



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI  
FEDERICO II  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

*DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CHIRURGICHE E  
TECNOLOGIE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE AVANZATE*

**XXII ciclo**

*INDIRIZZO COLO-RETTALE*

**TESI DI DOTTORATO**

**SINDROME ADERENZIALE POST-OPERATORIA IN**

**CHIRURGIA COLO-RETTALE:**

**ANALISI ETIOPATOLOGICA, CONFRONTO TRA I PRINCIPALI**

**SISTEMI BIOLOGICI DI PREVENZIONE**

Coordinatore  
Ch. mo Prof. Andrea Renda

Candidato  
Dott. Alessandro Borrelli

ANNO ACCADEMICO 2008/2009

## **INDICE**

<b>PREMESSE.....</b>	<b>3</b>
<b>ADERENZE CHIRURGICHE .....</b>	<b>5</b>
1. GENERALITÀ .....	5
Epidemiologia .....	5
Meccanismo Etiopatogenetico .....	12
2. QUADRI CLINICI.....	18
3. DIAGNOSTICA STRUMENTALE .....	24
4. ASPETTI MEDICO-LEGALI .....	29
<b>TRATTAMENTO CHIRURGICO.....</b>	<b>33</b>
1. LA PREVENZIONE DELLE ADERENZE POSTOPERATORIE.....	34
Trattamenti adiuvanti.....	37
<b>NOSTRA ESPERIENZA .....</b>	<b>47</b>
<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>53</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>56</b>

## **PREMESSE**

Le aderenze peritoneali in chirurgia addominale rappresentano un'entità di frequente riscontro, determinando quadri clinici che vanno dal dolore addominale saltuario o persistente, ad episodi subocclusivi ricorrenti, sino a quadri di ileo meccanico. Tali manifestazioni, che nel loro complesso possono essere comprese nella definizione di "sindrome aderenziale post-chirurgica", comportano un incremento non indifferente della spesa sanitaria e si associano ad un tasso considerevole di morbilità e mortalità. Infatti, le occlusioni del tenue incidono con percentuali variabili per il 65 ed il 75 % di tutti i casi di occlusione determinate da aderenze post-operatorie [1]. In particolare la chirurgia del colon-retto può essere considerata quella a più alto rischio nel determinare l'occlusione aderenziale del tenue [2]. Tale chirurgia, prevalente nel soggetto anziano, determina un'alta percentuale di interventi chirurgici in urgenza per occlusione intestinale, con conseguente rischio elevato di morbilità e mortalità peroperatoria.

Tuttavia, le aderenze postoperatorie rappresentano un reperto variabile dopo un intervento di chirurgia addominale. Uno studio autoptico [3]

su 752 cadaveri ha evidenziato aderenze nel 67% di coloro i quali avevano subito precedentemente un intervento chirurgico addominale, mentre nel 28% non si riscontrarono aderenze degne di nota. L'osservazione dello studio SCAR (Surgical and Clinical Adhesion Research), un trial clinico randomizzato che ha seguito per 10 anni quasi 30000 pazienti sottoposti a laparotomia in Scozia, ha mostrato un tasso di ricoveri per cause direttamente correlate ad aderenze pari al 5,7%, e di questi oltre 96% necessita di un nuovo intervento [4]. Le aderenze rappresentano la prima causa di dolore pelvico cronico (40% di tutti i casi); sono coinvolte nel 30-40% delle occlusioni intestinali che portano a reinterventi e fino al 75% delle occlusioni intestinali.

La prevenzione delle aderenze è da sempre motivo di discussione tra i chirurghi. La prima laparotomia finalizzata all'adesiolisi risale al 1883, quando W. Battle e S. Jones operarono una donna affetta da crisi sub-occlusive ricorrenti dopo un intervento di annessiectomia subito quattro anni prima: le anse incarcerate furono liberata, ma la donna morì dopo tre settimane [5].

Scopo di questo studio è l'identificazione, attraverso un'analisi etiopatologica, dei fattori predisponenti alla sindrome aderenziale e la valutazione delle possibilità di prevenzione mediante l'impiego di biomateriali alla luce di un'ampia revisione della letteratura e dall'esperienza maturata presso il ns. Dipartimento negli ultimi 3 anni.

## **ADERENZE CHIRURGICHE**

### ***1. GENERALITÀ***

#### **Epidemiologia**

Lo studio dell'epidemiologia delle aderenze è rivolto alla valutazione della loro prevalenza e frequenza che sembra essere in aumento nei paesi occidentali in relazione all'incremento della vita media e del numero di procedure chirurgiche addominali [6]. Per valutare la dimensione del problema sono stati presi in considerazione i dati macrosanitari disponibili dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO) e dai dati archiviati del SSN italiano. A tal fin possono essere utili anche

alcuni studi [7-8-9-10], seppur condotti in altre nazioni con l'utilizzo di indicatori diversi (Tab 1).

<b>Tab 1 - Dati epidemiologici relativi alle aderenze</b>	
<b>Ellis</b>	UK – 1994 su una popolazione di 5.000.000, 4199 ricoveri per aderenze addomino-pelviche di cui 2.000 operati
<b>Beck</b>	18.912 pazienti operati nel 1993 per chirurgia coloretale e generale con follow-up di due anni. Rericoveri 14,3 % 2,6% adesiolisi
<b>da Ellis</b>	12/14.400 ricoveri/anno per occlusione intestinale da aderenze
<b>Wexner</b>	USA 1994 – 1.439.119 giornate per degenza (3,2 miliardi di dollari)
<b>Miller</b>	USA 1994 – 303.836 ricoveri per adesiolisi 8 con 846.415 giornate di degenza)
<b>Ivarsson</b>	2.300 ricoveri/anno per occlusione da aderenze (costo 3 miliardi di dollari)
<b>Dijkstra</b>	Nei pazienti operati di colectomia totale o subtotale il rischio di reintervento per aderenza passa dall'11 al 30% dal 1° al 10° anno

Dai dati del Ministero della Salute per l'anno 2002 si rileva come, interrogando per Diagnosi principale “aderenze peritoneali post-operatorie e post-infettive” e “pelviche femminili”, esse ammontano a circa seimila casi (Tab 2).

**Tab. 2 – Ministero della Salute – anno 2002 – dati SDO.**  
**Interrogazione per diagnosi principale**

	M	F	Totale
<b>Aderenze peritoneali (postoperatorie, postinfettive)</b>	1.141	2.700	3.841
<b>Aderenze pelviche peritoneali femminili (postoperatorie, postinfettive)</b>		2.026	

Se interroghiamo per DRG si osserva un numero totale di lisi di aderenze eseguite nell'anno di oltre diecimila casi (Tab. 3)

**Tab. 3 – Ministero della Salute – anno 2002 – dati SDO.**  
**Interrogazione per DRG**

	M	F	Totale
<b>Lisi di aderenze peritoneali con CC</b>	1.507	1.769	3.276
<b>Lisi di aderenze peritoneali senza CC</b>	<b>2.592</b>	4.385	6.977
<b>Totale</b>			10.253

L'esistenza di aderenze dopo un pregresso intervento addominale è stata riportata sulla base dei riscontri ottenuti ad un successiva laparotomia o laparoscopia (Tab. 4) e consente di verificare l'influenza sulla formazione di aderenze. I dati che emergono sono qualitativamente rilevanti e, anche se la presenza di aderenze non è di

per sé una malattia, è chiaro che, viste le percentuali e tenendo conto della storia naturale delle aderenze, abbiamo un primo dato di fondamentale importanza [11].

**Tab. 4 - Percentuale di aderenze documentate ad una successiva esplorazione chirurgica in pazienti con pregressa laparotomia**

<b>Kilders</b>	68 %
<b>Levrant</b>	95 %
<b>Brill</b>	41 %
<b>Duron</b>	93 %
<b>Liakakos</b>	90 %
<b>Reddy</b>	86 %
<b>Risberg</b>	67- 93 %

Lo studio SCAR (Surgical and Clinical Adhesion Research) costituisce una fonte di informazioni e un esempio metodologico di tutto rilievo nel follow-up dei pazienti sottoposti a chirurgia addominale [12] (Tab. 5).

**Tab. 5 – Studio SCAR – Pazienti laparotomizzati nel 1986. Follow-up 10 anni**

<b>Totale pazienti</b>	52.192
<b>Totale pazienti rricoverati</b>	20.418 (39,2%)
<b>Totale re ricoveri</b>	42.557
<b>Media rricoveri/paz</b>	2.1
<b>Rricoveri per aderenze</b>	2002 (4,5 %)



In tale studio retrospettivo vengono prese in considerazione le schede di dimissione ospedaliera del SSN scozzese relative a tutti i pazienti che nel 1986 erano stati laparotomizzati escludendo quelli che nei 5 anni precedenti ('80-'85) avevano avuto laparotomie per il trattamento di aderenze, peritoniti o altri eventi che potessero aver influito sulla successiva necessità di ricovero. Sul totale dei pazienti il 39,2 % ha avuto necessità di un nuovo ricovero con una media di 2.1 volte per ogni paziente e i nuovi ricoveri per aderenze ammontavano al 4,5% con un follow-up di dieci anni. Ogni 100 laparotomie 4-5 pazienti vengono ricoverati per aderenze e di questi almeno la metà sarà operata.

Se esaminiamo l'intervallo di tempo fra il primo intervento e il successivo per aderenze, in 2 volte su 10 circa esso avviene nel primo anno e con frequenza costante fino al decimo anno ed oltre (Tab. 6).

**Tab. 6 - Intervallo di tempo fra il primo intervento e il re-ricovero per aderenze**

	Ellis	Crowe	Barken	Dijkstra
<b>N. casi</b>	1209	4102	-	-
<b>0 – 1 anno</b>	22 %	26 %	20 %	11 %
<b>1 – 5 anni</b>	39 %	37 %	-	-
<b>5 – 10 anni</b>	39 %	37 %	50 %	30 %
<b>&gt; 10 anni</b>				

Altri rilievi sono possibili dall'esame di casistiche relative a pazienti con pregressa laparotomia in cui si è reso necessario un nuovo ricovero per aderenze [13-14] (Tab. 7).

<b>Tab. 7 – Re-ricoveri per aderenze in pazienti con pregressa laparotomia. Correlazione con intervento primitivo</b>							
	Ellis	Lower	Miller	Beck	Crowe	Barken	Wilson
<b>Tot pz con pregressa laparotomia</b>	21.347	8.849	410	18.912	12.584	-	12.500
<b>PATOLOGIA:</b>							
<b>Addom.-pelvica</b>	100%						
<b>Colorettale</b>			24 %				100 %
<b>Ginecologica</b>		100 %	22 %			20 %	
<b>Plastica ernia</b>			15 %				
<b>Appendice</b>			14 %				
<b>Addome inf.</b>					100 %	70 %	
<b>Addome sup</b>							
<b>Re-ricoveri per aderenze</b>	6 %	3 %		2,4 %	33 %		33 %
<b>Rioperati</b>	3 %						
<b>Media rericoveri per pz</b>	2.1	1.9	1.6	-	2.2		2.2

Il primo dato che emerge è che la patologia primitiva coloretale o ginecologica o, in generale secondo la sede dell'intervento, quella

addomino-pelvica, predispongono soprattutto alla formazione di aderenze. Il secondo dato è che la media dei ricoveri successivi per il medesimo paziente va da 1,6 a 2,3 volte; in pratica circa la metà dei pazienti non ha trovato una risposta definitivamente risolutiva nel corso del primo ricovero.

La diagnosi di aderenze in fase cronica è formulata prevalentemente nel sesso femminile e fa riferimento a problematiche connesse con la fertilità, a pregressi interventi ginecologici, a infiammazioni pelviche croniche o a endometriosi come si evince dai dati SDO (tab. 8), il numero complessivo di interventi di “lisi laparoscopica di aderenze peritoneali” è di 3.228 con una netta predominanza per il sesso femminile verosimilmente in relazione alle adesiolisi di pertinenza ginecologica in cui viene utilizzato l’accesso laparoscopico.

**Tab. 8 – Ministero della Salute – anno 2002 – dati SDO. Interrogazione per intervento principale**

	M	F	Totale
<b>Lisi laparoscopica di aderenze peritoneali</b>	553	2.675	3.228
<b>Altre lisi di adesioni peritoneali</b>	2.237	3.219	5.456

Le aderenze si riscontrano in più dei due terzi dei pazienti che hanno subito una laparotomia, un intervento ginecologico o in seguito ad una flogosi peritoneale; la loro presenza non significa malattia (aderenze mute); la loro patogenicità va valutata nel lungo periodo; la dimensione del problema suggerisce di porlo tra gli obiettivi di prevenzione.

### **Meccanismo Etiopatogenetico**

La conoscenza dell'etiopatogenesi rappresenta per ogni malattia il primo elemento da prendere in considerazione per un trattamento che tenda ad interrompere la storia naturale quanto prima possibile nella cascata degli eventi che portano alla manifestazione clinica conclamata sino ad arrivare a prevenirla. Risulta indispensabile in via preliminare analizzare la struttura e le caratteristiche funzionali del peritoneo fino ad arrivare alla formazione delle aderenze.

Il peritoneo ha una superficie estesa quanto quella corporea ed è fornito di una ricchissima vascolarizzazione [15]. Oltre alle proprie funzioni, immunitaria (barriera alle infezioni), potere elastico (garantire ai visceri

addominali movimenti liberi e senza attrito) esso ha un'elevata capacità fibrinolitica e per sua natura evita ogni adesione. La sua superficie è costituita da cellule mesoteliali altamente differenziate, analoghe a quelle che si riscontrano a livello pleurico o del pericardio, unite tra loro da legami estremamente deboli, distese su due distinti strati di un esclusivo tipo di collagene. Caratteristica del mesotelio è la capacità di ricoprire le superfici danneggiate con una ricostruzione-deposizione di nuove cellule mesoteliali che, richiamate dal peritoneo circostante, si dispongono per isole, come tanti piccoli trapianti, sulla superficie danneggiata e proliferano attivamente ed autonomamente sino alla completa rimesotelizzazione della superficie lesa senza esiti cicatriziali [16]. La riparazione non avviene dunque, come per le superfici epiteliali, progressivamente dall'esterno verso l'interno e ciò spiega perché la sua velocità non è strettamente legata all'estensione del peritoneo danneggiato e si svolge con grande rapidità (5-7 giorni). Tali fenomeni sono stati osservati nell'animale da esperimento studiato con laparoscopie seriate o con osservazione al microscopio elettronico ed

hanno contribuito ad una maggiore conoscenza degli eventi di cui la biologia molecolare ha fatto intravedere l'estrema complessità.

Un trauma chirurgico, una situazione di sofferenza ischemica o in generale un danno chimico-fisico (calore, essiccamento, compressione, radioterapia, chemioterapia endocavitaria), una contaminazione con materiali organici, corpi estranei, alterano il delicato equilibrio su cui il peritoneo basa la sua integrità e funzione. Il processo riparativo che ne consegue è potenzialmente in grado di produrre aderenze [17].

La riparazione del peritoneo è caratterizzata quindi da meccanismi che portano all'adesiolisi spontanea o alla formazione di adesioni [18]. Riguardo al processo riparativo del peritoneo i principali elementi che entrano in gioco sono tutti presenti in condizioni normali nei suoi strati superficiali [19] (Tab. 9).

---

**Tab. 9 – Struttura del peritoneo in condizioni normali**

---

**Sottile strato superficiale di cellule mesoteliali**

**Strato sottostante in cui sono presenti**

Proteine (fibrinogeno, elastina, collagene)

Cellule epiteliali indifferenziate (totipotenti)

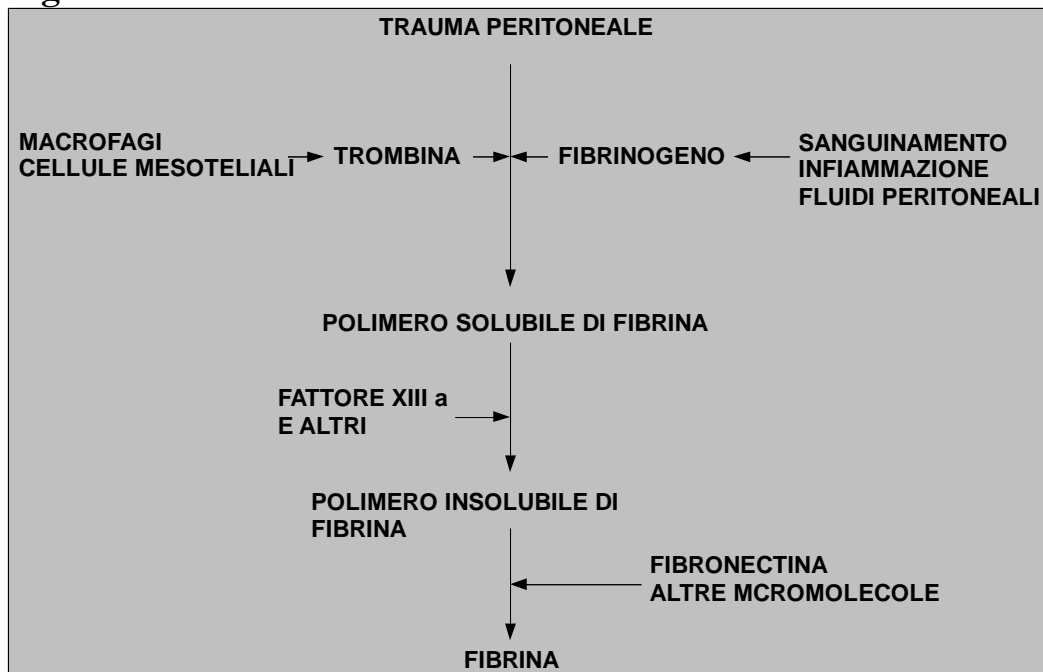
Macrofagi scarsi per numero ed attività

Ricca vascolarizzazione

---

Già dopo poche ore dopo il danno peritoneale essi sono in grado di produrre un gel (matrice) di fibrina che con finalità protettiva si distende sulla superficie danneggiata (Fig.1).

**Fig. 1 - Formazione della fibrina**



La risposta del peritoneo al trauma è tanto immediata quanto complessa. Entrano infatti in gioco, da subito, nuove popolazioni di cellule e mediatori biochimici (citochine, attivatori e inibitori del processo fibrinolitico, attività di chemiotassi). Si innescano una serie di reazioni a catena, interagenti e/o contrastanti, il cui fine è difensivo-

riparativo con la formazione della matrice di fibrina come primo risultato [20] (Tab. 10).

---

**Tab 10 – Modificazioni cellulari e biochimiche immediatamente conseguenti al “trauma”**

---

- Incremento significativo delle proteine (fibrinogeno, collagene, fibronectina ...)
  - Variazione della popolazione di GB con arrivo di PMN, linfociti, fagociti mononucleati e macrofagi
  - I fagociti, attraverso la produzione di citochine quali TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor) e le interleuchine (in specie IL1 e IL6), attivano e attirano nuovi macrofagi
  - I macrofagi producono attivatori del plasminogeno (tPA) e inibitori degli attivatori del plasminogeno (PAI-1 e 2) quali regolatori del processo fibrinogenesi/fibrinolisi; richiamando contemporaneamente cellule mesoteliali e cellule totipotenti ad intento riparativo
- 

Un peritoneo con capacità fibrinolitica normale è in grado di eliminare gli essudati fibrinosi portando ad una lisi spontanea con una restituito ad integrum del peritoneo senza residui aderenziali. La ridotta capacità fibrinolitica del peritoneo può essere determinata con meccanismi differenti ed interagenti messi in atto dal primitivo danno peritoneale: processo peritonitico, lesione termica, chimica o meccanica, irritazione batterica, ischemia, compressione o abrasione della superficie



peritoneale [21]. Da ciò risulta evidente quali possono essere le attenzioni del chirurgo per attuare una prevenzione “generica” che tenda a mantenere inalterata la capacità fibrinolitica del peritoneo.

Diversi sono i tempi in cui gli eventi che portano alla formazione di aderenze si svolgono a fronte di una fibrinolisi insufficiente e di altre componenti cellulari e proteiche che diventano predominanti [22] (Tab.11).

**Tab. 11 Temporizzazione della formazione di aderenze**

<b>1° - 3 giorno</b>	Elementi cellulari sono inglobati in una matrice di fibrina: PMN e linfociti, ma anche macrofagi, eosinofili, eritrociti
<b>4° giorno</b>	I macrofagi predominano nelle maglie di fibrina – pochi fibroblasti
<b>5° giorno</b>	Sono evidenti distinte bande di collagene; i fibroblasti formano un sincizio
<b>7 giorno</b>	Collagene e fibroblasti sono la componente dominante dell’adesione
<b>2° sett – 2° mese</b>	Gli elementi cellulari dell’adesione sono sostituiti pressoché interamente dal collagene

La presenza nel primitivo essudato fibrinoso di globuli rossi, eosinofili, materiali necrotici o corpi estranei altera il processo che dovrebbe

portare alla rimesotelizzazione [23]. In questo caso verso la quarta giornata predominano i macrofagi e si osserva la comparsa di fibroblasti e collagene che si organizza in una rete sinciziale sino a diventare i componenti essenziali del tessuto di riparazione che evolverà successivamente verso una adesione permanente.

## ***2. QUADRI CLINICI***

Verso la fine dell'800 le aderenze venivano riconosciute per la prima volta come possibile causa di occlusione intestinale e, contestualmente, si accertava la possibilità di un loro trattamento chirurgico. La patologia da aderenze ed il suo trattamento ha interessato originariamente soprattutto i ginecologi che si trovavano ad affrontare il problema della sterilità e numerose patologie pelviche generatrici di aderenze (patologie utero-ovariche, gravidanze extrauterine, endometriosi, infiammazioni pelviche). Una loro classificazione o almeno la possibilità di disporre di una nomenclatura omogenea e di elementi di tipizzazione significativi è apparsa importante. Ma una prima classificazione [24] è stata proposta

soltanto nel 1985 dall'AFS (American Fertility Society) che prendeva in considerazione l'estensione, il tipo e la sede dell'aderenza in relazione agli annessi (ovaio dx e sx, tuba dx e sx), (Tab. 12).

<b>Tab.12– Classificazione delle aderenze e score proposto dall'AFS</b>			
<b>Estensione</b>	<1/3 (localizzate)	1/2 - 2/3 (moderate)	>2/3 (estese)
<b>Velamentose (lievi)</b>	1	2	4
<b>Dense (severe)</b>	4	8	16

Nel 1988 veniva apportata una modifica significativa allo score (mAFS) estendendo la valutazione a 24 sedi (Tab. 13) e ad ognuna di esse venivano applicati i criteri di estensione e tipo, ad eccezione di 4 sedi (piccolo intestino, omento, colon sinistro e colon dx) dove qualsiasi aderenza, indipendentemente dalla estensione, veniva classificata come “moderata”.

<b>Tab. 13 – mAFS – Sedi prese in considerazione</b>	
<b>1 – 3</b>	Peritoneo anteriore ( 3 quadranti)
<b>4</b>	Ileo
<b>5 – 6</b>	Utero anteriore e posteriore
<b>7</b>	Omento
<b>8 – 9</b>	Colon dx e sx
<b>10</b>	Retto-sigmoide
<b>11</b>	Cul di sacco ( posteriore )
<b>12 – 13</b>	Parete pelvica laterale dx e sx
<b>14 – 15</b>	Faccia mediale dell'ovaio dx e sx
<b>16 – 17</b>	Faccia laterale dell'ovaio dx e sx
<b>18 – 19</b>	Tuba dx e sx
<b>20 – 21</b>	Ampolla dx e sx
<b>22 – 23</b>	Fossa ovarica posteriore dx e sx
<b>24</b>	Sede della precedente laparotomia

Tale classificazione è interessante perché concettualmente comincia a considerare l'aderenza come un argomento che riguarda l'addome nella sua globalità.

Nel 1994 l'Adhesion Scoring Group dell'AFS [25] pubblicava un sistema di valutazione più ampio (More Comprehensive Adhesion Scoring Method) basato sulla valutazione di 23 sedi ad ognuna delle

quali si applicavano criteri di estensione (< 25%, 26-50%, >50%) e di severità (velamentose/avascolari, dense e/o vascolari, coesive).

Tutte queste classificazioni tendono a concentrare la loro attenzione sulla sede annessiale per valutare quanto le aderenze possano essere responsabili di infertilità o di dolori pelvici.

Wiserman [26] propone una classificazione in base ad un second look (tab. 14).

---

**Tab. 14 – Valutazione delle aderenze al second look – Wiserman DM 98**

---

<b>Tipo 1 a</b>	Nuove aderenze in una sede dove prima non c'erano aderenze o nuove aderenze in sedi non direttamente interessate dalla procedura chirurgica
<b>Tipo 1 b</b>	Nuove aderenze nella sede del precedente intervento chirurgico, ma non nella sede dell'adesiolisi
<b>Tipo 2</b>	Recidiva di aderenze nella sede della precedente adesiolisi
<b>Tipo 2 a</b>	Aderenze nella sola sede dell'adesiolisi
<b>Tipo 2 b</b>	Aderenze nella sede dell'adesiolisi e nella sede di altri interventi chirurgici

In chirurgia sperimentale in alcuni studi condotti su animali è stato proposto un sistema di valutazione delle aderenze a punteggio [27] (Tab. 15).

**Tab. 15 Sistema di valutazione delle aderenze con attribuzione di punteggio – M. Lise, 1999**

	Descrizione	Score
<b>Estensione (siti coinvolti)</b>	Nessuno	0
	< 25 %	1
	26 – 50%	2
	51 – 75 %	3
	76 – 100 %	4
<b>Tipo</b>	Nessuno	0
	Velamentose, trasparenti, avascolari	1
	Opache, traslucide, avascolari	2
	Opache, capillari presenti	3
	Opache, molto vascolarizzate	4
<b>Tenacia</b>	Nessuna	0
	Distacco spontaneo	1
	Lisi con trazione	2
	Dissezione cruenta	3
<b>Score Massimo</b>		<b>11</b>

In chirurgia addominale i criteri adottati sono relativi a tipo/severità, sede, estensione e tenacia e vengono utilizzati per rendere confrontabili le osservazioni e per valutare i risultati in occasioni di un second look. Essi possono anche correlarsi alla patogenicità diretta (valenza funzionale, malattia in atto) o indiretta (causa di difficoltà ad un reintervento), alla presumibile complessità dell'adesiolisi ed alla potenziale patogenicità di aderenze al momento mute (tab 16-17).

**Tab. 16 - Tipo e severità delle aderenze correlabili con la potenziale patogenicità**

<b>Tipo I</b>	Velamentose e avascolari	Lieve
<b>Tipo II</b>	Spesse e avascolari	Moderato
<b>Tipo III</b>	Dense e vascolari	Severo
<b>Tipo IV</b>	Estese e conglutinate	Estremamente severo

**Tab. 17 – Grado di difficoltà alla lisi (tenacia) correlabile con l'impegno operatorio**

<b>1. Distacco spontaneo con idrodissezione</b>
<b>2. Lisi per trazione</b>
<b>3. Sezione cruenta</b>
<b>4. Assenza di piano di clivaggio</b>

L'insieme di questi elementi può consentire anche di individuare le aderenze che è opportuno trattare non solo nel corso di una adesiolisi laparoscopica terapeutica, ma anche nel corso di una laparoscopia o di una laparotomia eseguite per altro motivo [28]. È quindi fondamentale eseguire una tipizzazione preoperatoria basata sull'anamnesi del paziente, sui sintomi e sulle pregresse laparotomie. L'anamnesi fa riferimento al numero delle precedenti laparotomie, delle pregresse peritoniti pelviche e/o diffuse, dei reinterventi per complicanze postoperatorie di tipo settico. I sintomi sono divisi in cronici riacutizzati

e a sede pelvica. Tra le pregresse laparotomie va considerato l'accesso mediano, la presenza di un laparocele e/o di suppurazione significativa.

### ***3. DIAGNOSTICA STRUMENTALE***

La formazione di aderenze intra-peritoneali è nella maggior parte dei casi legata a pregressi interventi chirurgici laparotomici e solo raramente di origine congenita o infiammatoria. Le aderenze peritoneali rimangono asintomatiche nella maggior parte dei casi e solo nel 3-5% si manifestano sul piano clinico con sindrome occlusiva, dolore cronico o infertilità nelle donne. La conferma diagnostica è data soltanto dall'esplorazione chirurgica laparoscopica o laparotomica [29]. Metodiche diagnostiche non invasive pre-operatorie sarebbero di grande utilità non solo nell'ambito della diagnosi di sindrome aderenziale ma anche nei casi di pazienti con pregressi interventi laparotomici che debbano essere sottoposti ad intervento in laparoscopia. In questi ultimi la eventuale presenza di aderenze parietali espone al rischio di lesioni viscerali al momento della creazione del



pneumoperitoneo e/o dell'introduzione del primo trocar. Le indagini strumentali rappresentano un completamento ed una conferma all'esame clinico. Le principali tecniche di imaging sono in tabella 18 con le diverse percentuali di accuratezza diagnostica [30-31-32-33-34-35-36].

**Tab. 18 Occlusione intestinale – Esami strumentali utilizzati nel preoperatorio**

<b>Autore</b>	Jenkins	Bogusevicius	Biondo	Andreson	Fevang	Perea	Franklin	Wilson
<b>N. casi</b>	200	80	83	64	98	100	167	210
<b>TAC</b>	+ 42%	-	-	-				+
<b>Contrasto</b>	+ 18%	+	+	+33%	+49%	+*		
<b>E. clinico</b>	+ 40%	-	-					
<b>Rx addome</b>	-			+ 57%	+51%	+		

La radiografia dell'addome in bianco ci dà informazioni indirette, rilevando le distensioni intestinali segmentarie e l'eventuale assenza di gas nel colon e ci dà la possibilità di valutare la sede e l'entità dell'occlusione in rapporto ai livelli idro-aerei.

La radiografia del digerente con contrasto idrosolubile è in grado di orientare sulla sede ed entità dell'occlusione, mentre non sulla causa. Al

fine di maggiore significatività utile a codificare i tempi del transito il primo controllo alla terza ora sembra raccogliere il maggior numero di consensi.

L'indicazione all'intervento può essere dettata o dall'accumulo di mdc a monte con un salto tra intestino dilatato e disabilitato, o dal mancato raggiungimento del mdc all'ileo distale in questo lasso di tempo. Va altresì sottolineato che questo reperto può essere fortemente condizionato dalla diluizione del mdc. Dalla terza alla quinta ora il mdc dovrebbe aver superato la valvola ileocecale e successivamente raggiungere il colon distale.

Tuttavia le tecniche radiologiche utilizzabili nel paziente occluso non possono però essere disgiunte da una raccolta anamnestica, da un monitoraggio clinico attento e costante e da una visione clinica dinamica.

Recentemente Sigel [37] ha messo a punto una tecnica ecografica per lo studio delle aderenze peritoneali alla parete addominale. La tecnica si basa sull'osservazione del movimento viscerale spontaneo rilevabile durante gli atti respiratori e di quello indotto manualmente con

manovre di compressione sulla parete addominale in prossimità del sito di osservazione, attribuendo un valore diagnostico alle aderenze con escursione viscerale inferiore ai 2 cm.

Borzellino [38] ha proposto una tecnica che si basa sul rilievo ecografico di due segni non correlati l'uno all'altro. Il primo è il segno del movimento viscerale, mentre il secondo è quello della banda di riflessione peritoneo endocavitaria rilevabile ecograficamente. Il segno del movimento viscerale si basa sul presupposto teorico che, in assenza di aderenze, il movimento del contenuto addominale appare di translazione lineare all'esame ecografico durante respiri profondi diaframmatici, mentre la presenza di aderenze parietali vincola il movimento nella parte più vicina al peritoneo parietale, annullando la visione del movimento viscerale o trasformandolo in un movimento di tipo angolare durante gli atti respiratori. Gli strati più profondi e meno vincolati risentirebbero in modo meno accentuato del vincolo aderenziale e, quindi, sarebbero più suscettibili alle sollecitazioni meccaniche degli atti respiratori.

Il segno della banda di riflessione peritoneo-endocavitaria si basa sull'osservazione in condizioni normali di una banda iperecogena rilevabile a livello del peritoneo parietale (data dalla riflessione degli echi in corrispondenza del cambiamento di ambiente da tessuto solido della parete a interfaccia con la cavità virtuale peritoneale) e sul presupposto teorico che la presenza di aderenze tra il contenuto addominale e il peritoneo parietale rappresenti una continuità del tessuto solido parietale per gli echi e che l'assenza di interfaccia a tale livello cancelli la banda iperecogena altrimenti osservabile. L'esame ecografico viene eseguito con paziente supino. La sonda ecografica utilizzata è di tipo lineare con frequenza di 7,5 MHz. Tale metodica sembra valida per l'esclusione di aderenze parietali e consente di eseguire un approccio laparoscopico sicuro e mirato anche nei pazienti con pregresse laparotomie e di conseguenza con un'alta percentuale di aderenze visceroparietali. Tuttavia l'esame è limitato allo studio della parete addominale anteriore e non offre ulteriori vantaggi nella diagnosi di sospetta occlusione ileale su base aderenziale e nell'inquadramento del dolore cronico di sospetta origine aderenziale.

#### ***4. ASPETTI MEDICO-LEGALI***

Per il notevole impegno assistenziale e le possibili complicanze post-operatorie, talora anche gravi ed imprevedibili, il consenso informato ha un ruolo di primaria importanza e deve essere quanto mai esaustivo. [39]. La SIC, da sempre sensibile alle problematiche medico-legali, ha istituito nel 2006 una apposita commissione di esperti che hanno elaborato un dettagliato schema di consenso informato (Fig. 2).

È importante nel colloquio con il paziente che vengano approfondite tutte le informazioni sul problema delle aderenze [40]:

- Un intervento chirurgico in un paziente mai operato può generare aderenze e queste sono in grado nel 4-5% dei casi essere causa di dolori cronici e crisi subocclusive per tutta la vita.
- In una relaparotomia vi è un rischio aggiuntivo, che può determinare una maggior durata e complessità dell'intervento ed essere causa di specifiche complicanze o reinterventi.
- Nel caso si adoperi la laparoscopia per il reintervento, occorre informare dell'aumentata probabilità di conversione e delle

complicanze specifiche dell'adesiolisi condotta in una situazione non ottimale.

Tali aspetti sono rilevanti nel caso dell'adesiolisi terapeutica (sterilità) in cui l'obiettivo prevalente della chirurgia è funzionale e quindi grande è l'aspettativa di un risultato su cui il paziente appunta tutto il suo interesse. Un referto operatorio dettagliato deve descrivere la sede e la tenacia delle aderenze, la tecnica utilizzata nel loro trattamento e gli eventuali comportamenti e presidi utilizzati per la loro prevenzione. Da una revisione dei contenziosi medico legali osservati in Gran Bretagna (Tab. 19) e correlati ad interventi di adesiolisi H. Ellis [41] sottolinea le circostanze più frequenti in cui il paziente ha ritenuto di non essere soddisfatto del trattamento e dei risultati ottenuti.

**Tab. 19 - Cause più frequenti di contenzioso medico-legale dopo adesiolisi**

Enterotomie accidentali nel corso dell'adesiolisi (VL o open)

Dolore cronico addominale e pelvico dopo una laparotomia

Mancata risoluzione di quadri dolorosi pelvici

Mancata diagnosi all'esplorazione laparoscopica

Infertilità o rischio di infertilità

Reintervento per occlusione

Reintervento per peritonite

Ritardata diagnosi della complicanza postoperatoria

Nessuna prevenzione della recidiva aderenziale

Granulomi da talco

Mancata informazione su possibili rischi

## Fig. 2: Consenso Informato Sindrome Aderenziale

*SOCIETA' ITALIANA DI CHIRURGIA*

Dichiarazione di avvenuta informazione e di espressione del consenso all'atto medico

AZIENDA/USL..... OSPEDALE DI..... UNITA' OPERATIVA  
DI..... Direttore: Prof/Dott.....

Io sottoscritto/a \_\_\_\_\_ nato/a a \_\_\_\_\_  
il \_\_\_\_\_, dichiaro di essere stato/a informato/a in modo chiaro e comprensibile, sia durante la prima visita che durante il ricovero, dal Prof/Dott \_\_\_\_\_, che per la patologia riscontrata: SINDROME ADERENZIALE, diagnosi prevalentemente clinica, è indicato l'intervento chirurgico in Laparoscopia con duplice intento, diagnostico e terapeutico; il primo è quello di confermare e precisare la diagnosi, il secondo è quello di poter risolvere la Sindrome, pur non essendo ciò sempre possibile.

Mi è stato spiegato in maniera comprensibile che questa è un'affezione probabilmente dovuta a delle connessioni stabili cicatriziali dette "aderenze" tra intestino ed intestino e/o tra intestino e parete addominale e/o tra intestino e visceri addominali, che possono generare delle trazioni o delle costrizioni che determinano o una sindrome dolorosa o una parziale interruzione anche temporanea del transito intestinale. Mi è stato detto che la sindrome aderenziale di regola è dovuta a processi fibroso-cicatriziali e non a processi tumorali benigni o maligni, essendo quest'ultima un'eventualità estremamente rara anche se possibile.

Sono stato/a chiaramente informato/a che, alla luce delle indagini preoperatorie effettuate, l'intervento chirurgico che verrà eseguito in anestesia generale consisterà in sezione meccanica delle aderenze fibrose che possono cingere, costringere e strozzare o più semplicemente bloccare le anse intestinali tra di loro, tra esse e la parete addominale o tra esse gli altri organi contenuti nell'addome. Ciò potrà avvenire o in Laparoscopia, a seconda delle possibilità tecniche locali e delle condizioni generali esistenti al momento o in Laparotomia o in Chirurgia combinata. L'intervento in Laparoscopia, di norma più lungo e complesso di quello aperto, ma meno traumatizzante, può dare più garanzie, non della risoluzione della sindrome aderenziale immediata ma nella prognosi a distanza, perché essendo microinvasivo costituisce esso stesso un trauma minore della laparotomia e che tuttavia potrebbe essere necessario durante l'intervento modificare la tattica chirurgica in rapporto alla valutazione intraoperatoria.

Di quanto propostomi mi sono stati chiaramente spiegati gli obiettivi, i benefici e gli eventuali rischi.

Sono stato/a informato/a dei limiti della procedura e delle possibili complicanze ad essa legate, quali:

- lesioni viscerali,
- lesioni vascolari e
- lesioni degli organi interni
- possibile recidiva della sindrome aderenziale
- occlusione intestinale postoperatoria precoce o tardiva.

Altre complicanze possono essere rappresentate da: \_\_\_\_\_

Sono stato/a inoltre informato/a che residueranno in ogni caso delle brevi cicatrici lineari in caso di procedura laparoscopica distribuite sulla superficie addominale a seconda della necessità o una o più cicatrici dovute all'intervento in Laparotomia o in chirurgia combinata. Sono comunque consapevole che, presentandosi la necessità di salvarmi da un pericolo imminente non altrimenti evitabile per un danno grave alla mia persona o se si constatassero difficoltà o impossibilità ad

eseguire l'intervento chirurgico con la tecnica propostami, verranno poste in atto tutte le pratiche che i sanitari curanti riterranno idonee a portare a termine l'atto chirurgico nella migliore sicurezza, ove necessario anche modificando il programma terapeutico prospettato.

Ciò premesso, Dichiaro di essere stato/a invitato/a a leggere con molta attenzione quanto riportato in questo scritto che corrisponde, peraltro, a quanto ampiamente spiegatomi oralmente. Dichiaro, altresì di aver ben compreso il significato di quanto mi è stato esposto e di non aver ulteriori chiarimenti da chiedere.

Consapevolmente, quindi,  Acconsento  Non Acconsento  al trattamento chirurgico propostomi che verrà praticato dall'equipe di questa Unità.

Autorizzo  Non Autorizzo  inoltre i Sanitari curanti, ove durante l'intervento evidenziassero altre patologie non precedentemente diagnosticate, a provvedere secondo scienza e coscienza, al loro trattamento, anche modificando il programma terapeutico prospettato e preventivamente concordato.

Autorizzo  Non Autorizzo  l'utilizzo dei tessuti e/o organi eventualmente asportati durante il trattamento al fine di formulare una diagnosi isto-patologica, ma anche per procedure finalizzate al miglioramento delle conoscenze in campo scientifico.

Inoltre Autorizzo  Non Autorizzo  che nel corso di procedure diagnostiche e/o terapeutiche vengano eseguite riprese filmate e/o fotografiche e che queste vengano utilizzate in ambito medico per migliorare le conoscenze scientifiche, nel rispetto completo della mia privacy.

Data \_\_\_\_\_

Firma del Medico \_\_\_\_\_

Firma del/della paziente \_\_\_\_\_

Dal Volume "Sicurezza in Chirurgia". A cura della Commissione Medico-Legale della SIC (Presidente Prof. G. Favia). Pag.273-4. 2006



## **TRATTAMENTO CHIRURGICO**

Nella maggiore parte di casi non eclatanti il trattamento chirurgico è preceduto da una terapia medica che consente il riequilibrio del paziente nonché la risoluzione. La risposta al trattamento medico viene monitorata attraverso l'evoluzione dello stato generale e della sintomatologia dolorosa, della quantità e qualità dell'aspirato e della ripresa della canalizzazione. L'assenza di un miglioramento depone per l'esplorazione chirurgica ed in ogni modo si cerca di evitare inutili attese con il rischio di compromissione intestinale e di ulteriore distensione dei visceri che potrebbero rendere inapplicabile un accesso laparoscopico. L'intervento chirurgico si impone e non è procrastinabile in presenza di torsione su aderenza, briglie strozzanti, incarceramento o volvolo responsabili di ischemia o necrosi [42]. Dal punto di vista tecnico la scelta della sede dell'incisione laparotomica tiene conto, del numero e della sede delle precedenti laparotomie e delle informazioni dell'ecografia. L'accesso al cavo addominale può essere reso più impegnativo da anse distese e fragili e dalla complessità delle aderenze; è

necessario manovrare con estrema delicatezza l'intestino, riducendo al minimo le compressioni, le ischemie da trazione [43]. L'adesiolisi deve essere effettuata con strumenti per sezione ed emostasi moderni che riducono l'estensione del trauma tissutale; il distacco manuale delle aderenze, anche se rappresenta una manovra delicata, espone al rischio di speritoneizzazioni estese e non sempre controllabili [44]. In base a ciò il tempo necessario per l'intervento si prolunga, anche con una tecnica prudente e meticolosa, e si possono comunque causare complicanze come una o più enterotomie accidentali, che rendono necessaria una riparazione o una resezione segmentaria. In letteratura sono presenti pareri discordanti sulla chiusura del peritoneo, in quanto ciò determinerebbe una sofferenza ischemica dei lembi peritoneali, responsabile delle aderenze omento e visceroparietali.

## ***1. LA PREVENZIONE DELLE ADERENZE POSTOPERATORIE***

Sin dopo la prima laparotomia nel 1883 di Battle e Jones finalizzata all'adesiolisi [5] si pensò che la prevenzione delle aderenze fosse attuabile

evitando il contatto tra gli organi, distendendo le anse intestinali con ossigeno, soluzioni saline, paraffina e altre soluzioni macromolecolari. Nel 1913, Payr provò a mantenere tale distensione per alcuni giorni introducendo nell'intestino, dopo l'intervento, per via rettale e orale una soluzione di detriti di metallo, agar e zuccheri, e passando ripetutamente un magnete sull'addome del paziente, per tenere l'intestino in movimento.

Se in precedenza il riscontro di formazione di aderenze si avvaleva solo di esperimenti su animali di laboratorio o di studi autoptici sull'uomo, nell'ultimo ventennio la diffusione dell'esplorazione laparoscopica ha consentito di conoscere notizie certe e quantizzabili sulla formazione delle aderenze [45]. In campo ginecologico, inoltre, un numero sempre maggiore di studi tendono a valutare la gravidanza come target e non l'osservazione al second-look.

Una reale prevenzione delle aderenze comincia dal tentativo di riduzione dei fattori di rischio soprattutto evitare che fattori transitori, esogeni o endogeni, interferiscano sulla risposta locale.

Una tecnica chirurgica corretta e meticolosa è il primo passo importante per ridurre o limitare la formazione di aderenze. Traumi chirurgici, persistenza di aree ischemiche o essicate, un'emostasi inadeguata, residui di garze e suture non riassorbibili o a lungo riassorbimento, sono tutti elementi che possono influenzare la risposta fibrinolitica e proliferativa. Le infezioni intraoperatorie, traumi chirurgici diretti (incisioni di superfici esterne ed interne) e indiretti (durante la manipolazione di tessuti e organi nel corso di interventi) devono essere limitati il più possibile [46]. Una manipolazione attenta dei tessuti, un'accurata emostasi, l'irrigazione periodica del campo operatorio, una ridotta esposizione a corpi estranei, una corretta tecnica di confezionamento delle anastomosi, l'uso di fili di sutura di calibro ridotto e un uso cauto della cauterizzazione rappresentano tutti i presidi utili a diminuire il rischio di aderenze [47].

Il ruolo della laparoscopia per ridurre al minimo la reazione aderenziale è tuttora in discussione. I presupposti teorici sono quanto mai incoraggianti, dal momento che le breccie peritoneali sono ridotte, l'incisione parietale è molto contenuta, i tessuti restano in buone

condizioni di umidità (mancato contatto con l'esterno) e sono minori i contatti con i corpi estranei [48]. D'altro canto non va trascurato che un approccio mini invasivo in mani inesperte può aumentare il trauma tissutale. La stessa creazione del pneumoperitoneo potrebbe favorire lo sviluppo di aree ischemiche, indotte sia dai gas stessi che dall'alta pressione intraaddominale; la CO<sub>2</sub> comporta, inoltre, uno stato di flogosi chimico-fisica transitorio. Un miglioramento della tecnica è stato apportato dal bisturi ad ultrasuoni , che ha perfezionato molto l'emostasi, riducendo le complicanze correlate all'elettrocauterizzazione [49]. Sembra, dunque, che la laparoscopia non sia in definitiva in grado di risolvere il problema.

### **Trattamenti adiuvanti**

Le strategie di prevenzione di tipo farmacologico, nell'ultimo decennio si sono dirette su tre strade:

1. Riduzione dei depositi di fibrina e stimolo alla fibrinolisi
  - a. Antinfiammatori non steroidei (FANS)
  - b. Corticosteroidi

- c. Fosfolipidi, Glicosaminoglicani, Polietilenglicole
  - d. Anticoagulanti e Fibrinolitici
  - e. Ormoni ed Antibiotici
2. Inibizione della risposta proliferativa
- a. Corticosteroidi
  - b. Citostatici
3. Separazione delle superfici nel lasso di tempo in cui la fibrina favorisce l'adesione:
- a. Barriere solide
  - b. Soluzioni intraperitoneali

Per i FANS i risultati di studi su animali sono contrastanti: l'aspirina a basse dosi sembra efficace per il blocco della produzione di trombossano A<sub>2</sub>, senza modificare la produzione di prostaciline [50]. L'ibuprofene ha dato risultati sovrapponibili a quelli dei corticosteroidi, mentre l'ossifenilbutazone ha dato risultati sia sui ratti che sulle scimmie [51]. La terapia sistemica pre-operatoria non è risultata valida per la difficoltà di raggiungimento del principio attivo nel sito di formazione

della fibrina [52]. La somministrazione intraperitoneale delle prostaglandine ha dato promettenti risultati, a fronte dei costi eccessivi [53].

L'azione di fosfolipidi intraperitoneali, in particolare della fosfatidilcolina, sembra utile per la loro selettiva localizzazione su superfici mesoteliali, riuscendo ad inibire la risposta adesiva senza interferire sulla tenuta delle anastomosi [54]. L'utilizzo del polietilenglicole con instillazione intraperitoneale è risultato utile, probabilmente per un effetto combinato di riduzione del contatto tra le anse e per riduzione della flogosi, visto il calo dei livelli di leucociti nel liquido peritoneale [55].

Anticoagulanti e fibrinolitici agiscono abbassando i livelli locali di t-PA, ma gli studi effettuati hanno dato scarsi risultati. L'aprotinina, un farmaco utilizzato come antidoto dei fibrinolitici, in uno studio sui ratti, iniettato per via sottocutanea, ha dato risultati promettenti sull'attività fibrinolitica attesa [56].

L'attività di ormoni (progesterone, medrossiprogesterone, leuprolide analogo del GnRH) sembra correlata alle proprietà antinfiammatorie ed ad un'immunosoppressione locale che modificherebbe il pattern di citochine e la risposta proliferativa. L'utilizzo di antibiotici per via sistemica e intraperitoneale ha dato in modelli animali buone riduzioni di aderenze rispetto ai controlli, ma nell'uomo è difficile prevedere il raggiungimento di livelli stabili nel cavo peritoneale, probabilmente per il rapido assorbimento della sierosa [57].

L'utilizzo di corticosteroidi nell'uomo è stato applicato in uno studio di donne con problemi di fertilità che hanno utilizzato il desametasone per 3-6 mesi con successivo second-look laparoscopico e buoni risultati in termini di ripresa della fertilità [58].

Per quanto riguarda i citostatici mancano ancora trials clinici. Alcuni autori non hanno osservato effetti collaterali correlati al trattamento negli animali da esperimento, tuttavia l'uso di chemioterapici per questa



prevenzione resta dubbia per la difficoltosa somministrazione di un dosaggio tollerabile per l'uomo [59].

L'utilizzo di barriere solide offre il vantaggio della separazione meccanica reale tra i visceri. I due grandi limiti sono l'effetto limitato alla zona di apposizione e la difficoltà di fissare tali membrane con punti di sutura. Il posizionamento consente un'azione limitata ad un sito specifico come è stato possibile valutare nel reintervento programmato per chiusure di stomie. In questi casi si è visto nelle prime tre settimane dopo l'amputazione rettale una riduzione delle complicanze perioperatorie e facilità di chiusura con l'utilizzo di dispositivi barriera [60].

Le prime barriere fisiche di sostanze non bioassorbibili provocavano reazioni da corpo estraneo, con gravi complicazioni del decorso clinico e di conseguenza una limitata applicazione. Una barriera fisica ideale dovrebbe possedere le seguenti caratteristiche: inerzia chimico-fisica, tempo di resistenza adeguato, biocompatibilità e riassorbibilità, garanzia

per la tenuta delle anastomosi, maneggevolezza e facilità di applicazione sia in chirurgia laparoscopica che laparotomica.

Una rete a base di cellulosa modificata (Interceed®) di consistenza gelatinosa è stata utilizzata come presidio antiaderenziale soprattutto in ambito ginecologico, oggetto di una metanalisi di Diamond [61], relativa a dieci trials con significativa riduzione di aderenze al second-look.

Una membrana a base di politetrafluoroetile (PTFE Goretex®) ha mostrato risultati superiori all'Interceed, sia per la migliore tenuta in condizioni di scarsa emostasi, sia per la ridotta risposta infiammatoria [62]. La caratteristica di microporosità è alla base della riduzione delle aderenze [63]. La tendenza attuale è quella di lasciare in sede la barriera, visti i buoni risultati osservati in cardiocirurgia, mancano, tuttavia, dati sulla recidiva di aderenze dopo asportazione della barriera [64].

Una combinazione di acido ialuronico e carbossimetilcellulosa costituisce il Seprafilm®, che determinerebbe un effetto barriera con

una modifica della risposta al trauma chirurgico, evidenziata dagli alti livelli di t-PA nel cavo peritoneale. I primi studi di Diamond [65] indicano un tempo di assorbimento peritoneale da sette a ventotto giorni, con pochi casi di reazione infiammatoria peritoneale.

Il Sepracoat® è un gel viscoso, formato da acido ialuronico condensato, utile nel ridurre le aderenze de novo [66]. Sono tuttavia citati in letteratura casi di peritonite asettica dopo applicazione di tale dispositivo [67].

L'acido ialuronico condensato mediante autocrosslinking (Hyalobarrier gel®) è un glicosamminoglicano, presente in tutti gli organismi, che avrebbe effetto ammortizzante ed idratante sulla matrice extracellulare [68]. È stata inoltre osservata un'inibizione dell'attività piastrinica, senza influire sull'azione dei fibroblasti [69], un'efficacia superiore rispetto agli altri dispositivi in condizioni di scarsa emostasi.

Per ovviare alla difficoltà di apposizione e al limite del punto di azione delle barriere solide si è identificata la ricerca nel campo delle soluzioni per lavaggio peritoneale che potessero interporsi tra le anse intestinali in maniera estesa ed agire nei primi 5-7 giorni del post-operatorio. Oltre al vantaggio ottenuto della diluizione della fibrina prodotta dalle zone sottoposte ad intervento, si aggiunge la separazione diffusa delle anse, che rimangono mobili fino al completo riassorbimento del prodotto. L'effetto di questi presidi resta legato alla viscosità (per evitare di scivolare verso il basso, senza aderire) ed ai tempi di riassorbimento.

La soluzione fisiologica e la soluzione di Ringer lattato, comunemente impiegate nel lavaggio intraoperatorio del cavo peritoneale, sono state anche proposte come possibile "barriera". Il loro uso è limitato poiché [54] il sovraccarico di liquidi in cavità può ritardare il processo di riparazione peritoneale e determinare anche un aumento della crescita batterica. Il rischio per la soluzione salina è quello di favorire la flogosi a temperature al di sotto di quella corporea. Il ringer lattato è utilizzato in

molti trials come controllo, per la sua sicurezza, anche se la sua efficacia non è confermata [70].

Una soluzione di acido ialuronico ferrico allo 0,5% (Intergel®) è stata impiegata come barriera e per la sua caratteristica di gel viscoso ed ha dato ottimi risultati anche al second-look laparoscopico, sia sui siti chirurgici che su altre aree [71]. Nonostante questi risultati incoraggianti l'azienda produttrice ha sospeso la vendita a motivo di numerosi gravi eventi avversi.

Il destrano 70 al 32% (Hyshon®) è un polimero del destrosio utilizzato come plasma expander. Ha un assorbimento lento nel cavo addominale, che si completa in 5-7 giorni, come documentato da controlli ecografici. Tuttavia si sono evidenziati numerosi effetti collaterali [72]: ascite transitoria derivante dal richiamo di liquidi, versamento pleurico, edema vulvare, edema agli arti inferiori, reazioni allergiche, coagulopatie, ipotensione, aumento della pressione venosa centrale, aumento delle transaminasi fino a 6 mesi dopo il trattamento.

L'icodestrina al 4% (Adept®) è un polimero del glucosio a metabolismo rapido in circolo, ma a riassorbimento lento nel cavo peritoneale (4-5 giorni). È utilizzato già da tempo anche per la dialisi peritoneale, come soluzione al 7,5%, in quanto il principio di “osmosi colloidale” permette una efficace ultrafiltrazione [73]. Inoltre è stato applicato, per caratteristiche proprie della molecola, per il trasporto di farmaci in cavo peritoneale, nella chemioterapia loco-regionale per carcinosi [74], per le veicolazioni di antivirali nei pazienti con AIDS [75], sfruttando in quest'ultimo caso, il drenaggio linfatico della soluzione che permette un accumulo nei siti linfatici dell'organismo.

Negli ultimi anni l'uso della soluzione al 4% ha permesso di ridurre il dolore addominale e la pesantezza che erano dovuti all'eccessivo carico di liquidi data dall'ipertonicità della soluzione [76]. Negli ultimi 30 minuti prima della fine dell'intervento vengono introdotti 100 ml di adept per lavaggio/aspirazione intra-operatorio ed una successiva quantità di 1000 ml a fine intervento da lasciare in situ. Si attua così l'idrofluttuazione per tutto il periodo di applicazione di apposizione

della fibrina (fino a metà del liquido totale si trova a 72-96 ore). Tra gli effetti collaterali sono stati segnalati una possibile allergizzazione, con rash cutanei nel 3-5% dei casi.

## **NOSTRA ESPERIENZA**

Nel periodo compreso fra settembre 2006 e settembre 2009 presso il Dipartimento Universitario di Scienze Chirurgiche Anestesiologico-Rianimatorie e dell’Emergenza (Cattedra di Chirurgia Generale Direttore Prof. Andrea Renda), sono stati selezionati 38 pazienti (16 maschi e 22 femmine; età media: 67,4 anni, range: 56-74 anni) con diagnosi di occlusione/subocclusione intestinale di tipo meccanico (Tab. 20).

**Tab. 20 Criteri:**

<b>Inclusione</b>	<b>Esclusione</b>
Pregresse una o più laparotomie	Ileo da laparoceli strozzati
Dolori addominali / stipsi	Trattamento radioterapico
Crisi sub occlusive da oltre 6 mesi	Pregressa peritonite franca

La diagnosi di occlusione aderenziale del tenue è stata postulata sulla base dei dati anamnestici, del quadro clinico e delle indagini strumentali. Dei 38 pazienti oggetto dello studio (Tab. 21), 23 hanno temporaneamente risolto con terapia medica la crisi subocclusiva in uno o più ricoveri senza ricorrere ad intervento chirurgico, 15 pazienti (6 maschi e 9 donne) sono stati operati con conferma intraoperatoria di sindrome aderenziale.

---

**Tab. 21 Casistica Personale 09/2006 – 09/2009**

---

38 pz considerati

23 crisi sub occlusiva risoltesi con terapia medica

15 pz sottoposti a reintervento chirurgico

6 maschi

9 femmine

---

Nella nostra esperienza la tipologia degli interventi che avevano determinato la formazione di aderenze (Tab. 22) erano relativi nei pazienti di sesso maschile a chirurgia colo-rettale (67% delle occlusioni), nel sesso femminile la causa principale è rappresentata da interventi ginecologici (44%).



---

**Tab. 22 - Casistica Personale 09/2006 – 09/2009****tipologia di intervento/i progressi**

6 Maschi	3 resezioni di sigma
	1 resezioni sec Hartamn
	2 laparoceli mediani su pregressa colecistectomia
9 Femmine	4 isterectomie totali
	2 resezioni di colon destro
	1 resezioni sec Hartamn
	2 chiusura di ileostomia di protezione su pregresso k retto

---

L'intervento chirurgico nella maggior parte dei casi è stato condotto attraverso un'incisione mediana sovra-sottombelicale che ha comportato una accurata lisi delle aderenze. L'incidenza di anse intestinali con segni di sofferenza vascolare per strangolamento è stata del 13% (2 pazienti), in questi casi si è resa necessaria una resezione segmentaria.

Dopo aver effettuato un'accurata adesiolisi, emostasi ed abbondante lavaggio con soluzione fisiologica tiepida in 11 pazienti sono stati applicati due differenti sistemi di prevenzioni: in 7 pazienti una pellicola di polimero di acido polilattico (SurgiWrap®) in 4 un gel di acido ialuronico crossilincato (Hyalobarrier gel®). Le caratteristiche fisico-

chimiche del secondo prodotto sono state ampiamente descritte precedentemente, il primo è una recente membrana con uno spessore di 0.02mm, riassorbibile, trasparente composto da un co-polimero di acido lattico che mantiene la sua forza per 8-12 settimane e degrada entro 24 settimane tramite idrolisi.

L'esperienza preliminare con il gel di ialuronato dopo primi casi di utilizzo è stata poi abbandonata [77], per l'esigua quantità di prodotto applicato in zone di estesa adesiolisi. Abbiamo ritenuto, quindi, più opportuno l'utilizzo di un prodotto che ci assicurasse la prevenzione soprattutto di aderenze visceroparietali, tali da evitare pericolose enterotomie in caso di relaparotomie in elezione o in urgenza.

In tutti i pazienti in cui è stato applicato un prodotto antiaderenziale è stato eseguito uno stretto follow-up così articolato:

- in 7° giornata: esame clinico, esami ematici VES, PCR, analisi chimico-fisica del liquido addominale ove presente drenaggio
- 1 mese esame clinico
- 3 mese esame clinico
- 6 mese esame clinico

- 1 anno esame clinico, esame ecografico

La valutazione dei risultati (Tab. 23) evidenzia un miglioramento del sintomo dolore in oltre l'80% dei casi, dopo adesiolisi con applicazione di pellicola di polimero di acido polilattico.

**Tab. 23 - Risultati dopo adesiolisi ed applicazione di:**

<b>Pellicola di polimero di acido polilattico:</b>			
	Molto buono	Buono	Scadente
<b>Dolore</b>	4	2	1
<b>Stipsi</b>	3	4	
<b>Psichiatrico</b>	2	4	1
<b>Gel di acido ialuronico cross-lincato:</b>			
<b>Dolore</b>		1	3
<b>Stipsi</b>		2	2
<b>Psichiatrico</b>			4

I risultati della nostra esperienza, seppure numericamente contenuti, non sono dissimili da quelli riportati in letteratura, in termini di efficacia ed efficienza dei dispositivi utilizzati, ma non tutti i pazienti hanno raggiunto un follow-up soddisfacente e i risultati sono tuttora in corso. In nessun paziente di è resa necessaria una ulteriore laparotomia e/o una laparoscopia diagnostica o terapeutica. Interessante è stata

l'applicazione dell'ecografia della parete addominale effettuata con l'apparecchio in nostra dotazione (Hitachi Spazio), con sonde lineari da 7.5 MHz secondo la tecnica proposta da Sigel e successive modificazioni per lo studio di aderenze peritoneali alla parete addominale.

In tutti i pazienti che avevano effettuato una adesiolisi con l'applicazione del co-polimero dell'acido lattico, abbiamo effettuato un follow-up strumentale ad un anno con esame ecografico: in tutti i pazienti esaminati abbiamo constatato un regolare movimento viscerale.

## **CONCLUSIONI**

Ogni intervento di chirurgia addominale può determinare l'insorgenza di un'occlusione aderenziale, tuttavia, tale evenienza non si verifica in tutti i pazienti, in quanto esistono una serie di variabili individuali difficilmente valutabili che possono essere suggestivi di un'eventuale "predisposizione". Altre variabili sono legate alla tipologia dell'intervento che ha determinato le aderenze: si evince dai dati della letteratura e da quelli da noi presentati che gli interventi di chirurgia addominale che interessano gli organi ubicati nella porzione inferiore dell'addome, così come le procedure di chirurgia contaminata come quelle del colon-retto, di isterectomia e le urgenze addominali in genere, costituiscono un fattore predittivo per l'insorgenza di aderenze. Altri fattori che andrebbero considerati sono quelli relativi alle modalità con le quali è stato condotto l'intervento chirurgico primitivo: accuratezza dell'emostasi, ricostruzione del peritoneo viscerale e parietale, qualità dei materiali di sutura.

In tal senso la prevenzione di una complicanza così diffusa è fondamentale per la chirurgia addominale e pelvica. L'uso di una buona pratica chirurgica (manipolare delicatamente i tessuti, accurata emostasi, irrigazione periodica del campo operatorio, profilassi delle infezioni, prevenire l'esposizione a corpi estranei e a contenuto intestinale) è la più importante strategia di prevenzione delle aderenze.

In un'epoca di risparmio della spesa e limitazioni dei costi sanitari, è fondamentale una strategia terapeutica di largo raggio che investa sulle soluzioni efficaci ed economiche per ottenere una riduzione netta di riospedalizzazione clinica e trattamenti chirurgici.

Molteplici sono le proposte formulate nel corso degli ultimi 10 anni e suffragate da interessanti studi sperimentali alcuni tutt'oggi in corso. Dal punto di vista diagnostico interessante è l'applicazione dell'ecografia addominale di parete, metodica diagnostica non invasiva.

È auspicabile un perfezionamento delle "barriere" attualmente a disposizione. Un'attenta valutazione dell'efficacia e della sicurezza è necessaria ed a tal fine solo trials prospettici nazionali ed internazionali

potranno chiarire nell'immediato futuro i punti ancora oscuri di applicazione.

## BIBLIOGRAFIA

1. Beck D.E., Opelke F.G., Bailey H.R., Rauh S.M., Pashos C.L.. Incidence of small-bowel obstruction and adhesiolysis after open colo-rectal and general surgery. *Dis Colon Rectum*, 1999; 42(5): 241-248.
2. Parker M.C., Ellis H., Moran B.J., Thompson J.N., Wilson M.S., Menziere D., McGuire A., Lower A., Hawthorn R.J.S., O'Brien F., Buchan S., Crowe A.M.. Postoperative adhesion: ten year follow-up of 12584 patients undergoing lower abdominal surgery. *Dis Colon Rectum*, 44, 6: 822-830, 2001 June
3. Weibel M.A., Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal. A postmortem study. *Am J Surg* 126: 345-353, 1973
4. Lower A.M., Hawthorn RJ, Ellis H, O'Brien F., Buchan S., Crowe AM. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten year after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study. *BJOG* 2000 Jul; 107(7):855-62
5. Babcock WW. The operative treatment of carcinoma of the recto-sigmoid. *Surg Gynec Obstet* 1932; 55:627-30
6. Barkan H., Webster S., Ozeran S.. Factors predicting the recurrence of adhesive small-bowel obstruction. *Am J Surg* 1995; 170 (4):361-365
7. Dijkstra F.R., Nieuwenhuijzen M., Reijnen M.M., van Gor H.. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2000; 232: 52-59
8. Ellis H., Moran B.J., Thompson J.N., Parker M.C., Wilson M.S., Menziere D., McGuire A., Lower A., Hawthorn R.J., O'Brien F., Buchan S., Crowe



- A.M.. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*. 1999; 353 (9163): 1476-1480.
9. Ivarsson M.L., Holmdahl L., Franzen G., Risberg B., Cost of bowel obstruction resulting from adhesions. *Eur J Surg*. 1997; 163 (9): 679-684
  10. Miller G., Boman J., Shrier I., Gordon P.H.. Natural history of patients with adhesive small-bowel obstruction. *Br J Surg* 2000; 87 (9): 1240-1247
  11. Duron J.J., Olivier L., Khosrovani C., Gineste D., Jost J.L., Keilani K..Natural history of postoperative intraperitoneal adhesions. Surely, a question of the day. *J Chir (Paris)*. 1993; 130 (10): 385-390
  12. Lower A.M., Hawthorn R.J., Ellis H., O'Brien F., Buchan S., Crowe A.M.. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study. *BJOG*. 2000; 107(7): 855-862
  13. Wilson M.S., Hawkswell J., McCloy R.F. Natural history of adhesional small bowel obstruction: counting the cost. *Br J Surg* 1998; 85 (9): 1294-1298
  14. Ellis H., The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577: 5-9
  15. Bittinger F., Schepp C., Brochhausen C., Lehr H.A., Otto M., Kohler H., Skarke C., Walgenbach S., Kirkpatrick C.J.. Remodeling of peritoneal-like structures by mesothelial cells: its role in peritoneal healing. *J Surg Res* 1999; 82(1): 28-33
  16. Chen Y., Hills B.A. Surgical adhesion: evidence for adsorption of surfactant to peritoneal mesothelium. *Aust N Z Surg* 2000; 70 (6): 443-447
  17. Holmdahl L., Risberg B., Beck D.E., Burns J.W., Chegini N., diZerega G.S., Ellis H., Adhesions: pathogenesis and prevention-panel discussion and summary. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577: 56-62

18. Ivarsson M.L., Bergstrom M., Eriksson E., Risberg B., Holmdahl L. Tissue markers as predictors of post-surgical adhesions. *Br J Surg* 1998; 85: 1549-1554
19. Liakakos T., Thomakos N., Fine P.M., Dervenis C., Young R.L.. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2001; 18(4): 260-273
20. Sulaiman H., Dawson L., Laurent G.J., Bellingan G.J., Herrick S.E. Role of plasminogen activators in peritoneal adhesion formation. *Biochem Soc Trans* 2002; 30(2): 126-131
21. Saed G.M. Zhang W., Chegini N., Holmdahl L., Diamond M.P. Transforming growth factor beta isoforms production by human peritoneal mesothelial cells after exposure to hypoxia. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43(5): 285-291
22. Cheong Y.C., Laird S.M., Shelton J.B., Ledger W.L., Li T.C., Cooke I.D. The correlation of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentration: a pilot study. *Hum Reprod* 2002; 17(4): 1039-1045
23. diZerega G.S. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl* 1997; 577: 10-16
24. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril.* 1988 Jun;49(6):944-55.
25. Improvement of interobserver reproducibility of adhesion scoring systems. Adhesion Scoring Group. *Fertil Steril.* 1994 Nov;62(5):984-8
26. Wiseman DM, Trout JR, Diamond MP. The rates of adhesion development and the effects of crystalloid solutions on adhesion development in pelvic surgery. *Fertil Steril.* 1998 Oct;70(4):702-11.

27. Lise M., Belluco C., Pucciarelli S., Meggiolaro F., Codello L., Pressato D., Donà M., Bigon E. Prevention of adhesions in abdominal surgery. Redefining Hyaluronan. Excerpta Medica. Editors G. Abatangelo and P.H. Weigel 2000; 339-243
28. Mueller MD, Tschudi J, Herrmann U, Klaiber C. An evaluation of laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain. Surg Endosc. 1995 Jul;9(7):802-4.
29. Aldemir M, Yağnur Y, Taçyıldır I. The predictive factors for the necessity of operative treatment in adhesive small bowel obstruction cases. Acta Chir Belg. 2004 Feb;104(1):76-80.
30. Bogusevicius A. Analysis of the outcome of the treatment of small bowel obstruction and factors which determine the outcome (10-year experience at the Kaunas Medical University Clinic) Medicina (Kaunas). 2002;38(3):289-95.
31. Jemkis J.T., Taylor A.J., Behrns K.E.. Secondary causes of intestinal obstruction: rigorous preoperative evaluation is required. Am Sur 2000; 66(7): 662-666
32. Biondo S, Parés D, Mora L, Martí Ragué J, Kreisler E, Jaurrieta E. Randomized clinical study of Gastrografin administration in patients with adhesive small bowel obstruction. Br J Surg. 2003 May;90(5):542-6
33. Anderson CA, Humphrey WT. Contrast radiography in small bowel obstruction: a prospective, randomized trial. Mil Med. 1997 Nov;162(11):749-52.
34. Fevang BT, Jensen D, Fevang J, Søndena K, Ovrebø K, Røkke O, Gisslasson H, Svanes K, Viste A. Upper gastrointestinal contrast study in the management of small bowel obstruction--a prospective randomised study. Eur J Surg. 2000 Jan;166(1):39-43.

35. Perea García J, Turégano Fuentes T, Quijada García B, Trujillo A, Cereceda P, Díaz Zorita B, Pérez Díaz D, Sanz Sánchez M. Adhesive small bowel obstruction: predictive value of oral contrast administration on the need for surgery. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004 Mar;96(3):191-200.
36. Wilson MS, Ellis H, Menzies D, Moran BJ, Parker MC, Thompson JN. A review of the management of small bowel obstruction. Members of the Surgical and Clinical Adhesions Research Study (SCAR). *Ann R Coll Surg Engl.* 1999 Sep;81(5):320-8.
37. Sigel B, Golub RM, Loiacono LA, Parsons RE, Kodama I, Machi J, Justin J, Sachdeva AK, Zaren HA. Technique of ultrasonic detection and mapping of abdominal wall adhesions. *Surg Endosc.* 1991;5(4):161-5.
38. Borzellino G, De Manzoni G, Ricci F, Guglielmi A, Laterza E. Ultrasonography mapping of peritoneal adhesions. *Radiol Med.* 1996 Oct;92(4):390-3.
39. Ellis H., Medicolegal consequences of postoperative intra-abdominal. *J R Soc Med.* 2001; 94(7):331-332
40. Ellis H., Adhesions: a continguing source of fascination for all surgeons. *Adhesions News.* 2003; 2-3
41. Miller G., Boman J., Shrier I., Gordon P.H. Etiology of small bowel obstruction. *Am J Surg.* 2000; 180 (1): 33-36
42. Ellozy S.H., Harris M.T., Bauer J.J., Gorfine S.R., Kree I. Early postoperative small-bowel obstruction: a prospective evaluation in 242 consecutive abdominal operations. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(9): 1214-17
43. Chou N.H.,Mok K.T.,Wang B.W.,Chang H.T.,Hsu P.I.Risk factor of mortality after surgical treatment of intestinal obstruction in patients having prior laparotomy for non-malignancy.*J Chin med Assoc.*2003;66(12):741-6

44. Beck D.E., Ferguson M.A., Opelka F.G., Fleshman J.W., Gervaz P., Wexner S.D. Effect of previous surgery on abdominal opening time. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(12): 1749-1753
45. Milingos S., Kallipolitis G., Loutradis D., Liapi A., Mavrommatis K., Drakakis P., Tourikis J., Creatsas G., Michalas S. Adhesions: laparoscopic surgery versus laparotomy. *Ann N Y Acad Sci* 2000, 900: 272-85
46. Menzies D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice. *Ann R Coll Surg Engl* 1993; 75:147-153
47. diZerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 1994; 61: 219-235
48. Nagle A., Ujiki M., Denham W., Murayama K. Laparoscopic adhesiolysis for small bowel obstruction. *Am J Surg* 2004 Apr; 187(4):464-70
49. Swank DJ, Bonjer HJ, Jeekel J. Safe laparoscopic adhesiolysis with optical access trocar and ultrasonic dissection. A prospective study. *Surg Endosc* 2002 Dec; 16(12):1796-801
50. Golan A, Bernstein T, Wexler S, Neuman M, Bukovsky I, David MP. The effect of prostaglandins and aspirin – an inhibitor of prostaglandin synthesis – on adhesion formation in rats. *Human Reprod* 1991 Feb;6(2):251
51. Larsson B, Svanberg SG, Swolin K. Oxyphenbutazone an adjuvant to be used in prevention of adhesions in operations for fertility. *Fertil Steril* 1977 Aug; 28(8):807-8
52. Siegler AM, Kontopoulos V, Wang CF. Prevention of postoperative adhesions in rabbits with ibuprofen, a non steroidal anti-inflammatory agent. *Fertil steril* 1980 Jul; 34(1):46-9
53. Golan A, Stolik O, Wexler S, Langer R, Ber A, David MP. Prostaglandins a role in adhesion formation. An experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990; 69(4):339

54. di Zerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 1994; 61:219-235
55. Nagelschmidt M, Minor T, Saad S. Polyethylene glycol 4000 attenuates adhesion formation in rats by suppression of peritoneal inflammation and collagen incorporation. *Am J Surg*. 1998 Jul;176(1):76-80.
56. Ozoğul Y, Baykal A, Onat D, Renda N, Sayek I. An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation. *Am J Surg*. 1998 Feb;175(2):137-41.
57. Oncel M, Kurt N, Remzi FH, Sensu SS, Vural S, Gezen CF, Cincin TG, Olcay E. The effectiveness of systemic antibiotics in preventing postoperative, intraabdominal adhesions in an animal model. *J Surg Res*. 2001 Nov;101(1):52-5.
58. Querleu D, Vankeerberghen-Deffense F, Boutteville C. Adjuvant treatment of tubal surgery. Randomized prospective study of systemically administered corticoids and noxythiolin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1989;18(7):935-40.
59. Cubukçu A, Alponat A, Gönüllü NN. Mitomycin-C prevents reformation of intra-abdominal adhesions after adhesiolysis. *Surgery*. 2002 Jan;131(1):81-4.
60. Tang CL, Seow-Choen F, Fook-Chong S, Eu KW. Bioresorbable adhesion barrier facilitates early closure of the defunctioning ileostomy after rectal excision: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum*. 2003 Sep;46(9):1200-7.
61. Wiseman DM, Trout JR, Franklin RR, Diamond MP. Metaanalysis of the safety and efficacy of an adhesion barrier (Interceed TC7) in laparotomy. *J Reprod Med*. 1999 Apr;44(4):325-31.
62. Haney AF, Hesla J, Hurst BS, Kettel LM, Murphy AA, Rock JA, Rowe G, Schlaff WD. Expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical

- Membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7+) in preventing adhesions. *Fertil Steril*. 1995 May;63(5):1021-6. Erratum in: *Fertil Steril* 1995 Sep;64(3):668.
63. Matthews BD, Pratt BL, Pollinger HS, Backus CL, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Assessment of adhesion formation to intra-abdominal polypropylene mesh and polytetrafluoroethylene mesh. *J Surg Res*. 2003 Oct;114(2):126-32.
  64. Farquhar C, Vandekerckhove P, Watson A, Vail A, Wiseman D. Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2)
  65. 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 Dec;66(6):904-10.
  66. Diamond MP. Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Sepracoat (HAL-C) solution: a prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multicenter study. The Sepracoat Adhesion Study Group. *Fertil Steril*. 1998 Jun;69(6):1067-74.
  67. Remzi FH, Oncel M, Church JM, Senagore AJ, Delaney CP, Fazio VW. An unusual complication after hyaluronate-based bioresorbable membrane (Seprafilm) application. *Am Surg*. 2003 Apr;69(4):356-7.
  68. Knudson CB, Knudson W. Hyaluronan-binding proteins in development, tissue homeostasis, and disease. *FASEB J*. 1993 Oct;7(13):1233-41.
  69. De Iaco PA, Stefanetti M, Pressato D, Piana S, Doná M, Pavesio A, Bovicelli L. A novel hyaluronan-based gel in laparoscopic adhesion prevention: preclinical evaluation in an animal model. *Fertil Steril*. 1998 Feb;69(2):318-23.

70. Ricaurte E, Hilgers TW. Safety of intraperitoneal 32% dextran 70 as an antiadhesion adjuvant. *J Reprod Med.* 1989 Aug;34(8):535-9.
71. Lundorff P, van Geldorp H, Tronstad SE, Lalos O, Larsson B, Johns DB, diZerega GS. Reduction of post-surgical adhesions with ferric hyaluronate gel: a European study. *Hum Reprod.* 2001 Sep;16(9):1982-8.
72. Rose BI, MacNeill C, Larrain R, Kopreski MM. Abdominal instillation of high-molecular-weight dextran or lactated Ringer's solution after laparoscopic surgery. A randomized comparison of the effect on weight change. *J Reprod Med.* 1991 Jul;36(7):537-9.
73. Frampton JE, Plosker GL. Icodextrin: a review of its use in peritoneal dialysis. *Drugs.* 2003;63(19):2079-105.
74. Kerr DJ, Young AM, Neoptolemos JP, Sherman M, Van-Geene P, Stanley A, Ferry D, Dobbie JW, Vincke B, Gilbert J, el Eini D, Dombros N, Fountzilas G. Prolonged intraperitoneal infusion of 5-fluorouracil using a novel carrier solution. *Br J Cancer.* 1996 Dec;74(12):2032-5.
75. 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 Jan-Mar;8(1):9-12.
76. diZerega GS, Verco SJ, Young P, Kettel M, Kobak W, Martin D, Sanfilippo J, Peers EM, Scrimgeour A, Brown CB. 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.
77. A. Borrelli, U. Bracale, G. Tedesco, C. Dodaro e A. Renda. Utilizzo dell'acido ialuronico cross-linkato in chirurgia addominale: esperienza preliminare. *Atti del Congresso della Società Napoletana di Chirurgia Stromboli* 13-16 Giugno 2002, Ed. Il piccolo Torchio.