



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
—ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837—

Χειρουργικός Τομέας Ιατρικής Σχολής Αθηνών
Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική
Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο
Διευθυντής: Καθηγητής κος Γεώργιος Κ. Ζωγράφος

«ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ, ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ
ΤΩΝ ΜΟΡΙΩΝ U-74389G (ΛΑΖΑΡΟΕΙΔΕΣ), ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ, ΤΗΣ
ΣΙΛΔΕΝΑΦΙΛΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΚΤΡΕΟΤΙΔΗΣ, ΣΤΗΝ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΚΑΡΔΙΑΣ-ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΓΙΑ
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ»

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Αικατερίνη Στυλιανάκη

Ειδικευόμενη Ιατρός Πλαστικής Χειρουργικής

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΛΙΟΣ 2020

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ



ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ· ΗΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΘΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ·
ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΨΕΙΝ, ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ Υ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὈΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ, ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΛ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΝΤΑΣ, ΕΚΧΟΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΛΩ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ, ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ· ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΛΩ.

Η αίτηση εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής προς την Ιατρική Σχολή έγινε στις 22/12/2014, αρ. Πρωτοκόλλου 4485.

Ο ορισμός της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής και του θέματος έγινε με απόφαση της από 27.02.2015 γενικής συνέλευσης τμήματος.

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Κος Δημήτριος Δημητρούλης- Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής (Επιβλέπων)

Κος Γεώργιος Ζωγράφος- Καθηγητής Χειρουργικής

Κος Απόστολος Παπαλόης- Διευθυντής Ερευνητικού Εργαστηρίου ΕΛΠΕΝ,

Καθηγητής του Πανεπιστημίου Κύπρου

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ 26.06.2020.

Ο ορισμός της εφταμελούς επιτροπής έγινε με την απόφαση 26.06.2020/29920 της συνέλευσης της ιατρικής σχολής Αθηνών.

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.

N.5343/1932.αρθρο 202.

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αθηνών: Καθηγητής κος Σφηκάκης

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Κος Δημήτριος Δημητρούλης- Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής (Επιβλέπων)

Κος Γεώργιος Ζωγράφος- Καθηγητής Χειρουργικής

Κος Απόστολος Παπαλόης- Διευθυντής Ερευνητικού Εργαστηρίου ΕΛΠΕΝ,

Καθηγητής του Πανεπιστημίου Κύπρου

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Κος Δημήτριος Δημητρούλης- Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής (Επιβλέπων)

Κος Γεώργιος Ζωγράφος- Καθηγητής Χειρουργικής

Κος Απόστολος Παπαλόης- Διευθυντής Ερευνητικού Εργαστηρίου ΕΛΠΕΝ,

Καθηγητής του Πανεπιστημίου Κύπρου

Κος Κωνσταντίνος Κόντζογλου- Καθηγητής Χειρουργικής

Κος Νικόλαος Αρκαδόπουλος- Καθηγητής Χειρουργικής

Κα Φλώρα Ζαγουρή -Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Ογκολογίας

Κος Νικόλαος Μιχαλόπουλος -Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής

Η διατριβή υποστηρίχθηκε ενώπιον της εφταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής και της απονεμήθηκε ο βαθμός «Άριστα».

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ τον κύριο Δημήτριο Δημητρούλη, Αναπληρωτή Καθηγητή Χειρουργικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών για την αδιάκοπη, ακούραστη και επισταμένη καθοδήγηση και στήριξή του, γιατί με τον ερευνητικό του ζήλο, την επιστημονική του αρτιότητα, την υπομονή και την αγάπη του μου έδινε δύναμη να συνεχίσω καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής.

Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Γεώργιο Ζωγράφο, Καθηγητή Χειρουργικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, ο οποίος αποτέλεσε και συνεχίζει να αποτελεί πηγή έμπνευσης και επιστημονισμού, ως δάσκαλος και ως μέντορας, χωρίς τη βοήθεια του οποίου αυτό το εγχείρημα δε θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί καθώς και τον κύριο Παπαλόη Απόστολο, Διευθυντή του Ερευνητικού Εργαστηρίου της ΕΛΠΕΝ και Καθηγητή του Πανεπιστημίου Κύπρου, για τη συνεχή και αδιάκοπη υποστήριξη του ερευνητικού έργου, την επιστημονική του αρτιότητα και το ζήλο του τόσο στη σύλληψη, όσο και στην υλοποίηση αυτής της πρωτότυπης επιστημονικής ιδέας. Η επιστημονική ιδέα και ο άρτιος σχεδιασμός της υπήρξε η κινητήρια δύναμη της διατριβής και του πειράματος και ανήκε στον Κύριο Απόστολο Παπαλόη.

Ευχαριστώ από καρδιάς όλα τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για τις πολύτιμες συμβουλές και το αμέριστο ενδιαφέρον τους.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον κύριο Γαλανό, γιατί συμμετείχε ουσιαστικά στην ανάλυση των στατιστικών στοιχείων αυτής της μελέτης. Ευχαριστώ τους συναδέλφους και φίλους κύριο Χρήστο Ιορδάνου, Ζήση Κρατήρα και Μαρία Χαλαστή για την αμέριστη υποστήριξη και την άψογη συνεργασία καθ' όλη τη διάρκεια της διατριβής και της πορείας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την οικογένειά μου για την υποστήριξη και τη συμπαράσταση τους.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗΣ ΣΤΥΛΙΑΝΑΚΗ

Ειδικευόμενης Ιατρού Πλαστικής Χειρουργικής

Ακαδημαϊκοί Τίτλοι και Εκπαίδευση:

Δεκέμβριος 2014 – σήμερα : Υποψήφια Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα Διατριβής: «ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ, ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΜΟΡΙΩΝ U-74389G (ΛΑΖΑΡΟΕΙΔΕΣ), ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ, ΤΗΣ ΣΙΛΔΕΝΑΦΙΛΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΚΤΡΕΟΤΙΔΗΣ, ΣΤΗΝ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΚΑΡΔΙΑΣ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΓΙΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ», Επιβλέπων Καθηγητής : Κος Δημήτριος Δημητρουλής , Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής

Αύγουστος 2014: Υποτροφία του Ερευνητικού Εργαστηρίου ΕΛΠΕΝ , για την Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής με θέμα: «ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ, ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΜΟΡΙΩΝ U-74389G (ΛΑΖΑΡΟΕΙΔΕΣ), ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ, ΤΗΣ ΣΙΛΔΕΝΑΦΙΛΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΚΤΡΕΟΤΙΔΗΣ, ΣΤΗΝ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΚΑΡΔΙΑΣ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΓΙΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ»,

Σεπτέμβριος 2007- Ιούλιος 2013: Φοίτηση στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών, Βαθμός Πτυχίου: Άριστα.

1995-2007: Φοίτηση στο Δημοτικό, Γυμνάσιο, Λύκειο των Εκπαιδευτηρίων Μ.Ν. Ράπτου, Λάρισα, Βαθμός Απολυτηρίου Λυκείου 19,8/20.

Άδειες Ασκήσεως Επαγγέλματος:

Ιούλιος 2013: Άδεια Ασκήσεως Ιατρικού Επαγγέλματος Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών

Σεπτέμβριος 2014: Άδεια Ασκήσεως Ιατρικού Επαγγέλματος, Ιατρικού Συλλόγου Λουξεμβούργου

Δεκέμβριος 2014: Άδεια Ασκήσεως Ιατρικού Επαγγέλματος, Ιατρικού Συλλόγου Βάδης-Βιτεμβέργης, Γερμανία.

Επαγγελματική Εμπειρία

11/2019-σήμερα: Ειδικευόμενη Ιατρός Πλαστικής Χειρουργικής, Αισθητικής Χειρουργικής και Χειρουργικής άκρας Χειρός του Νοσοκομείου του Μπραουνσβάιγκ. (Διευθύντρια: Κυρία Ευαγγελία Τσακνάκη).

07/2017 – 10/2019: Ειδικευόμενη Ιατρός Πλαστικής Χειρουργικής, Αισθητικής Χειρουργικής και Επανορθωτικής Χειρουργικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Γκέτιγκεν. (Διευθυντής Τμήματος : Καθηγητής κος W. Lehmann, διευθύνων πλαστικής Χειρουργικής κος G. Felmerer).

11/2016 - 07/2017: Research Fellow (Ερευνητική Υπότροφος) στην AO Foundation – Τμήμα Μυοσκελετικών Λοιμώξεων group, ARI, Davos Ελβετία.

05/2016 - 09/2016 : Ειδικευόμενη Ιατρός στην Κλινική Τραυματιολογίας και Ορθοπεδικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Έσσεν. (Διευθυντής Καθηγητής κος Marcel Dudda).

9/2014 - 04/2016: Ειδικευόμενη Ιατρός στην Κλινική Τραυματιολογίας του Νοσοκομειακού Κέντρου του Λουξεμβούργου Διευθυντής κύριος Torsten Gerich).

11/2013 - 09/2014: Ειδικευόμενη Ιατρός στην Κλινική Γενικής Χειρουργικής του Γενικού Νοσοκομείου Ελευσίνας Θριάσιο. (Διευθυντής κος Στέφανος).

08/2013 – 11/2013: Επιστημονική Ερευνητική Συνεργάτης στην Ογκολογική Κλινική της Παθολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Γλώσσες:

Ελληνικά Μητρική Γλώσσα

Αγγλικά Άριστη Γνώση Γλώσσας γραπτή και προφορική

Γερμανικά Άριστη Γνώση Γλώσσας γραπτή και προφορική

Γαλλικά Πολύ Καλή Γνώση Γλώσσας γραπτή και Προφορική

Λουξεμβουργιανά Πολύ καλή Προφορική Γνώση της Γλώσσας

Πιστοποιητικά

2018 Πιστοποιητικό Γερμανικής Εταιρίας Μικροχειρουργικής, Μόναχο, Γερμανία
2014 Πιστοποιητικό “BLS”, “ALS”, European Resuscitation Council
2014 Πιστοποιητικό “Advanced Trauma Life Support” (ATLS) του Αμερικανικού Κολλεγίου των Χειρουργών
2014 Πιστοποίηση της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Τραύματος (ESTES) για το E-FAST, Module - European Society for Trauma and Emergency Surgery 2014, Πιστοποιητικό ESTES για το Επεμβατική Ακτινολογία – European Society for Trauma and Emergency Surgery 2014
Πιστοποιητικά ESTES για τον υπέρηχο στον υπέρηχο στα επείγοντα περιστατικά

ΓΝΩΣΕΙΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ:

Προγράμματα Microsoft Office Word, Power Point, Excel και διαχείρισης διαδικτύου.

ΒΡΑΒΕΙΑ/ΕΠΑΙΝΟΙ- ΤΙΜΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΚΡΙΞΕΙΣ:

ΒΡΑΒΕΙΑ/ΕΠΑΙΝΟΙ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

2012 Βραβείο

Strilakou A, Tsakiris S, Perelas A, Kalafatakis K, **Stylianaki A**, Koulouris A
Liapi C. *Choline deficiency modulates myocardial autonomic neurotransmission in the rat: the effect of carnitine*. 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φαρμακολογίας. Θεσ/νίκη, 18-20 Μαΐου 2012.

21ο Συνέδριο Ημέρες Παθολογίας, Αθήνα, 16 και 17 Μαρτίου 2012.

2011 Έπαινος Στριλάκου Α, Μουρούζης Ι, **Στυλιανάκη Α**, Περέλας Α, Ζάρρος Α, Λιάπη Χ.

Η καρδιακή δυσλειτουργία λόγω έλλειψης χολίνης αποκαθίσταται με τη χορήγηση καρνιτίνης

10η Ημερίδα Φαρμακολογίας, Αθήνα 12 Μαρτίου 2011. 10

Επιστημονικές Δημοσιεύσεις

1) Strilakou A, Tsakiris S, Kalafatakis k, Stylianaki A, Karkalousos P, Koulouris A, Mourouzis I, Liapi C, ‘Carnitine modulates crucial myocardial adenosine triphosphatases and acetylcholinesterase enzyme activities in choline-deprived rats’ Can J Physiol Pharmacol. 2014, 92: 78-84.

- 2) Strilakou A., Lazaris A.C., Perelas A.I., Mourouzis I.S., Douzis I.Ch., Karkalousos L.P., Stylianaki, A., Pantos, C.I., Liapi, C.A., 'Heart dysfunction induced by choline-deficiency in adult rats: the protective role of L-carnitine'. Eur. J. Pharmacol. 2013, 709: 20-27.
- 3) Machairiotis N, Stylianaki A, Dryllis G, Zarogoulidis P, Kouroutou P, Tsiamis N , Katsikogiannos N, Sarika E, Courcoutsakis N, Tsiouda T, Gscwendtner A, Zarogoulidis K, Sakkas L, Baliaka A, Machairiotis C, ' Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an underdiagnosed condition ? 'Diagn Pathology 2013, 8:194.
- 4) Zisis C, Tsakiridis K , Kougioumtzi I, Zagoroulidis P , Darwiche K, Machairiotis N, Zaric B, Katsikogiannis N, Kesisis G, Stylianaki A , Li Z , Zarogoulidis K. ' The management of the advanced colorectal cancer : management of the pulmonary metastases. J. Thorac. Dis., 2013, 5 (Suppl 4): S383-8.
- 5) Li. Z, Zarogoulidis P, Kougioumtzi I, Darwiche K, Katsikogiannos N, Stylianaki A, Kesisis G , Machairiotis N, Zarogoulidis K., 'Surgical approaches of endobronchial neoplasms' J. Thorac. Dis. 2013, 5 (Suppl 4): S378-82.
- 6) Zaric B, Stojisic V, Tepavac A, Sarcev T, Zarogoulidis P, Darwiche K, Tsakiridis K, Karapantzos I, Kesisis G, Machairiotis N, Stylianaki A, Foroulis CN, Zarogoulidis K., Perin B. 'Adjuvant Chemotherapy and radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC)' J. Thorac. Dis., 2013, 5 (Suppl 4): S371-7.
- 7) Machairiotis N., Kougioumtzi, I., Zarogoulidis P., Stylianaki A., Tsimogiannis K, Katsikogiannis N., 'Gastrointestinal stromal tumor mesenchymal neoplasms: the offspring that choose the wrong path.' J. Multidiscip. Healthc., 2013, 6: 127-31.
- 8) Machairiotis N., Zarogoulidis P., Stylianaki A., Karatrasoglou E., Sotiropoulou G., Floreskou A., Chatzi E., Karamani A., Liapi G., Papakonstantinou E., Katsikogiannis N., Courcoutsakis N., Machairiotis C., 'Pelvic schwannoma in the right parametrium', Int. J. Gen. Med., 2013, 6: 123-6.
- 9) Strilakou A., Tsakiris S., Perelas A., Kalafatakis K., Stylianaki A., Koulouris A., Liapi C., 'Choline deficiency modulates myocardial autonomic neurotransmission in the rat: the effect of carnitine'. Hippokratia, 2012, 16(Sup 1):10.
- 10) Tsakiridis K., Visouli A.N., Zarogoulidis P., Mpakas A., Machairiotis N., Stylianaki A., Katsikogiannis N., Courcoutsakis N., Zarogoulidis K., "Lost in time pulmonary metastases of

renal cell carcinoma: complete surgical resection of metachronous metastases, 18 and 15 years after nephrectomy.' J. Thorac. Dis., 2012, 4(Suppl 1): 69-73.

11) Tsakiridis K, Visouli A.N., Zarogoulidis P., Machairiotis N., Christofis C., Stylianaki A., Katsikogiannis N., Mpakas A., Courcoutsakis N., Zarogoulidis K., 'Early hemi-diaphragmatic plication through a video assisted mini- thoracotomy in postcardiotomy phrenic nerve paresis.' J. Thorac. Dis. 2012, 4(Suppl 1):56-68.

12) Visouli A.N., Darwiche K., Kourtoglou G.I., Zarogoulidis P., Mpakas A., Machairiotis N., Stylianaki A., Christofis C., Katsikogiannis N., Tsakiridis K., Courcoutsakis N., Zarogoulidis K., 'Primary lung carcinoid, a rare cause of paraparesis: report of a case and review of the literature'. J. Thorac. Dis. 2012, 4(Suppl 1):49-55.5

13) Tsakiridis K., Visouli A.N., Zarogoulidis P., Karapantzos E., Mpakas A., Machairiotis N., Stylianaki A., Christofis C., Katsikogiannis N., Courcoutsakis N., Zarogoulidis K. 'Resection of a giant bilateral retrovascular intrathoracic goiter causing severe upper airway obstruction, 2 years after subtotal thyroidectomy: a case report and review of the literature.' J. Thorac. Dis. 2012, 4(Suppl 1):41-8.

14) Tsakiridis K., Darwiche K., Visouli A.N., Zarogoulidis P., Machairiotis N., Christofis C., Stylianaki A., Katsikogiannis N., Mpakas A., Courcoutsakis N., Zarogoulidis K., 'Management of complex benign post-tracheostomy tracheal stenosis with bronchoscopic insertion of silicon tracheal stents, in patients with failed or contraindicated surgical reconstruction of trachea.' J. Thorac. Dis. 2012, 4(Suppl 1):32-40.

15) Visouli A.N., Darwiche K., Mpakas A., Zarogoulidis P., Papagiannis A., Tsakiridis K., Machairiotis N., Stylianaki A., Katsikogiannis N., Courcoutsakis N., Zarogoulidis K. 'Catamenial pneumothorax: a rare entity? Report of 5 cases and review of the literature.' J. Thorac. Dis. 2012, 4(Suppl 1):17-31.

16) Visouli A.N., Mpakas A., Zarogoulidis P., Machairiotis N., Stylianaki A., Katsikogiannis N., Tsakiridis K., Courcoutsakis N., Zarogoulidis K., 'Video assisted thoracoscopic plication of the left hemidiaphragm in symptomatic eventration in adulthood.' J. Thorac. Dis. 2012, 4(Suppl 1):6-16

17) Karanikas M., Machairiotis N., Zarogoulidis P., Stylianaki A., Corcoutsakis N., Mitrakas A., Touzopoulos P., Lyratzopoulos N., Kouklakis G., Spanoudakis M., Polychronidis A., 'Non-Hodgkin lymphoma and GIST: molecular pathways and clinical expressions.', Onco Targets Ther. 2012, 5:433-8

18) Zarogoulidis P., Mavroudi M., Porpodis K., Domvri K., Sakkas A., Machairiotis N., Stylianaki A., Tsiotsios A., Courcoutsakis N., Zarogoulidis K., 'Pegylated liposomal doxorubicin

in malignant pleural mesothelioma: a possible guardian for long-term survival.' *Onco Targets Ther.* 2012, 5:231-6.

19) Zarogoulidis P., Glaros D., Kioumis I., Terzi E., Porpodis K., Tsiotsios A., Kallianos A., Trakada G., Machairiotis N., Stylianaki A., Sakas A., Rapti A., Courcoutsakis N., Constantinidis T.C., Maltezos

E., Zarogoulidis K., Clinical differences between influenza A (H1N1) virus and respiratory infection between the two waves in 2009 and 2010. *Int. J. Gen. Med.* 2012, 5:675-82.

20) Katsikogiannis N., Machairiotis N., Zarogoulidis P., Sarika E., Stylianaki A., Zisoglou M., Zervas V., Bareka M., Christofis C., Iordanidis A., 'Management of sigmoid volvulus avoiding sigmoid resection.' *Case Rep Gastroenterol.* 2012, 6:293-9.

21) Stylianaki A., Stanic B, Morgenstern M, Richards R. G, Moriarty T., Thompson K., Humoral Factors From Musculoskeletal Polytrauma Patients Impair Antibacterial Responses Of Neutrophils In vitro Humoral Factors From Musculoskeletal Polytrauma Patients Impair Antibacterial Responses Of Neutrophils In vitro. *Journal of Bone and Joint Infection* 2019; 4(6): 280-284. doi: 10.7150/jbji.354244.

22) Felmerer G*, Stylianaki A*, Hägerling R, Wang A, Ströbel P, Hollmén M, Lindenblatt N, Gousopoulos E. Adipose tissue hypertrophy, an aberrant biochemical profile and distinct gene expression in lipedema. *J Surg Res.*

23) Maria Chalasti*, Christos Iordanou*, Zisis Kratiras*, Aikaterini Stylianaki*, Eleni-Andriana Trigka, Eleftheria Lakiotaki, Kali Makedou, Stavros Iliadis, Konstantinos G. Zografos, Dimitrios Dimitroulis, Michail Chrisofos, Efstratios Patsouris, Georgios C. Zografos, George C. Bouboulis**, and Apostolos E. Papalois**, Experimental isolation and preservation of solid organs before transplantation: effects of pretreatment using four different molecules in press.

Παρουσιάσεις σε συνέδρια

1) A. Strilakou, S. Tsakiris, K. Kalafatakis, A. Stylianaki, P Karkalousos, C. Liapi. 'The impact of choline deficiency and carnitine in the electrophysiology of the heart of adult rats.' 39th Hellenic Medical Conference, 22-25 May 2013, Athens.

2) N. Machairiotis, P. Zarogoulidis, A. Stylianaki, E. Karatrasoglou, G. Sotiropoulou, A. Florescou, E. Chatzi, A. Karamani, N. Courcoutsakis, C. Machairiotis, 'Pelvic schwannoma in the right

parametrium: The first case', 17th World Congress on Controversies in Obstetrics.

Gynecology and Infertility (COGI) , 8- 11 October 2012 Lisbon, Portugal.

- 3) A. Strilakou, A. Stylianaki, P Karkalousos, K. Kalafatakis, C Liapi. 'BNP alterations in choline deficiency: the role of carnitine'. 39th Hellenic Conference of Internal Medicine, 18-20 October 2012, Athens.
- 4) A. Strilakou, S. Tsakiris, A. Perelas, K. Kalafatakis, A. Stylianaki, A. Koulouris, C. Liapi. 'Choline deficiency modulates myocardial autonomic neurotransmission in the rat: the effect of carnitine'. 7th Hellenic Conference of Pharmacology, 18-20 May 2012, Thessaloniki. Greece
- 5) A. Strilakou, I. Mourouzis, A. Perelas, A. Lazaris, I. Douzis, A. Stylianaki, C. Pantos, C. Liapi, 'Left ventricular dysfunction is induced shortly after the deprivation of dietary choline in adult rats'. ESC Congress (e-poster P 1906), 25-29 August 2012, Munich, Germany.
- 6) A. Strilakou, S. Tsakiris, K. Kalafatakis, A. Stylianaki, A. Perelas, A. Koulouris, C. Liapi. 'Myocardium enzyme activities in choline deficient adult rats: the role of carnitine'. 6th European Congress of Pharmacology (EPHAR), 17-20 July 2012, Granada, Spain.
- 7) A. Stylianaki, A. Stepniewski, G. Felmerer. Leiomyosarcomas and their treatment: our experience, 12th Hellenic congress of plastic and reconstructive Surgery 18-21 October 2017, Athens Greece
- 8) A. Stylianaki, E. Gousopoulos, G. Felmerer. Histologische und biochemische Charakteristika während der Lipödem Entwicklung. DGPRÄC Kongress Bochum 13-15 September 2018.
- 9) A. Stylianaki, J. Krahlsch, A. Stepniewski, G. Felmerer. Früh- und Spätergebnisse nach Latissimus dorsi Lappenplastiken bei sternalen Wundheilungsstörungen und Wundinfektionen, DGPRÄC Kongress Bochum 13-15 September 2018
- 10) E. Gousopoulos, A. Stylianaki, G Felmerer. Pathophysiology of lipedema : ESPRAS 2018, Limassol, Cyprus
- 11) A. Stylianaki, A. Stepniewski, G. Felmerer. VAC-Therapy after lap coverage: ESPRAS 2018, Limassol, Cyprus.
- 12) A. Stylianaki, E. Gousopoulos, G. Felmerer. Lipödem eine unterdiagnostizierte Krankheit. DGRPRÄC Hamburg 2019.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ:

12/2017-11/2019 Σχεδιασμός και διεξαγωγή Μελέτης της Παθοφυσιολογία του Λιποιδήματος

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Goettingen, Γερμανία.

Περιεχόμενα

Πίνακας Συντομογραφιών

I. Γενικό Μέρος

1. Κεφάλαιο 1: Ορισμοί
2. Κεφάλαιο 2: Ιστορικά στοιχεία
3. Κεφάλαιο 3: Ηθικά Ζητήματα και νομικό πλαίσιο
4. Κεφάλαιο 4: Μεταμόσχευση Καρδιάς και Πνευμόνων γενικά στοιχεία
5. Κεφάλαιο 5: Διαδικασία Μεταμόσχευσης
6. Κεφάλαιο 6: Χρόνοι Χειρουργικής Επέμβασης Σύγχρονης μεταμόσχευσης καρδιάς και πνευμόνων
7. Κεφάλαιο 7: Επιπλοκές της Μεταμόσχευσης Καρδιάς Πνευμόνων
8. Κεφάλαιο 8: Διαλύματα συντήρησης
9. Κεφάλαιο 9: Συντήρηση καρδιάς και Πνευμόνων
10. Κεφάλαιο 10: Φαρμακολογικοί ελιγμοί

II. Ειδικό Μέρος

1. Εισαγωγή
2. Υλικά και Μέθοδος
3. Αποτελέσματα
4. Συζήτηση
5. Συμπεράσματα

III. Βιβλιογραφία

IV. Παράρτημα

1. Παθολογοανατομικές Εικόνες
2. Επιπρόσθετα Στατιστικά Στοιχεία

Συντομογραφίες

HES- υδροξυ-αιθυλ-άμυλο

UW- διάλυμα του Πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν.

IGL -1 Διάλυμα του Ινστιτούτο George Lopez

SCS (Static Cold Storage)- Στατική Ψυχρή Αποθήκευση

OPS (Organ Preservation Solutions)- Διαλύματα συντήρησης Οργάνων

ROS (Reactive Oxygen Species)-Ενεργές Ρίζες Οξυγόνου

ATP (adenosine triphosphate)- Τριφωσφορική Αδενοσίνη

UW (University of Wisconsin Solution)- Διάλυμα Συντήρησης του Πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν

IR (Ischemia-Reperfusion)- Ισχαιμία Επαναιμάτωση

IRI (Ischemia-Reperfusion Injury)- Βλάβη Ισχαιμίας Επαναιμάτωσης

EC (Euro Collins Solution)- Διάλυμα Συντήρησης Euro Collins

CSC (Static Cold Storage)-Ψυχρή Στατική Αποθήκευση

HEPES (hydroxyethyl piperazine-ethane sulphononic acid)- Υδροξυέθυλ-πιπεραζινοεθανικό σουλφονικό οξύ

HTK-N (histidine-tryptophan-ketoglutarate-N)- N Ιστιδίνη-Τρυπτοφάνη-Κετογλουταρικό οξύ

ET-K (Extracellular Type-Kyoto Solution)- Εξωκυττάριου Τύπου Διάλυμα Κιότο

IT-K (Intracellular Type-Kyoto Solution)-Ενδοκυττάριου Τύπου Διάλυμα Κιότο

PEG 35 polyethylene glycol 35 -35-πολυεθυλενογλυκόλη

HES (Hydroxyl-ethyl-starch)- Υδροξυεθυλάμυλο

Γενικό μέρος

Κεφάλαιο 1: Ορισμοί

Ως μεταμόσχευση ορίζεται η εμφύτευση σε ένα σώμα-δέκτη ενός ιστού ή οργάνου, που καλείται μόσχευμα (graft) και που αναλαμβάνει τη λειτουργία του αντίστοιχου απόντος ή ανεπαρκούντος οργάνου. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται με ή χωρίς αφαίρεση του νοσούντος οργάνου.

Οι ιστοί και τα όργανα που προορίζονται για μεταμόσχευση μπορούν να διακριθούν ανάλογα με τον οργανισμό-δέκτη σε αυτομοσχεύματα, αλλομοσχεύματα και ξενομοσχεύματα.

- Ως αυτομόσχευμα (autograft) ορίζεται το όργανο ή ο ιστός που εμφυτεύεται στον ίδιο τον οργανισμό δότη. (Δότης και δέκτης ταυτίζονται).
- Ως αλλομόσχευμα (allograft) ορίζεται το μόσχευμα που μεταφέρεται από έναν οργανισμό δότη σε ένα οργανισμό δέκτη του ίδιου είδους. (πχ άνθρωπος-άνθρωπος)
- Ως ξενομόσχευμα (xenograft) ορίζεται το μόσχευμα που μεταφέρεται από έναν οργανισμό δότη σε έναν οργανισμό δέκτη διαφορετικού είδους (χοίρος-άνθρωπος).

Οι μεταμοσχεύσεις ανάλογα με τη θέση εμφύτευσης του μοσχεύματος μπορούν να διακριθούν σε ορθότοπες και ετερότοπες.

- **Ορθότοπη Μεταμόσχευση** καλείται η αφαίρεση του πάσχοντος οργάνου και η αντικατάστασή του στην ίδια θέση (ανατομική θέση), με το μόσχευμα, το οποίο έχει φυσιολογική λειτουργία.
- **Ετερότοπη Μεταμόσχευση** είναι η μεταμόσχευση κατά την οποία το μόσχευμα τοποθετείται σε άλλη θέση εντός του σώματος, εκτός της φυσικής του θέσης.

Τα όργανα που μπορούν να μεταμοσχευθούν είναι η καρδιά, οι πνεύμονες, το ήπαρ, οι νεφροί, το πάγκρεας, το λεπτό έντερο και ο θύμος αδένας. Οι ιστοί που μπορούν να

μεταμοσχευθούν είναι τα οστά, οι τένοντες (μυοσκελετικά μοσχεύματα), οι χόνδροι, το δέρμα, οι καρδιακές βαλβίδες, νεύρα και φλέβες.

Παγκοσμίως, οι νεφροί αποτελούν το πρώτο σε συχνότητα όργανο προς μεταμόσχευση και στη συνέχεια ακολουθούν το ήπαρ και η καρδιά. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μεταμόσχευση ιστών είναι πολύ πιο συχνή από τη μεταμόσχευση οργάνων, με τη μεταμόσχευση χόνδρινου ιστού, οστών και τενόντων να είναι περίπου δεκαπλάσια σε συχνότητα της μεταμόσχευσης οργάνων.

Όσον αφορά στη μεταμόσχευση οργάνων οι δότες μπορεί να είναι ζώντες (πχ. νεφροί), εγκεφαλικά νεκροί, ή νεκροί λόγω κυκλοφορικού θανάτου (ασυστολία). Η λήψη οργάνων από πτωματικό δότη (εγκεφαλικός θάνατος ή ασυστολία) πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια του πρώτου εικοσιτετράωρου μετά τον τελευταίο καρδιακό χτύπο.

Σε αντίθεση με τα όργανα οι πιο πολλοί ιστοί που προορίζονται για μεταμόσχευση (με εξαίρεση τους χόνδρους) μπορούν να διατηρηθούν σε ειδικές "τράπεζες" και να διατηρηθούν ως και πέντε χρόνια.

Ιστοσυμβατότητα (histocompatibility)

Σύστημα ιστοσυμβατότητας, θεωρούμε εξ ορισμού, πρωτεϊνικές ομάδες εντοπισμένες πάνω στις μεμβράνες των εμπύρηνων κυττάρων των θηλαστικών που καθορίζουν την αντιγονική τους έκφραση. Τα αντιγόνα αυτά (Human Leucocyte Antigen-HLA) κληρονομούνται με τη μορφή απλότυπου από κάθε γονέα.

Ανοχή (tolerance)

Είναι ανοσοβιολογικό φαινόμενο, που αφορά σε φυσική ή επίκτητη αδυναμία του οργανισμού να αντιδρά στην παρουσία συγκεκριμένου αντιγόνου. Έτσι, ο ξενιστής (οργανισμός του λήπτη) δέχεται το μόσχευμα, χωρίς να δημιουργεί αντίδραση απόρριψης.

Απόρριψη (rejection)

Πρόκειται για πολύπλοκη ανοσοβιολογική διεργασία, κατά την οποία επέρχεται ιστική βλάβη και νέκρωση του μοσχεύματος, όταν δεν υπάρχει φυσική ή χημική (φαρμακευτική) ανοχή. Αυτό συμβαίνει, διότι ο ξενιστής (οργανισμός του λήπτη) δε συμβιβάζεται, κατά κάποιο τρόπο, με την παρουσία του μοσχεύματος (ξένου σώματος). Η απόρριψη αποτελεί τη σοβαρότερη επιπλοκή κάθε μεταμόσχευσης. Η απόρριψη, ανάλογα με το χρόνο

εμφάνισης της, διακρίνεται σε υπεροξεία, οξεία και χρόνια.

α) Υπεροξεία απόρριψη (hyperacute rejection)

Εμφανίζεται λίγα λεπτά ή ώρες μετά τη μεταμόσχευση και προκαλεί εντονότερες κλινικές εκδηλώσεις.

β) Οξεία απόρριψη (acute rejection)

Παρατηρείται λίγες εβδομάδες ή μήνες μετά από τη μεταμόσχευση, αλλά και ανεξαρτήτως χρόνου μπορεί να επιπλέξει την πορεία μιας μεταμόσχευσης και να διαταράξει όχι μόνον την ομαλή λειτουργία του μεταμοσχευμένου οργάνου, αλλά και να συνοδεύεται και από συστηματικές εκδηλώσεις.

γ) Χρόνια απόρριψη (chronic rejection)

Εμφανίζεται μερικούς μήνες ή χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Είναι μια διεργασία που καταστρέφει προοδευτικά το μόσχευμα. Οι διάφορες μορφές απόρριψης διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το βιολογικό μηχανισμό επέλευσης. Υπό αυτή την έννοια διακρίνονται σε α) κυτταρική απόρριψη και β) χυμική απόρριψη μέσω αντισωμάτων. Το μόσχευμα εμφανίζει ιδιαίτερη ιστολογική εικόνα σε κάθε περίπτωση.

Ανοσοκατασταλτική θεραπεία (immunosuppressive therapy)

Η εμφάνιση της απόρριψης του μοσχεύματος προλαμβάνεται ή/και αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (δηλαδή, διάφορων φαρμακευτικών ουσιών που αναστέλλουν την άμυνα του οργανισμού του λήπτη στο μόσχευμα). Η ανοσοκατασταλτική αγωγή χορηγείται ισοβίως, μετά από κάθε μεταμόσχευση. Αυτή ρυθμίζεται έτσι ώστε, αφενός μεν να είναι επαρκής για την αποτροπή της απόρριψης, αφετέρου δε να μην είναι υπερβολική και προκαλεί ανεπιθύμητες επιδράσεις, όπως λοιμώξεις, νεοπλασίες και τοξικότητα διαφόρων οργάνων (όπως νεφροτοξικότητα, νευροτοξικότητα, λευκοπενία, θρομβοπενία κ.λ.π.). Ένα σημαντικό μέρος της νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών μετά από μεταμόσχευση οφείλεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες και την τοξικότητα των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Δότης (donor) Αυτός που προσφέρει το μόσχευμα.

Πτωματικός δότης (cadaveric donor) Πρόκειται για άτομο με διαγνωσμένο εγκεφαλικό θάνατο, που ήδη νοσηλεύεται σε ΜΕΘ, βρίσκεται υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και άμεση παρακολούθηση και υποστήριξη της αιμοδυναμικής και μεταβολικής του κατάστασης, μέχρις ότου ληφθεί η απόφαση για δωρεά των οργάνων.

Ζώντας συγγενής δότης (living related donor) Είναι μέλος της ίδιας οικογένειας, παρουσιάζει ιστοσυμβατότητα με το λήπτη και προσφέρει για μεταμόσχευση ένα όργανο (π.χ. τον ένα νεφρό) ή τμήμα ενός οργάνου (π.χ. την ουρά του παγκρέατος ή τον ένα λοβό του ήπατος ή λοβό πνεύμονος) ή άλλον ιστό (π.χ. μυελό των οστών). Οι ιδανικοί συγγενείς δότες από άποψη ιστοσυμβατότητας είναι οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι.

Ζώντας μη συγγενής δότης (living unrelated donor)

Η δωρεά οργάνου ή ιστού από μη συγγενή ζωντανό δότη γίνεται από άτομα που είτε έχουν συναισθηματική σχέση ή συγγένεια εξ αγχιστείας (π.χ. σύζυγοι) ή απλή γνωριμία με τον υποψήφιο λήπτη ή μπορεί να μη τον γνωρίζουν καθόλου, αλλά έχουν δηλώσει στα αρμόδια Εθνικά Κέντρα, ότι επιθυμούν να είναι δωρητές ιστού (π.χ. μυελού των οστών).

Δωρητής οργάνων

Είναι εκείνος που, όντας εν ζωή, δηλώνει ότι επιθυμεί να δωρίσει, το/τα όργανα του για μεταμόσχευση, μετά το θάνατό του. Επίσης, μπορεί κανείς να δωρίσει όργανα, όντας εν ζωή, όπως π.χ. μυελό των οστών ή τον ένα νεφρό του ή τμήμα του παγκρέατος ή ένα λοβό του ήπατος (μεταμοσχεύσεις από ζωντανό δότη).

Χρόνος θερμής ισχαιμίας (warm ischemia time)

Αν και η χρονική διάρκεια, κατά την οποία τα όργανα παραμένουν με ανεπαρκή αιμάτωση πριν από τη μόνιμη καρδιοπνευμονική παύση, καθώς και ο χρόνος που απαιτείται για τη ψύξη των οργάνων, κατά την αφαίρεση τους από το σώμα του δότη, αντιστοιχούν σε περίοδο ισχαιμίας, ωστόσο ως χρόνος θερμής ισχαιμίας στην πράξη χαρακτηρίζεται ο χρόνος που μεσολαβεί από τη στιγμή που το μόσχευμα εξάγεται από το δοχείο συντήρησης (ψύξη και διάλυμα συντήρησης) μέχρι την ολοκλήρωση των αγγειακών αναστομών και την επαναιμάτωση του μοσχεύματος μέσα στο σώμα του λήπτη.

Χρόνος ψυχρής ισχαιμίας (cold ischemia time)

Είναι ο χρόνος, κατά τον οποίο το μόσχευμα στερείται αιμάτωσης και συντηρείται με την

ψύξη και το διάλυμα συντήρησης. Το κρίσιμο αυτό χρονικό διάστημα είναι καθοριστικός παράγοντας για τη λειτουργία του μοσχεύματος και την έκβαση της μεταμόσχευσης. Έχει παρατηρηθεί ότι όσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος ψυχρής ισχαιμίας (ο χρόνος αυτός είναι συγκεκριμένος για κάθε όργανο) και όσο υψηλότερος είναι, το υψηλότερο είναι και το ποσοστό πρωτοπαθούς δυσλειτουργίας του μοσχεύματος μετά τη μεταμόσχευση (primary non-function). Ως έναρξη του χρόνου ψυχρής ισχαιμίας ορίζεται η χρονική στιγμή του αποκλεισμού της αιματικής ροής της αορτής του δότη, κατά τη λήψη των οργάνων, και η έναρξη έγχυσης του ψυχρού διαλύματος συντήρησης των μοσχευμάτων.

Εγκεφαλικός θάνατος (brain death)

Είναι η κατάσταση της μη αναστρέψιμης βλάβης του εγκεφάλου, με απώλεια όλων των λειτουργιών του εγκεφαλικού στελέχους (brain stem death), που από επιστημονική, ηθική και νομική άποψη είναι αποδεκτή ως θάνατος του ανθρώπου.

Εγκεφαλικό στέλεχος (brain stem)

Είναι το τμήμα του κεντρικού νευρικού συστήματος που συνδέει τα εγκεφαλικά ημισφαίρια με τον νωτιαίο μυελό και στον οποίο εδράζουν, μεταξύ άλλων, τα κέντρα της αναπνοής και της κυκλοφορίας του αίματος.

Μη αναστρέψιμη κατάσταση

Αναγνωρίζεται όταν :

- α) η αιτία του κώματος είναι τεκμηριωμένη και ικανή να δικαιολογήσει την απώλεια των εγκεφαλικών λειτουργιών,
- β) η δυνατότητα ανάνηψης οποιασδήποτε εγκεφαλικής λειτουργίας έχει αποκλεισθεί
- γ) η παύση όλων των εγκεφαλικών λειτουργιών παραμένει καθ' όλο το χρονικό διάστημα παρατήρησης ή θεραπευτικής προσπάθειας.

Λήπτης (recipient)

Αυτός που λαμβάνει το μόσχευμα.

Κεφάλαιο 2: Ιστορικά στοιχεία

Ιστορική Επισκόπηση των Μεταμοσχεύσεων

Εκτός από θρύλους και ισχυρισμούς δήθεν θαυμάτων, τα περισσότερα ιστορικά στοιχεία των μεταμοσχεύσεων καλύπτουν μόνο τα τελευταία 60 χρόνια, λόγω έλλειψης προηγούμενων επιτυχιών. Ωστόσο, η ιστορία ακόμη και αυτής της εποχής έχει τεκμηριωθεί με τόσο πλούσιες λεπτομέρειες που μια πλήρης καταγραφή θα καταλάμβανε αρκετούς τόμους. Έτσι, αυτή η συνοπτική παράθεση τους περιορίζεται σε εξαιρετικά επιλεγμένα σημεία- "ορόσημα". Μερικά από αυτά είχαν άμεσο αντίκτυπο στον επιστημονικό κόσμο και την εξέλιξη της ιατρικής και πιο συγκεκριμένα της επιστήμης των μεταμοσχεύσεων, ενώ η αξία των υπολοίπων δεν αναγνωρίστηκε για δεκαετίες. Ορισμένα από τα ευρήματα που άξιζαν να χαρακτηριστούν ως ορόσημα αγνοήθηκαν ή ξεχάστηκαν, ενώ άλλα υπήρξαν ασήμαντα. Η αξιολόγηση όλων αυτών των γεγονότων είναι δύσκολη. Αρκετοί από τους πρωτοπόρους της μεταμόσχευσης βρίσκονται ακόμη εν ζωή, και οι περισσότεροι από τους υπολοίπους που με τη δράση και το έργο τους συνέδραμαν σημαντικά στην εκπόνηση αυτού του εγχειρήματος υπήρξαν σύγχρονοι των προαναφερθέντων και σχεδόν όλοι τους έχουν αφήσει το δικό τους αποτύπωμα με τις δικές τους καταγραφές σε αυτό το πεδίο. Η ιδέα της αντικατάστασης πασχόντων ή κατεστραμμένων μερών του σώματος υπάρχει εδώ και χιλιετίες. Πολύπλοκες μεταμοσχεύσεις, όπως η «επιτυχής» μεταμόσχευση ενός ολόκληρου ποδιού από τους γιατρούς, άγιο Κοσμά και Δαμιανό, τον 3ο αιώνα μ.Χ, απεικονίζεται σε αρκετούς διάσημους πίνακες (1). Ήδη από το 600 π.Χ., γίνεται χρήση *αυτόλογων* μοσχευμάτων δέρματος για την αντικατάσταση ρινών, ενώ από το δέκατο έκτο αιώνα, ο Gaspare Tagliacozzi (2) και άλλοι πρωτοπόροι πλαστικοί χειρουργοί υπήρξαν επιτυχείς σε τέτοιου τύπου επεμβάσεις. Η παραδοχή, ωστόσο, ότι αυτού του είδους οι μεταμοσχεύσεις παρουσίαζαν και ποσοστά αποτυχίας επήλθε τον εικοστό αιώνα. Ακόμη και ο μεγάλος πειραματικός χειρουργός του δέκατου όγδοου αιώνα, John Hunter, ο οποίος μεταμόσχευσε ανθρώπινα δόντια φαινόταν να αγνοεί ότι τα ετερόλογα μοσχεύματα θα αποτύγχαναν (2, 3). Μόνο κατά το τελευταίο μισό του εικοστού αιώνα υπήρξε συναίνεση στο ότι το ποσοστό επιτυχίας των επεμβάσεων που γίνεται χρήση *ετερόλογων* μοσχευμάτων διαφέρει από εκείνο των επεμβάσεων με χρήση *αυτόλογων* μοσχευμάτων. Για μεγάλο χρονικό διάστημα, οι υποστηρικτές των *ετερόλογων* μοσχευμάτων δέρματος αρνήθηκαν να παραδεχτούν ότι τα μοσχεύματα τους δεν ήταν λειτουργικά. Η επιτυχία

διεκδικήθηκε ακόμη και για μοσχεύματα ολόκληρων αφτιών και ρινών. Μετά από αιώνες μη προσεκτικής παρατήρησης και καταγραφής, επήλθε η συνειδητοποίηση πως αυτά τα μοσχεύματα δεν είχαν κάποια πρακτική χρησιμότητα. Πιο συγκεκριμένα, αυτά τα μεγάλου πάχους μοσχεύματα, δεν υπήρξαν ποτέ επιτυχή λόγω του μεγάλου υποδόριου στρώματος λίπους και άλλων ιστών που απέτρεπε την επαρκή *επαναγγείωση και επαναιμάτωση τους*. Η πρώτη σημαντική τεχνική πρόοδος (σχεδόν «ορόσημο») επήλθε το 1869, όταν ο Jacques-Louis Reverdin ανακάλυψε ότι τα μικρά, λεπτά, δερματικά μοσχεύματα μερικού πάχους μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν θεραπευτικά. Τα αυτόλογα "pinchgrafts" του, χρησιμοποιούνταν επιτυχώς για την αποκατάσταση ελλειμάτων μαλακών μορίων μετά από εγκαύματα, έλκη και ανοιχτές πληγές. Στη συνέχεια και άλλοι χειρουργοί ακολούθησαν τα βήματα του, με αποτέλεσμα να συλλεχθεί σύντομα μεγάλη εμπειρία στο τομέα των αυτόλογων και ετερόλογων μεταμοσχεύσεων δέρματος. Παραδόξως, ούτε Reverdin ούτε άλλοι ενθουσιώδεις χειρουργοί (συμπεριλαμβανομένων και γνωστών χειρουργών όπως ο Joseph Lister) παρατήρησαν ότι τα ετερόλογα μοσχεύματα ήταν κατώτερης ποιότητας από τα αυτόλογα. Το 1871, ο Βρετανός χειρουργός George Pollock περιέγραψε ένα σύνολο επιτυχημένων αυτόλογων δερματικών μεταμοσχεύσεων, ενώ στο τραύμα του ίδιου ασθενούς, τα ετερόλογα μοσχεύματα, που προέρχονταν τόσο από τον ίδιο τον Pollock όσο και από άλλον δότη σύντομα «εξαφανίστηκαν». Η καταγραφή αυτή αγνοήθηκε από την τότε επιστημονική κοινότητα, ενώ για αρκετές δεκαετίες συνεχίστηκαν οι ισχυρισμοί για επιτυχημένες ετερόλογες μεταμοσχεύσεις δέρματος. Σε μια τέτοια περίπτωση κατά τη διάρκεια του πολέμου Boer, ο Winston Churchill δώρισε δέρμα για να βοηθήσει να θεραπευτεί η ανοικτή πληγή ενός συναδέλφου του αξιωματικού. Χρόνια αργότερα, ο Τσώρτσιλ (1944) ανέφερε ότι αυτό το μόσχευμα ήταν ακόμη λειτουργικό. Αν και η αποδοχή της αποτυχίας των αλλογενών μοσχευμάτων από την ιατρική κοινότητα θα καθυστερούσε άλλα 50 χρόνια, αυτό δεν εμπόδισε γνωστούς ερευνητές να διαμορφώσουν τις πρώτες δεκαετίες του 21^{ου} αιώνα, βασικές αρχές της ανοσολογίας και της ιστοσυμβατότητας. Ο Georg Schöne θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως ο πρώτος ανοσολόγος μεταμοσχεύσεων καθώς μελέτησε τα αλλογενή δερματικά μοσχεύματα διαπιστώνοντας πως αυτά απορρίπτονταν συνεχώς και μάλιστα με μεγαλύτερη ταχύτητα όταν επρόκειτο για συνεχή μοσχεύματα που προέρχονταν από τον ίδιο δότη. Τρεις δεκαετίες αργότερα, αρκετοί χειρουργοί θα διεκδικούσαν την ανακάλυψη αυτή που ονομάστηκε "second set phenomenon" (4). Παρατήρηση στην οποία βασίστηκε εν μέρει και το Νόμπελ του Peter Medawar.

Μία μεγάλης σημασίας πρόοδος της χειρουργικής εξέλιξης της εποχής ήταν η εξέλιξη της τεχνικής των αγγειακών αναστομώνσεων. Πρωτοπόρος στην συρραφή των αγγείων και στη μεταμόσχευση των αιμοφόρων αγγείων υπήρξε ο Alexis Carrel. Η δουλειά του αυτή του χάρισε το βραβείο Νόμπελ το 1912. Παρότι η συμβολή του στον τομέα αυτόν και η βράβευση του είναι αδιαμφισβήτητη, υπήρξαν και άλλοι πριν από τον Carrel που πειραματίστηκαν στο πεδίο αυτό, όπως ο Mathieu Jaboulay (1895) και ο Julius Dörfler (1896). Το πλήθος των πειραμάτων που πραγματοποίησε ο Carrel με ζωικά μοσχεύματα δεν άφηνε περιθώριο αμφισβήτησης του γεγονότος ότι ενώ οι αυτόλογες μεταμοσχεύσεις στέφονταν από επιτυχία οι αλλογενείς αποτυγχάνανε συνεχώς. Ο ίδιος δεν εύρισκε απάντηση σε αυτό το ερώτημα. Ωστόσο προσπάθησε να βρει και να αναπτύξει μεθόδους που θα αποτρέπανε την απόρριψη του μοσχεύματος. Έτσι ξεκίνησε να ακτινοβολεί δέκτες μοσχευμάτων, επηρεασμένος και από τον συνάδελφό του James B. Murphy, βλέποντας ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Αυτά τα πειράματα ωστόσο ουδέποτε δημοσιεύτηκαν και ξεχάστηκαν.

Το 1906 πραγματοποιήθηκαν οι πρώτες δύο μεταμοσχεύσεις νεφρών σε άνθρωπο. Ο Γάλλος χειρουργός Mathieu Jaboulay χρησιμοποίησε σε αυτές ως δότη οργάνων ένα χοίρο και μια κατσίκα. Ο Ernst Unger, αφού πρώτα πραγματοποίησε περισσότερες από 100 μεταμοσχεύσεις νεφρού σε ζώα, πραγματοποίησε την τρίτη και την τέταρτη μεταμόσχευση νεφρού σε άνθρωπο το 1909 χρησιμοποιώντας ως δότες πιθήκους. Κανένα από αυτά τα πρώιμα μοσχεύματα ωστόσο δεν επέζησε για πάνω από μερικές μέρες και όλοι οι δέκτες απεβίωσαν.

Το πρελούδιο των σύγχρονων μεταμοσχεύσεων υπήρξε κατά τύχη ένας νεαρός κτηνίατρος ο οποίος δεν είχε κανένα προηγούμενο ενδιαφέρον για τις μεταμοσχεύσεις. Ο Peter Medawar βοήθησε τον Thomas Gibson στην προσπάθεια μεταμόσχευσης δέρματος σε εγκαυματίες στρατιώτες του Β' παγκοσμίου πολέμου στην Γλασκόβη, γεγονός που τον οδήγησε στο να αναζητήσει τους λόγους για τους οποίους τα αλλογενή μοσχεύματα απορρίπτονταν. Λίγο αργότερα μαζί με τον φοιτητή του Rupert Billingham, ο Medawar θα διαπιστώσει ότι τα μοσχεύματα που ανταλλάσσονταν μεταξύ διδύμων προβάτων δεν απορρίπτονταν, οδηγώντας τους στο συμπέρασμα ότι η απόρριψη των μοσχευμάτων ήταν θέμα πρωτίστως ανοσολογικό. Έτσι στις 23 Δεκέμβριου του 1954 στην Βοστώνη, ο Joseph Murray κατάφερε να μεταμοσχεύσει νεφρό σε ασθενή με δότη τον δίδυμο μονοζυγωτικό αδερφό του. Ο ενθουσιασμός που ακολούθησε αυτή την επιτυχία υπήρξε μεγάλος και ώθησε τους χειρουργούς στο να καταβάλουν μεγαλύτερη προσπάθεια στην εξέλιξη των μεταμοσχεύσεων. Το 1960 στο Παρίσι, ο Jean Hamburger και οι συνάδελφοι του,

ακολουθώντας ένα πρωτόκολλο ακτινοθεραπείας μεταμόσχευσαν νεφρό σε ασθενή, με δότη τον ετεροζυγώτη αδερφό του. Ο ασθενής αυτός απεβίωσε έπειτα από 26 χρόνια από αίτια μη σχετιζόμενα με την μεταμόσχευση.

Παρότι στις επεμβάσεις των πρώτων χρόνων της δεκαετίας του 1960 υπήρξε χρήση κορτικοστεροειδών και της μερκαπτοπουρίνης (6-MP) παράλληλα με την χρήση ακτινοβολίας ως μεθόδων ανοσοκαταστολής, εντούτοις δεν υπήρχε συστηματική έρευνα για την εύρεση κάποιας χημικής ουσίας που θα υποκαθιστούσε την ακτινοβολία ως μέθοδο εκλογής. Οι ογκολόγοι της δεκαετίας του 1950 μελετούσαν την δράση μουστάρδων αζώτου και μερκαπτοπουρίνης για τη θεραπεία κακοηθειών. Το 1960 ο Roy Calne χρησιμοποιώντας μερκαπτοπουρίνη και το παράγωγο της την αζαθειοπρίνη παρατήρησε πως μπορούσε να καθυστερήσει την αποβολή των μοσχευμάτων σε σκύλους οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο και άλλους να κάνουν χρήση αυτών των σκευασμάτων σε μεταμοσχεύσεις ιστών και οργάνων στους ανθρώπων.

Το 1963 πραγματοποιήθηκε ένα μικρό συνέδριο το οποίο αποτέλεσε ένα από τα μεγαλύτερα ορόσημα στην ιστορία των μεταμοσχεύσεων. Στους 25 συμμετέχοντες αυτού του συνεδρίου στην Ουάσιγκτον συγκαταλέγονταν οι πιο δραστήριοι χειρουργοί και ερευνητές στο πεδίο των μεταμοσχεύσεων του κόσμου. Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης των μεταμοσχεύσεων νεφρών υπήρξαν απογοητευτικά έως αποκαρδιωτικά για τους συνέδρους. Λιγότερο από 10% των ετερόλογων μεταμοσχευμένων είχαν επιβιώσει άνω των 3 μηνών ενώ από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία μόνο 6 προσέγγισαν την επιβίωση 1 έτους. Ούτε η χρήση μερκαπτοπουρίνης και αζαθειοπρίνη αποδείχτηκε καλύτερη. Η ατμόσφαιρα στο συνέδριο άλλαξε όταν ο Tom Starzl, ένας σχετικά άγνωστος μέχρι τότε επιστήμονας, παρουσίασε τα αποτελέσματα του δικού του ανοσοκατασταλτικού πρωτοκόλλου. (5) Στο πρωτόκολλο αυτό περιλαμβάνονταν ένα σχήμα πρεδνιζόνης – αζαθειοπρίνης έχοντας ως αποτέλεσμα οι ασθενείς που έλαβαν το συγκεκριμένο σχήμα να ξεπερνούν σε ποσοστό ετήσιας επιβίωσης το 70%. Η παρουσίαση αυτή του Tom Starzl αναπτέρωσε το ηθικό πολλών ερευνητών οι οποίοι αρχίσαν να υιοθετούν αυτό το πρωτόκολλο στις επεμβάσεις τους καθιερώνοντάς το για τις επόμενες δύο δεκαετίες.

Κοινή χρήση οργάνων δωρητών

Μετά την ολοκλήρωση της διατήρησης των νεφρών του δωρητή έως και 6 ώρες στα μέσα της δεκαετίας του 1960, η κοινή χρήση οργάνων μεταξύ των διαφόρων κέντρων

μεταμόσχευσης έγινε πρακτική. Στην αρχή, η κοινή χρήση ήταν τοπική και ανεπίσημη. Το 1967, ο Paul Terasaki ξεκίνησε τον πρώτο οργανισμό κοινής χρήσης οργάνων στο Λος Άντζελες. Το Boston Interhospital Organ Bank ακολούθησε το 1968. Στη συνέχεια, προέκυψαν αντιλήψεις ότι ο τοπικός έλεγχος επέτρεπε την ανισότητα της κατανομής οργάνων δότη. Υπήρχε ανησυχία ότι τα όργανα των ΗΠΑ στάλθηκαν στο εξωτερικό ή μεταμοσχεύτηκαν σε κέντρα των ΗΠΑ σε ξένους υπηκόους. Η αναγνώριση της ανάγκης για τυποποίηση της διανομής οργάνων δωρητών σε εθνικό επίπεδο οδήγησε το Κογκρέσο να εγκρίνει τον νόμο για τις εθνικές μεταφορές το 1984. Το Southeastern Organ Procurement Foundation (SEOPF), ιδρύθηκε το 1969 και τελικά αποτελούνταν από 12 νοσοκομεία σε αρκετές πόλεις και χρησίμευσε ως πρότυπο για την εθνική οντότητα που ελέγχει τώρα την κατανομή και την τοποθέτηση οργάνων στις ΗΠΑ και παρακολουθεί την απόδοση κέντρων μεταμόσχευσης και οργανισμούς προμήθειας οργάνων, συλλέγει δεδομένα και ελέγχους ποιότητα — το Ενωμένο Δίκτυο για Κοινή χρήση Οργάνων (UNOS) . Η UNOS υπήρξε δύναμη για τάξη και καλό, αλλά σε ορισμένους η αποτελεσματικότητά της φαίνεται να περιορίζεται από την εκτεταμένη κλίμακα των καθηκόντων της και τον αριθμό και το μέγεθος των επιτροπών της και την αναπόφευκτη γραφειοκρατία. Οι προσαρμογές στην κατάλληλη κατανομή οργάνων ως απάντηση σε αλλαγές στη σχετική σημασία της ιστοσυμβατότητας και των θεμάτων δικαιοσύνης ήταν δύσκολες, παρατεταμένες και πολιτικοποιημένες.

Το χρονικό των επιτυχών μεταμοσχεύσεων

- 1823: Πρώτο αυτομόσχευμα δέρματος-μεταμόσχευση ιστού δέρματος από μια θέση στο σώμα ενός ατόμου σε άλλη (Γερμανία). Το 1823 Carl Bunker, ένας Γερμανός χειρουργός τεκμηριώνει το πρώτο σύγχρονο επιτυχημένο μόσχευμα δέρματος σε ένα άτομο. Ο Bunker δορθώνει τη μύτη ενός ατόμου που είχε βλάβες μετά από σύφιλη. Αυτό το πέτυχε με τη χρήση δερματικού μοσχεύματος ολικού πάχους από το εσωτερικό του μηρού στη μύτη, με μια μέθοδο που θυμίζει πολύ αυτή του Sushruta.
- 1905: Πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση κερατοειδούς Eduard Zirm (Τσεχία)
- 1908: Πρώτη αλλομεταμόσχευση δέρματος από ένα δότη σε ένα δέκτη (Ελβετία)
- 1933: Πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση πτωματικού ABO μη συμβατού νεφρικού μοσχεύματος (δότης B(III) και ο λήπτης O(I)) by Yuriu Yu. Voronoy (USSR)
- 1950: Πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση νεφρού από τον Dr. Richard H. Lawler (Σικάγο)
- 1954: Πρώτη μεταμόσχευση νεφρού μεταξύ συγγενών. (ΗΠΑ)
- 1955: Πρώτη αλλομεταμόσχευση αορτικής βαλβίδας. (Καναδάς)

- 1962: Πρώτη μεταμόσχευση νεφρού από θανών δότη (U.S.A.)
- 1965: Πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση νεφρού στην Αυστραλία (Queen Elizabeth Hospital, Australia)
- 1966: Πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση παγκρέατος από τους Richard Lillehei και William Kelly (Minnesota, U.S.A.)
- 1967: Πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση ήπατος από τον Thomas Starzl (Denver, U.S.A.)
- 1967: Πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση καρδιάς από τον Christian Barnard (Cape Town, Νότια Αφρική)
- 1981: Πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση καρδιάς πνευμόνων από τον Bruce Reitz (Stanford, Η.Π.Α)
- 1983: Πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση πνευμονικού λοβού από τον Joel Cooper στο Toronto General Hospital (Toronto, Καναδάς)
- 1984: Πρώτη διπλή επιτυχής μεταμόσχευση οργάνων από τον Thomas Starzl και Henry T. Bahnson (Pittsburgh, Η.Π.Α)
- 1986: Πρώτη επιτυχής διπλή μεταμόσχευση πνευμόνων από τον Joel Cooper στο Toronto General Hospital (Toronto, Καναδάς)
- 1995: Πρώτη επιτυχής λαπαροσκοπική νεφρεκτομή σε ζώντα δότη από τον Lloyd Ratner και τον Louis Kavoussi (Baltimore, Η.Π.Α.)
- 1997: Πρώτη επιτυχής αλλομεταμόσχευση αγγειούμενου γόνατος από τον Gunther O. Hofmann
- 1997: Η πρώτη μεταμόσχευση παγκρέατος νεφρού από ζώντα δότη και πρώτη ρομποτική παγκρεατεκτομή ζώντα δότη στο University of Illinois Medical Center
- 1998: Πρώτη επιτυχής μερική μεταμόσχευση παγκρέατος από ζώντα δότη από τον David Sutherland (Minnesota, Η.Π.Α.)
- 1998: Πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση άκρας χείρας από τον Dr. Jean-Michel Dubernard (Lyon, Γαλλία)
- 1998: Η πρώτη μεταμόσχευση ήπατος από ενήλικα σε ενήλικα στις ΗΠΑ στο University of Illinois Medical Center
- 1999: Πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση ουροδόχου κύστης ως προϊόν βιοτεχνολογίας από τον Anthony Atala (Boston Children's Hospital, Η.Π.Α.)
- 2000: Πρώτη ρομποτική νεφρεκτομή στο University of Illinois Medical Center
- 2004: Πρώτη ταυτόχρονη μεταμόσχευση ήπατος και λεπτού εντέρου University of Illinois Medical Center
- 2005: Πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση ωοθηκών από τον Dr. P. N. Mhatre (Wadia

Hospital, Mumbai, Ινδία)

- 2005: Πρώτη μερική μεταμόσχευση προσώπου (Γαλλία)
- 2005: Πρώτη ρομποτική ηπατεκτομή στις ΗΠΑ University of Illinois Medical Center
- 2006: Πρώτη μεταμόσχευση γνάθου για να συνδυάσει την κάτω γνάθο με το μυελό των οστών του ασθενούς από τον Eric M. Genden (Mount Sinai Hospital, New York City, Η.Π.Α.)
- 2006: Πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση ανθρώπινου πέους (Guangzhou, Κίνα)
- 2008: Πρώτη ταυτόχρονη διπλή μεταμόσχευση άνω άκρου από τους Edgar Biemer, Christoph Höhnke and Manfred Stangl (Technical University of Munich, Γερμανία)
- 2008: Γέννηση του πρώτου παιδιού από μεταμοσχευμένη ωοθήκη. Η μεταμόσχευση είχε πραγματοποιηθεί από τον Dr Sherman Silber στο κέντρο υπογονιμότητας του St Louis στο Missouri. Η δότης ήταν η δίδυμη αδελφή της.
- 2008: Πρώτη μεταμόσχευση τραχείας με χρήση βλαστοκυττάρων (stem cells) του ίδιου του ασθενούς από τον Paolo Macchiarini (Barcelona, Ισπανία)
- 2008: Πρώτη επιτυχής υφολική μεταμόσχευση προσώπου (80%) συμπεριλαμβανομένης υπερώας, μύτης, παρειών και βλεφάρων από την Maria Siemionow (Cleveland Clinic, Η.Π.Α.)
- 2009: Πρώτη ρομποτική μεταμόσχευση νεφρού σε παχύσαρκο ασθενή στο University of Illinois Medical Center
- 2010: Πρώτη ολική μεταμόσχευση προσώπου από την ομάδα του Dr. Joan Pere Barret (Hospital Universitari Vall d'Hebron on 26 July 2010, in Barcelona, Ισπανία)
- 2011: Πρώτη διπλή μεταμόσχευση ποδιών από Dr. Cavadas και την ομάδα του (Valencia's Hospital, La Fe, Ισπανία)
- 2012: Πρώτη ρομποτική μεταμόσχευση παραθυρεοειδών ως αλλομοσχευματος. University of Illinois Chicago
- 2013: Πρώτη επείγουσα ολική μεταμόσχευση προσώπου στο Ογκολογικό Ινστιτούτο Maria Skłodowska-Curie στην Πολωνία.
- 2014: Πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση μήτρας που οδήγησε σε επιτυχή κύηση και γέννηση (Σουηδία)
- 2014: Πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση νεογέννητων. (U.K.)

Κεφάλαιο 3: Ηθικά Ζητήματα και νομικό πλαίσιο

Η μεταμόσχευση οργάνων, αποτελεί όπως προαναφέρθηκε μια από τις μεγαλύτερες ιατρικές επιτυχίες του εικοστού αιώνα, έχει παρατείνει και βελτιώσει τη ζωή εκατοντάδων χιλιάδων ασθενών παγκοσμίως. Αμέτρητες πράξεις γενναιοδωρίας από δωρητές οργάνων και τις οικογένειές τους, καθώς και η σημαντική επιστημονική και κλινική πρόοδος που έχει επιτευχθεί από αφοσιωμένους επαγγελματίες υγείας, έχουν κάνει τη μεταμόσχευση όχι μόνο μια θεραπεία που σώζει τη ζωή αλλά και ένα σύμβολο ανθρωπίνης αλληλεγγύης. Ωστόσο, αυτά τα επιτεύγματα έχουν αμαυρωθεί από πολλές περιπτώσεις εμπορίας οργάνων, εμπορίας ανθρώπων με σκοπό την αφαίρεση οργάνων και από ασθενείς που ταξιδεύουν στο εξωτερικό για να αγοράσουν όργανα από φτωχούς και ευάλωτους ανθρώπους. Το 2007 εκτιμάται ότι έως και το 10% των μεταμοσχεύσεων παγκοσμίως αφορούσαν τέτοιες πρακτικές.(6)

Η Διακήρυξη της Κωνσταντινούπολης για την εμπορία οργάνων και τον μεταμοσχευτικό τουρισμό (7)

151 συμμετέχοντες - εκπρόσωποι επιστημονικών και ιατρικών φορέων, κυβερνητικοί αξιωματούχοι, κοινωνικοί επιστήμονες και ηθικοί - κατέληξαν με συναίνεση στη Διακήρυξη της Κωνσταντινούπολης, η οποία στη συνέχεια εγκρίθηκε από περισσότερους από 135 εθνικούς και διεθνείς ιατρικούς συλλόγους και κυβερνητικούς φορείς που εμπλέκονται στη μεταμόσχευση οργάνων.

Η Διακήρυξη της Κωνσταντινούπολης εκφράζει την αποφασιστικότητα των ειδικών στη δωρεά και μεταμόσχευση οργάνων και των συναδέλφων τους σε συναφείς τομείς ότι τα οφέλη της μεταμόσχευσης θα μεγιστοποιηθούν και θα μοιραστούν δίκαια με όσους έχουν ανάγκη, χωρίς να βασίζονται σε ανήθικες και πρακτικές εκμετάλλευσης που έχουν βλάψει φτωχούς και αδύναμους σε όλο τον κόσμο.

Στόχος της διακήρυξης είναι να παρέχει ηθική καθοδήγηση για επαγγελματίες και υπεύθυνους χάραξης πολιτικής που μοιράζονται αυτόν τον στόχο. Η Διακήρυξη συμπληρώνει, συνεπώς, τις προσπάθειες των επιστημονικών συλλόγων, των εθνικών αρχών υγείας και των διακυβερνητικών οργανώσεων όπως ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, τα Ηνωμένα Έθνη και το Συμβούλιο της Ευρώπης για την υποστήριξη ανάπτυξη ηθικών προγραμμάτων για δωρεά και μεταμόσχευση οργάνων, και για την πρόληψη του εμπορίου

οργάνων και του τουρισμού μεταμόσχευσης. Αυτές οι προσπάθειες συνέβαλαν στη σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί σε χώρες σε όλο τον κόσμο από το 2008.(8)

Το 2010, το TTS και το ISN δημιούργησαν την ομάδα - Θεματοφύλακα της Διακήρυξης της Κωνσταντινούπολης (DICG) για τη διάδοση της Διακήρυξης και για την αντιμετώπιση νέων προκλήσεων στον τομέα του εμπορίου οργάνων και του τουρισμού μεταμόσχευσης.

Μεταξύ Φεβρουαρίου 2018 και Μαΐου 2018, το DICG πραγματοποίησε μια ευρεία διαβούλευση, ανοιχτή σε όλα τα ενδιαφερόμενα μέρη, για επικαιροποίηση της Διακήρυξης ως απάντηση στις κλινικές, νομικές και κοινωνικές εξελίξεις στον τομέα. Τα αποτελέσματα της διαβούλευσης παρουσιάστηκαν, αναθεωρήθηκαν και εγκρίθηκαν σύμφωνα με αυτό το έγγραφο στη Μαδρίτη τον Ιούλιο του 2018 κατά τη διάρκεια του Διεθνούς Συνεδρίου του TTS.

Η Διακήρυξη θα πρέπει να ερμηνεύεται στο σύνολό της και κάθε αρχή πρέπει να εφαρμόζεται υπό το πρίσμα όλων των άλλων αρχών που είναι εξίσου σημαντικές. Το συνοδευτικό έγγραφο σχολίων εξηγεί και επεξεργάζεται το κείμενο της δήλωσης και προτείνει στρατηγικές για εφαρμογή.

Εμπορία οργάνων αποτελεί οποιαδήποτε από τις ακόλουθες δραστηριότητες:

- (α) αφαίρεση οργάνων από ζωντανούς ή νεκρούς δότες χωρίς έγκυρη συγκατάθεση ή άδεια ή σε αντάλλαγμα για οικονομικό κέρδος ή εφάμιλλο πλεονέκτημα με τον δότη ή / και τρίτο άτομο
- (β) οποιαδήποτε μεταφορά, αλλοίωση, μεταμόσχευση ή άλλη χρήση τέτοιων οργάνων
- (γ) προσφέροντας οποιοδήποτε αδικαιολόγητο πλεονέκτημα σε έναν επαγγελματία υγείας, δημόσιο υπάλληλο ή ιδιωτικό υπάλληλο ή ζητώντας από τον ίδιο να διευκολύνει ή να εκτελέσει μια τέτοια αφαίρεση ή πράξη
- (δ) πρόσκληση ή πρόσληψη δωρητών ή παραληπτών, όταν πραγματοποιείται για οικονομικό κέρδος ή συγκρίσιμο πλεονέκτημα ή
- (ε) απόπειρα διάπραξης ή συνδρομής ή συνέργειας σε οποιαδήποτε από αυτές τις πράξεις.

Η εμπορία προσώπων με σκοπό την αφαίρεση οργάνων είναι η πρόσληψη, μεταφορά, διακίνηση, υπόθαλψη ή παραλαβή προσώπων, μέσω της απειλής ή της χρήσης βίας ή άλλων μορφών εξαναγκασμού, απαγωγής, απάτης, εξαπάτησης, της κατάχρησης εξουσίας ή θέσης ευπάθειας ή της παροχής ή λήψης πληρωμών ή παροχών για την επίτευξη της

συγκατάθεσης ενός ατόμου που ασκεί έλεγχο σε άλλο άτομο, με σκοπό την αφαίρεση οργάνων.

Στο πλαίσιο της παρούσας Διακήρυξης, ο όρος «**κάτοικος**» δηλώνει ένα άτομο που διαβιεί μέσα σε μια χώρα, είτε ως πολίτης είτε όχι. Ο όρος «**μη μόνιμος κάτοικος**» δηλώνει όλα τα άτομα που δεν είναι κάτοικοι, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που ταξιδεύουν και, στη συνέχεια, διαμένουν προσωρινά εντός μιας χώρας με σκοπό την απόκτηση μοσχεύματος.

Ως **Ταξίδι για μεταμόσχευση** ορίζεται η μετακίνηση προσώπων εκτός των ορίων δικαιοδοσίας των φορέων μεταμόσχευσης τους για σκοπούς μεταμόσχευσης. Το ταξίδι για μεταμόσχευση μετατρέπεται σε **τουρισμό μεταμόσχευσης** και, ως εκ τούτου, είναι ανήθικο, εάν συνεπάγεται την εμπορία ατόμων με σκοπό την αφαίρεση οργάνων ή την εμπορία ανθρώπινων οργάνων, ή εάν οι πόροι μεταμόσχευσης (όργανα, επαγγελματίες και κέντρα μεταμόσχευσης) αφιερώνονται στην παροχή μεταμοσχεύσεων σε ασθενείς που δεν είναι κάτοικοι υπονομεύοντας την ικανότητα της χώρας να παρέχει υπηρεσίες μεταμόσχευσης για τον δικό της πληθυσμό.

Η αυτάρκεια στη δωρεά οργάνων και τη μεταμόσχευση σημαίνει ικανοποίηση των αναγκών μεταμόσχευσης μιας χώρας με τη χρήση υπηρεσιών δωρεάς και μεταμόσχευσης που παρέχεται εντός της χώρας και οργάνων που δωρίζονται από τους κατοίκους της, ή με δίκαιη κατανομή πόρων με άλλες χώρες ή δικαιοδοσίες.

- 1.Ο ορισμός αυτός προέρχεται από τη *Σύμβαση του Συμβουλίου της Ευρώπης κατά της εμπορίας ανθρώπων (2015)*
- 2.Αυτός ο ορισμός προέρχεται από το *Πρωτόκολλο για την πρόληψη, την καταστολή και την τιμωρία της εμπορίας ανθρώπων, ιδίως γυναικών και παιδιών, που συμπληρώνει τη σύμβαση των Ηνωμένων Εθνών κατά του διεθνικού οργανωμένου εγκλήματος (2000)*. Το πρωτόκολλο προβλέπει ότι η «συγκατάθεση» θύματος εμπορίας προσώπων δεν έχει σημασία όταν έχει χρησιμοποιηθεί οποιοδήποτε από τα μέσα που ορίζονται στον ορισμό.
- 3.Στο πλαίσιο της παρούσας Διακήρυξης, ο όρος «δικαιοδοσία» περιλαμβάνει όχι μόνο έθνη, αλλά επίσης κράτη, επαρχίες, άλλες περιοχές που ορίζονται επίσημα εντός χωρών, καθώς και περιφερειακές ή άλλες υπερεθνικές νομικές οντότητες με την εξουσία να ρυθμίζουν τη δωρεά και τη μεταμόσχευση οργάνων.

Η **οικονομική ουδετερότητα** στη δωρεά οργάνων σημαίνει ότι οι δότες και οι οικογένειές τους ούτε χάνουν ούτε κερδίζουν οικονομικά ως αποτέλεσμα της δωρεάς.

Αρχές

1. Οι κυβερνήσεις πρέπει να αναπτύξουν και να εφαρμόσουν ηθικά και κλινικά ορθά προγράμματα για την πρόληψη και τη θεραπεία της ανεπάρκειας οργάνων, σύμφωνα με την κάλυψη των συνολικών αναγκών υγειονομικής περίθαλψης των πληθυσμών τους.
2. Η βέλτιστη φροντίδα των δωρητών οργάνων και των ληπτών των μοσχευμάτων πρέπει να είναι πρωταρχικός στόχος των πολιτικών και των προγραμμάτων μεταμόσχευσης.
3. Η εμπορία ανθρώπινων οργάνων και η εμπορία ανθρώπων με σκοπό την αφαίρεση οργάνων πρέπει να απαγορεύονται και να ποινικοποιούνται.
4. Η δωρεά οργάνων πρέπει να είναι μια οικονομικά ουδέτερη πράξη.
5. Κάθε χώρα ή περιοχή δικαιοδοσίας μεταμόσχευσης θα πρέπει να αναπτύξει και να εφαρμόσει νομοθεσία και κανονισμούς που θα διέπουν την λήψη οργάνων από νεκρούς και ζωντανούς δότες και την πρακτική της μεταμόσχευσης, σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα.
6. Οι αρμόδιες εξουσιοδοτημένες αρχές θα πρέπει να επιβλέπουν και να είναι υπεύθυνες για τις δωρεές οργάνων, την κατανομή και των μεταμοσχευτικών πρακτικών ώστε να διασφαλίζεται η τυποποίηση, η ιχνηλασιμότητα, η διαφάνεια, η ποιότητα, η ασφάλεια, η δικαιοσύνη και η εμπιστοσύνη των πολιτών.
7. Όλοι οι κάτοικοι μιας χώρας πρέπει να έχουν δίκαιη πρόσβαση σε υπηρεσίες δωρεάς και μεταμόσχευσης και σε όργανα που προέρχονται από νεκρούς δότες.
8. Τα όργανα για μεταμόσχευση πρέπει να κατανέμονται δίκαια εντός χωρών ή περιοχών δικαιοδοσίας μεταμόσχευσης, σύμφωνα με αντικειμενικούς, αμερόληπτους, διεθνώς αποδεκτούς και διαφανείς κανόνες, απόρροια κλινικών κριτηρίων και ηθικών κανόνων.
9. Οι επαγγελματίες υγείας και τα ιδρύματα υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να βοηθήσουν στην πρόληψη και την αντιμετώπιση της εμπορίας οργάνων, της εμπορίας ατόμων με σκοπό την αφαίρεση οργάνων και του τουρισμού μεταμοσχεύσεων.
10. Οι κυβερνήσεις και οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να εφαρμόσουν στρατηγικές για να αποθαρρύνουν και να αποτρέψουν τους κατοίκους της χώρας τους να επιδοθούν σε τουρισμό μεταμόσχευσης.
11. Οι χώρες πρέπει να προσπαθήσουν να γίνουν αυτάρκεις στη δωρεά και τη μεταμόσχευση οργάνων.

Η ανάπτυξη του τομέα των μεταμοσχεύσεων εγείρει όπως ήδη προαναφέρθηκε ανάμεσα στα άλλα πολλά ηθικά και νομικά ζητήματα και κατ' επέκταση την ύπαρξη και σύσταση ενός αυστηρού νομοθετικού πλαισίου σε παγκόσμιο επίπεδο, ώστε να αποφευχθούν φαινόμενα παράνομης διακίνησης οργάνων. Στη συνέχεια αυτού του κεφαλαίου γίνεται αναφορά στην ισχύουσα ελληνική και ευρωπαϊκή νομοθεσία που πλαισιώνει τις μεταμοσχεύσεις ιστών και οργάνων. Στο πρώτο μέρος της παράθεσης του νομοθετικού πλαισίου εξετάζονται οι προϋποθέσεις που θέτει ο νόμος για τη διεξαγωγή λήψης μοσχευμάτων τόσο από νεκρούς όσο και ζωντανούς δότες, με ιδιαίτερη έμφαση στο ζήτημα της συναίνεσης, η έγκυρη ύπαρξη της οποίας ασκεί καθοριστική επίδραση στην αξιολόγηση μιας σειράς επιμέρους εγκλημάτων που τυποποιούνται τόσο στον Ποινικό μας Κώδικα όσο και στον ειδικό ποινικό νόμο περί μεταμοσχεύσεων, αλλά και στο ζήτημα του χρονικού σημείου επέλευσης του θανάτου, που έχει αποτελέσει στο παρελθόν πεδίο έντονων αμφισβητήσεων και είναι υψίστης σημασίας, δεδομένου ότι από την επιλογή του κριτηρίου επέλευσης του με το οποίο θα ταχθεί κανείς, εξαρτάται η τέλεση ή όχι ανθρωποκτονίας του εγκεφαλικά νεκρού δότη ως συνέπεια της αφαίρεσης ζωτικών οργάνων.

I. ΤΟ ΙΣΧΥΟΝ ΝΟΜΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΩΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ

A. Το συνταγματικό πλαίσιο της αφαίρεσης και μεταμόσχευσης ανθρώπινων οργάνων, ιστών, κυττάρων.

Το δίκαιο αφαίρεσης και μεταμόσχευσης ανθρώπινων οργάνων, ιστών και κυττάρων καλείται να εξισορροπήσει δυο αντίρροπα συμφέροντα: του λήπτη, ο οποίος επιδιώκει τη σωτηρία της ζωής του ή τη βελτίωση της κατάστασης της υγείας του, μέσω της ανεύρεσης και εμφύτευσης σε αυτόν του κατάλληλου μοσχεύματος, και του δότη, ο οποίος απαιτεί την προστασία των συνταγματικά κατοχυρωμένων ατομικών του δικαιωμάτων, καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, τα οποία συνίστανται στο σεβασμό της ζωής και της θρησκευτικής ελευθερίας του, όταν έχουμε να κάνουμε με αφαίρεση μοσχεύματος από ζώντα δότη και στο σεβασμό της ελεύθερης ανάπτυξης της προσωπικότητας και ανθρώπινης αξίας του, όταν έχουμε να κάνουμε με αφαίρεση μοσχεύματος είτε από ζώντα είτε από νεκρό δότη.

Σε συνταγματικό επίπεδο, το συμφέρον του λήπτη για θεραπεία κατοχυρώνεται μέσω της διάταξης του α. 21 παρ. 3, η οποία μεταξύ άλλων ορίζει ότι «το Κράτος μεριμνά για την

υγεία των πολιτών». Πρόκειται για κοινωνικό δικαίωμα, που γεννά υποχρέωση του Κράτους να παρέχει τα αναγκαία αγαθά στους πολίτες για την διατήρηση ή την αποκατάσταση της υγείας τους.

Η προστασία των συμφερόντων του δότη συντελείται πρωτίστως μέσω της διάταξης του α. 5 παρ. 1 Σ, όπου κατοχυρώνεται το δικαίωμα της ελεύθερης ανάπτυξης της προσωπικότητας, το οποίο προστατεύεται, εφόσον δεν προσβάλλονται τα δικαιώματα των άλλων, το Σύνταγμα ή τα χρηστά ήθη. Αναφορικά με το δικαίωμα της ελεύθερης ανάπτυξης της προσωπικότητας υπάρχουν διάφορες απόψεις για το αν διατηρείται και μετά το θάνατο με βασικό γνώμονα ότι ο σεβασμός των βασικών επιλογών του ατόμου, όπως ο αυτοπροσδιορισμός του για την τύχη του σώματός του μετά το θάνατό του ουσιαστικά αναφέρεται στην ελεύθερη ανάπτυξη της προσωπικότητάς του κατά τη διάρκεια της ζωής του. Το συμφέρον του ζωντανού είναι εκείνο που προσβάλλεται, όταν γνωρίζει ότι το σώμα του, που αποτελεί υπόλειμμα της προσωπικότητάς του, θα υποστεί μετά θάνατον επεμβάσεις παρά τη θέλησή του. Για το λόγο αυτό υποστηρίζεται ότι η προστασία της διάταξης εκτείνεται και στην απαγόρευση αφαίρεσης οργάνων από το σώμα του νεκρού δότη, εφόσον κατά τη διάρκεια της ζωής του δεν είχε συναινέσει ρητά σε αυτήν.

Η διενέργεια μεταμόσχευσης παρά την αντίθετη βούληση του δότη προσκρούει περαιτέρω στη διάταξη του α 1 παρ. 2 Σ, η οποία αναγνωρίζει ως πρωταρχική υποχρέωση της Πολιτείας το σεβασμό και την προστασία της αξίας του ανθρώπου. Η αξία του ανθρώπου συνίσταται στην κατοχύρωση της θέσεως του ως φυσικού υποκείμενου του δικαίου και συνεπάγεται την απαγόρευση υποβιβασμού του σε αντικείμενο εξυπηρέτησης διάφορων σκοπιμοτήτων. Ζήτημα γεννάται αναφορικά με το αν η διάταξη παρέχει προστασία και στις περιπτώσεις αφαίρεσης οργάνων, ιστών ή κυττάρων από νεκρό δότη.

Ιδιαίτερα σημαντική για την προστασία των συμφερόντων του δότη είναι και η διάταξη του α. 5 παρ. 2 Σ, η οποία κατοχυρώνει το ατομικό δικαίωμα της ζωής όλων όσων βρίσκονται στην ελληνική επικράτεια, χωρίς διάκριση λόγω εθνικότητας, φυλής, γλώσσας, θρησκευτικών ή πολιτικών πεποιθήσεων. Η ζωή αποτελεί το πρωταρχικότερο ατομικό δικαίωμα, εφόσον η ύπαρξή της αποτελεί προϋπόθεση για την ενάσκηση των λοιπών συνταγματικών δικαιωμάτων, και η προστασία της αποκλείει κάθε αφαίρεση οργάνου, ιστού ή κυττάρου που θα την έπληττε.

Τέλος, προστατευτική για τα συμφέροντα του δότη είναι η διάταξη του α. 13 Σ, στην οποία κατοχυρώνεται το απαραβίαστο της θρησκευτικής ελευθερίας, έκφραση της οποίας αποτελεί και το δικαίωμα του ατόμου να αρνηθεί να υποβληθεί σε ιατροχειρουργικές πράξεις, λόγω πρόσκρουσης στις θρησκευτικές του πεποιθήσεις. Στο μέτρο όμως που η προστασία του δικαιώματος αυτού είναι σχετική, όπως προκύπτει από την παρ. 4 του α. 13 Σ, καθίσταται σαφές ότι σε περίπτωση νομοθετικής πρόβλεψης που θα καθιστούσε υποχρεωτική την προσφορά οργάνου προς μεταμόσχευση, η επίκληση του δικαιώματος της θρησκευτικής ελευθερίας εκ μέρους του υποψήφιου δότη θα ήταν ανεπαρκής από μόνη της για να αποτρέψει την επέμβαση.

B. Το διεθνές δίκαιο

Το διεθνές δίκαιο που διέπει τις μεταμοσχεύσεις αποτελείται τόσο από γενικές διατάξεις προστασίας των ανθρωπίνων δικαιωμάτων, όσο και από ειδικές διατάξεις που αφορούν αποκλειστικά στην αφαίρεση οργάνων, ιστών και κυττάρων με σκοπό τη μεταμόσχευση.

Γενικές διατάξεις προστασίας των ανθρωπίνων δικαιωμάτων διατυπώνονται τόσο στην ΕΣΔΑ, η οποία κατοχυρώνει μεταξύ άλλων την προστασία της ζωής (α. 2), της προσωπικής (α. 5 παρ. 1) και της θρησκευτικής ελευθερίας (α. 9 παρ. 1), όσο και στο ΔΣΑΠΔ, το οποίο κατοχυρώνει κατ' ανάλογο τρόπο τα παραπάνω δικαιώματα στα α. 6 παρ. 1, 9 παρ. 1 και 18.

Οι ειδικές διατάξεις περί αφαίρεσης ιστών, οργάνων και κυττάρων προς μεταμόσχευση περιέχονται στη Σύμβαση του Οβιέδο για τα ανθρώπινα δικαιώματα και την Βιοϊατρική, η οποία κυρώθηκε από τη χώρα μας με τον ν. 2619/1998, και η Οδηγία 2010/53/ΕΕ, η οποία ενσωματώθηκε στο ελληνικό δίκαιο με τον ν. 3984/2011.

2. Οι αρχές που διέπουν τις μεταμοσχεύσεις

Οι Αρχές των μεταμοσχεύσεων κινούνται σε ένα άξονα που εξετάζει διαφορές παραμέτρους που αναλύονται κατωτέρω και είναι ο θεραπευτικός σκοπός και η απαγόρευση του ανταλλάγματος.

α. Ο θεραπευτικός σκοπός

Σύμφωνα με τα οριζόμενα στα α. 4 παρ. 1 και 43 παρ. 1, τόσο η αφαίρεση οργάνων όσο και η δωρεά ιστών και κυττάρων από ζώντα ή θανών δότη με σκοπό τη μεταμόσχευση πραγματοποιείται μόνο για θεραπευτικούς σκοπούς. Η λήψη λοιπόν οργάνων, ιστών και

κυττάρων είναι επιτρεπτή μόνον εφόσον αποβλέπει στη βελτίωση της υγείας ή της σωτηρίας της ζωής του λήπτη.

Περαιτέρω, η προϋπόθεση ύπαρξης θεραπευτικού σκοπού εξυπηρετεί και τα συμφέροντα του λήπτη, στο μέτρο που οι μεταμοσχεύσεις ελλοχεύουν σοβαρούς κινδύνους για την υγεία. Η απόρριψη του μοσχεύματος μπορεί να επιφέρει επιπλοκές που μπορεί να οδηγήσουν μέχρι και στο θάνατο. Η ανάληψη ενός τέτοιου ρίσκου μπορεί να δικαιολογηθεί μόνον όταν πραγματοποιείται με την ελπίδα αποθεραπείας του λήπτη, ενώ παράλληλα αποτρέπεται η πιθανότητα εργαλειοποίησής του για πειραματικούς σκοπούς.

β. Η απαγόρευση ανταλλάγματος

Η δεύτερη αρχή που διέπει το θεσμό των μεταμοσχεύσεων αποτυπώνεται στις διατάξεις των α. 5 και 44 και συνίσταται στην απαγόρευση λήψης και προσφοράς οποιουδήποτε οικονομικού ανταλλάγματος και στην απαγόρευση οποιασδήποτε οικονομικής συναλλαγής για τη διενέργεια της μεταμόσχευσης, είτε πριν είτε μετά από αυτήν. Η απαγόρευση αφορά όλα τα εμπλεκόμενα στη διαδικασία πρόσωπα αλλά και τον περίγυρό τους, ήτοι, το λήπτη, το δότη, τις οικογένειές τους, τους γιατρούς, τους νοσηλευτές και κάθε επαγγελματία του τομέα υγείας που συμμετέχει στην αλυσίδα από την λήψη του μοσχεύματος μέχρι την εμφύτευσή του.

Στην έννοια του οικονομικού ανταλλάγματος δε συμπεριλαμβάνεται η καταβολή των δαπανών που απαιτούνται για τη διεξαγωγή της μεταμόσχευσης (π.χ. νοσήλια, φαρμακευτική αγωγή), η καταβολή των αποζημιώσεων που οφείλονται στον δότη προς αποκατάσταση της θετικής και αποθετικής ζημίας που υπέστη χάριν της μεταμόσχευσης (π.χ. απώλεια εισοδήματος λόγω αποχής από την εργασία του, έξοδα μετακίνησης, διαμονής) και η καταβολή των αποζημιώσεων που οφείλονται στο δότη ή στην οικογένειά του, προς αποκατάσταση της ηθικής βλάβης ή της ψυχικής οδύνης, σε περιπτώσεις αναπηρίας ή θανάτου αντίστοιχα, ως συνέπεια των επιπλοκών της επέμβασης (α. 6).

3. Οι προϋποθέσεις λήψης οργάνων, ιστών και κυττάρων από νεκρό δότη

α. Ο ορισμός του θανάτου

Το ζήτημα της οριοθέτησης του χρονικού σημείου από την επέλευση του οποίου και μετά παύει να υφίσταται ανθρώπινη ζωή είναι ιδιαίτερα κρίσιμο για το ποινικό δίκαιο των μεταμοσχεύσεων, διότι σχετίζεται με την πραγμάτωση της ειδικής υπόστασης του εγκλήματος της ανθρωποκτονίας.

β. Το σύστημα της επιλογής των δυνητικών δοτών- Το πρόβλημα της συναίνεσης.

i. Ενήλικοι δότες

Το δεύτερο πιο αμφιλεγόμενο ζήτημα σε σχέση με τις πτωματικές μεταμοσχεύσεις έγκειται στο σύστημα επιλογής των δυνητικών δοτών και ειδικότερα στην προϋπόθεση της συναίνεσης. Τα νοητά νομοθετικά μοντέλα σχετικά με τις προϋποθέσεις λήψης μοσχευμάτων από νεκρούς δότες είναι τα εξής: α) η αφαίρεση υπό την προϋπόθεση της ύπαρξης έγγραφης, δοθείσας εν ζωή, συναίνεσης του δότη, β) η αφαίρεση υπό την προϋπόθεση της έλλειψης έγγραφης αντίρρησης του δότη, εφόσον προηγήθηκε ενημέρωση του, και γ) η αφαίρεση υπό την προϋπόθεση της ύπαρξης έγγραφης συναίνεσης του δότη και ελλείψει αυτής αλλά και έγγραφης άρνησης του, υπό την προϋπόθεση της μη εναντίωσης των συγγενικών του προσώπων.

ii. Ανήλικοι δότες – De lege ferenda πρόταση για πρόβλεψη δυνατότητας υποβολής δηλώσεως αντίρρησης.

Σύμφωνα με τη διάταξη της παρ. 1 εδ. β' και γ' του α. 9, σε συνδυασμό με τη διάταξη της παρ. 1 εδ. α' του α. 49, η αφαίρεση ιστών, κυττάρων και οργάνων από νεκρό ανήλικο δότη γίνεται πάντα υπό την προϋπόθεση της συναίνεσης των ασκούντων την επιμέλεια του, διότι κρίνεται από το νομοθέτη ότι ο ανήλικος δεν έχει ικανότητα συναίνεσης όσο βρίσκεται εν ζωή.

4. Οι προϋποθέσεις αφαίρεσης ιστών, κυττάρων και οργάνων από ζώντα δότη

Η αφαίρεση οργάνων, ιστών και κυττάρων από ζώντα δότη υπόκειται, όπως είναι φυσικό, σε πιο περιοριστικές προϋποθέσεις από αυτές που ισχύουν για την αφαίρεση μοσχεύματος από νεκρό, λόγω της σωματικής βλάβης που υφίσταται ο δωρητής και του υπαρκτού πάντα ενδεχομένου διακινδύνευσης ακόμη και της ίδιας της ζωής του.

α) Προβάδισμα στην αφαίρεση από νεκρό δότη

Όπως ορίζεται στην παρ. 2 του 4. σε συνδυασμό με την παρ. 2 του α. 43 η αφαίρεση ιστών, κυττάρων και οργάνων από ζώντα δότη διενεργείται εφόσον δεν διατίθενται όργανα, ιστοί και κύτταρα από θανόντα πρόσωπο, μέχρι τη στιγμή της αφαίρεσης. Η αφαίρεση μοσχεύματος λοιπόν από ζώντα δότη έχει πάντοτε επικουρικό χαρακτήρα έναντι της

αφαίρεσης από νεκρό δότη, ρύθμιση που εναρμονίζεται πλήρως με το α. 19 παρ. 1 της Σύμβασης του Οβιέδο.

β) Απουσία άλλης θεραπευτικής μεθόδου

Οι προαναφερθείσες διατάξεις του ν. 3984/2011 ορίζουν περαιτέρω, επαναλαμβάνοντας την αντίστοιχη ρύθμιση του α. 19 παρ. 1 της Σύμβασης του Οβιέδο, ότι η αφαίρεση από ζώντα δότη πραγματοποιείται, εφόσον δεν υφίσταται εναλλακτική θεραπευτική μέθοδος ανάλογης αποτελεσματικότητας. Η μέθοδος θα πρέπει να είναι θεραπευτική και όχι πειραματική και η αποτελεσματικότητά της να είναι ανάλογη με εκείνη της μεταμόσχευσης κατά τα ισχύοντα στο χώρο της ιατρικής επιστήμης.

γ) Έλλειψη προφανούς σοβαρού κινδύνου για τη ζωή και την υγεία του δότη

Πέραν των δυο ανωτέρω προϋποθέσεων, οι παραπάνω διατάξεις επιτρέπουν την αφαίρεση από ζώντα δότη εφόσον αυτή δε συνεπάγεται προφανή σοβαρό κίνδυνο για τη ζωή και την υγεία του δότη.

δ) Ο δότης είναι ενήλικος, έχει ικανότητα συναίνεσης και δεν τελεί υπό πλήρη δικαστική συμπαράσταση

ε) Συναίνεση του δότη

Ιδιαίτερα σημαντική προϋπόθεση για αφαίρεση μοσχεύματος από ζώντα δότη αποτελεί η παροχή έγκυρης συναίνεσης, χωρίς την οποία η διενέργεια της επέμβασης είναι παράνομη και καθιστά αξιόποινα τα εμπλεκόμενα σε αυτήν πρόσωπα για τα εγκλήματα της παράνομης βίας (α. 330 ΠΚ), της σωματικής βλάβης (α. 308- 310) και της αφαίρεσης μοσχεύματος χωρίς την τήρηση της νόμιμης διαδικασίας (α. 35 παρ. 1 και α. 59 παρ. 1 ν. 3984/2011).

Γ. Οι ειδικές ποινικές διατάξεις του ν. 3984/2011

Η σπουδαιότητα των αγαθών που συνδέονται με τις μεταμοσχεύσεις οδήγησε το νομοθέτη σε μια λεπτομερή ρύθμιση του συστήματος που τις διέπει και στην ποινική καταστολή των παραβιάσεων του, ήδη με τον προϊσχύοντα ν. 2737/1999. Στα α. 35 και 59 του ν.3984/2011 τυποποιούνται δυο κατηγορίες συμπεριφορών, αφενός, αυτές που παραβιάζουν τις προϋποθέσεις αφαίρεσης και μεταμόσχευσης ιστών, κυττάρων και οργάνων και αφετέρου, αυτές που μετατρέπουν τα μοσχεύματα σε πράγματα οικονομικής συναλλαγής.

1. Προστατευόμενα έννομα αγαθά

Στην πρώτη κατηγορία παραβάσεων εντάσσονται:

α) Οι με πρόθεση παραβιάσεις των διατάξεων των α. 4, 8, 9, 43 και 49, που ρυθμίζουν όπως ήδη αναφέρθηκε τις προϋποθέσεις αφαίρεσης ιστών, κυττάρων και οργάνων από ζώντες και νεκρούς δότες (α. 35 παρ.1 και α. 59 παρ. 1).

β) η χρησιμοποίηση ιστού, κυττάρου ή οργάνου για μεταμόσχευση σε άλλον λήπτη από τον δικαιούχο βάσει της σειράς κατάταξης υποψήφιων ληπτών στο Εθνικό Μητρώο (α. 35 παρ. 6 και α. 59 παρ. 6)

γ) η σύνταξη του Εθνικού Μητρώου του ΕΟΜ κατά παράβαση των νομίμως θεσπισμένων κριτηρίων κατάταξης υποψήφιων ληπτών (α. 35 παρ. 8)

δ) η με οποιονδήποτε τρόπο παράνομη παρακώλυση της αφαίρεσης μοσχεύματος. Επιβαρυντική περίπτωση αποτελεί το αποτέλεσμα της μη αξιοποίησης του μοσχεύματος λόγω της παρακώλυσης (α. 35 παρ. 9 και α. 59 παρ. 7)

ε) η διενέργεια αφαίρεσης και μεταμόσχευσης οργάνου κατά παράβαση του α. 13, που ορίζει ποιοι είναι οι αρμόδιοι οργανισμοί για την αφαίρεση, και του α. 15, που ορίζει ποιες είναι οι αρμόδιες μονάδες μεταμόσχευσης (α. 35 παρ. 10) και αντίστοιχα, η προμήθεια ιστών και κυττάρων σε κατά παράβαση του α. 51 που ορίζει τους αρμόδιους οργανισμούς προμήθειας, η επεξεργασία, συντήρηση, αποθήκευση ή διανομή ιστών και κυττάρων κατά παράβαση των α. 52 και 55, που ορίζουν τα αρμόδια ιδρύματα ιστών και τραπεζών Ομφαλοπλακουντιακού αίματος και τον τρόπο λειτουργίας τους, καθώς και η εφαρμογή ιστών και κυττάρων κατά παράβαση του α. 57, που ορίζει τις αρμόδιες μονάδες εφαρμογής (α. 35 παρ. 10 και α. 59 παρ. 8).

Στη δεύτερη κατηγορία παραβάσεων εντάσσονται

α) η παροχή ιστών, κυττάρων και οργάνων έναντι οικονομικού ανταλλάγματος (α. 35 παρ. 2 και α. 59 παρ. 1)

β) η δημόσια ανακοίνωση προσφοράς μοσχευμάτων έναντι οικονομικού ανταλλάγματος (α. 35 παρ. 3 και α. 59 παρ. 3)

γ) η μεσολάβηση προς αφαίρεση μοσχεύματος έναντι οικονομικού ανταλλάγματος (α. 35 παρ. 4 και α. 59 παρ. 4)

δ) η λήψη ή η προσφορά λήψης μοσχεύματος έναντι ανταλλάγματος. Επιβαρυντική περίπτωση αποτελεί ο σκοπός μεταπώλησης (α. 35 παρ. 5 και α. 59 παρ. 5).

Οι ανωτέρω διατάξεις προστατεύουν το μόσχευμα ως πράγμα απαγορευμένης οικονομικής συναλλαγής και έχουν ως στόχο την αντιμετώπιση ορισμένων τουλάχιστον πλευρών της εμπορευματοποίησης των ανθρώπινων οργάνων, ιστών και κυττάρων.

Κεφάλαιο 4: Μεταμόσχευση Καρδιάς- Πνευμόνων γενικά στοιχεία

Η μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων είναι η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με τελικού σταδίου καρδιακή και πνευμονική νόσο. Η ταυτόχρονη μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμόνων περιορίζεται στους ασθενείς στους οποίους προσφέρει τη μόνη χειρουργική επιλογή για την τελικού σταδίου καρδιακή και πνευμονική νόσο. Η επέμβαση επιλογής για παρεγχυματική, πνευμονική και αγγειακή νόσο με απουσία αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας είναι η απλή ή διπλή μεταμόσχευση πνευμόνων. Η πρώτη μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων έγινε το 1981 σε έναν ασθενή με πνευμονική υπέρταση. Οι ενδείξεις για την επέμβαση με τον καιρό έγιναν ευρύτερες με σκοπό να συμπεριλάβουν ασθενείς με σοβαρή πνευμονική παρεγχυματική νόσο και συγγενή καρδιακή νόσο επιπλεκόμενη με σύνδρομο Eisenmenger.

Ενδείξεις

Οι ασθενείς με συνοδό αποφρακτική, τελικού σταδίου καρδιακή νόσο και χρόνια τελικού σταδίου πνευμονική νόσο θα πρέπει να υποβληθούν σε αξιολόγηση για να προσδιοριστεί αν είναι υποψήφιοι για σύγχρονη μεταμόσχευση καρδιάς πνευμόνων. Η πιο κοινή ένδειξη μεταμόσχευσης καρδιάς πνευμόνων είναι η συγγενής καρδιακή νόσος επιπλεκόμενη με σύνδρομο Eisenmenger (Επικοινωνία της συστηματικής με την πνευμονική κυκλοφορία, πνευμονική αρτηριακή νόσος που προκαλεί σοβαρή πνευμονική υπέρταση και κυάνωση).(9)

Οι ασθενείς με συνοδό αποφρακτική τελικού σταδίου καρδιοπάθεια και χρόνια τελικού σταδίου πνευμονική νόσο θα πρέπει να υποβάλλονται σε αξιολόγηση για να προσδιοριστεί το εάν αποτελούν υποψηφίους για μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμόνων. Η πιο συχνή ένδειξη μεταμόσχευσης καρδιάς-πνευμόνων είναι οι σύνθετες συγγενείς καρδιοπάθειες επιπλεκόμενες με σύνδρομο Eisenmenger. Η ταυτόχρονη μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμόνων έχει σπανίως ένδειξη και σε ασθενείς με συνυπάρχουσα πνευμονική νόσο τελικού σταδίου (π.χ. ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση ή κυστική ίνωση) και είτε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια με αντικειμενική ένδειξη δεξιάς κοιλιακής ίνωσης ή έμφραξη ή αποφρακτική ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας.

Το 2018 η Διεθνής Καταγραφή για τη μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμόνων (ISHLT /International Heart and Lung Transplantation Registry) κατέγραψε την κατανομή των διαγνώσεων που οδηγούν σε μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμόνων με έναν αριθμό περιστατικών που άγγιζε τα 4000 μοσχεύματα ενήλικων καρδιών και πνευμόνων από τον Ιανουάριο του 1982 μέχρι τον Ιούνιο του 2017. Οι κύριες αιτίες που οδήγησαν σε αυτή τη θεραπεία ήταν η μη ιδιοπαθής πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σε έδαφος συγγενούς καρδιοπάθειας, μυοκαρδιοπάθειας ή άλλης αιτίας με ποσοστό 37,7% , η Ιδιοπαθής Αρτηριακή Υπέρταση (29,5%) και η κυστική ίνωση (14.2%).(10)

Όπου είναι εφικτό προτιμάται η μεμονωμένη μεταμόσχευση καρδιάς ή πνευμόνων σε σχέση με τη σύγχρονη μεταμόσχευση της καρδιοαναπνευστικής συσκευής , εξαιτίας των πολλαπλών μειονεκτημάτων και επιπλοκών της συνδυαστικής επέμβασης. Πιο συγκεκριμένα, η ανάγκη για λήψη en-bloc καρδιάς και πνευμόνων μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλο χρόνο αναμονής και αυξημένη θνητότητα συγκριτικά με τους ασθενείς που είναι στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση μόνο καρδιάς ή μόνο πνευμόνων. Ένας επιπρόσθετος κίνδυνος είναι η έκθεση τόσο στη στεφανιαία αρτηριοπάθεια του μοσχεύματος όσο και στη χρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος. Συμπληρωματικά , οι λήπτες καρδιάς και πνευμόνων μπορεί να έχουν μειονέκτημα εξαιτίας της αναγκαιότητας χρήσης συσκευής καρδιοαναπνευστικής παράκαμψης κατά τη διάρκεια της επέμβασης αλλά και από τις φυσιολογικές επιδράσεις μιας απονευρωμένης καρδιάς.

Η προτίμηση για απλή ή διπλή μεταμόσχευση πνευμόνων έχει μειώσει σημαντικά την ανάγκη μεταμόσχευσης καρδιάς- πνευμόνων. Επιπρόσθετα, η διαθεσιμότητα νέων μέσων για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης, των συγγενών καρδιοπαθειών, αλλά και του συνδρόμου Eisenmenger έχει με τη σειρά της οδηγήσει σε σημαντική μείωση της

αναγκαιότητας μεταμόσχευσης καρδιάς και πνευμόνων. Το μέγεθος αυτής της μείωσης όπως καταγράφεται από τον ISHLT το 2015 άγγιξε το 40% σε σύγκριση με το 1994. Σε μία ετήσια προσέγγιση αυτή η μείωση καταγράφεται με μία πορεία, από περισσότερες από 200 επεμβάσεις το χρόνο στα τέλη της δεκαετίας του 1980 -αρχές της δεκαετίας του 1990 σε λιγότερες από 60 επεμβάσεις το χρόνο τα τελευταία χρόνια με αυξανόμενο αριθμό απλής ή διπλής μεταμόσχευσης πνευμόνων.

Καρδιακές Νόσοι

Η συνδυασμένη μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων αποτελεί την επέμβαση εκλογής για ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια επιπλεκόμενη από σύνδρομο Eisenmenger, μη επιτυχημένα διορθωμένες ή μη διορθώσιμες βλάβες ή και σοβαρά κατεσταλμένη αριστερή κοιλιακή λειτουργία.

Οι ασθενείς με επίκτητη καρδιακή νόσο και πνευμονική συστολική πίεση μεγαλύτερη από 50mmHg ή αυξημένες πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις ($PVR > 3$ μονάδες Wood) ή διαπνευμονική κλίση > 15 mmHg στο δεξιό καρδιακό καθετηριασμό έχουν σχετική αντένδειξη μεταμόσχευσης καρδιάς εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας και πρόωρου θανάτου. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασία αγγειοδιαστολής ή/και σε θεραπεία με συσκευές μηχανικής υποστήριξης της καρδιάς όπως η ενδοαορτική αντλία και η συσκευή υποβοήθησης αριστεράς κοιλίας (LVAD), ώστε να αποκτήσουν αποδεκτά επίπεδα αιμοδυναμικής σταθερότητας (που ταυτοποιείται με έλεγχο που πραγματοποιείται 3 με 6 μήνες μετά την έναρξη της LVAD).

Οι ασθενείς εκείνοι των οποίων η Πνευμονική Αγγειακή Αντίσταση PVR μπορεί να μειωθεί σε κάτω από 4 μονάδες Wood χωρίς πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης < 85 mmHg θεωρούνται συνήθως αποδεκτοί υποψήφιοι για μεμονωμένη μεταμόσχευση καρδιάς. Αν η PVR δεν βελτιωθεί παρά αυτές τις μετρήσεις η πνευμονική υπέρταση θεωρείται μη αναστρέψιμη. Οι ασθενείς με πνευμονική υπέρταση με $PVR \geq 4$ μονάδες Wood θεωρείται ότι έχουν αντένδειξη μεταμόσχευσης μόνο καρδιάς και σε αυτή την περίπτωση η μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων μπορεί να θεωρηθεί ως αποδεκτή εναλλακτική λύση. Παρόλα αυτά έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία και μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών στους οποίους πραγματοποιήθηκε μεταμόσχευση καρδιάς.

Στην περίπτωση ασθενών με τελικού σταδίου πνευμονική νόσο και αναστρέψιμη καρδιακή βλάβη, χωρίς ενδογενή καρδιακή δυσλειτουργία, ο συνδυασμός επανορθωτικής καρδιοχειρουργικής θεραπείας με μεταμόσχευση πνευμόνων είναι προτιμότερος ως θεραπεία σε σύγκριση με τη μεταμόσχευση καρδιοαναπνευστικής συσκευής. Ακόμη αξίζει να σημειωθεί ότι η αμφοτερόπλευρη μεταμόσχευση πνευμόνων με διόρθωση της συγγενούς καρδιοπάθειας προτιμάται σε ασθενείς με απλή συγγενή καρδιοπάθεια, όπως η βλάβη μεσοκολπικού ή μεσοκοιλιακού διαφράγματος, το σύνδρομο Scimitar/ Συγγενές πνευμονικό φλεβολοβαίο σύνδρομο (είναι η τριάδα της μερικώς ανώμαλης πνευμονικής φλεβικής επιστροφής, υποπλασία ή απλασία ενός λοβού του δεξιού συνήθως πνεύμονα και την παρουσία παράπλευρης κυκλοφορίας από τη θωρακική αορτή στην πνευμονική κυκλοφορία), στένωση την πνευμονικής φλέβας, καθώς και ένα λειτουργικά ανεπαρκές αγγειακό υπόστρωμα με πολλαπλές αρτηριακές πνευμονικές στενώσεις ή πνευμονικές αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες.

Η ορθότοπη μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί από μόνη της μία πιθανή θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με συγγενή καρδιακή νόσο και έναν φυσιολογικό πνεύμονα π.χ μονόπλευρη στένωση πνευμονικής φλέβας .

Πνευμονικές Νόσοι

Στους περισσότερους ασθενείς με πνευμονική αγγειακή υπέρταση και διατηρημένη λειτουργία αριστερής κοιλίας, δεν φαίνεται να υπάρχει πλεονέκτημα της μεταμόσχευσης καρδιάς και πνευμόνων έναντι της αμφοτερόπλευρης μεταμόσχευσης πνευμόνων ακόμα και παρουσία σημαντικής δυσλειτουργίας δεξιάς κοιλίας. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει σε γενικές γραμμές να θεραπεύονται με μεταμόσχευση πνεύμονα, εκτός εάν υπάρχουν ασυνήθιστα προβλήματα όπως η μαζική καρδιακή διάταση, η οποία δεν επιτρέπει την ύπαρξη επαρκούς ενδοθωρακικού χώρου για τη μεταμόσχευση πνευμόνων ή σοβαρή διάταση της πνευμονικής αρτηρίας, η οποία θα μπορούσε να αποτελεί κίνδυνο για τις αγγειακές αναστομώσεις. Παρόλα αυτά κάποια κέντρα προτιμούν τη μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων ως θεραπεία σε ασθενείς με σοβαρή δεξιά καρδιακή δυσλειτουργία.

Οι ασθενείς με πνευμονική υπέρταση αντιπροσωπεύουν μία ετερογενή ομάδα όχι μόνο όσον αφορά στο μηχανισμό που οδηγεί στην πνευμονική υπέρταση αλλά και όσον αφορά στην παρουσία ή και στο βαθμό της συνυπάρχουσας δεξιάς ή/και αριστερής κοιλιακής δυσλειτουργίας. Η επιλογή μεταξύ της μεταμόσχευσης καρδιάς και πνευμόνων και της αμφοτερόπλευρης μεταμόσχευσης πνευμόνων αποτελεί ερώτημα που απαντάται με βάση

τις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενούς. Όπως προαναφέρθηκε οι ασθενείς με σύνθετες συγγενείς καρδιοπάθειες επιπλεκόμενες με σύνδρομο Eisenmenger αντιμετωπίζονται καλύτερα με σύγχρονη μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων, ενώ οι ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και επανορθώσιμη συγγενή καρδιακή βλάβη μπορούν να θεραπευτούν με αμφοτερόπλευρη μεταμόσχευση πνευμόνων και χειρουργική επιδιόρθωση της συγγενούς καρδιακής βλάβης.

Αντιθέτως, μεγάλη διαφορά σημειώνεται ανάμεσα στα κέντρα όσον αφορά στο χαμηλότερο αποδεκτό κλάσμα εξώθησης δεξιάς και αριστερής κοιλίας ως ένδειξη αμφοτερόπλευρης μεταμόσχευση πνευμόνων και μεταμόσχευσης καρδιάς-πνευμόνων όπως σε περιπτώσεις βαριάς καρδιακής δυσλειτουργίας.

Η μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων μπορεί να απαιτείται σε ασθενείς με τελικού σταδίου παρεγχυματική πνευμονική νόσο, οι οποίοι έχουν σοβαρά μειωμένη λειτουργία αριστερής κοιλίας ή ασθενείς με μη-σχετιζόμενη συνοδό σοβαρή πνευμονική νόσο και σοβαρή επίκτητη καρδιακή νόσο, η οποία δεν μπορεί να διορθωθεί.

Πίνακας 1: Νοσήματα Ασθενών που υποβλήθηκαν σε σύγχρονη μεταμόσχευση καρδιάς πνευμόνων από τον Ιανουάριο 1982- Ιούνιο 2016 (11)

Διάγνωση	Απόλυτος αριθμός περιστατικών/Ποσοστό
Μη Ιδιοπαθής Πνευμονική Υπέρταση	1,204 (37.5%)
Ιδιοπαθής Πνευμονική Υπέρταση	953 (29.7%)
Κυστική ίνωση	462 (14.4%)
Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	141 (4.4%)
Ιδιοπαθής Διάμεση Πνευμονία	113 (3.5%)
Έλλειψη α1-αντιθρυψίνης	63 (2.0%)
Σαρκοείδωση	58 (1.8%)
Διάμεση πνευμονική νόσος- μη διάμεση πνευμονική νόσος	47(1.7%)
Επαναμεταμόσχευση	42 (1.3)
Άλλη	74 (2.3)

Κεφάλαιο 5: Η Μεταμόσχευση ως διαδικασία

Η πραγματοποίηση της μ(11)εταμόσχευσης απαιτεί διαδικαστικούς , ιατρικούς , γεωγραφικούς παράγοντες.

- Αξιολόγηση των υποψηφίων: Οι πιθανοί υποψήφιοι για μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμόνων αναφέρονται σε αναγνωρισμένα , επίσημα κέντρα για αξιολόγηση. Η Αξιολόγηση περιλαμβάνει τη συλλογή στοιχείων, ώστε να κριθεί εάν η μεταμόσχευση είναι αναγκαία και ως επί το πλείστον αν οι ασθενείς είναι κατάλληλοι να τοποθετηθούν στη λίστα αναμονής. Από το 2014 και μετά 22% των ληπτών στην Ευρώπη και 32% των ληπτών στην Αμερική είχαν ηλικία μεγαλύτερη των 50 ετών τη στιγμή της μεταμόσχευσης και 7% των ληπτών στην Αμερική είχαν ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών.
- Αξιολόγηση των δωρητών: Οι δωρητές καρδιάς και πνευμόνων πρέπει να υπακούουν στα κριτήρια της μεταμόσχευσης καρδιάς και πνευμόνων.

Αξιολόγηση δότη πνευμόνων : Ο δότης πρέπει να μην πάσχει από συστηματική λοίμωξη και να μην πάσχει από κάποια κακοήθεια. Η αντιστοίχιση μεγέθους των πνευμόνων και του θωρακικού κλωβού του δότη και του λήπτη και κατ'επέκταση και των σωματικών τους διαστάσεων, είναι συχνά δύσκολη λόγω της σχετικής καχεξίας των ληπτών των οργάνων, οι οποίοι πάσχουν από καρδιακή και πνευμονική νόσο τελικού σταδίου.

Εάν ο δότης έχει μεγαλύτερο σωματικό μέγεθος από το λήπτη μπορεί να είναι προκληθεί πρόβλημα στην εμφύτευση των οργάνων στο θωρακικό κλωβό του λήπτη, εκτός εάν προϋπάρχει διάταση της θωρακικής κοιλότητας του λήπτη εξαιτίας της σημαντικής εμφυσηματικού τύπου υπερέκτασης των πνευμόνων. Κατά κανόνα οι ασθενείς που πάσχουν από πνευμονική ανεπάρκεια επαγόμενη από ινώδη πνευμονικά νοσήματα έχουν συρρικνωμένες θωρακικές κοιλότητες, γεγονός που υπογραμμίζει την αναγκαιότητα του να ληφθούν υπόψιν οι σωματικές διαστάσεις του δωρητή οργάνων σε αυτές τις περιπτώσεις. Σε ορισμένες

περιπτώσεις, μάλιστα, μπορεί να χρειαστεί να διατηρηθούν οι πνεύμονες ή να εκτελεστεί λοβεκτομή ώστε να επιτευχθεί καλύτερη τοποθέτηση των οργάνων στο θώρακα. Οι πιο μικρόσωμοι δότες προφανώς θα ταιριάζουν εύκολα, αλλά δυνητικά μπορεί να υποστούν πνευμονικό οίδημα υπερέκτασης όταν η αναντιστοιχία είναι σημαντική. Γενικά, μπορούμε να θεωρήσουμε ως ασφαλή μια σωματομετρική αντιστοιχία δότη /λήπτη με παρόμοιο ύψος και απόκλιση $\pm 10\%$ στο βάρος τους. Πέρα από αυτό το πολύ περιορισμένο εύρος, μπορεί κανείς να επεκτείνει το φάσμα της σωματομετρικής αντιστοιχίας δότη- λήπτη με βάση τα χαρακτηριστικά του λήπτη. Η τελική αξιολόγηση της καταλληλότητας του μοσχεύματος που παρέχεται από το δότη γίνεται με βρογχοσκόπηση με εύκαμπτο ενδοσκόπιο για την αξιολόγηση των αεραγωγών για την ύπαρξη αναρρόφησης ή πνευμονίας, καθώς και για αναζήτηση άλλων ανατομικών ανωμαλιών πριν τη λήψη του οργάνου.

Αξιολόγηση δότη καρδιάς: Η καρδιακή λειτουργία του δότη πρέπει να είναι σχεδόν φυσιολογική υπό μέτρια υποστήριξη με χρήση ινοτρόπων. Δεν πρέπει να υπάρχει σημαντική βαλβιδική στένωση ή ανεπάρκεια. Η ακτινογραφία θώρακος πρέπει να είναι απαλλαγμένη από διηθήσεις και η αρτηριακή μερική πίεση οξυγόνου pO₂ κατά την πρόκληση της δοκιμασίας οξυγόνου πρέπει να υπερβαίνει τα 350 mmHg.

Η σύγχρονη μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμόνων είναι η “en bloc” μεταφορά ενός αλλομοσχεύματος καρδιοπνευμονικής συσκευής από τον ίδιο δότη. Στο σύστημα των έξι επιπέδων μεταφοράς οργάνων, οι υποψήφιοι για μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμόνων με υποκείμενη συγγενή καρδιακή νόσο κατατάσσονται ως κατηγορία 4 και οι ασθενείς που έχουν άλλο υποκείμενο νόσημα είναι ταξινομημένοι ως κατηγορία 5. Οι εξαιρέσεις σε αυτήν την ταξινόμηση είναι οι υποψήφιοι οι οποίοι απαιτούν φλεβο-αρτηριακή εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης ή άλλη προηγμένη υποστήριξη της μηχανικής κυκλοφορίας, οι οποίοι πληρούν τα κριτήρια για υψηλότερη κατηγορία.

Μέσα στις ΗΠΑ η εύρεση στοίχισης δότη και λήπτη μοσχεύματος καρδιάς-πνευμόνων είναι περισσότερο πολύπλοκη από την εύρεση μοσχεύματος μόνο καρδιάς ή μόνο πνευμόνων και αυτό εξαιτίας της ιδιαιτερότητας ότι το μόσχευμα καρδιάς πρώτα ελέγχεται για συμβατότητα με βάση τη λίστα που αφορά μόνο στις μεταμοσχεύσεις καρδιάς και μετά

καρδιάς και πνευμόνων με ταξινόμηση 1-4. Εάν βρεθεί δότης συμβατός για το καρδιακό μόσχευμα, οι πνεύμονες αυτού δίνονται αυτόματα στο συγκεκριμένο λήπτη.

Κεφάλαιο 6: Χρόνοι Χειρουργικής Επέμβασης Σύγχρονης μεταμόσχευσης καρδιάς και πνευμόνων

Η μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμόνων συμπεριλαμβάνει την “en bloc” λήψη του μοσχεύματος της καρδιοαναπνευστικής συσκευής από το δότη, τη μεταφορά τους στο κέντρο όπου θα μεταμοσχευτούν, την αφαίρεση της καρδιάς και των πνευμόνων του λήπτη και την εμφύτευση “en bloc” στο λήπτη. Αναστομώσεις γίνονται στην τραχεία, την αορτή, την άνω κοίλη φλέβα και την κάτω κοίλη φλέβα. Πιο συγκεκριμένα η επέμβαση περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια. (12)

Ο θώρακας διανοίγεται με μέση στερνοτομή. Η καρδιά του δότη εξετάζεται υπό άμεση επισκόπηση με ανοιχτό το στήθος. Ακολουθεί η ευρεία διάνοιξη του υπεζωκοτικού χώρου για να επιτραπεί η άμεση οπτική και απτική εξέταση των πνευμόνων. Η τραχεία εκτέμνεται περιμετρικά στο ύψος μεταξύ αορτής και άνω κοίλης φλέβας. Στη συνέχεια εκτέμνονται τόσο η άνω όσο και η κάτω κοίλη φλέβα. Τη στιγμή εκείνη, χορηγείται ενδοφλεβίως μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη καθώς και προσταγλανδίνη E1 στο στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας. Η κάτω κοίλη φλέβα διαιρείται και το αριστερό κολπικό ωτίο αφαιρείται. Αυτό επιτρέπει την πλήρη κένωση της καρδιάς από αίμα. Η αιματική ροή στην αορτή διακόπτεται με εφαρμογή λαβίδας (κλαμπάρεται) εγκάρσια και ακολουθεί η έγχυση διαλυμάτων συντήρησης τόσο στην καρδιά όσο και στους πνεύμονες μέσω καθετήρων που εισάγονται στην ανιούσα αορτή και στο στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας αντίστοιχα. Τοπικά εφαρμόζεται ψυχρό διάλυμα φυσιολογικού ορού και γίνεται έκπλυση των οργάνων. Ένας ικανοποιητικός βασικός ρυθμός αερισμού πρέπει να διατηρείται καθ’ όλη τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου για να ενισχύεται η κατανομή της πνευμονοπληγίας.

Τα όργανα λαμβάνονται ως ενιαία καρδιοαναπνευστική συσκευή. Το περικάρδιο διαχωρίζεται επιμήκως μέχρι το διάφραγμα. Οι κατώτεροι πνευμονικοί σύνδεσμοι χωρίζονται μέχρι το ύψος των κατώτερων πνευμονικών φλεβών σε κάθε πλευρά. Ο αριστερός πνεύμονας περιστρέφεται ελαφρώς προς τα έσω, με αποτέλεσμα να επιτρέπεται η καλύτερη προσπέλαση στο οπίσθιο μεσοθωράκιο. Ο υπεζωκότας διαιρείται με ένα νυστέρι και το περιεχόμενο του μεσοθωρακίου συμπεριλαμβανομένων του οισοφάγου και

της κατιούσας αορτής κινητοποιείται. Μια παρόμοια διαδικασία εκτελείται στο δεξιό υπεζωκοτικό χώρο. Η αορτή διαιρείται στο επίπεδο της ανώνυμης αρτηρίας, ένα μεγαλύτερο τμήμα της αορτής μπορεί να ληφθεί για επανορθωτικούς σκοπούς στο λήπτη. Η τραχεία κινητοποιείται περεταίρω και συρράπτεται για να αποκλειστεί στο άπω τμήμα τμήμα της, τουλάχιστον 1 εκατοστό πάνω από την καρίνα.

Οι πνεύμονες πρέπει να αερίζονται σε χαμηλή πίεση κατά τη στιγμή της εφαρμογής του συρραπτικού. Στη συνέχεια διαιρείται στο εγγύς τμήμα του, ενώ αποκλείεται με μία λαβίδα κάποιου είδους. Ο οισοφάγος χωρίζεται με ένα συρραπτικό τύπου GIA εγγύς και άπω του κολοβώματος. Ο ρινογαστρικός σωλήνας θα έπρεπε να είχε αφαιρεθεί και ο ενδοτραχειακός σωλήνας να τραβηχτεί προς τα πίσω αρκετά ώστε να αποκλειστεί από τις συσκευές συρραφής. Η κατιούσα θωρακική αορτή διαχωρίζεται. Το σύμπλεγμα καρδιά-πνεύμονα μπορεί τώρα να αφαιρεθεί από το θώρακα και να τοποθετηθεί σε ψυχρό διάλυμα, συνήθως το διάλυμα καρδιοπληγίας, και στη συνέχεια να τοποθετηθεί σε ψυχρή αποθήκευση για μεταφορά.

Προετοιμασία του καρδιακού-πνευμονικού συμπλέγματος

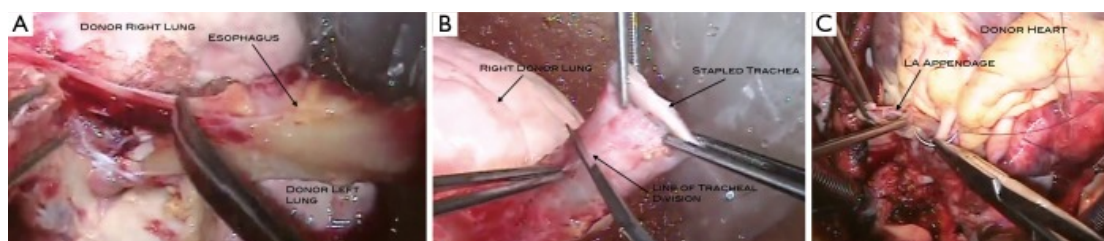
Το σύμπλεγμα καρδιά-πνευμόνων απομακρύνεται από το διάλυμα ψυχρής αποθήκευσης στον κατάλληλο χρόνο και αφαιρείται όλη η περίσσεια του μεσοθωρακικού ιστού. Αυτό περιλαμβάνει το θωρακικό τμήμα του οισοφάγου, εκτός από την περίσσεια αορτής και περικαρδίου (Σχήμα 1Α). Ο παρατραχειακός ιστός του δότη πρέπει να παραμείνει ανέπαφος για να διευκολύνει την παροχή αίματος μετά τη μεταμόσχευση στην περιοχή της αναστόμωσης. Αυτό προέρχεται κυρίως από την παράπλευρη κυκλοφορία της στεφανιαίας αρτηρίας. Η γραμμή συρραφής στην τραχεία αφαιρείται, αφήνοντας έναν ή δύο χόνδρινους δακτυλίους πάνω από την έκφυση του δεξιού βασικού βρόγχου για την τραχειακή αναστόμωση (Σχήμα 1Β). Λαμβάνεται καλλιέργεια των τραχειακών εκκρίσεων και όλη η παραμένουσα βλέννη αναρροφάται με μια ξεχωριστή συσκευή αναρρόφησης η οποία θα απορριφθεί μόλις ολοκληρωθεί η τραχειακή αναστόμωση.

Το ακρωτηριασμένο αριστερό κολπικό ωτίο είναι κλειστό με ένα ράμμα (Εικόνα 2C) που τοποθετείται για χρήση ως τουρνικέ κατά τη διάρκεια της διαδικασίας μεταμόσχευσης. Αυτό γίνεται κατά την προετοιμασία για την εκτέλεση της αορτικής αναστόμωσης κατά τη διάρκεια της διαδικασίας μεταμόσχευσης. Το μεσοκολπικό διάφραγμα επιθεωρείται μέσω

του στομίου της κάτω κοίλης φλέβας και κάθε τυχόν έλλειμμα πρέπει να κλείσει σε αυτό το σημείο.

Καρδιοπνευμονιεκτομή

Σε γενικές γραμμές, η μέση στερνοτομή είναι η βέλτιστη χειρουργική προσπέλαση για την πραγματοποίηση μεταμόσχευσης καρδιάς-πνεύμονα. Λαμβάνοντας υπόψη τις συνθήκες, πρέπει να εκτελέσουμε όσο το δυνατόν περισσότερη παρασκευή του χειρουργικού πλάνου πριν από την έναρξη της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για ασθενείς που είχαν προηγουμένως εγχειρήσεις. Οι υπεζωκοτικοί χώροι ανοίγονται ευρέως και πραγματοποιείται πλήρης συμφυσιόλυση. Δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη διατήρηση και των μη τραυματισμό των φρενικών νεύρων. Το περικάρδιο ανοίγεται οπίσθια του δεξιού φρενικού νεύρου όσο το δυνατόν πιο μακριά από το νεύρο. Ο πνεύμονας του δότη θα τοποθετηθεί πίσω από τα νεύρα για να τοποθετηθεί στους αντίστοιχους υπεζωκοτικούς χώρους, οπότε αυτό το οπίσθιο άνοιγμα από το περικάρδιο στον υπεζωκοτικό χώρο πρέπει να βρίσκεται σχεδόν σε όλο το μήκος των φρενικών νεύρων.

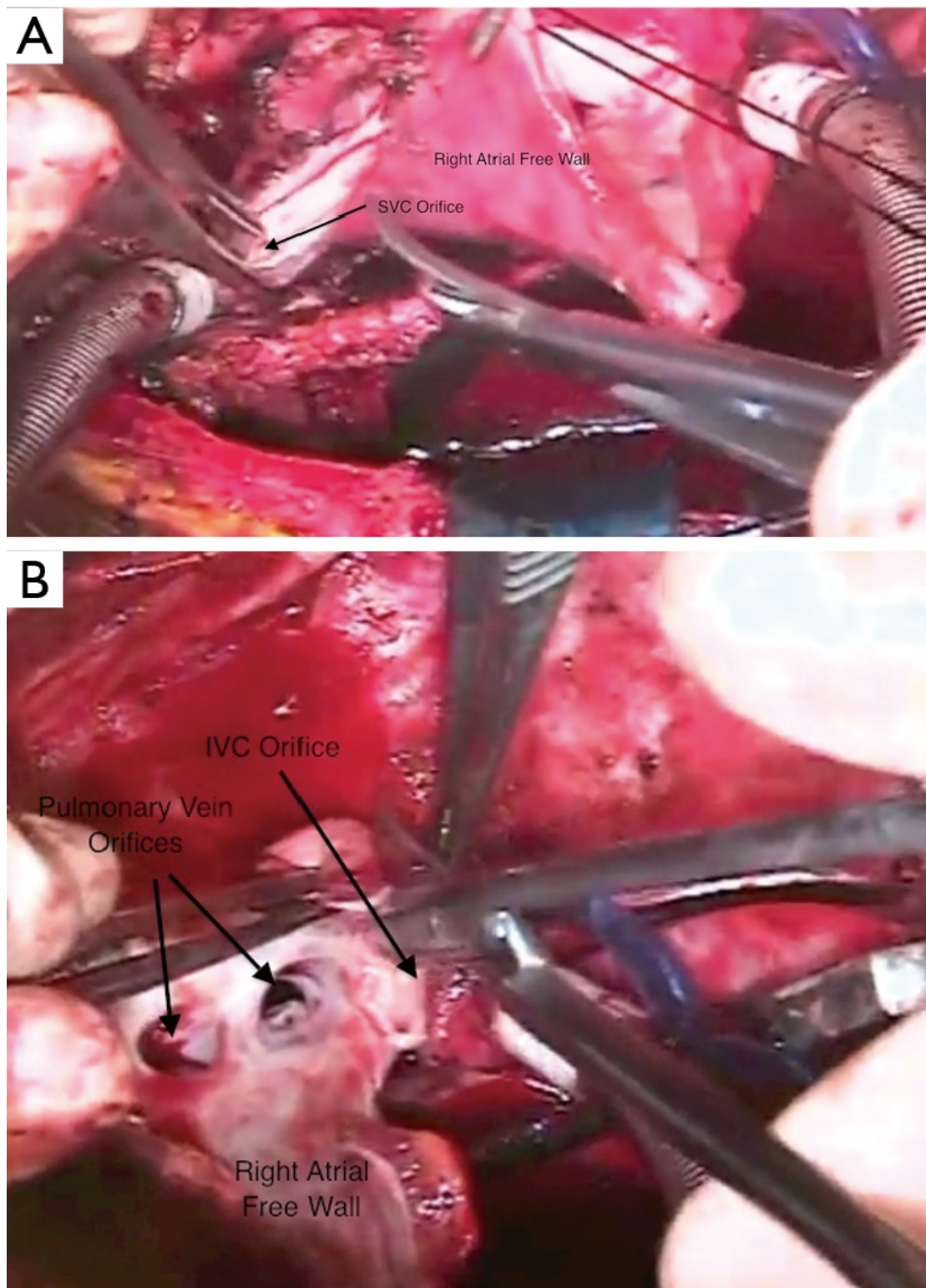


Σχήμα 1: (Α) Ο συρραμμένος οισοφάγος αφαιρείται αποσυνδέοντάς τον μακριά από τα μεσοθωρακικές συμφύσεις του. Το υπόλοιπο περικάρδιο και η αορτή έχουν αποκοπεί. Η τραχεία χωρίζεται πάνω από τη διακλάδωση. (Β) Η τραχεία διαιρείται πάνω από τη διακλάδωση και η γραμμή συρραφής αφαιρείται. (C) Το αριστερό κολπικό ωτίο που είχε ακρωτηριαστεί κλείνεται με μια ραφή για να επιτραπεί η εισαγωγή καθετήρα για την άρδευση των καρδιακών δομών της αριστερής πλευράς με κρύο κρυσταλλικό διάλυμα.

Στη συνέχεια, ο ασθενής τοποθετείται σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη χρησιμοποιώντας καθετήρα και στις δύο κοίλες φλέβες και το μόσχευμα ψύχεται στους 28 βαθμούς Κελσίου. Οι κοίλες φλέβες είναι αποκλεισμένες και η αορτή αποκλεισμένη με λαβίδα. Στη συνέχεια η καρδιά απομακρύνεται ακολουθούμενη από κάθε πνεύμονα. Η σημαντική πνευμονική φλεβική επιστροφή μέσω του εκτεταμένου παράπλευρου αορτοπνευμονικού δικτύου που

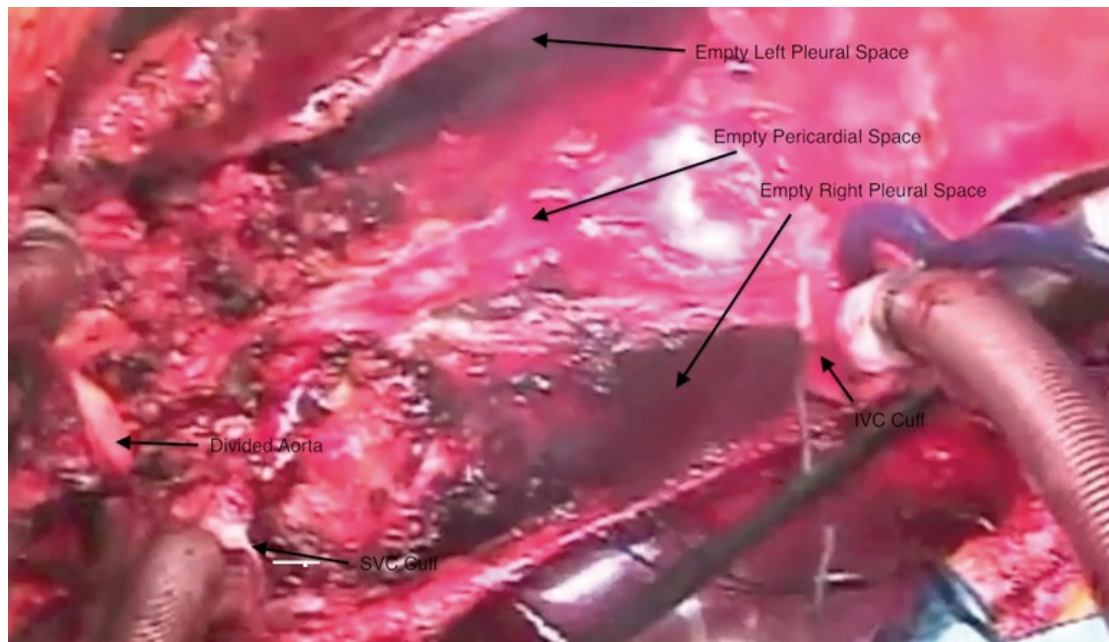
συνήθως συνοδεύει ασθενείς με ασθένειες για τις οποίες πραγματοποιείται μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων είναι αναμενόμενη. Η αορτή διαιρείται ακριβώς πάνω από την αορτική βαλβίδα και το στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας ακριβώς πάνω από την πνευμονική βαλβίδα. Ο δεξιός κόλπος ανοίγει με την τομή που εκτείνεται από το κολπικό ωτίο μέχρι το στεφανιαίο κόλπο. Η τομή στην οροφή του δεξιού κόλπου μεταφέρεται στον αριστερό κόλπο και στη συνέχεια ακολουθεί κατά μήκος της κολποκοιλιακής συμβολής. Το μεσοκολπικό διάφραγμα χωρίζεται προς τα κάτω με κατεύθυνση προς τον στεφανιαίο κόλπο. Η καρδιά στη συνέχεια αφαιρείται από το χειρουργικό πεδίο. Η περίσσεια του δεξιού κόλπου αφαιρείται, αφήνοντας επαρκή ιστό για την αναστόμωση της άνω και κάτω κοίλης φλέβας.

Στη συνέχεια εκτελούνται διπλές πνευμονεκτομές. Κάθε πνεύμονας απομακρύνεται από τον υπεζωκοτικό χώρο αφήνοντας μόνο τους βρόγχους συνδεδεμένους. Οι κλάδοι της πνευμονικής αρτηρίας και της φλέβας δεν χρειάζεται να απολινωθούν, αλλά μπορούν να χωριστούν με τη διαθερμία. Ο κύριος βρόγχος στη συνέχεια συρράπτεται και ο άπω βρόγχος διαιρείται. Οι πνεύμονες αφαιρούνται στη συνέχεια από τη θωρακική κοιλότητα. Η περίσσεια του κολπικού ιστού αφαιρείται μαζί με τυχόν υπολείμματα του εγγύς κλάδου της πνευμονικής αρτηρίας. Απαιτείται επαρκές κολόβωμα της άνω και κάτω κοίλης φλέβας για τις αντίστοιχες συνδέσεις με την καρδιά του δότη (Σχήμα 2). Συνίσταται γενικά να αφήνεται ένα μικρό νησίδιο πνευμονικής αρτηρίας κατά την πρόσφυση του ligamentum arteriosum έτσι ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος τραυματισμού στο αριστερό παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο. Και οι δύο κύριοι βρόγχοι πιάνονται με λαβίδες Allis για να υποβοηθήσουν στην τελική εκτομή του άπω αεραγωγού. Ένα ράμμα αναμονής τοποθετείται στην εγγύς τραχεία για έλξη. Στη συνέχεια, η τραχεία διαιρείται ακριβώς πάνω από την έκφυση του δεξιού κύριου βρόγχου, η οποία συνήθως είναι ελαφρώς πιο κεφαλικά τοποθετημένη από την αριστερή. Το τελευταίο βήμα σε αυτό το τμήμα της επέμβασης είναι η σχολαστική αιμόσταση. Υπάρχουν συχνά πολλά μεσοθωρακικά παράπλευρα και βρογχικά αγγεία που μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα με αιμορραγία, εάν δεν αντιμετωπιστούν σε αυτό το σημείο που η παρασκευή των στοιχείων αυτών είναι η βέλτιστη. (Σχήμα 3)



Σχήμα 2

(Α) Αυτό δείχνει την προετοιμασία της μανσέτας SVC. Η περίσσεια του δεξιού κολπικού ιστού κόβεται αφήνοντας ένα επαρκές χείλος για την αναστόμωση στον δότη SVC. (Β) Παρομοίως για το IVC πρέπει να αφήνεται μια μανσέτα του δεξιού κόλπου προσκολλημένη στο IVC ώστε να επιτρέπει επαρκή ιστό και μήκος για την αναστόμωση IVC στην καρδιά του δότη. SVC, ανώτερη φλέβα; IVC, κατώτερη φλέβα.

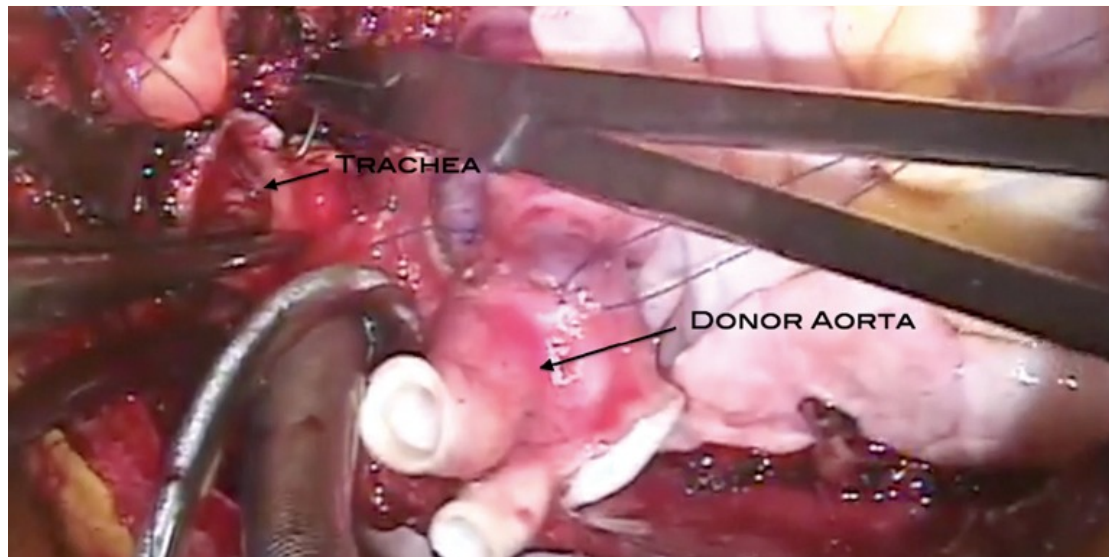


Σχήμα 3 : Με τους πνεύμονες και την καρδιά έξω από το στήθος τα μόνα πράγματα που απομένουν είναι το περικάρδιο και στις δύο πλευρές για να συμπεριλάβει τα φρενικά νεύρα και τον μεσοθωρακικό ιστό με τους λεμφικούς, τον οισοφάγο και την φθίνουσα θωρακική αορτή. Σημειώστε το μεγάλο άνοιγμα οπίσθιο σε κάθε φύλλο περικαρδίου οπίσθια για να επιτρέψετε τη διέλευση των πνευμόνων δότη του καρδιακού πνεύμονα μπλοκ στις αντίστοιχες θωρακικές κοιλότητες.

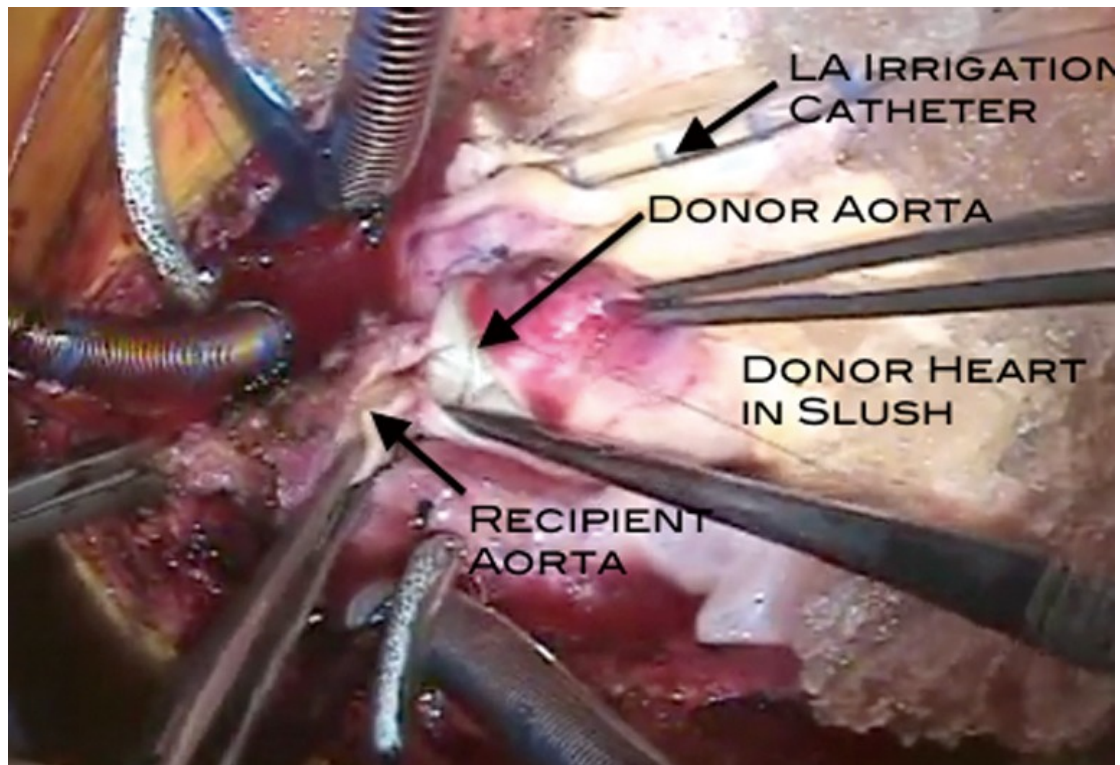
Επέμβαση Μεταμόσχευσης

Το μπλοκ καρδιάς-πνεύμονα στη συνέχεια κατεβαίνει στην κοιλότητα του θώρακα περνώντας τον αριστερό πνεύμονα πίσω από το φρενικό νεύρο / περικαρδιακό αγγειακό δέντρο και έπειτα τον δεξιό πνεύμονα στον αριστερό θώρακα πίσω από το αριστερό φρενικό νεύρο (Εικόνα 4). Η καρδιά πρέπει να τοποθετηθεί στη μέση γραμμή, ευθυγραμμισμένη με την τραχεία για την ανατομική σύνδεσή της με την τραχεία του δέκτη. Η τραχειακή αναστόμωση γίνεται πρώτα χρησιμοποιώντας με μία συνεχή ραφή πολυπροπυλενίου. Μερικοί χειρουργοί προτιμούν να ράβουν το μεμβρανώδες τμήμα και να διακόπτουν τη ραφή στο χόνδρινο τμήμα. Όταν ολοκληρωθεί αυτή η αναστόμωση, θα πρέπει να καλυφθεί με κάποιον γεινιάζοντα ιστό, όπως περικάρδιο ή λεμφικό ιστό, έτσι ώστε η γραμμή συρραφής να μην έρχεται σε επαφή με κάποιο από τα αγγεία. Αυτό μπορεί επίσης να παρέχει κάποια πρόσθετη ασφάλεια έναντι της ισχαιμίας στο επίπεδο της αναστόμωσης. Σε αυτό το σημείο, ένας καθετήρας τοποθετείται στον αριστερό κόλπο μέσω του ωτίου χρησιμοποιώντας το ράμμα διώθησης που τοποθετείται γύρω από το αριστερό κολπικό ωτίο κατά την προετοιμασία της καρδιοαναπνευστικής συσκευής (Σχήμα 5). Αυτός ο καθετήρας χρησιμοποιείται για την έγχυση κρύου κρυσταλλοειδούς διαλύματος. Αυτό

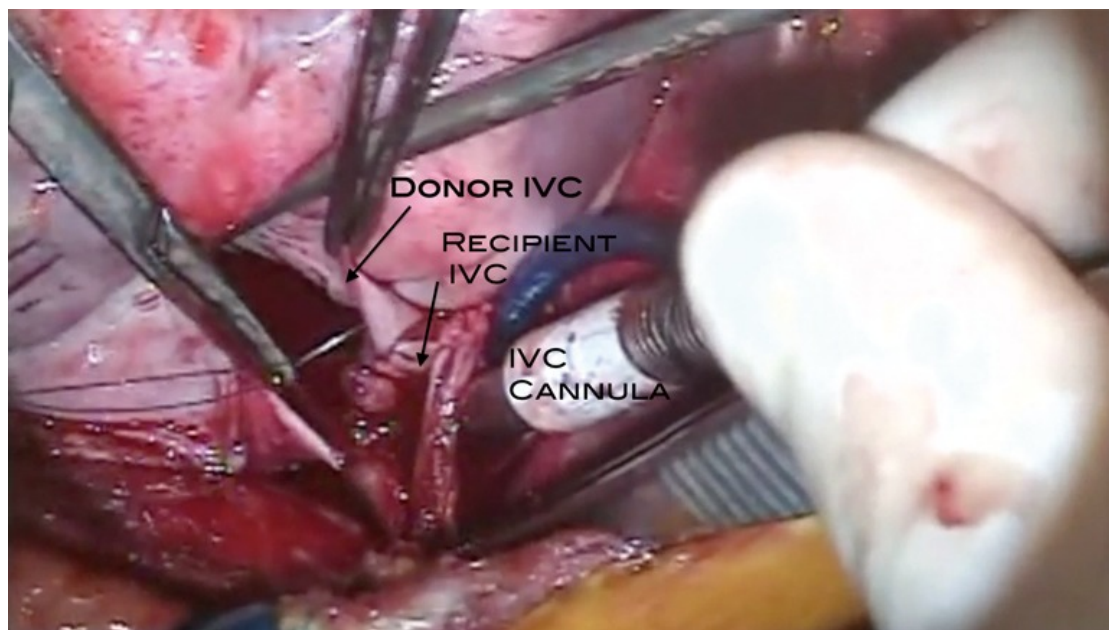
διατηρεί την καρδιά σε χαμηλή θερμοκρασία, αλλά χρησιμεύει επίσης ως τρόπος εκκένωσης αέρα από τις αριστερές καρδιακές κοιλότητες επειδή δεν υπάρχει καθόλου πνευμονική φλεβική επιστροφή κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης της καρδιο-αναπνευστικής συσκευής. Στη συνέχεια εκτελείται η αορτική αναστόμωση (Σχήματα 5) . Καθώς αυτό ολοκληρώνεται, το ψυχρό διάλυμα φυσιολογικού ορού που εγχέεται στον αριστερό κόλπο θα βγαίνει από την αορτή. Η λαβίδα αφαιρείται στη συνέχεια και η έγχυση φυσιολογικού ορού σταματά. Στη συνέχεια πραγματοποιείται η αναστόμωση της κάτω κοίλης φλέβας (Σχήμα 6). Εναλλακτικά, αυτό θα μπορούσε να γίνει με τη λαβίδα της αορτής ακόμη in situ. Στη συνέχεια εκτελείται η ανώτερη αναστόμωση της άνω κοίλης φλέβας.



Σχήμα 4: Η τραχειακή αναστόμωση είναι η πρώτη σύνδεση για το καρδιακό πνεύμονα. Αυτό μπορεί να γίνει είτε με μια απλή τεχνική ράμματος είτε με τη χρήση της τεχνικής για το μεμβρανώδες τμήμα και με διακεκομμένες ραφές για το χόνδρο τμήμα της τραχείας.



Σχήμα 5: Η αορτική αναστόμωση γίνεται εδώ χρησιμοποιώντας μια απλή συνεχή τεχνική ραφής.



Σχήμα 6: Η αναστόμωση IVC πραγματοποιείται με τελικό-τελική αναστόμωση. IVC, κάτω κοίλη φλέβα.

Με την ολοκλήρωση όλων των αναστομώνσεων για το σύμπλεγμα καρδιά-πνεύμονα, απαιτείται χρόνος όσο ο ασθενής βρίσκεται σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη για να

πραγματοποιηθεί αιμόσταση. Οι ιστοί που παρασκευάζονται και αφαιρούνται κατά τη διαδικασία της καρδιεκτομής και της πνευμονεκτομής του δέκτη είναι όλοι αγγειακοί, ειδικά σε έδαφος κυανωτικών συγγενών καρδιοπαθειών ή όταν έχουν υπάρξει προηγούμενες εγχειρήσεις στο θώρακα. Οι βρογχικές αρτηρίες καθώς και η αρτηριακή παροχή στο λεμφικό ιστό είναι πολύ μεγάλες και μπορεί να είναι δύσκολο να ελεγχθούν μόνο με τη διαθερμία. Όλα αυτά πραγματοποιούνται ενώ ο ασθενής βρίσκεται σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη για να επιτρέπεται ο χειρισμός της καρδιάς και των πνευμόνων για να μπορεί να γίνει επισκόπηση εκείνων των περιοχών που διαφορετικά θα ήταν δύσκολο να ελεγχθούν. Στη συνέχεια ξεκινά ο αερισμός και ο ασθενής αποσυνδέεται από την εξωσωματική κυκλοφορία (Εικόνα 7).

Ειδικές περιπτώσεις : Οι ασθενείς με συγγενή καρδιακή νόσο συχνά παρουσιάζουν ανατομικές προκλήσεις όταν πρόκειται να πραγματοποιηθεί μεμονωμένη μεταμόσχευση καρδιάς. Πολλές από αυτές τις προκλήσεις εξαλείφονται λόγω της πλήρους απομάκρυνσης του περιεχομένου του μεσοθωρακίου και του θώρακα για την εμφύτευση του καρδιακού-πνευμονικού συμπλέγματος. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες καταστάσεις που αξίζει να αναφερθούν.

Οι συστηματικές φλεβικές ανατομικές ανωμαλίες που μπορεί να συναντηθούν περιλαμβάνουν αμφίπλευρες άνω κοίλες φλέβες, διακοπή της κάτω κοίλης φλέβας με την συνέχιση της άζυγου φλέβας στην άνω κοίλη φλέβα ή την ημιάζυγο συνέχιση προς την αριστερή άνω κοίλη φλέβα και κάποιες ηπατικές φλέβες που εισέρχονται απευθείας στο δεξιό κόλπο. Σε γενικές γραμμές, όλες αυτές οι οντότητες αντιμετωπίζονται καλύτερα διατηρώντας την οδό της φλεβικής επιστροφής στον δεξιό κόλπο και πραγματοποιώντας κολπική αναστόμωση αντί για φλεβικές. Η αριστερή άνω κοίλη φλέβα επιστρέφει το αίμα στο δεξιό κόλπο μέσω του στεφανιαίου κόλπου. Όταν εκτελείται η καρδιεκτομή του δέκτη, ο στεφανιαίος κόλπος αφήνεται ανέπαφος κόβοντας την καρδιά πάνω από τον στεφανιαίο κόλπο στο επίπεδο της κολποκοιλιακής συμβολής. Η συνέχιση της άζυγης φλέβας μιας διακεκομμένης κάτω κοίλης φλέβας έχει ως αποτέλεσμα μια πολύ μεγάλη άνω κοίλη φλέβα, που πιθανότατα θα έχει σημαντική αναντιστοιχία μεγέθους με την άνω κοίλη φλέβα του δότη. Ανάλογα με την απόκλιση του μεγέθους, η πιο πρακτική προσέγγιση σε αυτό μπορεί να είναι μια κολπική αναστόμωση και όχι η αναστόμωση στο επίπεδο των κοίλων φλεβών.

Το situs inversus είναι μια άλλη οντότητα που δημιουργεί προκλήσεις στην τεχνική διαχείριση. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει αριστερή κολπική αναστόμωση στη μεταμόσχευση καρδιάς-πνεύμονα, ολόκληρη η κολπική μάζα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη δεξιά κολπική αναστόμωση. Όταν εκτελείται καρδιακτομή του λήπτη, το μεσοκοιλιακό διάφραγμα αφαιρείται. Ένα τμήμα του τοιχώματος του ανατομικά δεξιού κόλπου στην αριστερή πλευρά του ασθενούς είναι κλειστό, μετακινώντας αποτελεσματικά την κολπική αναστόμωση στα δεξιά, χρησιμοποιώντας το ανατομικό αριστερό κόλπο του δέκτη. Ο δεξιός πνεύμονας του συμπλέγματος καρδιά-πνεύμονα δότη πρέπει να περάσει κάτω από αυτήν την κολπική μάζα από αριστερά προς τα δεξιά για να επιτευχθεί η βέλτιστη θέση.

Κεφάλαιο 7: Επιπλοκές της Μεταμόσχευσης Καρδιάς Πνευμόνων

- *Αιμορραγία* - Αιμορραγία στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο σε ασθενείς με σύνθετες συγγενείς καρδιακές παθήσεις μπορεί να προκύψουν από το θωρακικό τοίχωμα και την παράπλευρη αορτοπνευμονική κυκλοφορία καθώς και συμφύσεις από προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις στο θώρακα. Ένας άλλος παράγοντας που συμβάλλει μπορεί να είναι η διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, η οποία είναι ένα συχνό εύρημα σε λήπτες μοσχεύματος καρδιάς-πνεύμονα λόγω μακροχρόνιας δευτερογενούς ηπατικής συμφόρησης λόγω της κακής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας.
- *Πρώιμη ανεπάρκεια μοσχεύματος και πρωτοπαθής δυσλειτουργία μοσχεύματος* - Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση καρδιάς-πνεύμονα διατρέχουν κίνδυνο για πρωτοπαθή καρδιακή ανεπάρκεια μοσχεύματος και πρωτοπαθή δυσλειτουργία αλλομοσχεύματος πνεύμονα. Η πρώιμη ανεπάρκεια μοσχεύματος (EGF) ορίζεται ως η εγγενής ανεπάρκεια μοσχεύματος που έχει ως αποτέλεσμα θάνατο του μοσχεύματος τις πρώτες 30 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση. Η EGF εμφανίστηκε στο 6,8% των ασθενών μετά από ταυτόχρονη μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμόνων σε σύγκριση με 2,3% των πρωτογενών ληπτών μοσχευμάτων πνευμόνων από το 2005 έως το 2013 (13).

Η πρώιμη δυσλειτουργία καρδιακού μοσχεύματος -Primary Graft Dysfunction (PGD) είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας εντός των πρώτων 30 ημερών μετά από μεταμόσχευση και μπορεί να εκδηλωθεί στο χειρουργείο ή στις πρώτες 24 ώρες μετά τη μεταμόσχευση. Η πρώιμη δυσλειτουργία καρδιακού μοσχεύματος ορίζεται ως η δυσλειτουργία της αριστερής, της δεξιάς κοιλίας ή και των δύο κοιλιών, η οποία πραγματοποιείται εντός 24 ωρών μετά του χειρουργείου και δε σχετίζεται με μία άλλη αιτία, όπως η υπεροξεία

απόρριψη, η πνευμονική υπέρταση ή μη ελεγχόμενη διεγχειρητική αιμορραγία, η οποία οδηγεί σε μαζική μετάγγιση προϊόντων αίματος και παρατεταμένο χρόνο ισχαιμίας μοσχεύματος. (14) Πριν τη διατύπωση του ορισμού της πρώιμης ισχαιμίας καρδιακού μοσχεύματος, μια έρευνα ανάμεσα σε 47 κέντρα μεταμοσχεύσεων διεθνώς, κατέδειξε μία επίπτωση από PGD 7.4% ανάμεσα 9901 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση καρδιάς μεταξύ Ιανουαρίου και Μαρτίου 2013. Η πλειοψηφία των κέντρων απαιτούσε ένα κλάσμα εξώθησης $\leq 40\%$ ή/και τη χρήση μηχανικής υποστήριξης ως κριτήριο για την PGD. Η θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών που καταγράφηκε σε αυτήν την έρευνα ήταν 30% σε 30 ημέρες και 35% σε ένα έτος. Η πιο συχνή αιτία της θνησιμότητας ήταν η πολυοργανική ανεπάρκεια στο 70% των ασθενών, η ανεπάρκεια του μοσχεύματος στο 20% αυτών και η σήψη στο 10% (14).

Η αιτία της PGD δεν είναι γνωστή αλλά θεωρείται ότι προκαλείται από ετερογενείς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων παραγόντων που σχετίζονται με τους δότες όπως η καρδιακή νόσος του δότη, τη βλάβη του οργάνου κατά τη διάρκεια του εγκεφαλικού θανάτου, η εμφύτευση, η βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης αμέσως μετά τη εμφύτευση του αλλομοσχεύματος και η απομάκρυνση της λαβίδας αποκλεισμού της αορτής.

Η πρωτογενής δυσλειτουργία του πνευμονικού αλλομοσχεύματος αναπτύσσεται τις πρώτες 72 ώρες μετά τη μεταμόσχευση και προκύπτει από τραυματισμό του πνεύμονα δότη που προκαλείται από την ίδια τη χειρουργική επέμβαση της μεταμόσχευσης συμπεριλαμβανομένων παραγόντων δότη και λήπτη.

- *Οξεία κυτταρική απόρριψη* - Τα πρώιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η επίπτωση της οξείας κυτταρικής απόρριψης και στα δύο όργανα μετά από συνδυασμένη μεταμόσχευση καρδιάς-πνεύμονα είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με την επίπτωση της απόρριψης στη μεταμόσχευση πνευμόνων και καρδιάς ξεχωριστά(15). Επιπλέον, η οξεία κυτταρική απόρριψη είναι συχνότερη στον πνεύμονα σε σχέση με την καρδιά μετά από σύγχρονη μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων (15-18). Η ασυμπτωματική, οξεία απόρριψη κυτταρικού μοσχεύματος που ανιχνεύεται με βιοψία παρακολούθησης φαίνεται να είναι ένα σπάνιο συμβάν που λαμβάνει χώρα σε διάστημα μεγαλύτερο από τέσσερις μήνες μετά τη μεταμόσχευση (19).

Αυτές οι σχέσεις απεικονίστηκαν σε μια ανασκόπηση 348 ληπτών μοσχεύματος καρδιάς, 82 παραληπτών μοσχεύματος διπλού πνεύμονα και 24 παραληπτών μοσχεύματος καρδιάς-πνεύμονα που μεταμοσχεύθηκαν μεταξύ 1990 και 2002 (15).

Παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα ευρήματα:

-Όσον αφορά στην καρδιά, η πιθανότητα οξείας κυτταρικής απόρριψης (ορίζεται από ενδομυοκαρδιακή βιοψία [βαθμός $\geq 3A$] ή ένα κλινικό επεισόδιο που απαιτεί αυξημένη ανοσοκαταστολή) ήταν σημαντικά χαμηλότερη μετά από μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμόνων σε σύγκριση με τους λήπτες απλού καρδιακού μοσχεύματος τους πρώτους τρεις μήνες (22 έναντι 81%) και, σε δύο χρόνια, υπήρχαν σημαντικά λιγότερα επεισόδια οξείας απόρριψης σε λήπτες μοσχευμάτων καρδιάς-πνεύμονα (0,3 έναντι 2,8 επεισόδια).

-Όσον αφορά στον πνεύμονα, υπήρχαν σημαντικά λιγότερα επεισόδια οξείας κυτταρικής απόρριψης στη σύγχρονη μεταμόσχευση καρδιάς-πνεύμονα σε σύγκριση με τους λήπτες πνευμόνων σε χρονικό διάστημα δύο ετών (1,0 έναντι 2,4 επεισόδια). Αν και αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει ότι η συνδυασμένη μεταμόσχευση καρδιάς-πνεύμονα μπορεί να έχει προστατευτικό ανοσολογικό αποτέλεσμα όσον αφορά την ανάπτυξη οξείας απόρριψης (15, 20), αυτό το συμπέρασμα έχει αμφισβητηθεί σε άλλες μελέτες (21, 22).

Ωστόσο, η πιο πρόσφατη καταγραφή ISHLT δεν διαπίστωσε καμία διαφορά στο ποσοστό των ληπτών πνευμόνων που παρουσίασαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο πνευμονικής απόρριψης τον πρώτο χρόνο μετά από μεταμόσχευση μόνο πνεύμονα (32%) έναντι μεταμόσχευσης καρδιάς-πνεύμονα (34%). Αντίθετα, οι αποδέκτες πνευμόνων ή καρδιακών πνευμόνων σε συνδυασμό με άλλες μεταμοσχεύσεις οργάνων (π.χ., ήπαρ ή νεφρό) παρουσίασαν χαμηλότερο ρυθμό απόρριψης κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους (16,5%) (23).

Πιθανοί λόγοι για τον υψηλότερο ρυθμό οξείας κυτταρικής απόρριψης πνεύμονα σε σύγκριση με την οξεία κυτταρική απόρριψη μοσχεύματος καρδιάς περιλαμβάνουν την παρουσία βρόγχο-σχετιζόμενου λεμφικού ιστού που σχετίζεται με το βρόγχο του δότη, αυξημένη ανοσογονικότητα των πνευμόνων και συχνές μολυσματικές προσβολές λόγω ανοσοκαταστολής.

- *Οξεία απόρριψη μεσολαβούμενη από αντισώματα /Acute Antibody Mediated Rejection (AMR)*- Εκτός από την Τ-κυτταροεξαρτώμενη απόρριψη, η αντιδραστικότητα αλλοαντισώματος σε αντιγόνα δότη μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό ιστού και απόρριψη κυρίως μέσω σύνδεσης του συμπληρώματος. Η οξεία αντισωματο-μεσολαβούμενη απόρριψη (AMR) είναι πλέον αναγνωρισμένη οντότητα στη μεταμόσχευση νεφρού και καρδιακής νόσου και αναπτύχθηκε ένα νέο σύστημα ταξινόμησης για μεταμόσχευση πνευμόνων (24).

Μεταξύ των μεταμοσχεύσεων καρδιά-πνεύμονα, η AMR μπορεί να συμβεί νωρίς ή αργά στην περίοδο μετά τη μεταμόσχευση και μπορεί να συνοδεύει οξεία κυτταρική απόρριψη ή να εμφανίζεται ανεξάρτητα. Η AMR μπορεί να επηρεάσει και τα δύο μεταμοσχευμένα όργανα, με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του μοσχεύματος.

Η διάγνωση της καρδιακής AMR βασίζεται συνήθως σε δυσλειτουργία αλλομοσχεύματος, στην παρουσία κυκλοφορούντων αντισωμάτων εναντίον του δότη (donor specific) (αντισώματα τύπου HLA και μη-HLA) και ιστοπαθολογικές ενδείξεις βλάβης μοσχεύματος από ενδοθηλιακές μεταβολές των τριχοειδών, ενεργοποίησης μακροφάγων, ουδετερόφιλων και ενεργοποίηση του συμπληρώματος που ταυτοποιείται με θετικό ανοσοφθορισμό C4d, C3d ή C1q ή ανοσοϊστοχημεία (25).

Παρόμοιες ορολογικές και ιστολογικές αλλαγές της AMR μπορούν επίσης να εμφανιστούν σε αλλομοσχεύματα πνευμόνων (24, 26-28). Μελέτες που εξετάζουν την ευαισθησία και ειδικότητα της χρώσης C4d στις βιοψίες του πνεύμονα και τη συσχέτιση της με κυκλοφορούντα αλλοαντισώματα δότη (donor specific) οδήγησαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα (28-31). Η απόδειξη ότι η δυσλειτουργία του αλλομοσχεύματος αποτελεί προαπαιτούμενο για την «κλινική AMR» του πνεύμονα και ορίζεται ευρέως ως μεταβολές στην πνευμονική φυσιολογία, ανταλλαγή αερίων, ακτινολογικά χαρακτηριστικά ή λειτουργική απόδοση. Το επίπεδο βεβαιότητας στη διάγνωση AMR εξαρτάται από τον αριθμό των διαγνωστικών κριτηρίων που υπάρχουν. Η σίγουρη AMR περιλαμβάνει 3/3 από τα ακόλουθα στοιχεία, ενώ η πιθανή AMR περιλαμβάνει 2/3: κυκλοφορούντα ειδικά για το δότη αντι-HLA αντισώματα (DSA), ιστοπαθολογικές αλλαγές συμβατές με AMR και C4d θετική χρώση των διάμεσων κυψελιδικών τριχοειδών που ακολουθεί γραμμικό μοτίβο.

Η βέλτιστη θεραπεία της AMR δεν είναι καλά καθορισμένη. Η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει θεραπεία με υψηλής δόσης γλυκοκορτικοειδών, πλασμαφαίρεση, υψηλή δόση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης, ριτουξιμάμπη και βορτεζομίμπη.

- **Λοιμώξεις** - Οι περισσότερες μολυσματικές επιπλοκές μετά από μεταμόσχευση καρδιάς-πνεύμονα συμβαίνουν σε ποσοστό παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στη μεταμόσχευση πνευμόνων και επηρεάζουν κυρίως τους πνεύμονες. Η προσέγγιση για τη θεραπεία λοιμοξιολογικών επιπλοκών και η λήψη προφυλακτικών μέτρων για την πρόληψή τους σε δέκτες μεταμόσχευσης καρδιάς-πνεύμονα είναι οι ίδιες με αυτές που χρησιμοποιούνται μετά τη μεταμόσχευση πνευμόνων.

Η λοιμώδης μυοκαρδίτιδα μετά από μεταμόσχευση καρδιάς οφείλεται κυρίως σε *Toxoplasma gondii* και Κυτταρομεγαλοϊό (CMV) στο πλαίσιο της ανοσοκαταστολής. Η διάγνωση γίνεται με την αναγνώριση των μολυσματικών σε δείγματα βιοψίας ενδοκαρδίου.

- **Χρόνια απόρριψη** - Η χρόνια απόρριψη μπορεί να επηρεάσει τόσο την καρδιά όσο και τους πνεύμονες. Η χρόνια απόρριψη της καρδιάς είναι μια διάχυτη αγγειοπάθεια που περιορίζεται στο μόσχευμα και σχετίζεται τόσο με ανοσολογικούς όσο και με μη ανοσολογικούς παράγοντες και μπορεί να εκδηλωθεί μήνες ή και χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Η αγγειοπάθεια του αλλομοσχεύματος πρέπει να θεωρείται μια πιθανή αιτία της δυσλειτουργίας του μοσχεύματος που εμφανίζεται ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση. Αυτή εκδηλώνεται ως αγγειοπάθεια στεφανιαίου αλλομοσχεύματος και συνήθως διαγιγνώσκεται με αγγειογραφικό έλεγχο προτού ο ασθενής γίνει συμπτωματικός. Τα περισσότερα κέντρα έχουν μία επίπτωση αγγειοπάθειας του αλλομοσχεύματος της τάξης του 2-28% ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση. Στα πέντε έτη η επίπτωση ανέρχεται στο 40-70%. Εξαιτίας της διάχυτης, συγκεντρικής εξέλιξης της νόσου, μπορεί η έκταση αυτής να υποτιμάται κατά την αγγειογραφική εξέταση και κατ'επέκταση συμπτωματικοί ασθενείς των οποίων τα συμπτώματα να οφείλονται σε αγγειοπάθεια να μην παρουσιάζουν αγγειογραφικά σημαντική νόσο. Ο ενδαγγειακός υπέρηχος θα μπορούσε να αποτελέσει ένα επιπρόσθετο βέλος στη φαρέτρα της διάγνωσης αλλά βρίσκεται ακόμα σε ερευνητικό επίπεδο.

Το ασυμπτωματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος και η προοδευτικά επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια είναι κοινές εκδηλώσεις της

αγγειοπάθειας του μοσχεύματος. Ο κλασικός στηθαγχικός πόνος δεν είναι συχνός εξαιτίας της προσαγωγού και απαγωγού απονεύρωσης του καρδιακού μοσχεύματος.(32)

Η θεραπεία της εγκατεστημένης αγγειοπάθειας είναι περιορισμένη.(33, 34) Παρηγορικές διαδερμικές επεμβάσεις στα στεφανιαία αγγεία , πραγματοποιούνται σε ασθενείς με διακριτές βλάβες οι οποίες διορθώνονται με αυτές τις παρεμβάσεις. Οι διαδερμικές επεμβάσεις στα στεφανιαία αγγεία σχετίζονται με εξαιρετικά ποσοστά επιτυχίας της ίδιας της επέμβασης αλλά με υψηλό ποσοστό επαναστένωσης ή νέας προόδου της βλάβης.(33)

Η αγγειοπάθεια του μοσχεύματος αποτελεί το πιο συχνό εμπόδιο στη μακροχρόνια επιβίωση. (34, 35) Σε μία έκθεση 54 ασθενών με τουλάχιστον 40% στένωση σε μία ή περισσότερες στεφανιαίες αρτηρίες, η συνολική επιβίωση ήταν 67%, 44% και 17% σε ένα, δύο και πέντε χρόνια αντιστοίχως.(35) Η επιβίωση ποίκιλε ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου, ούσα χειρότερη σε ασθενείς με νόσο τριών αγγείων (13% σε δύο έτη). (34, 35) Σε μία έκθεση 54 ασθενών με τουλάχιστον 40% στένωση σε μία ή περισσότερες στεφανιαίες αρτηρίες, η συνολική επιβίωση ήταν 67%, 44% και 17% σε ένα, δύο και πέντε χρόνια αντιστοίχως.(35) Η επιβίωση ποίκιλε ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου, ούσα χειρότερη σε ασθενείς με νόσο τριών αγγείων (13% σε δύο έτη).

Η επαναμεταμόσχευση είναι η θεραπεία για ασθενείς με διάχυτη, πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο, που εμφανίζουν σοβαρή δυσλειτουργία μοσχεύματος ή/και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας ή ισχαιμίας και δεν έχουν αντενδείξεις για επαναμεταμόσχευση.

Η χρόνια απόρριψη των πνευμόνων εκδηλώνεται ως χρόνια δυσλειτουργία του πνευμονικού αλλομοσχεύματος (CLAD), η οποία μπορεί να έχει αποφρακτικό ή περιοριστικό χαρακτήρα. Το CLAD εκδηλώνεται συχνότερα ιστολογικά ως αποφρακτική βρογχιολίτιδα (bronchiolitis obliterans), η οποία διαγιγνώσκεται μέσω σπιρομέτρησης και είναι γνωστή ως σύνδρομο αποφρακτικής βρογχιολίτιδας (BOS) (36, 37).

Το σύνδρομο αποφρακτικής βρογχιολίτιδας πιθανόν οφείλεται σε πρωταρχική προσβολή (βλάβη από ισχαιμία –επαναιμάτωση, οξεία απόρριψη, λοίμωξη, εισρόφηση, κ.α.) του επιθηλίου των αεραγωγών, η οποία μπορεί να είναι μεμονωμένη και βαριά ή επαναλαμβανόμενη και λιγότερο σοβαρή, ανοσολογική (μέσω HLA αντισωμάτων) ή μη ανοσολογική (φυσική και επίκτητη ανοσιακή απόκριση). Αυτή η προσβολή διεγείρει τα δενδριτικά κύτταρα στο επιθήλιο, έλκοντας περισσότερα φλεγμονώδη κύτταρα (αρχικά λεμφοκύτταρα) οδηγώντας σε καταστροφή και φλεγμονή του επιθηλίου, με επακόλουθη παραγωγή χυμοκινών και κυτταροκινών από το επιθήλιο, τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα

μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα (IL-1, -2, -4, -6, -8, -10, -12, -13, κ.α.). (38)Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα αυξάνουν περαιτέρω την επιθηλιακή καταστροφή μέσω της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου και μεταλλοπρωτεϊνών. Μετά από μία αρχική φλεγμονώδη φάση, εμφανίζεται η ινοπολλαπλασιαστική φάση, που οδηγείται από πολυάριθμους αυξητικούς παράγοντες (PDGF, IGF, FGF, TGF- β , ET-1, κ.α.) και καταλήγει στον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και των ινοβλαστών (μυοϊνοβλάστες) και τελικά στην εναπόθεση κολλαγόνου και τις τυπικές ινώδεις αποφρακτικές βλάβες των αεραγωγών. Αν και αρχικά θεωρούνταν ότι το BOS χαρακτηρίζεται από κυρίαρχη ουδετεροφιλική φλεγμονή των αεραγωγών με διέγερση της IL-8 των αεραγωγών, γίνεται σαφές ότι τουλάχιστον δύο διαφορετικοί φαινότυποι του BOS μπορούν να διακριθούν, βάσει των αποτελεσμάτων από τη χρήση αζιθρομυκίνης ως επιπρόσθετης θεραπείας ασθενών με BOS. Η χρόνια δυσλειτουργία του αλλομοσχεύματος παρουσιάζεται ως ουδετεροφιλική φλεγμονή των αεραγωγών, αρχίζει μάλλον πρώιμα μετά τη μεταμόσχευση πνεύμονα και χαρακτηρίζεται από αύξηση της τιμής του FEV1 κατά τη θεραπεία με αζιθρομυκίνη(39), ενώ ο άλλος φαινότυπος στερείται της ουδετεροφιλικής φλεγμονής των αεραγωγών, αρχίζει όψιμα μετά τη μεταμόσχευση και δεν ανταποκρίνεται στην αζιθρομυκίνη. Κατά συνέπεια, ο πρώτος φαινότυπος δεν μπορεί πλέον να θεωρείται ως BOS, καθώς το BOS ορίζεται ως μία εν πολλοίς μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών. Έχει επομένως προταθεί η μετονομασία αυτού του φαινότυπου ως ουδετεροφιλική αναστρέψιμη δυσλειτουργία του αλλομοσχεύματος (neutrophilic reversible allograft dysfunction, NRAD), ενώ ο δεύτερος φαινότυπος αντιπροσωπεύει αληθώς το BOS [ή fibrotic BOS (fBOS) (Πίνακας 1)

	Ουδετεροφιλική αναστρέψιμη νόσος του αλλομοσχεύματος (NRAD)	Ινοπολλαπλασιαστική BoS (fBoS)
BAL	Αυξημένα ουδετερόφιλα (>15%)	Ουδετερόφιλα <15%
Κλινική εικόνα	Παχείς μη μουσικοί, αυξημένη παραγωγή πτυέλων	Απουσία μη μουσικών και απόχρεμψης
Χρόνος έναρξης	Νωρίς μετά τη μεταμόσχευση (<1 έτος)	Αργότερα (>1 έτος)

Πρόοδος	Βραδεία (αρκετά έτη)	Ταχεία (<6–12 μήνες)
Ιστολογικά ευρήματα	Φλεγμονώδης, καταλήγει σε ίνωση	Καθαρή ίνωση
Απεικόνιση	Πάχυνση τοιχώματος βρόγχων, βύσματα βλέννης, βρογχεκτασίες	Παγίδευση αέρα, πύκνωση
Επίδραση της αζιθρομυκίνης	Βελτίωση του FEV1 (αναστρέψιμη βλάβη)	Χωρίς επίδραση στον FEV1 (μη αναστρέψιμη βλάβη)

Πίνακας 2: τύποι και χαρακτηριστικά της BOS

Όπως και η οξεία έτσι και η χρόνια απόρριψη της καρδιάς είναι λιγότερο συχνή μετά από μεταμόσχευση καρδιάς-πνεύμονα σε σύγκριση με την απλή μεταμόσχευση καρδιάς. Το κατά πόσον η χρόνια απόρριψη των πνευμόνων συμβαίνει τόσο συχνά στους λήπτες μοσχεύματος καρδιάς και πνευμόνων όσο και στους λήπτες ενός ή δύο πνευμόνων είναι λιγότερο σαφές(13, 15, 21, 23, 40).

Αυτές οι σχέσεις απεικονίστηκαν στην έκθεση μητρώου της Διεθνούς Εταιρείας Μεταμόσχευσης Καρδιάς και Πνευμόνων του 2018, στην οποία τα ακόλουθα ευρήματα σημειώθηκαν σε ενήλικες παραλήπτες μοσχεύματος καρδιάς-πνεύμονα που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μεταξύ Ιανουαρίου 1994 και Ιουνίου 2016 (23):

-Η επίπτωση του BOS στα πέντε χρόνια ήταν υψηλότερη από εκείνη της αγγειοπάθειας καρδιακού αλλομοσχεύματος (31 έναντι 7 τοις εκατό) (23).

-Η επίπτωση της αγγειοπάθειας καρδιακού αλλομοσχεύματος στα πέντε χρόνια ήταν χαμηλότερη μετά από σύγχρονη μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμόνων σε σύγκριση με την επίπτωση αυτής μετά από μεταμόσχευση καρδιάς.

-Ο επιπολασμός του BOS σε χρονικό διάστημα 5 ετών στους λήπτες μοσχεύματος καρδιάς-πνεύμονα ήταν χαμηλότερος από τον επιπολασμό του BOS μετά από μεταμόσχευση

πνευμόνων. Αυτό πρέπει να ερμηνευθεί με προσοχή, καθώς η ανάλυση δεν προσαρμόστηκε για σημαντικούς συγχυτικούς παράγοντες όπως η μεταμόσχευση ενός ή δύο πνευμόνων. Τα ποσοστά CLAD ήταν παρόμοια μεταξύ ασθενών μετά από μεταμόσχευση πνευμόνων άμφω και μετά από μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων ως θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης σε μια πρόσφατη ανάλυση ενός κέντρου (41).

- *Δυσλειτουργία του φρενικού νεύρου* - Η δυσλειτουργία του φρενικού νεύρου (PND) πιστεύεται ότι οφείλεται σε υποθερμία από το ψύχος, περικαρδιακή έλξη και στη χρήση διαθερμίας κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Υπάρχει υψηλότερος επιπολασμός της PND μεταξύ των ληπτών μεταμόσχευσης καρδιάς-πνευμόνων σε σύγκριση με εκείνους που υποβάλλονται μόνο σε μεταμόσχευση πνευμόνων (42, 43). Σε μία σειρά, για παράδειγμα, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 43 και 9 τοις εκατό.

Η PND μπορεί να σχετίζεται με περισσότερες ημέρες μηχανικού αερισμού, παρατεταμένη παραμονή στη μονάδα εντατικής θεραπείας και αυξημένη πιθανότητα τραχειοστομίας (42). Μόνο η μειοψηφία ασθενών ανακτά διαφραγματική λειτουργία μετά από τραυματισμό του φρενικού νεύρου. Στο πλαίσιο της μονόπλευρης παράλυσης του διαφράγματος με αποδεδειγμένη παράδοση κίνηση του διαφράγματος κατά την αναπνοή, μπορεί να εξεταστεί η θεραπευτική επιλογή της χειρουργικής σταθεροποίησης του διαφράγματος.

- *Γαστροπάρεση* – Οι χειρουργικοί χειρισμοί στο οπίσθιο μεσοθωρακίο μπορεί να τραυματίσουν το πνευμονογαστρικό νεύρο και να οδηγήσουν σε γαστροπάρεση (44, 45). Οι λήπτες μοσχεύματος καρδιάς-πνεύμονα διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αυτής της επιπλοκής λόγω των χειρουργικών τεχνικών που χρησιμοποιούνται για την τραχειακή αναστόμωση. Οι συνέπειες της γαστροπάρεσης περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο εισρόφησης, ΓΟΠ, υποσιτισμού και κακής απορρόφησης φαρμάκων. Η επαναλαμβανόμενη εισρόφηση μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική βλάβη που οδηγεί σε δυσλειτουργία του μοσχεύματος, ειδικά κατά την πρώιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση, και τόσο η ΓΟΠ όσο και η γαστροπάρεση έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη χρόνιας απόρριψης πνευμόνων (44) (45, 46). (44) (45, 46).

- *Χυλοθώρακας* - Ο χυλοθώρακας προκαλείται από τη συσσώρευση πλευριτικών συλλογών με αυξημένη περιεκτικότητα σε λιπίδια στον υπεζωκοτικό χώρο μετά από χειρουργικό τραύμα στον θωρακικό πόρο ή τους κλάδους του. Ασθενείς με συγγενή καρδιακή νόσο

συχνά έχουν ένα παράπλευρο λεμφικό δίκτυο που μπορεί να είναι ευαίσθητο σε ακούσια διακοπή του κατά τη μεταμόσχευση καρδιάς-πνεύμονα(47). Ανάλογα με το επίπεδο του τραυματισμού, οι χυλώδεις συλλογές μπορεί να είναι δεξιά, αριστερά ή αμφίπλευρες.

Επιβίωση - Τα ακόλουθα ευρήματα σχετικά με την επιβίωση των ασθενών σημειώθηκαν στην έκθεση μητρώου της Διεθνούς Εταιρείας Μεταμόσχευσης Καρδιών και Πνευμόνων (ISHLT) του 2018 για ενήλικες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή μεταμόσχευση καρδιάς-πνεύμονα μεταξύ Ιανουαρίου 1982 και Ιουνίου 2016(48).

- Υπάρχει υψηλό ποσοστό πρόωρης θνησιμότητας, με συνολικά ποσοστά επιβίωσης 71 τοις εκατό σε τρεις μήνες και 63 τοις εκατό σε ένα έτος για μεταμοσχεύσεις καρδιάς πνευμόνων από το 1982 έως τον Ιούνιο του 2016. Συνολικά, η επιβίωση ήταν 45 τοις εκατό σε πέντε χρόνια και 32 τοις εκατό σε 10 χρόνια. Τα ποσοστά πρώιμης επιβίωσης μετά από μεταμόσχευση καρδιάς-πνεύμονα παραμένουν χαμηλότερα από αυτά που παρατηρούνται μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα σε ενήλικες ακόμη και την τελευταία περίοδο από το 2004 έως το 2016 (77 έναντι 92 τοις εκατό στους τρεις μήνες και 69 έναντι 85 έναντι 85 τοις εκατό σε ένα έτος, αντίστοιχα). Τα ποσοστά επιβίωσης μετά από μεταμόσχευση καρδιάς-πνεύμονα είναι επίσης χαμηλότερα από τα ποσοστά επιβίωσης μετά από μεταμόσχευση καρδιάς ενηλίκων (90 τοις εκατό και 86 στους τρεις μήνες και ένα έτος, αντίστοιχα, κατά την περίοδο 2009 έως 2016). Τα πενταετή ποσοστά επιβίωσης των μεταμοσχευθέντων καρδιάς-πνεύμονα κατά την τελευταία περίοδο είναι συγκρίσιμα με την μεταμόσχευση πνευμόνων αμφω (52 έναντι 58 τοις εκατό). Συγκριτικά, τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης είναι σημαντικά υψηλότερα μετά από μεμονωμένη μεταμόσχευση καρδιάς (74 τοις εκατό την περίοδο από το 2009 έως το 2016) (49).

- Η συνολική μέση επιβίωση βελτιώθηκε από 2,1 χρόνια για μεταμοσχεύσεις από το 1982 έως το 1993 σε 5,8 χρόνια στη σύγχρονη εποχή (2004 έως 2016) και είναι συγκρίσιμη με την πρωτογενή μεταμόσχευση πνευμόνων (6,5 χρόνια για μεταμοσχεύσεις από το 2009 έως το 2016). Η συνολική μέση επιβίωση είναι σημαντικά καλύτερη μόνο στη μεταμόσχευση καρδιάς ενηλίκων (12,4 έτη για την περίοδο 2002-2008)(41).

- Μεταξύ των ασθενών που επέζησαν ένα έτος, υπήρχε ένα χαμηλό αλλά σταθερό ποσοστό θνησιμότητας με μια διάμεση επιβίωση (εξαρτάται από την επιβίωση έως ένα έτος) 10,3 ετών, αποτέλεσμα παρόμοιο με την καταγραφή που αφορούσε μεταμόσχευση πνευμόνων

αμφοτερόπλευρα που ήταν 10,0 έτη. Συγκριτικά, η συνολική διάμεση επιβίωση μετά από μεταμόσχευση καρδιάς σε ενήλικες ήταν 13,4 έτη (41).

- Η πολυπαραγοντική ανάλυση εντόπισε την εποχή της μεταμόσχευσης, την ηλικία του δότη, τη νοσηλεία κατά τη μεταμόσχευση και το σακχαρώδη διαβήτη του δέκτη ως σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για τη θνησιμότητα ενός έτους.

Οι κύριες αιτίες θανάτου ποικίλλουν ανάλογα με το χρόνο μετά τη μεταμόσχευση:

- Τις πρώτες 30 ημέρες, ο χρόνος υψηλότερου κινδύνου, ανεπάρκεια μοσχεύματος (26,9 τοις εκατό), τεχνικές επιπλοκές (23,5 τοις εκατό) και λοιμώξεις από μη-κυτταρομεγαλοϊό (CMV) (16,9 τοις εκατό) ήταν οι κύριες αιτίες θανάτου.

- Από 31 ημέρες έως ένα έτος, οι λοιμώξεις από μη-CMV και η ανεπάρκεια μοσχεύματος αντιστοιχούσαν στο 56,3% των θανάτων. Αν και η οξεία απόρριψη και η λοίμωξη από CMV είναι κοινά, ήταν υπεύθυνες για μόνο το 2,7% των θανάτων.

- Μετά το πρώτο έτος, το σύνδρομο αποφρακτικής βρογχιολίτιδας αντιπροσώπευε το 20 έως 24 τοις εκατό των θανάτων και την όψιμη ανεπάρκεια του μοσχεύματος για 14 έως 18 τοις εκατό των θανάτων. Η μόλυνση από μη CMV προκάλεσε 20 έως 28 τοις εκατό των θανάτων.

- Σε όλες τις χρονικές περιόδους, οι καρδιαγγειακές παθήσεις αντιστοιχούσαν στο 4,1 έως 10,7% των θανάτων.

Οι μεγάλες σειρές ασθενών έχουν δείξει καλύτερη συνολική αναλογική επιβίωση για μεταμόσχευση καρδιάς-πνευμόνων από την καταγραφή του ISHLT (21, 22, 50, 51). Σε δύο αναφορές, για παράδειγμα, η επιβίωση ενός έτους ήταν 87 και 78 τοις εκατό σε σύγκριση με 64 τοις εκατό στην καταγραφή καρδιάς (21, 50). Επιπλέον, η επιβίωση μετά από μεταμόσχευση καρδιάς-πνεύμονα σε όλες τις σειρές περιπτώσεων ήταν συγκρίσιμη με εκείνη μετά από διπλή ή μεμονωμένη μεταμόσχευση πνεύμονα σε αντίθεση με τα καλύτερα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν παραπάνω με μεταμόσχευση πνευμόνων στο μητρώο ISHLT. Μια πολυπαραγοντική ανάλυση της βάσης δεδομένων του επιστημονικού μητρώου των παραληπτών μεταμοσχεύσεων των ΗΠΑ (SRTR), συμπεριλαμβανομένων των

ληπτών καρδιάς και πνευμόνων ή διπλής μεταμόσχευσης πνευμόνων για ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση (IPAH), δεν ανέδειξε διαφορές στην επιβίωση μεταξύ των δύο ομάδων, εκτός από ασθενείς που ήταν σοβαρά άρρωστοι τη στιγμή της μεταμόσχευσης (52)

Νοσηρότητα - Το μητρώο ISHLT του 2018 παρείχε επίσης πληροφορίες σχετικά με τη νοσηρότητα εκτός από τη χρόνια απόρριψη των πνευμόνων ή της καρδιάς (23)

Παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα ποσοστά ενός και πέντε ετών μεταξύ των επιζώντων:

- Υπέρταση - 59,1 και 87,2%
- Υπερλιπιδαιμία - 28,0 και 70,4%
- Διαβήτης - 17,1 και 26,5 τοις εκατό

Η Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ήταν επίσης συχνή (7,1 και 13,7 τοις εκατό, αντίστοιχα), και ένας μικρός αριθμός ασθενών χρειάστηκε αιμοκάθαρση (3,8 και 3,4 τοις εκατό, αντίστοιχα) ή μεταμόσχευση νεφρού (0,2 και 0,8 τοις εκατό, αντίστοιχα).

Η επίπτωση όλων των κακοηθειών ήταν 5,7 τοις εκατό σε επιζώντες μετά από ένα έτος, 10,5 τοις εκατό σε επιζώντες πέντε ετών και 17,3 τοις εκατό σε επιζώντες 10 ετών ανέφεραν στο μητρώο ISHLT. Οι λεμφοϋπερπλαστικές ασθένειες μετά από μεταμόσχευση (PTLD) και οι καρκίνοι του δέρματος είναι οι πιο συχνά αναφερόμενες κακοήθειες.

Κεφάλαιο 8: Διαλύματα συντήρησης

Ι. Βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης ως στοιχείο βασικού ενδιαφέροντος στην ανάπτυξη διαλυμάτων συντήρησης.

Ρυθμιστικοί μηχανισμοί κυτταρικού τραυματισμού

Ιστορικά, η ανάπτυξη αποτελεσματικών διαλυμάτων συντήρησης συνοδευόταν πάντοτε από εστίαση στους μηχανισμούς και τις στρατηγικές για τη μείωση της βλάβης ισχαιμίας / επαναιμάτωσης (I / R). Οι διαφορετικές μέθοδοι συντήρησης και η επιλογή των

διαλυμάτων συντήρησης που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη έχουν αντίκτυπο στα όργανα σε επίπεδο μοριακής απόκρισης, δίνοντας έτσι σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το χρονικό διάστημα που είναι διαθέσιμο για την πραγματοποίηση όλων των απαραίτητων ενεργειών που αφορούν στην προετοιμασία των μοσχευμάτων και του λήπτη αυτών για μεταμόσχευση. Ανάλογα με το διάλυμα συντήρησης που χρησιμοποιείται, διαμορφώνεται ένα διαφορετικό περιβάλλον με ξεχωριστές φυσικοχημικές ιδιότητες που επιδρά στα όργανα. Στην περίπτωση αυτή, δίδεται ιδιαίτερη σημασία στους κυτταρικούς και ενδοκυττάριους μηχανισμούς που ενεργοποιούνται υπό συνθήκες υποξίας. Από τη μία πλευρά, η κυτταρική απόκριση εξαρτάται από τη διάρκεια της ισχαιμικής περιόδου, την ηλικία του δότη, το τραύμα, την πιθανή υπάρχουσα λοίμωξη ή άλλους παράγοντες. Από την άλλη πλευρά, η κυτταρική ετερογένεια, που υπάρχει και αντικατοπτρίζει την ιστική πολυπλοκότητα των οργάνων, προκαλεί ανισορροπίες στον μεταβολισμό κατά τη διάρκεια της περιόδου ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τις τελευταίες τρεις δεκαετίες με χρήση μεμονωμένων κυτταρικών σειρών έχουν διευρύνει σημαντικά την κατανόηση του παθοφυσιολογικού υπόβαθρου της βλάβης ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, χωρίς όμως να έχουν οδηγήσει σε πλήρη κατανόηση αυτών. (53)

Τα πειράματα που έχουν καταγραφεί στη βιβλιογραφία και αφορούσαν τη βλάβη I / R κατέδειξαν ξεκάθαρα ότι η σοβαρότητα της κυτταρικής βλάβης μετά από επαναιμάτωση σχετίζεται άμεσα με τη διάρκεια της ισχαιμίας. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητη η αποκατάσταση της αιματικής παροχής αίματος στο ισχαιμο όργανο το συντομότερο δυνατό. Η κυτταρική αντίδραση κατά την περίοδο I / R ισχαιμίας-επαναιμάτωσης ακολουθεί το μοριακό μηχανισμό της άσηπτης φλεγμονής. (54) Αυτή η φλεγμονή χαρακτηρίζεται από τους ανοσολογικούς μηχανισμούς τύπου υποδοχέα προσδέτη TLR (55) και περιλαμβάνει πολύπλοκες αντιδράσεις όπως την απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS), τη δέσμευση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο (56) μετανάστευση ουδετερόφιλων και την απελευθέρωση ενδογενών φλεγμονωδών μεσολαβητών.

Μικροαγγειακή δυσλειτουργία και απόκριση ανοσοκυττάρων σε φλεγμονή που προκαλείται από την Ισχαιμία/Επαναιμάτωση.

Η μικροαγγειακή δυσλειτουργία είναι ένας πρώιμος παράγοντας στην παθογένεση της βλάβης ισχαιμίας / επαναιμάτωσης (IRI) που αποτελεί τη βάση αυτής της παθολογικής

διαδικασίας. Αυτός ο τύπος τραυματισμού συνδέεται συχνότερα με τη στατική ψυχρή συντήρηση (SCS). Μελέτες μεταμόσχευσης ήπατος αρουραίου απέδειξαν τον κρίσιμο ρόλο της έναρξης της ισχαιμίας στην ανάπτυξη της IRI, θέτοντας υπό αμφισβήτηση την πρώιμη μικροαγγειακή δυσλειτουργία ως προγνωστική παράμετρο για την εκτίμηση της πρώιμης λειτουργίας μοσχεύματος στην κλινική πράξη(57).

Η μηχανική και λειτουργική βάση της βλάβης της μικροαγγειακής επαναφοράς της αιματικής ροής μετά την I / R αποδόθηκε σε μια σειρά αλληλένδετων γεγονότων που έχουν κοινά χαρακτηριστικά σε διαφορετικά όργανα. Αυτά περιλαμβάνουν το σχηματισμό διάμεσου οιδήματος λόγω της αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων (58) όταν η διάμεση ιστική πίεση μπορεί να συμπιέσει φυσικά τα τριχοειδή αγγεία καθώς και τον μικροαγγειακό σπασμό (59). Η μηχανική και λειτουργική βάση της βλάβης της μικροαγγειακής επαναφοράς της αιματικής ροής μετά την I / R αποδόθηκε σε μια σειρά αλληλένδετων γεγονότων που έχουν κοινά χαρακτηριστικά σε διαφορετικά όργανα. Η σύνθεση ορισμένων διαλυμάτων συντήρησης προσδίδουν μια δραστική ιδιότητα και επηρεάζουν τη μικροκυκλοφορία ιστών κατά τη διάρκεια της I / R. Για παράδειγμα, η έκπλυση του οργάνου με διάλυμα χαμηλής περιεκτικότητας σε κάλιο πριν από τη συντήρηση μπορεί να προστατεύσει τη μικροκυκλοφορία από τις δυσμενείς επιπτώσεις της ψυχρής αποθήκευσης και να βελτιώσει την επαναιμάτωση μετά από μεταμόσχευση, σε περιπτώσεις όπου μπορεί να προκληθεί αγγειοσυστολή από διάλυμα συντήρησης υψηλής περιεκτικότητας σε κάλιο. (60)

Το φαινόμενο "no-reflow" στην I / R αποδίδεται στη συγκόλληση λευκοκυττάρων στον αυλό των τριχοειδών. Τα λευκοκύτταρα είναι μεγάλα και άκαμπτα κύτταρα που προσκολλώνται στο αγγειακό ενδοθήλιο και είναι πιο πιθανό να προσκολληθούν στα τριχοειδή, εμποδίζοντας έτσι τη ροή του αυλού. Τα μοντέλα ισχαιμίας επαναιμάτωσης καρδιάς και νεφρού έχουν δείξει παρουσία λευκοκυττάρων σε πολύ υψηλή αναλογία στα αποφραγμένα τριχοειδή. Επιπλέον, η επίδραση των αρχών της αιμοδυναμικής στην επαναιμάτωση έχει επίσης εμπλακεί στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων και στην περαιτέρω ενδοθηλιακή βλάβη (40). Η έκπλυση του οργάνου με διάλυμα υπέρτονου αλατούχου διαλύματος-δεξτράνης μείωσε το οίδημα των ενδοθηλιακών κυττάρων και ανέστειλε την προσκόλληση των ουδετερόφιλων, η οποία μπορεί να αποτελέσει μέρος θεραπευτικών στρατηγικών για την αποκατάσταση του φυσιολογικού τριχοειδικού δικτύου. (61).

Η ανακάλυψη του ρόλου των αέριων σηματοδοτικών μορίων όπως το σουλφίδιο του υδρογόνου (H_2S), το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) και το νιτρικό οξείδιο (NOX) θεωρείται ορόσημο στη συντήρηση των οργάνων και τη μεταμόσχευση και θεωρείται ότι είναι αποτελεσματικά στην προστασία του ενδοθηλίου κατά την αποθήκευση οργάνων. Συγκεκριμένα, σε όλο το ευρύ φάσμα των λειτουργιών σηματοδότησης, αυτά τα μόρια αποδείχθηκε ότι αποτρέπουν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και ότι έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (58), επιδρώντας στον αγγειακό τόνο. (62)

Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι το ενδογενές H_2S έχει ρυθμιστικό ρόλο σε πολλές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένου και του αγγειακού τόνου. Επιπρόσθετα, το H_2S αποδείχθηκε ότι αλληλεπιδρά με το NO και σχηματίζει ένα άλλο ισχυρό αγγειοδιασταλτικό νιτροξύλιο. (63)

Μετά την προσκόλληση λευκοκυττάρων, ο καταρράκτης προσκόλλησης είναι μια άλλη σημαντική μοριακή διαδικασία πρόσληψης λευκοκυττάρων κατά τη διάρκεια μιας φλεγμονώδους απόκρισης σε ισχαιμία επαναιμάτωση. Η προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο μετατριχοειδικό φλεβικό ενδοθήλιο ξεκινά σχηματίζοντας χαλαρές συνδέσεις (κύλιση λευκοκυττάρων). Η προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο προκαλείται κυρίως από διαμεμβρανικούς υποδοχείς προσκόλλησης - ιντεγκρίνες, σελεκτίνες, μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων-1 (VCAM-1), μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης-1 (ICAM-1) - υπεύθυνο για την κυτταρική προσκόλληση στο εξωκυττάριο στρώμα και την κύλιση. (53)

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ υποδοχέων ιντεγκρίνης (64) και άλλων μορίων προσκόλλησης όπως VCAM-1, ICAM-1 και P- και E-σελεκτίνες δείχνουν έναν πολύπλοκο μηχανισμό λευκοκυτταρικής συγκόλλησης και εξαγγείωσης. Η επίδραση των διαλυμάτων συντήρησης στην έκφραση των διαφόρων υποδοχέων είναι ένα αντικείμενο που μελετάται εντατικά και θα μπορούσε να παρέχει περισσότερες πληροφορίες σχετικά σε σχέση με την ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων στη φλεγμονή κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης των οργάνων. Συγκριτικές μελέτες μεταξύ κετογλουταρικού και διαλύματος του πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν δείχνουν πολύ χαμηλότερα επίπεδα P-σελεκτινών στο UW, γεγονός που υπογραμμίζει την υπεροχή αυτού έναντι του HTK. (65)

Ο Ρόλος του Ενδοθηλιακού Γλυκοκάλυκα στην IRI

Η αποικοδόμηση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα (GCX) έχει εμπλακεί σε διάφορες διεργασίες ασθένειας, όπως σήψη, τραύμα και IRI (66). Ο γλυκοκάλυκας είναι ένα λεπτό (60

- 570 nm), εύθραυστο στρώμα της εσωτερικής επιφάνειας του αυλού όλων των αιμοφόρων αγγείων και είναι υπεύθυνο για ζωτικές φυσιολογικές λειτουργίες του ενδοθηλίου. Αυτό το στρώμα αποτελείται από πρωτεΐνες πυρήνα πρωτεογλυκάνης (όπως συνδεκάνες και γλυπικάνες) με περιοχή διαμεμβρανική περιοχή στην ενδοθηλιακή επιφάνεια που διασυνδέονται με πολύ σουλφιδικές αλυσίδες γλυκοζαμινογλυκάνης (θειική δερματάνη, θειική ηπαράνη, θειική χονδροϊνίνη). Μαζί, τα μόρια αυτά σχηματίζουν ένα λεπτό προστατευτικό «πλέγμα» στην ενδοθηλιακή επιφάνεια που ενσωματώνει πρωτεΐνες πλάσματος και αρκετά βιολογικά ενεργά μόρια όπως αλβουμίνη, υπεροξειδική δισμουτάση, ξανθίνη οξορδοδοουκτάση, λιποπρωτεϊνική λιπάση, κυτοκίνες, ενδογενείς ηπαρίνες και ρυθμιστικούς παράγοντες της οδού πήξης (67). Στην ισχαιμία επαναιμάτωση το στρώμα γλυκοκάλυκα αποσυντίθεται μέσω ενζυμικής διάσπασης των πρωτεϊνών πυρήνα των πρωτεογλυκανών και αλυσίδων γλυκοσαμινογλυκάνης ή άμεσης οξειδωτικής πίεσης από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ROS (67).

Το σύνθετο πλέγμα που σχηματίζεται από το γλυκοκάλυκα είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της αγγειακής διαπερατότητας που ενεργεί ως μοριακό φίλτρο επιλεκτικού μεγέθους και επιλεκτικού φορτίου επιτρέποντας τη διέλευση μικρών διαλυτών μορίων (<70 kDa) και νερού, αλλά απωθεί αρνητικά τις φορτισμένες πρωτεΐνες πλάσματος στο κέντρο των αυλών. Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι ο γλυκοκάλυκας είναι πρωταρχικά υπεύθυνος για την πολύ σημαντική λειτουργία ημιδιαπερατότητας του ενδοθηλίου (68, 69). Η κλασική αρχή του Starling της διαγγειακής ανταλλαγής έχει αναθεωρηθεί για να εξετάσει την παρουσία του γλυκοκάλυκα και να περιγράψει με μεγαλύτερη ακρίβεια την ανταλλαγή υγρών στη μικροκυκλοφορία (68). Η διάτμηση του γλυκοκάλυκα στο μοριακό μόνοπατι της φλεγμονώδους αντίδρασης οδηγεί σε αγγειακή υπερδιαπερατότητα και οίδημα (69).

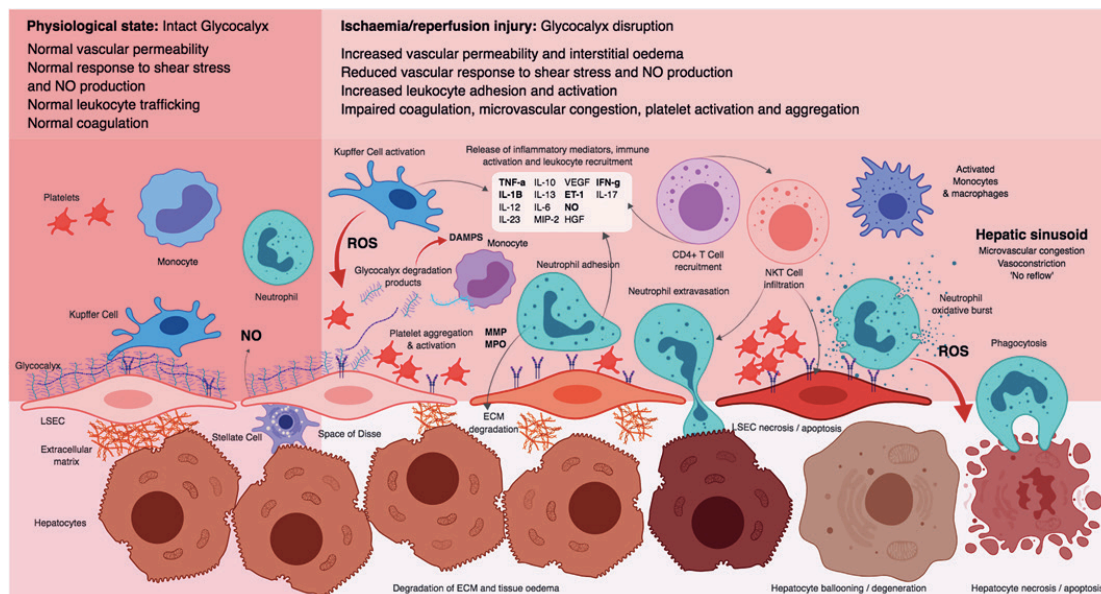
Ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας δρα, μεταξύ άλλων αισθητήρων, ως μηχανικός αγωγός για τη μετάδοση ροο-εξαρτώμενων διατμητικών δυνάμεων στον ενδοθηλιακό κυτταροσκελετό, ενεργοποιώντας την παραγωγή NO, η οποία παίζει σημαντικό προστατευτικό ρόλο στη λειτουργία της μικροκυκλοφορίας στην ισχαιμία επαναιμάτωση. Εκτός από τον κύριο παράγοντα του αγγειακού τόνου, το NO έχει αρκετές ενδοθηλιακές προστατευτικές λειτουργίες μέσω της αναστολής της αύξησης του ενδοκυτταρικού ασβεστίου στα αιμοπετάλια, αποτρέποντας έτσι την ενεργοποίησή τους και τη θρόμβωση, καθώς και την αναστολή του πολλαπλασιασμού των μονοκυττάρων αλλά και τη μεταγραφή των μορίων προσκόλλησης των λευκοκυττάρων (όπως ο VCAM-1). Σε περίπτωση βλάβης των μηχανικών υποδοχέων (μηχανισμός ανίχνευσης) του ενδοθηλίου προκαλείται μείωση της

δραστηριότητας του ενεργοποιημένου NO, eNOS, προκαλώντας μειωμένη απελευθέρωση NO και αντιοξειδωτική άμυνα.

Ο γλυκοκάλυκας παρέχει επίσης αγγειακή προστασία «προστατεύοντας» τα ενδοθηλιακά κύτταρα από την αλληλεπίδραση με κυκλοφορούντα αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα - το λεγόμενο φαινόμενο «ανοσοκάλυψης» (“immune camouflaging”). Οι προβολές των μορίων προσκόλλησης της κυτταρικής επιφάνειας όπως οι σελεκτίνες (μόριο προσκόλλησης ενδοθηλιακών κυττάρων αιμοπεταλίων, VCAM), ο ICAM και οι ιντεγκρίνες (CD11 / CD18) είναι φυσικά βραχύτερες από το πάχος του υγιούς γλυκοκάλυκα στα αγγεία (70), γεγονός το οποίο αναστέλλει την πρόσφυση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων. Η μειωμένη αιμοπεταλιακή και λευκοκυτταρική προσκόλληση έχει αποδειχθεί ότι προστατεύει το γλυκοκάλυκα σε μοντέλα μελέτης της ισχαιμίας επαναιμάτωσης καρδιάς ινδικού χοιριδίου (71, 72). Επιπλέον, η αποικοδόμηση του γλυκοκάλυκα σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων υπό ροή έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί προφλεγμονώδη φαινότυπο και ότι αυξάνει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων (73). Η αποδόμηση του στρώματος γλυκοκάλυκα οδηγεί σε έναν φαύλο κύκλο φλεγμονής με δύο τρόπους. Πρώτον, η μείωση του πάχους του γλυκοκάλυκα αφήνει τα μόρια προσκόλλησης στην επιφάνεια των κυττάρων να εκτίθενται σε κυκλοφορούντα φλεγμονώδη κύτταρα και αιμοπετάλια, γεγονός που διευκολύνει περαιτέρω τις αλληλεπιδράσεις υποδοχέα-συνδέτη που οδηγούν σε απελευθέρωση κυτοκινών, μεταλλοπρωτεασών στρώματος και ROS που προκαλούν περαιτέρω βλάβη και αποδόμηση του γλυκοκάλυκα (74). Δεύτερον, η φλεγμονώδης απόκριση μπορεί να επιδεινωθεί από τα κυκλοφορούντα αποδομημένα θραύσματα του γλυκοκάλυκα, τα οποία έχουν χαρακτηριστεί ως DAMPs με αποτέλεσμα την απελευθέρωση κυτοκινών όταν συνδέονται με TLR υποδοχείς σε μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα. (75) **Σχήμα 7**

Μια πρόσφατη μεγάλη κλινική μελέτη ασθενών που εισήχθησαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας με σήψη έδειξε ότι η αποβολή των θραυσμάτων του γλυκοκάλυκα είναι πιο σοβαρή σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και πολυοργανική ανεπάρκεια (76). Σημαντική διαταραχή της μικροανατομίας του γλυκοκάλυκα σε ασθενείς με αιμορραγικό σοκ μετά από τραύμα συνδέεται με την ανάπτυξη διαταραχών πήξης και αυξημένης θνησιμότητας (77). Η πρόληψη της τοπικής και συστημικής διακοπής του γλυκοκαλυκικού στρώματος του ενδοθηλίου θα μπορούσε ενδεχομένως να προσφέρει έναν νέο στόχο για τη σημαντική μείωση πολλών από τις άμεσες και δευτερεύουσες επιπλοκές που προκύπτουν ως αποτέλεσμα της βλάβης ισχαιμίας επαναιμάτωσης του λήπτη, καθώς

και για την παροχή ευκαιριών για την ανάνηψη οργάνων δωρητών κατά τη συντήρηση οργάνων.



Σχήμα 7: Μεταβολές γλυκοκάλυκα στο μηχανισμό ισχαιμίας επαναιμάτωσης (πηγή: Transfus Med Hemother 2019;46 151-172)

Ταξινόμηση τεχνικών διάχυσης με βάση τις θερμοκρασίες συντήρησης

Στην ιστορία των μηχανών έγχυσης, έχουν αναφερθεί διαφορετικές στρατηγικές και θερμοκρασίες διάχυσης χωρίς συναίνεση μεταξύ των συγγραφέων. Όροι όπως η υποθερμία, υποθερμοθερμικός ή νορμοθερμικός χρησιμοποιήθηκαν συχνά για να περιγράψουν τις θερμοκρασίες διάχυσης και η απουσία τυποποιημένου κριτηρίου για την περιγραφή τεχνικών λεπτομερειών οδήγησε σε μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Το 2016, μια ομάδα διακεκριμένων ερευνητών στον τομέα της συντήρησης του ήπατος πρότεινε μια ονοματολογία εύρους θερμοκρασίας διάχυσης που διευκολύνει τη σύγκριση διαφορετικών μελετών, την πραγματοποίηση μεταανάλυσεων και την ομογενοποίηση των κριτηρίων (78).

Υποθερμική Μηχανική Έγχυση (0–12 ° C) (HMP)

Η έγχυση (perfusion) σε αυτό το εύρος θερμοκρασίας μειώνει κυρίως τον μεταβολισμό των ιστών και ταυτόχρονα, μέσω του διαλύματος συντήρησης, παρέχει τα απαραίτητα μεταβολικά υποστρώματα για τη σύνθεση ATP και την απομάκρυνση των μεταβολικών αποβλήτων με έκπλυση του παρεγχύματος και του ενδοθηλίου (79). Το προτεινόμενο σημείο αποκοπής για HMP στους 12 ° C υποστηρίζεται από την παρατήρηση πολλών ενεργειακά εξαρτώμενων αντιδράσεων μιτοχονδριακών ηπατικών ενζύμων που εμφανίζουν σημαντικές μεταβολές ρυθμού σε αυτή τη θερμοκρασία (78).

Κατά συνέπεια, μερικά από τα οφέλη της HMP είναι η ελαχιστοποίηση της βλάβης της ψυχρής ισχαιμίας, η βελτίωση της ικανότητας των μοσχευμάτων και η προστασία έναντι των βλαβών χοληφόρων (80, 81). Στην περίπτωση της υποθερμικής οξυγονωμένης έγχυσης, παρέχει επίσης την ευκαιρία να αποκατασταθεί η μιτοχονδριακή οξειδοαναγωγική δραστηριότητα και η κατάσταση της κυτταρικής ενέργειας ενώ ο μεταβολισμός εξακολουθεί να επιβραδύνεται από την υποθερμία (82).

Μεσοθερμική Μηχανική Έγχυση

Λαμβάνοντας υπόψιν το γεγονός ότι στο ευρύ φάσμα των θερμοκρασιών μεταξύ 12 και 33 βαθμών Κελσίου, παρουσιάζονται μεγάλες διαφορές στα επίπεδα του μεταβολισμού. Ο Karangwa et al. θεώρησε πιο σημαντικό να υποδιαιρέσει αυτό το μεσοδιάστημα και πρότεινε τον όρο Μεσοθερμική Μηχανική Έγχυση. (78) Η μεσοθερμική και η υπονορμοθερμική μηχανική έγχυση προτάθηκαν ώστε να δημιουργηθεί μια ισορροπία ανάμεσα στα βλαβερά στοιχεία της υποθερμίας και τις υψηλές μεταβολικές ανάγκες της νορμοθερμίας. (83) Επιπρόσθετα, η έκθεση του μοσχεύματος σε φυσιολογικές θερμοκρασίες μετά από ψυχρή συντήρηση μπορεί να οδηγήσει σε έξαρση οξειδωτικού στρες. (78, 84) Η μεσοθερμική και η υπονορμοθερμική μηχανική έγχυση προτάθηκαν ώστε να δημιουργηθεί μια ισορροπία ανάμεσα στα βλαβερά στοιχεία της υποθερμίας και τις υψηλές μεταβολικές ανάγκες της νορμοθερμίας. (83) Επιπρόσθετα, η έκθεση του μοσχεύματος σε φυσιολογικές θερμοκρασίες μετά από ψυχρή συντήρηση μπορεί να οδηγήσει σε έξαρση οξειδωτικού στρες. (84)

Η εφαρμογή αυτής της μεθόδου οδήγησε σε χαμηλή αγγειακή αντίσταση και ισχυρότερη μιτοχονδριακή λειτουργία.

Υπονορμοθερμική μηχανική έγχυση (25–34 ° C)

Είναι δυνατή η διάχυση μοσχεύματος μεταξύ 16 και 25 °C χωρίς την παρουσία ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η μέθοδος αυτή απλοποιεί τη διαδικασία και μπορεί να μειώσει το κόστος. Αυτό είναι εφικτό, επειδή η αιμάτωση σε υπονορμοθερμική θερμοκρασία μειώνει τη δραστηριότητα της αναπνευστικής αλυσίδας στα μιτοχόνδρια και μειώνει τις ανάγκες κυτταρικής ενέργειας.(85)

Η ελεγχόμενη οξυγονωμένη αναθέρμανση είναι η πιο πρόσφατη εφαρμογή της μηχανικής έγχυσης, στην οποία το άρωμα ξεκινά σε υποθερμικές θερμοκρασίες και σταδιακά αυξάνεται σε υπονορμοθερμία (86), βελτιώνοντας την αποκατάσταση της κυτταρικής ομοιόστασης και μετριάζοντας την κυτταρική βλάβη από την αναθέρμανση λόγω της σταδιακής αύξησης θερμοκρασία και του μεταβολισμού(87).

Νορμοθερμική μηχανική έγχυση (35–38 ° C)

Ο όρος νορμοθερμία αναφέρεται συνήθως στη φυσιολογική θερμοκρασία του σώματος των ειδών που χρησιμοποιούνται στη μελέτη, δηλαδή, 37 ° C για μελέτες σε ανθρώπους και τρωκτικά και 38 ° C σε μελέτες με μοντέλα χοίρου. Η ιδέα στην οποία βασίζεται η τεχνική είναι να αναπαράγεται ο φυσιολογικός μεταβολισμός των οργάνων έξω από το σώμα, παρέχοντας οξυγόνο και απαραίτητα υποστρώματα σε περιβάλλον που διατηρείται σε κανονική θερμοκρασία (37 ° C), αποφεύγοντας εντελώς την ισχαιμία και την υποθερμία (84). Ένα από τα κύρια πλεονεκτήματα της Νορμοθερμικής μηχανικής έγχυσης είναι η ευκαιρία αξιολόγησης της βιωσιμότητας του οργάνου πριν από τη μεταμόσχευσή του (87) με μέτρηση δεικτών του μεταβολισμού. Η δυσκολία έγκειται στην παροχή επαρκούς οξυγόνου και άλλων απαραίτητων υποστρωμάτων για να αποφευχθεί η επακόλουθη φθορά του μοσχεύματος και η βακτηριακή μόλυνση, κάτι που είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί σε θερμά περιβάλλοντα (83).

Η τεχνολογία normothermic machine perfusion αναπτύχθηκε αρχικά για να μετριάσει τις αρνητικές επιπτώσεις της απλής ψυχρής αποθήκευσης, αλλά επιπρόσθετα οφέλη επέτρεψαν τη χρήση της για ευρύτερους σκοπούς (88). Ένα άλλο επιπλέον πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η δυνατότητα παράτασης του χρόνου διατήρησης του μοσχεύματος.

Ο κεντρικός ρόλος των διαλυμάτων συντήρησης στη συντήρηση οργάνων

Ήδη από το 1905, ο συνάδελφος του Carrel Charles Guthrie είχε υποστηρίξει την ψύξη για την προστασία των οργάνων του δότη πριν από τη μεταμόσχευση (Hamilton 2012, σελ.

101). Το ότι δεν χρησιμοποιήθηκε στις πρώιμες μεταμοσχεύσεις ανθρώπου πιθανώς εν μέρει εξηγεί τα κακά αποτελέσματά τους. Αρχικά, ο Starzl χρησιμοποίησε ολική υποθερμία σώματος για την προστασία των οργάνων του δότη, αλλά μέχρι το 1960 μεταπήδησε στην έγχυση κρύου διαλύματος στην πυλαία φλέβα για την προστασία του ήπατος του δότη (Mario Chioro et al. 1963). Μέχρι το 1963, η έγχυση ψυχρού διαλύματος στη νεφρική αρτηρία των νεφρών δότη πριν τη μεταμόσχευση έγινε τμήμα τη βασικής πρακτική (Collins 1969). Όταν αποκτήθηκαν πολλαπλά όργανα από έναν δότη, χρησιμοποιήθηκε *in situ* ψύξη με έγχυση ψυχρού διαλύματος στην αορτή. Η *ex vivo* διάδοση απομονωμένων νεφρών από μια αντλία (που θυμίζει τη μηχανή του Lindberg τη δεκαετία του 1930) αποδείχθηκε ότι επεκτείνει τη διατήρηση των νεφρών για 2 - 3 ημέρες (Belzer et al. 1967), αλλά η δημοτικότητα αυτής της μεθόδου μειώθηκε μετά το 1987 όταν ο Folkert Belzer εισήγαγε διάλυμα του University of Wisconsin το οποίο όταν εγχύθηκε απλώς στα αιμοφόρα αγγεία των οργάνων του δότη επέτρεψε τη συντήρηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (Belzer et al. 1992).

Οι οξειδοαναγωγικές μεταβολές είναι σημαντικές κατά την υποξία των οργάνων κατά τη διάρκεια της συντήρησης. Είναι γνωστό ότι οι οξειδοαναγωγικές μεταβολές στους ιστούς σχετίζονται με τη μεταφορά ηλεκτρονίων μεταξύ μορίων και ιόντων με ταυτόχρονη ανταλλαγή των φορτίων τους. Δεδομένου ότι η απώλεια/πρόσληψη ενός ηλεκτρονίου είναι ταυτόχρονη, η διαδικασία της διαμοριακής μεταφοράς ηλεκτρονίων ονομάζεται αντίδραση οξειδοαναγωγής. Κατά την υποξία πραγματοποιείται ροή υδρογόνου και ηλεκτρονίων μέσω αλυσίδας ενζυμικών συστημάτων με σταθερό ρυθμό: NAD / NADH, NADP / NADPH, FAD / FADH, κυττοχρωμάτων ($\text{Fe}^{3+} / \text{Fe}^{2+}$) και με αυτόν τον τρόπο δημιουργείται η δυναμική ισορροπία μεταξύ οξειδωμένων και ανηγμένων μορφών των ενζύμων σε ένα κύτταρο, το οποίο ορίζεται ως δυναμικό οξειδοαναγωγής (RP).

Κατά τη διάρκεια της υποξίας, η μεταφορά H^+ και e^- διακόπτεται και η συσσώρευση ανηγμένων ενδιάμεσων προϊόντων συνοδεύεται από μείωση του οξειδωτικού δυναμικού (RP). Σύμφωνα με μετρήσεις δυναμικού στους νεφρούς και την καρδιά σκύλου (89) μετά την απολίνωση των αιμοφόρων αγγείων, το δυναμικό οξειδοαναγωγής μειώθηκε εντός 0,5-1 λεπτών. Στη δυναμική μελέτη της ισχαιμίας, υπάρχουν 3 περίοδοι ενεργητικών αλλαγών:

i) Ταχεία απώλεια RP μετά από ισχαιμία διάρκειας 15-20 λεπτών, ενεργοποίηση γλυκόλυσης, συσσώρευση προϊόντων κύκλου Krebs.

ii) Ενδιάμεση περίοδος μετά από ισχαιμία 20-30 λεπτών, η οποία χαρακτηρίζεται από αργές αλλαγές RP και μη λειτουργικές μεταφορές H^+ και e^- .

iii) Το τελικό στάδιο σχετίζεται με την εξασθένηση της διαδικασίας της γλυκόλυσης και την εξάντληση του γλυκογόνου που κινείται προς μη αναστρέψιμες αλλαγές σε ολόκληρο τον κύκλο της οξειδοαναγωγής.

Η υποθερμία αυξάνει σημαντικά την αντίσταση των οργάνων και των ιστών στην έλλειψη Οξυγόνου και μειώνει τη θερμική διέγερση των μορίων, ενισχύοντας έτσι την αλληλεπίδραση των δεσμών τύπου Van der Waals και τους δεσμούς υδρογόνου. Σύμφωνα με την εξίσωση του Arrhenius, η αλλαγή θερμοκρασίας από τη νορμοθερμία σε θερμοκρασία περίπου $0^\circ C$ μειώνει το μεταβολικό ρυθμό περίπου 5 φορές, ενώ η διάχυση του O_2 μειώνεται μόνο κατά 4 φορές, υποδεικνύοντας ότι η έλλειψη O_2 στα ψυχρά όργανα οφείλεται μάλλον σε αναστολή ενζύμων παρά στη διάχυση Οξυγόνου. Η ανισορροπία στην ανακατανομή των ιόντων συνδέεται με την ομοιόσταση του νερού και το οίδημα. Η διάσπαση του ATP έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση πουρινών και νουκλεοσιδικών βάσεων - ινοσίνη, ξανθίνη υποοξαντίνη. Αυξημένα επίπεδα ενδοκυτταρικών φωσφορικών ιόντων προάγουν την περαιτέρω πρόσληψη ιόντων Ca^{2+} και Na^+ που επιδεινώνουν περαιτέρω την οσμωτική κατάσταση του κυττάρου, επηρεάζοντας αρνητικά τη μιτοχονδριακή δομή και τη λυσοσωμική ακεραιότητα. Ο στόχος των διαλυμάτων συντήρησης είναι να προσπαθήσουμε να παρέμβουμε σε όσο το δυνατόν περισσότερες από αυτές τις αλλαγές. (89)

Στην πραγματικότητα, η επιλογή των διαλυμάτων συντήρησης και η επιστήμη που στηρίζει την ανάπτυξή τους, είναι κεντρικής σημασίας για τη διατήρηση οργάνων (90). Η ισχαιμία, όπως προαναφέρθηκε έχει τεράστιο κόστος για όλα τα κύτταρα με αερόβιο μεταβολισμό, με αποτέλεσμα την κυτταρική βλάβη μέσω μιας πολύπλοκης και διασυνδεδεμένης αλυσίδας πολλών αποτυχημένων μηχανισμών απαραίτητων για την ομοιόσταση που κορυφώνεται με τον κυτταρικό θάνατο. Παρόλο που η ψύξη καταστέλλει αρχικά το μεταβολικό ρυθμό, η παρατεταμένη κρύα ισχαιμία οδηγεί σε εξάντληση της κυτταρικής τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) και σε επιταχυνόμενη γλυκόλυση καθώς και στην παραγωγή γαλακτικού οξέος. Η συσσώρευση προϊόντων διάσπασης αδερίνης όπως η υποξανθίνη ξεκινά την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Η κυτταρική οξέωση διακόπτει τις εξαρτώμενες από το pH και την ενέργεια κυτταρικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένων των διαμεμβρανικών αντλιών ιόντων (Na^+ / K^+ και Ca^{2+}) που τελικά οδηγούν σε εισροή ιόντων (Na^+ και Cl^-) και νερού, προκαλώντας απώλεια του μεμβρανικού

δυναμικού και προοδευτικό κυτταρικό οίδημα. Η βλάβη των κυττάρων στη μεμβράνη εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της απελευθέρωσης λυσοσωμικών ενζύμων ως απόκριση στην ενδοκυτταρική οξέωση και της άμεσης οξειδωτικής βλάβης από τις ελεύθερες ρίζες. Η ενεργοποίηση επιβλαβών πρωτεασών και φωσφολιπασών που προκαλείται από την αύξηση των επιπέδων του ενδοκυτταρικού Ca^{2+} λόγω της ανεπάρκειας της βλάβης των διαμεμβρανικών αντλιών οδηγεί σε βλάβη των μιτοχονδριακών μεμβρανών με εμφάνιση πόρων μετάβασης της διαπερατότητας των μιτοχονδρίων και την απελευθέρωση του κυτοχρώματος C ο οποίος ενεργοποιεί το μοριακό μονοπάτι της απόπτωσης. Η συνδυασμένη επίδραση της αύξησης της ενδοκυτταρικής οξέωσης, της ενεργοποίησης των λυσοσωμάτων, της αύξησης των επιπέδων ελεύθερων ιόντων Ca^{2+} και Fe^{2+} σε συνδυασμό με τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία συμβάλλει σε ένα προ-οξειδωτικό περιβάλλον που τροφοδοτεί την παραγωγή ROS και οξειδωτικό στρες κατά την πρώιμη επαναιμάτωση. Σε αυτή η αδρή κατανόηση των βασικών μηχανισμών κυτταρικής βλάβης κατά την ψυχρή συντήρηση των οργάνων βασίζονται οι βιοχημικές ιδιότητες των διαλυμάτων συντήρησης που αποσκοπούν στο να μετριάσουν και κατά το δυνατόν να ανακόψουν τις διεργασίες που οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο. Ως εκ τούτου, τα συστατικά του διαλυμάτων συντήρησης περιλαμβάνουν συστατικά και κολλοειδή για την εξουδετέρωση της μετακίνησης ύδατος και ηλεκτρολυτών διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης και την πρόληψη του κυτταρικού οιδήματος, ρυθμιστικά διαλύματα για τον έλεγχο των αλλαγών στο pH, αντιοξειδωτικά με τη μορφή καθαριστών ελευθέρων ριζών, καθώς και πρόδρομα θρεπτικά συστατικά για παραγωγή ATP και ενεργειακό εφοδιασμό.

Οι πρώτες εξελίξεις στα διαλύματα συντήρησης από τους Collins et al. (91) βασίστηκαν σε βλάβες της «ενδοκυτταρικής ιοντικής ισορροπίας» μέσω αντιστροφής της αναλογίας Na^+ / K^+ που βρέθηκαν στο πλάσμα. Αυτό αργότερα βελτιώθηκε με την προσθήκη γλυκόζης ως απαραίτητη και απομάκρυνση μαγνησίου στο διάλυμα Collins C2. Το διάλυμα UW έχει παρόμοια ισορροπία ενδοκυτταρικών ιόντων με το πρόσθετο όφελος ενός κολλοειδούς (υδροξυαιθυλο άμυλο [HES]) και φαρμακολογικών παραγόντων όπως αλλοπανινόλη (αναστολέας ξανθίνης οξειδάσης), λακτοβιονικό και γλουταθειόνη (καθαριστές ελευθέρων ριζών), καθώς και η αδενοσίνη, πρόδρομος παραγωγής ATP. Η σύνθεση του διαλύματος IGL-1® βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στο διάλυμα UW, αλλά έχει ιοντική ισορροπία κοντά στις εξωκυτταρικές αναλογίες Na^+ / K^+ και κολλοειδές με χαμηλότερο ιξώδες (πολυαιθυλενογλυκόλη [PEG]). Το διάλυμα Celsior® έχει επίσης εξωκυτταρική ισορροπία ιόντων και περιέχει μαννιτόλη καθώς και ιστιδίνη και μειωμένη γλουταθειόνη. Το HTK ή το

Custodiol® περιλαμβάνει την ιστιδίνη και τη μαννιτόλη ως συστατικά με την τρυπτοφάνη και κετογλουταρικό ως ελεύθερα αμινοξέα και προδρόμους θρεπτικών ουσιών, αντίστοιχα. Το διάλυμα TiProtec βασίζεται στο σκεύασμα HTK με υψηλότερη περιεκτικότητα σε κλασματικά ιόντα, α-κετογλουταρικό και διαχωρισμένο ως μεταβολικά ενδιάμεσα, και χηλικά σιδήρου για την πρόληψη οξειδωτικού στρες που καταλύεται από το σίδηρο. Κατά την τελευταία δεκαετία, δεν υπήρξε μεγάλη αλλαγή στη σύνθεση των διαλυμάτων συντήρησης. Με τις εξελίξεις στον τομέα της μηχανικής διάχυσης/αιμάτωσης και της ανάνηψης οργάνων για να βελτιωθεί η βιωσιμότητα των οριακών οργάνων, υπάρχει μεγαλύτερη ανάγκη για την ανάπτυξη νέων διαλυμάτων συντήρησης.(84)

Διάλυμα Collins

Το διάλυμα Collins ήταν ιστορικά το πρώτο διάλυμα που δημιουργήθηκε για τη συντήρηση οργάνων. Βασίστηκε σε έναν συνδυασμό υψηλής περιεκτικότητας σε σίδηρο, καλίου και οσμωτικών στοιχείων με βάση τη γλυκόζη. (91). Το αρχικό διάλυμα τροποποιήθηκε από το Ίδρυμα μεταμόσχευσης Ευρώπης, «Europe transplant foundation», το 1976, αφαιρώντας το μαγνήσιο. Αυτό κατέστησε το διάλυμα του Collins, ένα απλό και φθινό ενδοκυτταρικό διάλυμα συντήρησης. Αυτό το διάλυμα περιέχει ηλεκτρολυτική σύνθεση ενδοκυτταρικού τύπου με χαμηλό νάτριο και υψηλό κάλιο που στοχεύει στην αποτροπή μεταβολών μεμβρανικού υγρού και ηλεκτρολυτών. Η υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο διάλυμα παρέχει οσμωτική ισορροπία μεταξύ του ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου και καταστέλλει το κυτταρικό οίδημα που προκαλείται από την υποθερμία. Ο Collins χρησιμοποίησε στο πρωτότυπο διάλυμα του ένα ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών για την πρόληψη της ενδοκυτταρικής οξέωσης που προκαλείται κυρίως από την αναερόβια γλυκόλυση κατά τη διάρκεια της ψυχρής ισχαιμίας. Το διάλυμα Collins τροποποιήθηκε περαιτέρω στην Ευρώπη δημιουργώντας το γνωστό διάλυμα Euro Collins (EC) το οποίο είχε αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης. Η οσμωτική ισχύς του διαλύματος Euro-Collins αυξήθηκε από την υψηλότερη συγκέντρωση γλυκόζης (195 mmol / L έναντι 140 mmol / L). Επιπλέον, το θειικό μαγνήσιο αποκλείστηκε επειδή η παρουσία μαγνησίου και φωσφορικού είχε ως αποτέλεσμα σχηματισμό ιζημάτων φωσφορικού μαγνησίου. Άλλες τροποποιήσεις του διαλύματος Euro Collins με υποκατάσταση της γλυκόζης με σακχαρόζη μαννιτόλης (92, 93) παρείχαν εξαιρετική προστασία κατά την ψυχρή ισχαιμία. Το διάλυμα Euro-Collins χρησιμοποιείται σε πολλά κέντρα μεταμόσχευσης σε όλο τον κόσμο εδώ και πολλά χρόνια.

Διάλυμα Πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν (University of Wisconsin-UW)

Το Διάλυμα του Πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν (UW) έχει γίνει αποδεκτό ως το gold standard στη διατήρηση των μοσχευμάτων ήπατος από το 1989 και συνήθως αναφέρεται ως διάλυμα ενδοκυτταρικού τύπου. Η Μελέτη της αναδιανομής Na^+ και K^+ χρησιμοποιώντας τεχνική μικροδιαλύσεων υποδηλώνει ότι η διάχυση Na^+ / K^+ σε διάμεσους χώρους ενδέχεται να μην ακολουθεί τον στοιχειομετρικό κανόνα της ανταλλαγής $\text{Na}^+ / \text{K}^+ 3:2$ και ως εκ τούτου οι ενδιάμεσοι λόγοι Na^+ / K^+ δεν εξισορροπούνται πλήρως με το ενδοκυτταρικό μέσο μετά από κρύα αποθήκευση (94). Αυτή η υπόθεση συμφωνεί καλά με επιτυχημένες κλινικές και πειραματικές εφαρμογές διαλύματος UW υψηλής περιεκτικότητας σε νάτριο που ικανοποιεί τις απαιτήσεις για μεταμόσχευση καρδιάς.

Τα πλεονεκτήματα του διαλύματος UW σε σύγκριση με το διάλυμα Marshall και το Euro-Collins έχουν αποδειχθεί σε μεγάλο αριθμό πειραματικών και κλινικών μελετών (95-97). Η εισαγωγή μεταβολικώς αδρανών υποστρωμάτων όπως το λακτοβιονικό και η ραφινόζη που καθιστούν το διάλυμα UW ιδανικό για συντήρηση πολλαπλών οργάνων. Ο συνδυασμός δύο οσμωτικά ενεργών συστατικών επιτρέπει την επιτυχή έκβαση της μεταμόσχευσης και την καλύτερη φυσιολογική λειτουργία και μικρότερη ιστική βλάβη του νεφρού σε σύγκριση το Euro-Collins (98). Στην περίπτωση οριακών οργάνων, τα όργανα που διατηρούνται σε διάλυμα UW εμφάνισαν χαμηλότερο ποσοστό μη λειτουργικής λειτουργίας και απόρριψης κατά τους πρώτους 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση (99). Η στρατηγική συντήρησης του διαλύματος UW μπορεί να περιγραφεί σε κύρια σημεία ως εξής: πρόληψη οιδήματος (ραφινόζη, λακτοβιονικό), συμπλήρωση με πρόδρομες μορφές ATP (αδενοσίνη) και αντιοξειδωτική δράση (αλλοπουρινόλη, ανηγμένη γλουταθειόνη). Πολλές μελέτες έχουν συζητήσει πιθανούς προστατευτικούς ρόλους μεμονωμένων ενώσεων, με σκοπό την απλούστευση της σύνθεσης του διαλύματος χωρίς απώλεια της αποτελεσματικότητάς του. Η ερμηνεία της σχετικής σημασίας των ουσιών είναι συχνά αμφιλεγόμενη λόγω της ειδικότητας των οργάνων και της πιθανής συνεργικής δράσης των ουσιών. (100) Μια συγκριτική μελέτη του UW με διαλύματα χωρίς αδενοσίνη καταδεικνύει ότι το διάλυμα UW δεν έδειξε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ATP και μόνο σε μεταμοσχεύσεις από ζώντα δότη, όπου ο χρόνος ψυχρής ισχαιμίας είναι μικρός μπορεί να υπάρχει κάποιο πλεονέκτημα με την προσθήκη αδενοσίνης στο διάλυμα συντήρησης (101). Τόσο η παραγόμενη γλουταθειόνη (102) όσο και η αλλοπουρινόλη (103) σε διάλυμα UW επέδειξαν

προστατευτική δράση έναντι των ελεύθερων ριζών οξυγόνου κατά την ισχαιμία και την επαναιμάτωση. Το HES στο διάλυμα έχει σκοπό να βελτιώσει την ογκωτική υποστήριξη του μέσου συντήρησης. Ωστόσο, το αίμα σε συνδυασμό με το διάλυμα UW στους 4 ° C αυξάνει το ιξώδες του μίγματος κατά 1,3 φορές σε σχέση με το αίμα στους 37 ° C, γεγονός που περιπλέκει την έκπλυση των ιστών και τον κορεσμό με το διάλυμα συντήρησης. Η αφαίρεση του HES σε απλουστευμένες εκδόσεις του UW δεν συνοδεύεται από επίδραση στη δράση του διαλύματος κατά τη διάρκεια απλής ψυχρής αποθήκευσης.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, τα κέντρα μεταμόσχευσης στις ΗΠΑ και την Ευρώπη επέδειξαν μειωμένο κυτταρικό οίδημα και γρήγορη ανάκαμψη της νεφρικής λειτουργίας με χρήση διαλύματος UW. Σημαντική βελτίωση έχει επιτευχθεί στη μεταμόσχευση ήπατος, παρέχοντας καλύτερη ακεραιότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων των κολποειδών που είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στην ψυχρή ισχαιμία, την ενεργοποίηση των κυττάρων Kupffer και την απόπτωση, η οποία επέκτεινε το χρονικό όριο της ασφαλούς διατήρησης του ήπατος έως και 24 ώρες (104). Το διάλυμα UW έχει δείξει την υπεροχή του έναντι των προηγούμενων διαλυμάτων συντήρησης στο πάγκρεας, στην καρδιά, στους νεφρούς και στη συντήρηση των πνευμόνων και έγινε η καθιερώθηκε η χρήση του σε περιπτώσεις λήψης πολλαπλών οργάνων επιτρέποντας μια ευρύτερη γεωγραφική περιοχή κοινής χρήσης οργάνων.

Διάλυμα Marshall

Το διάλυμα κιτρικού, Marshall και οι τροποποιημένες μορφές του αναπτύχθηκαν ως εναλλακτική λύση του διαλύματος Collins για τη συντήρηση των νεφρών. Η ηλεκτρολυτική σύνθεση αυτού του διαλύματος χαρακτηρίζεται από υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο, νάτριο και μαγνήσιο. Μετά προστέθηκε κιτρικό στο περιεχόμενό του διαλύματος προκειμένου να αντικατασταθεί το φωσφορικό για να λειτουργήσει ως ρυθμιστικό διάλυμα για τη διατήρηση του ενδοκυτταρικού pH. Για την παροχή κατάλληλης ρυθμιστικής ικανότητας, το κιτρικό μπορεί να αντικατασταθεί και με υδροξυαιθυλοπιπεραζίνη-αιθάνιο σουλφονικό οξύ (HEPES) (105). Ο μηχανισμός δράσης του κιτρικού συνδέεται πιθανώς με τη χήλωση του μαγνησίου που παράγει ένα ημιδιαπερατό μόριο που μπορεί να υποστηρίξει την ακεραιότητα της μεμβράνης (106), ωστόσο, ο μηχανισμός δράσης είναι ακόμα αβέβαιος. Η ικανότητα δέσμευσης του κιτρικού ασβεστίου βοηθά στην αποτροπή της συσσώρευσης των κυτοσολικών επιβλαβών κατιόντων. Η αντικατάσταση της γλυκόζης από μαννιτόλη παρείχε καλύτερες οσμωτικές ιδιότητες και χαμηλότερο ιξώδες. Η περίοδος ασφαλούς διατήρησης των νεφρών με τη χρήση αυτού του διαλύματος είναι 24-30 ώρες (107).

Διάλυμα Bretschneider (Custodiol/διάλυμα ιστιδίνης-τρυπτοφάνης-κετογλουταρικού)

Το διάλυμα ιστιδίνης-τρυπτοφάνης-κετογλουταρικού (HTK) περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον H.J. Bretschneider. Αυτό το διάλυμα συντήρησης που αναπτύχθηκε αρχικά για καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, αλλά αποδείχθηκε αποτελεσματικό τόσο στη συντήρηση του ήπατος όσο και των νεφρών σε μια έκταση που βρέθηκε να ανταγωνίζεται την UW για την αποτελεσματικότητά της στη συντήρηση των ενδοκοιλιακών οργάνων. (104, 108).

Το διάλυμα αποτελείται από ιστιδίνη, μαννιτόλη, τρυπτοφάνη και α-κετογλουταρικό οξύ. Αυτά τα συστατικά λειτουργούν ως ρυθμιστές με ιδιότητες σταθεροποιητικές των μεμβρανών αλλά και ως υπόστρωμα για αναερόβιο μεταβολισμό. Η ηλεκτρολυτική τους σύνθεση χαρακτηρίζεται από χαμηλή συγκέντρωση Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , στοιχεία τα οποία επιτρέπουν την απελευθέρωση ενός ασφαλούς διαλύματος στην κυκλοφορία του αίματος του λήπτη. Το χαμηλό ιζώδες του διαλύματος Bretschneider παρέχει αποτελεσματική έκπλυση και ψύξη οργάνων κατά την λήψη των οργάνων. (89) Πιο πρόσφατα, αναπτύχθηκε ένα τροποποιημένο λιγότερο τοξικό (HTK, Custodiol®) διάλυμα το λεγόμενο ιστιδίνη-τρυπτοφάνη-κετογλουταρικό-N (HTK-N) το οποίο προσφέρει τόσο καλύτερη καρδιοπληγία όσο και καλύτερη συντήρηση οργάνων που προορίζονται για μεταμόσχευση. Είναι ένα διάλυμα με ισορροπημένη σύνθεση σε ηλεκτρολύτες, με συμπλήρωμα χηλικοποιημένου σιδήρου και είναι ενισχυμένο με αμινοξέα με ιδιότητες ρυθμιστικού διαλύματος που βελτιώνει την αντοχή των ιστών στη βλάβη κατά τη διάρκεια της ψυχρής στατικής συντήρησης με επακόλουθο βλάβη ισχαιμίας επαναιμάτωσης. Πολλά πειράματα in vitro και in vivo έχουν δείξει την ανωτερότητα του διαλύματος HTK-N στην παραγωγή ROS, τη μικροκυκλοφορία και την επακόλουθη φλεγμονώδη απόκριση σε σύγκριση με το HTK. (109).

Διάλυμα Celsior

Το Celsior είναι ένα διάλυμα εξωκυττάριου τύπου με υψηλή συγκέντρωση Na^+ που συνδυάζει τις οσμωτικές αρχές του διαλύματος UW (γαλακτοβιονική και μαννιτόλη) με τις ρυθμιστικές ιδιότητες του διαλύματος HTK. Αυτό το διάλυμα περιέχει χαμηλή συγκέντρωση γλουταθειόνης, η οποία λειτουργεί ως αντιοξειδωτικός παράγοντας.

Το Διάλυμα Celsior Solution είναι ένα εξαιρετικό διάλυμα συντήρησης για μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμόνων (110) (111) και έχει επίσης δείξει πολύ καλές αποτελέσματα σε μελέτες που χρησιμοποιήθηκε για συντήρηση ενδοκοιλιακών οργάνων όπως το ήπαρ (110), το πάγκρεας (112) και οι νεφροί (113). Αυτό το διάλυμα συντήρησης έχει επιδείξει εξαιρετικές ιδιότητες στην ψύξη ιστών, στο κυτταρικό οίδημα και την απομάκρυνση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) και την εξάντληση της ενέργειας.

Διάλυμα Συντήρησης του Πανεπιστημίου του Κιότο

Η ερευνητική ομάδα του Πανεπιστημίου του Κιότο χρησιμοποίησε και αξιολόγησε τη σημασία των πολυσακχαριτών και των ηλεκτρολυτών στη συντήρηση των πνευμόνων, προκειμένου να σχεδιάσουν και να αναπτύξουν το αρχικό τους διάλυμα συντήρησης γνωστό και ως διάλυμα του Κιότο. Μετά από ενδελεχή αξιολόγηση πολλών παραγόντων σχετικά με την προστασία των αγγείων δημιούργησαν το εξωκυττάριο τύπου διάλυμα συντήρησης του Κιότο (ET). Κατά την υποθερμική συντήρηση οργάνων η λειτουργία της αντλίας K^+ / Na^+ μειώνεται. Αυτό προκαλεί αύξηση της ροής νατρίου και χλωρίου με νερό από τον εξωκυττάριο χώρο εντός του κυττάρου σύμφωνα με τη κλίση των ιόντων με αποτέλεσμα να δημιουργείται ενδοκυττάριο οίδημα. Η χρήση σακχάρων θεωρήθηκε ως θεραπευτική επιλογή για αυτό το κυτταρικό οίδημα και αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η τρεαλόζη (trehalose) χρησιμοποιήθηκε σε αυτό το διάλυμα. Στην πρωταρχική έρευνα για την ανάπτυξη του διαλύματος του Πανεπιστημίου του Κιότο, η γλυκόζη του διαλύματος EC (Eurocollins) αντικαταστάθηκε από τρεαλόζη (114). Μετά από μία συγκριτική μελέτη που εκπονήθηκε από την ερευνητική ομάδα του Πανεπιστημίου του Κιότο και αφορούσε στην επίδραση των μονασακχαριτών, διασακχαριτών και τρoσακχαριτών στη συντήρηση των πνευμόνων, αποδείχτηκε ότι η τρεαλόζη έχει καλύτερες ιδιότητες και ως εκ τούτου παρουσιάζει μεγαλύτερη καταλληλότητα από τις άλλες ουσίες. (115)

Η οσμωτική πίεση στο μέσο συντήρησης παρέχεται από 120 mmol / l τρεαλόζη και ενισχύεται από 100 mmol / l γλυκονικό και 30 g / l HES που προσφέρουν επαρκή προστασία έναντι του κυτταρικού οιδήματος. Υπάρχουν δύο τύποι διαλυμάτων του Πανεπιστημίου του Κιότο το διάλυμα εξωκυττάρια τύπου (ET-K) (Σύνθεση: Na^+ : 100mmol / L, K^+ : 44mmol / L)

και το διάλυμα ενδοκυττάριου τύπου (IT-K) (Σύνθεση: Na $^{+}$: 20 mmol / L, K $^{+}$: 130mmol / L) που και οι δύο αρχικά χρησιμοποιήθηκαν στη μεταμόσχευση πνευμόνων (114). Υπάρχουν πολλές μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα τόσο του ET-K όσο και του IT-K με άλλα διαλύματα συντήρησης στη συντήρηση διαφόρων οργάνων για μεταμόσχευση.

Διάλυμα IGL -1

Αυτό το διάλυμα αναπτύχθηκε στο Ινστιτούτο George Lopez στη Γαλλία και είναι ένα σχετικά νέο διάλυμα συντήρησης με χαμηλότερη συγκέντρωση καλίου και χαμηλότερο ιξώδες από το διάλυμα του πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν (UW). Αυτά τα χαρακτηριστικά έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν τη συντήρηση του ήπατος μετά από πολλαπλές αξιολογήσεις μέσω πολλαπλών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων συγκριτικών μελετών με UW. Το διάλυμα IGL χαρακτηρίζεται από αντιστροφή των συγκεντρώσεων K $^{+}$ και Na $^{+}$ του διαλύματος UW σε συνδυασμό με υποκατάσταση της 35-πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG 35) με υδροξυ-αιθυλ-άμυλο (HES) με αποτέλεσμα χαμηλότερο ιξώδες του IGL-1 σε σύγκριση με το διάλυμα UW (116, 117). Οι προστατευτικές δράσεις της PEG δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί πλήρως, αλλά πιστεύεται ότι οι PEG σταθεροποιούν τη μονοστιβάδα λιπιδίων στις κυτταρικές μεμβράνες και το πολυμερές έχει διαφορετική επίδραση σε μονοστιβάδες υπό διαφορετική (χαμηλή ή υψηλή) επιφανειακή πίεση. Σε περιπτώσεις χαμηλής επιφανειακής τάσης, η PEG σταθεροποιεί τη μεμβράνη. Βιοχημικά, η πυκνότερη στιβάδα λιπιδίων προκαλεί μειωμένη ρευστότητα μεμβράνης μέσω αφυδάτωσης που προκαλείται από την PEG (118).

	UW	Celsior	HTK	IGL-1	Euro-Collins
Οσμωτικότητα	320	320	310	320	375
pH	7.4	7.3	7.2	7.4	7.1
Ιξώδες (cp)	5.70	1.15	1.8	1.28	N/a
Na $^{+}$ (mmol/l)	25-30	100	15	120	10

K ⁺ (mmol/l)	125-130	15	10	30	115
Mg ²⁺ (mmol/l)	5	13	4	5	-
Ca ²⁺ (mmol/l)	-	0.25	0.015	-	-
Cl ⁻ (mmol/l)	-	41.5	50	20	15
PO ₃ ⁻ (mmol/l)	25	-	-	25	47.5
SO ₄ ⁻ (mmol/l)	5	-	-	5	30

Πίνακας 2: Διαλύματα Συντήρησης -Σύσταση και ιδιότητες

Κεφάλαιο 9: Συντήρηση Καρδιάς και Πνευμόνων

Καρδιά

Η ψυχρή αποθήκευση της καρδιάς είναι ένα από τα πιο απαιτητικά πεδία της συντήρησης οργάνων λόγω της υψηλής ευαισθησίας του μυοκαρδίου στην υποξική βλάβη και των σοβαρών περιεχειρητικών συνεπειών της ανεπαρκούς συντήρησης, οδηγώντας σε πρώιμη δυσλειτουργία μοσχεύματος σχετιζόμενη με υψηλή νοσηρότητα . Απαιτείται προσεκτική επιλογή των δωρητών καρδιακών μοσχευμάτων.

Συντήρηση Μοσχευμάτων με τη μέθοδο της Στατικής Ψυχρής Αποθήκευσης - SCS (Static Cold Storage)

Υπάρχουν δύο βήματα στη στατική ψυχρή αποθήκευση της καρδιάς.

Αρχικά η καρδιακή δραστηριότητα σταματά με ελεγχόμενο τρόπο μέσω έκπλυσης του αγγειακού δικτύου της καρδιάς με καρδιοπληγικό διάλυμα γεγονός που αποσκοπεί στην ψύξη και την έκπλυση του οργάνου. Διαλύματα όπως το καρδιοπληγικό διάλυμα St Thomas χρησιμοποιούνται στην πλειονότητα των κέντρων μεταμόσχευσης και η υπερκαλιαιμία είναι μια πτυχή των προαπαιτούμενων της καρδιοπληγίας, η οποία επικαλύπτεται με την υψηλή συγκέντρωση καλίου των διαλυμάτων έκπλυσης σε άλλα όργανα. Στη συνέχεια, οι καρδιές γενικά ψύχονται τοπικά με παγωμένο στείρο διάλυμα χλωριούχου νατρίου πριν από τη συσκευασία και την αποθήκευση σε πάγο. Αυτό παρέχει ικανοποιητική συντήρηση του οργάνου για το χρονικό όριο των 4-6 ωρών. Ορισμένα κέντρα προτιμούν να προκαλέσουν καρδιοπληγία με παράγωγα αίματος, όπου το αίμα του δότη αναμιγνύεται με το κρυσταλλικό καρδιοπληγικό διάλυμα όπως το διάλυμα Buckberg (119).

Έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες σε ζωικά μοντέλα που αφορούν σε τροποποιήσεις της πρότυπης μεθόδου. Ωστόσο, η εφαρμογή άλλων διαλυμάτων συντήρησης, όπως το διάλυμα UW, δεν είναι ευρέως διαδεδομένη, κυρίως λόγω ανησυχιών σχετικά με τις επιδράσεις ορισμένων συστατικών (όπως το λακτοβιονικό) που μπορεί να μεταβάλλει τη φυσιολογία του καρδιακού μύ με τρόπο που θέτει σε κίνδυνο την πρώιμη επανέναρξη της καλής συσταλτικότητας. Ορισμένα κέντρα έχουν προχωρήσει στη χρήση διαλύματος UW για τη συντήρηση των καρδιακών μοσχευμάτων.

Καρδιακή συντήρηση με τη μέθοδο της υποθερμικής μηχανικής έγχυσης (HMP).

Δεδομένης της ευαισθησίας της καρδιάς στην υποξία, η προοπτική χρήσης μεταβολικής υποστήριξης μέσω της αιμάτωσης έχει προφανή πλεονεκτήματα. Πρώιμες μελέτες από τους Cooper et al. (120) πρότειναν ότι οι καρδιές μπαμπούνων ήταν ικανές να διατηρήσουν τη ζωτική τους λειτουργία μετά από παρατεταμένη HMP. Υπήρχαν περιορισμένες δοκιμές HMP στην κλινική (121). Ωστόσο, η μετάφραση αυτών και άλλων μελετών σε ζωικά μοντέλα (122) στην κλινική πράξη ήταν αργή, εν μέρει λόγω της έλλειψης αξιόπιστου μεταφερόμενου εξοπλισμού, αλλά εξακολουθεί να υπάρχει ενδιαφέρον για την τεχνολογία (123). Η φύση του μέσου διάχυσης είναι επίσης ένα φλέγον θέμα συζήτησης, με ανησυχίες που διατυπώνονται σχετικά με το οξειδωτικό στρες κατά τη χρήση διαλυμάτων με παράγωγα αίματος (124), ενώ η διαλείπουσα αιμάτωση έχει υποστηριχθεί για τη μείωση του σχηματισμού οιδήματος (125). Οι πρώτες κλινικές δοκιμές βρίσκονται σε εξέλιξη με τη χρήση αιμάτωσης καρδιακής μηχανής σε φυσιολογικές θερμοκρασίες (η τεχνολογία Transmedic) όπου απαιτείται η ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου πλήρους αίματος και τα αποτελέσματα αυτών και άλλων μελετών θα διαμορφώσουν τη δωρεά καρδιακών οργάνων για την επόμενη δεκαετία.

Πνεύμονας

Ο πνεύμονας είναι ένα άλλο όργανο που ιστορικά παρουσίασε σημαντικές προκλήσεις στην επιστήμη της συντήρησης οργάνων λόγω της υψηλής ευαισθησίας του στην υποξία και την υποξική βλάβη.

Συντήρηση πνευμόνων μέσω στατικής ψύξης

Η βάση της κλινικής διατήρησης των πνευμόνων ήταν η απλή υποθερμική εμβάπτιση των πνευμόνων σε εισπνοή μετά από έκπλυση της πνευμονικής αρτηρίας με ψυχρό διάλυμα συντήρησης. Τα διαλύματα χαμηλού καλίου, όπως το διάλυμα Wallwork προτιμούνται (126). Διαλύματα χαμηλού καλίου με δεξτράνη, όπως το Perfadex, μερικές φορές αναμεμειγμένο με αίμα δότη, έχει χρησιμοποιηθεί από ορισμένα κέντρα, ενώ η σημασία του στοιχείου του αίματος στο διάλυμα έχει αμφισβητηθεί. Άλλα κρυσταλλοειδή διαλύματα καλίου όπως το διάλυμα Celsior έχουν πρόσφατα εισαχθεί για τη συντήρηση των πνευμόνων. Η σημασία της βελτιστοποίησης της επιλογής του δότη πνευμόνων στη συνολική ικανότητα επίτευξης καλών αποτελεσμάτων μεταμόσχευσης τονίστηκε πρόσφατα (127). Η συνήθης εφαρμογή της έκπτυξης των πνευμόνων κατά τη διάρκεια της συντήρησης καθιστά τους πνεύμονες ικανούς για κάποια αερόβια μεταβολική δραστηριότητα και έχει οδηγήσει σε αυξημένο ενδιαφέρον να συμπεριληφθούν ως δότες πνευμόνων, ασθενείς μετά από καρδιακό θάνατο για κλινική συντήρηση(128).

Κατά την εξέταση της συντήρησης των πνευμόνων, θα πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχουν περιπτώσεις όπου οι πνεύμονες και η καρδιά διατηρούνται ως ενιαίο μόσχευμα καρδιοαναπνευστικής συσκευής. Σε αυτές τις περιπτώσεις συχνά χρησιμοποιείται ψυχρή έγχυση της καρδιάς μετά από καρδιακή παύση, ακολουθούμενη από πνευμονική έκπλυση ενός δεύτερου διαλύματος συντήρησης (όπως το διάλυμα Euro-Collins) για τους πνεύμονες (129).

Διατήρηση πνευμόνων με HMP

Η συνεχής διατήρηση της διάχυσης διερευνήθηκε νωρίς στο ιστορικό της μεταμόσχευσης πνευμόνων, συχνά σε θερμοκρασίες κοντά στο φυσιολογικό πρότυπο, χρησιμοποιώντας διαλύματα με βάση το αίμα. Ωστόσο, παρουσιάστηκαν σημαντικά προβλήματα με το οίδημα των οργάνων και IRI, οδηγώντας σε υψηλή δυσλειτουργία πρώιμου μοσχεύματος. Η αληθινή συνεχής αιμάτωση αναγνωρίστηκε ως περίπλοκη αιτία του σχετικού ερωτήματος σχετικά με το εάν θα διατηρηθεί ο μηχανικός αερισμός παράλληλα με την αγγειακή αιμάτωση. Μια τροποποίηση της αγγειακής έγχυσης (υποθερμική καταστολή οξυγόνου μέσω της στεφανιαίας αρτηρίας) έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για τη διατήρηση των πνευμόνων σε πειραματικά μοντέλα με χρήση πνεύμονα χοίρου(130). Υπάρχουν επίσης προτάσεις για τη χρήση θερμής συνεχούς έγχυσης για την εκτίμηση της λειτουργίας των πνευμόνων μετά το SCS (131). Ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι δεν έχουν φτάσει σε επίπεδο ευρείας κλινικής εφαρμογής.

Κεφάλαιο 10: Φαρμακολογικοί χειρισμοί

Για να αποφευχθεί η βλάβη οργάνων λόγω ισχαιμίας ή ενεργοποίησης κυττάρων ή διεύσδυσης μονοπύρηνων κυττάρων κατά την επαναιμάτωση, μπορεί να πραγματοποιηθούν ορισμένοι φαρμακολογικοί ελιγμοί στο δότη ή στο αλλομόσχευμα. Οι παρατηρήσεις ότι τα βιοδραστικά αέρια όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO), το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) και το υδρόθειο (H₂S) προάγουν την επιβίωση ή / και τη λειτουργία οργάνων, ιστών και μεμονωμένων μεταμοσχεύσεων κυττάρων έχει αποτελέσει μια ακόμη στρατηγική για τη βελτίωση της επιτυχίας του μεταμόσχευσης οργάνων (132). Το CO, ένα υποπροϊόν της αποδόμησης της αίμης από αιμοξυγενάσες (HO-1, HO-2, HO-3), έχει αποδειχθεί ότι έχει κυτταροπροστατευτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Η εισπνεόμενη θεραπεία, ωστόσο, εφαρμόζεται μόνο μετά από ισχαιμική πρόκληση και συνεπάγεται την ανάγκη ελεγχόμενου αερισμού. Επιπλέον, η εισπνοή CO ενέχει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων καρδιακών παρενεργειών όπως αρρυθμίες και μειωμένη καρδιακή παροχή ή ακόμη και έμφραγμα. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο μεταμόσχευσης ήπατος αρουραίου, έχει αναφερθεί ότι η σύντομη εισπνοή CO του δέκτη κατά τη διάρκεια της περιόδου μεταμόσχευσης βελτιώνει τη βλάβη του ηπατικού μοσχεύματος και αναστέλλει τις προφλεγμονώδεις αποκρίσεις κατά τη διάρκεια της προκαλούμενης από μεταμόσχευση ψυχρής ηπατικής IRI. Η εισπνοή CO σε χαμηλή συγκέντρωση παρέχει προστασία νεφρικών μοσχευμάτων έναντι της ψυχρής βλάβης ισχαιμίας επαναιμάτωσης και προκαλεί μια συνολικά βελτιωμένη λειτουργία νεφρικού μοσχεύματος μετά τη μεταμόσχευση (133). Επιπρόσθετα, έχει δοκιμαστεί η ex vivo απελευθέρωση CO στο διάλυμα συντήρησης πριν από την έκπλυση και η ψυχρή αποθήκευση η οποία είχε ως αποτέλεσμα τη μειωμένη φλεγμονώδη απόκριση και την καλύτερη λειτουργία φραγμού του εντέρου κατά την εντερική μεταμόσχευση σε αρουραίους. Μια ασφαλέστερη εναλλακτική λύση είναι η χρήση μορίων απελευθέρωσης CO, μια νέα κατηγορία φαρμακευτικών φαρμάκων (134), τα οποία έχουν εφαρμοστεί επιτυχώς σε προ-κλινικά μοντέλα ζώων για τη μεταμόσχευση καρδιάς (135), στην παιδική ηλικία (136) και στη μεταμόσχευση ήπατος(137). Το NO που συνήθως συντίθεται από L-αργινίνη με NO συνθετάση (eNOS), μοιράζεται τουλάχιστον έναν κοινό μηχανισμό δράσης με CO, δηλαδή και τα δύο διεγείρουν την γουανυλική κυκλάση. Ο τρίτος πιθανός αέριος μεσολαβητής που προστατεύει από την IRI είναι το H₂S, ένα άχρωμο, τοξικό και εύφλεκτο αέριο. Αν και τα διαθέσιμα δεδομένα μέχρι στιγμής φαίνονται πολλά υποσχόμενα, απαιτείται περισσότερη δουλειά πριν το H₂S μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κυτταροπροστατευτικός μεσολαβητής στη μεταμόσχευση οργάνων (138).

Η μεταμόσχευση οργάνων αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για την ανεπάρκεια οργάνων. Η μεγάλη, συνεχώς αυξανόμενη ζήτηση σε μοσχεύματα, ο μικρός αριθμός δοτών σε σχέση με τα άτομα που έχουν ένδειξη για μεταμόσχευση καθώς και η αναγκαιότητα της βελτίωσης της ποιότητας της συντήρησης των οργάνων, ώστε να μειωθεί η βλάβη ισχαιμίας επαναιμάτωσης, μας οδήγησε στο να μελετήσουμε την επίδραση που θα είχε στη συντήρηση καρδιάς και πνευμόνων για μεταμόσχευση η εισαγωγή διάφορων φαρμακευτικών παραγόντων.

Χρησιμοποιήσαμε λαζαροειδές, ερυθροποιητίνη, σιλδεναφίλη και οκτρεοτίδη, για να εμπλουτίσουμε το διάλυμα του πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν για τη συντήρηση των οργάνων.

Ειδικό Μέρος

Εισαγωγή

Η μεταμόσχευση αποτελεί το μοναδικό μέσο επιβίωσης σε ασθενείς που βρίσκονται σε τελικό στάδιο ανεπάρκειας κάποιου ζωτικού οργάνου, με μοναδική εξαίρεση τη μεταμόσχευση του παγκρέατος, στόχος της οποίας είναι η επίτευξη ευγλυκαιμίας, χωρίς την ανάγκη εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η ελάττωση των σχετιζόμενων με το ΣΔ επιπλοκών.

Τις πρώτες 4 (τέσσερις) δεκαετίες των μεταμοσχεύσεων (1950-1980), η συντήρηση των οργάνων μέχρι τη μεταμόσχευση τους αποτέλεσε πολύ μεγάλο πεδίο έρευνας. Η κλινική εφαρμογή του διαλύματος του Πανεπιστημίου του Wisconsin (UW) προώθησε και ενίσχυσε σε σημαντικό βαθμό τα προγράμματα μεταμοσχεύσεων σε όλο το δυτικό κόσμο κι όχι μόνον. Το συγκεκριμένο διάλυμα είναι πλέον το gold standard για την έκπλυση και τη συντήρηση των μοσχευμάτων. Είναι ένα στείρο μη πυρετογόνο διάλυμα το οποίο ψύχεται σε θερμοκρασία 2 – 6 βαθμών Κελσίου πριν την χρήση του. Έχει οσμωτικότητα περί τα 320 mOsm και PH 7.4.

Ωστόσο η συνεχώς αυξανόμενη ζήτηση για μεγαλύτερη δωρεά και διανομή ανθρωπίνων οργάνων για μεταμόσχευση, ακολουθώντας πάντα τους διεθνείς κανόνες ιατρικής πρακτικής και δεοντολογίας, έχει δημιουργήσει μεγάλες ανάγκες σε κλινικό και πειραματικό επίπεδο, για την βελτίωση των διαλυμάτων συντήρησης και αύξησης του χρόνου της συντήρησης. Παράλληλα, παρόλη την αυξανόμενη εμπειρία των χειρουργικών ομάδων, οι ιστικές βλάβες των οργάνων από το φαινόμενο της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης είναι πάντα παρούσες, με δύσκολα αντιμετωπιζόμενες συνέπειες (κακή ή μη ικανοποιητική λειτουργία των οργάνων ή πρώιμη μη λειτουργία τους – primary non function).

Μια βασική επιλογή που θα βοηθούσε σημαντικά στην πρόληψη των βλαβών από την ισχαιμία και αργότερα (μετά τη μεταμόσχευση) από την επαναιμάτωση, είναι η προσπάθεια για βασικές βελτιώσεις κατά το στάδιο λήψης του προς μεταμόσχευση οργάνου (καρδιάς και πνευμόνων) και αμέσως μετά της διαδικασίας συντήρησής του. Σκοπός αυτής της πειραματικής εργασίας είναι να εξεταστεί η πιθανή επίδραση 4 (τεσσάρων) διαφορετικών χημικών μορίων, εκ των οποίων 3 είναι ήδη γνωστά φάρμακα, το 21 αμινοστεροειδές U-74389G (Λαζαροειδές), την Ερυθροποιητίνη, τη Σιλδεναφίλη και την

Οκτρεοτίδη, στην πρόληψη των ιστικών βλαβών από την ισχαιμία, με στόχο την καλύτερη διατήρηση των προς μεταμόσχευση οργάνων.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Στο Ερευνητικό – Πειραματικό Κέντρο ELPEN μελετήθηκαν 56 ζώα (θηλυκοί και αρσενικοί χοίροι, ≥ 20 kg). Με τήρηση των κανονισμών που προβλέπει ο νόμος για την προστασία των ζώων και μετά από ειδική άδεια από την Επιστημονική Επιτροπή Έρευνας του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Τα ζώα χωρίστηκαν σε πέντε ομάδες:

Ομάδα Α: (n=6), αποτελεί την ομάδα ελέγχου για τον προσδιορισμό των φυσιολογικών βιοχημικών, παθολογοανατομικών και ανοσοϊστοχημικών παραμέτρων, στην οποία δεν χορηγήθηκε καμία ουσία.

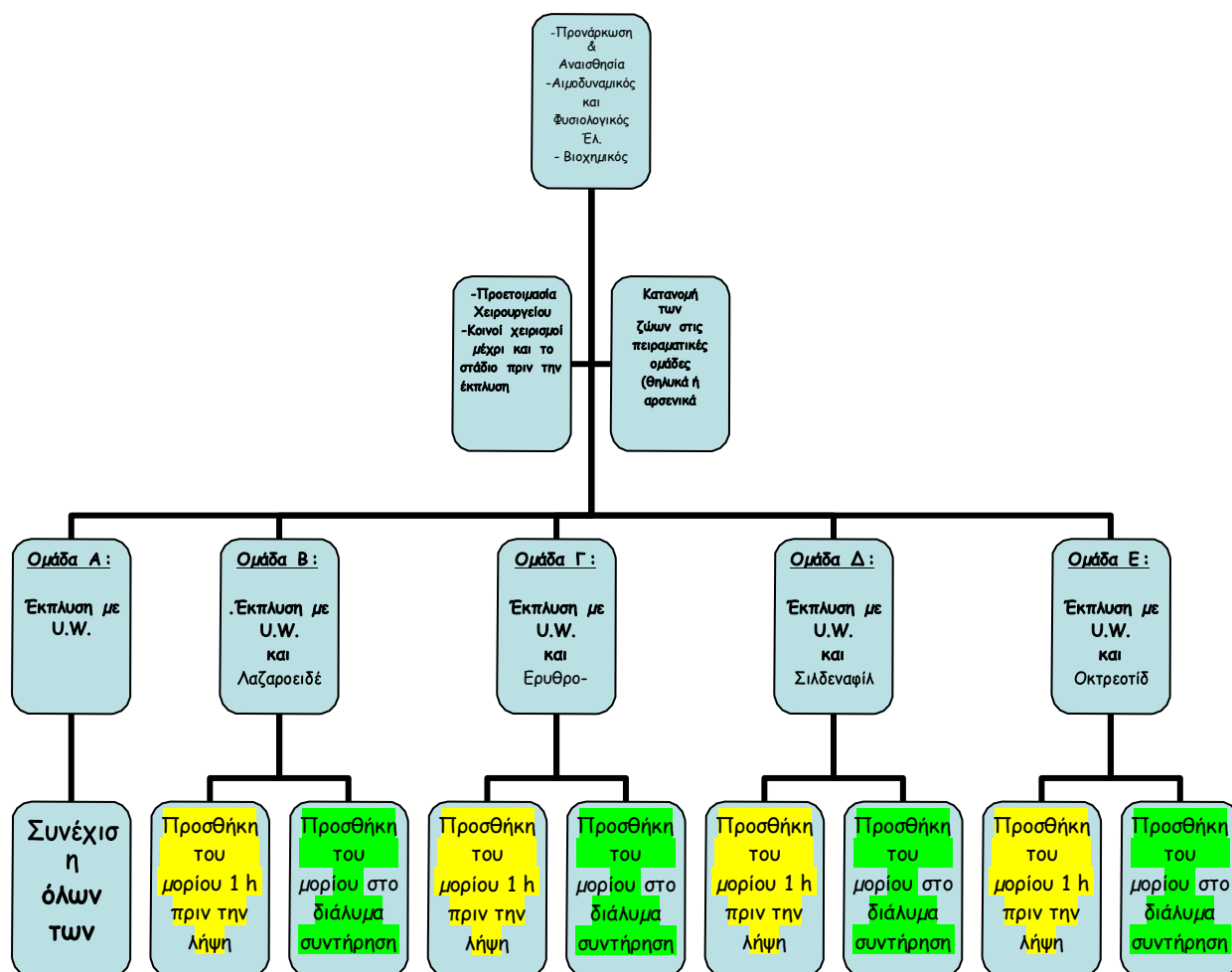
Ομάδα Β: (n=12), Στην ομάδα αυτή, χορηγήθηκε είτε ενδοφλεβίως (σε 6 ζώα), είτε στο διάλυμα συντήρησης (στα υπόλοιπα 6 ζώα) U-74389G λαζαροειδές (10 mg/kg).

Ομάδα Γ: (n=12), Στην ομάδα αυτή χορηγήθηκε είτε ενδοφλεβίως (σε 6 ζώα), είτε στο διάλυμα συντήρησης (στα υπόλοιπα 6 ζώα), ερυθροποιητίνη (1000 IU/kg).

Ομάδα Δ: (n=12), Στην ομάδα αυτή χορηγήθηκε είτε ενδοφλεβίως (σε 6 ζώα), είτε στο διάλυμα συντήρησης (στα υπόλοιπα 6 ζώα), σιλденаφίλη (1,4mg/kg).

Ομάδα Ε: (n=12), Στην ομάδα αυτή χορηγήθηκε είτε ενδοφλεβίως (σε 6 ζώα), είτε στο διάλυμα συντήρησης (στα υπόλοιπα 6 ζώα), οκτρεοτίδη (25 mcg),

Ακολουθώντας κατά απόλυτο τρόπο τον βασικό σχεδιασμό:



Προνάρκωση – Αναισθησία :

Η προνάρκωση πραγματοποιείται με την ενδομυϊκή χορήγηση υδροχλωρικής κεταμίνης σε δόση 10mg/kg, μιδαζολάμης 0,5mg/kg και ατροπίνης 0,05mg/kg. Η εισαγωγή στην αναισθησία γίνεται με χορήγηση προποφόλης σε δόση 2mg/kg αργά ενδοφλεβίως (προς αποφυγή κατακρήμνισης της αρτηριακής πίεσης) μετά από καθετηριασμό της έξω ωτιαίας φλέβας.

Στη συνέχεια, και ενώ το υπό μελέτη ζώο βρίσκεται υπό αναισθησία αλλά διατηρεί αυτόματη αναπνοή, ακολουθεί ενδοτραχειακή διασωλήνωση με τη χρήση λαρυγγοσκοπίου (μεγάλη ευθεία λάμα) και ενδοτραχειακού σωλήνα με cuff μεγέθους 7.0-7.5 (Portex, ID Smiths Medical, Keene, NH, USA). Εν συνεχεία, χορηγείται ενδοφλεβίως προποφόλη 1 mg/kg, cis-atracurium 0.15 mg/kg και φεντανύλη 4μg/kg για να επιτευχθεί το επιθυμητό βάθος αναισθησίας. Για τη διατήρηση της αναισθησίας χορηγείται συνεχής στάγδην προποφόλη 9 mg/kg/h και cis-atracurium 0.2 mg/kg/h, ενώ για αναλγησία επιπρόσθετες δόσεις φεντανύλης (1μg/kg).

VT 10-12 ml/kg

PaCO₂ 30-35 mmHg

Καρδιογράφημα, Αιμοδυναμικός έλεγχος:

- Καρδιογράφημα
- Παλμικό οξύμετρο
- Καпноγράφος
- Τοποθέτηση κεντρικής αρτηριακής και κεντρικής φλεβικής γραμμής.
- Μέτρηση βάση του «κανόνα των 100»

Μέση συστολική αρτηριακή πίεση 70 – 100 mmHg

PaO₂ > 100 mmHg

Hg > 100 g/L

Κεντρική φλεβική πίεση 8 – 10 mmHg

Βιοχημικός & Αιματολογικός έλεγχος

- Γενική εξέταση αίματος
- Ουρία, κρεατινίνη
- Τροπονίνη
- Σάκχαρο
- Αμυλάση
- Ηλεκτρολύτες
- Ηπατικές δοκιμασίες
- Έλεγχος πηκτικότητας
- Αέρια αρτηριακού αίματος/ Αιματοκρίτης

Φυσιολογικός έλεγχος

- Θερμοκρασία ζώου
- Ωριαία διούρηση

Προετοιμασία χειρουργείου λήψης οργάνων (στείρες συνθήκες) :

- Ειδικοί καθετήρες για έκπλυση
- Χορήγηση ηπαρίνης
- Μέση στερνοτομή
- Ανατομική προετοιμασία/Παρασκευή της κοιλιακής αορτής και της πυλαίας φλέβας.
- Καθετηριασμός της ανιούσας αορτής αμέσως μετά την έκφυσή της από την καρδιά και της πνευμονικής αρτηρίας
- Στάδια έκπλυσης και λήψης οργάνων
- Συνέχιση έκπλυσης σε ειδικά δοχεία και σε περιβάλλον πάγου

Λήψη οργάνων :

Η λήψη των οργάνων (της καρδιάς και των πνευμόνων), έγινε με τις προβλεπόμενες συνθήκες, αντίστοιχες για κάθε όργανο. Τα όργανα στη συνέχεια φυλάσσονται μέσα σε αποστειρωμένα ειδικά δοχεία με διάλυμα U.W.

Δοσολογίες μορίων – φαρμάκων :

Λαζαροειδές :	10	mg/Kg
Ερυθροποιητίνη:	100	U/kg
Σιλδεναφίλη:	0,3	mg/Kg
Οκτρεοτίδη :	25	mcg

Χρόνοι λήψεων για Ιστοπαθολογικό, Βιοχημικό και Μοριακό έλεγχο :

<u>Λήψεις</u>
Όλες οι μετρήσεις γίνονται στις ίδιες φάσεις ώστε να υπάρξει παράλληλη και ικανή ερμηνεία των ευρημάτων και των παθοφυσιολογικών μηχανισμών.
1 – Πριν την χορήγηση των μορίων (ο ίδιος χρόνος και για την ομάδα ελέγχου)
2 – Πριν την έναρξη της έκπλυσης
3 – Πριν την έναρξη της ψυχρής ισχαιμίας (έτοιμα για συντήρηση).
4 – Λήξη πειράματος (8 ώρες)
Ιστοπαθολογικός έλεγχος & Ηλεκτρονική μικροσκοπική μελέτη

Βιοχημεία : MDA, TNF-α, MPO
Μοριακός έλεγχος : VEGF, phosphorylated protein kinase B (p-Akt), angiopoietin-1 (mRNA levels), Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) mRNA Levels, caspase 3

Όλες οι μετρήσεις γίνονται στις ίδιες φάσεις ώστε να υπάρξει παράλληλη και ικανή ερμηνεία των ευρημάτων. Οι λήψεις βιοψιών θα γίνονται πριν την χορήγηση των μορίων, πριν την έναρξη της έκπλυσης, πριν την έναρξη της ψυχρής ισχαιμίας και 8 ώρες μετά (λήξη του πειράματος).

Αποτελέσματα

1.Στατιστική ανάλυση

Οι τιμές των ποσοτικών μεταβλητών παρουσιάζονται χρησιμοποιώντας την μέση τιμή (mean), τυπική απόκλιση (SD), τυπικά σφάλματα (SE), διάμεσο(median), Ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR) . Ενώ για τις ποιοτικές μεταβλητές χρησιμοποιούμε τις συχνότητες (n) και τα ποσοστά (%). Ο έλεγχος της κανονικής κατανομής των δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας το Sapiro-Wilks test.

Χρησιμοποιήσαμε το μικτό μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά 2 παράγοντες για τον έλεγχο της αλληλεπίδρασης μεταξύ του παράγοντα παρέμβαση και του παράγοντα χρόνο όπως επίσης και για την σύγκριση των μεταβλητών ανάμεσα στις ομάδες ανεξάρτητα του παράγοντα χρόνου.

Οι συγκρίσεις των απόλυτων τιμών των μεταβλητών ανάμεσα στις 3 ή 5 ομάδες πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα χωρίς επαναληπτικές μετρήσεις (One way ANOVA) . Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το Bonferroni τεστ.

Για την διαχρονική σύγκριση των μεταβλητών ανά ομάδα χρησιμοποιήσαμε το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα με επαναληπτικές μετρήσεις (One factor Repeated Measures ANOVA) . Για να αναλύσουμε τις διαφορές που υπάρχουν ανάμεσα στις ομάδες διαχρονικά ,υπολογίσαμε την ποσοστιαία μεταβολή των μεταβλητών από τον χρόνο 1 στον χρόνο 2. Οι συγκρίσεις των ποσοστιαίων αυτών μεταβολών των μεταβλητών ανάμεσα στις ομάδες πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα χωρίς επαναληπτικές μετρήσεις (One way ANOVA) . Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Bonferroni.

Σε περίπτωση που δεν θα ικανοποιηθούν οι προϋποθέσεις της κανονικής κατανομής των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν τα μη παραμετρικά τεστ Kruskal-Wallis και Mann-Whitney για την ανάλυση των δεδομένων μας .

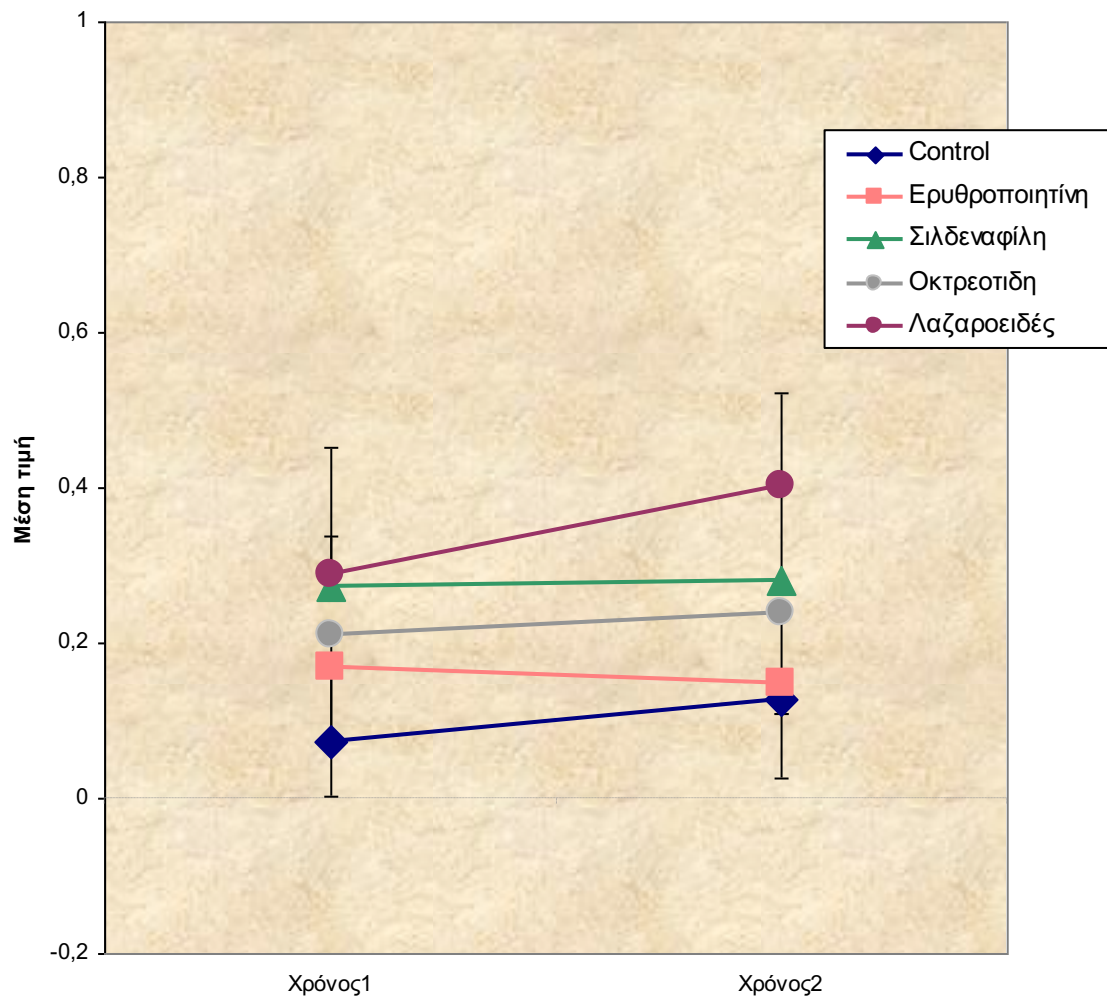
Το μοντέλο ανάλυσης συνδιακύμανσης (Analysis of covariance) χρησιμοποιήθηκε για την σύγκριση των απόλυτων μεταβολών των μεταβλητών από τον χρόνο 1 στον χρόνο 2, ανάμεσα στις τρεις ομάδες , προσαρμόζοντας παράλληλα και την τιμή των μεταβλητών στο χρόνο 1 ώστε να υπάρχει έλεγχος της επίδρασης τυχόν διαφορών στο χρόνο 1 στις 3 ή 5 ομάδες

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS , version 17.00 (SPSS Inc, Chicago, IL). Όλα τα τέστ είναι διπλής κατεύθυνσης (two-sided) . Η τιμή p-value <0.05 καθορίστηκε σαν επίπεδο στατιστικά σημαντικής διαφοράς ενώ καταγράφηκαν επίσης και οι οριακές στατιστικά σημαντικές διαφορές ($0.05 < P < 0.1$).

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Χρησιμοποιούμε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες για να ελέγξουμε την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα παρέμβαση και τον παράγοντα χρόνο για την μεταβλητή ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ (δηλαδή αν η μεταβλητή ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες παρέμβασης) Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση ($p = 0,260$), άρα η μεταβλητή ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ μεταβάλλεται διαχρονικά με τον ίδιο τρόπο στις ομάδες παρέμβασης.

ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ



Χρησιμοποιώντας το μοντέλο διακύμανσης κατά 1 παράγοντα για να συγκρίνουμε τις 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά .

	Μέση τιμή	Τυπική	p-value
Χρόνος 1			
Control	0,07	0,07	0.003
Ερυθροποιητίνη	0,17	0,12	
Σιλδεναφίλη	0,27	0,18	
Οκτρεοτιδη	0,21	0,13	
Λαζαροειδές	0,29	0,05	
Χρόνος 2			
Control	0,13	0,12	

Ερυθροποιητίνη	0,15	0,04	0,005
Σιλδεναφίλη	0,28	0,13	
Οκτρεοτίδη	0,24	0,15	
Λαζαροειδές	0,40	0,12	

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την χρονική στιγμή του Χρόνου 1 ($p=0.003$) και του Χρόνου 2 ($p=0,005$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στις ομάδες Control και Λαζαροειδές ($p=0,001$) για τον χρόνο 1 και ανάμεσα στο Λαζαροειδές και τις ομάδες Control ($p=0,006$) , Ερυθροποιητίνη ($p=0,019$)

Επειδή δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μπορούμε να συγκρίνουμε τις 3 ομάδες ανεξάρτητα του παράγοντα χρόνου .

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
Control	0,10	0,08	0,006
Ερυθροποιητίνη	0,16	0,05	
Σιλδεναφίλη	0,28	0,15	
Οκτρεοτίδη	0,23	0,14	
Λαζαροειδές	0,35	0,07	

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες του δείκτη ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ του παράγοντα χρόνου. ($p=0,006$) . Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στο Λαζαροειδές και τις ομάδες Control ($p=0,002$) , Ερυθροποιητίνη ($p=0,004$)

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά .

	Χρόνος 1		Χρόνος 2		p-value
	Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA	
Control	0,07	0,07	0,13	0,12	0,214
Ερυθροποιητίνη	0,17	0,12	0,15	0,04	0,764
Σιλδεναφίλη	0,27	0,18	0,28	0,13	0,768
Οκτρεοτίδη	0,21	0,13	0,24	0,15	0,264
Λαζαροειδές	0,29	0,05	0,40	0,12	0,077

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στον χρόνο 1 και 2 για όλες τις ομάδες

Control ($p=0,214$) , Ερυθροποιητίνη ($p=0,764$) , Σιλδεναφίλη ($p=0,768$) , Οκτρεοτιδη ($p=0,264$) και
 Λαζαροειδές ($p=0,077$)

Χρησιμοποιούμε τα τεστ Kruskal-Wallis - Mann-Whitney (μη παραμετρικά) και το μοντέλο one-way ANOVA και παράγοντα τεστ Bonferroni (παραμετρικά) για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 5 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής απο το χρόνο1 στο χρόνο 2 του δείκτη ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ

	% μεταβολή από χρόνο 1 σε χρόνο 2		p-value
	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	
Control	82,74	108,64	0,409
Ερυθροποιητίνη	31,73	91,11	
Σιλδεναφίλη	18,63	43,31	
Οκτρεοτιδη	9,53	17,73	
Λαζαροειδές	42,42	43,23	
	Median	IQR	
Control	50,00	105,06	0,410
Ερυθροποιητίνη	16,67	162,33	
Σιλδεναφίλη	2,43	58,81	
Οκτρεοτιδη	13,94	15,64	
Λαζαροειδές	44,38	70,11	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από το χρόνο 1 στο χρόνο 2 για τον δείκτη ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ με την παραμετρική ανάλυση ($p=0,409$) αλλά και με την μη- παραμετρική ($p=0,410$)

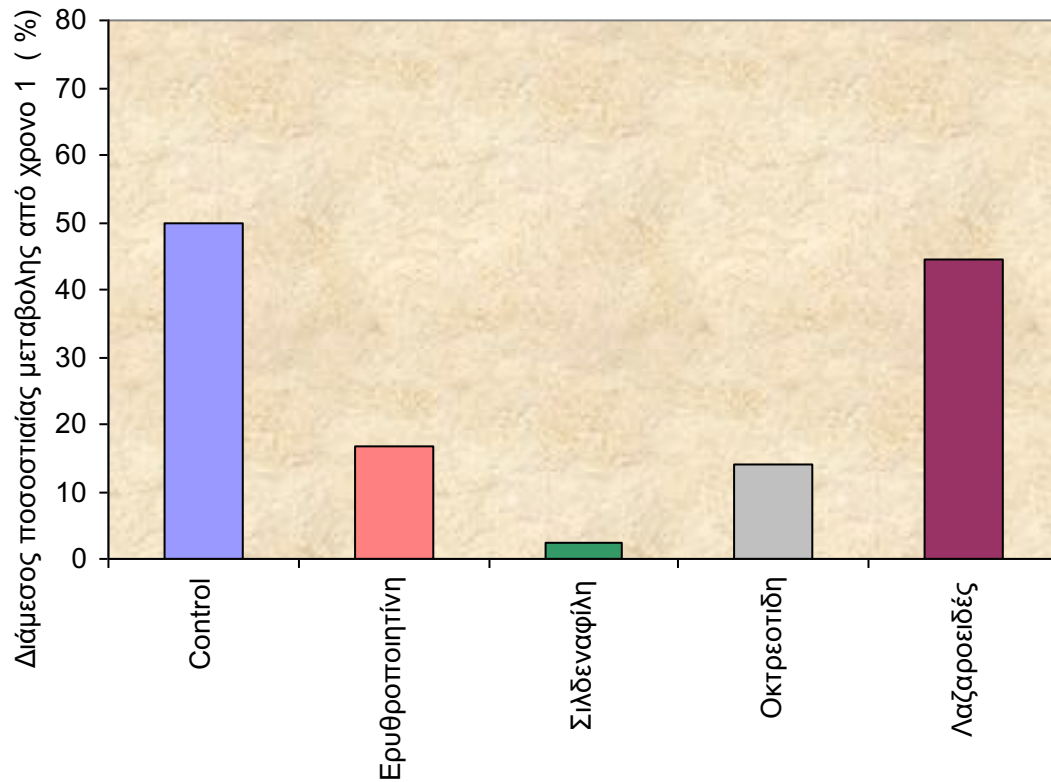
Τέλος χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης συνδιακύμανσης, μπορούμε να συγκρίνουμε ανάμεσα στις 3 ομάδες στην απόλυτη μεταβολή της μεταβλητής ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ από το χρόνο1 στο χρόνο 2 προσαρμοζόμενες ως προς τις διαφορές που υπάρχουν στο χρόνο1

	Απόλυτη μεταβολή από τον χρόνο 1 στον χρόνο2			p-value
	PMT	95%CI		
Control	0,01	-0,08	0,10	0,082
Ερυθροποιητίνη	-0,03	-0,12	0,05	
Σιλδεναφίλη	0,03	-0,05	0,12	
Οκτρεοτιδη	0,03	-0,05	0,11	
Λαζαροειδές	0,14	0,06	0,23	

ΠΜΤ προσαρμοσμένη μέση τιμή

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της απόλυτης μεταβολής της μεταβλητής ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ από τον χρόνο 1 στον χρόνο 2 προσαρμοσμένο ως προς το χρόνο1 ($p=0,082$) .

ΤΡΟΠΟΝΙΝΗ



ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΑΝΑΤΟΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ

Κλίμακα : 0=καθόλου 1=ήπια 2=μέτρια 3=έντονη

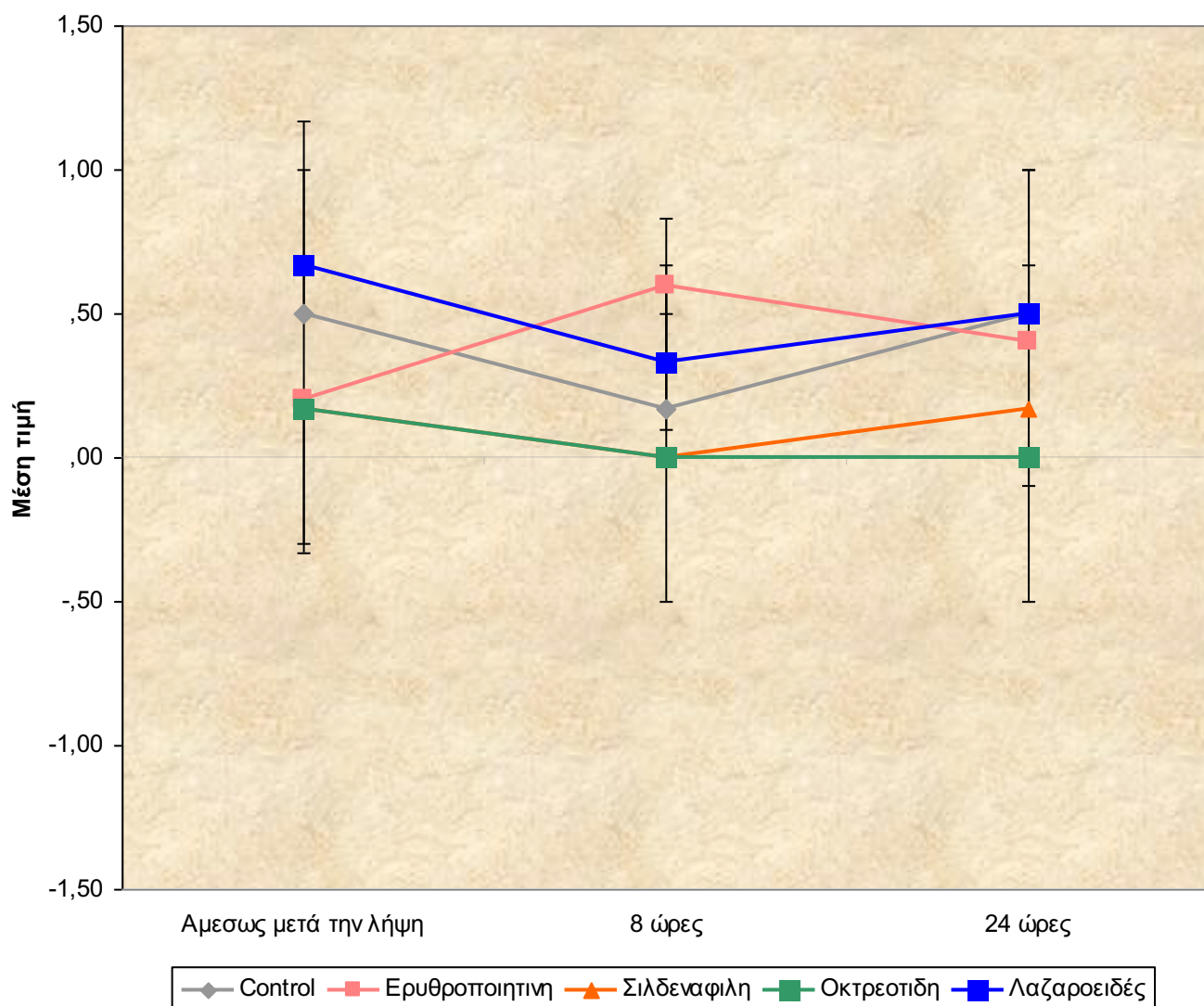
Βαθμολόγηση : 0 – 1 – 2 – 3 (ordinal data)

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ POLYM POLYCYTES ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test συγκρίνουμε τις 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη POLYM POLYCYTES .

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	Αμέσως μετά τη λήψη				
Control	,50	,55	,50	1,00	0.253
Ερυθροποιητίνη	,20	,45	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτίδη	,17	,41	,00	,25	
Λαζαροειδές	,67	,52	1,00	1,00	
	8 ώρες				
Control	,17	,41	,00	,25	0.085
Ερυθροποιητίνη	,60	,55	1,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,33	,52	,00	1,00	
	24 ώρες				
Control	,50	,55	,50	1,00	0.258
Ερυθροποιητίνη	,40	,55	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτίδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,50	,55	,50	1,00	

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη POLYM POLYCYTES (Πολυμορφοπύρνηνα). *Παρόλα αυτά οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν οριακά διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Ερυθροποιητίνη και τις ομάδες Σιλδεναφίλη ($p=0,080$) , Οκτρεοτίδη($p=0,080$)*



Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή POLYM POLYCYTES κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά .

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
	Control				
Αμέσως μετά τη λήψη	,50	,55	,50	1,00	0,368
8 ώρες	,17	,41	,00	,25	
24 ώρες	,50	,55	,50	1,00	
	Ερυθροποιητινη				
Αμέσως μετά τη λήψη	,20	,45	,00	,50	0,223
8 ώρες	,60	,55	1,00	1,00	
24 ώρες	,40	,55	,00	1,00	

	Σιλδεναφίλη				
Αμέσως μετά την λήψη	,17	,41	,00	,25	0,607
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,17	,41	,00	,25	
	Οκτρεοτιδη				
Αμέσως μετά τη λήψη	,17	,41	,00	,25	0,368
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,00	,00	,00	,00	
	Λαζαροειδές				
Αμέσως μετά τη λήψη	,67	,52	1,00	1,00	0,607
8 ώρες	,33	,52	,00	1,00	
24 ώρες	,50	,55	,50	1,00	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Polym polycytes για την ομάδα **Control** ($p = 0,368$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Polym polycytes για την ομάδα **Ερυθροποιητίνη** ($p = 0,223$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Polym polycytes για την ομάδα **Σιλδεναφίλη** ($p = 0,607$) .

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Polym polycytes για την ομάδα **Οκτρεοτίδη** ($p = 0,368$) .

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Polym polycytes για την ομάδα **Λαζαροειδές** ($p = 0,607$)

Χρησιμοποιούμε το Kruskal-Wallis test για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 5 ομάδες της απόλυτης μεταβολής από την χρονική εκτίμηση αμέσως μετά την λήψη στις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη Polym polycytes , οι συγκρίσεις κατά ζεύγη γίνονται με το τεστ Mann-Whitney.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	Baseline-πριν την λήψη				
	Αμέσως μετά την λήψη -8 ώρες				
Control	-,33	,52	,00	1,00	0.240
Ερυθροποιητίνη	,40	,55	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	-,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτιδη	-,17	,41	,00	,25	
Λαζαροειδές	-,33	,82	-,50	1,25	

	Αμέσως μετά την λήψη -24 ώρες				
Control	,00	,89	,00	2,00	0,865
Ερυθροποιητίνη	,20	,45	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	,00	,63	,00	,50	
Οκτρεοτιδη	-,17	,41	,00	,25	
Λαζαροειδές	-,17	,75	,00	1,25	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της απόλυτης μεταβολής από την χρονική εκτίμηση αμέσως μετά την λήψη στους χρόνους 8 ώρες ($p=0,240$) και 24 ώρες ($p=0,865$) του δείκτη Polym polycytes. Μια εναλλακτική ανάλυση είναι να περιορίσουμε αξιολογήσουμε τα αποτελέσματα σε 2 κατηγορίες (0 vs 1) κάνοντας ανάλυση ποιοτικών δεικτών.

Συγκρίνουμε τις ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη Polym polycytes

			0	1	p-value
αμέσως μετά την λήψη	Control	n	3	3	0,236
		%	50,0%	50,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	4	1	
		%	80,0%	20,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Οκτρεοτιδη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Λαζαροειδές	n	2	4	
		%	33,3%	66,7%	
8 ώρες	Control	n	5	1	0,075
		%	83,3%	16,7%	
	Ερυθροποιητίνη	n	2	3	
		%	40,0%	60,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	0,0%	
	Οκτρεοτιδη	n	6	0	
		%	100,0%	0,0%	
	Λαζαροειδές	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
24 ώρες	Control	n	3	3	0,241
		%	50,0%	50,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	3	2	
		%	60,0%	40,0%	
		n	5	1	

	Σιλδεναφίλη	%	83,3%	16,7%	
	Οκτρεοτιδη	n	6	0	
		%	100,0%	0,0%	
	Λαζαροειδές	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη POLYM POLYCYTES . Παρόλα αυτά οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν οριακά διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Ερυθροποιητίνη και τις ομάδες Σιλδεναφίλη ($p=0,061$) , Οκτρεοτιδη($p=0,061$)

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή Polym polycytes κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά .

		0	1	p-value
		Control		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	3	3	0,368
	%	50,0%	50,0%	
8 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
24 ώρες	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	
		Ερυθροποιητίνη		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	4	1	0,223
	%	80,0%	20,0%	
8 ώρες	n	2	3	
	%	40,0%	60,0%	
24 ώρες	n	3	2	
	%	60,0%	40,0%	
		Σιλδεναφίλη		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	5	1	0,607
	%	83,3%	16,7%	
8 ώρες	n	6	0	
	%	100,0%	0,0%	
24 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
		Οκτρεοτιδη		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	5	1	0,368
	%	83,3%	16,7%	
8 ώρες	n	6	0	
	%	100,0%	0,0%	

24 ώρες	n	6	0	
	%	100,0%	0,0%	
		Λαζαροειδές		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	2	4	0,607
	%	33,3%	66,7%	
8 ώρες	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
24 ώρες	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Polym polycytes για την ομάδα **Control** ($p = 0,368$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Polym polycytes για την ομάδα **Ερυθροποιητίνη** ($p = 0,223$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Polym polycytes για την ομάδα **Σιλδεναφίλη** ($p = 0,607$) .

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Polym polycytes για την ομάδα **Οκτρεοτίδη** ($p = 0,368$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Polym polycytes για την ομάδα **Λαζαροειδές** ($p = 0,607$)

Συγκρίνουμε τις ομάδες για τη μεταβολή του δείκτη Polym polycytes από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση

		0-0	0-1	1-0	1-1	p-value
		αμέσως μετά την λήψη -8 ώρες				
Control	n	3	0	2	1	0,219
	%	50,0%	0,0%	33,3%	16,7%	
Ερυθροποιητίνη	n	2	2	0	1	
	%	40,0%	40,0%	0,0%	20,0%	
Σιλδεναφίλη	n	5	0	1	0	
	%	83,3%	0,0%	16,7%	0,0%	
Οκτρεοτιδη	n	5	0	1	0	
	%	83,3%	0,0%	16,7%	0,0%	
Λαζαροειδές	n	1	1	3	1	
	%	16,7%	16,7%	50,0%	16,7%	
		αμέσως μετά την λήψη -24 ώρες				
Control	n	1	2	2	1	0,439
	%	16,7%	33,3%	33,3%	16,7%	
Ερυθροποιητίνη	n	3	1	0	1	
	%	60,0%	20,0%	0,0%	20,0%	
Σιλδεναφίλη	n	4	1	1	0	
	%	66,7%	16,7%	16,7%	0,0%	
Οκτρεοτιδη	n	5	0	1	0	
	%	83,3%	0,0%	16,7%	0,0%	
Λαζαροειδές	n	1	1	2	2	
	%	16,7%	16,7%	33,3%	33,3%	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της απόλυτης μεταβολής από την χρονική εκτίμηση αμέσως μετά την λήψη στους χρόνους 8 ώρες ($p=0,219$) και 24 ώρες ($p=0,439$) του δείκτη Polym polycytes ,

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ EDEMA ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test συγκρίνουμε τις 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη EDEMA .

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	Αμέσως μετά την λήψη				
Control	,33	,52	,00	1,00	0.611
Ερυθροποιητίνη	,20	,45	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	,33	,52	,00	1,00	
Οκτρεοτιδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,33	,52	,00	1,00	
	8 ώρες				
Control	,50	,55	,50	1,00	0.971
Ερυθροποιητίνη	,40	,55	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	,33	,52	,00	1,00	
Οκτρεοτιδη	,33	,52	,00	1,00	
Λαζαροειδές	,33	,52	,00	1,00	
	24 ώρες				
Control	,33	,52	,00	1,00	0.431
Ερυθροποιητίνη	,40	,55	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	,67	,82	,50	1,25	
Οκτρεοτιδη	,83	,41	1,00	,25	
Λαζαροειδές	,33	,52	,00	1,00	

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη EDEMA .

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
	Control				
Αμέσως μετά τη λήψη	,33	,52	,00	1,00	0,717
8 ώρες	,50	,55	,50	1,00	
24 ώρες	,33	,52	,00	1,00	
	Ερυθροποιητίνη				
Αμέσως μετά τη λήψη	,20	,45	,00	,50	

8 ώρες	,40	,55	,00	1,00	0,368
24 ώρες	,40	,55	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη					
Αμέσως μετά τη λήψη	,33	,52	,00	1,00	0,717
8 ώρες	,33	,52	,00	1,00	
24 ώρες	,67	,82	,50	1,25	
Οκτρεοτίδη					
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	0,022
8 ώρες	,33	,52	,00	1,00	
24 ώρες	,83	,41	1,00	,25	
Λαζαροειδές					
Αμέσως μετά τη λήψη	,33	,52	,00	1,00	1,000
8 ώρες	,33	,52	,00	1,00	
24 ώρες	,33	,52	,00	1,00	

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή EDEMA κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά .

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής EDEMA για την ομάδα **Control** ($p = 0,717$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής EDEMA για την ομάδα **Ερυθροποιητίνη** ($p = 0,368$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής EDEMA για την ομάδα **Σιλδεναφίλη** ($p = 0,717$).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Edema για την ομάδα **Οκτρεοτίδη** ($p = 0,022$). Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις

24 ώρες και τους χρόνους αμέσως μετά την λήψη ($p = 0,025$) , 8 ώρες ($p = 0,083$)

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής EDEMA για την ομάδα **Λαζαροειδές** ($p = 1,000$).

Χρησιμοποιούμε το Kruskal-Wallis test για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 5 ομάδες της απόλυτης μεταβολής από την χρονική εκτίμηση αμέσως μετά την λήψη στις υπόλοιπες χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη Edema.

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη γίνονται με το τεστ Mann-Whitney

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	Baseline-πριν την λήψη				
	Αμέσως μετα την λήψη -8 ώρες				
Control	,17	,75	,00	1,25	0.760
Ερυθροποιητίνη	,20	,45	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτιδη	,33	,52	,00	1,00	
Λαζαροειδές	,00	,63	,00	,50	
	Αμέσως μετα την λήψη -24 ώρες				
Control	,00	,63	,00	,50	0,191
Ερυθροποιητίνη	,20	,45	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	,33	,82	,50	1,25	
Οκτρεοτιδη	,83	,41	1,00	,25	
Λαζαροειδές	,00	,89	,00	2,00	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της απόλυτης μεταβολής απο από την χρονική εκτίμηση αμεσως μετά την λήψη στους χρόνους 8 ώρες ($p=0,760$) και 24 ώρες ($p=0,191$) του δείκτη Edema

Παρόλα αυτά οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν οριακά διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Οκτρεοτιδη και τις ομάδες Control ($p=0,041$), Λαζαροειδές($p=0,071$)

Μια εναλλακτική ανάλυση είναι να περιορίσουμε αξιολογήσουμε τα αποτελέσματα σε 2 κατηγορίες (0 vs 1) κάνοντας ανάλυση ποιοτικών δεικτών.

Συγκρίνουμε τις ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη Edema

			0	1	p-value
αμέσως μετά την λήψη	Control	n	4	2	0,594
		%	66,7%	33,3%	
	Ερυθροποιητίνη	n	4	1	
		%	80,0%	20,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
	Οκτρεοτιδη	n	6	0	
		%	100,0%	0,0%	
8 ώρες	Λαζαροειδές	n	4	2	0,969
		%	66,7%	33,3%	
	Control	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	3	2	
		%	60,0%	40,0%	

	Σιλδεναφίλη	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
	Οκτρεοτιδη	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
	Λαζαροειδές	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
24 ώρες	Control	n	4	2	0,383
		%	66,7%	33,3%	
	Ερυθροποιητίνη	n	3	2	
		%	60,0%	40,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	
	Οκτρεοτιδη	n	1	5	
		%	16,7%	83,3%	
	Λαζαροειδές	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη EDEMA . Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή Edema κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά .

		0	1	p-value
		Control		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	4	2	0,717
	%	66,7%	33,3%	
8 ώρες	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	
24 ώρες	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
		Ερυθροποιητίνη		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	4	1	0,368
	%	80,0%	20,0%	
8 ώρες	n	3	2	
	%	60,0%	40,0%	
24 ώρες	n	3	2	
	%	60,0%	40,0%	
		Σιλδεναφίλη		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	4	2	0,717
	%	66,7%	33,3%	
8 ώρες	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	

24 ώρες	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	
		Οκτρεοτίδη		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6	0	0,022
	%	100,0%	0,0%	
8 ώρες	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
24 ώρες	n	1	5	
	%	16,7%	83,3%	
		Λαζαροειδές		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	4	2	1,000
	%	66,7%	33,3%	
8 ώρες	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
24 ώρες	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής EDEMA για την ομάδα **Control** ($p = 0,717$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής EDEMA για την ομάδα **Ερυθροποιητίνη** ($p = 0,368$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής EDEMA για την ομάδα **Σιλδεναφίλη** ($p = 0,717$).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Edema για την ομάδα **Οκτρεοτίδη** ($p = 0,022$). Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 24 ώρες και τα χρονικά σημεία αμέσως μετά τη λήψη ($p = 0,025$) , 8 ώρες ($p = 0,083$)

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής EDEMA για την ομάδα **Λαζαροειδές** ($p = 1,000$).

Συγκρίνουμε τις ομάδες για την μεταβολή του δείκτη Edema από το baseline σε κάθε χρονική στιγμή

		0-0	0-1	1-0	1-1	p-value
		αμέσως μετά την λήψη -8 ώρες				
Control	n	2	2	1	1	0,795

	%	33,3%	33,3%	16,7%	16,7%	
Ερυθροποιητίνη	n	3	1	0	1	
	%	60,0%	20,0%	0,0%	20,0%	
Σιλδεναφίλη	n	4	0	0	2	
	%	66,7%	0,0%	0,0%	33,3%	
Οκτρεοτιδη	n	4	2	0	0	
	%	66,7%	33,3%	0,0%	0,0%	
Λαζαροειδές	n	3	1	1	1	
	%	50,0%	16,7%	16,7%	16,7%	
		αμέσως μετά την λήψη -24 ώρες				
Control	n	3	1	1	1	
	%	50,0%	16,7%	16,7%	16,7%	
Ερυθροποιητίνη	n	3	1	0	1	
	%	60,0%	20,0%	0,0%	20,0%	
Σιλδεναφίλη	n	2	2	1	1	
	%	33,3%	33,3%	16,7%	16,7%	
Οκτρεοτιδη	n	1	5	0	0	
	%	16,7%	83,3%	0,0%	0,0%	
Λαζαροειδές	n	2	2	2	0	
	%	33,3%	33,3%	33,3%	0,0%	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της μεταβολής του οιδήματος από την χρονική στιγμή αμέσως μετά τη λήψη των οργάνων, στα χρονικά σημεία 8 ώρες ($p=0,795$) και 24 ώρες ($p=0,484$) μετά τη λήψη των οργάνων.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΑΝΑΤΟΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Κλίμακα : 0=καθόλου 1=ήπια 2=μέτρια 3=έντονη

Βαθμολόγηση: 0 – 1 – 2 – 3 (ordinal data).

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ INTERSTITIAL EDEMA ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test συγκρίνουμε τις 3 ομάδες σε κάθε χρονική

εκτίμηση ξεχωριστά για το δείκτη INTERSTITIAL EDEMA .

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	baseline				
Control	,83	,75	1,00	1,25	0.767
Ερυθροποιητίνη	1,40	1,14	1,00	2,00	
Σιλδεναφίλη	1,33	1,03	1,00	1,50	
Οκτρεοτίδη	1,33	,82	1,50	1,25	
Λαζαροειδές	1,33	,52	1,00	1,00	
	Πριν την λήψη				
Control	,67	,52	1,00	1,00	0.015
Ερυθροποιητίνη	,80	1,30	,00	2,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	1,17	,75	1,00	1,25	
Λαζαροειδές	1,33	,82	1,00	,50	
	Αμέσως μετά την λήψη				
Control	,67	,52	1,00	1,00	0.048
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτίδη	1,17	,75	1,00	1,25	
Λαζαροειδές	,83	1,33	,00	2,25	
	8 ώρες				
Control	1,00	,63	1,00	,50	0.009
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,33	,52	,00	1,00	
Οκτρεοτίδη	1,00	,89	1,00	2,00	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
	24 ώρες				
Control	,50	,55	,50	1,00	0.093
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	1,17	,98	1,50	2,00	
Οκτρεοτίδη	1,00	,89	1,00	2,00	
Λαζαροειδές	,33	,52	,00	1,00	

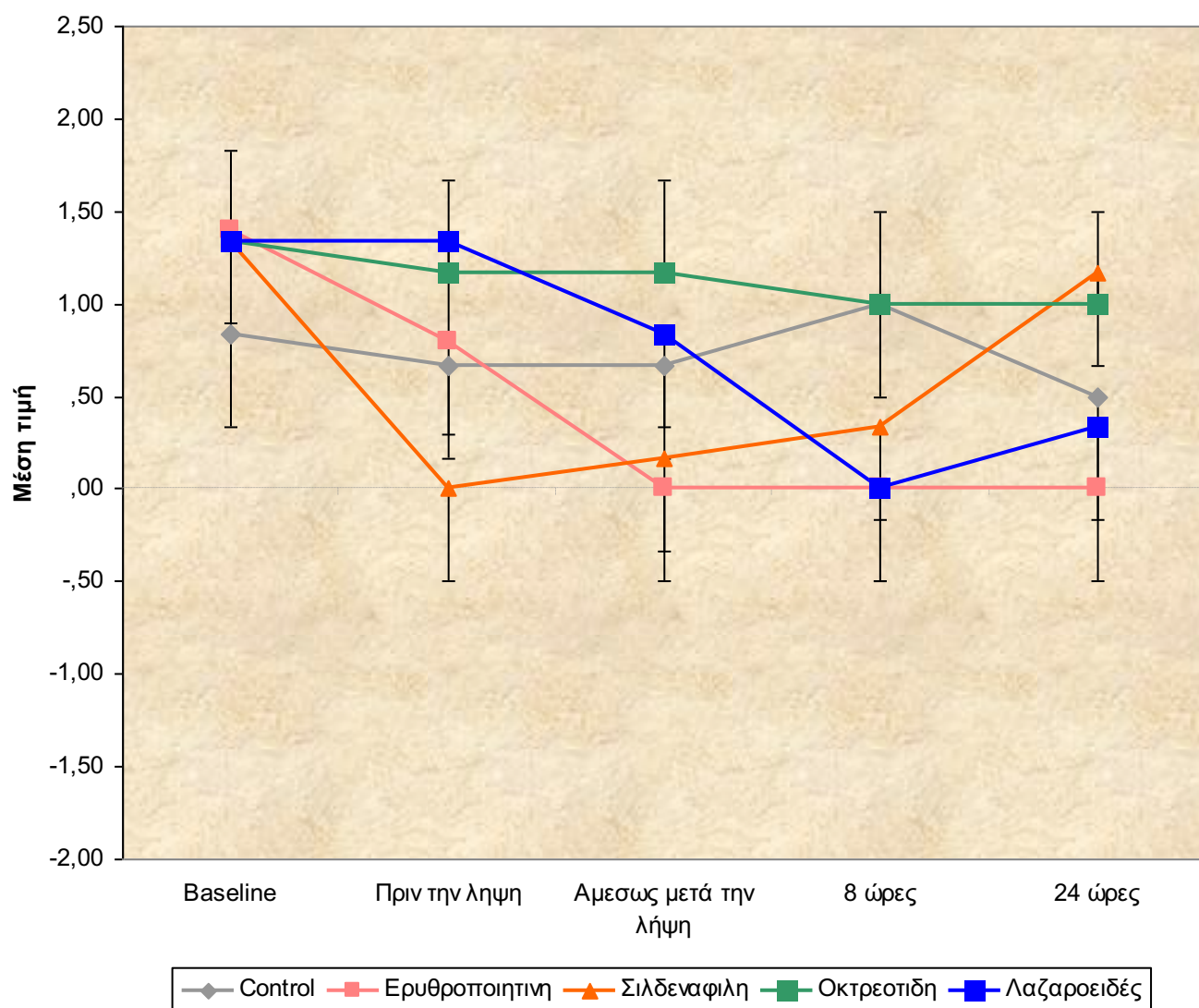
Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις Πριν την λήψη ($p=0,015$) , αμέσως μετά την λήψη ($p=0,048$) και 8 ώρες ($p=0,009$) . Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν τα εξής

Για τον χρόνο **πριν την λήψη** : Σιλденаφίλη με τις ομάδες Control ($p=0,065$) , Οκτρεοτίδη ($p=0,015$) , Λαζαροειδές ($p=0,002$)

Για τον χρόνο **αμέσως μετά την λήψη** : Οκτρεοτίδη με τις ομάδες Ερυθροποιητίνη ($p=0,017$) , Σιλденаφίλη ($p=0,040$)

Για τον χρόνο **8 ώρες** : Control με τις ομάδες Ερυθροποιητίνη ($p=0,017$) , Λαζαροειδές ($p=0,015$)

Και τις ομάδες Οκτρεοτίδη και Λαζαροειδές ($p=0,065$)



Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή INTERSTITIAL EDEMA κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά .

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
	Control				
Baseline	,83	,75	1,00	1,25	0,669
Πριν τη λήψη	,67	,52	1,00	1,00	
Αμέσως μετά την λήψη	,67	,52	1,00	1,00	
8 ώρες	1,00	,63	1,00	,50	
24 ώρες	,50	,55	,50	1,00	
	Ερυθροποιητίνη				
Baseline	1,40	1,14	1,00	2,00	0,020
Πριν τη λήψη	,80	1,30	,00	2,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,00	,00	,00	,00	
	Σιλδεναφίλη				
Baseline	1,33	1,03	1,00	1,50	0,008
Πριν τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
Αμεσως μετά τη λήψη	,17	,41	,00	,25	
8 ώρες	,33	,52	,00	1,00	
24 ώρες	1,17	,98	1,50	2,00	
	Οκτρεοτιδη				
Baseline	1,33	,82	1,50	1,25	0,637
Πριν τη λήψη	1,17	,75	1,00	1,25	
Αμέσως μετά την λήψη	1,17	,75	1,00	1,25	
8 ώρες	1,00	,89	1,00	2,00	
24 ώρες	1,00	,89	1,00	2,00	
	Λαζαροειδές				
Baseline	1,33	,52	1,00	1,00	0,012
Πριν τη λήψη	1,33	,82	1,00	,50	
Αμεσως μετά τη λήψη	,83	1,33	,00	2,25	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,33	,52	,00	1,00	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής INTERSTITIAL EDEMA για την ομάδα **Control** ($p = 0,669$).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής INTERSTITIAL EDEMA για την ομάδα **Ερυθροποιητίνη** ($p = 0,020$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους αμέσως μετά την λήψη ($p = 0,066$) , 8 ώρες ($p = 0,066$) και 24 ώρες ($p = 0,066$).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής INTERSTITIAL EDEMA για την ομάδα **Σιλδεναφίλη** ($p = 0,008$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους πριν την λήψη ($p = 0,039$) αμέσως μετά την λήψη ($p = 0,038$) , 8 ώρες ($p = 0,059$) και τον χρόνο πριν την λήψη με τις 24 ώρες ($p = 0,059$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής INTERSTITIAL EDEMA για την ομάδα **Οκτρεοτίδη** ($p = 0,637$).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής INTERSTITIAL EDEMA για την ομάδα **Λαζαροειδές** ($p = 0,012$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους, 8 ώρες ($p = 0,023$) , 24 ώρες ($p = 0,063$) και ανάμεσα στο χρόνο πριν την λήψη και τους χρόνους, 8 ώρες ($p = 0,020$) , 24 ώρες ($p = 0,034$) μετά τη λήψη των οργάνων.

Χρησιμοποιούμε το Kruskal-Wallis test για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση του δείκτη INTERSTITIAL EDEMA οι συγκρίσεις κατά ζεύγη γίνονται με το τεστ Mann-Whitney.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
Baseline-πριν την λήψη					
Control	-,17	,98	,00	,75	0,146
Ερυθροποιητίνη	-,60	1,14	-1,00	2,00	
Σιλδεναφίλη	-1,33	1,03	-1,00	1,50	
Οκτρεοτίδη	-,17	,41	,00	,25	
Λαζαροειδές	,00	1,10	,00	1,50	
Baseline-Αμέσως μετά την λήψη					
Control	-,17	1,17	,00	2,25	0,259
Ερυθροποιητίνη	-1,40	1,14	-1,00	2,00	
Σιλδεναφίλη	-1,17	,75	-1,00	1,25	
Οκτρεοτίδη	-,17	,75	,00	1,25	
Λαζαροειδές	-,50	1,64	-1,00	3,25	
Baseline-8 ώρες					
Control	,17	1,17	,00	2,25	0.059
Ερυθροποιητίνη	-1,40	1,14	-1,00	2,00	
Σιλδεναφίλη	-1,00	1,10	-1,00	1,50	

Οκτρεοτίδη	-,33	,82	-,50	1,25	
Λαζαροειδές	-1,33	,52	-1,00	1,00	
Baseline-24 ώρες					
Control	-,33	,52	,00	1,00	0,182
Ερυθροποιητίνη	-1,40	1,14	-1,00	2,00	
Σιλδεναφίλη	-,17	1,17	,00	2,25	
Οκτρεοτίδη	-,33	,52	,00	1,00	
Λαζαροειδές	-1,00	,89	-1,00	2,00	

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της απόλυτης μεταβολής από το baseline στην χρονική εκτίμηση **8 ώρες ($p=0,059$)** μετά τη λήψη των οργάνων του δείκτη INTERSTITIAL EDEMA . Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στο Control με τις ομάδες Ερυθροποιητίνη ($p=0,022$), Λαζαροειδές ($p=0,026$) και τις ομάδες Οκτρεοτίδη και Λαζαροειδές ($p=0,065$)

Επίσης υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην Σιλδεναφίλη και τις ομάδες Control ($p=0,065$), Οκτρεοτίδη ($p=0,041$) , Λαζαροειδές ($p=0,065$) για την μεταβολή baseline στον χρόνο πριν την λήψη.

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ALVEOLAR EDEMA ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ

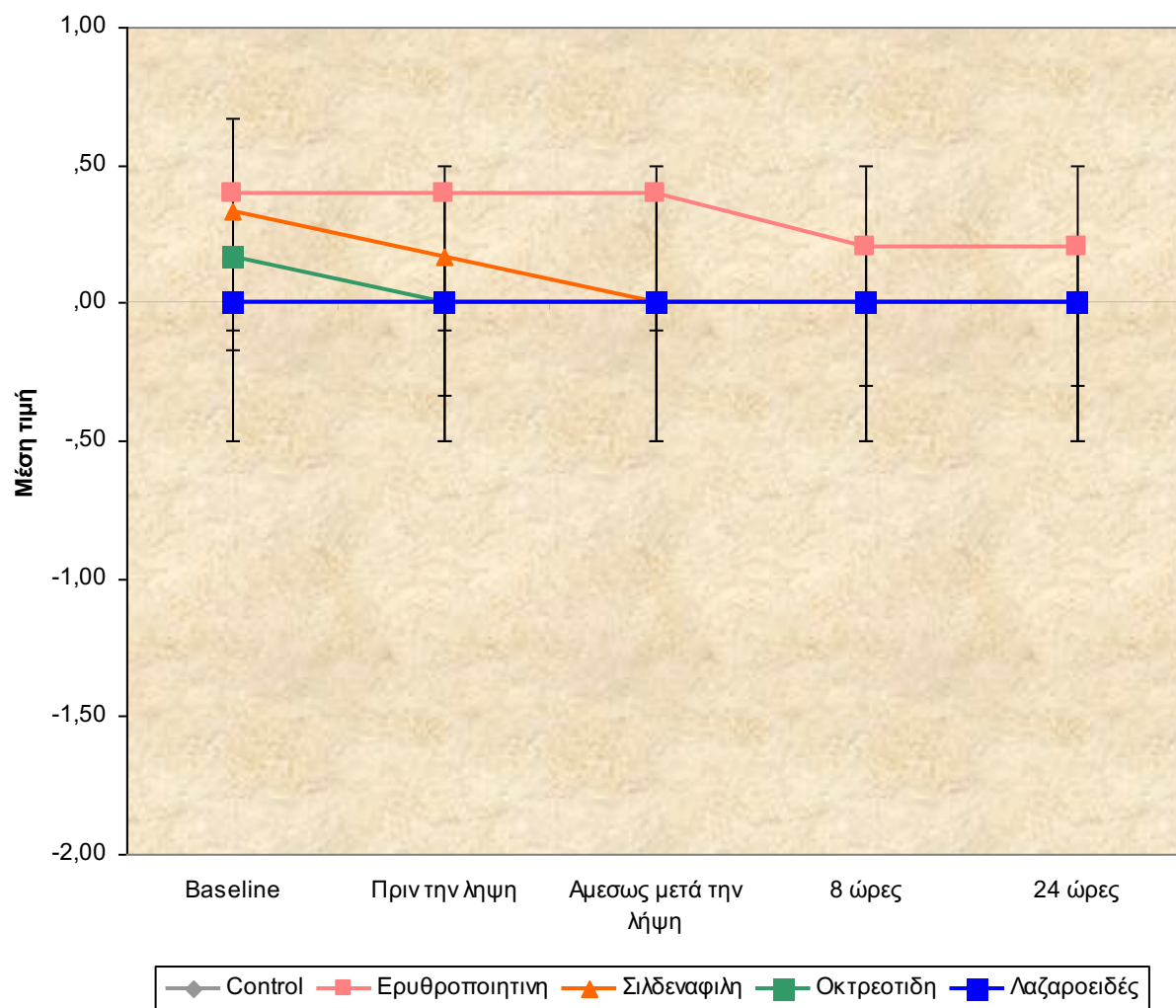
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test συγκρίνουμε τις 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη ALVEOLAR EDEMA .

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
baseline					
Control	,00	,00	,00	,00	0.266
Ερυθροποιητίνη	,40	,55	,00	1,0	
Σιλδεναφίλη	,33	,52	,00	1,0	
Οκτρεοτίδη	,17	,41	,00	,3	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
Πριν την λήψη					
Control	,00	,00	,00	,00	0,145
Ερυθροποιητίνη	,40	,55	,00	1,0	
Σιλδεναφίλη	,17	,41	,00	,3	
Οκτρεοτίδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
Αμέσως μετά την λήψη					
Control	,00	,00	,00	,00	0.041
Ερυθροποιητίνη	,40	,55	,00	1,0	

Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
	8 ώρες				
Control	,00	,00	,00	,00	0.308
Ερυθροποιητίνη	,20	,45	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
	24 ώρες				
Control	,00	,00	,00	,00	0.308
Ερυθροποιητίνη	,20	,45	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την χρονική αξιολόγηση **Αμέσως μετά την λήψη** ($p=0,041$) για τον δείκτη ALVEOLAR EDEMA. Παρόλα αυτά από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις παρατηρούμε ότι υπάρχει ένδειξη για διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Ερυθροποιητίνη και τις ομάδες Control ($p=0,102$) , Σιλδεναφίλη ($p=0,102$) , Οκτρεοτίδη ($p=0,102$) , Λαζαροειδές ($p=0,102$)



Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή ALVEOLAR EDEMA κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά .

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
	Control				
Baseline	,00	,00	,00	,00	1,000
Πριν την λήψη	,00	,00	,00	,00	
Αμεσως μετά την λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,00	,00	,00	,00	
	Ερυθροποιητινη				
Baseline	,40	,55	,00	1,0	

Πριν την λήψη	,40	,55	,00	1,0	0,896
Αμέσως μετά την λήψη	,40	,55	,00	1,0	
8 ώρες	,20	,45	,00	,5	
24 ώρες	,20	,45	,00	,5	
	Σιλδεναφίλη				
Baseline	,33	,52	,00	1,0	0,255
Πριν την λήψη	,17	,41	,00	,3	
Αμέσως μετά την λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,00	,00	,00	,00	
	Οκτρεοτιδη				
Baseline	,17	,41	,00	,3	0,406
Πριν την λήψη	,00	,00	,00	,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,00	,00	,00	,00	
	Λαζαροειδές				
Baseline	,00	,00	,00	,00	1,000
Πριν την λήψη	,00	,00	,00	,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,00	,00	,00	,00	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR EDEMA για την ομάδα **Control** ($p = 1,000$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR EDEMA για την ομάδα **Ερυθροποιητίνη** ($p = 0,896$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR EDEMA για την ομάδα **Σιλδεναφίλη** ($p = 0,255$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR EDEMA για την ομάδα **Οκτρεοτιδη** ($p = 0,406$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR EDEMA για την ομάδα **Λαζαροειδές** ($p = 1,000$).

Χρησιμοποιούμε το Kruskal-Wallis test για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση του δείκτη ALVEOLAR EDEMA οι συγκρίσεις κατά ζεύγη γίνονται με το τεστ Mann-Whitney.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
Baseline-πριν την λήψη					
Control	,00	,00	,00	,00	0,908
Ερυθροποιητίνη	,00	,71	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	-,17	,75	,00	1,25	
Οκτρεοτίδη	-,17	,41	,00	,25	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
Baseline-Αμέσως μετά την λήψη					
Control	,00	,00	,00	,00	0,533
Ερυθροποιητίνη	,00	,71	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	-,33	,52	,00	1,00	
Οκτρεοτίδη	-,17	,41	,00	,25	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
Baseline-8 ώρες					
Control	,00	,00	,00	,00	0.418
Ερυθροποιητίνη	-,20	,45	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	-,33	,52	,00	1,00	
Οκτρεοτίδη	-,17	,41	,00	,25	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
Baseline-24 ώρες					
Control	,00	,00	,00	,00	0,603
Ερυθροποιητίνη	-,20	,84	,00	1,50	
Σιλδεναφίλη	-,33	,52	,00	1,00	
Οκτρεοτίδη	-,17	,41	,00	,25	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της απόλυτης μεταβολής από το baseline στους χρόνους πριν την λήψη ($p=0,908$) , αμέσως μετά την λήψη ($p=0,533$) , 8 ώρες ($p=0,418$) και 24 ώρες ($p=0,603$) του δείκτη ALVEOLAR EDEMA. Μια εναλλακτική ανάλυση είναι να περιορίσουμε την αξιολόγηση των δεικτών από 4 κατηγορίες (0-1-2-3) σε 2 κατηγορίες (απουσία vs παρουσία) κάνοντας ανάλυση ποιοτικών δεικτών Συγκρίνουμε τις ομάδες για κάθε χρονική αξιολόγηση ξεχωριστά για τον δείκτη ALVEOLAR EDEMA

			0	1	p-value
baseline	Control	n	6	0	0,248
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	3	2	
		%	60,0%	40,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
	Οκτρεοτίδη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
πριν τη λήψη	Control	n	6	0	0,132
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	3	2	
		%	60,0%	40,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Οκτρεοτίδη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
αμέσως μετά την λήψη	Control	n	6	0	0,036
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	3	2	
		%	60,0%	40,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
	Οκτρεοτίδη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
αμέσως μετά την λήψη	Control	n	6	0	0,036
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	3	2	
		%	60,0%	40,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
	Οκτρεοτίδη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
αμέσως μετά την λήψη	Control	n	6	0	0,036
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	3	2	
		%	60,0%	40,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
	Οκτρεοτίδη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	

			0	1	p-value
8 ώρες	Control	n	6	0	0,290
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	4	1	
		%	80,0%	20,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
24 ώρες	Οκτρεοτιδη	n	6	0	0,290
		%	100,0%	,0%	
	Λαζαροειδές	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
	Control	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
24 ώρες	Ερυθροποιητίνη	n	4	1	0,290
		%	80,0%	20,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
	Οκτρεοτιδη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
24 ώρες	Λαζαροειδές	n	6	0	0,290
		%	100,0%	,0%	

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την χρονική αξιολόγηση.

Αμέσως μετά την λήψη ($p=0,036$) για τον δείκτη ALVEOLAR EDEMA. Παρόλα αυτά από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστική τάση για διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Ερυθροποιητίνη και τις ομάδες Control ($p=0,182$) , Σιλδεναφίλη ($p=0,182$) , Οκτρεοτιδη ($p=0,182$) , Λαζαροειδές ($p=0,182$) .

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή ALVEOLAR EDEMA κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά .

		0	1	
		Control		
baseline	n	6		1,000
	%	100,0%		
πριν τη ληψη	n	6		
	%	100,0%		
Αμεσως μετα τη ληψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	6		
	%	100,0%		
24 ώρες	n	6		
	%	100,0%		
		Ερυθροποιητίνη		
baseline	n	3	2	0,896
	%	60,0%	40,0%	
πριν τη ληψη	n	3	2	
	%	60,0%	40,0%	
Αμεσως μετα τη ληψη	n	3	2	
	%	60,0%	40,0%	
8 ώρες	n	4	1	
	%	80,0%	20,0%	
24 ώρες	n	4	1	
	%	80,0%	20,0%	
		Σιλδεναφίλη		
baseline	n	4	2	0,255
	%	66,7%	33,3%	
πριν τη ληψη	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
Αμεσως μετα τη ληψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	6		
	%	100,0%		
24 ώρες	n	6		
	%	100,0%		

		0	1	
		Οκτρεοτίδη		

baseline	n	5	1	0,406
	%	83,3%	16,7%	
πριν τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
Αμεσως μετα τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	6		
	%	100,0%		
24 ώρες	n	6		
	%	100,0%		
Λαζαροειδές				
baseline	n	6		1,000
	%	100,0%		
πριν τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
Αμεσως μετα τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	6		
	%	100,0%		
24 ώρες	n	6		
	%	100,0%		

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR EDEMA για την ομάδα **Control** ($p = 1,000$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR EDEMA για την ομάδα **Ερυθροποιητίνη** ($p = 0,896$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR EDEMA για την ομάδα **Σιλδεναφίλη** ($p = 0,255$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR EDEMA για την ομάδα **Οκτρεοτίδη** ($p = 0,406$)

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR EDEMA για την ομάδα **Λαζαροειδές** ($p = 1,000$).

Συγκρίνουμε τις ομάδες για την μεταβολή του δείκτη ALVEOLAR EDEMA από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση

		0-0	0-1	1-0	1-1	p-value
--	--	------------	------------	------------	------------	---------

		Baseline-πριν τη λήψη				
Control	n	6	0	0	0	0,304
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	2	1	1	1	
	%	40,0%	20,0%	20,0%	20,0%	
Σιλденаφίλη	n	3	1	2	0	
	%	50,0%	16,7%	33,3%	,0%	
Οκτρεοτιδη	n	5	0	1	0	
	%	83,3%	,0%	16,7%	,0%	
Λαζαροειδές	n	6	0	0	0	
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	
		Baseline-αμέσως μετά την λήψη				
Control	n	6	0	0	0	0,250
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	2	1	1	1	
	%	40,0%	20,0%	20,0%	20,0%	
Σιλденаφίλη	n	4	0	2	0	
	%	66,7%	,0%	33,3%	,0%	
Οκτρεοτιδη	n	5	0	1	0	
	%	83,3%	,0%	16,7%	,0%	
Λαζαροειδές	n	6	0	0	0	
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	

		0-0	0-1	1-0	1-1	p-value
		Baseline-8 ώρες				
Control	n	6		0	0	0,324
	%	100,0%		,0%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	3		1	1	
	%	60,0%		20,0%	20,0%	
Σιλденаφίλη	n	4		2	0	

	%	66,7%		33,3%	,0%	
Οκτρεοτιδη	n	5		1	0	
	%	83,3%		16,7%	,0%	
Λαζαροειδές	n	6		0	0	
	%	100,0%		,0%	,0%	
		Baseline-24 ώρες				
Control	n	6	0	0		
	%	100,0%	,0%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	2	1	2		
	%	40,0%	20,0%	40,0%		
Σιλδεναφίλη	n	4	0	2		
	%	66,7%	,0%	33,3%		
Οκτρεοτιδη	n	5	0	1		
	%	83,3%	,0%	16,7%		
Λαζαροειδές	n	6	0	0		
	%	100,0%	,0%	,0%		
						0,200

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της απόλυτης μεταβολής από το baseline στους χρόνους πριν την λήψη ($p=0,304$) , αμέσως μετά την λήψη ($p=0,250$) , 8 ώρες ($p=0,324$) και 24 ώρες ($p=0,200$) του δείκτη ALVEOLAR EDEMA.

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ INFLAMMATION ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ

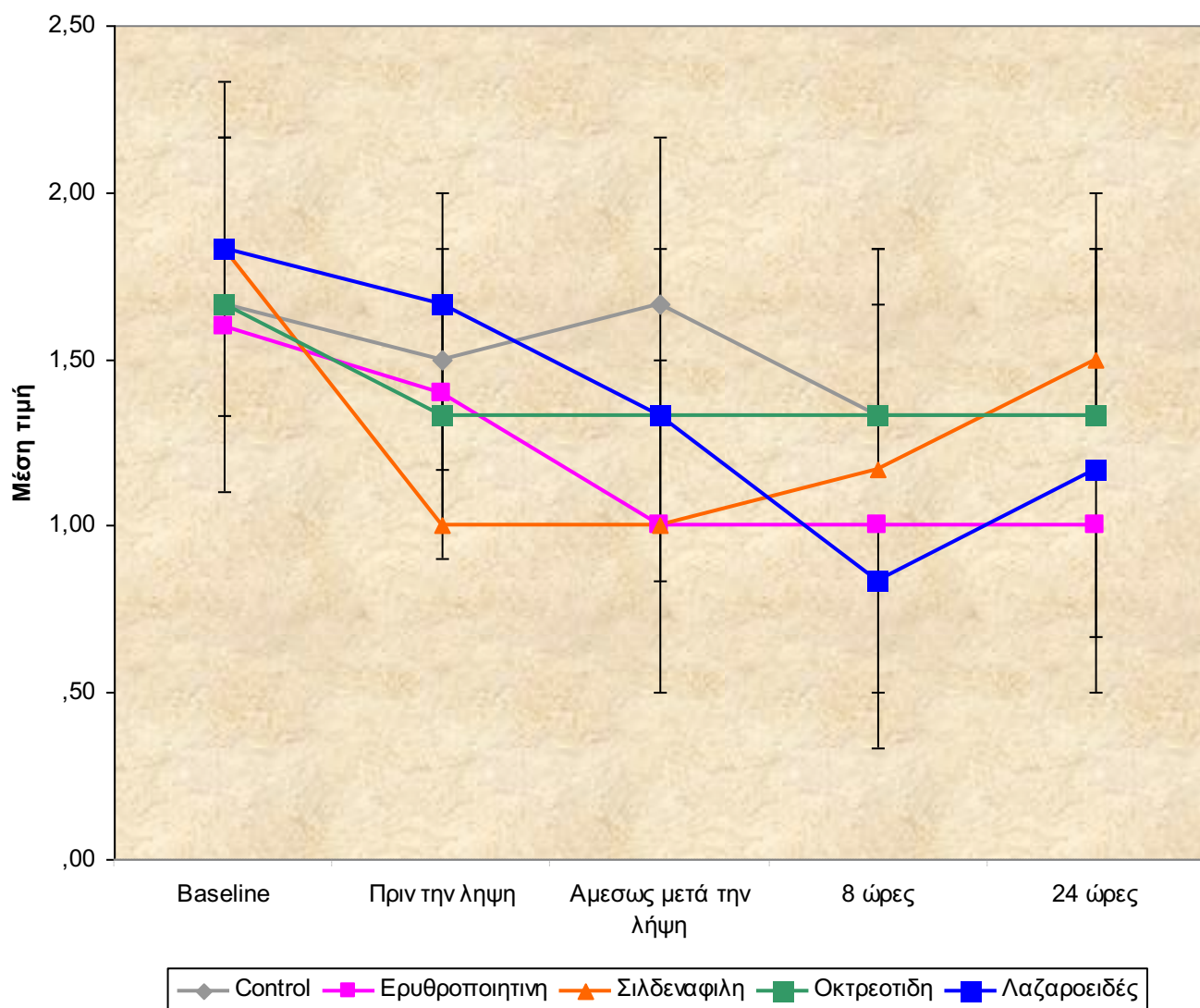
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test συγκρίνουμε τις 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη INFLAMMATION .

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	baseline				
Control	1,67	,82	1,50	1,25	0.977
Ερυθροποιητίνη	1,60	,89	1,00	1,50	
Σιλδεναφίλη	1,83	,75	2,00	1,25	
Οκτρεοτιδη	1,67	,82	1,50	1,25	
Λαζαροειδές	1,83	,98	1,50	2,00	
	Πριν την λήψη				

Control	1,50	,55	1,50	1,00	0.355
Ερυθροποιητίνη	1,40	,89	1,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	1,00	,00	1,00	,00	
Οκτρεοτίδη	1,33	,52	1,00	1,00	
Λαζαροειδές	1,67	,82	1,50	1,25	
Αμέσως μετά την λήψη					
Control	1,67	,82	1,50	1,25	0.190
Ερυθροποιητίνη	1,00	,00	1,00	,00	
Σιλδεναφίλη	1,00	,00	1,00	,00	
Οκτρεοτίδη	1,33	,52	1,00	1,00	
Λαζαροειδές	1,33	,82	1,00	,50	
8 ώρες					
Control	1,33	,82	1,00	,50	0.301
Ερυθροποιητίνη	1,00	,00	1,00	0,00	
Σιλδεναφίλη	1,17	,41	1,00	,25	
Οκτρεοτίδη	1,33	,52	1,00	1,00	
Λαζαροειδές	,83	,41	1,00	,25	
24 ώρες					
Control	1,33	,52	1,00	1,00	0.429
Ερυθροποιητίνη	1,00	,00	1,00	,00	
Σιλδεναφίλη	1,50	,55	1,50	1,00	
Οκτρεοτίδη	1,33	,52	1,00	1,00	
Λαζαροειδές	1,17	,41	1,00	,25	

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις.



Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή INFLAMMATION κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά .

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
Control					0,657
Baseline	1,67	,82	1,50	1,25	
Πριν την ληψη	1,50	,55	1,50	1,00	
Αμεσως μετά την λήψη	1,67	,82	1,50	1,25	
8 ώρες	1,33	,82	1,00	,50	
24 ώρες	1,33	,52	1,00	1,00	
Ερυθροποιητινη					0,171
Baseline	1,60	,89	1,00	1,50	
Πριν την ληψη	1,40	,89	1,00	1,00	
Αμεσως μετά την λήψη	1,00	,00	1,00	,00	

8 ώρες	1,00	,00	1,00	,00	
24 ώρες	1,00	,00	1,00	,00	
Σιλδεναφίλη					
Baseline	1,83	,75	2,00	1,25	0,027
Πριν την λήψη	1,00	,00	1,00	,00	
Αμέσως μετά την λήψη	1,00	,00	1,00	,00	
8 ώρες	1,17	,41	1,00	,25	
24 ώρες	1,50	,55	1,50	1,00	
Οκτρεοτιδη					
Baseline	1,67	,82	1,50	1,25	0,334
Πριν την λήψη	1,33	,52	1,00	1,00	
Αμέσως μετά την λήψη	1,33	,52	1,00	1,00	
8 ώρες	1,33	,52	1,00	1,00	
24 ώρες	1,33	,52	1,00	1,00	
Λαζαροειδές					
Baseline	1,83	,98	1,50	2,00	0,140
Πριν την λήψη	1,67	,82	1,50	1,25	
Αμέσως μετά την λήψη	1,33	,82	1,00	,50	
8 ώρες	,83	,41	1,00	,25	
24 ώρες	1,17	,41	1,00	,25	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής INFLAMMATION για την ομάδα **Control** ($p = 0,657$)

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής INFLAMMATION για την ομάδα **Ερυθροποιητίνη** ($p = 0,171$)

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής INFLAMMATION για την ομάδα **Σιλδεναφίλη** ($p = 0,027$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους πριν την λήψη ($p = 0,059$) αμέσως μετά την λήψη ($p = 0,059$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής INFLAMMATION για την ομάδα **Οκτρεοτιδη** ($p = 0,334$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής INFLAMMATION για την ομάδα **Λαζαροειδές** ($p = 0,140$).

Χρησιμοποιούμε το Kruskal-Wallis test για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση του δείκτη INFLAMMATION οι συγκρίσεις κατά ζεύγη γίνονται με το τεστ Mann-Whitney

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
Baseline-πριν την λήψη					
Control	-,17	,75	,00	1,25	0,529
Ερυθροποιητίνη	-,20	,45	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	-,83	,75	-1,00	1,25	
Οκτρεοτίδη	-,33	,52	,00	1,00	
Λαζαροειδές	-,17	1,17	-,50	1,50	
Baseline-Αμέσως μετά την λήψη					
Control	,00	1,26	-,50	2,25	0,772
Ερυθροποιητίνη	-,60	,89	,00	1,50	
Σιλδεναφίλη	-,83	,75	-1,00	1,25	
Οκτρεοτίδη	-,33	,52	,00	1,00	
Λαζαροειδές	-,50	1,52	-,50	2,50	
Baseline-8 ώρες					
Control	-,33	1,37	-,50	1,75	0.739
Ερυθροποιητίνη	-,60	,89	,00	1,50	
Σιλδεναφίλη	-,67	,82	-,50	1,25	
Οκτρεοτίδη	-,33	,52	,00	1,00	
Λαζαροειδές	-1,00	,89	-1,00	2,00	
Baseline-24 ώρες					
Control	-,33	,52	,00	1,00	0,960
Ερυθροποιητίνη	-,60	,89	,00	1,50	
Σιλδεναφίλη	-,33	1,03	,00	1,50	
Οκτρεοτίδη	-,33	,52	,00	1,00	
Λαζαροειδές	-,67	1,21	-,50	2,25	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της απόλυτης μεταβολής από το baseline σε όλες τις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη INFLAMMATION .

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ LEUCOCYTES ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ

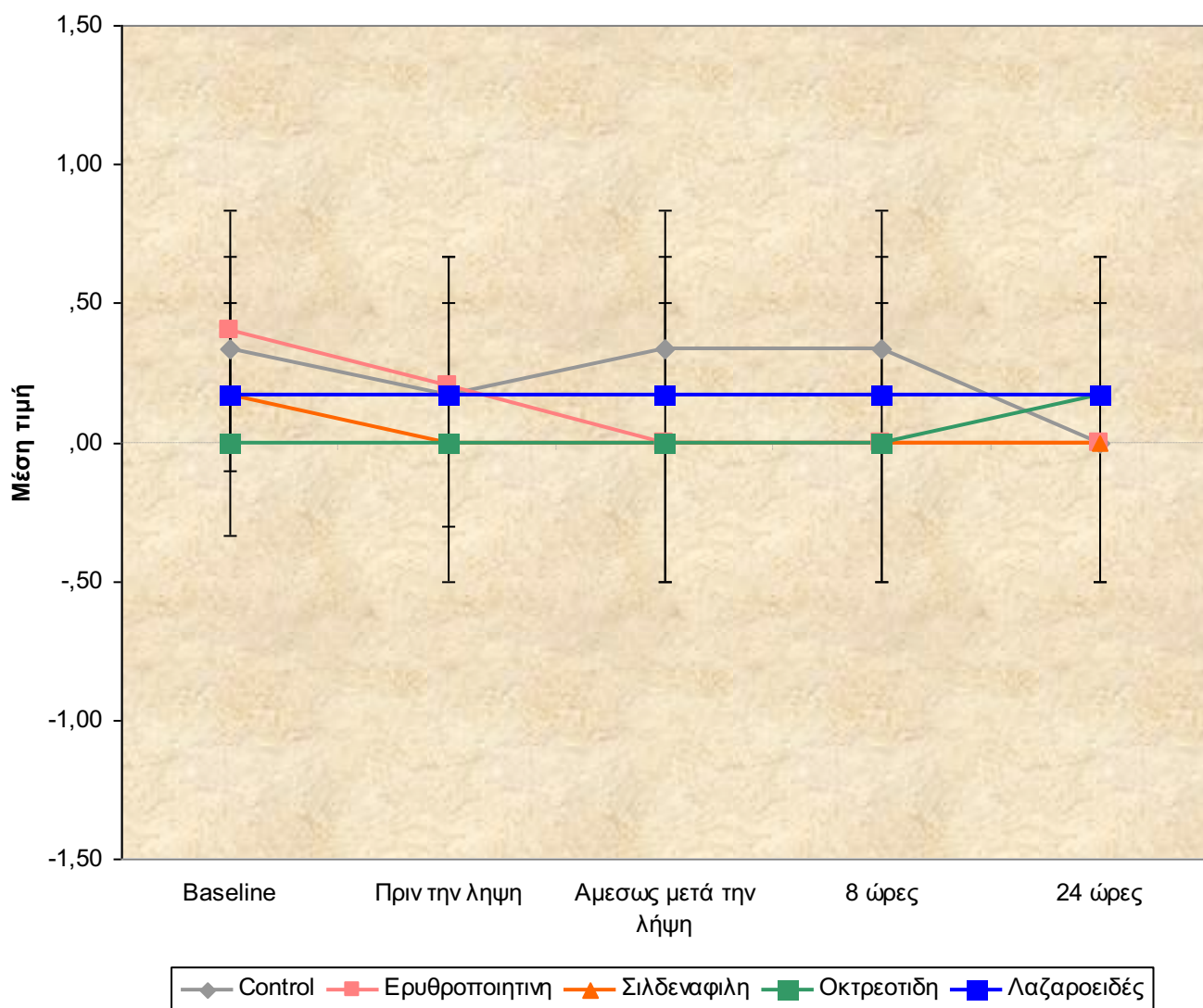
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test συγκρίνουμε τις 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη LEUCOCYTES .

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
baseline					
Control	,33	,52	,00	1,0	0.511
Ερυθροποιητίνη	,40	,55	,00	1,0	
Σιλδεναφίλη	,17	,41	,00	,30	

Οκτρεοτιδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,30	
Πριν τη λήψη					
Control	,17	,41	,00	,30	0.677
Ερυθροποιητίνη	,20	,45	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτιδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,30	
Αμέσως μετά τη λήψη					
Control	,33	,52	,00	1,00	0.245
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτιδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,30	
8 ώρες					
Control	,33	,52	,00	1,00	0.245
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτιδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,30	
24 ώρες					
Control	,00	,00	,00	,00	0.568
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτιδη	,17	,41	,00	,30	
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,30	

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις .



Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή LEUCOCYTES κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά .

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
Control					0,334
Baseline	,33	,52	,00	1,0	
Πριν την ληψη	,17	,41	,00	,30	
Αμεσως μετά την λήψη	,33	,52	,00	1,0	
8 ώρες	,33	,52	,00	1,0	
24 ώρες	,00	,00	,00	,00	
Ερυθροποιητινη					0,171
Baseline	,40	,55	,00	1,0	
Πριν την λήψη	,20	,45	,00	,50	
Αμέσως μετά την λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	

24 ώρες	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη					
Baseline	,17	,41	,00	,30	0,406
Πριν την λήψη	,00	,00	,00	,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη					
Baseline	,00	,00	,00	,00	0,406
Πριν τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,17	,41	,00	,30	
Λαζαροειδές					
Baseline	,17	,41	,00	,30	1,000
Πριν την λήψη	,17	,41	,00	,30	
Αμέσως μετά την λήψη	,17	,41	,00	,30	
8 ώρες	,17	,41	,00	,30	
24 ώρες	,17	,41	,00	,30	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής LEYCOCYTES για την ομάδα **Control** ($p = 0,334$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής LEYCOCYTES για την ομάδα **Ερυθροποιητίνη** ($p = 0,171$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής LEYCOCYTES για την ομάδα **Σιλδεναφίλη** ($p = 0,406$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής LEYCOCYTES για την ομάδα **Οκτρεοτίδη** ($p = 0,406$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής LEYCOCYTES για την ομάδα **Λαζαροειδές** ($p = 1,000$).

Χρησιμοποιούμε το Kruskal-Wallis test για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση του δείκτη LEYCOCYTES οι συγκρίσεις κατά ζεύγη γίνονται με το τεστ Mann-Whitney.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
Baseline-πριν την λήψη					
Control	-,17	,41	,00	,25	0,867
Ερυθροποιητίνη	-,20	,45	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	-,17	,41	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	,00	,00	,00	,25	
Λαζαροειδές	,00	,63	,00	,50	
Baseline-Αμέσως μετά την λήψη					
Control	,00	,63	,00	,50	0,599
Ερυθροποιητίνη	-,40	,55	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	-,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτίδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,00	,63	,00	,50	
Baseline-8 ώρες					
Control	,00	,63	,00	,50	0,599
Ερυθροποιητίνη	-,40	,55	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	-,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτίδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,00	,63	,00	,50	
Baseline-24 ώρες					
Control	-,33	,52	,00	1,00	0,330
Ερυθροποιητίνη	-,40	,55	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	-,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτίδη	,17	,41	,50	,25	
Λαζαροειδές	,00	,63	,00	,50	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της απόλυτης μεταβολής από το baseline στους χρόνους πριν την λήψη ($p=0,867$) , αμέσως μετά την λήψη ($p=0,599$) , 8 ώρες ($p=0,599$) και 24 ώρες ($p=0,330$) του δείκτη LEYCOCYTES.

Μια εναλλακτική ανάλυση είναι να περιορίσουμε την αξιολόγηση των δεικτών από 4 κατηγορίες (0-1-2-3) σε 2 κατηγορίες (απουσία vs παρουσία) κάνοντας ανάλυση ποιοτικών δεικτών

Συγκρίνουμε τις ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη LEUCOCYTES

			0	1	p-value
baseline	Control	n	4	2	0,493
		%	66,7%	33,3%	
	Ερυθροποιητίνη	n	3	2	
		%	60,0%	40,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
πριν τη λήψη	Control	n	5	1	0,662
		%	83,3%	16,7%	
	Ερυθροποιητίνη	n	4	1	
		%	80,0%	20,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
αμέσως μετά την λήψη	Control	n	4	2	0,228
		%	66,7%	33,3%	
	Ερυθροποιητίνη	n	5	0	
		%	100,0%	,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	

			0	1	p-value
8 ώρες	Control	n	4	2	0,228
		%	66,7%	33,3%	
	Ερυθροποιητίνη	n	5	0	
		%	100,0%	,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	

	Λαζαροειδές	%	83,3%	16,7%	
24 ώρες	Control	n	6	0	0,551
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	5	0	
		%	100,0%	,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
	Οκτρεοτίδη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Λαζαροειδές	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη LEYCOCYTES. Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή LEYCOCYTES κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά .

		0	1	
		Control		
baseline	n	4	2	0,334
	%	66,7%	33,3%	
πριν τη λήψη	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
8 ώρες	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
24 ώρες	n	6		
	%	100,0%		
		Ερυθροποιητίνη		
baseline	n	3	2	0,171
	%	60,0%	40,0%	
πριν τη λήψη	n	4	1	
	%	80,0%	20,0%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	5	0	
	%	100,0%	,0%	
8 ώρες	n	5	0	
	%	100,0%	,0%	
	n	5	0	

24 ώρες	%	100,0%	,0%	
		Σιλδεναφίλη		
baseline	n	5	1	0,406
	%	83,3%	16,7%	
πριν τη ληψη	n	6		
	%	100,0%		
Αμέσως μετά τη ληψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	6		
	%	100,0%		
24 ώρες	n	6		
	%	100,0%		

		0	1	
		Οκτρεοτιδη		
baseline	n	6		0,406
	%	100,0%		
πριν τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	6		
	%	100,0%		
24 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
		Λαζαροειδές		
baseline	n	5	1	1,000
	%	83,3%	16,7%	
πριν τη λήψη	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
8 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
24 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής LEYCOCYTES για την ομάδα **Control** ($p = 0,334$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής LEYCOCYTES για την ομάδα **Ερυθροποιητίνη** ($p = 0,171$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής LEYCOCYTES για την ομάδα **Σιλδεναφίλη** ($p = 0,406$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής LEYCOCYTES για την ομάδα **Οκτρεοτιδη** ($p = 0,406$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής LEYCOCYTES για την ομάδα **Λαζαροειδές** ($p = 1,000$).

Συγκρίνουμε τις ομάδες για την μεταβολή του δείκτη LEYCOCYTES από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση

		0-0	0-1	1-0	1-1	p-value
		Baseline-πριν τη λήψη				
Control	n	4	0	1	1	0,700
	%	66,7%	,0%	16,7%	16,7%	
Ερυθροποιητίνη	n	3	0	1	1	
	%	60,0%	,0%	20,0%	20,0%	
Σιλδεναφίλη	n	5	0	1	0	
	%	83,3%	,0%	16,7%	,0%	
Οκτρεοτιδη	n	6	0	0	0	
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	
Λαζαροειδές	n	4	1	1	0	
	%	66,7%	16,7%	16,7%	,0%	
		Baseline-αμέσως μετά την λήψη				
Control	n	3	1	1	1	0,573
	%	50,0%	16,7%	16,7%	16,7%	
Ερυθροποιητίνη	n	3	0	2	0	

	%	60,0%	,0%	40,0%	,0%	
Σιλδεναφίλη	n	5	0	1	0	
	%	83,3%	,0%	16,7%	,0%	
Οκτρεοτιδη	n	6	0	0	0	
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	
Λαζαροειδές	n	4	1	1	0	
	%	66,7%	16,7%	16,7%	,0%	
	%	3	1	1	1	

		0-0	0-1	1-0	1-1	p-value
		Baseline-8 ώρες				
Control	n	3	1	1	1	0,573
	%	50,0%	16,7%	16,7%	16,7%	
Ερυθροποιητίνη	n	3	0	2	0	
	%	60,0%	,0%	40,0%	,0%	
Σιλδεναφίλη	n	5	0	1	0	
	%	83,3%	,0%	16,7%	,0%	
Οκτρεοτίδη	n	6	0	0	0	
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	
Λαζαροειδές	n	4	1	1	0	
	%	66,7%	16,7%	16,7%	,0%	
		Baseline-24 ώρες				
Control	n	4	0	2		0,659
	%	66,7%	,0%	33,3%		
Ερυθροποιητίνη	n	3	0	2		
	%	60,0%	,0%	40,0%		
Σιλδεναφίλη	n	5	0	1		
	%	83,3%	,0%	16,7%		

Οκτρεοτίδη	n	5	1	0	
	%	83,3%	16,7%	,0%	
Λαζαροειδές	n	4	1	1	
	%	66,7%	16,7%	16,7%	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της απόλυτης μεταβολής απο το baseline στους χρόνους πριν την λήψη ($p=0,700$) , αμέσως μετά την λήψη ($p=0,573$) , 8 ώρες ($p=0,573$) και 4 ώρες ($p=0,659$) του δείκτη LEYCOCYTES.

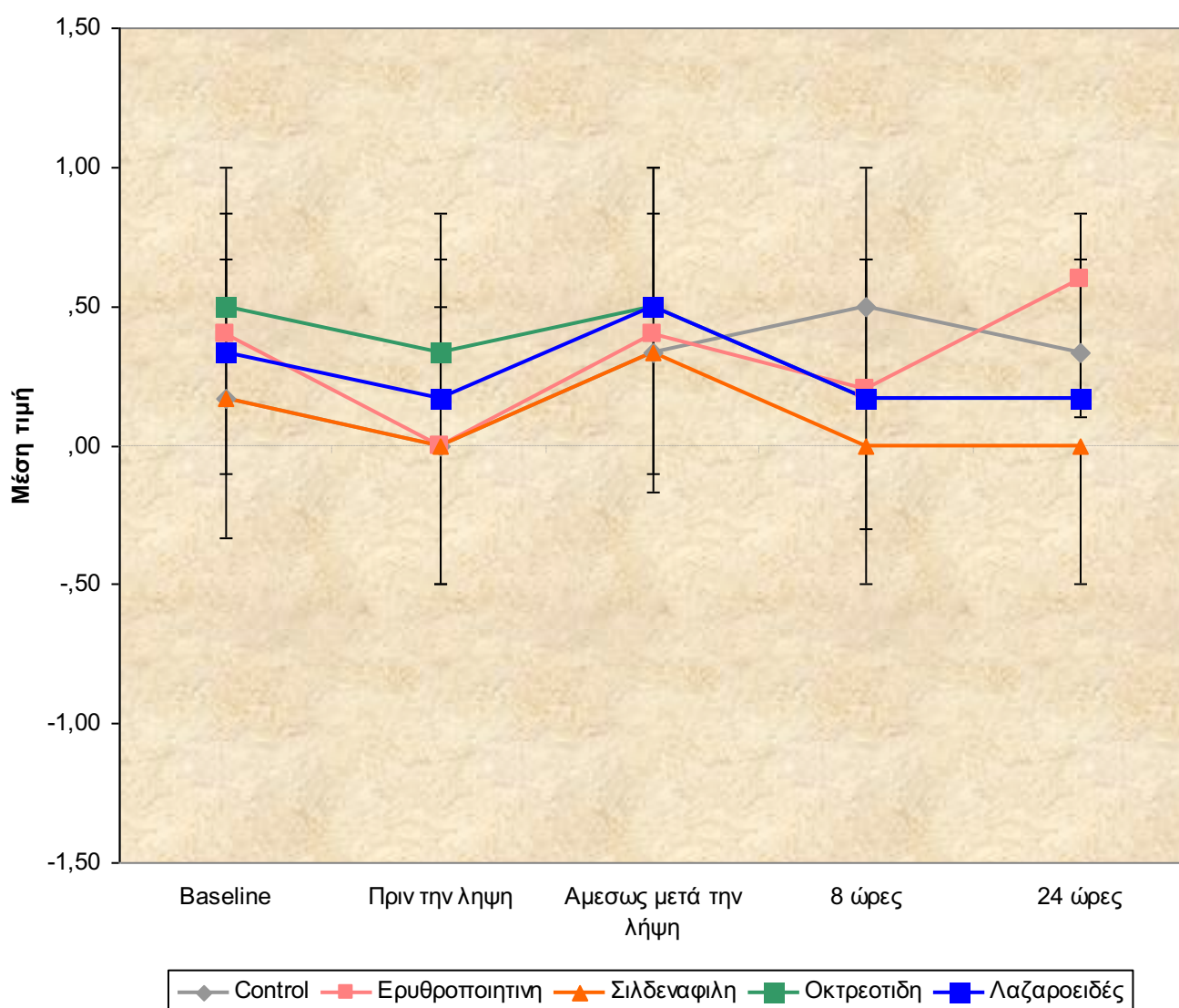
ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ HEMMORHAGE ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test συγκρίνουμε τις 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη HEMMORHAGE .

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	baseline				
Control	,17	,41	,00	,25	0.419
Ερυθροποιητίνη	,40	,55	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτίδη	,50	,55	,50	1,00	
Λαζαροειδές	,33	,52	,00	1,00	
	Πριν την λήψη				
Control	,00	,00	,00	,00	0.406
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	,33	,52	,00	1,00	
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,25	
	Αμέσως μετά την λήψη				
Control	,33	,52	,00	1,00	0.504
Ερυθροποιητίνη	,40	,55	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	,33	,52	,00	1,00	
Οκτρεοτίδη	,50	,55	,50	1,00	
Λαζαροειδές	,50	,55	,50	1,00	
	8 ώρες				
Control	,50	,55	,50	1,00	0.321
Ερυθροποιητίνη	,20	,45	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	

Οκτρεοτιδη	,17	,41	,00	,25	
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,25	
24 ώρες					
Control	,33	,52	,00	1,00	0.709
Ερυθροποιητίνη	,60	,55	1,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	,17	,41	,00	,25	
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,25	

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις .



Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή HEMMORHAGE κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά .

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
	Control				
Baseline	,17	,41	,00	,25	0,165
Πριν την λήψη	,00	,00	,00	,00	
Αμεσως μετά την λήψη	,33	,52	,00	1,00	
8 ώρες	,50	,55	,50	1,00	
24 ώρες	,33	,52	,00	1,00	
	Ερυθροποιητινη				
Baseline	,40	,55	,00	1,00	0,316
Πριν την λήψη	,00	,00	,00	,00	
Αμεσως μετά την λήψη	,40	,55	,00	1,00	
8 ώρες	,20	,45	,00	,50	
24 ώρες	,60	,55	1,00	1,00	
	Σιλδεναφίλη				
Baseline	,17	,41	,00	,25	0,255
Πριν την λήψη	,00	,00	,00	,00	
Αμεσως μετά την λήψη	,33	,52	,00	1,00	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,00	,00	,00	,00	
	Οκτρεοτιδη				
Baseline	,50	,55	,50	1,00	0,287
Πριν την λήψη	,33	,52	,00	1,00	
Αμεσως μετά την λήψη	,50	,55	,50	1,00	
8 ώρες	,17	,41	,00	,25	
24 ώρες	,17	,41	,00	,25	
	Λαζαροειδές				
Baseline	,33	,52	,00	1,00	0,469
Πριν την λήψη	,17	,41	,00	,25	
Αμεσως μετά την λήψη	,50	,55	,50	1,00	
8 ώρες	,17	,41	,00	,25	
24 ώρες	,17	,41	,00	,25	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής HEMMORHAGE για την ομάδα **Control** ($p = 0,165$).

Δεν υπάρχει οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής HEMMORHAGE για την ομάδα **Ερυθροποιητινη** ($p = 0,316$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής HEMMORHAGE για την ομάδα **Σιλδεναφίλη** ($p = 0,255$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής HEMMORHAGE για την ομάδα **Οκτρεοτιδη** ($p = 0,287$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής HEMMORHAGE για την ομάδα **Λαζαροειδές** ($p = 0,469$).

Χρησιμοποιούμε το Kruskal-Wallis test για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση του δείκτη HEMMORHAGE οι συγκρίσεις κατά ζεύγη γίνονται με το τεστ Mann-Whitney.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	Baseline-πριν την λήψη				
Control	-,17	,41	,00	,25	0,857
Ερυθροποιητίνη	-,40	,55	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	-,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτιδη	-,17	,41	,00	,25	
Λαζαροειδές	-,17	,41	,00	,25	
	Baseline-Αμέσως μετα την λήψη				
Control	,17	,41	,00	,25	0,911
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,17	,75	,00	1,25	
Οκτρεοτιδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,17	,75	,00	1,25	
	Baseline-8 ώρες				
Control	,33	,52	,00	1,00	0.301
Ερυθροποιητίνη	-,20	,84	,00	1,50	
Σιλδεναφίλη	-,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτιδη	-,33	,52	,00	1,00	
Λαζαροειδές	-,17	,41	,00	,25	
	Baseline-24 ώρες				
Control	,17	,41	,00	,25	0,377
Ερυθροποιητίνη	,20	,84	,00	1,50	
Σιλδεναφίλη	-,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτιδη	-,33	,52	,00	1,00	
Λαζαροειδές	-,17	,41	,00	,25	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής από το baseline στους χρόνους πριν την λήψη ($p=0,857$) , αμέσως μετά την λήψη ($p=0,911$) , 8 ώρες ($p=0,301$) και 24 ώρες ($p=0,377$) του δείκτη HEMMORHAGE. Μια εναλλακτική ανάλυση είναι να περιορίσουμε την αξιολόγηση των δεικτών από 4 κατηγορίες (0-1-2-3) σε 2 κατηγορίες (απουσία vs παρουσία) κάνοντας ανάλυση ποιοτικών δεικτών.

Συγκρίνουμε τις ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη HEMMORHAGE

			0	1	p-value
baseline	Control	n	5	1	0,668
		%	83,3%	16,7%	
	Ερυθροποιητίνη	n	3	2	
		%	60,0%	40,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Οκτρεοτίδη	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	
	Λαζαροειδές	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
πριν τη λήψη	Control	n	6	0	0,228
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	5	0	
		%	100,0%	,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
	Οκτρεοτίδη	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
	Λαζαροειδές	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
αμέσως μετά την λήψη	Control	n	4	2	0,952
		%	66,7%	33,3%	
	Ερυθροποιητίνη	n	3	2	
		%	60,0%	40,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
	Οκτρεοτίδη	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	
	Λαζαροειδές	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	

			0	1	p-value
8 ώρες	Control	n	3	3	0,306
		%	50,0%	50,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	4	1	
		%	80,0%	20,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
24 ώρες	Control	n	5	1	0,194
		%	83,3%	16,7%	
	Ερυθροποιητίνη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Σιλδεναφίλη	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
24 ώρες	Ερυθροποιητίνη	n	2	3	0,194
		%	40,0%	60,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
	Οκτρεοτιδη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
24 ώρες	Λαζαροειδές	n	5	1	0,194
		%	83,3%	16,7%	

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις .Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή HEMMORHAGE κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά .

		0	1	
		Control		
baseline	n	5	1	0,165
	%	83,3%	16,7%	
πριν τη ληψη	n	6		
	%	100,0%		
Αμεσως μετα τη ληψη	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
	n	3	3	

8 ώρες	%	50,0%	50,0%	
24 ώρες	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
		Ερυθροποιητίνη		
baseline	n	3	2	0,316
	%	60,0%	40,0%	
πριν τη ληψη	n	5	0	
	%	100,0%	,0%	
Αμεσως μετα τη ληψη	n	3	2	
	%	60,0%	40,0%	
8 ώρες	n	4	1	
	%	80,0%	20,0%	
24 ώρες	n	2	3	
	%	40,0%	60,0%	
		Σιλδεναφίλη		
baseline	n	5	1	0,255
	%	83,3%	16,7%	
πριν τη ληψη	n	6		
	%	100,0%		
Αμεσως μετα τη ληψη	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
8 ώρες	n	6		
	%	100,0%		
24 ώρες	n	6		
	%	100,0%		

		0	1	
		Οκτρεοτιδη		
baseline	n	3	3	0,287
	%	50,0%	50,0%	
πριν τη ληψη	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
Αμεσως μετα τη ληψη	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	
8 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
24 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
		Λαζαροειδές		
	n	4	2	

baseline	%	66,7%	33,3%	0,469
πριν τη ληψη	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
Αμεσως μετα τη ληψη	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	
8 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
24 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής HEMMORHAGE για την ομάδα **Control** ($p = 0,165$).

Δεν υπάρχει οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής HEMMORHAGE για την ομάδα **Ερυθροποιητίνη** ($p = 0,316$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής HEMMORHAGE για την ομάδα **Σιλδεναφίλη** ($p = 0,255$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής HEMMORHAGE για την ομάδα **Οκτρεοτίδη** ($p = 0,287$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής HEMMORHAGE για την ομάδα **Λαζαροειδές** ($p = 0,469$).

Συγκρίνουμε τις ομάδες για τη μεταβολή του δείκτη HEMMORHAGE από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση.

		0-0	0-1	1-0	1-1	p-value
		Baseline-πριν τη ληψη				
Control	n	5		1	0	0,550
	%	83,3%		16,7%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	3		2	0	
	%	60,0%		40,0%	,0%	
Σιλδεναφίλη	n	5		1	0	
	%	83,3%		16,7%	,0%	
Οκτρεοτίδη	n	3		1	2	
	%	50,0%		16,7%	33,3%	

Λαζαροειδές	n	4		1	1	
	%	66,7%		16,7%	16,7%	
		Baseline-αμέσως μετά την λήψη				
Control	n	4	1	0	1	0,515
	%	66,7%	16,7%	,0%	16,7%	
Ερυθροποιητίνη	n	3	0	0	2	
	%	60,0%	,0%	,0%	40,0%	
Σιλδεναφίλη	n	3	2	1	0	
	%	50,0%	33,3%	16,7%	,0%	
Οκτρεοτιδη	n	3	0	0	3	
	%	50,0%	,0%	,0%	50,0%	
Λαζαροειδές	n	2	2	1	1	
	%	33,3%	33,3%	16,7%	16,7%	
	%	4	1	0	1	

		0-0	0-1	1-0	1-1	p-value
		Baseline-8 ώρες				
Control	n	3	2	0	1	0,525
	%	50,0%	33,3%	,0%	16,7%	
Ερυθροποιητίνη	n	2	1	2	0	
	%	40,0%	20,0%	40,0%	,0%	
Σιλδεναφίλη	n	5	0	1	0	
	%	83,3%	,0%	16,7%	,0%	
Οκτρεοτιδη	n	3	0	2	1	
	%	50,0%	,0%	33,3%	16,7%	
Λαζαροειδές	n	4	0	1	1	
	%	66,7%	,0%	16,7%	16,7%	
		Baseline-24 ώρες				
Control	n	4	1	0	1	0,487
	%	66,7%	16,7%	,0%	16,7%	

Ερυθροποιητίνη	n	1	2	1	1
	%	20,0%	40,0%	20,0%	20,0%
Σιλδεναφίλη	n	5	0	1	0
	%	83,3%	,0%	16,7%	,0%
Οκτρεοτιδη	n	3	0	2	1
	%	50,0%	,0%	33,3%	16,7%
Λαζαροειδές	n	4	0	1	1
	%	66,7%	,0%	16,7%	16,7%

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής απο το baseline στους χρόνους πριν την λήψη ($p=0,550$) , αμέσως μετά την λήψη ($p=0,515$) , 8 ώρες ($p=0,525$) και 24 ώρες ($p=0,487$) του δείκτη HEMMORHAGE

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ALVEOLAR DILATION ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test συγκρίνουμε τις 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη ALVEOLAR DILATION .

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	baseline				
Control	,33	,52	,00	1,00	0.070
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,50	,55	,50	1,00	
Οκτρεοτιδη	,83	,41	1,00	,25	
Λαζαροειδές	,67	,52	1,00	1,00	
	Πριν την λήψη				
Control	,00	,00	,00	,00	0.015
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,33	,52	,00	1,00	
Οκτρεοτιδη	,50	,55	,50	1,00	
Λαζαροειδές	,83	,41	1,00	,25	
	Αμέσως μετα την λήψη				
Control	,00	,00	,00	,00	0.010
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτιδη	,17	,41	,00	,25	

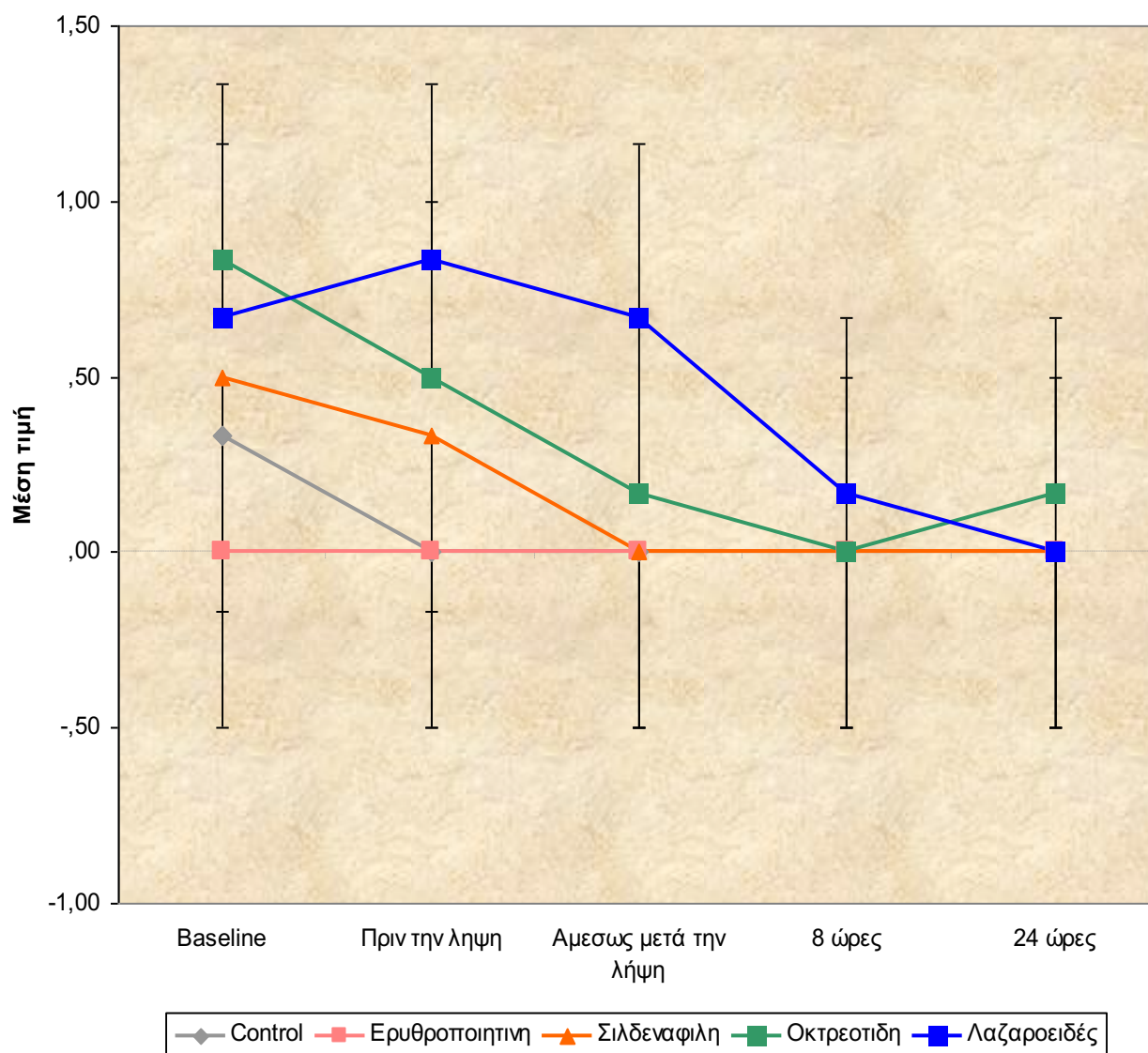
Λαζαροειδές	,67	,52	1,00	1,00	
8 ώρες					
Control	,00	,00	,00	,00	0.429
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτιδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,25	
24 ώρες					
Control	,00	,00	,00	,00	0.429
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτιδη	,17	,41	,00	,25	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις baseline ($p=0,070$) Πριν την λήψη ($p=0,015$) , αμέσως μετά την λήψη ($p=0,010$) Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν τα εξής

Για τον χρόνο **baseline** : Ερυθροποιητίνη με τις ομάδες Οκτρεοτιδη($p=0,017$), Λαζαροειδές ($p=0,082$)

Για τον χρόνο **πριν την λήψη** : Λαζαροειδές με τις ομάδες Control ($p=0,015$) , Ερυθροποιητίνη ($p=0,017$)

Για τον χρόνο **αμέσως μετά την λήψη** : Λαζαροειδές με τις ομάδες Control ($p=0,065$) , Ερυθροποιητίνη ($p=0,082$) Σιλδεναφίλη ($p=0,065$)



Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή ALVEOLAR DILATION κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά .

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
Control					0,850
Baseline	,33	,52	,00	1,00	
Πριν την λήψη	,00	,00	,00	,00	
Αμεσως μετά την λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,00	,00	,00	,00	
Ερυθροποιητίνη					1,000
Baseline	,00	,00	,00	,00	
Πριν την λήψη	,00	,00	,00	,00	
Αμεσως μετά την λήψη	,00	,00	,00	,00	

8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη					
Baseline	,50	,55	,50	1,00	0,040
Πριν την λήψη	,33	,52	,00	1,00	
Αμέσως μετά την λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη					
Baseline	,83	,41	1,00	,25	0,031
Πριν την λήψη	,50	,55	,50	1,00	
Αμέσως μετά την λήψη	,17	,41	,00	,25	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,17	,41	,00	,25	
Λαζαροειδές					
Baseline	,67	,52	1,00	1,00	0,009
Πριν την λήψη	,83	,41	1,00	,25	
Αμέσως μετά την λήψη	,67	,52	1,00	1,00	
8 ώρες	,17	,41	,00	,25	
24 ώρες	,00	,00	,00	,00	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR DILATION για την ομάδα **Control** ($p = 0,850$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR DILATION για την ομάδα **Ερυθροποιητίνη** ($p = 1,000$).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR DILATION για την ομάδα **Σιλδεναφίλη** ($p = 0,040$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους αμέσως μετά την λήψη ($p = 0,046$), 8 ώρες ($p = 0,025$), 24 ώρες ($p = 0,046$).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR DILATION για την ομάδα **Οκτρεοτίδη** ($p = 0,031$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους αμέσως μετά την λήψη ($p = 0,083$), 8 ώρες ($p = 0,083$), 24 ώρες ($p = 0,083$).

Υπάρχει ο στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR DILATION για την ομάδα **Λαζαροειδές** ($p = 0,009$). Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο χρόνο, 8 ώρες και τους χρόνους baseline ($p = 0,083$), πριν την λήψη ($p = 0,046$), αμέσως μετά την λήψη ($p = 0,083$) και ανάμεσα

τις 24 ώρες τους χρόνους baseline ($p = 0,046$) ,πριν την λήψη ($p = 0,025$), αμέσως μετά την λήψη ($p = 0,046$)

Χρησιμοποιούμε το Kruskal-Wallis test για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση του δείκτη ALVEOLAR DILATION οι συγκρίσεις κατά ζεύγη γίνονται με το τεστ Mann-Whitney

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
Baseline-πριν την λήψη					
Control	-,33	,52	,00	1,00	0,230
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	-,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτιδη	-,33	,52	,00	1,00	
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,25	
Baseline-Αμέσως μετά την λήψη					
Control	-,33	,52	,00	1,00	0,149
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	-,50	,55	-,50	1,00	
Οκτρεοτιδη	-,67	,82	-1,00	,50	
Λαζαροειδές	,00	,63	,00	,50	
Baseline-8 ώρες					
Control	-,33	,52	,00	1,00	0,100
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	-,50	,55	-,50	1,00	
Οκτρεοτιδη	-,83	,41	-1,00	,25	
Λαζαροειδές	-,50	,55	-,50	1,00	
Baseline-24 ώρες					
Control	-,33	,52	,00	1,00	0,163
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	-,50	,55	-,50	1,00	
Οκτρεοτιδη	-,67	,52	-1,00	1,00	
Λαζαροειδές	-,67	,52	-1,00	1,00	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής από το baseline στους χρόνους πριν την λήψη ($p=0,230$) , αμέσως μετά την λήψη ($p=0,149$) , 8 ώρες ($p=0,100$) και 24 ώρες ($p=0,163$) του δείκτη ALVEOLAR DILATION. Μια εναλλακτική ανάλυση είναι να περιορίσουμε την αξιολόγηση των δεικτών από 4 κατηγορίες (0-1-2-3) σε 2 κατηγορίες (απουσία vs παρουσία) κάνοντας ανάλυση ποιοτικών δεικτών

Συγκρίνουμε τις ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη ALVEOLAR DILATION

			0	1	p-value
baseline	Control	n	4	2	0,062
		%	66,7%	33,3%	
	Ερυθροποιητίνη	n	5	0	
		%	100,0%	,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	
	Οκτρεοτιδη	n	1	5	
		%	16,7%	83,3%	
	Λαζαροειδές	n	2	4	
		%	33,3%	66,7%	
πριν τη λήψη	Control	n	6	0	0,012
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	5	0	
		%	100,0%	,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
	Οκτρεοτιδη	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	
	Λαζαροειδές	n	1	5	
		%	16,7%	83,3%	
αμέσως μετά την λήψη	Control	n	6	0	0,008
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	5	0	
		%	100,0%	,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
	Οκτρεοτιδη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Λαζαροειδές	n	2	4	
		%	33,3%	66,7%	

			0	1	p-value
8 ώρες	Control	n	6	0	0,410
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	5	0	
		%	100,0%	,0%	
		n	6	0	
		%			

	Σιλδεναφίλη	%	100,0%	,0%	
	Οκτρεοτιδη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
	Λαζαροειδές	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
24 ώρες	Control	n	6	0	0,410
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	5	0	
		%	100,0%	,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
	Οκτρεοτιδη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Λαζαροειδές	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις baseline ($p=0,062$) Πριν την λήψη ($p=0,012$) , αμέσως μετά την λήψη ($p=0,008$)

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν τα εξής

Για τον χρόνο **baseline** : Ερυθροποιητίνη με τις ομάδες Οκτρεοτίδη($p=0,015$) , Λαζαροειδές ($p=0,061$)

Για τον χρόνο **πριν την λήψη** : Λαζαροειδές με τις ομάδες Control ($p=0,015$) , Ερυθροποιητίνη ($p=0,015$)

Για τον χρόνο **αμέσως μετά την λήψη** : Λαζαροειδές με τις ομάδες Control ($p=0,061$) , Ερυθροποιητίνη ($p=0,061$) Σιλδεναφίλη ($p=0,061$)

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή ALVEOLAR DILATION κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά .

		0	1	
		Control		
baseline	n	4	2	0,850
	%	66,7%	33,3%	
πριν τη ληψη	n	6		
	%	100,0%		
Αμεσως μετα τη ληψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	6		
	%	100,0%		

24 ώρες	n	6		
	%	100,0%		
		Ερυθροποιητίνη		1,000
baseline	n	5	0	
	%	100,0%	,0%	
πριν τη ληψη	n	5	0	
	%	100,0%	,0%	
Αμεσως μετα τη ληψη	n	5	0	
	%	100,0%	,0%	
8 ώρες	n	5	0	
	%	100,0%	,0%	
24 ώρες	n	5	0	
	%	100,0%	,0%	
		Σιλδεναφίλη		0,040
baseline	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	
πριν τη ληψη	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
Αμεσως μετα τη ληψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	6		
	%	100,0%		
24 ώρες	n	6		
	%	100,0%		

		0	1	
		Οκτρεοτιδη		
baseline	n	1	5	0,031
	%	16,7%	83,3%	
πριν τη ληψη	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	
Αμεσως μετα τη ληψη	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
8 ώρες	n	6		
	%	100,0%		
24 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
		Λαζαροειδές		
baseline	n	2	4	0,009
	%	33,3%	66,7%	
πριν τη ληψη	n	1	5	
	%	16,7%	83,3%	
	n	2	4	

Αμέσως μετά τη λήψη	%	33,3%	66,7%	
8 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
24 ώρες	n	6		
	%	100,0%		

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR DILATION για την ομάδα **Control** ($p = 0,850$).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR DILATION για την ομάδα **Ερυθροποιητίνη** ($p = 1,000$).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR DILATION για την ομάδα **Σιλδεναφίλη** ($p = 0,040$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους αμέσως μετά την λήψη ($p = 0,046$) , 8 ώρες ($p = 0,025$) , 24 ώρες ($p = 0,046$).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR DILATION για την ομάδα **Οκτρεοτίδη** ($p = 0,031$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους αμέσως μετά την λήψη ($p = 0,083$) , 8 ώρες ($p = 0,083$) , 24 ώρες ($p = 0,083$).

Υπάρχει ο στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ALVEOLAR DILATION για την ομάδα **Λαζαροειδές** ($p = 0,009$). Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο χρόνο, 8 ώρες και τους χρόνους baseline ($p = 0,083$) , πριν την λήψη ($p = 0,046$) , αμέσως μετά την λήψη ($p = 0,083$) και ανάμεσα τις 24 ώρες τους χρόνους baseline ($p = 0,046$) , πριν την λήψη ($p = 0,025$) , αμέσως μετά την λήψη ($p = 0,046$)

Συγκρίνουμε τις ομάδες για την μεταβολή του δείκτη ALVEOLAR DILATION από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση

		0-0	0-1	1-0	1-1	p-value
		Baseline-πριν τη λήψη				0,071
Control	n	4	0	2	0	
	%	66,7%	,0%	33,3%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	5	0	0	0	
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	
Σιλδεναφίλη	n	3	0	1	2	

	%	50,0%	,0%	16,7%	33,3%	
Οκτρεοτιδη	n	1	0	2	3	
	%	16,7%	,0%	33,3%	50,0%	
Λαζαροειδές	n	1	1	0	4	
	%	16,7%	16,7%	,0%	66,7%	
		Baseline-αμέσως μετά την λήψη				
Control	n	4	0	2	0	0,005
	%	66,7%	,0%	33,3%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	5	0	0	0	
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	
Σιλδεναφίλη	n	3	0	3	0	
	%	50,0%	,0%	50,0%	,0%	
Οκτρεοτιδη	n	0	1	5	0	
	%	,0%	16,7%	83,3%	,0%	
Λαζαροειδές	n	1	1	1	3	
	%	16,7%	16,7%	16,7%	50,0%	
	%	4	0	2	0	

		0-0	0-1	1-0	1-1	p-value
		Baseline-8 ώρες				
Control	n	4		2	0	0,125
	%	66,7%		33,3%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	5		0	0	
	%	100,0%		,0%	,0%	
Σιλδεναφίλη	n	3		3	0	
	%	50,0%		50,0%	,0%	
Οκτρεοτιδη	n	1		5	0	
	%	16,7%		83,3%	,0%	
Λαζαροειδές	n	2		3	1	
	%	33,3%		50,0%	16,7%	
		Baseline-24 ώρες				
Control	n	4		2	0	0,156
	%	66,7%		33,3%	,0%	
	n	5		0	0	

Ερυθροποιητίνη	%	100,0%		,0%	,0%
Σιλδεναφίλη	n	3		3	0
	%	50,0%		50,0%	,0%
Οκτρεοτίδη	n	1		4	1
	%	16,7%		66,7%	16,7%
Λαζαροειδές	n	2		4	0
	%	33,3%		66,7%	,0%

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της μεταβολής από το baseline στις χρονικές εκτιμήσεις **πριν την λήψη ($p=0,071$) και αμέσως μετά την λήψη ($p=0,005$)** του δείκτη ALVEOLAR DILATION . Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στις ομάδες

Για την μεταβολή **baseline –πριν την λήψη** : Λαζαροειδές με τις ομάδες Control ($p=0,032$) , Ερυθροποιητίνη ($p=0,022$) και ανάμεσα στις ομάδες Ερυθροποιητίνη και Οκτρεοτίδη ($p=0,022$)

Για την μεταβολή **baseline –αμέσως μετά την λήψη** : Οκτρεοτίδη με τις ομάδες Control ($p=0,043$) , Ερυθροποιητίνη ($p=0,004$) και ανάμεσα στις ομάδες Ερυθροποιητίνη και Λαζαροειδές ($p=0,054$)

Για την μεταβολή **baseline –8 ώρες** : Ερυθροποιητίνη με τις ομάδες Οκτρεοτίδη ($p=0,015$) , Λαζαροειδές ($p=0,073$)

Για την μεταβολή **baseline –24 ώρες** : Ερυθροποιητίνη με τις ομάδες Οκτρεοτίδη ($p=0,022$) , Λαζαροειδές ($p=0,061$).

Συζήτηση

Σε αυτήν τη μελέτη, μελετήσαμε την επίδραση τεσσάρων διαφορετικών φαρμακευτικών ουσιών σε διαφορετικά χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της λήψης και της συντήρησης οργάνων προς μεταμόσχευση. Αυτές οι ενώσεις χορηγήθηκαν ως ενδοφλέβια προεργασία μία ώρα πριν από την ανάκτηση οργάνων και ως επιπρόσθετη ουσία στα διαλύματα συντήρησης. Η επίδρασή τους μελετήθηκε σε 4 διαφορετικά χρονικά σημεία, που ήταν η λήψη των οργάνων και η ψυχρή ισχαιμία καθώς και 8 και 24 ώρες μετά την λήψη των οργάνων. Το διάλυμα συντήρησης που χρησιμοποιήθηκε ήταν το διάλυμα του Πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν (ΗΠΑ). Η μελέτη μας είναι η πρώτη σύμφωνα με τις γνώσεις μας μετά από ενδελεχή βιβλιογραφική έρευνα που συγκρίνει την επίδραση της

σιλδεναφίλης, της οκτρεοτίδης, του λαζαροειδούς και της ερυθροποιητίνης στη συντήρηση οργάνων κατά τη φάση της ψυχρής ισχαιμίας σε ένα πειραματικό μοντέλο μεγάλων ζώων, με στόχο να εξετάσει εάν και σε ποιο βαθμό η προσθήκη αυτών των φαρμακολογικών παραγόντων στα διαλύματα συντήρησης θα μπορούσε να βελτιώσει την ποιότητα των μοσχευμάτων και να μειώσει τη βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε σε αυτό το σημείο ότι υπήρχαν ορισμένοι περιορισμοί στη μελέτη μας. Συγκεκριμένα, η μελέτη είναι ένα πειραματικό μοντέλο σε μεγάλα ζώα, γεγονός που σημαίνει ότι πρέπει να υπάρχει κάποιος σκεπτικισμός σχετικά με το βαθμό της εφαρμοσιμότητας των αποτελεσμάτων της μελέτης στους ανθρώπους. Ο δεύτερος περιορισμός της μελέτης μας είναι ο περιορισμένος αριθμός των ζώων που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη.

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή του ειδικού μέρους οι ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν για τον εμπλουτισμό του διαλύματος συντήρησης (ερυθροποιητίνη, σιλδεναφίλη, λαζαροειδές, οκτρεοτίδη) είναι φαρμακευτικές ουσίες με αγγειοδραστική δραστηριότητα, οι οποίες περιορίζουν τη βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης.

Ερυθροποιητίνη

Η κύρια θέση παραγωγής είναι από τους νεφρούς, στο διάμεσο ιστό των τριχοειδικών αγγείων στα νεφρικά σωληνάκια και ειδικότερα στα ενδοθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. (139).

Η ηπατική παραγωγή της ερυθροποιητίνης είναι μεγαλύτερη κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη (140). Η στροφή από την ηπατική στην νεφρική παραγωγή γίνεται στην 30^η εβδομάδα της κύησης και ολοκληρώνεται τον 7^ο – 8^ο μήνα. Στον ενήλικα, το 10 – 20 % της ερυθροποιητίνης παράγεται στο ήπαρ από τα ηπατοκύτταρα. (140, 141)

Οι υδατάνθρακες είναι απαραίτητοι για έκκριση και την βιολογική δράση του μορίου. Και πολύ σημαντικοί για τον μεταβολισμό της. (142)

Η ερυθροποιητίνη είναι ένας φαρμακευτικός παράγοντας, ο οποίος εκτός από την κεντρική αιματοποιητική του δράση, έχει επίσης και πολλές άλλες δράσεις με αντι-αποπτωτικές, αντιοξειδωτικές και αγγειογενετικές ιδιότητες. Μελέτες έχουν δείξει τον προστατευτικό ρόλο της ερυθροποιητίνης έναντι της βλάβης ισχαιμίας-επαναιμάτωσης (I / R) κατά την προ-ισχαιμική χορήγηση της σε πολλαπλά διαφορετικά όργανα. Η χρήση μοριακών και βιοχημικών δεικτών όπως η μείωση της μηλονδιαλδεΰδης (MDA), του επιπέδου στον ορό της αμινοτρανσφοράς της αλανίνης (ALT), του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) καθώς και της ελαχιστοποίησης της κυτταρικής απόπτωσης στα όργανα, θα σήμαινε

λιγότερους ιστούς βλάβη και μπορεί να είναι χρήσιμη για τη λήψη απόφασης για ένα πιο αποτελεσματικό και λιγότερο επιβλαβές πρωτόκολλο θεραπείας. (143-146)

Οκτρεοτίδη

Η οκτρεοτίδη είναι ένα συνθετικό ανάλογο της σωματοστατίνης, το οποίο χρησιμοποιήθηκε κυρίως για τη θεραπεία καρκινοειδών και όγκων της υπόφυσης που παράγουν αυξητική ορμόνη. Εν τω μεταξύ, η οκτρεοτίδη δοκιμάζεται για χρήση ως θεραπεία για επιπλοκές παγκρεατίτιδας, καθώς και για μεταμόσχευση και σύνδρομο βραχέος εντέρου. Ορισμένες άλλες χρήσεις αυτού του φαρμάκου είναι η θεραπεία της υπερασβεστιαμίας, του πόνου που σχετίζεται με τον καρκίνο, του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών, των οισοφαγικών κιστών και συγκεκριμένων νεοπλασμάτων. Ο φαρμακολογικός του μηχανισμός είναι η αναστολή της ηπατικής ίνωσης, ο πολλαπλασιασμός των χολών και η βακτηριακή μετατόπιση στον αποφρακτικό ίκτερο. Επιπλέον, ορισμένες μελέτες έδειξαν θετική επίδραση στην ηπατική ισχαιμία-επαναιμάτωση (HIR) και την οξεία νεφρική βλάβη. (147-149)

Λαζαροειδές

Το λαζαροειδές είναι μια ένωση της οικογένειας στεροειδών, στην οποία το μόριο άνθρακα-21 έχει αντικατασταθεί από μια αμινομάδα. Με αυτήν τη δομική αλλαγή, το λαζαροειδές διατηρεί τη σταθεροποίηση της μεμβράνης και την αντιφλεγμονώδη δράση των στεροειδών χωρίς παρενέργειες. Καταστέλλει την παραγωγή φλεγμονώδων κυτοκινών, την έκφραση των μορίων προσκόλλησης, την ενεργοποίηση ουδετερόφιλων και τη διήθηση των ιστών. (150) Επιπλέον, περιγράφεται στη βιβλιογραφία ότι η προεργασία δωρητών οργάνων με λαζαροειδές βελτιώνει τη βιωσιμότητα μοσχευμάτων καρδιάς, πνεύμονα, νεφρού και ήπατος. (151, 152). Ειδικά, όσον αφορά στο λαζαροειδές U – 74389G σε πειραματική μελέτη που έγινε και αφορούσε τη μεταμόσχευση του πνεύμονα, η προσθήκη του στο διάλυμα UW (University of Wisconsin Solution) βελτίωσε την ανταλλαγή των αερίων και μείωσε την οξείδωση των λιπών και την ιστική καταστροφή περισσότερο από την ενδοφλέβια χορήγηση.

Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε ότι μειώνει την έκφραση των προφλεγμονώδων κυτοκινών στα μονοκύτταρα του πνευμονικού παρεγχύματος μετά από πνευμονική αιμορραγία σε επιμύες. (153)

Σε μελέτη της προστατευτικής δράσης του U 74389G in vivo, παρατηρήθηκε μείωση της οξείδωσης των λιπών, όπως φάνηκε από τη μείωση των επιπέδων MDA καταστολή της

έκφρασης των προφλεγμονώδων γονιδίων και δυσχέρια της μετανάστευσης των πολυμορφοπύρηνων στο ήπαρ. (154)

Σιλδεναφίλη

Η σιλδεναφίλη είναι ένας αναστολέας της 5-φωσφοδιεστεράσης, η οποία αυξάνει τη συγκέντρωση 3,5-κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) με απόκριση στην αρτηριακή αγγειοδιαστολή. Η σιλδεναφίλη αυξάνει τη γουανοσίνη εντός των κυττάρων που βρίσκονται στους λείους μυς των αγγείων, και έχει ως αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή. Είναι παρούσα στο πνευμονικό αγγειακό σύστημα και στα σπυραγγώδη σωμάτια του πέους.(155) Στην πνευμονική υπέρταση παρατηρείται μειωμένη παραγωγή NO-cGMP (156) από το αγγειακό ενδοθήλιο με ταυτόχρονη αυξημένη έκφραση της 5-φωσφοδιεστεράσης στα κύτταρα των λείων μυών της πνευμονικής αρτηρίας. (157, 158)

Αρχική της χρήση ήταν στην θεραπεία της υπέρταση και της στηθάγχης, αλλά η αντιυπερτασική δράση ήταν ήπια και με περιορισμένη θεραπευτική ιδιότητα για την στηθάγχη.(159)

Η πρόδρομη μορφή της σιλδεναφίλης ήταν προστατευτική έναντι της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην μεταμοσχευμένη καρδιά και της αιμοδυναμικής βελτίωσης των αυτομεταμοσχευμένων νεφρών όπως έχει αποδειχθεί σε πειραματικές μελέτες σε ζώα. Ο μηχανισμός της αντίδρασης της σιλδεναφίλης έναντι της βλάβης ισχαιμίας επαναιμάτωσης βασίζεται στην ενεργοποίηση των αντιοξειδωτικών γονιδίων Nrf2, HO-1 και στο NQO-1 αντιαποπτωτικό γονίδιο και εξασθένιση προφλεγμονωδών κυτοκινών.(160-162)

Η αξιολόγηση της χρήσης και των τεσσάρων αυτών παραγόντων ως προεργασία και προετοιμασία πριν από τη λήψη οργάνων που προορίζονται για μεταμόσχευση καθώς και ως τροποποίηση του διαλύματος συντήρησης βασίστηκε στην απόκριση οξειδωτικού στρες των ιστών καθώς και στην αναλυτική ιστοπαθολογική ανάλυση.(163)

Η ιστοπαθολογική ανάλυση του πνεύμονα έδειξε ότι η χρήση ερυθροποιητίνης προκάλεσε απουσία ενδιάμεσου οιδήματος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στο TP2 (8 ώρες μετά την ανάκτηση οργάνων) η οποία είναι συμβατή με τα ευρήματα των He et al. δείχνοντας ότι η αντίδραση της ερυθροποιητίνης στους υποδοχείς TLR-4 / NF-κB στον πνευμονικό ιστό βελτιώνει το σχετικό με το LIRI διάμεσο οίδημα. (164) Η ίδια αντιοξειδωτική δράση με διαφορετική φαρμακοδυναμική προκαλείται από το λαζαροειδές, καθώς αποτρέπει την

ενεργοποίηση των PMN και την προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο, προκαλώντας ισχαιμία/ επαναιμάτωση του πνευμονικού ιστού. (165)

Η ψυχρή αποθήκευση της καρδιάς είναι ένα από τα πιο απαιτητικά της συντήρησης οργάνων λόγω της υψηλής ευαισθησίας του καρδιακού μυός σε υποξική βλάβη και των σοβαρών περιεγχειρητικών συνεπειών της ανεπαρκούς συντήρησης, οδηγώντας σε πρώιμη δυσλειτουργία μοσχεύματος με σχετιζόμενη υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Δεδομένης της ευαισθησίας της καρδιάς στην υποξία, η προοπτική χρήσης μεταβολικής υποστήριξης μέσω της αιμάτωσης έχει εμφανή πλεονεκτήματα. Η ιδέα μας να προσπαθήσουμε να βελτιστοποιήσουμε τις συνθήκες συντήρησης με τη χρήση επιπρόσθετων φαρμακολογικών παραγόντων στο διάλυμα συντήρησης δεν έδειξε κανένα στατιστικά σημαντικό προστατευτικό αποτέλεσμα έναντι της ισχαιμικής βλάβης των καρδιακών μοσχευμάτων σε σύγκριση με την ψυχρή στατική συντήρηση της καρδιάς με τη χρήση διαλύματος του πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν.

Κατά συνέπεια, τονίστηκε πρόσφατα η σημασία της βελτιστοποίηση των δοτών καρδιάς και πνευμόνων στη συνολική ικανότητα επίτευξης καλών αποτελεσμάτων.(166) Η καθιέρωση αποτελεσματικών μεθόδων συντήρησης των πνευμόνων είναι ζωτικής σημασίας για την ελαχιστοποίηση του τραυματισμού ισχαιμίας-επαναιμάτωσης και την πρόληψη της πρώιμης δυσλειτουργίας του μοσχεύματος (PGD). Κατά την τελευταία δεκαετία, σημειώθηκε σημαντική πρόοδος στη διατήρηση των πνευμόνων, συμπεριλαμβανομένης της κλινικής εφαρμογής διαλυμάτων τύπου ECF και της ανάστροφης έκπλυσης. (166) Η ίδια πρόκληση εμφανίζεται και για τα καρδιακά μοσχεύματα που σκοπεύουν να επιτύχουν αποτελέσματα που επί του παρόντος επιτυγχάνονται στη μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος. Αυτό θα απαιτήσει νέες προσεγγίσεις για την προμήθεια οργάνων, τη συντήρηση, την αξιολόγηση και τη διαχείριση του τραυματισμού ισχαιμίας-επαναιμάτωσης.

Συμπεράσματα

Η συντήρηση των οργάνων για μεταμόσχευση αποτελεί ένα από τους ταχέως αναπτυσσόμενους και πλέον ερευνητικά ενδιαφέροντες τομείς της επιστήμης των μεταμοσχεύσεων. Η κατανόηση σε βάθος του παθοφυσιολογικού υπόβαθρου της βλάβης ισχαιμίας επαναιμάτωσης και κατ' επέκταση της ανάγκης των ιστών σε θρεπτικά συστατικά και μεταβολίτες κατά τη διάρκεια της συντήρησης τους, ώστε να «παγώσει ο χρόνος», χωρίς να προκληθούν βλάβες στα όργανα κρίνεται βαρύνουσας σημασίας.

Ο συνδυασμός μοντέρνων τεχνικών συντήρησης (π.χ. μηχανικής συντήρησης ,

Υποθερμικής έγχυσης) καθώς και η πραγματοποίηση φαρμακευτικών ελιγμών και χειρισμών για την επίτευξη της ελαχιστοποίησης των ιστικών βλαβών τόσο λόγω της ισχαιμίας, όσο και της επαναιμάτωσης είναι το στοίχημα της μοντέρνας ιατρικής των μεταμοσχεύσεων τόσο των συμπαγών οργάνων όσο και των αγγειούμενων ιστών.

Η κατανόηση του μοριακού μηχανισμού της ισχαιμίας επαναιμάτωσης και των επιμέρους σηματοδοτικών μονοπατιών και καταρακτών θα αποτελέσει την αρχή μιας νέας εποχής στην ιατρική και θα λύσει πολλά από τα πρακτικά προβλήματα που αντιμετωπίζουμε σήμερα. Με αυτό τον τρόπο θα γίνουν οι μεταμοσχεύσεις ακόμα πιο προσιτές και θα μπορέσουν να διευρυνθούν ακόμα περισσότερο τα κριτήρια επιλογής των δοτών/δωρητών οργάνων και αυξηθεί ο αριθμός των διαθέσιμων οργάνων προς μεταμόσχευση καθώς και η ποιότητα των μοσχευμάτων και κατ'έκταση η ποιότητα της θεραπείας.

Βιβλιογραφία

1. KW Z. One leg in the grave revisited: The miracle of transplantation of the black leg by Saint Cosmos and Damian. Maarsen, The Netherlands: Elsevier; 1998 1998.
2. Barker CF, Markmann JF. Historical overview of transplantation. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(4):a014977.
3. Martin CE. John Hunter and tissue transplantation. Surg Gynecol Obstet. 1970;131(2):306-10.
4. Gibson T. The "second set" phenomenon as first shown in skin allografts. An historical case which shows also the behaviour of cell free collagen. Br J Plast Surg. 1986;39(1):96-102.
5. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW, Jr., Hardesty RL, Rosenthal TJ, Griffith BP, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. Surg Gynecol Obstet. 1984;158(3):223-30.
6. Ambagtsheer F, Weimar W. A criminological perspective: why prohibition of organ trade is not effective and how the Declaration of Istanbul can move forward. Am J Transplant. 2012;12(3):571-5.
7. Muller E, Dominguez-Gil B, Martin D. The Declaration of Istanbul on Organ Trafficking and Transplant Tourism (2018 Edition) Introduction. Transplantation. 2019;103(2):217.
8. Delmonico FL. The implications of Istanbul Declaration on organ trafficking and transplant tourism. Curr Opin Organ Transplant. 2009;14(2):116-9.
9. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. N Engl J Med. 1982;306(10):557-64.
10. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2015;34(1):1-15.
11. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation

- Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1037-46.
12. Huddleston CB, Richey SR. Heart-lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2014;6(8):1150-8.
 13. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(10):1264-77.
 14. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, Leprince P, Esmailian F, Luu M, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(4):327-40.
 15. Pinderski LJ, Kirklin JK, McGiffin D, Brown R, Naftel DC, Young KR, Jr., et al. Multi-organ transplantation: is there a protective effect against acute and chronic rejection? *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(11):1828-33.
 16. Starnes VA, Theodore J, Oyer PE, Billingham ME, Sibley RK, Berry G, et al. Evaluation of heart-lung transplant recipients with prospective, serial transbronchial biopsies and pulmonary function studies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;98(5 Pt 1):683-90.
 17. Keenan RJ, Bruzzone P, Paradis IL, Yousem SA, Dauber JH, Stuart RS, et al. Similarity of pulmonary rejection patterns among heart-lung and double-lung transplant recipients. *Transplantation*. 1991;51(1):176-80.
 18. Griffith BP, Hardesty RL, Trento A, Bahnson HT. Asynchronous rejection of heart and lungs following cardiopulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1985;40(5):488-93.
 19. Glanville AR, Imoto E, Baldwin JC, Billingham ME, Theodore J, Robin ED. The role of right ventricular endomyocardial biopsy in the long-term management of heart-lung transplant recipients. *J Heart Transplant*. 1987;6(6):357-61.
 20. Vricella LA, Karamichalis JM, Ahmad S, Robbins RC, Whyte RI, Reitz BA. Lung and heart-lung transplantation in patients with end-stage cystic fibrosis: the Stanford experience. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(1):13-7; discussion 7-8.
 21. Moffatt-Bruce SD, Karamichalis J, Robbins RC, Whyte RI, Theodore J, Reitz BA. Are heart-lung transplant recipients protected from developing bronchiolitis obliterans syndrome? *Ann Thorac Surg*. 2006;81(1):286-91; discussion 91.
 22. Ganesh JS, Rogers CA, Bonser RS, Banner NR, Steering Group of the UKCTA. Outcome of heart-lung and bilateral sequential lung transplantation for cystic fibrosis: a UK national study. *Eur Respir J*. 2005;25(6):964-9.
 23. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayes D, Jr., Kucheryavaya AY, Toll AE, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(10):1169-83.
 24. Levine DJ, Glanville AR, Aboyou C, Belperio J, Benden C, Berry GJ, et al. Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(4):397-406.
 25. Reed EF, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Kobashigawa JA, Reinsmoen NL, et al. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(2):153-9.
 26. Miller GG, Destarac L, Zeevi A, Girnita A, McCurry K, Iacono A, et al. Acute humoral rejection of human lung allografts and elevation of C4d in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Transplant*. 2004;4(8):1323-30.

27. Girnita AL, McCurry KR, Iacono AT, Duquesnoy R, Corcoran TE, Awad M, et al. HLA-specific antibodies are associated with high-grade and persistent-recurrent lung allograft acute rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(10):1135-41.
28. Ionescu DN, Girnita AL, Zeevi A, Duquesnoy R, Pilewski J, Johnson B, et al. C4d deposition in lung allografts is associated with circulating anti-HLA alloantibody. *Transpl Immunol*. 2005;15(1):63-8.
29. Magro CM, Pope Harman A, Klinger D, Orosz C, Adams P, Waldman J, et al. Use of C4d as a diagnostic adjunct in lung allograft biopsies. *Am J Transplant*. 2003;3(9):1143-54.
30. Magro CM, Deng A, Pope-Harman A, Waldman WJ, Bernard Collins A, Adams PW, et al. Humorally mediated posttransplantation septal capillary injury syndrome as a common form of pulmonary allograft rejection: a hypothesis. *Transplantation*. 2002;74(9):1273-80.
31. Wallace WD, Reed EF, Ross D, Lassman CR, Fishbein MC. C4d staining of pulmonary allograft biopsies: an immunoperoxidase study. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(10):1565-70.
32. Stark RP, McGinn AL, Wilson RF. Chest pain in cardiac-transplant recipients. Evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1991;324(25):1791-4.
33. Halle AA, 3rd, DiSciascio G, Massin EK, Wilson RF, Johnson MR, Sullivan HJ, et al. Coronary angioplasty, atherectomy and bypass surgery in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(1):120-8.
34. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official report-2000. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(10):909-31.
35. Keogh AM, Valantine HA, Hunt SA, Schroeder JS, McIntosh N, Oyer PE, et al. Impact of proximal or midvessel discrete coronary artery stenoses on survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1992;11(5):892-901.
36. Verleden GM, Vos R, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, Verleden SE, Dupont LJ, et al. Obliterative bronchiolitis following lung transplantation: from old to new concepts? *Transpl Int*. 2009;22(8):771-9.
37. Vanaudenaerde BM, Meyts I, Vos R, Geudens N, De Wever W, Verbeken EK, et al. A dichotomy in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation revealed by azithromycin therapy. *Eur Respir J*. 2008;32(4):832-43.
38. Vanaudenaerde BM, De Vleeschauwer SI, Vos R, Meyts I, Bullens DM, Reynders V, et al. The role of the IL23/IL17 axis in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(9):1911-20.
39. Yates B, Murphy DM, Forrest IA, Ward C, Rutherford RM, Fisher AJ, et al. Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(6):772-5.
40. Ballermann BJ, Dardik A, Eng E, Liu A. Shear stress and the endothelium. *Kidney Int Suppl*. 1998;67:S100-8.
41. Brouckaert J, Verleden SE, Verbelen T, Coosemans W, Decaluwe H, De Leyn P, et al. Double-lung versus heart-lung transplantation for precapillary pulmonary arterial hypertension: a 24-year single-center retrospective study. *Transpl Int*. 2019;32(7):717-29.
42. Ferdinande P, Bruyninckx F, Van Raemdonck D, Daenen W, Verleden G, Leuven Lung Transplant G. Phrenic nerve dysfunction after heart-lung and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(1):105-9.
43. Sheridan PH, Jr., Cheriyan A, Doud J, Dornseif SE, Montoya A, Houck J, et al. Incidence of phrenic neuropathy after isolated lung

transplantation. The Loyola University Lung Transplant Group. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14(4):684-91.

44. Berkowitz N, Schulman LL, McGregor C, Markowitz D. Gastroparesis after lung transplantation. Potential role in postoperative respiratory complications. *Chest*. 1995;108(6):1602-7.

45. Sodhi SS, Guo JP, Maurer AH, O'Brien G, Srinivasan R, Parkman HP. Gastroparesis after combined heart and lung transplantation. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34(1):34-9.

46. Raviv Y, Shitrit D, Amital A, Fox B, Bakal I, Tauber R, et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition in lung transplant recipients. *Clin Transplant*. 2012;26(4):E388-94.

47. Ziedalski TM, Raffin TA, Sze DY, Mitchell JD, Robbins RC, Theodore J, et al. Chylothorax after heart/lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(5):627-31.

48. Goldfarb SB, Hayes D, Jr., Levvey BJ, Cherikh WS, Chambers DC, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-first Pediatric Lung and HeartLung Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(10):1196-206.

49. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Jr., Kucheryavaya AY, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37(10):1155-68.

50. Struber M, Hirt SW, Cremer J, Harringer W, Haverich A. Surfactant replacement in reperfusion injury after clinical lung transplantation. *Intensive Care Med*. 1999;25(8):862-4.

51. Burton CM, Milman N, Carlsen J, Arendrup H, Eliassen K, Andersen CB, et al. The Copenhagen National Lung Transplant Group: survival after single lung, double lung, and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(11):1834-43.

52. Hill C, Maxwell B, Boulate D, Haddad F, Ha R, Afshar K, et al. Heart-lung vs. double-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Transplant*. 2015;29(12):1067-75.

53. Petrenko A, Carnevale M, Somov A, Osorio J, Rodriguez J, Guibert E, et al. Organ Preservation into the 2020s: The Era of Dynamic Intervention. *Transfus Med Hemother*. 2019;46(3):151-72.

54. van Golen RF, Reiniers MJ, Olthof PB, van Gulik TM, Heger M. Sterile inflammation in hepatic ischemia/reperfusion injury: present concepts and potential therapeutics. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(3):394-400.

55. Land WG. The role of postischemic reperfusion injury and other nonantigen-dependent inflammatory pathways in transplantation. *Transplantation*. 2005;79(5):505-14.

56. Olanders K, Sun Z, Borjesson A, Dib M, Andersson E, Lasson A, et al. The effect of intestinal ischemia and reperfusion injury on ICAM-1 expression, endothelial barrier function, neutrophil tissue influx, and protease inhibitor levels in rats. *Shock*. 2002;18(1):86-92.

57. Vollmar B, Glasz J, Post S, Menger MD. Role of microcirculatory derangements in manifestation of portal triad cross-clamping-induced hepatic reperfusion injury. *J Surg Res*. 1996;60(1):49-54.

58. Durand MJ, Gutterman DD. Diversity in mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in health and disease. *Microcirculation*. 2013;20(3):239-47.

59. Nanobashvili J, Neumayer C, Fuegl A, Blumer R, Prager M, Sporn E, et al. Development of 'no-reflow' phenomenon in ischemia/reperfusion injury: failure of active vasomotility and not simply passive vasoconstriction. *Eur Surg Res*. 2003;35(5):417-24.

60. Olschewski P, Hunold G, Eipel C, Neumann U, Schoning W, Schmitz V, et al. Improved microcirculation by low-viscosity histidine-tryptophan-ketoglutarate graft flush and subsequent cold storage in University of Wisconsin solution: results of an orthotopic rat liver transplantation model. *Transpl Int*. 2008;21(12):1175-80.
61. Corso CO, Okamoto S, Leiderer R, Messmer K. Resuscitation with hypertonic saline dextran reduces endothelial cell swelling and improves hepatic microvascular perfusion and function after hemorrhagic shock. *J Surg Res*. 1998;80(2):210-20.
62. Kawada N, Tran-Thi TA, Klein H, Decker K. The contraction of hepatic stellate (Ito) cells stimulated with vasoactive substances. Possible involvement of endothelin 1 and nitric oxide in the regulation of the sinusoidal tonus. *Eur J Biochem*. 1993;213(2):815-23.
63. Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A. Hydrogen sulfide and endothelium-dependent vasorelaxation. *Molecules*. 2014;19(12):21183-99.
64. Osborne NN, Herrera AJ. The effect of experimental ischaemia and excitatory amino acid agonists on the GABA and serotonin immunoreactivities in the rabbit retina. *Neuroscience*. 1994;59(4):1071-81.
65. Wessel F, Winderlich M, Holm M, Frye M, Rivera-Galdos R, Vockel M, et al. Leukocyte extravasation and vascular permeability are each controlled in vivo by different tyrosine residues of VE-cadherin. *Nat Immunol*. 2014;15(3):223-30.
66. Schott U, Solomon C, Fries D, Bentzer P. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016;24:48.
67. van Golen RF, Reiniers MJ, Vrisekoop N, Zuurbier CJ, Olthof PB, van Rheenen J, et al. The mechanisms and physiological relevance of glycocalyx degradation in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Antioxid Redox Signal*. 2014;21(7):1098-118.
68. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*. 2012;108(3):384-94.
69. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AH, Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(3):389-402.
70. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature*. 1990;346(6283):425-34.
71. Chappell D, Brettner F, Doerfler N, Jacob M, Rehm M, Bruegger D, et al. Protection of glycocalyx decreases platelet adhesion after ischaemia/reperfusion: an animal study. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(9):474-81.
72. Chappell D, Dorfler N, Jacob M, Rehm M, Welsch U, Conzen P, et al. Glycocalyx protection reduces leukocyte adhesion after ischemia/reperfusion. *Shock*. 2010;34(2):133-9.
73. McDonald KK, Cooper S, Danielzak L, Leask RL. Glycocalyx Degradation Induces a Proinflammatory Phenotype and Increased Leukocyte Adhesion in Cultured Endothelial Cells under Flow. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167576.
74. Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, Gandjeva A, Perez MJ, Barthel L, et al. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. *Nat Med*. 2012;18(8):1217-23.
75. Termeer C, Benedix F, Sleeman J, Fieber C, Voith U, Ahrens T, et al. Oligosaccharides of Hyaluronan activate dendritic cells via toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2002;195(1):99-111.
76. Murphy LS, Wickersham N, McNeil JB, Shaver CM, May AK, Bastarache JA, et al. Endothelial glycocalyx degradation is more

severe in patients with non-pulmonary sepsis compared to pulmonary sepsis and associates with risk of ARDS and other organ dysfunction. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):102.

77. Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg*. 2011;254(2):194-200.

78. Karangwa SA, Dutkowski P, Fontes P, Friend PJ, Guarrera JV, Markmann JF, et al. Machine Perfusion of Donor Livers for Transplantation: A Proposal for Standardized Nomenclature and Reporting Guidelines. *Am J Transplant*. 2016;16(10):2932-42.

79. Schlegel A, Muller X, Dutkowski P. Hypothermic liver perfusion. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22(6):563-70.

80. Burlage LC, Karimian N, Westerkamp AC, Visser N, Matton APM, van Rijn R, et al. Oxygenated hypothermic machine perfusion after static cold storage improves endothelial function of extended criteria donor livers. *HPB (Oxford)*. 2017;19(6):538-46.

81. Westerkamp AC, Karimian N, Matton AP, Mahboub P, van Rijn R, Wiersema-Buist J, et al. Oxygenated Hypothermic Machine Perfusion After Static Cold Storage Improves Hepatobiliary Function of Extended Criteria Donor Livers. *Transplantation*. 2016;100(4):825-35.

82. Stegemann J, Minor T. Energy charge restoration, mitochondrial protection and reversal of preservation induced liver injury by hypothermic oxygenation prior to reperfusion. *Cryobiology*. 2009;58(3):331-6.

83. Hessheimer AJ, Fondevila C. Liver perfusion devices: how close are we to widespread application? *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22(2):105-11.

84. Burra P, Zanetto A, Russo FP, Germani G. Organ Preservation in Liver Transplantation. *Semin Liver Dis*. 2018;38(3):260-9.

85. Selten J, Schlegel A, de Jonge J, Dutkowski P. Hypo- and normothermic perfusion of the liver: Which way to go? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(2):171-9.

86. Guarrera JV, Estevez J, Boykin J, Boyce R, Rashid J, Sun S, et al. Hypothermic machine perfusion of liver grafts for transplantation: technical development in human discard and miniature swine models. *Transplant Proc*. 2005;37(1):323-5.

87. Minor T, von Horn C, Paul A. Role of temperature in reconditioning and evaluation of cold preserved kidney and liver grafts. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22(3):267-73.

88. Laing RW, Mergental H, Mirza DF. Normothermic ex-situ liver preservation: the new gold standard. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22(3):274-80.

89. Guibert EE, Petrenko AY, Balaban CL, Somov AY, Rodriguez JV, Fuller BJ. Organ Preservation: Current Concepts and New Strategies for the Next Decade. *Transfus Med Hemother*. 2011;38(2):125-42.

90. Fuller B, Froghi F, Davidson B. Organ preservation solutions: linking pharmacology to survival for the donor organ pathway. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23(3):361-8.

91. Collins GM, Bravo-Shugartman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage. *Lancet*. 1969;2(7632):1219-22.

92. Andrews PM, Bates SB. Improving Euro-Collins flushing solution's ability to protect kidneys from normothermic ischemia. *Miner Electrolyte Metab*. 1985;11(5):309-13.

93. Heinrich P, Da Prada M, Pletscher A. Magnesium-dependent ATP-ase in membranes of 5-hydroxytryptamine storage organelles. *Biochem Biophys Res Commun*. 1972;46(5):1769-75.

94. Kozlova I, Roomans GM. Preservation of pancreas tissue during cold storage assessed by X-ray microanalysis. *Am J Transplant*. 2003;3(6):697-707.
95. Cavallari A, Cillo U, Nardo B, Filipponi F, Gringeri E, Montalti R, et al. A multicenter pilot prospective study comparing Celsior and University of Wisconsin preserving solutions for use in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9(8):814-21.
96. Testa G, Malago M, Nadalin S, Treptow B, Paul A, Frilling A, et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate versus University of Wisconsin solution in living donor liver transplantation: results of a prospective study. *Liver Transpl*. 2003;9(8):822-6.
97. Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM, Milgrom MA, Chestovich P, Chihara RK, et al. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in extended criteria liver donors. *Liver Transpl*. 2008;14(3):365-73.
98. Ueda Y, Todo S, Imventarza O, Furukawa H, Oks A, Wu YM, et al. The UW solution for canine kidney preservation. Its specific effect on renal hemodynamics and microvasculature. *Transplantation*. 1989;48(6):913-8.
99. Stevens RB, Skorupa JY, Rigley TH, Yannam GR, Nielsen KJ, Schriner ME, et al. Increased primary non-function in transplanted deceased-donor kidneys flushed with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution. *Am J Transplant*. 2009;9(5):1055-62.
100. Yu WM, Coddington D, Bitter-Suermann H. Rat liver preservation. I. The components of UW solution that are essential to its success. *Transplantation*. 1990;49(6):1060-6.
101. Corps CL, Shires M, Crellin D, Smolenski R, Potts D, Pratt J, et al. Influence on energy kinetics and histology of different preservation solutions seen during cold ischemia in the liver. *Transplant Proc*. 2009;41(10):4088-93.
102. Vreugdenhil PK, Belzer FO, Southard JH. Effect of cold storage on tissue and cellular glutathione. *Cryobiology*. 1991;28(2):143-9.
103. Biguzas M, Jablonski P, Howden BO, Thomas AC, Walls K, Scott DF, et al. Evaluation of UW solution in rat kidney preservation. II. The effect of pharmacological additives. *Transplantation*. 1990;49(6):1051-5.
104. Kalayoglu M, Sollinger HW, Stratta RJ, D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Pirsch JD, et al. Extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Lancet*. 1988;1(8586):617-9.
105. Jablonski P, Howden B, Marshall V, Scott D. Evaluation of citrate flushing solution using the isolated perfused rat kidney. *Transplantation*. 1980;30(4):239-43.
106. Marshall MR, Ma TM, Eggleton K, Ferencz A. Regional citrate anticoagulation during simulated treatments of sustained low efficiency diafiltration. *Nephrology (Carlton)*. 2003;8(6):302-10.
107. Howden B, Jablonski P, Rigol G, Birrell C, Rae D, Marshall VC, et al. Studies in renal preservation using a rat kidney transplant model: II. The effect of reflushing with citrate. *Transplantation*. 1984;37(1):52-4.
108. den Butter G, Saunder A, Marsh DC, Belzer FO, Southard JH. Comparison of solutions for preservation of the rabbit liver as tested by isolated perfusion. *Transpl Int*. 1995;8(6):466-71.
109. Kahn J, Schemmer P. Comprehensive Review on Custodiol-N (HTK-N) and its Molecular Side of Action for Organ Preservation. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(15):1237-48.
110. Matias JE, Morais FA, Kato DM, Koziak V, Brioschi ML, Tambara EM, et al. [Prevention of normothermic hepatic ischemia during in situ liver perfusion with three different preservation solutions: experimental analysis by realtime infrared radiation thermography]. *Rev Col Bras Cir*. 2010;37(3):211-7.

111. Wittwer T, Wahlers T, Cornelius JF, Elki S, Haverich A. Celsior solution for improvement of currently used clinical standards of lung preservation in an ex vivo rat model. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(5):667-71.
112. Hackl F, Stiegler P, Stadlbauer V, Schaffellner S, Iberer F, Matzi V, et al. Preoxygenation of different preservation solutions for porcine pancreas preservation. *Transplant Proc*. 2010;42(5):1621-3.
113. Nunes P, Mota A, Figueiredo A, Macario F, Rolo F, Dias V, et al. Efficacy of renal preservation: comparative study of Celsior and University of Wisconsin solutions. *Transplant Proc*. 2007;39(8):2478-9.
114. Chen F, Nakamura T, Wada H. Development of new organ preservation solutions in Kyoto University. *Yonsei Med J*. 2004;45(6):1107-14.
115. Fukuse T, Hirata T, Nakamura T, Ueda M, Kawashima M, Hitomi S, et al. Role of saccharides on lung preservation. *Transplantation*. 1999;68(1):110-7.
116. Coda R, Petruzzo P, Morelon E, Lefrancois N, Danjou F, Berthillot C, et al. IGL-1 solution in kidney transplantation: first multi-center study. *Clin Transplant*. 2009;23(3):337-42.
117. Wiederkehr JC, Igreja MR, Nogara MS, Goncalves N, Montemezzo GP, Wiederkehr HA, et al. Use of IGL-1 preservation solution in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46(6):1809-11.
118. Ohno H, Sakai T, Tsuchida E, Honda K, Sasakawa S. Interaction of human erythrocyte ghosts or liposomes with polyethylene glycol detected by fluorescence polarization. *Biochem Biophys Res Commun*. 1981;102(1):426-31.
119. Luciani GB, Faggian G, Forni A, Montalbano G, Chiominto B, Mazzucco A. Myocardial protection during heart transplantation using blood cardioplegia. *Transplant Proc*. 1997;29(8):3386-8.
120. Cooper DK, Wicomb WN, Rose AG, Barnard CN. Orthotopic allotransplantation and autotransplantation of the baboon heart following 24-hr storage by a portable hypothermic perfusion system. *Cryobiology*. 1983;20(4):385-94.
121. Wicomb WN, Cooper DK, Novitzky D, Barnard CN. Cardiac transplantation following storage of the donor heart by a portable hypothermic perfusion system. *Ann Thorac Surg*. 1984;37(3):243-8.
122. Koike N, Takeyoshi I, Ohki S, Tsutsumi H, Matsumoto K, Morishita Y. The effect of short-term coronary perfusion using a perfusion apparatus on canine heart transplantation from non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(7):810-7.
123. Collins MJ, Moainie SL, Griffith BP, Poston RS. Preserving and evaluating hearts with ex vivo machine perfusion: an avenue to improve early graft performance and expand the donor pool. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34(2):318-25.
124. Charniot JC, Bonnefont-Rousselot D, Albertini JP, Dever S, Vignat N, Nataf P, et al. Oxidative stress implication after prolonged storage donor heart with blood versus crystalloid cardioplegia and reperfusion versus static storage. *J Surg Res*. 2010;160(2):308-14.
125. Nameki T, Takeyoshi I, Oshima K, Kobayashi K, Sato H, Matsumoto K, et al. A comparative study of long-term heart preservation using 12-h continuous coronary perfusion versus 1-h coronary perfusion following 11-h simple immersion. *J Surg Res*. 2006;135(1):107-12.
126. Kelly RF, Murar J, Hong Z, Nelson DP, Hong F, Varghese A, et al. Low potassium dextran lung preservation solution reduces reactive oxygen species production. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(6):1705-10.
127. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, Arguis MJ, Berardino M, Grasso S, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on

eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(23):2620-7.

128. Dark JH. Lung transplantation from the non-heart beating donor. *Transplantation*. 2008;86(2):200-1.

129. Le Gal YM, Scott T, Prabhakaran VM, Zhang J, Pushpanathan C, Morrissey L. Heart-lung protection from ischemic injury during 8 hour hypothermic preservation. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 1994;65(3-4):181-98.

130. Kuhn-Regnier F, Fischer JH, Jeschkeit S, Switkowski R, Bardakcioglu O, Sobottke R, et al. Coronary oxygen persufflation combined with HTK cardioplegia prolongs the preservation time in heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17(1):71-6.

131. Aitchison JD, Orr HE, Flecknell PA, Kirby JA, Dark JH. Functional assessment of non-heart-beating donor lungs: prediction of post-transplant function. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;20(1):187-94.

132. Nakao A, Sugimoto R, Billiar TR, McCurry KR. Therapeutic antioxidant medical gas. *J Clin Biochem Nutr*. 2009;44(1):1-13.

133. Neto JS, Nakao A, Kimizuka K, Romanosky AJ, Stolz DB, Uchiyama T, et al. Protection of transplant-induced renal ischemia-reperfusion injury with carbon monoxide. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;287(5):F979-89.

134. Motterlini R, Otterbein LE. The therapeutic potential of carbon monoxide. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(9):728-43.

135. Musameh MD, Green CJ, Mann BE, Fuller BJ, Motterlini R. Improved myocardial function after cold storage with preservation solution supplemented with a carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3). *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(11):1192-8.

136. Sandouka A, Fuller BJ, Mann BE, Green CJ, Foresti R, Motterlini R. Treatment with CO-RMs during cold storage improves renal function at reperfusion. *Kidney Int*. 2006;69(2):239-47.

137. Pizarro MD, Rodriguez JV, Mamprin ME, Fuller BJ, Mann BE, Motterlini R, et al. Protective effects of a carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3) during hepatic cold preservation. *Cryobiology*. 2009;58(3):248-55.

138. Johansen D, Ytrehus K, Baxter GF. Exogenous hydrogen sulfide (H₂S) protects against regional myocardial ischemia-reperfusion injury--Evidence for a role of K ATP channels. *Basic Res Cardiol*. 2006;101(1):53-60.

139. Loya F, Yang Y, Lin H, Goldwasser E, Albitar M. Transgenic mice carrying the erythropoietin gene promoter linked to lacZ express the reporter in proximal convoluted tubule cells after hypoxia. *Blood*. 1994;84(6):1831-6.

140. Kendall RG. Erythropoietin. *Clin Lab Haematol*. 2001;23(2):71-80.

141. Klemm K, Eipel C, Cantre D, Abshagen K, Menger MD, Vollmar B. Multiple doses of erythropoietin impair liver regeneration by increasing TNF-alpha, the Bax to Bcl-xL ratio and apoptotic cell death. *PLoS One*. 2008;3(12):e3924.

142. Fisher JW. Erythropoietin: physiologic and pharmacologic aspects. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997;216(3):358-69.

143. Shawky HM, Younan SM, Rashed LA, Shoukry H. Effect of recombinant erythropoietin on ischemia-reperfusion-induced apoptosis in rat liver. *J Physiol Biochem*. 2012;68(1):19-28.

144. Eipel C, Hubschmann U, Abshagen K, Wagner KF, Menger MD, Vollmar B. Erythropoietin as additive of HTK preservation solution in cold ischemia/reperfusion injury of steatotic livers. *J Surg Res*. 2012;173(1):171-9.

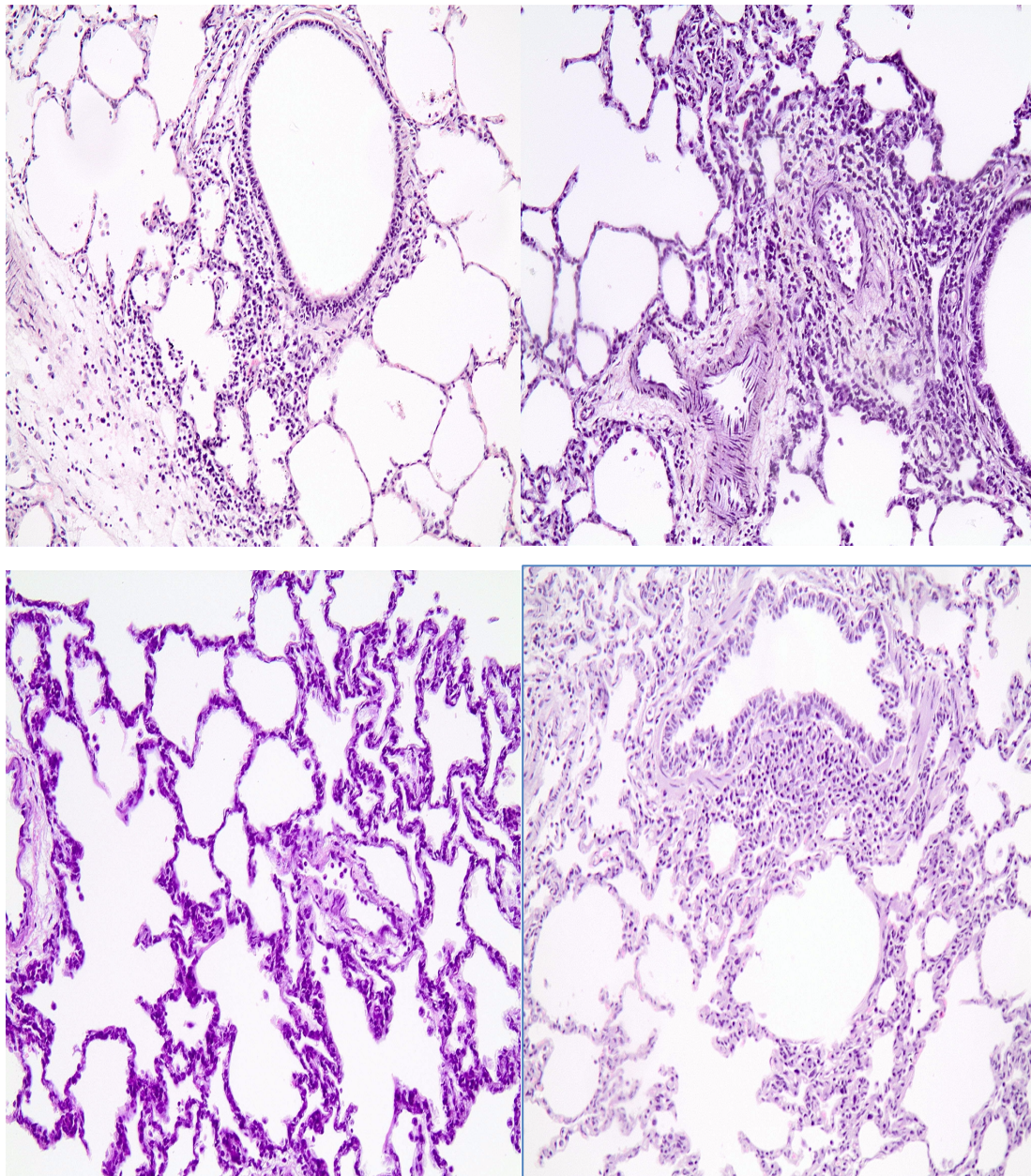
145. Sanchis-Gomar F, Garcia-Gimenez JL, Pareja-Galeano H, Romagnoli M, Perez-Quilis C, Lippi G. Erythropoietin and the heart: physiological effects and the therapeutic perspective. *Int J Cardiol*. 2014;171(2):116-25.

146. Cai Z, Manalo DJ, Wei G, Rodriguez ER, Fox-Talbot K, Lu H, et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. *Circulation*. 2003;108(1):79-85.
147. Sun H, Zou S, Candiotti KA, Peng Y, Zhang Q, Xiao W, et al. Octreotide Attenuates Acute Kidney Injury after Hepatic Ischemia and Reperfusion by Enhancing Autophagy. *Sci Rep*. 2017;7:42701.
148. Cascales-Sanchez P, Tomas-Gomez A, Fernandez-Cornejo V, Terol-Calpena F, Sanchez-Del Campo F. Enzymatic and morphological evaluation of the hepatic cytoprotective effect of somatostatin and octreotide during extended experimental liver preservation. *Transplant Proc*. 2007;39(7):2115-7.
149. Li JQ, Qi HZ, He ZJ, Hu W, Si ZZ, Li YN. [Protective effect of octreotide on liver warm ischemia reperfusion injury]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2006;31(5):792-6.
150. Labruto F, Song X, Valen G, Vaage J. Lazaroid U-83836E improves tolerance to hemorrhagic shock and limb ischemia and reperfusion in rats and increases cardiac heat shock protein 72. *Acad Emerg Med*. 2006;13(1):7-12.
151. Takahashi T, Takeyoshi I, Hasegawa Y, Koyano T, Yamagishi T, Oshima K, et al. Cardioprotective effects of Lazaroid U-74389G on ischemia-reperfusion injury in canine hearts. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18(4):285-91.
152. Chrysikos DT, Sergeantanis TN, Zagouri F, Psaltopoulou T, Flessas I, Agrogiannis G, et al. The effect of U-74389G on pancreas ischemia-reperfusion injury in a swine model. *J Surg Res*. 2014;187(2):450-7.
153. Kuwaki K, Komatsu K, Sohma H, Abe T. Improvement of ischaemia-reperfusion injury by lazardoid U74389G in rat lung transplantation model. *Scand Cardiovasc J*. 2000;34(2):209-12.
154. Fukuma K, Marubayashi S, Okada K, Yamada K, Kimura A, Dohi K. Effect of lazardoid U-74389G and methylprednisolone on endotoxin-induced shock in mice. *Surgery*. 1999;125(4):421-30.
155. Puzzo D, Privitera L, Leznik E, Fa M, Staniszewski A, Palmeri A, et al. Picomolar amyloid-beta positively modulates synaptic plasticity and memory in hippocampus. *J Neurosci*. 2008;28(53):14537-45.
156. Blount MA, Zoraghi R, Bessay EP, Beasley A, Francis SH, Corbin JD. Conversion of phosphodiesterase-5 (PDE5) catalytic site to higher affinity by PDE5 inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;323(2):730-7.
157. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1995;333(4):214-21.
158. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol*. 1996;271(5 Pt 1):C1424-37.
159. Boswell-Smith V, Spina D, Page CP. Phosphodiesterase inhibitors. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl 1:S252-7.
160. Gravvanis A, Papalois A, Delikonstantinou I, Pentilas N, Zogogiannis I, Tsoutsos D, et al. Changes in arterial blood flow of free flaps after the administration of sildenafil in swine. *Microsurgery*. 2011;31(6):465-71.
161. Choi DE, Jeong JY, Lim BJ, Chung S, Chang YK, Lee SJ, et al. Pretreatment of sildenafil attenuates ischemia-reperfusion renal injury in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297(2):F362-70.
162. Ishikura F, Beppu S, Hamada T, Khandheria BK, Seward JB, Nehra A. Effects of sildenafil citrate (Viagra) combined with nitrate on the heart. *Circulation*. 2000;102(20):2516-21.
163. Morrell MR, Pilewski JM. Lung Transplantation for Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016;37(1):127-38.

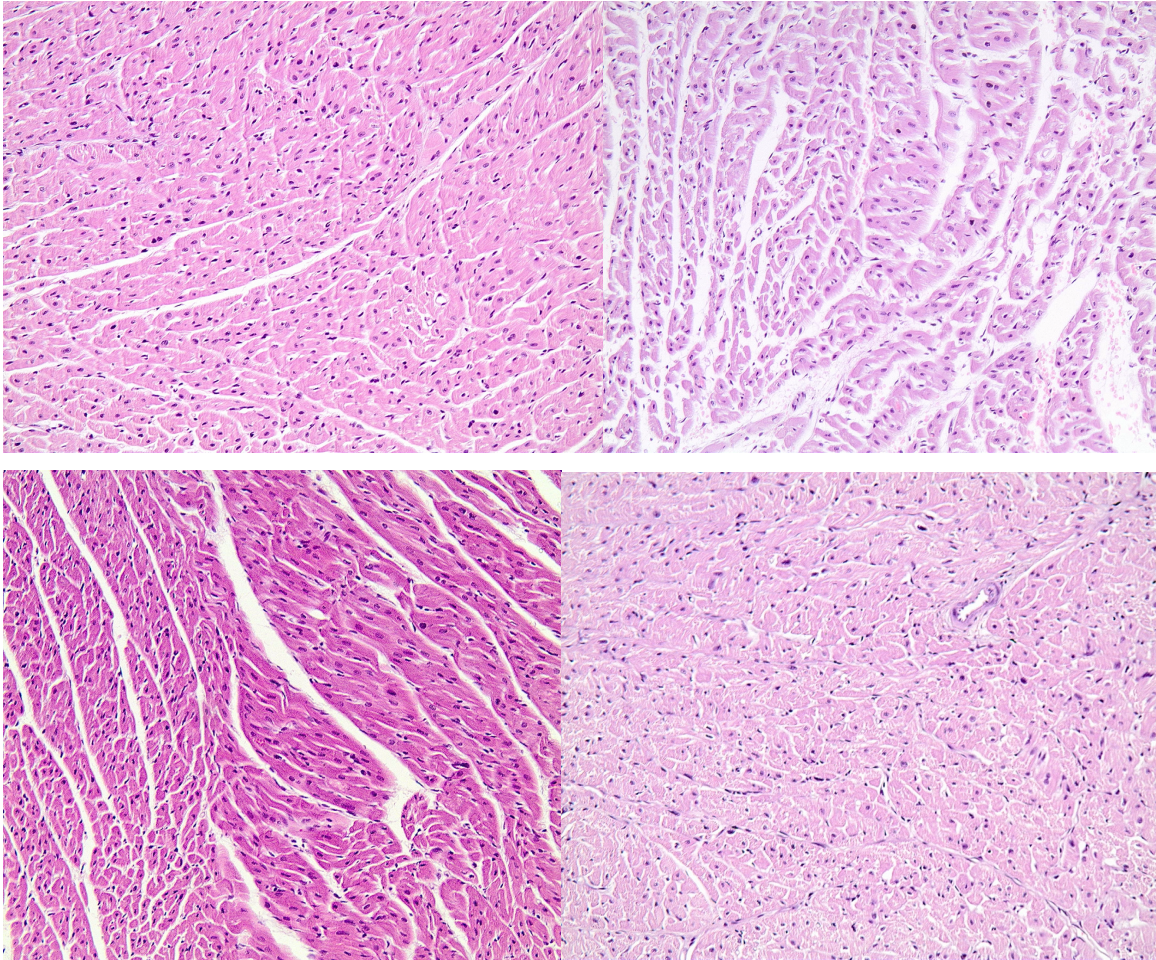
164. He Q, Zhao X, Bi S, Cao Y. Pretreatment with Erythropoietin Attenuates Lung Ischemia/Reperfusion Injury via Toll-Like Receptor-4/Nuclear Factor-kappaB (TLR4/NF-kappaB) Pathway. *Med Sci Monit.* 2018;24:1251-7.
165. Takeyoshi I, Iwanami K, Kamoshita N, Takahashi T, Kobayashi J, Tomizawa N, et al. Effect of lazardoid U-74389G on pulmonary ischemia-reperfusion injury in dogs. *J Invest Surg.* 2001;14(2):83-92.
166. Okada Y, Kondo T. Preservation solution for lung transplantation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;57(12):635-9.

Παράρτημα :

1. Ιστοπαθολογικές εικόνες

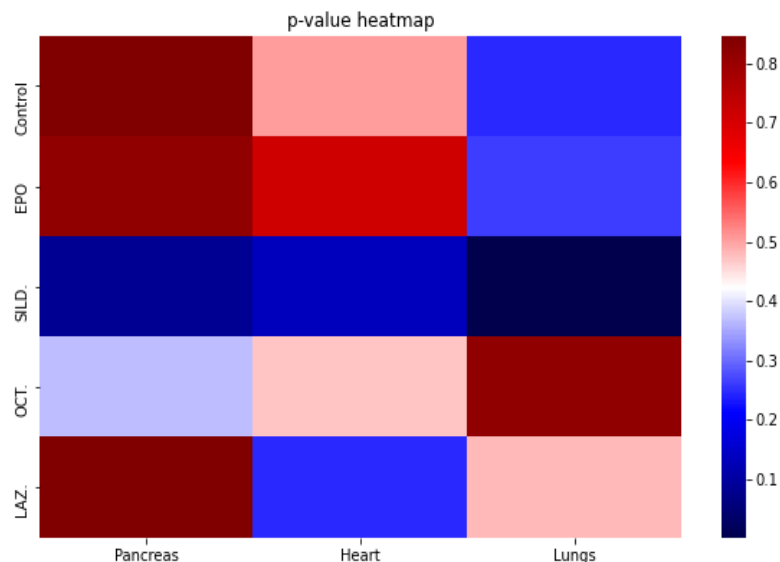


ΠΑΘΑΝ εικόνες Πνεύμονα μετά τη χορήγηση Ευθροποιητίνης, Οκτρεοτίδης, Λαζαροειγούς και σιλδεναφίλης αντίστοιχα: η Διάταση των βρογχιολίων και η διήθηση από πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα είναι συγκρίσιμη. (χρώση αιματοξυλίνης ηωσίνης)



ΠΑΘΑΝ εικόνες Μυοκαρδίου μετά τη χορήγηση Ευθροποιητίνης, Οκτρεοτίδης, Λαζαροειδούς και Σιλδεναφίλης αντίστοιχα: ισχαιμική βλάβη και η διήθηση από πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα είναι συγκρίσιμη. (χρώση αιματοξυλίνης ηωσίνης).

2. Επιπρόσθετα Στατιστικά Στοιχεία



Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες για τις μεταβλητές TNF καρδιά αμέσως μετά την λήψη ($p=0.054$), TNF πνεύμονας αμέσως μετά την λήψη ($p=0.041$), TNF πνεύμονας 8 ώρες ($p=0.022$)

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα

- στην ομάδα 1 ώρα πριν την λήψη και τις Control ($p=0.065$), διάλυμα συντήρησης ($p=0.065$) για το TNF καρδιά αμέσως μετά την λήψη
- στην ομάδα 1 ώρα πριν την λήψη και τις Control ($p=0.065$), διάλυμα συντήρησης ($p=0.093$) για το TNF πνεύμονας 8 ώρες
- στην ομάδα 1 ώρα πριν την λήψη και τις Control ($p=0.257$), διάλυμα συντήρησης ($p=0.257$) για το TNF πνεύμονας αμέσως μετά την λήψη

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες για τις μεταβλητές TNF καρδιά 8 ώρες ($p=0.088$ οριακά), οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στην ομάδα διάλυμα συντήρησης και την ομάδα 1 ώρα πριν την λήψη ($p=0.026$) για το TNF καρδιά 8 ώρες

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες για την μεταβλητή **TNF πνεύμονας στις 8 ώρες** ($p=0.052$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν

διαφορά ανάμεσα στην Οκτρεοτιδη και τις ομάδες Control ($p=0.065$), Ερυθροποιητίνη

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες για την μεταβλητή MPO πνεύμονας στις 24 ώρες ($p=0.048$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν

διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Control και στις ομάδες διάλυμα συντήρησης ($p=0.065$) και 1 ώρα πριν την λήψη ($p=0.030$).

*Επίσης υπάρχει οριακή διαφορά ανάμεσα στο Control και την ομάδα 1 ώρα πριν την λήψη ($p=0.082$) για την μεταβλητή MPO καρδιά ($p=0.082$). Παράλληλα υπάρχουν μεμονωμένες διαφορές που δεν επιβεβαιώνονται λόγω της διόρθωσης Bonferroni όπως ανάμεσα στην Ερυθροποιητίνη και τις ομάδες Σιλδεναφίλη ($p=0.030$), Οκτρεοτίδη ($p=0.052$) και ανάμεσα στο Control και την Οκτρεοτίδη ($p=0.065$) για την μεταβλητή **TNF καρδιά αμέσως μετά τη λήψη.***

Περίληψη

Η συνεχώς αυξανόμενη ζήτηση για μεγαλύτερη δωρεά και διανομή ανθρωπίνων οργάνων για μεταμόσχευση, ακολουθώντας πάντα τους διεθνείς κανόνες ιατρικής πρακτικής και δεοντολογίας, έχει δημιουργήσει μεγάλες ανάγκες σε κλινικό και πειραματικό επίπεδο, για την βελτίωση των διαλυμάτων συντήρησης και αύξησης του χρόνου της συντήρησης. Παράλληλα, παρόλη την αυξανόμενη εμπειρία των χειρουργικών ομάδων, οι ιστικές βλάβες των οργάνων από το φαινόμενο της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης είναι πάντα παρούσες, με δύσκολα αντιμετωπιζόμενες συνέπειες (κακή ή μη ικανοποιητική λειτουργία των οργάνων ή πρώιμη μη λειτουργία τους – primary non function). Μια βασική επιλογή που θα βοηθούσε σημαντικά στην πρόληψη των βλαβών από την ισχαιμία και την επαναιμάτωση, είναι η προσπάθεια για βασικές βελτιώσεις κατά το στάδιο λήψης του προς μεταμόσχευση οργάνου (του παγκρέατος) και αμέσως μετά της διαδικασίας συντήρησής του. Σκοπός αυτής της πειραματικής εργασίας είναι να εξεταστεί η πιθανή επίδραση 4 (τεσσάρων) διαφορετικών χημικών μορίων, εκ των οποίων 3 είναι ήδη γνωστά φάρμακα, το 21 αμινοστεροειδές U-74389G (Λαζαροειδές), την Ερυθροποιητίνη, τη Σιλδεναφίλη και την Οκτρεοτίδη, στην πρόληψη των ιστικών βλαβών από την ισχαιμία, με στόχο την καλύτερη διατήρηση των προς μεταμόσχευση οργάνων. Στο Ερευνητικό – Πειραματικό Κέντρο ELPEN μελετήθηκαν 56 ζώα (θηλυκοί και αρσενικοί χοίροι, ≥ 20 kg). Τα αποτελέσματα μας έδειξαν μείωση του ενδιάμεσου οιδήματος στον πνεύμονα μετά από 8 ώρες θεραπείας με ερυθροποιητίνη και οκτρεοτίδη. Τα καρδιακά μοσχεύματα δεν έδειξαν κάποια αλλαγή. Δεδομένης της ευαισθησίας της καρδιάς στην υποξία, η προοπτική χρήσης μεταβολικής υποστήριξης μέσω της αιμάτωσης έχει εμφανή πλεονεκτήματα. Η ιδέα μας να προσπαθήσουμε να βελτιστοποιήσουμε τις συνθήκες συντήρησης με τη χρήση επιπρόσθετων φαρμακολογικών παραγόντων στο διάλυμα συντήρησης δεν έδειξε κανένα προστατευτικό αποτέλεσμα έναντι της ισχαιμικής βλάβης των καρδιακών μοσχευμάτων.

Abstract

One of the challenges in the field of organ transplantation is effective transplant preservation during the donor/recipient time interval. In order to examine and potentially improve the efficacy of the existing preservation solutions in heart /lung transplantation, we studied four different pharmaceutical agents (erythropoietin, sildenafil, lazareid, Octreotide) as enrichment of the University of Wisconsin solution and intravenous organ pretreatment. We conducted a double-blind animal study using 56 Landrace pigs, divided in groups of 6, receiving accordingly one of the four agents as iv-pretreatment and as enrichment of the U.W. solution. The organs were studied at three different time points (organ procurement, 8 and 24 hours post organ procurement) conducting histopathological, serum, and oxidative-stress assessment. Interstitial edema

disappeared in lung 8 hours post organ procurement after Erythropoietin and lazaroïd treatment. We draw the conclusion that pharmacologically modified preservation solutions could prevent recent transplant rejection.