UNIVERSITÀ DEGLI STUDI FIRENZE

FLORE
Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

Progressi nella prevenzione delle aderenze post-operatorie in chirurgia ginecologica laparoscopica.

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

Original Citation:
Progressi nella prevenzione delle aderenze post-operatorie in chirurgia ginecologica laparoscopica / Bracco GL; Rizzello F; Coccia ME; Iordan C; Cammilli F; Scarselli G.. - STAMPA. - (2004), pp. 98-104.

Availability:
This version is available at: 2158/782048 since:

Publisher:
Edizioni CIC

Terms of use:
Open Access
La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf)

Publisher copyright claim:

(Article begins on next page)

28 April 2024

PROGRESSI NELLA PREVENZIONE DELLE ADERENZE POST-OPERATORIE IN CHIRURGIA GINECOLOGICA LAPAROSCOPICA

Bracco G.L., Rizzello F., Coccia M.E., Iordan C., Cammilli F., Scarselli G.

Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia e Riproduzione Umana
Università degli Studi di Firenze

Le aderenze costituiscono una delle più comuni complicanze della chirurgia addominale e pelvica (1). Il trauma meccanico sul peritoneo, l'ischemia intra-addominale e la presenza di elementi estranei nella cavità addominale sembrano essere elementi favorenti la formazione delle aderenze (2).

Le aderenze si verificano dal 68 al 100% dei pazienti sottoposti ad una o più laparotomie (2-4). L'incidenza delle aderenze addomino-pelviche è stimata essere superiore al 90% dopo interventi ginecologici maggiori (5). La miomectomia sembra essere l'intervento che crea maggiormente aderenze (6), con percentuali più basse nei casi in cui venga realizzata in via laparoscopica (7).

La maggioranza degli studi indica che la laparoscopia riduce la possibilità che si formino aderenze post-operatorie, se confrontata alla laparotomia. Tuttavia la tecnica laparoscopica non sembra eliminare tale evenienza completamente (8).

Sebbene le aderenze intra-addominali e pelviche siano nella maggior parte dei casi asintomatiche, esse possono causare occlusione intestinale, dolore addominale cronico, infertilità ed un aumento delle complicanze durante interventi successivi (9).

L'occlusione intestinale, dovuta nella maggior parte dei casi alla presenza di aderenze, ne rappresenta la conseguenza più grave (4, 9). Per quanto riguarda le cause ginecologiche, su 100 casi di occlusioni intestinali osservati tra il 1988 ed il 1991, il 59% erano dovute a aderenze postoperatorie ed il 17% a tumori maligni. Il 48% delle pazienti con occlusione aveva subito un precedente intervento ginecologico o ostetrico mentre fino al 57% delle pazienti con occlusione dovuta alle aderenze aveva avuto un precedente intervento di questo tipo (10).

Le complicanze negli interventi successivi sono legate ai tempi operatori prolungati, ai sanguinamenti post-operatori, ad un più alto rischio di perforazioni intestinali. L'incidenza di queste complicanze aumenta con il numero delle laparotomie o laparoscopie precedenti (9).

I costi associati ai problemi clinici conseguenti alle aderenze, sono notevoli. Il 30-41% dei pazienti che richiedono il reintervento addominale hanno un'occlusione intestinale correlata alle aderenze (13).

Per l'occlusione del piccolo intestino, la percentuale sale al 65-75% (11, 12).

Uno studio retrospettivo del 2001 presso il nostro Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia

© Copyright 2004, CIC Edizioni Internazionali - Roma
Tutti i diritti riservati. La riproduzione totale o parziale dei testi e delle illustrazioni, con qualsiasi mezzo, deve essere espressamente autorizzata dall'Editore. È obbligatoria la citazione della fonte.

e Riproduzione Umana dell'Università di Firenze ha esaminato 3452 ricoveri, con 690 interventi chirurgici: 255 (37%) donne presentavano aderenze e 281 (41%) erano sintomatiche. Di queste ultime, 112 pazienti (40%) presentavano aderenze. Pertanto nessuna paziente con aderenze risultava asintomatica. Delle pazienti con aderenze, inoltre, il 77% avevano già subito un intervento chirurgico addominale (il 94.7% per via laparotomica, il 5.3% per via laparoscopica); il 23% non erano state precedentemente operate. Tra le pazienti già operate, il 30% aveva subito un'appendicectomia, il 22% una miomectomia.

Nel 1988, i ricoveri ospedalieri per adesiolisi comportarono la spesa di circa $ 1180 milioni negli Stati Uniti (13, 14). In un recente lavoro Kössi ha valutato i costi legati ai casi di occlusione intestinale dovuta alle aderenze post-operatorie in Finlandia. La spesa annuale della clinica considerata è risultato di £ 181653, con un costo stimato per tutta la Finlandia di £ 2077796. Tali conclusioni, unitamente ad altre osservazioni precedenti, evidenziano l'ingente spesa sanitaria dovuta alle aderenze (15).

PRESIDI ANTIADERENZIALI

Le strategie adottate per limitare la gravità delle aderenze post-chirurgiche sono:

- l'impiego di tecniche chirurgiche mini-invasive;
- la limitazione delle aree di incisione;
- il contenimento della disidratazione dei tessuti nel corso della chirurgia;
- l'impiego di agenti fibrinolitici per prevenire la formazione del coagulo di fibrina;
- un'accurata emostasi nel sito di intervento;
- l'uso di terapie farmacologiche (FANS, corticosteroidi);
- l'impiego di barriere fisiche.

L'inserimento di una barriera fisica ha lo scopo di tenere separati i tessuti danneggiati adiacenti nei primi 3-5 giorni post-intervento, il periodo di tempo cruciale per la formazione delle aderenze (16).

Una barriera fisica dovrebbe avere le seguenti caratteristiche:

- essere inerte e non generare o potenziare infezioni;
- avere un tempo di residenza adeguato;
- essere riassorbibile;
- non contrastare il processo di riparazione peritoneale;
- essere utilizzabile sia in chirurgia laparotomica sia in chirurgia laparoscopica.

Gli antiaderenziali furono disponibili per la pratica chirurgica negli anni '90 con l'introduzione di Interceed, seguito dal Gore tex membrane e dal Seprafilm.

CLASSIFICAZIONE DISPOSITIVI DI BARRIERA ANTIADERENZIALI

NON sede specifici

Soluzioni cristalloidi: lattato di Ringer

Soluzioni non cristalloidi: Hyskon® (destrano 70), Sepracoat™

Ialuronato ferrico 0.5% (Intergel®)

Icodestrina 4% (Adept®)

Sede specifici

Barriera non bioriassorbibile (Gore-tex®)

Barriera riassorbibile in carbossimetilcellulosa (Seprafilm®)

Barriera bioriassorbibile in carbossimetilcellulosa (Interceed®)

Gel di acido ialuronico (Hyaloharrier gel®)

Idrogel (SprayGel Adhesion Barrier System®)

Nelle cavità addominale possono essere introdotte soluzioni saline (Ringer lattato), allo scopo di separare superfici adiacenti e permettere "l'idroflottazione" degli organi. Tuttavia, l'efficacia di questo approccio è compromessa dalla insufficiente viscosità e dal rapido riassorbimento di queste preparazioni, la cui limitata permanenza "in situ" non permette un adeguato effetto barriera nel periodo critico per la formazione delle aderenze (17).

L'HYSKON® (destrano 70), originariamente usato come espansore plasmatico, introduce osmoticamente liquido nella cavità peritoneale provocando la idroflottazione degli organi. Può essere usato per l'irrigazione e l'instillazione intraperitoneale. Ha un tempo di permanenza più lungo che nei cristalloidi. Il destrano passa dalla cavità peritoneale in circolo nell'arco di 5-10 giorni.

Vantaggi
- Liquido facile da usare.
- Poco costoso.
- Adatto alle procedure laparoscopiche.

Svantaggi
- Profilo di assorbimento.
- Effetti collaterali.
- Recidiva di shock anafilattico.
- "Sindrome da destrano".
- Potenziale crescita batterica con destano.

L'INTERGEL® (gel ialuronato ferrico 0,5%) è un gel a base di ialuronato ferrico allo 0,5%. È indicato per essere utilizzato mediante instillazione intraperitoneale. Sembra essere significativamente più efficace delle soluzioni di lattato di Ringer (riduzione dell'estensione delle aderenze pari al 33%; riduzione della gravità delle aderenze pari al 38%).

Vantaggi
- Facile da usare durante le procedure di laparotomia.
- Liquido.
- Viene eliminato dalla cavità peritoneale entro 5-7 giorni..
- Adatto alle procedure laparoscopiche.

Svantaggi
- Altamente viscoso.
- Ematosensibile.

L'utilizzo è controindicato in presenza di infezione conclamata. Uno studio randomizzato su 281 donne sottoposte a intervento chirurgico ginecologico evidenziò una riduzione significativa delle aderenze nelle pazienti trattate con Intergel rispetto alle donne trattate con irrigazione standard, tuttavia la percentuale di infezioni a livello della sede dell'intervento è risulata essere almeno il doppio nelle prime (5.6% vs 2.9%).
Intergel è inoltre controindicato nelle donne gravide o con tumori.

L'ADEPT® é un liquido monouso, sterile, trasparente, incolore e non-viscoso. Contiene icodestrina in una concentrazione del 4% p/v in una soluzione elettrolitica e si somministra per via intraperitoneale. È indicato per la riduzione delle aderenze in seguito ad intervento chirurgico ed è appropriato per qualsiasi laparoscopia o laparotomia. Funziona grazie al suo sistema barriera di "idroflottazione", rimanendo in situ durante il periodo critico di formazione delle aderenze. L'icodestrina, il principio attivo di Adept, è un polimero di glucosio prodotto dall'amido di mais. Originariamente sviluppata in soluzione al 7,5% per la dialisi peritoneale, è disponibile sul mercato dal 1994. Il legame molecolare della destrina permette all'organismo di metabolizzare rapidamente questo polimero. Il metabolismo ha luogo in circolo mediante l'azione della a-amilasi, che è assente nel peritoneo. Diversamente dall'icodestrina, il Destrano 70 può provocare reazioni indesiderate, in alcuni casi gravi. Inoltre il Destrano 70 non è registrato per essere utilizzato mediante instillazione intraperitoneale.
L'icodestrina è farmacologicamente inerte, con

una velocità di
mette che all'i
venga trattenuto
che permane in
ratori ovvero d
mazione delle a
L'impiego di ba
li si è dimostra
impiego in chi
cessità di fissar
tura, con conse
renze e per le p
neo. Di consegu
barriere riassor

Il primo disposi
una rete chirurg
ta: MEMBRAN
La sua efficacia
la presenza di s
una membrana
dio ialuronato n
e glicerolo e s
alle superfici di
in gel 24 ore do

Vantaggi
- Forma un riv
ne.
- Viene riassor
quindi un re-i
- La sua effica
senza di sang
- La sua effica
te in studi di
gia.
- In uno studio
dei pazienti è

Svantaggi
- Costosa, un f
te.
- Difficile da n
- Protezione es
- Può essere u
si usa uno sp

una velocità di assorbimento lenta. Questo permette che all'interno della cavità peritoneale venga trattenuto un volume sufficiente di Adept che permane in situ per oltre 4 giorni post-operatori ovvero durante il periodo critico di formazione delle aderenze.
L'impiego di barriere sintetiche non riassorbibili si è dimostrato poco pratico per il difficile impiego in chirurgia laparoscopica, per la necessità di fissare tali dispositivi con punti di sutura, con conseguente ulteriore rischio di aderenze e per le possibili reazioni da corpo estraneo. Di conseguenza, appare preferibile l'uso di barriere riassorbibili.

Il primo dispositivo bioassorbibile è costituito da una rete chirurgica a base di cellulosa modificata: MEMBRANA SEPRAFILM® II (IA/CMC). La sua efficacia viene tuttavia compromessa dalla presenza di sanguinamento locale. Si tratta di una membrana bioriassorbibile composta da sodio ialuronato modificato, carbossimetilcellulosa e glicerolo e svolge la propria azione aderendo alle superfici di tessuto umide e trasformandosi in gel 24 ore dopo l'applicazione.

Vantaggi
- Forma un rivestimento gelatinoso di protezione.
- Viene riassorbita entro 7 giorni e non occorre quindi un re-intervento per l'asportazione.
- La sua efficacia non viene limitata dalla presenza di sangue.
- La sua efficacia è stata dimostrata clinicamente in studi di chirurgia generale e in ginecologia.
- In uno studio di chirurgia addominale il 51% dei pazienti è risultato libero da aderenze.

Svantaggi
- Costosa, un foglio è generalmente insufficiente.
- Difficile da manipolare, si spezza facilmente.
- Protezione esclusivamente sede-specifica.
- Può essere usata per via laparoscopica solo se si usa uno speciale applicatore.

La membrana antiaderenziale Seprafilm sembra efficace nel ridurre la gravità delle aderenze postoperatorie dopo chirurgia addominale maggiore, sebbene non diminuisca l'incidenza delle aderenze stesse.

L'INTERCEED® (cellulosa ossidata rigenerata) è un tessuto biancastro simile al raso prodotto con cellulosa rigenerata ossidata. Attualmente registrato solamente per uso ginecologico nell'area pelvica, disponibile in due misure ed è applicato al termine della procedura. Sembra svolgere la propria azione trasformandosi in una massa gelatinosa che copre la sede desiderata, proteggendola dal coinvolgimento nella formazione delle aderenze.

Vantaggi
- Forma un rivestimento gelatinoso protettivo.
- Viene riassorbito entro 28 giorni.
- Numerosi studi clinici hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia di Interceed nelle procedure chirurgiche ginecologiche.
- Adatto alle procedure chirurgiche laparoscopiche.

Svantaggi
- Non molto facile da manipolare.
- Costoso.
- La presenza di sangue ne riduce significativamente l'efficacia.
- La sua efficacia varia in relazione all'operatore e alla tecnica.
- Il suo utilizzo è controindicato in presenza di infezioni.
- Protezione sede specifica.

ACIDO IALURONICO
Per la sua elevata mucoadesività e la sua capacità di formare un film-barriera, l'acido ialuronico è stato impiegato in chirurgia come antiaderenziale. L'acido ialuronico è un mucopolisaccaride acido, componente della sostanza fondamentale del tessuto connettivo, costituito da un'unità disaccaridica ripetuta (acido glucuronico ed N-acetil-glucosamina), che varia solo per la lunghezza della catena. Presente immodifica-

to in tutte le specie animali, non è immunogenico. La sua via di degradazione porta a zuccheri semplici che vengono metabolizzati dall'organismo secondo le usuali vie metaboliche.
Agendo da "ammortizzatore" naturale, l'acido ialuronico protegge cellule e tessuti dalle sollecitazioni meccaniche, contribuendo inoltre a mantenere l'omeostasi idroelettrolitica della matrice extracellulare. Attraverso l'interazione con specifici recettori (CD44), promuove la mobilità cellulare, la guarigione delle ferite e la morfogenesi. Aderisce a superfici biologiche (peritoneo, mucose, piani articolari) formando un film continuo, e mantenendole idratate, tuttavia, la sua scarsa viscosità e la rapida dispersione dal sito di applicazione ne hanno limitato l'uso in chirurgia. Per superare i limiti intrinseci dell'acido ialuronico naturale, prolungando il tempo di residenza a livello della ferita chirurgica e garantendo quindi un'adeguata azione-barriera senza modificarne le proprietà biologiche originarie, è stata recentemente sviluppata una preparazione acquosa di un derivato dell'acido ialuronico, ottenuto attraverso cross-linking, creazione cioè di legami ponte tra catene diverse o nella stessa catena, senza l'intervento di molecole estranee all'acido ialuronico ma per sola condensazione di due molecole d'acido ialuronico con liberazione di una molecola d'acqua.
Dispositivi antiaderenziali a base di acido ialuronico in forma di gel altamente viscoso sembrano essere molto vicini alla definizione di antiaderenziale ideale; caratteristiche quali:

- elevata viscosità e capacità di aderire al sito di applicazione;
- assenza di tossicità, biocompatibilità e bioassorbibilità;
- non interferenza con il normale processo di riparazione del peritoneo;
- efficacia clinica nella riduzione del numero e della gravità delle aderenze post-chirurgiche, in diversi tipi di interventi;
- semplicità d'utilizzo.

Tali caratteristiche li rendono preferibili anche in chirurgia laparoscopica, dove antiaderenziali disponibili in forma di membrane o pellicole risultano di non semplice utilizzo.

Lo SPRAYGEL® è un gel acquoso bioriassorbibile viscido in glicole-polietilene (PEG). Il sistema SprayGel comprende un Kit con il polimero, un nebulizzatore ed una fonte di aria. SprayGel è formato da due soluzioni acquose contenenti molecole PEG modificate che, quando nebulizzate insieme, reagiscono rapidamente per formare un gel acquoso riassorbibile. Rimane nella sede d'applicazione per 5-7 giorni per essere successivamente riassorbito.

Vantaggi

- Forma un rivestimento protettivo di gel acquoso ben visibile per l'aggiunta di un colorante.
- Viene riassorbito entro 5-7 giorni.
- Sembra sia facile da applicare sia nelle procedure a cielo aperto che nelle procedure laparoscopiche.

Svantaggi

- Ancora oggetto di esami clinici.
- L'utilizzo del sistema da parte dei chirurghi può venire scoraggiato dalla necessità di usare 3 elementi.
- Costi elevati.

Lo HYALOBARRIER GEL® è una preparazione acquosa di un derivato dell'acido ialuronico, ottenuto attraverso cross-linking. Può essere utilizzato facilmente anche in laparoscopia. Si esegue dapprima il caricamento in una cannula con 5 ml di gel e viene poi applicato sulla superficie cruentata, eseguendo una velocità costante di estrusione del gel e coprendo omogeneamente la lesione. In un recente studio controllato prospettico Pellicano et al hanno valutato l'efficacia dell'acido ialuronico gel nella prevenzione delle aderenze nel corso di interventi di miomectomia laparoscopica. Al second-look il gruppo di pazienti trattate con l'antiaderenziale ha presentato una riduzione significativa delle aderenze rispetto al gruppo di controllo (27,8% vs 77,8%) (18).

Il costo sociale
le complicanze
le numerose rice
proposti, solo po
reale efficacia e,
studi su casistich
antiaderenziali,
luronico gel, sor

1) DIAMOND
Gerhenson D.
Brubaker L.,
Philadelphia:
2) ELLIS H.: *T*
sions: focus
Surg. Suppl.
3) LUIJENDIJK
TERS C.C.,
LER J.L., CA
L., VAN GEL
material in po
1996 Mar.; 22.
4) MENZIES D.,
from adhesion
R. Coll. Surg.
5) MONK B.J.,
Adhesions afte
clinical signifi
Am. J. Obstet.
1396-403.
6) STRICKER B
gynecologic c
tion in female
178 (6): 617-2
7) DUBUISSON
PRON C., KRI
cond look after
Reprod. 1998
8) MILLER C.E.
open and lapa
necol. Clin. N
20.
9) WILSON M.S.
RAN B.J., PA
Adhesion-relat

il costo sociale cumulativo delle aderenze, e delle complicanze associate, è enorme. Nonostante le numerose ricerche ed i presidi antiaderenziali proposti, solo pochi prodotti hanno dato prova di reale efficacia e, comunque, sono tuttora in corso studi su casistiche più numerose. Sicuramente gli antiaderenziali, ed in particolar modo l'acido ialuronico gel, sono dispositivi promettenti per la prevenzione delle aderenze post-operatorie e rappresentano un campo fertile dell'attuale ricerca scientifica. Di particolare importanza, a nostro parere, è la prevenzione delle aderenze nelle adolescenti, nelle donne desiderose di prole e nelle pazienti con endometriosi sottoposte ad interventi chirurgici, soprattutto ai fini di una migliore prognosi riproduttiva.

BIBLIOGRAFIA

1) DIAMOND M.P. *Prevention of adhesions.* In: Gerhenson D.M., DeCherney A.H., Curry S.L., Brubaker L., eds. Operative gynecology, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders 2001: 211-22.
2) ELLIS H.: *The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction.* Eur. J. Surg. Suppl. 1997; (577): 5-9.
3) LUIJENDIJK R.W., DE LANGE D.C., WAUTERS C.C., HOP W.C., DURON J.J., PAILLER J.L., CAMPRODON B.R., HOLMDAHL L., VAN GELDORP H.J., JEEKEL J.: *Foreign material in postoperative adhesions.* Ann. Surg. 1996 Mar.; 223 (3): 242-8.
4) MENZIES D., ELLIS H.: *Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem?* Ann. R. Coll. Surg. Engl. 1990 Jan.; 72 (1): 60-3.
5) MONK B.J., BERMAN M.L., MONTZ F.J.: *Adhesions after extensive gynecologic surgery: clinical significance, etiology, and prevention.* Am. J. Obstet. Gynecol. 1994 May; 170 (5 Pt 1): 1396-403.
6) STRICKER B., BLANCO J., FOX H.E.: *The gynecologic contribution to intestinal obstruction in females.* J. Am. Coll. Surg. 1994 Jun.; 178 (6): 617-20.
7) DUBUISSON J.B., FAUCONNIER A., CHAPRON C., KREIKER G., NORGAARD C.: *Second look after laparoscopic myomectomy.* Hum Reprod. 1998 Aug.; 13 (8): 2102-6.
8) MILLER C.E.: *Myomectomy. Comparison of open and laparoscopic techniques.* Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2000 Jun.; 27 (2): 407-20.
9) WILSON M.S., ELLIS H., MENZIES D., MORAN B.J., PARKER M.C., THOMPSON J.N.: *Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study.* Lancet. 1999 May 1; 353 (9163): 1476-80.
10) STRICKER B., BLANCO J., FOX H.E.: *The gynecologic contribution to intestinal obstruction in females.* J. Am. Coll. Surg. 1994 Jun.; 178 (6): 617-20.
11) MENZIES D.: *Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice.* Ann. R. Coll. Surg. Engl. 1993 May; 75 (3): 147-53.
12) ELLIS H.: *The magnitude of adhesion related problems.* Ann. Chir Gynaecol. 1998; 87 (1): 9-11.
13) RAY N.F., LARSEN J.W. JR., STILLMAN R.J., JACOBS R.J.: *Economic impact of hospitalizations for lower abdominal adhesiolysis in the United States in 1988.* Surg. Gynecol. Obstet. 1993 Mar.; 176 (3): 271-6.
14) RAY N.F., DENTON W.G., THAMER M., HENDERSON S.C., PERRY S.: *Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994.* J. Am. Coll. Surg. 1998 Jan.; 186 (1): 1-9.
15) KOSSI J., SALMINEN P., RANTALA A., LAATO M.: *Population-based study of the surgical workload and economic impact of bowel obstruction caused by postoperative adhesions.* Br. J. Surg. 2003 Nov.; 90 (11): 1441-4.
16) HARRIS E.S., MORGAN R.F., RODEHEAVER G.T.: *Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents.* Surgery. 1995 Jun.; 117 (6): 663-9.
17) DECHERNEY A.H., DIZEREGA G.S.: *Clinical problem of intraperitoneal postsurgical adhe-*

sion formation following general surgery and the use of adhesion prevention barriers. Surg. Clin. North Am. 1997 Jun.; 77 (3): 671-88.

18) PELLICANO M., BRAMANTE S., CIRILLO D., PALOMBA S., BIFULCO G., ZULLO F., NAPPI C.: *Effectiveness of autocrosslinked hyaluronic acid gel after laparoscopic myomectomy in infertile patients: a prospective, randomized, controlled study.* Fertil. Steril. 2003 Aug.; 80 (2): 441-4.

PRE

Dipa

INTRODUZI

Le aderenze intr
nota dell'isteros
zione può risulta
tuta, irregolarità
dismenorrea e d
quente causa di
tage post-partum
Negli ultimi ann
sforzi per metter
ridurre il rischio
(3-5). Numerosi
dimostrato l'effi
ra per prevenire
chirurgia ginecc
scopica (6-11),
numerosi e inco
lutato l'efficacia
re la formazione
Molti Autori ha
efficace per pre
renze intrauterin
di un dispositiv
nessuno studio
specifico di IUD
feriscono inseri

© Copyright 2004, CIC
Tutti i diritti riservati. I
dall'Editore. È obbligat