

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΜΣ «Μοριακή και Εφαρμοσμένη Φυσιολογία»  
Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ  
Διευθυντής : κ. Κουτσιλιέρης Μιχάλης

ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Περιτοναϊκές συμφύσεις: στοιχεία παθοφυσιολογίας, πειραματικά μοντέλα και νεότεροι θεραπευτικοί στόχοι»

Επιβλέπων καθηγητής:

κ. Κοντός Μιχάλης  
Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής  
Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Καραχάλιου Γεωργία-Σοφία  
Ιατρός

Αθήνα, Οκτώβριος 2018

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με βαθύτατη συγκίνηση αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω την μητέρα μου Παρασκευή και τον αδερφό μου Νικόλαο για την υπέρμετρη στήριξη τους όλα αυτά τα έτη των σπουδών μου, τόσο κατά τα προπτυχιακά χρόνια φοίτησης μου στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών όσο και κατά τις μεταπτυχιακές σπουδές των οποίων αξιώνομαι την επιτυχή ολοκλήρωση δια της παρούσης μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας.

Εν συνεχεία, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον σύντροφό μου Δημήτρη, καθώς χωρίς τη συνεχή στήριξή του, τόσο σε προσωπικό όσο και σε επιστημονικό επίπεδο, δεν θα είχε ολοκληρωθεί η παρούσα διπλωματική εργασία.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου και επιβλέποντα της παρούσας διπλωματικής εργασίας κ. Μιχάλη Κοντό για την βοήθεια και καθοδήγησή του στην περάτωση αυτής.

## ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

### ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἄσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρῃσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμῆ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρῆσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἶρξιν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνῳς δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμαίων καὶ ἀνδρώων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἦ ἴδω, ἦ ἀκούσω, ἦ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιποροῦντι, τάναντία τουτέων.

*(Ἰπποκράτης, 4<sup>ος</sup> αἰώνας π.Χ.)*

## ΑΠΟΔΟΣΗ ΣΤΑ ΝΕΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή. Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνία του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο. Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη. Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης. Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά. Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαιρώ πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

*Στην μνήμη του πατέρα μου Κωνσταντίνου*

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

1. Περίληψη	
1.1. Ελληνική.....	7
1.2. Αγγλική- Abstract.....	9
2. Εισαγωγή.....	11
3. Ορισμός-Διάκριση περιτοναϊκών συμφύσεων.....	13
3.1. Συγγενείς περιτοναϊκές συμφύσεις.....	13
3.2. Επίκτητες περιτοναϊκές συμφύσεις.....	17
4. Στοιχεία παθοφυσιολογίας.....	19
5. Κλινική εικόνα – Διαφορική Διάγνωση.....	25
6. Επιδημιολογικά Στοιχεία.....	27
7. Κλινική σημασία.....	30
8. Μέτρα πρόληψης έναντι της δημιουργίας περιτοναϊκών συμφύσεων.....	33
9. Πειραματικά μοντέλα - Νεότεροι θεραπευτικοί στόχοι.....	38
10. Συμπεράσματα.....	46
11. Βιβλιογραφία.....	47

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι συμφύσεις διακρίνονται σε συγγενείς και επίκτητες. Οι συγγενείς συμφύσεις αφορούν σε εμβρυολογική δυσπλασία κατά την ανάπτυξη της περιτοναϊκής κοιλότητας ενώ στον αντίποδα βρίσκονται οι επίκτητες οι οποίες δημιουργούνται λόγω φλεγμονωδών παραγόντων είτε στα πλαίσια μιας ενδοκοιλιακής φλεγμονής, όπως επί παραδείγματι οξείας σκληροκοιτίτιδας, είτε μετεγχειρητικά, είτε μετά από ακτινοβολία της περιοχής. Ωστόσο τα ποσοστά που αναλογούν σε καθεμία από τις προαναφερθείσες κατηγορίες δεν είναι γνωστά, μολαταύτα φαίνεται ότι το μεγαλύτερο μέρος αυτών αφορούν σε μετεγχειρητικές συμφύσεις. Οι περιτοναϊκές συμφύσεις μετά από χειρουργικές επεμβάσεις διαφόρων ειδών συνεχίζουν να αποτελούν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας. Ενδεικτικά παραδείγματα τέτοιων χειρουργείων αποτελούν η χολοκυστεκτομή, η γαστρεκτομή, η σκληροκοιτεκτομή, η υστερεκτομή, αγγειοχειρουργικές παρεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα και άλλα. Η επίπτωση των ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων μετά από χειρουργεία στην κοιλιά ανέρχεται σε 67%-93% και κατόπιν γυναικολογικής επέμβασης μπορεί να ανέλθει ακόμα ψηλότερα (ως και 97%).

Στη δημιουργία αυτών φαίνεται πως εμπλέκονται διάφοροι παράγοντες όπως η κάκωση των ιστών, ο μηχανικός τραυματισμός, η ισχαιμία, αυξημένη τάση μεταξύ των ραμμάτων καθώς επίσης και η παρουσία ξένων σωμάτων όπως επί παραδείγματι η πούδρα από τα γάντια κ.α. Σχετικά με την παθογένεια των περιτοναϊκών συμφύσεων η συνεχιζόμενη έρευνα έχοντας παρατηρήσει τόσο τα κυτταρικά όσο και τα μοριακά φαινόμενα που λαμβάνουν χώρα έχει πλέον αναγνωρίσει τον κεντρικό ρόλο που κατέχει το περιτοναϊκό ινωδολυτικό σύστημα μέσω του ιστικού ενεργοποιητή πλασμινογόνου(t-PA) και του αναστολέα αυτού (Plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1). Ωστόσο μετά από μία χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή ή πυελική χώρα και λαμβάνοντας υπόψιν τόσο την κάκωση των παρακείμενων ιστών όσο και την δημιουργηθείσα ισχαιμία φαίνεται ότι πυροδοτείται άμεσα μία φλεγμονώδης αντίδραση. Άμεση συνέπεια είναι η αναστολή του συστήματος ινωδόλυσης είτε με μείωση του t-PA είτε με αύξηση του PAI-1 και το ανωτέρω υποστηρίζεται από αρκετούς ερευνητές ότι αποτελεί τη βάση του παθογενετικού μηχανισμού των συμφύσεων. Άλλοι εμπλεκόμενοι φλεγμονώδεις παράγοντες είναι η κυκλοοξυγενάση(COX-2), οι ιντερλευκίνες 1 και 6 (IL-1&IL-6), παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF), προσταγλανδίνες E2 (PGE2 ), λευκοτριένια B4 (LTB4) κ.α.

Η κλινική σημασία των συμφύσεων είναι μεγάλη καθώς επηρεάζεται σημαντικά η ποιότητα ζωής εκατομμυρίων ασθενών παγκοσμίως καθώς αποτελούν αίτιο αποφρακτικού ειλεού, χρόνιου κοιλιακού και πυελικού άλγους, δυσκολία στη χειρουργική προσπέλαση της κοιλιάς, δευτεροπαθή γυναικεία στειρότητα κ.α. Δεδομένων των συνεπειών που έχουν οι περιτοναϊκές συμφύσεις τόσο για τον ίδιο τον ασθενή όσο και για τα συστήματα παροχής υγείας ,δικαιολογούνται οι αυξανόμενες προσπάθειες μελέτης (πχ σε πειραματικά μοντέλα) και ανεύρεσης θεραπευτικών στόχων με τελικό σκοπό την αποφυγή δημιουργίας τους.

Ενδεικτικά, έχουν δημοσιευτεί πολλές πειραματικές μελέτες σχετικές με το ρόλο διαφόρων παραγόντων στη δημιουργία συμφύσεων. Μερικοί από τους ανωτέρω παράγοντες είναι οι ακόλουθοι: αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), ο υποδοχέας neurokinin -1, η εντερική αλκαλική φωσφατάση (Intestinal alkaline phosphatase; IAP), το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (Platelet-rich Plasma; PRP), η σιμβαστατίνη, η υποθερμία, η ενδοφλέβια χρήση ινφλιξιμάμπης-Infliximab (χημαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει τη λειτουργική δράση του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (anti-TNFα), ο αυξητικός παράγοντας των κερατινοκυττάρων (Keratinocyte growth factor) σε συνδυασμό με Sodium Hyaluronate Gel, η ρεσβερατρόλη (φυτικό συστατικό που ανήκει στην κατηγορία των φυτοαλεξινών με βασική δομή στιλβενίων), η μεταλλαγμένη μεταλλοπρωτεϊνάση-9 εξωκυττάρου χώρου (Mutant matrix metalloproteinase-9; MMP-9) κ.α.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η διενέργεια βιβλιογραφικής ανασκόπησης στην αγγλική σε επιστημονική βάση δεδομένων σχετικά με το προαναφερθέν θέμα προκειμένου να παρουσιασθούν τα μέχρι σήμερα νέα δεδομένα.

**Λέξεις κλειδιά :** περιτοναϊκές συμφύσεις, συγγενείς συμφύσεις, μετεγχειρητικές συμφύσεις, παθογένεια, πρόληψη, πειραματικά μοντέλα



## ii. ABSTRACT

Peritoneal adhesions has been classified in two categories; congenital and acquired. The congenital adhesions present as embryological abnormality in the development of the peritoneal cavity. On the other hand, acquired peritoneal adhesions are either post- inflammatory, as a result of an intra-abdominal inflammation e.x. acute appendicitis, either post-surgical either post-radiation. Although the true portion of each single category of them is still unknown, recent data suggest that postoperative peritoneal adhesions are the majority. Postoperative peritoneal adhesions continue to be an important cause of morbidity. Appendectomy, cholecystectomy, gastrectomy, hysterectomy and abdominal vascular operations are some examples of surgical procedures that may cause postoperative peritoneal adhesions. After general surgical abdominal operations the incidence of peritoneal adhesions is 67% to 93% and this percentage could be up to 97% after a gynecologic pelvic operation. Many factors are involved to the formation of post-surgical adhesions like tissue damage, mechanical injury, ischemia, increased tight suturing and also the presence of foreign bodies for instance powders from gloves etc. Regarding the pathogenesis of peritoneal adhesions, many studies have been published to report everything about molecular procedures. Now it is clear, that the peritoneal fibrolytic system; including the plasminogen activators (both tissue- and urokinase- type) and the plasminogen activator inhibitors (PAI-1&PAI-2) plays a key role in this process. However, after an abdominal or a pelvic surgical procedure and given the tissue injuries and the caused ischemia there is an inflammatory response. Finally, the result of this process is the inhibition of fibrolytic system either through decrease of t-PA or increase of PAI-1 and the above issue has been suggested by many researchers as the base of the pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions. Other implicated inflammatory factors are cyclooxygenase -2 (COX-2), interleukins 1 and 6 (IL-1 and IL-6), tumor necrosis factor (TNM), prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), leukotriene B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) etc. The clinical significance of peritoneal adhesions is undeniable because of their effect on the quality of life of millions of people all over the world.

They cause small bowel obstruction, chronic pelvic pain, secondary infertility in women and also many difficulties if a reoperative surgery is need.

Given the consequences that the peritoneal adhesions have, either for the patients or for the healthcare systems, the continued studies (e.x. experimental animal models) to discover new target therapies in order to prevent the peritoneal adhesions formation are absolutely reasonable.

In particular, many studies have been published concerning the role of different factors that may prevent the peritoneal adhesions. Some of these factors are following; cyclooxygenase- 2 inhibitor (COX-2), Neurokinin -1 receptor, Intestinal alkaline phosphatase (IAP), Platelet-rich plasma (PRP), Simvastatin, Hypothermia, intravenous use of Infliximab; a chimeric monoclonal antibody biologic drug that works against tumor necrosis factor- $\alpha$  (anti-TNF $\alpha$ ), Keratinocyte Growth factor in combination with Sodium Hyaluronate Gel, Resveratrol; a stilbenoid and a phytoalexin produced by several plants, Mutant matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) etc.

The aim of this thesis is to review the current literature in English language on scientific database regarding the peritoneal adhesions formation.

## 2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι περιτοναϊκές συμφύσεις αποτελούν μείζον ιατρικό ζήτημα όλων των κλινικών ιατρών καθώς δυνητικά κάθε κλινικός ιατρός είναι δυνατόν να έρθει σε επαφή με ασθενή, είτε σε τακτική είτε σε επείγουσα βάση, ο οποίος να έχει περιτοναϊκές συμφύσεις. Για τον ανωτέρω λόγο, θα πρέπει να είναι να είναι όλοι ευαισθητοποιημένοι στη συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα καθώς οι συνέπειες που επιφέρει η παρουσία τους μπορεί να χρειαστεί αφενός επείγουσα εισαγωγή σε νοσοκομείο και αφετέρου μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενή.

Κάνοντας μια ιστορική αναδρομή έχει ανευρεθεί ότι η πρώτη αναφορά σχετικά με την ύπαρξη συμφύσεων γίνεται περίπου 1500 χρόνια πριν όπου δεν υπάρχει σαφής ορισμός αλλά περιγράφονται σαν τραυματική απάντηση η οποία εμφανίστηκε μετά από παρακέντηση πνευμονικού παρεγχύματος. Ωστόσο όμως, αν και η πρώτη αναφορά έχει γίνει τόσα χρόνια πριν, τα πρώτα επίσημα δημοσιευμένα δεδομένα έρχονται από τον *von Dembrowski* το 1889 ο οποίος εισήγαγε τα πειραματικά μοντέλα. Από τότε και μέχρι σήμερα γίνονται συνεχείς προσπάθειες μελέτης των περιτοναϊκών συμφύσεων και του παθογενετικού μηχανισμού δημιουργίας τους τόσο σε *in vitro* όσο και σε *in vivo* επίπεδο.

Οι περιτοναϊκές συμφύσεις διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες : τις συγγενείς περιτοναϊκές συμφύσεις και τις επίκτητες περιτοναϊκές συμφύσεις. Ωστόσο οι επίκτητες περιτοναϊκές συμφύσεις διακρίνονται περαιτέρω σε μεταφλεγμονώδεις, μετεγχειρουργικές και μετακτινικές. Επίσημα δεδομένα για το ακριβές ποσοστό που κατέχει καθεμία από τις ανωτέρω κατηγορίες δεν είναι γνωστό, μολαταύτα σύμφωνα με αναφορές στην πρώτη θέση με το μεγαλύτερο ποσοστό συναντάμε τις μετεγχειρητικές συμφύσεις στις οποίες και θα αναφερθούμε εκτενώς στην συνέχεια ενώ για τις συγγενείς συμφύσεις υπάρχουν σαφώς λιγότερα δημοσιευμένα δεδομένα. Το 67%-93% των ασθενών που θα υποβληθούν σε κάποια χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά θα εμφανίσουν περιτοναϊκές συμφύσεις ενώ το ποσοστό αυτό μπορεί να αυξηθεί και να φτάσει έως και 97% όταν αναφερόμαστε σε χειρουργεία εντός πυέλου και συγκεκριμένα μετά από κάποια γυναικολογική επέμβαση.

Η δημιουργία τους είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων που αφορούν στον ερεθισμό και τραυματισμό του περιτοναίου, στην πυροδότηση του καταρράκτη της φλεγμονώδους αντίδρασης, στον επερχόμενο κυτταρικό θάνατο, στην εναπόθεση ινικής υπολειμμάτων αίματος κ.α.

Πρωταγωνιστικό ρόλο όμως στην παθογένεια των μετεγχειρητικών περιτοναϊκών συμφύσεων φαίνεται να παίζει η ανισορροπία του περιτοναϊκού ινωδολυτικού συστήματος και ειδικότερα μεταξύ ενεργοποιητών του πλασμινογόνου (ιστικού t-PA και ουροκινάσης u-PA) και των αναστολέων αυτών ( PAI-1 και PAI-2).

Με τα μέχρι σήμερα δεδομένα δυστυχώς δεν υπάρχει δυνατότητα πρόβλεψης του χρόνου εμφάνισης ή της περιοχής, δηλαδή των σημείων όπου θα υπάρξει αυτή η παθολογική σύνδεση ή της ταυτότητας του ασθενούς που θα εμφανίσει συμφυτική νόσο. Στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για μια σιωπηλή κλινική νοσολογική οντότητα, οι συνέπειες της ωστόσο είναι δυνατόν να επηρεάσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών καθώς είναι γνωστό πως αποτελεί αίτιο δευτεροπαθούς στειρότητας στο γυναικείο πληθυσμό, χρόνιου πυελικού πόνου κ.α.

Αντιλαμβανόμενοι λοιπόν την έκταση την οποία έχει το ανωτέρω θέμα, όπως είναι φυσικό, υπάρχει και οικονομικός αντίκτυπος, εκτός των άλλων, καθώς σημαντική είναι και η οικονομική επιβάρυνση που υφίστανται τα διάφορα εθνικά συστήματα υγείας των χωρών μέσω δαπανών σχετιζόμενων με τη συμφυτική νόσο.

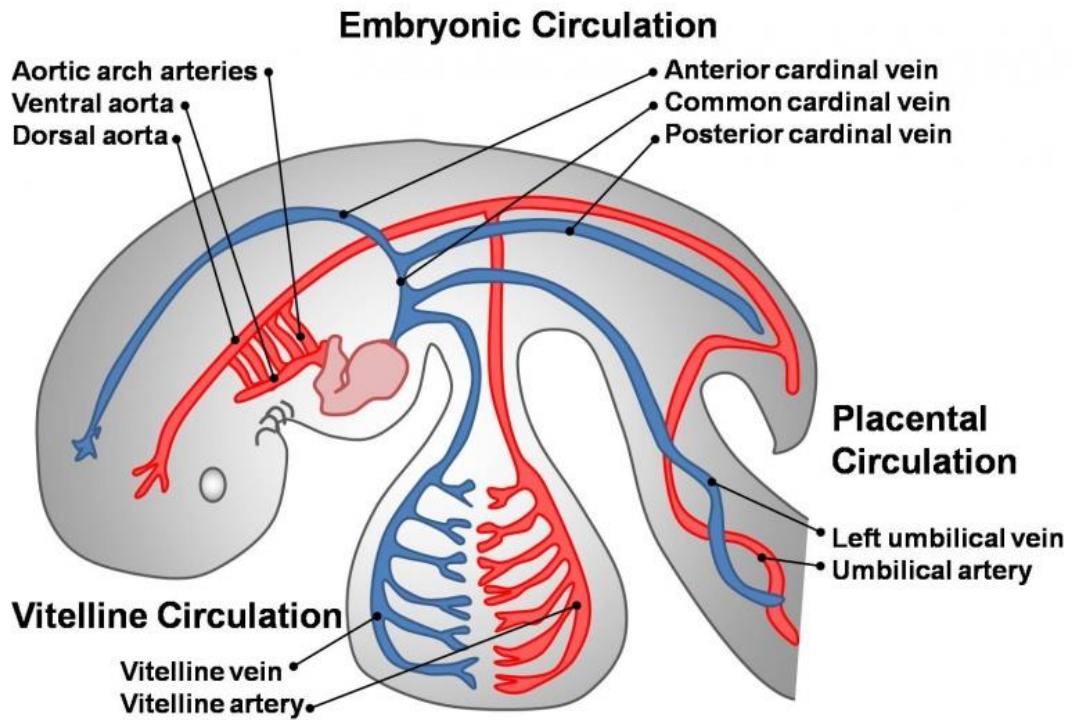
### **3. ΟΡΙΣΜΟΣ-ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ**

Οι περιτοναϊκές συμφύσεις αποτελούν παθολογική σύνδεση μεταξύ του περιτοναίου, των εντερικών ελίκων και του κοιλιακού τοιχώματος. Ωστόσο οι συνδέσεις αυτές μπορεί να αποτελούνται είτε από μια λεπτή ταινία συνδετικού ιστού, είτε από μία πιο παχιά δέσμη ινώδους ιστού, η οποία με τη σειρά της εσωκλείει αιμοφόρα αγγεία καθώς επίσης και νευρικό ιστό, είτε τέλος η παθολογική αυτή σύνδεση μπορεί να αφορά στην απευθείας επικοινωνία των επιφανειών δύο ενδοκοιλιακών οργάνων(1-3). Το 80% περίπου του συνόλου των συμφύσεων αποτελούν εκείνες που αφορούν την σύνδεση του μείζονος επίπλου με το κοιλιακό τοίχωμα, ακολουθούν οι συμφύσεις μεταξύ εντερικών ελίκων και κοιλιακού τοιχώματος και τέλος οι συμφύσεις μεταξύ παρακείμενων οργάνων.

Η διάκριση των περιτοναϊκών συμφύσεων γίνεται βάσει της προέλευσης και αιτιολογίας τους με αποτέλεσμα την ύπαρξη δύο βασικών κατηγοριών: α) τις συγγενείς και β) τις επίκτητες.

#### **3.1.ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΕΣ ΣΥΜΦΥΣΕΙΣ**

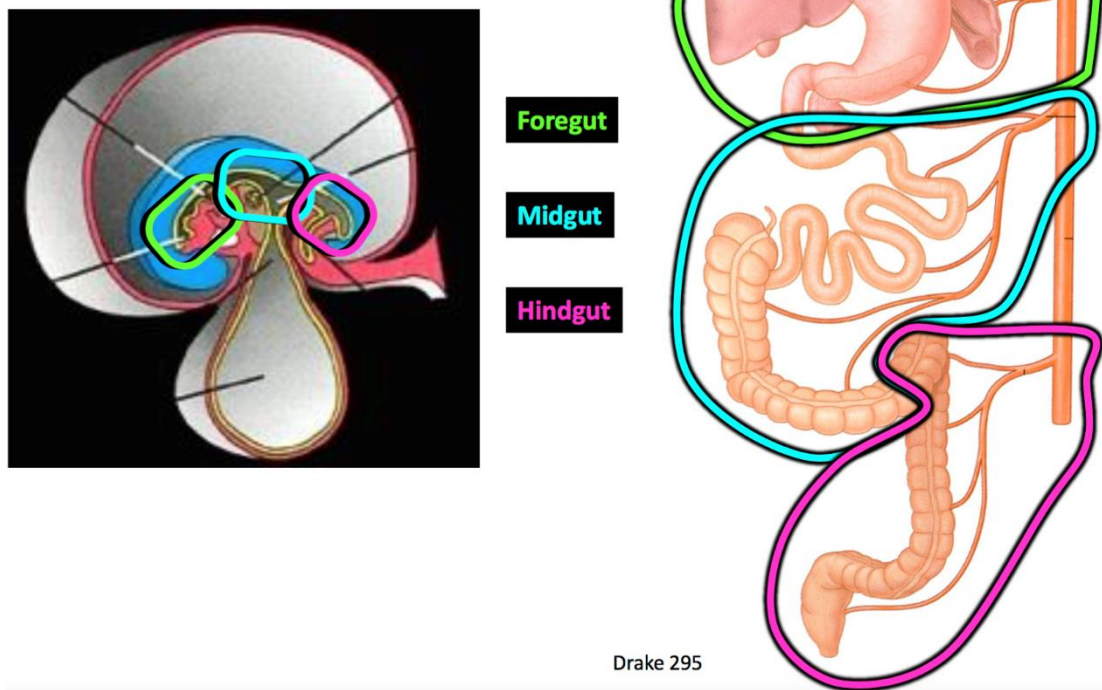
Όσον αφορά στις συγγενείς συμφύσεις, αυτές είναι σχετικά σπάνιες και αποτελούν πολύ μικρό ποσοστό, ενώ τις περισσότερες φορές ταυτοποιούνται κυρίως σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η επίπτωση των συγγενών συμφύσεων δεν είναι σαφώς καθορισμένη και οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλουν από ήπιες μέχρι σοβαρές οι οποίες απαιτούν χειρουργική διόρθωση. Αυτές έχουν εμβρυολογική βάση σχετιζόμενη είτε με την συνεχή ή ημιτελή παλίνδρομη εμβρυϊκή κυκλοφορία, είτε με κάποιο υπόλειμμα της κοιλιακής μεσεντέρας θεωρίας, το οποίο εν συνεχεία σχετίζεται με γενετική ατέλεια η οποία με τη σειρά της επιδεινώνει την εμβρυογένεση(4). (Εικόνα 1.). Επίσης η δημιουργία συγγενών συμφύσεων μπορεί να λάβει χώρα και κατά την φυσιολογική οργανογένεση όπου και συχνότερη θέση εντόπισης είναι το σιγμοειδές με το αριστερό κοιλιακό τοίχωμα(5, 6) (Εικόνα 2.)



Εικόνα 1. [https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Embryonic\\_Circulations.jpg](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Embryonic_Circulations.jpg).

## Overview of Abdominal Cavity

Embryology-based organization of organs



Εικόνα 2. <https://www.memorangapp.com/flashcards/68592/GSAnatomy+G28b+Orientation+to+Abdominal+Cavity/>

Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, οι πιο συχνές θέσεις εμφάνισης των συγγενών περιτοναϊκών συμφύσεων ήταν ο τελικός ειλεός, η έκφυση του μεσεντέριου, η νήστιδα, το ήπαρ και το περιτόναιο(7-9). Παρά τις ποικίλες θέσεις στις οποίες δυνητικά μπορούν να εντοπισθούν οι συγγενείς περιτοναϊκές συμφύσεις, αυτές φαίνεται ότι δεν έχουν καμία επίδραση ούτε στη βαρύτητα της κλινικής συμπτωματολογίας ούτε στον τρόπο αντιμετώπισής τους. Επιπροσθέτως, στους παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με τις συγγενείς περιτοναϊκές συμφύσεις φαίνεται να ανήκουν η έκθεση κατά την ενδομήτριο ζωή σε λοιμώδεις παράγοντες, το τραύμα καθώς επίσης και ισχαιμικά συμβάματα(4, 10). Πρέπει να σημειώσουμε στο σημείο αυτό ότι σύμφωνα με κάποιες αναφορές υπάρχει ένδειξη για την εμπλοκή και κάποιου ανοσολογικού μηχανισμού τόσο σε in vivo όσο και σε in vitro πειράματα(10, 11).

Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη ασθενών από τον Ιανουάριο του 2009 μέχρι και τον Δεκέμβριο του 2015 έχει προσπάθεια συσχέτισμού της απόφραξης του λεπτού εντέρου ως συνέπεια συγγενών συμφύσεων. Από σύνολο 251 ασθενών μόνο 15 πληρούσαν τα κριτήρια καθώς ασθενείς με προηγούμενο χειρουργείο στην κοιλιά, δευτεροπαθή απόφραξη εντέρου λόγω φλεγμονωδών αιτιών ή παρουσία κακοήθειας αποκλείστηκαν από την μελέτη. Από αυτούς 10 ήταν παιδιατρικοί ασθενείς και ειδικότερα 3 ηλικίας < 1 μηνός, 5 μεταξύ 1 μήνα- 2 ετών, 2 μεταξύ 2-12 ετών και 5 ενήλικοι ( 60 ετών ± 19,7 έτη). Η αναλογία μεταξύ των δύο φύλων ήταν 3:2 Α:Θ σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς. Παρά το μικρό του δείγματος, φαίνεται ότι στους παιδιατρικούς ασθενείς πραγματοποιείται πιο εκτεταμένη χειρουργική παρέμβαση συγκριτικά με τους ενήλικες ασθενείς με απόφραξη λεπτού εντέρου λόγω συγγενών συμφύσεων.

Επίσης, σύμφωνα με αναφορές στην βιβλιογραφία, σποραδικά περιστατικά παιδιατρικών ασθενών φαίνεται η παρουσία συγγενών περιτοναϊκών συμφύσεων να προκαλεί απόφραξη μέσω δημιουργίας εσωτερικής κήλης (4).

Δεδομένης της εμβρυολογικής προέλευσης των συγγενών συμφύσεων, φαίνεται αυτές να υπάρχουν από τη γέννηση και για τον λόγο αυτό φαίνεται να επάγουν νωρίτερα εμφάνιση συμπτωματολογίας σε παιδική ηλικία χωρίς αυτό να αποκλείει την καθυστερημένη εμφάνιση και στην ενήλικη ζωή (4).

### **3.2. ΕΠΙΚΤΗΤΕΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΕΣ ΣΥΜΦΥΣΕΙΣ**

Οι επίκτητες περιτοναϊκές συμφύσεις διακρίνονται σε 3 κατηγορίες σύμφωνα με τον αιτιολογικό παράγοντα που συντελεί στην δημιουργία τους και είναι i) οι μετεγχειρητικές ii) οι μεταφλεγμονώδεις και τέλος iii) οι μετακτινικές.

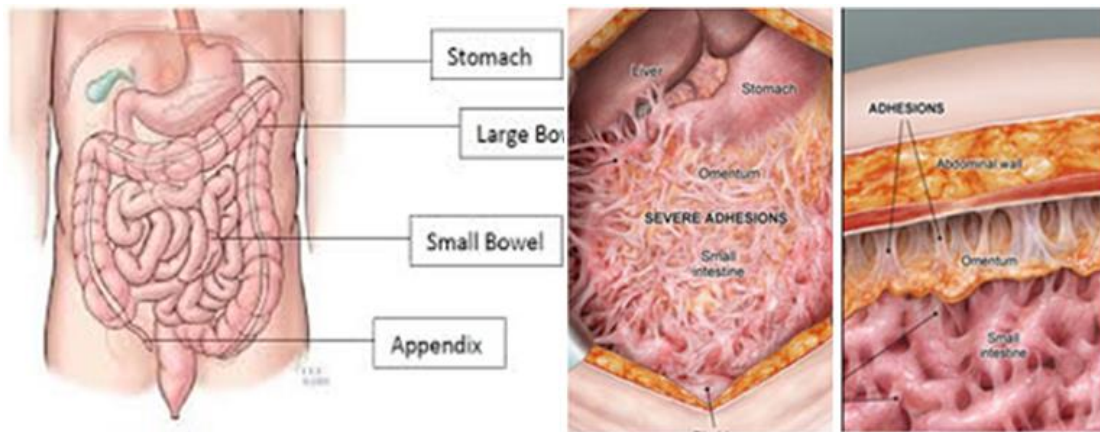
Όσον αφορά στις **μετεγχειρητικές** περιτοναϊκές συμφύσεις αυτές αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος των περιτοναϊκών συμφύσεων συμπεριλαμβανομένων και των συγγενών (12). Αυτές αφορούν τόσο χειρουργεία στην κοιλιά όσο και στην πύελο όπως για παράδειγμα μετά από σκωληκοειδεκτομή, κολεκτομή, χολοκυστεκτομή, αγγειοχειρουργικά χειρουργεία, υστερεκτομή και άλλα(6). Σύμφωνα με μια μεγάλη μελέτη φαίνεται ότι στο 95% των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε λαπαροτομία ταυτοποιήθηκε διεγχειρητικά η παρουσία συμφύσεων (13). Ο λόγος που συντέλεσε στη διενέργεια λαπαροτομίας φαίνεται να ποικίλει από επιπλεγμένη σκωληκοειδεκτομή, κακοήθη νεοπλασία του πεπτικού σωλήνα, έκτοπη κύηση κ.α.(12).Εικόνα 3.

Οι **μεταφλεγμονώδεις ή μεταλοιμώδεις** περιτοναϊκές συμφύσεις φαίνεται να αποτελούν συνέπεια οξείας φλεγμονώδους ενδοκοιλιακής διεργασίας όπως επί εδάφους οξείας σκωληκοειδίτιδας, οξείας χολοκυστίτιδας, οξείας εκκολπωματίτιδας (6). Ωστόσο όμως μπορεί να είναι και αποτέλεσμα χρόνιας φλεγμονής όπως συμβαίνει σε παθήσεις όπως η νόσος του Crohn, η πυελική φλεγμονώδης νόσος και η ενδομητρίωση (εικόνα 4.)που αφορούν στο γυναικείο φύλο, και τυχούσα ενδημική κοιλιακή φυματίωση.

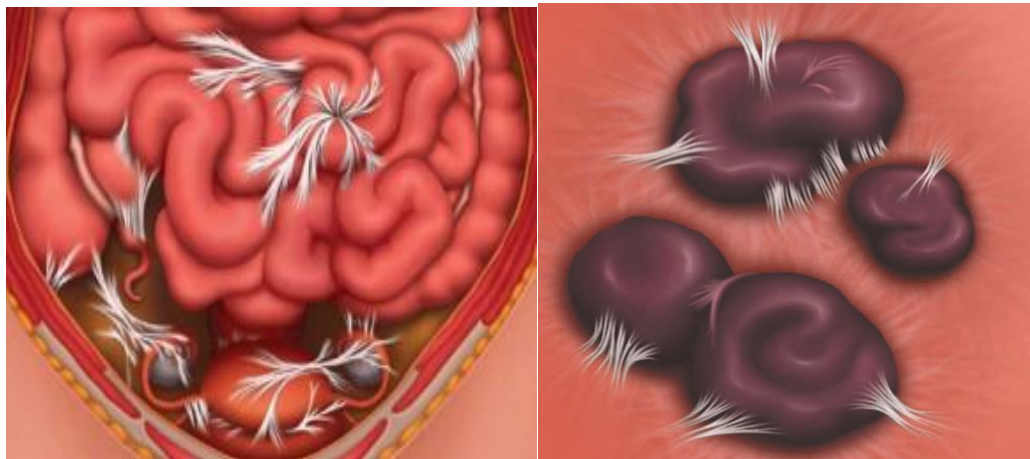
Τέλος, οι **μετακτινικές** περιτοναϊκές συμφύσεις είναι αποτέλεσμα χρήσης ακτινοβολίας τόσο στην κοιλιά όσο και στην πύελο με σκοπό τη θεραπεία κάποιας κακοήθους νεοπλασίας. Ενδεικτικά παραδείγματα τέτοιων καρκίνων αποτελούν ο καρκίνος του παχέος εντέρου και ιδίως του ορθού, καρκίνος του προστάτη στους άντρες και οι διάφοροι γυναικολογικοί καρκίνοι στις γυναίκες αντιστοίχως (14). Παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με τον βαθμό της βαρύτητας των ανωτέρω συμφύσεων είναι η έκταση της ακτινοβοληθείσας περιοχής, η συνολική δόση καθώς και η κλασματοποίηση της δόσης. Με τον όρο κλασματοποίηση της δόσης ορίζουμε την κατανομή της συνολικής δόσης σε μια χρονική περίοδο, ημερών ή εβδομάδων, με σκοπό τον περιορισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών στους παρακείμενους υγιείς ιστούς. Δεδομένης της έκτασης και της



πυκνότητας της συμφυτικής νόσου μετά από ακτινοβολία, καθώς επίσης και της κατάστασης όπου βρίσκονται οι παρακείμενοι ιστοί, η αντιμετώπισή της παραμένει αυξημένου ενδιαφέροντος (12).



Εικόνα 3. <http://www.londongeneralsurgeryclinic.co.uk/abdominal-adhesions.php>



Εικόνα 4. <http://www.clearpassage.com/what-we-treat/chronic-pain/endometriosis-pain/>

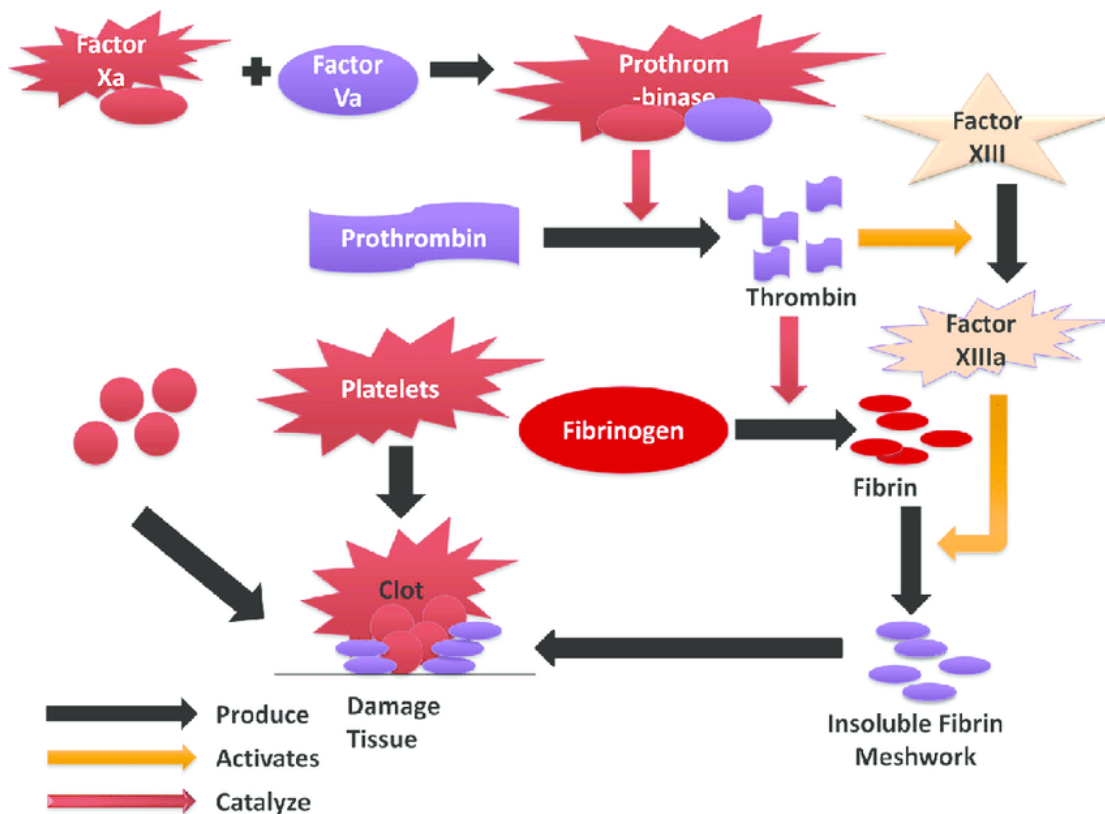
<http://www.clearpassage.com/what-we-treat/chronic-pain/pelvic-pain/>

#### **4.ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΩΝ ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ**

Η ανάπτυξη περιτοναϊκών συμφύσεων εγείρεται μετά από τραυματισμό του φυσιολογικού περιτοναίου. Ο τραυματισμός αυτός μπορεί να είναι αποτέλεσμα διαφόρων παραγόντων όπως κατά τη διάρκεια ενός χειρουργείου, είτε λόγω φλεγμονώδους διεργασίας, είτε λόγω λοιμωδών παραγόντων είτε τραύματος είτε τέλος λόγω εισαγωγής ξένων σωμάτων εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας. Απόρροια των ανωτέρω είναι η επαγόμενη ισχαιμία η οποία και φαίνεται να πυροδοτεί την έναρξη δημιουργίας των συμφύσεων. Υποστηρίζεται επίσης ότι ένας άλλος μηχανισμός ο οποίος πιθανόν ευθύνεται για την δημιουργία συμφύσεων είναι η ανεπάρκεια ή καταστολή ή η υπερλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (15).

Η ανάλυση ορισμένων μικροσυστοιχιών από συμφυτικούς ιστούς ταυτοποίησε την ύπαρξη γονιδίων τα οποία είτε υπερεκφράζονται είτε εκφράζονται σε μικρότερο βαθμό συγκριτικά με εκείνα του φυσιολογικού περιτοναϊκού ιστού. Κατά συνέπεια, η γνώση και μελέτη των γονιδίων αυτών θα συμβάλει στην εύρεση καλύτερων στοχευμένων θεραπειών σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου (16, 17).

Παρόλα αυτά, τα μέχρι σήμερα δεδομένα δεν έχουν πλήρως αποσαφηνίσει τον παθογενετικό μηχανισμό δημιουργίας των συμφύσεων και κατά συνέπεια η ανεύρεση αποτελεσματικών θεραπευτικών στρατηγικών είναι δυσμενής (1, 3). Κατά κανόνα, μετά από τον οποιοδήποτε τραυματισμό του περιτοναίου επάγεται μία φλεγμονώδης απάντηση και εξαιτίας της υποκείμενης επουλωτικής διαδικασίας προάγεται τελικά η παραγωγή ινώδους ιστού. Δεν είναι όμως απαραίτητα ότι όλα τα όργανα τα οποία θα εμπλακούν στην φλεγμονώδη διαδικασία έχουν υποστεί άμεσα κάποια κάκωση ή τραυματισμό (18). Αν και αρκετοί ερευνητές έχουν προσπαθήσει να εξηγήσουν γιατί η φυσιολογική επουλωτική διαδικασία του τραύματος οδηγεί στη δημιουργία συμφύσεων σε κάποιους ασθενείς ενώ σε κάποιους άλλους όχι, δυστυχώς δεν έτυχαν ικανών αποτελεσμάτων. Σύμφωνα με τη μία θεωρία, φαίνεται πως η δημιουργία συμφύσεων είναι αποτέλεσμα της ανισορροπίας που εμφανίζεται ανάμεσα στην εναπόθεση ινικής και στην διάσπαση αυτής. Η ινική είναι το τελικό προϊόν κατά την επαγόμενη από την θρομβίνη διάσπαση του ινωδογόνου σε ινική στον καταρράκτη της πήξης, ο οποίος εμπλέκεται στη συνολική φλεγμονώδη διαδικασία(19). (Σχήμα 1.)

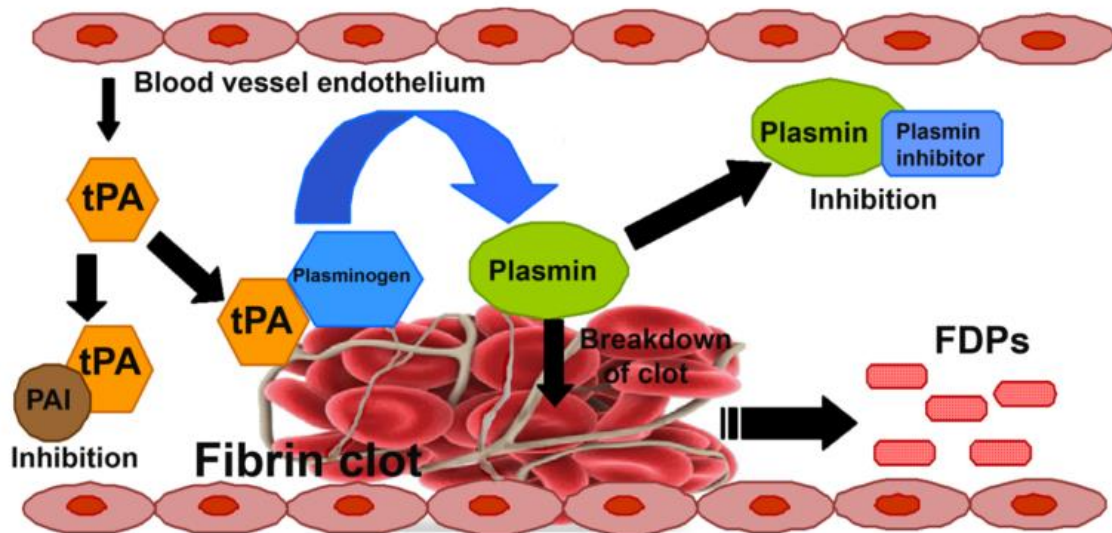


**Σχήμα 1.** Καταρράκτης της πήξης, ενδογενές και εξωγενές μονοπάτι(20)

Για την πρόληψη της δημιουργίας περιτοναϊκών συμφύσεων, κρίσιμο είναι το σημείο εκείνο κατά τις πρώτες πέντε με επτά ημέρες μετά τον τραυματισμό του περιτοναϊκού ιστού, όπου και πρέπει να γίνει ενεργοποίηση του ινωδολυτικού συστήματος(21). Ωστόσο, μετά τον ερεθισμό ή/και τραυματισμό του περιτοναίου, έχουμε αύξηση του αριθμού των μακροφάγων καθώς και τροποποίηση της λειτουργίας τους. Ειδικότερα, αρχίζουν να εκκρίνουν διάφορους μεσολαβητές της φλεγμονώδους απάντησης όπως κυκλοοξυγενάσες, λιποοξυγενάσες, κολλαγονάσες και ελαστάσες, ιντερλευκίνες 1 και 6, παράγοντα νέκρωσης των όγκων, προσταγλανδίνη E2, λευκοτριένια B4, τον ενεργοποιητή του πλασμινογόνου καθώς και τον αναστολέα αυτού κ.α.(22),(23),(6) Τα συγκεκριμένα μακροφάγα επιστρατεύουν νέα μεσοθηλιακά κύτταρα πάνω στην επιφάνεια του τραυματισμένου ιστού, τα οποία με τη σειρά τους, και σε απάντηση στις κυτταροκίνες, προσελκύουν νέα μεσοθηλιακά κύτταρα με αποτέλεσμα τελικά την πλήρη κάλυψη όλης της επιφάνειας τραυματισμού, που θα οδηγήσει στην περιτοναϊκή επαναμεσοθηλιοποίηση(6),(24).

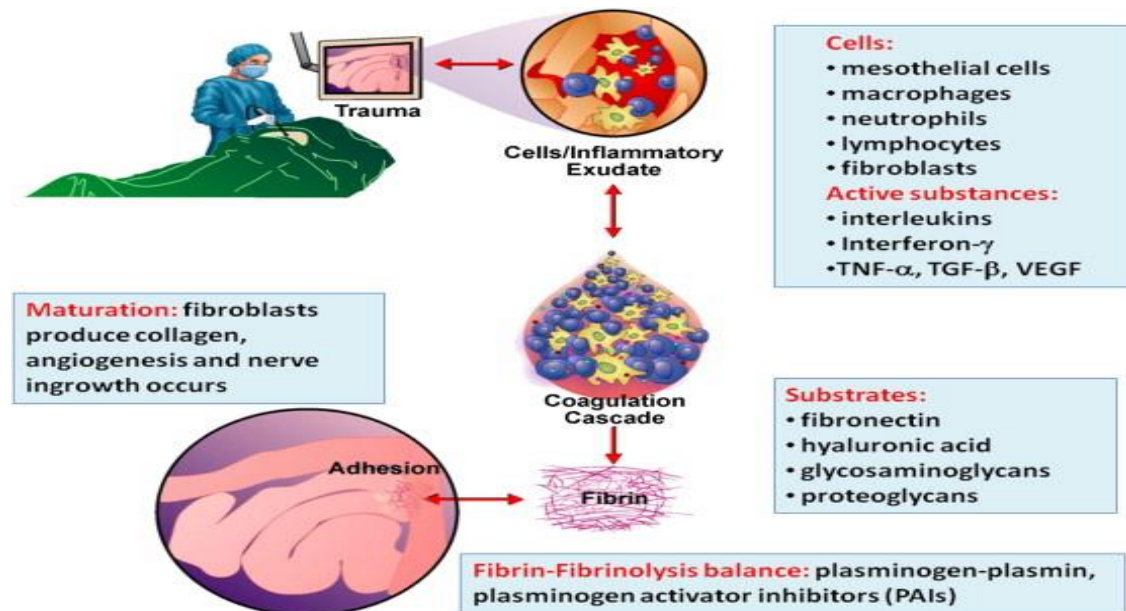
Έναυσμα λοιπόν, για την αποδόμηση της ινικής αποτελεί η μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη. Οι δύο πιο καλά μελετημένοι ενεργοποιητές του πλασμινογόνου είναι ο ιστικός τύπος (t-PA) και η ουροκινάση (u-PA), οι οποίοι παράγονται και αποθηκεύονται από διάφορους τύπους κυττάρων όπως είναι τα μεσοθηλιακά κύτταρα, τα ενδοθηλιακά, τα μακροφάγα(21). Όσον αφορά στον ιστικό τύπο του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA), είναι μια πρωτεάση, η οποία έχει μεγάλη συγγένεια με την ινική, αποτελεί τον πιο ισχυρό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου ευθύνεται για την δράση του πλασμινογόνου εντός της περιτοναϊκή κοιλότητας σε ποσοστό που αγγίζει έως το 95%(21),(25),(26). Η ουροκινάση, μολονότι έχει ίδια αποτελεσματικότητα στην δράση της σχετικά με τη διάσπαση της ινώδους ουσίας, έχει μικρότερου βαθμού συγγένεια με την ινική με αποτέλεσμα τελικά να ενεργοποιείτο πλασμινογόνο σε χαμηλότερα επίπεδα σε σύγκριση με τον ιστικό τύπο (t-PA). Από την άλλη πλευρά όμως, φαίνεται να παίζει κάποιο άλλο σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της ινωδολύσης καθώς εμπλέκεται στην αναδιαμόρφωση του ιστού (tissue remodeling)(27).

Όπως αναφέρθηκε και προηγούμενα, η δημιουργία περιτοναϊκών συμφύσεων είναι αποτέλεσμα ανισορροπίας μεταξύ ενεργοποιητών του πλασμινογόνου και των αναστολέων του. Οι δύο αυτοί αναστολείς ( Plasminogen activator inhibitor-1 & 2 ,PAI-1 & PAI-2) όταν προσδεθούν με τον ενεργοποιητή του πλασμινογόνου δημιουργούν ένα ανενεργό σύμπλοκο. Πρόκειται για γλυκοπρωτεΐνες οι οποίες παράγονται από διάφορα κύτταρα όπως ενδοθηλιακά κύτταρα, μεσοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα αλλά και από μονοκύτταρα και ινοβλάστες(1),(3). Ο PAI-1 φαίνεται πως είναι ο κύριος αναστολέας τόσο του t-PA όσο και της ουροκινάσης ενώ στον αντίποδα βρίσκεται ο PAI-2, ο οποίος αν και είναι λιγότερο αποτελεσματικός, παίζει κάποιο ρόλο στην ιστική διόρθωση(28). Συνοπτικά τα ανωτέρω απεικονίζονται στο σχήμα 2.

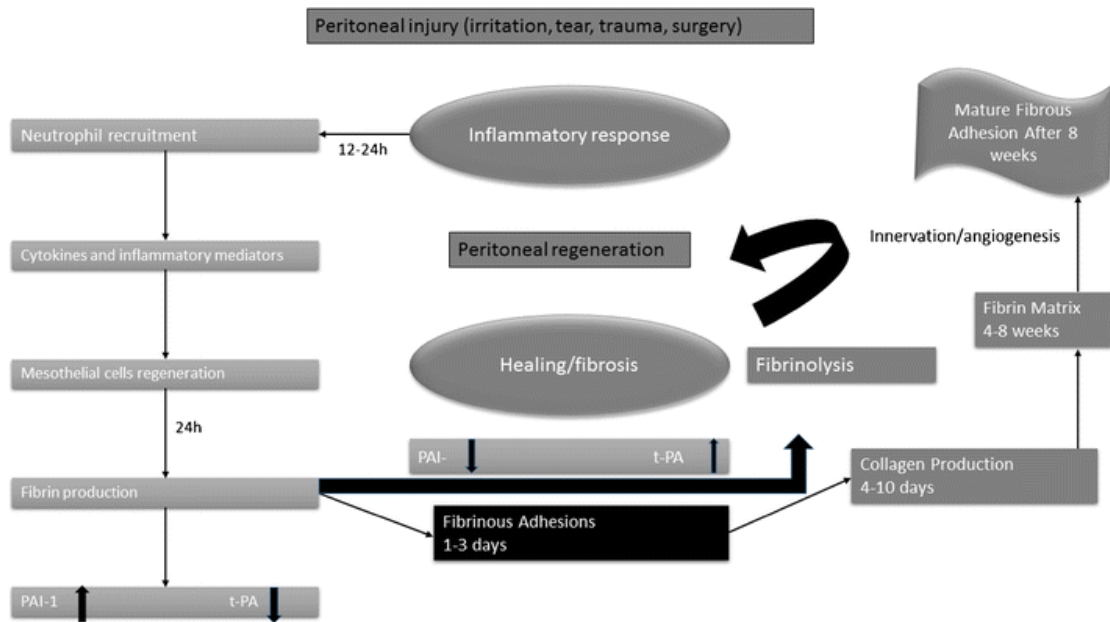


**Σχήμα 2.** Μηχανισμός αποδόμησης της ικτικής. (<https://www.intechopen.com/books/fibrinolysis-and-thrombolysis/an-insight-into-the-abnormal-fibrin-clots-its-pathophysiological-roles>)

Εκτός από τους δύο ανωτέρω αναστολείς των ενεργοποιητών πλασμίνης, έχουν ταυτοποιηθεί δύο ακόμα, των οποίων όμως η ακριβής βιολογική δράση δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί πλήρως όπως οι PAI-3 και protease nexin 1. Επίσης, η πλασμίνη φαίνεται ότι αναστέλλεται άμεσα από τρία μόρια τα οποία είναι η  $\alpha_2$  μακροσφαιρίνη,  $\alpha_1$  αντιθρυψίνη και τέλος η  $\alpha_2$  αντιπλασμίνη(3, 28). Στα σχήματα 3 και 4, παρουσιάζεται επί συνόλου ο παθογενετικός μηχανισμός δημιουργίας των περιτοναϊκών συμφύσεων.



**Σχήμα 3.** Συνοπτική αναπαράσταση των φάσεων δημιουργίας περιτοναϊκών συμφύσεων (29)



**Σχήμα 4.** Απεικόνιση ενός πιθανού μοντέλου του παθογενετικού μηχανισμού των περιτοναϊκών συμφύσεων (3)

## 5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ – ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν είναι γνωστό ποιοι από τους ασθενείς που έχουν περιτοναϊκές συμφύσεις θα αναπτύξουν συμπτωματολογία, δηλαδή θα εμφανίσουν συμφυτική νόσο, και ποιοι θα έχουν ασυμπτωματικές συμφύσεις. Όπως επίσης δεν είναι γνωστό σε ποιο ποσοστό των ασθενών με συμφυτική νόσο η παρουσία συμπτωμάτων είναι ευθέως εξαρτώμενη από αυτές. Ωστόσο, δεδομένου ότι τα συμπτώματα της νόσου συνήθως είναι μη ειδικά, υπάρχει πιθανότητα ένα ποσοστό των ασθενών να παραμείνει αδιάγνωστο. Αρκετές φορές δε, είναι πιθανό η ανατομική περιοχή όπου ο ασθενής αναφέρει την ύπαρξη κοιλιακού άλγους να μη σχετίζεται με την ανατομική περιοχή όπου είναι στην πραγματικότητα οι συμφύσεις(12). Τα συμπτώματα της νόσου παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 1.

### Πίνακας 1. Κλινική εικόνα συμφυτικής νόσου (12)

- ✚ Χρόνιο αίσθημα μετεωρισμού (εμμένον ή διαλείπον)
- ✚ Κοιλιακές κράμπες και βορβορυγμοί
- ✚ Εναλλαγές των συνηθειών του εντέρου, δυσκοιλιότητα και διαρροϊκές κενώσεις
- ✚ Ναυτία με ή χωρίς πρώιμο αίσθημα κορεσμού
- ✚ Εντερική απόφραξη (παροδική, μερική ή πλήρη)
- ✚ Γυναικεία στειρότητα και δυσπαρεύνια
- ✚ Επώδυνες κενώσεις και απώλεια αίματος από τον πρωκτό, συνήθως λόγω εμπλεκόμενης ενδομητρίωσης (30)



Σχετικά με τη *διαφορική διάγνωση* της συμφυτικής νόσου, και λαμβάνοντας υπόψιν πως η προαναφερθείσα συμπτωματολογία τυγχάνει να είναι μη ειδική, πολλές φορές μπορεί να χρειαστεί μεγαλύτερο διάστημα ώστε να τεθεί η τελική διάγνωση. Κατά συνέπεια, η διαγνωστική προσέλαση θα πρέπει να είναι μεθοδική, σταδιακή και περιεκτική. Σε περιπτώσεις δε όπου ο ασθενής αναφέρει κάποιον από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου, η διάγνωση της συμφυτικής νόσου θα πρέπει να τίθεται ψηλά στη λίστα. Σε αυτό σημαντική είναι η βοήθεια που δίνεται μέσω των απεικονιστικών και αιματολογικών εξετάσεων με σκοπό την ορθότητα της τελικής διάγνωσης(12). Οι παθολογικές οντότητες από τις οποίες θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί η συμφυτική νόσος παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

**Πίνακας 2. Διαφορική διάγνωση συμφυτικής νόσου**

- ✚ Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου
- ✚ Ενδομητρίωση («μεγάλος μασκαράς») (30)
- ✚ Αποφρακτικοί όγκοι του πεπτικού σωλήνα
- ✚ Χρόνια μεσεντέριος ισχαιμία
- ✚ Άτυπη κλινική εικόνα πεπτικού έλκους
- ✚ Εκκολπωματική νόσο λεπτού εντέρου
- ✚ Χολιδοχολιθίαση
- ✚ Μη λιθιασική χολοκυστίτιδα
- ✚ Δυσανεξία στη λακτόζη
- ✚ Λιπώδες ήπαρ
- ✚ Λήψη φαρμάκων ( π.χ. αναστολείς αντλίας πρωτονίων, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, αντιχολινεργικά φάρμακα κ.α.)
- ✚ Δυσκινησία του σφιγκτήρα του Oddi

## 6. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Οι περιτοναϊκές συμφύσεις αποτελούν μείζον ιατρικό ζήτημα καθώς σύμφωνα με σύγχρονα δεδομένα το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε κάποια χειρουργική παρέμβαση στην κοιλιά θα αναπτύξει συμφύσεις(3, 31). Το ποσοστό των ασθενών κυμαίνεται από 67%-93% μετά από χειρουργείο στην κοιλιά ενώ μπορεί να αγγίξει το 100% μετά από χειρουργείο στην πυελική χώρα. Αποτελούν την πρώτη αιτία απόφραξης του λεπτού εντέρου και ενοχοποιούνται για το 70% των εισαγωγών στο νοσοκομείο για εντερική απόφραξη(3, 6, 1, 32). Εντός του πρώτου μήνα από το χειρουργείο πάνω από το 20% των ασθενών θα εμφανίσουν απόφραξη ενώ σχεδόν το 40% θα εμφανίσει εντός του πρώτου έτους(24). Το 3% όλων των λαπαροτομιών που πραγματοποιούνται καθώς και το 1% όλων των εισαγωγών σε χειρουργικές σχετίζονται με την παρουσία περιτοναϊκών συμφύσεων(32).

Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα από το Surgical and Clinical Adhesions Research (SCAR) προκύπτει ότι οι δημιουργία συμφύσεων είναι συχνότερη μετά από χειρουργικές επεμβάσεις που περιλαμβάνουν το λεπτό έντερο, το παχύ έντερο, τη σκωληκοειδή απόφαση καθώς και τη μήτρα(33, 13). Πιο συγκεκριμένα τα χειρουργεία τα οποία έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επανεισαγωγής στο νοσοκομείο για λόγο σχετικό με τις περιτοναϊκές συμφύσεις είναι: 15,4% μετά από πρωκτοκολεκτομή, 10,6% μετά από ειλεοστομία και 8,8% μετά από ολική κολεκτομή(33). Αντίθετα, χειρουργεία που πραγματοποιούνται σε όργανα της άνω κοιλιάς όπως το στομάχι, η χοληδόχος κύστη ή το πάγκρεας παρουσιάζουν μικρότερη επίπτωση δημιουργίας συμφύσεων(34). Η νόσος του Crohn, χειρουργεία στο παχύ έντερο για κακοήθεια καθώς και η φλεγμονή στα πλαίσια περιτονίτιδας έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών λόγω συμφυτικής νόσου. Η ηλικία επίσης αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα και φαίνεται πως ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 60 ετών έχουν αυξημένο κίνδυνο επανεισαγωγής στο νοσοκομείο για επιπλοκή από την παρουσία περιτοναϊκών συμφύσεων(3, 33).

Τους παράγοντες κινδύνου σχετικά με την απόφραξη του λεπτού εντέρου λόγω περιτοναϊκών συμφύσεων μελέτησαν στην **LAPAD (LAParotomy or LAParoscopy and ADhesions)**, η οποία και

αποτελεί τη μεγαλύτερη μελέτη, και συμμετείχαν ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε εκλεκτική ανοιχτή ή λαπαροσκοπική επέμβαση για καλοήθη ή για κακοήθη λόγο. Διεγχειρητικά δεδομένα, όπως το είδος της τομής, η παρουσία και η σοβαρότητα τυχουσών συμφύσεων, αξιολογήθηκαν και σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η διενέργεια χειρουργείου στο κατώτερο πεπτικό σωλήνα καθώς επίσης και η σοβαρότητα πιθανής συμφυτικής νόσου της περιοχής, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες για απόφραξη του λεπτού εντέρου(35).

Συμπληρωματικά, ένας ακόμα παράγοντας που έχει ταυτοποιηθεί ότι προάγει την δημιουργία περιτοναϊκών συμφύσεων είναι τα χειρουργεία σε επείγουσα βάση. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επείγον χειρουργείο έχουν αυξημένο κίνδυνο επίπτωσης επιπλοκών σχετικών με την παρουσία συμφύσεων συγκριτικά με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτικό χειρουργείο(36).

Το 33% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο είτε στην κοιλιά είτε στην πύελο επανεισήχθη στο νοσοκομείο εξαιτίας επιπλοκών της συμφυτικής νόσου κατά μέσο όρο δύο φορές σε διάστημα δέκα ετών(13). Από τα δεδομένα άλλης μελέτης για χρονική περίοδο 24 ετών, η εντερική απόφραξη αφορούσε στο 0,9% όλων των εισαγωγών στο νοσοκομείο(37). Οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση περιτοναϊκών συμφύσεων παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα :

<b>Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης περιτοναϊκών συμφύσεων(3)</b>
Χειρουργική προσπέλαση κατώτερου πεπτικού συστήματος
Χειρουργική προσπέλαση πυέλου
Επείγον χειρουργείο
Ηλικία < 60 ετών

Τέλος, σημαντική είναι η οικονομική επιβάρυνση των εθνικών συστημάτων υγείας λόγω των δαπανών που σχετίζονται με επιπλοκές της συμφυτικής νόσου. Τα μεγάλα ποσοστά των εισαγωγών στο νοσοκομείο, ο αριθμός των επανεισαγωγών, οι συνέπειες που έχει η διενέργεια συμφυσιόλυσης (32, 1, 34) ( παράταση χειρουργικού χρόνου, αύξηση κατά 6% της επίπτωσης των ιατρογενών

τραυματισμών του εντέρου, ο αυξημένος κίνδυνος μετεγχειρητικών επιπλοκών) 'συντελούν στη δαπάνη μεγάλων χρηματικών ποσών(3).

Αύξηση από 1.3 δισεκατομμύρια δολάρια το 1994 σε 5 δισεκατομμύρια δολάρια το 2001 δαπανήθηκαν στις Η.Π.Α. για τη διαχείριση των επιπλοκών των περιτοναϊκών συμφύσεων(33). Συνεπώς, κάθε προσπάθεια για πρόληψη και μείωση της επίπτωσης των περιτοναϊκών συμφύσεων θα έχει σημαντικό αντίκτυπο στην οικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας. Έχει υπολογιστεί πως η εφαρμογή παραγόντων έναντι της δημιουργίας συμφύσεων, με μέσο κόστος τα 200 δολάρια και αποτελεσματικότητα περίπου 25%, θα μειώσει τις δαπάνες έως και 55 εκατομμύρια δολάρια σε βάθος δέκα ετών(38).

## 7.ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ

Οι μετεγχειρουργικές περιτοναϊκές συμφύσεις αποτελούν μία νοσολογική οντότητα η οποία επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των νοσούντων, σε άλλοτε άλλο βαθμό, επιφέροντας και τις ανάλογες συνέπειες. Το ποσοστό των ασθενών που επιβαρύνονται από την παρουσία και τις συνέπειες της συμφυτικής νόσου είναι τεράστιο, μιλώντας για εκατομμύρια ανθρώπους ανά τον κόσμο, οι οποίοι συχνότερα εμφανίζουν απόφραξη λεπτού εντέρου(24, 39, 22, 40), χρόνια κοιλιακό και πυελικό άλγος και δευτεροπαθή στείρωση , η οποία αφορά κυρίως το γυναικείο φύλο και θα παρατεθούν περεταίρω στοιχεία στη συνέχεια.

Οι περιτοναϊκές συμφύσεις αποτελούν την συχνότερη αιτία απόφραξης τόσο του λεπτού όσο και του παχέος εντέρου στο Δυτικό κόσμο αντιπροσωπεύοντας το ένα τρίτο του συνόλου των αποφράξεων του εντέρου και 60%-70% των αποφράξεων του λεπτού εντέρου(2).

Πέραν των ανωτέρω σημαντικών προβλημάτων για τους ασθενείς, θα πρέπει να αναφερθούν και οι δυσκολίες τις οποίες καλούνται να αντιμετωπίσουν και οι ιατροί και ιδίως οι χειρουργοί, είτε γενικοί είτε γυναικολόγοι, ουρολόγοι κλπ. καθώς υπάρχει αύξηση του ποσοστού των ιατρογενών τραυματισμών. Η χειρουργική προσπέλαση μιας ήδη χειρουργημένης κοιλίας ή πυέλου αποτελεί ένα δύσκολο εγχείρημα καθώς πέραν από την ανατομική δυσκολία είναι και αυξημένου κινδύνου για τον ίδιο τον ασθενή. Κατά συνέπεια, δεδομένης της απαιτούμενης συμφυσιόλυσης προκύπτει παράταση του χειρουργικού χρόνου, συνέπεια του οποίου είναι η παράταση της παραμονής του ασθενή σε αναισθησία, αύξηση του χρόνου ανάνηψης αυτού και η ίσως αυξημένη απώλεια αίματος(6). Σύμφωνα με πρόσφατες δημοσιεύσεις βρέθηκε ότι ο μέσος χρόνος που απαιτείται για τη διενέργεια συμφυσιόλυσης είναι 20 λεπτά(31) με αποτέλεσμα να υπάρχει παράταση του προγραμματισμένου χειρουργικού χρόνου πάνω από 60 λεπτά(41).

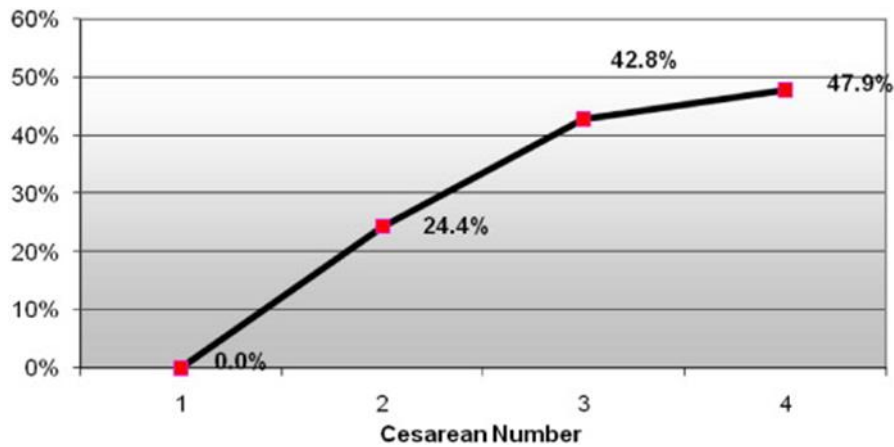
Παράδειγμα τέτοιων τραυματισμών είναι η κάκωση αγγείων, τραυματισμός της ουροδόχου κύστης, η δημιουργία εντεροδερματικών συριγγίων και επί πιθανού τραυματισμού του εντέρου η πιθανή αφαίρεση του αντίστοιχου τμήματος. Ειδικότερα, η επίπτωση τραυματισμού του εντέρου κατά τη διάρκεια χειρουργείου όπου απαιτείται συμφυσιόλυση είναι αυξημένη κατά 10.5% συγκριτικά με

εκείνους όπου δεν απαιτείται(41). Τέτοιες κακώσεις είναι δυνατόν να τελικά να οδηγήσουν σε εκ νέου μη προγραμματισμένα χειρουργεία, επιμολύνσεις του τραύματος, λοιμώξεις του αναπνευστικού με άμεση ανάγκη για μεταφορά του ασθενή σε μονάδα εντατικής θεραπείας και αυξημένη πιθανότητα θανάτου(3). Μολαταύτα, σύμφωνα με τα ως τώρα δημοσιευμένα δεδομένα, το ποσοστό υποτροπής των ασθενών που υπεβλήθησαν σε συμφυσιόλυση αγγίζει το 85%(2).

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένα, οι περιτοναϊκές συμφύσεις αποτελούν αίτιο δευτεροπαθούς στειρότητας στις γυναίκες σε ποσοστό 15%-20% όλων των περιπτώσεων. Ο μηχανισμός με τον οποίο οι συμφύσεις ευθύνονται για τη δευτεροπαθή στειρότητα είναι ανάλογος εκείνου της εντερικής απόφραξης καθώς αυτές αποφράσσουν τις σάλπιγγες(2).

Η διενέργεια λαπαροσκοπικής συμφυσιόλυσης στις παραπάνω περιπτώσεις φαίνεται ότι αποδίδει θετικά αποτελέσματα επαναφέροντας την γονιμότητα, αυξάνοντας το ποσοστό εγκυμοσύνης κατά 38%-52%(42). Η υστερεκτομή, και ειδικότερα η ριζική υστερεκτομή, είναι ανάμεσα στις πιο συνήθεις γυναικολογικές επεμβάσεις οι οποίες φαίνεται να εμπλέκονται στην εντερική απόφραξη λόγω παρουσίας συμφύσεων. Η επίπτωση τους έχει βρεθεί ότι παρουσιάζει περεταίρω αύξηση όταν ακολουθεί θεραπευτική ακτινοβολία της περιοχής(43, 44, 2).

Σημειωτέων, πως η παρουσία συμφύσεων φαίνεται πως επηρεάζει την κατανομή και την αποτελεσματικότητα χημειοθεραπευτικών μέσων που χορηγούνται ενδοπεριτοναϊκά για την θεραπεία καρκίνου των ωοθηκών(45). Όσον αφορά τώρα στις καισαρικές τομές, και λαμβάνοντας υπόψιν πως όσο πιο συχνά πραγματοποιείται χειρουργική προσπέλαση της κοιλίας τόσο πιο εκτεταμένες και πυκνές είναι οι δημιουργηθείσες συμφύσεις, η επίπτωση τους είναι 12%-46% κατά την δεύτερη καισαρική τομή και 26%-75% κατά την τρίτη(46). Ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης 1283 γυναικών των Tulandi T. et al., σύμφωνα με τα οποία κατά την πρώτη καισαρική τομή δεν παρατηρήθηκε παρουσία περιτοναϊκών συμφύσεων ενώ όσο αυξάνεται ο αριθμός των καισαρικών τομών σε μια γυναίκα φαίνεται ότι αυξάνεται τόσο η επίπτωση δημιουργίας συμφύσεων (σχήμα 1) όσο το μεσοδιάστημα μεταξύ προσπέλασης της κοιλίας και γέννησης και ο συνολικός χρόνος διάρκειας του χειρουργείου(47).



**Σχήμα 1.** Συχνότητα εμφάνισης συμφύσεων κατά την πρώτη και κατά της επόμενες γεννήσεις με καισαρική τομή(47)

Η ενδομητρίωση αποτελεί επίσης ένα από τα πιο συχνά αίτια πυελικού πόνου και στειρότητας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Είναι συνδεδεμένη με την παρουσία ινωδών συμφύσεων, οι οποίες συχνά δημιουργούνται από τον χρόνια ερεθισμό που προκαλεί ο έκτοπος ενδομήτριος ιστός καθώς και οι διάφορες ουσίες που εκκρίνει(6).

## **8. ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΔΗΜΗΙΟΥΡΓΙΑΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΩΝ ΣΥΜΦΥΣΕΩΝ**

Δεδομένων των συνεπειών που επιφέρουν οι μετεγχειρητικές περιτοναϊκές συμφύσεις τόσο στον ίδιο τον ασθενή και στον εκάστοτε χειρουργό όσο και στο εθνικό σύστημα υγείας, επιτακτική είναι η ανάγκη για την προσπάθεια πρόληψής τους. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, τα μέτρα πρόληψης δημιουργίας των περιτοναϊκών συμφύσεων μπορούν να διακριθούν σε δύο κύριες κατηγορίες, οι οποίες αφορούν είτε την τροποποίηση των χειρουργικών τεχνικών, είτε στη χρήση «φυσικών φραγμών»(3).

Όσον αφορά αρχικά στα χειρουργικά μέτρα που θα μπορούσαν να δράσουν προστατευτικά έναντι των περιτοναϊκών συμφύσεων, ο πιο σημαντικός παράγοντας είναι οι κατάλληλες χειρουργικές τεχνικές. Οι ήπιες κινήσεις κατά την επαφή με τους ιστούς καθώς και οι λεπτοί ανατομικοί χειρισμοί φαίνεται να είναι καίριας σημασίας στον περιορισμό της κάκωσης των ιστών και της πυροδότησης του καταρράκτη της φλεγμονώδους αντίδρασης καθώς επίσης και στην πρόληψη της βλάβης του ορογόνου χιτώνα(48).

Σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση 17 μελετών δεν φαίνεται να υπάρχουν ειδικές τεχνικές στην ανοιχτή χειρουργική προσπέλαση που να μειώνουν την επίπτωση των συμφύσεων. Ενώ μείωση αυτής φαίνεται να υπάρχει κατά τη διεξαγωγή λαπαροσκοπικής χειρουργικής και της μη σύγκλησης του περιτοναίου κατά το κλείσιμο του κοιλιακού τοιχώματος(48).

Η πραγματοποίηση λαπαροσκοπικών ή ρομποτικών χειρουργείων φαίνεται να υπερέχει στη δημιουργία μετεγχειρητικών περιτοναϊκών συμφύσεων έναντι των ανοιχτών χειρουργικών προσπελάσεων. Όμως, άλλες μεγάλες μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν αυτή την υπεροχή της λαπαροσκοπικής χειρουργικής έναντι της ανοιχτής στην πρόληψη της απόφραξης του λεπτού εντέρου εξαιτίας συμφυτικής νόσου(3). Συνοπτικά οι μελέτες αυτές παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Επίσης, σύμφωνα με μία μεγάλη μελέτη 24.046 ασθενών, κατά τη σύγκριση της επίπτωσης των συμφύσεων ανάμεσα σε λαπαροσκοπικά και ανοιχτά γυναικολογικά χειρουργεία, ο κίνδυνος επανεισαγωγής των ασθενών λόγω επιπλοκών σχετιζόμενων με συμφύσεις ήταν παρόμοιος(37).



<b>Μελέτη, έτος</b>	<b>Τύπος μελέτης</b>	<b>N (Αρ. ασθενών)</b>	<b>Λιγότερες συμφύσεις έναντι ανοιχτής χειρουργικής</b>	<b>Παρόμοιος αριθμός επανεισαγωγών σχετιζόμενων με συμφύσεις</b>
Burns et al., 2013(49)	Αναδρομική	<b>187.148</b>	<b>✓</b>	
Lower et al., 2004(37)	Αναδρομική	<b>24.046</b>		<b>✓</b>
Schölin et al., 2011(50)	Αναδρομική	<b>786</b>		<b>✓</b>
Smolarek et al., 2016(51)	Αναδρομική	<b>707</b>	<b>✓</b>	
Taylor et al., 2010(52)	Προοπτική	<b>411</b>		<b>✓</b>
Sidana et al., 2012(53)	Αναδρομική	<b>151</b>	<b>✓</b>	

**Πίνακας 3.** Μελέτες για τον ρόλο της λαπαροσκοπικής χειρουργικής στη δημιουργία συμφύσεων(3)

Η ελαχιστοποίηση της έκθεσης και αφυδάτωσης της επιφάνειας του εντέρου φαίνεται πως μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης συμφύσεων. Εκτός των άλλων ο περιορισμός και κυρίως η αποφυγή χρήσης ορισμένων ξένων σωμάτων όπως η πούδρα από τα γάντια, το υπολειπόμενο χνούδι από τις γάζες ακόμα και η χρήση συγκεκριμένων τύπων ραμμάτων φαίνεται να δρα προστατευτικά έναντι των συμφύσεων(48, 54). Για παράδειγμα, η χρήση ραμμάτων Polyglactin έχει συνδεθεί με μειωμένη επίπτωση περιτοναϊκών συμφύσεων, συγκριτικά με τη χρήση απορροφήσιμων ραμμάτων όπως Polydioxanone και Poliglicarbone 25, κάτω από σηπτικές όσο και άσηπτες συνθήκες, γεγονός που πιθανόν ενισχύει τον σημαντικό ρόλο που παίζει η φλεγμονή στην δημιουργία των συμφύσεων(55). Ωστόσο εάν για κάποιο συγκεκριμένο λόγο είναι απαραίτητη η χρήση μη απορροφήσιμων ραμμάτων τότε τελικά τμήματα τους θα πρέπει να κόβονται όσο το δυνατό χαμηλότερα(56).

Ο ρόλος της παρουσίας υπολειμμάτων αίματος εντός της περιτοναϊκής κοιλότητα στην δημιουργία συμφύσεων αποτελεί ακόμα σημείο διχογνωμίας. Σε πειραματικά μοντέλα η παρουσία μεγάλων θρόμβων προάγει την δημιουργία τους ενώ αντίθετα μικρότεροι σε μέγεθος θρόμβοι φαίνεται ότι δεν αποτελούν επιβαρυντικό παράγοντα εφόσον δεν υπάρχει ταυτόχρονα ερεθισμός ή κάκωση του περιτοναίου(57). Ένα δεύτερο σημείο διχογνωμίας αποτελεί η συρραφή ή όχι του περιτοναίου κατά το κλείσιμο της κοιλιάς. Παλαιότερα υποστηριζόταν πως αυτό δρα προστατευτικά έναντι των συμφύσεων. Όμως σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, οι Lyell et al. με την αναδρομική μελέτη 173 ασθενών που υπεβλήθησαν σε επαναλαμβανόμενη καισαρική τομή, συσχέτισαν το κλείσιμο του περιτοναίου με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικών περιτοναϊκών συμφύσεων(58). Όσον αφορά σε επεμβάσεις αποκατάστασης του κοιλιακού τοιχώματος, η τοποθέτηση είτε συνθετικού είτε βιοπροσθετικού πλέγματος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο δημιουργίας συμφύσεων. Μολονότι τα βιοπροσθετικά πλέγματα εμφανίζουν λιγότερες και μικρότερου βαθμού συμφύσεις σε σύγκριση με τα συνθετικά πλέγματα, λόγω του μικρού αριθμού των μελετών υπάρχει ανάγκη διεξαγωγής περαιτέρω μελετών προς τη συγκεκριμένη κατεύθυνση(59).

Τα τεχνικά μέτρα πρόληψης δημιουργίας των περιτοναϊκών συμφύσεων παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

**Πίνακας 4. Τεχνικά μέτρα πρόληψης των περιτοναϊκών συμφύσεων**

Προσεκτικοί και λεπτοί χειρισμοί των ιστών
Εφαρμογή λαπαροσκοπικής ή ρομποτικής χειρουργικής
Ελαχιστοποίηση της χρήσης ξένων σωμάτων
Χειρουργικός καθαρισμός των νεκρωμένων ιστών
Ελαχιστοποίηση της έκθεσης και αφυδάτωσης του εντέρου
Χρήση γαντιών χωρίς πούδρα και γαζών που δεν αφήνουν υπολείμματα χνουδιών
Αποφυγή σύγκλεισης του περιτοναίου κατά το κλείσιμο του τραύματος

Όσον αφορά στους φυσικούς φραγμούς, αν και έχουν εμφανή προστατευτική δράση έναντι των περιτοναϊκών συμφύσεων, εμφανίζουν επίσης και σημαντικά μειονεκτήματα με αποτέλεσμα την περιορισμένη αποτελεσματικότητά τους. Υπάρχουν σε στερεή ή υγρή μορφή και εφαρμόζονται επάνω στην επιφάνεια των τραυματισμένων ιστών, με σκοπό τη συγκράτηση των ανατομικών δομών ώστε να μην έρχονται σε άμεση επαφή μέχρις ότου να ολοκληρωθεί η επούλωση(3).

Ενδεικτικά, το *Seprafilm*<sup>®</sup> αποτελεί ένα μη τοξικό μέσο το οποίο μετατρέπεται σε υδρόφιλο gel εντός 24 ωρών. Μετά την εφαρμογή του η διάρκεια της προστασίας του είναι έως επτά ημέρες κατά της επαναμεσοθηλιοποίησης και η πλήρης αποβολή του από το σώμα του ασθενούς πραγματοποιείται εντός 28 ημερών. Η δράση του δεν επηρεάζεται από την παρουσία υπολειμμάτων αίματος στην περιοχή(60). Αν και η εφαρμογή του οδηγεί σε μειωμένη επίπτωση δημιουργίας συμφύσεων και μειωμένη ανάγκη για χειρουργική αποκατάσταση αποφράξεων του λεπτού εντέρου λόγω συμφύσεων, δεν αλλάζει την ολική επίπτωση της επίπτωσης της απόφραξης του(61, 62).

Ένας δεύτερος «φυσικός φραγμός» είναι το *Gynecare Interceed*<sup>™</sup>, η αποτελεσματικότητα του οποίου έχει δειχθεί μέσω μελετών, βρέθηκε να αποτρέπει τη δημιουργία και την επανεμφάνιση συμφύσεων. Η εφαρμογή του μπορεί να γίνει εύκολα και με λαπαροσκοπική χειρουργική(6). Ωστόσο, το μέγιστο μειονέκτημα του είναι ότι σε αντίθεση με το *Seprafilm*<sup>®</sup> επί παρουσίας υπολειμμάτων αίματος αδρανοποιείται(63).

Τα σημαντικότερα από τα μέσα αυτά παρουσιάζονται στον πίνακα 5.

**Πίνακας 5. Διαθέσιμοι «φυσικοί φραγμοί» που προλαμβάνουν τη δημιουργία περιτοναϊκών συμφύσεων**

Gynecare Interceed™ Absorbable Adhesion Barrier (Somerville, NJ; Johnson & Johnson)
Seprafilm® Adhesion Barrier (Cambridge, MA; Genzyme Corporation)
Repel-CV® (Iselin, NJ; SyntheMed Inc.)
Gore Preclude Surgical Membrane® (Flagstaff, AZ; W.L. Gore and associates Inc.)
Adept® Adhesion Reduction Solution (Deerfield, IL; Baxter Healthcare Corporation)

Ο συνδυασμός λαπαροσκοπικής χειρουργικής και εφαρμογής κάποιου τέτοιου παράγοντα, σύμφωνα με δημοσιευμένα δεδομένα, εμφανίζουν 50%-60% μακροσκοπική βελτίωση στην πρόληψη των συμφύσεων. Επιπροσθέτως, σχεδόν 100% αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των μετεγχειρητικών συμφύσεων προκύπτει όταν εφαρμόζεται κάποιος από αυτούς τους παράγοντες σε συνδυασμό με χαμηλή θερμοκρασία και εμπλουτισμό με CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub>(64).

Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι παράγοντες αυτοί έχουν και μειονεκτήματα και κατ' αυτόν τον τρόπο περιορίζεται η αποτελεσματικότητά τους. Η εφαρμογή τους κοντά σε περιοχή όπου υπάρχει αναστόμωση ενέχει κίνδυνο ενδοκοιλιακού αποστήματος και διαφυγών. Επιπλέον, σημαντικά μειονεκτήματα είναι το αυξημένο κόστος που επιβάλλει η χρήση τους όπως επίσης και η παράταση του χειρουργικού χρόνου προκειμένου να τοποθετηθούν σωστά οι φυσικοί φραγμοί εντός της περιτοναϊκής ή πυελικής κοιλότητας(65, 63, 66).

## **9. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ – ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ**

Οι περιτοναϊκές συμφύσεις όπως ήδη έχει αναφερθεί, αποτελούν ένα μείζον πρόβλημα λόγω των σημαντικών επιπλοκών που εγκυμονούν. Λαμβάνοντας υπόψιν όλα όσα έχουν παρουσιαστεί έως τώρα στην παρούσα διπλωματική εργασία, καθίσταται σαφές, πως είναι επιτακτική η ανάγκη ανακάλυψης και δημιουργίας μέσων για την πρόληψή τους.

Διάφορες μελέτες δημοσιεύονται συνεχώς σχετικά με το θέμα της πρόληψης των περιτοναϊκών συμφύσεων. Μέσα από πειραματικά μοντέλα γίνονται προσπάθειες ελέγχου παραγόντων, είτε ήδη γνωστών για τις ιδιότητές τους είτε νέων, ώστε να αναδειχθούν πιθανοί αντισυμφυτικοί παράγοντες. Παρά όμως τα ικανοποιητικά αποτελέσματα στα ζώα φαίνεται πως δεν έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα κατά της εφαρμογή τους στον άνθρωπο.

Παράγοντες οι οποίοι δοκιμάζονται ποικίλουν και είναι μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ινοδολυτικοί παράγοντες (στρεπτοκινάση, ουροκινάση), βιταμίνες(3), στατίνες ακόμα και διάφοροι φυτικοί παράγοντες όπως εκχυλίσματα βοτάνων. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό, πως το συγκεκριμένο θέμα έχει λάβει μεγάλη έκταση, και για αυτό το λόγο γίνονται συνεχείς προσπάθειες σε πειραματικά μοντέλα με σκοπό την ανάδειξη αντισυμφυτικών παραγόντων.

Μελέτη με 120 αρσενικά Wistar-Bratislava rats πραγματοποιήθηκε προκειμένου να ελεγχθεί αν και κατά πόσο η *ροσουβοστατίνη* έχει αντισυμφυτικές ιδιότητες. Συγκεκριμένα, τα ζώα χωρίστηκαν σε 4 γκρούπ των 30, εκ των οποίων το πρώτο ήταν control, στο δεύτερο χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός ενδοπεριτοναϊκά, στο τρίτο χορηγήθηκε ροσουβοστατίνη σε αναλογία 10mg/kg και στο τέταρτο χορηγήθηκε ροσουβοστατίνη σε αναλογία 5mg/kg. Η επαγωγή της δημιουργίας έγινε μέσω ερεθισμού του περιτοναίου στο ύψος του τυφλού. Τις μέρες 1<sup>η</sup> και 7<sup>η</sup> έγινε μέτρηση με ELISA των παραγόντων IL-1a και TNF-a και την 14<sup>η</sup> μέρα θανατώθηκαν τα ζώα και έγινε και μακροσκοπική αξιολόγηση των δημιουργηθέντων συμφύσεων. Όσον αφορά στον TNF-a, βρέθηκε μειωμένος και στις δύο μετρήσεις (  $P < 0.01$ ) ενώ αντίθετα η μείωση των επιπέδων της ιντερελευκίνη 1<sup>α</sup> δεν έδωσε στατιστικά αποτελέσματα. Κατά συνέπεια, φαίνεται ότι η ροσουβοστατίνη δρα προστατευτικά έναντι των συμφύσεων μέσω μείωσης της φλεγμονώδους διαδικασίας με τη μείωση του TNF-a(67).

Εκτός από την ροσουβοστατίνη έχει μελετηθεί και η *σιμβαστατίνη*. Σε 32 Albino rats, τα οποία χωρίστηκαν σε 2 γρουπ των 16, έγινε λαπαροτομή και ερεθισμός τόσο του περιτοναίου όσο και της εντερικής επιφάνειας με σκοπό να προαχθεί η δημιουργία συμφύσεων. Στη συνέχεια τους χωρήθηκε στους μεν 30mg/kg σιμβαστατίνη και στο δεύτερο γκρούπ ίδια ποσότητα φυσιολογικού ορού. Την 21<sup>η</sup> μέρα τα ζώα θανατώθηκαν και έγινε κλινική και παθολογοανατομική αξιολόγηση των περιτοναϊκών συμφύσεων. Κλινικά βρέθηκε ότι από τα ζώα που τους χορηγήθηκε σιμβαστατίνη 10 ( 62.5%) δεν ανέπτυξαν καθόλου συμφύσεις ενώ 6 (37.5%) 1<sup>ου</sup> βαθμού. Στο δεύτερο δε γκρούπ 11 (68.8%) ανέπτυξαν 1<sup>ου</sup> βαθμού συμφύσεις και 5 (31.2%) 2<sup>ου</sup> βαθμού. ( P <0.001). Τα ευρήματα αυτά επαληθεύτηκαν και παθολογοανατομικά και φαίνεται πως η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση σιμβαστατίνης δρα προφυλακτικά στην δημιουργία συμφύσεων(68).

Επόμενος παράγοντας που μελετήθηκε σε 30 αρσενικούς Sprague-Dawley rats είναι η *πιρφενιδόνη* ( Pirfenidone -PF) που έχει αντιφλεγμονώδεις και αντιβιοτικές ιδιότητες. Τα ζώα χωρίστηκαν σε 3 γκρούπ των 10 όπου το πρώτο ήταν control, στο δεύτερο χορηγήθηκε 0.4% carboxymethylcellulose και στο τρίτο 500mg/kg/d PF. Την 15<sup>η</sup> μέρα τα ζώα θανατώθηκαν και έγινε εκτίμηση μακροσκοπική και ιστολογική των συμφύσεων που δημιουργήθηκαν. Μετρήκαν η παραγόμενη πρωτεΐνη από τα γονίδια των MMP-9, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 και TIMP-1 και βρέθηκε ότι υπήρξε μείωση της δημιουργίας συμφύσεων στα ζώα όπου τους χορηγήθηκε ο παράγοντας (P<0.001) και κατά συνέπεια φέρεται να δρα προστατευτικά(69).

Έτερη μελέτη χρησιμοποίησε την *χοληκαλσιφερόλη ή αλλιώς βιταμίνη D<sub>3</sub>* σε 32 θηλυκά Wistar Albino rats, στα οποία έγινε τραυματισμός στο κέρασ της μήτρας με τη χρήση διαθερμίας ώστε να προαχθεί η δημιουργία συμφύσεων και τα οποία κατέταξαν σε 4 γκρούπ. Συγκεκριμένα στο πρώτο έγινε έναρξη χορήγησης βιταμίνης D<sub>3</sub> σε δόση 42μg/kg/d 7 μέρες πριν το χειρουργείο και συνέχισε για ακόμα 14 μέρες. Στο δεύτερο έγινε χορήγηση καλαμποκέλαιου επίσης 7 μέρες νωρίτερα και για 14 μέρες μετά. Στο τρίτο χορηγήθηκε ίδια αναλογία δόσης της βιταμίνης με έναρξη την μέρα του χειρουργείου και για 14 μέρες, και τέλος το τέταρτο γκρούπ ήταν control. Μετά το θάνατο των ζώων έγινε μακροσκοπική και ιστολογική αξιολόγηση και βρέθηκε μέσω μείωσης του NF $\kappa$ B έχουμε μείωση της φλεγμονώδους απαντησης και φαίνεται να υπάρχει προστατευτική δράση έναντι των συμφύσεων (P<0.001)(70).

Άλλος ένας παράγοντας που μελετήθηκε σε πειραματικό μοντέλο είναι το λιποϊκό οξύ-α (*alpha Lipoid Acid*) σε 24 θηλυκά Wistar Albino τα οποία χωρίστηκαν σε 3 γρούπ όπου στα 1 και 2 διενείργησαν λαπαροτομή και ερεθισμό του περιτοναίου αντιδιαμετρικά του τυφλού ενώ στο 3 έκανα απλά λαπαροτομή. Στο πρώτο γκρούπ χορήγησαν ενδοπεριτοναϊκά λιποϊκό οξύ σε δόση 50mg/kg, το δεύτερο ήταν control και το τρίτο sham laparotomy. Την 10<sup>η</sup> μέρα τα ζώα θανατώθηκαν και προχώρησαν σε αξιολόγηση των ευρημάτων. Μείωση των συμφύσεων παρατηρήθηκε τόσο μακροσκοπικά (  $P<0.05$ ) όσο βιοχημικά και ιστολογικά ( $P<0.01$ ) υποστηρίζοντας την προστατευτική δράση του α-λιποϊκού οξέος έναντι των συμφύσεων(71).

Στη συνέχεια, έχουμε τη μελέτη του παράγοντα *Neurokinin-1 receptor antagonist* για τις πιθανές αντισυμφυτικές του ιδιότητες σε 43 ζώα, homozygous NK-1R knockout και age matched wild type. Μετά απο καυτηριασμό στο τυφλό, με σκοπό την επαγωγόμενη δημιουργία συμφύσεων, την 7<sup>η</sup> μέρα έγινε εκτίμηση στα ζώα όπου βρέθηκε 244% αύξηση της ινοδολυτικής ικανότητας με αυξημένα επίπεδα t-PA μόνο στα wild type και όχι στα knockout(72).

Με δεδομένη την εμπλοκή της κυκλοοξυγενάσης στη φλεγμονώδη διαδικασία κατά τη δημιουργία συμφύσεων, έγινε μελέτη δύο αναστολέων αυτής, *celecoxib & parecoxib*. Έγινε λήψη μικρού τμήματος περιτοναίου από το πρόσθιο τοίχωμα της κοιλιάς και από συμφυτικό ιστό ασθενών που υπεβλήθησαν σε λαπαροτομία ώστε να μετρήσουν διάφορους παράγοντες και στη συνέχεια έγινε μελέτη και σε ζώα. Βρέθηκε λοιπόν ότι η παρουσία των δύο αυτών αναστολέων οδηγεί σε μείωση των επιπέδων των b-FGF και TGF-b και τελικά η αντισυμφυτική ιδιότητά τους έγκειται στην μείωση της επαγόμενης από την υποξία ενεργοποίηση των περιτοναϊκών ινιβλαστών και όχι στις αντιαγγειογενετικές τους ιδιότητες(73).

Το *Platelet-rich Plasma (PRP)* είναι ένας παράγοντας ο οποίος έχει μελετηθεί αρκετά για τις διάφορες ιδιότητες του και πειραματικά μοντέλα έγιναν με σκοπό την πιθανή ανάδειξη αντισυμφυτικών ιδιοτήτων. Σε 60 αρσενικά Albino Wistar τα οποία κατέταξαν σε 5 γκρούπ και μετά από περιτοναϊκό ερεθισμό για να προαχθεί η δημιουργία συμφύσεων, στο πρώτο γκρούπ δεν χορήγησαν τίποτα, στο δεύτερο χορηγήθηκε ηπαρίνη, στο τρίτο PRP, στο τέταρτο silver nanoparticles και στο πέμπτο συνδυασμός PRP- silver nanoparticles. 2 εβδομάδες αργότερα πραγματοποίησαν λαπαροτομία με σκοπό την αξιολόγηση της συμφυτικής νόσου. Βρέθηκε λοιπόν, πως καθόλου ή

μικρού βαθμού βαθμού συμφύσεις ανέπτυξε το τρίτο γκρούπ και η βαρύτητα αυξανόταν κατά σειρά στο δεύτερο και πέμπτο και κατόπιν στα άλλα δύο ( $P=0.01$ ) Φάνηκε λοιπόν πώς το PRP θα μπορούσε να μελετηθεί περετέρω για τις αντισυμφυτικές του ιδιότητες(74).

Η *ινφλιξιμάμπη*, ένα χημειοκλινικό αντίσωμα έναντι του TNF- $\alpha$ , μελετήθηκε επίσης για την πιθανή προστατευτική της δράση έναντι της δημιουργίας περιτοναϊκών συμφύσεων. Σε 60 Albino rats, μετά από απαγωγή της δημιουργίας συμφύσεων έγινε διαχωρισμός τους σε 3 γκρούπ εκ των οποίων στο πρώτο έγινε ενδοφλέβια χορήγηση μονής δόσης ινφλιξιμάμπης, στο δεύτερο διπλή δόση και το τρίτο δεν χορηγήθηκε τίποτα. Μετά από έξι εβδομάδες τα ζώα θανατώθηκαν και έγινε εκτίμηση του βαθμού των δημιουργηθέντων συμφύσεων από την οποία βρέθηκε μείωση του αριθμού τους στο δεύτερο γκρούπ, εκείνο με τη διπλή δόση ινφλιξιμάμπης, χωρίς όμως το αποτέλεσμα να είναι στατιστικά σημαντικό έναντι των άλλων δύο γκρούπ(75).

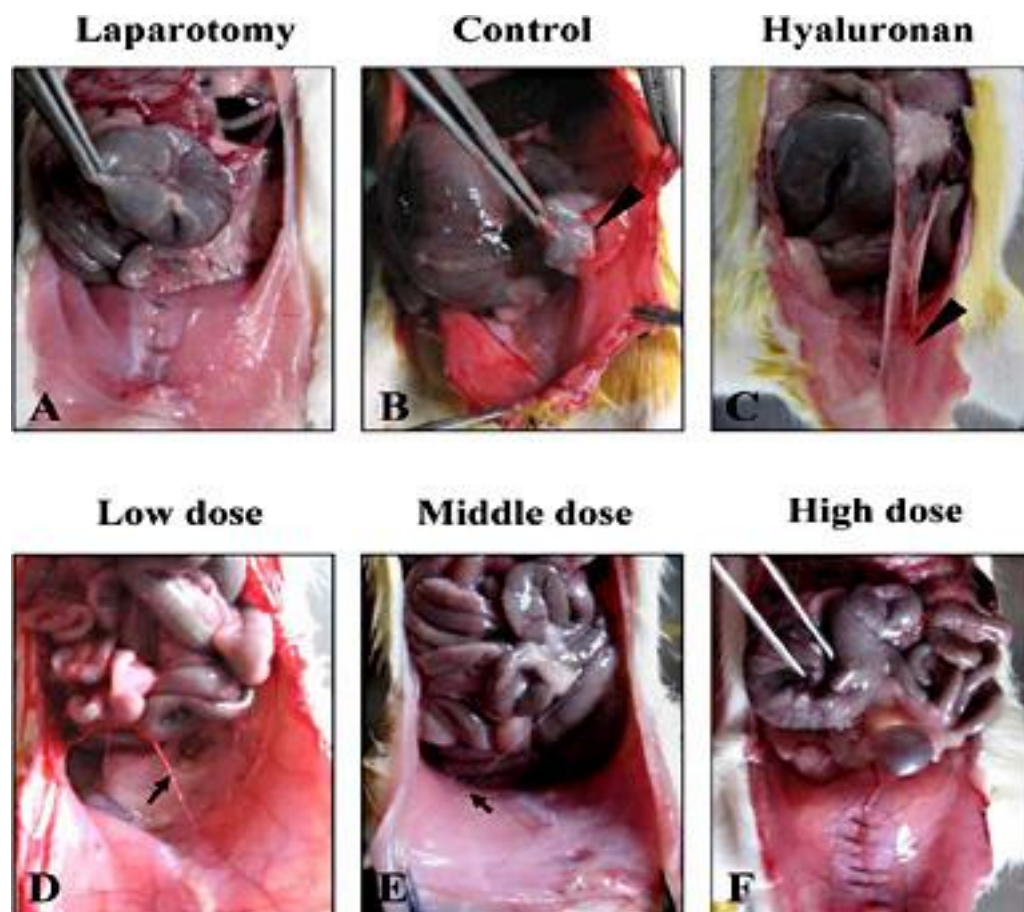
Η *εντερική αλκαλική φωσφατάση (Intestinal Alkaline Phosphatase)* είναι ένας ακόμα θεραπευτικός στόχος που αποτέλεσε σημείο μελέτης σε πειραματικό μοντέλο. Στην μελέτη αυτή, η οποία απαρτιζόταν από 29 rats, εξετάστηκαν οι μεταβολές δύο μεσολαβητών της φλεγμονής : IL-1b και TNF- $\alpha$  ως συνέπεια της εφαρμογής του υπό μελέτη παράγοντα. Βρέθηκε τελικά στατικά σημαντικό αποτέλεσμα και έτσι υποστηρίχθηκε ότι η IAP χρήζει περετέρω μελέτης ώστε να εξετασθούν οι αντισυμφυτικές της ιδιότητες(68).

Τέλος, όπως αναφέρθηκε, δεδομένης της μεγάλης προσπάθειας ανεύρεσης νέων θεραπευτικών στόχων με σκοπό την πρόληψη της δημιουργίας των περιτοναϊκών συμφύσεων έγιναν μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ακόμα και φυτικών αναλόγων όπως εκχυλίσματα βοτάνων. Η *ρεσβιρατρόλη* ένα φυτικό εκχύλισμα, μελετήθηκε σε 60 ζώα στα οποία έγινε λαπαροτομία και ερεθισμός του τοιχώματος του τυφλού και του περιτοναίου. Τα ζώα χωρίστηκαν σε 6 γκρούπ των 10 τα οποία είναι κατά σειρά : laparotomy, control, hyaluronan, low dose( 10mg/kg), middle dose (20mg/kg) και high dose (40mg/kg). Την 8<sup>η</sup> μέρα έγινε νέα χειρουργική προσπέλαση με σκοπό τη μελέτη και αξιολόγηση των περιτοναϊκών συμφύσεων. Συγκεκριμένα έγιναν μετρήσεις στον ορό με ELISA των παραγόντων: IL-6, TNF- $\alpha$  και TGF- $\beta$ , Western Blott σε περιτοναϊκό ιστό για να μετρηθεί η έκφραση του ινοδογόνου, του TGF- $\beta$ 1 και  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) και τέλος Real time PCR για την ποσοτικοποίηση της έκφρασης των μορίων αυτών. Το συμπέρασμα της μελέτης αυτής είναι πως η

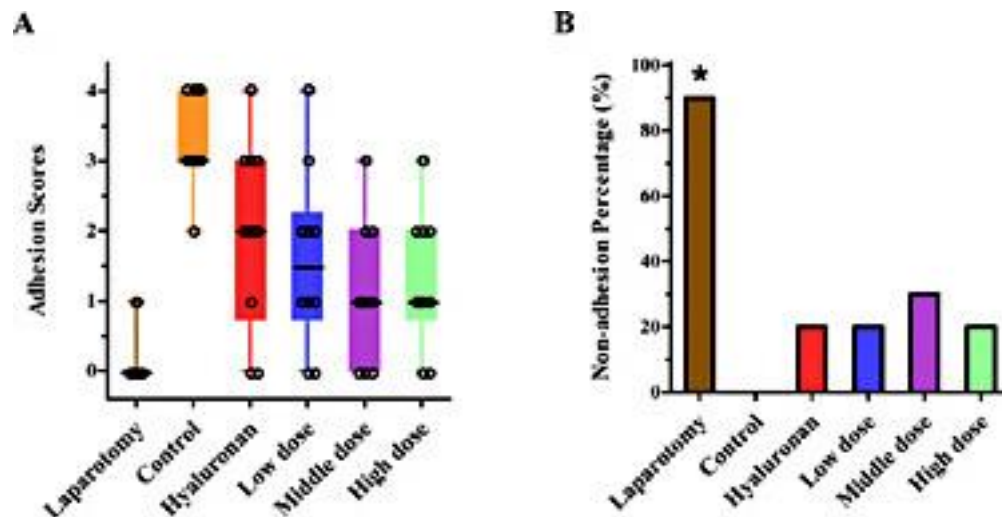


ρεσβιρατρόλη θα μπορούσε να αποτελέσει έναν καλό παράγοντα για την πρόληψη δημιουργίας περιτοναϊκών συμφύσεων καθώς φάνηκε πως δρα αναστέλλοντας την φλεγμονώδη διαδικασία(76).

(Εικόνες 5 και 6)



**Εικόνα 5.** Resveratrol prevents intra-abdominal adhesion formation in rats (n=10). Representative images of intra-abdominal adhesions in each group on day 8. Laparotomy group (A) animals developed almost no intra-abdominal adhesions. Control group (B) animals developed a large number of extensive thick adhesions that were difficult to separate (black triangle). Only slightly fewer intra-abdominal adhesions occurred in the hyaluronan group (C) animals. By contrast, the low-dose resveratrol group (D), middle-dose resveratrol (20 mg/kg) group (E), and high-dose resveratrol (40 mg/kg) group (F) exhibited fewer intra-abdominal adhesions (black arrow) than did controls.(76)



**Εικόνα 6.** Adhesion scores and non-adhesion incidence in each group (n=10). (A) Adhesion scores for macroscopic classification. The resveratrol groups had the lowest adhesion scores (\*P < 0.05). (B) Non-adhesion incidence in each group. The middle-dose and high-dose resveratrol group exhibited the greatest non-adhesion incidences compared with the control group and the hyaluronan group (\*P < 0.05, Fisher Exact). (76)

Ένα ακόμα φυτικό συστατικό κινεζικών βοτάνων η *Εμοδίνη* (Emodin) μελετήθηκε σε πειραματικό μοντέλο. 48 ζώα εντάχθηκαν στη μελέτη και προκειμένου να πυροδοτηθεί η δημιουργία συμφύσεων έγινε χειρουργική προσπέλαση της κοιλίας και ερεθισμός-εκδορά στο επίπλουον και στο κοιλιακό τοίχωμα και τους χορηγήθηκε καθημερινά εμοδίνη για μία εβδομάδα. Την 7<sup>η</sup> μέρα έγινε ευθανασία στα ζώα και διενεργήθηκε αιματολογικός και παθολογοανατομικός έλεγχος για την εκτίμηση των περιτοναϊκών συμφύσεων. ELISA, Western Blott και ανοσοιστοχημικός έλεγχος έδειξε μειωμένη παρουσία συμφύσεων (P<0.05) γεγονός που θα μπορούσε να υποστηρίξει ότι ο παράγοντας αυτός ίσως μπορεί να αποτελέσει ένα νέο μέσο πρόληψης των συμφύσεων(77).

Τα ανωτέρω πειραματικά μοντέλα παρουσιάζονται συνοπτικά στους παρακάτω πίνακες:

## ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ-ΝΕΟΕΡΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Συγγραφείς, έτος	N (rats)	Παράγοντας προς εξέταση	Στατιστική σημαντικότητα
Stefan Chiorescu et al., 2018	120	Rosuvastatin	Day 1 (TNF-a/IL-1a) Day 7 no
Mojtaba Javaherzadeh et al., 2016	32	Simvastatin	√ (increase of t-PA and decrease of PAI-1)
Sanjiv K. Hgoju et al., 2017	29	Intestinal Alkaline Phosphate	√ (IL-1b/ TNF-a)
Hamid Reza Makarchian et al., 2017	60	PRP(Platelet Rich Plasma) Heparin	PRP √ (P=0,01)
Qi Gao et al., 2017	48	Paeoniflorin (chemical compound of Paeonia lactiflora)	√ (↓TNF-b1, IL-6, COX-2)

## ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ-ΝΕΟΕΡΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Συγγραφείς, έτος	N (rats)	Παράγοντας προς εξέταση	Στατιστική σημαντικότητα
Guagbing Wei et al., 2017	48	Emodin (6-methyl-1,3,8-trihydroxyanthraquinone) chemical compound isolated from <i>Rheum Palmatum</i>	√ (anti-inflammatory drug/TGF-b, decrease oxidative stress, increase movement of the gut)
Ahmet Sahbaz et al., 2015	32	Cholecalciferol (vitamin D <sub>3</sub> )	√ (inactivation NFκ-B)
Tülay Diken Allhrerdi et al., 2015	24	Alpha-lipoid acid	√ (anti-inflammatory & antioxidant agent, ↑ glutathione, ascorbic acid etc.)

## ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ-ΝΕΟΕΡΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Συγγραφείς, έτος	N (rats)	Παράγοντας προς εξέταση	Στατιστική σημαντικότητα
Guangbing Wei et al., 2015	Human tissue from the anterior abdominal wall/rats	COX-2 inhibitors (celecoxib & valdecoxib)	√ Attenuate hypoxia-induced activation of peritoneal fibroblasts than anti-angiogenesis
Guangbing Wei et al., 2016	60	Resveratrol (natural extract with anti-inflammatory effects)	√ (↓IL-6, TNF-α, TGF-β1)
Saman Nikeghbalian et al., 2015	60	Infliximab (anti-TNF-α antibody)	– Double dose → ↓ peritoneal adhesions compared single dose /control

## **10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Επιλογικά, μέσα από τα δεδομένα τα οποία παρουσιάστηκαν σχετικά με τις περιτοναϊκές συμφύσεις, καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως αποτελούν ένα μείζον ιατρικό ζήτημα που δεν αφορά μόνο τη χειρουργική κοινότητα. Διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τις συγγενείς και τις επίκτητες, οι οποίες επίκτητες με τη σειρά τους διακρίνεται σε μετεγχειρητικές, μεταφλεγμονώσεις ή μεταλοιμώδεις και σε μετακτινικές. Το μεγαλύτερο ποσοστό όλων αποτελούν οι μετεγχειρητικές περιτοναϊκές συμφύσεις και είναι ταυτισμένες με τον όρο αυτό. Οι επιπλοκές τους είναι σημαντικές και επηρεάζουν μακροπρόθεσμα την ποιότητα ζωής των ασθενών. Αποτελούν την πρώτη αιτία απόφραξης του λεπτού εντέρου και σχεδόν το 1% όλων των χειρουργικών εισαγωγών. Σημαντική είναι επίσης και η οικονομική επιβάρυνση που υφίστανται τα εθνικά συστήματα υγείας λόγω των μεγάλων ποσών που δαπανούνται ετησίως για κάλυψη αναγκών σχετικών με τη συμφυτική νόσο. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν το επείγον χειρουργείο, η χειρουργική προσπέλαση σε κοιλιά ή πύελο καθώς και η ηλικία  $\leq 60$  ετών.

Για όλους αυτούς τους λόγους, γίνεται μεγάλη προσπάθεια, και δημοσιεύονται νέα πειραματικά μοντέλα θέτοντας νέους θεραπευτικούς στόχους με σκοπό την ανακάλυψη παραγόντων οι οποίοι θα μπορούνε να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη των συμφύσεων.

## **11.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol* 2011;17:4545-53.
2. Diamond MP, Freeman ML. Clinical implications of postsurgical adhesions. *Hum Reprod Update* 2001;7:567-76.
3. Moris D, Chakedis J, Rahnemai-Azar AA, et al. Postoperative Abdominal Adhesions: Clinical Significance and Advances in Prevention and Management. *J Gastrointest Surg* 2017;21:1713-22.
4. Yang KH, Lee TB, Lee SH, et al. Congenital adhesion band causing small bowel obstruction: What's the difference in various age groups, pediatric and adult patients? *BMC Surg* 2016;16:79.
5. Bruggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, et al. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:769-75.
6. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, et al. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2001;18:260-73.
7. Nayci A, Avlan D, Polat A, et al. Ileal atresia associated with a congenital vascular band anomaly: observations on pathogenesis. *Pediatr Surg Int* 2003;19:742-3.
8. Liu C, Wu TC, Tsai HL, et al. Obstruction of the proximal jejunum by an anomalous congenital band--a case report. *J Pediatr Surg* 2005;40:E27-9.
9. Lin DS, Wang NL, Huang FY, et al. Sigmoid adhesion caused by a congenital mesocolic band. *J Gastroenterol* 1999;34:626-8.
10. Rizzo A, Spedicato M, Mutinati M, et al. Peritoneal adhesions in human and veterinary medicine: from pathogenesis to therapy. A review. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2010;32:481-94.

11. Fielding CA, Jones GW, McLoughlin RM, et al. Interleukin-6 signaling drives fibrosis in unresolved inflammation. *Immunity* 2014;40:40-50.
12. Tabibian N, Swehli E, Boyd A, et al. Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity. *Ann Med Surg (Lond)* 2017;15:9-13.
13. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1476-80.
14. McBride WH, Mason KA, Davis C, et al. Adhesion formation in experimental chronic radiation enteropathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:737-43.
15. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP. Postoperative adhesions: from formation to prevention. *Semin Reprod Med* 2008;26:313-21.
16. Ambler DR, Golden AM, Gell JS, et al. Microarray expression profiling in adhesion and normal peritoneal tissues. *Fertil Steril* 2012;97:1158-64 e1-4.
17. Butureanu SA, Butureanu TA. Pathophysiology of adhesions. *Chirurgia (Bucur)* 2014;109:293-8.
18. Duron JJ. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology. *Colorectal Dis* 2007;9 Suppl 2:14-24.
19. Ivarsson ML, Bergstrom M, Eriksson E, et al. Tissue markers as predictors of postoperative adhesions. *Br J Surg* 1998;85:1549-54.
20. Jin NZ, Gopinath SCB. Potential blood clotting factors and anticoagulants. *Biomed Pharmacother* 2016;84:356-65.
21. Ichinose A, Takio K, Fujikawa K. Localization of the binding site of tissue-type plasminogen activator to fibrin. *J Clin Invest* 1986;78:163-9.
22. Drollette CM, Badawy SZ. Pathophysiology of pelvic adhesions. Modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med* 1992;37:107-21; discussion 21-2.
23. Rodgers KE, diZerega GS. Function of peritoneal exudate cells after abdominal surgery. *J Invest Surg* 1993;6:9-23.

24. Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause, and prevention. *Surg Annu* 1992;24 Pt 1:27-45.
25. Norrman B, Wallen P, Ranby M. Fibrinolysis mediated by tissue plasminogen activator. Disclosure of a kinetic transition. *Eur J Biochem* 1985;149:193-200.
26. Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M, et al. Fibrinolysis in human peritoneum during operation. *Surgery* 1996;119:701-5.
27. Vassalli JD, Pepper MS. Tumour biology. Membrane proteases in focus. *Nature* 1994;370:14-5.
28. Andreasen PA, Georg B, Lund LR, et al. Plasminogen activator inhibitors: hormonally regulated serpins. *Mol Cell Endocrinol* 1990;68:1-19.
29. Maciver AH, McCall M, James Shapiro AM. Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention. *Int J Surg* 2011;9:589-94.
30. Skoog SM, Foxx-Orenstein AE, Levy MJ, et al. Intestinal endometriosis: the great masquerader. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:405-9.
31. ten Broek RP, Strik C, Issa Y, et al. Adhesiolysis-related morbidity in abdominal surgery. *Ann Surg* 2013;258:98-106.
32. Ellis H. The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl* 1997:5-9.
33. Parker MC, Wilson MS, Menzies D, et al. The SCAR-3 study: 5-year adhesion-related readmission risk following lower abdominal surgical procedures. *Colorectal Dis* 2005;7:551-8.
34. ten Broek RP, Issa Y, van Santbrink EJ, et al. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and met-analysis. *BMJ* 2013;347:f5588.
35. Strik C, Stommel MW, Schipper LJ, et al. Long-term impact of adhesions on bowel obstruction. *Surgery* 2016;159:1351-9.



36. Sisodia V, Sahu SK, Kumar S. Clinical Profile of Patients with Postoperative Adhesive Intestinal Obstruction and its Association with Intraoperative Peritoneal Adhesion Index. *Chirurgia (Bucur)* 2016;111:251-8.
37. Lower AM, Hawthorn RJ, Clark D, et al. Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24 046 patients. *Hum Reprod* 2004;19:1877-85.
38. Wilson MS. Practicalities and costs of adhesions. *Colorectal Dis* 2007;9 Suppl 2:60-5.
39. Badawy S, Iskander S. Omental reaction in cases of uterine perforation by the IUCD. *Contraception* 1974;10:73-7.
40. Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75:147-53.
41. Kumakiri J, Kikuchi I, Kitade M, et al. Incidence of complications during gynecologic laparoscopic surgery in patients after previous laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:480-6.
42. Stovall TG, Elder RF, Ling FW. Predictors of pelvic adhesions. *J Reprod Med* 1989;34:345-8.
43. Lifshitz S, Johnson R, Roberts JA, et al. Intestinal fistula and obstruction following pelvic exenteration. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152:630-2.
44. Orr JW, Jr., Shingleton HM, Hatch KD, et al. Gastrointestinal complications associated with pelvic exenteration. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:325-32.
45. Markman M, Jones W, Lewis JL, Jr., et al. Impact of laparotomy finding of significant intraabdominal adhesions on the surgically defined complete response rate to subsequent salvage intraperitoneal chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992;118:163-5.
46. Walfisch A, Beloosesky R, Shrim A, et al. Adhesion prevention after cesarean delivery: evidence, and lack of it. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:446-52.

47. Tulandi T, Agdi M, Zarei A, et al. Adhesion development and morbidity after repeat cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:56 e1-6.
48. Ten Broek RP, Kok-Krant N, Bakkum EA, et al. Different surgical techniques to reduce post-operative adhesion formation: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:12-25.
49. Burns EM, Currie A, Bottle A, et al. Minimal-access colorectal surgery is associated with fewer adhesion-related admissions than open surgery. *Br J Surg* 2013;100:152-9.
50. Scholin J, Buunen M, Hop W, 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;25:3755-60.
51. Smolarek S, Shalaby M, Paolo Angelucci G, et al. Small-Bowel Obstruction Secondary to Adhesions After Open or Laparoscopic Colorectal Surgery. *JSL* 2016;20.
52. Taylor GW, Jayne DG, Brown SR, et al. Adhesions and incisional hernias following laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer in the CLASICC trial. *Br J Surg* 2010;97:70-8.
53. Sidana A, Hernandez DJ, Feng Z, et al. Treatment decision-making for localized prostate cancer: what younger men choose and why. *Prostate* 2012;72:58-64.
54. Corona R, Verguts J, Koninckx R, et al. Intraperitoneal temperature and desiccation during endoscopic surgery. Intraoperative humidification and cooling of the peritoneal cavity can reduce adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:392 e1-7.
55. Ishikawa K, Sadahiro S, Tanaka Y, et al. Optimal sutures for use in the abdomen: an evaluation based on the formation of adhesions and abscesses. *Surg Today* 2013;43:412-7.
56. Beyene RT, Kavalukas SL, Barbul A. Intra-abdominal adhesions: Anatomy, physiology, pathophysiology, and treatment. *Curr Probl Surg* 2015;52:271-319.
57. Diamond MP, Decherney AH. Pathogenesis of adhesion formation/reformation: application to reproductive pelvic surgery. *Microsurgery* 1987;8:103-7.

58. Lyell DJ, Caughey AB, Hu E, et al. Rectus muscle and visceral peritoneum closure at cesarean delivery and intraabdominal adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:515 e1-5.
59. Blumenthal-Barby JS, Kostick KM, Delgado ED, et al. Assessment of patients' and caregivers' informational and decisional needs for left ventricular assist device placement: Implications for informed consent and shared decision-making. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1182-9.
60. Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. Seprafilm Adhesion Study Group. *Fertil Steril* 1996;66:904-10.
61. Robb WB, Mariette C. Strategies in the prevention of the formation of postoperative adhesions in digestive surgery: a systematic review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2014;57:1228-40.
62. Fazio VW, Cohen Z, Fleshman JW, et al. Reduction in adhesive small-bowel obstruction by Seprafilm adhesion barrier after intestinal resection. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1-11.
63. Ahmad G, O'Flynn H, Hindocha A, et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD000475.
64. Mais V. Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal surgery. *World J Gastroenterol* 2014;20:4917-25.
65. Ten Broek RPG, Stommel MWJ, Strik C, et al. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;383:48-59.
66. Zeng Q, Yu Z, You J, et al. Efficacy and safety of Seprafilm for preventing postoperative abdominal adhesion: systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 2007;31:2125-31; discussion 32.
67. Chiorescu S, Andercou OA, Grad NO, et al. Intraperitoneal administration of rosuvastatin prevents postoperative peritoneal adhesions by decreasing the release of tumor necrosis factor. *Clujul Med* 2018;91:79-84.

68. Hyoju SK, Morrison S, Gul S, et al. Intestinal alkaline phosphatase decreases intraperitoneal adhesion formation. *J Surg Res* 2017;208:84-92.
69. Bayhan Z, Zeren S, Kocak FE, et al. Antiadhesive and anti-inflammatory effects of pirfenidone in postoperative intra-abdominal adhesion in an experimental rat model. *J Surg Res* 2016;201:348-55.
70. Sahbaz A, Aynioglu O, Isik H, et al. Cholecalciferol (vitamin D3) prevents postoperative adhesion formation by inactivating the nuclear factor kappa B pathway: a randomized experimental study. *J Surg Res* 2015;198:252-9.
71. Diken Allahverdi T, Allahverdi E, Yayla S, et al. Effects of alpha lipoic acid on intra-abdominal adhesion: an experimental study in a rat model. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2015;21:9-14.
72. Cassidy MR, Sheldon HK, Gainsbury ML, et al. The neurokinin 1 receptor regulates peritoneal fibrinolytic activity and postoperative adhesion formation. *J Surg Res* 2014;191:12-8.
73. Wei G, Chen X, Wang 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.
74. Makarchian HR, Kasraianfard A, Ghaderzadeh P, et al. The effectiveness of heparin, platelet-rich plasma (PRP), and silver nanoparticles on prevention of postoperative peritoneal adhesion formation in rats. *Acta Cir Bras* 2017;32:22-7.
75. Nikeghbalian S, Vafaei H, Moradian F, et al. Administration of Intravenous Infliximab for Prevention of Peritoneal Adhesions Formation in Rats. *Bull Emerg Trauma* 2015;3:97-103.
76. Wei G, Chen X, Wang G, et al. Effect of Resveratrol on the Prevention of Intra-Abdominal Adhesion Formation in a Rat Model. *Cell Physiol Biochem* 2016;39:33-46.
77. Wei G, Wu Y, Gao Q, et al. Effect of Emodin on Preventing Postoperative Intra-Abdominal Adhesion Formation. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:1740317.

