



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Γεώργιος Τζοβάρας

Διδακτορική Διατριβή

**«ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΝΘΕΤΙΚΩΝ ΠΛΕΓΜΑΤΩΝ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ
ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΣΥΜΦΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ
ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΟΙΛΙΟΚΗΛΗΣ»**

υπό

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Δ. ΜΠΟΥΛΙΑΡΗ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ-ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΥ

ΕΠΙΜΕΛΗΤΗ Β΄ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Λάρισα, 2019

Στους Γονείς μου

Στην Άννα

© 2018 ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Δ. ΜΠΟΥΛΙΑΡΗΣ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (7^η/20-12-2018

ΓΣΕΣ):

- | | |
|---|---|
| 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων) | Κωνσταντίνος Τεπετές
Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, ΠΘ |
| 2^{ος} Εξεταστής | Παναγιώτης Λιάκος
Αν. Καθηγητής Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής, ΠΘ |
| 3^{ος} Εξεταστής | Ευτυχία Ασπροδίνη
Αν. Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, ΠΘ |
| 4^{ος} Εξεταστής | Γεώργιος Κουκούλης
Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής, Τμήμα Ιατρικής, ΠΘ |
| 5^{ος} Εξεταστής | Γεώργιος Τζοβάρας
Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, ΠΘ |
| 6^{ος} Εξεταστής | Δημήτριος Ζαχαρούλης
Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, ΠΘ |
| 7^{ος} Εξεταστής | Ιωάννης Μπαλογιάννης
Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, ΠΘ |

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την εκπόνηση της παρούσης διατριβής θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής και ιδιαίτερα τον Καθηγητή κο. Κωνσταντίνο Τεπετέ, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα. Ευτυχία Ασπροδίνη και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κο. Παναγιώτη Λιάκο. Τους ευχαριστώ τόσο για τη σχεδίαση, την ανάθεση και την επίβλεψη όσο και για την πολύτιμη βοήθεια και τις εποικοδομητικές συμβουλές τους σε όλες τις φάσεις της διατριβής. Ευχαριστώ, επίσης, τον Ομότιμο Καθηγητή κο. Ευάγγελο Αθανασίου για την στήριξή του ως πρώην μέλους της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, καθώς και τον Καθηγητή κο. Γεώργιο Κουκούλη που επιμελήθηκε την παθολογοανατομική σχεδίαση και ανάλυση των ιστολογικών δειγμάτων. Για την αποπεράτωση του πειραματικού σκέλους της διατριβής αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω τον Διευθυντή κο. Μιχάλη Σπυριδάκη για τη συνεργασία και συμβολή του, καθώς και τον Επιμελητή Α΄ κο. Γρηγόριο Χριστοδουλίδη για την αμέριστη συμπαράσταση και την πολύτιμη βοήθειά του. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και προς τη νοσηλεύτρια κα. Αικατερίνη Γουργιώτη για την καθοριστική συνεισφορά της στο πειραματικό χειρουργείο και προς τον Επιμελητή Α΄ κο. Ιωάννη Στάικο για την επιμέλεια της στατιστικής ανάλυσης. Ευχαριστώ τον συνάδελφο και φίλο κο. Αλέξανδρο Διαμαντή, την Επιμελήτρια Β΄ κα. Στέλλα Τζίκα, τη βιοχημικό κα. Χριστίνα Μπεφάνη και τον κτηνίατρο κο. Φιλήμωνα Διαμαντή για την εξαιρετική συνεργασία και τη συνδρομή τους στο πειραματικό σκέλος της διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής για τα εποικοδομητικά τους σχόλια και τις παρατηρήσεις τους για την επιτυχή εκπόνηση της παρούσης διδακτορικής διατριβής.

Κωνσταντίνος Δ. Μπούλιαρης

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΟΝΟΜΑ: ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

ΕΠΩΝΥΜΟ: ΜΠΟΥΛΙΑΡΗΣ

ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ: ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

ΟΝΟΜΑ ΜΗΤΡΟΣ: ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ: 15-4-1978

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ: ΚΟΡΙΝΘΟΣ

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ: ΙΑΤΡΟΣ-ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ-ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ: ΝΙΚΟΤΣΑΡΑ 2, ΛΑΡΙΣΑ Τ.Κ.: 41223

EMAIL: kwstisbool@yahoo.com

ΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

1998-2004 Απόφοιτος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων με βαθμό
'Λίαν Καλώς'

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΠΟΡΕΙΑ

3/2016 - 3/2018 Εξειδίκευση στην Εντατικολογία στην ΜΕΘ του Γενικού
Νοσοκομείου Λάρισας

29/7/2015 Απόκτηση τίτλου Ειδικότητας Χειρουργικής

4/2012 - 6/2015 Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής στο Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Λάρισας για την ολοκλήρωση της ειδικότητας της
Γενικής Χειρουργικής

1/2009 - 12/2011 Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής στο Γενικό Νοσοκομείο
Λάρισας για την απόκτηση τίτλου στην Ειδικότητα της Γενικής
Χειρουργικής

4/2006 - 11/2007 Εκπλήρωση υπηρεσίας υπαίθρου στο Κ.Υ Κόνιτσας

ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

1/2018 –σήμερα Επιμελητής Β΄ Χειρουργικής στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

3/2016 – 3/2018 Εξειδίκευση στην Εντατικολογία στη ΜΕΘ του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας

8/2015 – 2/2016 Άσκηση ελεύθερου επαγγέλματος

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΩΣ ΟΜΙΛΗΤΗΣ ΣΕ ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

Οξεία Μεσεντέριος Ισχαιμία, Δημερίδα «Οξείας Κοιλίας», Λάρισα, 5-6 Οκτωβρίου 2018

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ, COURSES

Ελληνικά: 46

Διεθνή: 12

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Ελληνικά: 21

Διεθνή: 10

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ-ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Ελληνικά: 36

Διεθνή: 6

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Σε σχέση με τη διδακτορική διατριβή

Bouliaris K, Asproдини E, Liakos P, Diamantis A, Koukoulis G, Befani C, Tzika S, Tepetes K. Adhesion Prevention to Polypropylene Meshes Using Combined Icodextrin Four Percent and Dimetindene Maleate. J Surg Res. 2019 Feb;234:325-333. doi: 10.1016/j.jss.2018.10.003

ΛΙΘΟΝΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Mahmud Saedon, Ioannis Maroulis, Adam Brooks, Evangelos Alexiou, **Konstantinos Bouliaris**, Theofilos Amanatidis, Stylianos Germanos. Metastasectomy of pancreatic and periampullary adenocarcinoma to solid organ: The current evidence. JBUON 2018; 23(6): 1648-1654 ISSN: 1107-0625, online ISSN: 2241-6293 • www.jbuon.com

2. Alexandros Diamantis, **Konstantinos Bouliaris**, Grigorios Christodoulidis, Dionysia Vasdeki, Konstantinos Perivoliotis, Konstantinos Tepetes. Gastrointestinal stromal tumors and synchronous intraabdominal malignancies: Review of the literature. *JBUON* 2018; 23(6): 1573-1579 ISSN: 1107-0625, online ISSN: 2241-6293 • www.jbuon.com
3. Sartelli M, Baiocchi GL, Di Saverio S, Ferrara F, **Bouliaris K**, et al. Prospective Observational Study on acute Appendicitis Worldwide (POSAW). *World J Emerg Surg.* 2018 Apr 16;13:19.
4. Papamichalis P, Karagiannis S, Dardiotis E, Chovas A, Papadopoulos D, Zafeiridis T, Babalis D, Paraforos G, Zisopoulou V, Skoura AL, Staikos I, **Bouliaris K**, Papamichalis M, Hadjigeorgiou G, Komnos A. Predictors of Need for Critical Care Support, Adverse Events, and Outcome after Stroke Thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Mar;27(3):591-598.
5. **Bouliaris K**, Rachiotis G, Diamantis A, Christodoulidis G, Polychronopoulou E, Tepetes K. Lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer patients following D1 resection. Comparison with the current TNM Staging System. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Jul;43(7):1350-1356.
6. **Bouliaris K**, Alexiou E, Karagiannis S, Zafeiridis T. Vertebral erosion: a rare complication of tracheostomy tube. *Intensive Care Med.* 2017;43(2):267-268.
7. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, **Bouliaris K**, et al. WSES Guidelines for the management of acute left sided colonic diverticulitis in the emergency setting. *World J Emerg Surg.* 2016 Jul 29;11:37.
8. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, Griffiths EA, **Bouliaris K**, et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study) *World J Emerg Surg.* 2015 Dec 16;10:61.
9. **Bouliaris K**, Christodoulidis G, Symeonidis D, Diamantis A, Tepetes K. Damage Control Surgery for Hepatocellular Cancer Rupture in an Elderly Patient: Survival and Quality of Life. *Case Rep Emerg Med.* 2015;2015:536029
10. Sartelli M, Moore FA, Ansaloni L, Di Saverio S, **Bouliaris K**, et al. A proposal for a CT driven classification of left colon acute diverticulitis. *World J Emerg Surg.* 2015 Feb 19;10:3.
11. **Bouliaris K**, Christodoulidis G, Koukoulis G, Mamaloudis I, Ioannou M, Bouronikou E, Palassopoulou M, Tepetes K. A primary hepatic lymphoma

- treated with liver resection and chemotherapy. *Case Rep Surg.* 2014; 2014:749509.
12. Karangelis D, **Bouliaris K**, Koufakis T, Spiliopoulos K, Desimonas N, Tsilimingas N. Management of Isolated Sternal Fractures Using a Practical Algorithm. *J Emerg Trauma Shock.* 2014 Jul;7(3):170-3
 13. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Leppaniemi A, **Bouliaris K**, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg.* 2012 Nov 29;7(1):36
 14. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Leppaniemi A, **Bouliaris K**, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: preliminary data for the first three months of the CIAO Study. *World J Emerg Surg.* 2012 May 21;7(1):15.
 15. **Bouliaris K**, Karangelis D, Daskalopoulos M, Spanos K, Fanariotis M, Giaglaras A. Hemorrhagic Shock as a Sequela of Splenic Rupture in a Patient with Infectious Mononucleosis: Focus on the Potential Role of Salicylates. *Case Report Med.* 2012;2012:497820. Epub 2012 Feb 6.
 16. **Bouliaris K**, Michopoulou A, Spanos K, Simopoulos V, Bolanis I, Germanos S. A Gastrointestinal Stromal Tumor Presenting as an Emergency: a Case Report. *J Gastrointest Cancer.* 2011 Dec 28.
 17. **Bouliaris K**, Karangelis D, Spanos K, Germanos S, Alexiou E, Giaglaras A. Ileosigmoid fistula and delayed ileal obstruction secondary to blunt abdominal trauma: a case report. *J Med Case Rep.* 2011 Oct 5;5:507
 18. S. Germanos, **K. Bouliaris**, I. Bolanis, A. Michopoulou, P. Alepas, Farantos C, Skaltas S. Distal Duodenectomy for a Gastrointestinal Stromal Tumor. Report of a case. *Hellenic Journal of Surgery*, 2011, Volume 83, Number 5
 19. Karangelis D, Tagarakis G, **Bouliaris K**, Tsilimingas N. Cardiac hemangioma; facing a dilemma in treatment. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 Mar;12(3):519.
 20. Karangelis D, Tagarakis G, Karathanos C, **Bouliaris K**, Baddour AJ, Giaglaras A. Synchronous perforation of a duodenal and gastric ulcer: a case report. *J Med Case Reports.* 2010 Aug 18;4:272

ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

Συγγραφή κεφαλαίου «Σίδηρος και Μολυβδαίνιο» στο Εντατική Θεραπεία και Επείγουσα Ιατρική, Μεταβολισμός & Διατροφή, Αθήνα 2017

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Μέλος του Πειραματικού Χειρουργείου του ΠΓΝΛ.
- Συμμετοχή σε 3 πολυκεντρικές διεθνείς μελέτες.
- Συμμετοχή ως συνεργευνητής σε πολυκεντρικές μελέτες φάσης III στο πλαίσιο της εξειδίκευσης στην Εντατικολογία.

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

Εταιρεία Μελέτης Καρκίνων Πεπτικού Συστήματος (ΕΜ-ΚΑΠΕΣ)

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Συμμετοχή από τη θέση του Επιμελητή Β΄ στην εκπαίδευση φοιτητών στο Γ.Ν Λάρισας στο πλαίσιο της κλινική άσκησής τους.
- Υπεύθυνος των μαθημάτων κατά τις μηνιαίες συναντήσεις της Χειρουργικής Κλινικής του ΠΓΝΛ με το Ακτινολογικό τμήμα για το Ακαδημαϊκό έτος 2014-2015 (στο πλαίσιο της ειδικότητάς μου).
- Εκπαιδευτής στη Σχολή Εθελοντών Νοσηλευτικής του Περιφερειακού Τμήματος Λάρισας του Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού διδάσκοντας Φυσιολογία και Ανατομία κατά τα εκπαιδευτικά έτη 2010-2011 και 2011-2012.

**«ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΝΘΕΤΙΚΩΝ ΠΛΕΓΜΑΤΩΝ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ
ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΣΥΜΦΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ
ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΟΙΛΙΟΚΗΛΗΣ»**

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Δ. ΜΠΟΥΛΙΑΡΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2019

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Κωνσταντίνος Τεπετές**, Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
2. **Ευτυχία Ασπροδίνη**, Αν. Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Παναγιώτης Λιάκος**, Αν. Καθηγητής Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

Εισαγωγή: Η χρήση χειρουργικών πλεγμάτων στην αποκατάσταση κοιλιοκήλης έχει μειώσει σημαντικά τα ποσοστά υποτροπής. Ωστόσο, η ενδοπεριτοναϊκή τοποθέτηση προσθετικών υλικών μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων. Η παρούσα πειραματική μελέτη αξιολόγησε τη συνδυασμένη χορήγηση 4% ικοδεξτρίνης και μηλεϊνικής διμεθινδένης για την πρόληψη σχηματισμού ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων σε πλέγμα πολυπροπυλενίου και σε επικαλυμμένο πλέγμα πολυπροπυλενίου με τιτάνιο.

Υλικά και μέθοδοι: Εξήντα θηλυκά λευκά κουνέλια χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες. Ένα τεμάχιο πλέγματος 2x2 cm στερεώθηκε σε άθικτο περιτόναιο σε όλα τα ζώα μέσω μέσης τομής. Στις ομάδες 1 και 2 τοποθετήθηκε ελαφρύ πλέγμα πολυπροπυλενίου ενώ στις ομάδες 3 και 4 πλέγμα πολυπροπυλενίου επικαλυμμένο με τιτάνιο. Οι ομάδες 2 και 4 υπεβλήθησαν σε διεγχειρητική αγωγή με ενδοφλέβια χορήγηση μηλεϊνικής διμεθινδένης (0,1 mg / kg) και ενδοπεριτοναϊκού διαλύματος 4% icodextrin (20 ml / kg) και για τις επόμενες έξι ημέρες με μηλεϊνική διμεθινδένη ενδομυϊκά. Μετά τις 15 ημέρες τα πειραματόζωα θανατώθηκαν και προσδιορίστηκαν η παρουσία και το είδος των συμφύσεων, το ποσοστό κάλυψης της επιφάνειας του πλέγματος από συμφύσεις, τα επίπεδα της υδροξυπρολίνης των ιστών και παράλληλα έγινε ιστοπαθολογική ανάλυση των δειγμάτων.

Αποτελέσματα: Όλα τα πειραματόζωα στην ομάδα 1 και το 57% των πειραματόζωων στην ομάδα 3 παρουσίασαν μετεγχειρητικές συμφύσεις. Ο συνδυασμός των αντισυμφυτικών μείωσε σημαντικά την έκταση και τη σοβαρότητα των συμφύσεων και τα επίπεδα υδροξυπρολίνης στις ομάδες 2 και 4 σε σύγκριση με τις ομάδες 1 και 3. Κατά τη μικροσκοπική αξιολόγηση τα πειραματόζωα στην ομάδα 1 εμφάνισαν υψηλότερες βαθμολογίες φλεγμονής συγκριτικά με την ομάδα 2, ενώ οι ομάδες 2 και 4 είχαν καλύτερη μεσοθηλιοποίηση σε σχέση με τις ομάδες 1 και 3.

Συμπεράσματα: Η συνδυασμένη χορήγηση 4% ικοδεξτρίνης και μηλεϊνικής διμεθινδένης μειώνει την έκταση και τη σοβαρότητα των συμφύσεων και μπορεί να χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για την πρόληψη συμφύσεων μετά από ενδοπεριτοναϊκή τοποθέτηση πλέγματος.

Summary

Background: The use of surgical meshes in ventral hernia repair has significantly reduced hernia recurrence rates. However, when placed intraperitoneally prosthetic materials can trigger the development of peritoneal adhesions. The present experimental study evaluated the combined 4% icodextrin and dimetindene maleate treatment in preventing peritoneal adhesion formation to polypropylene and titanium coated polypropylene meshes.

Materials and methods: Sixty female white rabbits were divided in four groups. A 2x2 cm piece of mesh was fixed to intact peritoneum in all animals through a midline laparotomy. A lightweighted polypropylene mesh was implanted in groups 1&2 and a titanium-coated polypropylene mesh in groups 3&4. Groups 2&4 were treated, intraoperatively, with intravenous dimetindene maleate (0.1mg/kg) and intraperitoneal solution of 4% icodextrin (20ml/kg) and for the next six days with dimetindene maleate intramuscularly. The observation period lasted 15 days. Adhesion scores, percentage of mesh affected surface, tissue hydroxyproline levels and tissue histopathology were examined.

Results: All animals in group 1 and 57% of animals in group 3 presented postoperative adhesions. The combination of antiadhesives significantly reduced the extent and severity of adhesions as well as the hydroxyproline levels in groups 2 and 4 compared to groups 1 and 3. Upon microscopic evaluation, animals in group 1 exhibited higher inflammation scores compared to group 2, while animals in groups 2 and 4 had better mesothelialization compared to groups 1 and 3.

Conclusions: The combined administration of 4% icodextrin and dimetindene maleate reduces the extent and severity of adhesions and may be successfully used to prevent adhesion formation following mesh intraperitoneal placement.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	19
ΚΗΛΕΣ ΤΟΥ ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ	19
1.1 Ορισμοί – Περιγραφή του προβλήματος	19
1.2 Στοιχεία Ανατομίας του Κοιλιακού Τοιχώματος.....	19
1.3 Παθοφυσιολογία των Κηλών.....	20
1.4. Τύποι Κηλών – Επιδημιολογικά Στοιχεία	21
1.4.1 Ομφαλοκήλες.....	22
1.4.2 Επιγαστρική κήλη	22
1.4.3 Κήλη του Spiegel.....	23
1.4.4 Οσφυοκήλη	23
1.4.5 Κήλη του θυροειδούς τρήματος.....	23
1.4.6 Μετεγχειρητική κοιλιοκήλη.....	23
1.5 Συμπτωματολογία – Διάγνωση	24
1.6 Ενδείξεις Χειρουργείου	25
1.7 Τρόποι Χειρουργικής Αποκατάστασης	25
1.7.1 Πρωτογενής συρραφή.....	27
1.7.2 Αποκατάσταση με τη χρήση πλέγματος	27
1.8 Συγκριτικά αποτελέσματα των χειρουργικών τεχνικών	28
1.8.1 Πρωτογενής συρραφή vs Χρήση πλέγματος	28
1.8.2 Ανοιχτές χειρουργικές τεχνικές με χρήση πλέγματος	29
1.8.3 Λαπαροσκοπική αποκατάσταση vs. Ανοιχτής αποκατάστασης με πλέγμα.....	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	330
ΤΥΠΟΙ ΠΛΕΓΜΑΤΩΝ-ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ-ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	330
2.1 Ιστορική αναδρομή	30
2.2 Το ‘ιδανικό’ πλέγμα.....	31
2.3 Μηχανική των πλεγμάτων	31
2.3.1. Αντοχή σε εφελκυσμό.....	32
2.3.2. Μέγεθος των πόρων.....	32
2.3.3. Αντιδραστικότητα/Βιοσυμβατότητα.....	32
2.3.4. Το βάρος του πλέγματος.....	33
2.3.5. Ελαστικότητα.....	33
2.3.6. Ο τρόπος κατασκευής.....	33
2.3.7. Συρρίκνωση	34
2.4 Είδη Πλεγμάτων	34
2.4.1 Συνθετικά Πλέγματα.....	34
2.4.2 Μικτά/σύνθετα και επικαλυμμένα συνθετικά πλέγματα (composite meshes).....	39
2.4.3 Συνθετικά Απορροφήσιμα Πλέγματα ή Βιοσυνθετικά.....	43
2.4.4 Βιολογικά Πλέγματα.....	43
2.5 Επιπλοκές των πλεγμάτων	45
2.5.1 Κίνδυνος λοίμωξης	45
2.5.2 Κίνδυνος συμφύσεων.....	45
2.5.3 Υποτροπή κοιλιοκήλης	47
2.5.4 Αποδόμηση του πλέγματος.....	48
2.5.5 Χρόνιος Πόνος.....	48
2.5.6 Μετανάστευση του πλέγματος.....	48
2.6 Επιλογή του κατάλληλου πλέγματος	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	50
ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ.....	50

3.1 Εισαγωγή-Ορισμοί.....	50
3.2 Ανατομία και φυσιολογία του περιτοναίου	51
3.3 Ιστορική Αναδρομή	53
3.4 Διαδικασία επούλωσης του περιτοναίου και δημιουργία συμφύσεων	54
3.5 Βιοχημικοί και Μοριακοί Μεσολαβητές Συμφυσιογένεσης	57
3.5.1 Ενεργοποιητές πλασμινογόνου και αναστολείς τους.....	57
3.5.2 Μεταλλοπρωτεϊνάσες	59
3.5.3 Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού (TGF)	59
3.5.4 Μόρια κυτταρικής προσκόλλησης.....	60
3.5.5 Κυτταροκίνες	61
3.5.6 Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF)	61
3.5.7 Κυκλο-οξυγενάση (COX).....	63
3.5.8 Ο ρόλος της υποξίας	63
3.6 Ο ‘Φαινότυπος’ των Συμφυσιογόνων Ινοβλαστών	65
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	66
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ & ΑΙΤΙΑ ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ – ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ	66
4.1 Συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικών συμφύσεων.....	66
4.2 Προδιαθεσικοί παράγοντες συμφυσιογένεσης-αίτια	67
4.2.1 Ιστικό τραύμα	67
4.2.2 Συρραφή περιτοναίου	68
4.2.3 Ξένα σώματα και Ενδοπεριτοναϊκά πλέγματα	68
4.3 Διαγνωστικές μέθοδοι ανίχνευσης των ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων.....	69
4.3.1 Σπλαχνική Ολίσθηση	70
4.3.2 Διαγνωστική ακρίβεια και Κλινικές εφαρμογές του Διακοιλιακού Υπερηχογραφήματος και της cine Μαγνητικής Τομογραφίας.....	71
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	73
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΙΣ ΣΥΜΦΥΣΕΙΣ.....	73
5.1 Εντερική απόφραξη	73
5.2 Υπογονιμότητα	73
5.3 Χρόνιος πνευλικός πόνος	74
5.4 Επανεισαγωγές.....	74
5.5 Προβλήματα σχετιζόμενα με τις επανεπεμβάσεις	75
5.6 Επίδραση των συμφύσεων στο κόστος της υγειονομικής περίθαλψης	76
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	77
ΤΕΧΝΙΚΕΣ & ΤΡΟΠΟΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ	77
6.1 Γενικές αρχές και Χειρουργικές τεχνικές.....	77
6.2 Αντι-συμφυτικοί Μηχανικοί Φραγμοί.....	79
6.2.A Αντι-συμφυτικά Διαλύματα και Γέλες.....	80
1. Κρυσταλλοειδή και Δεξτράνες	80
2. Ικοδεξτρίνη 4%.....	81
3. Προϊόντα με βάση το Υαλουρονικού οξύ.....	82
4. Υδρογέλες	82
5. Διαλύματα καρβοξυμεθυλοκυτταρίνης	83
6.2.B Αντί-συμφυτικές μεμβράνες	83
1. Gore-Tex Surgical Membrane	84
2. Interceed.....	84
3. Seprafilm.....	85
4. SurgiWrap	86

5. Suprathel και SupraSeal.....	86
6. Prevadh	87
6.3 Φαρμακευτικές μέθοδοι/προϊόντα	87
6.3.1 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.....	88
6.3.2 Κορτικοστεροειδή και αντισταμινικά.....	88
6.3.3 Προγεστερόνη και Οιστρογόνα	89
6.3.4 Αντιπηκτικοί παράγοντες.....	89
6.3.5 Ινωδολυτικοί παράγοντες.....	90
6.3.6 Αντιβιοτικά	90
6.3.7 Βιταμίνες και Αντιοξειδωτικοί παράγοντες.....	91
6.3.8 Άλλοι παράγοντες	91
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	93
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	93
7.1 Εισαγωγή	93
7.2 Πλέγματα Πολυπροπυλενίου – Τιτανίου.....	94
7.2.1 Πειραματικές μελέτες για τον έλεγχο της φλεγμονώδους απάντησης και της βιοσυμβατότητας του TiMesh	97
7.2.2 Πειραματικές μελέτες για τον έλεγχο της αντισυμφυτικής ικανότητας του TiMesh	98
7.3 Ικοδεξτρίνη 4% (ADEPT®)	100
7.3.1 Φαρμακοκινητική της ικοδεξτρίνης 4%	102
7.3.2 Μηχανισμός Δράσης.....	103
7.3.3 Μελέτες για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Adept.....	103
7.4 Αντισταμινικά – Μηλεϊνική διμεθινδένη.....	107
ΣΚΟΠΟΣ	111
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8	112
8.1 Πειραματόζωα.....	112
8.2 Διαδικασία Αναισθησίας	113
8.3 Διαδικασία Επέμβασης	114
8.4 Ανάλυση και Βαθμολόγηση των Συμφύσεων	116
8.5 Ανάλυση του ποσοστού κάλυψης του πλέγματος με συμφύσεις με την βοήθεια ειδικού λογισμικού επεξεργασίας εικόνων	118
8.6 Ιστοπαθολογική Ανάλυση.....	120
8.7 Ανάλυση των επιπέδων Υδροξυπρολίνης.....	121
8.8 Στατιστική Ανάλυση.....	122
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9	123
9.1 Αποτελέσματα.....	123
9.1.1 Μακροσκοπική αξιολόγηση και βαθμολόγηση των συμφύσεων	123
9.1.2 Υπολογισμός της επιφάνειας κάλυψης των πλεγμάτων από συμφύσεις με το Image J	133
9.1.3 Επίπεδα υδροξυπρολίνης	134
9.1.4 Ιστοπαθολογική ανάλυση	136
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10	138
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	138
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	146
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	148

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΛΕΞΕΩΝ

bFGF:	Basic fibroblast growth factor/Βασικός ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας
cine MRI:	cinema Magnetic resonance imaging/Κινηματογραφική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού
COX-1:	Cyclooxygenase-1/Κυκλοξυγενάση-1
COX-2:	Cyclooxygenase-2/Κυκλοξυγενάση-2
ePTFE:	Expanded Polytetrafluoroethylene/Διογκωμένο πολυτετραφθοροαιθυλένιο
IL:	Interleukin/Ιντερλευκίνη
INF-γ:	Interferon-γ/Ιντερφερόνη-γ
ICAM-1:	Intercellular adhesion molecule-1/Ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης-1
MMPs:	Matrix metalloproteinases/Μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας
MDCT:	Multi Detector Computed Tomography/Αξονική τομογραφία πολλαπλών ανιχνευτών
NO:	Nitric Oxide/Μονοξείδιο του αζώτου
NOS:	Nitric oxide synthase/Συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου
iNOS:	Inducible NOS/Επαγώγιμη NOS
eNOS:	Endothelial NOS/Ενδοθηλιακό NOS
PAF:	Platelet Activating Factor/Παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων
PP:	Polypropylene/Πολυπροπυλένιο
PET:	Polyester/Πολυεστέρας
PET:	Polyethylene terephthalate/Τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο
PVDF:	Polyvinylidene fluoride/Φθοριούχο πολυβινυλιδένιο
PAI:	Plasminogen activator inhibitor/Ενεργοποιητής του πλασμινογόνου
PGs:	Prostaglandins/Προσταγλαδίνες
TNF-α:	Tumor Necrosis Factor/Παράγοντας νέκρωσης όγκου
TGF-β:	Transforming growth factor beta/Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού
RtPA:	Recombinant tissue plasminogen activator/Ανασυνδυασμένος ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου
tPA:	Tissue plasminogen activator/Ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου

- uPAa:** Urokinase-type Plasminogen Activator/Ενεργοποιητής του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης
- TIMPs:** Tissue inhibitors of metalloproteinases/Ιστικοί αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών
- VCAM:** Vascular cell adhesion molecule/Αγγειακό μόριο προσκόλλησης
- VEGF:** Vascular endothelial growth factor/Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας
- VEGFR:** Vascular endothelial growth factor receptor/Υποδοχέας αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΚΗΛΕΣ ΤΟΥ ΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ

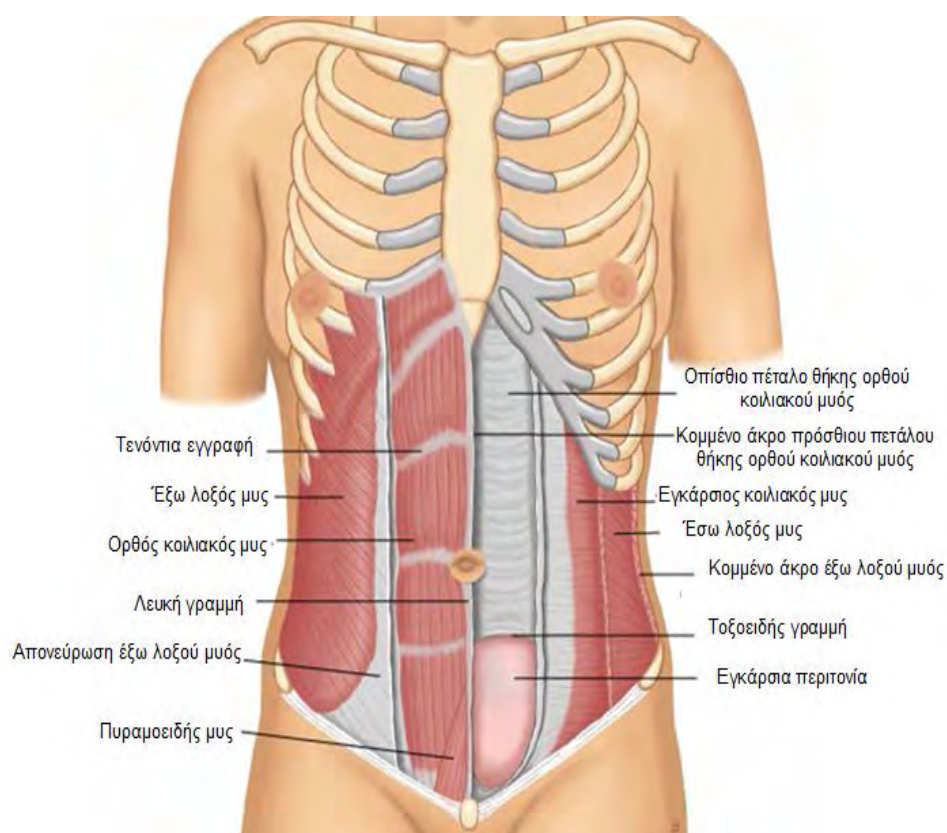
1.1 Ορισμοί – Περιγραφή του προβλήματος

Κήλη του κοιλιακού τοιχώματος ονομάζεται κάθε παροδική ή μόνιμη προβολή ενός ενδοπεριτοναϊκού οργάνου ή τμήματος αυτού διαμέσου ενός ευένδοτου σημείου ή επίκτητου χάσματος του κοιλιακού τοιχώματος. Οι κήλες αποτελούν μία από τις πιο συχνές χειρουργικές παθήσεις με παγκόσμια επίπτωση. Ο εφ' όρου ζωής κίνδυνος (life time risk) στις Δυτικές κοινωνίες εκτιμάται από 2% έως 10% [1,2], ενώ κάθε χρόνο πραγματοποιούνται παγκοσμίως πάνω από 20 εκατομμύρια χειρουργικές αποκαταστάσεις κηλών από τις οποίες περίπου 700.000 επεμβάσεις πραγματοποιούνται στις Η.Π.Α. και 100.000 στην Μ.Βρετανία. Η χειρουργική κηλών αποτελεί, λοιπόν, ένα σημαντικό πρόβλημα τόσο από κοινωνικο-οικονομική άποψη, όσο και από άποψη νοσηρότητας [3,4].

1.2 Στοιχεία Ανατομίας του Κοιλιακού Τοιχώματος

Το κοιλιακό τοίχωμα ορίζεται κεφαλικά από την ξιφοειδή απόφυση του στέρνου και τα πλευρικά τόξα και ουραίως από τα λαγόνια και ηβικά οστά της πυέλου. Πλαγίως εκτείνεται έως την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης όπου και ενώνεται με τον θώρακα και την πύελο [5]. Η ακεραιότητα του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος εξαρτάται κυρίως από τους κοιλιακούς μύες και τους τένοντές τους. Η καλή γνώση της ανατομίας του κοιλιακού τοιχώματος επιτρέπει την αποτελεσματική και ασφαλή είσοδο στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Οι κύριες δομές από τα επιπολής προς τα εν τω βάθει είναι: το δέρμα, ο υποδόριος ιστός, οι κοιλιακοί μύες (ορθοί κοιλιακοί και πυραμοειδείς μύες, έξω λοξοί, έσω λοξοί και εγκάρσιοι κοιλιακοί) με τις απονευρώσεις τους, η εγκάρσια περιτονία, το προπεριτοναϊκό λίπος και το περιτόναιο. Υπάρχουν, επίσης, νεύρα, αγγεία και λεμφαγγεία. Η τριστιβαδωτή διάταξη των μυών σε συνδυασμό με τις εκτεταμένες απονευρώσεις δρα κατά τέτοιο συντονισμένο τρόπο, ώστε να προστατεύει τα ενδοκοιλιακά όργανα αλλά και να

αυξάνει την ενδοκοιλιακή πίεση, διευκολύνοντας την αφόδευση, την ούρηση και τον τοκετό (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Μύες πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος (Τροποποίηση από: Anatomy of the abdominal wall, Uptodate 21.2, www.uptodate.com).

1.3 Παθοφυσιολογία των Κηλών

Κήλη στο κοιλιακό τοίχωμα μπορεί να προκύψει σε κάθε δομική και λειτουργική εκφύλιση των υποκείμενων μυών, τενόντων και απονευρώσεων. Οι κυρίαρχοι βιολογικοί μηχανισμοί είναι κάθε πρωτοπαθής παθολογία των περιτονιών-απονευρώσεων ή διαταραχές στην επούλωση του τραύματος. Και στις δύο περιπτώσεις προκύπτουν μοριακές διαταραχές της ενδοκυττάριας και εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Οι διαταραχές του μεταβολισμού του κολλαγόνου και της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, όπως εμφανίζονται σε ασθενείς με σύνδρομο Ehlers-Danlos και Marfan, έχουν προταθεί από παλιά ως πρώιμος βιολογικός μηχανισμός για την ανάπτυξη πρωτοπαθών και μετεγχειρητικών κηλών [6]. Σε δερματικές βιοψίες από την περιοχή της κήλης σε ασθενείς με βουβωνοκήλη ή μετεγχειρητική κοιλιοκήλη έχουν απομονωθεί ανώριμες ισομορφές κολλαγόνου, κάτι που

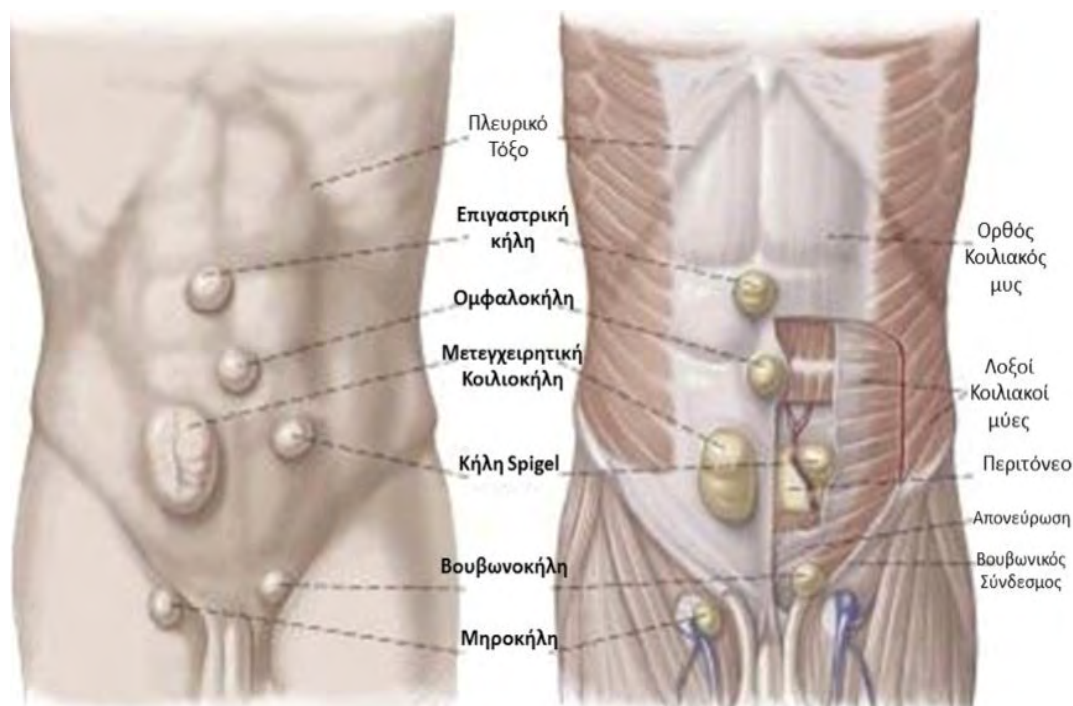
υποστηρίζει την άποψη περί γενετικής προδιάθεσης για την ανάπτυξή τους [7]. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε πως στα τραύματα λαπαροτομίας που τείνουν να σχηματίσουν κήλες υπάρχει επίμονη επικράτηση του τύπου III κολλαγόνο, που είναι ανώριμος τύπος και ανευρίσκεται στην αρχική φάση της διαδικασίας επουλώσεως του τραύματος, με συνοδό αδυναμία αντικατάστασης αυτού από τον ώριμο, τύπου I κολλαγόνο. Επίκτητες ανωμαλίες στον μεταβολισμό του κολλαγόνου έχουν συσχετιστεί με το κάπνισμα ή με διαταραχές της θρέψης. Δευτεροπαθείς παθολογικές διαταραχές των περιτονιών προκύπτουν μετά από αποτυχία επουλώσεως μιας λαπαροτομίας (π.χ διάσπαση τραύματος). Το τελευταίο οφείλεται κυρίως στην αντικατάσταση των φυσιολογικών περιτονιών από ουλώδη συνδετικό ιστό [8]. Διαταραχές των ινοβλαστών και του κολλαγόνου έχουν ανιχνευθεί στον ουλώδη ιστό σε ασθενείς με μετεγχειρητική κοιλιοκήλη. Μηχανικές καταπονήσεις λόγω βήχα ή άρσης βάρους μπορούν, επίσης, να επιφέρουν δευτερογενείς αλλαγές στη λειτουργία των ιστικών ινοβλαστών [9]. Είναι πιθανόν η χρόνια άρση βάρους να προκαλεί παθολογικές αλλαγές στη δομή των ιστών λόγω βλάβης σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο χωρίς εκ των προτέρων παρουσία βιολογικής δυσλειτουργίας [10]. Ως αποτέλεσμα παράγεται τελικά παθολογικής δομής κολλαγόνο, γεγονός που εξηγεί την αυξημένη επίπτωση υποτροπής των μετεγχειρητικών κηλών σε αυτές τις περιπτώσεις. Επιπλέον, η πρόιμη διάσπαση του τραύματος είναι από τους πιο σημαντικούς μηχανισμούς που συμβάλλουν στη δημιουργία μετεγχειρητικής κοιλιοκήλης. Οι Pollock και Evans πρώτοι ανέφεραν πως χάσμα τραύματος λαπαροτομίας >12mm στις πρώτες 30 ημέρες μετεγχειρητικώς σχετίζεται με 94% πιθανότητα ανάπτυξης κοιλιοκήλης στα 3 πρώτα έτη [11].

Συνοψίζοντας, λαμβάνοντας υπόψη τις έως τώρα υπάρχουσες ενδείξεις είναι πιθανόν οι πρωτοπαθείς κοιλιοκήλες να είναι αποτέλεσμα διαταραχών του συνδετικού ιστού, ενώ οι δευτεροπαθείς κοιλιοκήλες να οφείλονται σε τεχνική αστοχία με συνέπεια ένα χρόνιο τραύμα. Οι υποτροπιάζουσες κοιλιοκήλες πιθανόν να είναι το αποτέλεσμα συνδυασμού των δύο μηχανισμών που αναφέρθηκαν παραπάνω.

1.4. Τύποι Κηλών – Επιδημιολογικά Στοιχεία

Η πλειονότητα των κηλών αφορά τη μηροβουβωνική χώρα –75% των κηλών του κοιλιακού τοιχώματος είναι βουβωνοκήλες, ενώ οι υπόλοιπες είναι κοιλιοκήλες– συγγενείς, αυτόματες, επίκτητες και μετεγχειρητικές κοιλιοκήλες. Αιτιολογικοί παράγοντες είναι συγγενή ελλείμματα του κοιλιακού τοιχώματος, καταστάσεις

αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης (παχυσαρκία, πολλαπλές κυήσεις, χρόνια δυσκοιλιότητα, χρόνιας βήχας, ασκίτης κ.λπ), λοίμωξη και διάσπαση του χειρουργικού τραύματος (**Εικόνα 2**).



Εικόνα 2: Τύποι κηλών του κοιλιακού τοιχώματος (Τροποποίηση από: www.netterimages.com).

Διάφοροι τύποι κοιλοκηλών είναι:

1.4.1 Ομφαλοκήλες

Αποτελούν το 10-30% των κοιλοκηλών. Είναι συγγενούς προελεύσεως λόγω ανεπαρκούς σύγκλισης του ομφαλικού δακτυλίου, ο οποίος αποφράσσεται στην ηλικία των 2 ετών. Στους ενήλικες είναι συνήθως παραομφαλικές κήλες. Οι ομφαλοκήλες έχουν συνήθως μικρό και στενό αυχένα, χαρακτηριστικό που αυξάνει τον κίνδυνο για επιπλοκές [12].

1.4.2 Επιγαστρική κήλη

Οφείλεται σε έλλειμμα της μέσης γραμμής μεταξύ του ομφαλού και της ξιφοειδούς απόφυσης, διαμέτρου συνήθως όχι πάνω από 1cm [13]. Η συχνότητά της στον γενικό πληθυσμό είναι 3-5% και παρουσιάζεται πιο συχνά σε άτομα μέσης ηλικίας και

κυρίως στους άνδρες με αναλογία 3:1. Στο 20% των περιπτώσεων μπορεί να υπάρχουν πολλαπλές επιγαστρικές κήλες. Στο 75% των περιπτώσεων είναι ασυμπτωματική.

1.4.3 Κήλη του Spiegel

Πρόκειται για σπάνια κήλη (0,1-2% των κοιλιοκηλών) συνήθως στο σημείο διασταύρωσης της ημισεληνοειδούς γραμμής (έξω χείλος ορθού κοιλιακού μυός) με την ημικυκλική γραμμή του Douglas (η περιοχή όπου τα κάτω επιγάστρια αγγεία διατιτραίνουν τη θήκη του ορθού κοιλιακού μυός). Οι περισσότερες κήλες του Spiegel συμβαίνουν σε επίπεδο κάτωθεν του ομφαλού, που είναι και το πιο ευένδοτο σημείο λόγω απουσίας του οπίσθιου πετάλου της θήκης του ορθού κοιλιακού μυός, και πάνω από τα εν τω βάθει κάτω επιγάστρια αγγεία [14,15].

1.4.4 Οσφυοκήλη

Οι οσφυοκήλες, αν και ανήκουν ανατομικά εκτός του κοιλιακού τοιχώματος, εν τούτοις τυπικά κατατάσσονται στις κοιλιοκήλες. Είναι σπάνιες κήλες και αποτελούν ποσοστό μικρότερο από το 1,5% των κηλών του κοιλιακού τοιχώματος. Οι περισσότερες οσφυοκήλες είναι μετεγχειρητικές, κυρίως μετά από ουρολογικές επεμβάσεις [16].

1.4.5 Κήλη του θυροειδούς τρήματος

Πρόκειται για σπάνια κήλη του κοιλιακού τοιχώματος με το κηλικό στόμιο να εντοπίζεται στην ελάσσονα πύελο στο σημείο όπου τα θυροειδικά αγγεία και το νεύρο διαπερνούν τη θυροειδική μεμβράνη που καλύπτει το θυροειδές τρήμα, το οποίο περιέχει κυρίως συνδετικό ιστό και εξωπεριτοναϊκό λίπος. Οι γυναίκες προσβάλλονται 6 φορές περισσότερο από τους άνδρες, πιθανόν λόγω της ευρύτερης πύελου και μεγαλύτερου θυροειδούς τρήματος [17].

1.4.6 Μετεγχειρητική κοιλιοκήλη

Οι μετεγχειρητικές κοιλιοκήλες εξ ορισμού αναπτύσσονται σε θέσεις όπου έχει προηγηθεί λαπαροτομία και είναι αποτέλεσμα αποτυχίας επούλωσης του χειρουργικού τραύματος. Αποτελούν την τρίτη πιο συχνή μορφή κήλης μετά τις

βουβονοκίλες και ομφαλοκίλες. Κάθε κατάσταση που εμποδίζει τη φυσιολογική διαδικασία της επούλωσης μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη μετεγχειρητικής κοιλιοκήλης. Τέτοιοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι: φλεγμονή του τραύματος, παχυσαρκία, κάπνισμα, φάρμακα (π.χ ανοσοκατασταλτικά), υπερβολική τάση του τραύματος, υποθρεψία, διάσπαση ραμμάτων, κακή τεχνική και διαταραχές του συνδετικού ιστού. Οι επείγουσες λαπαροτομίες καθώς και οι μέσες τομές σχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης μετεγχειρητικής κήλης (18). Εκτιμάται πως μετεγχειρητική κήλη αναπτύσσεται στο 10-15% των ασθενών μετά από λαπαροτομία και στο 23% αυτών με διαπύση του τραύματος (3). Η διάσπαση του χειρουργικού τραύματος αποτελεί ιδιαίτερα επιβαρυντικό παράγοντα για ανάπτυξη μετεγχειρητικής κήλης [11,19].

1.5 Συμπτωματολογία – Διάγνωση

Καθώς σε κάθε κήλη υπάρχει έλλειμμα στο κοιλιακό τοίχωμα, το συχνότερο εύρημα είναι η παρουσία παροδικής ή μόνιμης ψηλαφητής μάζας, συνήθως μείζονος επιπλόου ή εντέρου. Η κήλη μπορεί να προκαλεί: 1. αισθητική μόνο ενόχληση (απουσία συμπτωμάτων) 2. ήπιο άλγος και δυσφορία τα οποία είναι πιθανόν να επιδεινώνονται με κάθε αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης π.χ βήχας, αλλά η μάζα ανατάσσεται με τους κατάλληλους χειρισμούς (ανατασσόμενη κήλη) ή και όχι (μη ανατασσόμενη κήλη) ή 3. μπορεί να εκδηλώνεται με επιπλοκές, όπως εικόνα περίσφιξης -σκληρή επώδυνη μη ανατασσόμενη μάζα με ή χωρίς αποφρακτικό ειλεό. Ως επιπλεγμένες παρουσιάζονται περίπου το 10% των κοιλιοκηλών [20,21]. Όσον αφορά τις μετεγχειρητικές κοιλιοκίλες, αυτές μπορεί να λαμβάνουν μεγάλες διαστάσεις με την πάροδο του χρόνου λόγω απώλειας του τενοντομυϊκού τοιχωματικού συστήματος και να προκαλούν συνοδές τροφικές αλλοιώσεις του υπερκείμενου δέρματος.

Η διάγνωση των κοιλιοκηλών είναι πρωτίστως κλινική και συνήθως εύκολη. Κατά την κλινική εξέταση ελέγχεται αν η κήλη είναι ανατασσόμενη ή όχι, ελέγχεται το περιεχόμενό της (έντερο ή επίπλου) και ψηλαφάται το χάσμα του κοιλιακού τοιχώματος. Ο ασθενής πρέπει να εξετάζεται σε ύπτια και όρθια θέση, ενώ μπορεί να απαιτηθούν και δοκιμασίες αυξήσεως της ενδοκοιλιακής πίεσης, όπως η δοκιμασία Valsava. Είναι σημαντικό να εξετάζεται όλο το κοιλιακό τοίχωμα καθώς και οι πιθανές θέσεις κηλών, όπως οι μηροβουβονικές χώρες, και τυχόν προηγούμενες χειρουργικές τομές για την ανίχνευση και άλλων κηλών μη αντιληπτών από τον

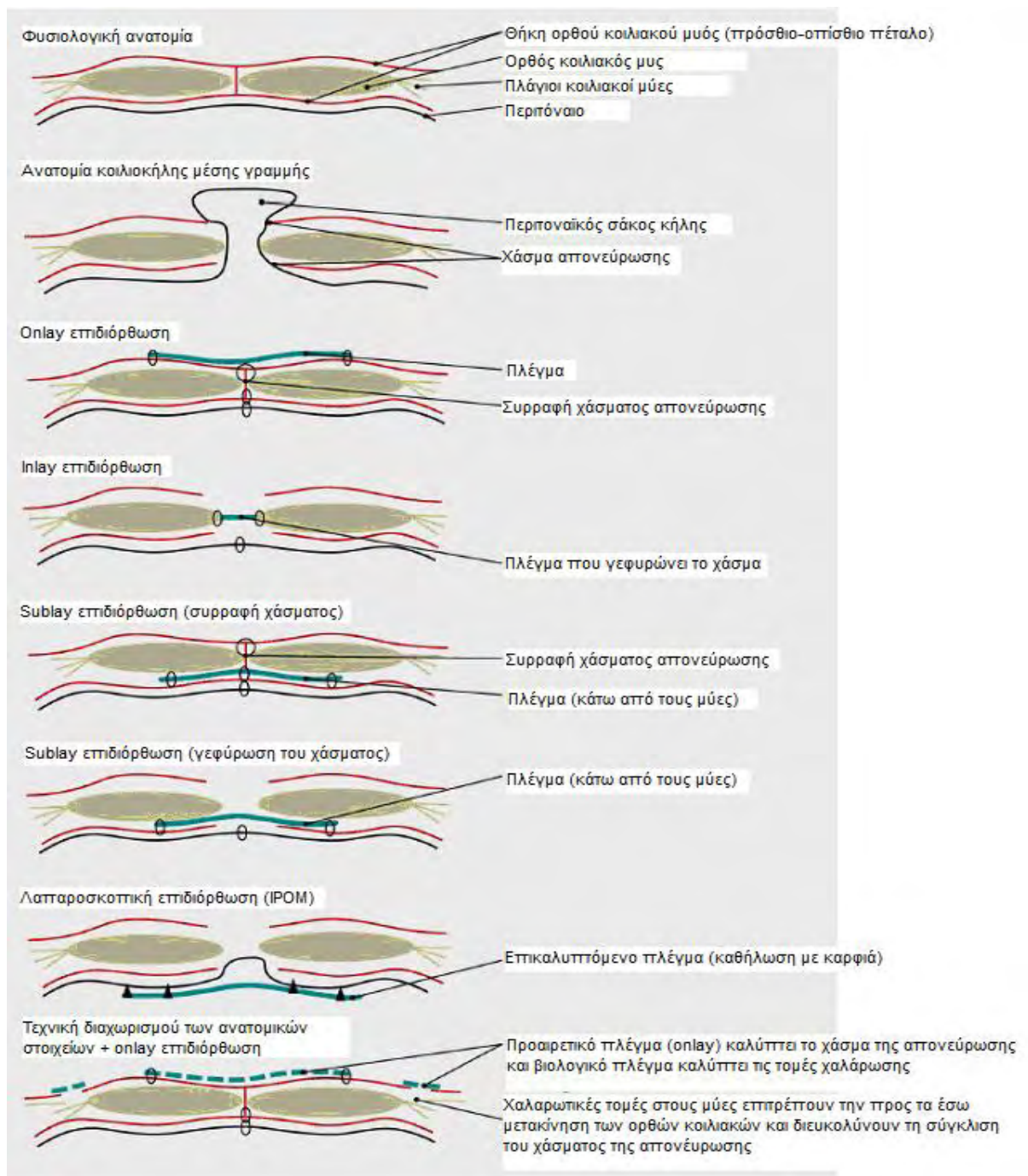
ασθενή. Προβλήματα στην κλινική εξέταση προκύπτουν στους παρχύσαρκους ασθενείς και σε ειδικές κοιλιοκήλες, όπως του Spiegel, μικρές επιγαστρικές κήλες ή κήλη του θυρεοειδούς τμήματος. Στις περιπτώσεις αυτές η χρήση υπερήχων καθώς και αξονικής τομογραφίας μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση [14].

1.6 Ενδείξεις Χειρουργείου

Οι κύριες ενδείξεις για χειρουργική αποκατάσταση μιας κοιλιοκήλης είναι 1. η παρουσία συμπτωμάτων (πόνος-δυσφορία), 2. λειτουργικές διαταραχές λόγω του μεγέθους, 3. αισθητικοί λόγοι, 4. η πιθανότητα περίσφιγξης (κήλες με μικρό αυχένα που περιέχουν έντερο) και βεβαίως 5. οι επείγουσες καταστάσεις, όπως περίσφιγξη και στραγγαλισμός [22,23]. Ειδικά για τις μετεγχειρητικές κοιλιοκήλες το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών θα χρειαστεί αποκατάσταση, επειδή ως μετεγχειρητικές έχουν αυξημένη πιθανότητα να περισφιγτούν -6-15% [22,24]- σε αντίθεση με τις βουβωνοκήλες των οποίων οι ασυμπτωματικές μπορούν απλώς να παρακολουθούνται. Μικρότερες πιθανότητες για περίσφιγξη έχουν οι κήλες της άνω κοιλίας, αυτές με διάμετρο <1cm και αυτές με διάμετρο >7-8cm.

1.7 Τρόποι Χειρουργικής Αποκατάστασης

Υπάρχουν δύο είδη χειρουργικών τεχνικών για την αποκατάσταση μιας κοιλιοκήλης: αποκατάσταση με ραφές (πρωτογενής συρραφή) ή με χρήση πλέγματος που μπορεί να γίνει είτε ανοιχτά είτε λαπαροσκοπικά (**Εικόνα 3**). Παράγοντες όπως το μέγεθος, το περιεχόμενο, η εντόπιση της κοιλιοκήλης καθώς και τα συνοδά νοσήματα του ασθενούς είναι αυτοί που καθορίζουν τον χειρουργικό κίνδυνο και τις πιθανότητες επιτυχούς έκβασης της αποκατάστασης.



Εικόνα 3: Τρόποι και τεχνικές αποκατάστασης κοιλοκήλης (Τροποποίηση από: David L. Sanders and Kingsnorth, 2012).

1.7.1 Πρωτογενής συρραφή

Η πρωτογενής συρραφή μπορεί να είναι είτε απλή τοποθέτηση ραφών για σύγκλιση του χάσματος είτε πιο προχωρημένες τεχνικές με διαχωρισμό των κοιλιακών μυών και των απονευρώσεων (component separation). Η αποκατάσταση με ραφές έχει το πλεονέκτημα ότι αποφεύγεται η χρήση πλέγματος το οποίο, ως ξένο σώμα, μπορεί να εποικιστεί από μικρόβια ή να οδηγήσει σε συμφύσεις ή εντεροδερματικά συρίγγια. Ως γενικός κανόνας, χάσματα του κοιλιακού τοιχώματος μέχρι 2-3cm μπορούν να συγκλιθούν με ραφές με ποσοστό υποτροπής γύρω στο 4% επί απουσίας, όμως, παχυσαρκίας, καπνίσματος, άρσης βάρους ή γνωστών διαταραχών του κολλαγόνου [25–27]. Για μεγαλύτερα χάσματα η αποκατάσταση με ραφές έχει πολύ υψηλό ποσοστό υποτροπής, μέχρι και 63% [28].

1.7.2 Αποκατάσταση με τη χρήση πλέγματος

Η αποκατάσταση των κοιλιοκηλών με τη χρήση πλέγματος προσφέρει τη δυνατότητα σύγκλισης ακόμα και μεγάλων ελλειμμάτων με τη λιγότερο δυνατή εφαρμογή τάσης στα κοιλιακά τοιχώματα. Είναι η ενδεδειγμένη μέθοδος αποκατάστασης των μετεγχειρητικών κοιλιοκηλών και των κηλών με χάσμα >2cm, καθώς ελαττώνεται κατά πολύ η πιθανότητα υποτροπής. Ειδικά για τις μετεγχειρητικές κοιλιοκήλες η χρήση πλέγματος συγκριτικά με την πρωτογενή συρραφή μειώνει την εμφάνιση υποτροπών κατά 50% περίπου (από 17-67% σε 1-32%) [28–30].

I. Ανοιχτές χειρουργικές τεχνικές με τη χρήση πλέγματος

Υπάρχουν διάφορες τεχνικές τοποθέτησης του πλέγματος, όπως: α. επί των κοιλιακών μυοαπονευρωτικών πετάλων (onlay technique), β. ως γέφυρα μεταξύ των απονευρωτικών άκρων απονεύρωσης (inlay technique) ή γ. υπό το κοιλιακό τοίχωμα (sublay ή underlay technique) είτε σε οπισθο-ορθική ή προ-περιτοναϊκή ή ενδο-περιτοναϊκή θέση. Επίσης, η τοποθέτηση μπορεί να γίνει και λαπαροσκοπικά (ενδοπεριτοναϊκά) [31].

II. Λαπαροσκοπική αποκατάσταση με χρήση πλέγματος

Η λαπαροσκοπική αποκατάσταση κοιλιοκήλης με τη χρήση πλέγματος είναι μια τεχνική που διαρκώς εξελίσσεται. Εισήχθη το 1993 [32] και σήμερα το 20-27% των κοιλιοκηλών αποκαθίστανται λαπαροσκοπικά [33]. Η τεχνική που έχει επικρατήσει

είναι η τοποθέτηση του πλέγματος πάνω στο περιτόναιο και καθήλωσή του με διατοιχωματικές ραφές και ειδικά καρφιά, συνήθως χωρίς σύγκλιση του χάσματος (intraperitoneal onlay mesh-IPOM). Απαιτείται επικάλυψη πλέγματος και κοιλιακού τοιχώματος κατά 4-5cm. Πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι πως προσφέρει μηχανική ενίσχυση στο κοιλιακό τοίχωμα, όπως και η sublay τεχνική, και παράλληλα λόγω της δυνατότητας επισκόπησης ολόκληρης της περιτοναϊκής κοιλότητας μπορούν να αναγνωριστούν και άλλα μικρότερα ελλείμματα του κοιλιακού τοιχώματος. Μειονεκτήματα είναι η πιθανότητα σπλαχνικής κάκωσης, ιδίως επί συμφυσιόλυσης, η δυσκολία στο ξεδίπλωμα του πλέγματος εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας και ότι σε περιπτώσεις που το έλλειμμα είναι πλησίον οστικών δομών (π.χ ηβική σύμφυση, πλευρικά τόξα) η καθήλωση του πλέγματος είναι προβληματική. Επιπλέον, επειδή το πλέγμα έρχεται σε άμεση επαφή με τα ενδοκοιλιακά σπλάχνα απαιτείται η χρήση κατάλληλου πλέγματος για ενδοπεριτοναϊκή χρήση [25].

1.8 Συγκριτικά αποτελέσματα των χειρουργικών τεχνικών

1.8.1 Πρωτογενής συρραφή vs Χρήσης πλέγματος

Περίπου το 1/3 των ασθενών με κοιλιοκήλη θα υποβληθούν σε χειρουργική αποκατάσταση είτε με χρήση ραφών και αυτόλογου ιστού είτε με χρήση πλέγματος είτε με συνδυασμό αυτών [28].

Η αποκατάσταση των κοιλιοκηλών, και ειδικότερα των μετεγχειρητικών, με απλή συρραφή του χάσματος σχετίζεται με υπερβολικά υψηλό ποσοστό υποτροπών. Σε μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη το ποσοστό υποτροπής ήταν έως 63% για την απλή συρραφή, και 32% για το πλέγμα. Υπήρξε, δηλαδή, μια μείωση του ποσοστού υποτροπών κοντά στο 50% [28,34,35]. Η χρήση πλέγματος μειώνει το ποσοστό υποτροπών και στις περιπτώσεις πρωτοπαθών κοιλιοκηλών. Σε μια πρόσφατη μετανάλυση το ποσοστό υποτροπής για την απλή συρραφή ήταν 8,2% ενώ για τη χρήση πλέγματος 2,7% αλλά με περισσότερες επιπλοκές του τραύματος στους ασθενείς με πλέγμα [36].

Με τα σημερινά, λοιπόν, δεδομένα η αποκατάσταση των κοιλιοκηλών με απλή συρραφή έχει ένδειξη μόνο σε κήλες με χάσμα <3cm. Για μεγαλύτερα χάσματα η χρήση πλέγματος είναι η πλέον ενδεδειγμένη λύση [25,37].

1.8.2 Ανοιχτές χειρουργικές τεχνικές με χρήση πλέγματος

Παρά το γεγονός πως η χρήση πλέγματος έχει πλέον καθιερωθεί ως η ενδεδειγμένη χειρουργική επιλογή στην αποκατάσταση των κοιλοκήλων, δεν υπάρχει ομοφωνία για το ποια ανοιχτή τεχνική είναι η καλύτερη. Είναι γνωστό πως η ανατομική τοποθέτηση του πλέγματος (onlay vs. inlay vs. sublay) επηρεάζει την ενσωμάτωση του πλέγματος στους ιστούς, το μέγεθος της ιστικής αντίδρασης καθώς και την αντοχή σε εφελκυσμό του κοιλιακού τοιχώματος με συνέπεια πιθανές διαφορές στη συχνότητα υποτροπής ή/και στις επιπλοκές [38,39]. Αν και δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες προοπτικές συγκριτικές μελέτες μεταξύ των τριών τεχνικών, τα αποτελέσματα όσον αφορά το ποσοστό υποτροπής φαίνεται να είναι παρόμοια. Το ποσοστό υποτροπής για την onlay τεχνική είναι μεταξύ 5,5% έως 17% [40] ενώ παρουσιάζει και υψηλό ποσοστό λοιμώξεων του χειρουργικού τραύματος και σερόματος [41]. Για την inlay τεχνική αναφέρεται το υψηλότερο ποσοστό υποτροπής, έως 44% [31], ενώ για τη sublay το ποσοστό υποτροπής κυμαίνεται μεταξύ 2-12% [40]. Σε μία αναδρομική πολυκεντρική μελέτη αποκατάστασης μετεγχειρητικής κοιλοκήλης φάνηκε πως η underlay τεχνική, είτε ανοιχτά είτε λαπαροσκοπικά, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής χωρίς επιπλέον σοβαρό κίνδυνο λοίμωξης του πλέγματος ή εντεροδερματικών συριγγίων [42].

1.8.3 Λαπαροσκοπική αποκατάσταση vs. Ανοιχτής αποκατάστασης με πλέγμα

Η λαπαροσκοπική αποκατάσταση σχετίζεται με μικρότερο ποσοστό υποτροπών-μέχρι και λιγότερο από 10%- και επιπλοκών [43–45]. Παρ' όλα αυτά, τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων συγκριτικών μελετών εξακολουθούν να είναι διφορούμενα όσον αφορά τις επιπλοκές και τις υποτροπές [46–50]. Στην πιο πρόσφατη μετανάλυση 6 μελετών με 751 ασθενείς και με αποκατάσταση μετεγχειρητικής κοιλοκήλης αποκλειστικά, φάνηκε πως στο ανοιχτό group υπήρχαν λιγότερα συμβάματα εντερικής κάκωσης σε σχέση με το λαπαροσκοπικό. Δεν υπήρχε διαφορά σε όλες τις υπόλοιπες παραμέτρους, όπως μέγεθος της κήλης, εγχειρητικός χρόνος, συνολικές επιπλοκές, λοίμωξη τραύματος, αιμάτωμα ή σέρομα τραύματος, συχνότητα επανεγχείρησης, χρόνος για σίτιση από το στόμα, ημέρες νοσηλείας, χρόνος επανόδου στην εργασία, συχνότητα υποτροπής και μετεγχειρητική νευραλγία [51,52].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΤΥΠΟΙ ΠΛΕΓΜΑΤΩΝ-ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ-ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

2.1 Ιστορική αναδρομή

Η ιδέα της χρήσης τεχνητών υλικών στη χειρουργική των κηλών ξεκινά από το 1878 με τον Billorth να δηλώνει στον μαθητή του, Czerny, πως *«εάν καταφέρουμε να κατασκευάσουμε τεχνητά ιστό με την πυκνότητα και σκληρότητα των περιτονιών και των τενόντων, τότε το μυστικό της ριζικής θεραπείας της αποκατάστασης των κηλών θα έχει ανακαλυφθεί»*, επισημαίνοντας έτσι την αναγκαιότητα ανάπτυξης προσθετικών υλικών για τη βέλτιστη χειρουργική αντιμετώπιση των κηλών [53].

Τα πρώτα τεχνητά πλέγματα εμφανίστηκαν ήδη από το 1900 και ήταν από πλεκτά σύρματα ασημιού. Έως τα μέσα της δεκαετίας του 1950 χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή πλεγμάτων και άλλα υλικά, όπως το ταντάλιο και το ανοξείδωτο ατσάλι. Η ακαμψία, όμως, που επέφεραν αυτά τα υλικά στο κοιλιακό τοίχωμα, η ακτινοσκοπιότητά τους, η ανάπτυξη συριγγίων και η δυσφορία των ασθενών συνέβαλαν στην αντικατάστασή τους από τα πλαστικά πλέγματα [53].

Η σύνθεση του πλαστικού είναι μία από τις μεγαλύτερες εμπορικές ανακαλύψεις του 20ου αιώνα. Το nylon ήταν το πρώτο προϊόν που έγινε ευρέως διαθέσιμο και χρησιμοποιήθηκε τόσο σε ράμματα, αντικαθιστώντας το μετάξι, όσο και σε πλέγματα [53]. Σταδιακά, όμως, το nylon αντικαταστήθηκε από άλλα προϊόντα πλαστικού, επειδή με την πάροδο του χρόνου έχανε την αντοχή του λόγω υδρόλυσης και αποδόμησης και επί μολύνσεως έπρεπε να αφαιρεθεί. Το 1959 ο Francis Ulsher και οι συνεργάτες του πρώτοι ανέφεραν για την αποκατάσταση κηλών τη χρήση πλέγματος Marlex που ήταν κατασκευασμένο από πλεκτό μονόκλωνο προϊόν πολυολεφίνης [54]. Το νέο υλικό γρήγορα κέρδισε την αποδοχή των χειρουργών λόγω της ανθεκτικότητάς του, της ευκαμψίας του, της καλής ενσωμάτωσής του στον οργανισμό και της αντοχής του στις λοιμώξεις. Το πολυπροπυλένιο εμφανίστηκε ως μία πιο βελτιωμένη μορφή του Marlex, ως ράμμα το 1962 και ως πλέγμα το 1963, και έγινε το πιο δημοφιλές προσθετικό υλικό για την αποκατάσταση κηλών για τις

επόμενες δεκαετίες [53]. Από τότε μέχρι και σήμερα τα προϊόντα του πλαστικού αποτελούν την κύρια βάση για τους πολυάριθμους τύπους πλέγματος που είναι στη διάθεση των χειρουργών.

2.2 Το ‘ιδανικό’ πλέγμα

Οι Cumberland και Scale πρώτοι περιέγραψαν τα χαρακτηριστικά του ‘ιδανικού’ πλέγματος τη δεκαετία του 1950 [55,56], χαρακτηριστικά τα οποία υιοθετήθηκαν και επεκτάθηκαν το 1985 από τους Hamer-Hodges και Scott [57]. Το ‘ιδανικό’ πλέγμα, λοιπόν, πρέπει να εκφράζει τα εξής 8 χαρακτηριστικά: 1. να μην είναι καρκινογόνο, 2. να είναι χημικά αδρανές, 3. να έχει αντοχή στις μηχανικές καταπονήσεις, 4. να μπορεί να αποστειρώνεται, 5. να είναι αδρανές στην επίδραση των ιστικών υγρών και των υγρών του σώματος, 6. να προκαλεί όσο το δυνατόν μικρότερη αντίδραση τύπου ξένου σώματος, 7. να μπορεί να παραχθεί στο επιθυμητό σχήμα και 8. να μην προκαλεί αλλεργίες ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας [57]. Με την εισαγωγή των βιοπροσθετικών πλεγμάτων προστέθηκαν χαρακτηριστικά, όπως 1. αντοχή στις λοιμώξεις, 2. όσο το δυνατόν λιγότερες συμφύσεις με τα σπλάχνα και 3. ότι θα πρέπει να αντιδρούν *in vivo* παρόμοια με τους αυτόλογους ιστούς [58]. Μέχρι σήμερα κανένα πλέγμα δεν πληροί όλα τα παραπάνω κριτήρια.

2.3 Μηχανική των πλεγμάτων

Κάθε προσθετικό πλέγμα έχει διακριτές μηχανικές ιδιότητες που προκαλούν ένα μείγμα χημικών μεσολαβητών και κυτταρικών στοιχείων με αποτέλεσμα μια μοναδική απόκριση του ξενιστή [58]. Συγκεκριμένες ιδιότητες των συνθετικών πλεγμάτων, όπως αντοχή σε εφελκυσμό (tensile strength), ελαστικότητα (elasticity), μέγεθος των πόρων, αντιδραστικότητα και βιοδραστικότητα, το βάρος τους και ο τρόπος κατασκευής τους, επηρεάζουν και μεταβάλλουν την ιστική αντίδραση του οργανισμού και η κατανόηση των μεταβλητών αυτών βοηθά στη βελτίωση τόσο των βραχυπρόθεσμων όσο και των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων στη χειρουργική αποκατάσταση των κηλών [30].

2.3.1. Αντοχή σε εφελκυσμό

Η δύναμη εφελκυσμού ενός συνθετικού πλέγματος πρέπει να είναι τουλάχιστον ίση με αυτή του κοιλιακού τοιχώματος και είναι η μέγιστη δύναμη που μπορεί να εφαρμοστεί σε ένα αντικείμενο χωρίς αυτό να υποστεί παραμόρφωση. Η μέγιστη πίεση που ασκείται επί του κοιλιακού τοιχώματος κατά τη διάρκεια έντονης δραστηριότητας είναι 27N/cm^2 (252 mmHg), ενώ κατά την ηρεμία είναι 16N/cm^2 [59]. Τα περισσότερα προσθετικά πλέγματα εύκολα αντέχουν σε τέτοιου μεγέθους πιέσεις, ενώ υπερβολικές τιμές αντοχής έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη ελαστικότητα του πλέγματος, απώλεια στην κινητικότητα του κοιλιακού τοιχώματος, υπερβολική φλεγμονώδη αντίδραση και σημαντική ουλοποίηση των πέριξ ιστών με συνέπεια την έντονη δυσφορία του ασθενούς [60].

2.3.2. Μέγεθος των πόρων

Το μέγεθος των πόρων του πλέγματος είναι σημαντική παράμετρος, γιατί καθορίζει το μέγεθος της ιστικής αντίδρασης και τον βαθμό ενσωμάτωσης του πλέγματος στο κοιλιακό τοίχωμα. Το μέγεθος θα πρέπει να είναι μεγαλύτερο από $75\mu\text{m}$, ώστε να επιτρέπει τη διείσδυση μακροφάγων, ινοβλαστών, αγγείων και κολλαγόνου. Πλέγματα με μεγαλύτερους πόρους επιτρέπουν την ανάπτυξη ιστού εντός του πλέγματος και είναι πιο ελαστικά λόγω της αποφυγής σχηματισμού γεφυρών κοκκιώδους ιστού. Κοκκιώματα σχηματίζονται φυσιολογικά, ως μέρος της αντίδρασης τύπου ξένου σώματος, μεμονωμένα πέριξ των ινών του πλέγματος. Σε περίπτωση που τα κοκκιώματα αυτά συνδέονται μεταξύ τους (γεφύρωμα) το πλέγμα μπορεί να παγιδευτεί ολόκληρο με συνέπεια τη δημιουργία μιας άκαμπτης ουλώδους πλάκας και απώλεια της ελαστικότητας. Το τελευταίο συμβαίνει σε πλέγματα με πόρους κάτω από $800\mu\text{m}$, γι' αυτό και η σύσταση είναι οι πόροι να είναι πάνω από $800\mu\text{m}$ [61].

2.3.3. Αντιδραστικότητα/Βιοσυμβατότητα

Τα σύγχρονα βιοϋλικά είναι φυσικώς και χημικώς αδρανή, μη ανοσογόνα και μη τοξικά αλλά όχι και βιολογικώς αδρανή. Όλα τα πλέγματα προκαλούν αντίδραση τύπου ξένου σώματος που περιλαμβάνει φλεγμονή, ίωση, ασβεστοποίηση, θρόμβωση και σχηματισμό κοκκιωμάτων [62]. Η αντίδραση αυτή αναπτύσσεται

ανεξαρτήτως του τύπου του υλικού, αλλά η έκτασή της επηρεάζεται από την ποσότητα του υλικού με το μέγεθος των πόρων να αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα. Τα πλέγματα φαίνεται να τροποποιούν και τη σύνθεση του κολλαγόνου. Επί φυσιολογικής επουλώσεως το αρχικό ανώριμο τύπου III κολλαγόνο αντικαθίσταται από το πιο ισχυρό κολλαγόνο τύπου I. Η παρουσία ξένου σώματος, όπως το πλέγμα, επιβραδύνει αυτή τη διαδικασία με συνέπεια ένα μειωμένης αναλογίας τύπου I/III κολλαγόνο ανεξαρτήτως του τύπου πλέγματος. Το αποτέλεσμα είναι μειωμένη μηχανική σταθερότητα [61].

2.3.4. Το βάρος του πλέγματος

Το βάρος του πλέγματος εξαρτάται από το βάρος του πολυμερούς και την ποσότητα του υλικού από το οποίο αποτελείται (μέγεθος των πόρων). Τα βαριάς δομής ή υψηλού ειδικού βάρους πλέγματα (heavy-weight meshes) αποτελούνται από παχύ πολυμερές, έχουν μικρούς πόρους και υψηλή δύναμη εφελκυσμού και τυπικά ζυγίζουν $>80\text{g/m}^2$. Τα πλέγματα αυτά προκαλούν έντονη ιστική αντίδραση. Τα ελαφριάς δομής ή χαμηλού ειδικού βάρους πλέγματα (light-weight meshes) αποτελούνται από λεπτότερες ίνες και έχουν μεγάλους πόρους ($>1\text{mm}$) και τυπικά ζυγίζουν $<50\text{g/m}^2$. Προκαλούν μικρότερη ιστική αντίδραση και είναι πιο ελαστικά. Παρόλο που έχουν μικρότερη αντοχή εφελκυσμού, αντέχουν σε πίεση πάνω από την ανώτερη πίεση του κοιλιακού τοιχώματος (170mmHg -ελάχιστη δύναμη εφελκυσμού 16N/cm^2) [63].

2.3.5. Ελαστικότητα

Η φυσιολογική ελαστικότητα του κοιλιακού τοιχώματος στα 32N/cm^2 είναι περίπου 38%. Τα ελαφριά πλέγματα έχουν ελαστικότητα περίπου 20-35% στα 16N/cm^2 . Τα βαριά πλέγματα έχουν τη μισή μόνο ελαστικότητα (4-16% στα 16N/cm^2) και μπορούν να περιορίσουν τη διατασιμότητα του κοιλιακού τοιχώματος [62].

2.3.6. Ο τρόπος κατασκευής

Τα πλέγματα μπορεί να είναι πλεκτά ή υφαντά. Στα πλεκτά 2 ξεχωριστές ίνες ή νήματα διαπλέκονται μεταξύ τους. Τα πλέγματα αυτά είναι γενικά πιο πορώδη και εύκαμπτα απ' ό,τι τα υφαντά, αλλά είναι ασθενέστερα λόγω μειωμένης πυκνότητας

του νήματος. Στα πλεκτά πλέγματα η ευκαμψία ή ακαμψία τους ποικίλλει ανάλογα με τον προσανατολισμό τους κατά την τοποθέτηση. Αντίθετα, τα υφαντά πλέγματα περιέχουν ίνες σε παράλληλη γραμμή ενώ ένα δεύτερο σύνολο ευθυγραμμισμένων ινών διέρχεται εναλλακτικά πάνω και κάτω από το πρώτο σετ με κάθετο τρόπο. Τα υφαντά πλέγματα είναι γενικά πιο πυκνά κατασκευασμένα με αποτέλεσμα να έχουν μικρότερους πόρους. Γι' αυτόν τον λόγο δεν αποτελούν καλό υπόστρωμα για ανάπτυξη ιστού και καλή ενσωμάτωση [64].

2.3.7. Συρρίκνωση

Η συρρίκνωση ενός πλέγματος οφείλεται στη συστολή/συρρίκνωση του ουλώδους ιστού που σχηματίζεται πέριξ του πλέγματος. Ο ουλώδης ιστός συρρικνώνεται στο 60% περίπου της προηγούμενης επιφάνειας του τραύματος. Τα βαριά πλέγματα, επειδή έχουν μικρούς πόρους, έχουν την τάση να συρρικνώνονται περισσότερο λόγω της ουλώδους πλάκας που αναπτύσσεται επί του πλέγματος [62].

2.4 Είδη Πλεγμάτων

Τα υπάρχοντα πλέγματα μπορούν να διακριθούν σε τρεις κατηγορίες: Συνθετικά πολυμερή, σύνθετα ή μικτά ή επικαλυμμένα και βιολογικά.

2.4.1 Συνθετικά Πλέγματα

Τα συνθετικά πλέγματα μπορούν να διαχωριστούν σε μη απορροφήσιμα και σε απορροφήσιμα. Τα μη απορροφήσιμα (μόνιμα) πλέγματα κατασκευάζονται κλασικά από πολυπροπυλένιο, πολυεστέρα και διογκωμένο πολυτετραφθοροαιθυλένιο (ePTFE) καθώς και από φθοριούχο πολυβινυλιδένιο (PVDF), ένα νέο σχετικά πολυμερές [65].

- Τα πλέγματα με βάση το πολυπροπυλένιο είναι τα ευρέως χρησιμοποιούμενα (Marlex και Prolene) με πάνω από 1 εκατομμύριο πλέγματα να τοποθετούνται κάθε χρόνο [66]. Το πολυπροπυλένιο είναι ένα υδρόφοβο πολυμερές, παραγόμενο από πολυμερισμό του προπυλενίου, που είναι παράγωγο του αερίου προπάνιο. Πλεονεκτήματά του είναι η ανθεκτικότητά του στη βιολογική αποικοδόμηση από τα

ιστικά ένζυμα, το ότι είναι εύκαμπτο και εύκολο στη χρήση, έχει χαμηλό κόστος και καλή ενσωμάτωση στους ιστούς [53,67] (**Πίνακας 1**). Τα πλέγματα πολυπροπυλενίου μπορεί να είναι υφαντά ή πλεκτά ως μονόκλινα ή σε διπλή σειρά ή/και πολύκλινα [64]. Είναι διαθέσιμα, επίσης, ως heavy-weight ή ως light-weight. Τα heavy-weight πλέγματα προκαλούν πιο έντονη αντίδραση τύπου ξένου σώματος και χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση με συνέπεια σχηματισμό έντονης ουλής, απώλεια της ελαστικότητας του κοιλιακού τοιχώματος και χρόνιο πόνο. Τα light-weight, από την άλλη, είναι λεπτότερα και με μεγαλύτερους πόρους και περιέχουν μικρότερη ποσότητα πολυμερούς. Προκαλούν μικρότερη ιστική αντίδραση με αποτέλεσμα καλύτερη αποδοχή από τους ασθενείς και μεγαλύτερη ευκαμψία. Επίσης, η ελαστικότητά τους και η αντοχή τους σε εφελκυσμό προσομοιάζουν με του κοιλιακού τοιχώματος. Τα heavy-weight πλέγματα, αντίθετα, αντέχουν σε πολύ υψηλότερες πιέσεις αλλά με τίμημα παραισθησία, αίσθημα ακαμψίας και παρουσίας ξένου σώματος στο κοιλιακό τοίχωμα [67]. Η υψηλή αντοχή σε εφελκυσμό και η μεγαλοπορώδης δομή των πλεγμάτων πολυπροπυλενίου επιτρέπει την ανάπτυξη ινώδους ιστού πέριξ των ινών τους με αποτέλεσμα καλή ενσωμάτωση και ανθεκτική επισκευή της κήλης. Δυστυχώς, τα ίδια αυτά χαρακτηριστικά προάγουν την ουλοποίηση των ενδοπεριτοναϊκών δομών με συνέπεια ισχυρές συμφύσεις, επομένως είναι ακατάλληλα για αποκατάσταση κοιλοκήλης σε απευθείας επαφή με τα σπλάχνα. Συμφύσεις, εντερική απόφραξη και συρίγγια είναι συχνά μετά από ενδοπεριτοναϊκή τοποθέτηση πλέγματος πολυπροπυλενίου ενώ, λόγω της έντονης φλεγμονώδους αντίδρασης, επέρχεται και συρρίκνωση του πλέγματος [68,69]. Επιπλέον, το πολυπροπυλένιο εύκολα αποικίζεται από μικρόβια και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε επιμολυσμένο περιβάλλον [67]. Ένα άλλο πρόβλημα με τα πλέγματα πολυπροπυλενίου είναι η συρρίκνωσή τους μετά την τοποθέτησή τους με κίνδυνο υποτροπής της κήλης κυρίως στο επίπεδο επαφής του πλέγματος με την περιτονία [70,71]

- Τα πλέγματα από πολυεστέρα είναι το δεύτερο είδος συνθετικών πλεγμάτων. Ο πολυεστέρας είναι ένα πολύκλινο, μη απορροφήσιμο με βάση τον άνθρακα πολυμερές που φτιάχνεται από αιθυλενογλυκόλη και τερεφθαλικό οξύ. Τα πλέγματα αυτά εισήχθησαν τη δεκαετία του 1950 (Dacron) και του 1960 (Mersilen- το πιο γνωστό, με μεγάλους πόρους). Αντίθετα από το πολυπροπυλένιο δεν υφίσταται οξειδωτικό stress και είναι γενικά υδρόφιλο και πιο εύκαμπτο. Πλεονεκτήματα του πολυεστέρα είναι η γρήγορη διήθησή του από ινοβλάστες και η ενσωμάτωσή του

στους ιστούς καθώς και ο μικρότερος, συγκριτικά με το πολυπροπυλένιο, βαθμός συρρίκνωσης [65]. Μειονεκτήματα είναι το μεγαλύτερο ποσοστό λοιμώξεων (αν και υπάρχουν μελέτες και για το αντίθετο), η ανάπτυξη συμφύσεων με τα σπλάχνα, όταν τοποθετείται ενδοπεριτοναϊκά, και η αποδόμησή του και απώλεια της αντοχής του με τον χρόνο [72,73] (**Πίνακας 1**). Από τη βιβλιογραφία δεν προκύπτει υπεροχή του πλέγματος πολυεστέρα σε σχέση με το κλασικό πλέγμα πολυπροπυλενίου, αν και τα περισσότερα δεδομένα για τον πολυεστέρα προέρχονται από μικρές και όχι καλά σχεδιασμένες μελέτες [65].

- Τα πλέγματα από διογκωμένο πολυτετραφθοροαιθυλένιο (ePTFE) είναι το τρίτο είδος συνθετικών μη απορροφήσιμων πλεγμάτων. Το ePTFE είναι ένα αδρανές φθοριοανθρακικό πολυμερές που δεν υφίσταται βιολογική αποδόμηση. Τα πλέγματα από ePTFE, το GORE-TEX και το TEFLON, είναι τα ευρέως χρησιμοποιούμενα [74,75] και η ανάπτυξη της λαπαροσκοπικής χειρουργικής των κηλών τα καθιέρωσε ως πλέγματα που μπορούν να τοποθετηθούν με ασφάλεια ενδοπεριτοναϊκά. Αυτό οφείλεται στην κατασκευή τους, καθώς η επιφάνεια που έρχεται σε επαφή με τα σπλάχνα είναι λεία, με πόρους μικρότερους από 3μm ενώ η άλλη επιφάνεια που έρχεται σε επαφή με την περιτονία έχει μεγαλύτερους πόρους με μικροραβδώσεις και κοιλότητες. Χάρη σε αυτήν την κατασκευή διευκολύνεται η διήθηση κολλαγόνου από την περιτονία ενώ η σπλαχνική επιφάνειά του παρουσιάζει αντίσταση στην κυτταρική διήθηση και την ανάπτυξη συμφύσεων [76]. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των πλεγμάτων ePTFE όσον αφορά το μικρό ποσοστό συμφύσεων ή εντεροδερματικών συριγγίων [44,50,77]. Έχουν παρατηρηθεί, όμως, και υψηλότερα ποσοστά υποτροπών της κήλης στο επίπεδο επαφής του πλέγματος με την περιτονία συγκριτικά με το πολυπροπυλένιο ή τον πολυεστέρα, γεγονός το οποίο οφείλεται στην ηπιότερη φλεγμονώδη αντίδραση και στη μικρότερη ανάπτυξη συνδετικού ιστού επί του πλέγματος με αποτέλεσμα φτωχή ενσωμάτωση [76,78]. Επίσης, ωμειονέκτημα των πλεγμάτων ePTFE είναι το υψηλότερο ποσοστό επιμολύνσεων και λοιμώξεων. Αυτό οφείλεται στη μικροπορώδη σπλαχνική τους επιφάνεια, καθώς αυτή δεν διευκολύνει τη διείσδυση αντιβιοτικών και ανοσοκυττάρων με αποτέλεσμα πιο εύκολο εποικισμό από βακτήρια και σχηματισμό βακτηριακού biofilm [67,79,80].

- Το φθοριούχο πολυβινυλιδένιο (PVDF) είναι ένα σχετικά νέο μη απορροφήσιμο φλουοροπολυμερές. Έχει παρόμοια αντοχή σε εφελκυσμό και χαρακτηριστικά επιφάνειας, αλλά είναι πιο ανθεκτικό στην υδρόλυση, την αποδόμηση και τη

συρρίκνωση συγκριτικά με το πολυπροπυλένιο και τον πολυεστέρα [81]. Παρουσιάζει, επίσης, ηπιότερη φλεγμονώδη αντίδραση και καλύτερη ενσωμάτωση συγκριτικά με το πολυπροπυλένιο [81]. Το DynaMesh, συνθετικό πλέγμα πολυπροπυλενίου και PVDF, είναι το αντιπροσωπευτικό πλέγμα αυτής της κατηγορίας. Αν και αρχικές κλινικές μελέτες αποκατάστασης κοιλιοκηλών λαπαροσκοπικά (IPOM) με το DynaMesh έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσον αφορά τις υποτροπές και τις λοιμώξεις [82], άλλες ανέφεραν υψηλό ποσοστό επιπλοκών και κυρίως ανάπτυξη ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων [83,84]. Προς το παρόν υπάρχουν ελλιπή κλινικά και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, ώστε αυτά να υποστηρίξουν τη χρήση του PVDF έναντι των άλλων προσθετικών πλεγμάτων.

Πίνακας 1: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα μόνιμων συνθετικών πλεγμάτων (πολυπροπυλενίου και πολυεστέρα). Τροποποίηση από: [33]

Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Μόνιμο συνθετικό πλέγμα (πλεκτό ή υφαντό)	Κίνδυνος συρρίκνωσης, χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση, ακαμψία κοιλιακού τοιχώματος, χρόνιος πόνος κυρίως με τα βαριά πλέγματα PP
Καλή ενίσχυση μέσω διέγερσης φλεγμονώδους αντίδρασης και ενσωμάτωσης στο κοιλιακό τοίχωμα	Πιθανόν μεγαλύτερος κίνδυνος επιμόλυνσης στα πλέγματα PE απ' ό,τι στα πλέγματα PP
Μικρότερου βαθμού συρρίκνωση στα πλέγματα PE	Η τοποθέτηση σε επαφή με τα σπλάχνα ενέχει αυξημένο κίνδυνο συμφύσεων λόγω της φλεγμονώδους αντίδρασης
Τα ελαφριά πλέγματα PP προκαλούν μικρότερου βαθμού αντίδραση ξένου σώματος, είναι πιο εύκαμπτα και έχουν καλύτερη ενσωμάτωση	Αυξημένος κίνδυνος για συρίγγια, εντερική απόφραξη και επιπλοκές σε τυχόν επανεπέμβαση
Η διάσωση επιμολυσμένου ελαφριού πλέγματος PP μπορεί να είναι εφικτή λόγω καλύτερης διείσδυσης των αντιβιοτικών	Ο κίνδυνος εντεροτομής και/ή εντερεκτομής σε επανεπέμβαση είναι 4 φορές μεγαλύτερος με τη χρήση πλεγμάτων με την πλειονότητα αυτών να είναι απλά, μη επικαλυμμένα πλέγματα

PP: Πολυπροπυλένιο

PE: Πολυεστέρας

2.4.2 Μικτά/σύνθετα και επικαλυμμένα συνθετικά πλέγματα (composite meshes)

Τα μικτά πλέγματα συνδυάζουν περισσότερα του ενός υλικά και το κύριο πλεονέκτημά τους είναι πως προκαλούν λιγότερες συμφύσεις. Παρά τη μεγάλη ποικιλία εμπορικών ονομάτων, όλα τα μικτά πλέγματα χρησιμοποιούν ένα ή περισσότερα από τα 3 κύρια είδη συνθετικών υλικών: πολυπροπυλένιο, πολυεστέρα και ePTFE σε συνδυασμό μεταξύ τους ή με επιπλέον υλικά, όπως το τιτάνιο, τα ωμέγα 3 λιπαρά οξέα, πολυγλυκαρπώνη (monocryl), πολυδιοξανόνη (PDS), PVDF και υαλουρονικό οξύ [63] (Πίνακας 2).

Κατασκευάστηκαν ως απάντηση στα προβλήματα που προκαλούνταν από την ενδοπεριτοναϊκή τοποθέτηση απλών πλεγμάτων PP και PE. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει πως, συγκριτικά με την προπεριτοναϊκή τοποθέτηση, η ενδοπεριτοναϊκή τοποθέτηση πλεγμάτων PP και PE σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό συμφύσεων, εντεροδερματικών συριγγίων καθώς και με προβλήματα επί ενδεχόμενης επανεπέμβασης, όπως ατυχηματικές εντεροτομές και εντερεκτομές, λοιμώξεις τραύματος, μετεγχειρητικές επιπλοκές και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας [68,85]. Επομένως, λόγω των παραπάνω επιπλοκών καθώς και του πιθανώς καλύτερου ποσοστού υποτροπής με τη λαπαροσκοπική αποκατάσταση, δημιουργήθηκαν τα σύνθετα και επικαλυμμένα πλέγματα ως τα πιο κατάλληλα για ενδοπεριτοναϊκή τοποθέτηση. Στα πλέγματα αυτά η τοιχωματική επιφάνεια αποτελείται από μόνιμο συνθετικό πλέγμα το οποίο ‘αγκιστρώνεται’ στο κοιλιακό τοίχωμα ενώ στη σπλαχνική επιφάνειά τους υπάρχει ένας αντισυμφυτικός φραγμός. Αρκετές πειραματικές αλλά και κλινικές μελέτες έχουν δείξει μείωση αλλά όχι εξάλειψη του ποσοστού μετεγχειρητικών συμφύσεων με τη χρήση αυτών των πλεγμάτων [61,63,65,76,86–93].

Ειδικότερα, τα σύνθετα πλέγματα μπορούν να υποδιαιρεθούν σε δύο κατηγορίες: α) επικαλυμμένα πλέγματα με προσωρινό-απορροφήσιμο φραγμό και β) διπλής όψεως πλέγματα με μόνιμο-μη απορροφήσιμο φραγμό.

Τα πλέγματα με απορροφήσιμο φραγμό χρειάζονται ενυδάτωση πριν από τη χρήση και δεν επιδέχονται τροποποίηση του σχήματός τους με κόψιμο των άκρων. Επιτρέπουν, όμως, καλύτερη νεοεπιθηλιοποίηση του πλέγματος, κάτι που βοηθά και στην ενσωμάτωσή του, πριν από την ανάπτυξη συμφύσεων. Το Parietex ήταν το πρώτο πλέγμα με απορροφήσιμο φραγμό από κολλαγόνο στη σπλαχνική του επιφάνεια και PE τρισδιάστατης πλεκτής δομής στην άλλη επιφάνεια. Τα πλέγματα

αυτά συνδυάζουν υλικά που επιφέρουν υψηλή κυτταρική διήθηση από τον οργανισμό, σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ό,τι με τα απλά πλέγματα PP, επιτρέποντας έτσι γρήγορη ανάπτυξη ινώδους ιστού, ελάχιστη συρρίκνωση και καλή ενσωμάτωση [88,94].

Από την άλλη μεριά, τα πλέγματα με μόνιμο φραγμό αξιοποιούν τις ιδιότητες των πλεγμάτων τόσο με μεγάλους πορους όσο και με μικρούς. Η μικροπορώδης επιφάνεια τοποθετείται προς τα σπλάχνα ενώ η μακροπορώδης επιφάνεια προς το τοίχωμα, για να διευκολύνει την ενσωμάτωση. Επιπλέον, επιδέχονται τροποποίηση του σχήματός τους από τον χειρουργό. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει πως τα πλέγματα με μόνιμο φραγμό προκαλούν λιγότερες συμφύσεις και επιπλοκές [94].

Τα επικαλυμμένα πλέγματα με μη μόνιμο φραγμό προκαλούν περισσότερες συμφύσεις με την πάροδο του χρόνου [85,90,95,96]. Κοινό γνώρισμα των επικαλυμμένων και των διπλής όψεως σύνθετων πλεγμάτων είναι η 'τάση' τους να προκαλούν συμφύσεις κυρίως στις περιοχές καθήλωσής τους στο κοιλιακό τοίχωμα ή στα κομμένα άκρα τους [87]. Τα σύνθετα πλέγματα πολλές φορές κόβονται από τον χειρουργό, για να ταιριάζουν στο υφιστάμενο έλλειμμα, με αποτέλεσμα την έκθεση των τραχιών κομμένων άκρων τους στα ενδοκοιλιακά σπλάχνα, κάτι που αποτελεί τη βάση για την ανάπτυξη περιτοναϊκών συμφύσεων [97]. Το ποσοστό λοίμωξης και επιμόλυνσης μετά από τοποθέτηση σύνθετων πλεγμάτων μπορεί να φτάσει έως 10% [98–100]. Η έρευνα σχετικά με τα πλέγματα είναι εκτεταμένη και συνεχώς παράγονται και διατίθενται προς χρήση νέα προϊόντα χωρίς, όμως, να υπάρχουν επαρκείς μελέτες αξιολόγησης και σύγκρισης αυτών. Στον πίνακα 2 περιγράφονται συνοπτικά τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των κύριων πλεγμάτων που υπάρχουν.

Πίνακας 2: Περιγραφή των χαρακτηριστικών των σύνθετων πλεγμάτων. Τροποποίηση από: [33,63]

Πλέγμα	Χαρακτηριστικά τοιχωματικής/σπλαχνικής επιφάνειας	Σχόλια
Επικαλυμμένα	Μόνιμο πλέγμα /Αντισυμφυστικός φραγμός	-Μόνιμο πλέγμα για προαγωγή φλεγμονής, ίνωσης, ενσωμάτωσης στο κοιλιακό τοίχωμα και αντοχή. Σπλαχνική επιφάνεια σχεδιασμένη για αποτροπή συμφύσεων και σχετικών επιπλοκών. -Δεν υπάρχουν επιπέδου I δεδομένα για υπεροχή του ενός πλέγματος έναντι του άλλου. Υπάρχουν διαφορές σε πειραματικά μοντέλα, αλλά η πρόληψη των συμφύσεων είναι παρόμοια. Σε εξέλιξη πολυκεντρική μελέτη για την καλύτερη μελέτη των χαρακτηριστικών αυτών των πλεγμάτων (NCT01355939)
Dualmesh (Gore)	Μικροπορώδες ePTFE /Μακροπορώδες ePTFE	-Ελάχιστη φλεγμονώδης αντίδραση -Πιο χαλαρές συμφύσεις συγκριτικά με όλα τα άλλα πλέγματα και μικρότερος χρόνος συμφυσίωσης/επιφάνειας κάλυψης από συμφύσεις σε σχέση με το Compositix -Ελάχιστη αντίσταση στον μικροβιακό αποικισμό και υψηλότερο ποσοστό επιμόλυνσης -Μεγαλύτερος κίνδυνος αφαίρεσης στις ανοιχτές επεμβάσεις απ' ό,τι στις λαπαροσκοπικές (14,2% vs. 4,6%) -Ελάχιστη διήθηση από ινώδη ιστό και μικρότερη ενσωμάτωση
Compositix (Bard)	PP/ePTFE	-Το PP προάγει καλύτερη ενσωμάτωση -Συμφύσεις κυρίως στην περιφέρεια λόγω αναστροφής των άκρων. -Πιθανόν αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεως (έως 8%)
Parietex (Covidient-Medronic)	PET/Τύπου I κολλαγόνο, πολυαιθυλενική γλυκόλη και γλυκερόλη	-Λιγότερες συμφύσεις συγκριτικά με το απλό PE -Ο φραγμός κολλαγόνου απορροφάται γρήγορα στις 20 ημέρες
Proceed (Ethicon)	PP έγκλειστο σε πολυδιοξανόνη /οξειδωμένη αναγεννημένη κυτταρίνη	-Πλεονεκτήματα των ελαφριών μακροπορωδών πλεγμάτων -Αποδόμηση φραγμού σε 28 ημέρες -Ανεπαρκής περιτοναϊκή επιθηλιοποίηση του πλέγματος -Στερεές συμφύσεις σε πειραματόζωα
Physiomesh (Ethicon)	PP έγκλειστο σε πολυγλυκαπρόνη/ πολυδιοξανόνη	-Μεγάλη ελαστικότητα (καλύτερα ανεκτό) -Αποδόμηση φραγμού σε 240 ημέρες -Λιγότερες συμφύσεις σε πειραματόζωα -Μικρότερου βαθμού ενσωμάτωση

C-QUR (Atrium)	PP/ gel με Ω-3 λιπαρά οξέα	-Αποδόμηση φραγμού σε 120 ημέρες -Μικρότερη συρρίκνωση σε πειραματόζωα και -Φτωχότερη ενσωμάτωση σε πειραματόζωα
Sepramesh (Bard)	PP/Νατριούχος υαλουρονική καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη	-Αποδόμηση φραγμού σε <30 ημέρες -Μικρής έκτασης συμφύσεις σε πρόιμη φάση και καλή ενσωμάτωση -Η φλεγμονώδης αντίδραση επιταχύνει την αποδόμηση του φραγμού με αποτέλεσμα καθυστερημένες συμφύσεις
Dynamesh (FEG Textiltechnik)	PP/PVDF	-Μακροπορώδες, μερικώς απορροφήσιμο -Το PVDF προκαλεί ελάχιστη αντίδραση τύπου ξένου σώματος -Αντικρουόμενα αποτελέσματα σε πειραματόζωα για τη μείωση των συμφύσεων
Vypro II (Ethicon)	PP/Πολυγλακτίνη 910	-Μακροπορώδες, απορρόφηση φραγμού σε 42 ημέρες -Έντονη αρχική φλεγμονώδης αντίδραση -Μεγαλύτερη συρρίκνωση σε σχέση με τα άλλα πλέγματα
TiMESH (pfm medical)	PP έγκλειστο σε αδρανές τιτάνιο	-Αντοχή του PP, ελαφρύ πλέγμα -Μικρότερη/ηπιότερη φλεγμονώδης αντίδραση και αντίδραση τύπου ξένου σώματος -Μικρότερου βαθμού συρρίκνωση -Αντικρουόμενα αποτελέσματα για τη μείωση των συμφύσεων σε πειραματόζωα

ePTFE: Διογκωμένο πολυτετραφθοροαιθυλένιο

PET: Τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο

PVDF: Φθοριούχο πολυβινυλιδένιο

2.4.3 Συνθετικά Απορροφήσιμα Πλέγματα ή Βιοσυνθετικά

Σε αντίθεση με τα προηγούμενα πλέγματα τα οποία διηθούνται από ινώδη ιστό και ενσωματώνονται σταδιακά στο κοιλιακό τοίχωμα, τα απορροφήσιμα συνθετικά πλέγματα αποδομούνται σταδιακά μέσω υδρόλυσης. Ο σχεδιασμός αυτών των πλεγμάτων ξεκίνησε στα μέσα της δεκαετίας του 1980 έχοντας ως έναυσμα τις επιλοκές από την τοποθέτηση μη απορροφήσιμων συνθετικών πλεγμάτων σε επιμολυσμένα πεδία. Τα ευρέως χρησιμοποιούμενα πλέγματα τέτοιου είδους είναι το Dexon (polyglycolic acid) και το Vicryl (polyglactin 910). Το κύριο συστατικό και των 2 είναι το πολυγλυκολικό οξύ το οποίο αποτελείται από έναν κορμό επαναλαμβανόμενες μονάδες εστέρα άνθρακα με πλευρικές αλυσίδες άνθρακα που συνδέονται με 2 μόρια υδρογόνου. Οι χημικές του ιδιότητες τού προσφέρουν καλή δύναμη εφελκυσμού και επιτρέπουν παράλληλα τη σταδιακή αποδόμησή του. Το πλέγμα Dexon είναι πλεκτό ομοιοπολυμερές πολυγλυκολικού οξέος [76]. Το Vicryl αποτελείται από πολυγλακτίνη 910, που είναι πολυμερές πολυγλυκολικού και γαλακτικού οξέος, και είναι διαθέσιμο ως πλεκτό ή υφαντό πλέγμα. Ο χρόνος πλήρους απορρόφησης και των 2 πλεγμάτων είναι μεταξύ 90 και 180 ημερών μετά από την τοποθέτησή τους. Τα πλέγματα αυτά είναι εύκαμπτα, εύκολα στον χειρισμό και χρησιμοποιούνται κυρίως σε επιμολυσμένα πεδία όπου η πρωτογενής σύγκλιση του κοιλιακού τοιχώματος είναι αδύνατη, καθώς, δρώντας ως υπόστρωμα για την ανάπτυξη κολλαγόνου, επιτρέπουν τη σύγκλιση του δέρματος και την επούλωση του τραύματος. Δεν χρησιμοποιούνται για την οριστική αποκατάσταση κοιλιοκήλης, καθώς υποτροπή της κήλης συμβαίνει σε πάνω από το 50% των περιπτώσεων. Χρειάζεται, λοιπόν, οριστική αποκατάσταση σε δεύτερο χρόνο με μη απορροφήσιμο πλέγμα χωρίς να απαιτείται αφαίρεση του πρώτου, καθώς αυτό έχει ήδη απορροφηθεί. Επίσης, και σε λοιμώξεις του τραύματος δεν απαιτείται αφαίρεση του απορροφήσιμου πλέγματος [76,101].

2.4.4 Βιολογικά Πλέγματα

Τα πλέγματα αυτά μπορεί να είναι ανθρώπινης προέλευσης (αυτομοσχεύματα ή αλλομοσχεύματα) ή ζωικής (χοίρεια ή βόεια ξενομοσχεύματα) και διαφέρουν και ως προς τη σύνθεσή τους (από δέρμα, περικάρδιο ή υποβλενογόνιο) και ως προς τις μεθόδους επεξεργασίας. Παράγονται από ακυτταρική εξωκυττάρια ουσία μαλακών

ιστών που αποτελείται από έναν 'σκελετό' κολλαγόνου ο οποίος παρέχει επαρκή αντοχή και εξασφαλίζει τη δομή του πλέγματος. Ο σκελετός αυτός δρα ως μήτρα που διευκολύνει τη διήθηση από τους γειτονικούς ιστούς για την ολοκλήρωση της επούλωσης, την ανακατασκευή νέου, υγιούς ιστού και την αποκατάσταση της μηχανικής και λειτουργικής ακεραιότητας του κοιλιακού τοιχώματος [94]. Γενικά, τα βιολογικά μπορούν να υποδιαιρεθούν σε δύο κατηγορίες: α) σε χημικώς επεξεργασμένα, ώστε να αποτρέπεται η διάσπαση του κολλαγόνου από τις κολλαγενάσες (cross-linked) με αποτέλεσμα να διατηρούν περισσότερο την αντοχή τους και παράλληλα να ενσωματώνονται βραδύτερα στους γύρω ιστούς και β) σε μη επεξεργασμένα, από φυσικό ανεπεξεργαστο κολλαγόνο (non-cross-linked), τα οποία ενσωματώνονται και απορροφώνται σε 3 μήνες [102,103]. Σήμερα είναι διαθέσιμα στο εμπόριο 18 προϊόντα με πιο γνωστά το Surgisis και το Permacol [76].

Τα βιολογικά πλέγματα προέκυψαν από την ανάγκη αντιμετώπισης σύνθετων και δύσκολων κηλών, όπως σε περιπτώσεις ανοιχτής κοιλιάς, επιμόλυνσης με ρυπαρό υλικό και/ή βαριάς λοίμωξης, καταστάσεις στις οποίες αντεδείκνυται η τοποθέτηση μόνιμου συνθετικού πλέγματος λόγω του υψηλού ποσοστού λοίμωξης αυτού και της συνακόλουθης ανάγκης χειρουργικού καθαρισμού [104]. Αυτό φαίνεται να είναι και το πιο σημαντικό πλεονέκτημά τους έναντι των συνθετικών πλεγμάτων. Τα συνθετικά πλέγματα δεν προάγουν την αγγειογένεση εντός αυτών, χαρακτηριστικό που τα καθιστά επιρρεπή σε χρόνιες λοιμώξεις. Αντίθετα, τα βιολογικά πλέγματα, θεωρητικά τουλάχιστον, υποστηρίζουν την αγγειογένεση διευκολύνοντας έτσι τη διείσδυση αντιβιοτικών και λευκών αιμοσφαιρίων, και επιπλέον περιορίζουν την αντίδραση τύπου ξένου σώματος λόγω της καλής ενσωμάτωσής τους [67]. Μελέτες έχουν δείξει την ασφάλεια των πλεγμάτων αυτών σε μολυσμένα χειρουργικά πεδία [76,105], εν τούτοις τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα στο σύνολό τους δεν υποστηρίζουν την υπεροχή των βιολογικών ή/και βιοσυνθετικών έναντι των συνθετικών πλεγμάτων [106,107]. Επίσης, η χρήση τους για τη γεφύρωση κοιλιακού χάσματος σε περιπτώσεις μη μολυσμένων πεδίων και για την αποφυγή επέμβασης δύο σταδίων δεν έχει καλά αποτελέσματα με το ποσοστό υποτροπής της κήλης να φτάνει έως 80% [108]. Τέλος, δεν φαίνεται να υπάρχει υπεροχή τους έναντι των συνθετικών πλεγμάτων ούτε ως προς την αντιμετώπιση επιπλεγμένων σύνθετων κοιλιοκηλών [107]. Συμπερασματικά, τα βιολογικά πλέγματα, αν και αποτελούν σημαντική εξέλιξη στην αποκατάσταση σύνθετων κοιλιοκηλών, η χρήση τους δεν συνιστάται ως μέθοδος ρουτίνας κι απαιτούνται περισσότερες μελέτες σχετικά με τις ενδείξεις τους,

τη συμπεριφορά τους και την ασφάλειά τους.

2.5 Επιπλοκές των πλεγμάτων

Οι περισσότερες επιπλοκές είναι απλώς μια αντανάκλαση των ιδιοτήτων των πλεγμάτων που έχουν ήδη περιγραφεί. Η μηχανική συμβατότητα μεταξύ του πλέγματος και του κοιλιακού τοιχώματος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αποφυγή μετεγχειρητικών επιπλοκών και υποτροπής. Τα προβλήματα αυτά συνήθως είναι προβλέψιμα και απαιτούν κατανόηση των μηχανικών ιδιοτήτων των πλεγμάτων [94]. Για παράδειγμα, υλικά όπως το ePTFE προκαλούν λίγες συμφύσεις, αλλά είναι επιρρεπή σε λοιμώξεις. Αντίθετα, το PP είναι ανθεκτικό, με μικρό κίνδυνο λοίμωξης, αλλά έχει μικρή ελαστικότητα και υψηλό κίνδυνο δημιουργίας συμφύσεων. Οι βασικοί παράγοντες που πρέπει να εξεταστούν σε σχέση με τις επιπλοκές περιγράφονται παρακάτω.

2.5.1 Κίνδυνος λοίμωξης

Η επιμόλυνση ενός πλέγματος είναι επίφοβη, γιατί είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί χωρίς την αφαίρεσή του και μπορεί να γίνει κλινικά εμφανής πολλά χρόνια μετά την εμφύτευση του πλέγματος [109]. Η συχνότητα επιμόλυνσης κυμαίνεται μεταξύ 0,1-10%, ενώ μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε ρυπαρά πεδία [61,98,110]. Ο κίνδυνος επιμόλυνσης εξαρτάται κυρίως από τον τύπο του νήματος και το μέγεθος των πόρων. Τα μικροπορώδη πλέγματα, π.χ. το ePTFE, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιμόλυνσης διότι τα μακροφάγα και ουδετερόφιλα δεν μπορούν να περάσουν μέσα από τους μικρούς πόρους (<10μm) και έτσι τα μικρόβια (<1μm) επιβιώνουν εύκολα μέσα στους πόρους. Κάτι ανάλογο συμβαίνει και στα πολύκλινα πλέγματα. Επομένως, τα πλέγματα με τον μικρότερο κίνδυνο επιμόλυνσης είναι τα μονόκλινα και με πόρους >75μm. Η εκρίζωση της λοίμωξης σε αυτά τα πλέγματα μπορεί να επιτευχθεί χωρίς την αφαίρεσή τους [111].

2.5.2 Κίνδυνος συμφύσεων

Διάφοροι παράγοντες έχουν συσχετιστεί με τη διαδικασία ανάπτυξης συμφύσεων μεταξύ πλέγματος και των ενδοκοιλιακών σπλάχνων αλλά η 'ανάγκη' του εντέρου και των ενδοκοιλιακών οργάνων να απομονώνουν ξένα υλικά (προσθετικά υλικά, ράμματα, βακτήρια κ.λπ.) φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο. Κυρίως κατά τη

λαπαροσκοπική αποκατάσταση κοιλιόκλης η ανάπτυξη ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων δεν είναι μόνο το αποτέλεσμα των υλικών του πλέγματος. Τα καρφιά για την καθήλωση του πλέγματος –ακατάλληλη τεχνική τοποθέτησης του πλέγματος– καθώς και η έκθεση των υλικών αυτών στα ενδοκοιλιακά σπλάχνα πιθανόν να σχετίζονται με την ανάπτυξη συμφύσεων [25].

Σχετικοί παράγοντες είναι:

1. *Τα υλικά του πλέγματος:* Διάφορες μελέτες έχουν δείξει πως το μέγεθος των πόρων είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες τόσο για την ενσωμάτωση όσο και για τις συμφύσεις [112,113]. Τα βαριά πλέγματα (που συνήθως είναι μικροπορώδη) προκαλούν σημαντική ινωτική αντίδραση, που εξασφαλίζει μεν την καλή προσκόλλησή τους στο κοιλιακό τοίχωμα, προκαλεί δε στερεές συμφύσεις. Αντίθετα, τα μικροπορώδη πλέγματα ePTFE δεν επιτρέπουν την ανάπτυξη ιστού εντός αυτών περιορίζοντας έτσι τις συμφύσεις σε μεγάλο βαθμό, αλλά έχουν το μειονέκτημα ότι δεν προσκολλώνται ισχυρά στο κοιλιακό τοίχωμα [114]. Το μέγεθος των πόρων, λοιπόν, είναι σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη και διατήρηση των συμφύσεων και στην ενσωμάτωση του πλέγματος. Έχει αποδειχτεί, ωστόσο, πως μειώνοντας την ποσότητα υλικού και μεγαλώνοντας το μέγεθος των πόρων (ελαφριά μακροπορώδη πλέγματα) οδηγούμαστε σε καλύτερη βιοσυμβατότητα του πλέγματος και σε δυνητική μείωση των συμφύσεων [115,116]. Τα σύνθετα/επικαλυμμένα πλέγματα στοχεύουν σε αυτό έχοντας μία σπλαχνική επιφάνεια που μπορεί να τοποθετηθεί με ασφάλεια σε επαφή με το έντερο, ενώ περιτοναϊκά μεσοθηλιακά κύτταρα αναπτύσσονται επί του πλέγματος. Η αναγέννηση του περιτοναίου γίνεται σε 7 ημέρες, το οποίο άπαξ και σχηματιστεί θα πρέπει να εμποδίσει την ανάπτυξη συμφύσεων επί του πλέγματος. Παρά την ύπαρξη πολλών νέων σύνθετων πλεγμάτων, υπάρχουν δεδομένα, κυρίως πειραματικά, που δείχνουν πως τα πλέγματα με απορροφήσιμο φραγμό αποτρέπουν τον σχηματισμό συμφύσεων, αλλά μόνο πρόσκαιρα, καθώς το αποτέλεσμα αυτό δεν διατηρείται πέρα των 30 ημερών [90]. Σε μερικά πλέγματα είναι επίσης πιθανό να γίνεται διαχωρισμός των στρωμάτων τους και να προσκολλώνται στο έντερο [61]. Τέλος, θα πρέπει να αποφεύγεται όσο το δυνατόν περισσότερο το κόψιμο του πλέγματος διότι τα ‘κομμένα’ άκρα δρουν ως ‘άγκυρες’ για τον σχηματισμό συμφύσεων [90]. Επιπλέον, είναι διαθέσιμα νέα πλέγματα από νέα πολυμερή ή με επικάλυψη αδρανών στοιχείων, όπως το τιτάνιο. Παρ’ όλα αυτά, και στα πλέγματα αυτά εξακολουθούν να δημιουργούνται συμφύσεις σε διαφορετικό βαθμό, έκταση και ένταση [117].

2. *Η τεχνική τοποθέτησης και καθήλωσης του πλέγματος:* Υπάρχουν δεδομένα που συνηγορούν στο ότι η μη σωστή τοποθέτηση ενός πλέγματος, κυρίως λαπαροσκοπικά, μπορεί να δώσει έναυσμα για τον σχηματισμό συμφύσεων ακόμα και σε πλέγματα όπως το ePTFE. Πιθανός λόγος είναι το ξετίλυγμα του πλέγματος με μη ορθό τρόπο με συνέπεια η τοιχωματική του επιφάνεια να εκτίθεται προς την περιτοναϊκή κοιλότητα [25]. Και τα καρφιά θα πρέπει να τοποθετούνται αρκετά βαθιά στο πλέγμα, ώστε να μην κρέμονται στην περιτοναϊκή κοιλότητα, καθώς υπάρχει –εκτός από τον κίνδυνο συμφύσεων– και κίνδυνος διάτρησης του εντέρου [118].

3. *Το χειρουργικό τραύμα:* Τραύμα στο έντερο ή το περιτόναιο του κοιλιακού τοιχώματος κατά τη διαδικασία συμφυσιόλυσης έχει κάποια επίδραση στη δημιουργία συμφύσεων ακόμα και επί χρησιμοποίησης του ιδανικού ενδοπεριτοναϊκού πλέγματος. Ο τραυματισμός των δομών αυτών πυροδοτεί έναν καταρράκτη ενδοπεριτοναϊκών βιοχημικών αντιδράσεων και εν τέλει μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη συμφύσεων. Στη διαδικασία αυτή σε συνεργία δρα η παρουσία ενός ξένου σώματος, όπως είναι το πλέγμα, με τη φλεγμονώδη αντίδραση που προκαλεί [119].

2.5.3 Υποτροπή κοιλιοκήλης

Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις οι υποτροπές συμβαίνουν στα άκρα του πλεγματος συνήθως λόγω ανεπαρκούς καθήλωσης ή υποτίμησης του μεγέθους συρρίκνωσης του πλέγματος κατά την αρχική αποκατάσταση. Υπάρχουν λίγες ενδείξεις πως οι υποτροπές έχουν σχέση με τον τύπο του πλέγματος, αν και έχει προταθεί πως τα ελαφριά πλέγματα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής λόγω της μεγαλύτερης ελαστικότητας και κινητικότητας που τα διακρίνουν [62]. Επίσης, τα πλέγματα ePTFE έχουν συσχετισθεί με υψηλότερο ποσοστό υποτροπών [76]. Άλλοι γνωστοί προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η μετεγχειρητική λοίμωξη του πλεγματος, το σέρομα και το αιμάτωμα. Τα 2/3 των υποτροπών συμβαίνουν μετά από 3 έτη (διάμεσος χρόνος 26 μήνες) [120]. Όλα τα πλέγματα προκαλούν αντίδραση τύπου ξένου σώματος, η οποία έχει αρνητική επίδραση στην αναλογία κολλαγόνο τύπου I/κολλαγόνο τύπου III. Αλλαγές στην αναλογία επηρεάζουν τόσο την αντοχή σε εφελκυσμό όσο και τη μηχανική σταθερότητα και πιθανόν να αυξάνουν τον κίνδυνο υποτροπής. [61,62,121]. Σημαντική είναι, επίσης, και η επικάλυψη πλέγματος-

τοιχώματος, ειδικά στη λαπαροσκοπική προσέγγιση, καθώς πρέπει να είναι ιδανικά >3cm (4-5cm) για την αποφυγή υποτροπής λόγω της ενδεχόμενης συρρίκνωσης του πλέγματος [25].

2.5.4 Αποδόμηση του πλέγματος

Η αποδόμηση ενός πλέγματος είναι σπάνια και συμβαίνει κυρίως με τα πλέγματα πολυεστέρα. Πιθανός μηχανισμός είναι η υδρόλυση, η οποία καθιστά το πλέγμα εύθραστο και παράλληλα χάνεται και η μηχανική του ισχύς. Η αποδόμηση μπορεί, επίσης, να συμβεί και λόγω ασβεστοποίησης, αλλά αυτό αφορά κυρίως πλέγματα με μικρούς πόρους [61].

2.5.5 Χρόνιος Πόνος

Ο ορισμός του χρόνιου πόνου μετά από αποκατάσταση κοιλιοκήλης (ανοιχτά ή λαπαροσκοπικά) δεν είναι καλά τεκμηριωμένος. Σε γενικές γραμμές ορίζεται ως πόνος που διαρκεί πάνω από 3 μήνες, και αφορά περίπου το 10-20% των ασθενών [122]. Για τις λαπαροσκοπικές τεχνικές αναφέρονται μικρότερα ποσοστά (2-4%) [25]. Πάντως, η αποκατάσταση κοιλιοκήλης με πλέγμα σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο χρόνιου πόνου συγκριτικά με την πρωτογενή αποκατάσταση με ραφές, και αυτό οφείλεται στο ότι επιτυγχάνεται αποκατάσταση χωρίς τάση παρά μόνο στο πλέγμα αυτό καθ' εαυτό [123]. Τα αίτια είναι πιθανώς πολυπαραγοντικά και περιλαμβάνουν παγίδευση νεύρων στις ραφές, υπερβολική τάση, λοίμωξη του πλέγματος, σχηματισμό ουλώδους πλάκας και τα μέσα καθήλωσης (καρφιά στη λαπαροσκοπική αποκατάσταση) [25,124].

2.5.6 Μετανάστευση του πλέγματος

Μετανάστευση του πλέγματος μετά από αποκατάσταση κοιλιοκήλης είναι μία σπάνια επιπλοκή και μπορεί να συμβεί μέσω 2 μηχανισμών. Πρωτογενής μηχανική μετανάστευση, όταν ένα ανεπαρκώς καθηλωμένο πλέγμα διασχίζει γειτονικές διαδρομές ελάχιστης αντίστασης ή όταν ένα σχετικά ασφαλές πλέγμα μετατοπίζεται από εξωτερικές δυνάμεις [125]. Δευτερογενής μετανάστευση που συμβαίνει διαμέσου ανατομικών επιπέδων και είναι το αποτέλεσμα διαβρώσεων λόγω αντίδρασης τύπου ξένου σώματος [126]. Στην τελευταία περίπτωση μπορεί να περάσουν χρόνια μέχρι

να ολοκληρωθεί. Η μέθοδος καθήλωσης του πλέγματος μπορεί να παίζει ρόλο, καθώς μεταβάλλει τη δύναμη εφελκυσμού και τον βαθμό κίνησης του πλέγματος. Το υλικό κατασκευής του πλέγματος είναι εξίσου σημαντικό, καθώς επηρεάζει την έκταση και τον βαθμό αντίδρασης με τους περιβάλλοντες ιστούς. Τέλος, είναι πιθανόν να παίζουν ρόλο το μέγεθος, το σχήμα και η τοποθέτηση του πλέγματος [126].

2.6 Επιλογή του κατάλληλου πλέγματος

Κατά την επιλογή ενός πλέγματος ο χειρουργός θα πρέπει να αποφασίσει ποιές ιδιότητες είναι οι πιο κατάλληλες για καθεμιά περίπτωση λαμβάνοντας υπόψη εκτός από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε πλέγματος και τα χαρακτηριστικά που διακρίνουν τον ασθενή, όπως η ηλικία, το μέγεθος του χάσματος, τυχόν παχυσαρκία, η παρουσία υποκείμενης παθολογίας π.χ. περίσφιγξη κ.λπ. Στις περισσότερες περιπτώσεις η προσηκούμενη επιλογή θα πρέπει να είναι ένα ελαφρύ, μακροπορώδες, με ελάχιστη επιφάνεια και μονόκλωνο πλέγμα. Πλέγματα από PP ή PE καλύπτουν αυτές τις προϋποθέσεις και, επιπλέον, έχουν χαμηλό κίνδυνο επιμόλυνσης. Εάν το πλέγμα πρόκειται να τοποθετηθεί στην περιτοναϊκή κοιλότητα, πρέπει να επιλεγεί ένα σύνθετο/επικαλυμμένο πλέγμα. Παρά τους ισχυρισμούς των κατασκευαστών, οι διαφορές μεταξύ αυτών δεν είναι τεκμηριωμένες και προς το παρόν είναι δύσκολο να γίνει σύσταση για τη χρησιμοποίηση ενός συγκεκριμένου υλικού. Εάν υπάρχει υποκείμενη λοίμωξη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα απορροφήσιμο πλέγμα αλλά με αποδοχή του υψηλού κινδύνου υποτροπής. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί βιολογικό πλέγμα, αν βέβαια μπορεί να δικαιολογηθεί το υψηλό κόστος. Όταν, όμως, ο κίνδυνος αποτυχίας του μοσχεύματος είναι υψηλός, είναι πιο συνετό να επιλεγεί μια στρατηγική σταδιακής αποκατάστασης. Να τοποθετηθεί, δηλαδή, αρχικά ένα φθινό, απορροφήσιμο, μη βιολογικό πλέγμα με αποδοχή του κινδύνου υποτροπής και σε αργότερο στάδιο να γίνει οριστική αποκατάσταση με συνθετικό μόνιμο πλέγμα [61,94]. Παρά την τεράστια πρόοδο στον τομέα των υλικών, ο χειρουργός δεν πρέπει να ξεχνά πως ο τρόπος τοποθέτησης του πλέγματος είναι εξίσου σημαντικός με τον τύπο πλέγματος που χρησιμοποιείται. Εάν το πλέγμα είναι πολύ μικρό ή είναι υπό τάση, θα υπάρξουν επιπλοκές ανεξαρτήτως του υλικού του πλέγματος. Ο ρόλος, λοιπόν, του χειρουργού εξακολουθεί να είναι σημαντικός, ίσως και καθοριστικός, για την αποτροπή των υποτροπών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ

3.1 Εισαγωγή-Ορισμοί

Οι περιτοναϊκές συμφύσεις αποτελούν μία σημαντική πρόκληση για τη σύγχρονη χειρουργική του γαστρεντερικού συστήματος. Η λέξη «σύμφυση» προέρχεται από το αρχαίο ρήμα «συμφύω / -ομαι» (σύνθετο με την πρόθεση σύν = μαζί, και το ρήμα φύω/φύομαι = φυτρώνω, είμαι από τη φύση μου, γεννιέμαι) που στα νέα ελληνικά σημαίνει συγκολλώ, συσσωματώνω, προσαρμόζομαι και συγκολλώμαι σε κάτι άλλο με φυσικό τρόπο. Οι συμφύσεις είναι αποτέλεσμα διαταραχής της φυσιολογικής διαδικασίας επούλωσης του περιτοναίου μετά από οποιονδήποτε τραυματισμό. Πρόκειται για λεπτούς υμένες συνδετικού ιστού που, καθώς εξελίσσονται, αποκτούν μορφή συμπαγών αγγειούμενων ταινιών μεταξύ συνήθως του επιπλόου, των εντερικών ελίκων και του κοιλιακού τοιχώματος [127]. Ανάλογα με την αιτιολογία τους οι συμφύσεις ταξινομούνται ως συγγενείς ή ως επίκτητες [128]. Οι συγγενείς συμφύσεις είναι παρούσες εκ γενετής, απότοκοι εμβρυολογικής ανωμαλίας στην ανάπτυξη της περιτοναϊκής κοιλότητας (παραμονή ομφαλομεσεντερικού συνδέσμου ή ινωδών ταινιών, συμφύσεις στον ελάσσονα επιπλοϊκό θύλακο). Οι επίκτητες, που είναι και οι πιο συχνές, υποδιαιρούνται σε φλεγμονώδεις, που είναι απότοκοι ενδοκοιλιακών φλεγμονωδών διεργασιών, και σε μετεγχειρητικές [129]. Ο σχηματισμός συμφύσεων μετεγχειρητικά, που αποτελούν και την πλειονότητα των επίκτητων συμφύσεων, παραμένει ένα σύνθηρες μεν αλλά δυσεπίλυτο πρόβλημα και μπορεί να είναι αιτία σοβαρής νοσηρότητας λόγω σημαντικών επιπλοκών, πολλές από τις οποίες εκδηλώνονται αρκετά έτη μετά την αρχική επέμβαση. Η νοσηρότητα αυτή όχι μόνο επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών, αλλά έχει και σοβαρές κοινωνικο-οικονομικές επιπτώσεις και επιβαρύνει σημαντικά τα συστήματα υγείας [130,131]. Η κατανόηση της παθογένειας της συμφυσιογένεσης έχει βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια, αλλά πολλά ακόμη σχετικά με την παθοφυσιολογία της παραμένουν άγνωστα.

3.2 Ανατομία και φυσιολογία του περιτοναίου

Το περιτόναιο είναι ένας ορογόνος υμένας προερχόμενος από το μεσόδερμα και καλύπτει την περιτοναϊκή κοιλότητα και τα ενδοκοιλιακά όργανα. Είναι η μεγαλύτερη ορώδης μεμβράνη του ανθρώπινου σώματος και διακρίνεται σε τοιχωματικό πέταλο, που καλύπτει το διάφραγμα και τα κοιλιακά τοιχώματα, και σε περισπλάχνιο πέταλο, που καλύπτει τα ενδοκοιλιακά όργανα και τις τρεις μεγάλες πτυχές, μεσεντέριο, μεσόκολο, επίπλουν [132].

Η επιφάνεια του περιτοναίου είναι περίπου 2m^2 και το 80% αυτής είναι το περισπλάχνιο πέταλο και το 20% το τοιχωματικό. Η παρουσία, όμως, των μεσοθηλιακών κυττάρων με τους πολυάριθμους κροσσούς στην ελεύθερη επιφάνεια του περιτοναίου αυξάνει τη συνολική επιφάνειά του στα 40m^2 [133].

Το περιτοναϊκό υγρό, περίπου 100cm^3 , συντίθεται και εκκρίνεται από τα μεσοθηλιακά κύτταρα και αποτελείται κυρίως από νερό, ηλεκτρολύτες, πρωτεΐνες, κύτταρα και φωσφολιποειδή του τύπου της φωσφατιδυλοχολίνης. Το μόριο της φωσφατιδυλοχολίνης σχηματίζει ένα υδροαπωθητικό μέτωπο που αποτρέπει σε μεγάλο βαθμό τη διαφυγή του περιτοναϊκού υγρού προς τα διαφραγματικά λεμφαγγεία, λιπαίνει την περιτοναϊκή μεμβράνη και την προφυλάσσει από τη συνεχή τριβή που προκαλούν οι περισταλτικές κινήσεις του πεπτικού σωλήνα, οι αναπνευστικές κινήσεις του διαφράγματος και οι μυϊκές συσπάσεις του κοιλιακού τοιχώματος [133]. Το περιτοναϊκό υγρό περιέχει πολλές από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυτταροκίνες (INF- γ , TNF-a, TGF-b, VEGF) καθώς και ελεύθερα κυκλοφορούντα μακροφάγα και άλλα κύτταρα [134].

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα αποτελούν μία στιβάδα κυβοειδών κυττάρων που καλύπτουν την ελεύθερη επιφάνεια του περιτοναίου και είναι οι κύριοι ρυθμιστές της λειτουργίας της περιτοναϊκής μεμβράνης [133]. Καθημερινά το 1% των μεσοθηλιακών κυττάρων αποπίπτουν φυσιολογικά ως γηρασμένα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η αναγέννηση και αντικατάστασή τους γίνεται από πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα του υποστρώματος που έρχονται στην επιφάνεια και μεταπλάσσονται σε μεσοθηλιακά κύτταρα υπό την επίδραση αυξητικών παραγόντων [135]. Επιπλέον, τα μεσοθηλιακά κύτταρα μπορούν να συνθέσουν κυτοκίνες, αυξητικούς παράγοντες και παράγοντες της θεμέλιας ουσίας που ρυθμίζουν την φλεγμονώδη αντίδραση, προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη

διαφοροποίηση και τη μετανάστευση [136]. Το μεσοθήλιο στηρίζεται στο υπόστρωμα/διάμεσο ιστό (εξωκυττάρια θεμέλια ουσία) το οποίο αποτελείται από κολλαγόνες (κυρίως τύπου I και III) και ελαστικές ίνες που διαπλέκονται σε χαλαρό τρισδιάστατο δίκτυο. Στο υπόστρωμα ‘κατασκηνώνουν’ συνδεδετικογενή κύτταρα και ιστοκύτταρα, ινοβλάστες, γλυκοπρωτεΐνες, μακροφάγα, αγγεία και λεμφαγγεία, και όλα αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της λειτουργικότητας του περιτοναίου καθώς επίσης και στη φυσιολογική επούλωσή του. Το υπόστρωμα, εκτός από μέσο στήριξης, παίζει σημαντικό ρόλο και στη διακίνηση νερού, ηλεκτρολυτών, οξυγόνου, διοξειδίου του άνθρακα και θεραπευτικών ουσιών [133].

Το σύστημα κυκλοφορίας του περιτοναίου αποτελείται από ένα πυκνό δίκτυο αιμοφόρων και λεμφικών τριχοειδών που διανέμεται μέσα στο υπόστρωμα και διαχωρίζεται στο αιμοφόρο δίκτυο, μέσω του οποίου αποβάλλονται ουσίες του αίματος στην περιτοναϊκή κοιλότητα, και στο λεμφικό δίκτυο, μέσω του οποίου απορροφώνται ουσίες από την περιτοναϊκή κοιλότητα στη συστηματική κυκλοφορία [133]. Το αιμοφόρο δίκτυο διακρίνεται σε δύο σκέλη, το περισπλάχνιο και το τοιχωματικό. Η αιματική ροή κυμαίνεται μεταξύ 50-100ml/min[133]. Το περισπλάχνιο αρτηριακό δίκτυο αποτελεί το 80% του αιμοφόρου συστήματος και προέρχεται από την άνω μεσεντέριο αρτηρία, και το φλεβικό σκέλος δια της πυλαίας φλέβας μεταφέρει το αίμα στο ήπαρ. Το τοιχωματικό αρτηριακό δίκτυο αποτελεί μεν το 20% του αιμοφόρου συστήματος, αλλά είναι 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 [133]. Το περισπλάχνιο λεμφικό δίκτυο είναι πλούσιο, ιδιαίτερα στην περιοχή του επιπλόου, χωρίς, όμως, σημαντική συμμετοχή στην απορρόφηση ουσιών από την περιτοναϊκή κοιλότητα. Το διαφραγματικό λεμφικό δίκτυο χαρακτηρίζεται από την παρουσία, ιδιαίτερα στο δεξιό διάφραγμα, των στομάτων (λεμφικές σχισμές ή lacunae) στην κάτω επιφάνεια του διαφράγματος, που αποτελούν θέσεις άμεσης επικοινωνίας της περιτοναϊκής κοιλότητας με το λεμφικό δίκτυο. Αποτελούν πύλες εισόδου μεγαλομοριακών ενώσεων, σωματιδίων και κυττάρων στο λεμφικό δίκτυο. Κατά την εκπνοή η χάλαση του διαφράγματος σχετίζεται με παρουσία μεγάλου αριθμού στομάτων, αντίθετα κατά την εισπνοή η σύσπαση του διαφράγματος προκαλεί ελάττωση του αριθμού των στομάτων. Το λεμφικό υγρό καταλήγει στον δεξιό

θωρακικό πόρο και ακολούθως στη μεγάλη φλεβική κυκλοφορία καλύπτοντας το 80% της απορροφητικής λειτουργίας του περιτοναίου [133].

3.3 Ιστορική Αναδρομή

Μέχρι την εισαγωγή της γενικής αναισθησίας το 1846 και των κανόνων αντισηψίας, που κατέστησαν δυνατή την κοιλιακή χειρουργική και ασφαλή, οι μετεγχειρητικές συμφύσεις ήταν ένα σχετικά άγνωστο φαινόμενο για τους χειρουργούς. Αντίθετα, οι φλεγμονώδεις περιτοναϊκές συμφύσεις ήταν γνωστή νοσολογική οντότητα κυρίως από νεκροψίες [137]. Η πρώτη αναφορά για θάνατο λόγω μετεγχειρητικών συμφύσεων έγινε από τον Bryant το 1872 και το 1883 ο Battle πραγματοποίησε την πρώτη λαπαροτομία για συμφυτικό ειλεό [137]. Με την καθιέρωση της λαπαροτομίας ως ασφαλούς επέμβασης στα 1880 και την αύξηση του αριθμού των ασθενών που υποβάλλονταν σε εγχειρήσεις κοιλίας άρχισαν σταδιακά να αυξάνονται και οι περιπτώσεις αποφρακτικού ειλεού λόγω μετεγχειρητικών συμφύσεων. Μέχρι το τέλος του 19ου αιώνα το θέμα αυτό είχε κερδίσει την προσοχή και το ενδιαφέρον των χειρουργών τόσο όσον αφορά την παθογένεια όσο και την πρόληψη. Στα επόμενα χρόνια διάφοροι ερευνητές υποστήριξαν πως οι συμφύσεις ήταν αποτέλεσμα επούλωσης μέσω ίνωσης και φλεγμονής του περιτοναίου και το 1923 δημοσιεύθηκε από τους Williamson και Mann η πρώτη πειραματική μελέτη για την πρόληψη του σχηματισμού συμφύσεων με τη χρήση ενός μείγματος γέλης ακακίας [137]. Το 1955 ο Hartwell θεώρησε πως τα μεσοθηλιακά κύτταρα προλαμβάνουν τις συμφύσεις συνδυάζοντας την ινωδολυτική τους ικανότητα με την επιθηλιακή λειτουργία τους [132]. Ο Myllarmiemi το 1967 υποστήριξε πως η χειρουργική και η βακτηριακή προσβολή είναι γεγονότα πρωταρχικής σημασίας στην ανάπτυξη των συμφύσεων, υποδεικνύοντας έτσι ότι η παρουσία ενός ξένου σώματος μπορεί να εμποδίσει την απορρόφηση της ινικής και να επιτρέψει την εισβολή των ινοβλαστών που στη συνέχεια θα παραγάγουν μια ινώδη σύμφυση [138]. Ο Ellis στη δεκαετία του 1960 διατύπωσε την άποψη πως οι πρώιμες συμφύσεις ινικής, οι οποίες προσκολλώνται στις επιφάνειες του σπλαχνικού περιτοναίου μεταξύ τους μέσα σε λίγες ώρες μετά από επέμβαση, λοίμωξη ή τραύμα, είναι δυνατόν να απορροφηθούν πλήρως ή μπορεί να οργανωθούν περαιτέρω μαζί με την εσωτερική ανάπτυξη τριχοειδών και ινοβλαστών, ώστε να εγκατασταθούν τελικά ως ινώδεις συμφύσεις [137]. Σταδιακά αναπτύχθηκε η θεωρία πως ο παράγοντας που καθόριζε την απορρόφηση του

ινώδους εξιδρώματος ή την περαιτέρω οργάνωσή του εξαρτιόταν από το περιτοναϊκό ενδοθήλιο. Εάν αυτό παραμένει άθικτο, η ινική εξαφανίζεται, διαφορετικά, εάν αυτό τραυματιστεί, αναπτύσσονται ινώδεις συμφύσεις. Ο Ellis ήταν επίσης ο πρώτος που στα μέσα της δεκαετίας του 1960 αναφέρθηκε στο πραγματικό πρόβλημα των μετεγχειρητικών συμφύσεων και στις επιπτώσεις στο ευρύτερο κοινωνικό σύνολο και στις κοινωνικές δομές [139,140]. Κατά τη διάρκεια του 20ου αιώνα η σοβαρότητα των συνεπειών των μετεγχειρητικών συμφύσεων αποτέλεσε το έναυσμα για την ανάπτυξη πλήθους τεχνικών για την πρόληψή τους. Πολλές από αυτές τις τεχνικές, όμως, στηρίχθηκαν σε εμπειρικά δεδομένα με πτωχά αποτελέσματα, καθώς η υποκείμενη παθολογία δεν ήταν πλήρως κατανοητή, η κατανόησή της, όμως, κρίνεται απαραίτητη για την ανάπτυξη μιας ορθολογικής προφύλαξης και θεραπείας [137].

3.4 Διαδικασία επούλωσης του περιτοναίου και δημιουργία συμφύσεων

Η επούλωση του περιτοναίου διαφέρει από αυτή του δέρματος. Η επιθηλιοποίηση του δέρματος επιτυγχάνεται με πολλαπλασιασμό επιθηλιακών κυττάρων από την περιφέρεια της τραυματικής επιφάνειας προς το κέντρο. Αντίθετα, το περιτόναιο μεσοθηλιοποιείται από νέα μεσοθηλιακά κύτταρα που αναπτύσσονται από νησίδες μεσοθηλιακών κυττάρων τα οποία αργότερα πολλαπλασιάζονται σχηματίζοντας ‘φύλλα’ κυττάρων [141]. Η μεσοθηλιοποίηση γίνεται αυτόματα και ανεξάρτητα από το μέγεθος της τραυματικής επιφάνειας. Συνέπεια των διαφορικών αυτών διαδικασιών είναι ότι μεγάλα τραύματα στο δέρμα χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να επουλωθούν σε σχέση με μικρότερα τραύματα. Τα περιτοναϊκά τραύματα, αντίθετα, επουλώνονται το ίδιο γρήγορα ανεξαρτήτως μεγέθους μέσα σε 8 περίπου ημέρες, με μία μικρή διαφοροποίηση μεταξύ τοιχωματικού και σπλαχνικού περιτοναίου. Η διαφοροποίηση αυτή οφείλεται στο ότι το σπλαχνικό περιτόναιο συγκριτικά με το τοιχωματικό αποτελεί καλύτερα προσαρμοσμένο υπόστρωμα για τα αναγεννημένα μεσοθηλιακά κύτταρα [142]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες μόνο 0,1%-0,5% των μεσοθηλιακών κυττάρων βρίσκονται σε μίτωση ανά πάσα στιγμή. Σε περίπτωση περιτοναϊκού τραυματισμού το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε 30%-60% υπό την επίδραση αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών [143]. Η φυσιολογική επούλωση του περιτοναίου είναι μια πολύπλοκη διαδικασία στην οποία εμπλέκονται πολλοί

παράγοντες, όπως παράγοντες φλεγμονής, αγγειογένεσης, κυτταρικής μετανάστευσης καθώς και μετατροπής της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας [144].

Τυπικά ο σχηματισμός συμφύσεων λαμβάνει χώρα, όταν δύο τραυματισμένες περιτοναϊκές επιφάνειες έρθουν σε επαφή. Από παθοφυσιολογική σκοπιά η διαδικασία της συμφυσιογένεσης μπορεί να χωριστεί σε 4 διακριτές φάσεις η καθεμιά με τα δικά της χαρακτηριστικά: 1) σε μία μετα-τραυματική φλεγμονώδη φάση κατά την οποία συσσωρεύονται λευκοκύτταρα και εναποτίθεται ινική, 2) στη φάση διάλυσης της ινικής σε διάφορο βαθμό, 3) στην ινώδη φάση κατά την οποία κύτταρα συνδετικού ιστού μεταναστεύουν στην ινώδη θεμέλια ουσία και προάγουν την εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας η οποία αντικαθιστά την ινική, και 4) στη φάση αναδόμησης και φαγοκυτταρική φάση, όπου ο νεοσχηματισμένος ιστός εντός της ινικής φαγοκυτταρώνεται από τα μακροφάγα [145]. Ο τραυματισμός του περιτοναίου, είτε χειρουργικής είτε φλεγμονώδους είτε ισχαιμικής προελεύσεως, ακολουθείται από αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα που πυροδοτεί την παραγωγή εξιδρωματικού υγρού, το οποίο είναι πλούσιο σε πρωτεΐνες (προσωρινή ινώδης θεμέλια ουσία) και περιέχει ινική, ισταμίνη, μονοκύτταρα, κύτταρα του πλάσματος, πολυμορφοπύρηνα, μακροφάγα, μεσοθηλιακά κύτταρα και ιστιοκύτταρα [144]. Η ινική προκύπτει από την ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης με την οποία η προθρομβίνη μετατρέπεται σε θρομβίνη η οποία με τη σειρά της μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινική [144]. Το υγρό αυτό στερεοποιείται μέσα στις 3 πρώτες ώρες και σχηματίζει μεταξύ των τραυματισμένων επιφανειών ινώδεις ταινίες τις οποίες φέρνει σε επαφή μεταξύ τους, προκειμένου να επιτευχθεί η επούλωσή τους. Τα πρώτα κύτταρα, λοιπόν, που εμφανίζονται στην τραυματισμένη περιοχή είναι τα πολυμορφοπύρηνα και παραμένουν στο τραυματισμένο πεδίο για 1-2 ημέρες. Ακολουθούν τα μονοκύτταρα που διαφοροποιούνται σε μακροφάγα και προσκολλώνται στην επιφάνεια του τραύματος. Σε απάντηση στον τραυματισμό τα μακροφάγα παρουσιάζουν αυξημένη φαγοκυτταρική και εκκριτική δραστηριότητα (κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες) προσελκύνοντας νέα μεσοθηλιακά κύτταρα και ινοβλάστες.

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα σχηματίζουν νησίδες στην τραυματισμένη περιοχή, πολλαπλασιάζονται και εν τέλει την καλύπτουν. Το ινωδολυτικό σύστημα των μεσοθηλιακών κυττάρων αποδομεί φυσιολογικά την ινώδη θεμέλια ουσία μέσα στις πρώτες 72 ώρες επιτρέποντας έτσι τη φυσιολογική επούλωση και αναγέννηση του περιτοναίου. Εάν, όμως, η ινωδολύση δεν συμβεί μέσα στις 3-5 ημέρες κατά τις

οποίες λαμβάνει χώρα η επούλωση του περιτοναίου, τότε οι υπάρχοντες ινοβλάστες μεταναστεύουν στην προσωρινή ινώδη θεμέλια ουσία, η οποία δρα ως ‘σκελετός’ για αυτούς, και οργανώνονται εναποθέτοντας αυξημένες συγκεντρώσεις κολλαγόνου και φιμπρονεκτίνης ενώ ταυτόχρονα αναπτύσσονται και αγγεία, οδηγώντας έτσι στον σχηματισμό συμφύσεων [144,146]. Παράγοντες όπως η καταστροφή των μεσοθηλιακών κυττάρων από το χειρουργικό τραύμα, η ισχαιμία, η βακτηριακή λοίμωξη και η παρουσία ξένου σώματος ελαττώνουν τη φυσιολογική περιτοναϊκή ινωδολυτική δραστηριότητα [147]. Όταν το περιτόναιο είναι ελαφρώς τραυματισμένο και τα περισσότερα μεσοθηλιακά κύτταρα παραμένουν άθικτα, θα υπάρξει ισορροπία μεταξύ ινωδογένεσης και ινωδόλυσης κατά την επούλωση χωρίς τελικά τη δημιουργία συμφύσεων. Σε σοβαρότερο τραύμα η απώλεια της μεσοθηλιακής ακεραιότητας κατά την επέμβαση εκθέτει τον υποκείμενο συνδετικό ιστό και η φυσιολογική ινωδολυτική δραστηριότητα χάνεται για τουλάχιστον 48 ώρες μετατραυματικά. Οι ινώδεις δεσμίδες θα οργανωθούν σε ινώδη σύμφυση λόγω της εσωτερικής αύξησης των ινοβλαστών και των ενδοθηλιακών κυττάρων που ακολουθείται από σχηματισμό τριχοειδών αγγείων και ενσωμάτωση κολλαγόνου, όλα αυτά διεγείρομενα από κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες [148]. Ήδη στα 5 πρώτα λεπτά μετά τον τραυματισμό παρατηρούνται νημάτια ινικής να συνδέουν τις 2 τραυματισμένες επιφάνειες και έως τα 30 λεπτά αυτές έχουν ενωθεί τελείως. Ωστόσο, μόνο μετά την 1η ώρα αυτές οι ινώδεις συμφύσεις παρουσιάζονται αρκετά ανθεκτικές ώστε να παραμείνουν άθικτες κατά τους χειρουργικούς χειρισμούς [144]. Εκτεταμένες χαλαρές συμφύσεις εμφανίζονται 72 ώρες μετά από λαπαροτομία. Αυτές θα οργανωθούν και θα επεκταθούν μέσα στις πρώτες 10 ημέρες με 2 εβδομάδες, οπότε και θα έχουν γίνει πιο στέρεες και καλά αγγειοβριθείς [141].

Λαμβάνοντας υπόψη την πρόληψη των συμφύσεων, οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση θα πρέπει να επικεντρώνεται σε αυτά τα πρώτα στάδια της ανάπτυξής τους (πρώτες 3-5 ημέρες), ενώ ιδανικό θα ήταν αυτή η παρέμβαση να γίνει κατά τη διάρκεια της επέμβασης, ώστε να προληφθεί ο σχηματισμός τους.

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει, επίσης, πως οι συμφύσεις δεν είναι μη λειτουργικοί ιστοί, αλλά είναι ιδιαίτερα κυτταροβριθείς, αγγειοβριθείς και δυναμικές δομές που περιέχουν φλεγμονώδη κύτταρα, οξειδωτικούς και αγγειογενετικούς παράγοντες [149]. Υπάρχουν, λοιπόν, ενδείξεις πως ακόμα και χρόνια μετά τη δημιουργία τους οι περιτοναϊκές συμφύσεις παρουσιάζουν κυτταρικό πολλαπλασιασμό και περιέχουν λειτουργικά αγγεία τα οποία αναδιαμορφώνονται.

Αυτό μπορεί να οφείλεται σε ανταπόκριση της φλεγμονής, υποκείμενης παθολογίας ή λόγω μηχανικών πιέσεων, καθώς τα ενδοκοιλιακά σπλάχνα μετακινούνται εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας. Είναι πιθανόν οι συμφύσεις να ανταποκρίνονται στις δυνάμεις έλξης και έκτασης που τους ασκούνται με διαδικασία αναδιαμόρφωσης (remodeling) με τρόπο παρόμοιο με αυτόν που λαμβάνει χώρα στις αλλαγές των δερματικών ουλών λόγω εγκαύματος [150].

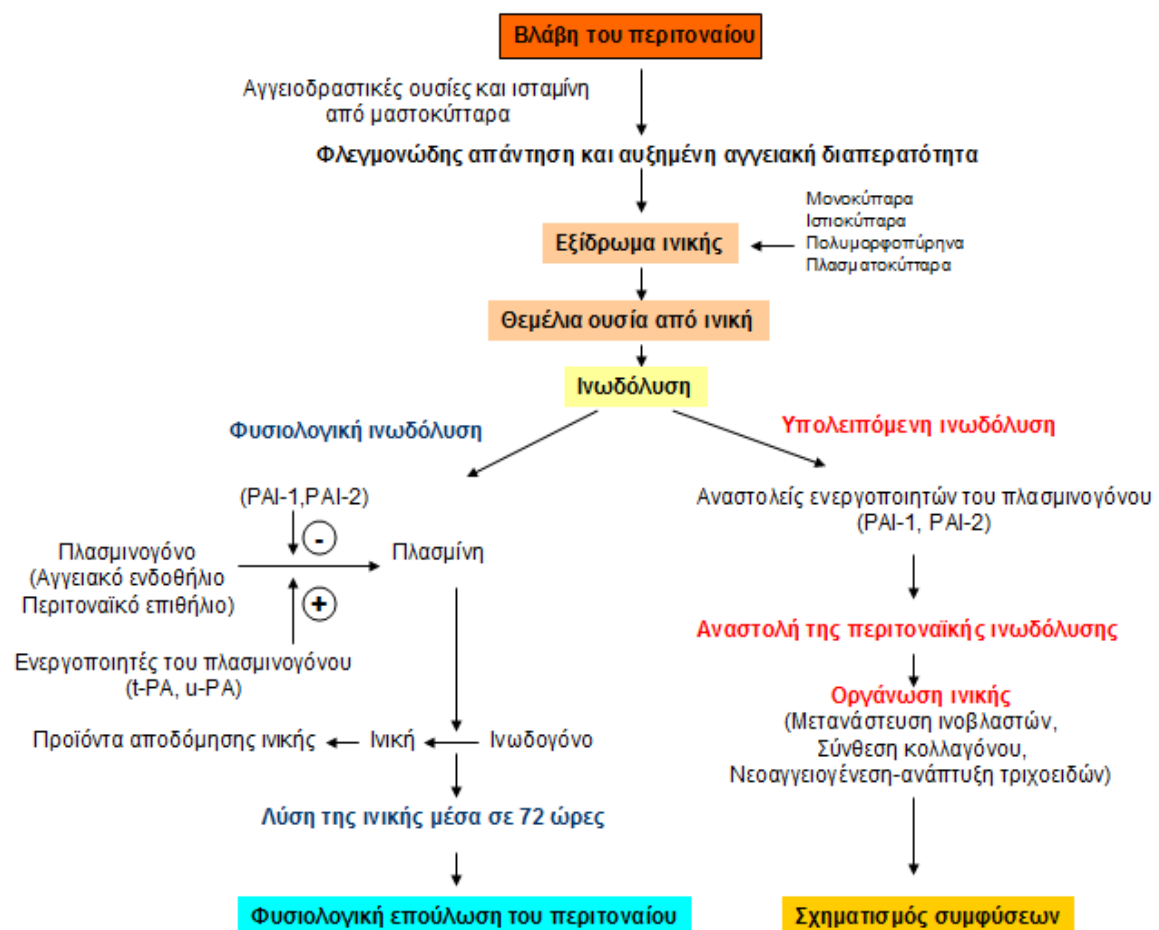
Συμπερασματικά, ενώ η σοβαρότητα και η έκταση των συμφύσεων μπορεί να αλλάξει στη διάρκεια εβδομάδων ή και μηνών μετεγχειρητικά, η δημιουργία ή μη των συμφύσεων καθορίζεται στις πρώτες 3-5 ημέρες μετά τον τραυματισμό του περιτοναίου.

3.5 Βιοχημικοί και Μοριακοί Μεσολαβητές Συμφυσιογένεσης

3.5.1 Ενεργοποιητές πλασμινογόνου και αναστολείς αυτών

Οι ενεργοποιητές του πλασμινογόνου (PA) είναι πρωτεάσες που μετατρέπουν το πλασμινογόνο σε πλασμίνη και περιορίζουν την ανάπτυξη συμφύσεων από τα μεσοθηλιακά κύτταρα. Εκκρίνονται από πολλούς τύπους κυττάρων και παίζουν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της πρωτεόλυσης σε πλήθος διεργασιών, όπως της ιστικής αναδόμησης, της κυτταρικής μετανάστευσης, της μετάστασης και διήθησης όγκων και της ινωδόλυσης. Υπάρχουν 2 κύριοι τύποι PA: ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tPA) και ο τύπου ουροκινάσης ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (uPA). Η ινωδόλυση της θεμέλιας ινώδους ουσίας μέσα στις πρώτες 72 ώρες είναι πρωταρχικής σημασίας για την αποφυγή σχηματισμού συμφύσεων. Αυτή η διαδικασία καταλύεται από το ένζυμο πλασμίνη που παράγεται από μακροφάγα ή μεσοθηλιακά κύτταρα [144]. Η πλασμίνη παράγεται από το ανενεργό υπόστρωμα του πλασμινογόνου μέσω του tPA και του uPA. Στην περιτοναϊκή κοιλότητα ο tPA είναι υπεύθυνος για το 95% της μετατροπής του πλασμινογόνου [151]. Με τη σειρά τους και οι 2 τύποι αναστέλλονται από τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1), ώστε να διατηρηθεί η ισορροπία. Τόσο οι φυσιολογικοί ινοβλάστες του περιτοναίου, όσο και αυτοί των συμφύσεων, έχουν tPA, αλλά οι πρώτοι είναι κατά 45% περισσότεροι [144]. Έτσι, επί φυσιολογικής δραστηριότητας των PA μετά από τραυματισμό η ινώδης ουσία θα αποδομηθεί μέσω

της ινωδολύσης αφαιρώντας μ' αυτόν τον τρόπο τον απαραίτητο για την οργάνωση των ινοβλαστών 'σκελετό' και οδηγώντας σε φυσιολογική επούλωση. Αντίθετα, αν η δραστηριότητα των PA είναι ελαττωμένη ή και απύσα, η ινώδης ουσία θα σχηματίσει θρόμβο ο οποίος διηθείται από ινοβλάστες, κολλαγόνο και (άλλες) πρωτεΐνες από την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Τα μεσοθηλιακά κύτταρα τότε επανεπιθηλιοποιούνται και σχηματίζεται μια σύμφυση [144]. Απαραίτητο στοιχείο για τη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ της εναπόθεσης και της αποικοδόμησης της ινικής είναι η διατήρηση ενός ανέπαφου μεσοθηλίου. Μια ενδοπεριτοναϊκή επέμβαση διαταράσσει την ισορροπία μεταξύ tPA και PAI-1 οδηγώντας σε μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα και, τελικά, σχηματισμό συμφύσεων (**Εικόνα 4**) [152]. Ο PAI-1, λοιπόν, θεωρείται σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη των συμφύσεων, μάλιστα σε ασθενείς με σοβαρές συμφύσεις ανιχνεύονται υψηλές συγκεντρώσεις PAI στις συμφύσεις και στους περιτοναϊκούς ιστούς [146].



Εικόνα 4: Επούλωση περιτοναίου. Διεργασίες φυσιολογικής επούλωσης και συμφυσιογένεσης. Τροποποίηση από: [172].

3.5.2 Μεταλλοπρωτεϊνάσες

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας (MMPs) είναι ενδοπεπτιδάσες εξαρτώμενες από τον ψευδάργυρο και εμπλέκονται στην αποδόμηση διάφορων συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας καθώς και στην αγγειογένεση και στη διήθηση όγκων. Οι MMPs κατηγοριοποιούνται σε 5 ομάδες βάσει της δομής και της εξειδίκευσης 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 (MMP-14 και -17). Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες εκκρίνονται στην ανενεργό μορφή τους και, προκειμένου να αποδομήσουν τα συστατικά της θεμέλιας ουσίας, θα πρέπει να ενεργοποιηθούν [153]. Υπάρχουν, επίσης, 4 τύποι ιστικών αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών (TIMP-1 έως TIMP-4) [154].

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 [155]. Η ισορροπία μεταξύ των MMPs και των TIMPs είναι ουσιώδης για τη φυσιολογική διαδικασία επούλωσης του τραύματος. Οποιαδήποτε μεταβολή μπορεί να οδηγήσει στην επιβράδυνση επούλωσης του τραύματος ή στην παραγωγή υπέρμετρης ποσότητας ιστού και συμφύσεων. Η συγκέντρωση περισσότερων MMPs είναι χαμηλή σε φυσιολογικούς ιστούς και αυξάνεται όταν απαιτείται αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας [156]. Δεδομένου ότι οι MMP-1, MMP-2, MMP-3 και MMP-9 συμβάλλουν στην αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, οι αυξημένες συγκεντρώσεις τους υποδηλώνουν μια αυξημένη ικανότητα ανακατασκευής της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας προλαμβάνοντας, έτσι, τον ενδοπεριτοναϊκό σχηματισμό συμφύσεων [157].

3.5.3 Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού (TGF)

Ο TGF-β είναι μια προ-φλεγμονώδης κυτοκίνη η οποία ελέγχει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την κυτταρική διαφοροποίηση και απόπτωση, και την ιστική αναδιαμόρφωση και αποτελεί παράλληλα και βασικό παράγοντα στη φυσιολογική επούλωση του τραύματος. Φυσιολογικά βρίσκεται σε αιμοπετάλια, μακροφάγα κύτταρα και στο αντιδραστικό υγρό του τραύματος. Υπάρχει, επίσης, στα

μεσοθηλιακά κύτταρα και στους ινοβλάστες και αυξάνεται ως απάντηση στην περιτοναϊκή επούλωση [144]. Η έκκριση του TGF- β διεγείρεται από την ιστική βλάβη και επιδρά στη δράση των μακροφάγων και των ινοβλαστών κατά την επούλωση του τραύματος. Ο TGF- β εκκρίνεται ως ανενεργός μορφή και ενεργοποιείται από την πλασμίνη [148]. Στη δραστική μορφή του ο TGF- β αλληλεπιδρά με το ιωδολυτικό σύστημα ελαττώνοντας τη δραστηριότητά του, αλληλεπιδρά, επίσης, με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και με πολλούς άλλους κυτταρικούς μεσολαβητές οι οποίοι εμπλέκονται στη διαδικασία της συμφυσιογένεσης. Η ενεργός μορφή του διεγείρει και την παραγωγή θεμέλιας ουσίας, μέσω της ενίσχυσης/διέγερσης της αγγειογένεσης, και την καταστολή της δράσης τόσο των MMPs όσο και του PA ενισχύοντας έτσι τη δημιουργία συμφύσεων [144]. Υπερέκφραση του TGF- β στο τοιχωματικό περιτόναιο και στις ορογονικές επιφάνειες των πυελικών οργάνων και αυξημένες συγκεντρώσεις αυτού στο περιτοναϊκό υγρό έχουν συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση σχηματισμού μετεγχειρητικών συμφύσεων τόσο σε πειραματόζωα, όσο και σε ανθρώπους [127].

Ο TGF- β προάγει τον μετεγχειρητικό σχηματισμό συμφύσεων διεγείροντας τη μετανάστευση περιτοναϊκών ινοβλαστών μέσω της επαγωγής της έκφρασης ενδοκυττάρων πρωτεϊνών, όπως της F ακτίνης [158]. Η έκκριση του TGF- β αυξάνεται, επίσης, και σε συνθήκες υποξίας επηρεάζοντας τη λειτουργία τόσο των φυσιολογικών ινοβλαστών, όσο και των ινοβλαστών των συμφύσεων (δες παράγραφο «Ο ρόλος της υποξίας»). Προκύπτει, λοιπόν, πως ο TGF- β ρυθμίζει ‘διαφορικά’ τους MMPs (\downarrow), TIMPs (\uparrow), PAI (\uparrow) και tPA (\downarrow) στο στάδιο της μεταγραφής αυξάνοντας έτσι την παραγωγή της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας [145].

3.5.4 Μόρια κυτταρικής προσκόλλησης

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα της περιτοναϊκής κοιλότητας συμμετέχουν στη διαδικασία σχηματισμού των συμφύσεων και μέσω της έκφρασης ‘μορίων κυτταρικής προσκόλλησης’ (CAM) και μέσω έκκρισης κυτταροκινών οι οποίες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη απάντηση. Τα μόρια αυτά είναι το ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1) και το αγγειακό μόριο προσκόλλησης (VCAM-1) [127]. Και η οικογένεια των υποδοχέων προσκόλλησης ιντεγκρινών είναι σημαντική στη διαδικασία σχηματισμού συμφύσεων, καθώς η ενεργοποίησή τους έχει σοβαρές επιδράσεις στη γενετική έκφραση των MMPs και διάφορων κυτοκινών [159]. Οι

ιντεγκρίνες είναι δυνατόν να ενισχύσουν τη διαδικασία σχηματισμού συμφύσεων: i) μέσω της ενεργοποίησης της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και της διαδικασίας πήξης και εναπόθεσης ινικής ii) επιταχύνοντας τη φλεγμονώδη διαδικασία και iii) ενισχύοντας την προσκόλληση των μεσοθηλιακών κυττάρων στην ινική και στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία [127].

3.5.5 Κυτταροκίνες

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες για την προσέλκυση περισσότερων φλεγμονωδών κυττάρων. Υπάρχουν αποδείξεις πως οι κυτοκίνες του περιτοναϊκού υγρού διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία συμφύσεων. Κατά τη διάρκεια οξείας φλεγμονής παρατηρούνται στο περιτοναϊκό υγρό υψηλές συγκεντρώσεις προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ιντερλευκίνης-1, -6 και -8 (IL-1, IL-6, IL-8), και ιστικού παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF-α) που παράγονται από ενεργοποιημένα μακροφάγα [144,151]. Υπάρχει, επίσης, αλληλεπίδραση με το ινωδολυτικό σύστημα με την πλασμίνη να κινητοποιεί και να απελευθερώνει τον TNF-α, την IL-1 και την IL-6 [127]. Ο TNF-α και η IL-1 με τη σειρά τους μειώνουν την έκφραση του tPA τόσο σε πρωτεϊνικό επίπεδο, όσο και σε επίπεδο του mRNA. Μ' αυτόν τον τρόπο συμβάλλουν στη ρύθμιση της φλεγμονώδους διαδικασίας και πιθανώς στην έκταση και τη βαρύτητα του σχηματισμού συμφύσεων και του ανασχηματισμού τους στη συνέχεια. Έχει επίσης ερευνηθεί και ο ρόλος των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως της IL-10. Σε μια πειραματική μελέτη η έγχυση κρύου φυσιολογικού ορού στην περιτοναϊκή κοιλότητα μείωσε τις περιτοναϊκές συμφύσεις, γεγονός το οποίο αποδόθηκε στα χαμηλά επίπεδα IL-6 και στα αυξημένα επίπεδα IL-10 [160], ενώ σε μια άλλη πειραματική μελέτη η εξωγενής ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση IL-10 σχετίστηκε με μείωση των μετεγχειρητικών συμφύσεων [161].

3.5.6 Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF)

Ο VEGF είναι ένας ισχυρός μιτογόνος παράγοντας για τα ενδοθηλιακά κύτταρα και κρίσιμος παράγοντας στην αγγειογένεση, η οποία είναι σημαντική στη διαδικασία επούλωσης του τραύματος και τη συμφυσιογένεση [144]. Πρόκειται για μια διμερική γλυκοπρωτεΐνη η οποία υπάρχει στον άνθρωπο σε 4 ισομορφές που και οι 4 έχουν ανιχνευθεί στους ινοβλάστες συμφύσεων. Ο VEGF, μέσω της σύνδεσής του στον

υποδοχέα του (VEGFR2) στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την κυτταρική μετανάστευση και μπορεί να τροποποιήσει την κυτταρική μορφή και την κυτταροσκελετική δομή [150]. Ο VEGF εμπλέκεται άμεσα στην πρώιμη φλεγμονώδη αντίδραση, στην επούλωση του τραύματος και στην αναδιαμόρφωση της θεμέλιας ουσίας επηρεάζοντας τη λειτουργία των ινοβλαστών [162]. Η έκφραση του VEGF έχει αποδειχθεί σε συμφύσεις ασθενών με ενδομητρίωση ενώ κατά τη δημιουργία συμφύσεων σε πειραματικά μοντέλα έχουν επίσης αναδειχθεί μεταβολές στα επίπεδα του VEGF mRNA [150]. Η παραγωγή του VEGF διεγείρεται από το γαλακτικό οξύ στα μακροφάγα, το οποίο παράγεται σε συνθήκες υποξίας. Έχει αναγνωρισθεί πως υψηλές συγκεντρώσεις του γαλακτικού οξέος προάγουν/διεγείρουν την παραγωγή κολλαγόνου, που είναι η πρώιμη μορφή της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας που βρίσκεται στις τραυματικές επιφάνειες και στις συμφύσεις [163]. Η παραγωγή του VEGF διεγείρεται και από το οξειδίο του αζώτου (NO), αν και ο μηχανισμός αυτός δεν είναι πλήρως κατανοητός. Επιπλέον, ο VEGF εκκρίνεται πρώιμα και από τα ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα της περιτοναϊκής κοιλότητας, τα οποία ανευρίσκονται σε υψηλά επίπεδα στις συμφύσεις και έχει αποδειχθεί πως παίζουν σημαντικό ρόλο στη συμφυσιογένεση [164]. Ο ρόλος των αγγείων στις συμφύσεις έχει μελετηθεί από παλιά. Πρώιμες πειραματικές μελέτες υποστήριξαν την άποψη πως οι συμφύσεις δημιουργούνται για να 'γεφυρώσουν' αγγειακά τις ισχαιμικές περιοχές του εντέρου μετά το χειρουργείο, αλλά με την πάροδο του χρόνου μετατρέπονται σε ανάγγειες ινώδεις δομές. Νεότερες πειραματικές μελέτες απέδειξαν την πρώιμη εμφάνιση αγγείων στις συμφύσεις, ήδη στις πρώτες 6 ώρες από τον τραυματισμό, με τη μέγιστη αγγειογένεση να συμβαίνει μεταξύ 3ης και 12ης ημέρας. Επίσης, έχει επιβεβαιωθεί με ιστολογικές και απεικονιστικές μελέτες πως οι ώριμες συμφύσεις περιέχουν ποικίλο αριθμό αγγείων [165]. Σε αντίθεση με αυτό που αποδέχονταν στο παρελθόν, τα αγγεία αυτά είναι λειτουργικά και πιθανόν να παίζουν ρόλο στην ωρίμανση και διατήρηση των συμφύσεων. Ο ρόλος του VEGF στη συμφυσιογένεση ενισχύεται και από πειραματικές μελέτες, όπου η ενδοπεριτοναϊκή θεραπεία με αντί-VEGF αντίσωμα είχε ως αποτέλεσμα μικρότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών συμφύσεων [166].

3.5.7 Κυκλο-οξυγενάση (COX)

Η κυκλο-οξυγενάση (COX) ή αλλιώς συνθετάση της προσταγλαδίνης είναι ένα ένζυμο το οποίο καταλύει το πρώτο στάδιο της σύνθεσης των προστανοειδών παράγοντας προσταγλαδίνη (PG). Έχει 2 ισομορφές, την COX-1 και την COX-2. Η COX-1 εκφράζεται συστηματικά σχεδόν σε όλους τους ιστούς μεσολαβώντας στις φυσιολογικές αντιδράσεις του οργανισμού (π.χ. προστασία του γαστρικού βλεννογόνου, συσώρευση αιμοπεταλίων) και τα επίπεδά της δεν επηρεάζονται από τις κυτοκίνες ή τους αυξητικούς παράγοντες. Η COX-2, αντίθετα, εκφράζεται από κύτταρα τα οποία εμπλέκονται στη φλεγμονή (π.χ. μακροφάγα, μονοκύτταρα) και επάγεται και από κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες. Η ισομορφή αυτή είναι πρωτίστως υπεύθυνη για τη σύνθεση των προστανοειδών σε παθολογικές διαδικασίες, όπως σε οξείες και χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις. Έχει βρεθεί πως το COX-2 mRNA είναι αυξημένο σε ιστό από ανθρώπινες περιτοναϊκές συμφύσεις αλλά όχι σε φυσιολογικό περιτοναϊκό ιστό (στον ίδιο ασθενή) [144]. Η έκφραση της COX-2 επάγεται ως απάντηση της υποξίας σε ινοβλάστες φυσιολογικού περιτοναίου αλλά όχι σε ινοβλάστες των συμφύσεων. Αντίθετα, τα επίπεδα της COX-1 παραμένουν σταθερά τόσο σε φυσιολογικές συνθήκες οξυγόνωσης, όσο και σε υποξία. Είναι πιθανόν, όπως φαίνεται από τα αυξημένα επίπεδα COX-2, η υποξία να ωθεί τους ινοβλάστες του φυσιολογικού περιτοναίου σε 'φαινότυπο' ινοβλαστών συμφύσεων [144].

3.5.8 Ο ρόλος της υποξίας

Έχει αποδειχθεί ότι η υποξία προκαλεί μοριακές αλλαγές τόσο στους ινοβλάστες του περιτοναίου, όσο και σε αυτούς των συμφύσεων, δημιουργώντας έτσι ένα περιβάλλον πρόσφορο για τον σχηματισμό συμφύσεων. Η επερχόμενη λόγω του ιστικού τραυματισμού υποξία πυροδοτεί την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου ($O_2^{\cdot-}$), ενώ το ίδιο το τραύμα προκαλεί την απελευθέρωση αγγειοδραστικών ουσιών από στρωματικά μαστοκύτταρα, όπως ισταμίνης και κινινών. Αυτές οι αγγειοδραστικές ουσίες ενισχύουν την υποκείμενη μετανάστευση ινοβλαστών και ουδετερόφιλων κυττάρων στο τραύμα και ταυτόχρονα μειώνουν την ινωδολυτική δραστηριότητα [167].

Ειδικότερα, η υποξία αυξάνει τον TGF- β 1 ο οποίος με τη σειρά του μειώνει τον t-PA

και αυξάνει τον PAI-1 τόσο στους περιτοναϊκούς ινοβλάστες, όσο και στους ινοβλάστες των συμφύσεων, γεγονός που προδιαθέτει μείωση του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και ακολούθως αύξηση των συμφύσεων. Η υποξία, γενικά, αναστέλλει την έκφραση των MMPs και αυξάνει αυτή των TIMPs. Συνεπώς, μειώνει την αποδόμηση της θεμέλιας ουσίας και αυξάνει την ίνωση των ιστών [167]. Αυτά τα δεδομένα αποτελούν περαιτέρω απόδειξη πως τα πρωτεολυτικά ένζυμα των οποίων η έκφραση ρυθμίζεται από την υποξία μπορεί να επηρεάζουν την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και τον σχηματισμό συμφύσεων. Σημαντικός στη διαδικασία του σχηματισμού συμφύσεων είναι και ο ρόλος του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Το NO, γνωστός και ως παραγόμενος από το ενδοθήλιο χαλαρωτικός παράγων, είναι μια ελεύθερη ρίζα που περιέχει οξυγόνο και παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε συνθήκες υποξίας. Παράγεται από το αμινοξύ L-arginine και μοριακό οξυγόνο με αντίδραση που καταλύεται από το ένζυμο συνθετάση του NO (NOS). Από τις 3 ισομορφές του NOS, η επαγωγίμη ισομορφή (iNOS) είναι η κύρια πηγή του NO κατά τη διάρκεια της ιστικής επούλωσης. Το γονίδιο του iNOS ενεργοποιείται από μεσολαβητές φλεγμονής, όπως κυτοκίνες και ενδοτοξίνες [163]. Το NO, εκτός από ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση, έχει και πολλές άλλες λειτουργίες ανάλογα με τη βιοδιαθεσιμότητά του, τον χρόνο απελευθέρωσής του και τη βιοδιαθεσιμότητα των εκκαθαριστών του. Δρα σε διαφορετικά κύτταρα στο σώμα με ποικίλους τρόπους, όπως απόπτωση των κυττάρων, αναστολή της αντιγραφής και επίδραση στην κυτταρική διαφοροποίηση. Πιθανόν να επηρεάζει τους ήδη υπάρχοντες ινοβλάστες των συμφύσεων με την απόπτωση ή με τη μείωση του σχηματισμού των πρόδρομων μορφών τους [167]. Έχει βρεθεί πως το NO σε ινοβλάστες χηλοειδών ενισχύει με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο την έκφραση του mRNA κολλαγόνου τύπου I και την παραγόμενη πρωτεΐνη, δηλαδή το κολλαγόνο [163]. Τα αυξημένα, λοιπόν, επίπεδα του NO που παράγονται μέσω iNOS πιθανόν να συμβάλλουν σε αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου κατά τη διάρκεια της επούλωσης και δυνητικά να ενισχύουν τη συμφυσιογένεση.

Τέλος, η υποξία προκαλεί/ενισχύει την έκφραση της COX-2 σε ινοβλάστες φυσιολογικού περιτοναίου και ταυτόχρονα διεγείρει και την παραγωγή VEGF από μακροφάγα και μαστοκύτταρα της περιτοναϊκής κοιλότητας, στοιχεία για τα οποία έχει αποδειχθεί πως συμβάλλουν στη συμφυσιογένεση [163].

3.6 Ο ‘Φαινότυπος’ των Συμφυσιογόνων Ινοβλαστών

Ως αποτέλεσμα της εκτεταμένης έρευνας πάνω στη παθοφυσιολογία της συμφυσιογένεσης, οι Diamond και συνεργάτες περιέγραψαν τον ‘φαινότυπο’ των συμφυσιογόνων ινοβλαστών. Συγκριτικά με τους ινοβλάστες του φυσιολογικού περιτοναίου ο ‘φαινότυπος’ των συμφυσιογόνων ινοβλαστών είναι ένας συνδυασμός βιολογικών χαρακτηριστικών των ινωδών συμφύσεων και των ινοβλαστών των συμφύσεων. Οι ινοβλάστες των συμφύσεων είναι μυο-ινοβλάστες, οι οποίοι είναι ενεργοποιημένοι ινοβλάστες με ενδιάμεσα χαρακτηριστικά μεταξύ λείων μυϊκών ινών και ινοβλαστών. Η ενεργοποίησή τους γίνεται με έκφραση της α -SM ακτίνης και ενός ‘απεμπλουτισμένου’ αντιοξειδωτικού συστήματος. Παρόλο που οι μυο-ινοβλάστες εξαφανίζονται με απόπτωση κατά τη διάρκεια μιας φυσιολογικής επούλωσης, διάφορες παθολογικές διαδικασίες συμβάλλουν στην παραμονή των μυο-ινοβλαστών με συνέπεια τον σχηματισμό ουλής [144]. Οι παράγοντες αυτοί ευθύνονται και για την αυξημένη παραγωγή και εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και TGF β 1, ο οποίος ελέγχει πολλά από τα σημαντικά κύτταρα κλειδιά/στόχους.

Συγκριτικά με τους ινοβλάστες του φυσιολογικού περιτοναίου οι ινοβλάστες των συμφύσεων παρουσιάζουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

i) χαμηλά επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου (NO), ii) μειωμένο πηλίκιο t-PA: PAI-1, iii) μειωμένο ρυθμό απόπτωσης σε συνθήκες υποξίας και iv) αυξημένη ικανότητα παραγωγής TGF- β 1 [144]. Έχουν, επίσης, αυξημένο το βασικό mRNA πολλών ουσιών, όπως του κολλαγόνου τύπου I, της φιβρονεκτίνης, της MMP-1, TIMP-1, TGF- β 1, TGF- β 2 και IL-10. Αυτός ο φαινότυπος των ινοβλαστών μπορεί να αναπτυχθεί *in vitro* σε φυσιολογικούς ανθρώπινους ινοβλάστες σε συνθήκες υποξίας (2% O₂) και, από τη στιγμή που θα αναπτυχθεί, είναι μη αναστρέψιμος, ακόμα και αν αποκατασταθεί η οξυγόνωση [144]. Αναπτύσσεται, λοιπόν, η υπόθεση πως η υποξία προάγει τον ‘συμφυσιογόνο φαινότυπο’ διεγείροντας την παραγωγή αυξημένου επιπέδου ελεύθερων ριζών οξυγόνου οι οποίες στη συνέχεια ενεργοποιούν έναν καταρράκτη μεταβολικών οδών. Μοριακοί δείκτες/σημάδια του ‘συμφυσιογόνου φαινότυπου’ των ινοβλαστών είναι και τα αυξημένα επίπεδα φιβρονεκτίνης, κολλαγόνου τύπου I, VEGF, TGF-1 β , α -SM1 ακτίνης και η COX-2 με παράλληλη μείωση των tPA/PAI-1 και MMP-1/TIMP-1 [168].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ & ΑΙΤΙΑ ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ – ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

4.1 Συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικών συμφύσεων

Ενδοπεριτοναϊκές συμφύσεις αναπτύσσονται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδοκοιλιακή επέμβαση [169]. Περίπου το 30% με 40% όλων των ενηλίκων στις ανεπτυγμένες χώρες καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής τους θα υποβληθούν σε κάποιας μορφής επέμβαση στην κοιλιακή τους χώρα. Το ποσοστό ανάπτυξης συμφύσεων κυμαίνεται μεταξύ 67% έως 93% για επεμβάσεις γενικής χειρουργικής στην περιτοναϊκή κοιλότητα και πάνω από 97% μετά από ανοιχτές επεμβάσεις στην πύελο [141]. Οι συμφύσεις δημιουργούνται είτε ως απάντηση σε διάφορες μορφές τραυματισμού του περιτοναίου είτε είναι απότοκες φλεγμονωδών διεργασιών. Η πιο συχνή αιτία όμως εξακολουθεί να είναι οι χειρουργικές επεμβάσεις. Οι χειρουργικές επεμβάσεις με τη μεγαλύτερη πιθανότητα για ανάπτυξη μετεγχειρητικών συμφύσεων είναι η χολοκυστεκτομή, η σκωληκοειδεκτομή, η αποκατάσταση κοιλοκήλης, επεμβάσεις παχέος εντέρου και ορθού, επεμβάσεις στο ήπαρ και οι γυναικολογικές επεμβάσεις [141]. Οι κοιλιακές δομές που προσβάλλονται πιο συχνά από συμφύσεις είναι το λεπτό έντερο (74%), το επίπλουν (68%), το κοιλιακό τοίχωμα και το κόλον (41%). Συμφύσεις στις ωσθήκες είναι πιθανόν να εμφανίσει μέχρι και το 90% των γυναικών μετά από ανοιχτές επεμβάσεις στα παραμήτρια [170].

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με ενδοκοιλιακές συμφύσεις θα παραμείνουν ασυμπτωματικοί. Μετά από επέμβαση στην άνω κοιλία το ποσοστό των ασθενών που θα χρειαστεί επανεπέμβαση λόγω συμπτωμάτων που σχετίζονται με τις συμφύσεις ανέρχεται στο 6,4-10%. Αντίστοιχα μετά από επεμβάσεις στην κάτω κοιλία το 5-18% των ασθενών θα αναπτύξει συμπτώματα λόγω συμφύσεων, κυρίως απόφραξη λεπτού εντέρου. Συνολικά, το ποσοστό των επιπλοκών που σχετίζονται ευθέως με τις συμφύσεις και οδηγούν σε μία ή περισσότερες νοσηλείες ανέρχεται στο 3,8% [171].

Τέλος, περίπου το 3% όλων των λαπαροτομιών και το 1% των εισαγωγών σε χειρουργικές κλινικές αφορούν προβλήματα που σχετίζονται με τις συμφύσεις [169].

4.2 Προδιαθεσικοί παράγοντες συμφυσιογένεσης-αίτια

Πολλοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για τη δημιουργία των περιτοναϊκών συμφύσεων. Κάποιοι απ' αυτούς είναι: το ιστικό και το θερμικό τραύμα, η λοίμωξη, η ιστική ισχαιμία, η ισχαιμία λόγω τάσης εντός του συρραμμένου περιτοναίου, η σφιχτή συρραφή, η τριβή, εντερικό περιεχόμενο, υπερθέρμανση ή τα υγρά έκπλυσης και η έκθεση σε ξένα σώματα, όπως η πούδρα/talc και σκόνη από τα γάντια ή τα ενδοπεριτοναϊκά πλέγματα, το βαμβάκι από τις γάζες λαπαροτομίας ή οι ίνες από χάρτινα αντικείμενα μίας χρήσεως, τα ράμματα που προκαλούν αντίδραση. Αυτές οι συμφύσεις συχνά περιέχουν πολλαπλά ξένα για τον οργανισμό κοκκιώματα. Αυτό υποδηλώνει πως υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ του ξένου υλικού, των ξένων για τον οργανισμό κοκκιωμάτων και του σχηματισμού συμφύσεων. Τέλος, υπάρχουν και 'μη-χειρουργικοί' παράγοντες που προδιαθέτουν σε συμφύσεις προκαλώντας βλάβη στους ιστούς, όπως η ακτινοβολία, η ενδομητρίωση και οι κακοήθειες [172].

4.2.1 Ιστικό τραύμα

Σε κάθε χειρουργική επέμβαση το περιτόναιο μπορεί να τραυματιστεί λόγω σύνθλιψης, θερμότητας, μηχανικών πιέσεων, υποξίας και περίσφιγξης (στραγγαλισμού), τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα την απογύμνωση της επιπολής μεσοθηλιακής στιβάδας. Η διάσπαση του υποκείμενου συνδετικού ιστού και της μικροαγγείωσής του προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση, μειώνει την ινοδωλυτική δραστηριότητα και επάγει τον σχηματισμό συμφύσεων [141]. Οι γενικές αρχές μιας ατραυματικής, ήπιας και αναίμακτης επέμβασης κατά τη διάρκεια τόσο της λαπαροτομίας όσο και της λαπαροσκόπησης θα πρέπει να τηρούνται απ' όλους τους χειρουργούς. Επίσης, η χρήση ξένων σωμάτων και χειρουργικών εργαλείων θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, προκειμένου να περιορίζονται κατ' αυτόν τον τρόπο η απογύμνωση του ορογόνου υμένα και το αγγειακό τραύμα [146]. Είναι αξιοσημείωτο, όμως, πως οι περισσότερες από τις παραπάνω συστάσεις για την πρόληψη των

συμφύσεων διεγχειρητικά είναι εμπειρικές και δεν υποστηρίζονται από ισχυρά δεδομένα [173].

4.2.2 Συρραφή περιτοναίου

Η συρραφή του περιτοναίου μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία και σχηματισμό συμφύσεων και πλέον θεωρείται περιττή κατά τη σύγκλιση μιας τομής λαπαροτομίας και ειδικά επί παρουσίας βακτηριακής μόλυνσης ή λοίμωξης η οποία μπορεί να οδηγήσει σε MTX συμφύσεις. Πολυάριθμες μελέτες δείχνουν πως στην τομή λαπαροτομίας με ή χωρίς κλείσιμο του τοιχωματικού περιτοναίου δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις επιπλοκές, στην επούλωση του τραύματος και στις συμφύσεις, όταν αυτά αξιολογήθηκαν σε δεύτερο χρόνο με λαπαροσκόπηση. Η αναγέννηση του περιτοναίου από μεσοθηλιακά κύτταρα συμβαίνει στις 48-72 ώρες μετατραυματικά. Περιοχές με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης συμφύσεων μπορεί να καλύπτονται από το επίπλουν, περιτοναϊκούς κρημνούς, τον δρεπανοειδή σύνδεσμο ή τον πλατύ σύνδεσμο. Σε γενικές γραμμές, λοιπόν, η σύγχρονη τάση -με επαρκή στοιχεία από τη βιβλιογραφία- είναι η παράλειψη της σύγκλισης του τοιχωματικού περιτοναίου τόσο σε γυναικολογικές όσο και σε μη-γυναικολογικές επεμβάσεις [174,175].

4.2.3 Ξένα σώματα και Ενδοπεριτοναϊκά πλέγματα

Η παρουσία υλικών ράμματος και η σύσφιξη της ραφής, έως σημείου ισχαιμίας, ενισχύουν τον σχηματισμό συμφύσεων. Τα υλικά των ραμμάτων προκαλούν αντιδράσεις τύπου ξένου σώματος σε διάφορους βαθμούς. Τα πολύκλινα ράμματα έναντι των μονόκλωνων περιέχουν μικροσκοπικούς πόρους μέσα στους οποίους μπορεί να υποκρύπτονται βακτήρια και να οδηγήσουν σε λοίμωξη. Τα παράγωγα του πολυγλυκολικού οξέος και τα σύνθετα μονόκλινα ράμματα είναι λιγότερο αντιδραστικά [141]. Μολυσμένα υλικά είναι πιθανόν, επίσης, να εισέλθουν στην περιτοναϊκή κατά την ώρα της λαπαροτομίας και να συμβάλουν στην ανάπτυξη κοκκιωμάτων και ινωδών συμφύσεων. Τυπικό/χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η σκόνη/talc η οποία χρησιμοποιούνταν, για να διευκολύνει την εφαρμογή των αποστειρωμένων χειρουργικών γαντιών [176]. Η εισαγωγή των γαντιών άνευ σκόνης αμύλου, τα οποία λιπαίνονται με ένα πολυμερές υδρογέλης, έδωσε λύση σ' αυτό το πρόβλημα. Εκτός από τη σκόνη των γαντιών περιτοναϊκή φλεγμονώδη αντίδραση

προκαλούν και άλλα ξένα σώματα, όπως οι ίνες από τις γάζες, τα πλέγματα για την αποκατάσταση κοιλιοκηλών, τα ράμματα και η ρύπανση με εντερικό περιεχόμενο. 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. Κάτι αντίστοιχο συμβαίνει και επί παρουσίας ενός πλέγματος. Η φλεγμονώδης αντίδραση τύπου ξένου σώματος που προκαλείται δυσκολεύει την απομάκρυνση της ινώδους θεμέλιας ουσίας μέσω της ινωδόλυσης και δρα ενισχυτικά στη διαδικασία συμφυσιογένεσης [119]. Όσον αφορά τα επικαλυμμένα πλέγματα με μη-μόνιμο απορροφήσιμο φραγμό, στην πλειονότητά τους ο φραγμός αυτός απορροφάται από το σώμα μέσα στις πρώτες 30 ημέρες, ενώ σε μερικά πλέγματα απαιτούνται έως και 240 ημέρες [90]. Μετά την απορρόφηση του αντισυμφυτικού φραγμού το συνθετικό πλέγμα θα παραμείνει εκτεθειμένο. Το τραυματισμένο περιτόναιο, ωστόσο, σχηματίζει αρκετά γρήγορα ένα νέο μεσοθηλιακό στρώμα (νεοπεριτόναιο), ήδη από την 5η-7η ημέρα μετεγχειρητικά, το οποίο πιστεύεται ότι προστατεύει το πλέγμα από την ανάπτυξη συμφύσεων [89]. Τελικά, όπως προκύπτει, η 1η μετεγχειρητική εβδομάδα είναι η πλέον κρίσιμη περίοδος για την αποφυγή δημιουργίας συμφύσεων με το προσθετικό πλέγμα [177,178]. Υπάρχουν, όμως, πειραματικές μελέτες που δείχνουν μια αύξηση του σχηματισμού συμφύσεων μεταξύ της 7ης και 30ης ημέρας λόγω της αυξημένης φλεγμονής, ενώ οι αντισυμφυτικοί φραγμοί σταδιακά αποδομούνται και απορροφώνται [90]. Επιπλέον, ο σχηματισμός των συμφύσεων είναι μία δυναμική διαδικασία που επηρεάζεται όχι μόνο από τις χημικές ιδιότητες του προσθετικού πλέγματος αλλά και από τις μηχανικές του ιδιότητες (το μέγεθος των πόρων, η ενσωμάτωση στο κοιλιακό τοίχωμα, το είδος των ινών, η επιφάνεια των ινών-λεία ή μη κ.λπ). Τέλος, θα πρέπει να αποφεύγεται όσο το δυνατόν περισσότερο το κόσμημα του πλέγματος, διότι τα 'κομμένα' άκρα δρουν ως 'άγκυρες' για τον σχηματισμό συμφύσεων [89,90].

4.3 Διαγνωστικές μέθοδοι ανίχνευσης των ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων

Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1990 δεν υπήρχε καμία αξιόπιστη και μη επεμβατική μέθοδος για τη διάγνωση των μετεγχειρητικών συμφύσεων η οποία

βασιζόταν κυρίως στην επεμβατική διαδικασία της λαπαροσκόπησης [179]. Η δυνατότητα να εντοπίζονται με ακρίβεια οι μετεγχειρητικές συμφύσεις στην περιτοναϊκή κοιλότητα θα εξασφάλιζε ένα σημαντικό πλεονέκτημα στην αντιμετώπιση των ασθενών με ιστορικό επέμβασης στην κοιλιακή χώρα. Σε περίπτωση απόφραξης ή ισχαιμίας του εντέρου από συμφύσεις η αξονική τομογραφία πολλαπλών τομών (multidetector CT - MDCT) έχει σημαντική ευαισθησία στη διάγνωσή τους [180]. Επί διαφορούμενων αποτελεσμάτων ή/και αρνητικής αξονικής και βεβαίως σε περιπτώσεις μη εντερικής απόφραξης μπορεί να διενεργηθούν και εξετάσεις CT εντερόκλυσης ή εντερογραφίας [181]. Τα τελευταία έτη το διακοιλιακό υπερηχογράφημα και η ‘κινηματογραφική’ μαγνητική τομογραφία (cine MRI) προβάλλουν ως υποσχόμενες διαγνωστικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό της ύπαρξης μετεγχειρητικών συμφύσεων. Η ακρίβεια και των δύο αυτών απεικονιστικών μεθόδων στη διάγνωση των περιτοναϊκών συμφύσεων στηρίζεται στο φαινόμενο της σπλαχνικής ολίσθησης.

4.3.1 Σπλαχνική Ολίσθηση

Ο όρος ‘σπλαχνική ολίσθηση’ εισήχθη πρώτη φορά το 1991 από τους Sigel και συνεργάτες και αναφέρεται στη φυσιολογική διαμήκη κίνηση των ενδοκοιλιακών σπλάχνων που προκαλείται από την αναπνευστική κίνηση του διαφράγματος. Τα κοιλιακά σπλάγχνα υπό φυσιολογικές συνθήκες κινούνται ελεύθερα κάτωθεν του κοιλιακού τοιχώματος. Με την παρουσία, όμως, ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων η κίνηση αυτή περιορίζεται. Η σπλαχνική ολίσθηση συμβαίνει είτε αυθόρμητα κατά τη διάρκεια της αναπνευστικής κίνησης ή επάγεται κατά τη διάρκεια πρακτικής συμπίεσης, βίαιης αναπνοής ή κατά τον χειρισμό Valsava. Φυσιολογικά τα σπλάγχνα κινούνται 2-5cm ή και περισσότερο επί τον διαμήκη άξονα και πάνω από 1cm επί τον εγκάρσιο άξονα. Ο περιορισμός της κίνησης λόγω των συμφύσεων στο κοιλιακό τοίχωμα ορίζεται ως κίνηση των σπλάχνων μικρότερη από 1cm σε οποιαδήποτε κατεύθυνση κατά τη διάρκεια είτε αυθόρμητης είτε επαγόμενης σπλαχνικής ολίσθησης [182].

4.3.2 Διαγνωστική ακρίβεια και Κλινικές εφαρμογές του Διακοιλιακού Υπερηχογραφήματος και της cine Μαγνητικής Τομογραφίας

Η κλινική σημασία της εκ των προτέρων γνώσης από τον χειρουργό των περιοχών της κοιλίας με συμφύσεις έγκειται α.στην ασφαλέστερη τοποθέτηση των ports κατά τη διενέργεια μιας λαπαροσκοπικής επέμβασης αποφεύγοντας αυτές τις περιοχές και β.στην ασφαλέστερη είσοδο στην περιτοναϊκή κοιλότητα κατά την λαπαροτομία. Η δυνατότητα πρόβλεψης της παρουσίας συμφύσεων μεταξύ των σπλάγχων και του κοιλιακού τοιχώματος είναι εξέχουσας σημασίας, ειδικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επανεγχείριση και κυρίως όταν ακολουθείται λαπαροσκοπική προσπέλαση. Ο κίνδυνος ατυχηματικής εντεροτομής κατά τη διάρκεια χειρουργικής επανεπέμβασης ή λαπαροσκόπησης σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενου χειρουργείου ανέρχεται περίπου στο 20% στην ανοιχτή προσπέλαση ενώ για την λαπαροσκοπική προσπέλαση κυμαίνεται από 1% έως 100% ανάλογα με την υποκείμενη παθολογία και το είδος του χειρουργείου [183]. Η τοποθέτηση των port έχει κίνδυνο της τάξης 0,7‰ για κάκωση εντέρου, ενώ η θνητότητα σε αυτές τις περιπτώσεις κυμαίνεται από 2,5% έως 5% [184].

Η μέθοδος ανίχνευσης της σπλαχνικής ολίσθησης με το διακοιλιακό υπερηχογράφημα είναι σχετικά εύκολη και μπορεί να εφαρμοστεί και από χειρουργούς προεγχειρητικά για την ανίχνευση περιοχών ελεύθερων συμφύσεων με ευαισθησία στο 70%, ειδικότητα στο 98,7% και θετική προγνωστική αξία στο 99,5% [185]. Για τη cine-MRI η αντίστοιχη ευαισθησία για την ανίχνευση χειρουργικά επιβεβαιωμένων συμφύσεων κυμαίνεται στο 89% [186]. Ενδιαφέρον έχουν, επίσης, και κλινικές μελέτες για την παρακολούθηση ασθενών με αποκατάσταση κοιλιοκήλης με ενδοπεριτοναϊκή τοποθέτηση πλέγματος, ανοιχτά ή λαπαροσκοπικά, με τη χρήση διακοιλιακού υπερηχογραφήματος ή/και cine MRI. Με τις τεχνικές αυτές μπορεί να γίνει αξιολόγηση του πλέγματος (συρρίκνωση, μετανάστευση), να ελεγχθούν τυχόν ανατομικο-λειτουργικές διαταραχές του κοιλιακού τοιχώματος και να γίνει συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων των ασθενών και τυχόν επιπλοκών σχετιζόμενων με τα πλέγματα και κυρίως με την παρουσία συμφύσεων. Οι μελέτες αυτές επιβεβαίωσαν τα ήδη γνωστά ευρήματα πολλών πειραματικών μελετών για τη δημιουργία συμφύσεων μεταξύ των κοιλιακών σπλάγχων και των πλεγμάτων, ακόμα και σε περιπτώσεις τοποθέτησης

επικαλυμμένων σύνθετων πλεγμάτων. Τα αποτελέσματα ποικίλλουν, βέβαια, ανάλογα με το είδος του πλέγματος που χρησιμοποιείται κάθε φορά [187,188].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΙΣ ΣΥΜΦΥΣΕΙΣ

5.1 Εντερική απόφραξη

Απ' όλα τα περιστατικά εντερικής απόφραξης στις ανεπτυγμένες χώρες το 40% οφείλονται σε συμφύσεις και το 65-75% αφορούν το λεπτό έντερο. Ο κίνδυνος για αποφρακτικό ειλεό λεπτού εντέρου είναι 1-10% μετά από σκωληκοειδεκτομή, 6,4% μετά από ανοιχτή χολοκυστεκτομή, 14% μετά από γυναικολογικές επεμβάσεις, 10-25% μετά από γενικές επεμβάσεις στην κοιλία και 17-25% μετά από πρωκτοκολεκτομή και δημιουργία νεοληκύθου [189]. Οι συμφύσεις που οδηγούν συχνότερα σε απόφραξη του λεπτού εντέρου είναι, σε ποσοστό πάνω από 50%, αυτές μεταξύ του λεπτού εντέρου και άλλων ενδοκοιλιακών-πυελικών δομών ή σπλάχνων. Αντίθετα, οι συμφύσεις που συγκολλούν τμήματα του λεπτού εντέρου μεταξύ τους είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσουν απόφραξη. Ο χρόνος εμφάνισης της απόφραξης μετά το χειρουργείο ποικίλλει, από τον 1ο μήνα μέχρι και πάνω από 25 έτη [190]. Συνολικά και με μακρύ χρόνο follow-up ένα 5% των ασθενών με ιστορικό λαπαροτομίας θα εμφανίσουν εντερική απόφραξη ενώ 10-30% αυτών των ασθενών θα εμφανίσουν και άλλα επεισόδια [141]. Ο αριθμός των προηγούμενων επεισοδίων είναι ο πιο ισχυρός προγνωστικός δείκτης υποτροπής.

5.2 Υπογονιμότητα

Οι συμφύσεις είναι η κύρια αιτία δευτεροπαθούς στειρότητας στις γυναίκες και είναι υπεύθυνες για το 20% έως 40% των περιστατικών υπογονιμότητας. Συμφύσεις γύρω από τις ωοθήκες αναστέλλουν την ανάπτυξη του ωοθηλακίου πιθανόν λόγω παγίδευσης των ωοθηκών, ενώ περισαλπινγικές ή ενδοσαλπινγικές συμφύσεις επηρεάζουν την κινητικότητα των σαλπίγγων και την μεταφορά του ωαρίου και επιπλέον μπορεί να επιβραδύνουν ή/και να εμποδίσουν ακόμα και την μεταφορά και

εμφύτευση του εμβρύου στη μήτρα. Στην περίπτωση αυτή αυξάνεται και ο κίνδυνος εξωμήτριας κύησης [191]. Επίσης, οι συμφύσεις είναι πιθανόν να προκαλέσουν συστροφή ή να παρεμποδίσουν την παροχή αίματος στις ωοθήκες, εμποδίζοντας έτσι την επαρκή παροχή γοναδοτροφινών και αυξητικών παραγόντων στα αναπτυσσόμενα ωοθηλάκια [192].

5.3 Χρόνιος πυελικός πόνος

Ως χρόνιος πυελικός πόνος (ΧΠΠ) ορίζεται ο πόνος διάρκειας μεγαλύτερης των 6 μηνών που εντοπίζεται στην περιοχή της πυέλου και είναι αρκετά σοβαρός, ώστε να προκαλέσει λειτουργική ανικανότητα ή να οδηγήσει στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας [193]. Ο πόνος μπορεί να είναι συνεχής ή διαλείπων. Τα αίτια του χρόνιου πυελικού πόνου είναι ποικίλα, όπως γυναικολογικά, ουρολογικά, γαστρεντερικά, μυοσκελετικά, συστηματικά νοσήματα ή και ψυχολογικά αίτια. Η ενδομητρίωση και οι ενδοκοιλιακές συμφύσεις (μετεγχειρητικές ή φλεγμονώδους αιτιολογίας) αποτελούν τα συχνότερα παθολογικά ευρήματα στις ασθενείς με ΧΠΠ που υποβάλλονται σε λαπαροσκόπηση [194].

Η σχέση μεταξύ ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων και πυελικού πόνου δεν είναι ξεκάθαρη. Πιθανά αίτια μπορεί να είναι η μεταβολή των φυσιολογικών ανατομικών σχέσεων λόγω τάσης, έλξης, διάτασης ή περιορισμού της κινητικότητας των ενδοκοιλιακών σπλάχνων, κάτι που διεγείρει τους υποδοχείς πόνου στο περιτόναιο. Επιπλέον, δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της έκτασης των συμφύσεων και της οξύτητας του πόνου [195].

5.4 Επανεισαγωγές

Το μέγεθος του προβλήματος όσον αφορά τις κλινικές επιπτώσεις των μετεγχειρητικών συμφύσεων αναδείχθηκε κυρίως με τα αποτελέσματα των μελετών SCAR (Surgical and Clinical Adhesions Research). Η πρώτη μελέτη SCAR έδειξε πως το ποσοστό επανεισαγωγής λόγω επιπλοκών, πιθανώς σχετιζόμενων με συμφύσεις, ήταν 32,6% και με μέσο όρο 2,2 φορές στα 10 έτη παρακολούθησης ασθενών με ιστορικό επέμβασης στην κάτω κοιλία. Πάνω από το 20% των επανεισαγωγών έλαβαν χώρα στο 1ο έτος μετά την αρχική επέμβαση και το 4,5 % των επανεισαγωγών αφορούσε περιπτώσεις απόφραξης του λεπτού εντέρου [196]. Η

πιο πρόσφατη μελέτη SCAR-3 εκτίμησε τον κίνδυνο επανεισαγωγών λόγω συμφύσεων ανάλογα με το είδος του χειρουργείου. Έτσι, οι ασθενείς με επεμβάσεις στην κάτω κοιλία (εκτός από σκωληκοειδεκτομή) είχαν 5% κίνδυνο επανεισαγωγής άμεσα οφειλόμενης στις μετεγχειρητικές συμφύσεις μέσα στα επόμενα 5 χρόνια από την αρχική επέμβαση. Επίσης, ο κίνδυνος επανεισαγωγής ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με ηλικία <60 έτη, συγκριτικά με ασθενείς ≥ 60 έτη, και σε ασθενείς με συνοδό περιτονίτιδα. Συνολικά, ο κίνδυνος επανεισαγωγής διπλασιαζόταν, εάν είχε προηγηθεί τα τελευταία 5 έτη και άλλη κοιλιακή ή πυελική επέμβαση. Το συμπέρασμα ήταν πως η αναγνώριση ασθενών υψηλού κινδύνου θα μπορούσε να βοηθήσει στην εφαρμογή στρατηγικών πρόληψης των συμφύσεων [197].

5.5 Προβλήματα σχετιζόμενα με τις επανεπεμβάσεις

Συμφύσεις μπορούν να σχηματιστούν μεταξύ οποιουδήποτε ενδοκοιλιακού οργάνου και τραυματισμένης ορογόνιας επιφάνειας, αλλά είναι πιο συχνές οι συμφύσεις μεταξύ του μείζονος επιπλόου και της τομής. Η παρουσία συμφύσεων μεταξύ του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος είναι ιδιαίτερης σημασίας, όταν γίνεται επανεγχείρηση είτε ανοιχτά είτε λαπαροσκοπικά. Ο κίνδυνος και η έκταση των συμφύσεων εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες, όπως το είδος της τομής, ο αριθμός των προηγούμενων λαπαροτομιών, η έκταση του τραυματισμού του τοιχωματικού και σπλαχνικού περιτοναίου, η παρουσία ή όχι πλέγματος, οι διεγχειρητικές επιπλοκές κατά το πρώτο χειρουργείο και η ένδειξη για το χειρουργείο [183]. Η επανεγχείρηση μέσω προηγούμενης τομής μπορεί να είναι χρονοβόρα, δύσκολη και δυνητικά επικίνδυνη λόγω των συμφύσεων. Ποικίλα θέματα σχετικά με τις συμφύσεις και την επανεγχείρηση έχουν μελετηθεί, όπως: 1. ο χρόνος που απαιτείται για τη συμφυσιόλυση έως την είσοδο στην περιτοναϊκή κοιλότητα και την προσέγγιση της πάσχουσας περιοχής, 2. οι διεγχειρητικές επιπλοκές κατά την συμφυσιόλυση, 3. η μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα, 4. η διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών στο νοσοκομείο μετά από επανεπέμβαση, 5. η ασφαλής τοποθέτηση των trocars κατά τη λαπαροσκόπηση και 6. τα ποσοστά μετατροπής της λαπαροσκόπησης σε λαπαροτομία λόγω των συμφύσεων [183]. Όταν η ένδειξη για επανεπέμβαση είναι η απόφραξη του λεπτού εντέρου, 1 στους 3 ασθενείς υφίσταται τραυματισμό του εντέρου. Πάνω από το 50% των εντεροτομών συμβαίνουν κατά τον διαχωρισμό των συμφύσεων της κάτω κοιλίας και της πυέλου και το 30% κατά την είσοδο στην

κοιλία. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται, επίσης, και άλλες επιπλοκές, όπως μετεγχειρητικά ενδοκοιλιακά αιματώματα, αποστήματα, συρίγγια και λοιμώξεις, τα οποία αυξάνουν τη μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα [183].

Οι συμφύσεις δημιουργούν προβλήματα και στην αποκατάσταση των κοιλοκηλών, ειδικότερα των μετεγχειρητικών, καθώς σ' αυτή την περίπτωση πρόκειται για μια μορφή επανεπέμβασης. Το κυριότερο πρόβλημα τόσο στην ανοιχτή, όσο και στην λαπαροσκοπική αποκατάσταση, είναι η ατυχηματική εντεροτομή λόγω της συμφυσιόλυσης. Η εντεροτομή αυξάνει τον κίνδυνο για εντερεκτομή, λοίμωξη τραύματος, επενεπεμβάσεις και σχηματισμό συριγγίων, ενώ θέτει σε κίνδυνο και την αποκατάσταση με πλέγμα [198]. Η θνητότητα των ασθενών με ακούσια εντεροτομή ποικίλλει από 8% έως 50% και εξαρτάται από τον χρόνο αναγνώρισής της, άμεσα διεγχειρητικά ή καθυστερημένα μετεγχειρητικά [85]. Η εγγύτητα της ουλής με το περιτόναιο και το έντερο, ειδικά σε ασθενείς με μετεγχειρητική κοιλοκήλη, θέτει το έντερο σε κίνδυνο τραυματισμού κατά την είσοδο στην κοιλία ή κατά την τοποθέτηση των trocars. Ακούσια εντεροτομή περιγράφεται στο 2-7% των ασθενών με εκλεκτική αποκατάσταση κοιλοκήλης, αλλά στην περίπτωση υποτροπής ή αποκατάστασης επιπλεγμένης κοιλοκήλης το ποσοστό αυτό φαίνεται αρκετά αυξημένο, έως και 20% [85]. Η παρουσία συμφύσεων αποτελεί, τέλος, σημαντικό παράγοντα για την μετατροπή μιας λαπαροσκοπικής επέμβασης σε ανοιχτή, γεγονός που αυξάνει και τη νοσηρότητα και τις ημέρες νοσηλείας [199].

5.6 Επίδραση των συμφύσεων στο κόστος της υγειονομικής περίθαλψης

Οι ενδοκοιλιακές συμφύσεις, πέραν του ότι αποτελούν πηγή νοσηρότητας, είναι σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας και για τα συστήματα υγείας παγκοσμίως. Για παράδειγμα, το 1994 το 1% όλων των εισαγωγών στα νοσοκομεία των Η.Π.Α. αφορούσε επεμβάσεις συμφυσιόλυσης με κόστος 1,33 δισεκατομμύρια δολάρια [200]. Οι Wilson και συνεργάτες βασιζόμενοι στη βάση δεδομένων των μελετών SCAR ανέπτυξαν ένα μοντέλο εκτίμησης του κόστους των επανεισαγωγών λόγω συμφύσεων κατά έτος στο Ηνωμένο Βασίλειο, καθώς και για το πρώτο έτος μετά από επεμβάσεις στην κάτω κοιλία. Οι υπολογισμοί τους κατέδειξαν ένα κόστος περίπου 24,2 εκατομμύρια λίρες το οποίο στα 10 έτη μετεγχειρητικά ανέρχεται στα 95,2 εκατομμύρια λίρες [201].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΤΕΧΝΙΚΕΣ & ΤΡΟΠΟΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ

Λόγω του μεγέθους των προβλημάτων που σχετίζονται με τις συμφύσεις τόσο σε ιατρικό όσο και σε οικονομικό επίπεδο, η προσπάθεια πρόληψής τους είναι πρωταρχικής σημασίας. Η ιατρική βιβλιογραφία βρίθει άρθρων και μελετών σχετικά με την πρόληψη των μετεγχειρητικών συμφύσεων, αλλά υπάρχουν αρκετές επιφυλάξεις όσον αφορά την αποτελεσματικότητά τους και τις ενδείξεις χρήσης τους στη γενική χειρουργική, καθώς οι περισσότερες κλινικές μελέτες αφορούν γυναικολογικούς ασθενείς. Για τους ασθενείς, λοιπόν, της γενικής χειρουργικής δεν υπάρχουν προς το παρόν συστάσεις ή οδηγίες.

Κάθε προτεινόμενη στρατηγική πρόληψης των μετεγχειρητικών συμφύσεων θα πρέπει να είναι ασφαλής, αποτελεσματική, πρακτική και οικονομικά αποδοτική. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί για τη μείωση ανάπτυξης συμφύσεων είναι: 1. η μείωση των πρώτων σταδίων της φλεγμονώδους αντίδρασης και του σχηματισμού του εξιδρώματος, 2. η αναστολή της πήξης του εξιδρώματος, 3. η ενίσχυση της ινωδόλυσης, 4. ο μηχανικός διαχωρισμός ορογονικών επιφανειών, 5. ο μετριασμός του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών και 6. η εφαρμογή βασικών χειρουργικών τεχνικών για την ελαχιστοποίηση του ιστικού τραύματος και της ισχαιμίας καθώς και η πρόληψη των λοιμώξεων. Οι τακτικές πρόληψης των μετεγχειρητικών συμφύσεων μπορούν γενικά να καταταχθούν σε 3 κατηγορίες: 1. γενικές αρχές και χειρουργικές τεχνικές, 2. μηχανικοί αντι-συμφυτικοί φραγμοί και 3. φαρμακευτικά προϊόντα.

6.1 Γενικές αρχές και Χειρουργικές τεχνικές

Σε όλες τις επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα θα πρέπει να τηρούνται κάποιες βασικές αρχές οι οποίες είναι κοντά στις αρχές που πρώτος εισήγαγε ο Halsted και είναι γνωστές ως 'Halstedian principles'. Μέθοδοι οι οποίες ελαχιστοποιούν το

περιτοναϊκό τραύμα και η χρήση υλικών που δεν προκαλούν έντονη αντίδραση τύπου ξένου σώματος στην περιτοναϊκή κοιλότητα μπορεί να ελαττώσουν το σχηματισμό MTX συμφύσεων. Τέτοια μέτρα περιλαμβάνουν τον προσεκτικό χειρισμό των ιστών, τη σχολαστική αιμόσταση, την πρόληψη αποξήρανσης των ιστών με συνεχή ενυδάτωση, αποφυγή περιττής χρήσης ξένων σωμάτων καθώς και υπερβολικής συρραφής ή σύλληψης των ιστών, προσεκτικός χειρισμός των εντέρων, αποφυγή περιττών εκτομών και περιοχών ισχαιμίας και αποφυγή επιμόλυνσης της περιτοναϊκής κοιλότητας με εντερικό περιεχόμενο [169]. Είναι αξιοσημείωτο όμως πως οι περισσότερες από τις παραπάνω συστάσεις για την πρόληψη των συμφύσεων διεγχειρητικά είναι εμπειρικές και δεν υποστηρίζονται από ισχυρά δεδομένα [173]. Συνιστάται, επίσης, η χρήση πρώτης ποιότητας βιοσυμβατών ραμμάτων, ατραυματικών εργαλείων και γαντιών χωρίς άμυλο [202]. Οι τεχνικές που αναφέρθηκαν παραπάνω μπορεί να περιγραφούν και με τον όρο ‘μικροχειρουργική’, όρος που εισήχθη από τον Swolin το 1967 και περιλαμβάνει επιπλέον τη χρήση μεγεθυντικών φακών, μικρών σε διάμετρο εργαλείων και λεπτών ραμμάτων [172]. Ξένα σώματα που συχνά βρίσκονται σε μετεγχειρητικές συμφύσεις είναι: σκόνες από την επιφάνεια χειρουργικών γαντιών, χνούδια από κομπρέσες, ίνες ξύλου από χάρτινα επιθέματα μίας χρήσεως και υλικά ραμμάτων. Παρ’ όλα αυτά, πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν πως επί απουσίας πρόσθετου περιτοναϊκού τραυματισμού τα ξένα σώματα από μόνα τους σπάνια προκαλούν συμφύσεις [146]. Επίσης, η εμπειρία του χειρουργού φαίνεται να είναι σημαντική στη μείωση του χρόνου χειρουργείου και των μετεγχειρητικών συμφύσεων όσον αφορά την έκτασή τους, τη συνεκτικότητά τους και τον τύπο τους [203]. Όσον αφορά τη σύγκλιση ή μη του περιτοναίου, από τα υπάρχοντα δεδομένα φαίνεται πως δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να δικαιολογούν την παράταση του χρόνου του χειρουργείου και την κατανάλωση υλικών για τη σύγκλιση του [175]. Επιπλέον, το χειρουργικό τραύμα θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν λιγότερο. Θεωρητικά η λαπαροσκόπηση έχει το πλεονέκτημα να είναι μια καλή προσέγγιση για την μείωση των μετεγχειρητικών συμφύσεων καθώς λόγω των μικρών τομών για την είσοδο στην περιτοναϊκή κοιλότητα και της χρήσης ατραυματικών λαβίδων προκαλεί μικρότερο τραυματισμό του τοιχωματικού περιτοναίου και των σπλάχνων [146]. Επιπλέον πλεονέκτημα της λαπαροσκόπησης είναι και η ελάχιστη επιμόλυνση του χειρουργικού πεδίου από σκόνες γαντιών και ινών από τα χειρουργικά καλύμματα και τις μπλούζες ενώ και η συχνότητα των χειρουργικών λοιμώξεων είναι επίσης μικρότερη συγκριτικά με την ανοιχτή

προσέγγιση. Παρόλα αυτά η χειρουργική τεχνική του κάθε χειρουργού παίζει σημαντικό ρόλο και μπορεί να αναιρέσει τα παραπάνω πλεονεκτήματα [204]. Επίσης, συγκριτικές μελέτες μεταξύ λαπαροσκόπησης και λαπαροτομίας δείχνουν πως η λαπαροσκόπηση συμβάλλει στην μείωση των μετεγχειρητικών συμφύσεων [205,206]. Όσον αφορά την επίδραση των δύο τεχνικών (λαπαροσκόπηση vs. λαπαροτομίας) στις κλινικές επιπτώσεις των συμφύσεων, απόφραξη λεπτού εντέρου και επανεισαγωγές, τα αποτελέσματα είναι διαφορεόμενα [207–209]. Το είδος του πνευμοπεριτοναίου φαίνεται επίσης να παίζει ρόλο. Πράγματι, ανάλογα με την πίεση εμφύσησης και το χρόνο χειρουργείου το πνευμοπεριτόναιο με CO₂ φαίνεται να επάγει μια περιτοναϊκή φλεγμονώδη αντίδραση, ισχαιμία και υποξία των μεσοθηλιακών κυττάρων προκαλώντας τους βλάβη. Υψηλή πίεση CO₂ ελαττώνει την ινωδολυτική ικανότητα του περιτοναίου και προάγει το σχηματισμό συμφύσεων [204]. Επίσης, σε πνευμοπεριτόναιο με 100% CO₂ τα μεσοθηλιακά κύτταρα δεν λαμβάνουν αρκετό O₂ από τα τριχοειδή. Αντίθετα, η προσθήκη O₂ 3% στο πνευμοπεριτόναιο βελτιώνει την παροχή O₂ στα τριχοειδή μέσω διάχυσης από την περιτοναϊκή κοιλότητα [210]. Ο ρόλος της υποξίας ως υπεύθυνου μηχανισμού, ενισχύεται και από το γεγονός πως η προσθήκη 2%-4% O₂ στο μείγμα του πνευμοπεριτοναίου μειώνει τις συμφύσεις και συνιστάται λοιπόν ως μέθοδος πρόληψης αυτών στην λαπαροσκοπική χειρουργική [204]. Επιπλέον, η θερμοκρασία και η υγρασία του CO₂ είναι σημαντικοί παράγοντες καθώς για την πρόληψη των MTX συμφύσεων πρέπει να διατηρείται η περιτοναϊκή κοιλότητα σχετικά κρύα (32°C) και υγρή, παρά ζεστή και υγρή. Φαίνεται πως η τοπική υποθερμία στην περιοχή του τραύματος ελαχιστοποιεί την τοπική φλεγμονή και τα τοξικά φαινόμενα της υποξίας καθώς και τις συνέπειες τις διαδικασίας ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Ο βέλτιστος όμως τρόπος για την επίτευξη της προκλητικής αυτής προσέγγισης (νορμοθερμικός ασθενής με ηπίως κρύα περιτοναϊκή κοιλότητα) δεν έχει ακόμα καθοριστεί [210].

6.2 Αντι-συμφυτικοί Μηχανικοί Φραγμοί

Η ανάπτυξη συμφύσεων προϋποθέτει την επαφή δύο τραυματισμένων επιφανειών. Η αρχή λειτουργίας των αντί-συμφυτικών φραγμών βασίζεται στην παρεμπόδιση αυτής της επαφής. Ο ιδανικός φραγμός θα πρέπει 1. να χωρίζει αποτελεσματικά τις 2 ορογονικές επιφάνειες τις πρώτες 5-7 ημέρες, που απαιτούνται για την

επιθηλιοποίηση, 2. να καλύπτει αποτελεσματικά όλο το τραυματισμένο περιτόναιο και να παραμένει στη θέση του χωρίς την παρουσία ραμμάτων, 3. να είναι βιοσυμβατός ώστε να προκαλεί την ελάχιστη φλεγμονώδη αντίδραση και αντίδραση τύπου ξένου σώματος, 4. να παραμένει ενεργός στην παρουσία αίματος και να είναι εντελώς βιο-αποδομήσιμος, 5. τα προϊόντα αποδόμησης να μην είναι τοξικά για τα αναγεννημένα μεσοθηλιακά κύτταρα, 6. να είναι εύκολος στην χρήση και ιδανικά να μπορεί να χρησιμοποιηθεί και λαπαροσκοπικά και τέλος 7. να μην παρεμβαίνει στην διαδικασία επούλωσης του τραύματος.

Οι αντι-συμφυτικοί φραγμοί βασικά χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: 1. μακρομοριακά διαλύματα και γέλες και 2. μεμβράνες. Τα διαλύματα διαχωρίζουν τις τραυματισμένες επιφάνειες με 'υδροεπίπλευση' δηλαδή μια ποσότητά τους παραμένει στην περιτοναϊκή κοιλότητα και παρεμβάλλεται μεταξύ των σπλάχνων και του κοιλιακού τοιχώματος ενώ οι μεμβράνες δρουν καθαρά μηχανικά [146,202].

6.2.A Αντι-συμφυτικά Διαλύματα και Γέλες

1. Κρυσταλλοειδή και Δεξτράνες

Τα κρυσταλλοειδή διαλύματα ήταν τα πρώτα που χρησιμοποιήθηκαν για την πρόληψη των μετεγχειρητικών συμφύσεων. Ο τρόπος δράσης τους βασίζεται στον διαχωρισμό των τραυματισμένων επιφανειών μέσω της 'υδροεπίπλευσης' καθώς και στη διάλυση (αραίωση) της ινικής και του ινώδους εξιδρώματος που απελευθερώνονται από τις τραυματισμένες επιφάνειες. Το διάλυμα Ringer's lactate έχει καλύτερη ρυθμιστική ικανότητα απ' ό,τι το διάλυμα φυσιολογικού ορού. Το πρόβλημα, όμως, με τα διαλύματα αυτά είναι πως απορροφώνται γρήγορα από την περιτοναϊκή κοιλότητα με ρυθμό 35ml/h και έτσι μια ποσότητα 500ml θα απορροφηθεί σε 14h. Επομένως, απαιτούνται τουλάχιστον 5L διαλύματος, για να καλύψουν τις πρώτες 6 ημέρες μετεγχειρητικά, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε 'υπερφόρτωση' του ασθενούς και πνευμονικό οίδημα ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές και διαρροές από τις τομές. Επιπλέον, αυξάνεται ο κίνδυνος λοιμώξεων, καθώς ο αυξημένος ενδοπεριτοναϊκός όγκος εμποδίζει τον καθαρισμό της περιτοναϊκής κοιλότητας από βακτήρια, όπως το *Escherichia coli*, και διευκολύνει τις αυξημένες

συγκέντρώσεις τους [141]. Από τις μελέτες προκύπτει πως το διάλυμα Ringer's lactate έχει κάποια αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των μετεγχειρητικών συμφύσεων σε επίμυες αλλά όχι σε κόνικλους και ανθρώπους και πλέον η χρήση του δεν συνιστάται [211].

Σε μια προσπάθεια αύξησης του χρόνου παραμονής εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας δοκιμάστηκαν πιο ιξώδη διαλύματα, όπως το διάλυμα 32% Δεξτράνης 70. Η δράση του βασίζεται επίσης στην 'υδροεπίπλευση', στην αραίωση της τοπικής συγκέντρωσης της ινικής, στη διατήρηση των τοπικών ενεργοποιητών πλασμινογόνου και παράλληλα παρεμβαίνει και στην έκφραση μορίων προσκόλλησης από τα ουδετερόφιλα πολυμορφόπυρρηνα. Το διάλυμα δεξτράνης απορροφάται βραδέως από την περιτοναϊκή κοιλότητα, ενώ λόγω της υπερτονικότητάς του προσελκύει και υγρό εντός αυτής. Επίσης, ελαττώνει και τον σχηματισμό θρόμβων [141]. Τα πειραματικά αποτελέσματα σχετικά με τη μείωση των συμφύσεων είναι διαφορούμενα [211] και τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή έως και αρνητικά για την αποτελεσματικότητα του διαλύματος [212]. Επιπλέον, αναφέρονται σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ασκίτης, υπεζωκοτική συλλογή, οίδημα χειλέων, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και σπανιότερα διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και αναφυλαξία με αποτέλεσμα να έχει εγκαταλειφθεί η χρήση τέτοιων διαλυμάτων [141].

2. Ικοδεξτρίνη 4%

Το διάλυμα ικοδεξτρίνης 4% (Adept) είναι ένα πολυμερές γλυκόζης το οποίο εγχύεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα μετά την χειρουργική επέμβαση. Δρα με τον μηχανισμό της υδροεπίπλευσης σχηματίζοντας ένα συνεχές στρώμα υγρού μεταξύ των περιτοναϊκών επιφανειών. Το πλεονέκτημά του είναι πως απορροφάται αργά από το λεμφικό σύστημα της περιτοναϊκής κοιλότητας, και έτσι παραμένει εντός αυτής για αρκετές ημέρες, και επιπλέον μπορεί να χορηγηθεί και λαπαροσκοπικά. Τόσο σε πειραματικές όσο και σε κλινικές μελέτες έχει αποδειχτεί πως το Adept έχει καλό προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στη μείωση των μετεγχειρητικών συμφύσεων [211], παράλληλα είναι και το μόνο αντι-συμφυτικό διάλυμα που έχει πάρει έγκριση από τον FDA στις Η.Π.Α. [FDA. U.S. Adept Adhesion Reduction Solution (4% Icodextrin) - P050011. In United States FDA 2006.]

3. Προϊόντα με βάση το Υαλουρονικό οξύ

Το υαλουρονικό οξύ είναι μία φυσική γλυκοζαμινογλυκάνη και κύριο συστατικό της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Είναι βιοσυμβατό, μη τοξικό, δεν προκαλεί ανοσοαντίδραση και είναι βιο-απορροφήσιμο. Η δράση του είναι να επικαλύπτει τις ορογονικές επιφάνειες και να παρέχει προστασία από έμμεσους τραυματισμούς (όπως αφυδάτωση, εκδορές) και όχι να διαχωρίζει τις τραυματισμένες επιφάνειες [213]. Υπάρχουν διάφορα προϊόντα με βάση το υαλουρονικό οξύ τα οποία δρουν κυρίως ως τοπικοί αντισυμφυτικοί παράγοντες. Το SepraSpray περιέχει υαλουρονικό οξύ σε συνδυασμό με σκόνη καρβοξυμελυκτυταρίνης και εφαρμόζεται στην περιοχή ενδιαφέροντος με ειδική συσκευή. Υπάρχουν πειραματικά και λίγα κλινικά δεδομένα που αναφέρουν μείωση των συμφύσεων χωρίς να επηρεάζεται η διαδικασία της επούλωσης [202]. Το SepraCoat, διάλυμα υαλουρονικού οξέος 0,4% το οποίο χορηγούνται πριν από τον τραυματισμό, αν και είχε φανεί πως μειώνει τις de novo συμφύσεις σε μία κλινική μελέτη, αποσύρθηκε τελικά από την αγορά λόγω φτωχών αποτελεσμάτων σε άλλες κλινικές μελέτες [202]. Το Hyalobarrier, επεξεργασμένο διασυνδεδεμένο υαλουρονικό οξύ, είναι ένα αντισυμφυτικό gel για τοπική χρήση. Χάρη στο αυξημένο ιξώδες και στην πυκνότητά του παραμένει για περισσότερες ημέρες εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας (3-7ημέρες) και κατόπιν διαλύεται. Υπάρχουν λίγα δημοσιευμένα κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητά του και αφορούν σε γυναικολογικούς ασθενείς με ινομυωματεκτομή (λαπαροσκοπικά και μη) [212]. Η χρήση του γενικά δεν είναι τόσο διαδεδομένη, κυρίως γιατί είναι δύσκολο στη χρήση, καθώς είναι αρκετά κολλώδες, ενώ τείνει να επιπλέει, όταν έρχεται σε επαφή με υγρά πλύσης. Γι' αυτό συνιστάται να χρησιμοποιείται στο τέλος της επέμβασης.

4. Υδρογέλες

Το Spraygel ή SprayShield είναι ένα σύστημα αντι-συμφυτικού φραγμού το οποίο αποτελείται από 2 υδρόφιλα πολυαιθυλενικά, βασιζόμενα στη γλυκόλη, διαλύματα τα οποία, όταν αναμειγνύονται, πολυμερίζονται και σχηματίζουν μία υδρογέλη η οποία καλύπτει σαν υμένας την περιοχή-στόχο. Ο φραγμός που σχηματίζεται παραμένει για 5-7 ημέρες και μετά αποδομείται και αποβάλλεται από τους νεφρούς. Σε πειραματικές και μικρές κλινικές μελέτες φάνηκε κάποια αποτελεσματικότητά του όσον αφορά την

μείωση σχηματισμού των συμφύσεων αλλά όχι της έκτασης και της σοβαρότητάς τους [202]. Πάντως, κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του προϊόντος στη μείωση των συμφύσεων δεν είναι ισχυρά [214]. Τέλος, μειονέκτημα αποτελούν η δυσκολία στον τρόπο εφαρμογής του και το αυξημένο κόστος του. Παρόμοιο προϊόν είναι και το CoSeal το οποίο χρησιμοποιείται κυρίως στη αγγειοχειρουργική για στεγανοποίηση των αναστομώνσεων. Υπάρχουν κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν πως μειώνει την επίπτωση, τη σοβαρότητα και την έκταση των συμφύσεων τόσο στην ανοιχτή όσο και στην λαπαροσκοπική γυναικολογική χειρουργική [215].

5. Διαλύματα καρβοξυμεθυλοκυτταρίνης

Η καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη είναι ένα παράγωγο της κυτταρίνης το οποίο είναι υδρόφιλο και ευδιάλυτο. Η κάθαρση αυτής είναι μικρότερη από αυτή του υαλουρονικού οξέος αλλά αποδομείται αυτόματα. Δρα διαχωρίζοντας τις τραυματισμένες επιφάνειες [141]. Στα πειραματικά μοντέλα η αποτελεσματικότητά της είναι διφορούμενη, ενώ φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά και την επούλωση [211]. Το Intercoat ή Oxirplex είναι ένα αντι-συμφυτικό που αποτελεί μείγμα από καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη και οξείδιο του πολυαιθυλενίου σταθεροποιημένο με χλωριούχο ασβέστιο υπό μορφή gel. Εφαρμόζεται ως μονό στρώμα μετά το τέλος της επέμβασης στις πιθανές περιοχές ανάπτυξης συμφύσεων και δρα ως μηχανικός φραγμός κατά τη διάρκεια της επούλωσης. Προσκολλάται εύκολα στις επιφάνειες ενώ έχει και αντιθρομβωτικές ιδιότητες. Είναι ασφαλές, εύκολο στη χρήση και χρησιμοποιείται κυρίως στη γυναικολογική λαπαροσκοπική χειρουργική, καθώς έχει φανεί ότι μειώνει τις συμφύσεις στα εξαρτήματα [202].

6.2.B Αντι-συμφυτικές μεμβράνες

Οι αντισυμφυτικές μεμβράνες αντιπροσωπεύουν τους πιο επιτυχημένους από κλινική άποψη αντισυμφυτικούς φραγμούς και αποτελούν την κύρια κατηγορία των εγκεκριμένων αντισυμφυτικών παραγόντων στις Η.Π.Α. Σκοπός τους είναι η πρόληψη των συμφύσεων με τη δημιουργία ενός φυσικού φραγμού μεταξύ δύο ιστών. Οι μεμβράνες τοποθετούνται από τον χειρουργό πριν από το οριστικό κλείσιμο

της χειρουργικής τομής μεταξύ των ιστών όπου πιθανόν να αναπτυχθούν συμφύσεις [211].

1. Gore-Tex Surgical Membrane

Το Gore-Tex είναι μία συνθετική, μη απορροφήσιμη αντισυμφυτική μεμβράνη κατασκευασμένη από διογκωμένο πολυτετραφθοροαιθυλένιο (ePTFE). Κατασκευάζεται σαν λεπτό ύφασμα, πάχους μόλις 0,1mm, με μέσο μέγεθος πόρων κάτω από 1μm. Χάρη στη μικροσκοπική αυτή δομή του εμποδίζονται η κυτταρική διήθηση και η ανάπτυξη συμφύσεων. Από κλινικές μελέτες έχει φανεί ότι μειώνει την έκταση, τη σοβαρότητα και την επίπτωση των συμφύσεων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοιχτή γυναικολογική επέμβαση. Η χρήση του είναι περιορισμένη, καθώς χρειάζεται καθήλωση, συνήθως με ράμματα, ενώ πρέπει να αφαιρείται σε δεύτερο χειρουργείο. Επίσης, είναι πολύ δύσκολο να τοποθετηθεί λαπαροσκοπικά [202].

2. Interceed

Η μεμβράνη από οξειδωμένη-αναγεννημένη κυτταρίνη, Interceed, είναι ο ευρέως χρησιμοποιούμενος αντισυμφυτικός φραγμός, καθώς είναι εύκολος στη χρήση και μπορεί να εφαρμοστεί και λαπαροσκοπικά. Είναι η πρώτη αντισυμφυτική μεμβράνη που έχει πάρει έγκριση από τον FDA στις Η.Π.Α. για την πρόληψη των πυελικών συμφύσεων μετά από ανοιχτές γυναικολογικές επεμβάσεις. Δεν απαιτεί καθήλωση, καθώς μέσα στις πρώτες 8 ώρες από την τοποθέτησή του μετατρέπεται σε μια ζελατινώδη ουσία που καλύπτει την τραυματισμένη περιοχή δημιουργώντας έτσι έναν φυσικό φραγμό. Η κυτταρίνη αποδομείται σε ολιγοσακχαρίτες και απορροφάται πλήρως σε 2 εβδομάδες [202]. Επιπρόσθετος μηχανισμός δράσης της είναι η αναστολή της παραγωγής υπεροξειδίου του υδρογόνου από τα μακροφάγα και ο ανταγωνισμός με τις λιποπρωτεΐνες για τη σύνδεση με τους 'εκκαθαριστές' υποδοχείς των μακροφάγων. Μ' αυτόν τον τρόπο δυνητικά ελαττώνει την απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής, αυξητικών παραγόντων και την έκκριση συστατικών της θεμέλιας ουσίας που είναι οι προαγωγοί των ινοβλαστών των συμφύσεων [216]. Η αποτελεσματικότητα του Interceed έχει μελετηθεί σε αρκετές κλινικές μελέτες και η μείωση των συμφύσεων που αναφέρεται ανέρχεται στο 24,2%. Είναι αποτελεσματικό τόσο στην ανοιχτή, όσο και στην λαπαροσκοπική γυναικολογική χειρουργική [202].

Πάντως, σύμφωνα με τις μελέτες φαίνεται ότι μειώνει κυρίως την έκταση και τη σοβαρότητα των συμφύσεων αλλά όχι την επίπτωσή τους. Σε αρκετούς περιορισμούς υπόκειται και η αποτελεσματικότητά του. Συγκεκριμένα, επειδή είναι προπηκτικό και προκαλεί εναπόθεση ινικής, απαιτείται σχολαστική αιμόσταση πριν από την εφαρμογή του. Επίσης, η παρουσία ελεύθερου ενδοπεριτοναϊκού υγρού θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μικρότερη πριν από την εφαρμογή του [202]. Επιπλέον, πρέπει να αποφεύγεται η χρήση του σε περίπτωση περιτονίτιδας, καθώς μπορεί να αυξήσει τις συμφύσεις. Τέλος, δεν θα πρέπει να περικλείονται εντός της μεμβράνης τυχόν ανατομικές δομές, όπως οι ωοθήκες ή οι σάλπιγγες, καθώς σ' αυτή την περίπτωση είναι πιθανόν να αυξηθούν οι συμφύσεις [211]. Όλοι αυτοί οι περιορισμοί καθιστούν το Interceed λιγότερο δημοφιλές ως αντισυμφυτικό προϊόν ανάμεσα στους χειρουργούς κοιλίας.

3. Sefrafilm

Το Sefrafilm είναι ο δεύτερος μηχανικός φραγμός-μεμβράνη που πήρε έγκριση από τον FDA στις Η.Π.Α. για την πρόληψη των συμφύσεων τόσο στη γενική, όσο και στη γυναικολογική χειρουργική. Είναι μία βιο-απορροφήσιμη διαφανής μεμβράνη από νατριούχο υαλουρονικό οξύ και καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη. Τοποθετείται πάνω από τις γραμμές συρραφής ή τις τραυματισμένες περιοχές σχηματίζοντας έναν φυσικό φραγμό. Υπό φυσιολογικές συνθήκες αποδομείται εντός 7 ημερών και αποβάλλεται από τον οργανισμό σε 28 ημέρες [202]. Η δράση του, αντίθετα από το Interceed, δεν επηρεάζεται από την παρουσία αίματος. Το Sefrafilm είναι ο περισσότερο μελετημένος μηχανικός φραγμός. Πλήθος πειραματικών και κλινικών μελετών δείχνουν πως μειώνει σημαντικά τη συχνότητα, τη σοβαρότητα και την έκταση των συμφύσεων, αν και υπάρχουν και μελέτες που δείχνουν οριακή μόνο μείωση της σοβαρότητας των συμφύσεων και όχι μείωση της συχνότητας [211]. Το προφίλ της ασφάλειάς του είναι καλό, αν και υπάρχουν αναφορές πως μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την επούλωση του τραύματος και πως δεν πρέπει να τοποθετείται παρουσία βακτηρίων [211]. Επίσης, θα πρέπει να αποφεύγεται η εφαρμογή του επί πρόσφατων γραμμών αναστόμωσης, καθώς μπορεί να αυξήσει το ποσοστό διαφυγών και συριγγίων [169]. Τέλος, λόγω της ευθραστότητας της μεμβράνης είναι δύσκολο να εφαρμοστεί λαπαροσκοπικά ενώ πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και το κόστος, καθώς

για το βέλτιστο αποτέλεσμα απαιτείται συνήθως η εφαρμογή περισσότερων της μίας μεμβράνης [192].

4. SurgiWrap

Το SurgiWrap είναι μια βιο-απορροφήσιμη διαφανής πολυμερική μεμβράνη από πολυλακτίδιο που έχει πάρει έγκριση στην Ευρώπη για την πρόληψη συμφύσεων μετά από ενδοκοιλιακές, πυελικές, γυναικολογικές ή καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Μπορεί να εφαρμοστεί και λαπαροσκοπικά. Παραμένει σε στερεή μορφή κατά τη διάρκεια της επούλωσης του τραύματος και κατόπιν υδρολύεται αργά, μέσα σε 6 μήνες, σε γαλακτικό οξύ το οποίο μεταβολίζεται σε διοξείδιο του άνθρακα και νερό. Χρειάζεται να καθλωθεί, για να μην μετακινηθεί. Υπάρχουν λίγα πειραματικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά του και προς το παρόν η χρήση του είναι περιορισμένη [217].

5. Suprathel και SupraSeal

Το Suprathel είναι μια απορροφήσιμη μεμβράνη από πολύγαλακτικό οξύ σε συνδυασμό με ανθρακικό τριμεθυλένιο και ε-καπρολακτόνη. Το υλικό αυτό χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για τη θεραπεία εγκαυμάτων και την κάλυψη περιοχών μεταμοσχευμένου δέρματος. Σε θερμοκρασία σώματος εφαρμόζει γρήγορα στο σχήμα της τραυματισμένης περιοχής χάρη στην υψηλή πλαστικότητα που έχει. Επιπλέον, λόγω της πορώδους δομής του αποτρέπει τη συγκέντωση εξιδρώματος στο τραύμα και μ' αυτόν τον τρόπο, ρυθμίζοντας την υγρασία του τραύματος, συντελεί στην ταχύτερη επούλωση του τραύματος και στην επανεπιθηλιοποίηση της τραυματισμένης περιοχής του δέρματος [211]. Το ίδιο προϊόν ως SupraSeal χρησιμοποιήθηκε σε πειραματικές και κλινικές μελέτες με καλά αποτελέσματα στην πρόληψη και ελάττωση των περιτοναϊκών συμφύσεων. Επίσης, έχει καλή βιοσυμβατότητα, επιτυγχάνει πλήρη επανεπιθηλιοποίηση της τραυματισμένης περιοχής σε 14 ημέρες και αποδομείται πλήρως στα μη τοξικά συστατικά του. Μπορεί να εφαρμοστεί και λαπαροσκοπικά. Τέλος, απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες για την αντισυμφυτική δράση του και την αποτελεσματικότητά του [211].

6. Prevadh

Το Prevadh είναι ένα απορροφήσιμο πλέγμα αποτελούμενο από 3 μέρη: λυοφιλοποιημένο χοίρειο κολλαγόνο, πολυγαλακτικό οξύ και υδρόφιλη μεμβράνη κολλαγόνου. Φαίνεται να μειώνει τις συμφύσεις μετά από ανοιχτή γυναικολογική επέμβαση αφαίρεσης ινομυωμάτων και πιθανόν μετά από επεμβάσεις γενικής χειρουργικής ενώ σε πειραματική μελέτη φάνηκε αποτελεσματικό και στην πρόληψη συμφύσεων επί ενδοπεριτοναϊκού πλέγματος [202]. Απαιτούνται, όμως, περισσότερες κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της αντισυμφυτικής δράσης του.

6.3 Φαρμακευτικές μέθοδοι/προϊόντα

Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της συμφυσιογένεσης και των βιοχημικών και μοριακών συνιστωσών αυτής έχει αποτελέσει εφαλτήριο για τη χρήση φαρμακευτικών παραγόντων με σκοπό την τροποποίηση ή αναστολή της διαδικασίας αυτής. Μέχρι σήμερα έχουν χρησιμοποιηθεί πάρα πολλές κατηγορίες φαρμάκων με στόχο την αναστολή των μονοπατιών της συμφυσιογένεσης ή την επίτευξη μιας ισορροπίας υπέρ της ινωδόλυσης και της λύσης των συμφύσεων [151]. Τα φάρμακα αυτά είναι δυνατόν να χορηγηθούν συστηματικά ή τοπικά και θα πρέπει να έχουν ελάχιστες παρενέργειες. Πολλές από τις φαρμακευτικές αυτές ουσίες έχουν δείξει κάποια αποτελεσματικότητα σε μικρές πειραματικές σειρές, ενώ μερικές είχαν επιτυχή αποτελέσματα και σε ανθρώπους, αλλά δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που να υποστηρίζουν ισχυρά την προληπτική αντισυμφυτική τους δράση. Επίσης, υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στην αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων. Πρώτον, ενώ οι ισχαιμικοί ιστοί είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη συμφύσεων, στερούνται ταυτόχρονα αιμάτωσης που εξασφαλίζει την αποτελεσματική είσοδο των φαρμάκων. Δεύτερον, η περιτοναϊκή μεμβράνη έχει πολύ μεγάλες απορροφητικές ικανότητες περιορίζοντας έτσι τον χρόνο ημίσειας ζωής και την αποτελεσματικότητα των τοπικά χορηγούμενων φαρμάκων. Τρίτον, κάθε ‘αντισυμφυτική’ ουσία θα πρέπει να στοχεύει ειδικά στη διαδικασία της συμφυσιογένεσης και να μην επηρεάζει τη φυσιολογική διαδικασία επούλωσης [141]. Επιπλέον, από τις πειραματικές μελέτες φαίνεται πως η ελάττωση ενός εξωκυττάριου μεσολαβητή δεν επαρκεί για την πρόληψη των συμφύσεων. Για παράδειγμα, η

αναστολή μεσολαβητών, όπως η IL-1, TNF-a και TGF-b, έχει δείξει κάποια αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των συμφύσεων και φαίνεται πως η στόχευση πολλαπλών παραγόντων έχει συνεργική δράση [211]. Παρ' όλα αυτά, οι μεσολαβητές αυτοί έχουν πολλαπλή επίδραση στην κυτταρική λειτουργία, όπως η ρύθμιση του μεταβολισμού. Συνεπώς, η αναστολή πολλαπλών μεσολαβητών μπορεί να αποβεί επιζήμια για τα κύτταρα. Πάντως, στις περισσότερες περιπτώσεις δεν είναι γνωστή η βιοσυμβατότητα αυτών των φαρμάκων και η επίδρασή τους στη φυσιολογική επούλωση μετά από ενδοκοιλιακές επεμβάσεις. Η κλινική αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων στην πρόληψη των συμφύσεων, κυρίως μετά από γυναικολογικές επεμβάσεις, έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μεταanalύσεων από την Cochrane Database of Systematic Reviews. Σύμφωνα με τις μεταanalύσεις αυτές, απαιτούνται περισσότερες και καλύτερα οργανωμένες μελέτες για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων [214]. Οι πιο γνωστές κατηγορίες φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη των συμφύσεων είναι οι εξής:

6.3.1 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs) έχει φανεί ότι ελαττώνουν τις συμφύσεις σε πειραματικά μοντέλα μεταβάλλοντας τον κύκλο του αραχιδονικού οξέος μέσω αναστολής της δραστηριότητας της κυκλο-οξυγενάσης και τελικά αναστέλλουν τη σύνθεση της προσταγλαδίνης και θρομβοξάνης [146]. Μέσω του μηχανισμού αυτού τα NSAIDs ελαττώνουν την αγγειακή διαπερατότητα, τον αναστολέα της πλασμίνης, τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και την πήξη, ενώ ενισχύουν τη δράση των μακροφάγων [146]. Επίσης, η εκλεκτική αναστολή της COX-2 φαίνεται να ελαττώνει τη δραστηριότητα των ενδοπεριτοναϊκών ινοβλαστών μέσω αναστολής έκφρασης των αυξητικών παραγόντων bFGF (βασικού ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα) και TGF-β [218]. Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχουν ισχυρά κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση τους σε ανθρώπους για την πρόληψη των συμφύσεων, ενώ πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και οι παρενέργειές τους, όπως η παρεμπόδιση της φυσιολογικής επούλωσης και η αιμορραγία [219].

6.3.2 Κορτικοστεροειδή και αντιισταμινικά

Η χρήση των κορτικοστεροειδών βασίζεται στην εξασθένιση της φλεγμονώδους απάντησης, καθώς μειώνουν την αγγειακή διαπερατότητα και την απελευθέρωση των

κυτταροκινών και χημειοτακτικών παραγόντων. Αντίστοιχα, τα αντισταμινικά αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και σταθεροποιούν τις λυσοσωματικές μεμβράνες και την απελευθέρωση της ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα [141]. Σε πειραματικές μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί κορτικοστεροειδή, όπως η δεξαμεθαζόνη, η υδροκορτιζόνη και η πρεδνιζολόνη σε συνδυασμό ή όχι με αντισταμινικά με αντικρουόμενα, όμως, αποτελέσματα. Επιπλέον, η θεραπεία με κορτικοστεροειδή ενέχει αρκετούς κινδύνους, όπως ανοσοκαταστολή και διαταραχές της επούλωσης του τραύματος [146,211]. Όσον αφορά τα αντισταμινικά, αν και υπάρχουν ενθαρρυντικά δεδομένα από μικρές πειραματικές σειρές [220–222], στη μόνη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη που δοκιμάστηκε η *per.os* χορήγηση προμεθαζίνης για την πρόληψη συμφύσεων μετά από πυελική χειρουργική διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρξε όφελος από την εν λόγω θεραπεία [223].

6.3.3 Προγεστερόνη και Οιστρογόνα

Η προγεστερόνη έχει φανεί ότι έχει αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτική δράση και πιθανόν να προλαμβάνει τις συμφύσεις [224]. Σε πειραματικές, πάντως, μελέτες η χρήση προγεστερόνης, οιστρογόνων ή εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροφινών δεN φάνηκε να μειώνει τις συμφύσεις [146].

6.3.4 Αντιπηκτικοί παράγοντες

Η χρήση των αντιπηκτικών ως αντισυμφυτικών έγκειται στην αναστολή του καταρράκτη της πήξης και στην επαγωγή της ινωδολύσης [172]. Σε πειραματικές μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί η τοπική χορήγηση στην περιτοναϊκή κοιλότητα και κλασικής ηπαρίνης σε διάφορες δόσεις και ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους. Τα αποτελέσματα για την κλασική ηπαρίνη έχουν δείξει κάποια μείωση της συχνότητας και της σοβαρότητας των συμφύσεων αλλά με κίνδυνο αιμορραγίας και καθυστερημένης επούλωσης του τραύματος. Αντίθετα, τα αποτελέσματα φαίνεται να είναι καλύτερα με τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους [141,146,211,225], όπως επίσης και με συνδυασμό ηπαρίνης με αντισυμφυτικούς φραγμούς, όπως το *Interceed*. Παρ' όλα αυτά, στη μόνη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, όπου εφαρμόστηκε ο εν λόγω συνδυασμός, δεν υπήρξε μεγαλύτερο όφελος [226]. Τέλος, σε μια σχετικά πρόσφατη πειραματική μελέτη η χορήγηση ηπαρίνης υπό μορφή

αεροζόλ σε συνδυασμό με υαλουρονικό οξύ φάνηκε να μειώνει σε σημαντικό βαθμό τις μετεγχειρητικές συμφύσεις επί ενδοπεριτοναϊκού πλέγματος [227].

6.3.5 Ινωδολυτικοί παράγοντες

Για την πρόληψη συμφύσεων έχουν χρησιμοποιηθεί ενδοπεριτοναϊκά διάφοροι ινωδολυτικοί παράγοντες. Τα ινωδολυτικά φάρμακα δρουν άμεσα, διασπώντας τη μάζα ινικής, και έμμεσα μέσω ενεργοποίησης του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου. Οι παράγοντες που έχουν μελετηθεί περισσότερο είναι ο tPA και ο rtPA (ανασυνδυασμένος ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου) [228]. Οι πειραματικές μελέτες έχουν δείξει πως αυτοί οι παράγοντες μειώνουν τις περιτοναϊκές συμφύσεις χωρίς να αυξάνεται ιδιαίτερα ο κίνδυνος για εμφάνιση επιπλοκών, όπως η αιμορραγία, η επούλωση των αναστομών ή του τραύματος. Περισσότερη ασφάλεια έχει φανεί κυρίως με τον rtPA [146,172,211]. Η δράση των tPA και rtPA είναι τοπική στις εναποθέσεις ινικής και γι' αυτό η ινωδολυτική δραστηριότητα περιορίζεται τοπικά και παρεμποδίζεται έτσι η γενικευμένη και αδιάκριτη ινωδόλυση [229]. Ο τρόπος χορήγησής τους, όμως, παραμένει πρόβλημα, καθώς η συστηματική χορήγηση στερείται ασφάλειας, αφού οι συγκεντρώσεις που απαιτούνται για την πρόληψη των συμφύσεων είναι κοντά στις αντιπηκτικές τους συγκεντρώσεις και έτσι αυξάνεται ο κίνδυνος για μετεγχειρητική αιμορραγία. Επιπλέον, η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση μπορεί να είναι ανεπαρκής λόγω ταχείας απορρόφησης των παραγόντων από το περιτόναιο. Επίσης, ο χρόνος ημίσειας ζωής αυτών των παραγόντων περιορίζεται σε λίγα λεπτά, συνεπώς η ινωδολυτική τους δραστηριότητα δεν μπορεί να καλύψει την κρίσιμη περίοδο των 3-5 πρώτων ημερών, που είναι σημαντικές για τον σχηματισμό των συμφύσεων, χωρίς την ανάγκη επαναληπτικών δόσεων. Παρόμοια προβλήματα έχουν φανεί και με τη χρήση αντισωμάτων κατά του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1) [230].

6.3.6 Αντιβιοτικά

Η χρήση αντιβιοτικών για την πρόληψη περιτοναϊκών συμφύσεων βασίστηκε στη λογική της προφύλαξης από λοιμώξεις. Λιγότερες περιτοναϊκές λοιμώξεις μπορεί να σημαίνει και λιγότερες μετεγχειρητικές συμφύσεις. Παρ' όλα αυτά, η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση αντιβιοτικών, όπως οι κεφαλοσπορίνες ή οι τετρακυκλίνες, αυξάνει τις συμφύσεις σε πειραματικά μοντέλα και έτσι η

ενδοκοιλιακή χρήση τους δεν συνιστάται πλέον [172]. Υπάρχουν, όμως, και δεδομένα από πειραματικές μελέτες σύμφωνα με τα οποία η συστηματική ή και τοπική ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ενός νέου αντιβιοτικού, της λινεζολίδης, επιτυγχάνει μείωση των μετεγχειρητικών συμφύσεων [231]. Η λινεζολίδα είναι ένας συνθετικός αντιβακτηριακός παράγοντας που ανήκει σε μία νέα τάξη αντιβιοτικών, τις οξαζολιδινόνες, και έχει *in vitro* δράση κατά των αερόβιων Gram-θετικών βακτηριδίων και αναερόβιων μικροοργανισμών. Ως πιθανοί μηχανισμοί δράσης για την αντισυμφυτική του δράση αναφέρονται η μείωση των μετεγχειρητικών περιτοναϊκών λοιμώξεων και η αναστολή της σύνθεσης κυτταροκινών, όπως η IL-1, η IL-6 και ο TNF- α [231].

6.3.7 Βιταμίνες και Αντιοξειδωτικοί παράγοντες

Η βιταμίνη E είναι η βιταμίνη που έχει μελετηθεί περισσότερο στην πρόληψη των συμφύσεων λόγω των βιολογικών ιδιοτήτων της και δράσεων. *In vitro* μελέτες έχουν δείξει πως η βιταμίνη E έχει αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιπηκτικές και αντινοβλαστικές ιδιότητες και ότι ελαττώνει την εναπόθεση κολλαγόνου [146]. Σε αρκετές έρευνες έχει φανεί ότι η βιταμίνη E μειώνει τον σχηματισμό μετεγχειρητικών συμφύσεων χορηγούμενη κυρίως ενδοπεριτοναϊκά, ενώ η ενδομυϊκή ή από του στόματος χορήγησή της δεν είναι τόσο αποτελεσματική [146,232]. Η βιταμίνης C, λόγω των ισχυρών αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων της, έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ενδοπεριτοναϊκά με καλά αποτελέσματα στη μείωση των συμφύσεων [232]. Τα αποτελέσματα αυτά, όμως, δεν μπορούν να γενικευθούν, καθώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχει καμία μελέτη σε ανθρώπους. Τέλος, το κυανούν του μεθυλενίου έχει αποτελέσει αντικείμενο πειραματικών μελετών για την αντιμετώπιση των συμφύσεων, καθώς αναστέλλει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Οι μελέτες υποδεικνύουν κάποια αποτελεσματικότητα στη μείωση των συμφύσεων αλλά με αυξημένο κίνδυνο διάσπασης των αναστομών λόγω παροδικής αναστολής του μονοπατιού του μονοξειδίου του αζώτου [146].

6.3.8 Άλλοι παράγοντες

Εκτός από τις κατηγορίες φαρμάκων που αναφέρθηκαν παραπάνω, έχει διερευνηθεί σε πειραματικές μελέτες ο πιθανός αντισυμφυτικός ρόλος πλήθους άλλων

φαρμακευτικών προϊόντων. Μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον κυτταροκινών, όπως της IL-1, IL-6 και του TNF- α , καθώς και αυξητικών παραγόντων, όπως του TGF β -1 και του VEGF που συμμετέχουν στη διαδικασία της συμφυσιογένεσης, έχουν δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα [230,233]. Δεν υπάρχουν, όμως, δεδομένα από κλινικές μελέτες που να επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα αυτά καθώς και την ασφάλεια τους. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν, επίσης, μελέτες με τη χρήση της μιτομυκίνης C η οποία είναι ένα κυτταροστατικό αντιβιοτικό που συνδέεται με το DNA των καρκινογόνων κυττάρων και αναστέλλει τη διαίρεση του DNA με τον σχηματισμό συμπλόκου με αυτό. Έχει βρεθεί, επίσης, πως καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και αυξάνει τον ρυθμό απόπτωσής τους. Χρησιμοποιείται στη χειρουργική του στραβισμού για την πρόληψη μετεγχειρητικών συμφύσεων και υποτροπής του πτερυγίου μετά από αφαίρεσή του. Η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση μιτομυκίνης C έχει φανεί σε πειραματικά μοντέλα πως μειώνει τα ποσοστά ίνωσης και συμφύσεων. Η μιτομυκίνη C, όμως, ως κυτταροτοξικό φάρμακο προκαλεί καταστολή του μυελού των οστών, αν και οι δόσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντισυμφυτική της δράση είναι αρκετά μικρότερες από την κυτταροτοξική της [234,235]. Μία άλλη κατηγορία φαρμάκων που έχει χρησιμοποιηθεί είναι οι στατίνες. Οι στατίνες εκτός από αντιλιπιδαιμική δράση έχει φανεί ότι διαθέτουν και ισχυρή αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική και προ-ινοδολυτική δράση. Η ενδοπεριτοναϊκή αλλά όχι η συστηματική από του στόματος χορήγηση στατινών φαίνεται ότι περιορίζει τον σχηματισμό μετεγχειρητικών συμφύσεων και μάλιστα χωρίς να αναφέρονται παρενέργειες, ενώ είναι και σχετικά φθηνή μέθοδος [236,237]. Δεν υπάρχουν, όμως, δεδομένα από κλινικές μελέτες.

Η έρευνα, λοιπόν, για την πρόληψη των συμφύσεων και τον μετριασμό των επιπτώσεών τους συνεχίζεται και νέες ουσίες και στρατηγικές για την αντιμετώπισή τους προστίθενται συνεχώς στη βιβλιογραφία. Σημαντικά θέματα που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι η ασφάλεια των νέων τεχνικών, η αναπαραγωγιότητά τους, η αποτελεσματικότητά τους και φυσικά το κόστος. Επιπλέον, κρίνεται αναγκαίο καθεμιά φαρμακευτική προσέγγιση να αξιολογηθεί μέσα από καλά τεκμηριωμένες κλινικές μελέτες, κάτι που λείπει από την υπάρχουσα βιβλιογραφία.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

7.1 Εισαγωγή

Η ανάπτυξη μετεγχειρητικής κοιλιοκήλης είναι μια σοβαρή επιπλοκή της χειρουργικής του γαστρεντερικού συστήματος με αναφερόμενη επίπτωση μεταξύ 10-20% [3,238]. Οι μετεγχειρητικές κοιλιοκήλες αναπτύσσονται συνήθως κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο, υποδεικνύοντας έτσι ως αιτιολογικούς παράγοντες τη φλεγμονή του τραύματος, την υπερβολική τάση του τραύματος ή/και κακή χειρουργική τεχνική. Εν τούτοις, είναι δυνατόν να αναπτυχθούν και καθυστερημένα, έως και 10 έτη μετεγχειρητικά. Περίπου το 50% όλων των μετεγχειρητικών κηλών αναπτύσσεται ή έχει ήδη συμβεί στα 2 πρώτα έτη μετεγχειρητικά, ενώ το 74% αναπτύσσεται μέσα στα 3 πρώτα έτη. Ο κατά έτος κίνδυνος ανάπτυξης μετεγχειρητικής κοιλιοκήλης ανέρχεται στο 2% [18]. Η αποκατάσταση μιας μετεγχειρητικής κοιλιοκήλης γίνεται χειρουργικά είτε με σύγκλιση του τραύματος με ραφές είτε με τη χρήση συνθετικών πλεγμάτων. Η χρήση πλεγμάτων έχει μειώσει τα ποσοστά υποτροπής κατά 50% (από 17-67% σε 1-32%) και είναι η μέθοδος εκλογής για κοιλιοκήλες με χάσμα >2cm [25,123]. Η τοποθέτηση του πλέγματος μπορεί να γίνει είτε με ανοιχτή προσέγγιση είτε λαπαροσκοπικά. Μάλιστα, η λαπαροσκοπική αποκατάσταση μετεγχειρητικών κοιλιοκηλών κερδίζει έδαφος τα τελευταία χρόνια, καθώς έχει φανεί πως σχετίζεται με μικρότερο ποσοστό επιπλοκών από το τραύμα, λιγότερες ημέρες νοσηλείας και μικρότερο ποσοστό υποτροπών [50,52]. Παρ' όλα αυτά, το ιδανικό πλέγμα για ενδοπεριτοναϊκή χρήση δεν έχει ακόμα βρεθεί [65], καθώς όλα τα πλέγματα προκαλούν σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό φλεγμονώδη αντίδραση τύπου ξένου σώματος που μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη συμφύσεων μεταξύ των σπλάχνων και του πλέγματος. Άλλωστε, τα ξένα σώματα είναι υπεύθυνα

για το 61-69% των μετεγχειρητικών συμφύσεων [114]. Το προσθετικό υλικό που χρησιμοποιείται ευρέως για την κατασκευή πλεγμάτων είναι το πολυπροπυλένιο, καθώς είναι φθηνό, μη βιοδιασπώμενο και παρουσιάζει εξαιρετική ενσωμάτωση στους ιστούς [63,65,91]. Παρ' όλα αυτά, δεν συνιστάται για ενδοπεριτοναϊκή τοποθέτηση, καθώς προκαλεί έντονη φλεγμονώδη αντίδραση τύπου ξένου σώματος με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ισχυρών συμφύσεων [63,65,68,91]. Για τον μετριασμό της συμφυσιογόνου δράσης του πολυπροπυλενίου αναπτύχθηκαν τα επικαλυμμένα ή σύνθετα πλέγματα με ενσωμάτωση στο πολυπροπυλένιο διάφορων υλικών με αντισυμφυτικές ιδιότητες, όπως το τιτάνιο, η πολυγλακτίνη, το κολλαγόνο, η πολυγλυκαπρόνη, η κυτταρίνη, τα ω-3 λιπαρά οξέα, το υαλουρονικό οξύ και το PVDF. Όλα αυτά τα υλικά ελαττώνουν μεν, αλλά δεν αποτρέπουν την ανάπτυξη ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων. Αυτό ενισχύεται από πληθώρα κλινικών και πειραματικών μελετών που δείχνουν πως όλα τα σύνθετα/επικαλυμμένα πλέγματα προκαλούν σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό την ανάπτυξη ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων [61,63,65,76,86,88,90,91]. Αυτές οι συμφύσεις μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές επιπλοκές, όπως εντερική απόφραξη, επιμόλυνση του πλέγματος, συρίγγια και δυσκολίες σε ενδεχόμενη επανεπέμβαση [68,69]. Ως εκ τούτου, σε πολλές πειραματικές μελέτες έχει γίνει προσπάθεια να ελαττωθεί η συμφυσιογόνος δράση των συνθετικών πλεγμάτων με τη χρήση γνωστών εμπορικών και μη αντισυμφυτικών παραγόντων. Η πλειονότητα αυτών στοχεύει στη χρησιμοποίηση αντισυμφυτικών παραγόντων που 1. δρουν κυρίως τοπικά και 2. μπορούν να χορηγηθούν λαπαροσκοπικά [239–245]. Τα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία ποικίλλουν ανάλογα με το πλέγμα που χρησιμοποιείται, την οδό χορήγησης, τον συνδυασμό ή μη αντισυμφυτικών παραγόντων και το είδος του πειραματόζωου.

7.2 Πλέγματα Πολυπροπυλενίου – Τιτανίου

Το ιδανικό συνθετικό πλέγμα θα πρέπει να εξασφαλίζει βέλτιστη βιοσυμβατότητα, να είναι εύκολο στη χρήση και να παρέχει ικανή σταθερότητα προκειμένου να αποφευχθεί ενδεχόμενη υποτροπή της κήλης χωρίς να υπάρξει παράλληλα σημαντική αποδόμηση ή συρρίκνωση αυτού [246]. Το πολυπροπυλένιο είναι το συνθετικό υλικό που χρησιμοποιείται περισσότερο ενώ ο τύπος πλέγματος που φαίνεται να ανταποκρίνεται σε ικανοποιητικό βαθμό στα κριτήρια που

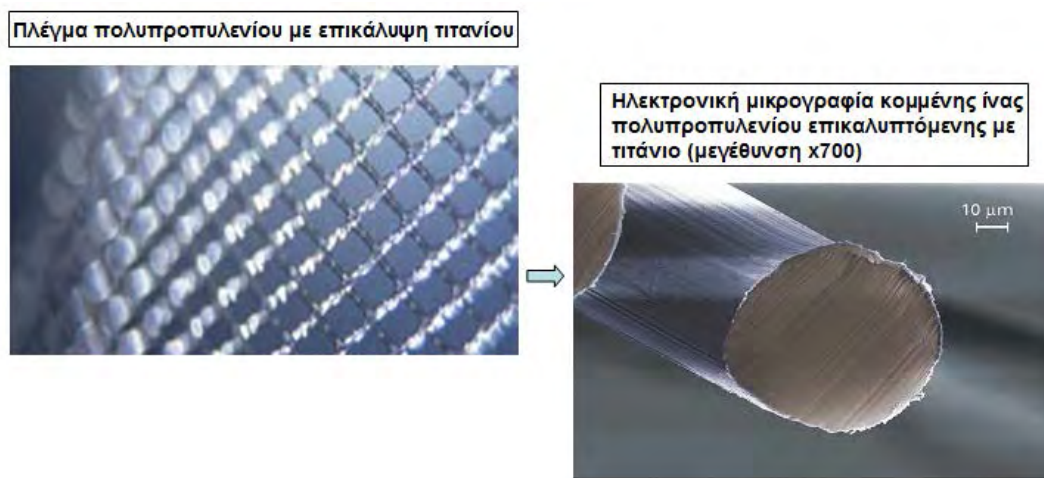
προαναφέρθηκαν είναι τα μακροπορώδη και ελαφριά ή χαμηλού ειδικού βάρους πλέγματα, με την ανάλογη βεβαίως σταθερότητα που απαιτείται [91]. Σε πειραματικές μελέτες φάνηκε πως συγκριτικά με το απλό πολυπροπυλένιο η επικάλυψη πλέγματος πολυπροπυλενίου με τιτάνιο ενισχύει τη βιοσυμβατότητα και ελαττώνει σημαντικά τον βαθμό συρρίκνωσης του πλέγματος [116,247].

Το τιτάνιο και τα κράματά του χρησιμοποιούνται ευρέως στην ιατρική παγκοσμίως. Οδοντικά εμφυτεύματα, πλάκες και βίδες, προσθετικά υλικά και χειρουργικά εργαλεία κατασκευάζονται από τιτάνιο. Τα χαρακτηριστικά του τιτανίου που το καθιστούν τόσο δημοφιλές είναι η αντοχή του στη διάβρωση και η βιοσυμβατότητά του. Ωστόσο, πλέγματα από καθαρό τιτάνιο δεν έχουν κατασκευαστεί, τουλάχιστον έως σήμερα, λόγω των μηχανικών ιδιοτήτων του στοιχείου [248].

Προς το παρόν υπάρχουν στην αγορά δύο εμπορικά πλέγματα πολυπροπυλενίου-τιτανίου: 1. το TiMesh® (pfm, Cologne, Germany) και 2. το TiO₂Mesh® (Biocer, Bayreuth, Germany). Το TiO₂Mesh είναι ένα ελαφρύ, μονής πλέξης πλέγμα πολυπροπυλενίου βάρους 45g/m² και με μέγεθος πόρων 3mm. Στο πλέγμα αυτό οι ίνες πολυπροπυλενίου επενδύονται με διοξείδιο του τιτανίου. Μέχρι και σήμερα, όμως, δεν υπάρχουν πειραματικές ή κλινικές μελέτες σχετικές με το πλέγμα αυτό. Επομένως οι βιβλιογραφικές αναφορές για πλέγματα πολυπροπυλενίου-τιτανίου αφορούν αποκλειστικά το πλέγμα TiMesh. Στο TiMesh οι ίνες του πολυπροπυλενίου επικαλύπτονται με μερικά στρώματα ατόμων τιτανίου και συγκεκριμένα μέσω ομοιοπολικών δεσμών με τα άτομα άνθρακα του τιτανίου. Η επικάλυψη αυτή επιτυγχάνεται μέσω της τεχνικής χημικής εναπόθεσης ατμών με τεχνολογία πλάσματος (plasma-activated chemical vapor deposition - PACVD) και τελικά εξασφαλίζεται επικάλυψη των ινών πολυπροπυλενίου με ένα στρώμα τιτανίου πάχους 30μm (**Εικόνες 5 και 6**) [249].

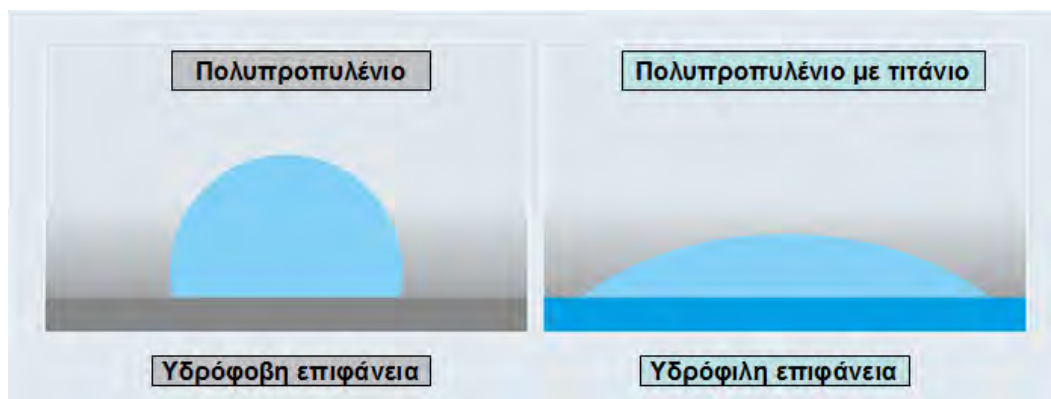


Εικόνα 5: Σχηματική μοριακή δομή ενός πλέγματος πολυπροπυλενίου μετά από επικάλυψη με τιτάνιο (www.pfmmedical.com).



Εικόνα 6: Δομή ίνας πλέγματος πολυπροπυλενίου με επικάλυψη τιτανίου (Τροποποιημένη από: [249] TiMESH™ www.biomet.com).

Με τη διαδικασία της ‘τιτανοποίησης’, όπως περιγράφηκε προηγουμένως, η επιφάνεια του πλέγματος γίνεται περισσότερο υδρόφιλη συγκριτικά με αυτή του πλέγματος από απλό πολυπροπυλένιο (**Εικόνα 7**).



Εικόνα 7: Συμπεριφορά μιας σταγόνας νερού σε υδρόφοβη και υδρόφιλη επιφάνεια. Σε υδρόφοβες επιφάνειες η σταγόνα νερού είναι περιγεγραμμένη, αντίθετα στις υδρόφιλες επιφάνειες παρατηρείται διασπορά αυτής (www.pfmmedical.com).

Η ‘τιτανοποίηση’ και η επακόλουθη υδροφιλία προσφέρουν, σύμφωνα με τον κατασκευαστή, στο επικαλυμμένο πλέγμα πολυπροπυλενίου-τιτανίου διάφορα πλεονεκτήματα συγκριτικά με το απλό πλέγμα πολυπροπυλενίου, όπως: 1. καλύτερη διήθηση κυττάρων και καλύτερη ενσωμάτωση, 2. μικρότερου βαθμού φλεγμονώδους αντίδραση, καλύτερη βιοσυμβατότητα και λιγότερες συμφύσεις επί ενδοπεριτοναϊκής τοποθέτησης και 3. μικρότερου βαθμού ουλοποίηση και επομένως μικρότερη συρρίκνωση του πλέγματος, κάτι που συνεπάγεται ηπιότερο αίσθημα ξένου σώματος για τον ασθενή [www.pfmmedical.com/en/knowledge/titanisation/index.html].

7.2.1 Πειραματικές μελέτες για τον έλεγχο της φλεγμονώδους απάντησης και της βιοσυμβατότητας του TiMesh

Σε μια από τις πρώτες μελέτες για το TiMesh, οι Scheidbach και συνεργάτες αναφέρουν πως το βαρύ πλέγμα TiMesh προκαλεί μικρότερου βαθμού αντίδραση τύπου ξένου σώματος συγκριτικά με το αντίστοιχο βαρύ πλέγμα πολυπροπυλενίου και παρουσιάζει καλύτερη βιοσυμβατότητα [247]. Αντίθετα, οι Junge και συνεργάτες, όταν μελέτησαν τη σε βάθος χρόνου (182 ημέρες) φλεγμονώδη απάντηση σε ελαφριά πλέγματα πολυπροπυλενίου και πολυπροπυλενίου-τιτανίου, διαπίστωσαν μέτριου

βαθμού ιστική φλεγμονώδη απάντηση, κυρίως περιμετρικά, η οποία ήταν ίδια και για τα δύο πλέγματα. Το συμπέρασμά ήταν πως το τιτάνιο δεν βελτίωσε σημαντικά τη βιοσυμβατότητα του πολυπροπυλενίου [248]. Οι Pereira-Lucena και συνεργάτες συνέκριναν πλέγματα πολυπροπυλενίου (Intracorp), πολυπροπυλενίου με πολυγλακτίνη (VygroII) και πολυπροπυλενίου με τιτάνιο (TiMesh) ως προς τη φλεγμονώδη απάντηση, τις ιστολογικές αλλαγές και την εναπόθεση κολλαγόνου. Στο TiMesh παρατηρήθηκε παρόμοια συνολικά φλεγμονή αλλά μικρότερη εναπόθεση κολλαγόνου απ' ό,τι στο πολυπροπυλένιο στις 40 ημέρες μετεγχειρητικά. Όσον αφορά, όμως, τη φλεγμονώδη αντίδραση μόνο στην επιφάνεια του πλέγματος το TiMesh παρουσίασε τα χαμηλότερα scores [250]. Επίσης, οι Χατζημαβρουδής και συνεργάτες δεν διαπίστωσαν διαφορά στη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση, όταν συνέκριναν πλέγματα πολυπροπυλενίου (Bard Mesh), πολυπροπυλενίου-ePTFE (Bard Composix) και πολυπροπυλενίου-τιτανίου (TiMesh) [251]. Τέλος, οι Babichenkoa και συνεργάτες διαπίστωσαν υψηλότερο ρυθμό διήθησης και πολλαπλασιασμού κυττάρων καθώς και μεγαλύτερη εναπόθεση κολλαγόνου τύπου I και αναλογίας κολλαγόνου τύπου I/τύπου III περίξ του πλέγματος πολυπροπυλενίου-τιτανίου συγκριτικά με το απλό πολυπροπυλένιο. Ο ώριμος τύπος I κολλαγόνου ευνοεί την καλύτερη ενσωμάτωση του πλέγματος [252].

7.2.2 Πειραματικές μελέτες για τον έλεγχο της αντισυμφοτικής ικανότητας του TiMesh

Οι Schug-Pass C και συνεργάτες συνέκριναν το TiMesh με το Dual-Mesh (ePTFE) στους 3 μήνες μετά τη λαπαροσκοπική ενδοπεριτοναϊκή τοποθέτησή τους. Με εξαίρεση ενός πειραματόζωου (Dual-Mesh group) όλα τα υπόλοιπα εμφάνισαν στερεές συμφύσεις μεταξύ του πλέγματος και του μείζονος επιπλόου, αλλά στο TiMesh group ήταν στατιστικά μικρότερης έκτασης. Επίσης, ο βαθμός συρρίκνωσης του TiMesh και η διήθησή του από φλεγμονώδη κύτταρα ήταν μικρότερης έκτασης σε σχέση με το Dual-Mesh [116]. Οι Delibegovic S και συνεργάτες συνέκριναν πλέγματα πολυπροπυλενίου-πολυγλυκαπρόνης (Ultrapro), πολυπροπυλενίου-τιτανίου (TiMesh) και πολυπροπυλενίου-πολυδιαξόνης/οξειδωμένης αναγεννημένης κυτταρίνης (Proceed) και μελέτησαν τον βαθμό συρρίκνωσής τους και την ικανότητα αποτροπής συμφύσεων μετά από ενδοπεριτοναϊκή τοποθέτηση στις 7, 28 και 60 ημέρες μετεγχειρητικά. Σε όλες τις ομάδες αναπτύχθηκαν συμφύσεις, αλλά στο

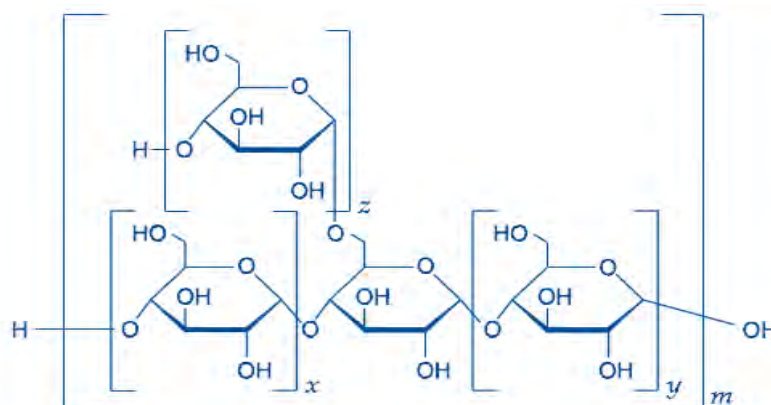
TiMesh group παρατηρήθηκαν, σε όλες τις περιόδους μελέτης, μικρότερης έκτασης συμφύσεις και χαμηλότερα scores (συμφύσεων) καθώς και ηπιότερη φλεγμονή. Ως προς τον βαθμό συρρίκνωσης των πλεγμάτων παρατηρήθηκε ότι η συρρίκνωση ήταν μικρότερη στο TiMesh στις 7 ημέρες αλλά μεγαλύτερη απ' ό,τι στα υπόλοιπα πλέγματα στο διάστημα μεταξύ 28 και 60 ημερών [253]. Σε άλλη μελέτη οι D'Amore L και συνεργάτες μελέτησαν τη συμπεριφορά στις 7 και 21 ημέρες 3 ελαφριών επικαλυμμένων πλεγμάτων για ενδοπεριτοναϊκή χρήση. Τα προς μελέτη πλέγματα ήταν πολυπροπυλένιο-τιτάνιο (TiMesh), πολυπροπυλένιο-πολυβινυλιδένιο (DynaMesh-IPOM) και πολυπροπυλένιο-ω3 λιπαρά οξέα (C-QUR). Σε όλα τα πειραματόζωα αναπτύχθηκαν συμφύσεις. Στο TiMesh group παρατηρήθηκαν τα υψηλότερα scores συμφύσεων στις 7 ημέρες τα οποία, όμως, μειώθηκαν κατά περίπου 60% στις 21 ημέρες [86]. Οι Burger και συνεργάτες συνέκριναν 8 πλέγματα μετά από ενδοπεριτοναϊκή τοποθέτηση στις 7 και 30 ημέρες. Τα πλέγματα ήταν πολυπροπυλένιο (Prolene), e-PTFE (Dualmesh), πολυπροπυλένιο-πολυγλυκαπρόνη (Ultrapro), πολυπροπυλένιο-τιτάνιο (TiMesh), πολυπροπυλένιο-υαλουρονικό (Sepramesh), πολυεστέρας-πολυαιθυλενική γλυκόλη και γλυκερόλη (Parietex), πολυπροπυλένιο-πολυδιαξόνη/οξειδωμένη αναγεννημένη κυτταρίνη (Proceed) και μεμβράνη κολλαγόνου από βόειο περικάρδιο (Tutomesh). Σε όλα τα πλέγματα αναπτύχθηκαν συμφύσεις με το TiMesh να παρουσιάζει υψηλό ποσοστό κάλυψης και στις 2 χρονικές περιόδους. Το TiMesh παρουσίασε επίσης ήπια φλεγμονώδη αντίδραση (παρόμοια με αυτή στα υπόλοιπα πλέγματα), χαμηλή συρρίκνωση και ικανοποιητική ενσωμάτωση [95]. Τέλος, οι Schreinemacher και συνεργάτες μελέτησαν και αυτοί στις 7 και 30 ημέρες τη συμπεριφορά 6 πλεγμάτων μετά από ενδοπεριτοναϊκή τοποθέτηση. Τα πλέγματα ήταν Prolene, TiMesh, Ultrapro, Proceed, Parietex και C-QUR. Στο TiMesh group ≥ 50 % των πειραματόζωων ανέπτυξαν συμφύσεις και με υψηλό ποσοστά κάλυψης του πλέγματος και για τις 2 χρονικές περιόδους. Η ενσωμάτωση δεν ήταν ικανοποιητική σε κανένα πλέγμα. Στα πλέγματα, όμως, TiMesh και C-QUR παρατηρήθηκε ηπιότερη φλεγμονώδης αντίδραση συγκριτικά με τα υπόλοιπα πλέγματα [90].

Συμπερασματικά, από τις πειραματικές μελέτες φαίνεται πως το TiMesh παρουσιάζει καλή βιοσυμβατότητα με καλή ενσωμάτωση. Προκαλεί ήπια προς μέτρια φλεγμονώδη αντίδραση συγκριτικά με το απλό πλέγμα πολυπροπυλενίου και τα άλλα επικαλυμμένα πλέγματα, αν και τα αποτελέσματα είναι διαφορούμενα. Όσον αφορά, όμως, την αποτροπή συμφύσεων οι μελέτες δείχνουν σαφώς πως μειώνει τις

συμφύσεις αλλά όχι ικανοποιητικά, αφού τό ποσοστά κάλυψης του πλέγματος από συμφύσεις κυμαίνεται μεταξύ 30-60%.

7.3 Ικοδεξτρίνη 4% (ADEPT®)

Η ικοδεξτρίνη είναι ένα υδατοδιαλυτό πολυμερές της γλυκόζης που παρασκευάζεται με υδρόλυση του αμύλου αραβοσίτου με μέσο μοριακό βάρος μεταξύ 13.000-19.000 Daltons. Τα μόρια της γλυκόζης συνενώνονται και σχηματίζουν αλυσίδες. Οι αλυσίδες αυτές συνδέονται μεταξύ τους και σχηματίζουν το μόριο της ικοδεξτρίνης. Ο αριθμός των αλυσίδων της γλυκόζης που συνδέονται για να σχηματίσουν ένα μόριο ικοδεξτρίνης ποικίλλει κυμαινόμενος από 20 έως 500. Σ' αυτό ακριβώς οφείλεται το ότι το μοριακό βάρος της ικοδεξτρίνης δεν είναι σταθερό. Τα μόρια της γλυκόζης συνδέονται μεταξύ τους με δύο διαφορετικούς γλυκοσιδικούς δεσμούς: στο 90% με α 1-4 δεσμούς και στο 10% με α 1-6 δεσμούς, όπου το άτομο άνθρακα 1 της μίας μονάδας γλυκόζης συνδέεται με το άτομο άνθρακα 4 ή 6 αντίστοιχα της επόμενης μονάδας γλυκόζης. Η δομή της ικοδεξτρίνης είναι παρόμοια με τη δομή του γλυκογόνου. Η διαφορά τους έγκειται στη χαμηλότερη περιεκτικότητα των α 1-6 γλυκοσιδικών δεσμών που χαρακτηρίζει το σύμπλοκο της ικοδεξτρίνης [254, FDA. Adept Adhesion Reduction Solution (4% Icodextrin) P050011 (Internet)]. Η δομή της ικοδεξτρίνης φαίνεται σχηματικά στην **Εικόνα 8**.



Εικόνα 8: Μοριακή δομή της ικοδεξτρίνης (ADEPT® Adhesion Reduction Solution [4% Icodextrin] www.baxter.com).

Η δομή της ικοδεξτρίνης είναι υπεύθυνη κατά ένα μεγάλο μέρος για τις ιδιαίτερες φαρμακοκινητικές ιδιότητες που έχει. Η σύνδεση α-1,4 της ικοδεξτρίνης επιτρέπει τον ταχύ μεταβολισμό του πολυμερούς με τη δράση της αμυλάσης που υπάρχει στη

συστηματική κυκλοφορία, αλλά απουσιάζει από την περιτοναϊκή κοιλότητα. Η δεξτράνη, αντίθετα, μεταβολίζεται αργά στη συστηματική κυκλοφορία. Στη διαφορά αυτή έγκειται το πλεονέκτημα της ικοδεξτρίνης [255].

Αρχικά είχε παρασκευαστεί σε διάλυμα πυκνότητας 7,5% για την αντιμετώπιση της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου ως εναλλακτική λύση προς τα διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης με βάση τη γλυκόζη. Το Adept (Baxter Biosurgery, Deerfield, Illinois, USA) είναι ένα στείρο, διαυγές, άχρωμο, υγρό διάλυμα μίας χρήσης που περιέχει ικοδεξτρίνη 4% σε διάλυμα ηλεκτρολυτών.

- Ένα λίτρο (1000ml) διαλύματος Adept περιέχει:

- ικοδεξτρίνη 40 gr
- χλωριούχο νάτριο 5,4 gr
- γαλακτικό νάτριο 4,5 gr
- χλωριούχο ασβέστιο 257 mgr
- χλωριούχο μαγνήσιο 51 mgr

- Η ιοντική σύνθεση ανά λίτρο αποτελείται από:

- νάτριο 133 mmol
- ασβέστιο 1,75 mmol
- μαγνήσιο 0,25 mmol
- χλωριούχα 96 mmol
- γαλακτικό 40 mmol.

Η ωσμωτικότητα του διαλύματος είναι 278 milliosmoles/litre [FDA. Adept Adhesion Reduction Solution (4% Icodextrin) P050011 (Internet)].

Ένα άλλο πλεονέκτημα του διαλύματος ικοδεξτρίνης 4% είναι ότι δεν επηρεάζει αρνητικά την αμυντική λειτουργία των περιτοναϊκών κυττάρων (ουδετερόφιλα, μακροφάγα και μονοκύτταρα), ή τη μορφολογία των μεσοθηλιακών κυττάρων του περιτοναίου. Αυτή η σημαντική διαφορά μεταξύ των διαλυμάτων ικοδεξτρίνης και γλυκόζης ως προς την επίδρασή τους στη βιωσιμότητα και τη λειτουργικότητα των κυττάρων του περιτοναίου θεωρείται ότι οφείλεται στη διαφορετική οσμωτικότητά τους, καθώς το διάλυμα ικοδεξτρίνης είναι ισοοσμωτικό ενώ το διάλυμα γλυκόζης υπεροσμωτικό [256,257].

7.3.1 Φαρμακοκινητική της ικοδεξτρίνης 4%

A. Απορρόφηση

Η απορρόφηση της ικοδεξτρίνης από την περιτοναϊκή κοιλότητα ακολουθεί κινητική μηδενικής τάξεως όπου ο ρυθμός απομάκρυνσης είναι σταθερός και ανεξάρτητος της συγκέντρωσής του εντός αυτής [258]. Λόγω του υψηλού μοριακού βάρους η απορρόφηση γίνεται αποκλειστικά από το λεμφικό σύστημα και καθόλου από τα τριχοειδή. Το αποτέλεσμα είναι βραδεία απορρόφηση της ικοδεξτρίνης στη συστηματική κυκλοφορία με επακόλουθη παραμονή σταθερής ποσότητας Adept στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ικοδεξτρίνης 4% το σύνολο σχεδόν της ποσότητας παραμένει εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας στις 48 ώρες ενώ μέχρι και τις 72-96 ώρες θα έχει παραμείνει η μισή ποσότητα [257,259].

B. Μεταβολισμός και Κάθαρση

Ο μεταβολισμός της ικοδεξτρίνης γίνεται από το ένζυμο α-αμυλάση που υπάρχει στο πλάσμα, στο παγκρεατικό υγρό και στη σίελο. Αντίθετα, στην περιτοναϊκή κοιλότητα η συγκέντρωση της α-αμυλάσης είναι παρά πολύ μικρή και ουσιαστικά ο μεταβολισμός της ικοδεξτρίνης είναι αμελητέος, όπως έχει φανεί από μελέτες σε ασθενείς με περιτοναϊκή κάθαρση [258,260]. Η ικοδεξτρίνη, αφού έχει μεταβολιστεί, μεταφέρεται αργά μέσω των λεμφαγγείων στη συστηματική κυκλοφορία, όπου και υδρολύεται γρήγορα από την α-αμυλάση του πλάσματος σε μικρότερους ολιγοσακχαρίτες, κυρίως μαλτόζη και ισομαλτόζη. Οι ολιγοσακχαρίτες αυτοί στη συνέχεια είτε υδρολύονται γρήγορα σε γλυκόζη από την μαλτάση και την ισομαλτάση, ένζυμα που υπάρχουν σε αρκετούς ιστούς και τους νεφρούς, είτε αποβάλλονται από τους νεφρούς. Ο ρυθμός κάθαρσης της ικοδεξτρίνης από τη συστηματική κυκλοφορία είναι ανάλογος του ρυθμού σπειραματικής διήθησης [258,261].

Το προφίλ μεταβολισμού της ικοδεξτρίνης προσφέρει δυο σημαντικά πλεονεκτήματα σε ό,τι αφορά τη χρήση του Adept για τη μείωση των μετεγχειρητικών συμφύσεων: 1. Η απουσία ενδοπεριτοναϊκού μεταβολισμού συνεπάγεται ότι μέσα στην περιτοναϊκή

κοιλότητα διατηρείται ο απαιτούμενος για δράση όγκος. 2. Ο γρήγορος μεταβολισμός της ικοδεξτρίνης σε μονοσακχαρίτες μετά την απορρόφηση από το λεμφικό σύστημα σημαίνει ότι το Adept διαθέτει εξαιρετικά ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας.

7.3.2 Μηχανισμός Δράσης

Το διάλυμα ικοδεξτρίνης 4%, όταν εγχύεται ενδοπεριτοναϊκά, αν και είναι ισοοσμωτικό, δρα σαν κολλοειδής ωσμωτικός παράγοντας δημιουργώντας μια ωσμωτική κλίση μεταξύ της περιτοναϊκής κοιλότητας και του ενδοτριχοειδικού χώρου. Με αυτόν τον τρόπο και σε συνδυασμό με την αργή απορρόφηση του διαλύματος από τα λεμφαγγεία επιτυγχάνεται η κατακράτηση μιας δεξαμενής υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα για 3-4 ημέρες [257,259]. Το Adept θεωρείται πως δρα διαμέσου του μηχανισμού της υδροεπίπλευσης διαχωρίζοντας τις περιτοναϊκές σπλαχινικές επιφάνειες με τον σχηματισμό ενός συνεχούς στρώματος υγρού. Το στρώμα αυτό ελαχιστοποιεί την επαφή των ιστών κατά την κρίσιμη περίοδο της εναπόθεσης ινικής και της αναγέννησης του μεσοθηλίου, εμποδίζοντας έτσι τον σχηματισμό συμφύσεων [257].

Για την αποτελεσματικότητα ενός περιτοναϊκού διαλύματος ως αντισυμφυτικού παράγοντα με τον μηχανισμό της υδροεπίπλευσης καθοριστικός παράγοντας είναι η παραμονή του στην περιτοναϊκή κοιλότητα για 4 ως 5 ημέρες μετά την επέμβαση, καθώς κατά το διάστημα αυτό η πιθανότητα σχηματισμού μετεγχειρητικών συμφύσεων είναι μεγαλύτερη. Το σύνολο της ποσότητας της ικοδεξτρίνης 4% παραμένει επί 48 ώρες και τουλάχιστον η μισή ποσότητα παραμένει επί 72-96 ώρες [259].

Το Adept έχει εγκριθεί στην Ευρώπη για ανοικτές και λαπαροσκοπικές επεμβάσεις, ενώ στις Η.Π.Α. έχει λάβει έγκριση για χρήση στην λαπαροσκοπική γυναικολογική χειρουργική [FDA. Adept Adhesion Reduction Solution (4% Icodextrin) P050011 [Internet]. FDA US; 2006. Available from:

http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf5/p050011a.pdf].

7.3.3 Μελέτες για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Adept

Σε μία καλά σχεδιασμένη πειραματική μελέτη οι Verco και συνεργάτες αξιολόγησαν διάφορες συγκεντρώσεις και όγκους ικοδεξτρίνης για τη βέλτιστη αντισυμφυτική

δράση της και για την ασφάλειά της σε συνθήκες περιτονίτιδας. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η ικοδεξτρίνη σε συγκέντρωση 4% και σε όγκο διαλύματος 50ml (~20ml/kg) επέφερε τα καλύτερα αποτελέσματα και όσον αφορά την αύξηση του ποσοστού των ζώων που ήταν ελεύθερα συμφύσεων και ως προς τη μείωση σχηματισμού συμφύσεων. Επίσης, στα ζώα με περιτονίτιδα παρατηρήθηκε ότι η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση ικοδεξτρίνης 4% δεν οδήγησε σε αύξηση της θνητότητας ή των αποστημάτων. Η μελέτη κατέληξε πως η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ικοδεξτρίνης 4% είναι καλώς ανεκτή και μειώνει αποτελεσματικά τον σχηματισμό μετεγχειρητικών συμφύσεων [257]. Τα πρώτα κλινικά αποτελέσματα για την αντισυμφυτική δράση της ικοδεξτρίνης 4% προήλθαν από μία πιλοτική κλινική μελέτη το 2002. Οι diZerega και συνεργάτες αξιολόγησαν σε μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα της ικοδεξτρίνης 4% στη μείωση των συμφύσεων συγκριτικά με διάλυμα Ringer's lactated (R/L). Τυχαιοποιήθηκαν 62 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική χειρουργική των εξαρτημάτων. Η έγχυση της ικοδεξτρίνης 4% γινόταν κάθε 30 min (100ml) διεγχειρητικά καθώς και στο τέλος της επέμβασης (1L). Η επίπτωση, η έκταση και η σοβαρότητα των συμφύσεων αξιολογήθηκαν με 2η λαπαροσκόπηση 6-12 εβδομάδες μετεγχειρητικά. Δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων όσον αφορά τυχόν παρενέργειες ή στις τιμές των εργαστηριακών εξετάσεων των ασθενών. Αν και η μελέτη δεν ήταν σχεδιασμένη για την ανίχνευση στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των 2 ομάδων, έδειξε μια τάση υπέρ της ικοδεξτρίνης 4% για μείωση των μετεγχειρητικών συμφύσεων, παράλληλα κατέδειξε και την ασφάλεια του προϊόντος [256]. Η μελέτη ARIEL (Adept Registry on the Clinical Evaluation) είναι μία πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης-καταγραφής στην οποία καταγράφηκε η κλινική εμπειρία χειρουργών και γυναικολόγων που χρησιμοποίησαν το διάλυμα ικοδεξτρίνης 4% κατά τη διάρκεια επεμβάσεων ρουτίνας λαπαροτομίας και λαπαροσκόπησης. Στόχος της μελέτης ήταν η συγκέντρωση και παροχή πληροφοριών για τη βέλτιστη χρήση και ασφάλεια του διαλύματος ικοδεξτρίνης 4% σε χειρουργικές επεμβάσεις. Στη μελέτη συμμετείχαν 243 κέντρα από 6 χώρες της Ευρώπης. Η σύσταση προς τους χειρουργούς που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν χορήγηση της ικοδεξτρίνης 4% ως διάλυματος έκλυσης κατά έναν ρυθμό τουλάχιστον 100ml κάθε 30 λεπτά με την τελική πλύση και απομάκρυνση να γίνονται στο τέλος της επέμβασης και να ακολουθούνται από ένα 1 λίτρο ενστάλαξης που παρέμενε στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η έγχυση διαλύματος ικοδεξτρίνης 4%

ήταν εύκολη στην εφαρμογή και καλά ανεκτή από τους ασθενείς χωρίς παρενέργειες και παράλληλα οι επιπλοκές από το τραύμα ή τις αναστομώσεις ήταν εντός των αναμενόμενων ποσοστών για το είδος των επεμβάσεων. Το συμπέρασμα ήταν πως η ικοδεξτρίνη 4% έχει καλό προφίλ ασφάλειας και πως μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ευρεία κλίμακα χειρουργικών επεμβάσεων [262]. Η πρώτη μεγάλη κλινική μελέτη για το Adept έγινε από τους Brown και συνεργάτες και ήταν μία διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη που διεξήχθη σε 15 κέντρα αναφοράς στις Η.Π.Α. Σκοπός της μελέτης ήταν ο έλεγχος της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Adept στη μείωση των συμφύσεων μετά από λαπαροσκοπικές γυναικολογικές επεμβάσεις με συμφυσιόλυση συγκριτικά με το Ringer's lactated (R/L). Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 402 ασθενείς οι οποίες υπεβλήθησαν σε 2η λαπαροσκόπηση 4-8 εβδομάδες μετεγχειρητικά. Η χορήγηση της ικοδεξτρίνης 4% ή του R/L γινόταν με ρυθμό τουλάχιστον 100ml κάθε 30 λεπτά με την τελική πλύση και απομάκρυνση να γίνεται στο τέλος της επέμβασης και να ακολουθείται από ένα 1 λίτρο ενστάλαξης που παρέμενε στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Καταγράφηκαν η επίπτωση, η έκταση και η σοβαρότητα των συμφύσεων. Η μελέτη έδειξε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα για την ομάδα του Adept όσον αφορά τη μείωση των scores των συμφύσεων και ειδικότερα στις υπογόνιμες, λόγω συμφύσεων, γυναίκες. Επιπλέον, επιβεβαιώθηκε το καλό προφίλ ασφάλειας του Adept. Το συμπέρασμα ήταν πως το Adept είναι ασφαλές και αποτελεσματικό για τη μείωση των συμφύσεων στη γυναικολογική λαπαροσκοπική χειρουργική [263]. Αντίθετα, σε μία άλλη επίσης διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη στην Ευρώπη τα αποτελέσματα δεν ήταν τόσο ενθαρρυντικά. Συγκεκριμένα, η μελέτη αυτή, μελέτη GENEVA (Gynaecological ENdoscopic EValuation of Adept), διεξήχθη σε 25 γυναικολογικά κέντρα της Ευρώπης και αφορούσε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της προφυλακτικής χορήγησης του Adept συγκριτικά με διάλυμα Ringer's για τη μείωση των *de novo* συμφύσεων μετά από αρχική λαπαροσκοπική αφαίρεση ινομυωμάτων και ενδομήτριων κύστεων. Τυχαιοποιήθηκαν 498 γυναίκες και μελετήθηκαν 330 εκ των οποίων οι 170 έλαβαν Adept και οι 160 διάλυμα Ringer's. Η χορήγηση και των 2 διαλυμάτων γινόταν με ρυθμό τουλάχιστον 100ml κάθε 30 λεπτά και ακολουθούσαν από ένα 1 λίτρο ενστάλαξης που παρέμενε στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε νέα λαπαροσκόπηση 4-16 εβδομάδες μετεγχειρητικά για αξιολόγηση του αποτελέσματος. Τα αποτελέσματα, αν και επιβεβαίωσαν την ασφάλεια του Adept στη λαπαροσκοπική γυναικολογική χειρουργική, ως προς τη

μείωση των συμφύσεων δεν έδειξαν διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων [264]. Η μελέτη P.O.P.A (Prevention of Postoperative Adhesions) είναι μία μονοκεντρική προοπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που αξιολόγησε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ικοδεξτρίνης 4% στη μείωση της επίπτωσης, της έκτασης και της σοβαρότητας των συμφύσεων σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση λόγω συμφυτικού ειλεού του λεπτού εντέρου. Πρωταρχικοί στόχοι της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ικοδεξτρίνης 4% ως προς τη μείωση των υποτροπών συμφυτικού ειλεού λεπτού εντέρου, ως προς την ανάγκη λαπαροτομίας σε περίπτωση υποτροπής και ως προς τον σχηματισμό συμφύσεων σε περίπτωση επανεπέμβασης. Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 181 ασθενείς με συμφυσιόλυση, με ή χωρίς εντερεκτομή (όπως κρίθηκε αναγκαίο σε καθεμιά περίπτωση), στους οποίους είτε έγινε έγχυση 2L Adept μετά το πέρας της επέμβασης είτε δεν χορηγήθηκε τίποτα (ομάδα ελέγχου). Μετά από μέσο follow up 41,4 μήνες τα επεισόδια υποτροπής συμφυτικού ειλεού ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερα στην ομάδα του Adept. Το ποσοστό επανεπέμβασης δεν ήταν διαφορετικό στις 2 ομάδες, ενώ στην ομάδα του Adept παρατηρήθηκαν μικρότερα scores συμφύσεων, αν και μη στατιστικά σημαντικά. Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων όσον αφορά τις επιπλοκές. Το συμπέρασμα των ερευνητών ήταν πως η χορήγηση ικοδεξτρίνης 4% σε ασθενείς με συμφυσιόλυση λόγω αποφρακτικού ειλεού λεπτού εντέρου είναι ασφαλής και μειώνει τον μετεγχειρητικό σχηματισμό συμφύσεων και τον κίνδυνο υποτροπής [265]. Επίσης, σε μία μικρή πιλοτική τυχαιοποιημένη μελέτη οι Kössi και συνεργάτες συνέκριναν την έγχυση ικοδεξτρίνης 4% και R/L όσον αφορά τον σχηματισμό συμφύσεων κατά την αποκατάσταση της συνέχειας του πεπτικού σε ασθενείς που αρχικά είχαν υποβληθεί σε επέμβαση κατά Hartmann's. Ασθενείς που ήταν υποψήφιοι για επέμβαση κατά Hartmann's τυχαιοποιήθηκαν είτε να λάβουν διεγχειρητικά διάλυμα ικοδεξτρίνης 4% (σε συνεχή χορήγηση και 1L πριν από το τέλος της επέμβασης) είτε διάλυμα R/L με τον ίδιο τρόπο. Τρεις μήνες μετά την αρχική επέμβαση υπεβλήθησαν σε 2η επέμβαση για αποκατάσταση της συνέχειας του εντέρου, οπότε και αξιολογήθηκε ο χρόνος συμφυσιόλυσης του λεπτού εντέρου. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 17 ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές που να οφείλονται στη χρήση του Adept. Ο μέσος χρόνος συμφυσιόλυσης για την ομάδα του Adept ήταν 16,8 min μικρότερος σε σχέση με την ομάδα του R/L, αλλά η μείωση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική, πιθανώς λόγω του μικρού δείγματος ασθενών. Το συμπέρασμα των ερευνητών ήταν πως η

χορήγηση ικοδεξτρίνης 4% έδειξε μία τάση μείωσης του χρόνου συμφυσίωσης, αν και η μελέτη δεν ήταν σχεδιασμένη για την εξαγωγή στατιστικά σημαντικά διαφορών. Επιπλέον, η χορήγηση ικοδεξτρίνης 4% σε συνθήκες περιτονίτιδας φάνηκε να είναι ασφαλής. Οι συγγραφείς υπολόγισαν πως για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων θα έπρεπε να υπάρχει ένα ελάχιστο δείγμα 240 ασθενών σε κάθε σκέλος [266].

Τέλος, βασικό χαρακτηριστικό οποιουδήποτε προϊόντος προκειμένου να είναι αποτελεσματικό για τη μείωση σχηματισμού των μετεγχειρητικών συμφύσεων, ειδικά σε ορθοκολικές επεμβάσεις, θα πρέπει να είναι η ασφάλειά του επί παρουσίας αναστομών χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος διαφυγής. Από τις παραπάνω κλινικές μελέτες αλλά και από προκλινικές μελέτες με το διάλυμα ικοδεξτρίνης 4% φαίνεται πως η χρήση αυτού του παράγοντα ως εκπλύματος και ως μετεγχειρητικής ενστάλαξης δεν επηρεάζει την επούλωση του τραύματος ή των εντερικών αναστομών και δεν ενοχοποιείται σε περιπτώσεις ρήξης της αναστόμωσης [267–269].

7.4 Αντιισταμινικά – Μηλεϊνική διμεθινδένη

Η ισταμίνη είναι μία βιοδραστική αμίνη η οποία κατανέμεται σχεδόν σε κάθε ιστό του σώματος. Συντίθεται μεν και απελευθερώνεται από πλήθος κυττάρων, όπως λεμφοκύτταρα, αιμοπετάλια, μονοκύτταρα, μακροφάγα και ουδετορόφιλα [270,271], αλλά έως και σήμερα κλασική πηγή ισταμίνης θεωρούνται τα κυκλοφορούντα βασεόφιλα και τα πολυδύναμα μαστοκύτταρα, όπου αποθηκεύεται σε κυτοσολικά κοκκία. Η απελευθέρωσή της επιτελείται μετά από επίδραση διάφορων ανοσολογικών ή μη ανοσολογικών ερεθισμάτων συμπεριλαμβανομένων των αλλεργιογόνων, φαρμάκων, μηχανικών ερεθισμάτων, ψύχους, υπεριώδους ακτινοβολίας και ενδογενών πολυπεπτιδίων, όπως η ουσία P [272]. Σήμερα είναι αποδεκτό ότι η ισταμίνη μεσολαβεί σε πλήθος φυσιολογικών και παθοφυσιολογικών διεργασιών. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, η σύσπαση των λείων μυϊκών ινών, η ρύθμιση της αγγειακής διαπερατότητας και της έκκρισης του γαστρικού οξέος, η νευροδιαβίβαση και η χημειοταξία των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος [271]. Οι θεμελιώδεις ρυθμιστικές δράσεις της ισταμίνης επιτελούνται μέσω 4 τύπων υποδοχέων που συνδέονται με πρωτεΐνες G και

οι οποίοι αναφέρονται ως H1, H2, H3 και H4 και συνδέονται αντιστοίχως με τις άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, την έκκριση του γαστρικού οξέος, τη νευροδιαβίβαση και την ανοσορρύθμιση. Έτσι, με τον όρο "αντιισταμινικά φάρμακα" νοούνται στην πράξη οι ανταγωνιστές ή οι ανάστροφοι αγωνιστές των H1 υποδοχέων που κατηγοριοποιούνται ευρέως σε 'κλασικά' ή 'κατασταλτικά' αντιισταμινικά 'πρώτης γενιάς' και σε 'μη κατασταλτικά' αντιισταμινικά 'δεύτερης γενιάς'. Ο μηχανισμός δράσης τους συνίσταται στη σύνδεση και σταθεροποίηση της ανενεργού μορφής των H1 υποδοχέων μετατοπίζοντας την ισορροπία προς την ανενεργό κατάσταση [273]. Τα H1-αντιισταμινικά έχουν κοινό μηχανισμό δράσης, ενώ παρουσιάζουν κλινικής σημασίας διαφορές στην έναρξη και στη διάρκεια δράσης, στα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά, όπως η κατανομή, ο μεταβολισμός και ο ρυθμός απομάκρυνσης, καθώς και στις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και τροφές [273].

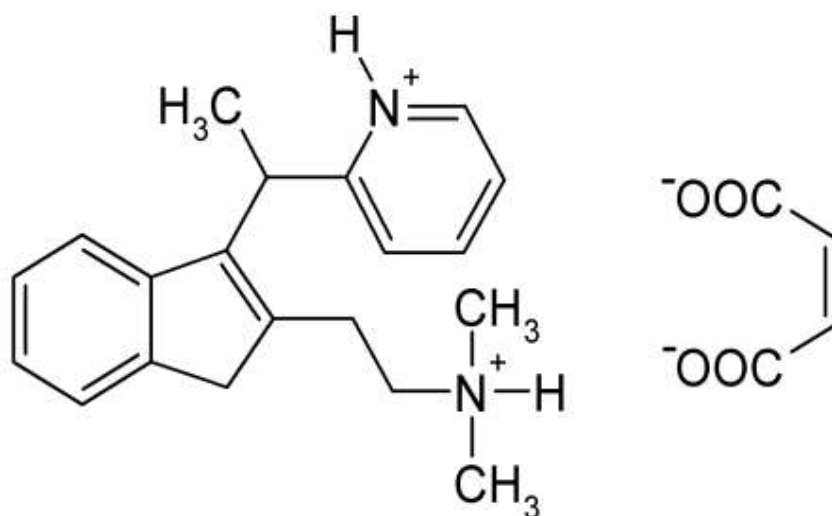
Οι H1 και H2 υποδοχείς διανέμονται σε αρκετές κυτταρικές σειρές εκ των οποίων οι περισσότερες είναι στόχοι είτε της φλεγμονώδους βλάβης είτε των ενεργών συστατικών του καταρράκτη της φλεγμονής [270]. Η ισταμίνη εμπλέκεται όχι μόνο στην πρώιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης αλλά και στη διαμόρφωση των αντιδράσεων αργής φάσης, της χρόνιας φλεγμονής και στις απαντήσεις του ανοσοποιητικού συστήματος. Για παράδειγμα, μέσω του υποδοχέα H1 οι δράσεις της ισταμίνης περιλαμβάνουν, εκτός της αυξημένης απελευθέρωσης ισταμίνης, την απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών, την αύξηση της έκφρασης κυτταρικών μορίων προσκόλλησης, τη διέγερση της συσσώρευσης κοκκιοκυττάρων στους ιστούς και παράλληλα ενισχύουν και τη δραστηριότητα παρουσίασης αντιγόνων [270,274]. Επιπλέον, πειραματικά και κλινικά δεδομένα προσδίδουν συχνά πρόσθετες ιδιότητες στα αντιισταμινικά φάρμακα, όπως αντιφλεγμονώδεις δράσεις είτε μέσω αναστολής της αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων είτε μέσω ρύθμισης άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών συμπεριλαμβανομένων των κυτταροκινών και του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) [275].

Τα μαστοκύτταρα αποτελούν μία από τις κύριες πηγές απελευθέρωσης ισταμίνης και φαίνεται να συμμετέχουν σε πρώιμο στάδιο στην ανάπτυξη μετεγχειρητικών συμφύσεων. Η αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και η συνακόλουθη απελευθέρωση ισταμίνης είναι δυνατόν να συμβούν πρώιμα ακόμα και με τον απλό χειρισμό του εντέρου [276]. Είναι, άλλωστε, γνωστό πως μετά από τραυματισμό του περιτοναίου ή

φλεγμονή απελευθερώνεται ισταμίνη από τα μαστοκύτταρα του περιτοναίου η οποία προκαλεί αγγειοδιαστολή και αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας. Αυτό οδηγεί στη συσσώρευση εξιδρώματος πλούσιου σε πρωτεΐνες που καλύπτει τις τραυματισμένες επιφάνειες και αποτελεί τη βάση για την ανάπτυξη μετεγχειρητικών συμφύσεων [277].

Στη βιβλιογραφία η συστηματική ή τοπική ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση αντισταμινικών φαρμάκων καθώς και σταθεροποιητών των μαστοκυττάρων φαίνεται ότι ελαττώνει την ανάπτυξη μετεγχειρητικών συμφύσεων σε πειραματικά μοντέλα [220–222,277–281].

Η μηλεϊνική διμεθινδένη (Fenistil®) είναι αντισταμινικό ‘δεύτερης γενιάς’, ανταγωνιστής των H1 υποδοχέων της ισταμίνης, της ομάδας των αλκυλαμινών (**Εικόνα 9**). Χαρακτηρίζεται από ήπια αντιχολινεργική και ηρεμιστική δράση. Και μειώνει σημαντικά την υπερδιαπερατότητα των τριχοειδών που έχουν σχέση με άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Ως ανταγωνιστής των H1 υποδοχέων η διμεθινδένη δεν επηρεάζει αύξηση της γαστρικής έκκρισης που προκαλείται από την ισταμίνη. Το μοριακό βάρος της μηλεϊνικής διμεθινδένης ανέρχεται στο 408.498 g/mol [g/mol]. Η αντισταμινική δράση του ενέσιμου διαλύματος μηλεϊνικής διμεθινδένης εμφανίζεται μετά την πάροδο 15-20 λεπτών. Ο χρόνος ημίσειας ζωής κάθαρσης της διμεθινδένης είναι 6 ώρες και η επίδραση εφάπαξ δόσης 4 mg διμεθινδένης ενδοφλεβίως διαρκεί τουλάχιστον 12 ώρες. Σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 0,09 ως 2mg/ml περίπου το 90% της διμεθινδένης είναι δεσμευμένο στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η συνήθης δοσολογία στους ενήλικες είναι 4-8 mg την ημέρα. Οι αντιδράσεις μεταβολισμού περιλαμβάνουν υδροξυλίωση και μεθοξυλίωση της ένωσης. Η διμεθινδένη μεταβολίζεται σε 6-μεθοξυδιμεθινδένη. Η διμεθινδένη και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται από τα ούρα [282–284].



Εικόνα 9: Χημική δομή της μηλεϊνικής διμεθινδένης (C₂₄H₂₈N₂O₄. N, N-διμεθυλο-1-2-[3-[(RS)-1-(πυριδιμνο-2-) αιθυλο]-1H-ινδο-2-] εθαμνο(Z)-βουτενοδιάτη) (commons.wikimedia.org/wiki/File:Dimetindene_maleate.png).

ΣΚΟΠΟΣ

Σε προηγούμενη μελέτη από τη Χειρουργική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας ο συνδυασμός ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης ικοδεξτρίνης 4% και συστηματικής χορήγησης μηλεϊνικής διμεθινδένης φάνηκε ότι μείωσαν σημαντικά την ανάπτυξη συμφύσεων σε πειραματικό μοντέλο *de novo* συμφυσιογένεσης. Ειδικότερα, κατά την μελέτη αυτή σε 120 κόνικλους δημιουργήθηκαν χειρουργικά συνθήκες ανάπτυξης συμφύσεων. Κατόπιν, τα πειραματόζωα τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες για να λάβουν: ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση 60ml φυσιολογικού ορού (Ομάδα 1, control group), ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση 60ml ικοδεξτρίνης 4% (Ομάδα 2), ενδοφλέβια χορήγηση 0,1 mg/kg μηλεϊνικής διμεθινδένης (Ομάδα 3) ή συνδυασμένη χορήγηση 60ml ικοδεξτρίνης 4% και 0,1 mg/kg μηλεϊνικής διμεθινδένης (Ομάδα 4). Τη δέκατη μετεγχειρητική ημέρα έγινε θανάτωση των πειραματόζωων και μελετήθηκαν η παρουσία, το είδος και η έκταση των συμφύσεων. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε πως τόσο η χορήγηση ικοδεξτρίνης 4% , όσο και η μηλεϊνική διμεθινδένη, μείωσαν τη συχνότητα, τη σοβαρότητα των συμφύσεων και την έκτασή τους με ισοδύναμο τρόπο. Ωστόσο, στην Ομάδα 4, στην οποία χορηγήθηκαν οι υπό εξέταση παράγοντες σε συνδυασμό τα αποτελέσματα ήταν σημαντικά καλύτερα συγκριτικά με τις υπόλοιπες ομάδες [222].

Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι η αξιολόγηση της χορήγησης συνδυασμού διαλύματος ικοδεξτρίνης 4% ενδοπεριτοναϊκά και μηλεϊνικής διμεθινδένης συστηματικά στην πρόληψη περιτοναϊκών συμφύσεων επί πλεγμάτων πολυπροπυλενίου και τιτανίου σε πειραματικό μοντέλο κοιλιοκήλης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

8.1 Πειραματόζωα

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 60 κόνικλοι (λευκοί κόνικλοι Νέας Ζηλανδίας) γένους θηλυκού, βάρους 2,5-3kg οι οποίοι τοποθετήθηκαν στις εγκαταστάσεις του πειραματικού χειρουργείου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας (Εικόνα 10).



Εικόνα 10: Κόνικλος Νέας Ζηλανδίας βάρους 2,5-3 kg.

Τα πειραματόζωα παρέμεναν σε 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 επέμβασης, οπότε και δεν τρέφονταν. 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 ενώ ήταν σύμφωνες και με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τη διεξαγωγή πειραμάτων σε ζώα. Όλα τα πειραματόζωα

εγκλιματίστηκαν για 48 ώρες στον χώρο του Πειραματικού Χειρουργείου πριν από την έναρξη των χειρουργικών επεμβάσεων.

8.2 Διαδικασία Αναισθησίας

Τα πειραματόζωα αρχικά αναισθητοποιούνταν με ενδομυϊκή χορήγηση ενός μείγματος 35 mg/kg υδροχλωρικής κεταμίνης (Imalgene® 1000, Merial, Duluth, Georgia, USA) και 5 mg/kg 2% ξυλαζίνης (Rompun®, Bayer, Leverkusen, Germany). Κατόπιν, το τρίχωμα από την έξω επιφάνεια του ωτός αφαιρούνταν με μηχανή κουρέματος ζώων και γινόταν επάλειψη με διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης 10% (Betadine solution Remek Licence-Mundipharma S. A. Basel). Εν συνεχεία καθετηριαζόταν μία φλέβα στο αυτί με φλεβοκαθετήρα 21G (Butterfly-21 Abbott-Ireland LTD) (**Εικόνα 11**). Η αναισθησία διατηρούνταν με ενδοφλέβια χορήγηση 10 mg/kg προποφόλης 1% (Propofol®-Lipuro 1%, B. Braun, Melsungen AG, Germany). Τα πλεονεκτήματα αυτής της μορφής αναισθησίας είναι ότι επιτυγχάνεται ύπνος, αναλγησία και μυοχάλαση ενώ διατηρείται ταυτόχρονα η αυτόματη αναπνοή του πειραματόζωου. Το είδος της αναισθησίας επιλέχθηκε καθ' υπόδειξη κτηνίατρου.



Εικόνα 11: Προετοιμασία αναισθητοποιημένου ζώου για τοποθέτηση φλεβικής γραμμής στο αυτί.

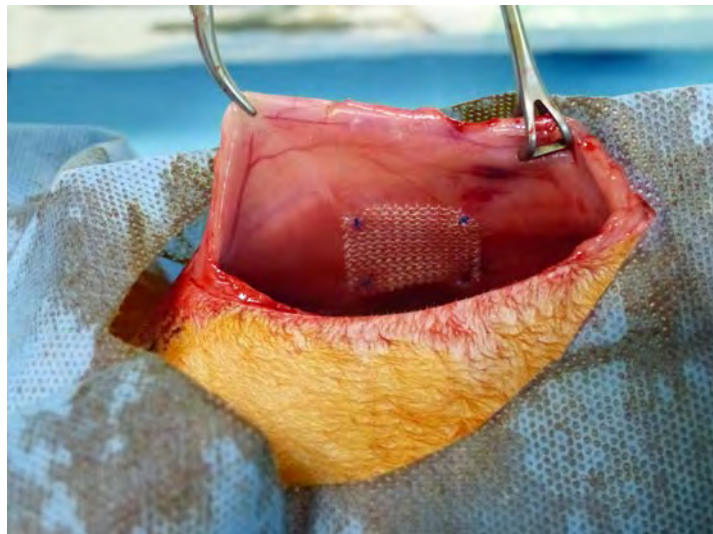
8.3 Διαδικασία Επέμβασης

Τα πειραματόζωα μετά την αναισθησία ζυγίζονταν σε ζυγό ακριβείας τύπου Mettler 6000. Με μηχανή κουρέματος ζώων αφαιρούνταν το τρίχωμα από το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Εν συνεχεία, μεταφέρονταν στην αίθουσα του πειραματικού χειρουργείου, τοποθετούνταν σε ύπτια θέση επί του χειρουργικού τραπέζιου και ακινητοποιούνταν με ειδικές ταινίες στα τέσσερα άκρα. Κατόπιν το χειρουργικό πεδίο επαλειφόταν με διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης 10% και καλυπτόταν με αποστειρωμένα οθώνεια. Όλες οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν σε συνθήκες αυστηρής ασηψίας (**Εικόνα 12**). Μετά τη δημιουργία στείρου μικροβίων χειρουργικού πεδίου, ακολουθούσε η διενέργεια μέσης τομής, μήκους 5 εκατοστών. Πριν από την έναρξη του χειρουργείου τα πειραματόζωα τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες. Στην Ομάδα 1 (n=15), τοποθετήθηκε στο δεξιό πλάγιο τοιχωματικό περιτόναιο τμήμα αποστειρωμένου ελαφριάς δομής πλέγματος πολυπροπυλενίου διαστάσεων 2x2 cm (Prolene®, Softt Polypropylene Mesh, Ethicon Inc., Somerville, N.J., USA) το οποίο κατηλώθηκε με 4 ραφές polypropylene 4/0 ((Prolene®; Ethicon, Johnson & Johnson, Somerville, New Jersey, USA), μία σε κάθε γωνία, προσομοιάζοντας λαπαροσκοπική αποκατάσταση κοιλιοκήλης (IPOM) (**Εικόνα 13**). Στην Ομάδα 2 (n=15) 10 λεπτά πριν από την λαπαροτομία έγινε ενδοφλέβια χορήγηση 0,1 mg/kg μηλεϊνικής διμεθινδένης (Fenistil®, Novartis, Basel, Switzerland) και ακολούθησε ηωτοποθέτηση ελαφριάς δομής πλέγματος πολυπροπυλενίου ίδιων διαστάσεων και με τον ίδιο τρόπο, όπως στην Ομάδα 1. Πριν από τη σύγκλιση του περιτοναίου έγινε ενστάλαξη στην περιτοναϊκή κοιλότητα διαλύματος ικοδεξτρίνης 4% (Adept®; Baxter Biosurgery, Deerfield, Illinois, USA) σε δοσολογία 20ml/kg (~60ml) (**Εικόνα 14**). Στα πειραματόζωα αυτής της ομάδας χορηγήθηκε για τις επόμενες 6 ημέρες επιπλέον 0,1 mg/kg μηλεϊνικής διμεθινδένης ενδομυϊκά μία φορά την ημέρα. Στην Ομάδα 3 (n=15) τοποθετήθηκε ελαφριάς δομής πλέγμα πολυπροπυλενίου-τιτανίου (TiMESH®, GfE, Germany) ίδιων διαστάσεων και με τον ίδιο τρόπο, όπως στις Ομάδες 1 και 2. Τέλος, στην Ομάδα 4 (n=15) τοποθετήθηκε ελαφριάς δομής πλέγμα πολυπροπυλενίου-τιτανίου ίδιων διαστάσεων και με τον ίδιο τρόπο, όπως στις υπόλοιπες ομάδες, και ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία με εκείνη στα πειραματόζωα της Ομάδας 2. Η σύγκλιση του κοιλιακού τοιχώματος έγινε σε ένα στρώμα με συνεχή ραφή με μη απορροφήσιμο ράμμα

νάυλον Νο 2-0. Μετά το πέρας των χειρισμών όλα τα πειραματόζωα επέστρεψαν στα κλουβιά τους, όπου και είχαν ελεύθερη πρόσβαση σε τροφή-νερό για διάστημα 15 ημερών. Σε καμία από τις φάσεις της πειραματικής διαδικασίας δεν έγινε χορήγηση αντιβιοτικών. Η επιλογή της δοσολογίας ικοδεξτρίνης 4% βασίστηκε στην πειραματική μελέτη των Vercu και συνεργατών [257].



Εικόνα 12: Τοποθέτηση στο χειρουργικό τραπέζι μετά τη χορήγηση αναισθησίας και επάλειψη του χειρουργικού πεδίου με διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης 10%.



Εικόνα 13: Διεγχειρητική εικόνα. Καθήλωση πλέγματος στο δεξιό πλάγιο τοιχωματικό περιτόναιο



Εικόνα 14: Έγχυση διαλύματος ικοδεξτρίνης 4% στην περιτοναϊκή κοιλότητα μετά το πέρας της επέμβασης και λίγο πριν από τη σύγκλιση του κοιλιακού τοιχώματος.

8.4 Ανάλυση και Βαθμολόγηση των Συμφύσεων

Την 15η ημέρα μετά την 1η χειρουργική επέμβαση τα πειραματόζωα υπεβλήθησαν σε νέα αναισθησία και θανατώθηκαν με ενδομυϊκή χορήγηση πεντοβαρβιτάλης (Euthasol® 400mg/ml, LeVet. Pharma, Oudewater, Netherlands) σε δόση 0,35ml/kg. Στη συνέχεια, ανοίχθηκε το κοιλιακό τοίχωμα με τομή σε σχήμα U που επεκτάθηκε πλάγια και κεφαλικά του πλέγματος. Μελετήθηκαν η επίπτωση, το είδος και η ποιότητα των συμφύσεων επί των πλεγμάτων. Για τη μακροσκοπική αξιολόγηση και βαθμολόγηση των συμφύσεων επί των πλεγμάτων χρησιμοποιήθηκε η κλιμάκα βαθμολόγησης του Surgical Membrane Study Group (SMSG, Πίνακας 3) [285]. Στην κλίμακα αυτή βαθμολογούνται 3 παράμετροι: 1. η έκταση των συμφύσεων επί της επιφάνειας του πλέγματος (5 διαβαθμίσεις), 2. ο τύπος/ποιότητα των συμφύσεων (5 διαβαθμίσεις), δηλαδή αν είναι χαλαρές ή στερεές, αν είναι διαφανείς ή αδιαφανείς και αν έχουν αγγεία ή όχι και 3. η συνεκτικότητα των συμφύσεων, δηλαδή αν διαχωρίζονται αμβλέως ή οξέως με τη χρήση ψαλιδιού. Η μέγιστη συνολική βαθμολογία ανέρχεται στους 11 πόντους. Όταν ανιχνεύονταν ετερογενείς συμφύσεις ή συμφύσεις με διαφορετικό score σε διαφορετικές περιοχές, τότε το μέγιστο score

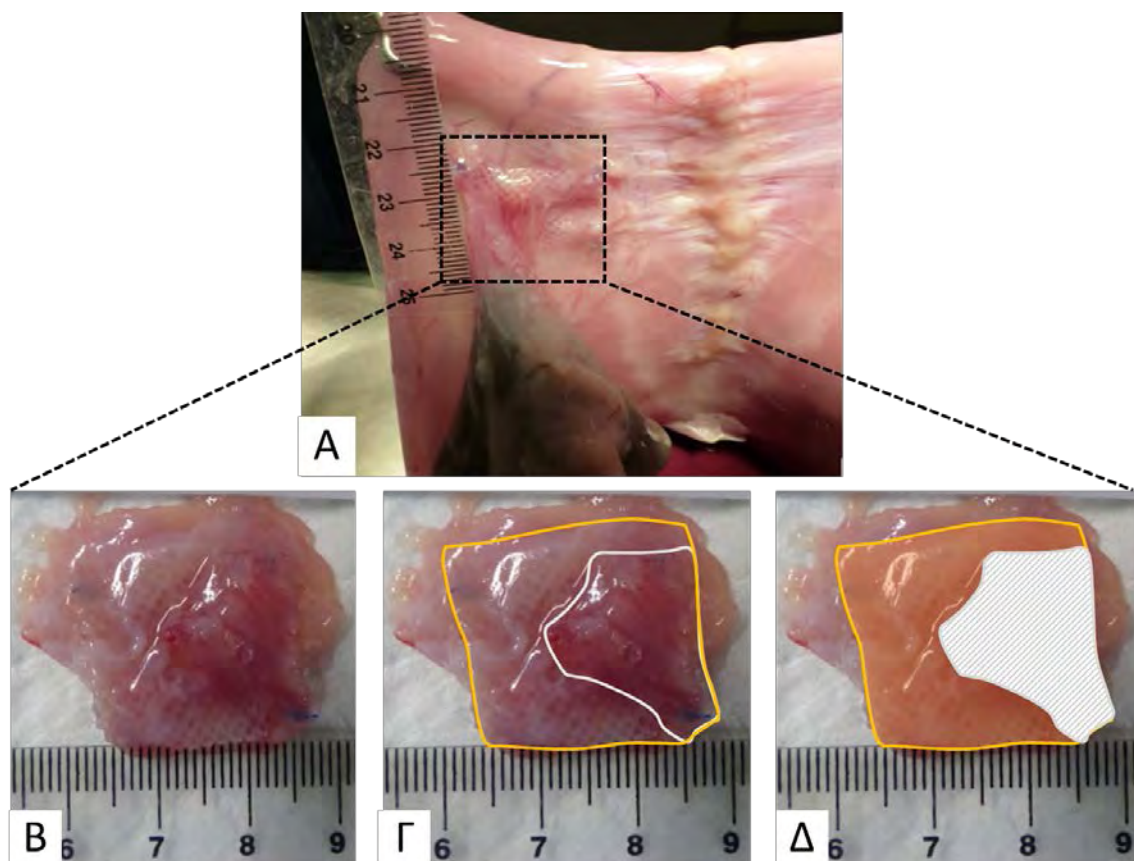
ενσωματωνόταν στη στατιστική ανάλυση. Κατόπιν γινόταν *en bloc* αφαίρεση του πλέγματος μαζί με τις συμφύσεις και το τμήμα του υποκείμενου κοιλιακού τοιχώματος.

Πίνακας 3: Βαθμολόγηση συμφύσεων σύμφωνα με Surgical Membrane Study Group (SMSG)

Χαρακτηριστικά Συμφύσεων	Score
Κάλυψη πλέγματος με συμφύσεις (%)	
Καθόλου	0
<25%	1
<50%	2
<75%	3
<100%	4
Τύπος	
Καθόλου	0
Μεμβρανώδεις, διαφανείς, χωρίς αγγεία	1
Αδιαφανείς, ημιδιαφανείς, χωρίς αγγεία	2
Αδιαφανείς, παρουσία τριχοειδών	3
Αδιαφανείς, παρουσία μεγαλύτερων αγγείων	4
Συνεκτικότητα	
Καθόλου	0
Συμφύσεις που υποχωρούν αυτόματα	1
Συμφύσεις που λύνονται με έλξη	2
Συμφύσεις που απαιτούν οξύ διαχωρισμό	3
Μέγιστη βαθμολογία που είναι δυνατόν να επιτευχθεί	11

8.5 Ανάλυση του ποσοστού κάλυψης του πλέγματος με συμφύσεις με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού επεξεργασίας εικόνων

Μετά τη διάνοιξη του κοιλιακού τοιχώματος και τη μακροσκοπική-ποιοτική εκτίμηση των συμφύσεων ελήφθησαν φωτογραφίες της περιτοναϊκής κοιλότητας και των δειγμάτων του πλέγματος που αφαιρέθηκαν. Η λήψη εικόνων πραγματοποιήθηκε με ψηφιακή φωτογραφική μηχανή (Panasonic Lumix DMC-FZ200, 12.1MP, Japan). Για την ανάλυση του ποσοστού κάλυψης των πλεγμάτων με συμφύσεις χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό επεξεργασίας εικόνας ImageJ [Rasband WS. ImageJ [Internet]. Bethesda, Maryland, USA: U. S. National Institutes of Health; 1997. Available from: <https://imagej.nih.gov/ij/>]. Ειδικότερα, μετά την αφαίρεση πλέγματος μαζί με τους υποκείμενους ιστούς το δείγμα τοποθετήθηκε σε επίπεδη επιφάνεια δίπλα σε βαθμονομημένη κλίμακα και φωτογραφήθηκε. Οι φωτογραφίες στη συνέχεια επεξεργάστηκαν ψηφιακά, ώστε να διαχωριστούν χρωματικά οι περιοχές κάλυψης του πλέγματος με συμφύσεις από τις υπόλοιπες περιοχές που ήταν ελεύθερες συμφύσεων. Με τη βοήθεια του προγράμματος ImageJ οριοθετήθηκαν αρχικά η συνολική επιφάνεια του πλέγματος και οι περιοχές με συμφύσεις και έπειτα ο αριθμός των pixels που αντιστοιχούσαν στις οριοθετημένες περιοχές μετατράπηκαν σε τετραγωνικά εκατοστά. Ο λόγος των περιοχών με συμφύσεις προς τη συνολική επιφάνεια αντιστοιχούσε στο ποσοστό % του πλέγματος που ήταν καλυμμένο με συμφύσεις (**Εικόνα 15**).



Εικόνα 15: Μέτρηση του ποσοστού κάλυψης επιφάνειας πλέγματος με συμφύσεις. **Α.** Πειραματόζωο με πλέγμα TiMesh και συμφύσεις. **Β.** Χειρουργικό παρασκεύασμα του πλέγματος με τις συμφύσεις. Σύμφωνα με το SMSG score η % έκταση της κάλυψης του πλέγματος με συμφύσεις είναι <50%. **Γ.** Ψηφιακή επεξεργασία της αντίστοιχης εικόνας. Το κίτρινο περίγραμμα οριοθετεί το πλέγμα και το λευκό τις συμφύσεις. **Δ.** Φωτογραφία 15Γ περαιτέρω επεξεργασμένη. Η κίτρινη περιοχή αντιστοιχεί στην επιφάνεια του πλέγματος που είναι ελεύθερη συμφύσεων και η διαγραμμισμένη περιοχή στην επιφάνεια με συμφύσεις. Το ποσοστό κάλυψης με συμφύσεις, όπως υπολογίσθηκε με το ImageJ, ανέρχεται στο 39% της συνολικής επιφάνειας του πλέγματος,.

8.6 Ιστοπαθολογική Ανάλυση

Το κάθε δείγμα ιστού (πλέγμα, συμφύσεις, κοιλιακό τοίχωμα) μετά την αφαίρεσή του μονιμοποιήθηκε σε ουδέτερη φορμόλη 10% και μεταφέρθηκε στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Εκεί κατά τη μακροσκοπική εξέταση ελήφθησαν από το κάθε δείγμα τρεις τουλάχιστον τομές πάχους 2-3 χιλ. Μετά την ολοκλήρωση της επεξεργασίας ρουτίνας των ιστών και την έγκλεισή τους σε κύβους παραφίνης, ελήφθησαν τομές πάχους 3 μm οι οποίες χρώσθηκαν με αιματοξυλίνη-ηωσίνη. Ακολούθησε η μικροσκοπική εξέταση των ιστών ως προς τη φλεγμονή, την ίνωση και την μεσοθηλιοποίηση. Γι' αυτόν τον σκοπό χρησιμοποιήθηκαν οι υπάρχουσες από τη βιβλιογραφία κλίμακες βαθμολόγησης [286,287]. Ειδικότερα, μελετήθηκαν το είδος των φλεγμονωδών κυττάρων ανάμεσα στις ίνες των πλεγμάτων και στον υποκείμενο ιστό, η παρουσία ίνωσης μεταξύ του κοιλιακού τοιχώματος και της τοιχωματικής επιφάνειας των πλεγμάτων και το ποσοστό μεσοθηλιοποίησης της σπλαχνικής επιφάνειας των πλεγμάτων (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Κλίμακα ιστοπαθολογικής βαθμονόμησης

Φλεγμονή	Ίνωση	Μεσοθηλιοποίηση
0 = Καθόλου	0= Καθόλου	1= 0-25%
1 = Γιγαντοκύτταρα, περιστασιακά διάσπαρτα λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα	1= Ελάχιστη, χαλαρή	2= 26-50%
2 = Γιγαντοκύτταρα με αυξημένο αριθμό αναμειγμένων λεμφοκυττάρων, πλασματοκυττάρων, ηωσινόφιλων, ουδετερόφιλων	2= Μέτρια	3= 51-75%
3 = Πολλά αναμειγμένα φλεγμονώδη κύτταρα, παρουσία μικροαποστημάτων	3= Πλούσια, πυκνή	4= >75%

8.7 Ανάλυση των επιπέδων Υδροξυπρολίνης

Μετά την αξιολόγηση και φωτογράφιση των παρασκευασμάτων ελήφθησαν βιοψίες ιστού από τις συμφύσεις και τον περίξ του πλέγματος ιστό για προσδιορισμό της υδροξυπρολίνης. Τα δείγματα τοποθετήθηκαν σε ειδικά σωληνάρια, εμβαπτίστηκαν σε υγρό άζωτο και κατόπιν σε δοχείο με πάγο. Στη συνέχεια, μεταφέρθηκαν στο Εργαστήριο Βιοχημείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, όπου και αποθηκεύτηκαν σε ψυγείο βαθιάς ψύξης.

Για τον προσδιορισμό της υδροξυπρολίνης χρησιμοποιήθηκε τμήμα του ιστού που διατηρούνταν σε -80°C . Η αρχή της μεθόδου ανάλυσης στηρίχθηκε στην υδρόλυση ομογενοποιημένων δειγμάτων σε όξινο περιβάλλον (6N HCl) με ακόλουθο προσδιορισμό της υδροξυπρολίνης στα υδρολυμένα δείγματα. Η Τ-χλωραμίνη (0,056M) χρησιμοποιήθηκε ως οξειδωτικό της ελεύθερης υδροξυπρολίνης για την παραγωγή πυρρολίου. Ακολούθως, η προσθήκη του αντιδραστηρίου Ehrlich (1M) προκάλεσε την εμφάνιση έγχρωμου συμπλόκου μετρούμενου στα 550nm (288). Πιο αναλυτικά, τα τμήματα αυτά των ιστών, αφού ζυγίστηκαν σε ζυγαριά ακριβείας, υπεβλήθησαν σε κατεργασία ομογενοποίησης και σε υδρόλυση με υδροχλωρικό οξύ HCl 6N. Η ανάμειξη αυτή έγινε, για να πραγματοποιηθεί εκχύλιση του κολλαγόνου του ιστού και μετατροπή αυτού σε μορφή διαλύματος. Το διάλυμα που προέκυψε επωαζόταν σε θερμοκρασία 120°C για 20min με τη χρήση αυτόκαυστου. Στη συνέχεια προστέθηκε πρόσφατα παρασκευασμένο αλκοολικό διάλυμα Τ- χλωραμίνης (0,056M) για την οξείδωση της ελεύθερης υδροξυπρολίνης και ακολούθησε η προσθήκη του αντιδραστηρίου Ehrlich συγκέντρωσης 1M και το διάλυμα επωαζόταν για 20min σε θερμοκρασία 65°C . Μετά τη διαδικασία αυτή το διάλυμα τοποθετήθηκε σε φασματοφωτόμετρο με το οποίο υπολογίστηκε η απορρόφηση στα 550nm. Από τις απορροφήσεις των γνωστών συγκεντρώσεων δειγμάτων υδροξυπρολίνης προέκυψε η πρότυπη καμπύλη και με γραμμική παλινδρόμηση βρέθηκε η εξίσωση της ευθείας που συσχέτιζε τις συγκεντρώσεις με τις απορροφήσεις. Με βάση την εξίσωση αυτή μετατράπηκαν οι απορροφήσεις των άγνωστων δειγμάτων σε συγκεντρώσεις και ακολούθησε ο προσδιορισμός της υδροξυπρολίνης. Τα επίπεδα υδροξυπρολίνης υπολογίστηκαν ως γραμμάρια υδροξυπρολίνης ανά 100 γραμμάρια πρωτεΐνης.

8.8 Στατιστική Ανάλυση

Οι ποσοτικές μεταβλητές (διακριτές και συνεχείς) συνεκρίθησαν με τη μη παραμετρική δοκιμασία Mann Whitney U, καθώς οι τιμές τους δεν παρουσίαζαν κανονική κατανομή και παρουσιάζονται ως διάμεσες (median) τιμές. Η συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών εξετάστηκε με τη δοκιμασία Spearman (Spearman rank order test). Οι ποιοτικές μεταβλητές συνεκρίθησαν με το Fisher's exact test, ενώ ο υπολογισμός κινδύνου εκφράζεται ως relative ratio (RR) με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI 95%). Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε τιμές $p < 0,05$, ενώ τιμές $p < 0,001$ θεωρήθηκε πως δείχνουν υψηλού βαθμού στατιστική σημαντικότητα. Όλες οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν με χρήση του λογισμικού SPSS 24.0 (IBM Corp, USA, 2015)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

9.1 Αποτελέσματα

Από τα 60 πειραματόζωα που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά στη μελέτη επιβίωσαν τα 57, καθώς υπήρξαν 3 μη αναμενόμενοι θάνατοι πριν από τη συμπλήρωση των 15 ημερών. Από τα πειραματόζωα που απεβίωσαν τα δύο ανήκαν στην Ομάδα 1 και το ένα στην Ομάδα 3. Η αιτία θανάτου στα δύο από αυτά ήταν άγνωστη ενώ του ενός οφειλόταν σε περιτονίτιδα λόγω διάτρησης του παχέος εντέρου κατά την αρχική επέμβαση που διέλαθε την προσοχή του ερευνητή. Τα 57 πειραματόζωα είχαν ομαλή μετεγχειρητική πορεία μέχρι την ευθανασία τους. Σε κανένα πειραματόζωο δεν ανευρέθησαν συγγενείς περιτοναϊκές συμφύσεις ούτε παρατηρήθηκαν επιπλοκές που να σχετίζονται άμεσα με την επέμβαση, όπως διαπύση ή διάσπαση τραύματος ή διαφυγή ικοδεξτρίνης από το κοιλιακό τραύμα. Τελικά αναλύθηκαν τα αποτελέσματα από 57 πειραματόζωα: 13 στην Ομάδα 1, 15 στην Ομάδα 2, 14 στην Ομάδα 3 και 15 στην Ομάδα 4.

9.1.1 Μακροσκοπική αξιολόγηση και βαθμολόγηση των συμφύσεων

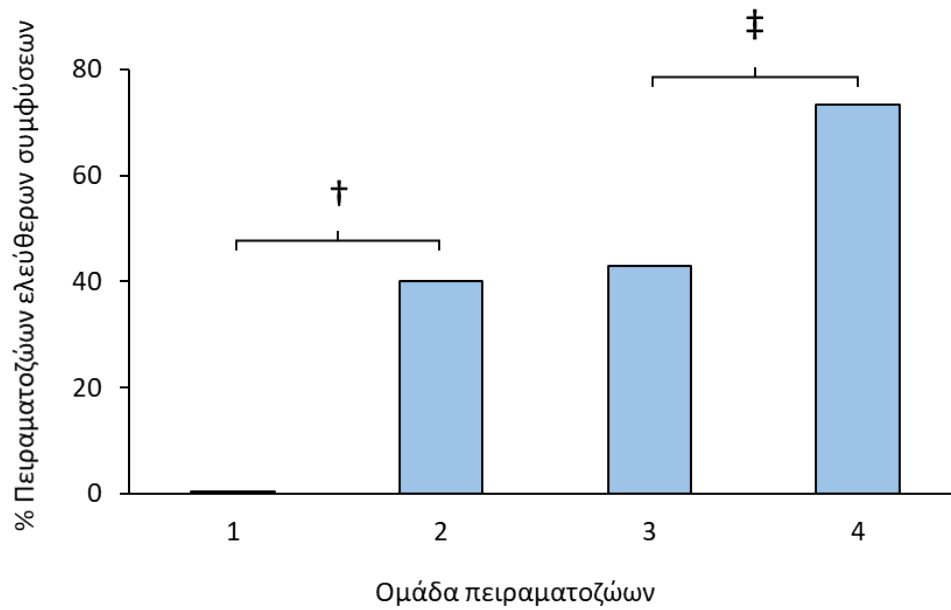
Σε όλα τα πειραματόζωα της Ομάδας 1 (13/13) με το πλέγμα πολυπροπυλενίου (Prolene) ανευρέθησαν σοβαρού βαθμού και έκτασης συμφύσεις (**Γράφημα 1**).

Η συνολική διάμεση τιμή των μετεγχειρητικών συμφύσεων, σύμφωνα με τη βαθμολόγηση κατά SMSG, ήταν 10 (7,5-10,5) ενώ για τις επιμέρους παραμέτρους ήταν 3 (1-4) για την έκταση, 4 (3-4) για τον τύπο και 3(3-3) για τη συνεκτικότητα (**Γράφημα 2, Πίνακας 5**). Αντίθετα, στην Ομάδα 2, που έλαβε τη συνδυασμένη αντισυμφυτική αγωγή, συμφύσεις με το πλέγμα ανευρέθησαν στο 60% των πειραματόζωων (9/15) ενώ στο 40% δεν παρατηρήθηκαν καθόλου συμφύσεις (6/15). Παρατηρήθηκε, δηλαδή, μια αύξηση του ποσοστού των πειραματόζωων ελεύθερων συμφύσεων κατά 40% (40% στην Ομάδα 2 έναντι 0% στην Ομάδα 1) που ήταν

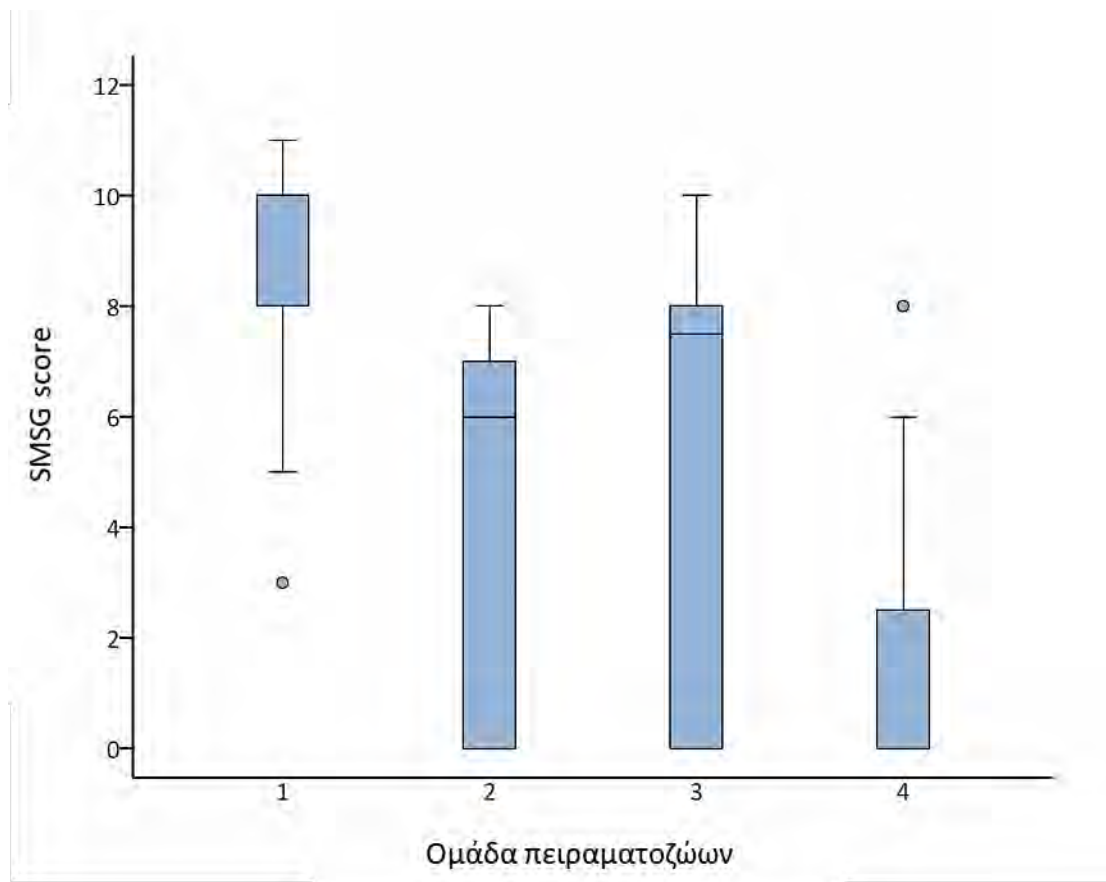
στατιστικά σημαντική ($p=0.018$) και με relative risk 1,66 (CI 95%:1.1-2.5) (**Γράφημα 1**).

Επιπλέον, η συνολική διάμεση τιμή συμφύσεων για την Ομάδα 2 ήταν 6 (0-7) και ήταν επίσης στατιστικά σημαντικά μικρότερη σε σχέση με την Ομάδα 1 ($p<0.001$). Για τις επιμέρους παραμέτρους των συμφύσεων στην Ομάδα 2 οι διάμεσες τιμές ήταν 1 (0-2) για την έκταση, 1 (0-2) για τον τύπο και 2 (0-3) για τη συνεκτικότητα. Συγκριτικά με την Ομάδα 1 οι διαφορές για καθεμιά από τις επιμέρους παραμέτρους ήταν στατιστικά σημαντικές. Στην Ομάδα 3 το 43% των πειραματόζωων ήταν ελεύθερο συμφύσεων (6/14), ενώ στο 57% (8/14) αναπτύχθηκαν συμφύσεις με το πλέγμα πολυπροπυλενίου-τιτανίου (TiMesh). Η συνολική διάμεση τιμή συμφύσεων ήταν 7,5 (0-8,25), ενώ για τις επιμέρους παράμετρους ήταν 1,5 (0-2) για την έκταση, 3 (0-3) για τον τύπο των συμφύσεων και 3 (0-3) για τη συνεκτικότητα. Στην Ομάδα 4 το ποσοστό των πειραματόζωων χωρίς συμφύσεις ανήλθε στο 73% (11/15), αλλά αυτή η αύξηση του 30% στα πειραματόζωα χωρίς καθόλου συμφύσεις μεταξύ των Ομάδων 3 και 4 δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η συνολική διάμεση τιμή συμφύσεων για την Ομάδα 4 ήταν 0 (0-5) και ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη συγκριτικά με την Ομάδα 3 ($p=0,027$). Οι διάμεσες τιμές των επιμέρους παραμέτρων ήταν 0 (0-1) για την έκταση, 0 (0-2) για τον τύπο και 0 (0-2) για τη συνεκτικότητα και ήταν επίσης στατιστικά σημαντικά μικρότερες συγκριτικά με τις αντίστοιχες της Ομάδας 3. Στον **πίνακα 6** καταγράφεται η κατανομή των ζώων ανά ομάδα σύμφωνα με τη βαθμολόγηση κατά SMSG. Όπως φαίνεται, κανένα από τα πειραματόζωα που έλαβε τη συνδυασμένη αντισυμφυτική αγωγή (Ομάδες 2 και 4) και εμφάνισε συμφύσεις δεν είχε βαθμολογία >8 , ενώ η πλειονότητα κυμάνθηκε σε μέτριες βαθμολογίες. Αντίθετα, 9 πειραματόζωα στην Ομάδα 1 (69%) και 3 στην Ομάδα 3 (21%) είχαν βαθμολογία ≥ 9 (**Γράφημα 3**).

Στα πειραματόζωα που παρουσίασαν συμφύσεις με τα πλέγματα τα όργανα που εμπλέκονταν πιο συχνά ήταν το λεπτό έντερο και το μείζον επίπλουν. Ακόμα ένα αξιοσημείωτο εύρημα ήταν το γεγονός πως ανεξαρτήτως πλέγματος οι συμφύσεις αναπτύχθηκαν πιο συχνά στα κομμένα άκρα των πλεγμάτων και στα ράμματα στήριξης (**Εικόνες 15A, 16, 17, 18, 19, 20, 21**).



Γράφημα 1: Ποσοστά πειραματόζων ελεύθερων συμφύσεων στις 4 ομάδες της μελέτης. Στην ομάδα 1 κανένα πειραματόζωο δεν ήταν ελεύθερο συμφύσεων. Στην ομάδα 2 το ποσοστό ανήλθε στο 40%. Στην ομάδα 3 το ποσοστό των πειραματόζων χωρίς συμφύσεις ήταν 43% και στην ομάδα 4 το ποσοστό ανήλθε στο 73%. †P=0.018; ‡P=0.1



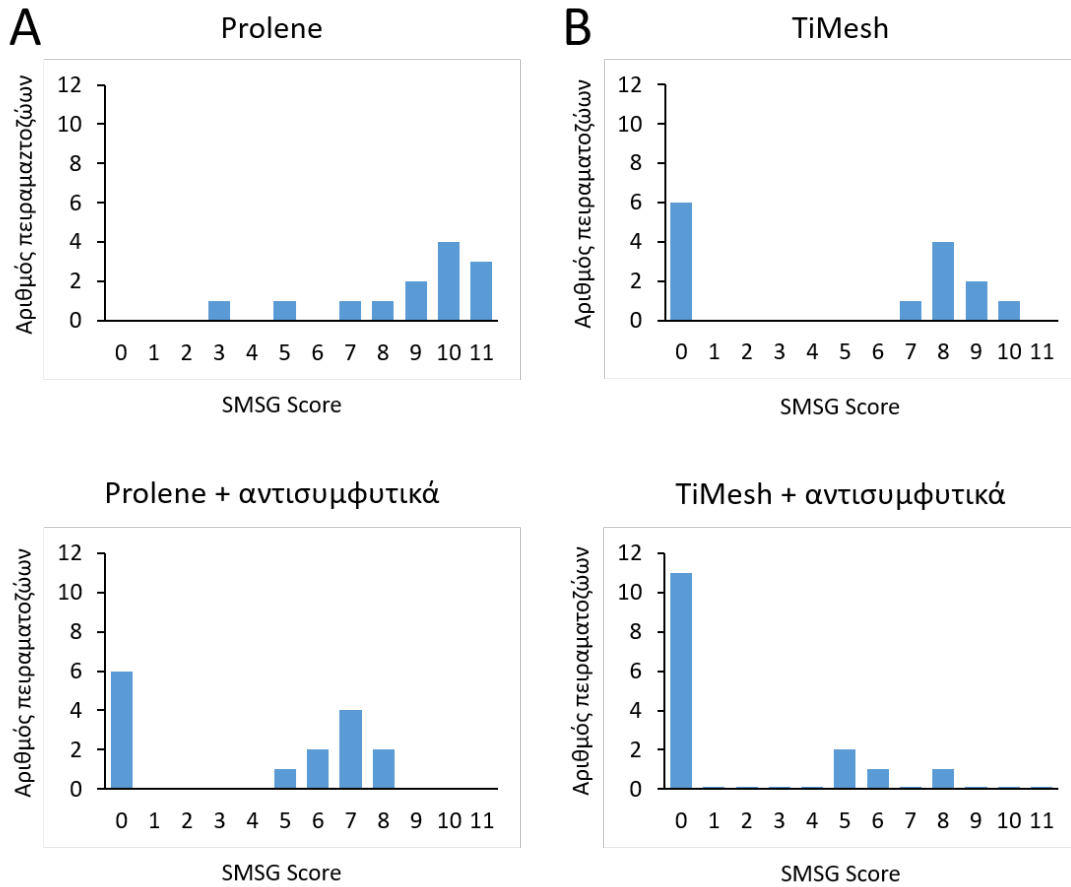
Γράφημα 2: Θηκόγραμμα που παρουσιάζει τα σκορ συμφύσεων στις 4 ομάδες (διάμεσες τιμές). Τα κυτία ορίζονται από τις τεταρτημοριακές τιμές 25% και 75%. Η διάμεσος παρουσιάζεται με οριζόντια γραμμή εντός του κυτίου. Οι οριζόντιες γραμμές εκτός του κυτίου ορίζουν τις χαμηλότερες/υψηλότερες τιμές εντός των τεταρτημορίων $25-75\% \pm 1.5$ φορές το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (25-75% τεταρτημόρια). Έκτροπες τιμές συμβολίζονται με κύκλο. Οι ομάδες που έλαβαν αντισυμφυτική αγωγή (ομάδες 2 & 4) εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα scores συμφύσεων σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου (ομάδες 1 & 3).

Πίνακας 5: Διάμεσες τιμές των παραμέτρων που εξετάστηκαν στις 4 ομάδες πειραματόζωων.

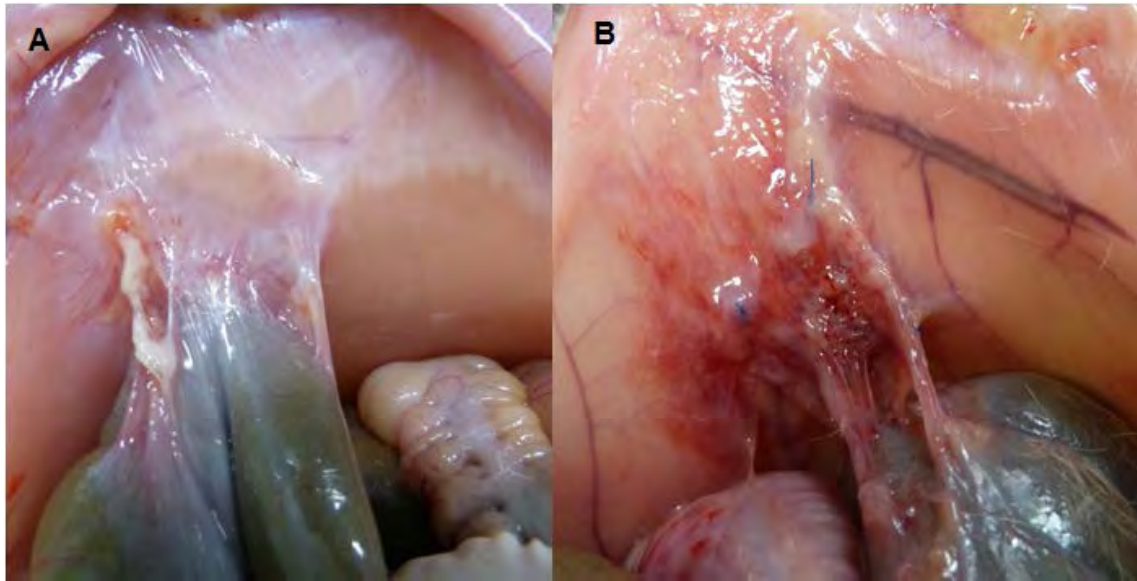
	Ομάδα 1 (n=13)	Ομάδα 2 (n=15)	p	Ομάδα 3 (n=14)	Ομάδα 4 (n=15)	p
SMSG Score	10 (7.5 – 10.5)	6 (0 - 7)	<0.001	7.5 (0 -8.25)	0 (0 - 5)	0.027
<i>Έκταση</i>	3 (1 -4)	1 (0 - 2)	0.001	1.5 (0 - 2)	0 (0 - 1)	0.034
<i>Τύπος</i>	4 (3 - 4)	1 (0 - 2)	<0.001	3 (0 - 3)	0 (0 - 2)	0.026
<i>Συνεκτικότητα</i>	3 (3 - 3)	2 (0 - 3)	0.011	3 (0 - 3)	0 (0 - 2)	0.048
% ΠΟΣΟΣΤΟ ΚΑΛΥΨΗΣ ΠΛΕΓΜΑΤΟΣ	62.2% (24.46%-74.87%)	18.05% (0% - 34.67%)	0.001	33.57% (0% - 53.45%)	0% (0% -10.86%)	0.025
ΥΔΡΟΞΥΠΡΟΛΙΝΗ	0.277 (0.2005 - 0,353)	0.162 (0.106 – 0.197	0.001	0.2145 (0.187 - 0.304)	0.121 (0.035 - 0.202)	0.007
ΦΛΕΓΜΟΝΗ	3 (1.5 - 3)	1 (1 - 2)	0.008	1 (1 - 2)	1 (1-1)	NS
ΙΝΩΣΗ	1 (1 - 1)	1 (1 - 1)	NS	1 (1 - 2)	1 (1 - 2)	NS
ΜΕΣΟΘΗΛΙΟΠΟΙΗΣΗ	2 (1 - 2)	4 (3 - 4)	<0.001	3 (1.75 -3)	3 (2.75 -4)	0.019

Πίνακας 6: Κατανομή των πειραματόζων στις 4 ομάδες σύμφωνα με τη βαθμολόγηση κατά SMSG.

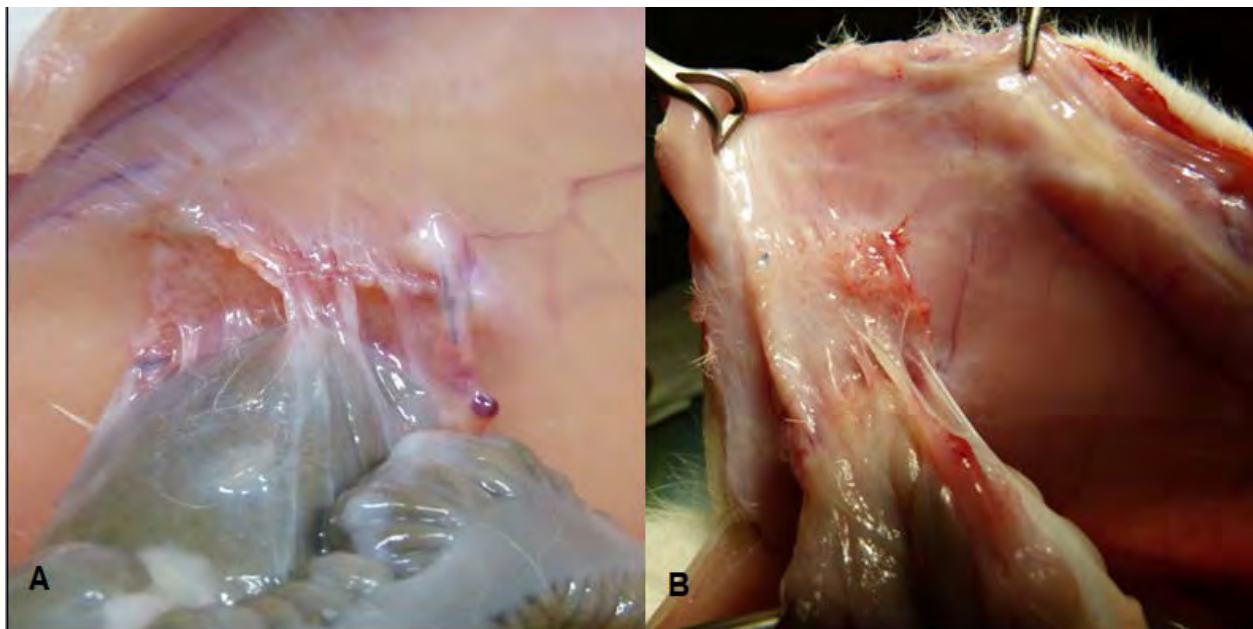
SMSG Score	Ομάδα 1 (n=13)	Ομάδα 2 (n=15)	Ομάδα 3 (n=14)	Ομάδα 4 (n=15)
0	-	6 (40%)	6 (42.9%)	11 (73.3%)
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	1 (7.7%)	-	-	-
4	-	-	-	-
5	1 (7.7%)	1 (6.7%)	-	2 (13,3%)
6	-	2 (13.3%)	-	1 (6,7%)
7	1 (7.7%)	4 (26.7%)	1 (7.1%)	-
8	1 (7.7%)	2 (13.3%)	4 (28.6%)	1 (6,7%)
9	2 (15.4%)	-	2 (14.3%)	-
10	4 (30.8%)	-	1 (7.1%)	-
11	3 (23.1%)	-	-	-



Γράφημα 3: Κατανομή πειραματόζωων στις τέσσερις πειραματικές ομάδες σύμφωνα με τη βαθμολόγηση κατά SMSG.



Εικόνα 16: Πειραματόζωα με πλέγματα Prolene (Ομάδα 1). Α και Β. Παρατηρούνται εκτεταμένες και συμπαγείς συμφύσεις του λεπτού εντέρου με τα πλέγματα. Στην Εικόνα Β παρατηρούνται και στοιχεία φλεγμονής.
Συνολική βαθμολογία κατά SMSG: **A= 8 (2, 3, 3), B= 9 (2, 4, 3)**



Εικόνα 17: Πειραματόζωα με πλέγματα Prolene (Ομάδα 1). Α και Β. Παρατηρούνται εκτεταμένες και συμπαγείς συμφύσεις του παχέος εντέρου με το πλέγμα. Συνολική βαθμολογία κατά SMSG: **A= 10 (4, 3, 3), B= 8 (2, 3, 3)**



Εικόνα 18: Πειραματόζωο με πλέγμα Prolene και αντισυμφυτική αγωγή (Ομάδα 2). Παρατηρούνται μικρής έκτασης συμφύσεις κυρίως στα κομμένα άκρα του πλέγματος. Συνολική βαθμολογία κατά SMSG=6 (1, 2, 3).

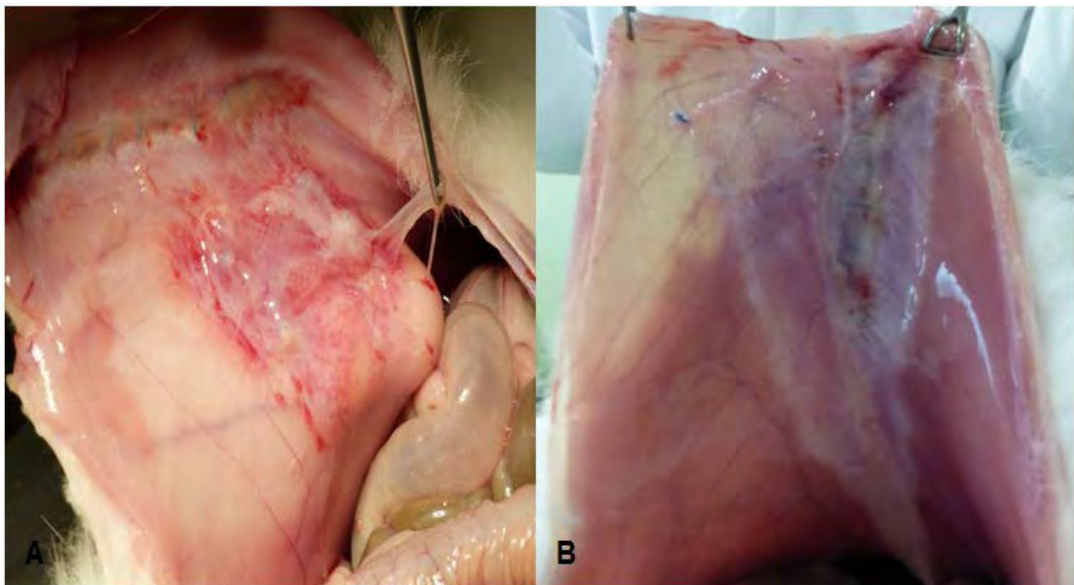


Εικόνα 19: Πειραματόζωο με πλέγμα Prolene και αντισυμφυτική αγωγή (Ομάδα 2). Δεν παρατηρούνται καθόλου συμφύσεις.



Εικόνα 20: Πειραματόζωο με πλέγμα TiMesh (Ομάδα 3).

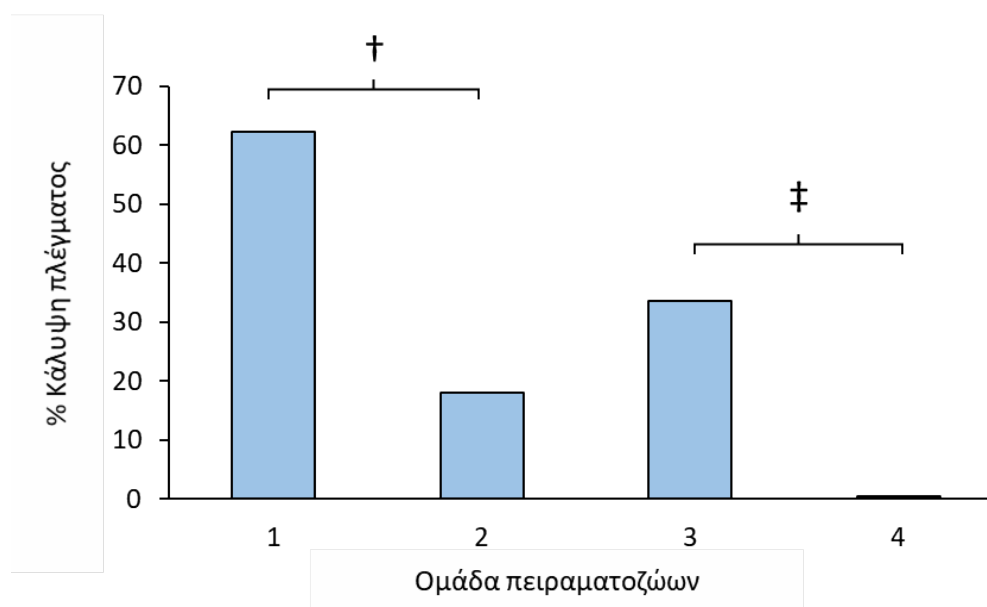
Παρατηρούνται εκτεταμένες συμφύσεις με το πλέγμα με συνολική βαθμολογία κατά SMSG=8 (2, 3, 3).



Εικόνα 21: Πειραματόζωο με πλέγμα TiMesh και αντισυμφυτική αγωγή (Ομάδα 4). **A.** Παρατηρούνται χαλαρές συμφύσεις που υποχωρούν αυτόματα. Συνολική βαθμολογία κατά SMSG=5 (2, 2, 1). **B.** Χωρίς συμφύσεις.

9.1.2 Υπολογισμός της επιφάνειας κάλυψης των πλεγμάτων από συμφύσεις με το ImageJ

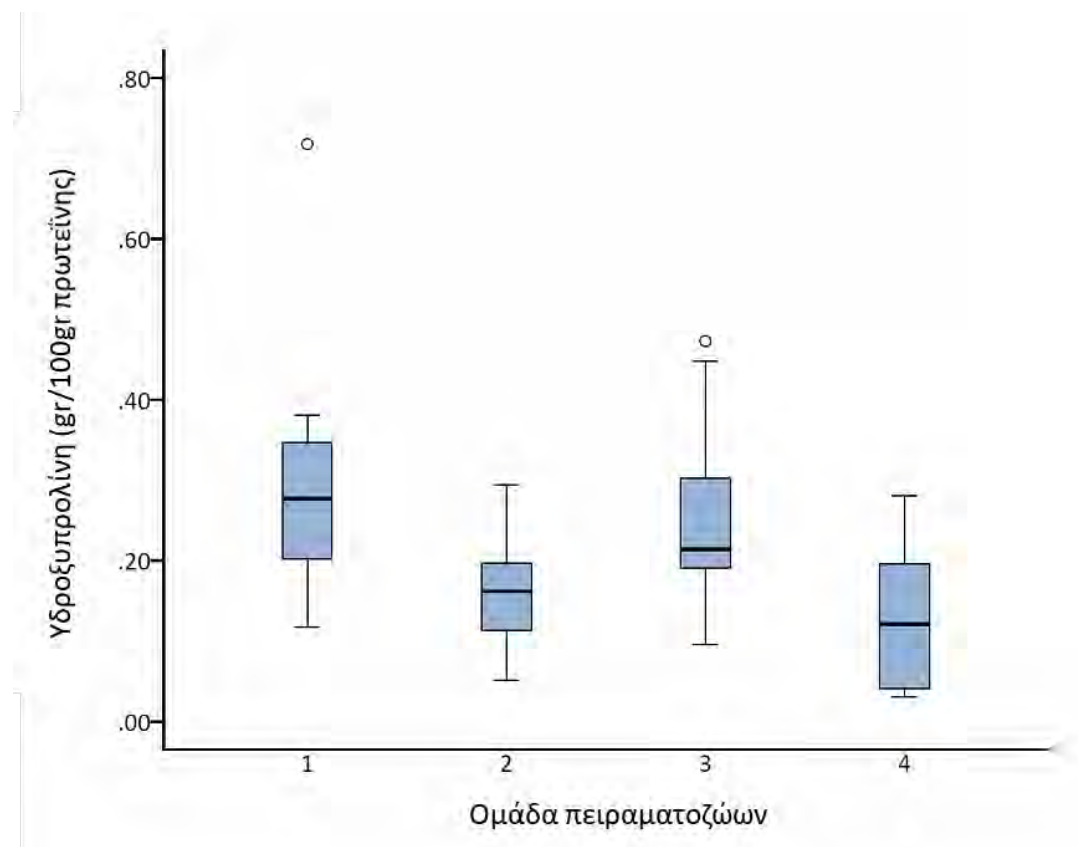
Η αξιολόγηση του ποσοστού κάλυψης των πλεγμάτων με συμφύσεις έγινε μετά από ειδική επεξεργασία των εικόνων με το πρόγραμμα ImageJ. Η Ομάδα 1 παρουσίασε το υψηλότερο ποσοστό κάλυψης των πλεγμάτων από συμφύσεις και με διάμεση τιμή 62.2% (24.46%-74.87%) (Πίνακας 5, Γράφημα 4, Εικόνα 15). Στην Ομάδα 2 η διάμεση τιμή ήταν 18.05% (0%-34.67%). Υπήρξε, δηλαδή, μια μείωση στο ποσοστό κάλυψης του πλέγματος από συμφύσεις κατά 44% η οποία και ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,001$). Στην Ομάδα 3 η διάμεση τιμή ήταν 33.57% (0%-53.45%), ενώ στην Ομάδα 4 παρατηρήθηκε το μικρότερο ποσοστό κάλυψης του πλέγματος από συμφύσεις και με διάμεση τιμή 0% (0%-10.86%). Η διαφορά μεταξύ των Ομάδων 3 και 4 ήταν επίσης στατιστικά σημαντική ($p=0,025$). Συμπερασματικά, στα πειραματόζωα που έλαβαν τη συνδυασμένη χορήγηση ικοδεξτρίνης 4% και μηλεϊνικής διμεθινδένης (Ομάδα 2 και 4) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικά μικρότερο ποσοστό κάλυψης των πλεγμάτων από συμφύσεις συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου (Ομάδα 1 και 3 αντίστοιχα).



Γράφημα 4: Ποσοστά κάλυψης επιφάνειας πλεγμάτων με συμφύσεις στις 4 ομάδες (διάμεσες τιμές). Τα πειραματόζωα που έλαβαν αντισυμφυτική αγωγή (Ομάδες 2 & 4) εμφάνισαν σημαντικά μικρότερο ποσοστό κάλυψης συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου (Ομάδες 1 & 3). † $P=0,001$, ‡ $P=0,025$.

9.1.3 Επίπεδα υδροξυπρολίνης

Η υδροξυπρολίνη είναι κύριο συστατικό του κολλαγόνου και παράγεται με υδροξυλίωση του αμινοξέος προλίνη. Η εναπόθεση κολλαγόνου με τη σειρά της αποτελεί σημαντικό στάδιο στη διαδικασία της συμφυσιογένεσης και έτσι οι ιστικές συγκεντρώσεις της υδροξυπρολίνης μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης έκφρασης του κολλαγόνου και σοβαρότητας των συμφύσεων [289,290]. Στην παρούσα μελέτη τα επίπεδα υδροξυπρολίνης στις ομάδες των πειραματόζωων που έλαβαν αντισυμφυτική αγωγή (Ομάδα 2 και 4) ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου (Ομάδα 1 και 3) (**Πίνακας 5, Γράφημα 5**). Στα πειραματόζωα, δηλαδή, στα οποία σχηματίστηκαν εκτεταμένες και σοβαρού βαθμού συμφύσεις παρατηρήθηκαν και τα υψηλότερα επίπεδα υδροξυπρολίνης. Ειδικότερα, στην Ομάδα 1 η διάμεση τιμή των επιπέδων υδροξυπρολίνης ήταν 0.277 (0.2005 - 0,353), ενώ στην Ομάδα 2 ήταν 0.162 (0.106 – 0.197) ($p=0,001$). Αντίστοιχα, στην Ομάδα 3 ήταν 0.2145 (0.187-0.304) και στην Ομάδα 4 0.121 (0.035-0.202) ($p=0.007$). Επίσης, ο έλεγχος συσχέτισης με το τεστ Spearman έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων υδροξυπρολίνης και της βαθμολόγησης κατά SMSG τόσο για τις Ομάδες 1 και 2 ($r=0.573$, $p=0.001$) όσο και για τις Ομάδες 3 και 4 ($r=0.508$, $p=0.005$). Δηλαδή, η μεγαλύτερη βαθμολόγηση κατά SMSG συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα υδροξυπρολίνης.

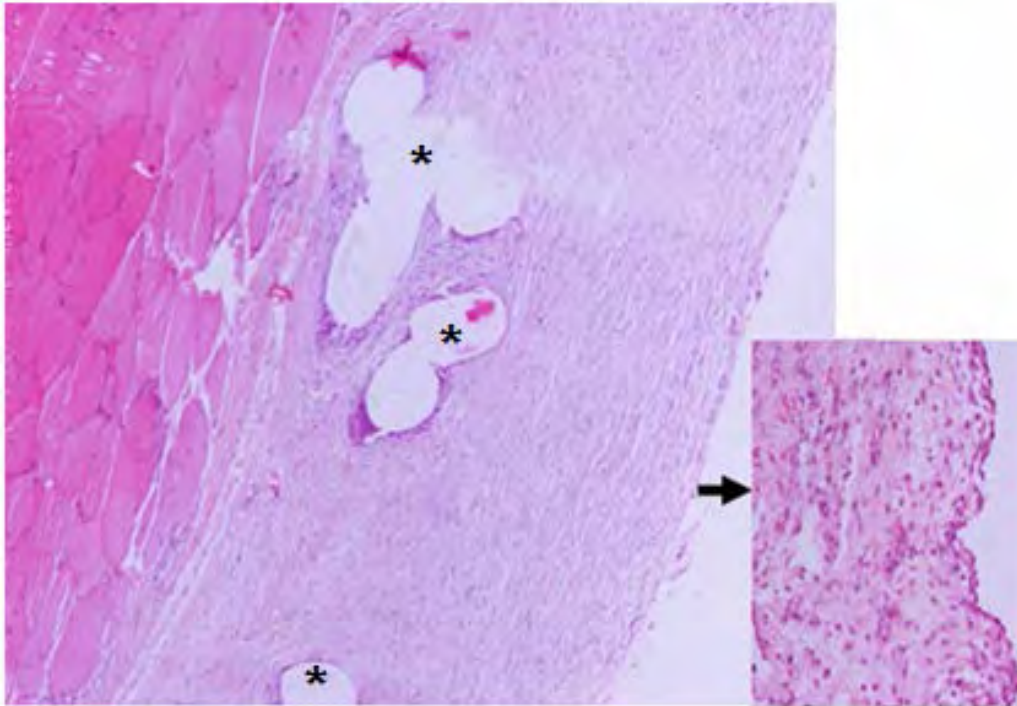


Γράφημα 5: Θηκόγραμμα επιπέδων υδροξυπρολίνης (διάμεσες τιμές) μεταξύ των 4 ομάδων. Τα επίπεδα υδροξυπρολίνης στις ομάδες των πειραματόζωων που έλαβαν αντισυμφυτική αγωγή (Ομάδες 2 και 4) ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου (Ομάδες 1 και 3)

9.1.4 Ιστοπαθολογική ανάλυση

Η παθολογοανατομική ανάλυση των ιστολογικών παρασκευασμάτων επικεντρώθηκε σε 3 παραμέτρους βάσει της κλίμακας αξιολόγησης (**Πίνακας 4**). Εξετάστηκαν ο βαθμός φλεγμονής, η παρουσία ίωσης και το ποσοστό μεσοθηλιοποίησης επί της σπλαχνικής επιφάνειας των πλεγμάτων. Τα πειραματόζωα στην Ομάδα 1 παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη διάμεση τιμή βαθμολόγησης της φλεγμονώδους αντίδρασης συγκριτικά με τα πειραματόζωα της Ομάδας 2 [3 (1,5-3) έναντι 1 (1-2) αντίστοιχα, $p=0,008$]. Αντίθετα, μεταξύ των Ομάδων 3 και 4 δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τον βαθμό φλεγμονώδους αντίδρασης (**Πίνακας 5**).

Όσον αφορά την παρουσία ίωσης αυτή ήταν ομότιμη και με χαμηλή βαθμολόγηση σε όλες τις ομάδες. Η απουσία σημαντικής διαφοράς στην ίωση μεταξύ των 4 ομάδων πιθανόν να οφείλεται στους εξής 2 λόγους: 1. στο ότι το πλέγμα τοποθετήθηκε σε άθικτο χωρίς απορρογονοποίηση τοιχωματικό περιτόναιο και 2. στο ότι δεν χρησιμοποιήθηκε ειδική χρώση για την ανίχνευση των ινοβλαστών. Τέλος, η αξιολόγηση του ποσοστού μεσοθηλιοποίησης έδειξε πως τα πειραματόζωα των Ομάδων 2 και 4, που έλαβαν αντισυμφυτική αγωγή, παρουσίασαν υψηλότερη βαθμολογία στην αντίστοιχη κλίμακα σε σχέση με τα πειραματόζωα των Ομάδων 1 και 3. Ειδικότερα, τα πειραματόζωα στην Ομάδα 2 είχαν διάμεση τιμή βαθμολόγησης της μεσοθηλιοποίησης στο 4 (3-4) έναντι 2 (1-2) στην Ομάδα 1 ($p<0,001$). Μεταξύ των Ομάδων 3 και 4, αν και είχαν ίδια διάμεση τιμή, υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά λόγω του ότι το εύρος τιμών βαθμολόγησης στην Ομάδα 4 ήταν μεγαλύτερο απ' ό,τι στην Ομάδα 3 [3 (1.75 -3) στην Ομάδα 3 έναντι 3 (2.75 -4) στην Ομάδα 4, $p=0.019$] (**Πίνακας 5, Εικόνα 23**).



Εικόνα 23: Αντιπροσωπευτική εικόνα ιστολογικού δείγματος από πειραματόζωο της Ομάδας 4 χωρίς συμφύσεις. Οι αστερίσκοι υποδεικνύουν ίνες του πλέγματος. Το πλέγμα είναι πλήρως ενσωματωμένο στον υποκείμενο ιστό με εστιακή και πλήρη μεσοθηλιοποίηση της σπλαχνικής επιφάνειας του πλέγματος (ένθετη εικόνα, μεγέθυνση x40).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ενδοπεριτοναϊκές συμφύσεις αποτελούν μία μορφή απόκλισης της φυσιολογικής επούλωσης του περιτοναίου και αποτελούν μείζων πρόβλημα στη χειρουργική του πεπτικού συστήματος, καθώς πάνω από το 65% των ασθενών που θα υποβληθούν σε λαπαροτομία θα αναπτύξουν μετεγχειρητικά συμφύσεις [140,141].

Επίσης, ο μετριασμός της ανάπτυξης συμφύσεων επί ενδοπεριτοναϊκών πλεγμάτων για αποκατάσταση κοιλιοκήλης αποτελεί πεδίο ενδιαφέροντος από εταιρείες και ερευνητές και διαρκώς νέοι τύποι πλεγμάτων προστίθενται στην αγορά.

Όπως το ιδανικό πλέγμα δεν έχει ακόμα κατασκευαστεί, έτσι και η ιδανική μέθοδος πρόληψης των συμφύσεων δεν έχει ακόμα αναπτυχθεί. Κάθε προτεινόμενη στρατηγική πρόληψης των μετεγχειρητικών συμφύσεων θα πρέπει να είναι ασφαλής, αποτελεσματική, πρακτική και οικονομικά αποδοτική. Η διαδικασία της συμφυσιογένεσης είναι μία πολύπλοκη διαδικασία με τη συμμετοχή πλειάδας κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και πλήθους μεταβολικών μονοπατιών και βιοχημικών μεσολαβητών. Παρά την πολυπλοκότητα αυτής της διαδικασίας, υπάρχουν βασικά στάδια-στόχοι για στρατηγικές πρόληψης των συμφύσεων. Άλλωστε, ανεξάρτητα από το αρχικό αίτιο, οι συμφύσεις προκύπτουν από την αλληλοεπίδραση τριών αλληλένδετων διαδικασιών εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας: α. του ινωδολυτικού συστήματος, β. της εναπόθεσης εξωκύτταριας ουσίας και της αναδιαμόρφωσης αυτής (remodeling) και γ. της ενεργοποίησης του φλεγμονώδους συστήματος. Έτσι, και οι προτεινόμενες τακτικές για τη μείωση των συμφύσεων θα πρέπει να στοχεύουν: 1. στη μείωση των πρώτων σταδίων της φλεγμονώδους αντίδρασης και του σχηματισμού του εξιδρώματος, 2. στην αναστολή της πήξης του εξιδρώματος, 3. στην ενίσχυση της ινωδόλυσης, 4. στον μηχανικό διαχωρισμό των ορογονικών επιφανειών, 5. στον περιορισμό του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών και 6. στην εφαρμογή βασικών χειρουργικών τεχνικών για την ελαχιστοποίηση του ιστικού τραύματος και της ισχαιμίας καθώς και στην πρόληψη των λοιμώξεων. Οι τεχνικές, λοιπόν, πρόληψης των μετεγχειρητικών συμφύσεων στηρίζονται είτε στην εφαρμογή μηχανικών φραγμών είτε στη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων.

Οι διαθέσιμοι αποτελεσματικοί και εγκεκριμένοι αντισυμφυτικοί μηχανικοί φραγμοί είναι είτε διαλύματα και γέλες είτε στερεές μεμβράνες και ο μηχανισμός δράσης τους βασίζεται στον διαχωρισμό των τραυματισμένων περιτοναϊκών επιφανειών. Πρέπει, επίσης, να πληρούν ορισμένες προϋποθέσεις οι οποίες βέβαια μπορεί να αποτελούν και περιορισμούς στη χρήση τους, όπως το να παραμένουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα τουλάχιστον για 4 ημέρες, να είναι εύκολοι στη χρήση και να μπορούν να εφαρμοστούν ιδανικά και λαπαροσκοπικά, να είναι βιοσυμβατοί και βιοδιασπώμενοι, να προκαλούν ελάχιστη φλεγμονώδη αντίδραση και να μην επηρεάζουν τη φυσιολογική επούλωση. Με τα διαλύματα το μεγαλύτερο πρόβλημα είναι πως στην πλειονότητά τους δεν παραμένουν αρκετό χρόνο εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας, ενώ για τις μεμβράνες το πρόβλημα είναι ότι είναι δύσκολο να τοποθετηθούν λαπαροσκοπικά και να εφαρμόσουν στις περίπλοκες γεωμετρίες της περιτοναϊκής κοιλότητας. Επιπλέον, γέλες και οι μεμβράνες θα πρέπει να εφαρμόζονται σε συγκεκριμένες περιοχές τις οποίες ο χειρουργός θεωρεί ως πιο πιθανές για την ανάπτυξη μετεγχειρητικών συμφύσεων, κάτι που περιορίζει, όμως, το εύρος δράσης τους.

Όσον αφορά την πρόληψη των μετεγχειρητικών συμφύσεων με χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών, αν και έχουν χρησιμοποιηθεί πολλές κατηγορίες φαρμάκων, όπως φαίνεται στη βιβλιογραφία, μέχρι σήμερα καμία ουσία δεν έχει πάρει σχετική έγκριση σε Ευρώπη ή Αμερική [151]. Τα φάρμακα μπορεί να χορηγηθούν συστηματικά ή τοπικά και θα πρέπει να έχουν ελάχιστες παρενέργειες. Πολλές από αυτές τις φαρμακευτικές ουσίες έχουν δείξει κάποια αποτελεσματικότητα σε μικρές πειραματικές σειρές, ενώ μερικές επέφεραν επιτυχές αποτέλεσμα και σε ανθρώπους, αλλά δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που να υποστηρίζουν ισχυρά την προληπτική αντισυμφυτική τους ικανότητα. Επίσης, υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στη χορήγηση των φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς όλες οι ουσίες που χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα έχουν σχεδιαστεί και είναι εγκεκριμένες για την αντιμετώπιση άλλων παθήσεων. Συνεπώς δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη δοσολογία που απαιτείται για να είναι αποτελεσματικές, για τη φαρμακοκινητική τους εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας και την ασφάλειά τους. Επιπλέον, κάθε ‘αντισυμφυτική’ ουσία θα πρέπει να στοχεύει ειδικά στη διαδικασία της συμφυσιογένεσης και να μην επηρεάζει τη φυσιολογική διαδικασία επούλωσης [141]. Οι συνδυαστικές θεραπείες πιθανόν να προσφέρουν περισσότερα πλεονεκτήματα έναντι των μονοθεραπειών, καθώς μπορούν να συνδυάσουν μερικά από τα θετικά

χαρακτηριστικά των θεραπευτικών στρατηγικών που συζητήθηκαν στο κεφάλαιο των αντισυμφυτικών παραγόντων σε ένα ανώτερο από άποψη αποτελεσματικότητας προϊόν. Στη βιβλιογραφία έχουν συνδυαστεί σε πειραματικές μελέτες συνήθως διαλύματα και μεμβράνες, μεμβράνες και γέλες ή μεμβράνες με ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ινωδολυτικών παραγόντων και άλλων φαρμάκων στοχεύοντας στην αναστολή περισσότερων μονοπατιών της συμφυσιογένεσης. Αν και τα αποτελέσματα υποδεικνύουν υπεροχή των συνδυαστικών παραγόντων ως προς τη μείωση των μετεγχειρητικών συμφύσεων, υπάρχουν πολύ λίγα κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητά τους και την καθιέρωσή τους [211].

Στη δική μας μελέτη εξετάστηκε το συνδυαστικό αποτέλεσμα ενός ενδοπεριτοναϊκού φραγμού (διάλυμα ικοδεξτρίνης 4%) και συστηματικής χορήγησης αντισταμινικού (μηλεϊνική διμεθινδένη) στην πρόληψη μετεγχειρητικών συμφύσεων επί πλεγμάτων πολυπροπυλενίου σε πειραματικό μοντέλο αποκατάστασης κοιλιοκήλης. Από προηγούμενη μελέτη της κλινικής μας φάνηκε πως η συνδυασμένη χορήγηση των παραπάνω παραγόντων είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση των μετεγχειρητικών συμφύσεων σε πειραματικό μοντέλο *de novo* συμφυσιογένεσης απ' ό,τι ο κάθε παράγοντας μεμονωμένα [222]. Στην παρούσα μελέτη ελέγξαμε περαιτέρω, με μία μικρή τροποποίηση, την αποτελεσματικότητα του εν λόγω σχήματος επί της παρουσίας ξένων σωμάτων και συγκεκριμένα πλεγμάτων. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήσαμε 2 πλέγματα πολυπροπυλενίου. Το πρώτο από καθαρό πολυπροπυλένιο το οποίο δεν ενδείκνυται πλέον για ενδοπεριτοναϊκή χρήση, καθώς προκαλεί έντονες συμφύσεις, και το δεύτερο από πολυπροπυλένιο με επικάλυψη τιτανίου για το οποίο, αν και είναι ειδικά σχεδιασμένο για ενδοπεριτοναϊκή τοποθέτηση, στη βιβλιογραφία αναφέρονται αντικρουόμενα αποτελέσματα [86,90,95,253]. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως ο συνδυασμός ικοδεξτρίνης 4% και μηλεϊνικής διμεθινδένης μείωσαν στατιστικά σημαντικά την έκταση, τη σοβαρότητα και την ποιότητα των συμφύσεων στην ομάδα του πολυπροπυλενίου, ενώ στην ομάδα του πολυπροπυλενίου-τιτανίου, αν και υπήρξε 30% αύξηση στο ποσοστό των πειραματόζων ελεύθερων συμφύσεων, η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Όσον αφορά, όμως, την ποιότητα των συμφύσεων και την έκταση κάλυψης των πλεγμάτων με συμφύσεις υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά, γεγονός που αποτυπώθηκε και στα χαμηλότερα επίπεδα υδροξυπρολίνης συγκριτικά με την ομάδα πολυπροπυλενίου-τιτανίου που δεν έλαβε αντισυμφυτική αγωγή.

Η αντισυμφυτική δράση του διαλύματος ικοδεξτρίνης 4% (Adept) είναι τεκμηριωμένη στη διεθνή βιβλιογραφία με πλήθος κλινικών μελετών. Το Adept μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ένα ευρύ φάσμα χειρουργικών παρεμβάσεων, γιατί είναι καλά ανεκτό και δεν προκαλεί σοβαρές παρενέργειες [256,257,262,263,265,266]. Ο μηχανισμός δράσης του βασίζεται στον μηχανικό διαχωρισμό των περιτοναϊκών επιφανειών με το φαινόμενο της υδροεπίπλευσης. Υπάρχουν, όμως, ενδείξεις πως η ικοδεξτρίνη, εκτός από απλός φραγμός, πιθανώς να δρα και με πιο πολύπλοκο τρόπο. Σε ένα πειραματικό μοντέλο *de novo* συμφυσιογένεσης οι Klink και συνεργάτες μελέτησαν την επίδραση της ικοδεξτρίνης 4% συγκριτικά με διάλυμα χλωριούχου νατρίου στην τοπική ιστική απάντηση του σπλαχνικού και τοιχωματικού περιτοναίου. Για τον σκοπό αυτό τυχαιοποίησαν 40 επίμυες να λάβουν μετά τη δημιουργία συνθηκών συμφυσιογένεσης είτε ενδοπεριτοναϊκό διάλυμα ικοδεξτρίνης 4% είτε χλωριούχο νάτριο. Στις 7 και 21 ημέρες μετεγχειρητικά τα πειραματόζωα θανατώθηκαν και μελετήθηκαν η παρουσία και η ποιότητα των συμφύσεων, ενώ ελήφθησαν και δείγματα ιστών από το τοιχωματικό και σπλαχνικό περιτόναιο για ιστολογική και ανοσοϊστοχημική εξέταση. Μελετήθηκαν η παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων, όπως μακροφάγων και λεμφοκυττάρων, η επούλωση του τραύματος μέσω ανοσοϊστοχημικών δεικτών (C-myc and catenin), η αναγέννηση του μεσοθηλίου (παρουσία μεσοθηλιακών κυττάρων) και η κυτταρική ακεραιότητα μέσω ανοσοϊστοχημικών δεικτών (πρωτεΐνη vimentin). Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε πως η ικοδεξτρίνη, αν και ελάττωσε την παρουσία συμφύσεων και αύξησε το ποσοστό των πειραματόζωων ελεύθερων συμφύσεων, δεν επηρέασε την ποιότητα (βαθμολόγηση) των συμφύσεων μεταξύ των 2 ομάδων. Επίσης, με την πάροδο του χρόνου παρατηρήθηκε στην ομάδα της ικοδεξτρίνης μία σημαντική μείωση της συγκέντρωσης φλεγμονωδών και μεσεγχυματικών κυττάρων στις τραυματισμένες περιοχές περιτοναίου. Στις περιοχές αυτές παρατηρήθηκε επίσης μεγαλύτερη συγκέντρωση μεσοθηλιακών κυττάρων και μεγαλύτερος δείκτης μεσοθηλιακών κυττάρων προς μεσεγχυματικά κύτταρα. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν αυξημένη επανα-μεσοθηλιοποίηση των τραυματισμένων περιοχών στην ομάδα της ικοδεξτρίνης και σε μικρότερο βαθμό ανάπτυξη ουλώδους ιστού. Το συμπέρασμα των συγγραφέων ήταν πως η ικοδεξτρίνη μπορεί να μην λειτουργεί μόνο ως ένας απλός φυσικο-χημικός φραγμός, αλλά και πιθανόν να μετριάξει και την τοπική περιτοναϊκή φλεγμονώδη απάντηση με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ουλώδους ιστού σε μικρότερο βαθμό και την καλύτερη επανα-επιθηλιοποίηση [291].

Στην παρούσα μελέτη στα πειραματόζωα στα οποία τοποθετήθηκε πλέγμα πολυπροπυλενίου και έλαβαν τη συνδυαστική θεραπεία με ικοδεξτρίνη και μηλεϊνική διμεθινδένη (Ομάδα 2) παρατηρήθηκαν ηπιότερου βαθμού φλεγμονή και καλύτερο ποσοστό μεσοθηλιοποίησης του πλέγματος συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (Ομάδα 1). Η διαφορά αυτή μεταξύ των 2 ομάδων θα μπορούσε να αποδοθεί στην αντισυμφυτική αγωγή, δεδομένου ότι και στις 2 ομάδες τοποθετήθηκε το ίδιο πλέγμα. Αντίθετα, μεταξύ των Ομάδων 3 και 4, στις οποίες τοποθετήθηκε πλέγμα πολυπροπυλενίου-τιτανίου, δεν παρατηρήθηκε διαφορά (Πίνακας 5). Η αναντιστοιχία αυτή για τις ομάδες 3 και 4 πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός πως τα πλέγματα τιτανίου προκαλούν μικρότερη φλεγμονώδη αντίδραση συγκριτικά με το καθαρό πολυπροπυλένιο και στο ότι η εκτίμηση της φλεγμονής βασίστηκε σε ποιοτικά και όχι σε ποσοτικά χαρακτηριστικά με τη χρήση ανοσοϊστοχημείας, όπως στην μελέτη των Klink και συνεργατών.

Η χορήγηση επίσης αντισταμινικών καθώς και σταθεροποιητών των μαστοκυττάρων για την πρόληψη μετεγχειρητικών συμφύσεων έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης αρκετών ερευνητών σε πειραματικά μοντέλα με ενθαρρυντικά αποτελέσματα [220–222,277–281]. Η αντισυμφυτική ικανότητα των αντισταμινικών φαρμάκων θα μπορούσε να εξηγηθεί και από τις παρατηρήσεις που ακολουθούν

Η αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων συμβαίνει πρώιμα μετά από τραυματισμό του περιτοναίου ή φλεγμονή και η συνακόλουθη απελευθέρωση ισταμίνης προκαλεί αγγειοδιαστολή και αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας. Αυτό οδηγεί στη συσσώρευση εξιδρώματος πλούσιου σε πρωτεΐνες που καλύπτει τις τραυματισμένες επιφάνειες και αποτελεί τη βάση για την ανάπτυξη μετεγχειρητικών συμφύσεων [276,277]. Υπάρχουν, επίσης, πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν πως η ισταμίνη που απελευθερώνεται από τα μαστοκύτταρα μπορεί να έχει και μιτογόνο δράση σε γειτονικούς ιστούς και ταυτόχρονα ενισχύει και την αγγειογένεση [292,293]. Ειδικότερα, η επαγόμενη αγγειογένεση από την ισταμίνη των μαστοκυττάρων έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών τα τελευταία χρόνια. Φαίνεται πως η ισταμίνη έχει την ικανότητα να δρα στα ενδοθηλιακά κύτταρα, κύτταρα κλειδιά στη διαδικασία της αγγειογένεσης, προάγοντας την παροδική έκφραση P σελεκτίνης, PAF, κυτταροκινών, όπως IL-6 και IL-8, καθώς και άλλων φλεγμονωδών και αγγειογενετικών πρωτεϊνών, όπως eNOS, COX και Toll like υποδοχέων (TOL) [294–297]. Σε πειραματικά μοντέλα συμφυσιογένεσης έχει αποδειχθεί ότι η παρουσία μεγάλου αριθμού μαστοκυττάρων στο περιτοναϊκό υγρό

επεκτείνεται μέχρι την πρώτη εβδομάδα και ότι στις συμφύσεις παρατηρούνται υψηλότερα επίπεδα μαστοκυττάρων με αποκοκκίωση [298,299]. Η συστηματική, λοιπόν, χορήγηση αντισταμινικού κατά τις κρίσιμες για τη συμφυσιογένεση ημέρες (5-6 ημέρες), όπως έγινε και στη δική μας μελέτη, θα μπορούσε να ‘μπλοκάρει’ την αλληλουχία γεγονότων αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων.

Τα μαστοκύτταρα, άλλωστε, εκτός από τον αναγνωρισμένο ρόλο τους στις αλλεργικές αντιδράσεις έχουν συσχετιστεί και με άλλες φλεγμονώδεις απαντήσεις διαφορετικής αιτιοπαθογένειας καθώς και με διαδικασίες ανακατασκευής (remodeling) των ιστών και ίνωσης ως αποτελέσματος χρόνιας φλεγμονής [281]. Για παράδειγμα, σε μία πειραματική μελέτη φάνηκε πως επί παρουσίας ξένου εμφυτεύσιμου βιοϋλικού τα μαστοκύτταρα και τα βιοδραστικά προϊόντα των κοκκίων τους και κυρίως η ισταμίνη προκαλούν τη συσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων επί των υλικών πυροδοτώντας έτσι μία οξεία φλεγμονώδη αντίδραση. Αντίθετα, η χορήγηση H1 και H2 ανταγωνιστών φάνηκε να μετριάζει σημαντικά τόσο τη στράτευση και τη συγκόλληση επί των υλικών των ουδετεροφίλων, όσο και τη διήθηση αυτών από μονοκύτταρα και μακροφάγα [300]. Τα μαστοκύτταρα παράγουν, αποθηκεύουν και απελευθερώνουν εκτός από την ισταμίνη και πολλές άλλες βιολογικά δραστικές ουσίες και κυρίως φλεγμονώδεις παράγοντες, χημειοτακτικές ουσίες για τα ουδετερόφιλα, κυτοκίνες και προσταγλαδίνες. Ιστικά μαστοκύτταρα μάλιστα, που συνήθως βρίσκονται πέριξ των αγγείων, μπορεί να είναι τα πρώτα ή από τα πρώτα κύτταρα που θα ενεργοποιηθούν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης μιας φλεγμονώδους διαδικασίας [299]. Επίσης, αποτελούν σημαντικό παράγοντα στην αλληλουχία της διαδικασίας επούλωσης ως πιθανή πηγή μεσολαβητών σχηματισμού ινικής. Άλλωστε, έχει φανεί πως τα μαστοκύτταρα μπορούν να ενισχύσουν την ινογένεση με την απελευθέρωση μεσολαβητών, όπως η ισταμίνη, η τρυπτάση, ο TGF- β και ο TNF- α [281]. Επιπρόσθετα, σε προκλινικές μελέτες έχει αποδειχθεί πως τα μαστοκύτταρα έχουν την ικανότητα να παράγουν άμεσα κολλαγόνο τύπου VIII τόσο σε φυσιολογικούς όσο και σε παθολογικούς ιστούς [301], ενώ σε *in vitro* μελέτες η ισταμίνη που απελευθερώνεται από τα μαστοκύτταρα συμβάλλει στην επούλωση του τραύματος μέσω της διέγερσης της μετανάστευσης ινοβλαστών, του πολλαπλασιασμού και της εναπόθεσης κολλαγόνου [302,303]. Επιπλέον, τα μαστοκύτταρα μπορούν είτε άμεσα είτε έμμεσα να απελευθερώνουν VEGF παράγοντα στην περιτοναϊκή κοιλότητα μετά από κάθε επέμβαση [164]. Μάλιστα, σε μια πρόσφατη πειραματική μελέτη φάνηκε πως η ισταμίνη των μαστοκυττάρων

μπορεί συνεργικά να προάγει την επαγόμενη από τον bFGF αγγειογένεση με ενίσχυση της παραγωγής του VEGF μέσω των H1 υποδοχέων [304]. Όπως έχει ήδη συζητηθεί, η παραγωγή του VEGF είναι καθοριστικής σημασίας στη διαδικασία της συμφυσιογένεσης. Εξίσου σημαντική παράμετρος των αντισταμινικών είναι πως δεν προκαλούν σοβαρές παρενέργειες σε αντιδιαστολή, για παράδειγμα, με τις ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες των κορτικοστεροειδών που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την επούλωση του χειρουργικού τραύματος [220].

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν λίγα δεδομένα για την πρόληψη συμφύσεων επί ενδοπεριτοναϊκής τοποθέτησης πλεγμάτων με τη χρήση ικοδεξτρίνης. Για την ακρίβεια, μόνο 2 πειραματικές μελέτες έχουν εξετάσει την ικοδεξτρίνη ως πιθανό αντισυμφυτικό παράγοντα για την πρόληψη συμφύσεων επί πλεγμάτων πολυπροπυλενίου. Στην πρώτη από αυτές, οι van 't Riet και συνεργάτες μελέτησαν την επίδραση της ενστάλαξης στην περιτοναϊκή κοιλότητα διαλύματος ικοδεξτρίνης 7,5% (Extraneal) και υαλουρονικού οξέος (SeptraCoat) σε επίμυες με χάσμα του κοιλιακού τοιχώματος που είχε διορθωθεί με πλέγμα πολυπροπυλενίου. Τα πειραματόζωα θανατώθηκαν στις 7 ημέρες, οπότε και αξιολογήθηκε το αντισυμφυτικό αποτέλεσμα. Η μελέτη έδειξε πως κανένα από τα δύο διαλύματα δεν κατάφερε να μειώσει τη δημιουργία συμφύσεων [245]. Σε νεότερη μελέτη οι Gruber-Blum και συνεργάτες μελέτησαν την επίδραση 3 αντισυμφυτικών παραγόντων μεμονωμένα ή σε συνδυασμό για την πρόληψη συμφύσεων επί ενδοπεριτοναϊκού πλέγματος πολυπροπυλενίου σε επίμυες. Τα προς μελέτη προϊόντα ήταν διάλυμα ικοδεξτρίνης 4% (Adept), διάλυμα πολυαιθυλενικής γλυκόλης (CoSeal) και κόλλα ινικής (Artiss). Μετά από 30 ημέρες τα πειραματόζωα θανατώθηκαν και αξιολογήθηκαν η ποιότητα των συμφύσεων και το ποσοστό κάλυψης του πλέγματος με συμφύσεις. Η μελέτη έδειξε πως η μονοθεραπεία με ικοδεξτρίνη δεν μείωσε τις συμφύσεις σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (πλέγμα πολυπροπυλενίου μόνο). Αντίθετα, η συνδυαστική θεραπεία με κόλλα ινικής και διάλυμα ικοδεξτρίνης εμφάνισε τη μεγαλύτερη μείωση συμφύσεων και με διάμεσο ποσοστό κάλυψης πλέγματος <50% [243]. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε αναντιστοιχία με τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης. Όμως, και οι δύο παραπάνω μελέτες διεξήχθησαν σε επίμυες στους οποίους η ενδοπεριτοναϊκή συγκέντρωση α-αμυλάσης είναι υψηλότερη απ' ό,τι στους κόνικλους. Αυτό σημαίνει ότι η ικοδεξτρίνη μεταβολίζεται γρηγορότερα στους επίμυες απ' ό,τι στους κόνικλους μειώνοντας έτσι τον ενδοπεριτοναϊκό χρόνο παραμονής και δράσης της ικοδεξτρίνης [245,261]. Η

παρούσα δε μελέτη είναι η πρώτη στη βιβλιογραφία που εξετάζει την πρόληψη συμφύσεων επί πλεγμάτων πολυπροπυλενίου με συνδυασμό ενδοπεριτοναϊκής και συστηματικής χορήγησης αντισυμφυτικών παραγόντων.

Η μεσοθηλιοποίηση ενός πλέγματος και η κάλυψή του από νεο-περιτόναιο έχει υποστηριχθεί πως προλαμβάνει την ανάπτυξη συμφύσεων επί του πλέγματος [177]. Μεσοθηλιακά κύτταρα στην επιφάνεια ενός πλέγματος μπορούν να ανιχνευθούν ήδη από την 3η ημέρα, αν και πλήρης κάλυψη με νεο-περιτόναιο δεν παρατηρείται πριν την 7η ημέρα μετά την τοποθέτηση [178]. Αυτό το πρώιμο νεο-περιτόναιο πιστεύεται πως σχηματίζεται, τουλάχιστον εν μέρει, από ελεύθερα επιπλέοντα μεσοθηλιακά κύτταρα που υπάρχουν εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας [178]. Ο σχηματισμός νεο-περιτοναίου πιθανώς να λειτουργεί ως ένας φυσικός φραγμός διαχωρίζοντας το πλέγμα από τα σπλάχνα. Επιπλέον, τα μεσοθηλιακά κύτταρα έχουν την ικανότητα να απελευθερώνουν tPA, που προάγει την ινωδόλυση, καθώς και υαλουρονικό οξύ που αναστέλλει την προσκόλληση κυττάρων [97]. Καθίσταται, λοιπόν, σαφές πως οι πρώτες 5-7 ημέρες μετά την τοποθέτηση ενός πλέγματος είναι κρίσιμες για την ανάπτυξη συμφύσεων και πως οι στρατηγικές πρόληψης των συμφύσεων θα πρέπει να εστιάζουν σε αυτήν την περίοδο μέχρι να ολοκληρωθεί η ανάπτυξη του νεο-περιτοναίου επί του πλέγματος. Μετά την 7η ημέρα κάθε περιοχή της επιφάνειας του πλέγματος που είναι ελεύθερη συμφύσεων θα παραμείνει στην ίδια κατάσταση [97]. Στη δική μας μελέτη τα πειραματόζωα που έλαβαν τη συνδυαστική αγωγή με ικοδεξτρίνη 4% και μηλεϊνική διμεθινδένη (Ομάδα 2 και 4) στις 15 ημέρες μετά την τοποθέτηση του πλέγματος είχαν και λιγότερες συμφύσεις και καλύτερη βαθμολόγηση μεσοθηλιοποίησης. Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με την μελέτη των Klink και συνεργατών, όπου στα πειραματόζωα που έλαβαν αγωγή με ικοδεξτρίνη 4% παρατηρήθηκε αυξημένη επανα-μεσοθηλιοποίηση των τραυματισμένων περιοχών και σε μικρότερο βαθμό ανάπτυξη ουλώδους ιστού [291].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σύγχρονη αντιμετώπιση των κοιλιοκηλών επιτάσσει τη χρήση συνθετικών πλεγμάτων για μείωση του ποσοστού υποτροπής. Παρά την πληθώρα πλεγμάτων κατάλληλων για ενδοπεριτοναϊκή τοποθέτηση, η χρήση αυτών εξακολουθεί να προδιαθέτει σε ανάπτυξη συμφύσεων σε διάφορους βαθμούς. Η δημιουργία συμφύσεων αποτελεί μια εκτροπή από τη φυσιολογική επουλωτική διαδικασία της περιτοναϊκής κοιλότητας με τη στράτευση ποικίλων μεσολαβητών καθώς και προινωτικών και αυξητικών του συνδετικού ιστού παραγόντων. Αποτελεί στην ουσία μία διεργασία ανακατασκευής και αναδιαμόρφωσης των ιστών. Οι μέχρι τώρα προσπάθειες και στρατηγικές για πρόληψη των συμφύσεων είναι μεν πολυάριθμες αλλά μη αποτελεσματικές σε ικανοποιητικό βαθμό. Άλλωστε, δεν υπάρχουν ακόμα αποδείξεις ή έστω ενδείξεις πως η μείωση μόνο της ποσότητας των συμφύσεων ή η ανάπτυξη λεπτότερων συμφυτικών ταινιών σχετίζονται με μικρότερο ποσοστό επανεισαγωγών που οφείλονται σε επιπλοκές σχετιζόμενες με τις συμφύσεις. Στόχος, λοιπόν, πρέπει να είναι η αποτροπή του σχηματισμού συμφύσεων και όχι απλώς η άμβλυνση της βαρύτητάς τους. Μια επιτυχημένη στρατηγική πρόληψης των συμφύσεων απαιτεί την εφαρμογή διαδοχικών μέτρων-ενεργειών που σχετίζονται με το είδος και τον τρόπο χειρουργικής επέμβασης, το είδος των εφαρμόσιμων υλικών και πλεγμάτων και το σημείο εφαρμογής τους καθώς και με την προληπτική εφαρμογή κατάλληλων αντισυμφυτικών παραγόντων. Λαμβάνοντας υπόψη τα πολλαπλά βιοχημικά μονοπάτια της συμφυσιογένεσης, φαίνεται ότι η συνδυαστική χορήγηση αντισυμφυτικών παραγόντων που στοχεύουν σε διαφορετικά στάδια της επιδιόρθωσης του περιτοναίου υπόσχεται τα καλύτερα αποτελέσματα. Επιπλέον, η δράση των παραγόντων αυτών θα πρέπει να καλύπτει χρονικά την κρίσιμη περίοδο της συμφυσιογένεσης, περίοδος που προσδιορίζεται στην πρώτη εβδομάδα. Τα παραπάνω, άλλωστε, τα υποδεικνύουν και τα επιβεβαιώνουν και αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία.

Στη δική μας μελέτη εξετάσαμε τη συνδυαστική χορήγηση δύο παραγόντων με διαφορετικό μηχανισμό δράσης, ενός συστηματικά χορηγούμενου (αντιισταμινικό μηλεϊνική διμεθινδένη) και ενός ενδοπεριτοναϊκού μηχανικού φραγμού (διάλυμα ικοδεξτρίνης 4%). Χρησιμοποιήσαμε πειραματικό μοντέλο επιδιόρθωσης

κοιλιοκήλης με χρήση δύο συνθετικών πλεγμάτων. Ένα πλέγμα πολυπροπυλενίου, ακατάλληλο για ενδοπεριτοναϊκή τοποθέτηση και ένα πλέγμα πολυπροπυλενίου-τιτανίου, ειδικό για ενδοπεριτοναϊκή τοποθέτηση. Η μελέτη έδειξε ότι ο παραπάνω συνδυασμός όχι μόνο μείωσε τη σοβαρότητα και έκταση των συμφύσεων επί των πλεγμάτων αλλά και αύξησε το ποσοστό των πειραματόζων ελεύθερων συμφύσεων. Αν και τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, απαιτούνται περισσότερες μελέτες και κυρίως μελέτες με τη χρήση και άλλων σύγχρονων επικαλυμμένων πλεγμάτων για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων ως προς την ικανότητα του συνδυασμού αυτού να προλαμβάνει την ανάπτυξη συμφύσεων επί ενδοπεριτοναϊκών πλεγμάτων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ruhl CE, Everhart JE. Risk factors for inguinal hernia among adults in the US population. *Am J Epidemiol*. 2007 May 15;165(10):1154–61.
2. Seker G, Kulacoglu H, Öztuna D, Topgül K, Akyol C, Çakmak A, et al. Changes in the frequencies of abdominal wall hernias and the preferences for their repair: a multicenter national study from Turkey. *Int Surg*. 2014 Oct;99(5):534–42.
3. Kingsnorth A, LeBlanc K. Hernias: inguinal and incisional. *Lancet*. 2003 Nov 8;362(9395):1561–71.
4. Dabbas N, Adams K, Pearson K, Royle G. Frequency of abdominal wall hernias: is classical teaching out of date? *JRSM Short Rep*. 2011 Jan 19;2(1):5.
5. Flament JB. [Functional anatomy of the abdominal wall]. *Chirurg*. 2006 May;77(5):401–7.
6. Franz MG. The biology of hernia formation. *Surg Clin North Am*. 2008 Feb;88(1):1–15, vii.
7. Junge K, Klinge U, Rosch R, Mertens PR, Kirch J, Klosterhalfen B, et al. Decreased collagen type I/III ratio in patients with recurring hernia after implantation of alloplastic prostheses. *Langenbecks Arch Surg*. 2004 Feb;389(1):17–22.
8. Flum DR, Horvath K, Koepsell T. Have outcomes of incisional hernia repair improved with time? A population-based analysis. *Ann Surg*. 2003 Jan;237(1):129–35.
9. Skutek M, van Griensven M, Zeichen J, Brauer N, Bosch U. Cyclic mechanical stretching modulates secretion pattern of growth factors in human tendon fibroblasts. *Eur J Appl Physiol*. 2001 Nov;86(1):48–52.
10. DuBay DA, Wang X, Adamson B, Kuzon WM, Dennis RG, Franz MG. Progressive fascial wound failure impairs subsequent abdominal wall repairs: a new animal model of incisional hernia formation. *Surgery*. 2005 Apr;137(4):463–71.
11. Pollock AV, Evans M. Early prediction of late incisional hernias. *Br J Surg*. 1989 Sep;76(9):953–4.
12. Aslani N, Brown CJ. Does mesh offer an advantage over tissue in the open repair of umbilical hernias? A systematic review and meta-analysis. *Hernia*. 2010 Oct;14(5):455–62.
13. Lang B, Lau H, Lee F. Epigastric hernia and its etiology. *Hernia*. 2002 Sep;6(3):148–50.

14. Mufid MM, Abu-Yousef MM, Kakish ME, Urdaneta LF, Al-Jurf AS. Spigelian hernia: diagnosis by high-resolution real-time sonography. *J Ultrasound Med.* 1997 Mar;16(3):183–7.
15. Skandalakis PN, Zoras O, Skandalakis JE, Mirilas P. Spigelian hernia: surgical anatomy, embryology, and technique of repair. *Am Surg.* 2006 Jan;72(1):42–8.
16. Moreno-Egea A, Baena EG, Calle MC, Martínez JAT, Albasini JLA. Controversies in the current management of lumbar hernias. *Arch Surg.* 2007 Jan;142(1):82–8.
17. Yip AW, AhChong AK, Lam KH. Obturator hernia: a continuing diagnostic challenge. *Surgery.* 1993 Mar;113(3):266–9.
18. Sanders DL, Kingsnorth AN. The modern management of incisional hernias. *BMJ.* 2012 May 9;344:e2843.
19. van Ramshorst GH, Nieuwenhuizen J, Hop WCJ, Arends P, Boom J, Jeekel J, et al. Abdominal wound dehiscence in adults: development and validation of a risk model. *World J Surg.* 2010 Jan;34(1):20–7.
20. Helgstrand F, Rosenberg J, Bay-Nielsen M, Friis-Andersen H, Wara P, Jorgensen LN, et al. Establishment and initial experiences from the Danish Ventral Hernia Database. *Hernia.* 2010 Apr;14(2):131–5.
21. Israelsson LA, Smedberg S, Montgomery A, Nordin P, Spangen L. Incisional hernia repair in Sweden 2002. *Hernia.* 2006 Jun;10(3):258–61.
22. Courtney CA, Lee AC, Wilson C, O'Dwyer PJ. Ventral hernia repair: a study of current practice. *Hernia.* 2003 Mar;7(1):44–6.
23. Nieuwenhuizen J, Halm JA, Jeekel J, Lange JF. Natural course of incisional hernia and indications for repair. *Scand J Surg.* 2007;96(4):293–6.
24. Read RC, Yoder G. Recent trends in the management of incisional herniation. *Arch Surg.* 1989 Apr;124(4):485–8.
25. Bittner R, Bingener-Casey J, Dietz U, Fabian M, Ferzli GS, Fortelny RH, et al. Guidelines for laparoscopic treatment of ventral and incisional abdominal wall hernias (International Endohernia Society (IEHS)-part 1. *Surg Endosc.* 2014 Jan;28(1):2–29.
26. Höer J, Lawong G, Klinge U, Schumpelick V. [Factors influencing the development of incisional hernia. A retrospective study of 2,983 laparotomy patients over a period of 10 years]. *Chirurg.* 2002 May;73(5):474–80.
27. Miserez M, Peeters E, Penninckx F. In Support of Individualized Procedures in Abdominal Wall Hernia Repair. In: Schumpelick V, Fitzgibbons RJ, editors. *Hernia Repair Sequelae* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [cited 2018 Nov 6]. p. 493–501. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-642-11541-7_65

28. Burger JWA, Luijendijk RW, Hop WCJ, Halm JA, Verdaasdonk EGG, Jeekel J. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of suture versus mesh repair of incisional hernia. *Ann Surg.* 2004 Oct;240(4):578–83; discussion 583–585.
29. Finan KR, Kilgore ML, Hawn MT. Open suture versus mesh repair of primary incisional hernias: a cost-utility analysis. *Hernia.* 2009 Apr;13(2):173–82.
30. Schumpelick V, Klinge U. Prosthetic implants for hernia repair. *Br J Surg.* 2003 Dec;90(12):1457–8.
31. de Vries Reilingh TS, van Geldere D, Langenhorst B, de Jong D, van der Wilt GJ, van Goor H, et al. Repair of large midline incisional hernias with polypropylene mesh: comparison of three operative techniques. *Hernia.* 2004 Feb;8(1):56–9.
32. LeBlanc KA, Booth WV. Laparoscopic repair of incisional abdominal hernias using expanded polytetrafluoroethylene: preliminary findings. *Surg Laparosc Endosc.* 1993 Feb;3(1):39–41.
33. Vorst AL, Kaoutzannis C, Carbonell AM, Franz MG. Evolution and advances in laparoscopic ventral and incisional hernia repair. *World J Gastrointest Surg.* 2015 Nov 27;7(11):293–305.
34. Halm JA, Burger JWA, Jeekel J. Incisional abdominal hernia: the open mesh repair. *Langenbecks Arch Surg.* 2004 Aug;389(4):313.
35. den Hartog D, Dur AHM, Tuinebreijer WE, Kreis RW. Open surgical procedures for incisional hernias. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD006438.
36. Nguyen MT, Berger RL, Hicks SC, Davila JA, Li LT, Kao LS, et al. Comparison of outcomes of synthetic mesh vs suture repair of elective primary ventral herniorrhaphy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg.* 2014 May;149(5):415–21.
37. Kingsnorth A. The management of incisional hernia. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006 May;88(3):252–60.
38. Binnebösel M, Klink CD, Otto J, Conze J, Jansen PL, Anurov M, et al. Impact of mesh positioning on foreign body reaction and collagenous ingrowth in a rabbit model of open incisional hernia repair. *Hernia.* 2010 Feb;14(1):71–7.
39. Johansson M, Gunnarsson U, Strigård K. Different techniques for mesh application give the same abdominal muscle strength. *Hernia.* 2011 Feb;15(1):65–8.
40. Schumpelick V, Junge K, Klinge U, Conze J. Incisional Hernia: Pathogenesis, Presentation and Treatment [Internet]. *Deutsches Ärzteblatt.* 2006 [cited 2018 Nov 6]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/references?id=58031>

41. Holihan JL, Nguyen DH, Nguyen MT, Mo J, Kao LS, Liang MK. Mesh Location in Open Ventral Hernia Repair: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *World J Surg.* 2016 Jan;40(1):89–99.
42. Hawn MT, Snyder CW, Graham LA, Gray SH, Finan KR, Vick CC. Long-term follow-up of technical outcomes for incisional hernia repair. *J Am Coll Surg.* 2010 May;210(5):648–55, 655–7.
43. Franklin ME, Gonzalez JJ, Glass JL, Manjarrez A. Laparoscopic ventral and incisional hernia repair: an 11-year experience. *Hernia.* 2004 Feb;8(1):23–7.
44. Heniford BT, Park A, Ramshaw BJ, Voeller G. Laparoscopic repair of ventral hernias: nine years' experience with 850 consecutive hernias. *Ann Surg.* 2003 Sep;238(3):391–9; discussion 399–400.
45. Ujiki MB, Weinberger J, Varghese TK, Murayama KM, Joehl RJ. One hundred consecutive laparoscopic ventral hernia repairs. *Am J Surg.* 2004 Nov;188(5):593–7.
46. Carbajo MA, Martín del Olmo JC, Blanco JI, de la Cuesta C, Toledano M, Martín F, et al. Laparoscopic treatment vs open surgery in the solution of major incisional and abdominal wall hernias with mesh. *Surg Endosc.* 1999 Mar;13(3):250–2.
47. Eker HH, Hansson BME, Buunen M, Janssen IMC, Pierik REGJM, Hop WC, et al. Laparoscopic vs. open incisional hernia repair: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2013 Mar;148(3):259–63.
48. Forbes SS, Eskicioglu C, McLeod RS, Okrainec A. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing open and laparoscopic ventral and incisional hernia repair with mesh. *Br J Surg.* 2009 Aug;96(8):851–8.
49. Itani KMF, Hur K, Kim LT, Anthony T, Berger DH, Reda D, et al. Comparison of laparoscopic and open repair with mesh for the treatment of ventral incisional hernia: a randomized trial. *Arch Surg.* 2010 Apr;145(4):322–8; discussion 328.
50. Pierce RA, Spitler JA, Frisella MM, Matthews BD, Brunt LM. Pooled data analysis of laparoscopic vs. open ventral hernia repair: 14 years of patient data accrual. *Surg Endosc.* 2007 Mar;21(3):378–86.
51. Awaiz A, Rahman F, Hossain MB, Yunus RM, Khan S, Memon B, et al. Meta-analysis and systematic review of laparoscopic versus open mesh repair for elective incisional hernia. *Hernia.* 2015 Jun;19(3):449–63.
52. Sauerland S, Walgenbach M, Habermalz B, Seiler CM, Miserez M. Laparoscopic versus open surgical techniques for ventral or incisional hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3):CD007781.
53. Read RC. Milestones in the history of hernia surgery: prosthetic repair. *Hernia.* 2004 Feb;8(1):8–14.

54. Usher FC, Fries JG, Ochsner JL, Tuttle LL. Marlex mesh, a new plastic mesh for replacing tissue defects. II. Clinical studies. *AMA Arch Surg.* 1959 Jan;78(1):138–45.
55. Cumberland VH. A preliminary report on the use of prefabricated nylon weave in the repair of ventral hernia. *Med J Aust.* 1952 Feb 2;1(5):143–4.
56. Scales JT. Tissue reactions to synthetic materials. *Proc R Soc Med.* 1953 Aug;46(8):647–52.
57. Hamer-Hodges DW, Scott NB. Surgeon's workshop. Replacement of an abdominal wall defect using expanded PTFE sheet (Gore-tex). *J R Coll Surg Edinb.* 1985 Feb;30(1):65–7.
58. Bendavid R, Abrahamson J, Arregui ME, Flament JB, Phillips EH, editors. *Abdominal Wall Hernias: Principles and Management* [Internet]. New York: Springer-Verlag; 2001 [cited 2018 Nov 6]. Available from: [//www.springer.com/gp/book/9781461264408](http://www.springer.com/gp/book/9781461264408)
59. Cobb WS, Burns JM, Kercher KW, Matthews BD, James Norton H, Todd Heniford B. Normal intraabdominal pressure in healthy adults. *J Surg Res.* 2005 Dec;129(2):231–5.
60. Bachman S, Ramshaw B. Prosthetic material in ventral hernia repair: how do I choose? *Surg Clin North Am.* 2008 Feb;88(1):101–12, ix.
61. Brown C, Finch J. Which mesh for hernia repair? *Ann R Coll Surg Engl.* 2010 May;92(4):272–8.
62. Klosterhalfen B, Junge K, Klinge U. The lightweight and large porous mesh concept for hernia repair. *Expert Rev Med Devices.* 2005 Jan;2(1):103–17.
63. Baylón K, Rodríguez-Camarillo P, Elías-Zúñiga A, Díaz-Elizondo JA, Gilkerson R, Lozano K. Past, Present and Future of Surgical Meshes: A Review. *Membranes (Basel)* [Internet]. 2017 Aug 22 [cited 2018 Jun 30];7(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5618132/>
64. Cobb WS, Peindl RM, Zerey M, Carbonell AM, Heniford BT. Mesh terminology 101. *Hernia.* 2009 Feb;13(1):1–6.
65. Sanders DL, Kingsnorth AN. Prosthetic mesh materials used in hernia surgery. *Expert Rev Med Devices.* 2012 Mar;9(2):159–79.
66. Cobb WS, Kercher KW, Heniford BT. Laparoscopic repair of incisional hernias. *Surg Clin North Am.* 2005 Feb;85(1):91–103, ix.
67. Cevasco M, Itani KMF. Ventral hernia repair with synthetic, composite, and biologic mesh: characteristics, indications, and infection profile. *Surg Infect (Larchmt).* 2012 Aug;13(4):209–15.

68. Halm JA, de Wall LL, Steyerberg EW, Jeekel J, Lange JF. Intraperitoneal polypropylene mesh hernia repair complicates subsequent abdominal surgery. *World J Surg.* 2007 Feb;31(2):423–9; discussion 430.
69. Leber GE, Garb JL, Alexander AI, Reed WP. Long-term complications associated with prosthetic repair of incisional hernias. *Arch Surg.* 1998 Apr;133(4):378–82.
70. Harrell AG, Novitsky YW, Peindl RD, Cobb WS, Austin CE, Cristiano JA, et al. Prospective evaluation of adhesion formation and shrinkage of intra-abdominal prosthetics in a rabbit model. *Am Surg.* 2006 Sep;72(9):808–13; discussion 813-814.
71. Jerabek J, Novotny T, Vesely K, Cagas J, Jedlicka V, Vlcek P, et al. Evaluation of three purely polypropylene meshes of different pore sizes in an onlay position in a New Zealand white rabbit model. *Hernia.* 2014;18(6):855–64.
72. Engelsman AF, van Dam GM, van der Mei HC, Busscher HJ, Ploeg RJ. In vivo evaluation of bacterial infection involving morphologically different surgical meshes. *Ann Surg.* 2010 Jan;251(1):133–7.
73. Morris-Stiff GJ, Hughes LE. The outcomes of nonabsorbable mesh placed within the abdominal cavity: literature review and clinical experience. *J Am Coll Surg.* 1998 Mar;186(3):352–67.
74. Bauer JJ, Salky BA, Gelernt IM, Kreel I. Repair of large abdominal wall defects with expanded polytetrafluoroethylene (PTFE). *Ann Surg.* 1987 Dec;206(6):765–9.
75. Talbert JL, Rodgers BM, Moazam F. Surgical management of massive ventral hernias in children. *J Pediatr Surg.* 1977 Feb;12(1):63–7.
76. Shankaran V, Weber DJ, Reed RL, Luchette FA. A review of available prosthetics for ventral hernia repair. *Ann Surg.* 2011 Jan;253(1):16–26.
77. Eriksen JR, Gögenur I, Rosenberg J. Choice of mesh for laparoscopic ventral hernia repair. *Hernia.* 2007 Dec;11(6):481–92.
78. Bauer JJ, Harris MT, Kreel I, Gelernt IM. Twelve-year experience with expanded polytetrafluoroethylene in the repair of abdominal wall defects. *Mt Sinai J Med.* 1999 Jan;66(1):20–5.
79. Engelsman AF, van der Mei HC, Busscher HJ, Ploeg RJ. Morphological aspects of surgical meshes as a risk factor for bacterial colonization. *Br J Surg.* 2008 Aug;95(8):1051–9.
80. Engelsman AF, van der Mei HC, Ploeg RJ, Busscher HJ. The phenomenon of infection with abdominal wall reconstruction. *Biomaterials.* 2007 May;28(14):2314–27.

81. Klinge U, Klosterhalfen B, Ottinger AP, Junge K, Schumpelick V. PVDF as a new polymer for the construction of surgical meshes. *Biomaterials*. 2002 Aug;23(16):3487–93.
82. Berger D, Bientzle M. Polyvinylidene fluoride: a suitable mesh material for laparoscopic incisional and parastomal hernia repair! A prospective, observational study with 344 patients. *Hernia*. 2009 Apr;13(2):167–72.
83. Fortelny RH, Petter-Puchner AH, Glaser KS, Offner F, Benesch T, Rohr M. Adverse effects of polyvinylidene fluoride-coated polypropylene mesh used for laparoscopic intraperitoneal onlay repair of incisional hernia. *Br J Surg*. 2010 Jul;97(7):1140–5.
84. Jamry A, Jałyński M, Piskorz L, Brocki M. Assessment of adhesion formation after laparoscopic intraperitoneal implantation of Dynamesh IPOM mesh. *Arch Med Sci*. 2013 Jun 20;9(3):487–92.
85. Gray SH, Vick CC, Graham LA, Finan KR, Neumayer LA, Hawn MT. Risk of complications from enterotomy or unplanned bowel resection during elective hernia repair. *Arch Surg*. 2008 Jun;143(6):582–6.
86. D'Amore L, Ceci F, Mattia S, Fabbi M, Negro P, Gossetti F. Adhesion prevention in ventral hernia repair: an experimental study comparing three lightweight porous meshes recommended for intraperitoneal use. *Hernia*. 2017;21(1):115–23.
87. Emans PJ, Schreinemacher MHF, Gijbels MJJ, Beets GL, Greve J-WM, Koole LH, et al. Polypropylene meshes to prevent abdominal herniation. Can stable coatings prevent adhesions in the long term? *Ann Biomed Eng*. 2009 Feb;37(2):410–8.
88. Rodríguez M, Pascual G, Sotomayor S, Pérez-Köhler B, Cifuentes A, Bellón JM. Chemical adhesion barriers: do they affect the intraperitoneal behavior of a composite mesh? *J Invest Surg*. 2011;24(3):115–22.
89. Schreinemacher MHF, van Barneveld KWY, Dikmans REG, Gijbels MJJ, Greve J-WM, Bouvy ND. Coated meshes for hernia repair provide comparable intraperitoneal adhesion prevention. *Surg Endosc*. 2013 Nov;27(11):4202–9.
90. Schreinemacher MHF, Emans PJ, Gijbels MJJ, Greve J-WM, Beets GL, Bouvy ND. Degradation of mesh coatings and intraperitoneal adhesion formation in an experimental model. *Br J Surg*. 2009 Mar;96(3):305–13.
91. Todros S, Pavan PG, Natali AN. Synthetic surgical meshes used in abdominal wall surgery: Part I-materials and structural conformation. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*. 2017;105(3):689–99.
92. Vogels RRM, van Barneveld KWY, Bosmans JW a. M, Beets G, Gijbels MJJ, Schreinemacher MHF, et al. Long-term evaluation of adhesion formation and foreign body response to three new meshes. *Surg Endosc*. 2015 Aug;29(8):2251–9.

93. Wassenaar EB, Schoenmaeckers EJP, Raymakers JTFJ, Rakic S. Subsequent abdominal surgery after laparoscopic ventral and incisional hernia repair with an expanded polytetrafluoroethylene mesh: a single institution experience with 72 reoperations. *Hernia*. 2010 Apr;14(2):137–42.
94. Bilsel Y, Abci I. The search for ideal hernia repair; mesh materials and types. *Int J Surg*. 2012;10(6):317–21.
95. Burger JWA, Halm JA, Wijsmuller AR, ten Raa S, Jeekel J. Evaluation of new prosthetic meshes for ventral hernia repair. *Surg Endosc*. 2006 Aug;20(8):1320–5.
96. Jacob BP, Hogle NJ, Durak E, Kim T, Fowler DL. Tissue ingrowth and bowel adhesion formation in an animal comparative study: polypropylene versus Proceed versus Parietex Composite. *Surg Endosc*. 2007 Apr;21(4):629–33.
97. Baptista ML, Bonsack ME, Felemovicius I, Delaney JP. Abdominal adhesions to prosthetic mesh evaluated by laparoscopy and electron microscopy. *J Am Coll Surg*. 2000 Mar;190(3):271–80.
98. Cobb WS, Carbonell AM, Kalbaugh CL, Jones Y, Lokey JS. Infection risk of open placement of intraperitoneal composite mesh. *Am Surg*. 2009 Sep;75(9):762–7; discussion 767-768.
99. Greenberg JJ. Can infected composite mesh be salvaged? *Hernia*. 2010 Dec;14(6):589–92.
100. Iversen E, Lykke A, Hensler M, Jorgensen LN. Abdominal wall hernia repair with a composite ePTFE/polypropylene mesh: clinical outcome and quality of life in 152 patients. *Hernia*. 2010 Dec;14(6):555–60.
101. Ayubi FS, Armstrong PJ, Mattia MS, Parker DM. Abdominal wall hernia repair: a comparison of Permacol and Surgisis grafts in a rat hernia model. *Hernia*. 2008 Aug;12(4):373–8.
102. Gaertner WB, Bonsack ME, Delaney JP. Experimental evaluation of four biologic prostheses for ventral hernia repair. *J Gastrointest Surg*. 2007 Oct;11(10):1275–85.
103. Jarman-Smith ML, Bodamyali T, Stevens C, Howell JA, Horrocks M, Chaudhuri JB. Porcine collagen crosslinking, degradation and its capability for fibroblast adhesion and proliferation. *J Mater Sci Mater Med*. 2004 Aug;15(8):925–32.
104. Ghazi B, Deigni O, Yezhelyev M, Losken A. Current options in the management of complex abdominal wall defects. *Ann Plast Surg*. 2011 May;66(5):488–92.
105. Darehzereshki A, Goldfarb M, Zehetner J, Moazzez A, Lipham JC, Mason RJ, et al. Biologic versus nonbiologic mesh in ventral hernia repair: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2014 Jan;38(1):40–50.

106. Lee L, Mata J, Landry T, Khwaja KA, Vassiliou MC, Fried GM, et al. A systematic review of synthetic and biologic materials for abdominal wall reinforcement in contaminated fields. *Surg Endosc.* 2014 Sep;28(9):2531–46.
107. Voeller G. Comment to: What is the evidence for the use of biologic or biosynthetic meshes in abdominal wall reconstruction. F. Köckerling, N. N. Alam, S. A. Antoniou, I. R. Daniels, F. Famiglietti, R. H. Fortelny, M. M. Heiss, F. Kallinowski, I. Kyle-Leinhase, F. Mayer, M. Miserez, A. Montgomery, S. Morales-Conde, F. Muysoms, S. K. Narang, A. Petter-Puchner, W. Reinpold, H. Scheuerlein, M. Smietanski, B. Stechemesser, C. Strey, G. Woeste, N. J. Smart. *Hernia.* 2018 Apr;22(2):271–2.
108. FitzGerald JF, Kumar AS. Biologic versus Synthetic Mesh Reinforcement: What are the Pros and Cons? *Clin Colon Rectal Surg.* 2014 Dec;27(4):140–8.
109. Klinge U, Junge K, Spellerberg B, Piroth C, Klosterhalfen B, Schumpelick V. Do multifilament alloplastic meshes increase the infection rate? Analysis of the polymeric surface, the bacteria adherence, and the in vivo consequences in a rat model. *J Biomed Mater Res.* 2002;63(6):765–71.
110. Carbonell AM, Matthews BD, Dréau D, Foster M, Austin CE, Kercher KW, et al. The susceptibility of prosthetic biomaterials to infection. *Surg Endosc.* 2005 Mar;19(3):430–5.
111. Amid PK, Lichtenstein IL, Shulman AG, Hakakha M. Biomaterials for “tension-free” hernioplasties and principles of their applications. *Minerva Chir.* 1995 Sep;50(9):821–6.
112. Bellón JM, Bujan J, Contreras L, Hernando A, Jurado F. Macrophage response to experimental implantation of polypropylene prostheses. *Eur Surg Res.* 1994;26(1):46–53.
113. Vrijland WW, Bonthuis F, Steyerberg EW, Marquet RL, Jeekel J, Bonjer HJ. Peritoneal adhesions to prosthetic materials: choice of mesh for incisional hernia repair. *Surg Endosc.* 2000 Oct;14(10):960–3.
114. Matthews BD, Pratt BL, Pollinger HS, Backus CL, Kercher KW, Sing RF, et al. Assessment of adhesion formation to intra-abdominal polypropylene mesh and polytetrafluoroethylene mesh. *J Surg Res.* 2003 Oct;114(2):126–32.
115. Conze J, Rosch R, Klinge U, Weiss C, Anurov M, Titkova S, et al. Polypropylene in the intra-abdominal position: influence of pore size and surface area. *Hernia.* 2004 Dec;8(4):365–72.
116. Schug-Pass C, Tamme C, Tannapfel A, Köckerling F. A lightweight polypropylene mesh (TiMesh) for laparoscopic intraperitoneal repair of abdominal wall hernias: comparison of biocompatibility with the DualMesh in an experimental study using the porcine model. *Surg Endosc.* 2006 Mar;20(3):402–9.
117. Jenkins ED, Yom V, Melman L, Brunt LM, Eagon JC, Frisella MM, et al. Prospective evaluation of adhesion characteristics to intraperitoneal mesh and

- adhesiolysis-related complications during laparoscopic re-exploration after prior ventral hernia repair. *Surg Endosc.* 2010 Dec;24(12):3002–7.
118. Ladurner R, Mussack T. Small bowel perforation due to protruding spiral tackers: a rare complication in laparoscopic incisional hernia repair. *Surg Endosc.* 2004 Jun;18(6):1001.
 119. Dinsmore RC, Calton WC, Harvey SB, Blaney MW. Prevention of adhesions to polypropylene mesh in a traumatized bowel model. *J Am Coll Surg.* 2000 Aug;191(2):131–6.
 120. Schumpelick V, Nyhus LM, editors. *Meshes: Benefits and Risks* [Internet]. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2004 [cited 2018 Nov 6]. Available from: [//www.springer.com/gp/book/9783642622625](http://www.springer.com/gp/book/9783642622625)
 121. Sauerland S, Schmedt C-G, Lein S, Leibl BJ, Bittner R. Primary incisional hernia repair with or without polypropylene mesh: a report on 384 patients with 5-year follow-up. *Langenbecks Arch Surg.* 2005 Sep;390(5):408–12.
 122. Paajanen H, Hermunen H. Long-term pain and recurrence after repair of ventral incisional hernias by open mesh: clinical and MRI study. *Langenbecks Arch Surg.* 2004 Oct 1;389(5):366–70.
 123. Burger JWA, Luijendijk RW, Hop WCJ, Halm JA, Verdaasdonk EGG, Jeekel J. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of suture versus mesh repair of incisional hernia. *Ann Surg.* 2004 Oct;240(4):578–83; discussion 583–585.
 124. Welty G, Klinge U, Klosterhalfen B, Kasperk R, Schumpelick V. Functional impairment and complaints following incisional hernia repair with different polypropylene meshes. *Hernia.* 2001 Sep;5(3):142–7.
 125. Aziz F, Zaeem M. Chronic abdominal pain secondary to mesh erosion into cecum following incisional hernia repair: a case report and literature review. *J Clin Med Res.* 2014 Apr;6(2):153–5.
 126. Agrawal A, Avill R. Mesh migration following repair of inguinal hernia: a case report and review of literature. *Hernia.* 2006 Mar;10(1):79–82.
 127. Cheong YC, Laird SM, Li TC, Shelton JB, Ledger WL, Cooke ID. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update.* 2001 Dec;7(6):556–66.
 128. Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause, and prevention. *Surg Annu.* 1992;24 Pt 1:27–45.
 129. diZerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril.* 1994 Feb;61(2):219–35.
 130. Boland GM, Weigel RJ. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions. *J Surg Res.* 2006 May;132(1):3–12.

131. Parker MC. Epidemiology of adhesions: the burden. *Hosp Med*. 2004 Jun;65(6):330–6.
132. Raftery AT, Slater ND, Cope GH. Clinical anatomy of the peritoneal mesothelium: A review. *Clinical Anatomy*. 1989 Jan 1;2(2):69–85.
133. Blackburn SC, Stanton MP. Anatomy and physiology of the peritoneum. *Semin Pediatr Surg*. 2014 Dec;23(6):326–30.
134. Isaza-Restrepo A, Martin-Saavedra JS, Velez-Leal JL, Vargas-Barato F, Riveros-Deñás R. The Peritoneum: Beyond the Tissue – A Review. *Front Physiol* [Internet]. 2018 Jun 15 [cited 2018 Oct 3];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6014125/>
135. Mutsaers SE. Mesothelial cells: their structure, function and role in serosal repair. *Respirology*. 2002 Sep;7(3):171–91.
136. Yung S, Chan TM. Mesothelial cells. *Perit Dial Int*. 2007 Jun;27 Suppl 2:S110-115.
137. Ellis H. Intraabdominal and postoperative peritoneal adhesions. *J Am Coll Surg*. 2005 May;200(5):641–4.
138. Myllärniemi H. Foreign material in adhesion formation after abdominal surgery. A clinical and experimental study. *Acta Chir Scand Suppl*. 1967;377:13–48.
139. Ellis H. Postoperative intra-abdominal adhesions: a personal view. *Colorectal Disease*. 9(s2):3–8.
140. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl*. 1990 Jan;72(1):60–3.
141. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg*. 2001;18(4):260–73.
142. Duron J-J. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology. *Colorectal Dis*. 2007 Oct;9 Suppl 2:14–24.
143. Mutsaers SE, Whitaker D, Papadimitriou JM. Mesothelial regeneration is not dependent on subserosal cells. *J Pathol*. 2000 Jan;190(1):86–92.
144. Braun KM, Diamond MP. The biology of adhesion formation in the peritoneal cavity. *Semin Pediatr Surg*. 2014 Dec;23(6):336–43.
145. Holmdahl L, Kotseos K, Bergström M, Falk P, Ivarsson ML, Chegini N. Overproduction of transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) is associated with adhesion formation and peritoneal fibrinolytic impairment. *Surgery*. 2001 May;129(5):626–32.

146. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol.* 2011 Nov 7;17(41):4545–53.
147. Holmdahl L. The role of fibrinolysis in adhesion formation. *Eur J Surg Suppl.* 1997;(577):24–31.
148. van der Wal JBC, Jeekel J. Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma. *Colorectal Dis.* 2007 Oct;9 Suppl 2:9–13.
149. Roy S, Clark CJ, Mohebbi K, Bhatt U, Wallace WA, Nahman NS, et al. Reactive oxygen species and EGR-1 gene expression in surgical postoperative peritoneal adhesions. *World J Surg.* 2004 Mar;28(3):316–20.
150. Epstein JC, Wilson MS, Wilkosz S, Ireland G, O'Dwyer ST, Herrick SE. Human peritoneal adhesions show evidence of tissue remodeling and markers of angiogenesis. *Dis Colon Rectum.* 2006 Dec;49(12):1885–92.
151. Maciver AH, McCall M, James Shapiro AM. Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention. *Int J Surg.* 2011;9(8):589–94.
152. Hellebrekers BWJ, Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. *Br J Surg.* 2011 Nov;98(11):1503–16.
153. Lee M-H, Murphy G. Matrix metalloproteinases at a glance. *J Cell Sci.* 2004 Aug 15;117(Pt 18):4015–6.
154. Murphy G. Tissue inhibitors of metalloproteinases. *Genome Biol.* 2011 Nov 11;12(11):233.
155. Chegini N, Kotseos K, Zhao Y, Ma C, McLean F, Diamond MP, et al. Expression of matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor of MMP in serosal tissue of intraperitoneal organs and adhesions. *Fertil Steril.* 2001 Dec;76(6):1212–9.
156. Cheong YC, Shelton JB, Laird SM, Li TC, Ledger WL, Cooke ID. 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 May;79(5):1168–75.
157. Mirastschijski U, Johannesson K, Jeppsson B, Agren MS. Effect of a matrix metalloproteinase activity and TNF-alpha converting enzyme inhibitor on intra-abdominal adhesions. *Eur Surg Res.* 2005 Feb;37(1):68–75.
158. Rout UK, Saed GM, Diamond MP. Transforming growth factor-beta1 modulates expression of adhesion and cytoskeletal proteins in human peritoneal fibroblasts. *Fertil Steril.* 2002 Jul;78(1):154–61.
159. 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 Mar 1;177(3):863–8.
160. Fang C-C, Chou T-H, Lin G-S, Yen Z-S, Lee C-C, Chen S-C. Peritoneal infusion with cold saline decreased postoperative intra-abdominal adhesion formation. *World J Surg.* 2010 Apr;34(4):721–7.
 161. Holschneider CH, Cristoforoni PM, Ghosh K, Punyasavatsut M, Abed E, Montz FJ. Endogenous versus exogenous IL-10 in postoperative intraperitoneal adhesion formation in a murine model. *J Surg Res.* 1997 Jul 1;70(2):138–43.
 162. Diamond MP, El-Hammady E, Munkarah A, Bieber EJ, Saed G. Modulation of the expression of vascular endothelial growth factor in human fibroblasts. *Fertil Steril.* 2005 Feb;83(2):405–9.
 163. Shavell VI, Saed GM, Diamond MP. Review: cellular metabolism: contribution to postoperative adhesion development. *Reprod Sci.* 2009 Jul;16(7):627–34.
 164. Cahill RA, Wang JH, Soohkai S, Redmond HP. Mast cells facilitate local VEGF release as an early event in the pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions. *Surgery.* 2006 Jul;140(1):108–12.
 165. Herrick SE, Mutsaers SE, Ozua P, Sulaiman H, Omer A, Boulos P, et al. Human peritoneal adhesions are highly cellular, innervated, and vascularized. *J Pathol.* 2000 Sep;192(1):67–72.
 166. Saltzman AK, Olson TA, Mohanraj D, Carson LF, Ramakrishnan S. Prevention of postoperative adhesions by an antibody to vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in a murine model. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 May;174(5):1502–6.
 167. Awonuga AO, Belotte J, Abuanzeh S, Fletcher NM, Diamond MP, Saed GM. Advances in the Pathogenesis of Adhesion Development: The Role of Oxidative Stress. *Reprod Sci.* 2014 Jul;21(7):823–36.
 168. Fletcher NM, Jiang ZL, Diamond MP, Abu-Soud HM, Saed GM. Hypoxia-generated superoxide induces the development of the adhesion phenotype. *Free Radic Biol Med.* 2008 Aug 15;45(4):530–6.
 169. Moris D, Chakedis J, Rahnemai-Azar AA, Wilson A, Hennessy MM, Athanasiou A, et al. Postoperative Abdominal Adhesions: Clinical Significance and Advances in Prevention and Management. *J Gastrointest Surg.* 2017 Oct;21(10):1713–22.
 170. Brüggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg H-R, Hackethal A. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Nov;107(44):769–75.
 171. Ouaiïssi M, Gaujoux S, Veyrie N, Denève E, Brigand C, Castel B, et al. Post-operative adhesions after digestive surgery: their incidence and prevention: review of the literature. *J Visc Surg.* 2012 Apr;149(2):e104-114.

172. Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Jun;150(2):111–8.
173. Ten Broek RPG, Kok-Krant N, Bakkum EA, Bleichrodt RP, van Goor H. Different surgical techniques to reduce post-operative adhesion formation: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013 Feb;19(1):12–25.
174. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Closure versus non-closure of the peritoneum at caesarean section: short- and long-term outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug 11;(8):CD000163.
175. Gurusamy KS, Cassar Delia E, Davidson BR. Peritoneal closure versus no peritoneal closure for patients undergoing non-obstetric abdominal operations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 4;(7):CD010424.
176. Ellis H. Pathological changes produced by surgical dusting powders. *Ann R Coll Surg Engl.* 1994 Jan;76(1):5–8.
177. Bellón JM, García-Honduvilla N, López R, Corrales C, Jurado F, Buján J. In vitro mesothelialization of prosthetic materials designed for the repair of abdominal wall defects. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine.* 2003 Apr 1;14(4):359–64.
178. Shapiro L, Holste J-L, Muench T, diZerega G. Rapid reperitonealization and wound healing in a preclinical model of abdominal trauma repair with a composite mesh. *Int J Surg.* 2015 Oct;22:86–91.
179. Audebert AJ, Gomel V. Role of microlaparoscopy in the diagnosis of peritoneal and visceral adhesions and in the prevention of bowel injury associated with blind trocar insertion. *Fertil Steril.* 2000 Mar;73(3):631–5.
180. Barnett RE, Younga J, Harris B, Keskey RC, Nisbett D, Perry J, et al. Accuracy of computed tomography in small bowel obstruction. *Am Surg.* 2013 Jun;79(6):641–3.
181. Dave-Verma H, Moore S, Singh A, Martins N, Zawacki J. Computed tomographic enterography and enteroclysis: pearls and pitfalls. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2008 Dec;37(6):279–87.
182. Sigel B, Golub RM, Loiacono LA, Parsons RE, Kodama I, Machi J, et al. Technique of ultrasonic detection and mapping of abdominal wall adhesions. *Surg Endosc.* 1991;5(4):161–5.
183. van Goor H. Consequences and complications of peritoneal adhesions. *Colorectal Dis.* 2007 Oct;9 Suppl 2:25–34.
184. Molloy D, Kaloo PD, Cooper M, Nguyen TV. Laparoscopic entry: a literature review and analysis of techniques and complications of primary port entry. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2002 Aug;42(3):246–54.

185. Minaker S, MacPherson C, Hayashi A. Can general surgeons evaluate visceral slide with transabdominal ultrasound to predict safe sites for primary laparoscopic port placement? A prospective study of sonographically naïve operators at a tertiary center. *Am J Surg.* 2015 May;209(5):804–8; discussion 808-809.
186. Buhmann-Kirchhoff S, Lang R, Kirchhoff C, Steitz HO, Jauch KW, Reiser M, et al. Functional cine MR imaging for the detection and mapping of intraabdominal adhesions: method and surgical correlation. *Eur Radiol.* 2008 Jun;18(6):1215–23.
187. Langbach O, Holmedal SH, Grandal OJ, Røkke O. Adhesions to Mesh after Ventral Hernia Mesh Repair Are Detected by MRI but Are Not a Cause of Long Term Chronic Abdominal Pain. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:2631598.
188. Zinther NB, Zeuten A, Marinovskij E, Haislund M, 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 Oct;14(5):499–504.
189. Attard J-AP, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg.* 2007 Aug;50(4):291–300.
190. Diamond MP, Freeman ML. Clinical implications of postsurgical adhesions. *Hum Reprod Update.* 2001 Dec;7(6):567–76.
191. Davey AK, Maher PJ. Surgical adhesions: a timely update, a great challenge for the future. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007 Feb;14(1):15–22.
192. DeWilde RL, Trew G, on behalf of the Expert Adhesions Working Party of the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE). Postoperative abdominal adhesions and their prevention in gynaecological surgery. Expert consensus position. *Gynecol Surg.* 2007 Sep 1;4(3):161–8.
193. ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 51. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol.* 2004 Mar;103(3):589–605.
194. Speer LM, Mushkbar S, Erbele T. Chronic Pelvic Pain in Women. *Am Fam Physician.* 2016 Mar 1;93(5):380–7.
195. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013 May;99(6):1550–5.
196. Parker MC, Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Wilson MS, Menzies D, et al. Postoperative adhesions: ten-year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery. *Dis Colon Rectum.* 2001 Jun;44(6):822–9; discussion 829-830.

197. Parker MC, Wilson MS, Menzies D, Sunderland G, Clark DN, Knight AD, et al. The SCAR-3 study: 5-year adhesion-related readmission risk following lower abdominal surgical procedures. *Colorectal Dis.* 2005 Nov;7(6):551–8.
198. ten Broek RPG, Schreinemacher MHF, Jilesen APJ, Bouvy N, Bleichrodt RP, van Goor H. Enterotomy risk in abdominal wall repair: a prospective study. *Ann Surg.* 2012 Aug;256(2):280–7.
199. Kim IY, Kim BR, Kim YW. Impact of Prior Abdominal Surgery on Rates of Conversion to Open Surgery and Short-Term Outcomes after Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0134058.
200. Ray NF, Denton WG, Thamer M, Henderson SC, Perry S. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg.* 1998 Jan;186(1):1–9.
201. Wilson MS, Menzies D, Knight AD, Crowe AM. Demonstrating the clinical and cost effectiveness of adhesion reduction strategies. *Colorectal Dis.* 2002 Sep;4(5):355–60.
202. Brochhausen C, Schmitt VH, Planck CNE, Rajab TK, Hollemann D, Tapprich C, et al. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. *J Gastrointest Surg.* 2012 Jun;16(6):1256–74.
203. Ordoñez JL, Domínguez J, Evrard V, Koninckx PR. The effect of training and duration of surgery on adhesion formation in the rabbit model. *Hum Reprod.* 1997 Dec;12(12):2654–7.
204. Mais V. Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal surgery. *World J Gastroenterol.* 2014 May 7;20(17):4917–25.
205. Dowson HM, Bong JJ, Lovell DP, Worthington TR, Karanjia ND, Rockall TA. Reduced adhesion formation following laparoscopic versus open colorectal surgery. *Br J Surg.* 2008 Jul;95(7):909–14.
206. Polymeneas G, Theodosopoulos T, Stamatiadis A, Kourias E. A comparative study of postoperative adhesion formation after laparoscopic vs open cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2001 Jan;15(1):41–3.
207. Lower AM, Hawthorn RJS, Clark D, Boyd JH, Finlayson AR, Knight AD, et al. Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24 046 patients. *Hum Reprod.* 2004 Aug;19(8):1877–85.
208. Schnüriger B, Barmparas G, Branco BC, Lustenberger T, Inaba K, Demetriades D. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. *Am J Surg.* 2011 Jan;201(1):111–21.
209. Schölin J, Buunen M, Hop W, Bonjer J, Anderberg B, Cuesta M, et al. Bowel obstruction after laparoscopic and open colon resection for cancer: results of 5 years of follow-up in a randomized trial. *Surg Endosc.* 2011 Dec;25(12):3755–60.

210. Molinas CR, Binda MM, Manavella GD, Koninckx PR. Adhesion formation after laparoscopic surgery: what do we know about the role of the peritoneal environment? *Facts Views Vis Obgyn*. 2010;2(3):149–60.
211. Ward BC, Panitch A. Abdominal adhesions: current and novel therapies. *J Surg Res*. 2011 Jan;165(1):91–111.
212. Metwally M, Watson A, Lilford R, Vandekerckhove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD001298.
213. Burns JW, Skinner K, Colt J, Sheidlin A, Bronson R, Yaacobi Y, et al. Prevention of tissue injury and postsurgical adhesions by precoating tissues with hyaluronic acid solutions. *J Surg Res*. 1995 Dec;59(6):644–52.
214. Ahmad G, Mackie FL, Iles DA, O’Flynn H, Dias S, Metwally M, et al. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 9;(7):CD001298.
215. Jasper V, Jan B, Roberta C, Tjalina H, Greet M, Michelle N, et al. Belgian consensus on adhesion prevention in hysteroscopy and laparoscopy. *Gynecol Surg*. 2015 Aug 1;12(3):179–87.
216. Reddy S, Santanam N, Reddy PP, Rock JA, Murphy AA, Parthasarathy S. Interaction of Interceed oxidized regenerated cellulose with macrophages: a potential mechanism by which Interceed may prevent adhesions. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Dec;177(6):1315–20; discussion 1320-1321.
217. Avital S, Bollinger TJ, Wilkinson JD, Marchetti F, Hellinger MD, Sands LR. Preventing intra-abdominal adhesions with polylactic acid film: an animal study. *Dis Colon Rectum*. 2005 Jan;48(1):153–7.
218. Wei G, Chen X, Wang G, Jia P, Xu Q, Ping G, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 prevents intra-abdominal adhesions by decreasing activity of peritoneal fibroblasts. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3083–98.
219. Ergul E, Korukluoglu B. Peritoneal adhesions: facing the enemy. *Int J Surg*. 2008 Jun;6(3):253–60.
220. Avsar FM, Sahin M, Aksoy F, Avsar AF, Aköz M, Hengirmen S, et al. Effects of diphenhydramine HCl and methylprednisolone in the prevention of abdominal adhesions. *Am J Surg*. 2001 Jun;181(6):512–5.
221. Rasti M, Parvaresh E, Tavajoh S, Talaei M. The comparison of diphenhydramine HCl and Nedocromil sodium in prevention of abdominal postoperative adhesion formation in rat models: an experimental study. *Int J Surg*. 2007 Dec;5(6):384–7.
222. Tepetes K, Asproдини EK, Christodoulidis G, Spyridakis M, Kouvaras E, Hatzitheofilou K. Prevention of postoperative adhesion formation by individual and combined administration of 4 per cent icodextrin and dimetindene maleate. *Br J Surg*. 2009 Dec;96(12):1476–83.

223. Jansen RP. Controlled clinical approaches to investigating the prevention of peritoneal adhesions. *Prog Clin Biol Res.* 1990;358:177–92.
224. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Greco E, Guida M, Bettocchi S, Bifulco G. Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy. *Hum Reprod Update.* 2007 Aug;13(4):379–94.
225. Makarchian HR, Kasraianfard A, Ghaderzadeh P, Javadi SMR, Ghorbanpoor M. The effectiveness of heparin, platelet-rich plasma (PRP), and silver nanoparticles on prevention of postoperative peritoneal adhesion formation in rats. *Acta Cir Bras.* 2017 Jan;32(1):22–7.
226. Reid RL, Hahn PM, 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.
227. Alkhamesi NA, Schlachta CM. The role of aerosolized intraperitoneal heparin and hyaluronic acid in the prevention of postoperative abdominal adhesions. *Surg Endosc.* 2013 Dec;27(12):4663–9.
228. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, Emeis JJ, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril.* 2000 Aug;74(2):203–12.
229. Vipond MN, Whawell SA, Scott-Coombes DM, Thompson JN, Dudley HA. Experimental adhesion prophylaxis with recombinant tissue plasminogen activator. *Ann R Coll Surg Engl.* 1994 Nov;76(6):412–5.
230. Atta HM. Prevention of peritoneal adhesions: a promising role for gene therapy. *World J Gastroenterol.* 2011 Dec 14;17(46):5049–58.
231. Caglayan K, Gungor B, Cinar H, Erdogan NY, Koca B. Preventing intraperitoneal adhesions with linezolid and hyaluronic acid/carboxymethylcellulose: a comparative study in cecal abrasion model. *Am J Surg.* 2014 Jul;208(1):106–11.
232. Atilgan R, Kuloglu T, Ozkan ZS, Kavak SB, Kumbak B, Deveci D, et al. Evaluation of vitamin C and vitamin E for prevention of postoperative adhesion: a rat uterine horn model study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Mar;41(3):418–23.
233. Karanlik H, Kurt A, Kunduz E, Serin K, Saglam S, Soydinc HO, et al. Effects of intraperitoneal bevacizumab administration on colonic anastomosis and early postoperative adhesion formation. *Surg Innov.* 2013 Dec;20(6):559–65.
234. Ozerhan IH, Urkan M, Meral UM, Unlu A, Ersöz N, Demirag F, et al. Comparison of the effects of Mitomycin-C and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose [NH/CMC] (Seprafilm) on abdominal adhesions. *Springerplus [Internet].* 2016 Jun 23 [cited 2018 Nov 6];5(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4919191/>

235. Urkan M, Özerhan İH, Ünlü A, Can MF, Öztürk E, Günal A, et al. Prevention of Intraabdominal Adhesions: An Experimental Study Using Mitomycin-C and 4% Icodextrin. *Balkan Med J.* 2017 Jan;34(1):35–40.
236. Aarons CB, Cohen PA, Gower A, Reed KL, Leeman SE, Stucchi AF, et al. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity. *Ann Surg.* 2007 Feb;245(2):176–84.
237. Javaherzadeh M, Shekarchizadeh A, Kafaei M, Mirafshrieh A, Mosaffa N, Sabet B. Effects of Intraperitoneal Administration of Simvastatin in Prevention of Postoperative Intra-abdominal Adhesion Formation in Animal Model of Rat. *Bull Emerg Trauma.* 2016 Jul;4(3):156–60.
238. Le Huu Nho R, Mege D, Ouäissi M, Sielezneff I, Sastre B. Incidence and prevention of ventral incisional hernia. *J Visc Surg.* 2012 Oct;149(5 Suppl):e3-14.
239. Amid PK. Bioabsorbable membrane prevents adhesions to polypropylene in rats. *Hernia.* 2001 Mar;5(1):56.
240. Aydin O, Aydinuraz K, Agalar F, Sahiner IT, Agalar C, Bayram C, et al. The effect of thymoquinone coating on adhesive properties of polypropylene mesh. *BMC Surg.* 2017 Apr 17;17(1):40.
241. Dilege E, Coskun H, Gunduz B, Sakiz D, Mihmanli M. Prevention of adhesion to prosthetic mesh in incisional ventral hernias: comparison of different barriers in an experimental model. *Eur Surg Res.* 2006;38(3):358–64.
242. Felemovicus I, Bonsack ME, Hagerman G, Delaney JP. Prevention of adhesions to polypropylene mesh. *J Am Coll Surg.* 2004 Apr;198(4):543–8.
243. Gruber-Blum S, Fortelny RH, Keibl C, Brand J, Lechner M, Redl H, et al. Liquid antiadhesive agents for intraperitoneal hernia repair procedures: Artiss® compared to CoSeal® and Adept® in an IPOM rat model. *Surg Endosc.* 2017 Dec;31(12):4973–80.
244. Prieto-Díaz-Chávez E, Medina-Chávez JL, Ramírez-Barba EJ, Trujillo-Hernández B, Millán-Guerrero RO, Vásquez C. Reduction of peritoneal adhesion to polypropylene mesh with the application of fibrin glue. *Acta Chir Belg.* 2008 Aug;108(4):433–7.
245. van 't Riet M, de Vos van Steenwijk PJ, Bonthuis F, Marquet RL, Steyerberg EW, Jeekel J, et al. Prevention of adhesion to prosthetic mesh: comparison of different barriers using an incisional hernia model. *Ann Surg.* 2003 Jan;237(1):123–8.
246. Zhu L-M, Schuster P, Klinge U. Mesh implants: An overview of crucial mesh parameters. *World J Gastrointest Surg.* 2015 Oct 27;7(10):226–36.
247. Scheidbach H, Tannapfel A, Schmidt U, Lippert H, Köckerling F. Influence of titanium coating on the biocompatibility of a heavyweight polypropylene mesh. An animal experimental model. *Eur Surg Res.* 2004 Oct;36(5):313–7.

248. Junge K, Rosch R, Klinge U, Saklak M, Klosterhalfen B, Peiper C, et al. Titanium coating of a polypropylene mesh for hernia repair: effect on biocompatibility. *Hernia*. 2005 May;9(2):115–9.
249. Köckerling F, Schug-Pass C. What do we know about titanized polypropylene meshes? An evidence-based review of the literature. *Hernia*. 2014 Aug;18(4):445–57.
250. Pereira-Lucena CG, Artigiani-Neto R, Lopes-Filho GJ, Frazao CVG, Goldenberg A, Matos D, et al. Experimental study comparing meshes made of polypropylene, polypropylene + polyglactin and polypropylene + titanium: inflammatory cytokines, histological changes and morphometric analysis of collagen. *Hernia*. 2010 Jun;14(3):299–304.
251. Chatzimavroudis G, Koutelidakis I, Papaziogas B, Tsaganos T, Koutoukas P, Giamarellos-Bourboulis E, et al. The effect of the type of intraperitoneally implanted prosthetic mesh on the systemic inflammatory response. *Hernia*. 2008 Jun;12(3):277–83.
252. Babichenko II, Kazantsev AA, Titarov DL, Shemyatovskii KA, Gevondyan NM, Melchenko DS, et al. The influence of titanium coating of mesh polypropylene endoprostheses on their biocompatibility. *Cell Tiss Biol*. 2016 Jul 1;10(4):332–9.
253. Delibegovic S, Koluh A, Cickusic E, Katica M, Mustedanagic J, Krupic F. Formation of adhesion after intraperitoneal application of TiMesh: experimental study on a rodent model. *Acta Chir Belg*. 2016 Oct;116(5):293–300.
254. Mistry CD, Gokal R. The use of glucose polymer (icodextrin) in peritoneal dialysis: an overview. *Perit Dial Int*. 1994;14 Suppl 3:S158-161.
255. Gokal R, Moberly J, Lindholm B, Mujais S. Metabolic and laboratory effects of icodextrin. *Kidney Int Suppl*. 2002 Oct;(81):S62-71.
256. diZerega GS, Verco SJS, Young P, Kettel M, Kobak W, Martin D, 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 Apr;17(4):1031–8.
257. Verco SJ, Peers EM, Brown CB, Rodgers KE, Roda N, diZerega G. Development of a novel glucose polymer solution (icodextrin) for adhesion prevention: pre-clinical studies. *Hum Reprod*. 2000 Aug;15(8):1764–72.
258. Moberly JB, Mujais S, Gehr T, Hamburger R, Sprague S, Kucharski A, et al. Pharmacokinetics of icodextrin in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int Suppl*. 2002 Oct;(81):S23-33.
259. Hosie K, Gilbert JA, Kerr D, Brown CB, Peers EM. Fluid dynamics in man of an intraperitoneal drug delivery solution: 4% icodextrin. *Drug Deliv*. 2001 Mar;8(1):9–12.

260. Akonur A, Holmes CJ, Leypoldt JK. Predicting the Peritoneal Absorption of Icodextrin in Rats and Humans Including the Effect of α -Amylase Activity in Dialysate. *Perit Dial Int.* 2015 Jun;35(3):288–96.
261. García-López E, Pawlaczyk K, Anderstam B, Qureshi AR, Kuzlan-Pawlaczyk M, Heimbürger O, et al. Icodextrin metabolism and alpha-amylase activity in nonuremic rats undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2007 Aug;27(4):415–23.
262. Menzies D, Pascual MH, Walz MK, Duron JJ, Tonelli F, Crowe A, et al. 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.
263. Brown CB, Luciano AA, Martin D, Peers E, Scrimgeour A, diZerega GS, et al. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril.* 2007 Nov;88(5):1413–26.
264. Trew G, Pistofidis G, Pados G, Lower A, Mettler L, Wallwiener D, et al. Gynaecological endoscopic evaluation of 4% icodextrin solution: a European, multicentre, double-blind, randomized study of the efficacy and safety in the reduction of de novo adhesions after laparoscopic gynaecological surgery. *Hum Reprod.* 2011 Aug;26(8):2015–27.
265. Catena F, Ansaloni L, Di Saverio S, Pinna AD, World Society of Emergency Surgery. P.O.P.A. study: prevention of postoperative abdominal adhesions by icodextrin 4% solution after laparotomy for adhesive small bowel obstruction. A prospective randomized controlled trial. *J Gastrointest Surg.* 2012 Feb;16(2):382–8.
266. Kössi J, Grönlund S, Uotila-Nieminen M, Crowe A, Knight A, Keränen U. The effect of 4% icodextrin solution on adhesiolysis surgery time at the Hartmann's reversal: a pilot, multicentre, randomized control trial vs lactated Ringer's solution. *Colorectal Dis.* 2009 Feb;11(2):168–72.
267. Baca B, Boler DE, Onur E, Akca O, Hamzaoglu I, Karahasanoglu T, et al. Icodextrin and Seprafilm do not interfere with colonic anastomosis in rats. *Eur Surg Res.* 2007;39(5):318–23.
268. Ntourakis D, Katsimpoulas M, Tanoglidis A, Barbatis C, Karayannacos PE, Sergeantanis TN, et al. Adhesions and Healing of Intestinal Anastomoses: The Effect of Anti-Adhesion Barriers. *Surg Innov.* 2016 Jun;23(3):266–76.
269. Rodgers KE, Verco SJS, 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.
270. Vena GA, Cassano N, Buquicchio R, Ventura MT. Antiinflammatory effects of H1-antihistamines: clinical and immunological relevance. *Curr Pharm Des.* 2008;14(27):2902–11.

271. Zampeli E, Tiligada E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders. *Br J Pharmacol*. 2009 May;157(1):24–33.
272. Marone G. Milestones in the biology and pharmacology of H1-receptor antagonists. *Allergy*. 1997;52(34 Suppl):7–13.
273. Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy*. 2002 Apr;32(4):489–98.
274. Akdis CA, Simons FER. Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *Eur J Pharmacol*. 2006 Mar 8;533(1–3):69–76.
275. Church MK, Maurer M. Antihistamines. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:302–10.
276. Langer JC, Liebman SM, Monk PK, Pelletier GJ. Mast cell mediators and peritoneal adhesion formation in the rat. *J Surg Res*. 1995 Sep;59(3):344–8.
277. Petrilli J, Wadsworth S, Cooper K, Rodgers KE, Siekierka J, diZerega GS. Tranilast: a pharmaceutical candidate for reduction of adhesions using a novel approach. *Semin Reprod Med*. 2008 Jul;26(4):341–8.
278. Adachi S, Maruyama T, Kondo T, Todoroki T, Fukao K. The prevention of postoperative intraperitoneal adhesions by tranilast: N-(3',4'-dimethoxycinnamoyl)anthranilic acid. *Surg Today*. 1999;29(1):51–4.
279. Avsar AF, Avsar FM, Sahin M, Topaloglu S, Vatansev H, Belviranli M. Diphenhydramine and hyaluronic acid derivatives reduce adnexal adhesions and prevent tubal obstructions in rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 Jan 10;106(1):50–4.
280. Cooper K, Young J, Wadsworth S, Cui H, diZerega GS, Rodgers KE. Reduction of post-surgical adhesion formation with tranilast. *J Surg Res*. 2007 Aug;141(2):153–61.
281. Xu X, Pappo O, Garbuzenko E, Bischoff SC, Rivkind A, Levi-Schaffer F. Mast cell dynamics and involvement in the development of peritoneal adhesions in the rat. *Life Sci*. 2002 Jan 11;70(8):951–67.
282. Arnera V, Wermeille M, Wellman M, Llull JB, Althaus MA, Balant LP. Pharmacokinetics of dimetindene after intravenous and oral administration to healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 1990 Dec;40(12):1346–8.
283. Horak F, Jäger S, Nirnberger G, Berger U, Andresen L, Vix JM, et al. Pharmacodynamic dose finding of dimetindene in a sustained release formulation. *Arzneimittelforschung*. 1993 Nov;43(11):1193–5.
284. Kuhn I, Theiss U, Rehn D, Gegenheimer L, Lücker PW. Dialysability of dimethindene maleate (Fenistil) from blood after intravenous injection. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1992 Apr;14(3):225–7.

285. Prophylaxis of pelvic sidewall adhesions with Gore-Tex surgical membrane: a multicenter clinical investigation. The Surgical Membrane Study Group. *Fertil Steril*. 1992 Apr;57(4):921–3.
286. Hooker GD, Taylor BM, Driman DK. Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane in a rat model of ventral hernia repair with polypropylene mesh--a randomized, controlled study. *Surgery*. 1999 Feb;125(2):211–6.
287. Matthews BD, Mostafa G, Carbonell AM, Joels CS, Kercher KW, Austin C, et al. Evaluation of adhesion formation and host tissue response to intra-abdominal polytetrafluoroethylene mesh and composite prosthetic mesh. *J Surg Res*. 2005 Feb;123(2):227–34.
288. Reddy GK, Enwemeka CS. A simplified method for the analysis of hydroxyproline in biological tissues. *Clin Biochem*. 1996 Jun;29(3):225–9.
289. Baykal A, Yorganci K, Sokmensuer C, Hamaloglu E, Renda N, Sayek I. An experimental study of the adhesive potential of different meshes. *Eur J Surg*. 2000 Jun;166(6):490–4.
290. Baykal A, Onat D, Rasa K, Renda N, Sayek I. Effects of polyglycolic acid and polypropylene meshes on postoperative adhesion formation in mice. *World J Surg*. 1997 Aug;21(6):579–82; discussion 582–583.
291. Klink CD, Schickhaus P, Binnebösel M, Jockenhoevel S, Rosch R, Tolba R, et al. Influence of 4% icodextrin solution on peritoneal tissue response and adhesion formation. *BMC Surg*. 2013 Sep 10;13:34.
292. Norrby K. Evidence of mast-cell histamine being mitogenic in intact tissue. *Agents Actions*. 1985 Apr;16(3–4):287–90.
293. Sörbo J, Jakobsson A, Norrby K. Mast-cell histamine is angiogenic through receptors for histamine1 and histamine2. *Int J Exp Pathol*. 1994 Feb;75(1):43–50.
294. Ghosh AK, Hirasawa N, Ohuchi K. Enhancement by histamine of vascular endothelial growth factor production in granulation tissue via H(2) receptors. *Br J Pharmacol*. 2001 Dec;134(7):1419–28.
295. Li Y, Chi L, Stechschulte DJ, Dileepan KN. Histamine-induced production of interleukin-6 and interleukin-8 by human coronary artery endothelial cells is enhanced by endotoxin and tumor necrosis factor-alpha. *Microvasc Res*. 2001 May;61(3):253–62.
296. Talreja J, Kabir MH, B Filla M, Stechschulte DJ, Dileepan KN. Histamine induces Toll-like receptor 2 and 4 expression in endothelial cells and enhances sensitivity to Gram-positive and Gram-negative bacterial cell wall components. *Immunology*. 2004 Oct;113(2):224–33.
297. Tan X, Essengue S, Talreja J, Reese J, Stechschulte DJ, Dileepan KN. Histamine Directly and Synergistically with Lipopolysaccharide Stimulates

- Cyclooxygenase-2 Expression and Prostaglandin I₂ and E₂ Production in Human Coronary Artery Endothelial Cells. *J Immunol.* 2007 Dec 1;179(11):7899–906.
298. Hermanowicz A, Debek W, Oksiuta M, Matuszczak E, Dzienis-Koronkiewicz E, Chyczewski L. Peritoneal cell response during adhesion formation. *J Invest Surg.* 2010 Oct;23(5):267–72.
299. Hermanowicz A, Debek W, Oksiuta M, Matuszczak E, Chyczewski L, Dzienis-Koronkiewicz E. Mast cells in peritoneal fluid in rats with experimentally induced peritoneal adhesions. *Folia Histochem Cytobiol.* 2010 Jan 1;48(1):153–6.
300. Tang L, Jennings TA, Eaton JW. Mast cells mediate acute inflammatory responses to implanted biomaterials. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998 Jul 21;95(15):8841–6.
301. Ruger B, Dunbar PR, Hasan Q, Sawada H, Kittelberger R, Greenhill N, et al. Human mast cells produce type VIII collagen in vivo. *Int J Exp Pathol.* 1994 Dec;75(6):397–404.
302. Kupietzky A, Levi-Schaffer F. The role of mast cell-derived histamine in the closure of an in vitro wound. *Inflamm Res.* 1996 Apr;45(4):176–80.
303. Levi-Schaffer F, Kupietzky A. Mast cells enhance migration and proliferation of fibroblasts into an in vitro wound. *Exp Cell Res.* 1990 May;188(1):42–9.
304. Lu Q, Wang C, Pan R, Gao X, Wei Z, Xia Y, et al. Histamine synergistically promotes bFGF-induced angiogenesis by enhancing VEGF production via H1 receptor. *J Cell Biochem.* 2013 May;114(5):1009–19.