

Profilaktyka przeciwzrostowa „wczoraj i dziś” – przegląd metod

Review of anti-adhesion prophylaxis methods
– the past and the present

Baranowski Włodzimierz, Heydrych-Seweryn Małgorzata, Złotorowicz-Grochowska Renata

Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

Streszczenie

Przeciwdziałanie powstawaniu zrostów jest trudnym i złożonym problemem klinicznym. Czynnikiem znacznie zmniejszającym ryzyko „choroby zrostowej” jest odpowiednia technika operacyjna, która już w początkowym etapie procesu gojenia tkanek decyduje o ryzyku tworzenia się i nasilenia zrostów. Od ponad 100 lat prowadzone są badania kliniczne oraz badania na zwierzętach nad zapobieganiem powstawania zrostów w celu znalezienia „idealnego” preparatu przeciwzrostowego. Duża rozbieżność i niejednoznaczność (niekiedy kontrowersyjność) obserwacji oraz wysoka liczba badanych preparatów przeciwzrostowych oraz różnorodność sposobów zapobiegania pokazuje jak trudny jest problem zrostów w praktyce klinicznej. W ostatnich latach wprowadzono do leczenia nowe preparaty antyadhezyjne, które we wstępnej ocenie klinicznej wydają się być preparatami „prawie” idealnymi. W pracy przedstawiono informacje uzyskane z przeglądu piśmiennictwa dotyczące metod postępowania antyadhezyjnego oraz własne kliniczne doświadczenia autorów.

Słowa kluczowe: **zrosty / profilaktyka przeciwzrostowa / preparaty przeciwzrostowe /**

Abstract

Formation of postoperative adhesions presents a serious and complex problem in clinical practice. Apart from standard surgical procedures, a variety of different sub-stances to prevent adhesions is available, but no universal method has been developed so far. Clinical trials and animal studies on preventing the formation of postoperative adhesions and substances that can have potential anti-adhesive properties have been carried out for over one hundred years. Considerable discrepancies and ambiguities regarding research results, as well as a great number of anti-adhesive substances to be tested, demonstrate the scope and the nature of the problem. Recently, new anti-adhesive fluids and pharmacological agents have been developed, which in preliminary observations seem to be almost perfect. The following paper reviews available literature on anti-adhesive methods and the authors' limited experience.

Key words: **adhesions / anti-adhesion prophylaxis / anti-adhesive fluids /**

Adres do korespondencji:

Włodzimierz Baranowski
Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej
Wojskowy Instytut Medyczny
04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128
e-mail: wbaranowski@yahoo.com

Otrzymano: 20.04.2010
Zaakceptowano do druku: 20.06.2010

Jednym z najczęstszych problemów ginekologii operacyjnej jest powstawanie zrostów zarówno wewnątrztrzewnowych jak i wewnątrzmacicznych, będących powikłaniem przebytych zabiegów chirurgicznych. Ocenia się, że blisko 80% pacjentów ze zrostami otrzewnowymi przeżyło w przeszłości zabieg chirurgiczny. Rozległość zabiegu operacyjnego oraz liczba przeprowadzonych interwencji zabiegowych znacząco wpływa na zwiększenie ryzyka powstania zrostów.

Uważa się, że najczęstszą przyczyną tworzenia się zrostów pooperacyjnych u kobiet są: wycięcie wyrostka robaczkowego i operacje ginekologiczne. Spośród zabiegów ginekologicznych zrosty powstają najczęściej po operacjach usunięcia mięśniaków, rzadziej po operacjach na jajowodach i jajnikach, po operacjach wycięcia macicy i cięciach cesarskich [1, 2, 9].

Uszkodzenie ścian jamy macicy u pacjentki ciężarnej uznaję się za główną przyczynę powstawania zrostów wewnątrzmacicznych, związane jest to z przeprowadzonym zabiegiem łyżeczkowania jamy macicy po porodzie, poronieniu samoistnym (do 40% pacjentek) lub przerwaniu ciąży albo po cięciu cesarskim. Poza okresem ciąży czynnikiem predysponującym do powstawania zrostów jest ablacja *endometrium*, a w mniejszym stopniu diagnostyczne łyżeczkowanie jamy macicy. Zrosty powstające w jamie macicy mogą mieć postać od powierzchownego włóknienia o małym nasileniu, do zmian bardzo nasilonych obejmujących duże obszary, sięgających głęboko w błonę mięśniową (aż do całkowitego zamknięcia światła jamy macicy – zespół Ashermana) [10].

Dolegliwości związane z powstałymi zrostami mogą ujawniać się w różnym czasie od przebytego zabiegu operacyjnego. Może zdarzyć się, że początek dolegliwości pojawi się bardzo późno, np. po upływie kilku/kilkunastu lat od przebytego zabiegu operacyjnego w przypadku niedrożności jelit. Obecność zrostów w sposób istotny może implikować oraz wydłużać czas kolejnych interwencji chirurgicznych.

Najczęstsze powikłania powodowane obecnością zrostów to m.in.: niedrożność jelit (60%), dyskomfort i/lub ból w obrębie jamy brzusznej (40%) i niepłodność (15-20%) [1, 2, 5]. Najpoważniejszym z powikłań jest niedrożność jelit, obciążona 6% - 8% ryzykiem śmiertelności.

Powstawanie zrostów związane jest z uszkodzeniem i niedokrwieniem tkanek oraz z rozwijającym się w obrębie uszkodzonych tkanek procesem zapalnym. Zainicjowany proces adhezjogenezy kontrolowany jest przez wiele czynników i zależy od stanu ogólnego pacjentki, rodzaju zabiegu oraz statusu immunologicznego i koagulologicznego pacjentki. W ciągu kilkunastu godzin od urazu dochodzi do aktywacji układu krzepnięcia w obrębie uszkodzenia oraz odkładania się złożeń fibryny. Metaplastyka z komórek tkanki łącznej okołonaczyniowej powoduje, że rozrastająca masa włókniaka zaczyna przylegać do otaczających powierzchni, tworząc mostki fibrynowe. W efekcie dochodzi do sklejanie się uszkodzonych powierzchni (w ciągu 3 godzin po zabiegu operacyjnym). Powstałe złoże fibryny (zwykle około 5 dni po operacji), są zastępowane kolagenem i dochodzi do powstania zrostów. Waskularyzacja powstałej tkanki łącznej powoduje powstanie grubych zrostów. Procesom tym sprzyja gorzej działający układ fibrynolizy, którego aktywność obniżana jest przez zwiększoną aktywność inhibitorów fibrynolizy oraz przez obniżenie aktywności tPA. Niespecyficzną, ale bardzo złożoną odpowiedzią organizmu na uraz tkankowy jest reakcja ostrej

fazy. Modyfikacja przebiegu któregośkolwiek z jej etapów może być związana ze zmniejszeniem ryzyka powstawania zrostów.

Istnieją metody postępowania zmniejszające ryzyko wystąpienia zrostów lub ograniczające ich rozmiary. Do chwili obecnej nie wykazano jednoznacznie, aby któraś z nich była w pełni skuteczna. Dlatego prowadzi się intensywne badania nad patogenetą zrostów, rolą różnych związków chemicznych i czynników fizycznych sprzyjających powstawaniu zrostów oraz nad metodami ograniczającymi adhezjogenezę.

Najważniejszym elementem zmniejszającym ryzyko powstawania zrostów jest odpowiednia technika operacyjna. Bardzo istotne jest delikatne obchodzenie się z tkankami, uzyskanie dokładnej hemostazy, precyzyjne zbliżanie do siebie płaszczyzn tkankowych oraz używanie szwów powodujących możliwie najmniejsze odczyny tkankowe. Unikanie wysychania tkanek w trakcie operacji m.in. przez kilkukrotne płukanie rękawiczek w trakcie operacji zmniejsza ryzyko powstawania mikrouszczeń, a w konsekwencji zrostów w operowanej okolicy [1, 8].

Operacje przeprowadzane techniką laparoskopową związane są z mniejszym uszkodzeniem operowanych tkanek, mniejszym ryzykiem infekcji, niewielką raną pooperacyjną oraz rzadszym używaniem szwów, przez co związane są z mniejszym ryzykiem powstawania zrostów, niż w przypadku operacji klasycznych [6]. Laparoscopia nie jest jednak metodą pozbawioną całkowicie takiego ryzyka. Wykazano, że dwutlenek węgla stosowany do wytworzenia odmy otrzewnowej może odgrywać rolę czynnika sprzyjającego formowaniu się zrostów na skutek wywoływania hipoksji w obrębie jamy otrzewnowej poprzez ucisk na naczynia powierzchownej warstwy otrzewnej. Dodatkowo dwutlenek węgla sprzyja powstaniu kwasicy oddechowej, która niewyrównana może prowadzić do kwasicy metabolicznej i hipoksji tkanek, zwiększając jeszcze bardziej szkodliwy wpływ niedotlenienia w miejscu operowanym [11]. Pomimo tego laparoscopia, jako metoda mniej inwazyjna (mikroinwazyjna) nadal w świetle ryzyka powstawania „choroby zrostowej” stawiana jest nad postępowaniem klasycznym.

Drugim kierunkiem prowadzącym do ograniczenia powstawania zrostów jest stosowanie substancji i metod barierowych ograniczających procesy adhezjogenezy. W przeszłości w tym celu stosowano m.in.: niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory COX-2, glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i fibrynolityczne, antykoagulanty, antybiotyki, witaminę E i stątny.

Stosowano również buforowany mleczanami roztwór Ringera lub sół fizjologiczną. Chociaż w badaniach na zwierzętach wykazano ich skuteczność poprzez wykorzystanie „efektu pływania”, to jednak doświadczenia kliniczne jej nie potwierdziły. Wielokrotnie oceniano również efekty przepłukiwania jamy otrzewnowej mieszaniną roztworu krystaloidów (100-400ml) w stosunku 1:1 z dekstranem. Zmniejszenie adhezjogenezy zaobserwowano jedynie na obszarze ograniczonym do zatoki Douglasa. Główną przyczynę niepowodzenia przypisano zbyt szybkiemu procesowi wchłaniania mieszaniny z jamy otrzewnej. Okres ten był znacznie krótszy od procesu gojenia się otrzewnej i tworzenia zrostów. Oceniano także skuteczność podawania samego dekstranu, wykorzystując jego mechanizm działania polegający na silnym efekcie osmotycznym. Następnym podaniem dekstranu do jamy otrzewnej było zwiększone przenikanie płynu do jamy otrzewnej, który chronił otrzewną pozbawioną w wyniku operacji nabłonka

i umożliwiał regenerację nabłonka mezotelialnego. Dodatkowo przypuszczalny mechanizm działania dekstranu, zmniejszający ryzyko powstawania zrostów upatrywano w jego strukturze podobnej do silikonu, powodującej słabsze przyleganie skrzepów krwi i odkładanie się włókniaka na powierzchni otrzewnej. Inni autorzy sugerowali, że dekstran podany do jamy otrzewnej może nasilać procesy fibrylizacji, a także hamować proliferację limfocytów i aktywację makrofagów. Mimo to wyniki licznych badań klinicznych nie określiły jednoznacznych korzyści ze stosowania dekstranu jako środka zapobiegającego zrostom.

Stosowanie tej substancji wiązało się natomiast z ryzykiem występowania działań niepożądanych. Obserwowano przejściowy wzrost masy ciała, obecność płynu w jamie otrzewnej, obrzęk warg sromowych, a także obecność płynu w jamie opłucnej i zaburzenia krzepnięcia. Zdarzały się także przypadki reakcji anafilaktycznych ze wstrząsem anafilaktycznym włącznie oraz zespoły rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). Opisano pojedyncze przypadki ropni wywołanych *Candida albicans* po podaniu dootrzewnowym. Takich działań niepożądanych nie obserwowano w przypadku histeroskopii [7].

Skuteczność antyadhezyjną oceniano również podając roztwory heparyny, będącej inhibitorem krzepnięcia i tworzenia się włókniaka. W badaniach na szczurach poddawanych operacjom macicy uzyskiwano pozytywne wyniki. Niemniej jednak prace innych badaczy nie potwierdziły tych wstępnych obserwacji, donosząc jednocześnie o zwiększonym ryzyku krwawień i opóźnionym gojeniu ran u pacjentek poddawanych takiej procedurze.

Ze względu na zdolność zmniejszania komórkowego odczynu zapalnego, stabilizację lizosomów komórkowych i zmniejszenie przepuszczalności naczyń, zastosowanie w ograniczaniu powstawania zrostów znalazły również kortykosteroidy. Jednak wyniki badań na zwierzętach były niejednoznaczne, a często nawet sprzeczne. Badano skuteczność dootrzewnowego podawania kortykosteroidów u szczurów, ogólnoustrojowego stosowania metylprednizolonu, hydrokortyzonu i deksametazonu oraz próbowano łączyć wyżej wymienione preparaty z lekami antyhistaminowymi. W praktyce klinicznej takie procedury znajdują sporadycznie zastosowanie. Należy mieć na uwadze, że wynikiem podawania wysokich dawek kortykosteroidów może być immunosupresja, a w konsekwencji większe ryzyko infekcji, gorsze gojenie się ran, ryzyko powstania przepuklin bądź ewenteracji. Istotnym aspektem jest również fakt, iż steroidy wchłaniane są w krótszym czasie niż przebieg całego procesu powstawania zrostów. W badaniach nad dootrzewnowym stosowaniem deksametazonu i prometazyny u szczurów, stwierdzono znacznie zwiększone ryzyko zakażenia i rozejścia się rany operacyjnej oraz grzybicze ropnie wątroby. Jak dotąd nie odnotowano tego rodzaju działań niepożądanych u ludzi.

Kolejną grupą leków badanych pod względem ograniczania powstawania zrostów były niesterydowe leki przeciwzapalne. Próby wykorzystania NLPZ wynikały ze zmniejszenia przez tą grupę leków stężeń pośrednich produktów metabolizmu kwasu arachidonowego i przez to hamowania intensywności odczynu zapalnego w obrębie uszkodzonej otrzewnej oraz tworzenie się włókniakowego podścieliska. Badania prowadzone na zwierzętach dawały sprzeczne wyniki. Niektórzy z autorów obserwowali, że działanie ibuprofenu było zależne od dawki leku i czasu jego podawania, a pozytywne rezultaty stwierdzano tylko w przypadku podania leku przed operacją [7].

Badaniom poddawano także związki o wysokim ciężarze cząsteczkowym m.in. sól sodową karboksymetylocelulozy oraz siarczan chondroityny. Związki te działają podobnie do dekstranu, tworząc płynne bariery. Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach są zachęcające, badań klinicznych jednak dotychczas nie przeprowadzono. Inną substancją w tej grupie związków jest ikodekstryna, będąca polimerem glukozy. Roztwór ikodekstryny utrzymuje się w jamie otrzewnej przez 4 dni po zabiegu operacyjnym. W tym czasie przepływ płynu w jamie otrzewnej tworzy barierę mechaniczną między powierzchniami otrzewnej. Dodatkowo preparat ten silnie hamuje migrację fibroblastów otrzewnowych i w tym mechanizmie działa antyadhezyjnie. W przeprowadzonych badaniach nie zaobserwowano powikłań po zastosowaniu ikodekstryny. Niestety jej skuteczność kliniczna nie jest jednoznaczna, w badaniach nie udało się stwierdzić różnic istotnych statystycznie w zakresie zapobiegania zrostom w jamie otrzewnej.

Dostępną metodą mającą zastosowanie w zmniejszaniu formowania się zrostów są również preparaty barierowe. Preparat barierowy starannie umiejscowiony i pozostawiony w jamie otrzewnej powinien zabezpieczać przed przyleganiem uszkodzone tkanki w okresie gojenia się i powstawania zrostów, a więc przez 3-5 dni od przerwania ich ciągłości (w krytycznym okresie tworzenia się podścieliska włókniakowego). Efekt taki można uzyskać poprzez zastosowanie barier mechanicznych, takich jak błony lub żełe.

Z pośród różnych barier mechanicznych można wymienić oksydowaną regenerowaną celulozę (preparat Interceed), preparat zbudowany ze zmodyfikowanego kwasu hialuronowego i karboksymetylocelulozy (Seprafilm), błony chirurgiczne z Gore-Texu, folie fibrynowe oraz żełe.

Materiał Interceed pozostaje w jamie otrzewnej tworząc delikatną galaretowatą masę, która stanowi skuteczną warstwę blokującą tworzenie się złożeń fibryny, a w konsekwencji hamując migrację fibroblastów. Metoda ta wymaga jednak dokładnej hemostazy pola operacyjnego i osuszenia miejsca, w którym będzie aplikowany preparat. Potwierdzono klinicznie skuteczność antyadhezyjną miejscową preparatu Interceed tj. w polu operacyjnym.

Błona Gore-Tex jest bardzo cienką warstwą rozszerzalnego politetraoetyleny, posiadającą mikropory. Jest materiałem niewchłanianym i musi być przymocowana do tkanek operowanych. W badaniach na zwierzętach osiągnęte wnioski są sprzeczne co do skuteczności antyadhezyjnej tego preparatu.

Seprafilm jest mało elastyczny, a przez to trudny do właściwego umieszczenia w miejscu operowanym. Utrzymuje się w jamie otrzewnej przez okres nadpełzania fibroblastów, a w ciągu 24 godzin po zastosowaniu przekształca się w hydrofilowy żel, oddzielając uszkodzone tkanki przez następne 7 dni. Dodatkowo preparat ten jest całkowicie bioabsorbowalny.

Innym preparatem o wysokiej skuteczności wydaje się być roztwór zmodyfikowanego kwasu hialuronowego. Kwas hialuronowy jest naturalnym składnikiem macierzy pozakomórkowej i płynu otrzewnowego. Zmodyfikowana struktura preparatu barierowego pozwala na tworzenie się wewnętrznych połączeń (w procesie autosieciowania), uniemożliwiając w ten sposób kontakt z uszkodzoną tkanką, zapewniając równocześnie lekko sprężyste właściwości w porównaniu z substancją wyjściową.

Autosieciowanie polega na estryfikacji części grup karboksylowych kwasu hialuronowego z grupami hydroksylowymi należącymi do tej samej lub różnych cząsteczek polisacharydów, przy czym poziom sieciowania może być zmienny, zależny od miejscowych warunków. Preparat w procesie degradacji uwalnia naturalny kwas hialuronowy.

Preparat dostępny na rynku – Hyalobarrier Gel – ma postać gęstego żelu o wysokim współczynniku lepkości. Żelem pokrywa się operowane pole, preparat pozostaje w miejscu nałożenia do 7 dni. Z uwagi na swoją dużą zdolność przylegania oraz przedłużoną trwałość na powierzchni uszkodzonych tkanek wydaje się znacznie bardziej skuteczny niż inne preparaty. Po około 4 tygodniach od aplikacji preparat ulega całkowitej biodegradacji. Skuteczność substancji potwierdzono w badaniach przedklinicznych na zwierzętach oraz w badaniach klinicznych oceniających redukcję powstawania zrostów podczas laparoskopii, laparotomii i histeroskopii. Dotychczas przeprowadzone badania dowodzą, że zmodyfikowany kwas hialuronowy jest idealnym czynnikiem redukującym częstość powstawania nowych zrostów oraz zapobiegającym „narastaniu” już istniejących [14]. Na modelach zwierzęcych zaobserwowano, że szczególnie preparaty takie jak Adept i Hyalobarrier Gel pozwalają zredukować ryzyko zrostów powstałych na skutek stosowania szwów [15]. Pojawiły się również prace mówiące o braku skuteczności przeciwrzostowej po zabiegach histeroskopowych [12].

W Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Wojskowego Instytutu Medycznego stosowano różne preparaty przeciwrzostowe (Adept, dextran, roztwór fizjologiczny NaCl). Od roku najczęściej stosowanym w Klinice preparatem przeciwrzostowym jest Hyalobarrier. Ze względu ograniczenia ekonomiczne Instytutu, Hyalobarrier zastosowano jedynie u 22 operowanych, mimo zasadności stosowania tego typu profilaktyki przeciwrzostowej w znacznie szerszej grupie operowanych kobiet. Kwalifikacją do postępowania antyadhezyjnego były zabiegi u kobiet pragnących zachować płodność i u których istnieje wysokie ryzyko powstawania zrostów pooperacyjnych; przede wszystkim są to zabiegi na jajnikach i jajowodach (wyluszczenie torbieli jajników i torbieli okołojajowodowych, uwalnianie zrostów pozapalnych i w przebiegu endometriozy), usuwanie mięśniaków macicy, zabiegi usuwania ognisk endometriozy na otrzewnej ściennej i trzewnej, uwalnianie zrostów pooperacyjnych i pierwotnie pozapalnych oraz zabiegi histeroskopowe u kobiet planujących ciążę.

Do zastosowania preparatu przeciwrzostowego Hyalobarrier rutynowo kwalifikowano pacjentki, u których w wywiadzie opisywano trudności w otwarciu powłok w trakcie poprzednich operacji. Zaletą preparatu Hyalobarrier Gel była możliwość bardzo precyzyjnej aplikacji na miejsca operowane (tzn.: w przypadku wyluszczenia mięśniaków na łożę po wyluszczeniu mięśniaku, analogicznie przy wyluszczeniu torbieli jajnika na miejsce po wyluszczonej torbieli) oraz po usuwaniu ognisk endometriozy na otrzewnej. Precyzję aplikacji na miejsca operowane umożliwia końcówka kaniuli bardzo dobrze widoczna w trakcie zabiegu laparoskopowego oraz właściwości fizyczne preparatu, który w tym zakresie charakteryzuje się bardzo dużą gęstością i lepkością.

Mimo tych niewątpliwych zalet preparatów przeciwrzostowych, żadna z badanych substancji jak dotychczas nie jest standardowo stosowana w każdym zabiegu operacyjnym związanym

z podwyższonym ryzykiem tworzenia zrostów pooperacyjnych. Jest to uwarunkowane nie tylko czynnikami ekonomicznymi (niskie wyceny procedur przez NFZ) ale również niedostateczną świadomością operujących w zakresie wagi profilaktycznego działania przeciwrzostowego.

Piśmiennictwo

1. DeWilde R, Trew G. Postoperative abdominal adhesions and their prevention in gynaecological surgery. Expert consensus position. *Gynecol Surg.* 2007, 4, 161-168.
2. DeWilde R, Trew G. Postoperative abdominal adhesions and their prevention in gynaecological surgery. Expert consensus position. Part-2 steps to reduce adhesions. *Gynecol Surg.* 2007, 4, 243-253.
3. Brown C, Luciano A, Martin D, [et al.]. Adept Adhesion Reduction Study Group. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril.* 2007, 88, 1413-1426.
4. Tang CL, Jayne D, Seow-Choen F, [et al.]. A randomized controlled trial of 0.5 % ferric hyaluronate gel (Intergel) in the prevention of adhesions following abdominal surgery. *Ann Surg.* 2006, 243, 449-455.
5. Gonzalez-Quintero V, Cruz-Pachano F. Preventing adhesions in obstetric and gynecologic surgical procedures. *Rev Obstet Gynecol.* 2009, 2, 38-45.
6. Revaux A, Ducarme G, Luton D. Prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008, 36, 311-317. French.
7. Damario M, Rock J. Methods to prevent postoperative adhesion formation in gynecologic surgery. *J Gynecol Technol.* 1995, 1, 77-88.
8. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego na temat zastosowania substancji płynnych i metod barierowych służących do zapobiegania powstawaniu zrostów pooperacyjnych. *Ginekol Pol.* 2009, 80, 456-458.
9. Metwally M, Watson A, Lilford R, [et al.]. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006, Issue 2, Art. No.: CD001298.
10. Yu D, Wong Y, Cheong Y, [et al.]. Historia 100 lat badań nad zespołem Ashermana. *Medycyna Praktyczna Ginekologia i Płodnictwo.* 2009, 1, 29-56.
11. Nappi C, Di Spiezio S, Greco E, [et al.]. Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy. *Hum Reprod Update.* 2007, 13, 379-394.
12. Ducarme G, Davitian C, Zarrouk S, [et al.]. Interest of auto-cross-linked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: A case-control study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2006, 35, 691-695. French.
13. Mais V, Bracco G, Litta P, [et al.]. Reduction of postoperative adhesions with an auto-crosslinked hyaluronan gel in gynaecological laparoscopic surgery: a blinded, controlled, randomized, multicentre study. *Hum Reprod.* 2006, 21, 1248-1254.
14. Metwally M, Gorvy D, Watson A, [et al.]. Hyaluronic acid fluid agents for the prevention of adhesions after fertility-preserving gynecological surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2007, 87, 1139-1146.
15. Wallwiener M, Brucker S, Hierlemann H, [et al.]. Innovative barriers for peritoneal adhesion prevention: liquid or solid? A rat uterine horn model. *Fertil Steril.* 2006, 86, Suppl. 4, 1266-1276.