεια του τραύματος. Εκτός της αυξημένης παραγωγής των κυτταρικών μεσολαβητών, η έκφραση ιστικού παράγοντα από τα μακροφάγα και τα μεσοθηλιακά κύτταρα αυξάνεται. Αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση του εξωγενούς μονοπατιού του καταρράκτη πήξης, με αποτέλεσμα τελικά τον σχηματισμό μίας προσωρινής ινώδης θεμέλιας ουσίας. Η ινώδης θεμέλια ουσία σταδιακά οργανώνεται και αντικαθίσταται από ιστό που περιέχει ινοβλάστες, μακροφάγα, και

γυγαντοκύτταρα. Οι δύο τραυματισμένες περιτοναϊκές επιφάνειες ενώνονται σχηματίζοντας ινώδεις δεσμίδες, οι οποίες υπό φυσιολογικές συνθήκες, μπορούν να αποδομηθούν με ινωδόλυση σε μικρότερα μόρια ως προϊόντα αποδόμησης ινώδους. Αυτή η διαδικασία ινωδόλυσης καταλύεται από το ένζυμο πλασμίνη που παράγεται από μακροφάγα ή μεσοθηλιακά κύτταρα τα οποία επικαλύπτουν εσωτερικά την περιτοναϊκή κοιλότητα <sup>[64],[65]</sup>. Η πλασμίνη παράγεται από το ανενεργό υπόστρωμα του πλασμινογόνου μέσω του ιστικού τύπου ενεργοποιητή πλασμινογόνου (tPA) και τύπου ουροκινάσης ενεργοποιητή πλασμινογόνου (uPA). Με την σειρά του, ο tPA αναστέλλεται στην αντίδρασή του από τον αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1), ώστε να διατηρηθεί η ισορροπία. Στην κοιλιακή κοιλότητα, ο tPA είναι υπεύθυνος για το 95% της μετατροπής του πλασμινογόνου <sup>[66]</sup>. Ωστόσο, μια ενδοπεριτοναϊκή επέμβαση διαταράσσει την ισορροπία μεταξύ tPA και PAI-1 οδηγώντας σε μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα, αυξημένη έκκριση ινώδους και τελικά σχηματισμό μετεγχειρητικών συμφύσεων <sup>[67]</sup>.

Όταν το περιτόναιο είναι ελαφρώς τραυματισμένο και τα περισσότερα μεσοθηλιακά κύτταρα παραμένουν άθικτα, θα υπάρξει δυναμική ισορροπία μεταξύ ινωδογένεσης και ινωδόλυσης με την επούλωση, χωρίς την δημιουργία συμφύσεων τότε να λαμβάνει χώρα. Σε σοβαρότερο τραύμα κατά την διάρκεια της επέμβασης, η απώλεια μεσοθηλιακής ακεραιότητας θα επέλθει εκθέτοντας τον υποκείμενο συνδετικό ιστό και η φυσιολογική ινωδολυτική δραστηριότητα θα χαθεί για τουλάχιστον 48 ώρες μετατραυματικά. Οι ινώδεις δεσμίδες θα οργανωθούν σε ινώδης σύμφυση λόγω της εσωτερικής αύξησης των ινοβλαστών και των ενδοθηλιακών κυττάρων, που ακολουθείται από σχηματισμό τριχοειδών αγγείων και ενσωμάτωση κολλαγόνου, όλα διεγερόμενα από κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες (ημέρα 4 έως 10) <sup>[68],[65]</sup>. Ωστόσο, σε περίπτωση τόσο ελαφρότερου όσο και σοβαρότερου τραύματος ο επανασχηματισμός του επιθηλίου ολοκληρώνεται σε 5-8 ημέρες μετά το αρχικό τραύμα <sup>[57]</sup>.

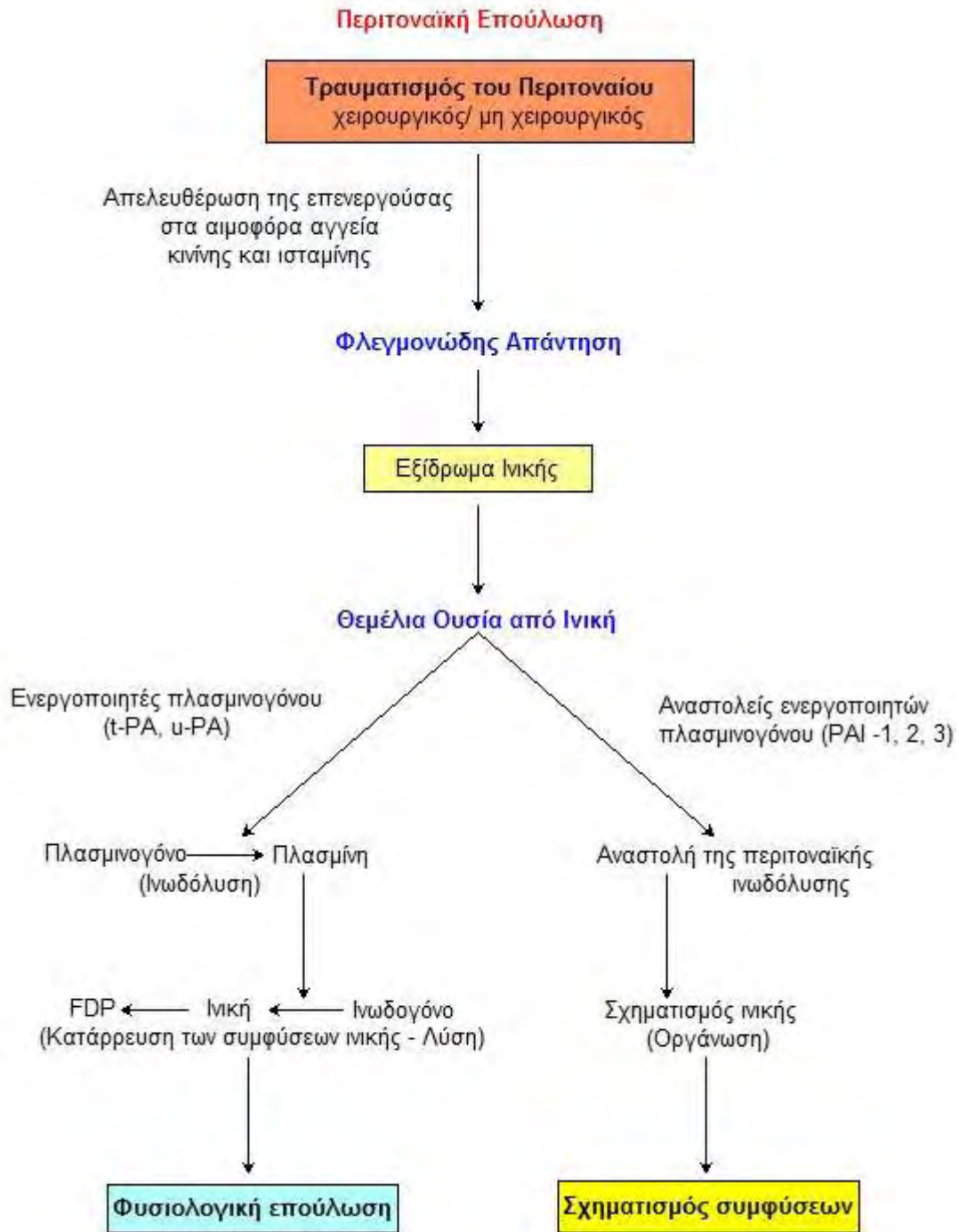
Αυτό είναι ένα αποτέλεσμα από τον τρόπο με τον οποίο το περιτόναιο επουλώνεται: 4-7 ημέρες μετά τον τραυματισμό του περιτοναίου, τα κύτταρα που επικρατούν στην περιτοναϊκή επιφάνεια είναι τα μεσοθηλιακά, τα οποία πολλαπλασιάζονται καθ'όλη την βάση του τραύματος σχηματίζοντας πολλαπλά νησίδα κυττάρων. Εξαιτίας αυτού



του σχηματισμού νησιδίων ένα μεγαλύτερο τραύμα στην περιτοναϊκή επιφάνεια επουλώνεται στον ίδιο χρόνο όπως ένα μικρότερο<sup>[65]</sup>.

Ο Ellis συμπέρανε πως δεν ήταν η περιτοναϊκή βλάβη αυτή που ενεργοποιούσε τον σχηματισμό των συμφύσεων, αλλά η παρουσία ισχαιμικού ιστού, ο οποίος πιθανώς ήταν αποτέλεσμα της έλξης των άκρων του τραύματος υπό τάση<sup>[19]</sup>. Ο Raftery υποστήριξε ότι αυτή η ισχαιμία θα μπορούσε να προκύψει από ανεπαρκή εσωτερική ανάπτυξη των αγγείων στη βάση του τραύματος ή εάν συμβεί επαρκής εσωτερική ανάπτυξη, από ανεπαρκή αιματική ροή σε τέτοια αγγεία<sup>[57]</sup>. Σε οποιαδήποτε περίπτωση τα περιαγγειακά κύτταρα του συνδετικού ιστού μπορεί να μην πολλαπλασιαστούν λόγω της ισχαιμίας, οδηγώντας σε καθυστέρηση της εμφάνισης των οριστικών μεσοθηλιακών κυττάρων. Η απουσία αυτών των κυττάρων και η ινωδολυτική τους δραστηριότητα, θα μπορούσε να διευκολύνει τον σχηματισμό των συμφύσεων επιτρέποντας να λάβει χώρα η ινοπλασία πριν από την ανάπτυξη των οριστικών μεσοθηλιακών κυττάρων και τον ακόλουθο διαχωρισμό των δύο παρατιθέμενων επιφανειών της ινικής σύμφυσης<sup>[40],[65]</sup>.

Οι Porter και συνεργάτες πρώτοι περιέγραψαν την παρουσία της δραστηριότητας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου στο ανθρώπινο περιτόναιο και αργότερα οι έρευνες επικεντρώθηκαν στην δραστηριότητα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου στο μεσοθήλιο. Ινωδολυτική δραστηριότητα έχει επίσης ανιχνευθεί στο περιτοναϊκό υγρό σε ανθρώπινα και σε ζωικά μοντέλα<sup>[69]</sup>. Ο αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου έχει εντοπιστεί σε ανθρώπινα περιτοναϊκά κύτταρα. Στον φλεγμονώδη περιτοναϊκό ιστό η δράση του ενεργοποιητή πλασμινογόνου είναι σημαντικά μειωμένη, εν μέρει λόγω της συγκέντρωσης του PAI που αυξάνεται, όπου τελικά οδηγεί σε μειωμένη ινωδολυτική ικανότητα με αποτέλεσμα τον σχηματισμό συμφύσεων<sup>[70],[71]</sup>.



Εικόνα 1: Επούλωση περιτοναίου μετά από χειρουργικό τραύμα. Διεργασίες φυσιολογικής επούλωσης και συμφυσιογέννησης.

## **5.ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ ΣΥΜΦΥΣΙΟΓΕΝΝΕΣΗΣ**

### **5.1 ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ**

Εκτός της πλασμίνης, του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, αρκετοί άλλοι παράγοντες, όπως ο TGF- $\beta$ , οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας (MMP) και οι κυτοκίνες παίζουν ρόλο στην περιτοναϊκή επούλωση όπου όλοι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους <sup>[65]</sup>.

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες θεμέλιας ουσίας (MMPs) συγκροτούν μία οικογένεια άνω των 20 εξαρτώμενων από ψευδάργυρο ενδοπεπτιδάσες, οι οποίες εμπλέκονται στην αποδόμηση διάφορων συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας καθώς και στην αγγειογένεση και στην διήθηση όγκων. Οι MMPs έχουν κατηγοριοποιηθεί σε 5 ομάδες με βάση τη δομή και την εξειδίκευση του υποστρώματος. Αυτές οι ομάδες είναι: οι κολλαγενάσες (MMP-1,-8,-13) , οι μεταλλοπρωτεϊνάσες θεμέλιας ουσίας (MMP-12), οι στρωματολυσίνες (MMP-3, -7, -10 και -11) ,οι ζελατινάσες (MMP-2,-9) και οι μεμβρανικού τύπου μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs-14 και -17). Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες εκκρίνονται στην ανενεργό τους μορφή <sup>[72],[73],[74]</sup>.

Προκειμένου να αποδομήσουν τα συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας θα πρέπει να ενεργοποιηθούν μέσω μίας εξειδικευμένης στο υπόστρωμα διαδικασίας, συμπεριλαμβανομένης και της διάσπασης του δεσμού κυστεΐνης-ψευδαργύρου. Η πρωτεολυτική δράση των μεταλλοπρωτεϊνών αντιστοιχεί στα παράγωγα των ιστικών αναστολέων τους. Υπάρχουν 4 τύποι ιστικών αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών (TIMP-1 έως TIMP-4) <sup>[75]</sup>. Πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν πως οι MMPs και οι TIMPs παράγονται από περιτοναϊκά μεσοθηλιακά κύτταρα, από ινοβλάστες συμφύσεων, από στρώμα ενδομητρίου, καθώς και από μακροφάγα, ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα, ως αποτέλεσμα της φλεγμονώδους εξέλιξης στην περιτοναϊκή κοιλότητα <sup>[76],[77]</sup>. Η ισορροπία της έκφρασης των MMPs και των TIMPs είναι ουσιώδης για τη φυσιολογική διαδικασία επούλωσης του τραύματος. Οποιαδήποτε μεταβολή μπορεί να οδηγήσει στην καθυστερημένη επούλωση του τραύματος ή στην παραγωγή υπέρμετρης ποσότητας ιστού και συμφύσεων <sup>[78],[79]</sup>.

Οι MMP-2 και -9 ανήκουν στην ομάδα των γελατινολυσών. Μαζί είναι υπεύθυνες για την αποδόμηση ενός μείζονος συστατικού της βασικής μεμβράνης, το κολλαγόνο τύπου IV. Επίσης, αποδομούν τους τύπους V, VII και X κολλαγόνου, τη φιμπρονεκτίνη και τη λαμινίνη. Η έκφραση των περισσότερων MMPs είναι χαμηλή σε φυσιολογικούς ιστούς και αυξάνεται όταν απαιτείται αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας <sup>[74],[80],[81],[82]</sup>. Δεδομένου ότι οι MMP-1, MMP-2, MMP-3 και MMP-9 είναι μεσολαβητές για την αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, οι αυξημένες συγκεντρώσεις τους αντιπροσωπεύουν μία αυξημένη ικανότητα ανακατασκευής της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας προλαμβάνοντας έτσι με αυτό τον τρόπο τον ενδοπεριτοναϊκό σχηματισμό συμφύσεων <sup>[83],[84],[85]</sup>.

## **5.2 ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ (TGF)**

Στην περιτοναϊκή επούλωση και στον σχηματισμό συμφύσεων, η λανθάνουσα μορφή του TGF-β ενεργοποιείται από την πλασμίνη <sup>[86]</sup>. Στη δραστική του μορφή, ο TGF-β όχι μόνο αλληλεπιδρά με το ινωδολυτικό σύστημα και την εξωκυττάρια ουσία αλλά και με πολλούς άλλους κυτταρικούς μεσολαβητές οι οποίοι εμπλέκονται στη διαδικασία σχηματισμού συμφύσεων. Φυσιολογικά, βρίσκεται σε αιμοπετάλια, μακροφάγα κύτταρα και στο αντιδραστικό υγρό του τραύματος <sup>[87], [88]</sup>. Αποτελεί βασικό παράγοντα στη φυσιολογική επούλωση του τραύματος και διαδραματίζει ρόλο ισχυρού επαγωγέα της ιστικής ίνωσης <sup>[89]</sup>. Κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της φλεγμονώδους απάντησης, μακροφάγα κύτταρα του περιτοναίου και μεσοθηλιακά κύτταρα παράγουν TGF-β <sup>[90]</sup>. Ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού μπορεί να συμβάλλει στη σύνθεση της εξωκυττάριας ουσίας, διεγείροντας την παραγωγή κολλαγόνου και φιμπρονεκτίνης από ινοβλάστες <sup>[91]</sup>.

Υπερέκφραση του TGF-β στο τοιχωματικό περιτόναιο και στις ορογόνες επιφάνειες των πελκικών οργάνων, καθώς και αυξημένες συγκεντρώσεις του TGF-β στο περιτοναϊκό υγρό έχουν συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση σχηματισμού μετεγχειρητικών συμφύσεων και σε ανθρώπους και σε ζώα <sup>[92],[93],[94]</sup>.

Ωστόσο, μειωμένη παραγωγή του TGF-β, *in vivo* έχει συσχετισθεί με σχηματισμό συμφύσεων σε διαγονιδιακά ποντίκια που φέρουν το ετερόζυγο αλληλόμορφο για τον

TGF-β συγκρινόμενα με ομόζυγους μάρτυρες <sup>[95]</sup>. Η βιβλιογραφία αποδεικνύει πως οTGF-β μπορεί να ρυθμίζει "διαφορικά" τους MMP και TIMP, PAI και tPA στο στάδιο της μεταγραφής και μπορεί να αυξήσει την παραγωγή της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Κατά αυτόν τον τρόπο ασκεί ουσιαστική επιρροή στην έκβαση της περιτοναϊκής επούλωσης και του σχηματισμού συμφύσεων.

### **5.3 ΜΟΡΙΑ ΚΥΤΤΑΡΟ-ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ**

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα που καλύπτουν εσωτερικά την περιτοναϊκή κοιλότητα συμμετέχουν στη διαδικασία σχηματισμού συμφύσεων μέσω της έκφρασης “μορίων κυτταροπροσκόλλησης” (CAM) και παραγωγής χημειοτακτικών κυτοκινών. Τα CAM διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη απάντηση. Οι υποδοχείς προσκόλλησης για τις σελεκτίνες, ιντεγκρίνες και τη γονιδιακή οικογένεια ανοσοσφαιρινών, εκφράζονται επιλεκτικά από ιστικά κύτταρα και μπορούν να μεσολαβήσουν στα διάφορα στάδια της προσκόλλησης και της μετανάστευσης των λευκοκυττάρων στη φλεγμονώδη εστία <sup>[2]</sup>.

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν μόρια προσκόλλησης όπως το ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1) και το αγγειακό μόριο προσκόλλησης (VCAM-1) <sup>[96]</sup>. Η οικογένεια των υποδοχέων προσκόλλησης ιντεγκρινών είναι επίσης σημαντική στη διαδικασία σχηματισμού συμφύσεων. Στους ενήλικες, διάφοροι τύποι κυττάρων εκφράζουν τους υποδοχείς προσκόλλησης ιντεγκρίνης <sup>[97]</sup>. Οι ιντεγκρίνες αλληλεπιδρούν με πρωτείνες κυρίως μέσω της τριπεπτιδικής αλληλουχίας Arg-Gly-Asp (RGD). Αυτή η τριπεπτιδική αλληλουχία λειτουργεί ως κυρίαρχη αλληλουχία κυτταρικής σύνδεσης σε πολλές πρωτείνες και κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων και της φιβρονεκτίνης, του αιμοπεταλιακού υποδοχέα γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, της λαμινίνης και στα λευκοκύτταρα (leukocyte antigen receptor family). Η ενεργοποίηση του υποδοχέα μορίων προσκόλλησης ιντεγκρίνης έχει επίσης σοβαρές επιδράσεις στη γενετική έκφραση των MMP και διάφορων κυτοκινών <sup>[98],[99]</sup>. Οι ιντεγκρίνες μπορούν με αυτό τον τρόπο να ενισχύσουν τη διαδικασία σχηματισμού συμφύσεων μέσω : i) ενεργοποίησης της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, διαδικασία πήξης και εναπόθεση ινικής ii) επιταχύνοντας τη φλεγμονώδη διαδικασία και iii)

ενισχύοντας τη προσκόλληση των μεσοθηλιακών κυττάρων στην ινική και στην εξωκυττάρια ουσία <sup>[2]</sup>.

## **5.4 ΧΗΜΕΙΟΤΑΚΤΙΚΕΣ ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ**

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν χημειοτακτικές κυτοκίνες ώστε να δημιουργήσουν ένα χημικό πρηνές για την προσέλκυση περισσότερων φλεγμονωδών κυττάρων. Στα έως σήμερα δεδομένα υπάρχουν αποδείξεις οι οποίες συστήνουν ένα διαφορετικό προφίλ των κυτοκινών του περιτοναϊκού υγρού στην παρουσία συμφύσεων <sup>[2]</sup>.

Προκειμένου να περιγραφεί με μεγαλύτερη ακρίβεια ο ρόλος των κυτοκινών στην διαδικασία σχηματισμού συμφύσεων, είναι σημαντικό να λάβουμε υπόψη το διαφορετικό αυτό προφίλ των κυτοκινών στην οξεία φλεγμονή, μία κατάσταση που προδιαθέτει στον σχηματισμό συμφύσεων

Στην οξεία φλεγμονή, το περιτοναϊκό υγρό φαίνεται να έχει αυξημένες συγκεντρώσεις προ-φλεγμονωδών κυτοκινών όπως ιντερλευκίνης-1,-6 και -8 ( IL-1, IL-6, IL-8) και ιστικού παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF-α) <sup>[100],[101],[102]</sup>. Η οξεία φλεγμονή στο περιτόναιο ακολουθείται από μία μεγάλη μετανάστευση κυττάρων, κατά κύριο λόγο, μακροφάγων, μέσω χημειοτακτικών παραγόντων. Η IL-1 και ο TNF-α είναι και οι δύο προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, σημαντικές στο πρώιμο στάδιο της επούλωσης του τραύματος <sup>[103]</sup>, και παράγονται από ενεργοποιημένα μακροφάγα κύτταρα στο περιτοναϊκό υγρό <sup>[104], [105]</sup>. Η IL-6 εκφράζεται από τα μακροφάγα και η παραγωγή της αυξάνεται μέσω της IL-1 κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους διαδικασίας <sup>[106]</sup>. Η IL-1 και ο TNF-α αποτελούν ισχυρούς επαγωγείς της IL-6 <sup>[107]</sup>.

Είναι γνωστό πως ο TNF-α, η IL-1 και η IL-6 αλληλεπιδρούν με το ινωδολυτικό σύστημα με την τελευταία να αποτελεί ένα σημαντικό στοιχείο της διαδικασίας σχηματισμού συμφύσεων. Έχει αποδειχθεί ότι η πλασμίνη κινητοποιεί και απελευθερώνει τον TNF-α, την IL-1 και την IL-6 <sup>[108], [71]</sup>. Ο TNF-α και η IL-1β μπορούν με τη σειρά τους να μειώσουν-ρυθμίσουν την έκφραση του tPA, τόσο στο πρωτεϊνικό επίπεδο όσο και στο επίπεδο του mRNA. Με αυτό τον τρόπο βοηθούν

στη ρύθμιση της φλεγμονώδους διαδικασίας και πιθανώς, στην έκταση και την βαρύτητα του σχηματισμού συμφύσεων και του ανασχηματισμού τους στη συνέχεια. Ωστόσο, καμία από τις έρευνες δεν επιχείρησε να συσχετίσει αυτές τις διαφοροποιήσεις στο προφίλ των κυτοκινών με την έκταση και τη βαρύτητα του σχηματισμού και του ανασχηματισμού <sup>[109],[110],[111]</sup>.

Κάποιες μελέτες έδειξαν πως υπήρξε αυξημένη συγκέντρωση TNF-α στον ορό και στο περιτοναϊκό υγρό ασθενών με συμφύσεις κατά τη διάρκεια της επέμβασης <sup>[112],[113]</sup>.

Η IL-6 αναφέρεται σταθερά ως παράγοντας που προκαλεί τον σχηματισμό συμφύσεων. Χορήγηση IL-6 μέσα στη περιτοναϊκή κοιλότητα ποντικών έδειξε επίσης σημαντική αύξηση του σχηματισμού συμφύσεων <sup>[112]</sup>.

Όσο για τις αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες, χαμηλές συγκεντρώσεις της IL-10 και της INF-γ αναφέρονται στο περιτοναϊκό υγρό ατόμων με συμφύσεις ή ενδομητρίωση <sup>[114]</sup>.

## **5.5 ΥΠΟΞΙΑ**

Στην περιτοναϊκή κοιλότητα, τα μακροφάγα κύτταρα παράγουν tPA, PAI-1, και τους υποδοχείς τους, αλλά ο μείζων παράγοντας που συνεισφέρει στην ινωδολυτική δραστηριότητα φαίνεται να είναι τα μεσοθηλιακά κύτταρα, τα οποία καλύπτουν εσωτερικά ολόκληρη την κοιλότητα. Στο παρελθόν, υπήρχε μία θεωρία όπου οι ενεργοποιητές της ινωδόλυσης ήταν αποκλειστικά εντοπισμένοι στο μεσοθήλιο, ενώ οι αναστολείς της ήταν ευρέως διανεμημένοι. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες προσδιόρισαν την ύπαρξη των tPA και PAI-1 σε ινοβλάστες. Για τη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ της εναπόθεσης και της αποικοδόμησης της ινικής, σημείο ζωτικής σημασίας αποτελεί η διατήρηση ενός ανέπαφου μεσοθηλίου <sup>[115]</sup>.

Ποικίλοι αυξητικοί παράγοντες, οι κυτοκίνες και οι ορμόνες έχουν αναφερθεί πως ρυθμίζουν την έκφραση των ινωδολυτικών παραγόντων. Η υποξία είχεδειχθεί να προκαλεί μοριακές αλλαγές τόσο στους ινοβλάστες του περιτοναίου όσο και σε αυτούς των συμφύσεων, δημιουργώντας ένα περιβάλλον πρόσφορο για τον σχηματισμό συμφύσεων. Η υποξία αυξάνει τον TGF-β1, ο οποίος με τη σειρά του

αυξάνει την έκφραση των PAI-1 και uPA mRNA στα ενδοθηλιακά κύτταρα, με τη σχέση uPA:PAI-1 mRNA προς ενίσχυση της αντιπρωτεόλυσης σε απάντηση στον TGF-β1. Η υποξία μέσω του TGF-β1, μπορεί να μειώσει τη σύνθεση της κολλαγενάσης και του ενεργοποιητή πλασμινογόνου<sup>[116],[117]</sup>. Έχει αποδειχθεί ότι τα βασικά επίπεδα του tPA mRNA εμφανίζονται και στους περιτοναϊκούς ινοβλάστες και στους ινοβλάστες της σύμφυσης, και κυμαίνονται κατά 45% σε υψηλότερα επίπεδα στους φυσιολογικούς ινοβλάστες από ότι στους ινοβλάστες της σύμφυσης. Η υποξία μειώνει το tPA και στους περιτοναϊκούς αλλά και στους ινοβλάστες της σύμφυσης κατά 74% και 95% αντίστοιχα. Επίσης τα βασικά επίπεδα του PAI-1 mRNA είναι κατά 64% υψηλότερα στους ινοβλάστες της σύμφυσης από ότι σε φυσιολογικούς περιτοναϊκούς ινοβλάστες. Η υποξία αυξάνει τα επίπεδα του PAI-1 mRNA κατά 67% και 53% σε φυσιολογικούς περιτοναϊκούς ινοβλάστες και σε ινοβλάστες σύμφυσης, αντίστοιχα. Έτσι, και οι δύο περιπτώσεις, η υποξία και η απομόνωση των ινοβλαστών από τις συμφύσεις (σε αντιδιαστολή με το φυσιολογικό περιτόναιο) προδιαθέτουν σε μείωση της δραστηριότητας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου και ακολούθως σε ανάπτυξη συμφύσεων<sup>[115]</sup>.

Η υποξία γενικά αναστέλλει την έκφραση των MMPs αλλά αυξάνει αυτή των TIMPs, συνεπώς μειώνει την αποικοδόμηση της θεμέλιας ουσίας και αυξάνει την ίνωση των ιστών<sup>[118],[119]</sup>. Η κατάσταση υποξίας των ινοβλαστών είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της δραστηριότητας της MMP-9 κατά 64% και την μείωση της συγκέντρωσης του m-RNA της MMP-9 κατά 80%, χωρίς όμως να επηρεάσει ούτε την δραστηριότητα ούτε την συγκέντρωση του m-RNA της MMP-2. Η θεραπεία με TGF-β1 είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση κατά 160% και 50% στις δραστηριότητες των MMP-2 και MMP-9, αντίστοιχα. Ωστόσο, υπό συνθήκες υποξίας, ο TGF-β1 οδήγησε σε αύξηση κατά 160% και μείωση κατά 45% στις δραστηριότητες των MMP-2 και MMP-9 αντίστοιχα. Επομένως η υποξία καταστέλλει την διεγερτική επιρροή του TGF-β1 στην δραστηριότητα της MMP-9 αλλά όχι αυτής της MMP-2. Αυτό το γεγονός μπορεί να υποδεικνύει έναν σημαντικό ρόλο της MMP-9 υπό συνθήκες υποξίας στην παθογένεια της ίνωσης των ιστών και τον μετεγχειρητικό σχηματισμό συμφύσεων. Αυτά τα δεδομένα αποτελούν περαιτέρω απόδειξη ότι τα πρωτεολυτικά ένζυμα των οποίων η έκφραση ρυθμίζεται από την υποξία μπορεί να επηρεάζουν την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και τον σχηματισμό μετεγχειρητικών συμφύσεων των συμφύσεων<sup>[120]</sup>.



## **6. ΧΡΟΝΙΚΗ ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ**

Μικροσκοπικά, οι μετεγχειρητικές συμφύσεις (PSA) πρωτοεμφανίζονται 1 ώρα μετά τον τραυματισμό του περιτοναίου, αλλά και σε όλα τα μετέπειτα χρονικά στάδια (Εικόνα 2). Ο όγκος των μετεγχειρητικών συμφύσεων αυξάνεται σημαντικά μέχρι και 16 ώρες μετά το χειρουργείο (Εικόνα 3), με την μεγαλύτερη αύξηση να λαμβάνει χώρα μεταξύ της 4ης και της 16ης ώρας. Έως και 7 ημέρες μετά, παρατηρείται μία αύξηση του όγκου των συμφύσεων, ενώ εν συνεχεία παρατηρείται μία τάση μείωσης (Εικόνα 4,5) <sup>[121]</sup>.

Από τα 30 δεύτερα έως και την 1η ημέρα μετά τον τραυματισμό, ο όγκος του παραγόμενου περιτοναϊκού ιστού καταδεικνύει μία σταδιακή τάση προς αύξηση. Μία σημαντική αύξηση του όγκου παρατηρείται μεταξύ της 1ης και της 3ης ημέρας. Από την 3η έως την 14η ημέρα, διαπιστώνεται μία μείωση της τάσης προς αύξηση του όγκου, ακολουθούμενη από σημαντική μείωση μεταξύ της 14ης και της 28ης ημέρας, με τον όγκο να συνεχίζει να μειώνεται με μικρότερο όμως ρυθμό μέχρι τις 42 ημέρες μετά τον τραυματισμό <sup>[121]</sup>.

Η φλεγμονώδης αντίδραση του περιτοναίου είναι εμφανής 30 δευτερόλεπτα μετά των τραυματισμό και παρουσιάζει σταθερή αύξηση έως και 16 ώρες. Τα κύτταρα κάνουν την εμφάνισή τους στο περιτόναιο μέχρι και 4 ώρες μετά τον τραυματισμό, ενώ και ο αριθμός τους μέχρι το τέλος της 1ης ημέρας είναι ελάχιστος. Μετά τις 16 ώρες παρατηρείται σημαντική αύξηση, η οποία και κορυφώνεται την 3η ημέρα <sup>[121]</sup>.

Την 8η ώρα μετά τον τραυματισμό του περιτοναίου, το 100% των ασθενών παρουσιάζουν μετεγχειρητικές συμφύσεις οι οποίες δεν διαχωρίζονται αυτόματα κατά τους χειρουργικούς χειρισμούς σε πειραματικό επίπεδο <sup>[38],[40]</sup>.

Στα 5 λεπτά μετά τον τραυματισμό παρατηρούνται νημάτια ινικής να συνδέουν τις δύο τραυματισμένες επιφάνειες και έως τα 30 λεπτά οι τραυματισμένες αυτές επιφάνειες έχουν ενωθεί τελείως. Ωστόσο μόνο μετά την 1η ώρα αυτές οι ινώδεις συμφύσεις παρουσιάζονται αρκετά ανθεκτικές ώστε να παραμείνουν άθικτες κατά τους χειρουργικούς χειρισμούς για την εκτομή ιστών, την διατομή και την

επεξεργασία. Άρα ανθεκτικές ινώδεις συμφύσεις έχουν την δυνατότητα να σχηματιστούν μέσα σε 1 ώρα μετά τον τραυματισμό <sup>[121],[122]</sup>.

Μία περίοδος έντονου σχηματισμού των μετεγχειρητικών συμφύσεων λαμβάνει χώρα μεταξύ 4 και 16 ωρών μετά το τραύμα. Μέσα στις πρώτες ώρες μετά τον τραυματισμό η φλεγμονώδης απάντηση έχει εγκατασταθεί και φαίνεται πως αυτή η κυτταρική/χημική δραστηριότητα είναι ο κύριος υποκινητής για την περαιτέρω εναπόθεση ινικής <sup>[121]</sup>.

Δεν υπάρχει σημαντική αύξηση του όγκου των συμφύσεων που να σημειώθηκε μετά τις 16 ώρες, υποδεικνύοντας ότι το πρώτο στάδιο της εξέλιξης των συμφύσεων, δηλαδή η εναπόθεση ινικής, ολοκληρώνεται έως τις 16 ώρες μετά τον τραυματισμό. Μετά από αυτή την περίοδο πιθανότατα αυτό που συμβαίνει είναι η ανακατασκευή της σύμφυσης, συμπεριλαμβανομένης και της μετάβασης από ινικές δεσμίδες σε εγκατεστημένες ινώδης μετεγχειρητικές συμφύσεις, περίπου σε 3-4 ημέρες. Λαμβάνοντας υπόψη την πρόληψη των συμφύσεων, οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση θα πρέπει να εστιάζεται σε αυτά τα πρώτα στάδια της ανάπτυξης τους, ενώ ιδανικό θα ήταν αυτή η παρέμβαση να είναι κατά τη διάρκεια της επέμβασης ώστε να προληφθεί ο σχηματισμός τους. Επιτυχημένη λύση των συμφύσεων θα πρέπει να επικεντρωθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου δημιουργίας τους, η οποία είναι τις πρώτες 16 ώρες μετά τον τραυματισμό. Όποιες προσπάθειες διαχωρισμού ή λύσης μετά από αυτή τη περίοδο θα είναι όλο και δυσκολότερες και θα φέρουν υψηλότερο κίνδυνο περαιτέρω επανασχηματισμού <sup>[121]</sup>.

Οι μετεγχειρητικές συμφύσεις, εξ' ορισμού, δεν είναι απομονωμένες οντότητες και τα αποτελέσματα των αλλαγών στους παρακείμενους και στους υποκείμενους ιστούς έχουν γενικά παραμεληθεί. Έρευνες από τους Ellis και Belzer έχουν αποδείξει ότι υπάρχει μία συσχέτιση μεταξύ τραυματισμού και των συμφύσεων, με τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής να συνηγορούν σε μία άμεση συσχέτιση μεταξύ της έκτασης του αρχικού τραύματος, συμπεριλαμβανομένων και των αλλαγών του ιστού που σχετίζεται με το αρχικό τραύμα, με τον όγκο του τραυματισμένου ιστού που αναγεννήθηκε από αυτές τις τραυματισμένες περιοχές (συμφύσεις και αναγέννηση ιστού). Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα, είναι πιθανό ένα πολύ μικρό τραύμα το οποίο δεν θεωρείται εύκολα ως χειρουργικό τραύμα, μπορεί να έχει τη δυνατότητα να επάγει τον σχηματισμό συμφύσεων <sup>[3], [121],[123]</sup>.

Έως την 42η ημέρα, ο όγκος τραύματος έχει μειωθεί στα ελάχιστα επίπεδα υποδεικνύοντας μία επιτυχή διαδικασία επούλωσης του τραύματος για την αντιστάθμιση τραυματισμένου/χαμένου ιστού. Η περιεκτικότητα του περιτοναίου σε κύτταρα συσχετίζεται με τον εν λόγω τραυματισμό. Στις 3 ημέρες υπάρχει μία κορύφωση στον αριθμό των κυττάρων στο περιτόναιο, γεγονός που υποδηλώνει κυτταρική μετανάστευση στον ιστό της τραυματισμένης περιοχής πιθανώς ως απάντηση στη φλεγμονή <sup>[121]</sup>.

Την 5η ημέρα υπάρχει μία μείωση στην περιτοναϊκή κυτταρική συγκέντρωση, παρόλο που ο μέσος όγκος τραύματος έχει αυξηθεί σημαντικά. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει πως μεταξύ της 3ης και 5ης ημέρας μετά τον τραυματισμό επικρατεί μία πολύ έντονη φαγοκυτταρική απάντηση η οποία ήταν εξαιρετικά αποτελεσματική στην απομάκρυνση του τραυματισμένου ιστού <sup>[121]</sup>.

Όσον αφορά σε κυτταρικό επίπεδο την πρώτη ημέρα οι ενδοπεριτοναϊκές συμφύσεις χαρακτηρίζονται από μία ποικιλία κυττάρων εγκλεισμένα μέσα σε μία ινώδη θεμέλια ουσία. Τα κύρια λευκοκύτταρα είναι τα πολυμορφοπύρηνα, αλλά επίσης παρόντα είναι και μακροφάγα και ηωσινόφιλα. Ένα μεγάλος αριθμός παραμορφωμένων ερυθροκυττάρων καταλαμβάνει το ινώδες δίκτυο. Υπάρχει μεγάλος αριθμός νεκρών κυττάρων στις εντερικές επιφάνειες, πιθανόν αποτέλεσμα του αρχικού τραύματος <sup>[124],[125]</sup>.

2η ημέρα: Σε αυτό το στάδιο η εμφάνιση ουσιαστικά ήταν η ίδια με αυτής της 1ης ημέρας. Η πυκνή θεμέλια ουσία παραμένει, περικλείοντας λευκοκύτταρα και θραύσματα κυττάρων. Τα μακροφάγα και τα πολυμορφοπύρηνα αποτελούν τα κύρια κύτταρα αν και περιστασιακά είναι εμφανή λευκοκύτταρα και ηωσινόφιλα <sup>[124],[125]</sup>.

3η ημέρα: Αρκετές μεταβολές είναι εμφανείς σε αυτό το στάδιο. Η ινική είναι πιο αραιή στην εμφάνιση. Τα πολυμορφοπύρηνα είναι σπάνια ενώ τα μακροφάγα παρουσιάζονται σε μεγάλους αριθμούς. Αρκετοί ινοβλάστες εμφανίζονται στις συμφύσεις και μικρές δέσμες κολλαγόνου γίνονται ορατές. Το πιο εντυπωσιακό σε αυτό το στάδιο αποτελεί η παρουσία πολλών ηωσινοφίλων μέσα στις συμφύσεις, συχνά οργανωμένων σε ομάδες. Επίσης συχνά εμφανίζονται στα χείλη των συμφύσεων. Στις περιοχές όπου υπήρχε μεγάλη ποσότητα ηωσινοφίλων ο πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών δεν είναι τόσο προχωρημένος. Αντιστρόφως σε

περιοχές όπου ο πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών είναι προχωρημένος τα ηωσινόφιλα δεν είναι εμφανή. Ορισμένες περιοχές καταδεικνύουν ινοβλάστες και δέσμες κολλαγόνου, ενώ σε άλλες η ινική έχει εξαφανιστεί και αρκετά μακροφάγα με λίγα λεμφοκύτταρα και μαστοκύτταρα είναι εμφανή. Ωστόσο σε άλλες περιοχές, πλήθος ηωσινοφίλων είναι ορατά <sup>[124],[125]</sup>.

4η ημέρα: Σε αυτό το στάδιο η περισσότερη ποσότητα ινικής έχει απομακρυνθεί και σημαντικό τμήμα κολλαγόνου έχει σχηματιστεί. Τυπικοί ινοβλάστες με άφθονο τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο, δίκτυο Golgi και προεξέχων πυρήνα, αυξάνονται σε αριθμό μέσα στις συμφύσεις <sup>[124],[125]</sup>.

5η ημέρα: Ο σχηματισμός κολλαγόνου χαρακτηρίζεται αρκετά προχωρημένος και οι ινοβλάστες αρχίζουν να ευθυγραμμίζονται σε παράλληλη διάταξη. Τα άλλα κύτταρα μέσα στις συμφύσεις είναι κυρίως μακροφάγα και ηωσινόφιλα <sup>[124],[125]</sup>.

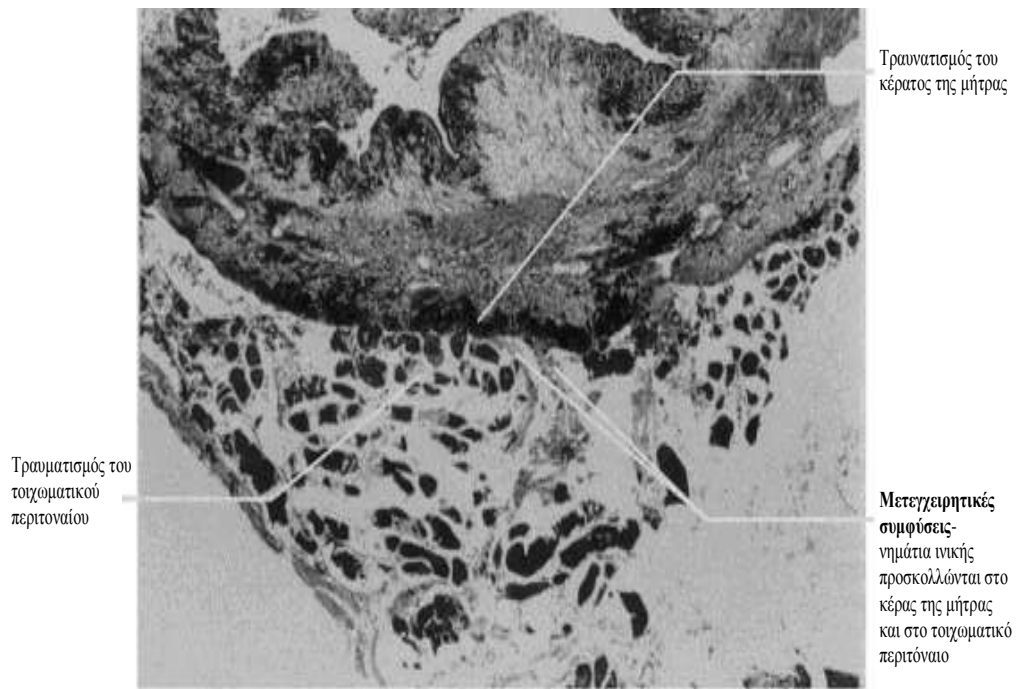
7η ημέρα: Η εναπόθεση κολλαγόνου εξακολουθεί να αυξάνεται και οι ίνες κολλαγόνου σχηματίζουν ξεχωριστές δέσμες. Τα κύρια κύτταρα πλέον τα αποτελούν μεγάλοι ινοβλάστες. Παρόντες είναι και τα ηωσινόφιλα μόνο σε περιοχές όπου επέμεναν τα μακροφάγα και υπήρχαν λίγοι ινοβλάστες και μικρός σχηματισμός κολλαγόνου. Σε περιοχές όπου ο σχηματισμός κολλαγόνου είναι πολύ προχωρημένος, ηωσινόφιλα δεν είναι εμφανή <sup>[124],[125]</sup>.

2η εβδομάδα: σε αυτό το στάδιο σχετικά λίγα κύτταρα αναγνωρίζονται μέσα στις συμφύσεις και η πλειοψηφία αυτών είναι ινοβλάστες. Μεγάλος αριθμός δεσμίδων κολλαγόνου είναι παρούσες, και μεταξύ αυτών επιμηκυνόμενοι ινοβλάστες και περιστασιακά μακροφάγα κύτταρα.

1ος μήνας: οι ίνες κολλαγόνου συναθροίζονται σε ξεχωριστές δεσμίδες. Τυπικοί ατρακτοειδείς ινοβλάστες κείτονται παράλληλα μεταξύ δεσμίδων κολλαγόνου. Ο μόνος άλλος τύπος κυττάρου που είναι παρόν είναι τα μακροφάγα και μόνο λίγα από αυτά διακρίνονται <sup>[124],[125]</sup>.

2ο μήνας: οι συμφύσεις δεν έχουν σχεδόν καμία διαφορά με αυτές του 1ου μήνα. Αποτελούνται από μεγάλη ποσότητα κολλαγόνου οργανωμένη σε δεσμίδες διάσπαρτες με λεπτούς ινοβλάστες, οι οποίοι φαίνονται να δημιουργούν ένα δίκτυο ανάμεσα στο οποίο κείται το κολλαγόνο <sup>[124],[125]</sup>.

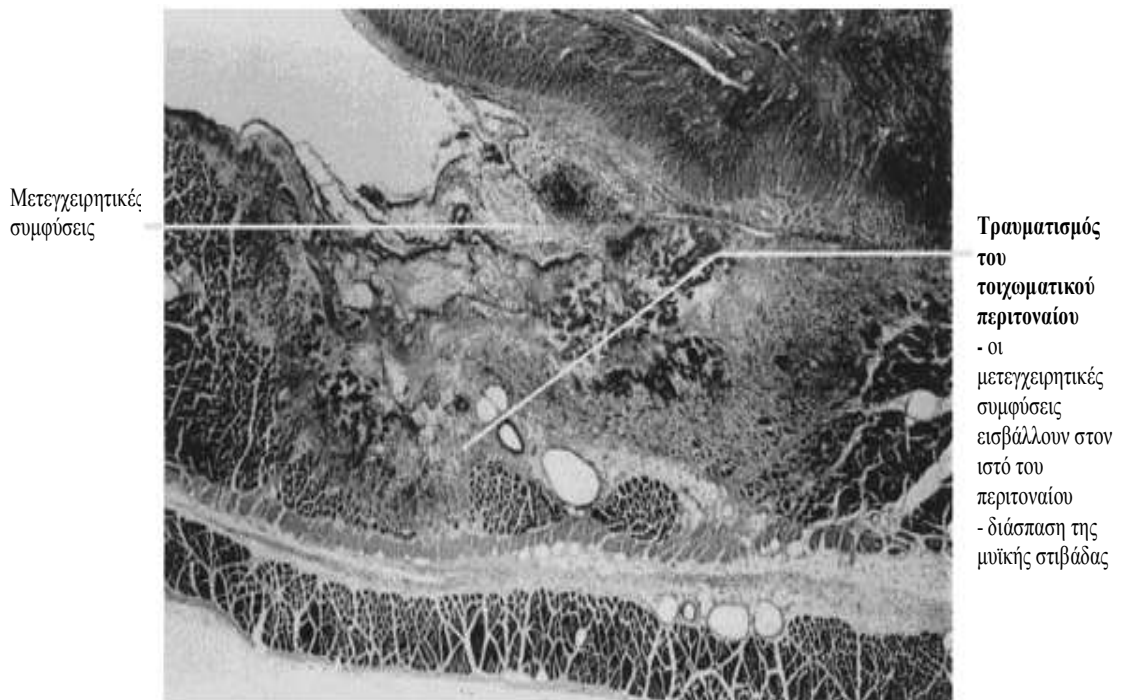
Συμπερασματικά οι in vivo μετεγχειρητικές συμφύσεις παρουσιάζονται από τα πρώτα 10 λεπτά του τραυματισμού του περιτοναίου. Οι αρχικές αυτές συνδέσεις είναι σχετικά αδύναμες και αραιές, με τις ανθεκτικές συμφύσεις να παρουσιάζονται 1 ώρα μετά το τραύμα. Η δημιουργία συμφύσεων χρονικά έχει κατηγοριοποιηθεί σε 2 διακριτά στάδια : i) μορφοποίηση-σχηματισμός, που συμβαίνει κατά τη διάρκεια των πρώτων 16 ωρών. Στην χρονική αυτή περίοδο λαμβάνει χώρα η κατασκευή του μεγαλύτερου ποσοστού των συμφύσεων, και ii) αναδιοργάνωση από τις 16 ώρες και μετά. Η ανάπτυξη των συμφύσεων ακολουθεί ένα φυσιολογικό πρότυπο επούλωσης τραύματος και υπάρχει μία απευθείας συσχέτιση μεταξύ της έκτασης του τραύματος (αρχικού και μεταγενέστερου) και του όγκου τραυματισμένου ιστού που αναγεννήθηκε. Εκτιμάται πως το 15% των μετεγχειρητικών συμφύσεων αποδομούνται φυσιολογικά κατά τη διάρκεια του πρώιμου σταδίου <sup>[121]</sup>.



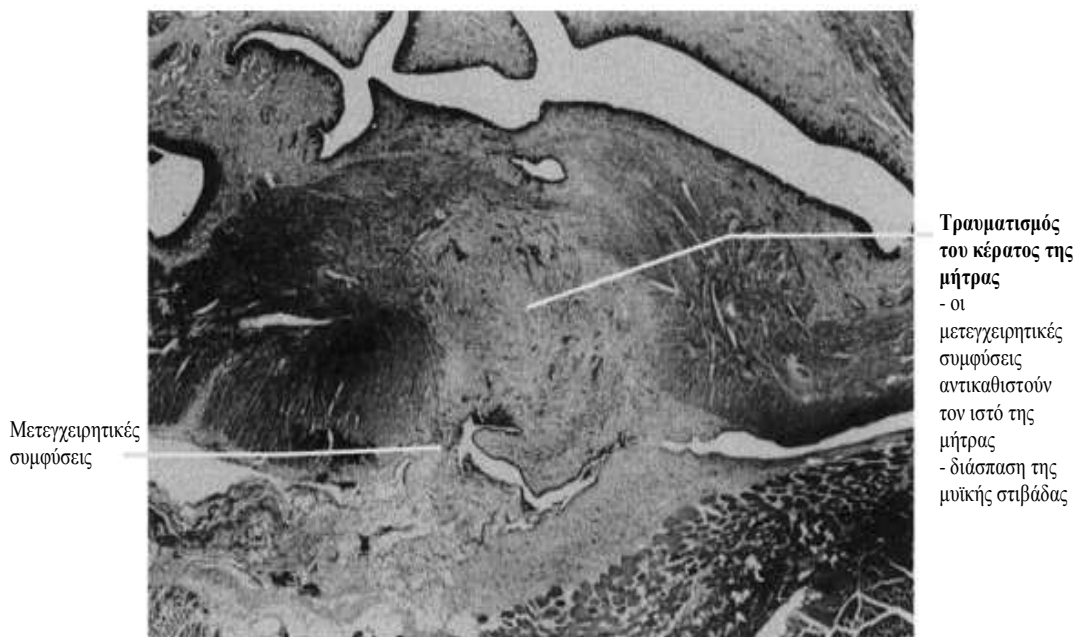
Εικόνα 2: Μετεγχειρητική σύμφυση 1 ώρα μετά από τραυματισμό του κέρατος της μήτρας. Προσκόλληση νηματίων ινικής στο κέρας της μήτρας και στο τοιχωματικό περιτόναιο (Ιδιοκτησία Sally-Ann Ricketts).



Εικόνα 3: Μετεγχειρητική σύμφυση 16 ώρες μετά τον τραυματισμό του κέρατος της μήτρας (Ιδιοκτησία Sally-Ann Ricketts).



Εικόνα 4: Πέντε ημέρες μετά τον τραυματισμό του περιτοναίου. Οι συμφύσεις εισβάλλουν στο περιτόναιο και διασπούν την μυϊκή στιβάδα (Ιδιοκτησία Sally-Ann Ricketts).



Εικόνα 5: Πέντε ημέρες μετά τον τραυματισμό του κέρατος της μήτρας. Οι συμφύσεις αντικαθιστούν τον ιστό στο περιτόναιο και διασπούν την μυϊκή στιβάδα (Ιδιοκτησία Sally-Ann Ricketts).

## **7. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ**

Ο σχηματισμός συμφύσεων μετά από επεμβάσεις κοιλίας και πύελου παραμένει εξαιρετικά κοινό φαινόμενο και αποτελεί πηγή αξιοσημείωτης νοσηρότητας. Το ποσοστό εμφάνισης των ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων κυμαίνεται από 67% έως 93% μετά από επεμβάσεις γενικής χειρουργικής στην περιτοναϊκή κοιλότητα και πάνω από 97% μετά από ανοιχτές γυναικολογικές διαδικασίες στην πύελο<sup>[38], [126]</sup>. Σε κλινικές μελέτες και σε μελέτες αυτοψίας ασθενών που είχαν υποβληθεί σε λαπαροτομία η συχνότητα των ενδοκοιλιακών συμφύσεων κυμάνθηκε στο 70-90%<sup>[29], [127]</sup>. Περίπου το 30% με 40% όλων των ενηλίκων στις δυτικές χώρες θα έχουν υποστεί κάποιας μορφής επέμβαση στην κοιλιακή τους χώρα καθ' όλη την διάρκεια της ζωής τους. Οι συμφύσεις μπορεί να δημιουργούνται είτε ως απάντηση σε διάφορες μορφές τραυματισμού, είτε να είναι απότοκες φλεγμονωδών διεργασιών όπως ενδομητρίωση, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, χημειοθεραπεία και ακτινοβολία. Ωστόσο, οι χειρουργικές επεμβάσεις αποτελούν την πιο κοινή αιτία<sup>[128]</sup>.

Οι χειρουργικές επεμβάσεις με την μεγαλύτερη πιθανότητα για σχηματισμό συμφύσεων περιλαμβάνουν την χολοκυστεκτομή, την σκωληκοειδεκτομή, την αποκατάσταση κήλης, επέμβαση για καρκίνο, επεμβάσεις στο ήπαρ, αλλά και χειρουργικές επεμβάσεις των γεννητικών οργάνων στην πύελο<sup>[126]</sup>.

Οι κοιλιακές δομές που προσβάλλονται πιο συχνά από συμφύσεις είναι το επίπλου (68%), το λεπτό έντερο (74%), το κοιλιακό τοίχωμα (45%) και το κόλον (41%)<sup>[129]</sup>. Οι περισσότεροι εκ των ασθενών με κοιλιακές συμφύσεις θα παραμείνουν ασυμπτωματικοί. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι κατά μέσο όρο, το 27,7% των ασθενών που υποβάλλονται σε επέμβαση στην κοιλιακή χώρα ή στην πύελο (ανάλογα και με την διαδικασία που ακολουθήθηκε) θα επαναεισαχθεί στο νοσοκομείο με επιπλοκές σχετιζόμενες με συμφύσεις. Αυτό το ποσοστό αυξάνεται σε πάνω από 10% σε ασθενείς μετά από επέμβαση στο ορθό<sup>[130]</sup>. Επιπλέον, σε αυτούς τους ασθενείς που υποβάλλονται σε επαναλαμβανόμενο χειρουργείο στην περιτοναϊκή κοιλότητα (όχι λόγω επιπλοκών σχετιζόμενων με συμφύσεις), το 39,9% θα επιπλεχθεί από την παρουσία συμφύσεων<sup>[131]</sup>.

Το λεπτό έντερο αποτελεί την πιο συχνή θέση δημιουργίας συμφύσεων, καθώς αυτό καταλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος της περιτοναϊκής κοιλότητας και βρίσκεται



ακριβώς κάτω από την μέση τομή, η οποία και χρησιμοποιείται στις περισσότερες επεμβάσεις κοιλίας. Τα χαρακτηριστικά αυτά του λεπτού εντέρου το καθιστούν πιο ευάλωτο στον τραυματισμό κατά την διάρκεια του χειρουργείου σε σχέση με άλλα όργανα, τα οποία είναι σχετικά σταθεροποιημένα οπισθοπεριτοναϊκά και βρίσκονται περιφερικότερα. Επιπρόσθετα, το λεπτό έντερο αποτελεί συχνή θέση συγκεκριμένων νοσημάτων όπως ακτινικής εντερίτιδας, νόσο του Crohn, συριγγίων, ισχαιμίας και αποστημάτων. Αυτά τα νοσήματα και οι επιπλοκές αποτελούν επίσης πηγή ενδοκοιλιακών συμφύσεων και συχνά χρήζουν χειρουργικής αντιμετώπισης. Τα γεγονότα αυτά επεξηγούν τον λόγο που η έρευνα για τον σχηματισμό συμφύσεων επικεντρώνεται στις συμφύσεις του λεπτού εντέρου <sup>[132]</sup>.

Αν και σε ένα μεγάλο ποσοστό οι μετεγχειρητικές συμφύσεις εμφανίζονται μετά από επεμβάσεις γενικής χειρουργικής και γυναικολογίας, εντούτοις παρατηρούνται και σε άλλα πεδία της χειρουργικής. Σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, οι επαναληπτικές στερνοτομίες μπορεί να αποτελέσουν ιδιαίτερο πρόβλημα, εάν το περικάρδιο δεν είναι κλειστό ή δεν ήταν εφικτό να κλειστεί κατά την αρχική επέμβαση. Ο σχηματισμός συμφύσεων σε αυτή την τοποθεσία προκαλεί αυξημένη αιμορραγία και τραυματισμό του καρδιακού ιστού λόγω της γειννιάσής του με ζωτικές δομές στην οπίσθια επιφάνεια του στέρνου <sup>[133]</sup>. Οι επαναληπτικές στερνοτομίες οδηγούν σε τραύμα του καρδιακού ιστού σε ποσοστό 2-6% των ασθενών και εάν προκύψει μαζική αιμορραγία η θνητότητα κυμαίνεται από 37 έως 50% <sup>[134]</sup>.

Στην ορθοπεδική, οι αρθρώσεις συχνά παρουσιάζουν μειωμένη κινητικότητα μετά το χειρουργείο. Μπλοκαρισμένοι ώμοι με σφίξιμο στην άρθρωση και μέτριο έως σοβαρό πόνο κατά την δραστηριότητα μπορεί να προκαλείται λόγω της παρουσίας συμφύσεων στην περιοχή υπό του δελτοειδούς, μετά από χειρουργική αποκατάστασης του τενόντιου πετάλου των στροφών. Αυτό απαιτεί επαναληπτική αρθροσκόπηση για την αφαίρεση των συμφύσεων και την ανακούφιση των ασθενών <sup>[135]</sup>. Η ανάπτυξη συμφύσεων στο δακτυλικό τενόντιο έλυτρο μετά από αποκατάσταση τραυματισμένου τένοντα δακτυλικού καμπτήρα, αποτελεί συχνή επιπλοκή <sup>[136]</sup>.

Στην νευροχειρουργική η εμφάνιση συμφύσεων δημιουργεί συναφείς επιπλοκές με τις άλλες χειρουργικές ειδικότητες. Συχνό φαινόμενο αποτελεί η αγκυλοποίηση της σπονδυλικής στήλης από μετεγχειρητικές ενδοσκληρίδιες ινώδεις συμφύσεις στο

σημείο όπου είχε επαναληφθεί για τον ίδιο λόγο στο παρελθόν χειρουργείο. Η χρήση χειρουργικών μεμβρανών Gore-Tex βρέθηκε πως είναι αποτελεσματική για την πρόληψη τέτοιων συμφύσεων <sup>[137]</sup>.

Ακόμη και στην οφθαλμολογία, έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη περιφερικών συμφύσεων μεταξύ υαλοειδούς σώματος και αμφιβληστροειδούς στην περιοχή της βάσης του υαλοειδούς σώματος, ως συνέπεια τροποποίησης σχετιζόμενη με την ηλικία, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη του αμφιβληστροειδούς <sup>[138]</sup>.

## **8. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ**

### **8.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Στην πραγματικότητα, η ακριβής αιτιολογία των πυελικών συμφύσεων παραμένει άγνωστη. Στους παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί συμπεριλαμβάνονται το τραύμα, το θερμικό τραύμα, η λοίμωξη, η ιστική ισχαιμία και τα ξένα σώματα. Πολλαπλοί άλλοι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης και της σφιχτής συρραφής, όπου η τάση εντός του συρραμμένου περιτοναίου προκαλεί ισχαιμία, η τριβή, η έκθεση σε ξένα σώματα όπως πούδρα/talc και σκόνη από τα γάντια, το βαμβάκι από τις γάζες λαπαροτομίας ή ίνες από χάρτινα αντικείμενα μίας χρήσης, τα ράμματα που προκαλούν αντίδραση, εντερικό περιεχόμενο, υπερθέρμανση, ή το υγρό έκπλυσης, μπορεί να συντελούν στον σχηματισμό συμφύσεων <sup>[51],[63]</sup>. Αυτές οι συμφύσεις συχνά περιέχουν πολλαπλά ξένα για τον οργανισμό κοκκιώματα. Αυτό υποδηλώνει πως υπάρχει μία συσχέτιση μεταξύ ξένου υλικού, των ξένων για τον οργανισμό κοκκιωμάτων και του σχηματισμού συμφύσεων. Μικροσκοπική εξέταση έδειξε σε μεγάλη αναλογία κοκκιώματα λόγω ραμμάτων και λόγω αμύλου. Κοκκιώματα λόγω ραμμάτων βρίσκονται συχνά σε ασθενείς οι οποίοι είχαν πρόσφατα υποβληθεί σε επέμβαση <sup>[63]</sup>.

## **8.2 ΙΣΤΙΚΟ ΤΡΑΥΜΑ**

Κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων, το περιτόναιο είναι ευπαθές σε τραύμα λόγω σύνθλιψης, θερμότητας, ηλεκτρισμού, laser, μηχανικού τραύματος, τραύματος λόγω υποξίας και περίσφιξης (στραγγαλισμό), τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα την απογύμνωση της επιπολής μεσοθηλιακής στιβάδας. Ρήξη του υποκείμενου συνδετικού ιστού και της μικροαγγείωσης του εγείρει μία φλεγμονώδη απάντηση, μειώνει την ινωδολυτική δραστηριότητα και προάγει τον σχηματισμό συμφύσεων <sup>[139]</sup>. Οι χειρουργοί θα πρέπει να ακολουθούν τις γενικές αρχές μίας ατραυματικής, ήπιας και αναίμακτης επέμβασης κατά τη διάρκεια είτε λαπαροσκόπησης είτε λαπαροτομίας. Οι διάφορες λαβίδες, τα άγκιστρα και τα άλλα χειρουργικά εργαλεία δεν θα πρέπει να τοποθετούνται πάνω σε δομές που δεν προορίζονται για διατομή, μειώνοντας κατά αυτόν τον τρόπο την απογύμνωση του ορογόνου υμένα και το αγγειακό τραύμα <sup>[126], [139]</sup>.

## **8.3 ΣΥΡΡΑΦΗ ΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ**

Σημαντικά πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν πως η συρραφή του περιτοναίου αυξάνει τον σχηματισμό συμφύσεων. Τοποθέτηση μοσχεύματος ή η ατελής συρραφή του περιτοναίου αυξάνουν την ισχαιμία, την απαγγείωση και την νέκρωση, εκθέτοντας την περιοχή σε μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα και σε αύξηση της ανάπτυξης συμφύσεων <sup>[140],[141]</sup>. Η παρουσία υλικών ράμματος και η σύσφιξη της ραφής έως σημείου ισχαιμίας ενισχύουν τον σχηματισμό συμφύσεων. Τα υλικά των ραμμάτων εγείρουν αντιδράσεις έναντι ξένου σώματος σε διάφορους βαθμούς. Τα ράμματα που αποτελούνται από πλεγμένες ίνες έναντι των μονώνων ραμμάτων περιέχουν μικροσκοπικούς πόρους όπου μπορεί να υποκρύπτονται βακτήρια και να οδηγήσουν σε λοίμωξη. Το catgut ράμμα, ενώ απορροφάται γρήγορα, οδηγεί σε μεγαλύτερη ιστική αντίδραση, ενώ τα παράγωγα του πολυγλυκολικού οξέος και τα συνθετικά μονόινα ράμματα είναι λιγότερο αντιδραστικά <sup>[6],[139]</sup>.

Πολυάριθμες έρευνες δείχνουν πως δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις επιπλοκές, στην επούλωση του τραύματος και στις τομές της λαπαροτομίας με ή χωρίς το κλείσιμο του περιτοναίου με συρραφή, όταν αξιολογήθηκαν σε δεύτερη

λαπαροσκόπηση. Σύγχρονα δεδομένα υποστηρίζουν πως υπάρχει βελτιωμένο αποτέλεσμα με την μη-συρραφή του περιτοναίου. Συρραφή του περιτοναίου μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία και σχηματισμό συμφύσεων. Έτσι, για αυτόν τον λόγο θεωρείται περιττό κατά τη διάρκεια σύγκλεισης κοιλιακών τοιχωμάτων και ειδικά με τη παρουσία ενδοπεριτοναϊκής βακτηριακής μόλυνσης ή λοίμωξης η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μετεγχειρητικές περιτοναϊκές συμφύσεις. Αναγέννηση του περιτοναίου από τα μεσοθηλιακά κύτταρα συμβαίνει μεταξύ των 48-72 ωρών. Περιοχές με υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης συμφύσεων μπορεί να καλύπτονται από το επίπλουν, περιτοναϊκούς κρημνούς, τον δρεπανοειδή σύνδεσμο και τον πλατύ σύνδεσμο. Σε άτεκνους ασθενείς και σε ασθενείς στους οποίους είναι επιθυμητή η διατήρηση της δυνατότητας τεκνοποίησης προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι συμφύσεις εξαρτημάτων ή οι περισαλπγγικές συμφύσεις, είναι κάποιες φορές απαραίτητο να επαναπροσεγγιστεί το περιτόναιο με μη-αντιδραστικά απορροφήσιμα ράμματα χωρίς να δημιουργηθεί σημαντική τάση. Η πρακτική της παράλειψης του κλεισίματος του περιτοναίου υποστηρίζεται εκτενώς στη διεθνή βιβλιογραφία <sup>[142],[143],[144],[145],[146]</sup>.

#### **8.4. ΞΕΝΑ ΣΩΜΑΤΑ**

Ξένα σώματα όπως η σκόνη από τα γάντια, οι ίνες από τις γάζες (βαμβακερές), τα ράμματα και υλικά που εκβάλλουν από τον πεπτικό σωλήνα προκαλούν περιτοναϊκή φλεγμονώδη αντίδραση. Η φλεγμονώδης απάντηση ενισχύει τον σχηματισμό συμφύσεων με πολλαπλά ξένα για τον οργανισμό κοκκιώματα, υποδηλώνοντας πως υπάρχει μία ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των κοκκιωμάτων που δημιουργούνται εξαιτίας των ξένων προς τον οργανισμό υλικών και τον σχηματισμό συμφύσεων. Χρήση γαντιών χωρίς σκόνη θα πρέπει να εμποδίζει τις συμφύσεις που επάγονται από άμυλο-κοκκιώματα. Ενδιαφέρον είναι όμως το γεγονός πως τα γάντια με σκόνη όταν πλυθούν μπορεί να οδηγήσουν σε συσσωμάτωση των κοκκίων αμύλου, προκαλώντας πιο έντονη ιστική αντίδραση <sup>[126]</sup>.

## **8.5 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΙ ΣΠΟΓΓΟΙ**

Υπάρχει μία γνωστή σχέση μεταξύ του σχηματισμού συμφύσεων και της χρήσης σπόγγων στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Διαπότιση των σπόγγων εκτελείται συνεχώς για να προληφθεί ο εκ νέου σχηματισμός συμφύσεων όταν χρησιμοποιούνται σπόγγοι στην περιτοναϊκή κοιλότητα, αλλά υπάρχει διαμάχη όσον αφορά τα πλεονεκτήματα της τεχνικής αυτής. Όταν το έντερο χρειάζεται να παρασκευαστεί εκτός χειρουργικού πεδίου, μία ατραυματική σακούλα μπορεί να μειώσει το τραύμα στον ορογόνο υμένα [147].

## **8.6 ΪΖΗΜΑ ΕΝΔΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ**

Η παρουσία του ενδοπεριτοναϊκού αίματος στην επαγωγή συμφύσεων, παραμένει ακόμη ένα θέμα αμφιλεγόμενο. Σε πειραματόζωα, μεγάλοι θρόμβοι προξένησαν συμφύσεις, αλλά μικροί θρόμβοι δεν προκάλεσαν συμφύσεις σε απουσία περιτοναϊκού τραύματος. Η αιμόσταση είναι ουσιώδης, και το αίμα θα πρέπει να αναρροφάται με διάλυμα έκπλυσης. Εάν ο περιοχικός ηλεκτροκαυτηριασμός δεν μπορεί να παρέχει επαρκή αιμόσταση, τότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί πιο λεπτό ράμμα, με ιδιαίτερη προσοχή ώστε να αποφευχθεί ο στραγγαλισμός του ιστού [148].

## **9. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ**

Αν και οποιοδήποτε μείζον χειρουργείο συνδέεται στενά με τον σχηματισμό συμφύσεων, μόνο μερικοί από τους ασθενείς θα υποφέρουν από κλινικά συμπτώματα-σύνδρομα σχετιζόμενα με τις συμφύσεις. Τα συμπτώματα των ασθενών ποικίλουν ανάλογα με τον ιστό ή το όργανο που προσβάλλεται. Στις ενδοπεριτοναϊκές συμφύσεις, το έντερο μπορεί να αποφραχθεί. Στα συμπτώματα συγκαταλέγεται κοιλιακό άλγος, διαλείπουσες κράμπες, έμετος, δυσκολία στις κινητικότητας του εντέρου και μετεωρισμός. Μεγάλες αναδρομικές μελέτες ανέδειξαν ότι πάνω από το 50% των επαναισαχθέντων στα νοσοκομεία ασθενών μετεγχειρητικά οφείλονταν σε σύνδρομα απότοκα των συμφύσεων. Επιπλέον, η παρουσία προηγούμενων συμφύσεων κατά την διάρκεια του χειρουργείου μπορεί να οδηγήσει στην επιμήκυνση της διάρκειας της επέμβασης με αυξημένες επιπλοκές κατά την διάρκεια αυτής όπως εσωτερική αιμορραγία και τραυματισμό του εντέρου, της ουροδόχου κύστης και των ουρητήρων [63],[149].

## **10. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ**

### **10.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Μέχρι πρότινος δεν υπήρχε καμία αξιόπιστη και μη επεμβατική μέθοδος για την διάγνωση και πρόληψη των μετεγχειρητικών συμφύσεων. Η διάγνωση βασίζονταν στην επεμβατική διαδικασία της λαπαροσκόπησης, η οποία αυξάνει περαιτέρω το κίνδυνο του εκ νέου σχηματισμού των συμφύσεων και των χειρουργικών επιπλοκών.

Η ικανότητα να εντοπίζονται με ακρίβεια οι μετεγχειρητικές συμφύσεις στην περιτοναϊκή κοιλότητα θα πρόσφερε ένα σημαντικό πλεονέκτημα στην αντιμετώπιση των ασθενών οι οποίοι έχουν ιστορικό επέμβασης στην κοιλιακή χώρα <sup>[150]</sup>.

Όταν οι ενδοπεριτοναϊκές συμφύσεις οδηγούν σε απόφραξη του εντέρου ή σε ισχαιμία σε βαθμό επείγουσας κατάστασης, η αξονική τομογραφία έχει σημαντική ευαισθησία στην ανίχνευση τους. Η αιφνίδια μετάπτωση από ένα διατεταμένο έντερο σε τμήματα εντέρου τα οποία έχουν υποστεί ρήξη, είναι ένα έμμεσο στοιχείο το οποίο υποδεικνύει την παρουσία συμφύσεων και ανιχνεύεται εύκολα στις λήψεις της αξονικής τομογραφίας <sup>[151],[152],[153]</sup>.

Το διακοιλιακό υπερηχογράφημα (transabdominal ultrasonography) και η μαγνητική τομογραφία έχουν αξιολογηθεί κατά τα τελευταία έτη ως πολλά υποσχόμενες διαγνωστικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό της ύπαρξης μετεγχειρητικών συμφύσεων.

## **10.2 ΣΠΛΑΧΝΙΚΗ ΟΛΙΣΘΗΣΗ**

Η σπλαχνική ολίσθηση είναι η φυσιολογική διαμήκης κίνηση των κοιλιακών σπλάχνων η οποία προκαλείται από την αναπνευστική κίνηση του διαφράγματος. Τα κοιλιακά σπλάχνα υπό φυσιολογικές συνθήκες κινούνται ελεύθερα υπό του κοιλιακού τοιχώματος. Με την παρουσία των ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων στο κοιλιακό τοίχωμα η κίνηση αυτή περιορίζεται. Οι Sigel και συνεργάτες, ήταν οι πρώτοι οι οποίοι εισήγαγαν τον όρο "σπλαχνική ολίσθηση" <sup>[154],[155]</sup>.

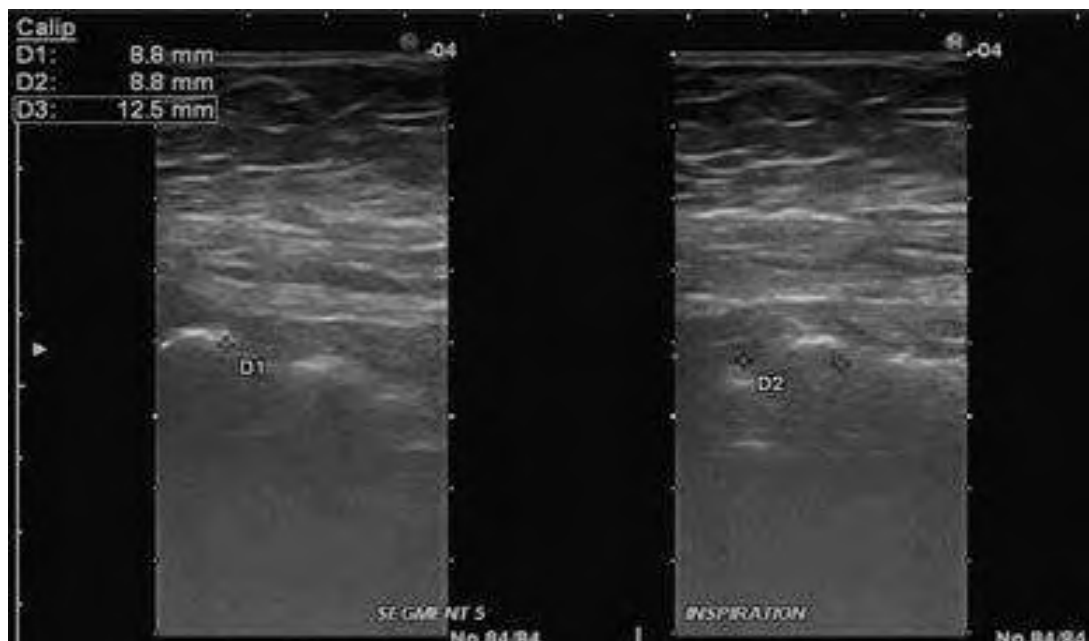
Η σπλαχνική ολίσθηση συμβαίνει είτε αυθόρμητα κατά τη διάρκεια της αναπνευστικής κίνησης ή επάγεται κατά τη διάρκεια πρακτικής συμπίεσης, βεβιασμένης αναπνοής ή κατά το χειρισμό του Valsava. Η παρουσία συμφύσεων στο κοιλιακό τοίχωμα εμποδίζει την κίνηση αυτή. Σε μία μη περιορισμένη κοιλία, τα σπλάχνα κινούνται 2-5 εκατοστά ή περισσότερο επί τον διαμήκη άξονα και πάνω από 1 εκατοστό επί τον εγκάρσιο άξονα. Ο περιορισμός της κίνησης λόγω των συμφύσεων στο κοιλιακό τοίχωμα ορίζεται ως κίνηση των σπλάχνων μικρότερη από 1 εκατοστό σε οποιαδήποτε κατεύθυνση κατά τη διάρκεια είτε αυθόρμητης είτε επαγόμενης σπλαχνικής ολίσθησης <sup>[155],[156]</sup>.

## **10.3 ΔΙΑΚΟΙΛΙΑΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ**

Η υπερηχογραφική εξέταση εφαρμόζεται με τους ασθενείς σε ύπτια θέση. Χρησιμοποιείται ένα σύστημα ανίχνευσης υπερήχων 5-7,5 Hz με έναν αισθητήρα γραμμικής συστοιχίας. Η ακουστική σύζευξη επιτυγχάνεται μέσω ενός συμβατικού gel μεταξύ του αισθητήρα και του δέρματος. Παρατηρείται μία διάκριση μεταξύ του κοιλιακού τοιχώματος και των σπλάχνων, και προσδιορίζεται μία περιοχή υψηλής και χαμηλής έντασης. Αυτή η περιοχή κινείται μαζί με τα σπλάχνα σε ένα φυσιολογικό αναπνευστικό κύκλο. Υπολογίζεται η μέγιστη διαδρομή, και σύμφωνα με τον ορισμό της σπλαχνικής ολίσθησης, αυτή η περιοχή προσδιορίζεται ως περιοχή ελεύθερη από συμφύσεις είτε ως περιοχή με συμφύσεις (Εικόνα 6) <sup>[157],[158]</sup>.

Για να εξασφαλιστεί μία συστηματική και ακριβής εκτίμηση, η κοιλιακή χώρα χωρίζεται σε 9 τμήματα χρησιμοποιώντας θεωρητικές κάθετες γραμμές στο πλάγιο

όριο του ορθού κοιλιακού μυός και εγκάρσιες γραμμές στις λαγόνιες ακρολοφίες και στο κατώτερο πλευρικό όριο. Η σπλαχνική ολίσθηση υπολογίζεται σε κάθε ένα από τα 9 τμήματα <sup>[157],[158]</sup>.



Εικόνα 6: Διακοιλιακό υπερηχογράφημα στην περιομφαλική περιοχή. Ενδεικτικό της ύπαρξης μετεγχειρητικών συμφύσεων είναι η μείωση της σπλαχνικής ολίσθησης κατά 0,88 εκ (Ιδιοκτησία Zinter S.B).



## **10.4 ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ**

Ο μαγνητικός τομογράφος χρησιμοποιεί ένα σύστημα των 1,5 tesla σε μία παράταξη σώματος και ελικοειδούς επιφάνειας καλύπτοντας την όλη την επιφάνεια της κοιλιακής χώρας του ασθενούς. Δεν χρησιμοποιείται προνάρκωση ή σκιαγραφικοί παράγοντες. Ο ένας κύκλος αποτελείται από πολλαπλές εικόνες στην ίδια θέση, η κάθε εικόνα αποκτάται κάθε 1,3 δευτερόλεπτα. Η απόσταση μεταξύ των δύο απεικονιστικών κύκλων είναι 0,5-1,5 εκατοστά. Δίνονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε να εφαρμόσουν τον χειρισμό Valsava ή βεβιασμένη αναπνοή κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Οι εικόνες που λαμβάνονται καλύπτουν το σύνολο της κοιλίας σε εγκάρσιο και σε οβελιαίο επίπεδο και έπειτα ενσωματώνονται σε μία ταινία (cine MRI) <sup>[159], [160]</sup>.

Για να διευκολυνθεί η συσχέτιση που αναφέρθηκε παραπάνω, με τα διεγχειρητικά δεδομένα δημιουργήθηκε μια χαρτογράφηση της κοιλίας όπου χωρίζεται ολόκληρη η κοιλιακή χώρα σε 9 τμήματα χρησιμοποιώντας αμφοτερόπλευρα κάθετες γραμμές μεταξύ των ορίων του ορθού κοιλιακού, μία εγκάρσια γραμμή κατά μήκος των κατώτερων πλευρικών ορίων και μία άλλη εγκάρσια γραμμή κατά μήκος της λαγόνιας ακρολοφίας. Η ταινία αξιολογείται από έναν ακτινολόγο, και έτσι υπολογίζεται η σπλαχνική ολίσθηση στα 9 τμήματα <sup>[159], [160]</sup>.

Χωρίς την παρουσία συμφύσεων, μία εντερική έλικα θα κινηθεί πίσω και μπροστά κυρίως με κρανιό-ουριαία κατεύθυνση κατά τη διάρκεια του χειρισμού Valsava. Οι ενδοπεριτοναϊκές συμφύσεις θα μειώσουν σημαντικά αυτή την κίνηση. Αρχικά, αυτή η εντερική έλικα δεν θα μπορεί πλέον να κινείται μέσα και έξω από ένα κάθετο επίπεδο εικόνας στην κατεύθυνση αυτής της κίνησης. Δεύτερον, θα υπάρχει εμπόδιο κατά την κίνηση δίπλα σε μη διαφοροποιημένες δομές όπως το περιτοναϊκό όριο. Τρίτον, εάν δύο ή περισσότερες παρακείμενες δομές (π.χ. εντερικές έλικες) εμπλέκονται, δεν θα υπάρξει διαχωρισμός μεταξύ των οργάνων. Αυτό μπορεί να θεωρηθεί ως ψευδό-διακλάδωση των εντερικών ελίκων. Επιπρόσθετα, το τυπικό ψευδές εύρημα, το οποίο μπορεί να φανεί σε ιστικές επιφάνειες αλληλεπίδρασης στις συνεχόμενες ακολουθίες, θα εξαφανισθεί. Άμεσα σημεία όπως η παραμόρφωση των παρακείμενων οργάνων μπορεί επίσης να παρατηρηθεί (Εικόνα 7,8) <sup>[159]</sup>.

Δεν ήταν μέχρι το 1994 όπου ο Koleccki και συνεργάτες του, εξέτασαν συστηματικά τα 9 κοιλιακά τμήματα. Αυτοί τεκμηρίωσαν υποσχόμενα αποτελέσματα, με ευαισθησία 90% και ειδικότητα 92%,μαζί με μία συνολική ακρίβεια της τάξης του 91% <sup>[161]</sup>.

Η πρώτη έρευνα με αναφορά στην αξιολόγηση των μετεγχειρητικών συμφύσεων με την χρήση διακοιλιακού υπερήχου, δημοσιεύτηκε το 2006 από τον Kothari. Στη διάρκεια της μελέτης, οι συγγραφείς αυτοί σημείωσαν κατά πόσον υπήρχε ελεύθερη κίνηση (χωρίς συμφύσεις), χαοτική κίνηση (επιπλοικές συμφύσεις), ή καθόλου κίνηση (καθλωμένο έντερο) των σπλάχνων υπό του κοιλιακού τοιχώματος. Τα ευρήματα συγκρίθηκαν με χειρουργικά ευρήματα. Η έρευνα σημείωσε συνολική ευαισθησία 43% και ειδικότητα 90%,με ακρίβεια 83% <sup>[162]</sup>.

Οι συγγραφείς διαφώνησαν για το εάν η θέση Trendelenburg και η εγκατάσταση του πνευμοπεριτοναίου άλλαξαν τις θέσεις των trocar από τον χειρουργό σε αναλογία με τις πρότυπες θέσεις των trocar που είχαν προκαθοριστεί από τον ακτινολόγο. Αυτό θα μπορούσε να δικαιολογήσει τον υψηλό αριθμό των ψευδώς αρνητικών ευρημάτων και την αναφερόμενη χαμηλή ευαισθησία τα οποία συγκρίθηκαν με προηγούμενες έρευνες. Πιθανολογείται πως ο βαθμός της σπλαχνικής ολίσθησης αναστέλλεται μέσω της έλλειψης αναπνευστικής δύναμης στην κάτω κοιλία. Οι Koleccki και συνεργάτες, παρατήρησαν ότι η πλειονότητα των ψευδώς αρνητικών ευρημάτων της έρευνάς τους αφορούσαν την κάτω κοιλία, το οποίο συνάδει με αυτή την θεωρία, δικαιολογώντας έτσι τη χαμηλή ευαισθησία της έρευνας <sup>[161],[162]</sup>.

Η πρώτη έρευνα σχετικά με την cine μαγνητική τομογραφία δημοσιεύτηκε από τον Lienemann και τους συνεργάτες του, το 2000. Οι συγγραφείς βρήκαν μία συνολική ευαισθησία της μεθόδου 88% και ειδικότητα 93% <sup>[163]</sup>. Ένα χρόνο μετά, οι Katayama και συνεργάτες, αξιολόγησαν μετεγχειρητικές συμφύσεις στην πύελο σε 52 γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε γυναικολογικές επεμβάσεις. Η συνολική διαγνωστική ακρίβεια ανέρχονταν στο 85% <sup>[164]</sup>.

Αυτά τα αποτελέσματα επικυρώθηκαν σε μία μελέτη του 2008 από τον Buhmann και Kirchoff. Αυτοί οι συγγραφείς εκτελούσαν μία προεγχειρητική μαγνητική τομογραφία σε σύνολο 90 ασθενών και επικύρωσαν τα ευρήματα μαζί με τα διεγχειρητικά δεδομένα. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη

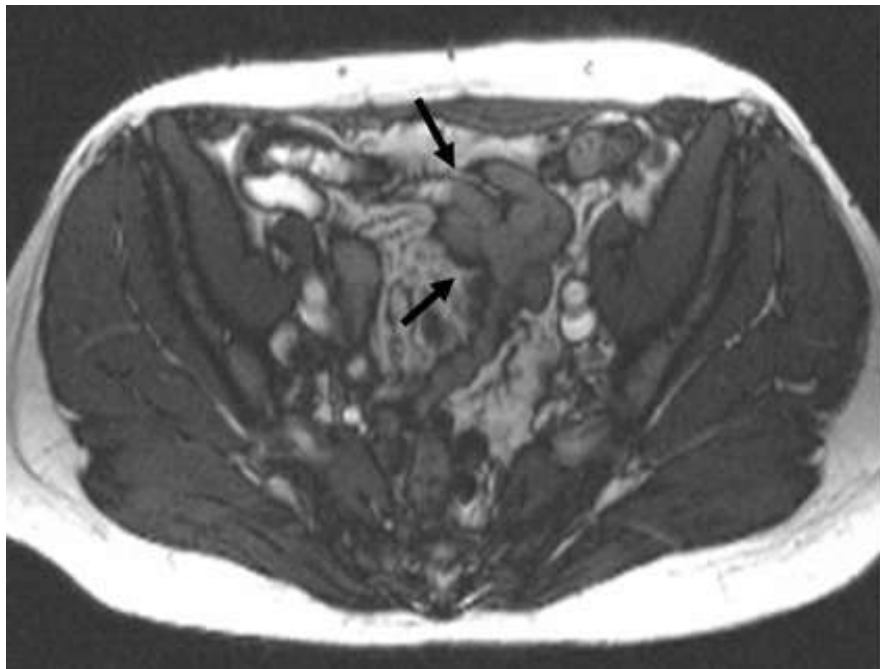
επέμβαση στην περιτοναϊκή κοιλότητα ή στην πύελο και είχαν ιστορικό οξέους ή χρόνιου κοιλιακού άλγους. Τα αποτελέσματα που αναδείχθηκαν από την μαγνητική τομογραφία γίνονταν γνωστά στους χειρουργούς πριν την επέμβαση και τους οδηγούσε στην επιλογή μεταξύ μίας λαπαροσκοπικής επέμβασης ή μίας προσέγγισης λαπαροτομίας. Η ευαισθησία και η ειδικότητα είχαν διαφορές ανάλογα με τα χαρτογραφημένα τμήματα της κοιλιακής χώρας, παρουσιάζοντας έτσι υψηλότερη ειδικότητα για τα μέσα εγκάρσια τμήματα (τμήματα 4-6). Αναφέρθηκε μία συνολική διαγνωστική ακρίβεια της μαγνητικής τομογραφίας της τάξης του 90% <sup>[159]</sup>.

Το πιο πρόσφατο άρθρο ήταν από τους Lang και συνεργάτες το 2008. Στην έρευνά τους, οι 89 ασθενείς με υποψία νοσήματος σχετιζόμενο με μετεγχειρητικές συμφύσεις, καταγράφηκαν και υποβλήθηκαν σε cine MRI πριν την επέμβαση. Η συνολική αναφερόμενη διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου ανέρχονταν στο 90% <sup>[160]</sup>.

Θεωρητικά, η αξιολόγηση της παρουσίας και της κατανομής των ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων πριν την επέμβαση θα έπρεπε να αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τον σχεδιασμό της χειρουργικής προσέγγισης, ελαχιστοποιώντας με αυτόν τον τρόπο τον κίνδυνο επιπλοκών και τραυματισμού των οργάνων.



Εικόνα 7: Οβελιαία τομή μαγνητικής τομογραφίας πύελου που απεικονίζει την πιο συχνή εντόπιση των μετεγχειρητικών συμφύσεων, μεταξύ των εντερικών ελίκων του λεπτού εντέρου (Μαύρο βέλος) και μεταξύ λεπτού εντέρου και ουροδόχου κύστης (Λευκό βέλος).



Εικόνα 8: Εγκάρσια τομή μαγνητικής τομογραφίας πύελου. Μετεγχειρητικές συμφύσεις μεταξύ ελίκων το υ λεπτού εντέρου στην περιοχή της πύελου.

## **11. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ**

Η σταδιοποίηση ή η ταξινόμηση των συμφύσεων αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων που προέρχονται από διαφορετικές μελέτες. Από το 1982 μέχρι σήμερα έχουν αξιολογηθεί αρκετά κλινικά συστήματα κατηγοριοποίησης ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων.

Ο Hulka δημοσίευσε μία προγνωστική ταξινόμηση από τον ιστιτούτο του που αφορούσε στειρές γυναίκες μετά τα 5 χρόνια από προηγηθείσα γυναικολογική επέμβαση. Η ταξινόμηση βασίστηκε σε 2 κύριους παράγοντες : την έκταση της συμμετοχής των ωοθηκών και την φύση των συμφύσεων, εάν δηλαδή ήταν μεμβρανώδεις ή συμπαγείς <sup>[165]</sup>.

Η γαλλική ταξινόμηση και η ταξινόμηση της αμερικανικής εταιρείας γονιμότητας (American Fertility Society) έχουν μεγάλη αποδοχή και χρησιμοποιούνται αρκετά για κάποια χρόνια. Στην ταξινόμηση της AFS αξιολογούνταν 4 ανατομικές περιοχές σε κάθε γυναίκα : η δεξιά ωοθήκη, η δεξιά σάλπιγγα, η αριστερή ωοθήκη και η αριστερή σάλπιγγα. Για κάθε μία από αυτές τις περιοχές, δίνεται μία τιμή σύμφωνα με την έκταση και την φύση των συμφύσεων. Η υψηλότερη τιμή αντιπροσωπεύει την πλευρά με τις περισσότερες συμφύσεις <sup>[166],[167]</sup>. Έπειτα αναπτύχθηκε μία τροποποιημένη ταξινόμηση του AFS όπου αξιολογούνταν 24 ανατομικές περιοχές <sup>[168],[169]</sup>.

Στις μέρες μας το πιο ευρέως αποδεκτό σύστημα αξιολόγησης και κατηγοριοποίησης των μετεγχειρητικών συμφύσεων είναι το σύστημα βαθμολόγησης κατά Zuhlke <sup>[170]</sup>.

## **12.ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΙΣ ΣΥΜΦΥΣΕΙΣ**

### **12.1 ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΞΗ**

Οι συμφύσεις αποτελούν την πιο κοινή αιτία εντερικής απόφραξης. Πάνω από το 40% όλων των περιστατικών εντερικής απόφραξης και το 60% με 70% αυτών που περιλαμβάνουν το λεπτό έντερο προκαλούνται από τις συμφύσεις <sup>[38],[171]</sup>. Η απόφραξη μπορεί να λάβει χώρα οποιαδήποτε στιγμή μετά το χειρουργείο, από τον 1ο μήνα (το 21% των περιστατικών) μέχρι μετά τα 10 χρόνια (το 21.1% των περιστατικών) μετά το χειρουργείο. Η εντερική απόφραξη από συμφύσεις πιο συχνά συνδέεται με χειρουργείο που αφορά το κόλον, το ορθό, σκωληκοειδεκτομή, και μείζονες γυναικολογικές επεμβάσεις. Οι επεμβάσεις που περιλαμβάνουν την αριστερή πλευρά του κόλου και του ορθού αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό 25%, οι σκωληκοειδεκτομές το 14%, οι γυναικολογικές επεμβάσεις το 14% και οι ολικές κολεκτομές το 9% <sup>[38],[171],[172]</sup>.

Διερευνώντας ποιος τύπος συμφύσεων προκαλεί εντερική απόφραξη, μία ομάδα Ιαπόνων ερευνητών κατηγοριοποίησε τις συμφύσεις σε αυτές που περιλαμβάνουν το λεπτό έντερο έναντι αυτών που προσκολλούν το λεπτό έντερο με άλλα περιτοναϊκά όργανα (π.χ. σπλάγχνα, οπισθοπεριτόναιο). Από τις συμφύσεις αυτές που προκαλούν απόφραξη το 29% ήταν από λεπτό έντερο σε λεπτό έντερο, ενώ το 48% από λεπτό έντερο σε άλλες περιτοναϊκές και πυελικές επιφάνειες. Οι συμφύσεις του λεπτού εντέρου αποτελούν την πλειονότητα των αποφρακτικών συμφύσεων αριθμώντας το 77% με 86% <sup>[172],[173]</sup>.

Ασθενείς με σχετικά χαμηλό ρίσκο σχηματισμού συμφύσεων είναι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε εκλεκτική σκωληκοειδεκτομή μέσω μίας μικρής τομής ή καισαρικής τομής μέσω Pfannenstiel τομής <sup>[171]</sup>. Προηγούμενη λαπαροτομία μέσω της μέσης γραμμής αυξάνει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης συμφύσεων στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Αυτές οι συμφύσεις, μπορεί αργότερα να προκαλέσουν τραυματισμό στο έντερο ή στο επίπλουν κατά τη διάρκεια εισαγωγής λαπαροσκοπικής κάνουλας (trocar) μέσω του ομφαλού <sup>[174]</sup>.

Το πότε μπορεί να εμφανιστεί η απόφραξη του λεπτού εντέρου μετεγχειρητικά ποικίλει. Αρκετά πιθανή είναι και η πρόωμη μετεγχειρητικά απόφραξη του λεπτού εντέρου (μέσα σε 4 βδομάδες από το χειρουργείο). Σε μία μελέτη των Menzies και Ellis, που περιελάμβανε 2708 ασθενείς, το 0.52% παρουσίασε απόφραξη από συμφύσεις μέσα σε έναν μήνα μετά το χειρουργείο. Αυτός ο αριθμός αυξάνεται σε 11%-16% στον έναν χρόνο μετά την αρχική επέμβαση <sup>[38]</sup>.

Γι αυτούς τους ασθενείς η επανεμφάνιση εντερικής απόφραξης λόγω συμφύσεων μπορεί να τους απασχολήσει οποιαδήποτε στιγμή καθόλη την διάρκεια της ζωής τους. Ο Mucha ανέφερε ένα ποσοστό υποτροπής 8,5% στα 3 χρόνια <sup>[175]</sup>. Ο Fevang ανέφερε ένα ποσοστό 50% να εμφανίζεται τα πρώτα 5 χρόνια και αυτό το ποσοστό να μειώνεται στο 29% στα 25 χρόνια. Σε μελέτες με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απλή συμφυσιόλυση για την ανακούφιση της απόφραξης, τα ποσοστά υποτροπής ήταν από 11% έως 21% <sup>[176]</sup>.

Οι παράγοντες κινδύνου σε αυτή την επιλοκή περιλαμβάνουν τους πιο μεγάλους σε ηλικία ασθενείς, έναν αυξημένο αριθμό επεμβάσεων, και την αυξημένη πολυπλοκότητα του χειρουργείου. Μία απλή απόφραξη από συμφύσεις μπορεί συχνά να αντιμετωπιστεί χωρίς την ανάγκη περαιτέρω χειρουργικής παρέμβασης υπό τον όρο ότι ο ασθενής είναι σε σταθερή κατάσταση. Ωστόσο, σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, κρίνεται αναγκαία η επείγουσα παρέμβαση ειδικά στις περιπτώσεις όπου η ακεραιότητα του εντέρου είναι έκθετη λόγω στραγγαλισμού ή έμφρακτου. Συμπτώματα όπως πυρετός, ταχυκαρδία, περιτοναϊσμός, ψηλαφητή κοιλιακή μάζα, αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια, και τοξιναιμία αντανακλούν την σοβαρότητα των συμφύσεων. Καθυστέρηση στην αντιμετώπιση αυτών των περιστατικών έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση της θνητότητας σε αυτούς τους ασθενείς από το 5% στο 30% <sup>[177]</sup>.

Ο χειρισμός της απόφραξης του λεπτού εντέρου λόγω των μετεγχειρητικών συμφύσεων είναι αμφιλεγόμενος διότι η επέμβαση μπορεί να προκαλέσει τον σχηματισμό νέων συμφύσεων, ενώ η συντηρητική θεραπεία δεν απομακρύνει την αιτία της απόφραξης. Η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει τη υπογαστρική διασωλήνωση, την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, και την κλινική παρακολούθηση. Ο στραγγαλισμός του εντέρου απαιτεί επείγον χειρουργείο, αλλά η εντερική ισχαιμία μπορεί να είναι δύσκολο να καθοριστεί κλινικά. Η ταχυκαρδία, ο πυρετός, η τοπική



ευαισθησία, τα αυξημένα λευκοκύτταρα και τα αυξημένα ποσοστά γαλακτικού οξέος μπορεί να υποδηλώνουν εντερική ισχαιμία, αλλά αυτοί οι δείκτες δεν είναι ειδικοί. Όταν η εντερική ισχαιμία δεν είναι πιθανή, μπορεί να ακολουθηθεί μία συντηρητική προσέγγιση για 24-48 ώρες <sup>[171],[177]</sup>.

Η χειρουργική λύση των συμφύσεων οι οποίες έχουν προκαλέσει ειλεό ανακουφίζει την εντερική απόφραξη, αλλά το αποτέλεσμα μπορεί να είναι προσωρινό. Η υποτροπή της εντερικής απόφραξης λόγω συμφύσεων έχει αναφερθεί σε διαφορετικούς βαθμούς. Οι Barkan και συνεργάτες παρατήρησαν την εμφάνιση υποτροπών στο 53% των ασθενών μετά από ένα αρχικό επεισόδιο εντερικής απόφραξης, ανεξάρτητα από το εάν εφαρμόστηκε συντηρητική ή επεμβατική προσέγγιση <sup>[178]</sup>. Σε μια άλλη μελέτη οι Landercasper και οι συνεργάτες του, ανέφεραν την ύπαρξη υποτροπών απόφραξης λεπτού εντέρου μετά από χειρουργική λύση στο 29% έναντι 53% μετά από συντηρητική αγωγή. Η επεμβατική προσέγγιση προκάλεσε περισσότερες επιπλοκές (51% έναντι 14%), αλλά το ποσοστό θνητότητας (4,7% έναντι 5,3%) ήταν παρόμοιο. Γι' αυτό τον λόγο, οι συγγραφείς είχαν προτείνει την πρώιμη επεμβατική προσέγγιση της σοβαρής εντερικής απόφραξης του λεπτού εντέρου, παρόλο που πρέπει να δίνεται έμφαση στη σημασία άλλων παραγόντων που σχετίζονται με τον ασθενή <sup>[179]</sup>.

Η λύση των συμφύσεων φέρει ένα ποσοστό θνητότητας της τάξης του 5% για μία απλή απόφραξη. Σε ασθενείς με στραγγαλισμό ή νέκρωση του εντέρου η θνητότητα ανέρχεται στο 30% <sup>[180]</sup>. Η "διασωλήνωση" του λεπτού εντέρου είναι μία θεραπεία η οποία μπορεί να εφαρμοστεί επιπλέον της χειρουργικής λύσης των συμφύσεων. Αυτή η θεραπεία περιλαμβάνει την προσωρινή εισαγωγή ενός καθετήρα μέσα στο λεπτό έντερο για να προληφθεί η εκ νέου στρέβλωση του εντέρου λόγω του σχηματισμού των συμφύσεων. Η υποτροπή της απόφραξης συμβαίνει σε ποσοστό 4-25% των ασθενών μετά από αυτή τη διαδικασία, με ποσοστό θνητότητας 25%. Ο καθετηριασμός του λεπτού εντέρου συστήνεται μόνο σε περίπτωση μόνο σοβαρών συμφύσεων. Το 1/3 των Βρετανών χειρουργών χρησιμοποιούν αυτή την μέθοδο περιστασιακά <sup>[181],[182]</sup>.

Η έκταση της χειρουργικής αντιμετώπισης όσον αφορά την λύση των μετεγχειρητικών συμφύσεων αποτελεί ακόμα θέμα υπό συζήτηση. Οι προσεγγίσεις της χειρουργικής λύσης των συμφύσεων όσον αφορά την εντερική απόφραξη,

καθιερώθηκαν μεταξύ των γενικών χειρουργών στην Αγγλία το 1993. Το ήμισυ του συνόλου των χειρουργών διαχώριζαν όλες τις συμφύσεις για την πρόληψη υποτροπής της εντερικής απόφραξης, ενώ το υπόλοιπο ήμισυ περιοριζόταν στην χειρουργική λύση μόνο των συμφύσεων αυτών οι οποίες ήταν υπεύθυνες για την απόφραξη [180],[181],[182].

Ο ρόλος της λαπαροσκόπησης στη διαχείριση της οξείας εντερικής απόφραξης παραμένει ακόμη ασαφής. Τα δυνητικά πλεονεκτήματα μίας λαπαροσκοπικής επέμβασης μπορεί να περιλαμβάνουν το ότι υπάρχει μικρότερο ποσοστό σχηματισμού μετεγχειρητικών συμφύσεων, καθώς επίσης και το ότι συμβαίνουν λιγότερες λοιμώξεις του τραύματος και η ελάττωση του μετεγχειρητικού πόνου. Ωστόσο, ειδικά σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού διάταση του εντέρου και εκτεταμένες και πυκνές συμφύσεις, το πεδίο εργασίας που διατίθεται είναι περιορισμένο, γεγονός το οποίο καθιστά την χειρουργική διαδικασία τεχνικά δύσκολη και επισφαλής [180]. Έως τώρα, δεν υπάρχουν διαθέσιμες συγκριτικές μελέτες όπου να συγκρίνεται η χειρουργική λύση των συμφύσεων μέσω είτε της λαπαροτομίας ή της λαπαροσκόπησης. Πρόσφατα, οι Fischer και Doherty δημοσίευσαν μία μελέτη επισκόπησης 14 εκθέσεων λαπαροσκοπικής χειρουργικής λύσης συμφύσεων για την απόφραξη του λεπτού εντέρου. Εννιάοκτώ ασθενείς με διαγνωσμένη απόφραξη λεπτού εντέρου υποβλήθηκαν σε λαπαροσκόπηση. Η επιτυχής λύση των συμφύσεων περιγράφηκε σε ποσοστό 35-87% των ασθενών, ο μέσος όρος μετατροπής της διαδικασίας ήταν 32,2%. Οι λόγοι για την μετατροπή σε λαπαροτομία περιελάμβαναν την αποτυχία προσδιορισμού της σύμφυσης που απέφρασσε (41,3%), τη μη βιωσιμότητα του εντέρου, όπου απαιτείται η εκτομή του εντέρου (22,6%), την ιατρογενή διάτρηση κατά τη διάρκεια της λαπαροσκόπησης (18%), και άλλες αιτίες, όπως την μη ανοχή του πνευμοπεριτόναιου από τους ασθενείς (18,5%) [183]. Οι Suter et al., περιέγραψαν μία σειρά λαπαροσκοπικών επεμβάσεων λύσης μετεγχειρητικών συμφύσεων σε 83 ασθενείς με ποσοστό επιπλοκών 31% και ποσοστό επαναληπτικής επέμβασης 9%. Η θνητότητα σε αυτή τη σειρά ήταν σε ποσοστό 2,4%. Η ακούσια διάτρηση εντέρου και η αναγκαία μετατροπή της επέμβασης συσχετίστηκαν με ένα αυξημένο ποσοστό επιπλοκών [184].

## **12.2 ΔΙΑΤΡΗΣΗ ΕΝΤΕΡΟΥ**

Από την διεθνή βιβλιογραφία προκύπτει ότι ο σχηματισμός συμφύσεων ύστερα από τραυματισμό του σπλαχνικού περιτοναίου παρατηρείται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό συγκρινόμενος με τραυματισμό του τοιχωματικού περιτοναίου. Η επανεπέμβαση μπορεί να είναι χρονοβόρα, δύσκολη και δυνητικά επικίνδυνη λόγω του σχηματισμού συμφύσεων. Ποικίλα θέματα σχετιζόμενα με τις συμφύσεις κατά την επανεγχείριση έχουν μελετηθεί την περασμένη δεκαετία όπως <sup>[185]</sup>:

1. Ο χρόνος που απαιτείται από την συμφυσιόλυση έως την είσοδο στην περιτοναϊκή κοιλότητα και την προσέγγιση της πάσχουσας περιοχής.
2. Δια-εγχειρητικές επιπλοκές κατά την διατομή των συμφύσεων.
3. Μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα.
4. Διάρκεια της νοσηλείας στο νοσοκομείο των ασθενών μετά από επανεπέμβαση.
5. Ασφαλής τοποθέτηση των trocar κατά την λαπαροσκόπηση.
6. Ποσοστά μετατροπής της λαπαροσκόπησης σε λαπαροτομία λόγω των συμφύσεων.

Υπάρχουν τουλάχιστον 7 κλινικές μελέτες για τον χρόνο που απαιτείται για την λύση των συμφύσεων σε ερευνητική λαπαροτομία και 1 για λαπαροσκοπική αντιμετώπιση. Ο χρόνος που χρειάστηκε για την διερεύνηση της περιτοναϊκής κοιλότητας με συμφύσεις κυμάνθηκε από 15 λεπτά έως 4 ώρες <sup>[186],[187]</sup>.

Σε μία προοπτική μελέτη με 1791 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε καλοήγη ορθοκολική επέμβαση (n=1701) ή επέμβαση για μικρού βαθμού εντερική απόφραξη (n=90), με το 68% να έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε μία περιτόναιο-πυελική επέμβαση και με το 89% να έχουν μη συμπαγείς συμφύσεις, ο μέσος χρόνος για την λύση των συμφύσεων ήταν 34 λεπτά και κυμαίνονταν από 1 έως 240 λεπτά <sup>[187]</sup>.

Αιμορραγία, διάτρηση εντέρου με συνοδό εντερεκτομή και τραυματισμός περιτοναϊκών οργάνων, όπως ήπαρ, σπλήνα, ουροδόχο κύστη και ουρητήρες, αποτελούν συχνές διεγχειρητικές επιπλοκές της συμφυσιόλυσης. Αναφέρεται πως ένας στους πέντε ασθενείς που υποβλήθηκε σε επανεπέμβαση μετά από προηγηθείσα λαπαροτομία υπέστη διάτρηση εντέρου απότοκο της συμφυσιόλυσης. Όταν η απόφραξη του λεπτού εντέρου ήταν η ένδειξη για επανεπέμβαση, ένας στους τρεις ασθενείς υφίστατο τραυματισμό του εντέρου. Πάνω από το 50% των εντερικών τραυματισμών συνέβησαν κατά τον διαχωρισμό των συμφύσεων της κάτω κοιλίας και της πυέλου και το 30% όταν διαχωρίζονταν οι συμφύσεις για την είσοδο στην κοιλία <sup>[185],[188]</sup>. Τα ποσοστά της διάτρησης λεπτού εντέρου ήταν 4,7 % σε 1701 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καλοήγη ορθοκολική επέμβαση με λαπαροτομία σε μία πολυκεντρική προοπτική μελέτη για την πρόληψη της απόφραξης του λεπτού εντέρου <sup>[189]</sup>.

Η μεγάλη ηλικία και ο μεγάλος αριθμός προηγούμενων λαπαροτομιών φάνηκε να αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για τραυματισμό του εντέρου. Ασθενείς με τρεις ή και περισσότερες λαπαροτομίες παρουσίασαν δεκαπλάσια αύξηση στα ποσοστά διάτρησης σε σχέση με ασθενείς με μία ή δύο προηγούμενες λαπαροτομίες υποδεικνύοντας έτσι τον σχηματισμό πιο πυκνών συμφύσεων ύστερα από κάθε επανεπέμβαση <sup>[188]</sup>.

Η συμφυσιόλυση συνδεότανε με αυξημένη απώλεια αίματος- περίπου 900ml όσον αφορά την εκτεταμένης συμφυσιόλυση- στην ομάδα των ασθενών που πήραν μέρος στη Seprafilm Outcome Study Inadvertent Enterotomy κατά την λαπαροσκοπική συμφυσιόλυση όπου αξίζει ένα ειδικό σχόλιο για τρεις λόγους. Πρώτον, αυτή η επιπλοκή φαίνεται να μην είναι τόσο συχνή κατά την λαπαροσκόπηση όπως κατά την διάρκεια της λαπαροτομίας. Δεύτερον, η διεγχειρητική ανακάλυψη του εντερικού τραυματισμού συνήθως συνέβαινε κατά την μετατροπή της λαπαροσκοπικής επέμβασης σε λαπαροτομία και ανοιχτή επιδιόρθωση. Τρίτον, τα σημεία και συμπτώματα της διάτρησης του εντέρου δεν είναι εμφανή οδηγώντας σε καθυστερημένη διάγνωση και θεραπεία <sup>[185],[189]</sup>. Η επίπτωση της διάτρησης εντέρου ήταν 0,39% στην χολοκυστεκτομή 0,8% σε όλους του τύπους των εντερικών εκτομών και 1.9% κατά την διάρκεια αποκατάστασης κήλης <sup>[190]</sup>.

Σε μια ανασκοπική μελέτη σχετικά με λαπαροσκοπική συμφυσιόλυση λόγω απόφραξης του λεπτού εντέρου το ποσοστό διάτρησης κυμαίνονταν από 3% με 17%. Τα ποσοστά θνητότητας των ασθενών με μη εμφανή αλλά παρόλα αυτά υπαρκτό εντερικό τραυματισμό είναι περίπου 20-50%. Τα δεδομένα για την νοσηρότητα και τη θνητότητα που σχετίζονται ειδικά με την συμφυσιόλυση κατά την επανεγχείριση είναι ανεπαρκή <sup>[191]</sup>.

Το μετεγχειρητικό ενδο-περιτοναϊκό αιμάτωμα, το ενδο-κοιλιακό απόστημα, ο σχηματισμός συριγγίου και η φλεγμονή επί της προηγηθείσας ουλής αποτελούν αναμενόμενες επιπλοκές. Σε επεμβάσεις λαπαροτομίας, σε ποσοστό που ανέρχονταν στο 39% υπήρξαν μείζονες επιπλοκές με 8% θνητότητα σε μία μεικτή ομάδα 270 ασθενών. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε επανεπέμβαση λόγω μετεγχειρητικών συμφύσεων <sup>[188]</sup>.

Κάθε 30 λεπτά επιπρόσθετης συμφυσιόλυσης κατά την διάρκεια καλοήθους ορθοκολικής επέμβασης αύξαναν την διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο κατά ένα 24ωρο. Σε περίπτωση ακούσιας διάτρησης εντέρου η διαμονή στο νοσοκομείο κατά μέσο όρο ήταν 3 μέρες μεγαλύτερη (13 ημέρες έναντι 10 ημερών) σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονταν σε συμφυσιόλυση κατά την διάρκεια λαπαροτομίας <sup>[188]</sup>.

Σε μια πρόσφατη μελέτη αναδείχθηκε ότι ασθενείς με προηγηθείσα επέμβαση στην άνω κοιλία παρουσίασαν μεγαλύτερο ποσοστό μετατροπής (19%), μεγαλύτερη διάρκεια χειρουργείου ( $66,4 \pm 34,2$  min), μεγαλύτερη επίπτωση μετεγχειρητικής μόλυνσης της πληγής (5,2%), και μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο μετεγχειρητικά ( $3,4 \pm 2,1$  ημέρες) σε σχέση με αυτούς που υποβλήθηκαν προηγουμένως σε επέμβαση στην κάτω κοιλία (3,3%,  $50,8 \pm 24$ min και 0,7%,  $2,6 \pm 1,4$  ημέρες αντίστοιχως) και αυτούς που δεν είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο (5,4%,  $47,4 \pm 25,6$  min και 1,2%,  $2,8 \pm 1,9$  ημέρες αντίστοιχα) <sup>[192]</sup>.

Ο μετεγχειρητικός σχηματισμός συμφύσεων αποτελεί κύρια αιτία της μετατροπής σε λαπαροτομία από λαπαροσκόπηση, που με την σειρά της σχετίζεται με αυξημένες περιεγχειρητικές επιπλοκές και μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο.

### **12.3 ΣΤΕΙΡΟΤΗΤΑ**

Υπολογίζεται ότι το 15% με 20% των περιστατικών της γυναικείας στειρότητας προκαλούνται από τις συμφύσεις. Η στειρότητα μπορεί να προκαλείται είτε συμφύσεις που αναπτύσσονται περιφερικά των ωθηκών, οι οποίες εμποδίζουν την ανάπτυξη των ωοθυλακίων, είτε από συμφύσεις περιφερικά από τις σάλπιγγες, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την κινητικότητα και την μεταφορά του ωαρίου. Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι αυξημένος και ο κίνδυνος έκτοπης κύησης<sup>[177]</sup>.

Ένα κοινό τελικό σημείο για τις διαταραχές που προκαλούν οι συμφύσεις είναι η τροποποίηση των σαλπινγώ-ωθηκικών σχέσεων με το να εμποδίζουν την προσκόλληση του ωαρίου και την μεταφορά από το κροσσωτό άκρο της σάλπιγγας. Οι συμφύσεις που το προκαλούν αυτό μπορεί να κυμαίνονται από μία λεπτή χωρίς αγγεία δεσμίδα που έλκει το κροσσωτό προς τα έξω και προς το πλάγιο τοίχωμα της πυέλου· έως μία πυκνή, περίπλοκη δομή η οποία προκαλεί υδροσάλπιγγες με πεπαχυσμένα τοιχώματα και πλήρη απόφραξη<sup>[172]</sup>.

Το σύστημα βαθμονόμησης του Puttemans για το βλεννογόνο των σαλπίγγων χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση των συμφύσεων των εξαρτημάτων σε σχέση με την πλήρη απόφραξη των σαλπίγγων και την επίτευξη εγκυμοσύνης. Η κλίμακα έχει ως εξής: Grade I, φυσιολογικές βλεννογονικές πτυχώσεις· Grade II, οι μείζονες πτυχώσεις έχουν διαχωρισθεί, αποπλατυνθεί αλλά κατά τα άλλα φυσιολογικές· Grade III, εστιακές συμφύσεις είναι παρούσες μεταξύ των πτυχώσεων του βλεννογόνου· Grade IV, εκτεταμένες συμφύσεις μεταξύ των πτυχώσεων του βλεννογόνου και ορατές διάσπαρτες επίπεδες περιοχές· Grade V, πλήρης έλλειψη των πτυχώσεων του βλεννογόνου<sup>[193]</sup>.

Ασθενείς με σαλπινγικό βλεννογόνο Grade I και II μετά από λύση των σαλπινγικό-ωθηκικών συμφύσεων έχουν ένα συνολικό αθροιστικό ποσοστό εγκυμοσύνης της τάξης του 71%. Καμία ενδομήτρια εγκυμοσύνη δεν επιτεύχθηκε σε ασθενείς με βλεννογόνο Grade III, IV και V. Ορισμένοι συγγραφείς πιστεύουν ότι οι συμφύσεις μπορούν να μειώσουν την γονιμότητα εμποδίζοντας την ανάπτυξη και ωρίμανση του ωοκυτταρίου. Οι συμφύσεις μπορούν να προκαλέσουν συστροφή ή να παρεμποδίσουν την παροχή αίματος στις ωθήκες, εμποδίζοντας την επαρκή παροχή γοναδοτροφινών και αυξητικών παραγόντων στα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια<sup>[194]</sup>.

Οι ενδομήτριες συμφύσεις πιο συχνά παρατηρούνται μετά από μία εργώδη εγκυμοσύνη, μία διαστολή και απόξεση, φλεγμονή, ή χειρουργικούς χειρισμούς στην μήτρα. Οι συμφύσεις μπορεί να αποφράξουν τα σαλπινγικά στόμια στην κοιλότητα της μήτρας, να μειώσουν την ποσότητα του ικανού για σύλληψη και εμφύτευση ενδομήτριου, και να τροποποιήσει την ανάπτυξη ενός εμφυτευόμενου εμβρύου λόγω της έλλειψης επαρκούς χώρου ή της ελαττωμένης παροχής αίματος <sup>[195],[172]</sup>. Οι ενδομήτριες συμφύσεις βαθμονομούνται και από την κλίμακα ταξινόμησης του March. Με βάση αυτή την κλίμακα οι συμφύσεις κατηγοριοποιούνται ως: ελάχιστες συμφύσεις, συμμετέχει λιγότερο από το ένα τέταρτο της κοιλότητας της μήτρας, και οι συμφύσεις είναι χαλαρές και λεπτές· μέτριες, οι συμφύσεις επηρεάζουν από το ένα τέταρτο έως τα τρία τέταρτα της κοιλότητας της μήτρας, χωρίς την συγκόλληση των τοιχωμάτων στις περιοχές των στομίων, και με τμηματική μόνο απόφραξη του άνω πυθμένα· σοβαρές, οι συμφύσεις επηρεάζουν πάνω από τα τρία τέταρτα της κοιλότητας της μήτρας, με συγκόλληση των τοιχωμάτων και παχιές δεσμίδες, και συνοδό απόφραξη των στομίων και του άνω πυθμένα <sup>[196],[172]</sup>. Το συνολικό ποσοστό εγκυμοσύνης ύστερα από συμφυσίολυση σε κάθε περίπτωση αντίστοιχα με την κλίμακα του March ήταν στο στάδιο του ελαχίστου 71%, στο μέτριο 65% και στο σοβαρό 14% <sup>[195]</sup>.

## **12.4 ΧΡΟΝΙΟΣ ΠΥΕΛΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ**

Ο χρόνιος πυελικός πόνος ορίζεται σαν πόνος διάρκειας μεγαλύτερης των έξι μηνών, που εντοπίζεται στην ανατομική περιοχή της πυέλου και ο οποίος είναι αρκετά σοβαρός ώστε να προκαλέσει λειτουργική ανικανότητα ή να οδηγήσει στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας <sup>[197],[198]</sup>. Έχουν προταθεί και διάφοροι άλλοι ορισμοί, οι οποίοι εστιάζονται στη διάρκεια, την εντόπιση, και τη μορφή του πόνου. Ο χρόνιος πυελικός πόνος μπορεί να είναι συνεχής ή διαλείπων. Οι ασθενείς με διαλείποντα μορφή του άλγους συχνά αναφέρουν δυσμηνόρροια, δυσπαρευνία ή πόνο κατά την ούρηση ή την αφόδευση <sup>[199]</sup>.

Ο όρος χρόνιος πυελικός πόνος δεν αποτελεί διάγνωση. Πρόκειται για ένα σύμπτωμα που μπορεί να προκληθεί από μια ποικιλία παθήσεων. Στη διαφορική διάγνωση, εκτός από τα γυναικολογικά αίτια περιλαμβάνονται διαταραχές από το ουροποιητικό,

το γαστρεντερικό, το μυοσκελετικό, νευρολογικές παθήσεις, συστηματικά νοσήματα και ψυχολογικά αίτια <sup>[200]</sup>. Απαντάται με μεγάλη συχνότητα στο γενικό πληθυσμό. Σύμφωνα με μελέτες το ποσοστό των γυναικών που θα παρουσιάσουν κάποια μορφή χρόνιου πυελικού πόνου ανέρχεται στο 12 με 20% <sup>[201]</sup>.

Ο μηχανισμός με τον οποίο οι ενδοπεριτοναϊκές συμφύσεις προκαλούν τον χρόνιο πυελικό πόνο δεν είναι γνωστός. Θεωρείται ότι μπορεί να προκληθεί όταν μεταβληθούν οι φυσιολογικές ανατομικές σχέσεις προκαλώντας τάση, έλξη και διάταση των ενδοκοιλιακών οργάνων ή περιορίζοντας την κινητικότητα και τη διατασιμότητα τους. Είναι πιθανό ότι οι διαταραχές αυτές που προκαλούνται στην ανατομία της πυέλου και στην κινητικότητα των ενδοπυελικών οργάνων μπορούν να διεγείρουν υποδοχείς πόνου του περιτοναίου και να δημιουργήσουν ερεθίσματα πόνου <sup>[202],[203]</sup>.

Με την εφαρμογή ανοσοϊστοχημικών μεθόδων έχει διαπιστωθεί η παρουσία νευρικών ινών σε ενδοκοιλιακές συμφύσεις. Η παρουσία των νευρικών ινών θα μπορούσε να αποτελέσει μια ερμηνεία για την πρόκληση πόνου από τις συμφύσεις, όμως η επίπτωση τους δεν είναι μεγαλύτερη σε συμφύσεις που προέρχονται από ασθενείς με χρόνιο πυελικό πόνο σε σύγκριση με συμφύσεις που προέρχονται από ασθενείς χωρίς <sup>[204]</sup>.

Η εφαρμογή τεχνικών χαρτογράφησης του πόνου ανέδειξε ότι οι λεπτές συμφύσεις μεταξύ ενδοκοιλιακών οργάνων προκαλούν υψηλότερα επίπεδα πόνου σε σύγκριση με ισχυρές συμφύσεις ανεξάρτητα από την εντόπιση τους <sup>[205]</sup>. Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με κλινικά δεδομένα σύμφωνα με τα οποία δε διαπιστώνεται κάποια συσχέτιση μεταξύ της έκτασης των ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων και της σοβαρότητας του χρόνιου πυελικού άλγους <sup>[206]</sup>. Ένα επιπλέον σημαντικό συμπέρασμα είναι ότι τα επίπεδα του πόνου ήταν μικρότερα όταν οι συμφύσεις ήταν μεταξύ δύο διαφορετικών μοιρών του εντέρου, τα επίπεδα του πόνου αυξάνονταν όταν οι συμφύσεις ήταν μεταξύ ενός τμήματος του εντέρου και μίας κινητής ωοθήκης και τα επίπεδα του πόνου ήταν τα πιο αυξημένα όταν η σύμφυση ήταν μεταξύ ενός κινητού οργάνου (ωοθήκη, κύστη, λεπτό έντερο) και του τοιχωματικού περιτόναιου. Επίσης το άλγος που συσχετίζεται με τις συμφύσεις μπορεί να εκδηλώνεται σε άλλο σημείο στο 35% των περιπτώσεων και στην αντίθετη πλευρά της κοιλίας στο 15 % των ασθενών <sup>[207],[208]</sup>.



Περίπου το 40% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργικές επεμβάσεις αναφέρουν την ύπαρξη μετεγχειρητικού κοιλιακού πόνου. Οι ασθενείς αυτοί αποτελούν επιπλέον ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση εντερικής απόφραξης<sup>[5]</sup>.

Η ενδομητρίωση και οι ενδοκοιλιακές συμφύσεις (μετεγχειρητικές ή φλεγμονώδους αιτιολογίας) αποτελούν τα συχνότερα παθολογικά ευρήματα στις ασθενείς με χρόνια πυελικό πόνο που υποβάλλονται σε λαπαροσκόπηση. Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη, γυναίκες με ΧΠΠ συγκρίθηκαν με γυναίκες που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική απολίνωση σαλίγγων. Παθολογία στην ύπελο διαπιστώθηκε στο 83% των γυναικών με ΧΠΠ, από τις οποίες το 43% είχε ενδοπεριτοναϊκές συμφύσεις. Στην ομάδα ελέγχου παθολογικά ευρήματα διαπιστώθηκαν στο 29% και συμφύσεις στο 14%. Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική και οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι οι μετεγχειρητικές συμφύσεις στην ομάδα των ασθενών με χρόνια πυελικό πόνο προκαλούσαν περιορισμό στην κινητικότητα και τη διατασιμότητα των πυελικών οργάνων<sup>[202]</sup>.

Η λαπαροτομία για τη λύση των συμφύσεων σε ασθενείς με ΧΠΠ δε θεωρείται αποδεκτή θεραπευτική προσέγγιση, επειδή συνοδεύεται από μεγαλύτερη συχνότητα επανασχηματισμού, αλλά και δημιουργίας νέων συμφύσεων (de novo) σε σύγκριση με τη λαπαροσκοπική λύση των συμφύσεων<sup>[209]</sup>. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει εξάλειψη του ΧΠΠ στο 60-90% των ασθενών μετά από λαπαροσκοπική λύση των συμφύσεων. Από την άλλη πλευρά υπάρχουν μελέτες όπου η λύση των συμφύσεων δε συνοδεύτηκε από βελτίωση του πυελικού πόνου. Οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές είναι αναδρομικές και στερούνται ομάδας ελέγχου<sup>[206],[209],[210]</sup>.

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός τυχαίοποιημένων μελετών για το πιθανό όφελος της συμφυσιόλυσης σε ασθενείς με ΧΠΠ. Σε μια από τις μελέτες αυτές, ασθενείς με ΧΠΠ και γνωστή από προηγούμενη λαπαροσκόπηση απουσία άλλης παθολογίας πέραν των ενδοκοιλιακών συμφύσεων, τυχαίοποιήθηκαν σε λαπαροτομία και συμφυσιόλυση ή σε μη θεραπεία. Διαπιστώθηκε ότι από τη λύση των συμφύσεων επωφελήθηκαν μόνο οι ασθενείς οι οποίες είχαν σοβαρού βαθμού ισχυρές συμφύσεις με αγγείωση, οι οποίες ενέπλεκαν τις εντερικές έλικες<sup>[211]</sup>. Σε μια ακόμη τυχαίοποιημένη μελέτη η λαπαροσκοπική λύση παρακολικών συμφύσεων στη δεξιά ύπελο, είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική μείωση του πόνου στη δεξιά ύπελο σε σύγκριση με ασθενείς

που δεν υποβλήθηκαν σε συμφυσιόλυση. Στην ίδια μελέτη, οι ασθενείς που παρουσίαζαν ήπιο πόνο ή πόνο στην αριστερή πύελο δεν επωφελήθηκαν από την επέμβαση <sup>[212]</sup>.

Στην καλύτερα σχεδιασμένη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη που έχει πραγματοποιηθεί για να μελετήσει το ρόλο της λαπαροσκοπικής λύσης των συμφύσεων στην αντιμετώπιση του ΧΠΠ, ασθενείς με ΧΠΠ υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική λύση των συμφύσεων ή σε λαπαροσκόπηση μόνο. Και οι δυο ομάδες ασθενών ανέφεραν βελτίωση του ΧΠΠ και της ποιότητας ζωής τους, αλλά διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών των δυο ομάδων. Η μελέτη παρουσιάζει δυο μειονεκτήματα, η λύση των συμφύσεων δεν ήταν πλήρης στο 17,3% των ασθενών και στην ομάδα της επεμβατικής λαπαροσκόπησης παρουσιάστηκαν μείζονες επιπλοκές στο 9,6% των ασθενών, γεγονότα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την έκβαση της μελέτης <sup>[210],[213]</sup>.

Οι επεμβάσεις για τη λύση των συμφύσεων συνοδεύονται από σημαντικό αριθμό επιπλοκών που συμβαίνουν κατά την είσοδο στην περιτοναϊκή κοιλότητα, αλλά κυρίως κατά τη διάρκεια των χειρισμών που πραγματοποιούνται για τη λύση των συμφύσεων. Η συχνότητα των ελασσόνων επιπλοκών κατά την επεμβατική λαπαροσκόπηση κυμαίνεται από 5-11% και των μείζονων επιπλοκών από 0,1-2,3%, ενώ σε αρκετές δημοσιευμένες μελέτες η λαπαροσκοπική λύση των συμφύσεων συνοδευόταν από μείζονες επιπλοκές που έφταναν το 10% <sup>[214],[215]</sup>.

Φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΧΠΠ εμφανίζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό ενδοκοιλιακές συμφύσεις συγκρινόμενες με ασθενείς χωρίς ΧΠΠ. Είναι όμως πιθανό οι ασθενείς αυτές να παρουσιάζουν περισσότερες ενδοκοιλιακές συμφύσεις όχι γιατί οι ίδιες οι συμφύσεις αποτελούν αίτιο ΧΠΠ, αλλά επειδή οι ασθενείς με ΧΠΠ ενδεχομένως να έχουν περισσότερους αδιάγνωστους αιτιολογικούς παράγοντες που μπορούν ταυτόχρονα να ευθύνονται για την πρόκληση τόσο των ενδοκοιλιακών συμφύσεων όσο και του ΧΠΠ. Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς με ενδοκοιλιακές συμφύσεις είναι πιο πιθανό να εκδηλώσουν ΧΠΠ αν είχαν ιστορικό πυελικής φλεγμονώδους νόσου ή προηγούμενης επέμβασης στην περιοχή της πυέλου <sup>[202]</sup>.

Από τη λαπαροσκοπική λύση των συμφύσεων δε θα επωφεληθούν όλες οι ασθενείς με ΧΠΠ. Η μη βελτίωση του ΧΠΠ από τη συμφυσιόλυση δε συνεπάγεται απαραίτητα ότι οι ενδοκοιλιακές συμφύσεις δεν σχετίζονται με αυτόν. Είναι πιθανό στις περιπτώσεις αυτές, η αποτυχία να οφείλεται στον επανασηματισμό των

συμφύσεων ή και στην ανάπτυξη νέων συμφύσεων σε θέσεις στις οποίες δεν προϋπήρχαν. Δεδομένου του σημαντικού ποσοστού μειζόνων επιπλοκών που συνοδεύουν τη λαπαροσκοπική λύση των ενδοκοιλιακών συμφύσεων, θα ήταν χρήσιμος ο καθορισμός μέσα από προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, των ομάδων των ασθενών με ΧΠΠ ο οποίος αποδίδεται στην παρουσία ενδοκοιλιακών συμφύσεων, οι οποίες θα επωφεληθούν από την εφαρμογή της επεμβατικής λαπαροσκόπησης.

## **12.5 ΕΠΑΝΕΙΣΑΓΩΓΕΣ**

Η γνώση και η ευαισθησία σε ζητήματα που αφορούν επιπλοκές απότοκες των μετεγχειρητικών συμφύσεων έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Σημαντικό ρόλο σε αυτό το γεγονός διαδραμάτισε η δημοσίευση των δεδομένων από τη μελέτη της Surgical and Clinical Adhesions Research (SCAR) <sup>[130],[131]</sup>. Αυτή η περιεκτική επιδημιολογική μελέτη εκτίμησε τη συχνότητα των επιπλοκών που σχετίζονται με τις συμφύσεις σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις λαπαροτομίας, στη Σκωτία το 1986. Η μελέτη ανέδειξε πως πάνω από το 33% των ασθενών νοσηλεύτηκαν ξανά στο νοσοκομείο, κατά μέσο όρο 2.2 φορές κατά τη διάρκεια των επόμενων 10 ετών. Η νοσηλεία οφείλονταν είτε σε επιπλοκές που σχετιζόταν άμεσα με τις συμφύσεις, είτε σε επεμβάσεις που εξελίχθηκαν σε πολυπλοκότερες λόγω των συμφύσεων. Το οικονομικό πρότυπο των δεδομένων αυτών υποδηλώνει πως το κόστος που συσχετίζεται με τις επανεισαγωγές λόγω μετεγχειρητικών συμφύσεων στην Βρετανία ανήλθε στα 500 εκατομμύρια λίρες σε διάστημα 10 ετών <sup>[216]</sup>.

Η πιο πρόσφατη μελέτη του SCAR-2 εκτίμησε το πραγματικό χρονικό όριο των επανεισαγωγών που σχετιζόνταν με τις συμφύσεις σε 3 τυχαίες ομάδες ασθενών οι οποίες υποβλήθηκαν σε ορθοκολικές επεμβάσεις στην διάρκεια 3 ετών (1996-1999). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν πως δεν υπήρχε καμία διαφορά στο ποσοστό των επανεισαγωγών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, παρόλες τις εξελίξεις στις στρατηγικές για την πρόληψη των συμφύσεων <sup>[217],[218]</sup>.

Στην τελευταία μέχρι σήμερα μελέτη του SCAR-3 οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις κάτω κοιλίας (εκτός της σκωληκοειδεκτομής) είχαν 5% κίνδυνο

επανεισαγωγής άμεσα οφειλόμενης στις μετεγχειρητικές συμφύσεις μέσα στα επόμενα 5 χρόνια από την αρχική επέμβαση. Η σκωληκοειδεκτομή είχε συσχετισθεί με ένα μικρότερο ποσοστό επανεισόδου (0,9%), αλλά συνετέλεσε σε ποσοστό πάνω από 7% των συνολικών επεμβάσεων κάτω κοιλίας. Οι ολικές πρωκτό-κολεκτομές (15,4%), οι ολικές κολεκτομές (8,8%) και οι ειλεοστομίες (10,6%) ήταν οι επεμβάσεις με την υψηλότερη συχνότητα επανεισαγωγών λόγω συμφύσεων. Η πιο συχνή χειρουργική επέμβαση στο κόλον θεωρείται η ημί-κολεκτομή· το ρίσκο επανεισόδου κυμαινόταν από 3,8% για τη δεξιά ημί-κολεκτομή έως 4,9% για την αριστερή ημί-κολεκτομή<sup>[219]</sup>.

Μία αξιολόγηση των ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις στο λεπτό έντερο ανέδειξε πως οι χειρουργικές διαδικασίες στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα είχαν 1,8% ρίσκο επανεισόδου άμεσα σχετιζόμενο με τις συμφύσεις. Αντίθετα, μία επέμβαση στον ειλέο είχε συνολικό ποσοστό κινδύνου για επανεισαγωγή 7,7%; το οποίο αυξήθηκε σε 10,6% στο υποσύνολο των ασθενών οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε επέμβαση ειλεοστομίας και μειώθηκε σε 7,0% στους ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε εκτομή του ειλεού<sup>[219]</sup>.

Συνολικά, ο κίνδυνος επανεισαγωγής διπλασιάστηκε στους ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε κοιλιακή ή πυελική επέμβαση μέσα σε 5 χρόνια από την αρχική επέμβαση. Υψηλότερος κίνδυνος αναφέρθηκε επίσης σε ασθενείς με ηλικία άνω των 60 ετών<sup>[219]</sup>.

Ο κίνδυνος επανεισαγωγής ήταν ελάχιστα αυξημένος στους ασθενείς με συνακόλουθη περιτονίτιδα, σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς περιτονίτιδα. Αντίθετα, η νόσος Crohn δεν είχε καμία επίδραση στο ποσοστό κινδύνου. Ασθενείς με ορθό-κολικό καρκίνο είχαν χαμηλότερο κίνδυνο σχηματισμού συμφύσεων. Ωστόσο, αυτό μπορεί να συμβαίνει λόγω του τύπου της επέμβασης που γίνεται στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών<sup>[219]</sup>.

### **13. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ ΣΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΗΣ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ**

Οι επιπλοκές που οφείλονται στις μετεγχειρητικές συμφύσεις, έχουν μεγάλη επίδραση στο κόστος της υγειονομικής περίθαλψης.

Σε μία ολλανδική μελέτη υπολογίστηκε ότι για ασθενείς που εισήχθησαν σε νοσοκομεία λόγω προβλημάτων απότοκα των μετεγχειρητικών συμφύσεων το κόστος ανήλθε στα 720 000 δολάρια, για μία περίοδο 18 μηνών. Το κόστος αυτό αντιστοιχεί στην εισαγωγή σε χειρουργικές κλινικές (47,2%), σε έξοδα σε μονάδες εντατικής θεραπείας (26,5%), στο χειρουργικό χρόνο (10,5%), σε διαγνωστικές εξετάσεις (7,6%), και στη φαρμακευτική αγωγή (3,5%) <sup>[129]</sup>.

Σε αντίστοιχη φιλανδική μελέτη, οι ερευνητές υπολόγισαν πως το ετήσιο χειρουργικό κόστος αντιμετώπισης αποφρακτικού ειλεού οφειλόμενου σε μετεγχειρητικές συμφύσεις ήταν περίπου στα 205. 574 δολάρια σε ένα περιφερειακό νοσοκομείο που εξυπηρετεί 450. 000 κατοίκους <sup>[220]</sup>. Σε μια άλλη έρευνα σε εθνικό επίπεδο στην Σουηδία, με πληθυσμό 7,1 εκατομμύρια κατοίκους, το κόστος αντιμετώπισης των επιπλοκών των μετεγχειρητικών συμφύσεων ανέρχεται στα 13 εκατομμύρια δολάρια το χρόνο. Αντίστοιχα στην Ηνωμένες Πολιτείες το κόστος αυτό αγγίζει τα 1.179 δισεκατομμύρια δολάρια στην διάρκεια ενός έτους <sup>[128]</sup>.

Ενώ το τεράστιο κόστος των συμφύσεων για το σύστημα υγείας είναι γνωστό, το κόστος για τους ασθενείς, τόσο σε οικονομικό επίπεδο όσο και στην ποιότητα ζωής του είναι ανυπολόγιστο. Το απεριόριστο οικονομικό κόστος το οποίο συνδέεται με τις επαναλαμβανόμενες νοσηλείες ποικίλει ανάλογα με την θεραπεία η οποία απαιτείται και με τη σχετική συνεισφορά της κυβέρνησης, των ασφαλιστικών εταιρειών και του ασθενή. Η σχετική συνεισφορά κάθε ενός από αυτούς τους τρεις παράγοντες αναπόφευκτα εξαρτάται και από την χώρα του ασθενή στην οποία αυτός διαμένει και από την κοινωνικό-οικονομική της κατάσταση. Επιπρόσθετα, η ανάγκη της εισαγωγής στο νοσοκομείο και η διάρκεια της νοσηλείας που συνδέεται με το χειρουργείο για την αντιμετώπιση των συμφύσεων επιδρά στην ικανότητα του ασθενούς να δουλέψει. Το οικονομικό κόστος για τις χαμένες εργάσιμες ημέρες πρέπει επίσης να συνυπολογιστεί στο συνολικό κόστος <sup>[177]</sup>.

Τα σχετικά μεγάλα ποσοστά θνητότητας τα οποία αναφέρονται σε ορισμένες μελέτες θα έχουν οικονομική επίπτωση και στην οικογένεια υπό την έννοια των εξόδων για την κηδεία και την απώλεια εισοδήματος, ειδικά σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου ο ασθενής ήταν η κύρια πηγή εισοδήματος στο σπίτι. Σε μία φιλόδικη κοινωνία, τα μέλη της ιατρικής ομάδας και οι εργοδότες τους μπορεί να βρίσκονται υπό συνεχή κίνδυνο να διωχθούν νομικά με όλο το άγχος και το οικονομικό κόστος το οποίο αυτό συνεπάγεται <sup>[177]</sup>.

## **14. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ**

Η πρόοδος στην πρόληψη του σχηματισμού των μετεγχειρητικών συμφύσεων έχει επικεντρωθεί σε τρία στάδια: στην χειρουργική προσέγγιση όπου αξιολογείται η λαπαροσκοπηση έναντι της λαπαροτομίας, στην χειρουργική τεχνική, μεταξύ κλασσικής χειρουργικής έναντι μικροχειρουργικής και στα χειρουργικά επικουρικά προϊόντα όπου συγκαταλέγονται φαρμακευτικά σκευάσματα και διάφορες μορφές μηχανικών φραγμών που συμμετέχουν στην πρόληψη ή στην μείωση του σχηματισμού ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων.

### **14.1 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

Αρχικά οι λαπαροσκοπικές χειρουργικές τεχνικές λόγω του ότι ήταν ελάχιστα επεμβατικές συσχετίστηκαν με μικρότερο ποσοστό μετεγχειρητικών συμφύσεων. Η αρχική αισιοδοξία όμως αντικαταστάθηκε από έναν σκεπτικισμό όταν δημοσιεύτηκαν οι πρώτες μελέτες που αναδείκνυαν τα μειονεκτήματα της λαπαροσκοπησης και την συμβολή τους στον περαιτέρω σχηματισμό συμφύσεων.

Τα πλεονεκτήματα της λαπαροσκόπησης ως προς την δημιουργία μετεγχειρητικών συμφύσεων περιλαμβάνουν <sup>[6],[221],[222]</sup> :

1. Μικρότερη τομή του τοιχωματικού περιτοναίου.
2. Λιγότερα ξένα σώματα (δεν υπάρχουν σωματίδια από γάζες, σκόνη talc, τρίχες ή ίνες)
3. Το υγρό κλειστό περιβάλλον εμποδίζει την αποξήρανση του ιστού.
4. Μικρότερο ιστικό τραύμα και λιγότερη αιμορραγία στο χειρουργικό πεδίο.
5. Μειωμένοι επεμβατικοί χειρισμοί σε απομακρυσμένες δομές εκτός του χειρουργικού πεδίου.
6. Ταχεία επάνοδος της κινητικότητας και της λειτουργικότητας του εντέρου.

Ωστόσο, στα μειονεκτήματα των λαπαροσκοπικών επεμβάσεων συγκαταλέγονται <sup>[6],[223],[224],[225],[226]</sup> :

1. Η ακατάλληλη επιλογή και χρήση λαπαροσκοπικών εργαλείων όπου μπορεί να προκληθεί επιπλέον ιστικό τραύμα.
2. Ο ανασχηματισμός των συμφύσεων.
3. Το πνευμοπεριτόναιο μαζί με ένα μη υγρό/ξηρό αέριο CO<sub>2</sub> αποτελούν παράγοντες που συμβάλλουν στον σχηματισμό συμφύσεων.
4. Ο σχηματισμός συμφύσεων σχετίζεται με την διάρκεια του πνευμοπεριτοναίου.
5. Η ισχαιμία υπό του ορογόνου είναι αποτέλεσμα υψηλής ενδοπεριτοναϊκής πίεσης του αερίου.

Η λαπαροσκόπηση φαινόταν πως πληρούσε αρκετές προϋποθέσεις για την μείωση σχηματισμού των μετεγχειρητικών συμφύσεων. Είναι ελάχιστα επεμβατική και, δεδομένου του ότι το εμφυσημένο αέριο είναι ελεύθερο σωματιδίων, οι πιθανότητες για τη διασπορά σωματιδίων είναι πολύ μειωμένες σε σχέση με αυτές της λαπαροτομίας. Ωστόσο, η εμφύσηση αερίου στην περιτοναϊκή κοιλότητα μπορεί να προκαλέσει βιοχημικές αλλαγές μέσω των χημικών επιδράσεων του αερίου, διάταση,

και ψυχρό περιβάλλον στους ιστούς. Τα λαπαροσκοπικά εργαλεία ασκούν πολύ μεγαλύτερη πίεση στους ιστούς από αυτή που πραγματικά απαιτείται με αποτέλεσμα να τραυματίζουν σημαντικά τις ιστικές επιφάνειες. Το πρόβλημα εντείνεται και από το γεγονός ότι ο χειρουργός δεν έχει ούτε την αίσθηση της αφής ούτε της όρασης κατά την διάρκεια των λαπαροσκοπικών διαδικασιών <sup>[227],[228],[229],[230]</sup>.

Μελέτες οι οποίες συνέκριναν την δυναμική σχηματισμού συμφύσεων μέσω λαπαροσκόπησης έναντι αυτής της λαπαροτομίας έδωσαν ανάμεικτα αποτελέσματα <sup>[231],[232],[233],[234],[235]</sup>. Στις διάφορες μεταβλητές που μελετήθηκαν και αξιολογήθηκαν συγκαταλέγονταν η διάρκεια, η πολυπλοκότητα, και το είδος της χειρουργικής επέμβασης, καθώς και ο ρυθμός και η πίεση του εμφυσημένου αερίου.

Σε όλες τις λαπαροσκοπικές μελέτες φαίνεται ότι χρησιμοποιήθηκε ξηρό CO<sub>2</sub> ως εμφυσημένο αέριο. Αυτό μπορεί να είναι σημαντικό για αρκετούς λόγους. Η ξήρανση των ιστών αποτελεί μία γνωστή αιτία σχηματισμού συμφύσεων που θα μπορούσε να έχει αποφευχθεί μέσω της χρησιμοποίησης θερμού/υγρού αερίου. Τα επίπεδα του ορού σε κυτοκίνες (IL-1) και TNF έχει φανεί να συσχετίζονται άμεσα με τα επίπεδα των περιτοναϊκών συμφύσεων που ακολουθούν μία επέμβαση στην κοιλιά <sup>[236]</sup>. Σε μία πρόσφατη μελέτη σε χοίρους, ο Glew ανέδειξε ότι η εμφύσηση ξηρού CO<sub>2</sub> παρήγαγε πιο σταθερά επίπεδα TNF και IL-1 ορού σε σχέση με το υγρό CO<sub>2</sub> στους 37°C. Στην ίδια μελέτη, η διάχυση του υπολειμματικού CO<sub>2</sub> ήταν ταχύτερη στην ομάδα με το υγρό αέριο, πιθανότατα μειώνοντας έτσι τις επιδράσεις του CO<sub>2</sub> και τη διάταση της κοιλιακής επιφάνειας. Μία πρόσφατη σύγκριση των επιδράσεων της εμφύσησης στην κοιλιά ψυχρού/ξηρού έναντι θερμού/υγρού CO<sub>2</sub> σε μύες έδειξε ότι το μέγεθος της φλεγμονώδους αντίδρασης των κυττάρων και της καταστροφής του μεσοθηλίου ήταν πολύ πιο έντονη στους μύες που εκτέθηκαν σε ψυχρό/ξηρό έναντι σε αυτούς που εκτέθηκαν σε θερμό/υγρό αέριο <sup>[237]</sup>. Αυτή η μελέτη στα πειραματόζωα ενισχύεται και από μία πρόσφατη αναφορά σε ανθρώπους όπου η φλεγμονώδης αντίδραση ήταν μεγαλύτερη μετά από επεμβάσεις με ψυχρό/ξηρό αέριο σε σχέση με αυτή με θερμό/υγρό εμφυσημένο αέριο. Καθώς οι συμφύσεις συνδέονται με εκτεταμένες φλεγμονώδεις απαντήσεις και καταστροφή του μεσοθηλίου, αυτές οι αναφορές μαζί, προτείνουν ότι η πιθανότητα ανάπτυξης συμφύσεων μπορεί να μειωθεί με την χρησιμοποίηση θερμού/υγρού CO<sub>2</sub>. Ωστόσο, η επιρροή αυτών των πειραματικών/χειρουργικών μεταβλητών, όπως συζητήθηκαν παραπάνω, μένει να



διασαφηνιστεί έτσι ώστε η θέση του θερμού/υγρού αερίου στις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις να είναι σαφώς καθορισμένη <sup>[238]</sup>.

Όλοι οι παραπάνω παράγοντες κινδύνου σχετίζονται περισσότερο με την μη σωστή εφαρμογή των λαπαροσκοπικών τεχνικών και θα μπορούσαν να περιοριστούν εάν οι κατευθυντήριες γραμμές της λαπαροσκοπικής χειρουργικής γίνονται σεβαστές.

## **14.2 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ**

Η εισαγωγή ξένων σωμάτων στην περιτοναϊκή κοιλότητα αποτελεί έναν μείζονα παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη περιτοναϊκών συμφύσεων, ειδικά σε επεμβάσεις λαπαροτομίας. Επομένως μία καλή στρατηγική θα ήταν η όσο το δυνατόν μείωση των ξένων προς τον οργανισμό υλικών κατά την διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων. Η χρήση γαντιών χωρίς σκόνη (powder-free gloves) έχει αναφερθεί να μειώνει τις συμφύσεις κατά ένα ποσοστό 30%. Λόγω αυτού έχει έντονα υποστηριχθεί η ιδέα της απαγόρευσης των γαντιών με σκόνη από το χειρουργείο αλλά και η χρησιμοποίηση πλαστικών ασπιδίων έναντι των μασκών προσώπου προς αποφυγή της διασποράς ινών <sup>[239]</sup>.

Η πρώτη αναφορά στην μικροχειρουργική περιγράφηκε από τον Swolin το 1967 <sup>[240]</sup>. Με τον όρο "μικροχειρουργική" υπονοεί τη χρήση μεγέθυνσης ώστε να είναι εφικτή η απεικόνιση των ιστών, ο χειρισμός μικρών σε διάμετρο εργαλείων και η χρήση λεπτών ραμμάτων <sup>[240],[241]</sup>.

Άλλες βασικές αρχές της μικροχειρουργικής περιλαμβάνουν τον ελάχιστο χειρισμό του ιστού, την πρόληψη της αποξήρανσης του ιστού, την αποφυγή έκθεσης σε ξένα σώματα, την επακριβή επανασυμπλησίαση των ιστών και την σχολαστική αιμόσταση <sup>[241]</sup>.

Η προσωρινή ανάρτηση της ωοθήκης φαίνεται πως είναι μία απλή, ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος για την πρόληψη των συμφύσεων στις ωοθήκες μετά από λαπαροσκοπική επέμβαση για ενδομητρίωση <sup>[242]</sup>.

Η επιλογή της μη σύγκλεισης του τοιχωματικού περιτοναίου κατά τη διάρκεια καισαρικής τομής συστήνεται, καθώς οδηγεί σε σημαντική μείωση του χειρουργικού χρόνου, σε μικρότερου βαθμού κάκωση των ιστών, σε μικρότερη νοσηρότητα, και λιγότερη χρήση αναλγητικών με γρηγορότερη επαναφορά της δραστηριότητας του εντέρου <sup>[146]</sup>.

Οι επεμβάσεις με laser μείωσαν σημαντικά τον σχηματισμό και τον επανασχηματισμό των συμφύσεων καθώς η τομή πραγματοποιείται με ακρίβεια, επιτυγχάνεται επιμελής αιμόσταση, και μειώνεται η διάρκεια του χειρουργείου. Διάφοροι τύποι laser χρησιμοποιούνται συχνά σήμερα, κυρίως όμως το laser ultra-pulse CO<sub>2</sub> <sup>[243]</sup>.

### **14.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

Σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση των μετεγχειρητικών συμφύσεων διαδραματίζουν φαρμακευτικά σκευάσματα τα οποία δύναται να εμποδίσουν ή να αντιστρέψουν τις διαδικασίες οι οποίες είναι γνωστό ότι είναι υπεύθυνες για την δημιουργία τους. Δυστυχώς καθώς οι βιοχημικές διαδικασίες που εμπλέκονται στη φλεγμονή και στην εναπόθεση ινικής, είναι επίσης ζωτικής σημασίας για την αποτελεσματική επούλωση του τραύματος, σημαντική πρόκληση αποτελεί η διασφάλιση πως οποιοσδήποτε φαρμακολογικός παράγοντας ο οποίος μειώνει τον σχηματισμό συμφύσεων δεν επηρεάζει δυσμενώς τη διαδικασία επούλωσης. Η επίτευξη επαρκών συγκεντρώσεων ενός φαρμάκου στο απαιτούμενο σημείο δράσης είναι επίσης πρόβλημα λόγω της μειωμένης αιματικής ροής στις ισχαιμικές περιοχές του ιστού <sup>[244]</sup>.

Η τοπική αλλά και η συστηματική χορήγηση των φαρμάκων αποτελούν επιλογές, η κάθε μία με συγκεκριμένα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Με την άμεση εφαρμογή των φαρμακευτικών παραγόντων σε τραυματισμένες περιοχές, κατά το τέλος της επέμβασης, θα επιτευχθεί ικανοποιητική συγκέντρωση του φαρμάκου όπου αυτό είναι αναγκαίο. Ωστόσο, υπάρχουν λίγες ευκαιρίες για επαναληπτική εφαρμογή, και είναι πιθανό ότι η απορρόφηση και η κατανομή του φαρμάκου μακριά από το σημείο εφαρμογής θα περιορίσει τη διάρκεια δράσης εκτός και αν χρησιμοποιηθούν

συγκεκριμένοι τύποι προσέγγισης ώστε να παραμείνει το φάρμακο στο σημείο δράσης. Η συστηματική χορήγηση του φαρμάκου αποτελεί μία πολύ πιο αξιόπιστη μέθοδο για τη διασφάλιση σταθερών επιπέδων της ουσίας στον οργανισμό. Σκεπτικισμό όμως προκαλεί η ποσότητα φαρμάκου η οποία είναι ικανή να εισέλθει σε ισχαιμικό ιστό, όπου η αιματική ροή είναι μειωμένη ή έχει διακοπεί τελείως λόγω συρραφής ή κάποιου άλλου είδους τραύματος, επειδή είναι μία άγνωστη μεταβλητή και φυσικά υπάρχει αυξημένη πιθανότητα συστηματικών παρενεργειών ή τοξικότητας <sup>[177]</sup>.

Η προεγχειρητική χορήγηση του φαρμακευτικού σκευάσματος μπορεί να είναι μία επιλογή ώστε να επιτευχθεί επαρκής ιστική συγκέντρωση, πριν η αιματική παροχή μειωθεί, δεδομένου όμως ότι το φάρμακο δεν διαθέτει ιδιότητες που είναι πιθανό να περιπλέξουν την επέμβαση <sup>[177]</sup>.

### **14.3.1 ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ**

Τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη μεταβάλλουν τον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος, αλλάζοντας τις δραστηριότητες της κυκλοοξυγενάσης A2 και αναστέλλοντας τον σχηματισμό των τελικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των προσταγλανδίνων και της θρομβοξάνης. Αναστέλλοντας τη σύνθεση της προσταγλανδίνης και της θρομβοξάνης, τα ΜΣΑΦ μειώνουν την αγγειακή διαπερατότητα, τον αναστολέα πλασμίνης, τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και τη πήξη και ενισχύουν τη λειτουργία των μακροφάγων. Τα ΜΣΑΦ διαφοροποιούν ορισμένες πτυχές της φλεγμονώδους διεργασίας και έχουν μειώσει τον σχηματισμό ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων σε αρκετά, αλλά όχι σε όλα τα πειραματικά μοντέλα <sup>[127],[241],[244],[245]</sup>.

### **14.3.2 ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ**

Η αγωγή με κορτικοστεροειδή εξασθενίζει την φλεγμονώδη απάντηση μέσω της μείωσης της αγγειακής διαπερατότητας και της απελευθέρωσης κυτοκινών και χημειοτακτικών παραγόντων. Αυτή η αγωγή παρουσιάζει ανομοιογενή μέχρι τώρα αποτελέσματα <sup>[244]</sup>. Κορτικοστεροειδή, όπως η δεξαμεθαζόνη, υδροκορτιζόνη και η πρεδνιζολόνη είχαν μελετηθεί ανεξάρτητα ή μαζί με αντισταμινικά, όπως η προμεθαζίνη μέσω ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης <sup>[241],[245],[246]</sup>. Τα αντισταμινικά, συχνά χρησιμοποιούνται με γλυκοκορτικοειδή, καθώς αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών. Ενδεχόμενες παρενέργειες, ξεκινώντας από την ανοσοκαταστολή και την καθυστερημένη επούλωση του τραύματος, που οδηγεί σε λοίμωξη, μετεγχειρητική κήλη και διάνοιξη του τραύματος, επισημαίνουν πως αυτοί οι παράγοντες πρέπει να χρησιμοποιούνται με εξαιρετική προσοχή <sup>[241],[244],[245],[246]</sup>.

### **14.3.3 ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ/ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ**

Η προγεστερόνη φαίνεται πως προκαλεί μία μείωση του σχηματισμού συμφύσεων σε πειραματικά μοντέλα. Έρευνες σε ανθρώπους έχουν είτε αποτύχει να επιβεβαιώσουν αυτό το πόρισμα είτε σημειώθηκε αύξηση του σχηματισμού συμφύσεων όταν χρησιμοποιήθηκε υδροχλωρική μεδροξυπρογεστερόνη ενδομυϊκά ή ενδοπεριτοναϊκά <sup>[241],[245]</sup>. Τα οιστρογόνα έχουν συσχετισθεί με αυξημένες συμφύσεις σε πειραματόζωα. Έρευνες έδειξαν πως η νέκρωση του λίπους και οι μεταβολές του ινώδους βρέθηκαν λιγότερο συχνά σε ζώα χωρίς οιστρογόνα. Πρωτεύοντα θηλαστικά που τους δόθηκε αγωγή με αγωνιστή της GnRH σχημάτισαν λιγότερες συμφύσεις από τα πειραματόζωα στα οποία δεν δόθηκε η αγωγή, ενοχοποιώντας τα οιστρογόνα για την προαγωγή του σχηματισμού ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων. Παραμένει άγνωστο κατά πόσο μία υπό-οιστρογονική κατάσταση οδηγεί σε λιγότερες μετεγχειρητικές συμφύσεις στους ανθρώπους <sup>[247]</sup>.

#### **14.3.4 ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**

Έκπλυση με κρυσταλλοειδές ισοτονικό διάλυμα που περιέχει θειική ηπαρίνη μειώνει τον σχηματισμό ενδοκοιλιακών συμφύσεων, αναστέλλοντας την πήξη της ινικής. Όμως αυτή η χρήση της ηπαρίνης συσχετίστηκε με αιμορραγίες και καθυστέρηση στην επούλωση του τραύματος. Ενδοπεριτοναϊκή πλύση με χαμηλή δόση ηπαρίνης (2,500/5,000 U/l) έδειξε πως δεν ωφελεί στην μείωση των μετεγχειρητικών συμφύσεων <sup>[51],[141],[126],[241],[245]</sup>.

Ο Taaygar και συνεργάτες, πρόσθεσαν ηπαρίνη στην αμνιακή μεμβράνη η οποία χρησιμοποιήθηκε για να καλύψει το τραυματισμένο κέρασ της μήτρας σε πειραματόζωα <sup>[248]</sup> ενώ, οι Sahin and Saglam πρόσθεσαν ηπαρίνη στο καρβοξυλομεθυλοκυτταρικό νάτριο σε επέμβαση λαπαροτομίας <sup>[249]</sup>. Τέτοιοι συνδυασμοί φαίνεται πως είναι πιο αποτελεσματικοί στη μείωση του σχηματισμού συμφύσεων απ' ό τι η ηπαρίνη από μόνη της <sup>[248],[249]</sup>.

#### **14.3.5 ΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

Παρόμοιες ανησυχίες για αντισυμφυτική δράση περιβάλλουν και τη χρήση ινωδολυτικών φαρμάκων όπως η στρεπτοκινάση, η θρομβοκινάση, η ινωδολυσίνη, η ουροκινάση, η υαλουρονιδάση, η χυμοθρυψίνη, η θρυψίνη, η παπαΐνη και η πεψίνη όπου δρουν άμεσα μέσω της αποικοδόμησης της μάζας ινικής και έμμεσα μέσω της ενεργοποίησης του ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PPA). Η χρήση αυτών των παραγόντων παραμένει ακόμη ανενεργή μέχρι να βρεθούν οι κατάλληλες κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους <sup>[63]</sup>.

Η αποτελεσματικότητα του ιστικού ενεργοποιητή πλασμινογόνου (t-PA) και του ανασυνδυασμένου ενεργοποιητή του ιστικού παράγοντα του πλασμινογόνου (rt-PA) έχει μελετηθεί σε πειραματόζωα. Η αποτελεσματικότητα του ανασυνδυασμένου ενεργοποιητή του ιστικού παράγοντα του πλασμινογόνου με την παραγωγή ενεργοποιητή πλασμινογόνου μέσω τεχνικών ανασυνδυασμένου DNA ερευνήθηκε για την πρόληψη του σχηματισμού των αρχικών συμφύσεων αλλά και γι'αυτές που υποτροπιάζουν σε ζωικές μελέτες. Η μειωμένη δραστηριότητα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου πιστεύεται πως αποτελεί ένα πιθανό παθογόνο παράγοντα της

εξέλιξης των συμφύσεων. Σε πειραματικά μοντέλα, αυτή η δραστηριότητα μειώθηκε με την παρουσία θερμικού ή μηχανικού τραύματος, ισχαιμίας και φλεγμονωδών παραγόντων, γνωστό ότι οδηγούν στο σχηματισμό συμφύσεων. Παρόλο που η χορήγηση rtPA κατάφερε να μειώσει τον σχηματισμό συμφύσεων όταν μελετήθηκε σε μοντέλα κονίκλων, η συνέχιση της έρευνας κρίνεται απαραίτητη για να αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χρήσης του rtPA σε ανθρώπους <sup>[250],[251]</sup>.

Οι Le Grand και συνεργάτες, ανέφεραν πως οι αναστολείς της συνθετάσης της θρομβοξάνης (imidazole, ridogrel), καθώς και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της θρομβοξάνης A<sub>2</sub>, έδειξαν πως έχουν αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα στη μείωση των συμφύσεων σε μοντέλα κουνελιών <sup>[252]</sup>.

Οι Rodgers και συνεργάτες, διερεύνησαν την ικανότητα του αναστολέα της θρομβίνης όσον αφορά τη μείωση μετεγχειρητικών συμφύσεων με ενθαρρυντικά αποτελέσματα <sup>[253]</sup>. Πρόσφατα, αποδείχτηκε πως φάρμακα εναντίον του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (όπως paclitaxel και Camptothecin) αναστέλλουν τον σχηματισμό συμφύσεων στην περιοχή του πλάγιου τοιχώματος του τυφλού σε μοντέλα μυών <sup>[254],[255]</sup>.

Οι αποδείξεις από τις κλινικές και τις ζωικές δοκιμές υποδεικνύουν πως όλες αυτές οι προσεγγίσεις είχαν μόνο περιορισμένη επιτυχία, ενώ εμπόδιο αποτελεί η έλλειψη ασφάλειας, αποτελεσματικότητας και οι πολλές δυσμενείς επιπτώσεις χωρίς παράλληλα να εξαλείφεται το πρόβλημα του σχηματισμού μετεγχειρητικών συμφύσεων. Οι ινωδολυτικοί παράγοντες προκάλεσαν αιμορραγικές επιπλοκές, παρόλο που το ανασυνδυασμένο tPA, το οποίο εφαρμόστηκε τοπικά, μείωσε τις συμφύσεις σε ζωικά μοντέλα χωρίς να αυξηθεί το ποσοστό των επιπλοκών <sup>[126],[241],[245]</sup>.

Σε μελέτες με πολυπεπίδια, όπως λυσοζύμη, πολυλυσίνη, και το πολυγλουταμινικό έχει διαπιστωθεί ότι συμμετέχουν σημαντικά στην μείωση του σχηματισμού περιτοναϊκών συμφύσεων <sup>[256]</sup>.

### **14.3.6 ANTIBIΩTIKA**

Η λογική πίσω από τη χρήση των αντιβιοτικών στην πρόληψη του σχηματισμού μετεγχειρητικών συμφύσεων έγκειται στην προφυλακτική τους δράση κατά των λοιμώξεων. Συστηματική και ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, όπως κεφαλοσπορίνες και τετρακυκλίνες, έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλουν στην αύξηση της δημιουργίας ενδοκοιλιακών συμφύσεων σε πειραματικά μοντέλα μυών<sup>[63]</sup>.

## **15. ΑΝΤΙ-ΣΥΜΦΥΤΙΚΟΙ ΦΡΑΓΜΟΙ**

### **15.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Απαραίτητη προϋπόθεση για τον σχηματισμό συμφύσεων αποτελεί η ύπαρξη επαφής μεταξύ 2 τραυματισμένων επιφανειών. Η παρεμπόδιση της επαφής αυτής με την χρήση κάποιου είδους φραγμού αποτελεί μία προσέγγιση που επιφέρει επιτυχία <sup>[177]</sup>.

Οι αντί-συμφυτικοί φραγμοί, βασικά υπάγονται σε 2 κύριες κατηγορίες : μακρομοριακά διαλύματα και μεμβράνες. Κατά τα τελευταία έτη και στα 2 είδη φραγμών έχει υπάρξει μεγάλη πρόοδος στην πρόληψη των συμφύσεων. Ο ιδανικός φραγμός εκτός ότι πρέπει να είναι ασφαλής και αποτελεσματικός, πρέπει να είναι μη φλεγμονώδης, να μην προκαλεί άνοσο-απάντηση, να εξακολουθεί να υφίσταται κατά τη διάρκεια της κρίσιμης φάσης της αναγέννησης του μεσοθηλίου (5-7 ημέρες), να παραμένει στη θέση του χωρίς να απαιτεί ράμματα , να παραμένει ενεργός στην παρουσία αίματος και να είναι εντελώς βιο-αποδομήσιμος. Επιπρόσθετα, δεν θα πρέπει να παρεμβαίνει στη διαδικασία επούλωσης, να προκαλεί λοίμωξη ή να προκαλεί συμφύσεις <sup>[126],[177],[244]</sup>.

### **15.2 ΚΡΥΣΤΑΛΛΟΕΙΔΗ**

Η απορρόφηση νερού και ηλεκτρολυτών από την περιτοναϊκή κοιλότητα είναι γρήγορη, με έως και 500ml ισότονου χλωριούχου νατρίου να απορροφούνται σε λιγότερο από 24 ώρες <sup>[42],[51]</sup>. Επειδή οι περιτοναϊκές επιφάνειες χρειάζονται 5-8 ημέρες για να αναγεννηθεί σε αυτές το μεσοθήλιο, το κρυσταλλοειδές διάλυμα θα πρέπει να απορροφηθεί πλήρως πριν να ολοκληρωθούν οι διαδικασίες εναπόθεσης ινικής και του σχηματισμού συμφύσεων. Από θεωρητικής απόψεως, τα ενδοπεριτοναϊκά κρυσταλλοειδή διαλύματα δεν αναμένεται να εμποδίζουν τον σχηματισμό συμφύσεων. Έρευνες έχουν αποδείξει πως υπήρξε ανασχηματισμός των συμφύσεων σε ποσοστό περίπου 80% των ασθενών που έλαβαν κρυσταλλοειδές διάλυμα <sup>[126],[147],[257]</sup>.



Η περιτοναϊκή κοιλότητα μετεγχειρητικά διατηρεί ένα όξινο περιβάλλον, γεγονός το οποίο θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ως προς την χρήση διαλυμάτων έκπλυσης διεγχειρητικά. Το γαλακτικό διάλυμα Ringer είναι ένα ασφαλές, ανέξοδο και άμεσα διαθέσιμο διάλυμα και έχει καλύτερη ρυθμιστική ικανότητα από το φυσιολογικό αλατούχο. Ενδοπεριτοναϊκή έγχυση του γαλακτικού διαλύματος Ringer σε ζωικά μοντέλα μειώνει τον σχηματισμό και τον ανασχηματισμό των συμφύσεων<sup>[259],[260]</sup>. Ο μηχανισμός δράσης είναι ασαφής, αλλά φαίνεται πως η παρουσία μεγάλου όγκου του γαλακτικού διαλύματος Ringer στην περιτοναϊκή κοιλότητα διαχωρίζει τις περιτοναϊκές επιφάνειες και εμποδίζει τον σχηματισμό συμφύσεων. Είναι επίσης πιθανό πως το διάλυμα Ringer καθαρίζει το νεοσχηματισμένο ινικό εξίδρωμα το οποίο μπορεί να εξυπηρετήσει ως θεμέλια ουσία για τους ινοβλάστες και τον σχηματισμό τριχοειδών. Αυτή η αρχική ινική, εάν δεν απομακρυνθεί μέσω ινωδόλυσης ή απορρόφησης, προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση, πολλαπλασιασμό ινοβλαστών και σχηματισμό συμφύσεων. Το μειονέκτημα εντοπίζεται στο γεγονός ότι αυτό το διάλυμα απορροφάται γρήγορα. Η αποτελεσματικότητα του γαλακτικού Ringer σε κλινικές καταστάσεις δεν έχει ακόμα πλήρως αποδειχθεί<sup>[126],[247],[259],[260]</sup>.

### **15.3 ΔΕΞΤΡΑΝΗ**

Το διάλυμα δεξτράνης είναι ένα συχνά χρησιμοποιούμενο διάλυμα για την πρόληψη συμφύσεων. Διαμέσου της "υδρο-επίπλευσης" (hydroflotation) των ενδοπεριτοναϊκών δομών με το διάλυμα δεξτράνης, λαμβάνει χώρα ένας φυσιολογικός διαχωρισμός μεταξύ των περιτοναϊκών επιφανειών<sup>[127],[244],[246]</sup>. Εξαιτίας της αραίωσης, η δεξτράνη ελαττώνει την τοπική συγκέντρωση της ινικής, διατηρεί τους τοπικούς ενεργοποιητές πλασμινογόνου και παρεμβαίνει στην έκφραση των πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων μορίων προσκόλλησης<sup>[246]</sup>. Το διάλυμα δεξτράνης απορροφάται αργά και ελκύει υγρό μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Έχει αποδειχθεί επίσης ότι μειώνει τον σχηματισμό θρόμβων<sup>[241],[245],[246]</sup>. Μελέτες σε μετεγχειρητική παρακολούθηση ασθενών, δεν έδειξαν σημαντικού βαθμού μείωση στον σχηματισμό μετεγχειρητικών συμφύσεων<sup>[127],[246]</sup>. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν σημαντικές παρενέργειες, όπως ασκίτης, αύξηση σωματικού βάρους, υπεζωκοτική συλλογή, οίδημα χειλέων, ανωμαλίες λειτουργίας ήπατος και μολονότι σπάνια,

διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και αναφυλαξία <sup>[127]</sup>. Παρόλο, που η έγχυση υψηλού μοριακού βάρους δεξτράνης (32% dextran 70) ήταν δημοφιλής, τα αποτελέσματα ήταν αντιφατικά <sup>[261]</sup>.

#### **15.4 ΙΚΟΔΕΞΤΡΙΝΗ 4%**

Η ικοδεξτρίνη είναι ένα πολυμερές γλυκόζης το οποίο απορροφάται αργά από το περιτόναιο, επιτρέποντας έναν παρατεταμένο μηχανισμό υδροεπίπλευσης και εν συνεχεία μεταβολίζεται σε μαλτόζη και γλυκόζη συστηματικά. Έως σήμερα, έχει αποδειχθεί πως το διάλυμα ικοδεξτρίνης 4% (Adept ML Laboratories PLC, Leicester UK) έχει ένα καλό προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας <sup>[262]</sup>.

#### **15.5 ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ**

Το υαλουρονικό οξύ είναι μία φυσικά σχηματιζόμενη γλυκοζαμινογλυκάνη και μείζων συστατικό της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, συμπεριλαμβανομένων και του συνδετικού ιστού, του δέρματος, του χόνδρου και του υαλοειδούς και αρθρικού υγρού. Είναι βιοσυμβατό, δεν προκαλεί ανοσοαπάντηση, είναι μη τοξικό και φυσιολογικά βιο-απορροφήσιμο. Όπως η καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη, είναι αρνητικά φορτισμένο σε φυσιολογικό pH και ευδιάλυτο <sup>[147]</sup>. Το υαλουρονικό οξύ επικαλύπτει ορογόνες επιφάνειες και παρέχει σε ορισμένο βαθμό προστασία από την αφυδάτωση του ορογόνου υμένα και από άλλους τύπους τραύματος. Ωστόσο, η χρήση του μετά από ιστικό τραύμα δεν είναι αποτελεσματική <sup>[177],[246],[263]</sup>.

## **15.6 ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ ΣΥΝΔΥΑΖΟΜΕΝΟ ΜΕ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟ ΔΙΑΛΥΜΑ ΦΩΣΦΩΡΙΚΩΝ**

Το υαλουρονικό οξύ έχει συνδυαστεί με το ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών εντός ενός μακρομοριακού διαλύματος, για την πρόληψη των συμφύσεων, και ονομάζεται Serpracoat. Το Serpracoat εφαρμόζεται διεγχειρητικά, προκειμένου να προστατευτούν οι περιτοναϊκές επιφάνειες από έμμεσο χειρουργικό τραύμα (π.χ. εκδορές και αφυδάτωση) <sup>[264]</sup>. Σε πειραματικά μοντέλα, αυτό το διάλυμα μείωσε αποτελεσματικά τη βλάβη του ορογόνου υμένα, τη φλεγμονή και τις μετεγχειρητικές συμφύσεις. Σε μελέτες σε ανθρώπους το Serpracoat μείωσε εξίσου σημαντικά και με ασφάλεια την επίπτωση, την έκταση και τη βαρύτητα των εκ νέου σχηματιζόμενων συμφύσεων σε πολλαπλές περιοχές που τραυματίστηκαν έμμεσα σε σύνθετες γυναικολογικές επεμβάσεις <sup>[126],[264],[265],[266]</sup>.

## **15.7 ΚΑΡΒΟΞΥΜΕΘΥΛΟΚΥΤΤΑΡΙΝΗ**

Η καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη είναι ένα παράγωγο της κυτταρίνης. Η καρβοξυμεθυλοξυλίωση των ομάδων γλυκοζιτικού υδροξυλίου καθιστά το πολυμερές υδρόφιλο. Είναι αρνητικά φορτισμένη σε φυσιολογικό pH και ευδιάλυτη. Η κάθαρση της είναι λιγότερο πλήρης από αυτή του υαλουρονικού οξέος αλλά αποδομείται αυτόματα. Η καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη λειτουργεί διαχωρίζοντας επιφάνειες και επιτρέποντας την ανεξάρτητη επούλωση των τραυματισμένων περιτοναϊκών επιφανειών <sup>[126],[247],[267]</sup>.

## **15.8 GORE-TEX**

Το εξελιγμένο πολυτετραφθοροαιθυλένιο (PTFE) είναι ένα μη αντιδραστικό, αντιθρομβωτικό, μη τοξικό συνθετικό ύφασμα με μικρούς πόρους (Gore-Tex Surgical Membrane; Genzyme Corporation) που εμποδίζουν την κυτταρική μετανάστευση και την προσκόλληση του ιστού. Η χρήση του PTFE είναι αποκλειστικά και μόνον για καθαρές επεμβάσεις. Όταν τοποθετείται πάνω σε τραυματισμένο ιστό, έχει αποδειχθεί πως μειώνει τον σχηματισμό συμφύσεων <sup>[268]</sup>. Ένας PTFE φραγμός προλαμβάνει τον σχηματισμό και τον ανασχηματισμό των συμφύσεων ανεξάρτητα από τον τύπο ιστικού τραύματος ή κατά πόσο έχει επιτευχθεί αιμόσταση. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη βρέθηκε ότι το PTFE μειώνει τις συμφύσεις μετά από εκτομή ινομυωμάτων και τις συμφύσεις στο πλάγιο πνευλικό τοίχωμα. Διαπιστώθηκε πως το PTFE σχετίζεται με λιγότερες μετεγχειρητικές συμφύσεις στο πλάγιο τοίχωμα από ότι η οξειδωμένη-αναγεννημένη κυτταρίνη. Το μειονέκτημα του έγκειται στην εφαρμογή του, ειδικά κατά τη διάρκεια λαπαροσκοπικής επέμβασης όπου πρέπει να σταθεροποιηθεί στη θέση του συνήθως με ράμματα <sup>[126],[177],[269]</sup>.

## **15.9 INTERCEED**

Η οξειδωμένη-αναγεννημένη κυτταρίνη (ORC) είναι το μόνο εγκεκριμένο έκδοχο για τους συγκεκριμένους σκοπούς της πρόληψης του σχηματισμού μετεγχειρητικών συμφύσεων. Έχει αποδειχθεί σε πειραματικές μελέτες και σε μελέτες σε ανθρώπους, πως μειώνει τον σχηματισμό συμφύσεων σχηματίζοντας ένα φραγμό και διαχωρίζοντας φυσιολογικά παρακείμενες περιτοναϊκές επιφάνειες, προλαμβάνοντας την ανάπτυξη συμφύσεων ,μεταξύ αυτών των επιφανειών. Φαίνεται πως μειώνει τον σχηματισμό-επανασχηματισμό των συμφύσεων σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι μπορεί να επιτευχθεί από την απλή σχολαστική χειρουργική τεχνική. Επίσης μειώνει την έκταση της γυμνής επιφάνειας και τον σχηματισμό-ανασχηματισμό των συμφύσεων κατά 20%. Όταν εφαρμόζεται σε μία ακατέργαστη περιτοναϊκή επιφάνεια καθίσταται γέλη μέσα σε διάστημα 8 ωρών. Μπορεί να εφαρμοστεί εύκολα μέσω λαπαροσκοπικής τεχνικής, ακολουθεί την περίμετρο του οργάνου και δεν χρειάζεται συρραφή <sup>[126],[177],[270],[271]</sup>.

Ουσιώδης είναι η επίτευξη πλήρους αιμόστασης πριν την τοποθέτηση της ORC στην περιτοναϊκή επιφάνεια, καθώς η παρουσία ενδοπεριτοναϊκού αίματος αναιρεί οποιοδήποτε θετικό αποτέλεσμα. Κλινικές μελέτες υποδεικνύουν πως μικρές ποσότητες αιμορραγίας κατά τη στιγμή που εφαρμόζεται η οξειδωμένη-αναγεννημένη κυτταρίνη, έχουν ως αποτέλεσμα αίμα να διαπερνά την ύφανση του υλικού. Οι ινοβλάστες αναπτύσσονται κατά μήκος των σκελών του πηγμένου αίματος με επακόλουθη εναπόθεση κολλαγόνου και αγγειογένεση. Αυτό εξηγεί την εμφάνιση συμφύσεων ανεξάρτητα από τη χρήση φραγμού συμφύσεων<sup>[126],[271],[272]</sup>.

Τα πιο σημαντικά βήματα για να μεγιστοποιηθεί η αποτελεσματικότητα των φραγμάτων της οξειδωμένης-αναγεννημένης κυτταρίνης είναι να απομακρυνθούν πλήρως τα ενδοπεριτοναϊκά διαλύματα που χρησιμοποιήθηκαν για έκπλυση, να ελεγχθεί το χειρουργικό πεδίο ώστε να διασφαλιστεί ότι έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση, και να χρησιμοποιηθεί ένα αρκετά μεγάλο κομμάτι του Interceed ως φραγμός. Εάν δεν έχει επιτευχθεί αιμόσταση, ο φραγμός αποκτά χρώμα μαύρο ή καφέ-μαύρο. Σε αυτές τις περιπτώσεις το υλικό πρέπει να αφαιρεθεί, να γίνει αιμόσταση και να εφαρμοστεί ένα νέο κομμάτι <sup>[272]</sup>. Το Interceed μειώνει την επίπτωση, την έκταση και τη βαρύτητα των μετεγχειρητικών συμφύσεων, αλλά δεν τις προλαμβάνει <sup>[271],[273]</sup>. Αυτά τα αποδεικτικά στοιχεία επεκτάθηκαν και σε ασθενείς με σοβαρή ενδομητρίωση <sup>[274]</sup>. Έχει αποδειχθεί ότι δρα σε συνέργεια με την ηπαρίνη. Σε πειραματόζωα, η εφαρμογή ηπαρίνης και φραγμού οξειδωμένης-αναγεννημένης κυτταρίνης, μείωσε σημαντικά τον αριθμό των συμφύσεων. Παρόλο που η μείωση των μετεγχειρητικών συμφύσεων παρατηρήθηκε επίσης και σε μελέτες σε ανθρώπους, δεν έφθασε τη στατιστική σημαντικότητα όταν συγκρίθηκε με τα αποτελέσματα που υπήρξαν χωρίς την εφαρμογή του Interceed <sup>[275]</sup>. Το interceed φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και να παρέχει ευεργετικά αποτελέσματα στην πρόληψη και στη μείωση της ανάπτυξης μετεγχειρητικών συμφύσεων.

## **15.10 SEPRAFILM**

Το Seprafilm είναι μια μη τοξική, βιο-απορροφήσιμη μεμβράνη, αποτελεσματική στη μείωση της επίπτωσης, της έκτασης και της βαρύτητας των μετεγχειρητικών συμφύσεων. Επίσης δεν προκαλεί άνοσο-απάντηση. Σχηματίζεται από τροποποιημένο υαλουρονικό οξύ και καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη. Μετατρέπεται σε ένα υδρόφιλο gel περίπου σε 24 ώρες μετά την τοποθέτησή του και παρέχει μία προστατευτική επικάλυψη γύρω από τον τραυματισμένο ιστό για μέχρι και 7 ημέρες, κατά τη διάρκεια της αναγέννησης του μεσοθηλίου. Το υαλουρονικό οξύ απομακρύνεται πλήρως από τον οργανισμό μέσα σε 28 ημέρες. Λιγότερο σαφής είναι η απομάκρυνση της καρβοξυμεθυλοκυτταρίνης. Το Seprafilm μπορεί να χρησιμοποιηθεί με την παρουσία αίματος στο χειρουργικό πεδίο<sup>[276],[277],[278],[279]</sup>.

Το σύνολο των ασθενών που έχουν συμπεριληφθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με τη χρήση του Seprafilm στην πρόληψη των μετεγχειρητικών συμφύσεων ανέρχεται στις 5.000. Οι μελέτες αυτές ως ένα βαθμό έρχονται σε σύγκρουση μεταξύ τους όσον αφορά το όφελος από την δράση της μεμβράνης<sup>[280],[281],[282],[283],[284],[285]</sup>. Η πλειονότητα των στοιχείων όμως υποστηρίζει ότι το Seprafilm μειώνει την βαρύτητα των συμφύσεων και την επίπτωση των συμφύσεων, ιδίως μεταξύ εντέρου και κοιλιακού τοιχώματος<sup>[286]</sup>. Σε μελέτες αναφέρεται ότι το Seprafilm μείωσε την επίπτωση των μετεγχειρητικών συμφύσεων στη γραμμή της τομής περισσότερο από 50% και το μέσο ποσοστό συμφύσεων ήταν κατά 40% μικρότερο όταν συγκρίθηκε με μάρτυρες που είχαν υποβληθεί σε λαπαροτομία<sup>[287]</sup>. Στα μειονεκτήματα συγκαταλέγεται το γεγονός ότι η μεμβράνη είναι αρκετά εύθραστη και κολλώδης κατά την εφαρμογή της, δεν μπορεί να εφαρμοστεί λαπαροσκοπικά και το ότι υπάρχει ακόμα ανησυχία όσον αφορά την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε περιπτώσεις περιτονίτιδας και εντερικών αναστομών<sup>[288],[289],[290]</sup>.

## **15.11 SPRAYGEL**

Οι φραγμοί υπό μορφής γέλης μπορούν να σχεδιαστούν έτσι ώστε να υπερνικούν όλους τους περιορισμούς των υγρών και στερεών φραγμών και να καταστούν αποτελεσματικά με ένα μόνο χειρισμό. Τα gel μπορούν να κατασκευαστούν έτσι ώστε να αποδομούνται με συγκεκριμένο ρυθμό απελευθερώνοντας την θεραπευτική τους ουσία. Επιπλέον, τα gel μπορούν να σχεδιαστούν να επαλείφονται στις πολύπλοκες γεωμετρίες των ιστών εξαλείφοντας την ανάγκη για τον ακριβή προσδιορισμό της τραυματισμένης περιοχής. Γέλες που πολυμερίζονται *in situ* μπορούν εύκολα να ψεκαστούν. Είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν και κατά την διάρκεια λαπαροσκοπικής επέμβασης. Τα ψεκαζόμενα gel μπορούν να ελαχιστοποιήσουν το χειρουργικό τραυματισμό των ιστών. Το ιδανικό gel επίσης θα έπρεπε να κατασκευαστεί από υδρόφιλα υλικά που μειώνουν την απορρόφηση των πρωτεϊνών, πράγμα που απαιτείται για την μετανάστευση των κυττάρων και την προσκόλληση. Επίσης, το gel θα συνεχίσει να χρησιμεύει ως φραγμός μεταξύ δύο επιφανειών που τείνουν να προσκολληθούν <sup>[271]</sup>.

Το SprayGel είναι ένα σύστημα φραγμού των συμφύσεων το οποίο συνίσταται από 2 πολυαιθυλενικά, βασιζόμενα στη γλυκόλη, διαλύματα τα οποία όταν αναμειγνύονται μαζί πολυμερίζονται ταχέως ώστε να σχηματίσουν μια απορροφήσιμη υδρογέλη επί τόπου. Είναι ασφαλές και καλά ανεκτό, και έχει καταδείξει αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με κίνδυνο σχηματισμού συμφύσεων <sup>[291]</sup>.

## **16. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ**

Σε εξέλιξη βρίσκονται έρευνες στοχευμένες στην αναστολή των κύριων βιοχημικών μεσολαβητών της συμφυσιογέννησης. Σε πειραματόζωα έχειδειχθεί ότι η αναστολή της χυμάσης, της ισταμίνης, του παράγοντα αγγειακής διαπερατότητας/αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, του ενεργοποιητή αιμοπεταλίων, του κολλαγόνου, του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών, έχουν όλα δυνητικά οφέλη στην πρόληψη του σχηματισμού συμφύσεων. Όμοια η μελατονίνη είναι ικανή να μειώσει σημαντικά τις τιμές των συμφύσεων στο κέρασ της μήτρας των ποντικών, πιθανώς λόγω των αντιοξειδωτικών της ιδιοτήτων. Ωστόσο το κατά πόσο αυτές οι

προσεγγίσεις θα αποδειχθούν αποτελεσματικές και αποδεκτές ως κλινικές θεραπείες μένει ακόμη να αποφασιστεί <sup>[244],[292],[293],[294]</sup>.

Υψηλότερα επίπεδα των IL-1 και TNF-α στον ορό σε ανθρώπους κατά τη διάρκεια της πρώιμης διεγχειρητικής περιόδου, έχει δείχθει πως συσχετίζονται με τον σχηματισμό μετεγχειρητικών συμφύσεων. Έτσι, αντισώματα κυτοκινών έναντι αυτών των βιολογικών δεικτών μπορεί επίσης να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην μείωση και πρόληψη των περιτοναϊκών συμφύσεων <sup>[236]</sup>.

Πειραματικά αποτελέσματα σε μελέτες σε μύες με ενδοπεριτοναϊκή έγχυση φωσφατιδοχολίνης κατά την σύγκλιση του περιτοναίου, ανέδειξαν μείωση του σχηματισμού μετεγχειρητικών συμφύσεων. Η φωσφατιδοχολίνη ως συστατικό των φωσφολιπιδίων- τα οποία είναι φυσικά συστατικά του υγρού της περιτοναϊκής κοιλότητας και των κυτταρικών μεμβρανών- μπορεί να μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης συμφύσεων μέσω της ελάττωσης σχηματισμού ινικής μεταξύ των τραυματισμένων περιτοναϊκών επιφανειών <sup>[294],[295]</sup>.

Η αναλογία κόστους-οφέλους των φαρμάκων είναι πιθανό να αποτελεί σημαντικό παράγοντα. Αντιισταμινικά όπως η διφαινυδραμίνη έχουν μικρό κόστος, ενώ τα κόστη που σχετίζονται με τη χρήση κάποιων νέων προϊόντων βιοτεχνολογίας είναι πιθανό να καταστήσουν την εφαρμογή τους περιοριστική. Ωστόσο το κόστος οποιασδήποτε προληπτικής αγωγής πρέπει να σταθμιστεί έναντι του τεράστιου κόστους που σχετίζεται με τις επιπλοκές των μετεγχειρητικών συμφύσεων.



## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι συμφύσεις συνιστούν βλάβες οι οποίες και εμφανίζονται ως αποτέλεσμα ανάπτυξης ινώδους ιστού εντός ορογόνων κοιλοτήτων όπως στην περίπτωση του περιτοναίου και του υπεζωκότα. Οι ενδοκοιλιακά αναπτυσσόμενες συμφύσεις διακρίνονται σε συγγενείς και επίκτητες, με τις τελευταίες να αναπτύσσονται σε έδαφος περιτοναϊκού τραυματισμού, ισχαιμίας ή λοίμωξης. Η συχνότερη αιτία ωστόσο εμφάνισης ενδοκοιλιακών συμφύσεων είναι δίχως αμφιβολία ο χειρουργικά επαγόμενος τραυματισμός <sup>[5],[38]</sup>.

Με βάση τα παραπάνω ήταν αναμενόμενο να εμφανιστούν «στρατηγικές» αποτροπής σχηματισμού ή επανασχηματισμού μετεγχειρητικών συμφύσεων. Κατά την τελευταία δεκαετία μια σειρά από τοπικά χορηγούμενους παράγοντες (υγρά, γέλες και μεμβράνες) έχουν χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη για να προσφέρουν ένα φραγμό στην ανάπτυξη συμφύσεων <sup>[244],[296],[297]</sup>. Πρόσφατα, ένα ισό-ωσμωτικό διάλυμα βιο-αποδομούμενου πολυμερούς γλυκόζης που περιέχει 4% ικοδεξτρίνη εισήχθη στη χειρουργική κοιλίας. Η ικοδεξτρίνη, ένα υπόστρωμα για την αμυλάση κατανέμεται ομοιόμορφα εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας, όπου και παραμένει για 3-5 ημέρες, όσο και το διάστημα αυξημένου κινδύνου για την ανάπτυξη συμφύσεων <sup>[298],[299]</sup>.

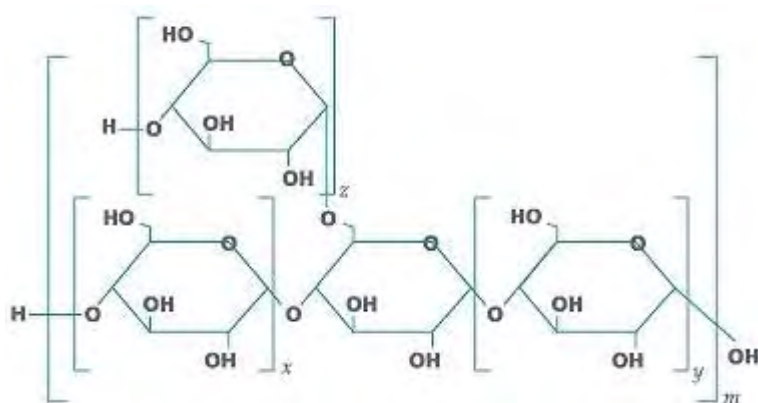
Οι συστηματικά χορηγούμενοι παράγοντες παρεμβαίνουν στις διεργασίες σχηματισμού των συμφύσεων. Ορισμένοι περιορίζουν τη φλεγμονώδη απόκριση του περιτοναίου στο χειρουργικό τραυματισμό ενώ άλλοι είτε επάγουν περιτοναϊκούς ινωδολυτικούς μηχανισμούς είτε αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, περιορίζοντας με αυτό τον τρόπο τα στάδια ινώδους ωρίμανσης. Ο τραυματισμός της επιφάνειας του περιτοναίου σε συνδυασμό με ισχαιμικά ερεθίσματα επάγουν την απελευθέρωση ισταμίνης και την επακόλουθη αγγειοδιαστολή και την έξοδο εξιδρωματικού υλικού πλούσιου σε πρωτεΐνες <sup>[62],[123],[141]</sup>. Συστηματικά χορηγούμενα αντισταμινικά έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στην αναχαίτιση σχηματισμού συμφύσεων μέσω μείωσης της αγγειοδιαστολής και περιορισμού της αγγειακής διαπερατότητας που προκαλεί η απελευθέρωση ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα, συνεπεία χειρουργικού τραύματος. Η διμεθινδένη ως ανταγωνιστής των H1 υποδοχέων εμποδίζει την αποδέσμευση ισταμίνης από τα βασεόφιλα κύτταρα <sup>[300],[301],[302]</sup>.

Έως σήμερα, καμία μη κοστοβόρα μέθοδος δεν έχει δώσει επαρκή αποτελέσματα στην αποτροπή σχηματισμού συμφύσεων, υπογραμμίζοντας έτσι την ανάγκη για περισσότερες μελέτες. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση και σύγκριση των μεμονωμένων και συνδυασμένων αποτελεσμάτων δύο θεραπευτικών παραγόντων με διαφορετικές δράσεις, ικοδεξτρίνης 4% και διμεθινδένης, στην αναχαίτιση του σχηματισμού μετεγχειρητικών συμφύσεων, χρησιμοποιώντας ένα πειραματικό μοντέλο de novo σχηματισμού συμφύσεων σε πειραματόζωα.

## **2. ΙΚΟΔΕΞΤΡΙΝΗ 4% (ADEPT)**

Η ικοδεξτρίνη είναι ένα πολυμερές της γλυκόζης που παρασκευάζεται με υδρόλυση του αμύλου αραβοσίτου και κλασματοποιείται με τεχνολογία μεμβρανικού διαχωρισμού. Το όνομα προέρχεται από την ελληνική λέξη είκοσι, λόγω του ότι η ικοδεξτρίνη περιέχει μόρια μεγαλύτερου μοριακού βάρους της δεξτρίνης, στην περιοχή έως των 20.000 dalton <sup>[303]</sup>.

Αρχικά είχε παρασκευαστεί, σε διάλυμα πυκνότητας 7,5% ως εναλλακτική λύση προς τα διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης με βάση την γλυκόζη για την αντιμετώπιση της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου.



Εικόνα 9: Δομή της ικοδεξτρίνης

Στην ικοδεξτρίνη, οι μονάδες της γλυκόζης συνδέονται με δεσμούς α-1,4 κατά κύριο λόγο, όπου το άτομο άνθρακα 1 της μιας μονάδας γλυκόζης συνδέεται με το άτομο άνθρακα 4 της επόμενης μονάδας γλυκόζης. Η δομή της δεξτρίνης είναι, κατά μεγάλο μέρος υπεύθυνη για τις ιδιαίτερες φαρμακοκινητικές ιδιότητες (Εικόνα 9) [303].

Η σύνδεση α-1,4 της δεξτρίνης επιτρέπει τον ταχύ μεταβολισμό του πολυμερούς με την δράση της αμυλάσης που υπάρχει στην συστηματική κυκλοφορία, αλλά απουσιάζει από την περιτοναϊκή κοιλότητα. Η δεξτράνη αντίθετα μεταβολίζεται αργά στην συστηματική κυκλοφορία. Στην διαφορά αυτή βρίσκεται το πλεονέκτημα της δεξτρίνης [303],[304].

Η ικοδεξτρίνη ως μείγμα πολυμερών γλυκόζης αποτελείται από 2 ως 300 μόρια γλυκόζης. Διαπιστώθηκε ότι ο χρόνος παραμονής στην περιτοναϊκή κοιλότητα ήταν μεγαλύτερος σε παρασκευάσματα που περιείχαν μεγαλύτερη αναλογία πολυμερών γλυκόζης με περισσότερα από 12 μόρια γλυκόζης και μέσο μοριακό βάρος 19.000 dalton [303].

Το Adept ( Baxter Biosurgery, Deerfield, Illinois, USA) είναι ένα στείρο, διαυγές, άχρωμο, υγρό διάλυμα μιας χρήσης που περιέχει ικοδεξτρίνη 4% σε διάλυμα ηλεκτρολυτών. Ένα λίτρο διαλύματος Adept περιέχει ικοδεξτρίνη 40 γραμμάρια, χλωριούχο νάτριο 5,4 γραμμάρια, γαλακτικό νάτριο 4,5 γραμμάρια, χλωριούχο ασβέστιο 257 μιλιγραμμάρια και χλωριούχο μαγνήσιο 51 μιλιγραμμάρια. Η ιοντική σύνθεση ανά λίτρο αποτελείται από νάτριο 133 mmol, ασβέστιο 1,75 mmol, μαγνήσιο 0,25 mmol, χλωριούχα 96 mmol και γαλακτικό 40 mmol. Η οσμωτικότητα του διαλύματος είναι 278 milliosmoles/litre [303],[304].

Ένα άλλο πλεονέκτημα του διαλύματος ικοδεξτρίνης 4% είναι ότι δεν επηρεάζει δυσμενώς την αμυντική λειτουργία των περιτοναϊκών κυττάρων (ουδετερόφιλα, μακροφάγα, και μονοκύτταρα), ή την μορφολογία των μεσοθηλιακών κυττάρων που επενδύουν την περιτοναϊκή κοιλότητα. Αυτή η σημαντική διαφορά μεταξύ των διαλυμάτων ικοδεξτρίνης και γλυκόζης ως προς την επίδραση τους στην βιωσιμότητα και την λειτουργικότητα των κυττάρων του περιτοναίου θεωρείται ότι οφείλεται στην διαφορετική οσμωτικότητα τους, καθώς το διάλυμα ικοδεξτρίνης είναι ισοοσμωτικό, ενώ το διάλυμα γλυκόζης υπεροσμωτικό [262],[303],[304].

## **2.1 ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ**

Η κατανομή του μοριακού βάρους της ικοδεξτρίνης και η καθαρότητα του κλάσματος μεγάλου μοριακού βάρους σημαίνει ότι το μέγεθος της πλειονότητας των μορίων είναι μεγαλύτερο από εκείνο που θα τους επέτρεπε να διαπεράσουν την περιτοναϊκή μεμβράνη. Καθώς δεν είναι δυνατόν να υπάρξει απορρόφηση μέσω των τριχοειδών, το μόριο απορροφάται από το λεμφικό σύστημα αφού προηγηθεί δίοδος του από τον μεσοκυττάριο χώρο του περιτοναϊκού ενδοθηλίου. Το αποτέλεσμα είναι βραδεία απορρόφηση της ικοδεξτρίνης στην συστηματική κυκλοφορία με επακόλουθη παραμονή σταθερής ποσότητας Adept στην περιτοναϊκή κοιλότητα <sup>[304]</sup>.

## **2.2 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ**

Η ικοδεξτρίνη αποτελεί ουσία στόχο για την αμυλάση, που υπάρχει στο πλάσμα, στο παγκρεατικό υγρό και στην σίελο, όχι όμως και στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Μελέτες ανέδειξαν ότι μετά την είσοδο της ικοδεξτρίνης στην συστηματική κυκλοφορία, υδρολύεται γρήγορα από την α-αμυλάση του πλάσματος σε μικρότερους ολιγοσακχαρίτες, κυρίως μαλτόζη και ισομαλτόζη <sup>[305],[306]</sup>.

Οι ολιγοσακχαρίτες είτε υδρολύονται στην συνέχεια γρήγορα σε γλυκόζη από την μαλτάση και την ισομαλτάση, ενζυμα που υπάρχουν στο λεπτό έντερο, τους νεφρούς και άλλους ιστούς, είτε αποβάλλονται από τους νεφρούς μέσω της πειραματικής διήθησης.

Το προφίλ μεταβολισμού της ικοδεξτρίνης προσφέρει δυο σημαντικά πλεονεκτήματα σε ότι αφορά την χρήση του Adept για την μείωση των μετεγχειρητικών συμφύσεων <sup>[305],[306]</sup>.

1. Η απουσία ενδοπεριτοναϊκού μεταβολισμού συνεπάγεται ότι διατηρείται ο απαιτούμενος για δράση όγκος μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα.
2. Ο γρήγορος μεταβολισμός της ικοδεξτρίνης σε μονοσακχαρίτες μετά την απορρόφηση από το λεμφικό σύστημα σημαίνει ότι το Adept διαθέτει εξαιρετικά ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας.

## **2.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ**

Το Adept, διάλυμα ικοδεξτρίνης 4%, ασκεί την δράση του διαμέσου της τεχνικής που ονομάζεται υδροεπιπάση, κατά την οποία τα σπλάγχνα διαχωρίζονται από υγρό φραγμό. Με την χρήση του ως μέσο έκπλυσης στην διάρκεια της επέμβασης και ως περιτοναϊκό διάλυμα μετεγχειρητικά, το Adept επιτυγχάνει τον αποτελεσματικό διαχωρισμό των περιτοναϊκών επιφανειών. Με τον τρόπο αυτό ελαχιστοποιείται η επαφή των ιστών τόσο κατά την διάρκεια της εγχείρησης όσο και κατά την κρίσιμη περίοδο σχηματισμού της ινικής και αναγέννησης του μεσοθηλίου <sup>[262], [303], [307],[308]</sup>.

Για την αποτελεσματικότητα ενός περιτοναϊκού διαλύματος ως παράγοντα υδροεπιπάσης έχει ουσιαστική σημασία η παραμονή του στην περιτοναϊκή κοιλότητα επί 4 ως 5 ημέρες, μετά την επέμβαση, καθώς κατά το διάστημα αυτό υπάρχει η μεγαλύτερη πιθανότητα σχηματισμού μετεγχειρητικών συμφύσεων. Από κλινικές μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι με την ενδοπεριτοναϊκή έγχυση ικοδεξτρίνης 4% εξασφαλίζεται η παραμονή αποθέματος διαλύματος μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα επί χρονικό διάστημα άνω των 4 ημερών. Το σύνολο της ποσότητας της ικοδεξτρίνης 4% παραμένει επί 48 ώρες και τουλάχιστον η μισή ποσότητα παραμένει επί 72-96 ώρες <sup>[262],[307],[308]</sup>.

## **2.4 ΜΕΛΕΤΗ ARIEL**

Προ-κλινικές και κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι το διάλυμα ικοδεξτρίνης 4% είναι μία αποτελεσματική αγωγή για τη μείωση του σχηματισμού συμφύσεων μετεγχειρητικά <sup>[289],[307]</sup>. Η μελέτη ARIEL (Adept Registry on the Clinical Evaluation) είναι μια πολυκεντρική μελέτη που βασίστηκε στην κλινική εμπειρία γενικών χειρουργών και γυναικολόγων που χρησιμοποίησαν το διάλυμα ικοδεξτρίνης 4% κατά τη διάρκεια επεμβάσεων ρουτίνας λαπαροτομίας και λαπαροσκόπησης. Η μελέτη στόχευε στην παροχή μίας πηγής πληροφοριών όσον αφορά τη βέλτιστη χρήση και ασφάλεια του διαλύματος ικοδεξτρίνης 4% σε χειρουργικές επεμβάσεις <sup>[309]</sup>.

Η μελέτη ARIEL ενέταξε αρχικά έναν αριθμό κέντρων γενικής χειρουργικής και γυναικολογίας στην Αγγλία και έπειτα επεκτάθηκε ώστε να συμπεριλάβει 243 κέντρα (103 γενικής χειρουργικής και 150 κέντρα γυναικολογικών επεμβάσεων) στη Γαλλία, στην Γερμανία, στην Ιταλία, στην Ισπανία, στην Ελλάδα (γυναικολογίας μόνο) και στην Αγγλία <sup>[309]</sup>.

Η σύσταση προς τους χειρουργούς που συμμετείχαν στην μελέτη ήταν η χορήγηση της ικοδεξτρίνης 4% ως διάλυμα έκλυσης κατά ένα ρυθμό τουλάχιστον 100ml κάθε 30 λεπτά με τη τελική πλύση και απομάκρυνση να γίνεται στο τέλος της επέμβασης, και να ακολουθείται από ένα 1 λίτρο ενστάλαξης που παρέμεινε στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Τα δεδομένα λήφθηκαν μεταξύ του Φεβρουαρίου 2000 και του Δεκεμβρίου 2003 <sup>[309]</sup>.

Τα αποτελέσματα από την μελέτη ανέδειξαν πως το διάλυμα ικοδεξτρίνης 4% ήταν καλά ανεκτό από τους ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε λαπαροτομία ή λαπαροσκόπηση. Επομένως το διάλυμα ικοδεξτρίνης 4% μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ένα μεγάλο εύρος χειρουργικών επεμβάσεων και όσον αφορά τους ασθενείς σε μεγάλο εύρος διαφορετικών συνθηκών <sup>[309]</sup>. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει πως το διάλυμα ικοδεξτρίνης 4% δεν έχει καμία επίδραση στην προσκόλληση ενδοπεριτοναϊκών καρκινικών κυττάρων ή στην ανάπτυξη ελευθέρων ενδοκοιλιακών καρκινικών κυττάρων <sup>[310]</sup>.

Βασικό χαρακτηριστικό οποιουδήποτε αποτελεσματικού προϊόντος για την μείωση σχηματισμού των μετεγχειρητικών συμφύσεων, ειδικά σε ορθοκολικές επεμβάσεις, είναι ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της διαδικασίας των αναστομών χωρίς αύξηση της επικινδυνότητας διαφυγής από τις αναστομές. Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση αποκάλυψε ότι η μέση τιμή της επίπτωσης όσον αφορά τη διαφυγή από την αναστόμωση μετά από επεμβάσεις γαστρεντερικού σωλήνα ανέρχονταν στο 4-6% (εύρος 1-39%) <sup>[311],[312]</sup>. Προκλινικές μελέτες με το διάλυμα ικοδεξτρίνης 4% ανέδειξαν πως η χρήση αυτού του παράγοντα ως έκλυμα και ως μετεγχειρητική ενστάλαξη δεν επηρεάζει την επούλωση των εντερικών αναστομών και δεν ενοχοποιείται σε περιπτώσεις ρήξης της αναστόμωσης <sup>[308],[309]</sup>.

### **3. ΑΝΤΙΣΤΑΜΙΝΙΚΑ-ΜΗΛΕΙΝΙΚΗ ΔΙΜΕΘΙΝΔΕΝΗ**

Η ισταμίνη είναι μια βιοδραστική αμίνη, η οποία απελευθερώνεται από τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα κύτταρα δια μέσου διαφόρων μηχανισμών. Η δράση της ισταμίνης ασκείται δια μέσου τριών διαφορετικών υποδοχέων H1, H2, και H3. Οι H2 σχετίζονται στενά με την γαστρική έκκριση. Οι H3 ευρίσκονται στον εγκέφαλο. Έτσι με τον όρο "αντιισταμινικά φάρμακα" νοούνται στην πράξη οι ανταγωνιστές των H1 υποδοχέων <sup>[302]</sup>.

Έχει αποδειχθεί έρευνες του Archer και των συνεργατών του, πως τα ηωσινόφιλα διαθέτουν αντισταμινική δράση και ότι είναι δυνατόν να μειώνουν τη δράση της ισταμίνης η οποία απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους διαδικασίας <sup>[124],[313]</sup>. Ο West επισήμανε ότι το ηωσινόφιλο κύτταρο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην διάθεση της ισταμίνης <sup>[314]</sup>. Ο Riley και ο Kelsall είχαν προτείνει πως υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ της ρήξης των μαστοκυττάρων και την επακόλουθη απελευθέρωση της ισταμίνης και τον σχηματισμό ινώδους ιστού <sup>[124],[315],[316]</sup>. Ο Kelsall πρότεινε πως στην αλυσίδα των μαστοκυττάρων-ισταμίνης η ρήξη των μαστοκυττάρων με την απελευθέρωση της ισταμίνης οδηγεί σε μία αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα μαζί με ένα πλούσιο σε πρωτείνες εξίδρωμα, το οποίο ενεργοποιεί ακολούθως τον σχηματισμό ινοβλαστών και ως εκ τούτου το σχηματισμό συνδετικού ιστού. Η τοπική αποτοξίνωση της ισταμίνης από τα ηωσινόφιλα θα μπορούσε συνεπώς να μειώσει έμμεσα τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών <sup>[124]</sup>.

Υπάρχει μία σχέση μεταξύ των ηωσινόφιλων και των συμφύσεων, που πιθανότατα περιλαμβάνει την αποτοξίνωση της ισταμίνης η οποία απελευθερώνεται από τα μαστοκύτταρα και την επακόλουθη μείωση του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών οδηγώντας στην παρεμπόδιση της μετατροπής μίας ινικής σύμφυσης σε ινώδη σύμφυση. Έτσι παρατίθενται τα παρακάτω ως αποδεικτικά στοιχεία για να υποστηρίξουν αυτόν τον ισχυρισμό/θεωρία <sup>[313],[314],[315],[316],[317],[318],[319]</sup>:

1. Τα ηωσινόφιλα κύτταρα είναι γνωστό πως διαθέτουν αντισταμινική δράση.
2. Η ισταμίνη εμπλέκεται έμμεσα στον σχηματισμό του συνδετικού ιστού.
3. Τα αντισταμινικά φάρμακα, έχει δειχθεί πως μειώνουν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και τον σχηματισμό συμφύσεων.

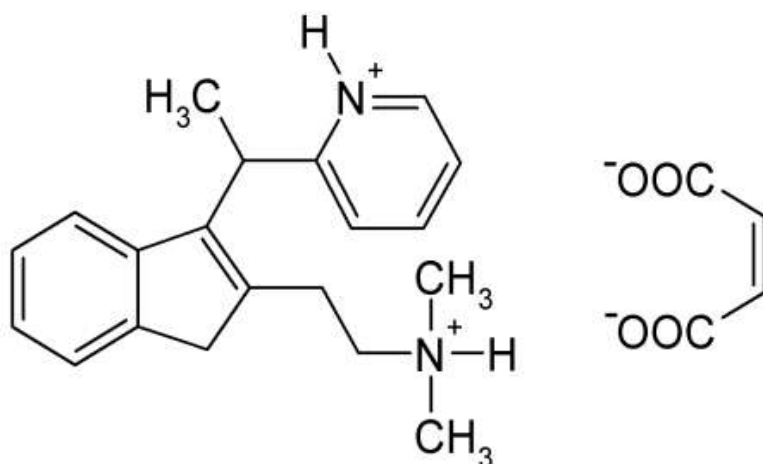


4. Σε περιοχές συμφύσεων όπου βρέθηκαν πολυάριθμα ηωσινόφιλα ο πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών ήταν μειωμένος όπως και ο σχηματισμός κολλαγόνου· αντίθετα σε περιοχές όπου ο πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών και ο σχηματισμός του κολλαγόνου ήταν σε προχωρημένο στάδιο δεν βρέθηκαν καθόλου ηωσινόφιλα στην περιοχή.
5. Σε φυσιολογική επούλωση ενός περιτοναϊκού τραύματος παρόλο που βρέθηκαν αρκετά ηωσινόφιλα κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων ημερών της επούλωσης, ήταν σπάνιο να βρεθεί έστω και ένα την τρίτη ημέρα και τις ακόλουθες μέρες, όταν πλέον ο πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών είχε προχωρήσει στη βάση του τραύματος και το νέο μεσοθήλιο σχηματιζόταν από υποπεριτοναϊκά περιαγγειακά κύτταρα συνδετικού ιστού.

Πρώτοι οι Jacqmain και Shumacker προσδιόρισαν την δράση ενός αντισταμινικού (Histadylmethapyrilene) στον σχηματισμό συμφύσεων σε ποντίκια και ανέφεραν πως υπήρξε μείωση και στην επίπτωση αλλά και στην πυκνότητα των συμφύσεων σε σύγκριση με τους μάρτυρες <sup>[320]</sup>.

Τα αντισταμινικά φάρμακα από άποψη χημικής δομής διακρίνονται σε αιθανολαμίνες, αιθυλενοδιαμίνες, αλκυλαμίνες, πιπεραζίνες, πιπεριδίνες και φαινοθειαζίνες. Εκτός της αντισταμινικής έχουν και άλλες φαρμακολογικές δράσεις, όπως αντιχολινεργική, αντιεμετική, αντισεροτονινική, αδρενεργική ή αντιαδρενεργική, καθώς και τοπική αναισθητική, που είναι ανεξάρτητες της αντισταμινικής.

Η μηλεινική διμεθινδενή είναι αντισταμινικό, ανταγωνιστής των H1 υποδοχέων της ισταμίνης, της ομάδας των αλκυλαμινών (Εικόνα 10). Χαρακτηρίζεται από ήπια αντιχολινεργική και ηρεμιστική δράση. Μειώνει σημαντικά την υπερδιαπερατότητα των τριχοειδών, που έχουν σχέση με άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Σαν ανταγωνιστής των H1 υποδοχέων, η διμεθινδενή δεν επηρεάζει την προκαλούμενη από την ισταμίνη αύξηση της γαστρικής εκκρίσης <sup>[321],[322]</sup>.



Εικόνα 10: Δομή της μηλαινικής διμεθινδένης. C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. N,N-διμέθυλο1-2-[3-[(RS)-1-(πυριδιμινό-2-) έθυλο]-1H-ίνδο-2-] εθάμινο(Z)-βουτενοδιάτη.

Το μοριακό βάρος της μηλαινικής διμεθινδένης ανέρχεται στο 408.490120 [g/mol]. Η αντισταμινική δράση του ενέσιμου διαλύματος μηλαινικής διμεθινδένης εμφανίζεται μετά την πάροδο 15-20 λεπτών. Ο χρόνος ημίσειας ζωής καθαρσης της διμεθινδένης είναι 6 ώρες. Σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 0,09 ως 2mg/ml, περίπου το 90% της διμεθινδένης είναι δεσμευμένο στις πρωτείνες του πλάσματος. Οι αντιδράσεις μεταβολισμού περιλαμβάνουν υδροξυλίωση και μεθοξυλίωση της ένωσης. Η διμεθινδένη μεταβολίζεται σε 6-μεθοξυδιμεθινδένη. Η διμεθινδένη και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται απο τα ούρα <sup>[322],[323],[324]</sup>.

## **4. ΤΕΧΝΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

120 κόνικλοι (λευκοί κόνικλοι Νέας Ζηλανδίας) γένους θηλυκού βάρους 2,5-3kg τοποθετήθηκαν στις εγκαταστάσεις του πειραματικού χειρουργείου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας για 48 ώρες αρχικά.

### **4.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΟΥ**

Η επιλογή του συγκεκριμένου πειραματόζωου πραγματοποιήθηκε για τους παρακάτω λόγους <sup>[7],[325],[326]</sup>.

A) Η ανατομία των κόνικλων παρέχει την δυνατότητα να πραγματοποιηθούν όλες οι επεμβάσεις που γίνονται και στον άνθρωπο. Το ίδιο ισχύει και για μεγάλα πειραματόζωα όπως σκύλος, ινδικό χοιρίδιο, πίθηκος, αλλά το μέγεθος των ζώων αυτών που απαιτούν μεγάλους χώρους διαβίωσης καθώς και το υψηλό κόστος αγοράς και συντήρησης, καθιστά αδύνατη την μελέτη μεγάλου αριθμού πειραματόζωων που απαιτείται για να εξαχθούν στατιστικά συγκρίσιμα αποτελέσματα.

B) Η ιστομορφολογία των ενδοπεριτοναϊκών οργάνων των κόνικλων ομοιάζει του ανθρώπου. Επίσης τα ιστολογικά χαρακτηριστικά που παρατηρούνται μετά από διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις, είναι παρόμοια με του ανθρώπου, γεγονός που συμβάλλει στην αντικειμενική εξαγωγή συμπερασμάτων.

### **4.2 ΔΙΑΒΙΩΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ**

Τα ζώα παρέμεναν σε ένα ελεγχόμενο περιβάλλον με σταθερές συνθήκες θερμοκρασίας (22-24°C) και φωτισμού (12ωρος κύκλος φωτός-σκότους). Η τροφή ήταν κοινή σε όλες τις περιπτώσεις (κλασική ξηρά τροφή και νερό) έως το βράδυ προ της χειρουργικής παρέμβασης, οπότε και δεν τρέφονταν (Εικόνα 11). Όλες οι πειραματικές διαδικασίες είχαν την έγκριση της ελληνικής επιτροπής για τη φροντίδα

και χρήση ζώων καθώς και της επιτροπής ηθικής και δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

### **4.3. ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ**

Το πειραματόζωο ακινητοποιείται σε ειδικό κλουβί. Το τρίχωμα από την έξω επιφάνεια του ωτός αφαιρείται με μηχανή κουρέματος ζώων και επαλείφεται με διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης 10% (Betadine solution Remek Licence-Mundipharma S. A. Basel). Εν συνεχεία καθετηριάζεται μια φλέβα στο αυτί με φλεβοκαθετήρα 21 G (Butterfly-21 Abbott- IrelandLTD)

Η αναισθησία πραγματοποιήθηκε με ενδοφλέβια χορήγηση μίγματος 87% υδροχλωρικής κεταμίνης (Imalgene 1000; Merial, Duluth, Georgia, USA), σε δόση 50mg/kg και 13% ξυλαζίνης ((Rompun, Bayer, Leverkusen, Germany) σε συγκέντρωση 2%. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε δόση 0,3ml/Kgr βάρους σώματος, του μείγματος 87% Imalgene και 13% Rompun για την εισαγωγή στην αναισθησία. Για τη διατήρηση της αναισθησίας η δόση κυμάνθηκε μεταξύ 0,2ml και 0,3 ml. Τα πλεονεκτήματα αυτής της μορφής αναισθησίας είναι ότι επιτυγχάνεται ύπνος, αναλγησία και μυοχάλαση ενώ ταυτόχρονα διατηρείται η αυτόματη αναπνοή του πειραματόζωου.

### **4.4 ΕΠΕΜΒΑΣΗ**

Τα πειραματόζωα μετά από την αναισθησία ζυγίζονταν σε ζυγό ακριβείας τύπου Mettler 6000. Με μηχανή κουρέματος ζώων αφαιρείται το τρίχωμα από το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Εν συνεχεία μεταφέρονταν στην αίθουσα του πειραματικού χειρουργείου. Το χειρουργικό πεδίο επαλείφονταν με διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης 10% και καλύπτονταν με αποστειρωμένα οθώνεια. Όλες οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν σε συνθήκες αυστηρής ασηψίας (Εικόνα 12).

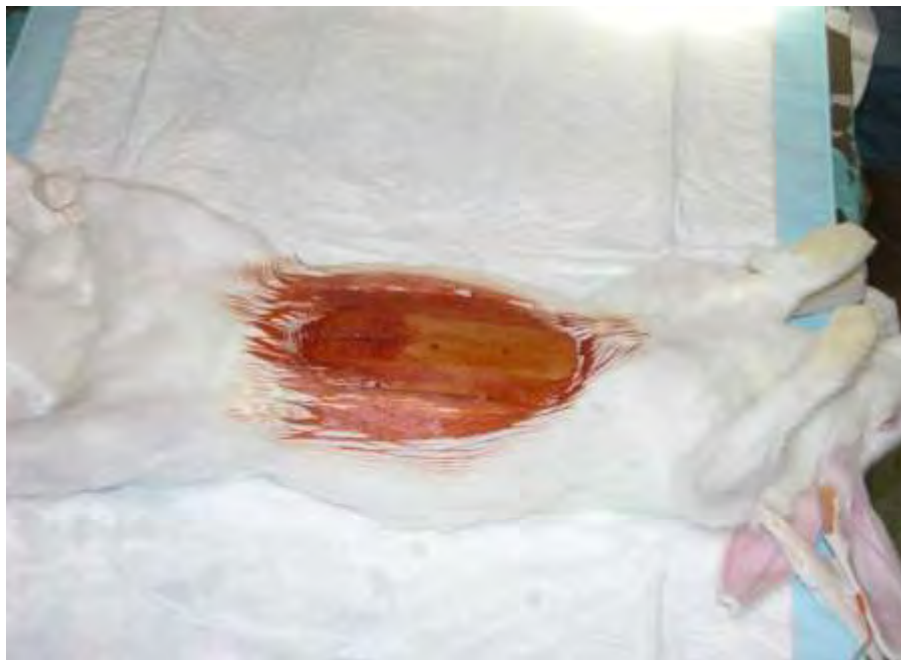
Ακολουθώντας τη δημιουργία στείρου μικροβίων χειρουργικού πεδίου, πραγματοποιήθηκε μέση οβελιαία λαπαροτομία, μήκους 5 εκατοστών. Ο De novo

σχηματισμός συμφύσεων έλαβε χώρα ως εξής: Μια περιοχή επιφάνειας 3 χ 2 εκ στο περιτόναιο της δεξιάς πλευράς υπέστη εκτομή και το τυφλό κινητοποιήθηκε. Σε μια παρόμοιου μεγέθους περιοχή παχέως εντέρου ασκήθηκε τριβή με αποστειρωμένες γάζες ενώ σε μια γειτονική περιοχή ίδιου μεγέθους προκλήθηκε τραυματισμός με ερέθισμα τύπου εκδοράς έως ότου αναπτύχθηκε υποορογόνια στικτή αιμορραγία (Εικόνα 13).

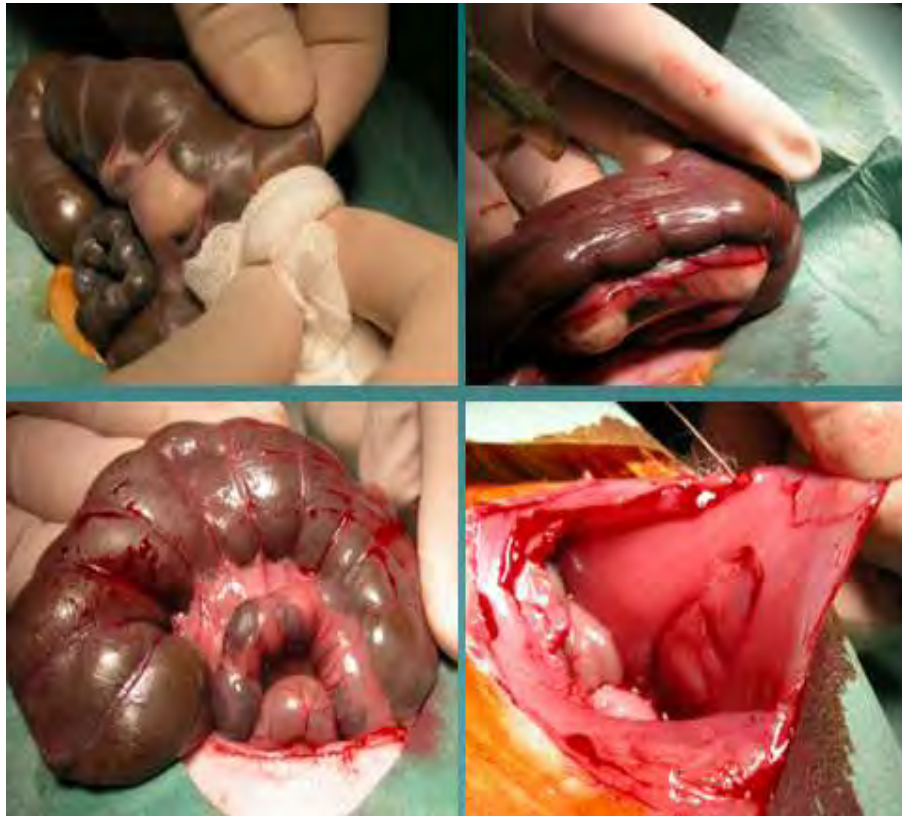
Τα πειραματόζωα πριν την έναρξη του χειρουργείου τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες. Προτού ξεκινήσει η σύγκλιση των κοιλιακών τοιχωμάτων στα πειραματόζωα χορηγήθηκε ένα από τα εξής σχήματα: 60ml 0,9% φυσιολογικού ορού, έκπλυση ενδοπεριτοναϊκά (ομάδα 1, ομάδα ελέγχου/μάρτυρες), 60ml διαλύματος ικοδεξτρίνης 4%, έκπλυση ενδοπεριτοναϊκά (Adept, Baxter Biosurgery, Deerfield, Illinois, USA-, ομάδα 2), (Εικόνα 14), 0,1mg/kg διμεθινδένης, ενδοφλέβια χορήγηση (Fenistil, Novartis, Basel, Switzerland-ομάδα 3) και ο συνδυασμός 60ml ικοδεξτρίνης 4% , έκπλυση ενδοπεριτοναϊκά και 0,1mg/kg διμεθινδένης, ενδοφλέβια χορήγηση (ομάδα 4). Η επιλογή των ανωτέρω σχημάτων βασίστηκε σε διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την αποτροπή σχηματισμού συμφύσεων μετεγχειρητικά με την ενστάλαξη 25-75ml διαλύματος 4% ικοδεξτρίνης. Τέλος έγινε συρραφή του κοιλιακού τοιχώματος σε ένα στρώμα με μη απορροφήσιμα ράμματα 2/0 (Εικόνα 15). Μετά το πέρας των χειρισμών όλα τα πειραματόζωα επέστρεψαν στα κλουβιά τους όπου και είχαν πρόσβαση σε τροφή-νερό για διάστημα 10 ημερών.



Εικόνα 11: Κόνικλος Νέας Ζηλανδίας βάρους 2-2,5kg



Εικόνα 12: Μετά την χορήγηση αναισθησίας τοποθέτηση στο χειρουργικό τραπέζι και επάλειψη του χειρουργικού πεδίου με διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης 10%.



Εικόνα 13: Πειραματικό μοντέλο δημιουργίας μετεγχειρητικών συμφύσεων. Κινητοποίηση του τυφλού. Άσκηση τριβής με αποστειρωμένη γάζα σε μια περιοχή επιφανείας 3-4 εκ του παχέως εντέρου και σε μια γειτονική περιοχή ίδιου μεγέθους πρόκληση τραυματισμού με ερέθισμα τύπου εκδοράς έως ότου αναπτυχθεί υπό-ορογόνια στικτή αιμορραγία. Μια περιοχή επιφάνειας 3 χ 2 εκ στο περιτόναιο της δεξιάς πλευράς υφίσταται εκτομή.



Εικόνα 14: Έγχυση 60ml διαλύματος ικοδεξτρίνης 4% στην περιτοναϊκή κοιλότητα.



Εικόνα 15: Συρραφή του κοιλιακού τοιχώματος σε ένα στρώμα με μη απορροφήσιμα ράμματα 2/0.



#### **4.5 ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ (Scoring) ΤΩΝ ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ**

Τη 10<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα, όταν συμφύσεις θα είχαν ήδη σχηματιστεί, τα πειραματόζωα υποβλήθηκαν εκ νέου σε αναισθησία και θανατώθηκαν. Δύο διαφορετικοί χειρουργοί που δεν είχαν γνώση της ομάδας στην οποία ανήκε το κάθε πειραματόζωο, πραγματοποίησαν διερευνητική λαπαροτομία και αξιολόγησαν τις σχηματισμένες συμφύσεις. Η βαρύτητα των περιτοναϊκών συμφύσεων καθορίστηκε με βάση τον τύπο (αγγειοβρίθεια και ελξιμότητα/τανυσμός) και την επιφάνειά τους. Μια αναγνωρισμένη διεθνώς κλίμακα αξιολόγησης των συμφύσεων (κατά ZUHLKE), 5 διαβαθμίσεων, χρησιμοποιήθηκε για τη βαθμολόγηση των συμφύσεων (Πίνακας 1) <sup>[170]</sup>. Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν η μεμβρανώδης ή ινώδης υφή των μετεγχειρητικών συμφύσεων, η ύπαρξη σαφούς αγγείωσης και η χρήση για το διαχωρισμό τους, αμβλέος ή οξέος οργάνου. Όταν ετερογενείς συμφύσεις ή συμφύσεις με διαφορετικό score σε διαφορετικές περιοχές ανιχνεύονταν, τότε το μέγιστο score ενσωματώνονταν στη στατιστική ανάλυση.

Για τη μέτρηση της επιφάνειας των συμφύσεων, πραγματοποιήθηκε εκτομή τους και αφού τοποθετήθηκαν σε επίπεδη επιφάνεια δίπλα σε βαθμονομημένη κλίμακα, προσδιορίστηκαν οι διαστάσεις τους. Η λήψη εικόνων πραγματοποιήθηκε με ψηφιακή φωτογραφική μηχανή (Canon PowerShot G9, 12·1M; Canon, Tokyo, Japan) ενώ η ανάλυσή τους έγινε με το λογισμικό επεξεργασίας εικόνων Image J. Η επιφάνεια των συμφύσεων οριοθετήθηκε και ο αριθμός των pixels που αντιστοιχούσαν στην οριοθετημένη περιοχή μετατράπηκε σε τετραγωνικά εκατοστά.

Βαθμός	Χαρακτηριστικά
0	Όχι συμφύσεις
1	Λεπτές συμφύσεις ανάγγειες· εύκολα διαχωριζόμενες με αμβλεία δύννηση
2	Ήπιες συμφύσεις· περιορισμένη αγγείωση· η αμβλεία δύννηση είναι εφικτή με την οξεία δύννηση να είναι απαραίτητη σε ορισμένες περιπτώσεις
3	Ισχυρές συμφύσεις· ξεκάθαρη αγγείωση· η λύση των συμφύσεων είναι δυνατή μόνο με οξεία δύννηση
4	Σοβαρές συμφύσεις· ξεκάθαρη αγγείωση· η λύση των συμφύσεων είναι δυνατή μόνο με οξεία δύννηση· συνυπάρχει συγκόλληση των οργάνων στο κοιλιακό τοίχωμα

Πίνακας 1: Κατηγοριοποίηση των μετεγχειρητικών συμφύσεων κατά την κλίμακα ZUHLKE. Ως δύννηση ορίζεται όχι η διατομή αλλά ο χειρουργικός τρόπος αποκόλλησης των ιστών.

#### **4.6. ΜΕΤΡΗΣΗ ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΙΝΑΣΩΝ-2 ΚΑΙ -9**

Πριν την ευθανασία ελήφθησαν 0,5ml αίματος από φλέβες του αυτιού. Ο ορός ο οποίος αποκτήθηκε μετά από φυγοκέντρηση, στη συνέχεια αποθηκεύτηκε σε θερμοκρασία  $-80\text{C}^0$  μέχρι να αναλυθεί για τα επίπεδα των μεταλλοπρωτεϊνών-2 και -9. Η συνολική συγκέντρωση των μεταλλοπρωτεϊνών-2 και -9 στον ορό μετρήθηκε χρησιμοποιώντας ένα εμπορικά διαθέσιμο kit δοκιμασίας ένζυμο-ανοσοαπορρόφησης (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA), σύμφωνα με τα πρωτόκολλα του κατασκευαστή. Τα χαμηλότερα όρια για την ανίχνευση των MMP-2 και MMP-9 ήταν στα 0.16 ng/mL και 0.156 ng/mL, αντίστοιχα.

#### **4.7. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΝ**

Πραγματοποιήθηκε λήψη περιφερικού αίματος από φλέβα του αυτιού του πειραματόζωου για επίχρισμα αίματος και για τον ποσοτικό προσδιορισμό του απόλυτου αριθμού των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων. Ο συνολικός αριθμός των κυκλοφορούντων λευκών αιμοσφαιρίων/mm<sup>3</sup> προσδιορίστηκε με τη χρήση ενός αυτόματου μετρητή κυττάρων (Cell Dyer 300). Το ποσοστό και ο απόλυτος αριθμός των υποσυνόλων των κυκλοφορούντων λευκών αιμοσφαιρίων προσδιορίστηκε μετά την εφαρμογή της διαφορικής μέτρησης των 100 κυττάρων/επίχρισμα.

#### **4.8 ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ**

Τα ουδετερόφιλα απομονώθηκαν με τη χρήση του PolymorphPrep (Nycomed, Oslo, Norway). Πραγματοποιήθηκε λήψη αίματος από τα πειραματόζωα μέσω φλεβοπαρακέντησης χρησιμοποιώντας σωλήνες επικαλυμμένους με ηπαρίνη χωρητικότητας 7 mL (BD Vacutainer Systems, Plymouth, United Kingdom). Υπήρχαν 5 ml αντιπηκτικού αίματος τα οποία επιστρώθηκαν πάνω από τα 5 mL του PolymorphPrep (Nycomed) σε σωλήνα πολυπροπυλενίου ο οποίος έπειτα φυγοκεντρήθηκε σε 460x g για 32 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Το στρώμα των ουδετερόφιλων κυττάρων απομακρύνθηκε χρησιμοποιώντας μία πιπέτα Pasteur και

τοποθετήθηκε με ένα ίσου όγκου υπέρτονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (0,45% w/v) σε διαφορετικό σωλήνα των 15 mL για να μειωθεί το ιζώδες. Μετά από άλλη μία φυγοκέντρωση, το υπερκείμενο αναρροφήθηκε και το ίζημα επαναιωρήθηκε σε ρυθμιστικό διάλυμα λύσης ερυθροκυττάρων, για να απομακρυνθεί η περίσσεια αυτών, και έπειτα φυγοκεντρήθηκαν ξανά. Το ίζημα επαναιωρήθηκε σε μικρό όγκο του θρεπτικού υλικού (καλλιέργειας), και τα κύτταρα μετρήθηκαν και ελέγχθηκαν για τη βιωσιμότητά τους μέσω αποκλεισμού του 0,02% (v/v) trypan blue. Ο βαθμός της καθαρότητας των ουδετερόφιλων ήταν σε ποσοστό 98% και η βιωσιμότητά τους σε ποσοστό μεγαλύτερο από 95%. Έπειτα, η συγκέντρωση των ουδετερόφιλων προσαρμόστηκε σε θρεπτικό υλικό (καλλιέργεια) σε  $1 \times 10^6$ /mL. Προστέθηκε στο θρεπτικό υλικό (καλλιέργεια) φόρμυλο-μεθειονυλ-λευκυλ φαινυλαλανίνη (fMLP) σε τελική συγκέντρωση  $1 \times 10^{-6}$  M ώστε να ενεργοποιηθούν τα ουδετερόφιλα, λίγο πριν την αρχή των πειραμάτων.

#### **4.9 ΜΕΤΡΗΣΗ ΥΔΡΟΞΥΠΡΟΛΙΝΗΣ**

Δεδομένου ότι ο σχηματισμός των συμφύσεων αποτελεί ένα είδος ίνωσης, μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της υδροξυπρολίνης ως δείκτης μεταβολισμού του κολλαγόνου σε ιστούς με συμφύσεις.

Δείγματα ιστού με συμφύσεις αφαιρέθηκαν χειρουργικά και καταψύχθηκαν άμεσα. Αυτά τα δείγματα ιστού ομογενοποιήθηκαν. Το κεκαθαρισμένο διαλυτό οξύ κολλαγόνου (διαλυμένο σε 50mM ρυθμιστικό διάλυμα οξικού, pH 3,5) συμπεριλήφθηκε ως μία δοκιμασία δείγματος για την εκτίμηση της υδροξυπρολίνης. Κατάλληλες ποσότητες υδροξυπρολίνης παρασκευάστηκαν από διαλύματα και οι δοκιμασίες/τεστ δείγματος αναδεύτηκαν ήπια μαζί με υδροξείδιο του νατρίου σε συνολικό όγκο των 50ml. Τα δείγματα υδρολύθηκαν. Προστέθηκαν 450ml χλωραμίνης-T στο υδρόλυμα, αναδεύτηκαν ήπια, και επιτράπηκε να προχωρήσει η οξειδωση για 25 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα προστέθηκαν 500ml αλδεύδης του αντιδραστηρίου του Elich's σε κάθε δείγμα, αναδεύτηκαν ήπια, και αναπτύχθηκε το χρωμοφόρο μέσω της επώασης των δειγμάτων σε θερμοκρασία 65C για 20 λεπτά . Η απορροφητικότητα του κάθε δείγματος βρέθηκε στα 550nm

χρησιμοποιώντας ένα φασματοφωτόμετρο. Έτσι υπολογίστηκε η περιεκτικότητα σε κολλαγόνο των ιστών με συμφύσεις.

## **5. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

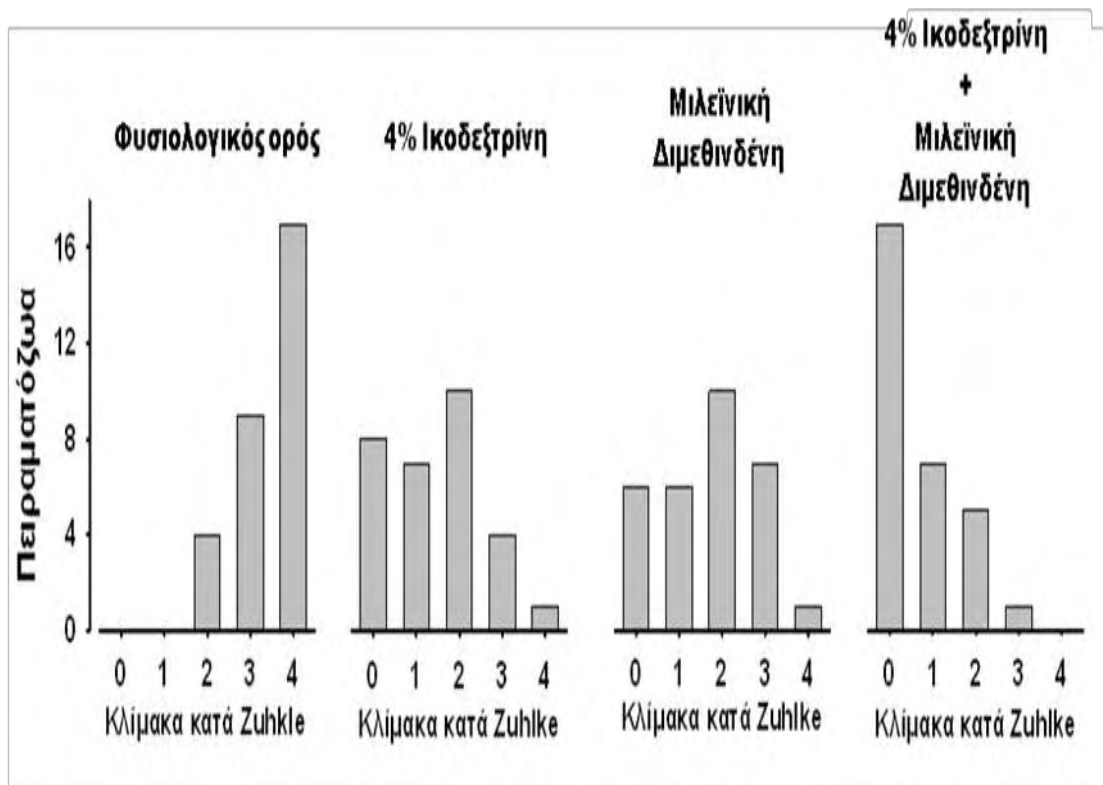
Οι συνεχείς (continuous) μεταβλητές εξετάστηκαν πρώτα για το κατά πόσο προσεγγίζουν ικανοποιητικά την κανονική κατανομή (Gaussian distribution), μέσω της δοκιμασίας (normality test) Kolmogorov-Smirnov. Οι μεταβλητές που ακολουθούσαν την κανονική κατανομή εκφράζονται στο κείμενο με τη μορφή: μέση τιμή (μέση τιμή στατιστικού σφάλματος) (mean, SEM). Για τις ποιοτικές ή κατηγοριοποιημένες (categorical) μεταβλητές έγινε χρήση των κωδικών μεταβλητότητας (dummy variables) 0 και 1 ενώ τα σχετικά αποτελέσματα εκφράζονται είτε ως αναλογίες είτε ως ποσοστά (%). Για την πραγματοποίηση της στατιστικής ανάλυσης χρησιμοποιήθηκαν μεταξύ άλλων τετράπτυχοι πίνακες, οι δοκιμασίες  $\chi^2$  (chi-square test) και ανάλυση μεταβλητότητας μονής ή διπλής κατεύθυνσης (one-way/two-way analysis of variance, ANOVA) σε συνδυασμό με το Tukey's post hoc test. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε τιμές του  $p < 0,05$ , ενώ τιμές  $p < 0,001$  θεωρήθηκε ότι πρέσβευαν την υψηλού βαθμού σημαντικότητα. Για την πραγματοποίηση των αναλύσεων έγινε χρήση του λογισμικού SPSS 9.0, (SPSS Inc., IBM, USA)

## **6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

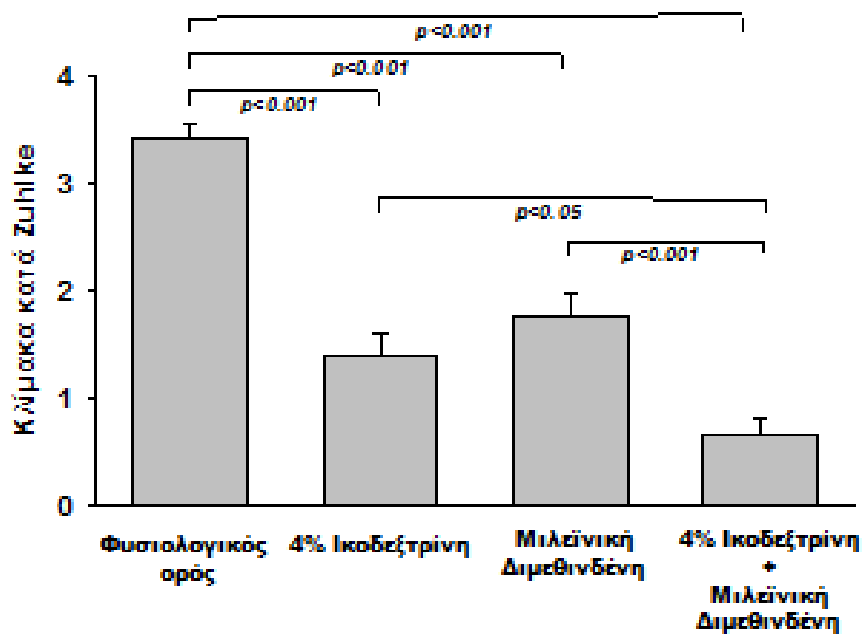
Δεν υπήρξε καμία διεγχειρητική επιπλοκή κατά τη διάρκεια των επεμβάσεων. Σε όλα τα πειραματόζωα η ανάρρωση εξελίχθηκε φυσιολογικά. Σε κανέναν κόνικλο δεν ανερεύθησαν συγγενείς ενδοπεριτοναϊκές συμφύσεις στην αρχική επέμβαση. Δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές σχετιζόμενες με την επέμβαση, όπως διαφυγή από το κοιλιακό τοίχωμα ή ενδοπεριτοναϊκή διάχυση.

Στους κόνικλους μάρτυρες η διάμεση τιμή των μετεγχειρητικών συμφύσεων όσον αφορά την κατηγοριοποίηση κατά Zuhlke ήταν 2.0. Σε 17 από τα 30 πειραματόζωα το score των συμφύσεων είχε τιμή 4. Αντιστρόφως μόνο ένα πειραματόζωο στην ομάδα 2 με ενδοπεριτοναϊκή έκπλυση με ικοδεξτρίνη 4% και ένα στην ομάδα 3 με την *in vivo* χορήγηση διμεθινδένης είχαν συμφύσεις με score 4. Κανένας κόνικλος από την ομάδα 4, όπου χορηγήθηκε ο συνδυασμός ικοδεξτρίνης 4% και διμεθινδένης, δεν παρουσίασε μετεγχειρητικές συμφύσεις σταδίου 4 (Γράφημα 1).

Η 2x2 παραγοντική ανάλυση ANOVA έδειξε μία στατιστικά σημαντική επίδραση στις τιμές των συμφύσεων και για την ικοδεξτρίνη ( $P<0,001$ ) και για τη διμεθινδένη ( $P<0,001$ ), καθώς και για τη συνδυαστική αγωγή των 2 παραπάνω ( $P<0,050$ ) σε σύγκριση με τις μετεγχειρητικές συμφύσεις στην ομάδα των μαρτύρων. Περαιτέρω ανάλυση ανέδειξε πως η μέση τιμή των συμφύσεων κατά Zuhlke στην ομάδα του αλατούχου διαλύματος ήταν σημαντικά υψηλότερη από αυτήν των άλλων θεραπειών  $3,43\pm 0,13$  έναντι  $1,43\pm 0,21$ ,  $1,70\pm 0,21$  και  $0,67\pm 0,16$  στις ομάδες 2,3 και 4 αντίστοιχα ( $P<0,001$ ) (Γράφημα 2).



Γράφημα 1: Αναλογία των scores των μετεγχειρητικών συμφύσεων στην κλίμακα Zuhke στις 4 θεραπευτικές ομάδες



Γράφημα 2: Scores των μετεγχειρητικών συμφύσεων κατά την κατηγοριοποίηση Zuhlke στις ομάδες των πειραματόζωων που έλαβαν φυσιολογικό όρο, ικοδεξτρίνη 4%, διμεθινδένη και τον συνδυασμό ικοδεξτρίνης και διμεθινδένης. Απεικονίζεται η στατιστικά σημαντική υπεροχή της συνδυασμένης θεραπείας έναντι των μονοθεραπειών στην εμφάνιση των μετεγχειρητικών συμφύσεων.

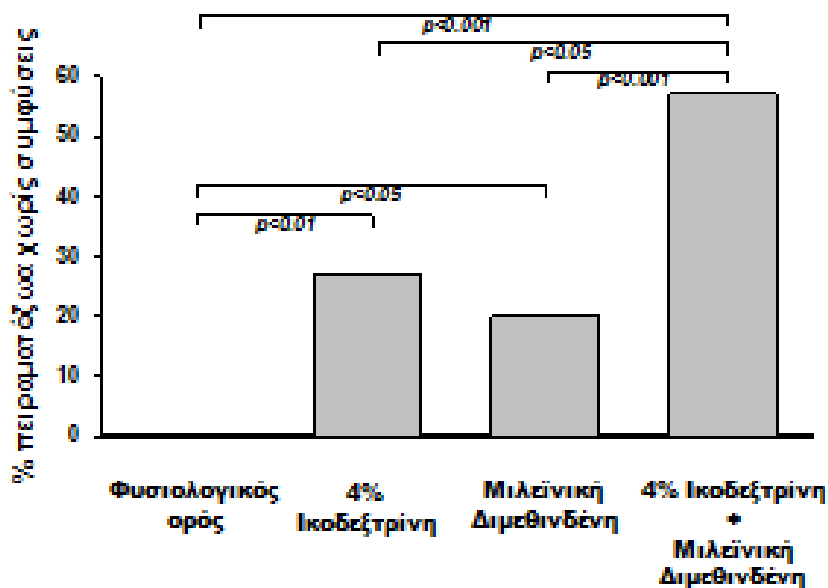


Η μείωση της κατά Zuhlke σταδιοποίησης των συμφύσεων που παρατηρήθηκε μετά τη συνδυασμένη αγωγή με ικοδεξτρίνη και διμεθινδένη ήταν στατιστικά σημαντική σε σύγκριση με τις τιμές που βρέθηκαν για κάθε φάρμακο μεμονωμένα (  $P=0,017$  έναντι της ομάδας 2 και  $P=0,002$  έναντι της ομάδας 3) (Γράφημα 2). Δεν υπήρχε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές των συμφύσεων μεταξύ των ομάδων 2 και 3 ( $P=0,319$ ), υποδεικνύοντας μία ισοδύναμη μείωση στην τιμή και μία παρόμοια κατανομή της βαρύτητας των συμφύσεων. Αγωγή με συνδυασμό ικοδεξτρίνης-διμεθινδένης (ομάδα 4) ανέστρεψε την κατανομή της συχνότητας που παρατηρήθηκε στην ομάδα με τους μάρτυρες (Γράφημα 3). Η ομάδα 4 είχε μία σημαντικά υψηλότερη αναλογία πειραματόζων ελεύθερων από συμφύσεις (17 από 30 κονίκλους δεν εμφάνισαν μετεγχειρητικές συμφύσεις), συγκρινόμενο με την ομάδα 1 (0 από 30;  $P<0,001$ ), ομάδα 2 (8 από 30;  $P=0,036$ ) και ομάδα 3 (6 από 30;  $P<0,001$ ). Η αναλογία των πειραματόζων ελεύθερων από συμφύσεις ήταν όμοια στις ομάδες 2 και 3 ( $P=0,550$ ) (Γράφημα 3).

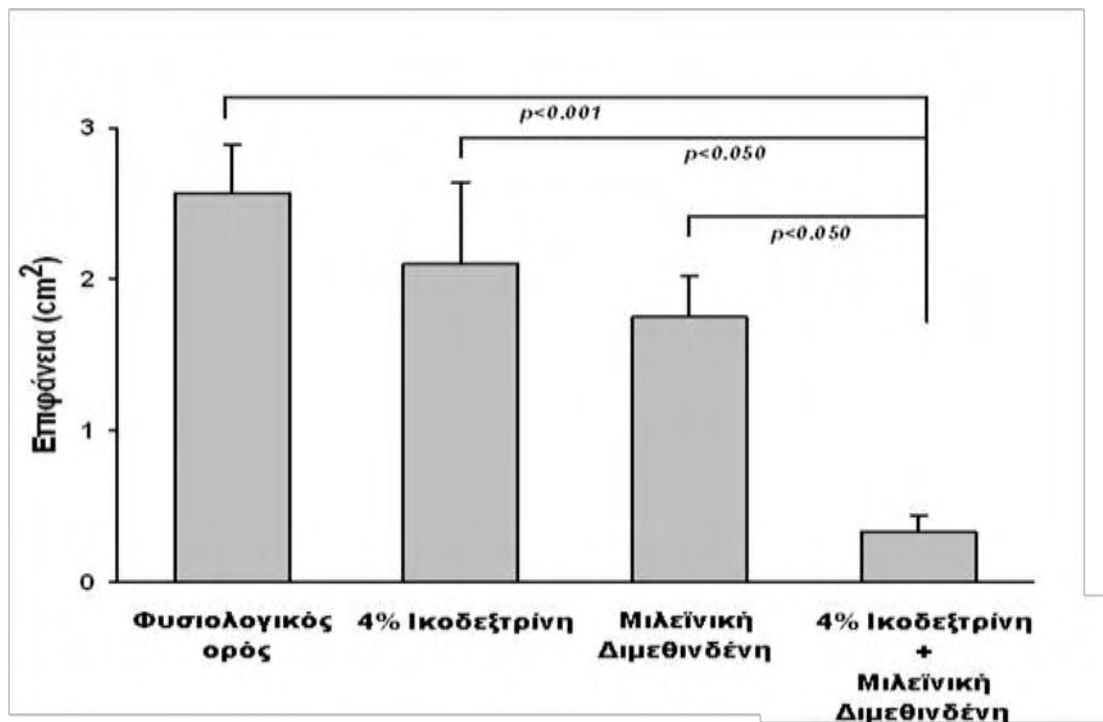
Στα πειραματόζωα της ομάδας των μαρτύρων οι μετεγχειρητικές συμφύσεις που ανερεύθησαν ήταν πολλαπλές, στέρεες και συμπαγείς, με εμφανή νέο-αγγείωση. Στην σημαντική πλειοψηφία τους εντοπιζόνταν μεταξύ των ελίκων του λεπτού ή του παχέως εντέρου και του κοιλιακού τοιχώματος. Σε μικρότερου βαθμού διαπιστώθηκαν ενδοπεριτοναϊκές συμφύσεις μεταξύ των ελίκων του λεπτού εντέρου ή και μεταξύ εντέρου και άλλων συμπαγών οργάνων (Εικόνα 16,17,18,19). Στις ομάδες με τις θεραπευτικές δόσεις ικοδεξτρίνης 4% και διμεθινδένης οι συμφύσεις χαρακτηρίζονταν από λεπτές ταινίες ινώδους ιστού, εύκολα διαχωριζόμενες. Τα περισσότερα πειραματόζωα των 2 θεραπευτικών ομάδων (ομάδα 2 και 3) είχαν μια μονήρη σύμφυση (Εικόνα 20,21,22,23). Στην ομάδα μελέτης με την συνδυασμένη έκπλυση με διάλυμα ικοδεξτρίνης 4% και χορήγηση ενδοφλέβιας διμεθινδένης στο 56,66% δεν ανερεύθησαν μετεγχειρητικές ενδοπεριτοναϊκές συμφύσεις (Εικόνα 24,25,26,27).

Σχετικά με την παράμετρο που αφορούσε την επιφάνεια των συμφύσεων, αναδείχθηκε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά για την ικοδεξτρίνη 4% ( $P<0,001$ ) και για τη διμεθινδένη ( $P=0,043$ ), και για τη συνδυαστική αγωγή ικοδεξτρίνης 4%-διμεθινδένης ( $P<0,001$ ) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων. Ο μέσος όρος της επιφάνειας των συμφύσεων στους μάρτυρες ήταν σημαντικά

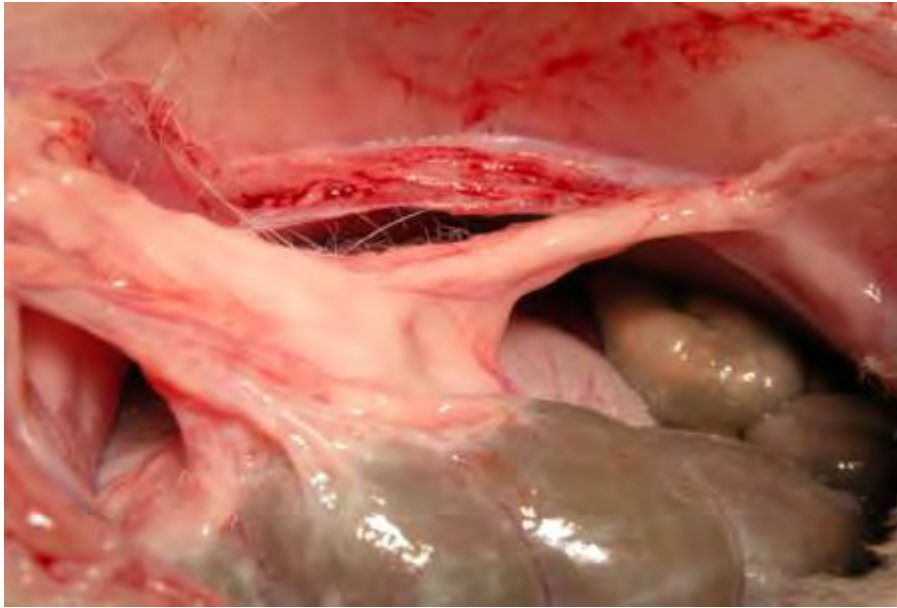
μεγαλύτερος απ' ότι στα πειραματόζωα που χορηγήθηκε συνδυαστική αγωγή  $2,57 \pm 0,32$  έναντι  $0,33 \pm 0,11$  cm<sup>2</sup> αντίστοιχα ( $P < 0,001$ ). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά όταν συγκρίναμε τα πειραματόζωα της ομάδας 2 και της ομάδας 3 με τα αντίστοιχα της ομάδας των μαρτύρων ως προς την επιφάνεια των μετεγχειρητικών συμφύσεων (ομάδα 2:  $2,09 \pm 0,54$  cm<sup>2</sup>,  $P = 0,8555$  και ομάδα 3:  $1,75 \pm 0,27$  cm<sup>2</sup>  $P = 0,311$ ) . Τα πειραματόζωα της ομάδας 4 είχαν στατιστικά σημαντικά μικρότερη επιφάνεια μετεγχειρητικών συμφύσεων σε σύγκριση με τους κόνικλους των ομάδων 2 ( $P = 0,016$ ) και 3 ( $P = 0,021$ ) Δεν υπήρξε καμία διαφορά στο μέσο όρο επιφάνειας συμφύσεων μεταξύ των ομάδων 2 και 3 ( $P = 0,334$ ) (Γράφημα 4).



Γράφημα 3: Ποσοστό των ελεύθερων από μετεγχειρητικές συμφύσεις πειραματόζωων μετά από θεραπευτική χορήγηση με φυσιολογικό ορό, ικοδεξτρίνη 4%, διμεθινδένη και συνδυασμό ικοδεξτρίνης και διμεθινδένης . Στην ομάδα των μαρτύρων κανένα από τα πειραματόζωα δεν ήταν ελεύθερο συμφύσεων. Στην ομάδα με την περιτοναϊκή έκπλυση με ικοδεξτρίνη το ποσοστό ελεύθερων συμφύσεων πειραματόζωων ανήλθε στο 26,6%, στην ομάδα με την ενδοφλέβια χορήγηση διμεθινδένης το ποσοστό ήταν 20%. Στην ομάδα των κονίκλων με την συνδυασμένη χορήγηση ικοδεξτρίνης 4% και διμεθινδένης το ποσοστό ανήλθε στο 56,66%.



Γράφημα 4: Απεικόνιση της μέσης τιμής επιφάνειας των μετεγχειρητικών συμφύσεων στις ομάδες μελέτης. Στατιστικά σημαντική υπεροχή των ομάδων που έλαβαν ικοδεξτρίνη 4%, διμεθινδένη, και συνδυασμένη χορήγηση ικοδεξτρίνης και διμεθινδένης έναντι της ομάδας μαρτύρων. Η ομάδα που έλαβε την συνδυασμένη θεραπεία υπερτερεί στατιστικά σε σύγκριση με όλες τις ομάδες που συμπεριλήφθησαν στην μελέτη .



Εικόνα 16



Εικόνα 17



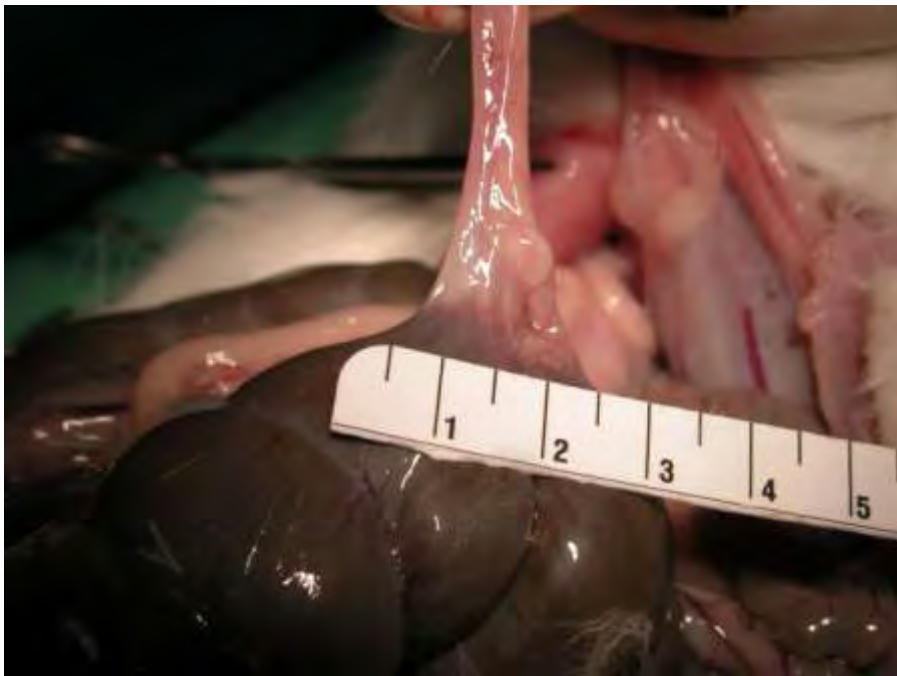
Εικόνα 18



Εικόνα 16,17,18,19: Πειραματόζωα που υποβλήθηκαν σε μοντέλο συμφυσιογένεσης χωρίς να λάβουν μετέπειτα καμία αγωγή (ομάδα έλεγχου). Στερεές συμπαγείς συμφύσεις, κατηγορίας 4 κατά Zuhlke, μεταξύ των ελίκων του παχέως εντέρου και του κοιλιακού τοιχώματος (Εικόνα 1 και 2) και μεταξύ των ελίκων λεπτού και παχέως εντέρου (Εικόνα 3 και 4).



Εικόνα 20: Μετεγχειρητική σύμφυση κατηγορίας 2 κατά Zuhlke σε πειραματόζωο που έχει προηγηθεί εκπλυση της περιτοναϊκής κοιλότητας με διάλυμα ικοδεξτρίνης 4%.



Εικόνα 21: Μετεγχειρητική σύμφυση κατηγορίας 3 κατά Zuhlke σε πειραματόζωο που ανήκει στην ομάδα ικοδεξτρίνης 4%.



Εικόνα 22: Μετεγχειρητική σύμφυση κατηγορίας 2 κατά Zuhlke σε πειραματόζωο που έχει προηγηθεί ενδοφλέβια χορήγηση διμεθινδένης.



Εικόνα 23: Μονήρης σύμφυση κατηγορίας 3 κατά Zuhlke σε πειραματόζωο που ανήκει στην ομάδα χορήγησης διμεθινδένης.





Εικόνα 25



Εικόνα 26



Εικόνα 27



Εικόνα 25,26,27,28: Πειραματόζωα όπου έλαβαν την συνδυασμένη αγωγή ικοδεξτρίνης 4% και διμεθινδένης. Διαπιστώνεται πλήρη απουσία μετεγχειρητικών συμφύσεων τόσο μεταξύ των εντερικών ελίκων και του κοιλιακού τοιχώματος (Εικόνα 25 και 26), όσο και μεταξύ των εντερικών ελίκων (Εικόνα 27 και 28).

## **6.1 ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΟΤΕΙΝΑΣΕΣ -2 ΚΑΙ -9**

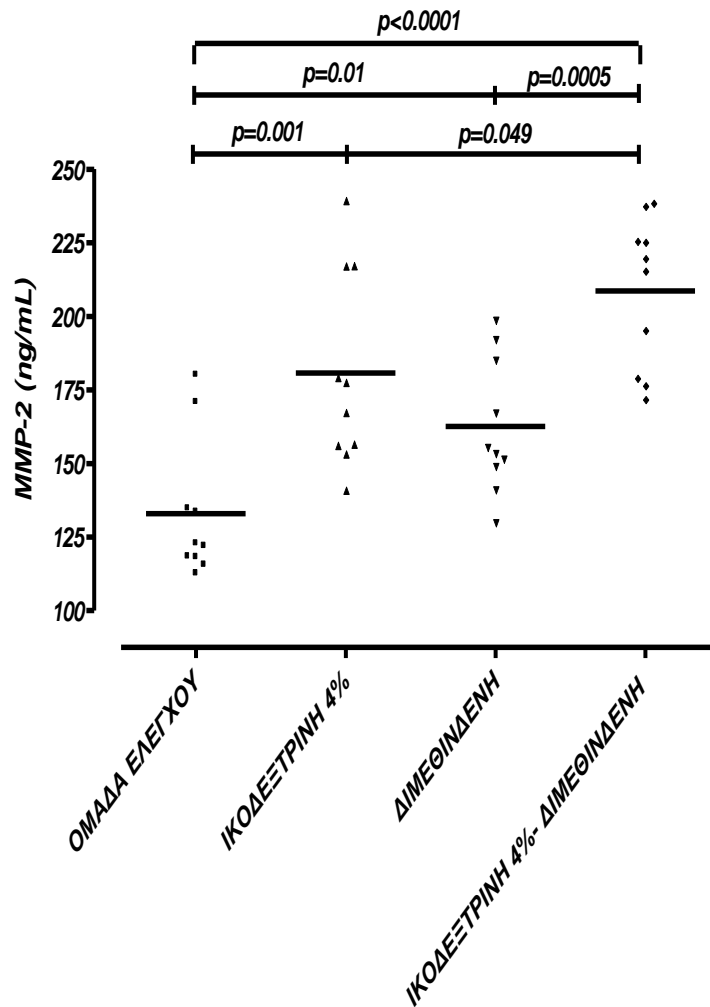
Οι συγκεντρώσεις των μεταλλοπρωτεϊνών -2 και -9 αξιολογήθηκαν στον ορό όλων των ομάδων των πειραματόζωων. Στην ομάδα των μαρτύρων, που χαρακτηρίζονταν από συμπαγείς και στερεές συμφύσεις, η μέση τιμή της συγκέντρωσης της MMP-2 στον ορό ήταν  $127 \pm 9,17$  ng/ml και της MMP-9 ήταν  $4,81 \pm 0,85$  ng/ml.

Στα πειραματόζωα που πραγματοποιήθηκε ενδοπεριτοναϊκή έκπλυση με διάλυμα ικοδεξτρίνης 4% (ομάδα 2) και ανερεύθησαν χαλαρές συμφύσεις, κατηγορίας 1 και 2 κατά Zuhlke, η μέση τιμή της MMP-2 ανέρχονταν στο  $176,9 \pm 8,897$  ng/ml και της MMP-9 στο  $9,89 \pm 1,037$  ng/ml. Στους κονίκλους όπου έγινε ενδοφλέβια έγχυση διμεθινδένης (ομάδα 3), με παρόμοια ευρήματα με την ομάδα 2 όσον αφορά τις μετεγχειρητικές συμφύσεις, οι τιμές των MMP-2 και MMP-9 στον ορό ήταν  $162,6 \pm 7,224$  ng/ml και  $10,81 \pm 0,700$  ng/ml. Συγκρίνοντας τα επίπεδα των μεταλλοπρωτεϊνών-2 και -9 στις ομάδες πειραματόζωων που έλαβαν ξεχωριστά ικοδεξτρίνη 4% και διμεθινδένη, με τα αντίστοιχα επίπεδα στην ομάδα των μαρτύρων διαπιστώσαμε πως τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ( $p < 0,05$ ) για τις ομάδες των φαρμακευτικών σκευασμάτων (Πίνακας 2), (Γράφημα 5 και 6).

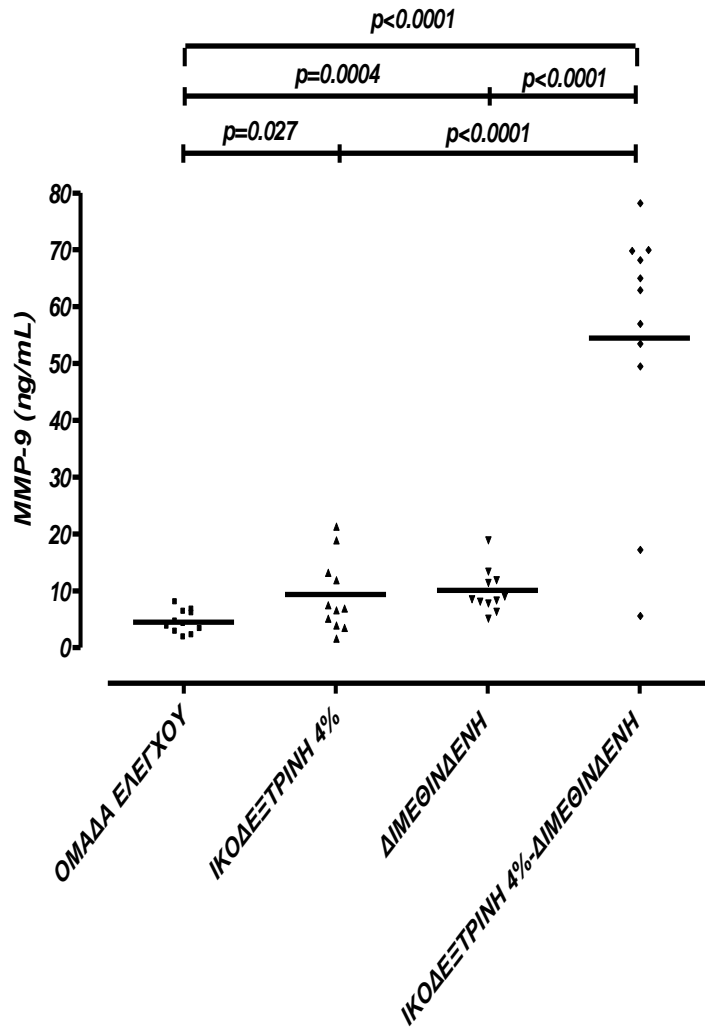
Οι τιμές των MMP-2 και MMP-9 στον ορό των πειραματόζωων που υποβλήθηκαν στην συνδυασμένη χορήγηση ικοδεξτρίνης 4% και διμεθινδένης (ομάδα 4) και τα οποία δεν είχαν καθόλου μετεγχειρητικές συμφύσεις, ήταν πολύ περισσότερο αυξημένες,  $208,5 \pm 11,940$  ng/ml και  $57,45 \pm 8,446$  ng/ml αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν στατιστικώς σημαντικά σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων ( $p < 0,0001$ ). Επιπλέον η σύγκριση μεταξύ των επιπέδων των MMP-2 και MMP-9 στον ορό μεταξύ των ομάδων ικοδεξτρίνης και διμεθινδένης μαζί με την ομάδα συνδυασμένης χορήγησης των δυο φαρμακευτικών παραγόντων αποκάλυψε στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα αποτελέσματα όσον αφορά την συνδυασμένη θεραπεία με ικοδεξτρίνη και μηλινική διμεθινδένη ( $P < 0,05$ ). Η σύγκριση μεταξύ των ομάδων ικοδεξτρίνης και διμεθινδένης δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (Πίνακας 2), (Γράφημα 5 και 6).

ΟΜΑΔΕΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΙΚΟΔΕΣΤΡΙΝΗ 4%	ΔΙΜΕΘΙΝΔΕΝΗ	ΙΚΟΔΕΣΤΡΙΝΗ 4% ΚΑΙ ΔΙΜΕΘΙΝΔΕΝΗ
MMP-2	127+/-9,17 ng/ml	176,9+/-8,89 ng/ml	162,6+/-7,224 ng/ml	208,5+/-11,940 ng/ml
MMP-9	4,81+/-0,85 ng/ml	9,89+/-1,037 ng/ml	10,81+/-0,700 ng/ml	57,45+/-8,446 ng/ml

Πίνακας 2: Οι τιμές των MMP-2 και MMP-9 στον ορό των πειραματόζωων στις ομάδες μελέτης.



Γράφημα 5: Επίπεδα μεταλλοπρωτεΐνης-2 στον ορό των πειραματόζωων που έχουν λάβει φυσιολογικό ορό, ικοδεξτρίνη 4%, διμεθινδένη και συνδυασμό ικοδεξτρίνης 4% και διμεθινδένης. Διαφαίνεται μια στατιστικά σημαντική υπεροχή της τιμής της μεταλλοπρωτεΐνης-2 στους κόνικλους που χορηγήθηκε συνδυασμένη αγωγή σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες μελέτης.



Γράφημα 6: Τα επίπεδα της μεταλλοπρωτεϊνάσης-9 είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στις ομάδες ικοδεξτρίνης 4%, διμεθινδένης και του συνδυασμό τους σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων. Στην ομάδα της συνδυασμένης λήψης ικοδεξτρίνης 4% και διμεθινδένης που χαρακτηρίζεται από ήπιες ή καθόλου μετεγχειρητικές συμφύσεις η μέση τιμή της μεταλλοπρωτεϊνάσης-9 είναι σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με την κάθε μεμονωμένη ομάδα χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής.

## **6.2 ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΙΑ**

Απαραίτητη προϋπόθεση για τον δημιουργία μετεγχειρητικών συμφύσεων αποτελεί η εναπόθεση κολλαγόνου. Το κολλαγόνο διαμορφώνει κυρίως την θεμέλια ουσία της αναπτυγμένης σύμφυσης. Τα ουδετερόφιλα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αποδόμηση του κολλαγόνου. Η διεργασία αυτή αντικατοπτρίζεται μέσω της απελευθέρωσης της υδροξυπρολίνης.

Καθορίστηκε ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων στον ορό του αίματος των πειραματόζωων στις διαφορετικές ομάδες μελέτης. Διαπιστώθηκε ότι στα πειραματόζωα που έλαβαν συνδυασμένη χορήγηση ικοδεξτρίνης 4% και διμεθινδένης και που χαρακτηρίζονταν ο ήπιες ή καθόλου συμφύσεις η μέση τιμή των λευκών αιμοσφαιρίων ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένη σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες ( $p < 0,005$ ) (ομάδα μαρτύρων, μέση τιμή λευκών αιμοσφαιρίων:  $15870 \pm 2760$ , ομάδα ικοδεξτρίνης 4%:  $9771 \pm 1830$ , ομάδα διμεθινδένης :  $10831 \pm 2020$  και ομάδα ικοδεξτρίνης 4%-διμεθινδένης :  $6834 \pm 1280$ ). Αντίστοιχα αποτελέσματα καταγράφηκαν για τον αριθμό των ουδετερόφιλων, όπου στην ομάδα μαρτύρων που διαπιστώθηκαν πολλαπλές και συμπαγείς μετεγχειρητικές συμφύσεις η μέση τιμή των ουδετερόφιλων ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη συγκρινόμενη με τις άλλες ομάδες μελέτης που χαρακτηρίζονται από ήπιες ή απύσες μετεγχειρητικές συμφύσεις ( $p < 0,005$ ) (ομάδα μαρτύρων, μέση τιμή ουδετερόφιλων κυττάρων :  $3002 \pm 884,9$ , ομάδα ικοδεξτρίνης 4%:  $1849,4 \pm 545,21$ , ομάδα διμεθινδένης :  $2051,2 \pm 604,2$  και ομάδα ικοδεξτρίνης 4%-διμεθινδένης :  $1293,5 \pm 381,3$ ). Η στατιστική ανάλυση μεταξύ των ομάδων ικοδεξτρίνης και διμεθινδένης δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ( $p > 0,005$ ), (Πίνακας 3), (Γραφήματα 7 και 8).

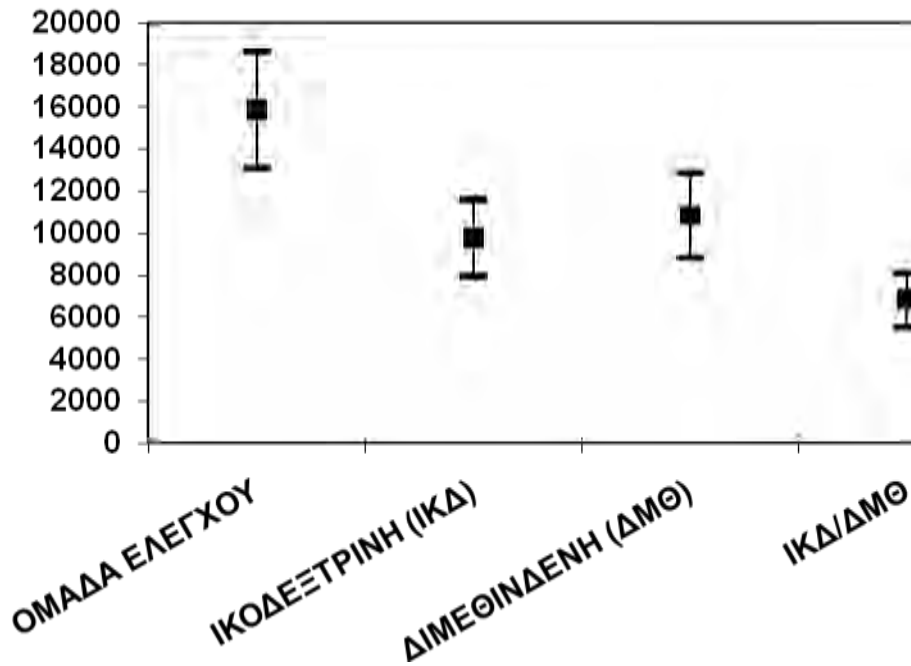
ΟΜΑΔΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΙΚΟΔΕΞΤΡΙΝΗ 4%	ΔΙΜΕΘΙΝΔΕΝΗ	ΙΚΟΔΕΞΤΡΙΝΗ 4% ΚΑΙ ΔΙΜΕΘΙΝΔΕΝΗ
ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ/ ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	15870+/-2760	9771+/-1830	10831+/-2020	6834+/- 1280
ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ/ ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	3002+/- 884,9	1849,4+/-545,21	2051,2+/-604,2	1293,5+/- 381,3

Πίνακας 3: Μέση τιμή λευκών αιμοσφαιρίων και ουδετερόφιλων κυττάρων στον όρο των πειραματόζωων στις 4 ομάδες μελέτης.

Η μέση τιμή των συγκεντρώσεων υδροξυπρολίνης στην ομάδα των μαρτύρων ανέρχονταν στο 0,71 +/- 0,12 g/100g ιστού. Η στατιστική ανάλυση ανέδειξε ότι η οι συγκεντρώσεις υδροξυπρολίνης στην ομάδα των μαρτύρων με τις πολλαπλές και στερεές συμφύσεις ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένη σε σύγκριση με την ομάδα της ικοδεξτρίνης 4% (μέση τιμή: 0,32+/- 0,10 g/100g ιστού,  $p < 0,005$ ), της διμεθινδένης (μέση τιμή :0,40 +/- 0,15 g/100g ιστού,  $p < 0,005$ ), και του συνδυασμού ικοδεξτρίνης και διμεθινδένης (μέση τιμή: 0,19 +/- 0,15 g/100g ιστού,  $p < 0,005$ ). Τα επίπεδα υδροξυπρολίνης στην ομάδα της συνδυασμένης χορήγησης όπου στα πειραματόζωα ανερεύθησαν ήπιες η καθόλου συμφύσεις παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση σε σχέση με τις μεμονωμένες ομάδες ικοδεξτρίνης και διμεθινδένης (Γράφημα 9). Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε πλήρη αντιστοιχία με τις τιμές των ουδετερόφιλων κυττάρων στις διάφορες ομάδες μελέτης.

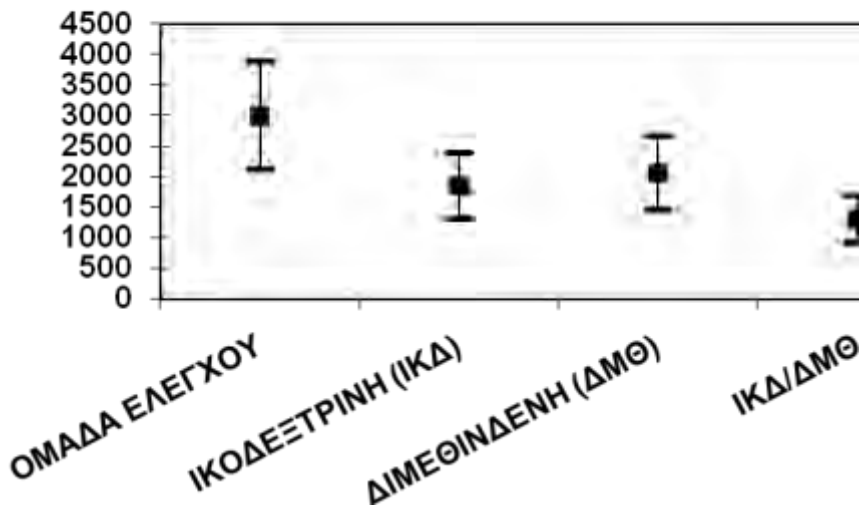


## ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ



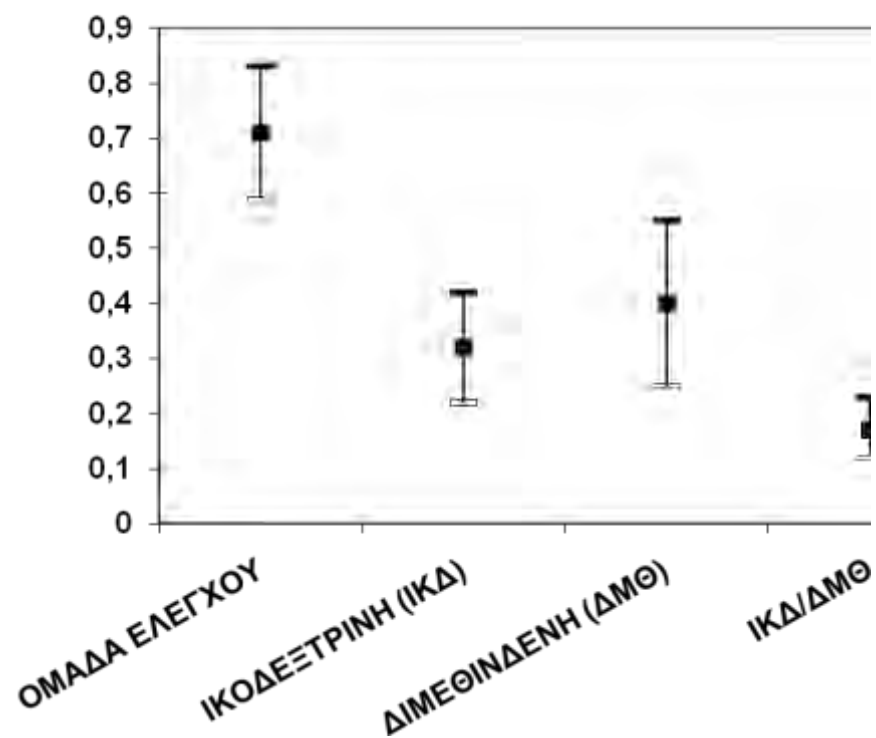
Γράφημα 7

## ΑΡΙΘΜΟΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ



Γραφήματα 7 και 8: Οι συγκεντρώσεις των λευκών αιμοσφαιρίων και ουδετερόφιλων κυττάρων είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα μαρτύρων όπου ανευρίσκονται πολλαπλές συμπαγείς συμφύσεις.

### ΥΔΡΟΞΥΠΡΟΛΙΝΗ (g/100g)



Γράφημα 9 : Συγκεντρώσεις υδροξυπρολίνης στην ομάδα μαρτύρων, ικοδεξτρίνης 4%, διμεθινδένης και συνδυασμού ικοδεξτρίνης 4%-διμεθινδένης. Η μέση τιμή υδροξυπρολίνης αναδεικνύεται στατιστικά σημαντικά μειωμένη στην ομάδα των πειραματόζωων με ήπιες ή απύσες μετεγχειρητικές συμφύσεις.

## 7. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Μονήρεις ή πολλαπλές συμφύσεις αποκόπηκαν από την περιοχή μεταξύ ορογόνων επιφανειών των σπλαχνικών οργάνων, περιλαμβάνοντας το λεπτό και το παχύ έντερο, το ήπαρ, το τυφλό και το τοιχωματικό περιτόναιο. Στον ιστό εφαρμόστηκε αμέσως διάλυμα 4% παραφορμαλδεύδης σε ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικό-αλατούχο (PBS), σε pH 7,2 και ενσωματώθηκε σε κερί παραφίνης. Οι τομές (5mm) ήταν συνήθως με χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης (Hematoxylin & Eosin ) και τριχρωμία του Masson. Η αιμοσιδηρίνη φάνηκε μέσω της χρώσης Perl's Scarlet blue, τα νευρικά στοιχεία μέσω της χρώσης Linder's silver, και η ινική μέσω της Martius Scarlet blue. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα, και οι μυοινοβλάστες καταδείχτηκαν μέσω της ανοσοιστοχημείας.

Γενικά, οι περιτοναϊκές συμφύσεις θεωρούνται πως είναι ελικοειδείς αγγειώδεις δεσμίδες κολλαγόνου οι οποίες επικαλύπτουν εσωτερικά ποικιλόμορφα τον λιπώδη ιστό, με μερικές περιοχές να χαρακτηρίζονται από στοιχεία ίνωσης (Εικόνα 29). Οι διάσπαρτες ίνες κολλαγόνου διαφόρων μεγεθών ανευρίσκονται συχνά σε παρακείμενες περιοχές όπου υπήρχε έντονη ίνωση μέσα στην ίδια σύμφυση. Η συνολική μορφολογία των συμφύσεων δεν φάνηκε να συσχετίζεται με τη θέση που καταλάμβαναν στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

Οι μετεγχειρητικές συμφύσεις 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού κατά Zuhlke, που εξετάστηκαν ήταν αγγειούμενες ικανοποιητικά, περιείχαν αρτηριόλια, φλεβίδια και τριχοειδή. Αυτά τα αγγεία ήταν εμφανή και περιείχαν μία ανέπαφη εσωτερική επιφάνεια (βλεννογόνο). Τα αρτηριόλια σε πολλές συμφύσεις παρουσίαζαν μέτρια και εξελισσόμενη πάχυνση του τοιχώματος λόγω της υπερτροφίας και/ή της υπερπλασίας των λείων μυϊκών κυττάρων. Αυτή η πάχυνση δεν έδειξε να συσχετίζεται με την τοποθεσία που προέρχονται οι συμφύσεις. Νευρικός ιστός αναγνωρίστηκε στο 55% του δείγματος των συμφύσεων. Μερικές συμφύσεις έδειξαν να προκαλούν τοπική συσσώρευση πολυμορφοπύρηνων κυττάρων γύρω από τα αγγεία (Εικόνα 30).

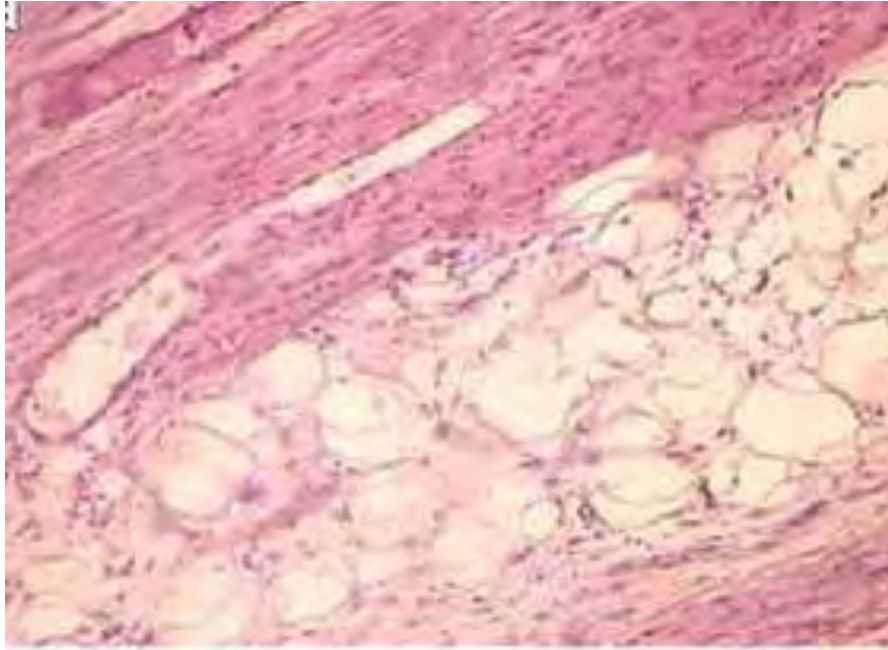
Οι περισσότερες συμφύσεις που εξετάστηκαν αποτελούνταν από άφθονο λιπώδη και συνδετικό ιστό. Ο λιπώδης ιστός προέρχεται πιθανώς από το επίπλου και χαρακτηρίζεται από αρκετή αγγείωση. Συχνά προσδέεται και περικλείει τον φλεγμονώδη ή τον ισχαιμικό ιστό μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Πιστεύεται πως

το επίπλουν εμπλέκεται περισσότερο από κάθε άλλο όργανο στον σχηματισμό συμφύσεων και ότι συμμετέχει ενεργά στον σχηματισμό κοκκιοματώδους ιστού μετά από τραύμα στο περιτόναιο, πιθανώς λόγω του γεγονότος ότι παράγει έναν αριθμό αγγειογενετικών και νευρογενών παραγόντων. Οι περιοχές ινικής στο λιπώδη ιστό όπου βρίσκονται σε πολλές συμφύσεις μπορεί να αποτελούν περιοχές επιπλόου το οποίο τροποποιείται και οργανώνεται. Οι ίνες κολλαγόνου ήταν συχνά ευθυγραμμισμένες παράλληλα του διαμήκη άξονα των συμφύσεων, εξασφαλίζοντας στον ιστό την επαρκή δύναμη τάσης ώστε να αντέχει στην εξωτερική τάση.

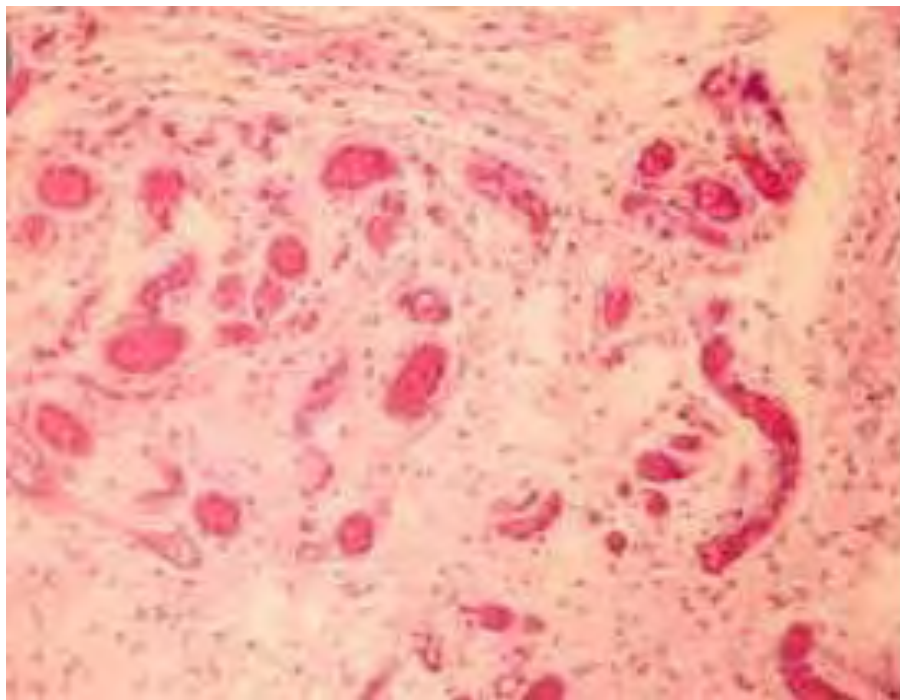
Οι συμφύσεις μεταξύ παρακείμενων οργάνων υπόκεινται συνήθως σε πολλές δυνάμεις, λόγω της φυσιολογικής κίνησης των οργάνων μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα και λόγω της περισταλτικότητας. Οι μηχανικές δυνάμεις θεωρείται πως ρυθμίζουν τον φαινότυπο των κυττάρων, επηρεάζοντας πολλές κυτταρικές λειτουργίες, όπως τον προσανατολισμό, την αντιγραφή, την παραγωγή αυξητικού παράγοντα, και τη σύνθεση κολλαγόνου. Συγκεκριμένα, οι ινοβλάστες και τα λεία μυϊκά κύτταρα που εκτίθενται σε μηχανικό φορτίο *in vitro* παρουσίασαν αυξημένο πολλαπλασιασμό και αύξηση της σύνθεσης του κολλαγόνου. Η επαναλαμβανόμενη διάταση μίας σύμφυσης μπορεί επομένως να οδηγήσει σε εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και μπορεί έτσι να δικαιολογείται η παρουσία των υπό-ορογόνιων μη-λείων μυϊκών κυττάρων με ενεργοποιημένη ακτίνη ή μυο-ινοβλάστες και συμπλέγματος λείων κυττάρων σε πολλές από τις συμφύσεις.

Οι νευρικές ίνες, οι οποίες αποτελούνται από εμμέλους και αμμέλους άξονες, ήταν επίσης ένα συχνό εύρημα στις συμφύσεις, ανεξάρτητα από το στάδιο ωρίμανσης τους. Επιπλέον, η περιοχή του σχηματισμού των συμφύσεων δεν επηρέασε την παρουσία τους, καθώς νευρικές ίνες βρέθηκαν σε συμφύσεις που συνέδεαν τα σπλάχνα καθώς και σε συμφύσεις που συμπεριλάμβαναν το τοιχωματικό περιτόναιο.

Η πλειονότητα των συμφύσεων παρουσίασαν χαρακτηριστικά οξείας και χρόνιας φλεγμονής, με λίγα κοκκιώματα γιγαντοκυττάρων. Η φλεγμονώδης απάντηση προκαλείται είτε από ξένο για τον οργανισμό υλικό ή μέσω κάποιας υποκείμενης παθολογίας, όπως η ελκώδης κολίτιδα, η νόσος του Crohn, ή κακοήθεια, η οποία μπορεί να παράγει πλήθος αυξητικών παραγόντων οι οποίοι ρυθμίζουν την εναπόθεση του συνδετικού ιστού από τα περιτοναϊκά κύτταρα και ενεργοποιούν την αγγειογένεση και έτσι παρεμβαίνουν στην διαδικασία ανάπτυξης των συμφύσεων.



Εικόνα 29: Χρώση Αιματοξυλίνης και Ηωσίνης όπου απεικονίζεται σε μια μετεγχειρητική σύμφυση, πυκνός συνδετικός ιστός αποτελούμενος κυρίως από αδρές, τυχαία διατεταγμένες δέσμες κολλαγόνων ινών. Ανάμεσα στις τελευταίες διακρίνονται ομάδες λιποκυττάρων. Ο πυρήνας αυτών των κυττάρων απωθείται στην περιφέρεια.



Εικόνα 30: Μετεγχειρητική σύμφυση τύπου IV κατά Zulhke όπου διακρίνονται πολλαπλά νεόπλαστα αγγεία

## **8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Η ιδανική θεραπεία για την πρόληψη και αντιμετώπιση των μετεγχειρητικών συμφύσεων θα πρέπει να στοχεύει συγκεκριμένα στην παθογένεια των συμφύσεων χωρίς να επηρεάζει την επούλωση του τραύματος. "Εγγενώς", οι συμφύσεις προκαλούνται από μία υπερβολικά επιθετική ινώδη απάντηση. Η θεραπεία θα πρέπει συγκεκριμένα να ελαττώνει την ινώδη απάντηση χωρίς όμως να διαταράσσει την επούλωση του τραύματος. Λόγω των πολλαπλών εξωκυττάριων μεσολαβητών στην ίνωση, η θεραπεία θα πρέπει επίσης να στοχεύει σε ένα ενδοκυττάριο παράγοντα ο οποίος θα σχετίζεται συγκεκριμένα με την διαδικασία της ίνωσης ώστε να ελαχιστοποιηθούν τα πλεονάζοντα σήματα ενεργοποίησης από τους εξωκυττάριους μεσολαβητές για την προ-ινώδη διαδικασία. Ιδανικά, η θεραπεία θα πρέπει να στοχεύει μόνο στα κύτταρα το οποία εμπλέκονται στην διαδικασία της παθογένεσης των συμφύσεων-δηλαδή μεσοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα και ινοβλάστες του περιτοναίου. Επίσης, η θεραπεία θα πρέπει να δρα τοπικά και όχι να κατανέμεται σε περιοχές εκτός της περιτοναϊκής κοιλότητας, ώστε να αποφευχθούν οι παρενέργειες.

Ένας ιδανικός φραγμός θα πρέπει να διαθέτει ορισμένες ιδιότητες ώστε να μπορεί να φέρει εις πέρας επιτυχώς αυτή τη θεραπεία. Οποιοσδήποτε ιδανικός φραγμός θα πρέπει να είναι βιο-αποδομήσιμος και βιο-συμβατός ώστε να μην χρειάζεται δεύτερη επέμβαση για να απομακρυνθεί. Οι φραγμοί σε μορφή γέλης μπορούν να σχεδιαστούν ώστε να είναι βιο-αποδομήσιμοι και βιο-συμβατοί και να ξεπερνούν τους περιορισμούς που παρουσιάζουν οι υγροί και οι στερεοί φραγμοί. Τα υγρά απορροφούνται με πολύ γρήγορο ρυθμό από το περιτόναιο και δεν επιτρέπουν την χρήση τους για ελεγχόμενη κατανομή της θεραπείας. Οι στερεοί φραγμοί έχουν επίσης κάποιους περιορισμούς. Η περιοχή του τραύματος θα πρέπει να προσδιορίζεται με ακρίβεια και να καλύπτεται εντελώς. Οι φραγμοί είναι δύσκολο να εφαρμοστούν στις πολύπλοκες γεωμετρίες της περιτοναϊκής κοιλότητας. Ο χειρουργός θα πρέπει να εφαρμόσει τους φραγμούς χειροκίνητα αυξάνοντας τον κίνδυνο για περαιτέρω ιστικό τραυματισμό. Μόνο μερικοί αντισυμφυτικοί φραγμοί μπορούν να τοποθετηθούν λαπαροσκοπικά. <sup>[327],[328],[329]</sup>.

Οι συνδυαστικές θεραπείες έχουν την δυνατότητα να συνδυάζουν μερικές από αυτές τις χαρακτηριστικές επιδόσεις των θεραπευτικών στρατηγικών οι οποίες αναφέρθηκαν παραπάνω εντός του πλαισίου ενός ανώτερου μοντέλου πρόληψης των συμφύσεων. Πολλές από αυτές τις μελέτες παρουσιάζουν κάποιου βαθμού αποτελεσματικότητα σε ζωικά μοντέλα. Ωστόσο, λίγα είναι τα συνδυαστικά μοντέλα τα οποία έχουν δοκιμαστεί σε ανθρώπινους οργανισμούς. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός, ότι πολλοί από αυτούς τους συνδυασμούς ενός gel ή ενός στερεού φραγμού με ένα φαρμακευτικό προϊόν δείχνουν ότι η συνδυαστική θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική από οποιαδήποτε άλλη θεραπεία, μόνη της. Ο συνδυασμός των προϊόντων επιτρέπει στην θεραπεία να εμποδίζει σε πολλαπλά στάδια την διαδικασία παθογένεσης των συμφύσεων. Πολλές από αυτές τις στρατηγικές έχουν πρόσφατα παρουσιαστεί, και όσον αφορά την βιο-συμβατότητα και τις ιδιότητες για την επούλωση του τραύματος απαιτείται περαιτέρω μελέτη. Ωστόσο, η συνδυαστική αγωγή με ένα gel ή με έναν στερεό φραγμό μπορεί να ξεπεράσει κάποια από τα μειονεκτήματα τα οποία σημειώθηκαν στις μεμονωμένες θεραπείες, παραπάνω. Αυτό το είδος των θεραπειών έχει την δυνατότητα να λειτουργήσει συνεργικά στα οφέλη αρκετών στρατηγικών πρόληψης συμφύσεων ενώ ταυτόχρονα να ελαχιστοποιήσει τις βλάβες που προκαλούνται από τις ξεχωριστές θεραπείες <sup>[271]</sup>.

Με την παρούσα μελέτη εξετάστηκαν τα αποτελέσματα –ανεξάρτητα και συνδυαστικά- στην παρεμπόδιση σχηματισμού των μετεγχειρητικών συμφύσεων, ενός τοπικού ενδοπεριτοναϊκού φραγμού (4% ικοδεξτρίνη) και ενός συστηματικά χορηγούμενου αντισταμινικού (διμεθινδένη), σε ένα πειραματικό μοντέλο de novo σχηματισμού συμφύσεων. Η μεμονωμένη χορήγηση είτε ικοδεξτρίνης είτε διμεθινδένης οδήγησε σε σημαντική μείωση στο σχηματισμό συμφύσεων. Μάλιστα το αποτέλεσμα αυτό ήταν εντονότερο όταν το δυναμικό των δύο ουσιών συνδυάστηκε σε ένα σχήμα.

Τα πιο πάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνουν τα ευρήματα προγενέστερων μελετών σχετικά με την ικανότητα της ικοδεξτρίνης να αναστέλλει τη δημιουργία μετεγχειρητικών συμφύσεων <sup>[262],[299],[309]</sup>. Η ικοδεξτρίνη είναι ένας αντί-συμφυσιογόνος παράγοντας που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ένα ευρύ φάσμα χειρουργικών παρεμβάσεων καθότι είναι καλά ανεκτό και στερείται σοβαρών παρενεργειών. Διαθέσιμα στοιχεία από προηγούμενες πειραματικές αλλά και κλινικές

μελέτες αναδεικνύουν το αντί-συμφυσιογόνο δυναμικό της ικοδεξτρίνης<sup>[262]</sup>. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η χορήγηση ικοδεξτρίνης 4% επέφερε την 7<sup>η</sup>-10<sup>η</sup> μετεγχειρητική ημέρα σημαντική μείωση στο score και την επιφάνεια των συμφύσεων (από 93 σε 71%)<sup>[262],[330]</sup>. Η επίδραση ωστόσο στην επίπτωση των συμφύσεων δεν είναι τόσο ξεκάθαρη καθώς το ποσοστό των ελεύθερων συμφύσεων πειραματόζωων κυμαινόταν από 0-77%<sup>[331]</sup>. Όσον αφορά την κλινική αποτελεσματικότητα της ικοδεξτρίνης ως μονοθεραπείας, τα αποτελέσματα δεν είναι τόσο ενθαρρυντικά. Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες όπου εξεταζόταν η αποτελεσματικότητα της διεγχειρητικά χρησιμοποιούμενης ικοδεξτρίνης 4% στη μείωση των συμφύσεων, το όφελος ήταν περιορισμένο, λόγω ίσως κακής μεθοδολογίας των μελετών, έλλειψης μακροπρόθεσμης μετεγχειρητικής παρακολούθησης και ένταξης μόνο μικρού μεγέθους πληθυσμών-ομάδων, που δεν επέτρεπαν την ανάδειξη των μεταξύ ομάδων διαφορών<sup>[262],[331],[332]</sup>.

Παρόλο που ο σχηματισμός συμφύσεων αποτελεί μια φυσιολογική διεργασία της ανάνηψης του περιτοναίου από τραυματισμό, οι μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνισή τους συνιστούν μια υπερβολική και απορυθμισμένη τοπική φλεγμονώδη αντίδραση σε τραυματισμό. Το πλούσιο σε ινική, φλεγμονώδες εξίδρωμα οργανώνεται με τη συμμετοχή ινοβλαστών, οδηγώντας έτσι στην εναπόθεση κολλαγόνου<sup>[8],[51],[126]</sup>. Ακολουθώντας περιτοναϊκό τραυματισμό, ισταμίνη απελευθερώνεται από μαστοκύτταρα, προκαλώντας αγγειοδιαστολή και εν συνεχεία τη συσσώρευση πλούσιου σε πρωτεΐνες υγρού εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας<sup>[301]</sup>. Μόνιμες συμφύσεις αναπτύσσονται όταν πλέον ο παράγοντας ενεργοποίησης του πλασμινογόνου που παράγεται από το μεσοθήλιο του περιτοναίου, αδυνατεί να αποδομήσει το ινώδες εξίδρωμα και τις μη-ώριμες ινώδεις συμφύσεις<sup>[302],[333]</sup>. Συστηματικά χορηγούμενα αντισταμινικά έχουν αποτρέψει το σχηματισμό συμφύσεων, σε ορισμένες μελέτες, μειώνοντας τη μεσολαβούμενη από την ισταμίνη διαστολή και διαπερατότητα των αγγείων. Πρόσφατα δεδομένα, προερχόμενα από το χώρο της μοριακής φαρμακολογίας, δείχνουν ότι τα αντισταμινικά δρώντας ως αντιστρεπτοί αγωνιστές H1 υποδοχέων πυροδοτούν αντιδράσεις με μορφή καταρράκτη, όπου εμπλέκονται πολύπλοκα σήματα και τελικά προϊόντα. Ένας πιθανός μηχανισμός για το ανασταλτικό αποτέλεσμα των H1 αντισταμινικών στην άθροιση και ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων είναι η ικανότητά τους να περιορίζουν την ενεργοποίηση του προφλεγμονώδους παράγοντα μεταγραφής, NF-



κΒ, ο οποίος και ρυθμίζει την παραγωγή μιας σειράς προφλεγμονωδών κυτταροκινών και πρωτεϊνών προσκόλλησης. Πράγματι, τα τελευταία χρόνια, πληθώρα δεδομένων δείχνουν ότι τα αντισταμινικά μειώνουν τα επίπεδα έκφρασης των ιντερλευκινών (interleukins-IL) IL 1β, IL-6, IL-8, του παράγοντα νέκρωσης όγκου άλφα (tumor necrosis factor-α, TNF-α) καθώς και διακυτταρικών μορίων προσκόλλησης, ουσιών δηλαδή που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην «επιστράτευση» και «μετανάστευση» των φλεγμονωδών κυττάρων στους ιστούς <sup>[322],[334],[335]</sup>.

Αν και ο ακριβής αντισυμφυσιογόνος μηχανισμός δράσης της διμεθινδένης δεν έχει εξακριβωθεί, η παρούσα μελέτη αποδεικνύει ότι η συστηματική χορήγησή της μειώνει αποτελεσματικά τη βαρύτητα και την επίπτωση των μετεγχειρητικών συμφύσεων, 10 ημέρες μετά από χειρουργικά προκαλούμενο de novo σχηματισμό συμφύσεων. Τα ευρήματά μας έρχονται σε συμφωνία με προηγούμενες αναφορές που έδειχναν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση αντισταμινικών περιορίζει σημαντικά το ποσοστό και στάδιο των ενδοκοιλιακών συμφύσεων σε πειραματόζωα 14 ημέρες μετά από περιτοναϊκό τραυματισμό.

Ιστολογικές και ανοσοιστοχημικές μελέτες ανέδειξαν ότι σε μετεγχειρητικές συμφύσεις ανευρέθηκαν περιοχές όπου υπήρξε μικρός πολλαπλασιασμός ινοβλαστών και κολλαγόνου καθώς και μεγάλος αριθμός ηωσινόφιλων μαζί με μακροφάγα και περιστασιακά μαστοκύτταρα. Αντιστρόφως σε περιοχές όπου η ινική και το κολλαγόνο ήταν καλά σχηματισμένα δεν βρέθηκαν ηωσινόφιλα. Αυτά τα ευρήματα εγείρουν το ερώτημα του ρόλου των ηωσινοφίλων στον σχηματισμό των συμφύσεων. Αποδείχθηκε ότι τα ηωσινόφιλα έχουν αντισταμινική δράση και ότι πιθανότατα μειώνουν την αποτελεσματικότητα της ισταμίνης που απελευθερώνεται κατά την διάρκεια της φλεγμονώδους απάντησης. Η ρήξη των μαστοκυττάρων μαζί με την απελευθέρωση της ισταμίνης, οδηγούν σε μία αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων με ένα πλούσιο σε πρωτεΐνες εξίδρωμα και επακόλουθα διεγείρουν την ανάπτυξη ινοβλαστών και τον σχηματισμό πυκνού συνδετικού ιστού. Η τοπική εξουδετέρωση της ισταμίνης από τα ηωσινόφιλα θα μπορούσε επομένως εμμέσως να μειώσει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών <sup>[316],[317],[318],[319]</sup>.

Η προφύλαξη από το σχηματισμό συμφύσεων σε ασθενείς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή έχει επίσης εκτιμηθεί. Το δίλημμα σε αυτή την περίπτωση έγκειται στο να υπάρξει το επιθυμητό αποτέλεσμα, δηλαδή η μείωση των συμφύσεων, με το λιγότερο δυνατό κόστος, καθότι τα κορτικοστεροειδή ως γνωστό επάγουν ανοσοκαταστολή, αυξάνοντας τον κίνδυνο λοιμώξεως αλλά και καθυστέρησης της επούλωσης σε περιοχές αναστόμωσης. Μια σημαντική ιδιότητα των αντισταμινικών είναι η έλλειψη σημαντικών παρενεργειών -σε αντιπαράβολή με τις ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες των κορτικοστεροειδών- η οποία και θεωρείται κρίσιμη για μια ανεπίπλεκτη επουλωτική διεργασία, μετά το πέρας χειρουργικής παρέμβασης. Επιπλέον έχει δειχθεί ότι τα επίπεδα υδροξυπρολίνης, ενός δείκτη μεταβολισμού του κολλαγόνου, παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από χορήγηση αντισταμινικών σε ποντικούς, εύρημα που είναι συμβατό με έλλειψη επίδρασης στον κύκλο δόμησης-αποδόμησης του κολλαγόνου <sup>[302]</sup>. Αντίστροφα, μύες που έλαβαν μεθυλπρεδνιζολόνη εμφάνισαν μειωμένα επίπεδα υδροξυπρολίνης, ενδεικτικά κακής επούλωσης. Τέλος, στη μελέτη των Gazzaniga και συν, διαπιστώθηκε ότι τα αντισταμινικά είναι πιο αποτελεσματικά έναντι των κορτικοστεροειδών στην αποτροπή σχηματισμού συμφύσεων <sup>[300],[302]</sup>.

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναλύσει την έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών σε ορογόνους ιστούς των ενδοπεριτοναϊκών οργάνων καθώς και σε περιτοναϊκό υγρό των υποκειμένων με και χωρίς συμφύσεις. Η έκφραση των περισσότερων μεταλλοπρωτεϊνών είναι χαμηλή σε φυσιολογικούς ιστούς και αυξάνεται όταν η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία απαιτείται να αναδιοργανωθεί <sup>[78],[83],[84]</sup>. Για αυτήν την αύξηση μεσολαβούν οι κυτοκίνες, οι αυξητικοί παράγοντες, οι χημικοί παράγοντες, το φυσικό stress, τα ενεργοποιημένα ογκογονίδια και οι αλληλεπιδράσεις μέσα στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία <sup>[85],[336]</sup>.

Στη μελέτη μας, αποφασίσαμε να εξετάσουμε τα επίπεδα των μεταλλοπρωτεϊνών θεμέλιας ουσίας -2 και -9 στον ορό για τον πιθανό τους ρόλο ως προγνωστικοί δείκτες στον καταρράκτη των μετεγχειρητικών συμφύσεων. Τα ευρήματά μας δείχνουν πως και οι δύο συγκεντρώσεις στον ορό των MMP-2 και MMP-9 διέφεραν σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών ομάδων, ενώ ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες στις ζωικές ομάδες χωρίς καθόλου ή με ήπιες συμφύσεις συγκρινόμενα με την ομάδα των μαρτύρων με σοβαρές συμφύσεις. Εφόσον οι MMP-2 και MMP-9

αποτελούν μεσολαβητές στην αναδιοργάνωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, η υψηλή τους συγκέντρωση αντιπροσωπεύει μία αυξημένη ικανότητα αναδιοργάνωσης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, προλαμβάνοντας με αυτόν τον τρόπο τον σχηματισμό των ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων.

Εν κατακλείδι, φαίνεται πως τα επίπεδα των μεταλοπρωτεϊνικών θεμέλιας ουσίας -2 και -9 στον ορό μπορεί να αποτελούν χρήσιμους δείκτες της υποκείμενης διαδικασίας του σχηματισμού των συμφύσεων. Επιπλέον, οι μελέτες θα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να αξιολογείται η κλινική τους σημασία σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο σχηματισμού συμφύσεων. Ο πρόωπη αναγνώριση των ασθενών αυτών, χρησιμοποιώντας ένα αξιόπιστο δείκτη στον ορό, θα μπορούσε να είναι πολύ σημαντική στην πρόληψη των μετεγχειρητικών συμφύσεων οι οποίες σχετίζονται με επιπλοκές και περαιτέρω επεμβάσεις.

Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν τον ρόλο των ουδετερόφιλων κυττάρων στην δημιουργία μετεγχειρητικών συμφύσεων. τα ουδετερόφιλα μεταναστεύουν στην περιοχή του ενδοπεριτοναϊκού τραύματος, όπου σχηματίζονται οι συμφύσεις, μία ημέρα μετά. Αρχικά προσκολλώνται στην επιφάνεια του ενδοθηλίου των αγγείων και ισχυρά αντιδραστικοί μεταβολίτες προερχόμενοι τόσο από το ενδοθήλιο όσο και από τα ουδετερόφιλα ως αποτέλεσμα της συγκόλλησης, τραυματίζουν το ενδοθήλιο και αυξάνουν την μικροαγγειακή διαπερατότητα οδηγώντας σε οίδημα και θρόμβωση. Η συσσώρευση των ουδετερόφιλων δυσχεραίνει περαιτέρω την μικροαγγειακή κυκλοφορία αποφράσσοντας τα τριχοειδή αγγεία και τα μετατριχοειδικά φλεβίδια, επεκτείνοντας την περιοχή της ισχαιμίας και της επακόλουθης νέκρωσης <sup>[337],[338]</sup>. Επιπρόσθετα, οι περισσότερες μελέτες σε ζώα έδειξαν πως τα κορτικοστεροειδή και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα οποία προλαμβάνουν την μετανάστευση των λευκοκυττάρων πέραν όλων των άλλων δράσεων τους, μείωσαν τον σχηματισμό συμφύσεων. Στην συγκεκριμένη μελέτη η ουδετεροπενία είχε ως αποτέλεσμα τον μειωμένο ενδοπεριτοναϊκό σχηματισμό συμφύσεων <sup>[339]</sup>.

Σύμφωνα με μελέτες τα ουδετερόφιλα έχουν την δυνατότητα να αποδομούν την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Η πρωτεάση της σερίνης και οι μεταλλοπρωτεϊνάσες οι οποίες απελευθερώνονται από τα ουδετερόφιλα, αποδείχθηκε ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην αποδόμηση της βασικής μεμβράνης κολλαγόνου. Η απελευθέρωση ελευθέρων ριζών οξυγόνου και ουδέτερων πρωτεάσων από τα ουδετερόφιλα έχει

υποστηριχθεί πως συμβάλλει δραστικά στην ανωτέρω διαδικασία <sup>[340],[341]</sup>. Η αποδόμηση του κολλαγόνου από τα ουδετερόφιλα μετρήθηκε μέσω της απελευθέρωσης της υδροξυπρολίνης. Τα θραύσματα του διάμεσου συνδετικού ιστού, είναι γνωστό πως είναι χημειοτακτικοί παράγοντες για τα ουδετερόφιλα. Τα πεπτίδια φυσικού και συνθετικού κολλαγόνου έδειξαν πως ενεργοποιούν την απελευθέρωση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου και την απελευθέρωση της ελαστάσης καθώς τα συνθετικά πεπτίδια περιέχουν υδροξυπρολίνη από τα ουδετερόφιλα <sup>[342],[343]</sup>. Στην μελέτη, το προϊόν αποδόμησης, η υδροξυπρολίνη, ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα των μαρτύρων με ουδετεροφιλία. Ο σχηματισμός των μετεγχειρητικών συμφύσεων δεν φάνηκε μειωμένος σε αυτήν την ομάδα. Αυτό το γεγονός εξηγείται μέσω του πολύ αυξημένου αριθμού ουδετερόφιλων στο περιτόναιο, καθώς τα ουδετερόφιλα προκαλούν τον σχηματισμό συμφύσεων αλλά, ταυτόχρονα, ενεργοποιούν και την αποδόμηση του κολλαγόνου μέσω των ουσιών που απελευθερώνουν από μόνα τους και μέσω άλλων απροσδιόριστων ακόμα παραγόντων. Στις θεραπευτικές ομάδες ο σχηματισμός των συμφύσεων ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλός το οποίο μπορεί να εξηγηθεί μέσω του μειωμένου αριθμού των ουδετερόφιλων κυττάρων.

## **9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

Παρά την ύπαρξη πληθώρας προσπαθειών για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών για την αναχαίτιση της δημιουργίας συμφύσεων, καμία έως τώρα δεν έχει καρποφορήσει. Η ανάπτυξη συμφύσεων έπειτα από χειρουργικά προκαλούμενη βλάβη αποτελεί μια διεργασία ανακατασκευής-αναδιαμόρφωσης των ιστών, στην οποία μεσολαβητές είναι ποικίλοι προ-ινωτικοί και αυξητικοί του συνδετικού ιστού παράγοντες, οι οποίοι δρώντας μεμονωμένα ή σε συνέργεια οδηγούν σε έκφραση γονιδίων και κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Για μία επιτυχημένη επομένως στρατηγική πρόληψης των συμφύσεων, πιθανόν απαιτείται μια συνδυαστική, πολυπαραγοντική προσέγγιση η οποία θα στοχεύει κάθε έναν από τους παράγοντες που συμμετέχουν στην επιδιόρθωση του περιτοναίου όπως τα διαφορετικά μονοπάτια μεταγωγής σημάτων, κυτταρικού πολλαπλασιασμού και έκφρασης γονιδίων σχετιζόμενων με τη σύνθεση κολλαγόνου. Πράγματι μέσα από τη συνχορήγηση διαφόρων παραγόντων έγινε εφικτή η αναστολή σχηματισμού συμφύσεων σε διάφορες μελέτες. Παρομοίως, μέσα από τη δική μας προσέγγιση δηλαδή το συνδυασμό της συστηματικής δράσης ενός αντισταμινικού παράγοντα, της διμεθινδένης και εκείνης ενός τοπικά δρώντα, ικανού να σχηματίζει ένα είδος ενδοπεριτοναϊκού φραγμού, κατέστη δυνατή η συνέργεια των δυο παραγόντων, που συνέβαλλαν στην σημαντική μείωση τόσο της βαρύτητας όσο και της έκτασης των μετεγχειρητικών συμφύσεων.

Όσον αφορά τη χρήση των scores συμφύσεων, δυστυχώς δεν υπάρχει ομοφωνία και αυτό επειδή αρκετοί ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί παρά την ύπαρξη πυκνών συμφύσεων ενώ άλλοι έχοντας μονήρη συμφυτική δέσμη αναπτύσσουν ειλεό. Για το λόγο αυτό έχει προταθεί σαν ορόσημο και συνάμα επιθυμητό τελικό αποτέλεσμα για τις σχετικές μελέτες η πλήρης κατάργηση του σχηματισμού συμφύσεων και όχι η μείωση της βαρύτητάς τους. Στην παρούσα μελέτη, η εφαρμογή του συνδυασμένου σχήματος οδήγησε σε σημαντική αύξηση του ποσοστού των ελεύθερων συμφύσεων πειραματόζωων, σε σχέση με τα αντίστοιχα ποσοστά όταν ο κάθε παράγοντας εφαρμοζόταν χωριστά.

Συμπερασματικά, η χρήση ενδοπεριτοναϊκά χορηγούμενης ικοδεξτρίνης 4% και ενδοφλέβια εγχεόμενης διμεθινδένης, είτε ξεχωριστά είτε σε συνδυασμό οδήγησε σε

μείωση της επίπτωσης, βαρύτητας και έκτασης των μετεγχειρητικών συμφύσεων, χωρίς την παρουσία ανεπιθύμητων φαινομένων τοξικότητας. Έτσι, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης και ο ακριβής ρόλος των αντισταμινικών στην αποτροπή σχηματισμού συμφύσεων χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης, προτού τεθούν σε εφαρμογή στην κλινική πράξη, τα ευρήματα από την παρούσα μελέτη συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης σημαντικού οφέλους από τη χρήση τους για την πρόληψη των μετεγχειρητικών συμφύσεων.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Έως και σήμερα, καμία μέθοδος δεν έχει αποδειχθεί να έχει πλήρη επιτυχία στην εξάλειψη των ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων μετά από μία χειρουργική επέμβαση. Αυτή η μελέτη αξιολόγησε την μεμονωμένη και την συνεργική δράση ενός τοπικού ενδοπεριτοναϊκού φραγμού, του διαλύματος ικοδεξτρίνης 4%, και ενός ενδοφλέβια χορηγούμενου αντισταμινικού φαρμάκου, της διμεθινδένης, στην πρόληψη της ανάπτυξης συμφύσεων που ακολουθούν το χειρουργικό τραύμα.

Προκλήθηκαν μετεγχειρητικές συμφύσεις πειραματικά από τυποποιημένο μοντέλο τραύματος του περιτοναίου και του παχέως εντέρου σε 120 λευκούς κόνικλους Νέας Ζηλανδίας. Τα πειραματόζωα τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες και τους χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκά αλατούχο διάλυμα 0,9%, διάλυμα ικοδεξτρίνης 4% (60ml) ενδοπεριτοναϊκά, ενδοφλέβια διμεθινδένη (0.1 mg/kg) και συνδυασμός ικοδεξτρίνης 4% και διμεθινδένης (n=30 ανά ομάδα). Μετά την πάροδο 10 ημερών τα πειραματόζωα υποβλήθηκαν σε ευθανασία και αξιολογήθηκε ο βαθμός, η συχνότητα και η έκταση των μετεγχειρητικών συμφύσεων. Επίσης αξιολογήθηκε ο ρόλος των μεταλλοπρωτεϊνών-2 και -9 και των ουδετερόφιλων κυττάρων στον σχηματισμό ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων

Η θεραπεία τόσο με ικοδεξτρίνη 4% όσο και με διμεθινδένη μείωσαν σημαντικά τον βαθμό των συμφύσεων και αύξησαν την συχνότητα των ελεύθερων από συμφύσεις πειραματόζωων με ένα ισοδύναμο τρόπο. Το αποτέλεσμα της συνδυασμένης χορήγησης ικοδεξτρίνης 4% και διμεθινδένης όσον αφορά την σοβαρότητα, την συχνότητα και την έκταση των μετεγχειρητικών συμφύσεων ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερο από αυτό του κάθε φαρμάκου ξεχωριστά. Τα επίπεδα των μεταλλοπρωτεϊνών-2 και -9 αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των πειραματόζωων που έλαβαν συνδυασμένη αγωγή και χαρακτηρίζονταν από απουσία συμφύσεων.

Η συνδυασμένη χορήγηση διαλύματος ικοδεξτρίνης 4% και διμεθινδένης φαίνεται να μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των μετεγχειρητικών συμφύσεων.

## **SUMMARY**

To date, no single method has been successful in eliminating peritoneal adhesion formation after major abdominal surgery. This study evaluated the individual and possible synergistic effect of a local intraperitoneal barrier, 4 per cent icodextrin, and an intravenously administered antihistamine drug, dimetindene maleate, in the prevention of adhesion development following surgical trauma.

De novo experimental adhesions were induced by standardized trauma of the peritoneum and large bowel in 120 New Zealand White rabbits. The animals were randomized into four groups receiving intraperitoneal saline, intraperitoneal 4 per cent icodextrin (60 ml), intravenous dimetindene maleate (0.1 mg/kg) and 4 per cent icodextrin–dimetindene in combination (n = 30 per group). Ten days later, adhesion scores and incidence were assessed by two independent surgeons and surface area by computer-aided planimetry.

Treatment with either icodextrin or dimetindene maleate significantly reduced adhesion scores and increased the incidence of adhesion-free animals in an equipotent manner. The effect of combined treatment on severity, incidence and surface area of adhesions was more pronounced than that of each drug administered separately. Serum concentrations of matrix metalloproteinases-2 and -9 were significantly increased in groups of icodextrin 4%, dimetindene maleate and combined group of these two therapeutical agents compared to animals with severe adhesions in control group.

Combined administration of 4 per cent icodextrin and dimetindene maleate may be used safely and efficaciously to prevent surgically induced adhesions.



## **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Duron J.J., Olivier L., Khosrovani C., Gineste D., Jost J.L., Keilani K. Natural history of postoperative intraperitoneal adhesions. Surely, a question of the day. *J. Chir.* 1993;130:385-390.
2. Cheong YC., Laird SM., Lil TC., Shelton JB., Ledger WL., Cooke ID. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update* 2001;7(6):556–66.
3. Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg* 1982;69:241-243.
4. di Zerega GS. Adhesion prevention. In di Zerega GS, De Cerney A.H, Diamond M.P., Dunn R.C. (eds): *Pelvic Surgery* Springer 1997:71-79
5. Menzies D. Peritoneal adhesions: Incidence, cause and prevention. *Surg Ann Surg* 1992;24:27-45
6. Luijendijk RW., De Lange DC et al: Foreign material in postoperative adhesions. *Ann Surg* 1996;223:242-248
7. Oncel M., Remzi F.H., Connor J., Fazio V.W. Comparison of cecal abrasion and multiple-abrasion models in generating intra-abdominal adhesions for animal studies. *Tech Coloproctol.* 2005; 9:29–33
8. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, Burns JW et al Adhesions; pathogenesis and prevention - panel discussion and summary. *Eur J Surg* 1997;[Suppl]:56–62

9. Bryant T. Clinical lectures on intestinal obstructions.  
Med Times Gazette 1872;1:363–365
  
10. Battle WH. Intestinal obstruction coming on 4 years after the operation of ovariectomy.  
Lancet 1883;1:818–81
  
11. Baillie M. The Morbid Anatomy of the Human Body.  
Johnson and Nichol, London 1833 pp. 80–4
  
12. Cruveilhier J. Traite de l'Anatomie Pathologique Generale,  
Paris Ed. 1849 ; pp. 80–5. Paris.
  
13. Rokitansky CA. Manual of Pathological Anatomy  
Sydenham Society, London 1849; Vol. 2:80
  
14. Hertzler, A.E. The Peritoneum.  
St Louis: C.V. Mosby 1919; Vol. 1:14-22
  
15. Deaver J.B. Intra-Abdominal Adhesions  
Surgery Gynecology and Obstetrics. 1923; Vol 83:500-509
  
16. Mann C., Williamson C.S. Experimental production of peptic ulcer  
Ann. Surg. 1923;77: 409–422
  
17. Robbins, G.F., A. Brunschwig, and F.W. Foote. Deperitonealization: Clinical and experimental observations.  
Ann Surg 1949; 130:466-479
  
18. Williams, D.C. The peritoneum. A plea for a change in attitude towards this membrane.  
Br J Surg 1955; 42:401-405

19. Ellis H., W. Harrison, and T.B. Hugh. The healing of peritoneum under normal and pathological conditions.  
Br J Surg 1965; 52:471-476
20. Hubbard, T.B., M.Z. Khan, V.R. Carag, V.E. Albites, and G.M. Hricko. The pathology of peritoneal repair; its relation to the formation of adhesions.  
Ann Surg 1967; 165:908-916
21. Cameron, G.R., S.M. Hassan. Repair of Glisson's capsule after tangential wounds of the liver.  
J Pathol Bacteriol 1957; 73:1-10
22. Johnson, F.E., Whitting H.W. Repair of parietal peritoneum.  
Br J Surg 1962; 49:653-660
23. Bridges, J.C., Whitting H.W. Parietal peritoneal healing in the rat.  
J Pathol Bacteriol 1964;87:123-130
24. Raftery A, Slater N.D., Cope G.H. Clinical Anatomy of the Peritoneal Mesothelium: A Review  
Clinical Anatomy 1989;2:69-85
25. Hartwell, S.W. The Mechanics of Healing in Human Wounds.  
Springfield, IL Charles C.Thomas 1955:109
26. Boys F. The prophylaxis of peritoneal adhesions; a review of the literature.  
Surgery 1942; 11: 118-21
27. Myllärniemi H. Foreign material in adhesion formation after abdominal surgery. A clinical and experimental study.  
Acta Chir Scand Suppl 1967;377:13-48

28. Ellis H. The aetiology of post-operative abdominal adhesions. An experimental study.  
Br J Surg 1962;50:10-16
29. Ellis H. The cause and prevention of post-operative intraperitoneal adhesions.  
Surg Gynecol Obstet 1971;133:497-511
30. Ellis H. Postoperative intra-abdominal adhesions: a personal view.  
Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland Journal  
2007;9 (Suppl. 2): 3-8
31. Ellis H. The hazards of surgical glove dusting powders.  
Surg Gynecol Obstet 1990; 171: 521-7.
32. Ellis H. Pathological changes produced by surgical dusting powders.  
Ann R Coll Surg Engl 1994; 76: 5-8
33. Gardner LU. The similarity of the lesions produced by silica and by the tubercle bacillus.  
Am J Pathol 1937; 13:13-24
34. Fienberg R. Talcum powder granuloma.  
Arch Pathol 1937;24: 36-42.
35. Lee CM, Lehman EP. Experiments with non irritating glove powder.  
Surg Gynecol Obstet 1947; 84: 689-95
36. McAdams GB. Granulomata caused by absorbable glove powder.  
Surgery 1956; 39: 329-36

37. Myers R.N., Deaver J.M., Brown C.E. Granulomatous peritonitis due to starch glove powder.  
Ann Surg 1960; 95: 106–112
38. Menzies D., Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions –how big is the problem?  
Ann R Coll Surg Engl 1990; 72:60–3
39. Ellis H. Intraabdominal and Postoperative Peritoneal Adhesions.  
J Am Coll Surg 2005;642-644
40. Duron J.J. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology.  
The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland Journal 2007; 9 (Suppl. 2): 14–24
41. Michailova KN, Usunoff KG. Serosal membranes (pleura, pericardium, peritoneum) Normal structure, development and experimental pathology.  
Adv Anat Embryol Cell Biol 2006; 183: 1–144
42. diZerega GS. Peritoneal fluid.  
The Peritoneum . Eds diZerega GS, Rodgers KE, Springer-Verlag, New York 1992 : 26–56
43. Rippe B. , Stelin G., Haraldsso B. Computer simulations of peritoneal fluid transport in CAPD.  
Kidney International. 1991;40:315–325
44. Simmen H., Blaser J. Analysis of pH and pO<sub>2</sub> in abscesses, peritoneal fluid, and drainage fluid in the presence or absence of bacterial infection during and after abdominal surgery.  
Am J Surg 1993;156: 24-27

45. Mutsaers S., Wilkosz S. Structure and Function of Mesothelial Cells  
Peritoneal Carcinomatosis 2007; 1:1-19
46. Foley-Comer A.J., Herrick S.E., Al-Mishlab T., Prele C.M., Laurent G.J., Mutsaers S.E. Evidence for incorporation of free-floating mesothelial cells as a mechanism of serosal healing.  
J Cell Sci 2002; 115: 1383–9
47. Mutsaers S.E. Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair.  
Respirology 2002; 7: 171–91
48. Odor R. Observations on the rat mesothelium with the electron and phase microscopes.  
Am J Anat, 1954; 95:433-465
49. Andrews P.M., Porter K.P. The ultrastructural morphology and possible functional significance of mesothelial microvilli.  
Anat Rec 1973; I77:407-426
50. Whittaker D., Papadimitriou J.M., Walters N.I. The mesothelium; its fibrinolytic properties.  
J Pathol 1982;136:291-299
51. diZerega GS. Peritoneum.  
The Peritoneum Eds diZerega GS, Rodgers KE, Springer-Verlag,  
New York 1992:1-25
52. White R., Granger D.N. Overview of the functional anatomy and blood supply of peritoneum.  
Textbook of Peritoneal dialysis. Ed. Gokal R. Kluwer Academic Publishers, Great Britain 2000:107-133

53. Aysan E., Kurt G., Aren A. The effect of diaphragmatic peritoneal lymphatics on peritoneal adhesions: an experimental study.  
Lymphology 2004;37(3):134-40
54. Parungo C.P., Soybel D.I., Colson Y.L., Kim S.W., Ohnisi S., DeGrand A.M., Laurence R.G., Soltesz E.G., Chen F.Y., Cohn L.H., Bawendi M.G., Frangioni J.V. Lymphatic drainage of the peritoneal space: a pattern dependent on bowel lymphatics.  
Ann Surg Oncol 2007;14(2):286-98
55. Haney A.F., Doty E. The formation of coalescing peritoneal adhesions requires injury to both contacting peritoneal surfaces.  
Fertil Steril 1994;61:767-775
56. Lamont P.M., Menzies D, Ellis H. Intra-abdominal adhesion formation between two adjacent deperitonealized surfaces.  
Surg Res Commun 1992;13:127-130
57. Raftery A.T. Regeneration of parietal and visceral peritoneum. A light microscopical study.  
Br J Surg 1973; 60: 293–9
58. Raftery AT. Regeneration of parietal and visceral peritoneum: an electron microscopical study.  
J Anat 1973; 3: 375–92
59. Jacqueline NG, Diamond MP. Principles of Laparoscopic Microsurgery and Adhesion Prevention.  
In: Azziz R, Murphy A, editors. Practical manual of operative laparoscopy and hysteroscopy. Second Edition, New York Inc:  
Springer-Verlag 1997: 94–107
60. Mutsaers SE, Whitaker D, Papadimitriou JM. Mesothelium regeneration is not dependant on subserosal cells.  
J Pathol 2000;190:86–92

61. El-Mowafi DM, Diamond MP. Are pelvic adhesions preventable?  
Surg Technol Int 2003;11:222–35
62. Holmdahl L. The role of fibrinolysis in adhesion formation.  
Eur J Surg Suppl 1997; 577: 24–31
63. Kamel M.R. Prevention of postoperative peritoneal adhesions.  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010 Jun;150(2):111-8
64. van der Poll T., Levi M., Buller H.R., van Deventer S.J., de Boer J.P., Hack C.E., Cate J.W. Fibrinolytic response to tumor necrosis factor in healthy subjects.  
J Exp Med 1991; 174:729–32
65. van der Wal J. B. C., Jeekel J. Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma.  
The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland J  
2007; 9:9–13
66. Holmdahl L., Falkenberg M., Ivarsson M.L., Risberg B. Plasminogen activators and inhibitors in peritoneal tissue.  
APMIS 1997; 105: 25–30
67. Scott-Coombes D., Whawell S., Vipond M.N., Thompson J. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery.  
Br J Surg 1995; 82: 414–17
68. Raftery AT. Effect of peritoneal trauma on peritoneal fibrinolytic activity and intraperitoneal adhesion formation. An experimental study in the rat.  
Eur Surg Res 1981; 13:397–401
69. Porter J.M., McGregor F.H. , Mullen D.C., Silver D. Fibrinolytic activity of mesothelial surfaces.  
Surg Forum 1969; 20: 80–2



70. Raftery AT. Regeneration of peritoneum: a fibrinolytic study.  
J Anat 1979; 129: 659–64
71. Ivarsson M.L., Holmdahl L., Falk P. Characterization and fibrinolytic properties of mesothelial cells isolated from peritoneal lavage.  
Scan J Clin Lab Invest 1998; 58:195-203
72. Parsons S.L., Watson S.A., Brown P.D., Collins H.M., Steele R.J. Matrix metalloproteinases.  
Br J Surg 1997; 84:160-166
73. Lee M.H, Murphy G. Matrix metalloproteinases at a glance.  
J Cell Science 2004; 117:4015-4016
74. Rundhaug J.E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis.  
J Cell Mol 2005; 9:267-285
75. Vaalamo M., Leivo T., Saarialho-Kere U. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1,-2,-3,-4) in normal and aberrant wound healing.  
Hum Path 1999; 30:795-802
76. Martin J., Yung S., Robson R.L., Steadman R., Davies M. Production and regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors by human peritoneal mesothelial cells.  
Peri Dial Int 2000;20: 524-533
77. Chegini N., Kotseos K., Zhao Y., Ma C., McLean F., Diamond M.P., Holmdahl L., Burns J. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of MMP in serosal tissue of intraperitoneal organs and adhesions.  
Fertil Steril 2001; 76:1214-1221

78. Cheong Y.C., Shelton J.B., Laird S.M., Li T.C., Ledger W., Cooke D.I. Peritoneal fluid concentrations of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and transforming growth factor-beta in women with pelvic adhesions.

Fertil Steril 2003; 79:1168-1175

79. Carolien A.M., Koks M.D., Groothuis P.G., Slaats P., Dunselman G.A.J., De Goeij A.F.P.M.. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in antegradely menstruum and peritoneal fluid.

Fertil Steril 2000; 73:604-612

80. Lafleur M.A., Handsley M.M., Edwards D.R. Metalloproteinases and their inhibitors in angiogenesis.

Expert Rev Mol Med 2003;5(23):1-39

81. Keeling J., Herrera G.A. Human matrix metalloproteinases: characteristics and pathologic role in altering mesangial homeostasis.

Microsp Res Tech 2008;71(5):371-9

82. McCawley L.J., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases: They are not just for matrix anymore!

Curr Opin Cell Biol 2001; 13:534-540

83. Mirastscijski U., Johannesson K., Jeppsson B., Agren M.S. Effect of matrix metalloproteinase activity and TNF-alpha converting enzyme inhibitor on intra-abdominal adhesions.

Eur Surg Res 2005; 37:68-75

84. Diamond M.P., El-Hammady E., Wang R., Saed G. Regulation of matrix Metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 by Dichloroacetic acid in human fibroblasts from normal peritoneum and adhesions.

Fertil Steril 2003; 81: 185-190

85. Agren M.S., Jorgensen L.N., Andersen M., Viljanto J., Gottrup F. Matrix metalloproteinase 9 level predicts optimal collagen deposition during early wound repair in humans.  
Br J Surg 1998; 85:715-717
86. Sato Y., Rifkin D.B. Inhibition of endothelial cell movement by pericytes and smooth muscle cells: activation of a latent transforming growth factor-beta 1-like molecule by plasmin during co-culture.  
J Cell Biol 1989; 109:309–315
87. Assoian R.K., Fleurdelys B.E., Stevenson H.C., Miller P.J., Madtes D.K., Raines E.W., Ross R., Sporn M.B. Expression and secretion of type beta transforming growth factor by activated human macrophages.  
Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1987;84(17):6020–6024
88. Cromack D.T., Sporn M.D., Roberts A.M., Merino M.J., Dart L.L., Norton J.A. Transforming growth factor-beta levels in rat wound chambers.  
J Surg Res 1987;42:622-628
89. Border W., Noble N. Transforming Growth Factor  $\beta$  in Tissue Fibrosis.  
N Engl J Med 1994; 331:1286-129
90. Offner F., Feichtinger H., Stadlmann S., Obrist P., Marth C., Klingler P, Grage B., Schmahl M., Knabbe C. TGF-beta synthesis by human peritoneal mesothelial cells. Induction by interleukin-1.  
Am J Pathol 1996; 148:1679–1688
91. Igotz R.A., Massaue J. Transforming growth factor-a stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix.  
J Biol Chem 1986; 261:4337
92. Williams R.S., Rossi A.M., Chegini N., Schultz G. Effect of transforming growth factor beta on postoperative adhesion formation and intact peritoneum.  
J Surg Res 1992; 52(1):65–70

93. Chegini N. The role of growth factors in peritoneal healing: transforming growth factor beta (TGF-beta).  
Eur J Surg Suppl 1997 ;( 577):17-23.
94. Chegini N., Gold L.I., Williams R.S. Localization of transforming growth factor beta isoforms TGF-b1, TGF-b2, and TGF-b3 in surgically induced endometriosis in the rat.  
Obstetrics and Gynecology 1994; 83:449- 453
95. Krause T.J., Katz D., Wheeler C.J., Ebner S., McKinnon R.D. Increased levels of surgical adhesions in TGF beta1 heterozygous mice.  
J Invest Surg 1999; 12(1):31-38
96. Liberek T., Topley N., Luttmann W., Williams J.D. Adherence of neutrophils to human peritoneal mesothelial cells: role of intercellular adhesion molecule-1.  
J Am Soc Nephrol 1996;7(2):208-17
97. Damjanovich L., Albelda S.M., Melte S.A., Buck C.A. Distribution of integrin cell adhesion receptors in normal and malignant lung tissue.  
Am. J Respir Cell Mol Biol 1992; 6:197-206.
98. Werb Z., Tremble P.M., Behrendtsen O., Crowley E., Damsky C.H. Signal transduction by the fibronectin receptor induces stromolysin gene expression.  
J. Cell Biol 1989; 109:877-889
99. Miyake S., Yagita H., Maruyama T., Hashimoto H., Miyasaka N., Okumura K. Beta 1 integrin-mediated interaction with extracellular matrix proteins regulates cytokine gene expression in synovial fluid cells of rheumatoid arthritis patients.  
J Exp Med 1993;177(3):863-8
100. Brauner A., Hylander B., Wretling B. Interleukin-6 and interleukin-8 in dialysate and serum from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis.  
Am J Kidney Dis 1993;22(3):430-5

101. Brauner A, Hylander B, Wretling B. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist in dialysate and serum from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis.

Am J Kidney Dis 1996;27(3):402-8

102. Zemel D., Imholz A.L., de Waart D.R., Dinkla C., Struijk D.G., Krediet R.T. Appearance of tumor necrosis factor-alpha and soluble TNF-receptors I and II in peritoneal effluent CAPD

Kidney Int 1994; 46(5):1422-30

103. Lowry SF. Cytokine mediators of immunity and inflammation

Arch Surg 1993;128(11):1235-41

104. Halme J. Release of tumor necrosis factor-alpha by human peritoneal macrophages in vivo and in vitro.

Am J Obstet Gynecol 1989; 161:1718-25

105. Mori H, Sawairi M, Nakagawa M, Itoh N, Wada K, Tamaya T. Peritoneal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor in patients with benign gynecologic disease.

Am J Reprod Immunol 1991; 26(2):62-7

106. Hirano T. Interleukin 6 and its receptor: Ten years later.

Int Rev Immunol 1998;16(3-4):249-84

107. Bauer J., Ganter U., Geiger T., Jacobshagen U., Hirano T., Matsuda T., Kishimoto T., Andus T., Acs G., Gerok W. Regulation of interleukin-6 expression in cultured human blood monocytes and monocyte-derived macrophages.

Blood 1988;72(4):1134-40

108. Whawell S.A., Scott-Combes D.M., Vipond M.N., Tebbutt S.J., Thompson J.N. Tumour necrosis factor-mediated release of plasminogen activator inhibitor 1 by human peritoneal mesothelial cells.

Br J Surg 1994;81(2):214-6

109. Sitter T., Toet K., Fricke H., Schiffel H., Held E., Kooistra T. Modulation of procoagulant and fibrinolytic system components of mesothelial cells by inflammatory mediators.

Am J Physiol 1996 Nov;271:1256-63

110. Sitter T. Intraperitoneal coagulation and fibrinolysis during inflammation: in vivo and in vitro observations.

Fibrinolysis 1996; 10: 99–104

111. Tietze L., Elbrecht A., Schauerte C., Klosterhalfen B., AmoTakyi B., Gehlen J., Winkeltau G., Mittermayer C. Modulation of pro- and antifibrinolytic properties of human peritoneal mesothelial cells by transforming growth factor beta1 (TGF-beta1), tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) and interleukin 1beta (IL-1beta).

Thromb Haemost 1998; 79: 362–70

112. Saba A.A., Kaidi A.A., Godziachvili V., Dombi G.W., Dawe E.J., Libcke J.H., Silva Y.J. Effects of interleukin-6 and its neutralizing antibodies on peritoneal adhesion formation and wound healing.

Am Surg 1996 Jul;62(7):569-72

113. Guerra-Infante F.M., Flores-Medina S., López-Hurtado M., Zamora-Ruiz A., Sosa González I.E., Narcio Reyes M.L., Villagrana-Zessati R. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid from asymptomatic infertile women.

Arch Med Res 1999; 30(2):138-43

114. Chegini N., Rong H., Bennett B., Stone I.K. Peritoneal fluid cytokine and eicosanoid levels and their relation to the incidence of peritoneal adhesion.

J Soc Gynecol Investig 1999;6(3):153-7

115. Saed GM, Diamond MP. Modulation of the expression of tissue plasminogen activator and its inhibitor by hypoxia in human peritoneal and adhesion fibroblast.

Fertil Steril 2003;79(1):164-8

116. Saed GM, Diamond MP. Hypoxia induced irreversible upregulation of type I collagen and transforming growth factor beta-1 in human peritoneal fibroblasts.  
Fertil Steril 2002;78:144-147
117. Sandell L.J. Genes and gene regulation of extracellular matrix proteins: An introduction  
Connect Tissue Res 1996;35:1-6
- 118 Chegini N., Kotseos K., Bennett B. et al. Matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor of MMP in peritoneal fluid and sera and correlation with peritoneal adhesions.  
Fertil Steril 2001;76:1207-1211
119. Saed G.M., Zhang W., Diamond MP. Molecular characterization of fibroblasts isolated from human peritoneum.  
Fertil Steril 2001;75:763-768
120. Saed G.M., Zhang W., Diamond MP. Effect of hypoxia on stimulatory effect of TGF-beta 1 on MMP-2 and MMP-9 activities in mouse fibroblasts.  
J Soc Gynecol Invesrig 2000;7:348-354
121. Ricketts S.A., Sibbons P.D., Green C. Quantitative analysis of the development of experimentally induced post surgical adhesions: a microstereological study.  
Int J Exp Path 1999;80:325-334
122. Thrompke R., Siegner R. Preventive measures in postoperative abdominal adhesions, experimental research on animals.  
Arch Fur Klinische Chirurgie 1955;281: 3230-3232
123. Belzer F.O. The role of venous obstruction in the formation of intra-abdominal adhesions: an experimental study.  
Br J Surg 1967; 54: 189-190

124. Milligan D.W., Raftery A. T. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study.  
Br J Surg 1974; 61: 274-280
125. Binnebösel M., Klinge U., Rosch R., Junge K., Jansen L., Schumpelick V. Morphology, quality, and composition in mature human peritoneal adhesions.  
Langenbecks Arch Surg (2008) 393:59–66
126. Liakakos T., Thomakos N., Fine P.M, Dervenis C., Young R.L. Peritoneal adhesions: Etiology, pathophysiology and clinical significance. Recent advances in prevention and management.  
Dig Surg 2001; 18(4):260-273
127. Di Zerega GS. Contemporary adhesion prevention.  
Fertil Steril 1994; 61:219-235
128. Ellis H. The magnitude of adhesion related problems.  
Ann Chir Gynaecol 1998; 87:9-11
129. Jeekel H. Cost implications of adhesions as highlighted in a European study.  
Eur J Surg Acta Chir Suppl 1997; 579:43– 45
130. Parker M.C., Ellis H., Moran B.J., et al. Postoperative adhesions: ten-year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery.  
Dis Colon Rectum 2001; 44:822– 829
131. Ellis H., Moran B.J., Thompson J.N., et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study.  
Lancet 1999; 353:1476 –1480
132. Oncel M., Remzi F.H., Connor J., Fazio V.W. Comparison of cecal abrasion and multiple-abrasion models in generating intra-abdominal adhesions for animal studies.  
Tech Coloproctol 2005; 9:29–33



133. Dobell A.R.C, Jain A.K. Catastrophic hemorrhage during retro-sternotomy.  
Ann Thor Surg 1984; 37:273-278
134. Lahtinen J., Satta J., Lahde S. et al. Computed tomographic evaluation of retrosternal adhesions after pericardial substitution  
Ann Thor Surg 1998; 66:1264-1268
135. Mormino M.A., Groos R.M., McCarthy J.A. Captured shoulder: A complication of rotator cuff surgery.  
Arthroscopy 1996; 12:457-461
136. Drape J.L., Silbermann-Hoffman O., Houvet P., et al. Complications of flexor tendon repair in the hand: Mr imaging assessment.  
Radiol 1996; 198:219-224
137. Aliredjo R.P., de Vries J., Menovsky T., Grotenhuis J.A., Merx J., The use of Gore-Tex membrane for adhesion prevention in tethered spinal cord surgery: technical case reports.  
Neurosurgery 1999;44(3):674-7
138. Pierro L., Brancato R., Calori G. Clinical and ultrasound study of peripheral vitreoretinal adhesions.  
Retina 1997; 17(2):131-4
139. Rock J.A. Infertility: Surgical aspects; in Yen SCC, Jaffe RB (eds): Reproductive endocrinology, physiology, pathophysiology and clinical management. Philadelphia, Saunders, 1991:710-714
140. Duffy DM, diZerega GS. Is peritoneal closure necessary?  
Obstet Gynecol Surv 1994;49(12):817-22
141. Gomel V., Urman B., Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention.  
J Reprod Med 1996;41(1):35-41

142. Stricker B., Blanco J., Fox H.E. The gynecologic contribution to intestinal obstruction in females.  
J Am Coll Surg 1994;178(6):617-20
143. Oleary D.P., Coakley J.B. The influence of suturing and sepsis on the development of postoperative peritoneal adhesions.  
Ann Royal Coll Surg Engl 1992;74(2):134-137
144. Griffin A., Malinak L.R. Gynecologic surgery and adhesion prevention. Peritoneal closure.  
Prog Clin Biol Res 1993;381:97-100.
145. Nygaard I.E., Squatrito R.C. Abdominal incisions from creation to closure.  
Obstet Gynecol Surv 1996 Jul;51(7):429-36
146. Malinak L.R., Young A.E. Peritoneal closure: when and why.  
Contemp Obstet Gynecol 1997; 42:102-112
147. De Cserney A.H., diZerega G.S. Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhesion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers.  
Surg Clin North Am 1997; 77:671-688
148. Diamond M.P., De Cserney A.H. Pathogenesis of adhesion formation/reformation: Application to pelvic surgery  
Microsurgery 1987; 8:103-117
149. Ellis H. Medicolegal consequences of postoperative intra-abdominal adhesions.  
J Roy Soc Med 2001;94:331-2
150. Lang R.A., Buhmann S., Hopman A., Steitz H.O., Lienemann A., Reiser M.F., Jauch K.W., Hüttl T.P. Cine-MRI detection of intraabdominal adhesions: correlation with intraoperative findings in 89 consecutive cases.  
Surg Endosc 2008; 22:2455-2461

151. Uberoi R., D'Costa H., Brown C., Dubbins P. Visceral slide for intraperitoneal adhesions? A prospective study in 48 patients with surgical correlation.  
J Clin Ultrasound 1998;23:363–366
152. Arnaud J.P., Hennekinne-Mucci S., Pessaux P., Tuech J.J., Aube C. Ultrasound detection of visceral adhesion after intraperitoneal ventral hernia treatment: a comparative study of protected versus unprotected meshes.  
Hernia 2003;7:85–88
153. Aubé C., Pessaux P., Tuech J.J., du Plessis R., Becker P., Caron C., Arnaud J.P. Detection of peritoneal adhesions using ultrasound examination for the evaluation of an innovative intraperitoneal mesh.  
Surg Endosc 2004; 18:131–135
154. Sigel B., Golub R.M., Loiacono L.A., Parsons R.E., Kodama I., Machi J., Justin J., Sachdeva A.K., Zaren H.A. Technique of ultrasonic detection and mapping of abdominal wall adhesions.  
Surg Endosc 1991; 5:161–165
155. Kodama I., Loiacono L.A., Sigel B., Machi J., Golub R.M., Parsons R.E., Justin J., Zaren H.A., Sachdeva A.K. Ultrasonic detection of viscera slide as an indicator of abdominal wall adhesions.  
J Clin Ultrasound 1992;20:375–380
156. Zinther N.B., Wara .P., Friis-Andersen H. Functional cine MRI and transabdominal ultrasonography for the assessment of adhesions to implanted synthetic mesh 5–7 years after laparoscopic ventral hernia repair.  
Hernia 2010;14:499-504
157. Zinther N.B., Zeuten A., Marinovskij E., Haislund M., Friis-Andersen H. Detection of abdominal wall adhesions using visceral slide.  
Surg Endosc 2010;24(12):3161-6.

158. Zinther N.B., Feder J., Friis-Andersen H. Noninvasive detection and mapping of intraabdominal adhesions: a review of the current literature.  
Surg Endosc 2010;24(11):2681-7
159. Buhmann-Kirchhoff S., Lang R, Kirchhoff C., Steitz H., Jauch K.W., Reiser M., Lienemann A. Functional cine mr imaging for the detection and mapping of intraabdominal adhesions: method and surgical correlation.  
Eur Radiol 2008; 18(6):1215-23
160. Lang R.A, Buhmann S, Hopman A, Steitz HO, Lienemann A, Reiser MF, Jauch KW, Hüttl TP. Cine-MRI detection of intraabdominal adhesions: correlation with intraoperative findings in 89 consecutive cases  
Surg Endosc 2008; 22(11):2455-61
161. Kolecki R.V., Golub R.M., Sigel B., Machi J., Kitamura H., Hosokawa T., Justin J., Schwartz J., Zaren H.A. Accuracy of visceral slide detection of abdominal wall adhesions by ultrasound.  
Surg Endosc 1994 Aug;8(8):871-4
162. Kothari S.N., Fundell L.J., Lambert P.J., Mathiason M.A. Use of transabdominal ultrasound to identify intrabdominal adhesions prior to laparoscopy: A prospective blinded study.  
Am J Surg 2006 Dec;192(6):843-7
163. Lienemann A., Sprenger D, Steitz HO, Korell M, Reiser M. Detection and mapping of intrabdominal adhesions by using functional cine MR imaging: preliminary results.  
Radiology 2000 Nov;217(2):421-5
164. Katayama M., Masui T., Kobayashi S., Ito T., Sakahara H., Nozaki A., Kabasawa H. Evaluation of pelvic adhesions using multiphase and multislice MR imaging with kinematic display.  
Am J Roentgenol 2001 Jul; 177(1):107-10

165. Hulka J.F. Adnexal adhesions: a prognostic staging and classification system based on a five-year survey of fertility surgery results at Chapel Hill, North Carolina.

Am J Obstet Gynecol 1982; 144:141–8

166. Mage G., Pouly J.L., Bouquet de Joliniere J., Chabrand S., Riouallon A., Bruhat M.A. A preoperative classification to predict the intrauterine and ectopic pregnancy rates after distal tubal microsurgery.

Fertil Steril 1986; 46(5):807–10

167. American Fertility Society. The American Fertility Society classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions.

Fertil Steril 1988; 49:944–55.

168. Lunderoff P., Hahlin M., Kallfelt B., Thorburn J, Lindblom B. Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy: a randomized trial versus laparotomy.

Fertil Steril 1991; 55:911–5.

169. Adhesion Scoring Group. Improvement of inter-observer reproducibility of adhesion scoring system.

Fertil Steril 1994;62:984–8.

170. Zühlke H.V., Lorenz E.M., Straub E.M., Savvas V. Pathophysiology and classification of adhesions.

Langebecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir 1990:1009-16.

171. Ellis H. The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction.

Eur J Surg Acta Chir Suppl 1997; 577:5–9.

172. Diamond M.P., Freeman M.L. Clinical implications of postsurgical adhesions.

Hum Reprod 2001;7:567-576

173. Maetani S., Tobe T., Kashiwara S. Neglected role of torsion and constriction in pathogenesis of simple adhesive bowel obstruction.  
Br J Surg 1984;71(2):127-30
174. Levrant S.G., Bieber E.J., Barnes R.B. Anterior abdominal wall adhesions after laparotomy or laparoscopy.  
J Am Assoc Gynecol Laparosc 1997;4(3):353-6
175. Mucha P. Small intestinal obstruction.  
Surg Clin North Am 1987; 67(3):597-620
176. Fevang B.T., Fevang J., Lie S.A., Søreide O., Svanes K., Viste A. Long-term prognosis after operation for adhesive small bowel obstruction.  
Ann Surg 2004; 240(2):193-201
177. Davey A.K., Maher P.J. Surgical adhesions: a timely upgrade, a great challenge for the future.  
J Minim Invasive Gynecol 2007; 14(1):15-22
178. Barkan H., Webster S., Ozeran S. Factors predicting the recurrence of adhesive small-bowel obstruction.  
Am J Surg 1995; 170(4):361-5
179. Landercasper J., Cogbill T.H., Merry W.H., Stolee R.T., Strutt P.J. Long-term outcome after hospitalization for small bowel obstruction.  
Arch Surg. 1993 Jul;128(7):765-70
180. Vrijland W.W., Jeekel J., van Geldorp J.H., Swank D.J., Bonjer H.J. Abdominal adhesions. Intestinal obstruction, pain, and infertility.  
Surg Endosc 2003;17: 1017-1022
181. Kieffer R.W., Neshat A.A., Perez L.M., Boudet R.A., Seel D.J. Indications for internal stenting in intestinal obstruction.  
Mil Med 1993;158: 478-479

182. Scott-Coombes DM, Vipond MN, Thompson JM. General surgeon's attitudes to the treatment and prevention of abdominal adhesions.  
Ann R Coll Surg Engl 1993;75: 123–128
183. Fischer C.P., Doherty D. Laparoscopic approach to small bowel obstruction.  
Semin Laparosc Surg 2002;1 40–45
184. Suter M., Zermatten P., Halkic N., Martinet O., Bettschart V. Laparoscopic management of mechanical small bowel obstruction: are there predictors of success or failure?  
Surg Endosc 2000; 14:478–483
185. van Goor H. Consequences and complications of peritoneal adhesions.  
The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland J 2007; 9:25-34
186. Coleman M.G., McLain A.D., Moran B.J. et al. Impact of previous surgery on time taken for incision and division of adhesions during laparotomy.  
Dis Colon Rectum 2000; 43:1297–9
187. Beck D.E., Ferguson M.A., Opelka F.G. et al. Effect of previous surgery on abdominal opening time.  
Dis Colon Rectum 2000; 43: 1749–53
188. van der Krabben A.A., Dijkstra F.R., Nieuwenhuijzen M. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiolysis.  
Br J Surg 2000; 87: 467–71
189. Fazio V.W., Cohen Z., Fleshman J.W. et al. Reduction in adhesive small-bowel obstruction by Seprafilm adhesion barrier after intestinal resection.  
Dis Colon Rectum 2006; 49: 1–11
190. Binenbaum S.J, Goldfarb M.A. Inadvertent enterotomy in minimally invasive abdominal surgery.  
JSLS 2006; 10: 336–40

191. Szomstein S., Lo Menzo E., Simpfendorfer C., Zundel N., Rosemthal R.J. Laparoscopic lysis of adhesions. *World J Surg* 2006; 30: 535–40
192. Karayiannakis A.J., Polychronidis A., Perente S., Botaitis S., Simopoulos C. Laparoscopic cholecystectomy in patients with previous upper or lower abdominal surgery. *Surg Endosc* 2004; 18: 97–101
193. Puttemans P., Brosens I.A., Delattin P.H. et al. Salpingoscopy versus hysterosalpingography in hydrosalpinges. *Hum Reprod* 1987; 2:535-540
194. Marana R., Rizzi M., Muzii L. et al. Correlation between the American Fertility Society classifications of adnexal adhesions and distal tubal occlusion, salpingoscopy and reproductive outcome in tubal surgery. *Fertil Steril* 1995; 64:924-929
195. Goldenberg M., Sivan E., Sharabi Z., et al. Reproductive outcome following hysteroscopic management of intrauterine septum and adhesions. *Hum Reprod* 1995; 10:2663-2665
196. March C.M., Israel R., March A.D. Hysteroscopic management of intrauterine adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130:653-656
197. Howard F.M. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 2003;101:594–611
198. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No. 51. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 2004; 103:589–605



199. Hammoud A., Gago L.A., Diamond M.P. Adhesions in patients with chronic pelvic pain: a role for adhesiolysis?  
Fertil Steril 2004; 82:1483–1491
200. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The initial management of chronic pelvic pain.  
Guideline No 41 2005 London: RCOG Press
201. Rapkin A.J., Howe N.C. Pelvic pain and dysmenorrhea.  
In: Berek SJ. Novak's Gynecology. 14th edition. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2007:504-541
202. Kresch A.J., Seifer D.B., Sachs L.B., Barrese I. Laparoscopy in 100 women with chronic pelvic pain.  
Obstet Gynecol 1984; 64:672–674
203. Punch M.R., Roth R.S. Adhesions and chronic pain: An overview of pain and a discussion of adhesions and pelvic pain.  
Prog Clin Biol Res 1993; 381:101–120.
204. Kligman I., Drachenberg C., Papadimitriou J., Katz E. Immunohistochemical demonstration of nerve fibers in pelvic adhesions.  
Obstet Gynecol 1993; 82:566–568.
205. Demco L. Pain mapping of adhesions.  
J Am Assoc Gynecol Laparosc 2004; 11:181-183
206. Duffy D.M., di Zerega G.S. Adhesion controversies: Pelvic pain as a cause of adhesions, crystalloids in preventing them.  
J Reprod Med 1996; 41:19–26
207. Shulman L.P. Chronic pelvic pain and the role of pain of bladder origin: changing the paradigm to improve clinical outcomes.  
Int J Fertil Womens Med 2005; 50:73-80

208. Demco L. Pain referral patterns in the pelvis.  
J Am Assoc Gynecol Laparosc 2000;7:181-183
209. Swank D.J., Van Erp W.F., Repelaer Van Driel O.J., Hop W.C., Bonjer H.J., Jeekel H. A prospective analysis of predictive factors on the results of laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain.  
Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2003; 13:88-94.
210. Sutton C. Adhesions and their prevention.  
Obstet Gynaecol 2005; 7:168–176
211. Keltz D.M., Gera P.S., Olive L.D. Prospective randomized trial of right-sided paracolic adhesiolysis for chronic pelvic pain.  
JSLS 2006; 10:443-446.
212. Swank D.J., Swank-Bordewijk S.C., Hop W.C., van Erp W.F., Janssen I.M., Bonjer H.J., et al. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomized controlled multi-center trial. .  
Lancet 2003; 361:1247–1251
213. Peters A.A.W., Trimbos-Kemper G.C.M., Admiral C., Trimbos J.B. A randomized clinical trial on the benefit of adhesiolysis in patients with intraperitoneal adhesions and chronic pelvic pain.  
Br J Obstet Gynecol 1992; 99:59–62.
214. Swank D.J., van Erp W.F.M., Repelaer O.J., Hop C.J., Bonjer H.J., Jeekel J. Complications and feasibility of laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain.  
Surg Endosc 2002; 16:1468-1473
215. Daniell J.F. Laparoscopic enterolysis for chronic abdominal pain.  
J Gynecol Surg 1989;5:61– 66

216. Wilson M.S., Menzies D., Knight A., Crowe A.M. Demonstrating the clinical and cost effectiveness of adhesion reduction strategies.  
Colorectal Dis 2002; 4: 355–60
217. Parker M., Wilson M., Menzies D. et al. Colorectal surgery: the risk and burden of adhesion-related complications.  
Colorectal Dis 2004; 6: 506–11.
218. Kavic M. Adhesions and adhesiolysis. The role of laparoscopy.  
J Soc Laparoendoscop Surg 2002; 6: 99–109
219. Parker M.C, Wilson M.S, Menzies D., Sunderland G, Clark D.N., Knight A.D., Crowe A.M. On behalf of the Surgical and Clinical Adhesions Research (SCAR) Group  
The SCAR-3 study: 5-year adhesion-related readmission risk following lower abdominal surgical procedures.  
Colorectal Disease, 2005; 7, 551–558
220. Kossi J.A., Salminen P.T., Laato M.K. Surgical workload and cost of postoperative adhesion-related intestinal obstruction: importance of previous surgery.  
World J Surg. 2004; 28:666–670
221. Gutt C., Oniu T., Schemmer P., Mehrabi A., Buchler M.. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery.  
Surg Endosc 2004; 18(6):898–906.
222. Schaffer M., Krahenbuhl L., Buchler M.W. Comparison of adhesion formation in open and laparoscopic surgery  
Dig Surg 1998; 15:148–52
223. Nappi C., Sardo A., Greco E., Guida M., Bettocchi S., Bifulco G. Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy.  
HumReprod Update 2007; 13(4):379–94

224. Diamond M.P., Daniell J.F., Johns D., et al. Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: evaluation at early second look procedures. *Fertil Steril* 1991; 55:700.
225. Binda M.M., Molinas C.R., Mailova K., Koninckx P.R. Effect of temperature upon adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Hum Reprod* 2004; 19(11):2626–32
226. El-kelani O.A., Binda M.M., Molinas C.R., Koninckx P.R. Effect of adding more than 3% oxygen to carbon dioxide pneumoperitoneum on adhesion formation in a laparoscopic mouse model.
227. Marucci D.D., Shakeshaft A.J., Cartmill J.A., et al. Grasper trauma during laparoscopic cholecystectomy. *Aust N Z J Surg* 2000; 70:578 –581
228. Cartmill J.A., Shakeshaft A.J., Walsh W.R., et al. High pressures are generated at the tip of laparoscopic graspers. *Aust N Z J Surg* 1999; 69:127–130
229. Texler M.L., King G., Hewett P.J. From inside out: microperforation of the gallbladder during laparoscopic surgery may liberate mucosal cells. *Surg Endosc* 1998;12:1297–1299
230. Ott D.E. Haptics (hypoxic anoxic peritoneal tissue iatrogenic crushing systems): they are odd (objects of damage and destruction). *J Minim Invasive Gyneco.* 2005;12:S62
231. Polymeneas G., Theodosopoulos T., Stamatiadis A., et al. A comparative study of postoperative adhesion formation after laparoscopic vs open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2001; 15:41– 43

232. Garrard C.L., Clements R.H., Nanney L., et al. Adhesion formation is reduced after laparoscopic surgery.  
Surg Endosc 1999; 13:10 –13
233. Filmar S., Gomel V., McComb PF. Operative laparoscopy versus open abdominal surgery: A comparative study on postoperative adhesion formation in the rat model.  
Fertil Steril 1987; 48:486–489
234. Luciano A.A., Maier D.B., Koch E.I., et al. A comparative study of postoperative adhesions following laser surgery by laparoscopy versus laparotomy in the rabbit model.  
Obstet Gynecol 1989; 74:220 –224
235. Tittel A., Treutner K.H., Titkova S., et al. Comparison of adhesion reformation after laparoscopic and conventional adhesiolysis in an animal model.  
Langenbecks Arch Surg 2001; 386:141–145
236. Saba A.A., Godziachvili V., Mavani A.K., Silva Y.J. Serum levels of interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha correlate with peritoneal adhesion grades in humans after major abdominal surgery.  
Am Surg 1998; 64:734 –736
237. Glew P.A., Campher M.J.J., Pearson K., Schofield J.C., Davey A.K. The effect of warm humidified CO<sub>2</sub> on the dissipation of residual gas following laparoscopy in piglets.  
J Am Assoc Gynecol Laparosc 2004; 11:204 –210
238. Ott D.E. Jr. Initial inflammatory response is reduced with humidified warmed carbon dioxide gas during laparoscopy.  
Fertil Steril 2005; 84: S33

239. van den Tol M.P., Haverlag R., van Rossen M.E.E., Bonthius F., Marquet R.L., Jeekel J. Glove powder promotes adhesion formation and facilitates tumor cell adhesion and growth.

Br J Surg 2001;88:1258-1263

240. Swolin K. Fifty fertility operations: literature and methods.

Acta Obstet Gynecol Scand 1967;46:234

241. Gutmann J.N., Diamond M.P. Principles of laparoscopic microsurgery and adhesion prevention.

In: Azziz R, Murphy AA, editors. Practical manual of operative laparoscopy and hysteroscopy. New York: Springer; 1992. p. 55–64

242. Ouahba J., Madelenat P., Poncelet C. Transient abdominal ovariopexy for adhesion prevention in patients who underwent surgery for severe pelvic endometriosis.

Fertil Steril 2004; 82(5):1407–11

243. Pittaway D.E., Maxon W.S., Daniell J.F. A comparison of the CO2 laser and electrocautery on postoperative intraperitoneal adhesion formation in rabbits.

Fertil Steril 1983; 40:366

244. Risberg B. Adhesions: preventive strategies.

Eur J Surg Acta Chir Suppl. 1997; 577:32–39

245. Guttmann J.N., Penzias A.S., Diamond M.P. Adhesions in reproductive surgery.

In Wallach EE., Zaccur H.A.(eds): Reproductive Medicine and Surgery

St Louis, Mosby, 1995:681-693

246. Wiseman D. Polymers for the prevention of surgical adhesions.

In Domb A.J. (eds): Polymeric site specific pharmacotherapy.

New York, Wiley, 1994:370-421

247. Tulandi T. Adhesion prevention in laparoscopic surgery.  
Int J Fertil Menopausal Stud 1996; 41:452-457
248. Tayyar M., Turan R., Ayata D. The use of amniotic membrane plus heparin to prevent postoperative adhesions in rabbit.  
J Exp Clin Med 1993; 18(1-2):57-60
249. Sahin Y., Saglam A. Synergistic effects of carboxymethylcellulose and low molecular weight heparin in reducing adhesion formation in the rat uterine horn model.  
Acta Obstet Gynecol Scand 1994;73(1):70-73
250. Dorr P., Vemer H., Brommer E., et al. Prevention of postoperative adhesions by tissue-type plasminogen activator (t-PA) in the rabbit.  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990; 37:287–91.
251. Montz F.J., Fowler J.M., Wolff A.J., Lacey S.M., Mohler M. The ability of recombinant plasminogen activator to inhibit post-radial pelvic surgery adhesion in the dog model.  
Am J Obstet Gynecol 1991;43:141–5.
252. Le Grand E.K., Rodgers K.E., Girgis W., Campeau J.D., di Zerega GS. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-thromboxane agents in a rabbit adhesion-prevention model.  
J Invest Surg 1995; 8(3):187–94
253. Rodgers K.E., Girgis W., Campeau J.D., di Zerega G.S. Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of a recombinant Hirudin analog.  
J Invest Surg 1996; 9(5):385–91
254. Jackson J.K., Skinner K.C., Burgess L., Sun T., Hunter W.L., Burt H.M. Paclitaxel loaded cross-linked hyaluronic acid films for the prevention of postsurgical adhesions.  
Pharm Res 2002; 19:411–7

255. Cashman J., Burt H.M., Springate C., Gleave J., Jackson J.K. Camptothecin-loaded films for the prevention of postsurgical adhesions.  
Inflamm Res 2004; 53:355–62
256. Nehez L., Vodros D., Axelsson J., Tingstedt B., Lindman B., Andersson R. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: effects of lysozyme, polylysine and polyglutamate versus hyaluronic acid.  
Scand J Gastroenterol 2005; 40(9):1118–23
257. Fayez J.A., Schneider P.J. Prevention of pelvic adhesion formation by different modalities of treatment.  
Am J Obstet Gynecol 1987; 57:1184-1188
258. di Zerega G.S., Campeau J.D. Use of instillates to prevent intraperitoneal adhesions. Crystalloid and dextran.  
Infertil Reprod Med Clin North Am 1994;5:463-478
259. Sahakian V., Rogers RG., Halme J., Hulka J. Effects of carbon dioxide-saturated normal saline and Ringer's lactate on postsurgical adhesion formation in the rabbit.  
Obstet Gynecol 1993;82(5):851-3
260. Pagidas K., Tulandi T. Effects of Ringers lactate, Interceed and Gore-Tex surgical membrane on postsurgical adhesion formation.  
Fertil Steril 1992;57:199-201
261. Tulandi T. Intraperitoneal instillates.  
Infertil Reprod Med Clin North Am 1994;5:479-483
262. di Zerega G.S., Verco S.J.S., Young P., et al. A randomized, controlled pilot study of the safety and efficacy of 4% icodextrin solution in the reduction of adhesions following laparoscopic gynaecological surgery.  
Hum Reprod. 2002;17:1031–1038



263. Urman B., Gomel V., Jetha N. Effect of hyaluronic acid on postoperative intraperitoneal adhesion formation in the rat model.  
Fertil Steril 1991; 56:563-567
264. Burns J.W., Skinner K., Colt J., Sheidin A., Bronson R., Yaacobi Y., Goldberg E.P. Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic acid solutions.  
J Surg Res 1995; 59(6):644-652
265. Diamond M.P. Reduction of De Novo Postsurgical Adhesions by Intraoperative Precoating with Sepracoat (HAL-C) Solution: A Prospective, Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Multicenter Study.  
Fertil Steril 1998; 69(6):1067-1074
266. Belluco C., Meggiolaro F., Pressato D., et al. Prevention of postsurgical adhesions with an autocrosslinked hyaluronan derivative gel.  
J Surg Res. 2001; 100:217–221
267. Attar R., Yildirim G., Kumbak B., Ficicioglu C., Demirbag S., Yesildaglar N. Efficacy of melatonin and hyaluronate/carboxymethylcellulose membrane in preventing adhesion reformation following adhesiolysis in a rat uterine model.  
J Obstet Gynecol Res 2010;16:1447-56
268. The Surgical Membrane Study Group: Prophylaxis of pelvic sidewall adhesions with Gore-Tex surgical membrane. A multicenter clinical investigation.  
Fertil Steril 1992; 57:921-923
269. Haney A.F. Removal of surgical barriers of expanded polytetrafluoroethylene at second look laparoscopy was not associated with adhesion formation.  
Fertil Steril 1997;68:721-723
270. Diamond M.P., Linsky C.B., Cunningham T. Synergistic effects of Interceed and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model.  
Fertil Steril 1991;55:389-394

271. Ward B.C., Panitch A. Abdominal Adhesions: Current and Novel Therapies.  
J Surg Res 2011;165: 91–111
272. Larsson B. Efficacy of Interceed in adhesion prevention in gynecologic surgery.  
A review of 13 studies.  
J Reprod Med 1996;41:27-34
273. Wiseman D.M., Trout J.R., Franklin R.R., et al. Metaanalysis of the safety and efficacy of an adhesion barrier (Interceed TC7) in laparotomy.  
J Reprod Med 1999; 44:325
274. Li T.C., Cooke I.D. The value of an absorbable adhesion barrier, Interceed, in the prevention of adhesion reformation following microsurgical adhesiolysis.  
Br J Obstet Gynaecol 1994; 101(4):335-9
275. Reid R.L., Hahn P.M. , Spence JE, Tulandi T, Yuzpe AA, Wiseman DM. A randomized clinical trial of oxidized regenerated cellulose adhesion barrier (Interceed, TC7) alone or in combination with heparin.  
Fertil Steril. 1997 Jan; 67(1):23-9.
276. Buckenmaier C.C., Pusateri A.E., Harris R.A., et al. Comparison of antiadhesive treatments using an objective rat model.  
Am Surg 1999; 65:274
277. Burns J.W., Colt M.J., Burgees L.S., et al. Preclinical evaluation of Seprafilm bioresorbable membrane.  
Eur J Surg Suppl 1997; 40.
278. Baptista M.L., Bonsack M.E., Delaney J.P. Seprafilm reduces adhesions to polypropylene mesh.  
Surgery 2000; 128:86.

279. Szabo A., Haj M., Waxsman I., et al. Evaluation of seprafilm and amniotic membrane as adhesion prophylaxis in mesh repair of abdominal wall hernia in rats.  
Eur Surg Res 2000; 32:125
280. Tsapanos V.S., Stathopoulou L.P., Papathanassopoulou V.S., et al. The role of Seprafilm bioresorbable membrane in the prevention and therapy of endometrial synechiae.  
J Biomed Mater Res 2002;63:10
281. Kusunoki M., Ikeuchi H., Yanagi H., et al. Bioresorbable hyaluronate-carboxymethylcellulose membrane (Seprafilm) in surgery for rectal carcinoma: A prospective randomized clinical trial.  
Surg Today 2005; 35:940
282. Salum M., Wexner S.D., Nogueras J.J., et al. Does sodium hyaluronate-and carboxymethylcellulose-based bioresorbable membrane (Seprafilm) decrease operative time for loop ileostomy closure?  
Tech Coloproctol 2006; 10:187- 190.
283. Tsuji S., Takahashi K., Yomo H., et al. Effectiveness of antiadhesion barriers in preventing adhesion after myomectomy in patients with uterine leiomyoma.  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 123:244
284. Vrijland W.W., Tseng L.N., Eijkman H.J., et al. Fewer intraperitoneal adhesions with use of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane: A randomized clinical trial.  
Ann Surg 2002; 235:193
285. Mohri Y., Uchida K., Araki T., et al. Hyaluronic acid-carboxycellulose membrane (Seprafilm) reduces early postoperative small bowel obstruction in gastrointestinal surgery.  
Am Surg 2005; 71:861

286. Kumar S., Wong P.F., Leaper D.J. Intra-peritoneal prophylactic agents for preventing adhesions and adhesive intestinal obstruction after non-gynaecological abdominal surgery.  
Cochrane Database Syst Rev 2009. CD005080
287. Diamond M.P. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): A blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. Seprafilm Adhesion Study Group.  
Fertil Steril 1996; 66:904
288. Kayaoglu H.A., Ozkan N., Hazinedaroglu S.M., et al. An assessment of the effects of two types of bioresorbable barriers to prevent postoperative intra-abdominal adhesions in rats.  
Surg Today 2005; 35:946
289. Beck D.E., Cohen Z., Fleshman J.W., et al. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine.  
Dis Colon Rectum 2003; 46:1310
290. Takeuchi H., Kitade M., Kikuchi I., et al. A novel instrument and technique for using seprafilm hyaluronic acid/carboxymethylcellulose membrane during laparoscopic myomectomy.  
J Laparoendosc Adv Surg Tech 2006; 16:497
291. Mettler L., Audebert A., Lehmann-Willenbrock E., Schive-Peterhansl K., Jacobs V.R. A randomized, prospective, controlled, multicenter clinical trial of a sprayable, site-specific adhesion barrier system in patients undergoing myomectomy.  
Fertil Steril 2004 ;82(2):398-404
292. Ahmad G., Duffy J.M., Farquhar C., Vail A., Vandekerckhove P., Watson A., Wiseman D. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery.  
Cochrane Database Syst Rev 2008 ;(2):CD000475

293. Okamoto Y., Takai S., Miyazaki M. Effect of chymase-dependent transforming growth factor beta on peritoneal adhesion formation in a rat model.  
Surg Today. 2004; 34(10):865-7
294. Imai A., Suzuki N. Topical non-barrier agents for postoperative adhesion prevention in animal models.  
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010 ;149(2):131-5
295. Chen Y., Hills B.A., Hills Y.C. Unsaturated phosphatidylcholine and its application in surgical adhesions.  
ANZ J Surg 2005 ;75(12):1111-4
296. Tito W.A., Sarr M.G. Intestinal obstruction. In Surgery of the Alimentary Tract, Zuidema GD (ed.). WB Saunders: Philadelphia, 1996; 375–416
297. Christen D, Buchmann P. Peritoneal adhesions after laparotomy: prophylactic measures.  
Hepatogastroenterology 2001; 38: 283–286
298. Gilbert J.A., Peers E.M., Brown C.B., Beran Y. Intraperitoneal fluid dynamics of 4% icodextrin in non-ESRD patients.  
Periton Dial Int 1999; 19(Suppl 1): S79
299. Verco S.J.S., Peers E.M., Brown C.B., Rodgers K.E., Roda N., di Zerega G. Development of a novel glucose polymer solution (icodextrin) for adhesion prevention: pre-clinical studies.  
Human Reprod 2000; 15: 1764–1772
300. Gazzaniga A.B., James J.M., Shobe J.B., Oppenheim E.B. Prevention of peritoneal adhesions in the rat. The effects of dexamethasone, methylprednisolone, promethazine, and human fibrinolysin.  
Arch Surg 1975; 110: 429–432.

301. diZerega G.S. Biochemical events in peritoneal tissue repair.  
Eur J Surg Suppl 1997; 577: 10–16.
302. Avsar F.M., Sahin M., Aksoy F., Avsar F., Akos M., Hengirmen S et al. Effects of diphenhydramine HCl and methylprednisolone in the prevention of abdominal adhesions.  
Am J Surg 2001; 181: 512–515
303. Adept tm (4% icodextrin solution) Instructions For Use  
December 1999. ML Laboratories PLC Liverpool
304. Davies D.S. Kinetics of Icodextrin  
Perit Dial Int 1994; 14 (Suppl 2): s45-s50
305. Mistry C.D., Malick N.P., Gokai R. Ultrafiltration with an isosmotic solution during peritoneal dialysis exchanges  
Lancet 1987;2:178-182
306. Mistry C.D., Gokai R., Peers E. A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD.  
Kidney Int 1994;46(2): 496-503
307. Catena F., Ansaloni L., Lauro A., Ercolani G., D'Alessandro L., Pinna A. Prospective controlled randomized trial on prevention of postoperative abdominal adhesions by Icodextrin 4% solution after laparotomic operation for small bowel obstruction caused by adherences [POPA study: Prevention of Postoperative Adhesions on behalf of the World Society of Emergency Surgery].  
Trials. 2008 Dec 18;9:74
308. Rodgers K.E., diZerega GS. Effects of intraperitoneal 4% icodextrin solution on the healing of bowel anastomoses and laparotomy incisions in rabbits.  
Colorectal Dis 2003 Jul;5(4):324-30

309. Menzies D., Pascual M.H., Walz M.K., Duron J.J, Tonelli F., Crowe A., Knight A. ARIEL Registry. Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicentre ARIEL Registry.  
Ann R Coll Surg Engl. 2006 Jul;88(4):375-82
310. van den Tol M.P., Ten Raa S., van Grevenstein W.M.U., Marquet R.L., van Eijck C.H.J., Jeekel J. Icodextrin reduces postoperative adhesion formation in rats without affecting peritoneal metastasis.  
Surgery 2005; 137: 348–54
311. Bruce J., Krukowski Z.H., Al Khairy G., Russell E.M., Park K.G. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery.  
Br J Surg 2001; 88: 1157–68
312. Zorcolo L., Covotta L., Carlomagno N., Bartolo D.C. Safety of primary anastomosis in emergency colo-rectal surgery.  
Colorect Dis 2003; 5: 262–9
313. Archer R. K. In: Proc. 11th Congr. Int. Soc. Blood Transf., Sydney, 1968 Bibl. Haematol. no. 29, part I. Basel, Karger, 1968:71-85
314. West G. B. Pharmacology of the tissue mast cell.  
Br. J. Dermatol. 1958; 70, 409-417
315. Riley J. F. Histamine and heparin in mast cells. Why both?  
Lancet 1962; 2: 40-41
316. Riley J. F. Functional significance of histamine and heparin in tissue mast cells.  
Ann. N Y Acad. Sci. 1963; 103: 151-163.
317. Berman J.K., Habegger E.D., Berman E.J. The effects of antihistamine drugs on fibroplasia.  
Am. Surg. 1953; 19(11):152-161.

318. Shrivastav P., Gill D.S., Jeremy J.Y., Craft I., Dandona P. Follicular fluid histamine concentrations in infertile women with pelvic adhesions.  
Acta Obstet Gynecol Scand 1988; 67(8):727-9
319. Langer J.C., Liebman S.M., Monk P.K., Pelletier G.J. Mast cell mediators and peritoneal adhesion formation in the rat.  
J Surg Res 1995; 59(3):344-8
320. Jacqmain R. J., Shumacker H. B. Effect Of histadyl upon the prevention of peritoneal adhesions.  
Am. J. Surg. 1962; 104: 20-21.
321. Horak F., Jäger S., Nirnberger G., Berger U., Andresen L., Vix J.M., Rehn D. Pharmacodynamic dose finding of dimetindene in a sustained release formulation.  
Arzneimittelforschung 1993; 43(11):1193-5
322. Leurs R., Church M.K., Taglialatela M. H1-antihistamines:inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects.  
Clin Exp Allergy 2002; 32: 489–498
323. Kuhn I., Theiss U., Rehn D., Gegenheimer L., Lücker P.W. Dialysability of dimethindene maleate (Fenistil) from blood after intravenous injection.  
Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1992; 14(3):225-7
324. Rehn D., Geissler H., Schönbrunn U., Lukas H., Hennings G. Effect-time-relation of the H1-receptor antagonist dimethindene maleate following intravenous injection.  
Agents Actions 1990;30(1-2):178-81
325. Piquette G.N., Timms B.G. Isolation and characterization of rabbit ovarian surface epithelium, granulosa cells, and peritoneal mesothelium in primary culture.  
In Vitro Cell Dev Biol. 1990; 26(5):471-81



326. Gómez-Gil V., Pascual G., García-Honduvilla N., Rodríguez M., Buján J., Bellón J.M. Characterizing omental adhesions by culturing cells isolated from a novel in vivo adhesion model.  
Wound Repair Regen. 2009; 17(1):51-61
327. Al-Jaroudi D., Tulandi T. Adhesion prevention in gynecologic surgery.  
Obstet Gynecol Surv 2004; 59:360
328. Boland G.M, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions.  
J Surg Res 2006; 132:3.
329. Johns A. Evidence-based prevention of post-operative adhesions.  
Hum Reprod Update 2001; 7:577
330. Muller S.A., Treutner K.H., Anurov M., Titkova S., Oettinger A.P., Schumpelick V. Experimental evaluation of phospholipids and icodextrin in re-formation of peritoneal adhesions.  
Br J Surg 2003; 90: 1604–1607
331. Brown C.B., Luciano A.A., Martin D., Peers E., Scrimgeour A., DiZerega G.S. Adept Adhesion Reduction Study Group. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study.  
Fertil Steril 2007; 88:1413–1426
332. Conroy S.E., Baines L., Rodgers K., Deviren F., Verco S.J. Prevention of chemotherapy-induced intraperitoneal adhesion formation in rats by icodextrin at a range of concentrations.  
Gynecol Oncol 2003; 88: 304–308
333. Falk K., BJORQUIST P., STROMQVIST M., HOLMDAHL L. Reduction of experimental adhesion formation by inhibition of plasminogen activator inhibitor type 1.  
Br J Surg 2001; 88:286–289.

334. Sulaiman H., Dawson L., Laurent G.J., Bellingan G.J., Herrick S.E. Role of plasminogen activators in peritoneal adhesion formation.  
Biochem Soc Trans 2002; 30:126–131
335. Bakker R.A., Schoonus S.B.J., Smit M.J, Timmerman H., Leurs R. Histamine H1-receptor activation of nuclear factor- $\kappa$ B: roles for G $\beta$  $\gamma$ - and G $\alpha$ q/11-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling.  
Mol Pharmacol 2001; 5: 1133–1142
336. Parks W.C.: Matrix metalloproteinases in repair.  
Wound Rep Regen 1999; 7:423-432
337. Argenbright L.W., Letts L.G., Rothlein R. Monoclonal antibodies to the leukocyte membrane CD18 glycoprotein complex and to intracellular adhesion molecule-1 inhibit leukocyte-endothelial adhesion in rabbits.  
J Leukocyte Biol 1991;49: 253–57
338. ArRajab A., Mileski W., Sentementes, J.T. et al. The role of neutrophils in peritoneal adhesion formation.  
J Surg. Res 1996, 61: 143–46
339. Siegler A.M., Kontopoulos V., Wanz C.F. Prevention of postoperative adhesions in rabbits with ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory agent.  
Fertil.Steril 1980;34: 46–54
340. Sopata I., Wojtecka-Lukasik E., Wize J., Maslinski S. Neutrophil enzyme activities in carrageenan-induced inflammation in rats.  
Agents Actions 1989; 28: 89–92
341. Vissers M.C., Winterbourn C.C. Gelatinase contributes to the degradation of glomerular basement membrane collagen by human neutrophils.  
Colloq Relat Res 1988; 8: 113–122

342. Baykal A., Onat D., Rasa K. et al. Effects of polyglycolic acid and polypropylene meshes on postoperative adhesion formation in mice.

World J Surg 1997; 21:579–583

343. Palmgren M.S., deShazo R.D., Carter R.M. Mechanisms of neutrophil damage to human alveolar extracellular matrices: The role of serine and metalloproteases.

J Allergy Clin Immunol 1992; 89:905–915