



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών**

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

Χειρουργικός Τομέας Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Γ΄ Ουρολογική Κλινική
Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Αττικό Νοσοκομείο
Διευθυντής: Καθηγητής κος Μιχαήλ Χρυσόφορος

Ερευνητικό, Εκπαιδευτικό και Πειραματικό Κέντρο ELPEN
Διευθυντής: Απόστολος Ε. Παπαλόης

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

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ζήσης Κρατήρας

Χειρουργός Ουρολόγος – Ανδρολόγος

ΑΘΗΝΑ, ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2021

Η αίτηση εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής προς την Ιατρική Σχολή έγινε στις
07/11/2014

Ο ορισμός της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής και του θέματος έγινε με
απόφαση της από 22/12/2014 γενικής συνέλευσης τμήματος.

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Κος Χρυσόφορος Μιχαήλ- Καθηγητής Ουρολογίας (Επιβλέπων)

Κος Γεώργιος Ζωγράφος- Καθηγητής Χειρουργικής

Κος Απόστολος Παπαλόης- Διευθυντής Ερευνητικού Εργαστηρίου ΕΛΠΕΝ,
Καθηγητής του Πανεπιστημίου Κύπρου

Η άνωθεν επιτροπή καθόρισε το Θέμα της διατριβής στις 27/02/2015.

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ . 30/10/2020

Ο ορισμός της εφταμελούς επιτροπής έγινε με την απόφαση 48835 - 30/10/2020 της
συνέλευσης της ιατρικής σχολής Αθηνών.

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αθηνών: Καθηγητής κος Σφηκάκης

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Κος Μιχαήλ Χρυσοφός - Καθηγητής Ουρολογίας (Επιβλέπων)

Κος Γεώργιος Ζωγράφος- Καθηγητής Χειρουργικής

Κος Απόστολος Παπαλόης- Διευθυντής Ερευνητικού Εργαστηρίου ΕΛΠΕΝ,
Καθηγητής του Πανεπιστημίου Κύπρου

Κος Χρήστος Αλαμανής - Καθηγητής Ουρολογίας

Κος Κωνσταντίνος Στραβοδήμος – Καθηγητής Ουρολογίας

Κος Ιωάννης Βαρκαράκης – Καθηγητής Ουρολογίας

Κος Νικόλαος Αρκαδόπουλος- Καθηγητής Χειρουργικής

Η διατριβή υποστηρίχθηκε ενώπιον της εφταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής στις 18/03/2021 και της απονεμήθηκε ο βαθμός «Άριστα»

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

N.5343/1932.αρθρο 202.

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΥΝΑ 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 ΚΟΙΝΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΞΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
ΗΝ ΧΡΗΖΟΥΣΙ 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·
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ 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, ΟΥΔΕΥ
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 ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ,  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ 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 ΔΚΟΥΣΩ, 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
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΨΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ· ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΣΥΝΟΠΤΙΚΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

<u>Όνοματεπώνυμο:</u>	Ζήσης Κρατήρας
<u>Όνομα Πατρός:</u>	Κωνσταντίνος
<u>Επάγγελμα:</u>	Ιατρός
<u>Ειδικότητα:</u>	Χειρουργός Ουρολόγος Ανδρολόγος
<u>Διεύθυνση:</u>	Δημοκρατίας 126, 37300, Αγριά-Βόλος, Ελλάδα
<u>Τηλέφωνο:</u>	+447465676788, +306947005348
<u>Email:</u>	zkratiras@gmail.com
<u>Ημερομηνία Γεννήσεως:</u>	11 Ιουνίου 1984
<u>Υπηκοότητα:</u>	Ελληνική
<u>Οικογενειακή κατάσταση:</u>	Άγαμος

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Εγκύκλιες σπουδές:

1996-2002: Γυμνάσιο και Λύκειο Αγριάς Μαγνησίας

Προπτυχιακή εκπαίδευση:

2002-2008: Εισαγωγή με πανελλήνιες εξετάσεις και σπουδές στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

05/08/2008: Πτυχίο Ιατρικής με βαθμό “Λίαν Καλώς”.

Ξένες γλώσσες:

Αγγλικά

- First Certificate in English, University of Cambridge
- Proficiency in English, University of Michigan

Γερμανικά

- Zertifikat Deutsch , Goethe Insitut

ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΗ ΘΗΤΕΙΑ

11/11/2008 – 11/11/2009 στο Υγειονομικό Σώμα του Στρατού Ξηράς.

ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΥΠΑΙΘΡΟΥ

19/03/2010 – 15/04/2011: ΠΠ Προμυρίου - Κέντρο Υγείας Αργαλαστής – Γενικό Νοσοκομείο Βόλου «Αχιλλοπούλειο»

ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

14/10/2008: Άδεια ασκήσεως ιατρικού Επαγγέλματος, Νομαρχία Μαγνησίας

19/03/2010 – 15/04/2011: Άσκηση υπηρεσίας υπαίθρου, ΠΠ Προμυρίου - Κέντρο Υγείας Αργαλαστής – Γενικό Νοσοκομείο Βόλου «Αχιλλοπούλειο»

13/05/2011 – 22/01/2012: Ειδικευόμενος στην Γενική Χειρουργική, Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Θηβών (Διευθυντής: Φρ. Λεμπρεν).

28/03/2012 – 02/01/2014: Ειδικευόμενος στην Ουρολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας «Κουτλιμπάνειο & Τριανταφύλλειο» (Διευθυντής: Κων. Λόλας).

13/01/2014 – 12/01/2017: Ειδικευόμενος στην Ουρολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ιπποκράτειο» (Διευθυντής: Απ. Ρεμπελάκος).

17/03/2017: Απονομή τίτλου της Ιατρικής ειδικότητας ΟΥΡΟΛΟΓΙΑΣ από την Περιφέρεια Αττικής

ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ (μετά τη λήψη της ειδικότητας)

01/02/2017 – 31/01/2018: Έμμισθη θέση πλήρους απασχολήσεως ως Fellow/LAS στην Λαπαροσκοπική χειρουργική και την Ένδοουρολογία στην Ουρολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Monklands, Γλασκώβη, Σκωτία, Ηνωμένο Βασίλειο.

01/03/2018- 11/11/2018: Έμμισθη θέση πλήρους απασχολήσεως ως Senior Clinical Fellow στην Χειρουργική Ανώτερου Ουροποιητικού στην Ουρολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Queen Elizabeth, Γλασκώβη, Σκωτία Ηνωμένο Βασίλειο.

23/11/2018 – 3/11/2019: Επικουρικός Επιμελητής Β' Ουρολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Βόλου «Αχιλλοπούλειο»

08/01/2020 – 11/08/2020: Έμμισθη θέση πλήρους απασχολήσεως ως Robotic Fellow στην Ογκολογική Χειρουργική Ουροποιητικού στην Ουρολογική κλινική του Bradford Royal Infirmary, Αγγλία, Ηνωμένο Βασίλειο

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

A. Ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια

1. Bladder diaries in the clinical assessment of lower urinary tract symptoms in patients suffering from suprapontine pathology. Efficacy of 3 days documentation
Z. Kratiras, D. Kalogiannis, G. Katsagounos, C. Konstantinidis, K. Skriapas, 9th South Eastern European Meeting (EAU), 1-3 Νοέμβριου 2013, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
2. Low adherence to the Mediterranean diet are correlated with erectile dysfunction
K.Makarounis, Ch.Fasoulakis, Ch.Vlachopoulos, A.Angelis, **Z.Kratiras**, B.Kanellopoulos, D.Karagiannis, D.Sidiropoulos, A.Rempelakos. 8th Congress of the European Academy of Andrology, 15-17 Οκτώβριου 2014, Βαρκελώνη, Ισπανία
3. Plasma testosterone is associated with SCORE in erectile dysfunction patients
K.Makarounis, Ch.Vlachopoulos, A.Rempelakos, N.Ioakimidis, F.Kapogiannis, G.Katsagounos, **Z.Kratiras**, V.Kanellopoulos, K.Rokkas, Ch.Fasoulakis, 8th Congress of the European Academy of Andrology, 15-17 Οκτώβριου 2014, Βαρκελώνη, Ισπανία
4. Low testosterone and high pulse pressure are complementary predictors of cardiovascular events in erectile dysfunction patients.

N. Ioakeimidis, C. Vlachopoulos, K. Rokkas, A. Angelis, M. Abdelrasoul, **Z. Kratiras**, C. Fassoulakis, A. Rempelakos, D. Tousoulis. ,17th Congress of the European Society for Sexual Medicine, 5-7 Φεβρουαρίου 2015, Κοπεγχάγη, Δανία

5. Vascular, cardiac and erectile dysfunction; the dangerous triad of atherosclerosis and the holistic contribution of the Mediterranean Diet in the maintenance of cardiovascular health.

K. Rokkas, C. Vlachopoulos C, A Angelis , N Ioakeimidis, **Z Kratiras**, P. Vrettas, F. Mompaiant, K. Aggeli, K. Konstantinidis, D. Tousoulis. 17th Congress of the European Society for Sexual Medicine, 5-7 Φεβρουαρίου 2015, Κοπεγχάγη, Δανία

6. Endogenous testosterone levels in erectile dysfunction males with arterial hypertension and target organ damage

K. Konstantinidis, C. Vlachopoulos, N. Ioakeimidis, A. Angelis, T. Pallantzas, **Z. Kratiras**, D. Terentes-Printzios, C. Fassoulakis, A. Rempelakos, D. Tousoulis. , 17th Congress of the European Society for Sexual Medicine, 5-7 Φεβρουαρίου 2015, Κοπεγχάγη, Δανία

7. Testosterone deficiency is associated with increased aortic stiffness in hypertensive patients at low and moderate cardiovascular risk.

Z. Kratiras, K. Makarounis, N. Ioakeimidis, A. Angelis, D. Sidiropoulos, C. Vlachopoulos, D. Tousoulis, C. Fasoulakis, 31th Annual Congress of the European Association of Urology, 11-15 Μαρτίου 2016, Μονάχο, Γερμανία

8. 3D printed prostate replica; a new “weapon” in robotic surgeon’s arsenal.

Z Kratiras, H Lynch, C Allen, H Ahmed, N Raison, P Amoroso, M Feneley, P Dasgupta. 5th Meeting of the EAU Section of Uro-Technology, 8-10 Ιουλίου 2016, Αθήνα, Ελλάδα

9. Dynamic penile peak systolic velocity is related to major adverse cardiovasculae events in hypertensive patients with erectile dysfunction

Z. Kratiras, Konstantinos Makarounis, Nikolaos Ioakeimidis, Philippos Kapogiannis, Vasilios Spapis, Athanasios Angelis, Charalambos Thomas, Charalambos Vlachopoulos, Dimitrios Tousoulis, Charalambos Fassoulakis. American Urological Association Annual Meeting, 6-10 Μαΐου 2016, Σαν Ντιέγκο, ΗΠΑ

10. Central pressures and prediction of cardiovascular events in erectile dysfunction patients

N Ioakeimidis, K Rokkas, A Angelis, **Z Kratiras**, M Abdelrasoul, C Georgakopoulos, D Terentes-Printzios, C Fassoulakis, C Vlachopoulos, D Tousoulis, 18th Congress of the European Society for Sexual Medicine, 4-6 Φεβρουαρίου 2016, Μαδρίτη, Ισπανία

11. Testosterone levels in erectile dysfunction patients with arterial hypertension and vascular organ damage

Z. Kratiras, N. Ioakeimidis, K. Rokkas, A. Angelis, D. Terentes-Printzios, M. Abdelrasoul, C. Fassoulakis, C. Vlachopoulos, D. Tousoulis. , 18th Congress of the European Society for Sexual Medicine, 4-6 Φεβρουαρίου 2016, Μαδρίτη, Ισπανία

12. Efficacy of PDE-5 inhibitors in erectile dysfunction due to multiple sclerosis

Z. Kratiras, C. Konstantinidis, C. Thomas, K. Panagiotis, M. Konstantinos, S. Konstantinos. 18th Congress of the European Society for Sexual Medicine, 4-6 Φεβρουαρίου 2016, Μαδρίτη, Ισπανία

13. Low plasma testosterone and increased aortic stiffness: Importance of low-grade inflammation in men with erectile dysfunction

K Rokkas, C Vlachopoulos, N Ioakeimidis, A Angelis, D Terentes-Printzios, M Abdelrasoul, **Z Kratiras**, C Georgakopoulos, C Fassoulakis, D Tousoulis, 18th Congress of the European Society for Sexual Medicine, 4-6 Φεβρουαρίου 2016, Μαδρίτη, Ισπανία

14. Testosterone deficiency and prediction of fatal and non-fatal coronary events in middle-aged men with erectile dysfunction

N Ioakeimidis, K Rokkas, C Vlachopoulos, A Angelis, D Terentes-Printzios, M Abdelrasoul, **Z Kratiras**, C Fassoulakis, D Tousoulis. 18th Congress of the European Society for Sexual Medicine, 4-6 Φεβρουαρίου 2016, Μαδρίτη, Ισπανία

15. Effect of antihypertensive drugs in dynamic penile peak systolic velocity

K Rokkas, N Ioakeimidis, C Vlachopoulos, A Angelis, M Abdelrasoul, **Z Kratiras**, C Fassoulakis, D Tousoulis. 18th Congress of the European Society for Sexual Medicine, 4-6 Φεβρουαρίου 2016, Μαδρίτη, Ισπανία.

16. Infertility and erectile dysfunction as the only clinical signs of an undiagnosed 30-year old Klinefelter patient

Z Kratiras, 18th Congress of the European Society for Sexual Medicine, 4-6 Φεβρουαρίου 2016, Μαδρίτη, Ισπανία

17. Efficacy of PDE-5 inhibitors in erectile dysfunction after spinal cord injury

C. Konstantinidis, **Z. Kratiras**, T Alexandros, K Panagiotis, C Thomas, S Konstantinos. 18th Congress of the European Society for Sexual Medicine, 4-6 Φεβρουαρίου 2016, Μαδρίτη, Ισπανία

18. Association between erectile dysfunction, testosterone levels and prediction of 10-year cardiovascular mortality

Z Kratiras, K Makarounis, N Ioakimidis, V Spapis, F Kapogiannis, A Angelis, D Sidiropoulos, C Vlacopoulos, D Tousoulis, C Fasoulakis. 31th Annual Congress of the European Association of Urology, 24-28 Μαρτίου 2017, Λονδίνο, Αγγλία

19. Penile vascular alterations and carotid atherosclerosis in patients with erectile dysfunction: The effect of cholesterol levels and statin therapy

K Rokkas, N Ioakeimidis, A Angelis, **Z Kratiras**, D Terentes-Printzios, C Georgakopoulos, C Vlachopoulos, D Tousoulis. 19th Congress of the European Society for Sexual Medicine, 2-4 Φεβρουαρίου 2017, Νίκαια, Γαλλία

20. Low testosterone and high C-reactive protein are complementary determinants of global arterial function and early structural changes in hypertensive males with erectile dysfunction
N Ioakeimidis, K Rokkas, C Vlachopoulos, A Angelis, **Z. Kratiras**, C Georgakopoulos, D Tousoulis. 19th Congress of the European Society for Sexual Medicine, 2-4 Φεβρουαρίου 2017, Νίκαια, Γαλλία

21. Low adherence to mediterranean type of diet is associated with testosterone deficiency in erectile dysfunction patients
K. Rokkas, N. Ioakeimidis, C. Vlachopoulos, A. Angelis, D. Terentes-Printzios, **Z. Kratiras**, C. Fassoulakis, D. Tousoulis. 19th Congress of the European Society for Sexual Medicine, 2-4 Φεβρουαρίου 2017, Νίκαια, Γαλλία

22. Relationship between testosterone deficiency and organ damage in hypertensive males
N. Ioakeimidis, K. Rokkas, A. Angelis, D. Terentes-Printzios, C. Georgakopoulos, **Z. Kratiras**, C. Vlachopoulos, D. Tousoulis. 19th Congress of the European Society for Sexual Medicine, 2-4 Φεβρουαρίου 2017, Νίκαια, Γαλλία

23. Complications of upper-pole calyceal puncture in patients having supine percutaneous nephrolithotomy
L. Mokool, S. Yallappa ., **Z.Kratiras**, S. Nalagatla
23rd World congress of Endourology, 12-16 September 2017, Vancouver

24. Supine Percutaneous Lithotomy for Partial and Complete Staghorn Renal Stones
L. Mokool, **Z.Kratiras**, M. Alsawi, S. Yallappa, S. Nalagatla, 23rd World congress of Endourology, 12-16 September 2017, Βανκούβερ, Καναδάς

25. Female sexual dysfunction among Greek women with multiple sclerosis: correlations with organic and psychological factors.

M. Tzitzika, C. Konstantinidis, C. Thomas, A. Nikolia, **Z. Kratiras**, M. Samarinas, A.Bantis, K. Skriapas. World Meeting on Sexual Medicine, 28 Φεβρουαρίου -3 Μαρτίου, Λισαβώνα, Πορτογαλία

26. Flexible Cystoscopy; are we over-investigating? An audit investigating the adherence to guidelines in urological endoscopy.

V. Hyett, N.Meitra, L. Mokool, **Z.Kratiras**. 2018 Conference of Association in Surgical Training, 6-8 Απριλίου 2018, Εδιμβουργο, Σκωτία

27. Single session retrograde ureterolithotripsy of two stones located in both moieties of a bifid urinary tract.

D Kozyrakis, A Zarkadas, I Katsaros, Z Kratiras. 5th meeting of EAU section of Urolithiasis, 3-5 Οκτωβρίου 2019, Μιλάνο, Ιταλία

B. Ομιλίες σε Συνέδρια

1. 1^η Επιστημονική Εκπαιδευτική Ημερίδα του Ελληνικού Ινστιτούτου Εξατομικευμένων Θεραπειών «Ουρολογικός Καρκίνος», Αθήνα 5 Ιουλίου 2014

2. 7^η Πανελλήνια Επιστημονική Συνάντηση του Τμήματος Ουροδυναμικής, Νευροουρολογίας και Γυναικολογικής Ουρολογίας (Ο.ΝΟ.Γ.Ο) της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας (Ε.Ο.Ε), 5-7 Οκτωβρίου 2017, Χανιά, Ελλάδα

3. 1^ο Πανελλήνιο Διακομματικό Συνέδριο της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας, 6-8 Ιουνίου 2019, Καλαμάτα, Ελλάδα

4. 2ο Διαδραστικό Συμπόσιο Κλινικών Περιστατικών Ουρολογικού Καρκίνου, 1-2 Νοεμβρίου 2019, Λάρισα

Γ. Δημοσιεύσεις σε διεθνή αξιολογημένα περιοδικά με Impact Factor

1. Bladder diaries in the clinical assessment of lower urinary tract symptoms in patients suffering from suprapontine pathology. Efficacy of 3 days documentation
Z. Kratiras, D. Kalogiannis, G. Katsagounos, C. Konstantinidis, K. Skriapas
European Urology Supplements 2013;12:e1151
2. A review of continuous vs intermittent androgen deprivation therapy: Redefining the gold standard in the treatment of advanced prostate cancer. Myths, facts and new data on a “perpetual dispute”
Z. Kratiras, C. Konstantinidis, K. Skriapas. International Brazilian Journal of Urology, 2014; 40 (1),3-15
3. Renal artery embolism: a rare cause of acute abdominal or flank pain and the significance of early diagnosis.
Z. Kratiras, V. Papaioannou, D. kalogiannis, E. Alexiou, K. Skriapas.
Minerva Urologica e Nefrologica 2014; 66(4), 288-290
4. Optimal bladder diary duration for patients with suprapontine neurogenic lower urinary tract dysfunction.
C. Konstantinidis, **Z. Kratiras**, M. Samarinas, K. Skriapas,
International Brazilian Journal of urology 42 (4), 766-772
5. Testosterone deficiency is associated with increased aortic stiffness in hypertensive patients at low and moderate cardiovascular risk.
Z. Kratiras, K. Makarounis, N. Ioakeimidis, A. Angelis, D. Sidiropoulos, C. Vlachopoulos, D. Tousoulis, C. Fasoulakis,
European Urology Supplements 2016;15(3);e1009
6. Dynamic penile peak systolic velocity predicts major adverse cardiovascular events in hypertensive patients with erectile dysfunction.
N. Ioakeimidis, C. Vlachopoulos, K. Rokkas, **Z. Kratiras**, A. Angelis, A. Samentzas, C. Fasoulakis, D. Tousoulis.

7. 3D printed prostate replica; a new “weapon” in robotic surgeon’s arsenal.
Z Kratiras, H Lynch, C Allen, H Ahmed, N Raison, P Amoroso, M Feneley, P Dasgupta.
European Urology Supplements 2016;15(6); 171
8. Association between erectile dysfunction, testosterone levels and prediction of 10-year cardiovascular mortality
Z Kratiras, K Makarounis, N Ioakimidis, V Spapis, F Kapogiannis, A Angelis, D Sidiropoulos, C Vlachopoulos, D Tousoulis, C Fasoulakis.
European Urology Supplements 2017; 16(3): e441
9. Central Haemodynamics and Prediction of Cardiovascular Events in Patients With Erectile Dysfunction
C. Vlachopoulos, N. Ioakeimidis, K. Rokkas, A. Angelis, D. Terentes-Printzios, **Z. Kratiras**, C. Georgakopoulos, D. Tousoulis.
American Journal of Hypertension 2017;30 (3): 249-255
10. Phase I study of a new tablet based image guided surgical system in robotic assisted radical prostatectomy.
Z. Kratiras, A. Gavazzi, A. Belba, B. Willis, S. Chew, C. Allen, P. Amoroso, P. Dasgupta.
Minerva Urol Nefrol. 2019 Feb;71(1):92-95.
11. Female Sexual Dysfunction among Greek women with Multiple Sclerosis: correlations with organic and psychological factors.
C. Konstantinidis, M. Tzitzika, A. Bantis, A. Nikolia, M. Samarinas, **Z. Kratiras**, C. Thomas, K. Skriapas. S. Sex Med. 2019 Mar;7(1): 19-25
12. How Effective Is Retrograde Semirigid and Flexible Ureteroscopic Lithotripsy for the Treatment of Large Ureteral Stones Equal of or Greater than 15 mm? Results from a Single Center. Kozyrakis DG, **Kratiras ZK**, Perikleous SK, Zarkadas AP, Chatzistamoy SE, Karagiannis DK, Solinis IT, Urol Int. 2019 Apr 18:1-7

13. Malignant solitary fibrous tumor of urinary bladder: A rare clinical entity.
Kratiras Z, Spapis V, Koniaris E, Kozyrakis D, Skriapas K. Arch Ital Urol Androl. 2019 Jul 2;91(2)
14. Single session retrograde ureterolithotripsy of two stones located in both moieties of a bifid urinary tract. D Kozyrakis, A Zarkadas, I Katsaros, **Z Kratiras** European Urology Supplements 18 (7), e2988
15. Clinical outcome and prognostic factors of sepsis, septic shock and prolonged hospitalization, of patients presented with acute obstructive pyelonephritis.
D Kozyrakis, **Z Kratiras**, G Soukias, SE Chatzistamou, A Zarkadas, Journal of Endourology (epub head of printing)

Α. Συμμετοχή σε Διεθνή Ερευνητικά πρωτοκόλλα

Συμμετοχή ως ερευνητής στην διεθνή ερευνητική μελέτη με τίτλο «A Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate New or Worsening Lens Opacifications in Subjects with Non-metastatic Prostate Cancer Receiving Denosumab for Bone Loss due to Androgen-Deprivation Therapy» (20080560 Amgen Protocol) .

Ε. Συγγραφή Βιβλίων

1. Συμμετοχή στην συγγραφή του διεθνούς ξενόγλωσσου βιβλίου με τίτλο: **Robotics in Genitourinary Surgery edition 2**, Springer (υπό εκτύπωση)
Κεφαλαιο 66 με τιτλο: Telementoring and Telerobotics in Urology and Use of iPad in Robotic Surgery
2. Συμμετοχή στην επίσημη μετάφραση στα Ελληνικά των κατευθυντηρίων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρίας, υπο την αιγίδα της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρίας.

ΒΡΑΒΕΙΑ – ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

1. Υπότροφος του European Urological Scholarship Program (EUSP) για επίσκεψη στην Ουρολογική κλινική του Guy's Hospital, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Λονδίνο, Αγγλία, από τις 15/02/2016 έως τις 15/05/2016.
2. Best Cases that Matters βραβείο για την ανακοίνωση με τίτλο: “Infertility and erectile dysfunction as clinical signs of an undiagnosed 30-year old Klinefelter patient”. 18^ο Συνέδριο της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Σεξουαλικής Ιατρικής, 4-6 Φεβρουαρίου 2016, Μαδρίτη, Ισπανία
3. Βραβείο Καλύτερου Poster in poster session για την ανακοίνωση με τίτλο: “Testosterone deficiency is associated with increased aortic stiffness in hypertensive patients at low and moderate cardiovascular risk”. 31^ο Ετήσιο Συνέδριο Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρίας, 11-15 Μάρτιου 2016, Μόναχο, Γερμανία

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

- Μέλος της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας (EAU).
- Μέλος της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας.
- Μέλος της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Σεξουαλικής Ιατρικής
- Μέλος της Διεθνούς Εταιρείας Ακράτειας (ICS)
- Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών
- Μέλος του Ιατρικού Συμβουλίου Μεγάλης Βρετανίας (GMC)

“Αφιερωμένο στην
Οικογένεια μου,
τους Φίλους μου
και την Seed ”

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

I. Πρόλογος

Πίνακας συντομογραφιών

II. Γενικό Μέρος

1. Νεφρός.
 - a. Ανατομία,
 - b. Φυσιολογία
2. Χρόνια Νεφρική Νόσος
 - a. Ορισμός. Επίπτωση
 - b. Παθοφυσιολογία
 - c. Θεραπεία
3. Μεταμοσχεύσεις. Ιστορική Αναδρομή
4. Ανοσολογία Μεταμοσχεύσεων
 - a. Γενετικό Υπόβαθρο
 - b. Μηχανισμοί Απόρριψης
 - c. Απόρριψη Μοσχεύματος
5. Βλάβη Ισχαιμίας/ Επαναιμάτωσης (IRI)
 - a. Ισχαιμία
 - b. Επαναιμάτωση
 - c. Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί της IRI
6. Διαλύματα Συντήρησης
 - a. Ψυχρά Συντήρηση Μοσχευμάτων
 - b. Διάφορα Διαλύματα
 - c. Φαρμακολογικοί χειρισμοί

III. Ειδικό Μέρος

1. Εισαγωγή
2. Υλικό- Μέθοδος
3. Αποτελέσματα
4. Συζήτηση
5. Συμπεράσματα

IV. Βιβλιογραφία

V. Παράρτημα

1. Φωτογραφίες από το πείραμα
2. Παθολογοανατομικές εικόνες

VI. Περίληψη

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί σήμερα την θεραπεία εκλογής ασθενών με Χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Η έλλειψη προσφερόμενων μοσχευμάτων αποτελεί μια σημαντική πρόκληση για την ιατρική κοινότητα και γενικότερα την κοινωνία. Η διεύρυνση των κριτηρίων και η χρήση «οριακών» μοσχευμάτων χαμηλότερης ποιότητας έχει πλέον γίνει αποδεκτό από την επιστημονική κοινότητα για να ξεπεραστεί ο σκόπελος της έλλειψης. Έτσι παγκοσμίως χρησιμοποιούνται όλο και πιο συχνά μοσχεύματα είτε από δότες μετά από κυκλοφορικό θάνατο είτε από δότες διευρυμένων κριτηρίων (πχ ηλικία). Αυτό το γεγονός υπογραμμίζει την ανάγκη για βελτίωση των υπολοίπων παραμέτρων της μεταμόσχευσης όπως η κατάλληλη επιλογή ληπτών αλλά και βελτιστοποίηση της χειρουργικής τεχνικής και της συντήρησης των μοσχευμάτων.

Η συντήρηση των οργάνων από την λήψη μέχρι και τη μεταμόσχευση τους αποτέλεσε για δεκαετίες εκτεταμένο πεδίο έρευνας. Η διατήρηση της βιωσιμότητας του μοσχεύματος σε καταστάσεις υποξίας καθώς και η ελαχιστοποίηση της βλάβης ισχαιμίας επαναιμάτωσης παίζουν σημαίνοντα ρόλο στην λειτουργία του νεφρού μετά την μεταμόσχευση καθώς και στην πιθανή απόρριψη αυτού.

Η δημιουργία και η κλινική εφαρμογή του διαλύματος του Πανεπιστημίου του Wisconsin προώθησε και ενίσχυσε σε σημαντικό βαθμό τα προγράμματα μεταμοσχεύσεων, έχοντας καταστεί το gold standard στην διατήρηση των μοσχευμάτων. Η χρήση των διαλυμάτων βελτίωσε την συντήρηση λειτουργώντας ως μια εξωσωματική πηγή ηλεκτρολυτών και ενεργείας, συμβάλλοντας στην διατήρηση των κυτταρικών δομών του μοσχεύματος. Η βελτιστοποίηση της σύστασης των διαλυμάτων και ο εμπλουτισμός τους με διάφορες ουσίες αποτελεί πεδίο εκτενούς έρευνας τις τελευταίες δύο δεκαετίες.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τον κύριο Μιχαήλ Χρυσόφο, Καθηγητή Ουρολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών για την αδιάκοπη καθοδήγηση και την αμέριστη βοήθεια του, για την εμπιστοσύνη προς το πρόσωπό

μου και την καθημερινή του υποστήριξη και για τις επιστημονικές αλλά και τις ανθρώπινες συμβουλές του. Με την υπομονή και την αγάπη του μου έδινε δύναμη να συνεχίσω καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής, ενώ ο ερευνητικός του ζήλος και η επιστημονική του αρτιότητα συνέβαλλαν τα μέγιστα στην συγγραφή και την ολοκλήρωσή αυτής.

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 μοιραζόμενος όλα αυτά τα χρόνια τις γνώσεις και την εμπειρία του, χωρίς τη βοήθεια του οποίου αυτό το εγχείρημα δε θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί. Ταυτόχρονα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Παπαλόη Απόστολο, Διευθυντή του Ερευνητικού Εργαστηρίου της ΕΛΠΕΝ και Καθηγητή του Πανεπιστημίου Κύπρου, για τη συνεχή και αδιάκοπη υποστήριξη του ερευνητικού έργου καθώς και το ζήλο του τόσο στη σύλληψη, όσο και στην υλοποίηση και ολοκλήρωση αυτής της επιστημονικής ιδέας. Στον κύριο Παπαλόη ανήκε η πρωτοτυπία της αρχικής ιδέας καθώς και ο άρτιος σχεδιασμός της μελέτης, τα οποία υπήρξαν οι κινητήριες δυνάμεις της διατριβής.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου στα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής, κύριο Χρήστο Αλαμανή, κύριο Κωνσταντίνο Στραβοδήμο, κύριο Ιωάννη Βαρκαράκη και τον κύριο Νικόλαο Αρκαδόπουλο για βοήθεια τους και τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις τους.

Ευχαριστώ τους συναδέλφους και φίλους κύριο Χρήστο Ιορδάνου, Αικατερίνη Στυλιανάκη και Μαρία Χαλαστή για την άψογη συνεργασία καθ' όλη τη διάρκεια των πειραμάτων και της διατριβής. Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον κύριο Γαλανό, για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων αυτής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης τον μέντορά μου στην Ουρολογία κύριο Κωνσταντίνο Σκριάπα, διευθυντή της Ουρολογικής κλινικής του Γ.Ν. Λάρισας, ο οποίος ευρισκόμενος δίπλα μου από την πρώτη μέρα της ειδικότητας με ενθάρρυνε συνεχώς να βελτιώνομαι και να εξελίσσομαι. Παράλληλα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον συνάδελφο και καλό μου φίλο κύριο Νικόλαο Δημήτριο Παναγόπουλο, ο οποίος τις δύσκολες στιγμές των τελευταίων ετών, ήταν πάντα εκεί για να με παροτρύνει να συνεχίσω.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την οικογένεια μου και την μέλλουσα σύζυγό μου για όλη τους την υποστήριξη, τη συμπαράσταση και κυρίως την υπομονή.

Συντομογραφίες

RBF- Νεφρική Αιματική Ροή

GRF- Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης

NFP- Καθαρή Πίεση Διήθησης

FF- Κλάσμα διήθησης

MAP- Μέση Αρτηριακή Πίεση

EPO- Ερυθροποιητίνη

XNN- Χρόνια Νεφρική Νόσος

ESRD- ΧΝΝΤΣ- Χρόνια Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου

ΣΔ- Σακχαρώδης Διαβήτης

6-MP - 6 – Μερκαπτοπουρίνη

MHC- Μείζον σύμπλοκο ιστοσυμβατότητας

HLA- Human Leukocyte Antigen

APC- Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα

mHAgs- Ελάσσονα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας

CTLs – κυτταροτοξικά T κύτταρα

IL - ιντερλευκίνη

IRI- Βλάβη Ισχαιμίας Επαναιμάτωσης (ischemia/reperfusion injury)

ROS- Δραστικές Ρίζες Οξυγόνου

DAMPs - Damage/Danger-Associated Molecular Patterns

NK- Κύτταρα φονιάδες

ATP- τριφωσφορική αδενοσίνη

mPTP- mitochondrial permeability transition pores

TTP- Τριφενυλοφωσφόνιο

MitoQ- Mitoquinone mesylate

BcL- B-cell lymphoma

NO- Μονοξείδιο του Αζώτου

NOS – Συνθετάση του NO

TLRs- toll-like receptors

ICAM - intracellular adhesion molecule

ABMR- απόρριψη του μοσχεύματος από λόγω των αντισωμάτων

DCs- Δενδριτικά κύτταρα

TCR- υποδοχέας των T κυττάρων

Treg – T ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα

HIFs- επαγωμενοι από την υποξια παραγοντες

PHD- Προλυδροξυλάσης

MMPs- Μεταλλοπρωτεϊνάσες εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας

HES- υδροξυ-αιθυλ-άμυλο

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

UW- διάλυμα του Πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν.

IGL -1 Διάλυμα του Ινστιτούτο George Lopez

GSH- Γλουταθειόνη

CO- Μονοξείδιο του Άνθρακα

H₂S- Υδρόθειο

RCTs: τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

PDE5- 5 φωσφοδιεστεράσης

cGMP- 3,5-κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΝΕΦΡΟΣ

Α. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΝΕΦΡΟΥ

Οι νεφροί έχουν σχήμα φασολιού με δύο επιφάνειες (την πρόσθια και την οπίσθια), δυο χείλη (το έξω και το έσω) και δυο πόλους (τον άνω και κάτω). Οι άνω πόλοι συγκλίνουν προς τη μέση γραμμή παρουσιάζοντας περιστροφή γύρω από τον επιμήκη άξονά τους, ώστε το έσω χείλος φέρεται προς τα εμπρός και έσω και το έξω χείλος προς τα πίσω και έξω.

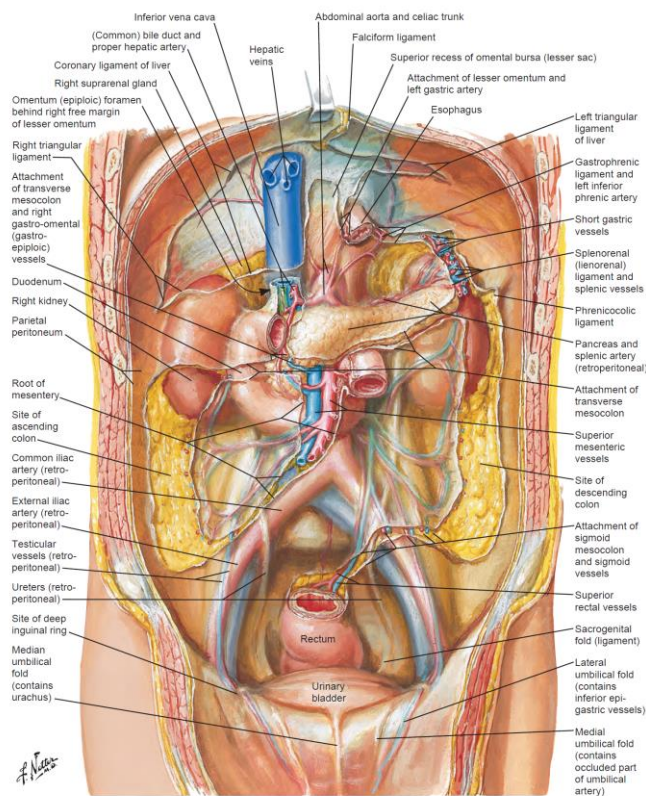


Figure 42-5. Anterior relationships of the kidneys and ureters. (Copyright 2016 Elsevier Inc. All rights reserved. www.netterimages.com.)

Εικόνα 1. Οι ανατομικές σχέσεις των νεφρών. (Elsevier 2016. Netter Atlas Anatomy www.netterimages.com)

Βρίσκονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο στα πλάγια της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, εκατέρωθεν του μείζονος ψοΐτου και της κοιλιακής αορτής.

Εκτείνονται συνήθως από το 12ο θωρακικό μέχρι το 3ο οσφυϊκό σπόνδυλο, με το δεξιό νεφρό να βρίσκεται χαμηλότερα από τον αριστερό. Αντιστοιχούν συνήθως σε έκταση 2,5 σπονδύλων. Οι διαστάσεις του νεφρού είναι (μήκος x πλάτος x πάχος) 11 x 6 x 3 cm και το βάρος τους στους άνδρες είναι περίπου 150-175gr και στις γυναίκες 135- 150 gr. Η θέση του νεφρού δεν είναι σταθερή καθώς επηρεάζεται από την αναπνοή. Η πρόσθια επιφάνεια του νεφρού έρχεται για τον δεξιό νεφρό σε σχέση με το ήπαρ, το δεξιό κόλον, & το δωδεκαδάκτυλο, ενώ για τον αριστερό νεφρό έρχεται Σε σχέση με το στομάχο, τον σπλήνα, την ουρά του παγκρέατος, το δωδεκαδάκτυλο & το αριστερό κόλον. Η οπίσθια και των δύο νεφρών έρχεται σε σχέση με το διάφραγμα, τις πλευρές και τους μύες του οπίσθιου κοιλιακού τοιχώματος. [1] (Εικόνα 1)

Ο νεφρός σε διατομή διακρίνεται σε δυο **μοίρες**, τη φλοιώδη εξωτερικά και μυελώδη εσωτερικά.. Η μυελώδης μοίρα με γραμμωτή όψη αποτελείται από 8-18 κωνοειδείς περιοχές, που ονομάζονται νεφρικές πυραμίδες διατεταγμένες σε τρεις επιμήκεις παράλληλες σειρές με βάση προς τη φλοιώδη ουσία και την κορυφή προς τη νεφρική πύελο. Η κορυφή λέγεται νεφρική θηλή και γύρω από αυτή προσφύεται ένας «ελάσσων» κάλυκας. Στη θηλή υπάρχουν 12-30 τρήματα (ηθμοειδής άλως) που παριστάνουν τις εκβολές των αθροιστικών σωληναρίων. Η φλοιώδης με κοκκιώδη όψη είναι καστανέρυθρη, έχει πάχος περίπου 1 cm και εμπεριέχει πλήθος από ερυθρά στίγματα, που αντιστοιχούν στα νεφρικά σωμάτια και άφθονα σωληνάκια . Καλύπτει τις νεφρικές πυραμίδες στην βάση και περιφερικά και εκτείνεται ανάμεσα στις πυραμίδες σχηματίζοντας τις στήλες του Bertini.

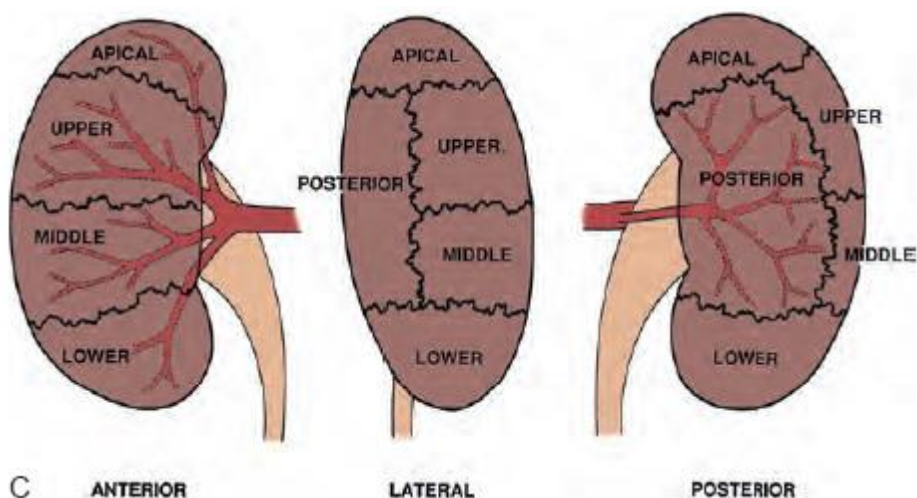
Οι πυραμίδες μαζί με τη φλοιώδη μοίρα που τους περιβάλλει αποτελούν τους νεφρικούς λοβούς, οι οποίοι ανέρχονται σε 14 σε κάθε νεφρό. Κάθε μυελώδης ακτίνα με τη φλοιώδη ουσία που την περιβάλλει αποτελεί ένα νεφρικό λόβιο, τα οποία αναγνωρίζονται μόνο από τις μυελώδεις ακτίνες που βρίσκονται στο κέντρο τους. Η μεσολόβιος αρτηρία που έχει την ίδια κατεύθυνση με τη μυελώδη ακτίνα βρίσκεται μεταξύ των νεφρικών λοβίων. Στη μυελώδη ουσία ανευρίσκονται τα ευθέα σωληνάκια, οι εκφορητικοί πόροι και πολλά ευθέα αγγεία.

Αγγείωση

Αρτηρίες

Κάθε νεφρός αιματώνεται φυσιολογικά από τη νεφρική αρτηρία, η οποία εκφύεται από την κοιλιακή αορτή στο ύψος του 2ου οσφυϊκού σπονδύλου και ένα εκατοστό κάτω από την έκφυση της άνω μεσεντερίου αρτηρίας. Η δεξιά νεφρική αρτηρία εκφύεται λίγο πιο κάτω από την αριστερή και κατά τη διαδρομή της διασταυρώνεται με την κάτω κοίλη. Οι νεφρικές αρτηρίες συχνά είναι πολλαπλές, ώστε ένας στους τέσσερις εξεταζόμενους έχει περισσότερες από μια νεφρικές αρτηρίες σε κάθε νεφρό. Οι υπεράριθμες αρτηρίες είναι μικροί κλάδοι που εκφύονται από την αορτή και αιματώνουν τους πόλους των νεφρών. Ο νεφρός είναι δυνατό να αρδεύεται και από άλλες υπεράριθμες αρτηρίες που εκφύονται από την άνω μεσεντέριο, την επινεφριδιακή, την ορχική ή την ωοθηκική αρτηρία.

Στην πύλη του νεφρού η νεφρική αρτηρία διαιρείται σε δυο κλάδους, τον πρόσθιο και τον οπίσθιο. Αυτοί διακλαδίζονται μέσα στο νεφρό σε μικρότερους κλάδους, ο πρόσθιος σε τέσσερις τμηματικούς, τον κορυφαίο και τον άνω, που αρδεύουν το κορυφαίο και το πρόσθιο άνω τμήμα του νεφρού, το μέσο που αρδεύει το πρόσθιο μέσο τμήμα, και τον κάτω, που περνά πάνω από τον κάτω μείζονα κάλυκα αρδεύοντας το πρόσθιο κάτω τμήμα. Ο κορυφαίος κλάδος μπορεί να εκπορεύεται και εκ του άνω τμηματικού κλάδου. Δεν υπάρχουν ενδείξεις παράπλευρης κυκλοφορίας μεταξύ των τμηματικών αρτηριών. Οι νεφρικές αρτηρίες και οι κλάδοι αυτής είναι **τελικές αρτηρίες**. (Εικόνα 2)



Εικόνα 2. Αρτηριακή Αγγείωση νεφρού. (Campbell- Walsh Urology 11th Edition)

Μέσα στο νεφρό οι αρτηρίες διακλαδίζονται και πορεύονται αρχικά μεταξύ των πυραμίδων κατά μήκος των στύλων του Bertini ονομαζόμενες **μεσολόβιες** αρτηρίες και μετά κάμπτονται τοξοειδώς στο όριο φλοιώδους και μυελώδους μοίρας, κατά μήκος των βάσεων των πυραμίδων (**τοξοειδής** αρτηρίες). Από τις τοξοειδείς αρτηρίες εκπορεύονται οι **μεσολοβίδιες** αρτηρίες, που έχουν την ίδια κατεύθυνση με τις μυελώδεις ακτίνες μέχρι τον ινώδη χιτώνα του νεφρού.

Οι μεσολοβίδιες αρτηρίες μπορεί να διχοτομούνται, προτού συνεχίσουν την πορεία τους. Από τις μεσολοβίδιες αρτηρίες εκπορεύονται τα προσαγωγά αρτηρίδια, ένα για κάθε νεφρικό σωματίο. Κάθε προσαγωγό αρτηρίδιο στο νεφρικό σωματίο αποσχίζεται σε μικρότερους κλάδους, που δίνουν 20-40 τριχοειδή του σπειράματος και που τελικά ενώνονται και σχηματίζουν τα απαγωγά αρτηρίδια.

Το απαγωγό αρτηρίδιο στο φλοιό (από τα επιφανειακά νεφρικά σωματία) αποσχίζεται σ' ένα πλέγμα τριχοειδών, που περιβάλλουν τα ουροφόρα σωληνάρια των νεφρώνων της φλοιώδους ουσίας (περισωληναριακό αγγειακό πλέγμα), μέσω του οποίου το αίμα τροφοδοτεί το διάμεσο χώρο γύρω από τα εγγύς, τα άπω εσπειραμένα και τα αθροιστικά σωληνάρια του φλοιού. Στους παραμυελικούς νεφρώνες τα απαγωγά αρτηρίδια καταλήγουν στα ευθέα αγγεία και σχηματίζουν αγκύλες παράλληλα με τις αγκύλες του Henle. Η αιμάτωση της μυελώδους μοίρας και των θηλών γίνεται από θυσάνους ευθέων αρτηριδίων και από τις τοξοειδείς αρτηρίες. [1,2]

Φλεβες.

Το φλεβικό δίκτυο, ακολουθεί πορεία αντίθετη από εκείνη των αρτηριών. οι ενδονεφρικές φλέβες συνοδεύουν τις αντίστοιχες αρτηρίες σε όλη τους τη διαδρομή (μεσολοβίδιες, τοξοειδείς, μεσολόβιες). Το φλεβικό σύστημα του φλοιού και του μυελού αποχετεύεται στις τοξοειδείς φλέβες, οι οποίες **σε αντίθεση με τις αντίστοιχες αρτηρίες**, σχηματίζουν αναστομώσεις στη φλοιώδη περιοχή.

Στο φλοιό οι μεσολοβίδιες φλέβες (γλοιώδεις ακτινοειδείς) διακρίνονται σε δυο τύπους. Ο πρώτος ξεκινάει από τις αστεροειδείς φλέβες και ο δεύτερος ο οποίος παροχετεύει το πλέγμα των περισωληναριακών τριχοειδών. Και οι δυο τυποι εκβάλλουν στις τοξοειδείς φλέβες. Οι τοξοειδείς φλέβες εγκαταλείπουν το παρέγχυμα για να ενωθούν με τις μεσοφλέβιες φλέβες, οι οποίες ακολουθώντας την πορεία των

αρτηριών ενώνονται με σχηματισμό μεγαλύτερων φλεβικών στελεχών. Τελική κατάληξη είναι ο σχηματισμός της νεφρικής φλέβας, στην πύλη του νεφρού. Και οι δύο νεφρικές φλέβες καταλήγουν στην κάτω κοίλη. Στην αριστερή φλέβα, η οποία έχει σημαντικά μεγαλύτερο μήκος από τη δεξιά, εκβάλλουν η αριστερή έσω σπερματική και η οσφυϊκή φλέβα ενώ η δεξιά είναι δυνατό να συμβάλει στη δημιουργία της αζύγου φλέβας. Σε αντίθεση με το αρτηριακό δίκτυο, οι νεφρικές φλέβες αναπτύσσουν ένα πολύ ικανό αποχετευτικό δίκτυο με πολλαπλές αναστομώσεις μεταξύ των νεφρικών και τμηματικών φλεβών, καθώς και με το σύστημα της αζύγου και της κάτω κοίλης φλέβας [2].

Λεμφικό σύστημα και νεύρωση.

Λεμφικά τριχοειδή βρίσκονται γύρω από τα απαγωγά αρτηρίτιδα και εκβάλλουν σε βαθύτερα λεμφικά αγγεία, που συνοδεύουν τις μεσολοβίδες, τοξοειδείς και τμηματικές φλέβες. Η λεμφική παροχέτευση διαφέρει σημαντικά ανάμεσα σε αριστερό και δεξί νεφρό. Η λέμφος από τον αριστερό παροχετεύεται κυρίως στον παρααορτικούς λεμφαδένες (από το διάφραγμα μέχρι την έκφυση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας). Η λέμφος από το δεξιό νεφρό παροχετεύεται κυρίως στους παρακοιλιακούς λεμφαδένες καθώς και σε αυτούς ανάμεσα στην αορτή και την κάτω κοίλη φλέβα (από το διάφραγμα έως των διχασμό των λαγονίων).

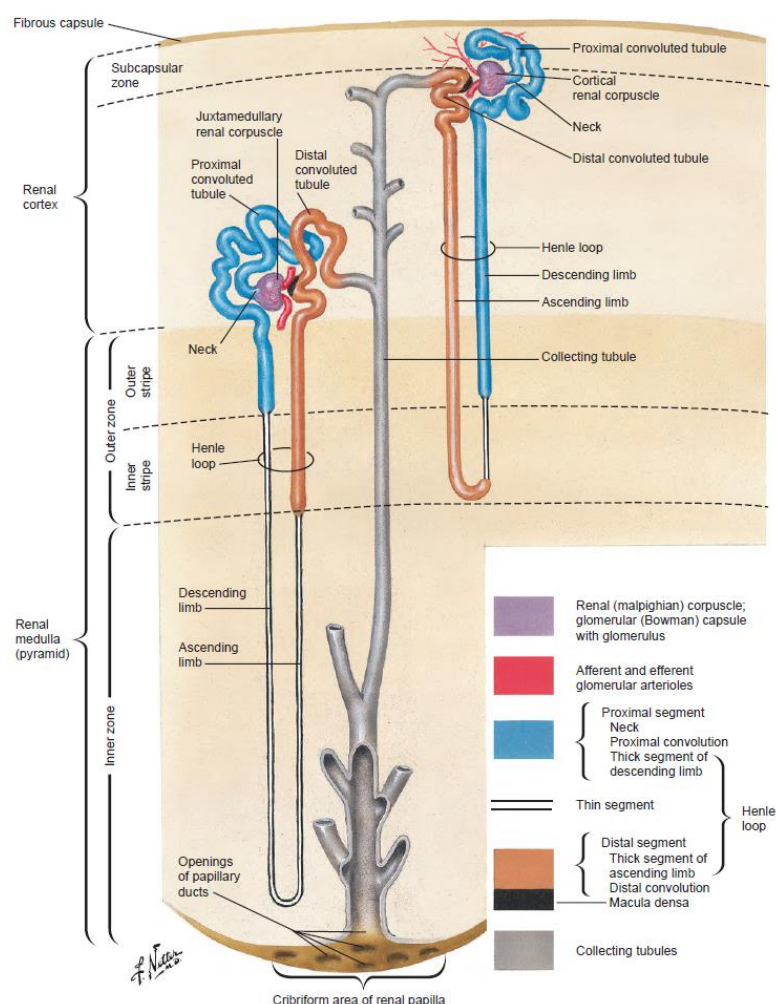
Η νεύρωση του νεφρού προέρχονται από το νεφρικό πλέγμα το οποίο συνοδεύει την κοιλιακή αρτηρία. Το νεφρικό πλέγμα προέρχεται από το κοιλιακό πλέγμα, σχηματιζόμενο από κλάδους του πνευμονογαστρικού και του συμπαθητικού στελέχους. Η διαδρομή των νευρικών ινών αντιστοιχεί γενικά στη διαδρομή των αρτηριών.

3. Μικροσκοπική ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

Η ανατομική και λειτουργική μονάδα του νεφρού είναι ο νεφρώνας, που αποτελείται από το νεφρικό σωμάτιο (αγγειώδες σπείραμα και κάψα του Bowman) και το ουροφόρο σωληνάριο. Το σωληναριακό σύστημα αποτελείται από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο Α' τάξεως ως συνέχεια της κάψας του Bowman την αγκύλη

του Henle (κατιόν σκέλος, αγκύλη και ανιόν σκέλος), το άπω εσπειραμένο σωληνάριο Β' τάξεως και το αθροιστικό σωληνάριο. Σε κάθε αθροιστικό σωληνάριο εκβάλλουν περισσότεροι του ενός νεφρώνες.

Ο αριθμός των νεφρώνων σε κάθε φυσιολογικό νεφρό ανέρχεται σε 400.000 με 1,2 εκατομμύρια. Το μήκος των ουροφόρων σωληναρίων είναι περίπου 5,5 cm και με βάση το βάθος στον μυελό που φτάνει η αγκύλη του Henle οι νεφρώνες διαιρούνται σε βραχείς και μακρούς. Οι επιφανειακοί νεφρώνες (βραχείς) έχουν βραχεία αγκύλη Henle και απαγωγά αρτηρίδια που καταδύνονται μέχρι το μυελό σχηματίζοντας πλούσιο περισωληναριακό πλέγμα. Οι φλοιομυελικοί νεφρώνες έχουν μεγάλες αγκύλες Henle και απαγωγά αρτηρίδια που κατερχόμενα διαιρούνται σχηματίζοντας τα κατιόντα ευθέα αγγεία, που αιματώνουν την μυελώδη μοίρα. [1] (Εικόνα 3)



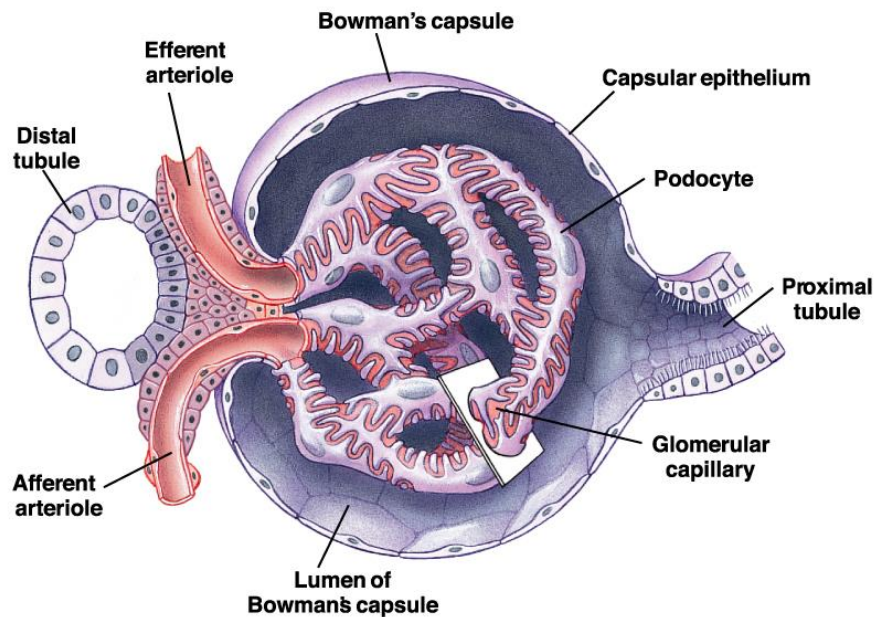
Εικόνα 3. Σχηματικό διάγραμμα της μικροανατομίας των νεφρών. (Elsevier 2016. Netter Atlas Anatomy www.netterimages.com)

Το σπείραμα είναι ένα σφαιρικό άθροισμα εξειδικευμένων και αναστομούμενων μεταξύ των τριχοειδών αγγείων με λοβώδη αρχιτεκτονική, που περιβάλλονται από την κάψα του Bowman, καταλαμβάνοντας τον αντίστοιχο χώρο. Ο αγγειακός αυτός θύσανος των τριχοειδικών αγκύλων προέρχεται από το προσαγωγό και καταλήγει στο απαγωγό αρτηρίδιο. Τα νεφρικά σωμάτια έχουν διάμετρο 150-250 μ.

Τα προσαγωγά αρτηρίδια κατά την είσοδό τους στην κάψα του Bowman διαιρούνται σε 6-8 κύριους κλάδους τριχοειδών, ο κάθε ένας από τους οποίους αναπτύσσει ένα δίκτυο τριχοειδών (σπειραματικό λόβιο) που κατευθύνονται στον ουρικό πόλο για να επιστρέψουν στην συνέχεια στον αγγειακό οπύ συνεννοούμενα με τα τριχοειδή των άλλων λοβίων σχηματίζουν τους κύριους κλάδους του απαγωγού και στη συνέχεια το απαγωγό αρτηρίδιο.

Το σπείραμα σαν αποτελείται από αγγειακά και επιθηλιακά κύτταρα. Το επιθήλιο αποτελείται από δυο πέταλα, το σπειραματικό επιθήλιο που καλύπτει τα τριχοειδή και στο τοιχωματικό (περίτονο) επιθήλιο ή επιθήλιο της κάψας του Bowman που καλύπτει την κάψα, το οποίο στον ουρικό πόλο συνεχίζεται ως επιθήλιο του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Ο χώρος μεταξύ των δυο πετάλων λέγεται ουροφόρος κοιλότητα υποδέχεται το αρχικό διήθημα και συγκοινωνεί με τον αυλό του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου (Εικόνα 4).

Τα τριχοειδή σταθεροποιούνται με την συμβολή του μεσάγγειου το οποίο αποτελείται από τα μεσαγγειακά κύτταρα και την μεσάγγειακή θεμέλια ουσία. Τα μεσαγγειακά κύτταρα είναι τροποποιημένα λεία μυϊκά κύτταρα, ενώ η θεμέλια ουσία του μεσάγγειου αποτελείται κυρίως από ίνες κολλαγόνου τύπου II,IV,V.



Εικόνα 4. Σχηματική απεικόνιση νεφρώνα

Το αίμα εισέρχεται στο σπείραμα μέσω του προσαγωγού αρτηριδίου και εξέρχεται από αυτό μέσω του απαγωγού. Το διήθημα διέρχεται από τον ενδοαγγειακό χώρο (τριχοειδή) στο ουροφόρο χώρο του Bowman.

Το αίμα χωρίζεται από το διήθημα από το θυριδωτό ενδοθήλιο των τριχοειδών, τη βασική μεμβράνη (επιτρέπει την διόδο ουδετέρων ουσιών με διάμετρο έως 4 nm) και τα επιθηλιακά κύτταρα (ποδοκύτταρα) που φέρουν σχισμές κατά μήκος του τοιχώματος των τριχοειδών. Η βασική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων μαζί με αυτή των ποδοκυττάρων σχηματίζουν την βασική μεμβράνη του σπειράματος [1,2].

Β. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΟΥ

Αγγειακή

Νεφρική αιματική ροή (RBF)

Η νεφρική αιματική ροή ρυθμίζεται από τις αντιστάσεις των αγγείων (από την αορτή έως και το απαγωγό αρτηρίδιο) οι οποίες με τη σειρά τους υπόκεινται σε ρύθμιση από διαφόρους νευροορμονικούς μηχανισμούς.

Το αίμα εισέρχεται στον νεφρώνα από το προσαγωγό αρτηρίδιο, όπου μέρος του πλάσματος διηθείται μέσω της μεμβράνης του σπειράματος στον ουροφόρο χώρο του Bowman. Σε συνθήκες ηρεμίας το RBF αποτελεί το 20% της συνολικής καρδιακής παροχής, ενώ διαφέρει ελαφρώς ανάμεσα στα δυο φύλα. Στους άντρες είναι κατά μέσο όρο 1209 ± 256 ml/λεπτό ενώ στις γυναίκες είναι 982 ± 184 ml/λεπτό [3]. Η αιματική ροή δεν κατανέμεται ίσα στα διάφορα μέρη του νεφρού, με τον φλοιό να δέχεται 2 με 3 φορές περισσότερη ροή από τον μυελό.

Σπειραματική διήθηση.

Η κυριότερη λειτουργία των νεφρών είναι η σπειραματική διήθηση. Μέσω της παθητικής υπερδιήθησης του πλάσματος διάμεσου της σπειραματικής μεμβράνης, ο νεφρός μπορεί να ρυθμίζει τον όγκο και τη σύσταση των διαλυμάτων του ανθρωπίνου σώματος (σε νερό και ηλεκτρολύτες), εξισορροπώντας τις τυχόν διακυμάνσεις αυτών, καθώς και να αποβάλλει μεταβολίτες πρωτεϊνών και φαρμάκων.

Η διαδικασία της διηθήσεως είναι ανάλογη με την μετακίνηση υγρών σε οποιοδήποτε τριχοειδές, εξαρτωμένη από την ισορροπία μεταξύ υδροστατικής και κολλοειδωσμοτικής πίεσης που αναπτύσσονται κατά μήκος της τριχοειδικής μεμβράνης του σπειράματος καθώς και την διαπερατότητα της σπειραματικής μεμβράνης.

Ο ρυθμός σπειραματικής διηθήσεως (GFR) εκφράζει τον όγκο του πλάσματος που διηθείται από το σπείραμα στην μονάδα του χρόνου (ml/min) και υπολογίζεται από τον τύπο:

$$GFR = K_f \times NFP$$

Η καθαρή πίεση διήθησης (NFP) ισούται με τη Διαφορά της υδροστατικής πίεσης μείον την διάφορα των κολλοειδωσμοτικών πιέσεων εκατέρων της σπειραματικής μεμβράνης (Εικόνα 5).

$$NFP = (\Delta \text{hydrostatic pressure} - \Delta \text{oncotic pressure})$$

Κοινώς η NFP ισούται με το άθροισμα αντίθετων δυνάμεων που ευνοούν ή αντιτίθενται στη διήθηση εκατέρωθεν της μεμβράνης των σπειραματικών τριχοειδών.

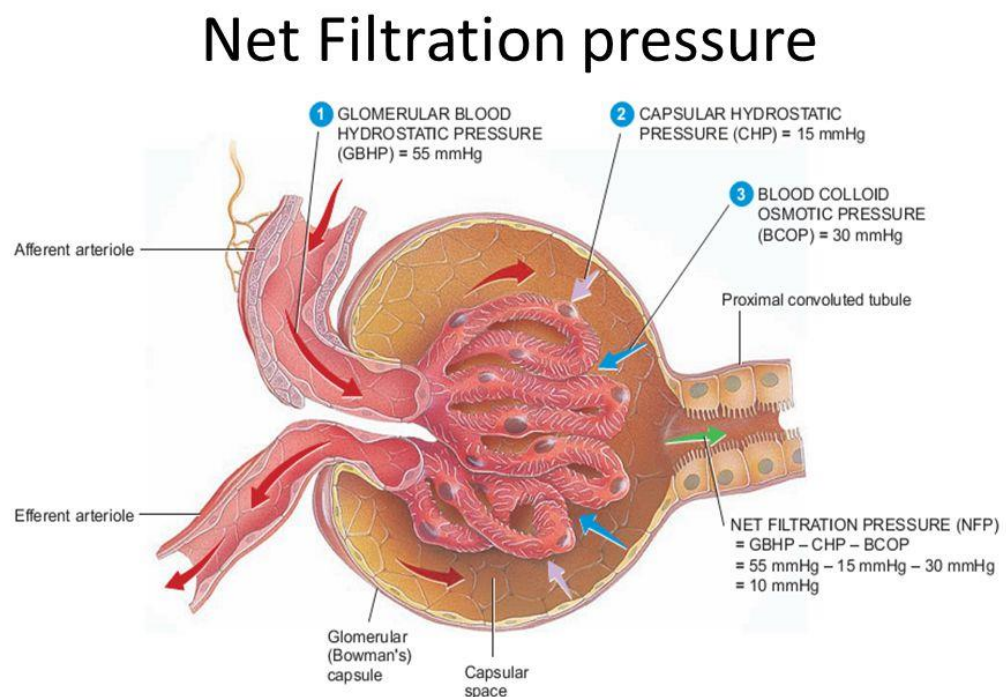
Δυνάμεις που ευνοούν τη διήθηση (mmHg):

- Σπειραματική υδροστατική πίεση (60)
- Κολλοειδωσμωτική πίεση σε κάψα Bowman (0)

Δυνάμεις που αντιτίθενται στη διήθηση (mmHg):

- Υδροστατική πίεση σε κάψα Bowman (18)
- Σπειραματική τριχοειδική κολλοειδωσμωτική πίεση(32)

Καθαρή πίεση διήθησης = $60 - 18 - 32 = +10$ mmHg



Εικόνα 5. Καθαρή Πίεση Διήθησης (NFP)

Ο συντελεστής διήθησης K_f εκφράζει την διαπερατότητα και την συνολική επιφάνεια της μεμβράνης και ισούται με 12,5 ml/min/mmHg. Τα τριχοειδή του σπειράματος είναι αποτελεσματικότερα συγκριτικά με τα συστηματικά τριχοειδή γιατί η μεμβράνη τους είναι πολύ πιο διαπερατή και έχουν μεγαλύτερη NFP.

Ο Ρυθμός σπειραματικής διήθησεως κυμαίνεται στα 125 ml/min ή στα 180λιτρα/μερα. Το κλάσμα Διήθησης (FF) ισούται με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησεως μείον την νεφρική ροή πλάσματος και κυμαίνεται στο 20% της νεφρικής αιματικής ροής.

Παράγοντες που επηρεάζουν των GFR:

1. Σπειραματική τριχοειδική υδροστατική πίεση. Αύξηση αυτής οδηγεί σε αύξηση του GFR, ενώ καθορίζεται από 3 μεταβλητές
 - a. Αρτηριακή πίεση
 - b. Αντίσταση προσαγωγού αρτηριολίου. Μεταβολές του τόνου προκαλούν μεταβολή του GFR προς την αντίθετη κατεύθυνση
 - c. Αντίσταση επαγωγού αρτηριολίου. Μεταβολές του τόνου προκαλούν μεταβολή του GFR προς την ίδια κατεύθυνση
2. Σπειραματική τριχοειδική κολλοειδωσμοτική πίεση. Αύξηση αυτής ελαττώνει των GFR
3. Ρυθμός νεφρικής αιμάτωσης. Αύξηση αυτού οδηγεί σε αύξηση του GFR.

Ρύθμιση του Ρυθμού Σπειραματικής διήθησης (μεσω ρύθμιση της σπειραματικής αιματικής ροής)

Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο GFR διατηρείται σε ένα σχετικά σταθερό επίπεδο παρά τις μεγάλες μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και της RBF. Αυτό επιτυγχάνεται με 2 βασικούς μηχανισμούς.

1. Αυτορρύθμιση.
 - a. Μυογενής.
Η αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσεως (MAP) οδηγεί στην αύξηση του τόνου του προσαγωγού αρτηριδίου διατηρώντας σταθερό τον GFR. Αντίθετα σε μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης ο τόνος του

προσαγωγού αρτηριδίου μειώνεται. Ο μηχανισμός αυτός είναι αποτελεσματικός για MAP μέχρι 70 mmHg. Περαιτέρω μείωση θα οδηγήσει σε αντίστοιχη μείωση του GFR, ενώ ένα η MAP μειωθεί κάτω του 40 mmHg η διήθηση σταμάτα. [4]

b. Σωληναριοπείραματική ανατροφοδότηση.

Μείωση του GFR (λόγω μείωσης της υδροστατικής πίεσης στο σπείραμα) οδηγεί σε μείωση των ανιόντων Cl στην πυκνή κηλίδα, η οποία τελικώς θα μειώσει τον τόνο του προσαγωγού αρτηριδίου αυξάνοντας την πειραματική αιματική ροή. Ο ακριβής μηχανισμός είναι ακόμα άγνωστος. Παράλληλα φαίνεται ότι η Αγγειοτενσίνη II συμμετέχει στο μηχανισμό επηρεάζοντας τον τόνο του απαγωγού αρτηριδίου. [4]

2. Νευροορμονικοί μηχανισμοί.
3. Συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος προκαλεί αγγειοσύσπαση . Βασικός νευροδιαβιβαστής είναι η νοραδρεναλίνη η οποία ενεργοποιεί τους α1 αδρενεργικούς υποδοχείς των λειων μυικών ινών των αγγείων. Με τη ενεργοποίηση του συμπαθητικού συσπνται και το προσαγωγό και απαγωγό αρτηρίδιο. Το αποτέλεσμα είναι η σημαντική μείωση της αιματικής νεφρικής ροής. Εντούτοις, επειδή το απαγωγό αρτηρίδιο συσπάται περισσότερο, η NFP διατηρείται σταθερή με αποτέλεσμα το GFR να μειώνεται ελάχιστα.
4. Ορμονική Ρύθμιση. Ο τόνος των αγγείων, ως αποτέλεσμα ενός πολύπλοκο συστήματος αγγειοσυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών ουσιών, είναι πολύ σημαντικός για τη διατήρηση της νεφρικής αιματικής ροής και του GFR. Στον πίνακα αναφέρονται συνοπτικά οι σημαντικότερες ορμόνες/ αγγειοδραστικοί παράγοντες που συμμετέχουν στην ρύθμιση του τόνου των νεφρικών αρτηριών και κατ'έκταση του RBF & GFR. (Πίνακας 1)

Αγγειοδραστικές ουσίες που ρυθμίζουν τον τόνο της νεφρικής αρτηρίας	
<u>Αγγειοσύσπαση</u>	<u>Αγγειοδιαστολή</u>

Αγγειοτενσίνη II	Μονοξείδιο του Αζώτου
Νοραδρεναλίνη	Μονοξείδιο του Άνθρακα
Βαζοπρεσίνη	Προσταγλανδίνη E2
Ενδοθηλίνη	Ακετυλοχολίνη
Κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο	Σεροτονίνη/Βραδυκίνη

Πίνακας 1. Αγγειοδραστικές ουσίες που ρυθμίζουν τον τόνο της νεφρικής αρτηρίας

Κλινική εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διηθήσεως

Ο GFR δεν μπορεί να μετρηθεί άμεσα, παρά μόνο να εκτιμηθεί έμμεσα με διάφορες μεθόδους. Η καλύτερη μέθοδος εκτιμήσεως θεωρείται η μέτρηση της νεφρικής κάθαρσης μιας ιδανικής ουσίας από το πλάσμα. Ως κάθαρση της ουσίας ορίζεται ο όγκος του πλάσματος που καθαιρείται από την συγκεκριμένη ουσία στη μονάδα του χρόνου. Αυτή η ουσία για να προσφέρει ακριβή μέτρηση του GFR θα πρέπει να έχει σταθερή συγκέντρωση στο πλάσμα, να διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα, να μην απεκκρίνεται να μην επαναρροφάται και να μεταβολίζεται στα ουροφόρα σωληνάρια και να μην μεταβολίζεται σε άλλα όργανα του σώματος. Εάν πληρούνται αυτά τα κριτήρια τότε η αποβαλλόμενη ποσότητα της ουσίας ισούται με την διηθούμενη ποσότητα αυτής και ισχύει ο τύπος:

$$GFR = \text{μέτρηση της ουσίας στα ούρα} \times \text{όγκο των ούρων} / \text{μέτρηση της ουσίας στο αίμα.}$$

Ιδανική ουσία θεωρείται η ινουλίνη η οποία όμως δεν είναι εύχρηστη καθώς χρειάζεται ενδοφλέβια χορήγηση και είναι δυσκολο να μετρηθεί. Η ουσία που χρησιμοποιείται συχνότερα είναι η κρεατινίνη η οποία όμως υπερεκτίμα τον GFR μιας και απεκκρίνεται και ουροφόρα σωληνάρια.[5]

Μέτρηση κρεατινίνης ορού και μαθηματική διόρθωση.

Η μέτρηση της κρεατινίνης ορού έχει χρησιμοποιηθεί ο δείκτης εκτίμησης του GFR. Εντούτοις επειδή η ουσία απεκκρίνεται από τα ουροφόρα σωληνάκια και μάλιστα η απέκκριση της αυξάνεται σε καταστάσεις μείωσης της διήθησης της, η απόλυτη τιμή της στο αίμα μπορεί να μην επηρεαστεί ακόμα με σημαντική πτώση του GFR. Επιπλέον μπορεί να αυξηθεί σε έντονο μυϊκό καταβολισμό ή σε αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών. Για τη επίλυση αυτών των ζητημάτων χρησιμοποιούνται μαθηματικά μοντέλα διόρθωσης της κρεατινίνης ορού για τον όσο τον δυνατό πιο ακριβή υπολογισμό του GFR. Ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος τύπος που εκτίμα την κάθαρση της κρεατινίνης διορθωμένη κατά ηλικία, φύλο και σωματικό βάρος είναι του Cockcroft and Gault [6].

$$CrCl = \frac{\{(140 - \text{age}) \times (\text{IBW in kg})\}}{[\text{PCr (mg/dL)} \times 72]} \times 0.85 (\text{women})$$

Νεφρική Σωληναριακή Λειτουργία.

Από τα νεφρικά σπειράματα διηθούνται 180 λίτρα την ημέρα. Ένας μέσος άνθρωπος αποβάλλει περίπου 1,8 λίτρα ούρων την ημέρα σχεδόν το 1% του αρχικού διηθήματος. Αυτό επιτυγχάνεται στα νεφρικά σωληνάκια όπου επιτελούνται δύο βασικές λειτουργίες, η **επαναρρόφηση** (μεταφορά από τον αυλό των σωληναρίων στην συστηματική κυκλοφορία) και η **απέκκριση** (μεταφορά από τη συστηματική κυκλοφορία στον αυλό) νερού, ηλεκτρολυτών και ουσιών. Κάθε τμήμα των σωληναρίων επαναρροφά και απεκκρίνει συγκεκριμένες ουσίες με διάφορους τρόπους μεταφοράς.

Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο.

Το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο είναι υπεύθυνο για την επαναρρόφηση του 60% του διηθήματος. Υπό φυσιολογικές συνθήκες επαναρροφάται το 65% του διηθημένου Νατρίου, Καλίου και Ασβεστίου, το 80% του διηθημένου νερού και Φωσφόρου και των διττανθρακικών και το 100% της γλυκόζης [7]. Μέσω της αντλίας

επαναρρόφησης νατρίου απεκκρίνονται ιόντα H^+ (το 80% της συνολικής αποβολής). Παράλληλα στο S3 τμήμα του απεκκρίνονται πληθώρα τοξινών και φαρμάκων, τα οποία είναι πολύ μεγάλα ή συνδεδεμένα με πρωτεΐνες για να διηθηθούν από το σπείραμα. Τέλος στο ΕΕΣ συντίθεται η αμμώνια από την γλουταμίνη, η οποία είναι απαραίτητη για την οξינוποίηση των ούρων.

Αγκύλη του Henle.

Η αγκύλη του Henle αποτελείται από 4 μέρη: το λεπτό κατιόν σκέλος, το λεπτό ανιόν σκέλος, το μυελώδες παχύ ανιόν σκέλος κι το φλοιώδες παχύ ανιόν σκέλος. Κάθε τμήμα της αγκύλης επιτελεί διαφορετική λειτουργία σε σχέση με την ηλεκτρολυτική και την οξεοβασική ισορροπία. Η κύρια λειτουργία της αγκύλης στο σύνολο της είναι η επαναρρόφηση του 25%-30% του διηθημένου νατρίου και η δημιουργία ενός υπεροσμωτικού μυελού, μέσω της επαναρρόφησης $NaCl$ και του πολλαπλασιασμού αντιρρεύματος, το οποίο είναι απαραίτητο για την συμπύκνωση των ούρων.

Στο λεπτό κατιόν σκέλος και στο λεπτό ανιόν σκέλος δεν επιτελείται ενεργός μεταφορά κάποιας ουσίας παρά μόνο παθητική διάχυση (επαναρρόφηση) νερού. Το παχύ ανιόν σκέλος είναι αδιαπέραστο από τα μόρια του νερού. Συντελείται ενεργητική επαναρρόφηση του 25%-30% το Na από το διήθημα, μέσω αντλίας Νατρίου-Καλίου. Η επαναρρόφηση του νατρίου και η μη επαναρρόφηση νερού είναι σημαντική για την δημιουργία υπεροσμωτικού μυελού. Στο λεπτό ανιόν σκέλος επαναρροφάται επίσης το 10%-20% των διττανθρακικών, το 15% του ασβεστίου και το 60% του μαγνησίου του διηθήματος.

Στην αγκύλη του Henle δημιουργείται ενός μηχανισμός πολλαπλασιαστικού αντιρρεύματος (μεσω της ενεργητικής επαναρρόφησης νατρίου, μέσω της επαναρρόφησης ουρίας) δημιουργώντας ένα υπεροσμωτικό μυελό (μέχρι 1200 mOsm/kg) επιτρέποντας έτσι την συμπύκνωση των ούρων στα αθροιστικά σωληνάρια [8].

Άπω εσπειραμένο σωληνάριο

Στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο επαναρροφάται ενεργά το 5%-10% του διηθημένου νατρίου, μέσω N-K-ATPάσης αντλίας. Παράλληλα επαναρροφάται το 10%-15% του ασβεστίου. Εδώ (σε αντίθεση με το εγγύς και την αγκύλη) η επαναρρόφηση του ασβεστίου είναι ανεξάρτητη από αυτή του νατρίου, ρυθμιζόμενη από τη παραθορμόνη και σε μικρότερο βαθμό από την καλσιτριόλη. Ένα 5% με 10% του διηθημένου μαγνησίου επαναρροφάται ενεργητικά. Τέλος εδώ απεκκρίνεται το υπόλοιπο 20% των κατιόντων H⁺.

Αθροιστικά σωληνάρια.

Τα αθροιστικά σωληνάρια χωρίζονται σε 2 τμήματα, τα φλοιικά αθροιστικά και τα μυελικά αθροιστικά σωληνάρια. Από τα 180 λίτρα του αρχικά διηθήματος, περίπου 23 λίτρα θα φτάσουν στα αθροιστικά σωληνάρια το μεγαλύτερο ποσοστό των οποίων θα επαναρροφηθεί. Το τοίχωμα των σωληναρίων γίνεται διαπερατό για το νερό μόνο με την παρουσία της αντιδιουρητικής ορμόνης (η οποία εκκρίνεται ως απάντηση σε υπεροσμωτικότητα του εξωκυττάριου χώρου). Σε καταστάσεις υπεροσμωτικότητας του εξωκυττάριου χώρου αυξάνεται η έκκριση ADH, η οποία με τη σειρά της καθιστά διαπερατά στο νερό τα αθροιστικά σωληνάρια , οδηγώντας στη ν επαναρρόφηση νερού. Τέλος η αλδοστερόνη δρα στα αθροιστικά σωληνάρια αυξάνοντας την επαναρρόφηση νατρίου (με ταυτόχρονη αποβολή K⁺ και H⁺). Αυτή με τη σειρά της δημιουργεί υπεροσμωτικότητα του εξωκυττάριου υγρού διεγείροντα έτσι την έκκριση ADH.

Λειτουργίες Νεφρού.

Με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που περιγράφηκαν επιτελεί ο νεφρός την διατήρηση της ομοιόστασης του ανθρώπινου οργανισμού, η οποία αποτελεί και την κύρια λειτουργία του. Μεσω των μηχανισμών αυτών επιτυγχάνει ο νεφρός της ρύθμιση του όγκου και της ωσμωτικότητας των διαλυμάτων καθώς και την ηλεκτρολυτική και οξεοβασική ισορροπία αυτών. Παράλληλα εκτός της ομοιόστασης επιτυγχάνει την απέκκριση διαφόρων τοξικών προϊόντων του μεταβολισμού καθώς και εξωγενών ουσιών, όπως φάρμακα.

Παράλληλα οι νεφροί εξασφαλίζουν ζωτικές λειτουργίες του οργανισμού όπως η αιμοδυναμική σταθερότητα, ο μεταβολισμός των οστών και η αιμοποίηση μέσω της παραγωγής ενζύμων και ορμονών και της ενεργοποίησης ανενεργών μορίων.

- Ερυθροποιητίνη (EPO): Χάρη σε αυτή την πρωτεΐνη που παράγεται από τον σωληναριακό χώρο οι νεφροί ρυθμίζουν την ερυθροποίηση, μέσω της ωρίμανσης των ερυθροκυττάρων στο μυελό των οστών.
- Ρενίνη: Τα κοκκιώδη κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής εκκρίνουν αυτή την ορμόνη η οποία καταλύει τη μετατροπή του αγγειοτενσινογόνου σε αγγειοτενσίνη Ι. Στην συνέχεια αυτή μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη ΙΙ (μέσω του μετατρεπτικού ενζύμου), ένα πεπτίδιο που συμμετέχει στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και του ισοζυγίου του νατρίου.
- Στους νεφρούς μετατρέπεται η ανενεργός μορφή της βιταμίνης D, στην ενεργό 1,25 Διυδροξυβιταμίνη D3. Η ενεργοποίηση επιτελείται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Η βιταμίνη D συμμετέχει στη ρύθμιση του ισοζυγίου του ασβεστίου και του φωσφόρου.

Συνοπτικά οι λειτουργίες του νεφρου είναι:

- Διατήρηση ομοιόστασης
- Ηλεκτρολυτική ισορροπία.
- Ρύθμιση όγκου (ομοιόσταση νατρίου)
- Ρύθμιση νερού/ ωσμωτικότητας.
- Ρύθμιση αρτηριακής πίεσης
- Ρύθμιση τη οξεοβασικής ισορροπίας
- Αποβολή μεταβολικών προϊόντων και ξένων ουσιών (ουρία, ουρικό οξύ, κρεατινίνη, μεταβολίτες φαρμάκων)
- Παραγωγή ορμονών
- Γλυκονεογένεση

2. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

A. ΟΡΙΣΜΟΣ

Η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως οξεία η χρόνια ανάλογα με την ταχύτητα εγκατάστασης της και την επακόλουθη ουραιμία. Η ανάλυση της εξέλιξης της οξείας ή χρόνιας νεφρικής βλάβης είναι σημαντική για να κατανοήσουμε τις φυσιολογικές προσαρμογές, τους μηχανισμούς της νόσου και τελικά τη θεραπεία που θα ακολουθήσουμε.

Ένας ασθενής θεωρείται ότι πάσχει από Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN) όταν έχει δομικές ή λειτουργικές νεφρικές βλάβες για διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών. Ο ορισμός της XNN, όπως αυτός αναθεωρήθηκε από τις κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) του 2012, περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς με δείκτες νεφρικής βλάβης ή αυτούς με GFR κάτω από 60 ml/min/1,73m² για τουλάχιστον 3 μήνες (με ή χωρίς δείκτες νεφρικής βλάβης) [9]. Το GFR έχει αποδειχτεί ως ο καλύτερα συνολικά δείκτης νεφρικής λειτουργίας και σε αυτόν στηρίζεται και η ταξινόμηση της XNN, η οποία έχει σημαντικό ρόλο και στη στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας

Στους δείκτες νεφρικής βλάβης περιλαμβάνονται:

1. Αλβουμινουρία (έκκριση αλβουμίνης μεγαλύτερη από 30 mg/ 24ωρο ή λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη μεγαλύτερος ή ίσος με 30 mg/g ή 3mg/mmol).
2. Παθολογικά ευρήματα από το ίζημα ούρων.
3. Ηλεκτρολυτικές και άλλες ανωμαλίες που οφείλονται σε βλάβη των σωληναρίων.
4. Παθολογικά ευρήματα στη βιοψία νεφρού.
5. Δομικές ανωμαλίες σε απεικονιστικές μελέτες.
6. Αναμνηστικό μεταμόσχευσης νεφρού.

Η XNN κατηγοριοποιείται βάσει αιτίας, επιπέδων GFR, και επιπέδου λευκωματουρίας, με το σύστημα CGA (C: Cause, G:GFR, A:Albuminuria), όπως

φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα, ο οποίος δίνει μια εικόνα της κλιμάκωσης του κινδύνου για την πρόοδο της ΧΝΝ και την εξέλιξη των επιπλοκών της.

				Κατηγορίες εμμένουσας αλβουμινουρίας Περιγραφή και εύρος τιμών		
				A1	A2	A3
				Φυσιολογική προς ήπια αυξημένη	Μέτρια αυξημένη	Σημαντικά αυξημένη
				Λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη <30mg/g	Λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη 30-300 mg/g	Λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη >300mg/g
Τάξη GFR (ml/min /1,73 m ²) Περιγραφή και εύρος τιμών	G1	Φυσιολογική ή υψηλή	≥90			
	G2	Ηπια ελαττωμένη	60–89			
	G3a	Ηπια ως μέτρια ελαττωμένη	45–59			
	G3b	Μέτρια ως σημαντικά ελαττωμένη	30–44			
	G4	Σημαντικά ελαττωμένη	15–29			
	G5	Νεφρική ανεπάρκεια	<15			

Πίνακας 2. Κίνδυνος προόδου της ΧΝΝ. Πράσινο: χαμηλού κινδύνου, ii Κίτρινο: μετρίου κινδύνου, iii Πορτοκαλί: Υψηλού κινδύνου, iv Κόκκινο: Πολύ υψηλού κινδύνου

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ- ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Οι πιο κοινές πρωτοπαθείς νόσοι που προκαλούν ΧΝΝ και τελικά Χρόνια Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου (ΧΝΝΤΣ) είναι (Πίνακας 3):

DIAGNOSIS	%
Diabetes mellitus	44.4
Hypertension	26.8
Glomerulonephritis	7.2
Cystic kidney disease	2.4
Urologic	1.5
All others	16.8
Missing	1.5

From Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. United States Renal Data System 2008 Annual Data Report. Am J Kidney Dis 2009;53(1 Suppl.):S1–374.

Πίνακας 3. Αίτια ΧΝΝ

Η πραγματική επίπτωση και ο επιπολασμός της ΧΝΝ είναι δύσκολο να εκτιμηθεί με βεβαιότητα, μιας και η πρόωμη μέχρι μέτριας βαρύτητας ΧΝΝ είναι συνήθως ασυμπτωματική. Παρ' ολ' αυτά, αρκετές σημαντικές επιδημιολογικές προσεγγίσεις σε διάφορες χώρες μας έδωσαν παρόμοια αποτελέσματα, υπολογίζοντας τον επιπολασμό της νόσου στο 10%. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο επιπολασμός του Τελικού Σταδίου Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (ESRD) αυξήθηκε από περίπου 10.000 το 1973 σε 615.899 το 2011 [10].

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΧΝΝ είναι:

- **Ηλικία** Η απώλεια νεφρώνων είναι φυσιολογικό μέρος της διαδικασίας γήρανσης, και οφείλεται πιθανότατα στην εξελισσόμενη αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακή συννοσηρότητα.
- **Φυλή** Οι Αφροαμερικανοί κατά πρώτο λόγο και οι λατινοαμερικάνοι κατά δεύτερο είναι αποδεδειγμένα πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη ΧΝΝ σε σχέση με άτομα Καυκάσιας φυλής, σε μελέτες στις ΗΠΑ.
- **Φύλο** Έχει βρεθεί ότι η ΧΝΝ τελικού σταδίου από όλες τις αιτίες επέρχεται συχνότερα στους άνδρες απ ότι στις γυναίκες.
- **Γενετικοί Παράγοντες/Κληρονομικότητα:** Η πιθανότητα εμφάνισης ΧΝΝ έχει συσχετιστεί με το οικογενειακό ιστορικό, ακόμα και σε απουσία αποδεδειγμένα κληρονομούμενης νεφρικής νόσου. Συγγενείς διαμαρτίες της διάπλασης του ουροποιητικού αποτελούν μία από τις βασικότερες αιτίες ΧΝΝΤΣ σε νεαρή ηλικία.

B. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου : Η παθογένεια της χρόνιας νεφρικής νόσου διαφέρει αρκετά από αυτή της οξείας νεφρικής νόσου. Έτσι, η οξεία νεφρική νόσος χαρακτηρίζεται από απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων, που ακολουθείται όμως κατά κανόνα από αναγέννηση αυτών και από κατάσταση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του νεφρού. Αντίθετα, η χρόνια βλάβη προκαλεί μη αναστρέψιμη απώλεια νεφρώνων, με επακόλουθο τη λειτουργία των νεφρών να επιτελείται από μειωμένο αριθμό νεφρών. Η αύξηση του λειτουργικού φορτίου των νεφρώνων που έχουν απομείνει, εκφράζεται με αύξηση της δραστηρικής πίεσης διήθησης του σπειράματος και με υπερδιήθηση. Για λόγους που παραμένουν ακόμα άγνωστοι, η παραπάνω αντιρροπιστική υπερδιήθηση – που μπορεί να θεωρηθεί ως μια μορφή υπέρτασης στο επίπεδο του κάθε νεφρώνα - προδιαθέτει σε ίνωση και ουλοποίηση (σπειραματοσκλήρυνση). Αποτέλεσμα είναι η επιτάχυνση του ρυθμού καταστροφής και απώλειας των νεφρώνων και επομένως, η επιτάχυνση της εξέλιξης σε ουραιμία (δηλαδή το σύνολο των συμπτωμάτων και κλινικών σημείων που εμφανίζονται κατά τη μη αντιρροπούμενη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας).

Οι νεφροί έχουν τεράστια λειτουργική εφεδρεία και επομένως , μπορεί να απολεσθεί ως και το 50% των νεφρώνων τους χωρίς να εμφανισθούν, βραχυπρόθεσμα τουλάχιστον, εκδηλώσεις λειτουργικής έκπτωσης – για το λόγο αυτό άλλωστε, άτομα με υγιείς νεφρούς μπορούν να προσφέρουν τον ένα για μεταμόσχευση. Αζωθαιμία (αύξηση των επιπέδων στο αίμα προϊόντων που φυσιολογικά αποβάλλονται δια των νεφρών) παρατηρείται όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης κατέρχεται στο 30-50%, δηλαδή όταν διατηρείται μόνο το 20% της αρχικής λειτουργικότητας του νεφρού. Οι ασθενείς με αζωθαιμία παραμένουν κατά κανόνα ασυμπτωματικοί, διότι εγκαθίσταται μια νέα κατάσταση ισορροπίας , κατά την οποία τα επίπεδα των παραπάνω προϊόντων στο αίμα δεν είναι αρκετά υψηλά, ώστε να προκληθεί κλινικά έκδηλη τοξικότητα. Βέβαια, ακόμα και σε αυτό το φαινομενικά σταθερό επίπεδο νεφρικής λειτουργίας η αντιρροπιστική υπερδιήθηση που παρατηρείται, επιταχύνει την εξέλιξη προς χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Οι ασθενείς με αυτόν

τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης διαθέτουν ελάχιστη λειτουργική εφεδρεία, επομένως, υπάρχει μεγάλος κίνδυνος να εμφανίσουν ουραιμία σε κάθε περίπτωση επιπρόσθετου «stress» (πχ λοίμωξη, απόφραξη, αφυδάτωση, νεφροτοξικά φάρμακα) ή σε περίπτωση υπερκαταβολικών καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από αύξηση του ρυθμού παραγωγής αζωτούχων ενώσεων. Όταν η λειτουργικότητα του νεφρού μειωθεί κάτω από το 20% του φυσιολογικού, δεν επαρκεί πλέον για την πρόληψη της κλινικά έκδηλης ουραιμίας [11].

Η παθογένεια της ουραιμίας: Η παθογένεια της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι αποτέλεσμα του συνδυασμού των βλαπτικών επιδράσεων : 1.- της κατακράτησης ουσιών που φυσιολογικά απεκκρίνονται μέσω των νεφρών (πχ ουρία και άλλα αζωτούχα προϊόντα του μεταβολισμού των πρωτεϊνών) 2.- της αυξημένης συγκέντρωσης φυσιολογικών προϊόντων, όπως είναι οι ορμόνες και 3.- της ανεπάρκειας ουσιών που παράγονται φυσιολογικά στους νεφρούς (πχ ερυθροποιητίνη)

Η διαταραχή της απεκκριτικής ικανότητας του νεφρού οδηγεί σε μετακίνηση υγρών, με αποτέλεσμα αύξηση του ενδοκυττάριου ύδατος και νατρίου και μείωση του ενδοκυττάριου καλίου, Η μεταβολή της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των παραπάνω ιόντων προκαλεί μεταβολές της δραστηριότητας διαφόρων ενζύμων, συστημάτων μεταφοράς κλπ.

Τέλος η ουραιμία έχει ορισμένες, όχι πλήρως κατανοητές, επιπτώσεις στο μεταβολισμό. Οι επιπτώσεις αυτές είναι: **1)** η μείωση της βασικής θερμοκρασίας του σώματος (πιθανώς ως συνέπεια της μειωμένης δραστηριότητας της Na-K ATPases) **2)** η επιβράδυνση του μεταβολισμού της γλυκόζης, εν μέρει λόγω της αυξημένης αντίστασης των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη. **3)** η μείωση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και η ταχέως εξελισσόμενη αρτηριοσκλήρυνση.

Η συμπτωματολογία της προχωρημένης ΧΝΝ με ουραιμία και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, περιλαμβάνει διαταραχές που εύκολα μπορεί να υποεκτιμηθούν από τον ασθενή. Πρωτοεμφανιζόμενοι ασθενείς που χρήζουν άμεσης-επείγουσας ένταξης σε εξωνεφρική κάθαρση συχνά αποκαλύπτουν χρόνια συμπτώματα όπως:

- Εύκολη κόπωση
- Απώλεια της όρεξης
- Δυσκολία στον ύπνο

- Κεφαλαλγίες
- Έλλειψη συγκέντρωσης
- Κνησμό
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Ναυτία και τάση προς έμετο

C. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι θεραπευτικές επιλογές των ασθενών με ΧΝΝΤΣ περιλαμβάνουν την αιμοκάθαρση, την περιτοναϊκή κάθαρση και την μεταμόσχευση νεφρού.

Το 43% των ασθενών τελικού σταδίου (Stage 5) δεν έχουν προηγούμενη εκτίμηση από νεφρολόγο και συχνά ξεκινούν τη θεραπεία με εξωνεφρική κάθαρση στο νοσοκομείο όταν είδη έχουν εμφανιστεί τα κλινικά σημεία της ουραιμίας. Θα πρέπει να σημειωθεί πως με τις μεθόδους εξωνεφρικής κάθαρσης (**αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση**) δεν επιτυγχάνεται η αποκατάσταση όλων των λειτουργιών που επιτελούν οι φυσιολογικοί νεφροί. Απομακρύνονται τα άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού και επιτυγχάνεται η ομοιόσταση του ύδατος και των ηλεκτρολυτών. Αντίθετα, η ενδοκρινική λειτουργία του νεφρού δεν υποκαθίσταται. Συνεπώς, οι μέθοδοι εξωνεφρικής κάθαρσης δεν αντικαθιστούν το νεφρό αλλά υποκαθιστούν ορισμένες λειτουργίες και διατηρούν το άτομο στη ζωή. Τα προβλήματα της αναιμίας, της νεφρικής οστεοδυστροφίας, της περιφερικής νευροπάθειας, του κνησμού, της μυοπάθειας και πολλών άλλων δυσλειτουργιών εξακολουθούν να υπάρχουν και να επιδεινώνονται βαθμιαία στους πάσχοντες με ΧΝΝ.

Αιμοκάθαρση

Στις ΗΠΑ το 93% των ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση [12].

Η αιμοκάθαρση είναι η διαδικασία κατά την οποία τα άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού, οι τοξίνες και η περίσσεια ύδατος περνούν, μέσω ημιδιαπερατής μεμβράνης, από το αίμα προς το διάλυμα της ΑΚ, με το οποίο και απομακρύνονται. Επίσης, συστατικά απαραίτητα περνούν από το διάλυμα στο αίμα.(η μεταφορά αυτή γίνεται είτε με διήθηση είτε με διάχυση).

Κάθε θεραπεία διαρκεί γενικά από τέσσερις έως έξι ώρες και εκτελείται συνήθως τρεις φορές την εβδομάδα αλλά ορισμένες φορές συχνότερα και για περισσότερες ώρες. Η πρόσβαση στο αίμα ή το κυκλοφορικό σύστημα είναι απαραίτητη για να γίνει αιμοκάθαρση. Αυτή πραγματοποιείται με δημιουργία αγγειακής πρόσβασης (αρτηριοφλεβική fistula)

Περιτοναϊκή κάθαρση

Το υπόλοιπο 7% των ασθενών στις ΗΠΑ χρησιμοποιεί αυτό το είδος θεραπείας. Διηθεί (φιλτράρει) το αίμα από απόβλητα και αφαιρεί τυχόν περιττό υγρό από το αίμα σε καθημερινές θεραπείες. Σε αντίθεση με την αιμοκάθαρση, η περιτοναϊκή κάθαρση διηθεί το αίμα μέσα στο σώμα. Χρησιμοποιεί το περιτόναιο ή περιτοναϊκή μεμβράνη ως φίλτρο για την αιμοκάθαρση αυτό επιτυγχάνεται μέσω ενός ειδικού σωλήνα που αποκαλείται περιτοναϊκός καθετήρας (καθετήρας Tenckhoff) και ο οποίος τοποθετείται στη περιτοναϊκή κοιλότητα.

Υπάρχει σταθερή αύξηση των ασθενών τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε θεραπείες υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας τα τελευταία χρόνια. Το ποσοστό επιβίωσης αυτών των ασθενών επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από το ποσοστό των ασθενών με ΣΔ, τη δόση διάλυσης, τη θεραπεία με ΕΡΟ, και το είδος της μεμβράνης που χρησιμοποιείται.

Γενικά, οι ασθενείς τελικού σταδίου έχουν φτωχά ποσοστά επιβίωσης. Μελέτες στις ΗΠΑ συγκρίνουν το προσδόκιμο επιβίωσης μεταξύ ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση, ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση και το γενικό πληθυσμό (2006,2009). Πιο συγκεκριμένα, το προσδόκιμο επιβίωσης για τους Καυκάσιους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς ήταν μόλις το 1/4 έως 1/6 σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Αντιθέτως το προσδόκιμο επιβίωσης των μεταμοσχευμένων ασθενών είναι σημαντικά καλύτερο και φτάνει το 52-69% σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [13]. Επιπλέον, το προσδόκιμο για τους μεταμοσχευμένους ασθενείς εν συγκρίσει με τους αιμοκαθαιρόμενους είναι διπλάσιο στους Αφροαμερικάνους και τριπλάσιο στους Καυκάσιους άνδρες.

Η σύγκριση των τριών πιο συχνών θεραπειών για τους ασθενείς τελικού σταδίου δείχνει ότι η μεταμόσχευση νεφρού παραμένει η καλύτερη επιλογή παρά την πρόοδο στις επιλογές διάλυσης.

Ο χρόνος που παραμένει ένας ασθενής σε εξωνεφρική κάθαρση μπορεί να έχει επίπτωση στην επιτυχία μελλοντικής μεταμόσχευσης. Ασθενείς σε αιμοκάθαρση για πάνω από 10 έτη παρουσίασαν φτωχότερα αποτελέσματα μετά από μεταμόσχευση συγκριτικά με ασθενείς με μικρότερο χρόνο στην αιμοκάθαρση. Το εύρημα αυτό πιθανώς σχετίζεται με αγγειακές διαταραχές που συμβαίνουν σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια εξωνεφρική κάθαρση. Μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η μεγαλύτερη διάρκεια σε εξωνεφρική κάθαρση επηρεάζει αρνητικά το μόσχευμα και την επιβίωση του ασθενούς [14]. Το αποτέλεσμα αυτό, ήταν ανεξάρτητο της ηλικίας, φυλής, χαρακτηριστικά του δότη, και της αρχικής νόσου. Οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ΧΝΝΤΣ πρέπει να υποβάλλονται σε μεταμόσχευση πριν την έναρξη της εξωνεφρικής κάθαρσης ή όσο πιο σύντομα είναι εφικτό αφού ξεκινήσουν.

3. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Τα πρώτα πειράματα

Το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για τις μεταμοσχεύσεις ιστών αναζωπυρώθηκε στις αρχές του 20 αιώνα. Κατά την περίοδο αυτή νέες χειρουργικές τεχνικές αναπτύχθηκαν ραγδαία και πολύ καινοτόμοι χειρουργοί ανέπτυξαν καινούριες τεχνικές για την συρραφή αγγείων. Καινοτόμος θεωρήθηκε η τεχνική συρραφής που περιέγραψε ο Payr. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα την στροφή προς την μεταμόσχευση οργάνων σε όλη την Ευρώπη. Αρκετά κέντρα ασχολήθηκαν με το αντικείμενο με κυριότερα αυτά της Βιέννης και την Λυών.

Η πρώτη επιτυχημένη πειραματική μεταμόσχευση οργάνου ανακοινώθηκε από την Emerich Ullmann το 1902, ο οποίος ανακοίνωσε την αυτομεταμόσχευση νεφρού σκύλου από την κανονική του θέση στον τράχηλο του ζώου με αναστόμωση των αγγείων εκεί [15] (Εικόνα 6) λειτουργήσε παράγοντας ούρα για κάποιες ώρες. Τη ίδια χρονιά ένας άλλος ιατρός από την Βιέννη, ο Alfred von Decastello, έκανε πειράματα με μεταμόσχευση νεφρού από σκύλο σε σκύλο [16]. Παρόλαυτα κανένας από τους δυο δεν συνέχισε τη εργασία του πάνω στις μεταμοσχεύσεις στρεφόμενοι σε άλλα πεδία.

Στη Λυών, το Τμήμα υπό την διεύθυνση του Mathieu Jaboulay (1860-1913) είχε μεγάλη επιρροή στην εξέλιξη των μεταμοσχεύσεων. Ο Alexis Carrel, ένας εκ των βοηθών του, θεωρείται ο θεμελιωτής της σύγχρονης τεχνικής συρραφής-αναστόμωσης αγγείων, με το άρθρο του που δημοσίευσε το 1902 [17]. Για το έργο

του μάλιστα βραβεύτηκε με το Νόμπελ Ιατρικής το 1912.



FIGURE 1-1 ■ Emerich Ullmann (1861–1937) carried out the first experimental kidney transplants in dogs in 1902. (Courtesy of the Vienna University, Institute for the History of Medicine.)

Εικόνα 6. Ο Emerich Ullmann. (Φωτογραφία από Kidney Transplantation, Elsevier)

Οι Πρώτες μεταμοσχεύσεις νεφρού σε άνθρωπο

Η πρώτη επίσημα καταγεγραμμένη προσπάθεια μεταμόσχευσης νεφρού σε άνθρωπο έγινε το 1906 από τον Jaboulay, ο οποίος μεταμόσχευσε 2 ξενομόσχευματα από χοίρο και αίγα στο χέρι και τον μηρό δυο ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια [18]. Τα δυο μόσχευματα λειτούργησαν για μια ώρα μόνο. Το παράδειγμα του Jaboulay ακολούθησε ο Unger ο οποίος το 1909 αποπειράθηκε να μεταμοσχεύσει νεφρό από πίθηκο σε ένα νεαρό κορίτσι με νεφρική ανεπάρκεια. Το μόσχευμα δεν λειτούργησε ποτέ και ασθενής απεβίωσε λίγες ώρες αργότερα. Παρόμοιες προσπάθειες κατέβαλαν και άλλοι (Schonstadt 1913 και Neuhof 1923 με παρόμοια ανεπιτυχή αποτελέσματα.

Οι πρώτες αυτές απόπειρες κατέδειξαν ότι η μεταμόσχευση νεφρού είναι τεχνικά εφικτή. Εντούτοις, η αδυναμία κατανόησης των μηχανισμών απόρριψης του μοσχεύματος έστρεψαν το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας σε άλλους τομείς με αποτέλεσμα η έρευνα πάνω στις μεταμοσχεύσεις να ασθενήσει τις επόμενες 3 δεκαετίες μέχρι την δεκαετία του 50. Παρόλαυτα κατά την διάρκεια αυτών των δεκαετιών περιγράφηκε για πρώτη φορά η αλλομεταμόσχευση νεφρού από άνθρωπο σε άνθρωπο.

Ο σοβιετικός χειρουργός Yu Yu Voronov, έχοντας σχετική εμπειρία από τη μετάγγιση αίματος, μεταμόσχευσε το 1933 ένα νεφρό από πτωματικό δότη με ομάδα αίματος B (Rh+), σε λήπτη ομάδας O (Rh+) [19]. Μετά από 48 ώρες ο λήπτης πέθανε και ο θάνατος αποδόθηκε σε αντίδραση από την ασυμβατότητα των ομάδων του αίματος. Μέχρι το 1949 ο Voronov ανακοινώσε την μεταμόσχευση 6 τέτοιων αλλομοσχευμάτων χωρίς κάποια επιτυχία ως προς την λειτουργία αυτών.

Μετά το Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο και η ανοσοκαταστολή

Μετά το δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο το ενδιαφέρον για τις μεταμοσχεύσεις αναζωπυρώθηκε. Είναι η εποχή όπου η ανοσολογική βάση της απόρριψης έχει αρχίσει να γίνεται κατανοητή. Το 1946 στην Βοστώνη, οι Hufnagel, Hume και Landsteiner μεταμόσχευσαν με τοπική αναισθησία νεφρό από έναν άνδρα που μόλις είχε πεθάνει, στο χέρι γυναίκας η οποία βρισκόταν σε κωματώδη κατάσταση από οξεία σωληναριακή νέκρωση. Ο μεταμοσχευμένος νεφρός έπαψε να λειτουργεί μετά από τρεις ημέρες, δίνοντας πιθανώς την ευκαιρία στην ασθενή να ανανήψει από το κώμα και να επιβιώσει [20].

Στις αρχές της δεκαετίας του 50, 2 κέντρα ταυτοχρόνως ξεκίνησαν εκ νέου τις μεταμοσχεύσεις νεφρού σε ανθρώπους. Στο Παρίσι οι Kuss (5 περιστατικά), Servell (ένα περιστατικό) και Dubont (1 περιστατικό) ανακοίνωσαν την μεταμόσχευση νεφρού σε ανθρώπους χωρίς ανοσοκαταστολή τοποθετώντας τα μοσχεύματα στην πύελο. Αντίστοιχα στην Βοστώνη ο Humme ανακοινώσε τη δική του σειρά νεφρικών μεταμοσχεύσεων χρησιμοποιώντας για πρώτη φορά αιμοκάθαρση για του ασθενείς του. Στις 23 Δεκεμβρίου 1954 στην Βοστώνη έγινε η πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση νεφρού σε άνθρωπο. Ο Joseph Murray μεταμόσχευσε το νεφρό ενός μονοζυγωτικού διδύμου στον αδελφό του που έπασχε από νεφρική ανεπάρκεια.[21] (Εικόνα 7)



Εικόνα 7. Οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι της πρώτης επιτυχημένης αλλομεταμόσχευσης σε άνθρωπο από τον J. Murray. (Φωτογραφία από Kidney Transplantation, Elsevier)

Στις αρχές της δεκαετίας του 50 ο καθηγητής Medawar κατέδειξε το η απόρριψη των νεφρικών μοσχευμάτων ήταν αντίδραση ανοσίας, αναδεικνύοντας με μελέτες του την ανοσοκοτασταλτική δράση της κορτιζόνης. Ο Murray το 1958 εφάρμοσε την ολική ακτινοβολία του σώματος σαν ανοσοκοτασταλτική μέθοδο σε μια σειρά με 12 ασθενείς. Οι Schwartz και Dameshek ως εναλλακτική μέθοδο ανοσοκαταστολής πρότειναν 1959 το φάρμακο 6 – Μερκαπτοπουρίνη (6-MP). Παρά τις προσπάθειες σε όλες τις περιπτώσεις τα μοσχεύματα απορριφτήκαν από τους λήπτες. Η πρώτη επιτυχημένη αλλομεταμόσχευση νεφρού από ζώοντα μη συγγενή δότη, όπου το μόσχευμα δεν απορρίφτηκε ανακοινώθηκε από τον Kuss στο Παρίσι. Αυτή θεωρείται και η πρώτη επιτυχημένη απόπειρα χημικής ανοσοκαταστολής όπου συνδυάστηκε η ακτινοβολία με μικρές δόσεις Πρεδνιζόνης και 6-MP [22] (Εικόνα 8).



Εικόνα 8. Ο R.Kuss με τον M. Legrain το 1960 με την πρώτη επιτυχημένη αλλομεταμόσχευση νεφρού από ζώντα μη συγγενή δότη. (Φωτογραφία από Kidney Transplantation, Elsevier)

Το 1961 η Αζαθειοπρίνη γίνεται διαθέσιμη για χρήση στον άνθρωπο, με τα πρώτα επιτυχημένα αποτελέσματα το 1962. Συντομα έγινε αντιληπτή η συνεργική δράση της Αζαθειοπρίνης και των κορτικοστεροειδών τα οποία άρχισαν να χρησιμοποιούνται μαζί μετά από την ανακοίνωση του Starzl και του Goodwin [23, 24]. Έτσι ο συνδυασμός των δυο έγινε ο συνηθής τρόπος ανοσοκαταστολής για της μεταμοσχεύσεις μέχρι η Αζαθειοπρίνη να αντικατασταθεί από την Κυκλοσπορίνη (αρκετά αργότερα).

Σημαντικό σταθμό στην επιβίωση των μοσχευμάτων αποτέλεσε η εφαρμογή της κυκλοσπορίνης - A, τις ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες της οποίας απέδειξε για πρώτη φορά στον κόσμο ο καθηγητής της Χειρουργικής και Μεταμοσχεύσεων της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Α. Κωστάκης, πραγματοποιώντας μεταμοσχεύσεις καρδιάς σε επιμύες τη διετία 1975 - 1977. Έκτοτε το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται επί 25 συνεχή χρόνια ως το κύριο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο στις μεταμοσχεύσεις όλων των οργάνων με εξαιρετικά αποτελέσματα. Στην Ελλάδα η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού από πτωματικό δότη έγινε στη Θεσσαλονίκη από τον

Καθηγητή κ. Κ. Τούντα και τους συνεργάτες του το 1968 και στην Αθήνα από τον Καθηγητή κ. Γρ. Σκαλκέα και τον συνεργάτη του κ. Ι. Χώματα το 1971.

Ορόσημα στην Μεταμόσχευση Νεφρού:

- 1902: Πρώτη επιτυχημένη Πειραματική μεταμόσχευση νεφρού [15]
- 1906: Πρώτη μεταμόσχευση νεφρικού Ξένομοσχεύματος σε άνθρωπο [18]
- 1933: Πρώτη μεταμόσχευση νεφρού σε άνθρωπο – Αλλομόσχευμα
- 1950-1953: Μεταμοσχεύσεις νεφρικών αλλομοσχευμάτων χωρίς ανοσοκαταστολή σε Παρίσι [25, 26] και Βοστώνη [27].
- 1954: Πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση μονοζυγωτικών διδύμων [21]
- 1959- 1962: Χρήση ακτινοβολίας για ανοσοκαταστολή [28, 29]
- 1960: Αυξημένη επιβίωση μοσχεύματος με την χρήση 6-MP και ακτινοβολίας [22]
- 1966: Αναγνώριση ότι η θετική διασταύρωση οδηγεί σε υπεροξεία απόρριψη [30,31]
- 1967: Δημιουργία της Eurotransplant [32]
- 1967: Εξέλιξη στην συντήρηση των μοσχευμάτων
- 1978: Πρώτη χρήση της Κυκλοσπορίνης [33]
- 1978: Χρήση των HLA-DR στην μεταμόσχευση νεφρού
- 1995: Πρώτη επιτυχής λαπαροσκοπική νεφρεκτομή σε ζώντα δότη από τον Lloyd Ratner και τον Louis Kavoussi
- 2000: Πρώτη ρομποτική νεφρεκτομή στο University of Illinois Medical Center

4. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ.

Η μεταμόσχευση νεφρου αποτελεί την ιδανική θεραπεία ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο. Στις περισσότερες περιπτώσεις η μεταμόσχευση περιλαμβάνει μοσχεύματα μη γενετικά όμοια με τον λήπτη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μιας ανοσιακής απάντησης στον λήπτη, η οποία οδηγεί στην απόρριψη του μοσχεύματος.

Μια φλεγμονώδης αντίδραση ξεκάνει στο μόσχευμα από το ψυχολογικό στρες του δοτή, την λήψη του οργάνου, την συντήρηση, την μεταμόσχευση και την επαναγγείωση του μοσχεύματος. Αυτή η μη ειδική αντίδραση αποτελεί το υπόβαθρο της ειδικής ανοσολογικής αναγνώρισης των γενετικών διαφορών μεταξύ δοτή και λήπτη. Η αθροιστική δράση αυτών οδηγούν στην καταστροφή του μοσχεύματος όπως αρχικώς περιγράφηκε από τον Little και Tyzer σε ζωικά μοντέλα [34]. Η Ανοσολογική βάση της απόρριψης του μοσχεύματος προτάθηκε από τον Gorer και ορίστηκε από τον Medawar, όποιος απέδειξε ότι η απόρριψη εμφανίζει ειδικότητα και διαμεσολαβείται από διηθηση λεμφοκυττάρων [35-37].

Έκτοτε η γνώση μας γύρω από την ανοσολογία έχει αναπτυχθεί ραγδαία, έχοντας κατανοήσει λεπτομερειακά τα μοριακά και κυτταρικά γεγονότα και μονοπάτια που συμβάλουν στην απόρριψη των μοσχευμάτων. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα και την εξέλιξη μιας ποικιλίας βιολογικών παραγοντων-φάρμακων με στόχο την βελτιστοποίηση της ανοσοκαταστολής. Αυτό οδήγησε σε στην εντυπωσιακή μείωση των επεισοδίων οξείας απόρριψης.

Τύποι μοσχευμάτων.

Ο βαθμός ανοσιακής απάντησης έναντι του μοσχεύματος εξαρτάται από την γενετική/αντιγονική ομοιότητα μεταξύ του μοσχεύματος και του λήπτη. Τα ξενομόσχευματα, τα οποία προέρχονται από διαφορετικά προς τον λήπτη είδη, εμφανίζουν τις μεγαλύτερες γενετικές διαφορές προκαλώντας την μεγίστη ανοσιακή απάντηση έναντι του μοσχεύματος με αποτέλεσμα την άμεση απόρριψη του. Στον αντίποδα, τα αυτομόσχευμα, τα οποία αποτελούν μοσχεύματα που μεταφέρονται στο ίδιο άτομο από άλλη περιοχή, δεν προκαλούν καν ανοσιακή απάντηση ως γενετικά όμοια.

Τα αλλομόσχευματα είναι μοσχευματα που προερχονται από το άτομο του ιδίου είδους που διαφέρει όμως γενετικά. Αυτός είναι και η συχνότερος τύπος μεταμόσχευσης. Ο βαθμός ανοσιακής απάντησης/ απόρριψης εξαρτάται από τον βαθμό γενετικής ομοιότητας/συμβατότητας μεταξύ δότη και λήπτη. Στον πίνακα 4 εμφανίζονται συνοπτικά οι τύποι μοσχευμάτων,

Ορολογία Μεταμοσχεύσεων	
Αυτόλογο μόσχευμα ή αυτομόσχευμα (autograft)	Μόσχευμα που μεταφέρεται από μια θέση σε ια άλλη του ιδίου οργανισμού
Συγγενές μόσχευμα ή ισομόσχευμα (isograft)	Μόσχευμα που μεταμοσχεύεται μεταξύ δυο γενετικά πανομοιότυπων οργανισμών (πχ μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων)
Αλλογενές μόσχευμα ή αλλομόσχευμα (allograft)	Μόσχευμα που μεταμοσχεύεται μεταξύ δυο γενετικά διαφορετικών ατόμων του ιδίου είδους.
Ξενογενές μόσχευμα ή ξενομόσχευμα (xenograft)	Μόσχευμα που μεταμοσχεύεται μεταξύ ατόμων που ανήκουν σε διαφορετικά είδη.

Πίνακας 4. Τύποι Μεταμοσχεύσεων

A. Γενετικο υποβαθρο

Τα αντίγona υπεύθυνα για την απόρριψη γενετικά διαφορετικών ιστών ονομάζονται αντιγόνα ιστοσυμβατότητας. Τα αντιγόνα αυτά κωδικοποιούνται από 200 και πλέον γενετικούς τόπους (loci), εντούτοις τα σημαντικότερα ως προς την ανοσιακή απάντηση/απόρριψη ενός μοσχεύματος εδράζονται στο Μείζον σύμπλοκο ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex-MHC).

Στους ανθρώπους, το MHC εδράζεται στο κοντό άκρο του χρωμοσώματος 6 και καλείται HLA (human leukocyte antigen). Τα MHC γονίδια είναι συνεπικρατούντα

με αποτέλεσμα να εκφράζονται και τα δυο άλληλα στην επιφάνεια του κύτταρου. Έτσι ο κάθε άνθρωπος είναι κατά 50% όμοιος γενετικά με τον κάθε γονέα του, ενώ έχει 25% πιθανότητες να είναι HLA όμοιος με τα αδέρφια του.

Τα HLA αντιγόνα διακρίνονται σε δυο ομάδες τα τάξης I (HLA –A, -B, -Cw) και τα τάξης II (HLA –DR, -DQ, - DP). Τα τάξεως I εκφράζονται φυσιολογικά σε όλο τα έμπυρνα κύτταρα [38], ενώ τα τάξεως II εκφράζονται μόνο στα ειδικά αντιγονοπαρουσιαστικά (antigen-presenting cells- APCs) κύτταρα του οργανισμού, όπως τα δενδριτικά κύτταρα, τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα Β λεμφοκύτταρα [38, 39].

Η κύρια λειτουργία των HLA αντιγόνων είναι η παρουσίαση των αντιγονικών πεπτιδίων στα T λεμφοκύτταρα, μιας και αυτά μπορούν να αναγνωρίσουν ένα αντιγόνο μόνο εάν αυτά είναι συνδεδεμένο με «ίδια» MHC μόρια. Τα κλάσεως I αντιγόνα είναι υπεύθυνα για την παρουσίαση ενδοκυτταρικών αντιγονικών πεπτιδίων στα CD8 T λεμφοκύτταρα. Αντίστοιχα τα τάξεως II είναι υπεύθυνα για την παρουσίαση εξωκυτταρικών αντιγόνων στα CD4 T λεμφοκύτταρα.

B. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ

Η ανοσιακή απάντηση έναντι του μολυσμού αποτελείται και από κυτταρικούς (λεμφοκύτταρα) αλλά και από χημικούς (αντισώματα) μηχανισμούς. Συμμετέχουν σε αυτή διάφορα κύτταρα, αλλά τα T λεμφοκύτταρα είναι αυτά που παίζουν τον σημαντικότερο ρόλο.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Είναι η πιο συνήθης μορφή οξείας απόρριψης. Αρχίζει όταν τα αλλοαντιγόνα του μολυσμένου/δότη παρουσιάζονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του δότη ή του λήπτη και αυτά αναγνωρίζονται από τα T λεμφοκύτταρα του λήπτη. Τα αλλοαντιγόνα περιλαμβάνονται τα MHC μόρια, τα αντιγόνα του συστήματος ABO

των ερυθρών αιμοσφαιρίων, τα ενδοθηλιακά αντιγόνα και τα ελάσσονα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας.

Φάση αναγνώρισης

Σε αυτό το στάδιο τα CD4 & CD8 T κύτταρα, μέσω υποδοχέων, αναγνωρίζουν τα αλλοαντιγόνα του μοσχεύματος. Δυο σήματα χρειάζονται για την αναγνώριση των αντιγόνων. Το ένα προέρχεται από την αλληλεπίδραση των υποδοχέων των T-κυττάρων με τα σύμπλοκα αλλοαντιγόνο/MHC και το δεύτερο από την αλληλεπίδραση των T κυττάρων με τα APCs.

Υπάρχουν 3 τρόποι/μονοπάτια αναγνώρισης των αλογονιδίων από τα T κύτταρα (Εικόνα 9).

Άμεση Αναγνώριση:

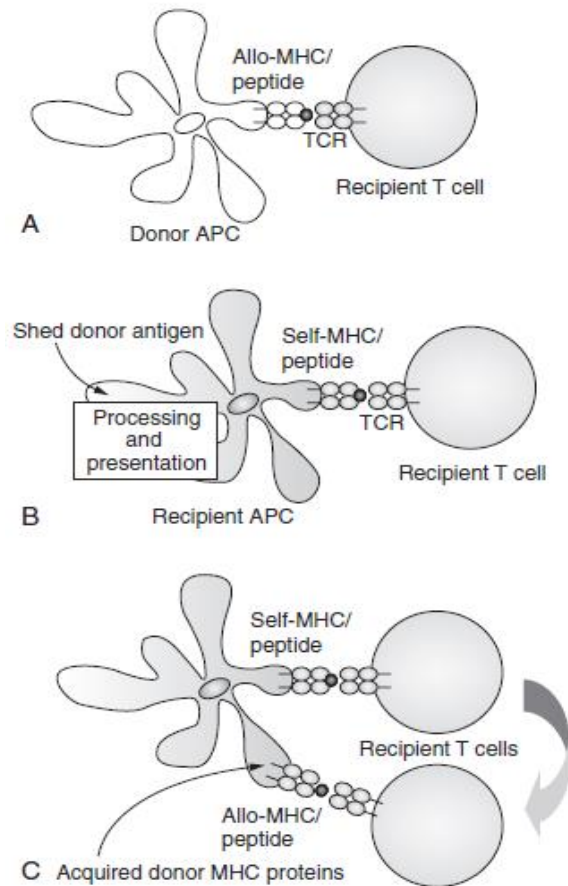
Τα T κύτταρα του λήπτη αναγνωρίζουν άθικτα άλλο-MHCμόρια (συνδεδεμένα με πεπτίδια) πάνω στα APCs του μοσχεύματος (δότη). Το μεταμοσχευμένο όργανο περιέχει ένα σημαντικό αριθμό APC κυττάρων του δότη. Αυτά τα APCs έχοντας εκφρασμένα μια πληθώρα άλλο-MHC μορίων, είναι ικανά να διεγείρουν τα T κύτταρα του λήπτη. Αυτό το μονοπάτι είναι υπεύθυνο για τις περιπτώσεις οξείας απόρριψης [40, 41].

Έμμεση αναγνώριση

Σε αυτό το μονοπάτι έχουμε αναγνώριση και επεξεργασία των άλλο-MHC μορίων του δότη από τα APCs του λήπτη. Στη συνέχεια παρουσίαση των επεξεργασμένων πεπτιδίων συνδεδεμένων με τα ίδια-MHC μόρια του λήπτη στα T κύτταρα του λήπτη. Η έμμεση αλλοαναγνώριση ευθύνεται για την χρόνια απόρριψη [42,43].

Ημιάμεση αναγνώριση

Σε αυτή τα άλλο-MHC μόρια του δότη μεταφέρονται από τα APC του δότη στα APC του λήπτη αναγνωρίζονται ως έχουν από τα T κύτταρα του λήπτη. Η μεταφορά των άθικτων άλλο-MHC μορίων μπορεί να γίνει είτε μεσω επαφής κυττάρου με κύτταρο είτε μεσω απελευθέρωσης και επαναπρόσληψης μικρών κυστιδίων (exosomes) από τα APCs δότη και λήπτη αντίστοιχα [44].



Εικόνα 9. Άμεσος (Α), έμμεσος (Β) και ημιάμεσος (C) τρόπος αναγνώρισης από τα T κύτταρα

Ελάσσονα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (minor Histocompatibility Antigens- mHAgs)

Παρότι τα MHC παίζουν τον σημαντικότερο ρόλο στον γενικό πολυμορφισμό των ειδών, υπάρχει μια πληθώρα γενετικών τόπων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες δρουν ως αντιγόνα ιστοσυμβατότητας.

Πρόκειται για πεπτίδια τα οποία προέρχονται από «ίδιες» πολύμορφες πρωτεΐνες, οι οποίες διασπώνται εντός των πρωτεοσωμάτων του κυτταροπλάσματος. Στην συνέχεια φέρονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο όπου συνδέονται με MHC τάξεως I μόρια και παρουσιάζονται στην επιφάνεια των κύτταρων προκειμένου να αναγνωριστούν από τα T κύτταρα του λήπτη. Δεν ενεργοποιούν παράγωγή αντισωμάτων. Η φύση της πλειονότητας των mHAgs είναι άγνωστη, ενώ το HA-2 αντιγόνο έχει ταχτοποιηθεί ότι προέρχεται από τη μυοσίνη.

Στα ελάσσονα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας εντάσσονται και τα ειδικά αντιγόνα φύλλου. Προέρχονται από πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από γονίδια πάνω στ Υ χρωμόσωμα των αρρένων (η πλέον γνωστή είναι η H-Y πρωτεΐνη). Μιας και τα ειδικά γονίδια του Υ χρωμοσώματος δεν εκφράζονται στα θήλεα, είναι δυνατόν να προκληθούν ανοσολογικές απαντήσεις στα θήλεα έναντι των ανδρικής προέλευσης mHAgs του φύλλου. Αυτό το δεδομένο πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν σε μεταμοσχεύσεις μεταξύ ιστοσυμβατών αδελφών διαφορετικού φύλλου.

Οι ανοσιακές αντιδράσεις που επάγουν τα mHAgs είναι γενικώς βραδύτερες και λιγότερο ισχυρές από τις αντίστοιχες των MHC μορίων. Εντούτοις, είναι δυνατόν να οδηγήσουν συχνά σε απόρριψη του μοσχεύματος. Εξαιτίας αυτού κάποια βαθμού ανοσοκαταστολή απαιτείται ακόμα και σε μεταμόσχευση MHC ταυτόσημων ατόμων.

Φάση ευαισθητοποίησης.

Μετά την αναγνώριση, ώριμα δενδριτικά κύτταρα μεταναστεύουν από το μόσχευμα μέσω του λεμφικού συστήματος στους επιχώριους λεμφαδένες. Εκεί, καθώς εκφράζουν αλλογενή MHC μόρια τα οποία αναγνωρίζονται ως ξένα, διεγείρουν την ενεργοποίηση των T κυττάρων. Τα ενεργοποιημένα αλλοδραστικά T κύτταρα μεταναστεύουν μέσω του ενδοθηλίου στο μόσχευμα και το καταστρέφουν άμεσα.

Η καταστροφή του μοσχεύματος επέρχεται μέσω άμεση επαφής των διεγερμένων κυτταροτοξικών T κυττάρων (CTLs) καθώς και τον CD8+ με τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων. Παράλληλα παρατηρείται μια αύξηση τοπικά παραγόμενων κυτταροκινών. Σημαντικότερες είναι η ιντερλευκίνη 2 (IL-2), η οποία

επάγει τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων και είναι απαραίτητα για την παραγωγή CTLs, καθώς και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων β (TNF- β) ο οποίος έχει άμεση κυτταροτοξική δράση. Ο μηχανισμός υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου (DTH) φαίνεται να συμμετέχει στην απόρριψη με την ιντερφερόνη γ (INF- γ) να παίζει κεντρικό ρόλο. Οι αυξητικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της ενδοθηλίνης και του παράγοντα αύξησης όγκων β (TGF- β) προκαλούν πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών και διάμεση ίνωση οδηγώντας στην σπειραματοσκλήρυνση του μοσχεύματος. Τέλος έμμεσα τα ενεργοποιημένα T κύτταρα μέσω κυτταροκινών ενεργοποιούν φλεγμονώδη ή κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου επανξάνοντας την διαδικασία απόρριψης.

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ (ΧΥΜΙΚΗ) ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

Τα ειδικά έναντι του δότη αντισώματα προκαλούν την καταστροφή/απόρριψη του μοσχεύματος κυρίως μέσω της ενεργοποίησης της κλασσικής οδού του συμπληρώματος. Αυτός είναι ο κύριος μηχανισμός της υπεροξείας απόρριψης λόγω υπάρξεως προσχηματισμένων αντισωμάτων. Τα κυριότερα αντιγόνα έναντι των οποίων στρέφονται τα αντισώματα είναι τα αντιγόνα ABO της ομάδας αίματος, ενώ μπορεί να υπάρχουν και προσχηματισμένα αντισώματα εναντίον MHC μορίων. Τα αντισώματα προκαλούν ταχεία ενδαγγειακή θρόμβωση με συσσώρευση αιμοπεταλίων και νέκρωση του αγγειακού ενδοθηλίου. Χαρακτηρίζεται δε παράλληλα από εναπόθεση του παράγοντα C4d στα περισωληνιαρικά τριχοειδή, εύρημα το οποίο θεωρείται διαγνωστικό απόρριψης σε βιοψίες μοσχευμάτων [45].

Εκτός από προσχηματισμένα, είναι δυνατός και ο σχηματισμός *de novo* HLA αντισωμάτων του λήπτη έναντι του μοσχεύματος μετά τη μεταμόσχευση. Η πρωτεϊνουρία ως εύρημα έχει συσχετιστεί με την ανίχνευση τέτοιων αντισωμάτων και την ταχεία πτώση του GFR σε αυτούς του λήπτες. Η ύπαρξη *de novo* αντισωμάτων έχει επίσης συσχετιστεί με την χρόνια απόρριψη. Η χημική απόρριψη έχει αρχίσει να μελετάται εντατικότερα τα τελευταία χρόνια. Έχει γενικότερα χειρότερη πρόγνωση και απαιτεί και διαφορετικούς θεραπευτικούς χειρισμούς όντας ανθεκτική στα γλυκοκορτικοειδή, πχ Ριτουξιμάμπη αντιλεμφοκυτταρικό, αντί-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα [46].

Ο ρόλος της φυσικής ανοσίας στην Απόρριψη

Για πολλές δεκαετίες η έρευνα γύρω από την απόρριψη των αλλομοσχευμάτων εστιάζετο στους μηχανισμούς της ειδικής ανοσίας (T- κυτταροεξαρτώμενη ανοσοαπάντηση). Τα τελευταία όμως χρόνια υπάρχουν συνεχώς αυξανόμενες ενδείξεις για τη σημασία και της φυσικής ανοσίας στην αναγνώριση και απόρριψη των μεταμοσχευόμενων οργάνων. Σταθμός σε αυτό υπήρξε η κλινική δοκιμή του Μονάχου το 1994 (Munich superoxide dismutase trial) η οποία πρότεινε ότι η βλάβη από την ισχαιμία/επαναιμάτωση (ischemia/reperfusion injury-IRI) των νεφρικών αλλομοσχευμάτων είναι αυτή που δίνει το έναυσμα για την οξεία απόρριψη , ενώ ταυτόχρονα συμβάλλει στην ανάπτυξη της χρόνιας απόρριψης [47, 48].

Βλάβη από ισχαιμία/επαναιμάτωση

Είναι μια πολυπαραγοντική φλεγμονώδης αντίδραση, η οποία επιδρά σημαντικά στην άμεση και αργότερη επιβίωση των μοσχευμάτων και είναι ανεξάρτητη από την παρουσία αλλοαντιγόνου. Δραστικές ρίζες οξυγόνου (Reactive Oxygen Species- ROS) παράγονται στο μόσχευμα λόγω υποξίας του δοτή στη διάρκεια του εγκεφαλικού θανάτου, η οποία επιτείνεται από την ψυχρή ισχαιμία του μοσχεύματος, αλλά και στον λήπτη κατά την επαναιμάτωση του μοσχεύματος. Αυτοί οι μεταβολίτες ενεργοποιούν την φυσική ανοσοαπάντηση έναντι του μοσχεύματος και στον δοτή (πριν την συλλογή του οργάνου) αλλά και στον λήπτη (άμεσα μετά την αναστόμωση του οργάνου). Οι ROS αυτοί δρουν ως τοξικά μόρια επάγοντας την νέκρωση καθώς και δομικές αλλαγές των κυττάρων.

Η IRI αρχίζει με τη άμεση οξειδωτική δράση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου στους ιστούς, η οποία οδηγεί στην παραγωγή των DAMPs (Damage/Danger-Associated Molecular Patterns). Αυτά το βιομόρια παράγονται από κατεστραμμένα συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και απελευθερώνονται από αποπτωτικά κύτταρα. Τα DAMPs στην συνέχεια θα οδηγήσουν στην ωρίμανση των άωρων δενδριτικών κυττάρων (και στο δότη και στον λήπτη) [49]

Η μετανάστευση των ωρίμων πλέον δένδριτικών κυττάρων στους λεμφαδένες θα οδηγήσει στη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και στην ευαισθητοποίηση παρθένων T κυττάρων. Έτσι παράγονται δραστικά κυτταροτοξικά Tα κύτταρα τα οποία επιστρέφουν στο μόσχευμα και οδηγούν στην οξεία απόρριψη του.

Η IRI έχει παράλληλα συνδεθεί και με την χρονιά απόρριψη του αλλομοσχεύματος μέσω προαγωγής της αθηροσκλήρωσης αυτού. Τέλος ενεργοποιεί των καταρράκτη του συμπληρώματος καθώς και τους μηχανισμούς πήξης, οι οποίοι συμβάλλουν στην απόρριψη του μοσχεύματος.

NK κύτταρα

Τα κύτταρα φονιάδες (NK κύτταρα) παίζουν σημαντικό ρόλο στην μεταμόσχευση λόγω της ικανότητας τους να αναγνωρίζουν και να καταστρέφουν αλλοαντιγόνα και χωρίς να χρειάζεται να προηγηθεί ευαισθητοποίηση. Σε αντίθεση με τα T και B κύτταρα τα NK κύτταρα ενεργοποιούνται ακόμα και με απουσία MHC μορίων από την μεμβράνη των κυττάρων στόχων.

Συμβάλλουν στην απόρριψη του μοσχεύματος έμμεσα ενισχύοντας την δράση των αλλοδραστικών CD-28 T κυττάρων, ενώ παράλληλα ενισχύουν την πρόιμη φλεγμονή του μοσχεύματος. Συμβάλλουν στην νεφρική βλάβη μέσω της παράγωγης κυτταροκινών [50].

C. ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ.

Ταξινομείται με βάση τη χρονική στιγμή εκδήλωσης της μετά την μεταμόσχευση σε:

- Υπεροξεία απόρριψη
- «Επιταχυνόμενη» απόρριψη
- Οξεία απόρριψη
- Επιβραδυνόμενη οξεία απόρριψη
- Χρόνια απόρριψη.

Υπεροξεία απόρριψη.

Εκδηλώνεται από μερικά λεπτά έως 24 ώρες μετά την αναστόμωση των αγγείων του μοσχεύματος. Όπως ήδη αναφέρθηκε οφείλεται σε προϋπάρχοντα/ προσχηματισμένα στον λήπτη αλλοαντισώματα. Παλαιότερα οφείλετο σε IgM αλλοαντισώματα έναντι των ABO αντιγόνων του αίματος. Σήμερα δότες και λήπτες επιλέγονται με βάση την ABO συμβατότητα, με τους ίδιους κανόνες όπως στις μεταγγίσεις αίματος. Η υπεροξεία απόρριψη σήμερα οφείλεται στην παρουσία προσχηματισμένων IgG αντισωμάτων στον ορό του λήπτη που στρέφονται έναντι αλλοαντιγόνων του δότη κυρίως MHC μορίων. Αναπτύσσονται λόγω προηγούμενης ευαισθητοποίησης του λήπτη είτε από μεταγγίσεις αίματος, είτε από προηγηθείσας μεταγγίσεις, είτε λόγω πολλαπλών κυήσεων

Οξεία απόρριψη.

Εκδηλώνεται σε μέρες (συνήθως την 5^η μέρα αν ο λήπτης δεν λάβει ανοσοκαταστολή) έως εβδομάδες από την μεταμόσχευση. Χαρακτηρίζεται από οξεία δυσλειτουργία του μοσχεύματος με αύξηση της κρεατινίνης ορού και μείωση του όγκου των παραγόμενων ούρων. Κεντρικό ρόλο παίζουν τα T κύτταρα (κυτταροτοξικά CD8+, CTLs, βοηθητικά CD4+) που απαντούν σε αλλοαντιγόνα του δότη, κυρίως σε MHC μόρια, τα οποία ανευρίσκονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και στα παρεγχυματικά κύτταρα του μοσχεύματος. Τα T κύτταρα, όπως έχει αναφερθεί, προκαλούν την άμεση καταστροφή των κυττάρων το μοσχεύματος, ενώ παράγουν και κυτταροκίνες οι οποίες προσελκύουν φλεγμονώδη κύτταρα οδηγώντας στην απόπτωση/νέκρωση. Αργότερα συμμετέχουν στην διαδικασία και αντισώματα έναντι αντιγόνων του αγγειακού τοιχώματος, τα οποία οδηγούν στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος επιτείνοντας την αγγειακή βλάβη. Απεικονιστικά μπορεί να παρατηρηθεί μειωμένη αιματική ροή του μοσχεύματος χωρίς όμως τα ευρήματα να είναι ειδικά. Η βιοψία του μοσχεύματος είναι η gold standard εξέταση για την διάγνωση. Τα διαγνώστηκα κριτήρια του Banff χρησιμοποιούνται πλέον διεθνώς για τη ιστολογική ταξινόμηση της απόρριψης των νεφρικών μοσχευμάτων [51].

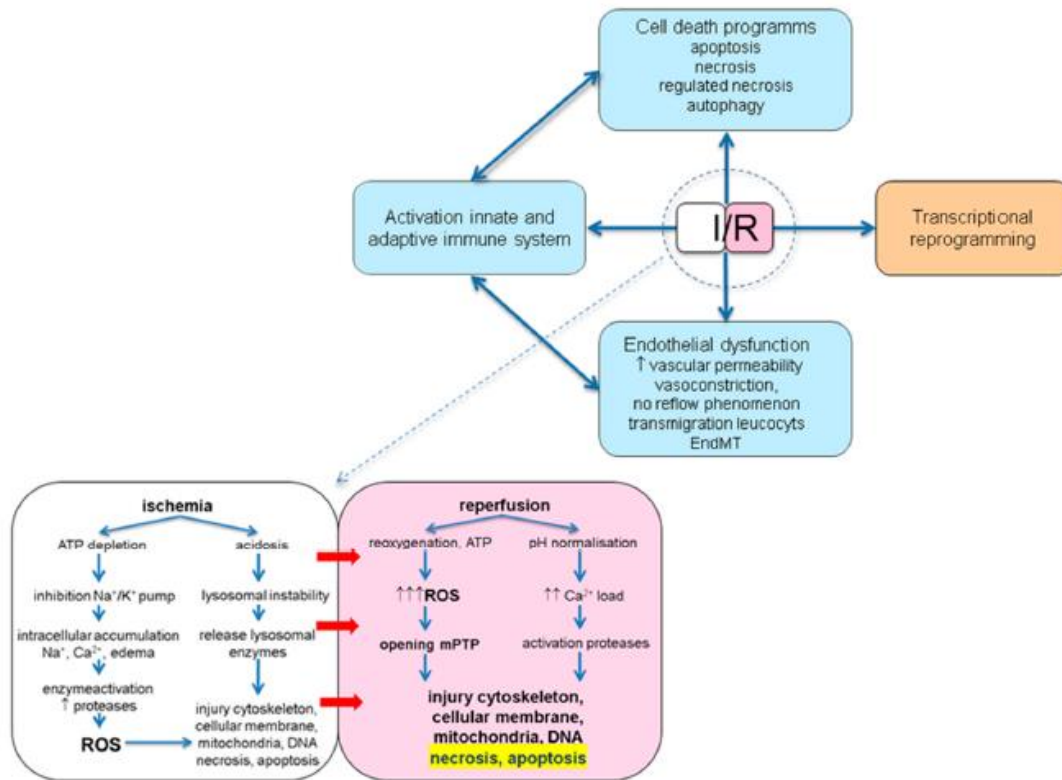
Χρόνια απόρριψη (ή χρόνια νεφροπάθεια του αλλομοσχεύματος)

Εμφανίζεται μήνες ή και χρόνια μετά την μεταμόσχευση και αποτελεί σήμερα την κύρια αιτία απώλειας του μοσχεύματος. Διαμεσολαβείται και από κυτταρική αλλά και από χημική απάντηση και χαρακτηρίζεται από ίνωση και απώλεια της φυσιολογικής δομής του οργάνου. Κύρια ιστολογικά ευρήματα είναι η διάμεση ίνωση, η σωληναριακή ατροφία και η αρτηριοσκλήρωση του μοσχεύματος. Έχει συσχετίσει με αυξημένα επίπεδα προσχηματισμένων αντί-HLA αλλά και de-novo παραγόμενων αντισωμάτων ειδικών έναντι στον δότη. Οι ακριβείς μηχανισμοί είναι ακόμα εν πολλοίς άγνωστοι ενώ θεωρείται ότι η ιντερλευκίνη 17 παίζει σημαντικό ρόλο ως διαμεσολαβητής.

5. ΒΛΑΒΗ ΙΣΧΙΜΙΑΣ/ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ

Η IRI είναι δυστυχώς αναπόφευκτη στη νεφρική μεταμόσχευση και αποτελεί τον κυριότερο ίσως τον κυριότερο παράγοντα που καθορίζει την μετέπειτα λειτουργία του μεταμοσχευμένου οργάνου [52, 53, 54]. Συνοδεύεται από μια άσηπτη φλεγμονώδη ανοσιακή αντίδραση και συνδέεται με την άμεση απόρριψη του μοσχεύματος (διαμεσολαβούμενης από T λεμφοκύτταρα) καθώς και της διαμεσολαβούμενης από αντισώματα απόρριψη. [55, 56]. Επιπλέον είναι πιθανόν να οδηγεί σε προοδευτική διάμεση ίνωση και σωληναριακή ατροφία η οποία και σχετίζεται με την χρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος [57]. Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τις τελευταίες τρεις δεκαετίες με χρήση μεμονωμένων κυτταρικών σειρών έχουν διευρύνει σημαντικά την κατανόηση του παθοφυσιολογικού υπόβαθρου της IRI .

Έχει πολύπλοκούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, αποτελούμενους από ενεργοποίηση του κυτταρικού θανάτου, ενδοθηλιακή βλάβη και δυσλειτουργία, μεταγραφικό επαναπρογραμματισμό γονιδίων και ενεργοποίηση της εγγενούς/φυσικής και επίκτητης/προσαρμοστικής ανοσιακής αντίδρασης. [54] (Εικόνα 10)



Εικόνα 10.

A. ΙΣΧΑΙΜΙΑ

Εξαιτίας της ελλείψεως O_2 κατά την φάση της ισχαιμίας, τα κύτταρα επιστρέφουν σε φάση αναερόβιου μεταβολισμού με αποτέλεσμα την σημαντική μείωση του διαθέσιμου ATP καθώς και την ενδοκυτταρική οξέωση λόγω συσσώρευσης γαλακτικού οξέως. Αυτό με την σειρά του προκαλεί την αποσταθεροποίηση των μεμβρανών την κατάρρευση του κυτταρικού σκελετού και την αναστολή των ATP ρυθμιζόμενων αντλιών Na/K . [58, 59, 60]. Ως αποτέλεσμα αυτού, η απομάκρυνση Νατρίου από τα κύτταρα είναι μειωμένη και το Κάλιο εισέρχεται παθητικά εντός του κυττάρου. Αυτή η είσοδος δημιουργεί ένα υπεροσμωτικό περιβάλλον εντός των κυττάρων που οδηγεί στη είσοδο νερού εντός αυτού με τελικό αποτέλεσμα το κυτταρικό οίδημα.

Επιπλέον, υπό φυσιολογικές συνθήκες υπάρχει μεγάλη διαφορά συγκέντρωσης ασβεστίου Ca ανάμεσα στις πλευρές της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτή η διαφορά διατηρείται σχετικώς σταθερή με την ενεργή μεταφορά κατιόντων ασβεστίου από διάφορες αντλίες εξαρτώμενες από το ATP. Η προαναφερθείσα μείωση του ATP οδηγεί στην αυξημένη συγκέντρωση ενδοκυττάριου ασβεστίου η οποία με τη σειρά της θα οδηγήσει σε ενεργοποίηση διαφόρων πρωτεϊνών, όπως της Καλπαίνης η οποία θα παραμείνει ανενεργή λόγω της οξείωσης αλλά θα ενεργοποιηθεί κατά την φάση επαναιμάτωσης όταν αποκατασταθεί το PH και θα οδηγήσει στην καταστροφή της σπεκτρίνης του κυτταρικού σκελετού.

Οι ROS παράγονται από διάφορες διαδικασίες στα ισχαιμόντα και επαναγγειούμενα όργανα. Η Ξανθινική οξειδάση είναι ένας από τους πλέον μελετημένους "παραγωγούς" ελευθέρων ριζών οξυγόνου, η οποία παράγει ταυτόχρονα και Υπεροξειδίου του Υδρογόνου αλλά και ανιόντα Υπεροξειδίου. ROS αντιδρούν τάχιστα με άλλα μόρια, οδηγώντας στην καταστροφή λιπιδίων, νουκλεϊκών οξέων και πρωτεϊνών κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης. Σε αντίθεση με τα τρωκτικά, στα ανθρώπινα νεφρικά μοσχεύματα η οξειδάση της ξανθίνης παίζει έναν ήσσονος σημασίας ρόλο στην Δημιουργία ROS. Αντιθέτως, η διήθηση του μοσχεύματος από λευκοκύτταρα μετά από τη φάση της επαναιμάτωσης οδηγεί κυρίως στην δημιουργία υπεροξειδίων. Για πολλά χρόνια θεωρούταν ότι η δημιουργία των ελευθέρων ριζών οξυγόνου συνέβαλε στην κυτταρική καταστροφή κυρίως κατά την φάση της επαναιμάτωσης. Μολοταύτα τελευταία έχει αρχίσει να γίνεται αντιληπτό ότι κάποια ποσότητα ελεύθερων ριζών δημιουργούνται και κατά την φάση της ψυχρής συντηρήσεως των μοσχευμάτων. [61, 62, 63, 64, 65].

B. ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗ

Κατά την φάση της επαναιμάτωσης, η αύξηση των επιπέδων του O₂ καθώς και η ομαλοποίηση το PH προκαλούν περαιτέρω βλάβη στα ισχαιμόντα κύτταρα. Τα επίπεδα του ενδοκυτταρικού Ca αυξάνουν περεταίρω ενεργοποιώντας, όπως προαναφέρθηκε, τις Καλπαίνες οδηγώντας στην βλάβη του κυτταρικού σκελετού και τον κυτταρικό θάνατο [54]. Η αύξηση του διαθέσιμου οξυγόνου θα οδηγήσει στην παράγωγή μεγάλων ποσοτήτων ROS καθώς και στην μείωση της αντιοξειδωτικής ικανότητας των κυττάρων [66]. Για χρόνια αυτή η μεγάλη αύξηση των ROS είχε

αποδοθεί σε μια γενικευμένη δυσλειτουργία της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων [67]. Προσφάτως όμως, ο Chouchani et al, [68] κατέδειξε ότι αυτή η μεγάλη παραγωγή υπεροξειδίων προκαλείται από την αντίστροφη δράση του συμπλέγματος I της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων. Αυτή η δράση προκαλείται από το σουκινικό (ηλεκτρικό) οξύ, έναν μεταβολίτη του κύκλου του κιτρικού οξέως, το οποίο συσσωρεύεται στην φάση της ισχαιμίας. Αυτές οι τεράστιες ποσότητες ROS παραγόμενες στα μιτοχόνδρια, είναι υπεύθυνες για την ενεργοποίηση διαφόρων επιβλαβών για το κύτταρο μονοπατιών μέσω της καρβονυλίωσης των πρωτεϊνών και τις υπεροξειδωσις των λιπιδίων. Αυτό συμβάλλει στην βλάβη των κυτταρικών μεμβρανών, του κυτταρικού σκελετού και του DNA και να οδηγεί στον σχηματισμό της πρωτεΐνης mitochondrial permeability transition pores (mPTP). [66]. Ο συνδυασμός των ROS με την αύξηση του Ca εντός των μιτοχονδρίων οδηγούν στον άνοιγμα της πρωτεΐνης mPTP και την απελευθέρωση από τα μιτοχόνδρια ουσιών όπως το κυτόχρωμα C, σουκινικό οξύ και μιτοχονδριακό DNA, οι οποίες είναι δυνατόν να προκαλέσουν τον κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης ή νέκρωσης και να λειτουργήσουν ως DAMPs προκαλώντας μια άσηπτη φλεγμονώδη αντίδραση, ενεργοποιώντας τους μηχανισμούς φυσικής και επίκτητης ανοσίας. [69, 70, 71, 72]

Αυτές οι πρόσφατες ανακαλύψεις των μιτοχονδριακών παθοφυσιολογικών μηχανισμών καθώς και του καθοριστικού ρολού αυτών στην IRI έχουν οδηγήσει σε διάφορες στρατηγικές μείωσης της IRI με στόχο τα μιτοχόνδρια. Λιπόφιλα κατιόντα και πρωτεΐνες που στοχεύουν στα μιτοχόνδρια έχουν δημιουργηθεί στην προσπάθεια να αυξηθεί η αντιοξειδωτική ικανότητα του κυττάρου. [73]. Το Τριφενυλοφωσφόνιο (TTP) και το MitoQ είναι δυο από τα πλέον μελετημένα λιπόφιλα κατιόντα τα οποία δρουν ως “συλλέκτες» ROS. Από τις πρωτεΐνες που στοχεύουν στα μιτοχόνδρια η Szeto-Schiller (SS) είναι η πιο γνώστη παρότι ο ακριβής μηχανισμός δράσης της δεν είναι ευρέως γνωστός [74]. Τέλος μια άλλη στρατηγική μείωση των ROS κατά την φάση επαναιμάτωσης είναι η μείωση του παραγόμενου σουκινικού οξέως με την αναστολή της σουκινικής δευδρογονάσης, παρότι αυτή η τακτική δεν έχει μελετηθεί στην νεφρική IRI [68, 69]

C. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ IRI

1. Κυτταρικός Θάνατος: νέκρωση, απόπτωση, αυτοφαγία

1.1 Νέκρωση

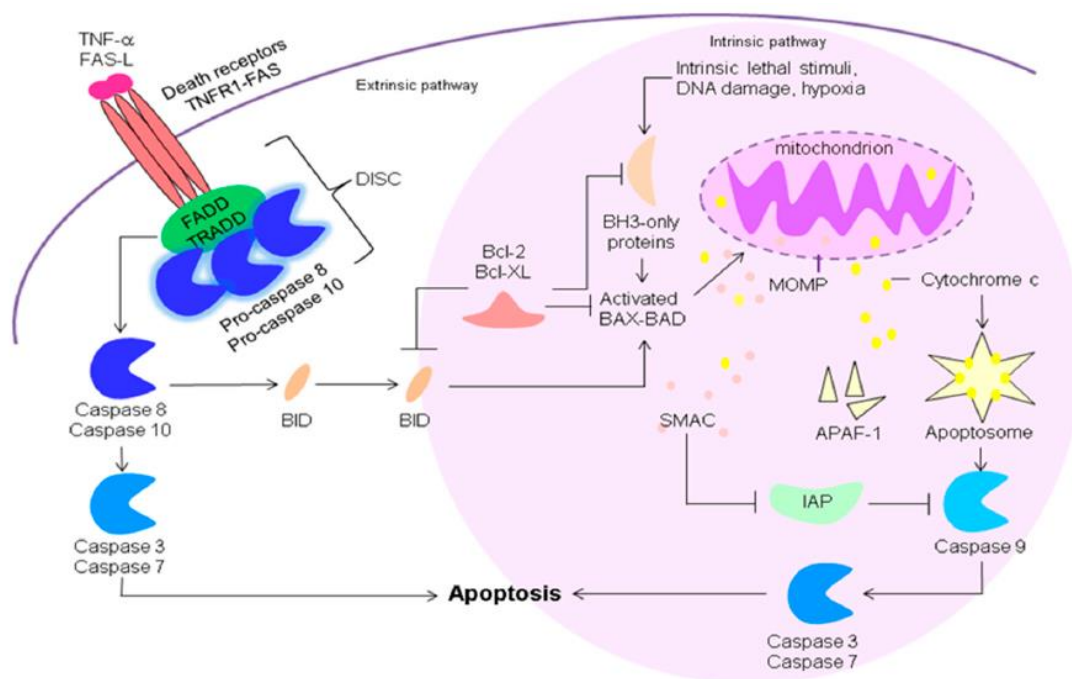
Η νέκρωση των κυττάρων κατά την IRI προκαλείται λόγω του οιδήματος αυτών που έχει ως αποτέλεσμα την ρήξη/ καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης [75]. Κυτταρικά «θραύσματα» εξέρχονται στον εξωκυττάριο χώρο λειτουργώντας ως DAMPs ενεργοποιώντας την ανοσιακή απόκριση και οδηγώντας στην προσέλωση κυττάρων φλεγμονής καθώς και στην παραγωγή κυτταροκινών.

1.2 Απόπτωση

Σε αντίθεση με την νέκρωση, η απόπτωση είναι μια ελεγχόμενη διαδικασία η οποία περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των κασπασών, οι οποίες οδηγούν μέσω ενός καταρράκτη σημάτων στον αυτοπεριοριζόμενο προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Οι κασπάσες, μια οικογένεια πρωτεασών, είναι πολύ σημαντικές σε αυτή την διαδικασία, προκαλώντας πρωτεολυτική κατάσπαση διαφόρων ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών. [76, 77]. Η απόπτωση δημιουργεί αποπτωτικά σωμάτια τα οποία περιλαμβάνουν θραύσματα ενδοκυττάρων πρωτεϊνών. Αυτά τα σωμάτια θα φαγοκυτταρωθούν και το περιεχόμενο τους θα εξέλθει στον εξωκυττάριο χώρο.

Η απόπτωση μπορεί να ξεκινήσει είτε από την ενδογενή οδό (οδός εξαρτωμένη από τα μιτοχόνδρια) στην οποία τα σηματοδοτικά μόρια προέρχονται από το κύτταρο(πχ DNA) είτε από τη εξωγενή οδό από μόρια μη προερχόμενα από τα κύτταρα, όπως ο TNF-α.

Μια οικογένεια πρωτεϊνών που παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της απόπτωσης είναι η B-cell lymphoma2 (Bcl-2) [78]. Πρωτεΐνες αυτής της οικογένειας μπορούν να δράσουν είτε) περιορίζοντας (Bcl-2, Bcl-xL) την απόπτωση, είτε προκαλώντας την (Bax, Bad) ενισχύοντας την διαπερατότητα των μιτοχονδρίων [79]. (Εικόνα 11)



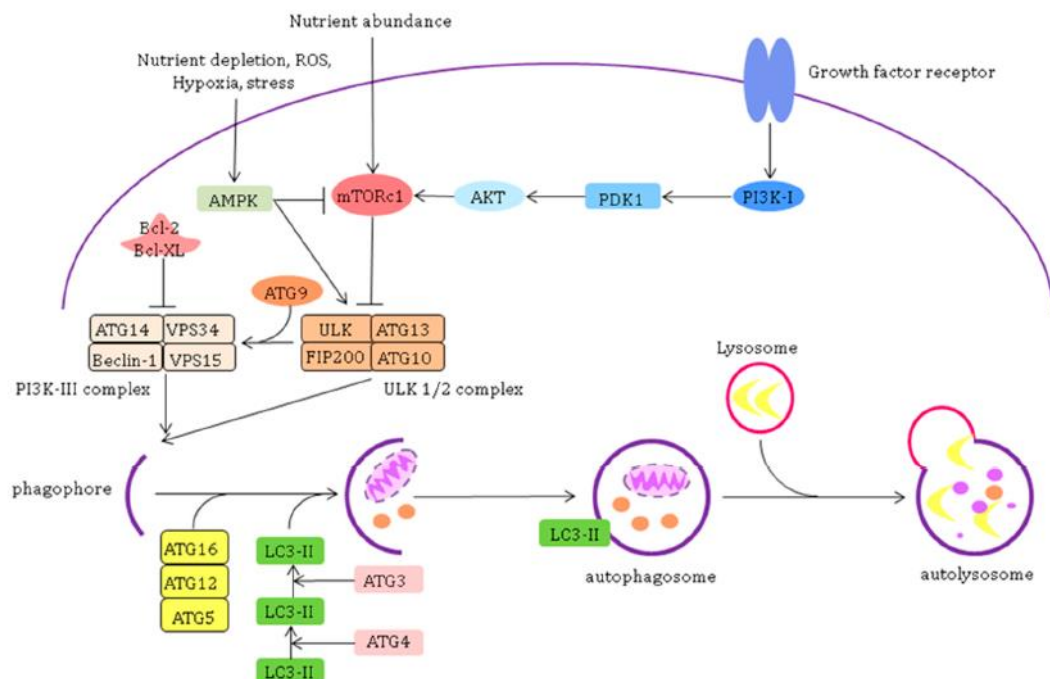
Εικόνα11 . Ενδογενές και εξωγενές αποτωτικό μονοπάτι.

1.3 Αυτοφαγία.

Τα κύτταρα έχουν την ικανότητα αυτοφαγίας κατεστραμμένων κυτταρικών τμημάτων, διατηρώντας έτσι την μεταβολική τους δραστηριότητα και αποφεύγοντας τον κυτταρικό θάνατο. Η αυτοφαγία περιλαμβάνει τον σχηματισμό αυτοφαγοσωμάτων τα οποία περιλαμβάνουν κατεστραμμένα κυτταρικά μέρη ή πρωτεΐνες. Αυτά τα αυτοφαγοσωμάτια ενώνονται στο κυτταρόπλασμα με τα λυσοσώματα με αποτέλεσμα την αποδόμηση τους. Αυτή η διαδικασία είναι συνεχής, ε χαμηλούς ρυθμούς, διατηρώντας την κυτταρική ομοιόσταση αλλά διεγείρεται σε καταστάσεις stress μεσω διαφόρων σημάτων όπως οι ROS και η υποξία [80, 81]. Η έναρξη της αυτοφαγίας ρυθμίζεται από δυο κινάσες: το mammalian target of rapamycin complex 1 (mTOR, mTOR1) και η adenosine monophosphate-activated πρωτεϊνική κινάση (AMPK) [80, 81, 82, 83].

Στην νεφρική IRI, η αυτοφαγία αυξάνει και φαίνεται να έχει έναν διττό ρόλο [84, 85, 86]. Ο Decuypere και οι συνεργάτες εκτιμούν ότι η αυτοφαγία μπορεί να αλλάζει ρόλους ανάλογα με την βαρύτητα της ισχαιμικής βλάβης [84]. Ο ακριβής μηχανισμός

πίσω αυτή την αλλαγή δεν είναι ξεκάθαρος αλλά πιθανώς να εξαρτάται από την beclin 1 και την αλληλεπίδραση της με την Bcl-2 οικογένεια πρωτεϊνών [84, 86]. Το εκτεταμένο σε διάρκεια και βαρύτητα οξειδωτικό stress λόγω έκθεσης σε ROS πιθανώς να οδηγεί σε τροποποίηση των μακρομορίων με αποτέλεσμα την μερική μόνο αποδόμηση τους από τα λυσοσώματα [87]. Επιπλέον η αυτοφαγία είναι μια διαδικασία που καταναλώνει αρκετή ενέργεια του κυττάρου. Συμπερασματικά, η εκτεταμένη αυτοφαγία που παρατηρείται μετά από παρατεταμένη ψυχρά ισχαιμία, ιδιαίτερα σε μοσχεύματα από πτωματικούς δότες, μπορεί να είναι ένας από τους μηχανισμούς πρόκλησης εκτεταμένης βλάβης κατά την επαναιμάτωση του μοσχεύματος [84, 88]. Βασιζόμενοι λοιπόν σε αυτόν τον διττό της ρόλο, ο θεραπευτικός στόχος θα πρέπει να είναι να περιοριστεί η αυτοφαγία σε χαμηλά επίπεδα όπου ο ρόλος της είναι προστατευτικός (Εικόνα 12).



Εικόνα 12. Μονοπάτια της αυτοφαγίας

Οι διαφορετικές «μορφές» προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου επάγονται από κοινά ερεθίσματα. Πολλές πρωτεΐνες απαντούν ταυτόχρονα και στα μονοπάτια της απόπτωσης και της αυτοφαγίας. Η ρύθμιση αυτών των πρωτεϊνών καθορίζει την τύχη

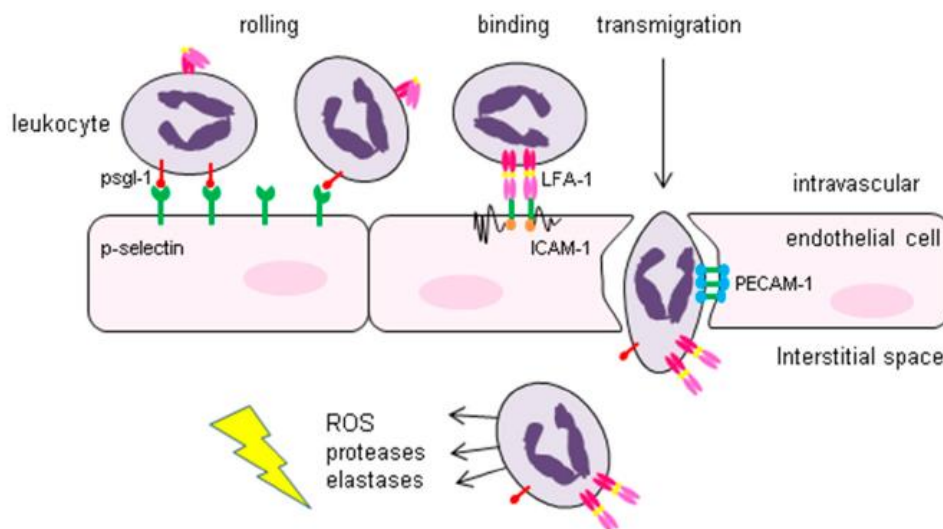
του κυττάρου. Η ρυθμιζόμενη από τις κασπάσες αποδόμηση διαφόρων ρυθμιστικών πρωτεϊνών της αυτοφαγίας περιορίζει τον σχηματισμό των αυτογαφοσωμάτων [89, 90, 91]. Οι αναστολείς της αποπτώσεως Bcl-2 και Bcl-XL, αναστέλλουν και την αυτοφαγία δεσμεύοντας την Beclin-1 [92, 93]. Στον αντίποδα, υπερέκφραση του ATG5 και beclin-1 αποτρέπουν την ενεργοποίηση των κασπασών και την αντιστοίχως την απόπτωση.

2. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Σε αγγειακό επίπεδο, η I/R οδηγεί σε οίδημα των ενδοθηλιακών κυττάρων, απώλεια του γλυκοκάλυκα και αποδόμηση του κυτταρικού σκελετού της ακτίνης. Ως αποτέλεσμα, η διακυτταρική επαφή των ενδοθηλιακών κυττάρων χάνεται και αυξάνεται η κυτταρική διαπερατότητα και η απώλεια υγρών στον διάμεσο χώρο [94]. Επιπλέον το ενδοθήλιο παράγει Αγγειοδραστικές ουσίες όπως αυξητικός παράγοντας αιμοπεταλίων (PDGF) και η Ενδοθηλίνη-1 (ET-1) προκαλώντας αγγειοσύσπαση [95]. Αυτή η αγγειοσύσπαση επιτείνεται από την μειωμένη παραγωγή μονοξειδίου του Αζώτου (NO) κατά την επαναιμάτωση, λόγω μειωμένης έκφρασης της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO (eNOS) και της υπερευαισθησίας των αρτηριολίων στους αγγειοδραστικούς παράγοντες όπως η Αγγειοτενσίνη II και η Προσταγλανδίνη H₂ [96, 97, 98]. Εν τέλει, αυτό μπορεί να οδηγήσει στο επονομαζόμενο no reflow φαινόμενο κατά το οποίο παρόλη της επαναιμάτωσης του ιστού δεν παρατηρείται επαρκής διάχυση στο μικροαγγειακό περιβάλλον.

Μια σημαντική πτυχή της IRI είναι η χημειοταξία, η ενδοθηλιακή προσκόλληση καθώς και η μετανάστευση των λευκοκυττάρων στο μεσοκυττάριο χώρο. [99]. Η διαδικασία αυτή ξεκινά από την αυξημένη έκφραση της P-selectin στα ενδοθηλιακά κύτταρα και η αλληλεπίδραση αυτής με τη P-selectin γλυκοπρωτείνη 1 (PSGL-1) που εκφράζεται στα λευκοκύτταρα. Η αλληλεπίδραση αυτή οδηγεί στην «κύλιση» των λευκοκυττάρων πάνω στο ενδοθήλιο. Στην συνέχεια αυτά προσκολλούνται σταθερά στο ενδοθήλιο χάρη στην αλληλεπίδραση των 2-integrins lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1) και macrophage-1 antigen (MAC-1 or complement receptor 3, CR3) των λευκοκυττάρων και του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης

intracellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) των ενδοθηλιακών κυττάρων. Platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1) στην συνέχεια διευκολύνει την μετανάστευση στο μεσοκυττάριο χώρο. Μόλις ενεργοποιηθούν αυτά τα λευκοκύτταρα θα απελευθερώσουν διάφορες τοξικές ουσίες πως ROS, πρωτεάσες, ελαστασες και διάφορες κυτταροκίνες στο διάμεσο χώρο με αποτέλεσμα την περεταίρω βλάβη του παρεγχύματος. (Εικόνα 13)



Εικόνα 13. Αλληλεπίδραση λευκοκυττάρων και ενδοθηλίου

3. Ανοσιακή απόκριση

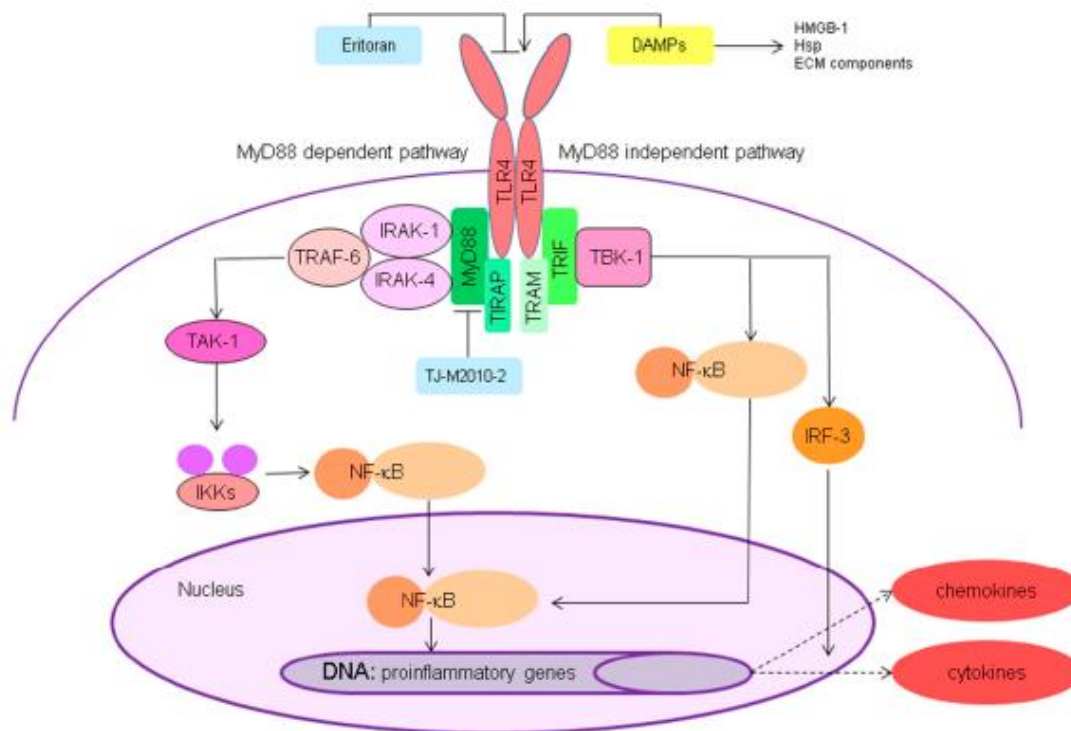
3.1 Φυσική Ανοσία.

Η φυσική ή μη ειδική ανοσία είναι εξελικτικά το παλαιότερο μέρος του ανοσιακού συστήματος του ανθρώπου. Ενεργεί σε λοίμωξη ή τραύμα με ένα ταχύ, βραχυχρόνιο και μη ειδικό τρόπο και περιλαμβάνει διαφόρων ειδών κύτταρα.

Toll-like Receptor

Στην μη ειδική ανοσία οι toll-like receptors (TLRs) παίζουν ένα πολύ σημαντικό ρόλο [100]. Είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες και μέλη της υπερικογένειας των Υποδοχέων ιντερλευκίνης-1 (IL-IR) και απαντώνται στην κυτταρική μεμβράνη και το κυτταρόπλασμα διαφόρων κυττάρων όπως λευκοκύτταρα, ενδοθηλιακά και σωληναριακά [101]. Η TLR οικογένεια στον άνθρωπο περιλαμβάνει 10 πρωτεΐνες, TLR1-TLR10 [102], εκ των οποίων οι TLR2 & TLR4 υπερεκφράζονται στα επιθηλιακά κύτταρα των σωληναρίων κατά την φάση της ισχαιμίας [103, 104, 105, 106, 107] και αναγνωρίζουν/ προσδένονται με αντίγονα. Η ενεργοποίηση τους προκαλεί την ενεργοποίηση διαφόρων κινασών [IL-1-receptor-associated kinase 1 (IRAK1), IL-1-receptor-associated kinase 4 (IRAK4), TANK binding kinase 1, inhibitor of NFκB kinase] και την συσσώρευση διαφόρων «προσαρμογέων» οδηγώντας στην ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων NFκB, MAP3 kinase (MAP3) and interferon regulatory factor 3) με αποτέλεσμα την μεταγραφή γονιδίων και την επακόλουθη ανοσιακή απάντηση. [54,102]. TLR2 και TLR4 μπορούν να ενεργοποιηθούν από DAMPs και οι οποίοι απελευθερώνονται κατά την IR [108, 109, 110].

Η TLR4 παίζει έναν σημαίνοντα ρόλο στην νεφρική IRI. Σε πειραματικό μοντέλο με ποντίκια, ο Bergler et al [111] έδειξε ότι η κατά την IRI η TLR4 υπερεκφράζεται και αυτή η υπερέκφραση συσχετίζεται ισχυρά με την μετέπειτα λειτουργία του μοσχεύματος. Όπως προαναφέρθηκε, η ενεργοποίηση της TLR4 προάγει την απελευθέρωση διαφόρων προφλεγμονωδών παραγόντων όπως η IL-6, IL-1β και ο TNF-α, προκαλώντας παράλληλα την προσέλκυση μικροφάγων και ουδετερόφιλων [112]. Παράλληλα, ενεργοποίηση τους, οδηγεί στη ν υπερέκφραση μορίων πρόσδεσης ICAM-1, VCAM-1 και E-σελεκτίνης διευκολύνοντας έτσι την μετανάστευση των λευκοκυττάρων στο διάμεσο χώρο. Τέλος η ενεργοποίηση της TLR4 στα κυκλοφορούντα μικροφάγα και τα ουδετερόφιλα οδηγεί στην ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων. Τα ουδετερόφιλα αποτελούν τους πρωταρχικούς διαμεσολαβητές της IRI και μάλιστα η ενεργοποίησή τους οδηγεί στην απελευθέρωση ROS και την σιτική βλάβη [113]. Μελέτες κατέδειξαν ότι μύες με έλλειψη της TLR4 εμφάνισαν μικρότερη έκφραση προφλεγμονωδών παραγόντων στα μοσχεύματα μετά την μεταμόσχευση [112]. Στην εικόνα 14 εμφανίζονται αναλυτικά οι αλληλεπιδράσεις και τα σηματοδοτικά μονοπάτια της TLR4.



Εικόνα 14. Οι αλληλεπιδράσεις και τα σηματοδοτικά μονοπάτια της TLR4

Συμπλήρωμα

Κεντρικό ρόλο στην φυσική ανοσία κατέχει το συμπλήρωμα. Τα DAMPs έχουν την ικανότητα ενεργοποίησης και των 3 μονοπατιών του συμπληρώματος, συνδεδεμένα είτε με το C1q είτε με το C3 είτε με την mannose-lectin. Πρόσφατα μάλιστα αναδείχτηκε ότι το μονοπάτι της Λεκτινης είναι το κυρίαρχο στην IRI του νεφρου[114]. Όταν ενεργοποιηθούν τα μονοπάτια αυτά απελευθερώνονται οι αναφυλοτοξίνες C3a και C5a. Ως αποτέλεσμα είναι η έκκριση χυμοκινών και η ενεργοποίηση, μετανάστευση και διήθηση των ουδετερόφιλων οδηγώντας στην κυτταρική βλάβη την απόπτωση και την νέκρωση.

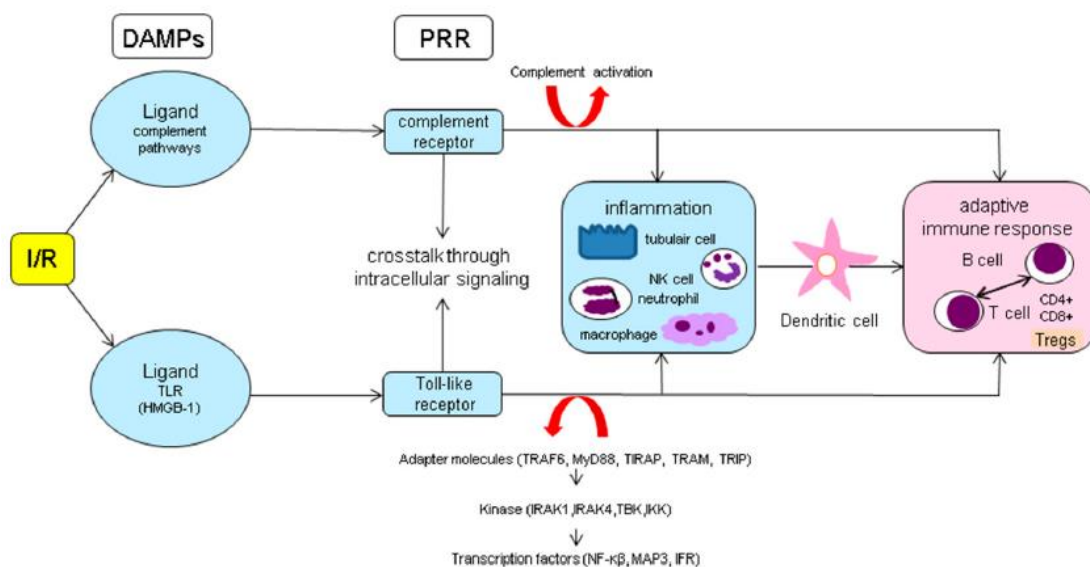
Εκτός από την επαγωγή της ανοσιακής απάντησης και τον κυτταρικό θάνατο, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος παίζει και έναν αντιγονοπαρουσιστικό ρόλο. Τα C3a και C5a, μέσω ενεργοποίησης των APCs, ενεργοποιούν τα T κύτταρα συμμετέχοντας στην ευαισθητοποίηση του λήπτη και την απόρριψη του μοσχεύματος [115]. Παράλληλα προάγουν την διαφοροποίηση των CD4⁺ και CD8⁺ T

λεμφοκυττάρων, τα οποία κύτταρα συμμετέχουν στην αγγειακή (CD8+) και την κυτταρική (CD4+) απόρριψη του μοσχεύματος. Εκτός την κυτταρικής ανοσίας, το συμπλήρωμα μπορεί να επάγει και την χημική. Μεσω της δράσης του επί των μικροφάγων και των CD4+, επάγει την διαφοροποίηση των B λεμφοκυττάρων, την παράγωγή αντισωμάτων [114] και επακολούθως την απόρριψη του μοσχεύματος από λόγω των αντισωμάτων (ABMR).

Διάφορες μελέτες , κλινικές και πρόκλινικές, έχουν επικεντρωθεί στην αναστολή της δράσης του συμπληρώματος. Το Eculizumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του C5 έχει μελετηθεί εκτενώς σε μελέτες φάσεως II/III στη μεταμόσχευση νεφρου[116, 117, 118]. Όλες κατέληξαν ότι το φάρμακο είναι ασφαλές και αποτελεσματικό στην μείωση της ABMR

3.2 Επίκτητη/Ειδική Ανοσία

Η σύνδεση μεταξύ φυσικής και ειδικής ανοσίας γίνεται με τα δενδριτικά κύτταρα (DCs), τα οποία είναι APC και συμμετέχουν στην IRI. Τα άωρα DCs μπορούν να ενεργοποιηθούν από DAMPs μέσω των TLR και του συμπληρώματος. Μετά την ενεργοποίησή τους μπορούν να επάγουν την ειδική ανοσία του οργανισμού, είτε άμεσα παρουσιάζοντας τα αντιγόνα στα B και T- λεμφοκύτταρα, είτε έμμεσα μέσω κυτταροκινών [54]. Ο Batal et al [119], σε βιοψίες νεφρικών μοσχευμάτων >15 ημέρες μετά την μεταμόσχευση βρήκε ότι η αυξημένη ποσότητα DC σχετιζόταν ανεξάρτητα με τη μετέπειτα επιβίωση του μοσχεύματος. Στην Εικόνα 15 αναλύονται οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φυσικής και ειδικής ανοσίας στην νεφρική IRI.



Εικόνα 15. οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φυσικής και ειδικής ανοσίας στην νεφρική IRI

Τ Λεμφοκύτταρα.

Η ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων γίνεται μέσω της σύνδεσης του υποδοχέα των Τ κυττάρων (TCR) με το σύμπλεγμα μείζονος ιστοσυμβατότητας (MHC) των APC. Όσον αφορά το νεφρό, CD4⁺ Τ κύτταρα βοηθοί (Th) όπως επίσης και τα κυτταροτοξικά CD8⁺ Τα κύτταρα αποτελούν σημαντικούς διαμεσολαβητές της IRI.[120]

Ο TCR των CD4⁺ Τ κυττάρων συνδέεται μόνο με μόρια MHC τάξεως 2 (HLA DP,DQ,DR). Κατά την ενεργοποίηση αυτών, αρχίζουν να παράγουν κυτταροκίνες οι οποίες μπορούν να βλάψουν το μόσχευμα . Υπάρχουν 3 κύριες κατηγορίες αυτών των Τ κυττάρων τα Th1, τα Th2 και τα Th17. Τα Τ κύτταρα ενεργοποιούνται επίσης από διάφορες κυτταροκίνες που παράγονται από τα APC, τα NK, τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα. Οι κυριότερες κυτταροκίνες που παράγουν τα Th1, Th2 και Th17 είναι οι IFN-γ, IL-4 & IL-5 και IL-17 & IL-22 αντίστοιχα [121]. Πιστεύεται ότι ο λόγος Th1/Th2 κυττάρων είναι πολύ σημαντικός στην παθογένεση της IRI [122]. Ο Loverre et al [123] έδειξε ότι σε νεφρικούς λήπτες οι οποίοι εμφάνισαν καθυστερημένη ανεπάρκεια του μοσχεύματος, ο επικρατούν φαινότυπος στα μοσχεύματα ήταν ο Th1. Σε συμφωνία με αυτό έρχονται δεδομένα που έχουν

αναδεικνύει ότι τα Th1 και Th17 κύτταρα σχετίζονται με απόρριψη διαμεσολαβούμενης από T Λεμφοκύτταρα. [124, 125]

Ο TCR των CD8⁺ T κυττάρων μπορεί να συνδεθεί μόνο με μόρια MHC τάξεως 1 (HLA A, B, C) των APC. Κατά την ενεργοποίηση τους διαφοροποιούνται είτε σε CTLs είναι σε κύτταρα μνήμης. Αυτή η διαφοροποίηση τους διαμεσολαβείται από CD4⁺ Th1 κύτταρα μέσω κυτταροκινών. Οι κύριες κυτταροκίνες που εμπλέκονται είναι οι IL-2, IL-12, IL-15 και IL-21. Τα CTLs είναι ικανά να καταστρέψουν κύτταρα τα οποία παρουσιάζονται με αλλογενή κλάσεως 1 MHC αντιγόνα του δότη στο μόσχευμα. Μόνο CTLs τα οποία έχουν ενεργοποιηθεί άμεσα (από APC κύτταρα του δότη) είναι ικανά να καταστρέψουν κύτταρα του μοσχεύματος [126]. Όπως και τα CD4⁺ έτσι και τα CTL εκκρίνουν κυτταροκίνες, αλλά ο ακριβής τους ρόλος στη νεφρική IRI δεν είναι ξεκάθαρος ακόμα.

B Λεμφοκύτταρα.

Εκτός των ενεργοποιημένων CD4⁺ και CD8⁺ T κυττάρων, αντισώματα έναντι του μοσχεύματος συμβάλλουν στην απόρριψη. Τα περισσότερα από αυτά παράγονται από ενεργοποιημένα έναντι των αλλοαντιγόνων B κυττάρων, η ενεργοποίηση των οποίων γίνεται κυρίως από τα Th. Τα T κύτταρα είναι υπεύθυνα για την απόρριψη του μοσχεύματος διαμεσολαβούμενης από T κύτταρα, ενώ τα B κύτταρα με το συμπλήρωμα είναι υπεύθυνα για το ABMR [126].

T Ρυθμιστικά Λεμφοκύτταρα

Αυτά τα T λεμφοκύτταρα (Tregs) φαίνεται να ασκούν προστατευτικό ρόλο στην νεφρική IRI. Είναι υπότυπος των CD4⁺ T κυττάρων και η δράση τους έγκειται στην καταστολή της φυσικής και ειδικής ανοσίας και στην διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης. Μπορούν να διακριθούν από τα λοιπά T κύτταρα από την έκκριση συγκεκριμένων πρωτεϊνών όπως η FoxP3, η οποία μοιάζει να είναι η σημαντικότερος μεταγραφικός παράγοντας για τη διαφοροποίηση των Treg. Ο μηχανισμός δράσης αυτών των κυττάρων είναι η παράγωγή ανοσοκοσταστατικών κυτταροκινών IL-10 & TGF-β, η μείωση των APC καθώς και η κατανάλωση της IL-2 [126].

Τα Treg πιθανώς να έχουν έναν υποσχόμενο ρόλο στην μείωση της νεφρικής IRI [127-130]. Διάφορες μελέτες τρέχουν αυτή την στιγμή για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της κυτταρικής FoxP3 πρωτεΐνης στην μεταμόσχευση νεφρου. (NCT02091232, NCT03284242, NCT01446484) [131, 132]. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα ανθρώπινα FoxP3+ T κύτταρα εμφανίζουν μεγάλες αποκλίσεις στην γονιδιακή έκφραση και λειτουργία [133-136], ενώ προσφάτως ανακαλύφθηκε μια υποκατηγορία αυτών των κυττάρων τα οποία εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (όπως τα Th κύτταρα) [137].

4. Επαναπρογραμματισμός μεταγραφής

Τα κύτταρα μπορούν να διατηρούν την ομοιότητα τους και να αυτοπροστατεύονται από την υποξία και την ισχαιμία, μέσω ενός μηχανισμού ενεργοποίησης παραγόντων μεταγραφής. Αυτοί οι επαγόμενοι από την υποξία παράγοντες (HIFs) ρυθμίζουν την έκφραση διαφόρων γονιδίων τα οποία σχετίζονται με την αγγειογένεση, την ερυθροποίηση και την κυτταρική επιβίωση. Με αυτό τον τρόπο δημιουργούν μια «προστατευτική» ασπίδα του κυττάρου έναντι της υποξίας [138].

HIFs είναι διμερή μεταγραφικοί παράγοντες αποτελούμενοι από δυο υπομονάδες την α και β. Υπάρχουν 2 τύποι της α υπομονάδας, η HIF 1α & HIF-2α. Στο νεφρό η HIF-1α υπομονάδα βρίσκεται κυρίως στο σωληναριακά κύτταρα και τα κύτταρα του σπειράματος, ενώ η υπομονάδα HIF-2α στα κύτταρα του σπειράματος, στα περισωληναριακά κύτταρα και στους ινοβλάστες [139-141]. Σε αερόβιες συνθήκες τα HIFs είναι ανενεργοί. Σε αναερόβιες συνθήκες, μέσω της Προλυδροξυλάσης (PHD), ο HIF ενεργοποιείται και μεταφέρεται εντός του πυρήνα του κυττάρου. Εκεί ενώνεται με το hypoxia promoter element (HPE) με αποτέλεσμα την μεταγραφή διαφόρων γονιδίων όπως η Αλδολάση, η EPO, υποδοχείς αδενοσίνης, ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VGEF) και TLRs. Ο Conde [142] και συνεργάτες έδειξαν σε βιοψίες μοσχευμάτων, ότι η ενεργοποίηση του HIF-1α προάγεται όχι μόνο κατά την ισχαιμία αλλά και κατά την επαναιμάτωση. Κατέδειξαν ότι η ενεργοποίηση αυτή (κατά την επαναιμάτωση) πραγματοποιείται μέσω του μονοπατιού PI3K/Akt mTOR. Κατά την επαναιμάτωση παρατηρήθηκε αυξημένη παραγωγή EPO, η οποία φαίνεται να παίζει καταλυτικό ρόλο στην ανάπτυξη των σωληναριακών κυττάρων.

Διάφοροι αναστολείς της PHD έχουν δημιουργηθεί και δοκιμαστεί σε πειραματικά ζωικά μοντέλα I/R με ενθαρρυντικά αποτελέσματα [143]. Η ρύθμιση της έκφρασης του HIF, κυρίως η αύξηση αυτής, φαντάζει ως ένα ελπιδοφόρο πεδίο έρευνας για την μείωση της IRI.

6. ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ

A. ΨΥΧΡΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ

Μετά την καρδιακή ανακοπή ο ιστικός μεταβολισμός συνεχίζεται για κάποιο χρονικό διάστημα, με αποτέλεσμα τα κύτταρα του νεφρικού παρεγχύματος να παρατηρούνται ταχύτατα μεταβολικές μεταβολές λόγω της έλλειψης οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών. Η καταστολή/μείωση του μεταβολισμού είναι απαραίτητη για να διατηρηθεί η βιωσιμότητα του οργάνου κατά τη περίοδο της συντήρησης. Η Μείωση της θερμοκρασίας του μοσχεύματος κάτω των 4oC οδηγεί σε μια μείωση του βασικού μεταβολισμού αδρανοποιώντας την ενζυματική δραστηριότητα [144].

Πέραν της IRI, η οποία και περιγράφηκε εκτενώς στο αντίστοιχο κεφάλαιο, η ίδια η «στατική» ψύξη/συντήρηση έχει και αρνητική επίδραση επί των μοσχευμάτων, μέσω διαφορών «μονοπατιών». Η ανάπτυξη διαλυμάτων συντήρησης επέτρεψε την ψυχρή διατήρηση των μοσχευμάτων για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, αντισταθμίζοντας μερικώς τις βλάβες της IRI και της ψυχρής ισχαιμίας/συντήρησης.

Στα επιβλαβή αποτελέσματα την ψύχρας ισχαιμίας των μοσχευμάτων περιλαμβάνονται:

- Κυτταρικό οίδημα
- Οξέωση
- Μεταβολή της ενζυματικής δραστηριότητας
- Συσσώρευση ασβεστίου
- Παραγωγή ελεύθερων δραστικών ριζών οξυγόνου.

Κυτταρικό οίδημα

Κατά την διάρκεια της ψυχρής ισχαιμίας παρατηρείται κυτταρικό οίδημα. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός αυτού είναι η διαταραγμένη λειτουργία της, εξαρτώμενης από το ATP, αντλίας Na/K. Ως αποτέλεσμα αυτού, η απομάκρυνση Νατρίου από τα κύτταρα είναι μειωμένη και το Κάλιο εισέρχεται παθητικά εντός του κυττάρου. Αυτή η είσοδος δημιουργεί ένα υπεροσμωτικό περιβάλλον εντός των

κυττάρων που οδηγεί στη είσοδο νερού. Στην διατήρηση/ επαναφορά του ισοζυγίου Donnan (μεταξύ ενδοκυττάριου – εξωκυττάριου χώρου) συμβάλλουν τα διαλύματα συντηρήσεως, κυρίως με τα κολλοειδή τα οποία περιέχουν (και τα ποια παραμένουν στον αγγειακό χώρο χωρίς να εισέρχονται στα κύτταρα) καθώς και με ανιόντα τα οποία δεν διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη [145, 16]

Οξέωση

Η ιστική υποξία, κατά την διάρκεια της συντηρήσεως των μοσχευμάτων, οδηγεί σε μια ταχυτάτη μείωση της ενδοκυττάριας τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Ακόμα και σε θερμοκρασίες 0-4 °C, το κυτταρικό ATP καταναλώνεται τάχιστα με αποτέλεσμα τα κύτταρα να χρησιμοποιούν το αναερόβιο μεταβολισμό για την δραστηριότητά τους. Αυτό οδηγεί στην μειωμένη δημιουργία ATP καθώς και στην συσσώρευση γαλακτικού οξέως το οποίο οδηγεί στην οξέωση των κυττάρων. Η βαρύτητα της οξέωσης επηρεάζει και την επακόλουθη βλάβη ισχαιμίας του ιστού. Σοβαρή οξέωση ενεργοποιεί φωσφολιπάσες και πρωτεάσες προκαλώντας λυσοσωμική βλάβη και επακόλουθα κυτταρικό θάνατο. Ο έλεγχος λοιπόν του PH είναι μια σημαντική παράμετρος των διαλυμάτων συντήρησης [147, 148].

Ενεργείς ρίζες οξυγόνου (ROS)

Οι ROS παράγονται από διάφορες διαδικασίες στα ισχαιμόντα και επαναγγειούμενα όργανα. Η Ξανθινική οξειδάση είναι ένας από τους πλέον μελετημένους «παραγωγούς» ελεύθερων ριζών οξυγόνου, η οποία παραγάγει ταυτόχρονα και Υπεροξειδίου του Υδρογόνου αλλά και ανιόντα Υπεροξειδίου [149]. Οι ελεύθερες ρίζες του Οξυγόνου αντιδρούν τάχιστα με αλλά μέρη, οδηγώντας στην καταστροφή λιπιδίων, νουκλεϊκών οξέων και πρωτεϊνών κατά της διάρκεια της επαναιμάτωσης. Σε αντίθεση με τα τρωκτικά, στα ανθρώπινα νεφρικά μοσχεύματα η οξειδάση της Ξανθίνης παίζει έναν ήσσονος σημασίας ρόλο στην δημιουργία ROS. Αντιθέτως, η διήθηση του μοσχεύματος από λευκοκύτταρα μετά από τη φάση της επαναιμάτωσης οδηγεί κυρίως στην δημιουργία υπεροξειδίων.

Επίσης η «δυσλειτουργία» των μιτοχονδρίων κατά την επαναιμάτωση, παίζει έναν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία των ROS, όπως αναφέρθηκε εκτενώς στο κεφάλαιο περί της IRI. Για πολλά χρόνια θεωρούταν ότι η δημιουργία ROS συνέβαλε στην κυτταρική καταστροφή κυρίως κατά την φάση της επαναιμάτωσης. Μολοταύτα τελευταία έχει αρχίσει να γίνεται αντιληπτό ότι κάποια ποσότητα ελευθέρων ριζών δημιουργούνται και κατά την φάση της ψυχρής συντηρήσεως των μοσχευμάτων. [150]

Ασβεστόιο

Υπό φυσιολογικές συνθήκες υπάρχει μεγάλη διαφορά συγκέντρωσης ασβεστίου ανάμεσα στις δύο πλευρές της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτή η διαφορά διατηρείται σχετικώς σταθερή με την ενεργή μεταφορά κατιόντων ασβεστίου από διάφορες αντλίες εξαρτώμενες από το ATP. Κατά την ψυχρή συντήρηση των μοσχευμάτων, οι κυτταρικές συγκεντρώσεις του ATP μειώνονται με αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου. Η αυξημένη συγκέντρωση ενδοκυττάριου ασβεστίου θα οδηγήσει με την σειρά της σε ενεργοποίηση διαφόρων αντιδράσεων, όπως η ενεργοποίηση της Καλπαΐνης η οποία θα οδηγήσει στην καταστροφή της σπεκτρίνης του κυτταρικού σκελετού [151].

Ενζυματικές Διεργασίες.

Διάφορες ενζυματικές διεργασίες ενεργοποιούνται εντός των κυττάρων του μοσχεύματος κατά την φάση της ψυχρής συντηρήσεως τους. Ενδοκυττάρια πρωτεάσες συμμετέχουν στον καταβολισμό των πρωτεϊνών πιθανότατα λόγω ελλείψεως οξυγόνου.. Επίσης, η ενεργοποίηση των μεταλοπρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας (MMPs) ουσίας οδηγεί στην αποκόλληση των ενδοθηλιακών κυττάρων από αυτήν. Αυτό το φαινόμενο έχει μελετηθεί ως επί το πλείστον στην συντήρηση ηπατικών μοσχευμάτων, αλλά παρατηρείται και στα νεφρικά μοσχεύματα. Οι MMPs είναι μία οικογένεια τουλάχιστον 25 πρωτεολυτικών ενζύμων

και παίζουν ένα σημαντικό ρόλο σε διάφορες φυσιολογικές δραστηριότητες [152]. Η δράση τους ρυθμίζεται σε διάφορα επίπεδα συμπεριλαμβανομένων της μεταγραφής, της τροποποίησης των μεταγραφικών μορίων, της μετάφρασης, της ενεργοποίησης και τα αναστολής τους [153]. Η ενεργοποίηση τους μπορεί να συμβεί από την παρουσία ROS και αντίστοιχα η αναστολή της δράσης τους από πρωτεϊνικούς αναστολείς. Μη ειδικοί συνθετικοί αναστολείς που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι οι τετρακυκλίνες και οι υδροξαμάτες,

Οι MMPs θεωρούνται κύριοι μεσολαβητές σε χρόνιες ινωτικές νεφροπάθειες. Επίσης η MMP-2 ανευρεθεί να σχετίζεται ευθέως με την IRI που παρατηρήθηκε σε πειραματικό μοντέλο επιμύων [154]. Αντίστοιχα, έχει προταθεί η ενεργή συμμετοχή τους στην χρόνια νεφροπάθεια των μοσχευμάτων. Η προσθήκη κολλοειδών στα διαλύματα αποσκοπεί στην μείωση της δράσεως των ενεργοποιημένων MMPs.

Μια έταιρη οικογένεια ένζυμων που ενεργοποιούνται κατά την ψυχρά συντήρηση είναι οι κασπάσες. Κατά την παρατεταμένη συντήρηση, ελεύθερος σίδηρος απελευθερώνεται από το κυτόχρωμα P-450. Η απελευθέρωση αυτή σε συνδυασμό με το Υπεροξειδιο του Υδρογονου, θα οδηγήσουν στην εκτεταμένη παραγωγή ROS. Πρόσφατα, διατυπώθηκε επίσης η άποψη ότι η κυτταρική αυτοφαγία, και οι αλλαγές σε αυτήν κατά την συντήρηση, ενδεχομένως να παίζει σημαντικό ρόλο στην νεφρική μεταμόσχευση (Βλέπε κεφάλαιο για IRI) .

B. ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ

Όπως γίνεται λοιπόν αντιληπτό εκ των άνωθεν, κατά την διάρκεια της ψύχρας ισχαιμίας η κυτταρική ομοιόσταση διαταράσσεται. Οι σημαντικότερες αλλαγές που παρατηρούνται είναι η μετακίνηση ηλεκτρολυτών, η αλλαγή του PH, αλλαγές στην συγκέντρωση και λειτουργία ενδοκυττάρων ενζύμων και πρωτεϊνών καθώς και αύξηση του ενδοκυττάρου ύδατος. Σε αυτούς τους βασικούς μηχανισμούς κυτταρικής βλάβης κατά την ψυχρά συντήρηση των οργάνων βασίζονται οι βιοχημικές ιδιότητες των διαλυμάτων συντήρησης, τα οποία αποσκοπούν στην αναστολή του κυτταρικού θανάτου και την αντιστάθμιση των διαταραχών της κυτταρικής ομοιόστασης. Ως εκ τούτου, τα διαλύματα συντήρησης περιλαμβάνουν κολλοειδή και ανιόντα για την πρόληψη του κυτταρικού οιδήματος (μέσω

εξουδετέρωση της μετακίνησης ύδατος και ηλεκτρολυτών διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης), ρυθμιστικά διαλύματα για τον έλεγχο των αλλαγών στο pH, αντιοξειδωτικά που λειτουργούν ως καθαριστές ROS, καθώς και πρόδρομα θρεπτικά συστατικά για παραγωγή ATP και ενεργειακό εφοδιασμό.

Οι πρώτες σημαντικές απόπειρες στα διαλύματα συντήρησης έγιναν από τους Collin et al [155] και βασίστηκαν σε βλάβες της «ενδοκυτταρικής ιοντικής ισορροπίας» μέσω αντιστροφής της αναλογίας Na^+ / K^+ που βρέθηκαν στο πλάσμα. Αργότερα η προσθήκη γλυκόζης βελτίωσε περαιτέρω την σύσταση του διαλύματος Collin C2. Το διάλυμα UW έχει παρόμοια ισορροπία ενδοκυτταρικών ιόντων με το πρόσθετο όφελος ενός κολλοειδούς (υδροξυαίθυλο άμυλο [HES]) και φαρμακολογικών παραγόντων όπως αλλοπουρινόλη (αναστολέας ξανθίνης οξειδάσης), λακτοβιονικό και γλουταθειόνη (καθαριστές ελεύθερων 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.

Διάλυμα Collins

Ήταν ιστορικά το πρώτο διάλυμα που χρησιμοποιήθηκε στην συντήρηση μοσχευμάτων. Βασίστηκε σε έναν συνδυασμό υψηλής περιεκτικότητας σε σίδηρο, καλίου και οσμωτικών στοιχείων με βάση τη γλυκόζη [155], ενώ το αρχικό διάλυμα τροποποιήθηκε το 1976 αφαιρώντας το μαγνήσιο. Περιέχει ηλεκτρολυτική σύνθεση ενδοκυτταρικού τύπου με χαμηλό νάτριο και υψηλό κάλιο που στοχεύει στην αποτροπή μεταβολών μεμβρανικού υγρού και ηλεκτρολυτών. 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 ίζημάτων φωσφορικού μαγνησίου. Άλλες τροποποιήσεις του διαλύματος Euro Collins με υποκατάσταση της γλυκόζης με σακχαρόζη μαννιτόλης [156,157] παρείχαν εξαιρετική προστασία κατά την ψυχρή ισχαιμία.

University of Wisconsin Διάλυμα

Συνεχείς και συστηματικές έρευνες των Belzer και Southards την δεκαετία του 80, οδήγησαν στην δημιουργία του UW διαλύματος και στην κλινική χρήση αυτού το 1987. 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, ανηγγμένη γλουταθειόνη). Κατά καιρούς διάφορες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στους πιθανούς προστατευτικούς ρόλους μεμονωμένων συστατικών και ενώσεων, με σκοπό την απλούστευση του διαλύματος χωρίς την απώλεια της αποτελεσματικότητας του. Δυστυχώς η ερμηνεία της σχετικής σημασίας των συστατικών είναι αμφιλεγόμενη λόγω της διαφορετικότητας των οργάνων καθώς και της πιθανής συνέργιας των ουσιών.

Στην σύνθεση του διαλύματος, μεταβολικά ανενεργές ουσίες όπως η ραφινόζη και το lactobionate, λειτουργούν ως οσμωτικοί παραγοντες καθιστώντας το UW ιδανικό διάλυμα για την 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 (158). Το hydroxyethylene starch, άμυλο του υδροξειδίου του αιθυλενίου, (HES) που περιλαμβάνει το διάλυμα λειτουργεί ως κολλοειδές. Τα κολλοειδή είχαν αρχικώς χρησιμοποιηθεί στα διαλύματα συντηρήσεως κατά την μηχανική υποθερμική διατήρηση (HMP), με σκοπό την αποτροπή του σιτικού οιδήματος λόγω υδροστατικής πίεσης. Οι Belzer & Southard χρησιμοποίησαν το HES στο UW διάλυμα καθώς αρχικά στόχευαν στην δημιουργία ενός διαλύματος που να μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για ψυχρή διατήρηση και για HMP. Η χρησιμότητα του

HES ως κολλοειδούς στο UW έχει συζητηθεί εκτενέστατα. HES αποτρέπει το διάμεσο οίδημα και μειώνει την δράση των MMPs, αλλά αυξάνει το ιξώδες του διαλύματος [159]. Αναλύοντας την επίδραση του HES στα ερυθροκύτταρα, αρκετοί συγγραφείς κατέδειξαν μια αυξημένη συσσώρευση ερυθροκυτταρων υπό την παρουσία HES [160]. Αυτή η αυξημένη συσσώρευση μπορεί μερικώς να εξηγήσει το αυξημένο ιξώδες του μείγματος κατά 1,3 φορές (σε σχέση με το αίμα) και κατ'επέκταση πιο αργή έκλυση του αίματος καθώς και την ανομοιόμορφη επαναιμάτωση των μοσχευμάτων. Μάλιστα η αφαίρεση του HES σε απλουστευμένες εκδόσεις του UW δεν συνοδεύεται από επίδραση στη δράση του διαλύματος κατά τη διάρκεια απλής ψυχρής αποθήκευσης.

Η Γλουταθειόνη (GSH) και η αλλοπουρινόλη είναι συστατικά του διαλύματος και αποσκοπούν στην αποτροπή της δημιουργίας ROS. Η αλλοπουρινόλη είναι ένας αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης η οποία βελτιώνει την συντήρηση των νεφρικών μοσχευμάτων. (ενώ δεν μοιάζει να είναι το ίδιο δραστική για τα ηπατικά και τα παγκρεατικά μοσχεύματα) . η GSH είναι ένα τριπεπεπτίδιο το οποίο έχει πολύ σημαντικές αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Οξειδώνεται σε δισουλφιδική γλουταθειόνη δεσμεύοντας ταυτόχρονα υπεροξειδία. Εκτεταμένες έρευνες έχουν καταδείξει τον σημαίνοντα ρόλο της GSH σε διάφορα μοντέλα νεφρικής σωληναριακής βλάβης [161]. Κατά την απουσία της GSH παράγεται λιγότερο ATP ενώ απελευθερώνονται αυξημένες ποσότητες γαλακτικής δευδρογονάσης. Μεταγενέστερες μάλιστα μελέτες κατέδειξαν το όφελος της GSH στην νεφρική μεταμόσχευση αποδεικνύοντας ότι η GSH είναι εξέχοντος σημαντική στη μακροχρόνια διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας [162, 163].

Μέχρι και σήμερα το διάλυμα UW θεωρείται ως ο ακρογωνιαίος λίθος της ψύχρας συντηρήσεως μοσχευμάτων και χρησιμοποιείται ευρέως όχι μόνο στη νεφρική αλλά και στην ηπατική και παγκρεατική μεταμόσχευση.

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 αναπτύχθηκε αρχικά για καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, αλλά αποδείχθηκε αποτελεσματικό τόσο στη συντήρηση του ήπατος όσο και των νεφρών στο επίπεδο να ανταγωνίζεται το UW για την αποτελεσματικότητά του στη συντήρηση των ενδοκοιλιακών οργάνων.

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 ιξώδες του διαλύματος Bretschneider παρέχει αποτελεσματική έκπλυση και ψύξη οργάνων κατά την λήψη των οργάνων [164]. 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 [165]. Στον Πινάκα 5 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά και οι ιδιότητες των γνωστότερων διαλυμάτων συντήρησης.

	UW	Celsior	HTK	IGL-1	Euro-
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 5: Διαλύματα Συντήρησης -Σύσταση και ιδιότητες

C. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ

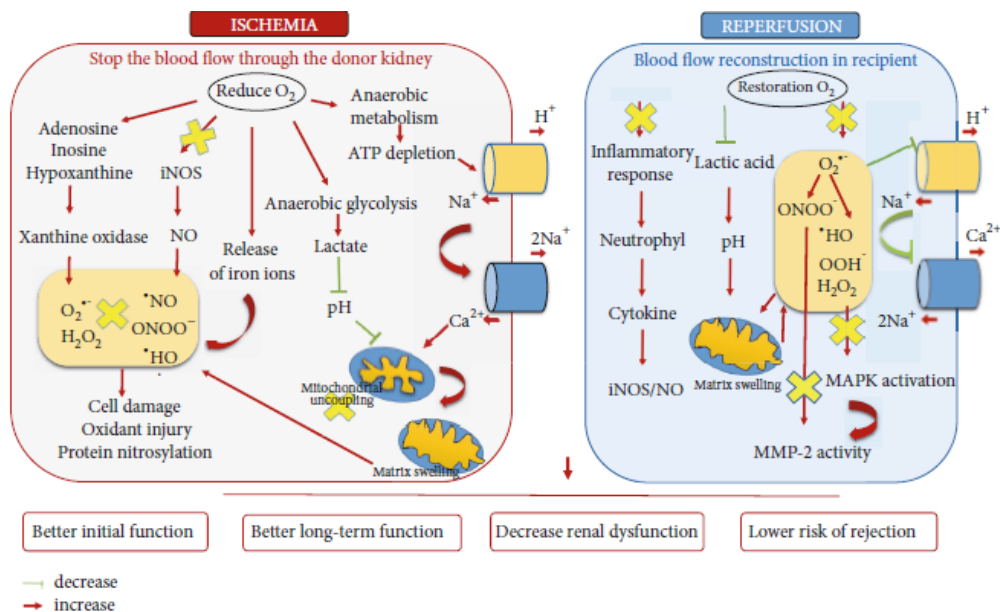
Διάφοροι φαρμακολογικοί χειρισμοί, είτε ως προθεραπεία είτε ως συμπληρώματα των διαλυμάτων συντήρησης, έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς για την μείωση της IRI, στοχεύοντας σε διαφορετικά στάδια των παθοφυσιολογικών μηχανισμών.

Η Δοξυκυκλίνη , ένας συνθετικός αναστολέας των MMPs έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε ex vivo ζωικά μοντέλα με επιμύες με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, μειώνοντας την παρατηρηθείσες βλάβες των μοσχευμάτων κατά την ψυχρά συντήρηση. Η αναστολή των MMPs πιθανώς να αποτελεί μια καινούργια στρατηγική βελτίωσης της ποιότητας συντήρησης.

Η μείωση της παραγωγής ή η κατανάλωση των ROS είναι ένα άλλο πολλά υποσχόμενο πεδίο στον «αγώνα» για την βελτίωση της ποιότητας των μοσχευμάτων. Διαφορά μόρια (καταλάσες, N-Ακετυλοκυστεΐνη) που λειτουργούν ως «συλλέκτες» ROS έχουν χρησιμοποιηθεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Αναστολέας συνθετάσης NO έχει μελετηθεί σε μοντέλα IRI επιμύων βελτιώνοντας την νεφρική λειτουργία και μειώνοντας το οξειδωτικό στρες. Επιπλέον, ο Hosgood et al, κατέδειξε μείωση της IRI με χρήση αναστολέων NOS σε μοσχεύματα πτωματικών δοτών [166]. Παρόλα τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ζωικά μοντέλα, οι μελέτες σε ανθρώπους είχαν αντιφατικά αποτελέσματα. Ένας από του πιθανούς λόγους είναι η χαμηλή διεισδυτικότητα των κλασσικών αντιοξειδωτικών στα μιτοχόνδρια. Η εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη είναι πλούσια σε καρδιολιπίνη και διατηρεί ένα υψηλό

αρνητικό εσωτερικό φορτίο, το οποίο είναι απαραίτητο για την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων [167]. Για να υπερκεραστεί αυτό, αντιοξειδωτικά τα οποία στοχεύουν στα μιτοχόνδρια έχουν παραχθεί, με στόχο την δράση τους εντός της μιτοχονδριακής μεμβράνης. Αυτά είναι συνήθως χημικά μόρια ενός κατιόντος τριφενυλφωσφωνίου (TRP) συνδεδεμένου με ένα αντιοξειδωτικό όπως το συνένζυμο Q10. Με αυτόν τον τρόπο η παρατηρούμενη συγκέντρωση του μορίου εντός των μιτοχονδρίων είναι 10000 φορές υψηλότερη από ότι στο κυτταρόπλασμα [168]. Τέτοιου είδους στοχευμένα αντιοξειδωτικά έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί σε ερευνητικά μοντέλα νόσων, όπου η οξειδωτική βλάβη των μιτοχονδρίων παίζει κεντρικό ρόλο. Ο Dare et al. απέδειξε ότι η χρήση του Mitoquinone mesylate, ενός λιπόφουλου κατιόντος το οποίο συσσωρεύεται στα μιτοχόνδρια, μείωσε την ηπατική και καρδιακή IRI [169].

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 [170]. Τα αέρια αυτά εμφανίζουν μια αντιαποπτωτική, αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση μειώνοντας. 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 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 [171]. Επιπλέον, η χορήγηση μορίων απελευθέρωσης CO (CORM-3) σε νεφρικούς δότες στο στάδιο της αρχικής ισχαιμίας και πριν την ψυχρή συντήρηση, κατέδειξε μειωμένη κυτταρική βλάβη στα μοσχεύματα, μέσω της αντιαποπτωτικής τους δράσης στα σωληναριακά κύτταρα [172]. Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η χρήση του H₂S. Η προσθήκη του στο διάλυμα συντήρησης μείωσε την βαρύτητα της βλάβης των νεφρικών μοσχευμάτων σχετιζόμενης με παρατεταμένη ψυχρή συντήρηση σε επιμύες. Μείωσε την φλεγμονή των μοσχευμάτων, μειώνοντας την εκφραση προφλεγμονωδών παραγόντων και την πρόοδο της ιστικής νέκρωσης [173]. Τέλος το H₂S μείωσε την οξειδωτική βλάβη των κυττάρων προστατεύοντας την ακεραιότητα της μιτοχονδριακής μεμβράνης (Εικόνα 16).



Εικόνα 16. Τα εν δυνάμει μονοπάτια «φαρμακολογικών χειρισμών» προστασίας των νεφρικών μοσχευμάτων από την IRI

Η νεφρική βλάβη κατά την διάρκεια της μεταμόσχευσης είναι μια πολύπλοκη διαδικασία και αποτελεί εκτεταμένο πεδίο βασικής έρευνας των τελευταίων ετών. Η συνεχώς αυξανόμενη ζήτηση σε μοσχεύματα, ο μικρός αριθμός δοτών σε σχέση με τα άτομα που έχουν ένδειξη για μεταμόσχευση έχουν οδηγήσει στην χρήση νεφρών από οριακούς δότες. Η μείωση της βλάβης των μοσχευμάτων θα προσφέρει ένα τεράστιο όφελος στους ασθενείς που περιμένουν στην λίστα μεταμόσχευσης, αυξάνοντας δυνητικά της διάρκεια «ζωής» αυτών διευρύνοντας έτσι την δεξαμενή δοτών.

Στην παρούσα διατριβή εξετάσαμε την επίδραση 4 μορίων στην συντήρηση νεφρικών μοσχευμάτων. Χρησιμοποιήσαμε Ερυθροποιητίνη, Σιλденаφίλη, Οκτρεοτίδη και Λαζαροειδές σε ζωικό πειραματικό μοντέλο με χοίρους. Τα μόρια χρησιμοποιήθηκαν με 2 τρόπους: είτε ως προθεραπεία χορηγούμενη ενδοφλεβίως είτε ως εμπλουτισμό του UW διαλύματος κατά την ψυχρά συντήρηση των μοσχευμάτων.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί σήμερα την θεραπεία εκλογής ασθενών με ΧΝΝΤΣ [174]. Δυστυχώς η σημαντική έλλειψη προσφερόμενων μοσχευμάτων αποτελεί μια σημαντική πρόκληση για την ιατρική κοινότητα και γενικότερα την κοινωνία. Διευρύνοντας την δεξαμενή μοσχευμάτων χρησιμοποιώντας όργανα χαμηλότερης « ποιότητας» από οριακούς δότες έχει ευρέως αποδεκτό από την επιστημονική κοινότητα για να ξεπεραστεί ο σκόπελος της έλλειψης. Έτσι παγκοσμίως χρησιμοποιούνται όλο και πιο συχνά μοσχεύματα είτε από δότες μετά από κυκλοφορικό θάνατο είτε από δότες διευρυμένων κριτηρίων (πχ ηλικία) [175]. Αυτό το γεγονός υπογραμμίζει την ανάγκη για βελτίωση των υπολοίπων παραμέτρων της μεταμόσχευσης όπως η κατάλληλη επιλογή ληπτών αλλά και βελτιστοποίηση της χειρουργικής τεχνικής και της συντήρησης των μοσχευμάτων [176].

Τις πρώτες 4 (τέσσερις) δεκαετίες των μεταμοσχεύσεων (1950-1980), η συντήρηση των οργάνων από την λήψη μέχρι και 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.

Η διατήρηση της βιωσιμότητας του μοσχεύματος σε καταστάσεις υποξίας καθώς και η ελαχιστοποίηση της IRI παίζουν σημαίνοντα ρόλο στην λειτουργία του νεφρού μετά την μεταμόσχευση καθώς και στην πιθανή απόρριψη αυτού. Η χρήση των διαλυμάτων βελτίωσε την συντήρηση λειτουργώντας ως μια εξωσωματική πηγή ηλεκτρολυτών και ενεργείας, συμβάλλοντας στην διατήρηση των κυτταρικών δομών του μοσχεύματος. Η βελτιστοποίηση της σύστασης των διαλυμάτων και ο εμπλουτισμός τους με διάφορες ουσίες αποτελεί πεδίο εκτενούς έρευνας τις τελευταίες δύο δεκαετίες [177].

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσει την επίδραση 4 (τεσσάρων) μορίων, της EPO, Σιλδεναφίλης, Οκτρεοτίδης και το 21 αμινοστεροειδές U-74389G (Λαζαροειδούς) στην πρόληψη των ιστικών βλαβών από την ισχαιμία, σε ένα πειραματικό μοντέλο με χοίρους. Τα 4 μόρια χορηγήθηκαν είτε ενδοφλεβίως στους χοίρους, ως προθεραπεία, είτε ως προσθήκη στο διάλυμα συντηρήσεως.

ΥΛΙΚΟ- ΜΕΘΟΔΟΣ

Διενεργήσαμε μια προοπτική τυχαιοποιημένη δοκιμή με χοίρους στον Πειραματικό κέντρο της ELPEN. Το πρωτόκολλο της δοκιμής εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής και έρευνας του πανεπιστημίου Αθηνών. Για το πείραμα μελετήθηκαν 56 υγιή Landrace/ Large –White χοίροι ηλικίας τουλάχιστον 10 εβδομάδων και μέσου βάρους 22 ± 2 κιλών.

Τα ζώα τυχαιοποιήθηκαν 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).

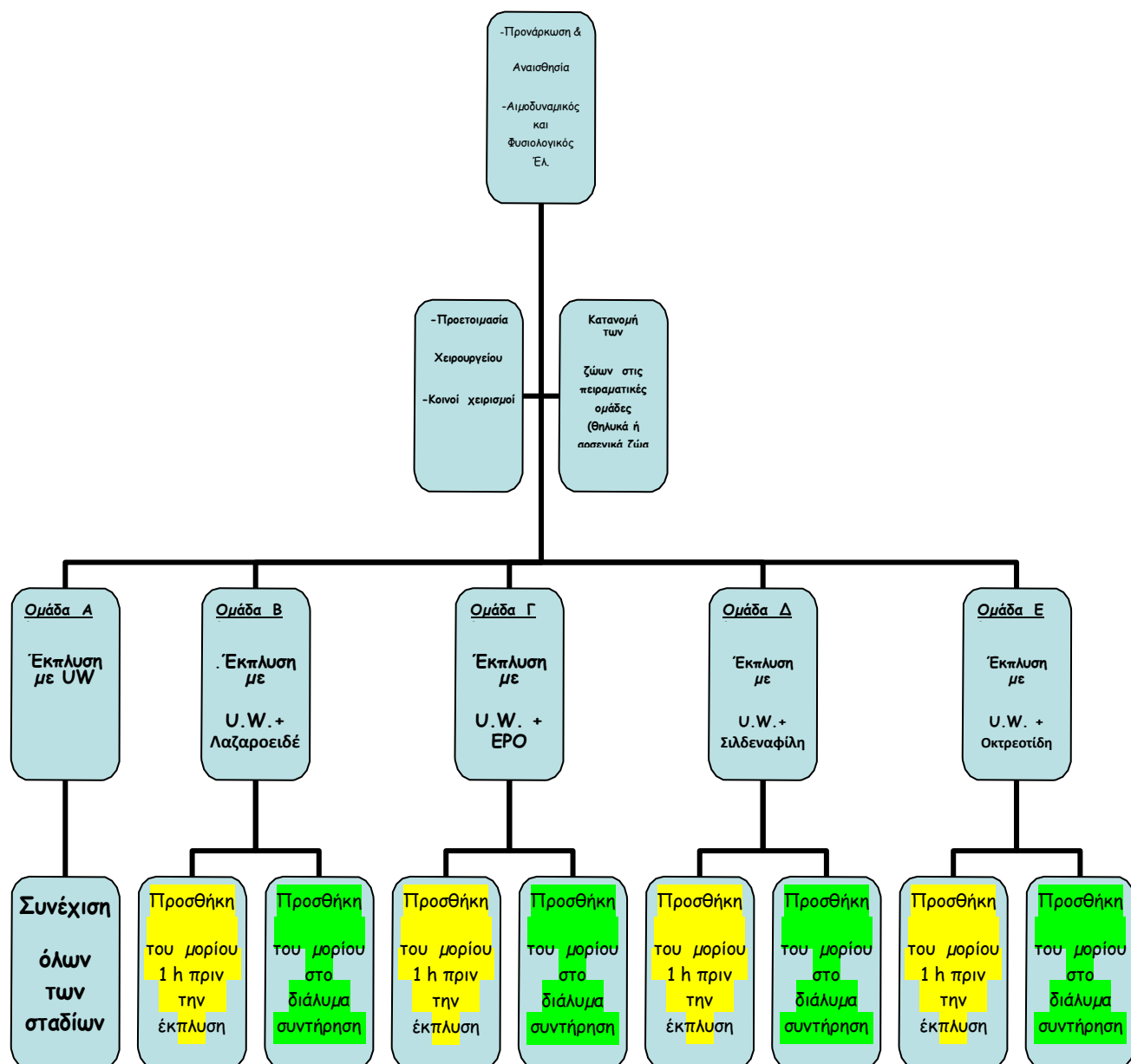
Ομάδα Γ: (n=12), Στην ομάδα αυτή χορηγήθηκε είτε ενδοφλεβίως (σε 6 ζώα), είτε στο διάλυμα συντήρησης (στα υπόλοιπα 6 ζώα), ερυθροποιητίνη (1000 IU/kg).

Ομάδα Δ: (n=12), Στην ομάδα αυτή χορηγήθηκε είτε ενδοφλεβίως (σε 6 ζώα), είτε στο διάλυμα συντήρησης (στα υπόλοιπα 6 ζώα), σιλδεναφίλη (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),

Το πειραματικό πρωτόκολλο/flowchart που ακολουθήθηκε ήταν το εξής:

ΒΑΣΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ



Προνάρκωση – Αναίσθησία :

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 – 100mmHg

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 λαπαροτομία
- Ανατομική προετοιμασία/Παρασκευή της κοιλιακής αορτής και της πυλαίας φλέβας.
- Στάδια έκπλυσης και λήψης οργάνων
- Συνέχιση έκπλυσης σε ειδικά δοχεία και σε περιβάλλον πάγου

Λήψη οργάνων :

Η λήψη των νεφρών, 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 για όλες τις ομάδες ώστε να υπάρξει παράλληλη και ικανή ερμηνεία των ευρημάτων και των παθοφυσιολογικών
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 – 8 ώρες μετά την ψυχρά συντήρηση
5 – Λήξη πειράματος (24 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 έγιναν στους ίδιους χρόνους για όλα τα group ώστε να μπορεί να

υπάρξει παράλληλη και ικανή σύγκριση και ερμηνεία των ευρημάτων. Όλες οι βιοψίες ήταν κωνοειδής , περιέχοντας και φλοιό και μυελό, και έγιναν πριν την χορήγηση των μορίων, πριν την έναρξη της έκλυσης, πριν την έναρξη της ψυχράς συντήρησης, 8 και 24 ώρες μετά αυτής.

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 ($0.05 < P < 0.1$).

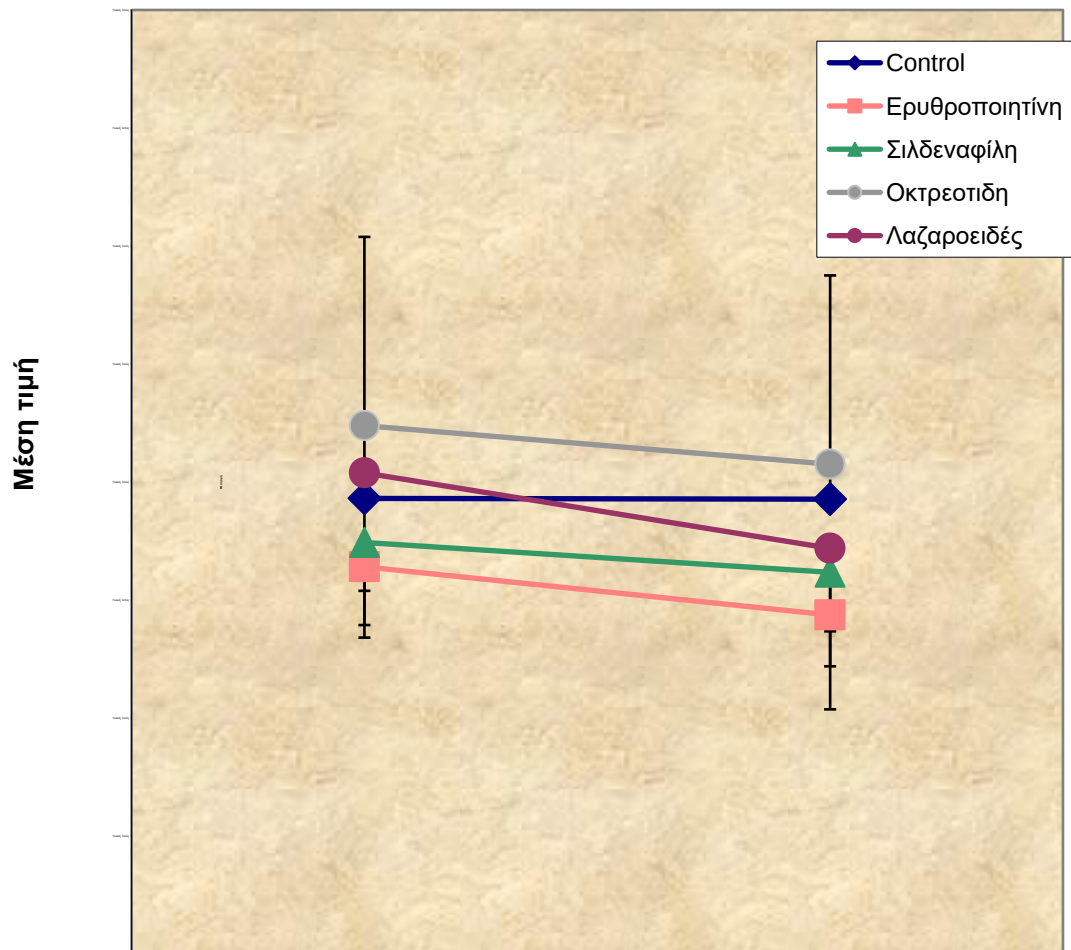
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΟΥΡΙΑ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Σύγκριση ανάμεσα το control group και τις ομάδες που έλαβαν τα φαρμακευτικά σχήματα ενδοφλεβίως

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 ΟΥΡΙΑ (αν δηλαδή αν η μεταβλητή ΟΥΡΙΑ μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες παρέμβασης)

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση { $p = 0,080$ } άρα η μεταβλητή ΟΥΡΙΑ μεταβάλλεται διαχρονικά με τον ίδιο τρόπο στις ομάδες παρέμβασης.



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	19,30	3,07	0.298
Ερυθροποιητίνη	16,40	3,00	
Σιλδεναφίλη	17,43	3,48	

Οκτρεοτιδη	22,38	7,85	
Λαζαροειδές	20,38	5,18	
Χρόνος 2			
Control	19,27	2,23	0,201
Ερυθροποιητίνη	14,36	4,48	
Σιλδεναφίλη	16,17	2,45	
Οκτρεοτιδη	20,75	7,60	
Λαζαροειδές	17,18	4,49	

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την χρονική εκτίμηση του Χρόνου 1 ($p=0.298$) και του Χρόνου 2 ($p=0,201$) .

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

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
Control	19,28	2,58	0,279
Ερυθροποιητίνη	15,38	3,45	
Σιλδεναφίλη	16,80	2,92	
Οκτρεοτιδη	21,57	7,71	
Λαζαροειδές	18,78	4,80	

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες του δείκτη ΟΥΡΙΑ ανεξάρτητα του παράγοντα χρόνου. ($p=0,279$) .

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή ΟΥΡΙΑ 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	19,30	3,07	19,27	2,23	0,957
Ερυθροποιητίνη	16,40	3,00	14,36	4,48	0,231

Σιλδεναφίλη	17,43	3,48	16,17	2,45	0,090
Οκτρεοτιδη	22,38	7,85	20,75	7,60	0,020
Λαζαροειδές	20,38	5,18	17,18	4,49	0,002

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στον χρόνο 1 και 2 για τις ομάδες Control ($p=0,957$), Ερυθροποιητίνη ($p=0,231$), Σιλδεναφίλη($p=0,090$) αλλά υπάρχει για τις ομάδες Οκτρεοτιδη ($p=0,020$) και Λαζαροειδές ($p=0,002$)

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 ΟΥΡΙΑ.

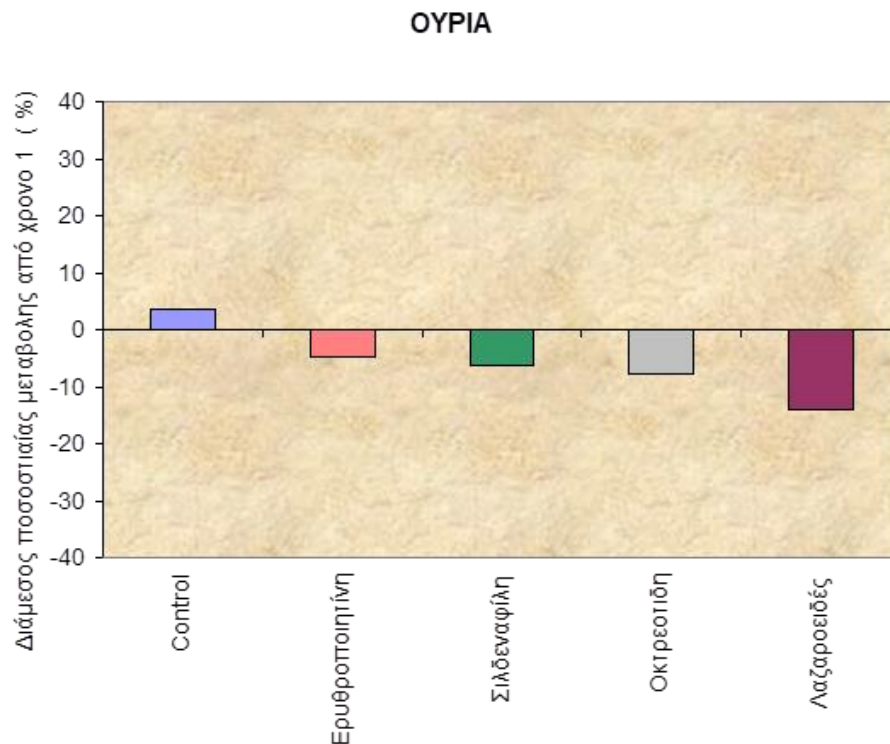
	%μεταβολή χρόνο 1 σε χρόνο 2		p-value
	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	
Control	0,5	7,0	0,136
Ερυθροποιητίνη	-12,6	22,0	
Σιλδεναφίλη	-6,3	7,6	
Οκτρεοτιδη	-7,6	6,9	
Λαζαροειδές	-15,8	5,5	
	Median	IQR	
Control	3,69	13,29	0,361
Ερυθροποιητίνη	-4,76	36,98	
Σιλδεναφίλη	-6,23	12,56	
Οκτρεοτιδη	-7,84	11,03	
Λαζαροειδές	-13,89	10,75	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από το χρόνο1 στο χρόνο 2 για τον δείκτη ΟΥΡΙΑ με την παραμετρική ($p=0,136$) αλλά και την μη- παραμετρική ανάλυση ($p=0,361$)

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

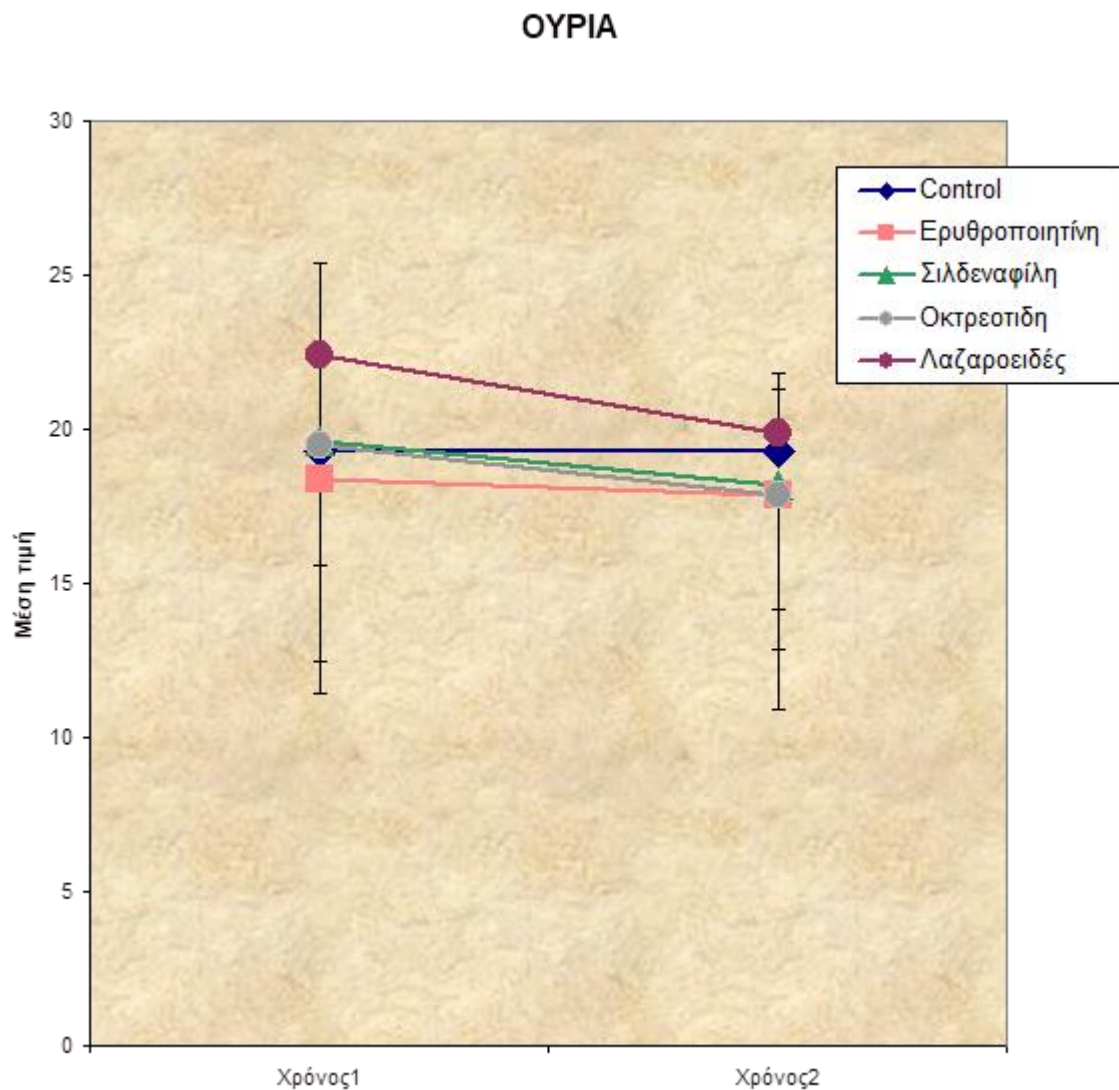
	Απόλυτη μεταβολή από τον χρόνο 1 στον χρόνο2			p-value
	PMT	95%CI		
Control	-0,03	-1,51	1,45	0,070
Ερυθροποιητίνη	-2,38	-4,06	-,71	
Σιλδεναφίλη	-1,49	-2,99	,02	
Οκτρεοτιδη	-1,26	-2,81	,29	
Λαζαροειδές	-3,07	-4,56	-1,58	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της απόλυτης μεταβολής της μεταβλητής ΟΥΡΙΑ από τον χρόνο 1 στον χρόνο 2 προσαρμοσμενο ως προς το χρόνο1 (p=0,070).



Σύγκριση ανάμεσα το control group και τις ομάδες που έλαβαν τα φαρμακευτικά σχήματα ως προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης

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 ΟΥΡΙΑ (δηλαδή αν η μεταβλητή ΟΥΡΙΑ μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες παρέμβασης) Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση { $p = 0,059$ } άρα η μεταβλητή ΟΥΡΙΑ μεταβάλλεται διαχρονικά με τον ίδιο τρόπο στις ομάδες παρέμβασης



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	19,30	3,07	0.534
Ερυθροποιητίν	18,40	7,32	
Σιλδεναφίλη	19,58	4,49	
Οκτρεοτιδη	19,48	6,87	
Λαζαροειδές	22,38	3,19	
Χρόνος 2			
Control	19,27	2,23	0,859
Ερυθροποιητίν	17,88	7,57	
Σιλδεναφίλη	18,18	4,25	
Οκτρεοτιδη	17,83	5,35	
Λαζαροειδές	19,85	2,07	

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την χρονική εκτίμηση του Χρόνου 1 ($p=0.534$) και του Χρόνου 2 ($p=0,859$) .

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

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
Control	19,28	2,58	0,695
Ερυθροποιητίνη	18,14	7,40	
Σιλδεναφίλη	18,88	4,36	
Οκτρεοτιδη	18,66	6,10	
Λαζαροειδές	21,12	2,54	

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες του δείκτη ΟΥΡΙΑ ανεξάρτητα του παράγοντα χρόνου. ($p=0,695$) .

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή ΟΥΡΙΑ 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	19,30	3,07	19,27	2,23	0,957
Ερυθροποιητίνη	18,40	7,32	17,88	7,57	0,459
Σιλδεναφίλη	19,58	4,49	18,18	4,25	0,005
Οκτρεοτιδη	19,48	6,87	17,83	5,35	0,062
Λαζαροειδές	22,38	3,19	19,85	2,07	0,017

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στον χρόνο 1 και 2 για τις ομάδες Control ($p=0,957$) και Ερυθροποιητίνη ($p=0,459$) αλλά υπάρχει για τις ομάδες Σιλδεναφίλη ($p=0,005$) , Οκτρεοτιδη ($p=0,062$) και Λαζαροειδές ($p=0,017$)

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 από το χρόνο 1 στο χρόνο 2 του δείκτη ΟΥΡΙΑ

	%μεταβολή χρόνο 1 σε χρόνο 2		p-value
	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	
Control	0,54	7,01	0,122
Ερυθροποιητίνη	-3,62	10,48	
Σιλδεναφίλη	-7,11	3,41	
Οκτρεοτιδη	-6,90	7,32	
Λαζαροειδές	-10,75	6,56	
	Median	IQR	
Control	3,69	13,29	0,749
Ερυθροποιητίνη	-1,15	15,73	
Σιλδεναφίλη	-6,95	6,28	
Οκτρεοτιδη	-10,30	11,60	
Λαζαροειδές	-9,73	11,95	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από το χρόνο 1 στο χρόνο 2 για τον δείκτη ΟΥΡΙΑ με την παραμετρική (

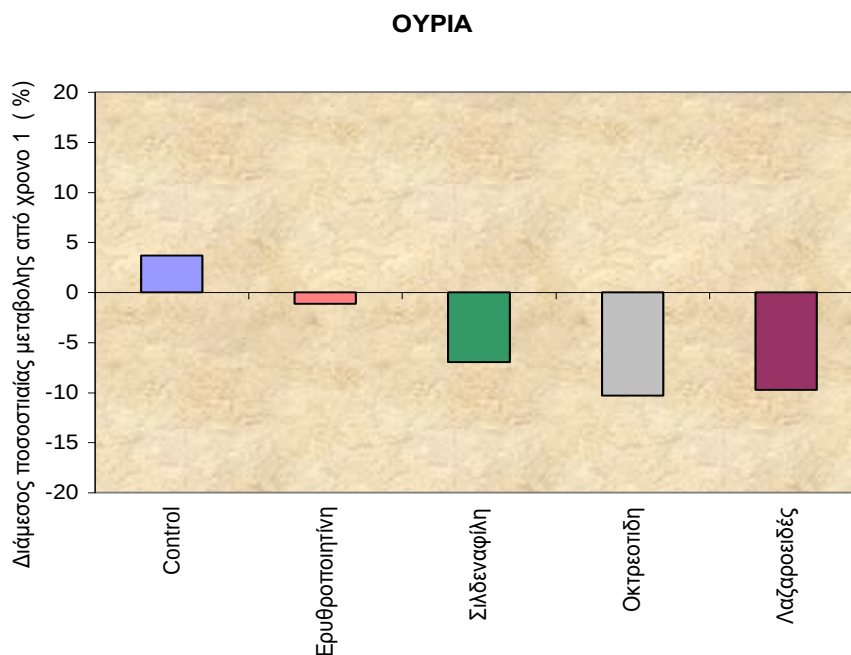
$p=0,122$) αλλά και την μη- παραμετρική ανάλυση ($p=0,749$)

Τέλος χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης συνδιακύμανσης , μπορούμε να συγκρίνουμε ανάμεσα στις 3 ομάδες στην απόλυτη μεταβολή της μεταβλητής ΟΥΡΙΑ απο 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	-0,11	-1,22	1,01	0,095
Ερυθροποιητίνη	-0,71	-1,84	,41	
Σιλδεναφίλη	-1,43	-2,55	-,32	
Οκτρεοτιδη	-1,70	-2,81	-,58	
Λαζαροειδές	-2,19	-3,33	-1,04	

ΠΜΤ προσαρμοσμενη μέση τιμη

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της απόλυτης μεταβολής της μεταβλητής ΟΥΡΙΑ από τον χρόνο 1 στον χρόνο 2 προσαρμοσμένο ως προς το χρόνο 1 ($p=0,095$)

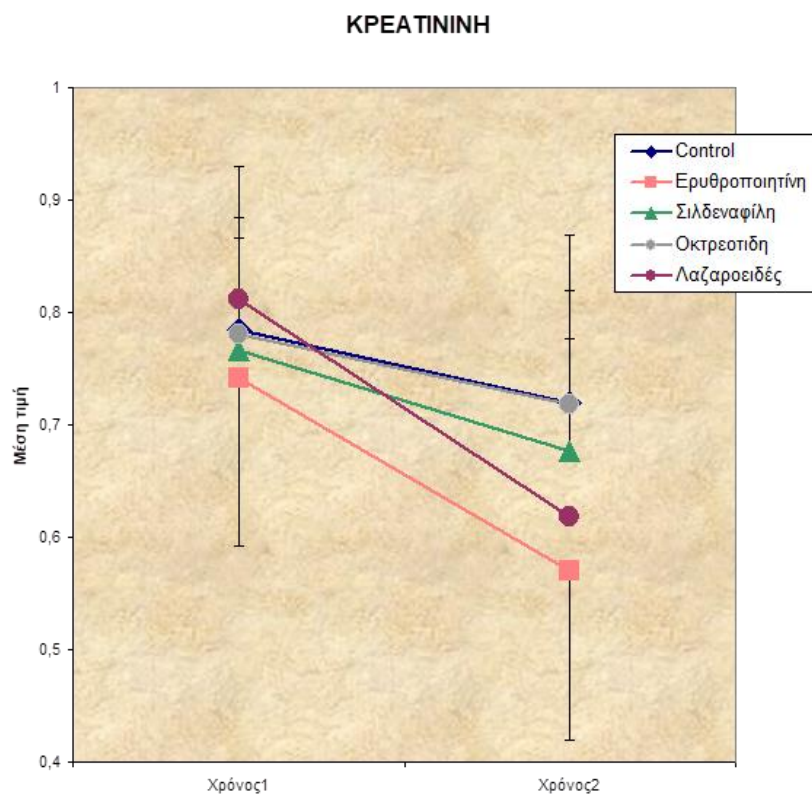


ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Σύγκριση ανάμεσα το control group και τις ομάδες που έλαβαν τα φαρμακευτικά σχήματα ενδοφλεβίως

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 ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ (δηλαδή αν η μεταβλητή ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες παρέμβασης) Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση

{ $p = 0,043$ } άρα η μεταβλητή ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ μεταβάλλεται διαχρονικά με διαφορετικό τρόπο στις ομάδες παρέμβασης



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	0,79	0,10	0.896
Ερυθροποιητίν	0,74	0,15	
Σιλδεναφίλη	0,77	0,10	
Οκτρεοτιδη	0,78	0,08	
Λαζαροειδές	0,81	0,14	
Χρόνος 2			
Control	0,72	0,12	0,109
Ερυθροποιητίν	0,57	0,12	
Σιλδεναφίλη	0,68	0,10	
Οκτρεοτιδη	0,72	0,08	
Λαζαροειδές	0,62	0,11	

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την χρονική εκτίμηση του Χρόνου 1 ($p=0.896$) και του Χρόνου 2 ($p=0,109$) .

Επειδή υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση δεν μπορούμε να συγκρίνουμε τις 3 ομάδες ανεξάρτητα του παράγοντα χρόνου , το κάνουμε για να έχουμε μια εικόνα των αποτελεσμάτων

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
Control	0,75	0,10	0,553
Ερυθροποιητίνη	0,66	0,10	
Σιλδεναφίλη	0,72	0,10	
Οκτρεοτιδη	0,75	0,07	
Λαζαροειδές	0,72	0,12	

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες του δείκτη KREATININΗ ανεξάρτητα του παράγοντα χρόνου. ($p=0,553$) .

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ 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	0,79	0,10	0,72	0,12	0,035
Ερυθροποιητίνη	0,74	0,15	0,57	0,12	0,015
Σιλδεναφίλη	0,77	0,10	0,68	0,10	0,004
Οκτρεοτιδή	0,78	0,08	0,72	0,08	0,029
Λαζαροειδές	0,81	0,14	0,62	0,11	<0,0005

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στον χρόνο 1 και 2 για όλες τις ομάδες Control ($p=0,035$), Ερυθροποιητίνη ($p=0,015$), Σιλδεναφίλη ($p=0,004$), Οκτρεοτιδή ($p=0,029$) και Λαζαροειδές ($p<0,0005$)

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 από το χρόνο 1 στο χρόνο 2 του δείκτη ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ

	%μεταβολή χρόνο 1 σε χρόνο 2		p-value
	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	
Control	-8,43	7,41	0,002
Ερυθροποιητίνη	-20,98	22,00	
Σιλδεναφίλη	-11,81	6,16	
Οκτρεοτιδή	-7,84	6,40	
Λαζαροειδές	-23,65	3,94	
	Median	IQR	
Control	-5,04	13,01	0,273
Ερυθροποιητίνη	-16,25	42,61	
Σιλδεναφίλη	-9,91	7,34	
Οκτρεοτιδή	-9,50	11,39	
Λαζαροειδές	-24,09	5,92	

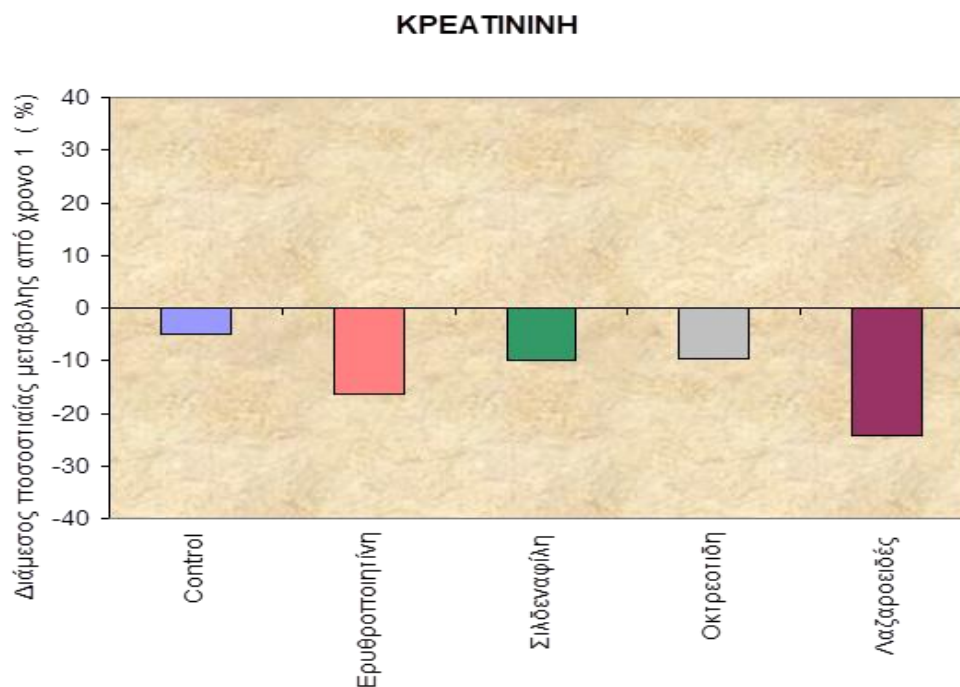
Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από το χρόνο 1 στο χρόνο 2 για τον δείκτη ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ με την

παραμετρική ανάλυση ($p=0,002$) αλλά όχι με την μη- παραμετρική. Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στην ομάδα Λαζαροειδές ανάλυση με τις ομάδες Control ($p=0,015$) , Σιλδενafίλη ($p=0,023$) και Οκτρεοτίδη ($p=0,005$) .

Τέλος χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης συνδιακύμανσης , μπορούμε να συγκρίνουμε ανάμεσα στις 3 ομάδες στην απόλυτη μεταβολή της μεταβλητής KREATININΗ 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	-0,06	-0,13	0,00	0,020
Ερυθροποιητίνη	-0,19	-0,26	-0,11	
Σιλδεναφίλη	-0,09	-0,16	-0,03	
Οκτρεοτίδη	-0,06	-0,13	0,00	
Λαζαροειδές	-0,18	-0,25	-0,11	

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της απόλυτης μεταβολής της μεταβλητής KREATININΗ από τον χρόνο 1 στον χρόνο 2 προσαρμοσμένο ως προς το χρόνο1 ($p=0,020$) . Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στην ομάδα Λαζαροειδές και Ερυθροποιητίνη με τις ομάδες Control ($p=0,015$) , ($p=0,016$) και Οκτρεοτίδη ($p=0,014$) , ($p=0,015$)

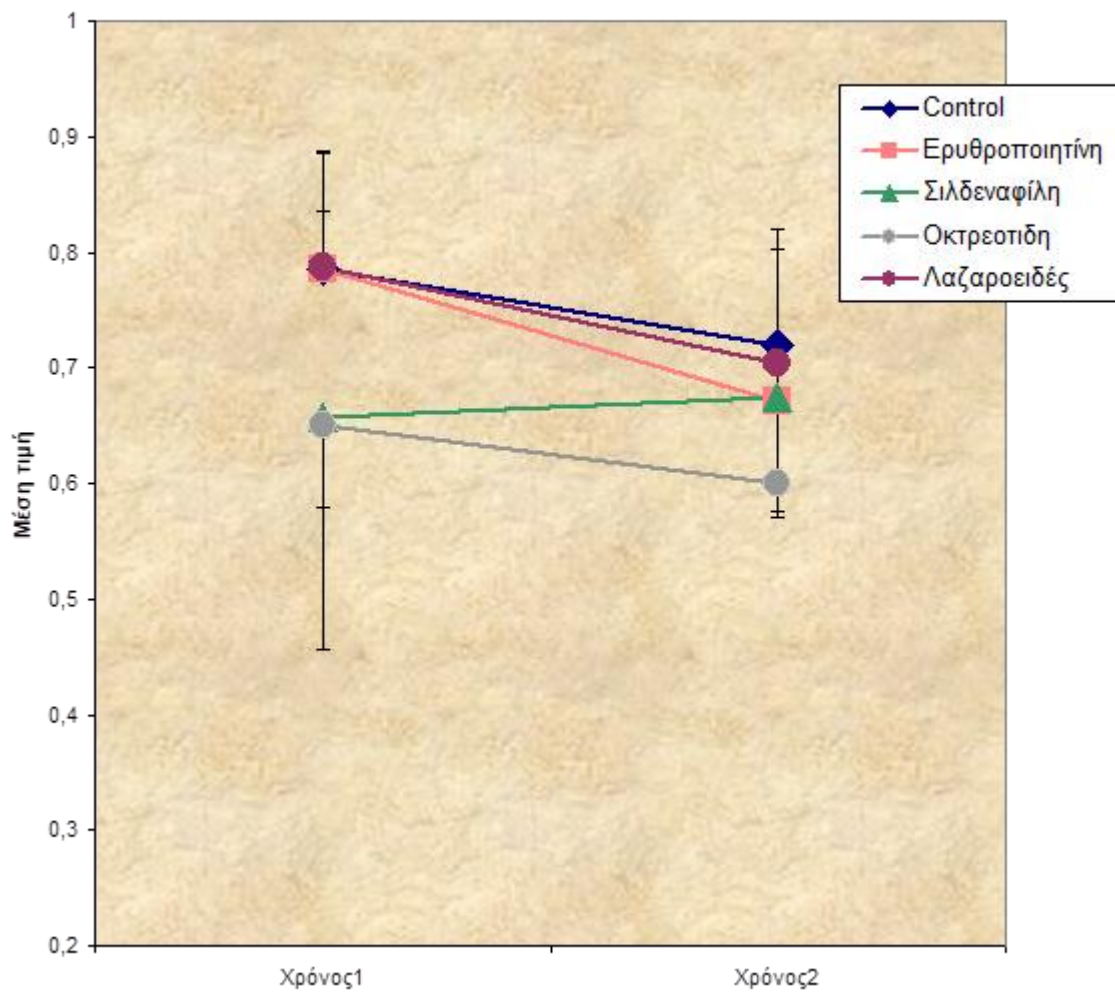


Σύγκριση ανάμεσα το control group και τις ομάδες που έλαβαν τα φαρμακευτικά σχήματα ως προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης

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 ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ (δηλαδή αν η μεταβλητή ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες παρέμβασης) Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση

{ $p = 0,068$ } άρα η μεταβλητή ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ μεταβάλλεται διαχρονικά με τον ίδιο τρόπο στις ομάδες παρέμβασης

ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ



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	0,79	0,10	0.060
Ερυθροποιητίν	0,79	0,05	
Σιλδεναφίλη	0,66	0,19	
Οκτρεοτίδη	0,65	0,07	
Λαζαροειδές	0,79	0,09	

Χρόνος 2			
Control	0,72	0,12	0,175
Ερυθροποιητίν	0,67	0,06	
Σιλδεναφίλη	0,68	0,08	
Οκτρεοτίδη	0,60	0,03	
Λαζαροειδές	0,70	0,11	

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την χρονική εκτίμηση του Χρόνου 1 ($p=0.060$) και του Χρόνου 2 ($p=0,175$) .

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

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
Control	0,75	0,10	0,093
Ερυθροποιητίνη	0,73	0,05	
Σιλδεναφίλη	0,67	0,13	
Οκτρεοτίδη	0,63	0,04	
Λαζαροειδές	0,75	0,09	

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες του δείκτη ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ ανεξάρτητα του παράγοντα χρόνου. ($p=0,093$) .

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ 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	0,79	0,10	0,72	0,12	0,035
Ερυθροποιητίνη	0,79	0,05	0,67	0,06	0,006
Σιλδεναφίλη	0,66	0,19	0,68	0,08	0,684
Οκτρεοτίδη	0,65	0,07	0,60	0,03	0,151
Λαζαροειδές	0,79	0,09	0,70	0,11	0,046

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στον χρόνο 1 και 2 για τις ομάδες Control ($p=0,035$), Ερυθροποιητίνη ($p=0,006$) και Λαζαροειδές ($p=0,046$) αλλά δεν υπάρχει για τις ομάδες Σιλδεναφίλη($p=0,684$) , Οκτρεοτίδη ($p=0,151$)

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 από το χρόνο1 στο χρόνο 2 του δείκτη KREATININΗ

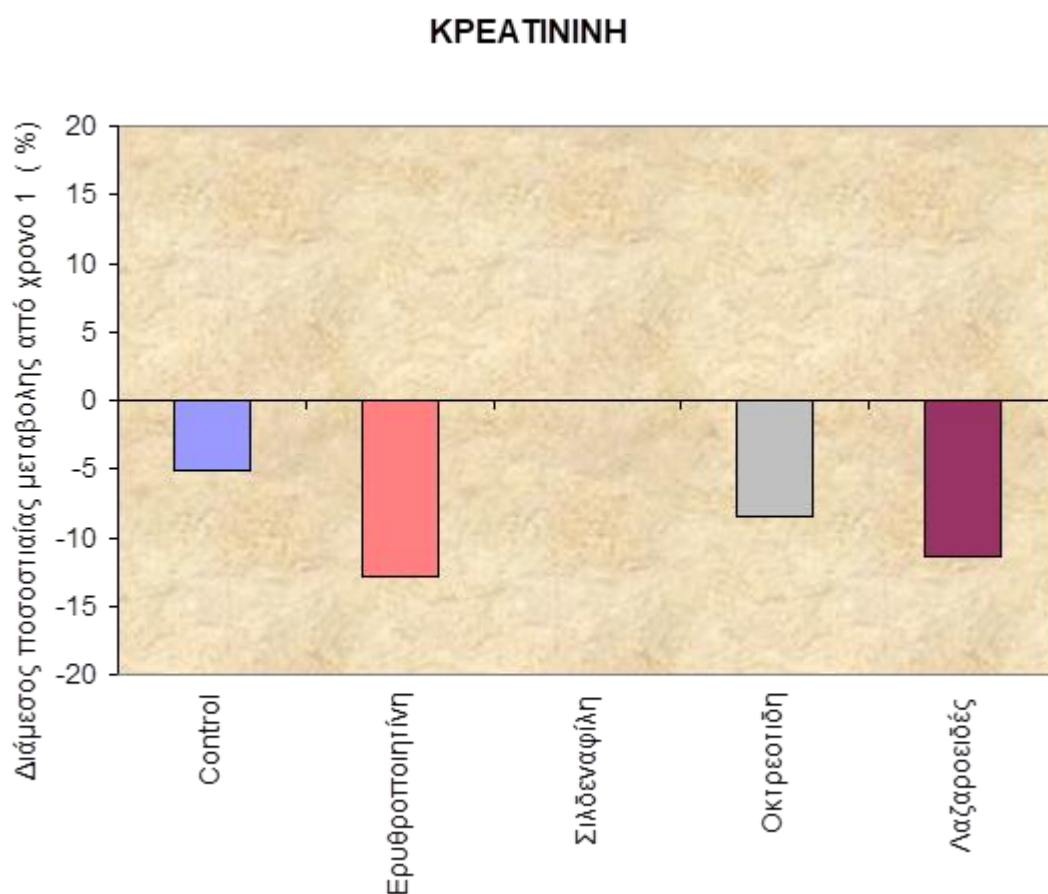
	%μεταβολή χρόνο 1 σε χρόνο 2		p-value
	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	
Control	-8,43	7,41	0,223
Ερυθροποιητίνη	-14,32	7,28	
Σιλδεναφίλη	7,15	19,21	
Οκτρεοτίδη	-6,93	10,09	
Λαζαροειδές	-10,44	9,71	
	Median	IQR	
Control	-5,04	13,01	0,150
Ερυθροποιητίνη	-12,85	14,45	
Σιλδεναφίλη	0,02	39,04	
Οκτρεοτίδη	-8,44	17,53	
Λαζαροειδές	-11,44	17,34	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από το χρόνο 1 στο χρόνο 2 για τον δείκτη KREATININΗ με την παραμετρική ανάλυση ($p=0,223$) και με την μη- παραμετρική ($p=0,150$)

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

	Απόλυτη μεταβολή από τον χρόνο 1 στον χρόνο 2		p-value
	ΠΜΤ	95%CI	
Control	-0,04	-0,09 0,01	0,204
Ερυθροποιητίνη	-0,09	-0,14 -0,04	
Σιλδεναφίλη	-0,01	-0,07 0,04	
Οκτρεοτιδή	-0,09	-0,14 -0,03	
Λαζαροειδές	-0,06	-0,11 -0,01	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της απόλυτης μεταβολής της μεταβλητής ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ από τον χρόνο 1 στον χρόνο 2 προσαρμοσμένο ως προς το χρόνο 1 ($p=0,204$) .



ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΑΝΑΤΟΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ

Κλίμακα :

Edema (0=no 1=yes)

Dilation,

Interstitial infiltrate

Sloughing

} 0= no 1=1-10% 2=11-50%, 3= > 50%.

Βαθμολόγηση : 0 – 1 – 2 – 3 Ποιοτικές μεταβλητές

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ DILATION ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Σύγκριση ανάμεσα το control group και τις ομάδες που έλαβαν τα φαρμακευτικά σχήματα ενδοφλεβίως

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

		0	1	2	3	p-value
		baseline				
Control	n	5	1	0		0,202
	%	83,3%	16,7%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	2	2	1		
	%	40,0%	40,0%	20,0%		
Σιλδεναφίλη	n	2	2	2		
	%	33,3%	33,3%	33,3%		
Οκτρεοτίδη	n	5	1	0		
	%	100%	20%	0%		

	%	83,3%	16,7%	,0%		
Λαζαροειδές	n	6	0	0		
	%	100,0%	,0%	,0%		
	%	πριν τη λήψη				0,017
Control	n	4	2	0	0	
	%	66,7%	33,3%	,0%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	0	1	1	3	
	%	,0%	20,0%	20,0%	60,0%	
Σιλδεναφίλη	n	1	2	0	3	
	%	16,7%	33,3%	,0%	50,0%	
Οκτρεοτιδη	n	4	2	0	0	
	%	66,7%	33,3%	,0%	,0%	
Λαζαροειδές	n	1	5	0	0	
	%	16,7%	83,3%	,0%	,0%	
	%	αμέσως μετά την λήψη				0,196
Control	n	4	1	1	0	
	%	66,7%	16,7%	16,7%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	0	2	2	1	
	%	,0%	40,0%	40,0%	20,0%	
Σιλδεναφίλη	n	0	2	3	1	
	%	,0%	33,3%	50,0%	16,7%	
Οκτρεοτιδη	n	1	2	3	0	
	%	16,7%	33,3%	50,0%	,0%	
Λαζαροειδές	n	1	4	1	0	
	%	16,7%	66,7%	16,7%	,0%	

		0	1	2	3	p-value
		8 ώρες				0,407
Control	n	1	4	1	0	
	%	16,7%	66,7%	16,7%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	0	2	3	0	
	%	,0%	40,0%	60,0%	,0%	
Σιλδεναφίλη	n	1	2	2	1	
	%	16,7%	33,3%	33,3%	16,7%	
Οκτρεοτιδη	n	1	4	0	1	
	%	16,7%	66,7%	,0%	16,7%	
Λαζαροειδές	n	2	4	0	0	
	%	33,3%	66,7%	,0%	,0%	
	%	16 ώρες				

Control	n	2	4	0		0,872
	%	33,3%	66,7%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	2	2	1		
	%	40,0%	40,0%	20,0%		
Σιλδεναφίλη	n	1	3	2		
	%	16,7%	50,0%	33,3%		
Οκτρεοτιδη	n	2	2	2		
	%	33,3%	33,3%	33,3%		
Λαζαροειδές	n	1	3	2		
	%	16,7%	50,0%	33,3%		

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις εκτός από τον χρόνο πριν την λήψη ($p=0,017$) . Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις παρατηρούμε ότι υπάρχει διαφορά ανάμεσα στο Control και την Ερυθροποιητίνη ($p=0,040$) , Σιλδεναφίλη ($p=0,091$), ανάμεσα στην Ερυθροποιητίνη και την Οκτρεοτιδη ($p=0,040$) , Λαζαροειδές($p=0,054$).

Συγκρινουμε τις ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη Dilation με outcome 2 κατηγορίες (0-1 vs 2-3)

		0-1	2-3			p-value
		baseline				
Control	n	6	0			0,200
	%	100,0%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	4	1			
	%	80,0%	20,0%			
Λαζαροειδές	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Οκτρεοτιδη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Σιλδεναφίλη	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
	%	πριν τη λήψη				

Control	n	6	0			0,002
	%	100,0%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	1	4			
	%	20,0%	80,0%			
Λαζαροειδές	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Οκτρεοτιδη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Σιλδεναφίλη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
	%	αμέσως μετά την λήψη				
Control	n	5	1			0,240
	%	83,3%	16,7%			
Ερυθροποιητίνη	n	2	3			
	%	40,0%	60,0%			
Λαζαροειδές	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Οκτρεοτιδη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
Σιλδεναφίλη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			

		0-1	2-3			p-value
		8 ώρες				
Control	n	5	1			0,129
	%	83,3%	16,7%			
Ερυθροποιητίνη	n	2	3			
	%	40,0%	60,0%			
Λαζαροειδές	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Οκτρεοτιδη	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Σιλδεναφίλη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
	%	16 ώρες				
Control	n	6	0			0,594

	%	100,0%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	4	1			
	%	80,0%	20,0%			
Λαζαροειδές	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
Οκτρεοτίδη	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
Σιλδεναφίλη	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την χρονική εκτίμηση πριν τη λήψη ($p=0,022$) . Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στο Control και τις ομάδες

Ερυθροποιητίνη ($p=0,015$) , Λαζαροειδές ($p=0,015$) , Οκτρεοτίδη ($p=0,015$) και Σιλδεναφίλη (unadjusted $p=0,046$ adjusted $p=0,182$) , ανάμεσα στην Ερυθροποιητίνη και τις ομάδες Λαζαροειδές ($p=0,015$) και Οκτρεοτίδη ($p=0,015$) , ανάμεσα στην Σιλδεναφίλη και τις ομάδες Λαζαροειδές (unadjusted $p=0,046$ adjusted $p=0,182$) και Οκτρεοτίδη (unadjusted $p=0,046$ adjusted $p=0,182$)

Υπάρχει μεμονωμένα διαφορά ανάμεσα στο Λαζαροειδές και τις ομάδες Ερυθροποιητίνη ($p=0,015$) και Λαζαροειδές (unadjusted $p=0,046$ adjusted $p=0,182$) στις 8 ώρες

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

		0	1	2	3	p-value
	Control					
baseline	n	5	1			0,097
	%	83,3%	16,7%			
πριν τη ληψη	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n	4	1	1		
	%	66,7%	16,7%	16,7%		

8 ώρες	n	1	4	1		
	%	16,7%	66,7%	16,7%		
24 ώρες	n	2	4	0	2	
	%	33,3%	66,7%	,0%	33,3%	
Ερυθροποιητίνη						
baseline	n	2	2	1		0,005
	%	40,0%	40,0%	20,0%		
πριν τη ληψη	n		1	1	3	
	%		20,0%	20,0%	60,0%	
Αμεσως μετα τη ληψη	n		2	2	1	
	%		40,0%	40,0%	20,0%	
8 ώρες	n		2	3		
	%		40,0%	60,0%		
24 ώρες	n		2	2	1	
	%		40,0%	40,0%	20,0%	
Σιλιδεναφίλη						
baseline	n	2	2	2		0,021
	%	33,3%	33,3%	33,3%		
πριν τη ληψη	n	1	2	0	3	
	%	16,7%	33,3%	,0%	50,0%	
Αμεσως μετα τη ληψη	n	0	2	3	1	
	%	,0%	33,3%	50,0%	16,7%	
8 ώρες	n	1	2	2	1	
	%	16,7%	33,3%	33,3%	16,7%	
24 ώρες	n	1	3	2		
	%	16,7%	50,0%	33,3%		

		0	1	2	3	p-value
Οκτρεοτιδη						
baseline	n	5	1			0,005
	%	83,3%	16,7%			
πριν τη ληψη	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n	1	2	3		
	%	16,7%	33,3%	50,0%		
8 ώρες	n	1	4	0	1	
	%	16,7%	66,7%	,0%	16,7%	

24 ώρες	n	2	2	2		
	%	33,3%	33,3%	33,3%		
	Λαζαροειδές					0,015
baseline	n	6				
	%	100,0%				
πριν τη λήψη	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
Αμέσως μετά τη λήψη	n	1	4	1		
	%	16,7%	66,7%	16,7%		
8 ώρες	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
24 ώρες	n	1	3	2		
	%	16,7%	50,0%	33,3%		

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Dilation για την ομάδα Ερυθροποιητίνη($p = 0,005$) , Σιλδεναφίλη ($p = 0,021$) , Οκτρεοτιδη($p = 0,005$) και Λαζαροειδές ($p = 0,015$) .

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους πριν την λήψη ($p=0.039$) , αμέσως μετά την λήψη ($p=0.059$) , ανάμεσα στον χρόνο πριν την λήψη και τις 8 ώρες ($p=0.046$) και τις 24 ώρες ($p=0.039$) για την ομάδα Control

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τον χρόνο πριν την λήψη ($p=0.059$) για την ομάδα Σιλδεναφίλη

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0.038$) , τις 8 ώρες ($p=0.034$) , τις 24 ώρες ($p=0.059$) ανάμεσα στον χρόνο πριν την λήψη και τον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0.034$) , τις 8 ώρες ($p=0.059$) , για την ομάδα Οκτρεοτιδη

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους πριν την λήψη ($p=0.025$) , αμέσως μετά την λήψη ($p=0.034$) , τις 8 ώρες ($p=0.046$) , τις 24 ώρες ($p=0.038$) , για την ομάδα Λαζαροειδές

Συγκρινουμε τις ομαδες για την μεταβολή του δείκτη Dilation από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση

		Baseline-πριν τη λήψη								p-value
		0-0	0-1	1-1	1-3	2-3	0-3	1-0	1-2	
Control	n	3	2	0	0	0	0	1	0	0,142
	%	50,0%	33,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	16,7%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	0	1	0	1	1	1	0	1	
	%	,0%	20,0%	,0%	20,0%	20,0%	20,0%	,0%	20,0%	
Σιλδεναφίλη	n	1	1	1	1	2	0	0	0	
	%	16,7%	16,7%	16,7%	16,7%	33,3%	,0%	,0%	,0%	
Οκτρεοτιδή	n	4	1	1	0	0	0	0	0	
	%	66,7%	16,7%	16,7%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	
Λαζαροειδές	n	1	5	0	0	0	0	0	0	
	%	16,7%	83,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	
		Baseline-αμέσως μετά την λήψη								p-value
		0-0	0-1	0-2	1-0	1-1	1-2	1-3		
Control	n	3	1	1	1	0	0	0		0,432
	%	50,0%	16,7%	16,7%	16,7%	,0%	,0%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	0	1	1	0	1	1	0		
	%	,0%	20,0%	20,0%	,0%	20,0%	20,0%	,0%		
Σιλδεναφίλη	n	0	1	1	0	0	1	1		
	%	,0%	16,7%	16,7%	,0%	,0%	16,7%	16,7%		
Οκτρεοτιδή	n	1	2	2	0	0	1	0		
	%	16,7%	33,3%	33,3%	,0%	,0%	16,7%	,0%		
Λαζαροειδές	n	1	4	1	0	0	0	0		
	%	16,7%	66,7%	16,7%	,0%	,0%	,0%	,0%		

		baseline-8 ώρες								p-value
		0-0	0-1	0-2	1-1	1-2	1-3	2-1	...	
Control	n	1	3	1	1	0	0	0		0,411
	%	16,7%	50,0%	16,7%	16,7%	,0%	,0%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	0	1	1	1	1	0	0		

	%	,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	,0%	,0%		
Σιλδεναφίλη	n	1	1	0	0	2	0	1		
	%	16,7%	16,7%	,0%	,0%	33,3%	,0%	16,7%		
Οκτρεοτιδη	n	1	4	0	0	0	1	0		
	%	16,7%	66,7%	,0%	,0%	,0%	16,7%	,0%		
Λαζαροειδές	n	2	4	0	0	0	0	0		
	%	33,3%	66,7%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%		
		baseline-24 ώρες							p-value	
		0-0	0-1	0-2	1-1	1-2	2-1	2-2		
Control	n	2	3	0	1	0	0	0		
	%	33,3%	50,0%	,0%	16,7%	,0%	,0%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	1	1	0	1	1	1	0		
	%	20,0%	20,0%	,0%	20,0%	20,0%	20,0%	,0%		
Σιλδεναφίλη	n	1	0	1	2	0	1	1		
	%	16,7%	,0%	16,7%	33,3%	,0%	16,7%	16,7%		
Οκτρεοτιδη	n	2	2	1	0	1	0	0		
	%	33,3%	33,3%	16,7%	,0%	16,7%	,0%	,0%		
Λαζαροειδές	n	1	3	2	0	0	0	0		
	%	16,7%	50,0%	33,3%	,0%	,0%	,0%	,0%		
										0.615

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της μεταβολής απο το baseline σε κάθε χρονική εκτίμης του δείκτη Dilation

Συγκρίνουμε τις ομάδες για την μεταβολή του δείκτη Dilation από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση υπολογίζοντας την μεταβολή χωρίς να λάβουμε υπόψη το διάστημα απόσταση 0-0 = 0 1-1=0 είναι τα ίδια

		Baseline-πριν τη ληψη					
		-1	0	+1	+2	+3	
Control	n	1	3	2	0	0	
	%	16,7%	50,0%	33,3%	,0%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	0	0	3	1	1	
	%	,0%	,0%	60,0%	20,0%	20,0%	
							0.165

Σιλδεναφίλη	n	0	2	3	1	0	
	%	,0%	33,3%	50,0%	16,7%	,0%	
Οκτρεοτιδη	n	0	5	1	0	0	
	%	,0%	83,3%	16,7%	,0%	,0%	
Λαζαροειδές	n	0	1	5	0	0	
	%	,0%	16,7%	83,3%	,0%	,0%	
		Baseline-αμέσως μετά τη ληψη					
		-1	0	+1	+2	+3	
Control	n	1	3	1	1		0,797
	%	16,7%	50,0%	16,7%	16,7%		
Ερυθροποιητίνη	n	0	1	3	1		
	%	,0%	20,0%	60,0%	20,0%		
Σιλδεναφίλη	n	1	1	2	2		
	%	16,7%	16,7%	33,3%	33,3%		
Οκτρεοτιδη	n	0	1	3	2		
	%	,0%	16,7%	50,0%	33,3%		
Λαζαροειδές	n	0	1	4	1		
	%	,0%	16,7%	66,7%	16,7%		

		Baseline-8 ώρες					
		-1	0	+1	+2	+3	
Control	n	0	2	3	1		0,823
	%	,0%	33,3%	50,0%	16,7%		
Ερυθροποιητίνη	n	0	2	2	1		
	%	,0%	40,0%	40,0%	20,0%		
Σιλδεναφίλη	n	1	1	4	0		
	%	16,7%	16,7%	66,7%	,0%		
Οκτρεοτιδη	n	0	1	4	1		
	%	,0%	16,7%	66,7%	16,7%		
Λαζαροειδές	n	0	2	4	0		
	%	,0%	33,3%	66,7%	,0%		
		Baseline-24 ώρες					
		-2	-1	0	+1	+2	
Control	n	0	0	3	3	0	0,394

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

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της μεταβολής απο το baseline σε κάθε χρονική εκτιμης του δείκτη Dilation

Σύγκριση ανάμεσα το control group και τις ομάδες που έλαβαν τα φαρμακευτικά σχήματα ως προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης

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

		0	1	2	3	p-value
		baseline				
Control	n	5	1			0,265
	%	83,3%	16,7%			
Ερυθροποιητίνη	n	2	3	1		
	%	33,3%	50,0%	16,7%		
Σιλδεναφίλη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
Οκτρεοτιδη	n	4	1	1		
	%	66,7%	16,7%	16,7%		
Λαζαροειδές	n	6				
	%	100,0%				

	%	πριν τη λήψη				
Control	n	4	2			0,160
	%	66,7%	33,3%			
Ερυθροποιητίνη	n	1	3	2		
	%	16,7%	50,0%	33,3%		
Σιλδεναφίλη	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
Οκτρεοτιδη	n	4	0	2		
	%	66,7%	,0%	33,3%		
Λαζαροειδές	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
	%	αμέσως μετά την λήψη				
Control	n	4	1	1		0,403
	%	66,7%	16,7%	16,7%		
Ερυθροποιητίνη	n	1	4		1	
	%	16,7%	66,7%		16,7%	
Σιλδεναφίλη	n	1	2	2	1	
	%	16,7%	33,3%	33,3%	16,7%	
Οκτρεοτιδη	n	1	2	2	1	
	%	16,7%	33,3%	33,3%	16,7%	
Λαζαροειδές	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			

		0	1	2	3	p-value
		8 ώρες				
Control	n	1	4	1		0,355
	%	16,7%	66,7%	16,7%		
Ερυθροποιητίνη	n	4	1	1		
	%	66,7%	16,7%	16,7%		
Σιλδεναφίλη	n	2	1	2	1	
	%	33,3%	16,7%	33,3%	16,7%	
Οκτρεοτιδη	n	1	1	2	2	
	%	16,7%	16,7%	33,3%	33,3%	
Λαζαροειδές	n	2	3	1		
	%	33,3%	50,0%	16,7%		
	%	16 ώρες				
Control	n	2	4			0,152
	%	33,3%	66,7%			

Ερυθροποιητίνη	n	3	2	1	
	%	50,0%	33,3%	16,7%	
Σιλδεναφίλη	n		3	3	
	%		50,0%	50,0%	
Οκτρεοτιδη	n	1	1	2	2
	%	16,7%	16,7%	33,3%	33,3%
Λαζαροειδές	n	3	2		1
	%	50,0%	33,3%		16,7%

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

Συγκρίνουμε τις ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη Dilation με outcome 2 κατηγορίες (0-1 vs 2-3)

		0-1	2-3			p-value
		baseline				
Control	n	6	0			0,523
	%	100,0%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Λαζαροειδές	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Οκτρεοτιδη	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Σιλδεναφίλη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
	%	πριν τη ληψη				
Control	n	6	0			0,140
	%	100,0%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
Λαζαροειδές	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Οκτρεοτιδη	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			

Σιλδεναφίλη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
	%	αμέσως μετά την λήψη				0,189
Control	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Ερυθροποιητίνη	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Λαζαροειδές	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Οκτρεοτιδη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
Σιλδεναφίλη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			

		0-1	2-3			p-value
		8 ώρες				0,200
Control	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Ερυθροποιητίνη	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Λαζαροειδές	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Οκτρεοτιδη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
Σιλδεναφίλη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
	%	24 ώρες				0,075
Control	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Λαζαροειδές	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Οκτρεοτιδη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
Σιλδεναφίλη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			

Παρατηρούμε ότι υπάρχει οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την χρονική εκτίμηση των **24ων ωρών** ($p=0,075$) . Οι κατά ζευγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στο control και την ομάδα Οκτρεοτιδη ($p=0,061$)

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

		0	1	2	3	p-value
	Control					
baseline	n	5	1			0,102
	%	83,3%	16,7%			
πριν τη ληψη	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n	4	1	1		
	%	66,7%	16,7%	16,7%		
8 ώρες	n	1	4	1		
	%	16,7%	66,7%	16,7%		
24 ώρες	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
	Ερυθροποιητίνη					
baseline	n	2	3	1		0,161
	%	33,3%	50,0%	16,7%		
πριν τη ληψη	n	1	3	2		
	%	16,7%	50,0%	33,3%		
Αμεσως μετα τη ληψη	n	1	4		1	
	%	16,7%	66,7%		16,7%	
8 ώρες	n	4	1	1		
	%	66,7%	16,7%	16,7%		
24 ώρες	n	3	2	1		
	%	50,0%	33,3%	16,7%		
	Σιλδεναφίλη					
baseline	n	3	3			0,022

	%	50,0%	50,0%			
πριν τη ληψη	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n	1	2	2	1	
	%	16,7%	33,3%	33,3%	16,7%	
8 ώρες	n	2	1	2	1	
	%	33,3%	16,7%	33,3%	16,7%	
24 ώρες	n		3	3		
	%		50,0%	50,0%		

		0	1	2	3	p-value
	Οκτρεοτιδη					0,002
baseline	n	4	1	1		
	%	66,7%	16,7%	16,7%		
πριν τη ληψη	n	4		2		
	%	66,7%		33,3%		
Αμεσως μετα τη ληψη	n	1	1	2	2	
	%	16,7%	16,7%	33,3%	33,3%	
8 ώρες	n	1	1	2	2	
	%	16,7%	16,7%	33,3%	33,3%	
24 ώρες	n	1	1	2	2	
	%	16,7%	16,7%	33,3%	33,3%	
	Λαζαροειδές					0,019
baseline	n	6				
	%	100,0%				
πριν τη ληψη	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
8 ώρες	n	2	3	1		
	%	33,3%	50,0%	16,7%		
24 ώρες	n	3	2		1	
	%	50,0%	33,3%		16,7%	

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Dilation για την ομάδα Σιλδεναφίλη ($p = 0,022$) , Οκτρεοτιδη($p = 0,002$) και Λαζαροειδές ($p = 0,019$) .

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0.059$) και τις 24 ώρες ($p=0.034$) , ανάμεσα στον χρόνο πριν την λήψη και αμέσως μετά την λήψη ($p=0.066$) και τις 24 ώρες ($p=0.038$) για την ομάδα Σιλδεναφίλη

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0.034$) , τις 8 ώρες ($p=0.039$) , τις 24 ώρες ($p=0.039$) ανάμεσα στον χρόνο πριν την λήψη και τον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0.059$) , τις 8 ώρες ($p=0.066$) , τις 24 ώρες ($p=0.066$) για την ομάδα Οκτρεοτίδη

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0.046$) , τις 8 ώρες ($p=0.059$) ανάμεσα στον χρόνο πριν την λήψη και τον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0.083$) , τις 8 ώρες ($p=0.046$) , για την ομάδα Λαζαροειδές

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

		Baseline-πριν τη ληψη							p-value
		0-0	0-1	1-0	1-1	1-2	2-2		
Control	n	3	2	1	0	0	0		0,383
	%	50,0%	33,3%	16,7%	,0%	,0%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	1	1	0	2	1	1		
	%	16,7%	16,7%	,0%	33,3%	16,7%	16,7%		
Σιλδεναφίλη	n	3	0	1	2	0	0		
	%	50,0%	,0%	16,7%	33,3%	,0%	,0%		
Οκτρεοτίδη	n	4	0	0	0	1	1		
	%	66,7%	,0%	,0%	,0%	16,7%	16,7%		
Λαζαροειδές	n	5	1	0	0	0	0		
	%	83,3%	16,7%	,0%	,0%	,0%	,0%		
		Baseline-αμέσως μετά την λήψη							p-value
		0-0	0-1	0-2	0-3	1-0	1-1	1-2	2-3

Control	n	3	1	1	0	1	0	0	0	0,214
	%	50,0%	16,7%	16,7%	,0%	16,7%	,0%	,0%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	1	1	0	0	0	3	0	1	
	%	16,7%	16,7%	,0%	,0%	,0%	50,0%	,0%	16,7%	
Σιλδεναφίλη	n	1	1	0	1	0	1	2	0	
	%	16,7%	16,7%	,0%	16,7%	,0%	16,7%	33,3%	,0%	
Οκτρεοτιδη	n	1	2	1	0	0	0	1	1	
	%	16,7%	33,3%	16,7%	,0%	,0%	,0%	16,7%	16,7%	
Λαζαροειδές	n	2	4	0	0	0	0	0	0	
	%	33,3%	66,7%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	

		baseline-8 ώρες								p-value
		0-0	0-1	0-2	0-3	1-0	1-1	1-2		
Control	n	1	3	1	0	0	1	0		0,466
	%	16,7%	50,0%	16,7%	,0%	,0%	16,7%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	2	0	0	0	2	1	0		
	%	33,3%	,0%	,0%	,0%	33,3%	16,7%	,0%		
Σιλδεναφίλη	n	1	1	0	1	1	0	2		
	%	16,7%	16,7%	,0%	16,7%	16,7%	,0%	33,3%		
Οκτρεοτιδη	n	1	1	1	1	0	0	1		
	%	16,7%	16,7%	16,7%	16,7%	,0%	,0%	16,7%		
Λαζαροειδές	n	2	3	1	0	0	0	0		
	%	33,3%	50,0%	16,7%	,0%	,0%	,0%	,0%		
		baseline-24 ώρες								p-value
		0-0	0-1	0-2	0-3	1-0	1-1	1-2		
Control	n	2	3	0	0	0	1	0		0,132
	%	33,3%	50,0%	,0%	,0%	,0%	16,7%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	0	2	0	0	3	0	0		
	%	,0%	33,3%	,0%	,0%	50,0%	,0%	,0%		
Σιλδεναφίλη	n	0	2	1	0	0	1	2		
	%	,0%	33,3%	16,7%	,0%	,0%	16,7%	33,3%		
Οκτρεοτιδη	n	1	1	1	1	0	0	1		
	%	16,7%	16,7%	16,7%	16,7%	,0%	,0%	16,7%		
Λαζαροειδές	n	3	2	0	1	0	0	0		
	%									

	%	50,0%	33,3%	,0%	16,7%	,0%	,0%	,0%		
--	---	-------	-------	-----	-------	-----	-----	-----	--	--

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της μεταβολής απο το baseline σε κάθε χρονική εκτίμης του δείκτη Dilation

Συγκρίνουμε τις ομάδες για την μεταβολή του δείκτη Dilation από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση υπολογίζοντας την μεταβολή χωρίς να λάβουμε υπόψη το διάστημα απόσταση 0-0 = 0 1-1=0 είναι τα ίδια

		Baseline-πριν τη ληψη					
		-1	0	+1	+2	+3	
Control	n	1	3	2			0,640
	%	16,7%	50,0%	33,3%			
Ερυθροποιητίνη	n	0	4	2			
	%	,0%	66,7%	33,3%			
Σιλδεναφίλη	n	1	5	0			
	%	16,7%	83,3%	,0%			
Οκτρεοτιδη	n	0	5	1			
	%	,0%	83,3%	16,7%			
Λαζαροειδές	n	0	5	1			
	%	,0%	83,3%	16,7%			
		Baseline-αμέσως μετά τη ληψη					
		-1	0	+1	+2	+3	
Control	n	1	3	1	1	0	0,482
	%	16,7%	50,0%	16,7%	16,7%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	0	4	2	0	0	
	%	,0%	66,7%	33,3%	,0%	,0%	
Σιλδεναφίλη	n	0	2	3	0	1	
	%	,0%	33,3%	50,0%	,0%	16,7%	
Οκτρεοτιδη	n	0	1	4	1	0	
	%	,0%	16,7%	66,7%	16,7%	,0%	
Λαζαροειδές	n	0	2	4	0	0	
	%	,0%	33,3%	66,7%	,0%	,0%	

		Baseline-8 ώρες					
		-1	0	+1	+2	+3	
Control	n	0	2	3	1	0	0,430
	%	,0%	33,3%	50,0%	16,7%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	2	4	0	0	0	
	%	33,3%	66,7%	,0%	,0%	,0%	
Σιλδεναφίλη	n	1	1	3	0	1	
	%	16,7%	16,7%	50,0%	,0%	16,7%	
Οκτρεοτιδη	n	0	1	3	1	1	
	%	,0%	16,7%	50,0%	16,7%	16,7%	
Λαζαροειδές	n	0	2	3	1	0	
	%	,0%	33,3%	50,0%	16,7%	,0%	
		Baseline-24 ώρες					
		-1	0	+1	+2	+3	
Control	n	0	3	3	0	0	0,154
	%	,0%	50,0%	50,0%	,0%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	3	1	2	0	0	
	%	50,0%	16,7%	33,3%	,0%	,0%	
Σιλδεναφίλη	n	0	1	4	1	0	
	%	,0%	16,7%	66,7%	16,7%	,0%	
Οκτρεοτιδη	n	0	1	3	1	1	
	%	,0%	16,7%	50,0%	16,7%	16,7%	
Λαζαροειδές	n	0	3	2	0	1	
	%	,0%	50,0%	33,3%	,0%	16,7%	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της μεταβολής απο το baseline σε κάθε χρονική εκτιμης του δείκτη Dilation

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ INTERSTITIAL INFILTRATE ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Σύγκριση ανάμεσα το control group και τις ομάδες που έλαβαν τα φαρμακευτικά σχήματα ενδοφλεβίως

Συγκρινουμε τις ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη Interstitial infiltrate

			0	1	2	3	p-value
			baseline				
Control		n	3	3	0		0,108
		%	50,0%	50,0%	,0%		
Ερυθροποιητίνη		n	4	1	0		
		%	80,0%	20,0%	,0%		
Σιλδεναφίλη		n	3	3	0		
		%	50,0%	50,0%	,0%		
Οκτρεοτιδη		n	3	3	0		
		%	50,0%	50,0%	,0%		
Λαζαροειδές		n	0	4	2		
		%	,0%	66,7%	33,3%		
		%	πριν τη λήψη				
Control		n	2	3	1		0,182
		%	33,3%	50,0%	16,7%		
Ερυθροποιητίνη		n	2	3	0		
		%	40,0%	60,0%	,0%		
Σιλδεναφίλη		n	2	4	0		
		%	33,3%	66,7%	,0%		
Οκτρεοτιδη		n	1	5	0		
		%	16,7%	83,3%	,0%		
Λαζαροειδές		n	0	3	3		
		%	,0%	50,0%	50,0%		

		%	αμέσως μετά την λήψη				
Control		n	3	3	0		0,285
		%	50,0%	50,0%	,0%		
Ερυθροποιητίνη		n	1	4	0		
		%	20,0%	80,0%	,0%		
Σιλδεναφίλη		n	2	3	1		
		%	33,3%	50,0%	16,7%		
Οκτρεοτιδη		n	0	4	2		
		%	,0%	66,7%	33,3%		
Λαζαροειδές		n	0	4	2		
		%	,0%	66,7%	33,3%		

		0	1	2	3	p-value
		8 ώρες				
Control	n	1	5	0		0,587
	%	16,7%	83,3%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	1	4	0		
	%	20,0%	80,0%	,0%		
Σιλδεναφίλη	n	1	3	2		
	%	16,7%	50,0%	33,3%		
Οκτρεοτιδη	n	0	5	1		
	%	,0%	83,3%	16,7%		
Λαζαροειδές	n	0	4	2		
	%	,0%	66,7%	33,3%		
	%	24 ώρες				
Control	n	1	4	1	0	0,899
	%	16,7%	66,7%	16,7%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	1	2	2	0	
	%	20,0%	40,0%	40,0%	,0%	
Σιλδεναφίλη	n	1	2	3	0	
	%	16,7%	33,3%	50,0%	,0%	
Οκτρεοτιδη	n	1	3	1	1	
	%	16,7%	50,0%	16,7%	16,7%	
Λαζαροειδές	n	0	3	2	1	
	%	,0%	50,0%	33,3%	16,7%	

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

Συγκρίνουμε τις ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη Interstitial infiltrate με outcome 2 κατηγορίες (0-1 vs 2-3)

		0-1	2-3	2	3	p-value
		baseline				
Control	n	6	0			0,083
	%	100,0%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	5	0			
	%	100,0%	,0%			
Λαζαροειδές	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
Οκτρεοτιδη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Σιλδεναφίλη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
	%	πριν τη λήψη				
Control	n	5	1			0,052
	%	83,3%	16,7%			
Ερυθροποιητίνη	n	5	0			
	%	100,0%	,0%			
Λαζαροειδές	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
Οκτρεοτιδη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Σιλδεναφίλη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
	%	αμέσως μετά την λήψη				
Control	n	6	0			0,346
	%	100,0%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	5	0			
	%	100,0%	,0%			
Λαζαροειδές	n	4	2			

	%	66,7%	33,3%			
Οκτρεοτιδη	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
Σιλδεναφίλη	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
		0-1	2-3	2	3	
		8 ώρες				
Control	n	6	0			0,346
	%	100,0%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	5	0			
	%	100,0%	,0%			
Λαζαροειδές	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
Οκτρεοτιδη	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Σιλδεναφίλη	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
	%	24 ώρες				
Control	n	5	1			0,744
	%	83,3%	16,7%			
Ερυθροποιητίνη	n	3	2			
	%	60,0%	40,0%			
Λαζαροειδές	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
Οκτρεοτιδη	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
Σιλδεναφίλη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την χρονική εκτίμηση **πριν τη ληψη** ($p=0,052$) . Οι κατά ζευγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές αναμεσα στο Λαζαροειδές και τις ομάδες Ερυθροποιητίνη (unadjusted $p=0,046$ adjusted $p=0,182$), Οκτρεοτιδη (unadjusted $p=0,046$ adjusted $p=0,182$) και Σιλδεναφίλη (unadjusted $p=0,046$ adjusted $p=0,182$)

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

		0	1	2	3	p-value
	Control					
baseline	n	3	3			0,406
	%	50,0%	50,0%			
πριν τη ληψη	n	2	3	1		
	%	33,3%	50,0%	16,7%		
Αμεσως μετα τη ληψη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
8 ώρες	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
24 ώρες	n	1	4	1		
	%	16,7%	66,7%	16,7%		
	Ερυθροποιητίνη					
baseline	n	4	1			0,045
	%	80,0%	20,0%			
πριν τη ληψη	n	2	3			
	%	40,0%	60,0%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n	1	4			
	%	20,0%	80,0%			
8 ώρες	n	1	4			
	%	20,0%	80,0%			
24 ώρες	n	1	2	2		
	%	20,0%	40,0%	40,0%		
	Σιλδεναφίλη					
baseline	n	3	3			0,041
	%	50,0%	50,0%			
πριν τη ληψη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n	2	3	1		
	%	33,3%	50,0%	16,7%		
8 ώρες	n	1	3	2		
	%	16,7%	50,0%	33,3%		
24 ώρες	n	1	2	3		
	%	16,7%	33,3%	50,0%		

		0	1	2	3	
	Οκτρεοτίδη					
baseline	n	3	3			0,020
	%	50,0%	50,0%			
πριν τη λήψη	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
Αμέσως μετά τη λήψη	n	0	4	2		
	%	,0%	66,7%	33,3%		
8 ώρες	n	0	5	1		
	%	,0%	83,3%	16,7%		
24 ώρες	n	1	3	1	1	
	%	16,7%	50,0%	16,7%	16,7%	
	Λαζαροειδές					
baseline	n	0	4	2		0,834
	%	,0%	66,7%	33,3%		
πριν τη λήψη	n		3	3		
	%		50,0%	50,0%		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	0	4	2		
	%	,0%	66,7%	33,3%		
8 ώρες	n	0	4	2		
	%	,0%	66,7%	33,3%		
24 ώρες	n	0	3	2	1	
	%	,0%	50,0%	33,3%	16,7%	

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Interstitial infiltrate για την ομάδα Ερυθροποιητίνη ($p = 0,045$) , Σιλδεναφίλη ($p = 0,041$) και Οκτρεοτίδη ($p = 0,020$) .

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους αμέσως μετά την λήψη ($p=0.083$) και 8 ώρες ($p=0.083$) για την ομάδα Ερυθροποιητίνη

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο χρόνο πριν την λήψη και τους χρόνους 8 ώρες ($p=0.083$) και 24 ώρες ($p=0.083$) για την ομάδα Σιλδεναφίλη

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους αμέσως μετά την λήψη ($p=0.025$) , 8 ώρες ($p=0.046$) και 24 ώρες ($p=0.059$) για την ομάδα Οκτρεοτίδη

Συγκρινουμε τις ομάδες για την μεταβολή του δείκτη Interstitial infiltrate από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση

		Baseline-πριν τη ληψη								p-value
		0-0	0-1	1-0	1-1	1-2	2-2			
Control	n	1	2	1	1	1	0		0,374	
	%	16,7%	33,3%	16,7%	16,7%	16,7%	,0%			
Ερυθροποιητίν η	n	2	2	0	1	0	0			
	%	40,0%	40,0%	,0%	20,0%	,0%	,0%			
Σιλδεναφίλη	n	2	1	0	3	0	0			
	%	33,3%	16,7%	,0%	50,0%	,0%	,0%			
Οκτρεοτιδη	n	1	2	0	3	0	0			
	%	16,7%	33,3%	,0%	50,0%	,0%	,0%			
Λαζαροειδές	n	0	0	0	3	1	2			
	%	,0%	,0%	,0%	50,0%	16,7%	33,3%			
		Baseline-αμέσως μετά την λήψη								
		0-0	0-1	0-2	1-0	1-1	1-2	2-2	2-1	
Control	n	1	2	0	2	1	0	0	0	0,131
	%	16,7%	33,3%	,0%	33,3%	16,7%	,0%	,0%	,0%	
Ερυθροποιητίν η	n	1	3	0	0	1	0	0	0	
	%	20,0%	60,0%	,0%	,0%	20,0%	,0%	,0%	,0%	
Σιλδεναφίλη	n	2	0	1	0	3	0	0	0	
	%	33,3%	,0%	16,7%	,0%	50,0%	,0%	,0%	,0%	
Οκτρεοτιδη	n	0	3	0	0	1	2	0	0	
	%	,0%	50,0%	,0%	,0%	16,7%	33,3%	,0%	,0%	
Λαζαροειδές	n	0	0	0	0	3	1	1	1	
	%	,0%	,0%	,0%	,0%	50,0%	16,7%	16,7%	16,7%	

		baseline-8 ώρες								p-value
		0-0	1-0	0-2	1-0	1-1	1-2	2-2	2-1	
Control	n	0	3	0	1	2	0	0	0	0,594
	%	,0%	50,0%	,0%	16,7%	33,3%	,0%	,0%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	1	3	0	0	1	0	0	0	
	%	20,0%	60,0%	,0%	,0%	20,0%	,0%	,0%	,0%	

Σιλδεναφίλη	n	1	1	1	0	2	1	0	0	p-value	
	%	16,7%	16,7%	16,7%	,0%	33,3%	16,7%	,0%	,0%		
Οκτρεοτιδη	n	0	3	0	0	2	1	0	0		
	%	,0%	50,0%	,0%	,0%	33,3%	16,7%	,0%	,0%		
Λαζαροειδές	n	0	0	0	0	3	1	1	1		
	%	,0%	,0%	,0%	,0%	50,0%	16,7%	16,7%	16,7%		
		baseline-24 ώρες									
		0-0	0-1	0-2	1-0	1-1	1-2	2-2	2-1		
Control	n	0	2	1	1	2	0	0	0		0,556
	%	,0%	33,3%	16,7%	16,7%	33,3%	,0%	,0%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	1	1	2	0	1	0	0	0		
	%	20,0%	20,0%	40,0%	,0%	20,0%	,0%	,0%	,0%		
Σιλδεναφίλη	n	1	0	2	0	2	1	0	0		
	%	16,7%	,0%	33,3%	,0%	33,3%	16,7%	,0%	,0%		
Οκτρεοτιδη	n	1	2	0	0	1	2	0	0		
	%	16,7%	33,3%	,0%	,0%	16,7%	33,3%	,0%	,0%		
Λαζαροειδές	n	0	0	0	0	2	2	1	1		
	%	,0%	,0%	,0%	,0%	33,3%	33,3%	16,7%	16,7%		

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της μεταβολής από το baseline σε όλες τις χρονικές εκτιμήσεις.

Συγκρίνουμε τις ομάδες για την μεταβολή του δείκτη Interstitial infiltrate από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση υπολογίζοντας την μεταβολή χωρίς να λάβουμε υπόψη το διάστημα απόστασή 0-0 = 0 1-1=0 είναι τα ίδια

		Baseline-πριν τη ληψη					
		-1	0	+1			

Control	n	1	2	3			0,534
	%	16,7%	33,3%	50,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	0	3	2			
	%	,0%	60,0%	40,0%			
Σιλδεναφίλη	n	0	5	1			
	%	,0%	83,3%	16,7%			
Οκτρεοτιδή	n	0	4	2			
	%	,0%	66,7%	33,3%			
Λαζαροειδές	n	0	5	1			
	%	,0%	83,3%	16,7%			
		Baseline-αμέσως μετά τη λήψη					
		-1	0	+1	+2		
Control	n	2	2	2	0		0,080
	%	33,3%	33,3%	33,3%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	0	2	3	0		
	%	,0%	40,0%	60,0%	,0%		
Σιλδεναφίλη	n	0	5	0	1		
	%	,0%	83,3%	,0%	16,7%		
Οκτρεοτιδή	n	0	1	5	0		
	%	,0%	16,7%	83,3%	,0%		
Λαζαροειδές	n	1	4	1	0		
	%	16,7%	66,7%	16,7%	,0%		

		Baseline-8 ώρες					
		-1	0	+1	+2		
Control	n	1	2	3	0		0,626
	%	16,7%	33,3%	50,0%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	0	2	3	0		
	%	,0%	40,0%	60,0%	,0%		
Σιλδεναφίλη	n	0	3	2	1		
	%	,0%	50,0%	33,3%	16,7%		
Οκτρεοτιδή	n	0	2	4	0		
	%	,0%	33,3%	66,7%	,0%		
Λαζαροειδές	n	1	4	1	0		

	%	16,7%	66,7%	16,7%	,0%		
		Baseline-24 ώρες					
		-1	0	+1	+2	+3	
Control	n	1	2	2	1		0,907
	%	16,7%	33,3%	33,3%	16,7%		
Ερυθροποιητίνη	n	0	2	1	2		
	%	,0%	40,0%	20,0%	40,0%		
Σιλδεναφίλη	n	0	3	1	2		
	%	,0%	50,0%	16,7%	33,3%		
Οκτρεοτιδη	n	0	2	3	1		
	%	,0%	33,3%	50,0%	16,7%		
Λαζαροειδές	n	1	3	1	1		
	%	16,7%	50,0%	16,7%	16,7%		

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της μεταβολής από το baseline σε όλες τις χρονικές εκτιμήσεις.

Σύγκριση ανάμεσα το control group και τις ομάδες που έλαβαν τα φαρμακευτικά σχήματα ως προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης

Συγκρινουμε τις ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη Interstitial infiltrate

		0	1	2	3	p-value
		baseline				
Control	n	3	3			0,300
	%	50,0%	50,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	2	4			

	%	33,3%	66,7%			
Σιλδεναφίλη	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
Οκτρεοτιδη	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
Λαζαροειδές	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
	%	πριν τη λήψη				0,308
Control	n	2	3	1		
	%	33,3%	50,0%	16,7%		
Ερυθροποιητίνη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
Σιλδεναφίλη	n		6			
	%		100,0%			
Οκτρεοτιδη	n		6			
	%		100,0%			
Λαζαροειδές	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
	%	αμέσως μετά την λήψη				<0,0005
Control	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
Ερυθροποιητίνη	n		6			
	%		100,0%			
Σιλδεναφίλη	n		6			
	%		100,0%			
Οκτρεοτιδη	n		2	4		
	%		33,3%	66,7%		
Λαζαροειδές	n		6			
	%		100,0%			

		0	1	2	3	p-value
		8 ώρες				0,019
Control	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
Ερυθροποιητίνη	n		6			
	%		100,0%			
Σιλδεναφίλη	n		6			
	%		100,0%			
Οκτρεοτιδη	n		2	4		

	%		33,3%	66,7%		
Λαζαροειδές	n		5	1		
	%		83,3%	16,7%		
	%	24 ώρες				0,130
Control	n	1	4	1		
	%	16,7%	66,7%	16,7%		
Ερυθροποιητίνη	n		6			
	%		100,0%			
Σιλδεναφίλη	n		5	1		
	%		83,3%	16,7%		
Οκτρεοτιδη	n		2	4		
	%		33,3%	66,7%		
Λαζαροειδές	n		3	3		
	%		50,0%	50,0%		

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις αμέσως μετά την λήψη ($p < 0,0005$) και τις 8 ώρες ($p = 0,019$). Στις κατά ζεύγη συγκρίσεις ισχύουν τα εξής

Για την σύγκριση ανάμεσα στο control και την Οκτρεοτιδη υπάρχει διαφορά και αμέσως μετά την λήψη ($p = 0,027$) και τις 8 ώρες ($p = 0,043$).

Για την σύγκριση αναμεσα στο Ερυθροποιητίνη και την Οκτρεοτιδη υπάρχει διαφορά και αμέσως μετά την λήψη ($p = 0,061$) και τις 8 ώρες ($p = 0,061$).

Για την σύγκριση αναμεσα στο Σιλδεναφίλη και την Οκτρεοτιδη υπάρχει διαφορά και αμέσως μετά την λήψη ($p = 0,061$) και τις 8 ώρες ($p = 0,061$).

Για την σύγκριση αναμεσα στο Λαζαροειδές και την Οκτρεοτιδη υπάρχει διαφορά και αμέσως μετά την λήψη ($p = 0,061$)

Συγκρίνουμε τις ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη Dilation με outcome 2 κατηγορίες (0-1 vs 2-3)

		0	1	2	3	p-value
		baseline				
Control	n	6				1.000
	%	100,0%				
Ερυθροποιητίνη	n	6				
	%	100,0%				
Λαζαροειδές	n	6				
	%	100,0%				
Οκτρεοτιδη	n	6				
	%	100,0%				
Σιλδεναφίλη	n	6				
	%	100,0%				
	%	πριν τη λήψη				
Control	n	5	1			0,388
	%	83,3%	16,7%			
Ερυθροποιητίνη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Λαζαροειδές	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Οκτρεοτιδη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Σιλδεναφίλη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
	%	αμέσως μετά την λήψη				
Control	n	6	0			0,001
	%	100,0%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Λαζαροειδές	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Οκτρεοτιδη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
Σιλδεναφίλη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			

		0	1	2	3	p-value
		8 ώρες				
Control	n	6	0			0,006
	%	100,0%	,0%			

Ερυθροποιητίνη	n	6	0				
	%	100,0%	,0%				
Λαζαροειδές	n	5	1				
	%	83,3%	16,7%				
Οκτρεοτιδη	n	2	4				
	%	33,3%	66,7%				
Σιλδεναφίλη	n	6	0				
	%	100,0%	,0%				
	%	24 ώρες					
Control	n	5	1				0,073
	%	83,3%	16,7%				
Ερυθροποιητίνη	n	6	0				
	%	100,0%	,0%				
Λαζαροειδές	n	3	3				
	%	50,0%	50,0%				
Οκτρεοτιδη	n	2	4				
	%	33,3%	66,7%				
Σιλδεναφίλη	n	5	1				
	%	83,3%	16,7%				

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις αμέσως μετά την λήψη ($p=0,001$), τις 8 ώρες ($p=0,006$) και οριακά στις 24 ώρες ($p=0,073$).

Οι κατά ζευγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά

- ανάμεσα στο control και την Οκτρεοτιδη στον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0,061$) και τις 8 ώρες ($p=0,061$)
- ανάμεσα στην Ερυθροποιητίνη και το Λαζαροειδές στις 24 ώρες (unadjusted $p=0,046$, adjusted $p=0,182-0,046$)
- ανάμεσα στην Ερυθροποιητίνη και την Οκτρεοτιδης στον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0,061$), στις 8 ώρες ($p=0,061$) και τις 24ώρες ($p=0,061$)
- ανάμεσα στο Λαζαροειδές και την Σιλδεναφίλη στον χρόνο αμέσως μετά την λήψη (unadjusted $p=0,046$, adjusted $p=0,182-0,046$)

- ανάμεσα στην Οκτρεοτίδη και την Σιλδεναφίλη στον χρόνο αμέσως μετά την λήψη (unadjusted p=0,046 , adjusted p=0,182- 0,046) και τις 8 ώρες (p=0,061)

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

		0	1	2	3	p-value
	Control					
baseline	n	3	3			0,406
	%	50,0%	50,0%			
πριν τη λήψη	n	2	3	1		
	%	33,3%	50,0%	16,7%		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
8 ώρες	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
24 ώρες	n	1	4	1	1	
	%	16,7%	66,7%	16,7%	16,7%	
	Ερυθροποιητίνη					
baseline	n	2	4			0,200
	%	33,3%	66,7%			
πριν τη λήψη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
Αμέσως μετά τη λήψη	n		6			
	%		100,0%			
8 ώρες	n		6			
	%		100,0%			
24 ώρες	n		6			
	%		100,0%			
	Σιλδεναφίλη					
baseline	n	1	5			0,287
	%	16,7%	83,3%			
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%		

		0	1	2	3	p-value
	Οκτρεοτιδη					
baseline	n	1	5			0,001
	%	16,7%	83,3%			
πριν τη ληψη	n		6			
	%		100,0%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n		2	4		
	%		33,3%	66,7%		
8 ώρες	n		2	4		
	%		33,3%	66,7%		
24 ώρες	n		2	4		
	%		33,3%	66,7%		
	Λαζαροειδές					
baseline	n	4	2			0,005
	%	66,7%	33,3%			
πριν τη ληψη	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n		6			
	%		100,0%			
8 ώρες	n		5	1		
	%		83,3%	16,7%		
24 ώρες	n		3	3		
	%		50,0%	50,0%		

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Interstitial infiltrate για την ομάδα Οκτρεοτιδη($p = 0,001$) και Λαζαροειδές ($p = 0,005$) .

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους αμέσως μετά την λήψη ($p=0.025$) , τις 8 ώρες ($p=0.025$) , τις 24 ώρες ($p=0.025$) ,

ανάμεσα στον χρόνο πριν την λήψη και και τους χρόνους αμέσως μετά την λήψη ($p=0.046$) , τις 8 ώρες ($p=0.046$) , τις 24 ώρες ($p=0.046$) για την ομάδα Οκτρεοτιδη

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους αμέσως μετά την λήψη ($p=0.046$) , τις 8 ώρες ($p=0.025$) , τις 24 ώρες ($p=0.038$) , ανάμεσα στον χρόνο πριν την λήψη και τις 24 ώρες ($p=0.046$) για την ομάδα Λαζαροειδές

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

		Baseline-πριν τη λήψη							p-value
		0-0	0-1	1-0	1-1	1-2			
Control	n	1	2	1	1	1			0,292
	%	16,7%	33,3%	16,7%	16,7%	16,7%			
Ερυθροποιητίνη	n	0	2	2	2	0			
	%	,0%	33,3%	33,3%	33,3%	,0%			
Σιλδεναφίλη	n	0	1	0	5	0			
	%	,0%	16,7%	,0%	83,3%	,0%			
Οκτρεοτιδη	n	0	1	0	5	0			
	%	,0%	16,7%	,0%	83,3%	,0%			
Λαζαροειδές	n	1	3	0	2	0			
	%	16,7%	50,0%	,0%	33,3%	,0%			
		Baseline-αμέσως μετά την λήψη							
		0-0	0-1	1-0	1-1	1-2			
Control	n	1	2	2	1	0			0,003
	%	16,7%	33,3%	33,3%	16,7%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n		2		4				
	%		33,3%		66,7%				
Σιλδεναφίλη	n		1		5				

	%		16,7%		83,3%					
Οκτρεοτιδη	n		1		1	4				
	%		16,7%		16,7%	66,7%				
Λαζαροειδές	n		4		2					
	%		66,7%		33,3%					

		baseline-8 ώρες								p-value
		0-0	1-0	1-1	1-2					
Control	n	3	1	2	0					0,019
	%	50,0%	16,7%	33,3%	,0%					
Ερυθροποιητίνη	n	2	0	4	0					
	%	33,3%	,0%	66,7%	,0%					
Σιλδεναφίλη	n	1	0	5	0					
	%	16,7%	,0%	83,3%	,0%					
Οκτρεοτιδη	n	1	0	1	4					
	%	16,7%	,0%	16,7%	66,7%					
Λαζαροειδές	n	4	0	1	1					
	%	66,7%	,0%	16,7%	16,7%					
		baseline-24 ώρες								p-value
		0-1	0-2	1-0	1-1	1-2				
Control	n	2	1	1	2	0				0,116
	%	33,3%	16,7%	16,7%	33,3%	,0%				
Ερυθροποιητίνη	n	2	0	0	4	0				
	%	33,3%	,0%	,0%	66,7%	,0%				
Σιλδεναφίλη	n	1	0	0	4	1				
	%	16,7%	,0%	,0%	66,7%	16,7%				
Οκτρεοτιδη	n	1	0	0	1	4				
	%	16,7%	,0%	,0%	16,7%	66,7%				
Λαζαροειδές	n	2	2	0	1	1				
	%	33,3%	33,3%	,0%	16,7%	16,7%				

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της μεταβολής από το baseline στους χρόνους αμέσως μετά την λήψη ($p=0,003$) και τις 8 ώρες ($p=0,019$) του δείκτη Interstitial infiltrate

Στις κατά ζεύγη συγκρίσεις ισχύουν τα εξής

Για την σύγκριση ανάμεσα στο Ερυθροποιητίνη και την Οκτρεοτιδη υπάρχει διαφορά της μεταβολής από το baseline στον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0,047$) και τις 8 ώρες ($p=0,047$)

Για την σύγκριση ανάμεσα στο Σιλδεναφίλη και την Οκτρεοτιδη υπάρχει διαφορά της μεταβολής από το baseline στον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0,036$) και τις 8 ώρες ($p=0,036$)

Για την σύγκριση ανάμεσα στο Σιλδεναφίλη και το Λαζαροειδές υπάρχει διαφορά της μεταβολής από το baseline στον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0,065$).

Συγκρίνουμε τις ομάδες για την μεταβολή του δείκτη Interstitial infiltrate από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση υπολογίζοντας την μεταβολή χωρίς να λάβουμε υπόψη το διάστημα απόσταση $0-0 = 0$ $1-1=0$ είναι τα ίδια

		Baseline-πριν τη λήψη					
		-1	0	+1			
Control	n	1	2	3			0,262
	%	16,7%	33,3%	50,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	2	2	2			
	%	33,3%	33,3%	33,3%			
Σιλδεναφίλη	n	0	5	1			
	%	,0%	83,3%	16,7%			
Οκτρεοτιδη	n	0	5	1			
	%	,0%	83,3%	16,7%			
Λαζαροειδές	n	0	3	3			

	%	,0%	50,0%	50,0%			
		Baseline-αμέσως μετά τη ληψη					
		-1	0	+1			
Control	n	2	2	2			0,047
	%	33,3%	33,3%	33,3%			
Ερυθροποιητίνη	n	0	4	2			
	%	,0%	66,7%	33,3%			
Σιλδεναφίλη	n	0	5	1			
	%	,0%	83,3%	16,7%			
Οκτρεοτιδη	n	0	1	5			
	%	,0%	16,7%	83,3%			
Λαζαροειδές	n	0	2	4			
	%	,0%	33,3%	66,7%			

		Baseline-8 ώρες					
		-1	0	+1			
Control	n	1	2	3			0,109
	%	16,7%	33,3%	50,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	0	4	2			
	%	,0%	66,7%	33,3%			
Σιλδεναφίλη	n	0	5	1			
	%	,0%	83,3%	16,7%			
Οκτρεοτιδη	n	0	1	5			
	%	,0%	16,7%	83,3%			
Λαζαροειδές	n	0	1	5			
	%	,0%	16,7%	83,3%			
		Baseline-24 ώρες					
		-1	0	+1	+2	+3	
Control	n	1	2	2	1		0,210
	%	16,7%	33,3%	33,3%	16,7%		
Ερυθροποιητίνη	n	0	4	2	0		
	%	,0%	66,7%	33,3%	,0%		
Σιλδεναφίλη	n	0	4	2	0		
	%	,0%	66,7%	33,3%	,0%		

Οκτρεοτιδη	n	0	1	5	0		
	%	,0%	16,7%	83,3%	,0%		
Λαζαροειδές	n	0	1	3	2		
	%	,0%	16,7%	50,0%	33,3%		

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της μεταβολής απο το baseline στον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0,047$) του δείκτη Interstitial infiltrate

Στις κατά ζευγη συγκρισεις ισχύουν τα εξής

Για την συγκριση αναμεσα στο Σιλδεναφίλη και την Οκτρεοτιδη υπάρχει διαφορά της μεταβολής από το baseline στον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0,080$)

Για την συγκριση αναμεσα στο Σιλδεναφίλη και το Λαζαροειδές υπάρχει διαφορά της μεταβολής από το baseline στον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0,080$).

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ SLOUGHING ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Σύγκριση ανάμεσα το control group και τις ομάδες που έλαβαν τα φαρμακευτικά σχήματα ενδοφλεβίως

Συγκρινουμε τις ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη SLOUGHING

		0	1	2	3	p-value
		baseline				
Control	n	2	4			0,493
	%	33,3%	66,7%			
Ερυθροποιητίνη	n	2	3			

	%	40,0%	60,0%			
Σιλδεναφίλη	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
Οκτρεοτιδη	n		6			
	%		100,0%			
Λαζαροειδές	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
	%	πριν τη λήψη				
Control	n		6			1.000
	%		100,0%			
Ερυθροποιητίνη	n		5			
	%		100,0%			
Σιλδεναφίλη	n		6			
	%		100,0%			
Οκτρεοτιδη	n		6			
	%		100,0%			
Λαζαροειδές	n		6			
	%		100,0%			
	%	αμέσως μετά την λήψη				
Control	n	2	4			0.327
	%	33,3%	66,7%			
Ερυθροποιητίνη	n		4	1		
	%		80,0%	20,0%		
Σιλδεναφίλη	n		6			
	%		100,0%			
Οκτρεοτιδη	n	1	4	1		
	%	16,7%	66,7%	16,7%		
Λαζαροειδές	n		6			
	%		100,0%			

		0	1	2	3	p-value
		8 ώρες				
Control	n	5	1	0		<0,0005
	%	83,3%	16,7%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n		4	1		
	%		80,0%	20,0%		
Σιλδεναφίλη	n		6			
	%		100,0%			
Οκτρεοτιδη	n		6			

	%		100,0%			
Λαζαροειδές	n		6			
	%		100,0%			
	%	24 ώρες				
Control	n	3	3	0		
	%	50,0%	50,0%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n		3	2		
	%		60,0%	40,0%		
Σιλδεναφίλη	n		6			
	%		100,0%			
Οκτρεοτιδη	n		6			
	%		100,0%			
Λαζαροειδές	n		6			
	%		100,0%			
						0,004

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις στις 8 ώρες ($p=0,0005$) και τις 24 ώρες ($p=0,004$)

Στις κατά ζεύγη συγκρίσεις ισχύουν τα εξής

Για την σύγκριση ανάμεσα στο control και την Ερυθροποιητίνη υπάρχει διαφορά στους χρόνους στις 8ώρες ($p=0,021$) και τις 24 ώρες ($p=0,084$)

Για την σύγκριση ανάμεσα στο control και την Σιλδεναφίλη υπάρχει διαφορά στο χρόνο στις 8ώρες ($p=0,015$)

Για την σύγκριση ανάμεσα στο control και την Οκτρεοτιδη υπάρχει διαφορά στο χρόνο στις 8ώρες ($p=0,015$)

Για την σύγκριση ανάμεσα στο control και την Λαζαροειδές υπάρχει διαφορά στο χρόνο στις 8ώρες ($p=0,015$)

Συγκρίνουμε τις ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη Sloughing με outcome 2 κατηγορίες (0-1 vs 2-3)

		0-1	2-3	2	3	p-value
		baseline				
Control	n	6				1.000
	%	100,0%				
Ερυθροποιητίνη	n	5				
	%	100,0%				
Λαζαροειδές	n	6				
	%	100,0%				
Οκτρεοτιδη	n	6				
	%	100,0%				
Σιλδεναφίλη	n	6				
	%	100,0%				
	%	πριν τη λήψη				
Control	n	6				1.000
	%	100,0%				
Ερυθροποιητίνη	n	5				
	%	100,0%				
Λαζαροειδές	n	6				
	%	100,0%				
Οκτρεοτιδη	n	6				
	%	100,0%				
Σιλδεναφίλη	n	6				
	%	100,0%				
	%	αμέσως μετά την λήψη				
Control	n	6	0			0,468
	%	100,0%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	4	1			
	%	80,0%	20,0%			
Λαζαροειδές	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Οκτρεοτιδη	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Σιλδεναφίλη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			

		0-1	2-3	2	3	p-value
		8 ώρες				
Control	n	6	0			0.290
	%	100,0%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	4	1			
	%	80,0%	20,0%			
Λαζαροειδές	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Οκτρεοτιδη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Σιλδεναφίλη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
	%	24 ώρες				
Control	n	6	0			0,036
	%	100,0%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	3	2			
	%	60,0%	40,0%			
Λαζαροειδές	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Οκτρεοτιδη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Σιλδεναφίλη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την χρονική εκτίμηση **24 ώρες (p=0,036)** . Οι κατά ζευγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές ανάμεσα στην Ερυθροποιητίνη και τις ομάδες Control (unadjusted p=0,087 adjusted p=0,182), Λαζαροειδές (unadjusted p=0,087 adjusted p=0,182), Οκτρεοτιδη (unadjusted p=0,087 adjusted p=0,182) και Σιλδεναφίλη (unadjusted p=0,087 adjusted p=0,182)

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

		0	1	2	3	p-value
	Control					
baseline	n	2	4			0,066
	%	33,3%	66,7%			
πριν τη ληψη	n		6			
	%		100,0%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
8 ώρες	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
24 ώρες	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
	Ερυθροποιητίνη					
baseline	n	2	3			0,079
	%	40,0%	60,0%			
πριν τη ληψη	n		6			
	%		100,0%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n		4	1		
	%		80,0%	20,0%		
8 ώρες	n		4	1		
	%		80,0%	20,0%		
24 ώρες	n		3	2		
	%		60,0%	40,0%		
	Σιλδεναφίλη					
baseline	n	1	5			0,406
	%	16,7%	83,3%			
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%			

		0	1	2	3	p-value
	Οκτρεοτιδη					
baseline	n		6			1,000
	%		100,0%			
πριν τη ληψη	n		6			
	%		100,0%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n	1	4	1		
	%	16,7%	66,7%	16,7%		
8 ώρες	n		6			
	%		100,0%			
24 ώρες	n		6			
	%		100,0%			
	Λαζαροειδές					
baseline	n	1	5			0,406
	%	16,7%	83,3%			
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%			

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής SLOUGHING για τις ομάδες Control ($p = 0,066$) και Ερυθροποιητίνη ($p = 0,079$) .

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και το χρόνο στις 8 ώρες ($p=0.025$) για την ομάδα control

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τις 24 ώρες ($p=0.046$) για την ομάδα Ερυθροποιητίνη

Συγκρινουμε τις ομάδες για την μεταβολή του δείκτη SLOUGHING από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση

		Baseline-πριν τη λήψη								p-value
		0-0	0-1	1-1						
Control	n		2	4						0,493
	%		33,3%	66,7%						
Ερυθροποιητίνη	n		2	3						
	%		40,0%	60,0%						
Σιλδεναφίλη	n		1	5						
	%		16,7%	83,3%						
Οκτρεοτιδή	n		0	6						
	%		,0%	100,0%						
Λαζαροειδές	n		1	5						
	%		16,7%	83,3%						
		Baseline-αμέσως μετά την λήψη								
		0-1	1-0	1-1	1-2					
Control	n	2	2	2	0					0,358
	%	33,3%	33,3%	33,3%	,0%					
Ερυθροποιητίνη	n	2	0	2	1					
	%	40,0%	,0%	40,0%	20,0%					
Σιλδεναφίλη	n	1	0	5	0					
	%	16,7%	,0%	83,3%	,0%					
Οκτρεοτιδή	n	0	1	4	1					
	%	,0%	16,7%	66,7%	16,7%					
Λαζαροειδές	n	1	0	5	0					
	%	16,7%	,0%	83,3%	,0%					

		baseline-8 ώρες								p-value
		0-0	0-1	1-0	1-1	1-2				
Control	n	2	0	3	1	0				0,009
	%	33,3%	,0%	50,0%	16,7%	,0%				

Ερυθροποιητίνη	n	0	2	0	2	1				
	%	,0%	40,0%	,0%	40,0%	20,0%				
Σιλδεναφίλη	n	0	1	0	5	0				
	%	,0%	16,7%	,0%	83,3%	,0%				
Οκτρεοτιδη	n	0	0	0	6	0				
	%	,0%	,0%	,0%	100,0%	,0%				
Λαζαροειδές	n	0	1	0	5	0				
	%	,0%	16,7%	,0%	83,3%	,0%				
		baseline-24 ώρες								p-value
		0-0	0-1	1-0	1-1	1-2				
Control	n	1	1	2	2	0				0,033
	%	16,7%	16,7%	33,3%	33,3%	,0%				
Ερυθροποιητίνη	n	0	2	0	1	2				
	%	,0%	40,0%	,0%	20,0%	40,0%				
Σιλδεναφίλη	n	0	1	0	5	0				
	%	,0%	16,7%	,0%	83,3%	,0%				
Οκτρεοτιδη	n	0	0	0	6	0				
	%	,0%	,0%	,0%	100,0%	,0%				
Λαζαροειδές	n	0	1	0	5	0				
	%	,0%	16,7%	,0%	83,3%	,0%				

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της μεταβολής από το baseline στους χρόνους στις 8 ώρες ($p=0,009$) και τις 24 ώρες ($p=0,033$) του δείκτη SLOUGHING

.Στις κατά ζεύγη συγκρίσεις ισχύουν τα εξής

Για την μεταβολή από το baseline στις 8 ώρες υπάρχει διαφορά ανάμεσα στο Control και τις ομάδες Ερυθροποιητίνη ($p=0,083$) , Σιλδεναφίλη ($p=0,034$) , Οκτρεοτιδη ($p=0,014$) , Λαζαροειδές ($p=0,034$) και ανάμεσα στην Ερυθροποιητίνη και την Οκτρεοτιδη($p=0,084$)

Για την μεταβολή από το baseline στις 24 ώρες υπάρχει διαφορά αναμεσα στην Ερυθροποιητίνη και τις ομάδες Σιλδεναφίλη ($p=0,084$) , Οκτρεοτιδη ($p=0,023$) , Λαζαροειδές ($p=0,084$)

Συγκρίνουμε τις ομάδες για την μεταβολή του δείκτη SLOUGHING από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση υπολογίζοντας την μεταβολή χωρίς να λάβουμε υπόψη το διάστημα απόσταση 0-0 = 0 1-1=0 είναι τα ίδια

		Baseline-πριν τη ληψη					
		0	+1				
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%				
Οκτρεοτιδη	n	6	0				
	%	100,0%	,0%				
Λαζαροειδές	n	5	1				
	%	83,3%	16,7%				
		Baseline-αμέσως μετά τη ληψη					
		-1	0	+1			
Control	n	2	2	2			0,272
	%	33,3%	33,3%	33,3%			
Ερυθροποιητίνη	n	0	2	3			
	%	,0%	40,0%	60,0%			
Σιλδεναφίλη	n	0	5	1			
	%	,0%	83,3%	16,7%			
Οκτρεοτιδη	n	1	4	1			
	%	16,7%	66,7%	16,7%			
Λαζαροειδές	n	0	5	1			
	%	,0%	83,3%	16,7%			

		Baseline-8 ώρες					
		-1	0	+1			
Control	n	3	3	0			0,008
	%	50,0%	50,0%	,0%			

Ερυθροποιητίνη	n	0	2	3				
	%	,0%	40,0%	60,0%				
Σιλδεναφίλη	n	0	5	1				
	%	,0%	83,3%	16,7%				
Οκτρεοτιδη	n	0	6	0				
	%	,0%	100,0%	,0%				
Λαζαροειδές	n	0	5	1				
	%	,0%	83,3%	16,7%				
		Baseline-24 ώρες						
		-1	0	+1	+2	+3		
Control	n	2	3	1			0,014	
	%	33,3%	50,0%	16,7%				
Ερυθροποιητίνη	n	0	1	4				
	%	,0%	20,0%	80,0%				
Σιλδεναφίλη	n	0	5	1				
	%	,0%	83,3%	16,7%				
Οκτρεοτιδη	n	0	6	0				
	%	,0%	100,0%	,0%				
Λαζαροειδές	n	0	5	1				
	%	,0%	83,3%	16,7%				

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της μεταβολής από το baseline στους χρόνους στις 8 ώρες ($p=0,008$) και τις 24 ώρες ($p=0,014$) του δείκτη SLOUGHING

Στις κατά ζευγη συγκρίσεις ισχύουν τα εξής

Για την μεταβολή από το baseline στις 8 ώρες υπάρχει διαφορά ανάμεσα στο Control και την ομάδα Ερυθροποιητίνη ($p=0,046$) και ανάμεσα στην Ερυθροποιητίνη και την Οκτρεοτιδη ($p=0,061$)

Για την μεταβολή από το baseline στις 24 ώρες υπάρχει διαφορά ανάμεσα στο Control και την Ερυθροποιητίνη ($p=0,093$) και ανάμεσα στην Ερυθροποιητίνη και τις ομάδες Σιλδεναφίλη ($p=0,080$) , Οκτρεοτιδη ($p=0,015$) , Λαζαροειδές ($p=0,080$).

Σύγκριση ανάμεσα το control group και τις ομάδες που έλαβαν τα φαρμακευτικά σχήματα ως προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης

.

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

		0	1	2	3	p-value
		baseline				
Control	n	2	4			0,572
	%	33,3%	66,7%			
Ερυθροποιητίνη	n	0	6			
	%	0,0%	100,0%			
Σιλδεναφίλη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
Οκτρεοτιδη	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
Λαζαροειδές	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
	%	πριν τη λήψη				
Control	n	0	6	0		0,380
	%	0,0%	100,0%	0,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	1	4	1		
	%	16,7%	66,7%	16,7%		
Σιλδεναφίλη	n	0	6	0		
	%	0,0%	100,0%	0,0%		
Οκτρεοτιδη	n	0	6	0		
	%	0,0%	100,0%	0,0%		
Λαζαροειδές	n	0	6	0		
	%	0,0%	100,0%	0,0%		
	%	αμέσως μετά την λήψη				
Control	n	2	4	0		0.148
	%	33,3%	66,7%	0,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	0	5	1		
	%	0,0%	83,3%	16,7%		
Σιλδεναφίλη	n	0	5	1		
	%	0,0%	83,3%	16,7%		
Οκτρεοτιδη	n	0	4	2		
	%	0,0%	66,7%	33,3%		
Λαζαροειδές	n	0	6	0		

	%	0,0%	100,0%	0,0%		
--	---	------	--------	------	--	--

		0	1	2	3	p-value
		8 ώρες				
Control	n	5	1	0		<0,0005
	%	83,3%	16,7%	0,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	0	5	1		
	%	0,0%	83,3%	16,7%		
Σιλδεναφίλη	n	0	5	1		
	%	0,0%	83,3%	16,7%		
Οκτρεοτίδη	n	0	3	3		
	%	0,0%	50,0%	50,0%		
Λαζαροειδές	n	0	6	0		
	%	0,0%	100,0%	0,0%		
	%	24 ώρες				
Control	n	3	3	0		0,017
	%	50,0%	50,0%	0,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	0	5	1		
	%	0,0%	83,3%	16,7%		
Σιλδεναφίλη	n	0	6	0		
	%	0,0%	100,0%	0,0%		
Οκτρεοτίδη	n	0	3	3		
	%	0,0%	50,0%	50,0%		
Λαζαροειδές	n	1	5	0		
	%	16,7%	83,3%	0,0%		

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις των 8 ωρών ($p < 0,0005$) και των 24 ωρών ($p = 0,017$). Στις κατά ζεύγη συγκρίσεις ισχύουν τα εξής

Για την σύγκριση ανάμεσα στο control και την Ερυθροποιητίνη υπάρχει διαφορά στις 8 ώρες ($p = 0,013$).

Για την σύγκριση ανάμεσα στο control και την Σιλδεναφίλη υπάρχει διαφορά στις 8 ώρες ($p = 0,013$).

Για την σύγκριση ανάμεσα στο control και την Οκτρεοτίδη υπάρχει διαφορά στις 8 ώρες ($p = 0,011$) και τις 24 ώρες ($p = 0,050$)

Για την σύγκριση ανάμεσα στο control και την Λαζαροειδές υπάρχει διαφορά στις 8 ώρες ($p=0,015$).

Συγκρίνουμε τις ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη Dilation με outcome 2 κατηγορίες (0-1 vs 2-3)

		0-1	2-3			p-value
		baseline				
Control	n	6				1,000
	%	100,0%				
Ερυθροποιητίνη	n	6				
	%	100,0%				
Λαζαροειδές	n	6				
	%	100,0%				
Οκτρεοτιδη	n	6				
	%	100,0%				
Σιλδεναφίλη	n	6				
	%	100,0%				
	%	πριν τη λήψη				
Control	n	6	0			0,388
	%	100,0%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Λαζαροειδές	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Οκτρεοτιδη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Σιλδεναφίλη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
	%	αμέσως μετά την λήψη				
Control	n	6	0			0,401
	%	100,0%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	5	1			

	%	83,3%	16,7%			
Λαζαροειδές	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Οκτρεοτιδη	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
Σιλδεναφίλη	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			

		0-1	2-3			p-value
		8 ώρες				
Control	n	6	0			0,126
	%	100,0%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Λαζαροειδές	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Οκτρεοτιδη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
Σιλδεναφίλη	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
	%	24 ώρες				
Control	n	6	0			0,044
	%	100,0%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Λαζαροειδές	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			
Οκτρεοτιδη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
Σιλδεναφίλη	n	6	0			
	%	100,0%	,0%			

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την χρονική εκτίμηση των 24ων ωρών ($p=0,044$) . Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Οκτρεοτιδη και τις ομάδες Control

($p=0,046$ unadjusted , $p=0,182$ adjusted) , Λαζαροειδές ($p=0,046$ unadjusted , $p=0,182$ adjusted) και Σιλδεναφίλη ($p=0,046$ unadjusted , $p=0,182$ adjusted)

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

		0	1	2	3	p-value
	Control					
baseline	n	2	4			0,166
	%	33,3%	66,7%			
πριν τη ληψη	n		6			
	%		100,0%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
8 ώρες	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
24 ώρες	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
	Ερυθροποιητίνη					
baseline	n		6			0,558
	%		100,0%			
πριν τη ληψη	n	1	4	1		
	%	16,7%	66,7%	16,7%		
Αμεσως μετα τη ληψη	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%		
	Σιλδεναφίλη					
baseline	n	2	4			0,144
	%	33,3%	66,7%			
πριν τη ληψη	n		6			
	%		100,0%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n		5	1		

	%		83,3%	16,7%		
8 ώρες	n		5	1		
	%		83,3%	16,7%		
24 ώρες	n		6			
	%		100,0%			

		0	1	2	3	p-value
	Οκτρεοτιδη					
baseline	n	1	5			0,039
	%	16,7%	83,3%			
πριν τη ληψη	n		6			
	%		100,0%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n		4	2		
	%		66,7%	33,3%		
8 ώρες	n		3	3		
	%		50,0%	50,0%		
24 ώρες	n		3	3		
	%		50,0%	50,0%		
	Λαζαροειδές					
baseline	n	1	5			0,558
	%	16,7%	83,3%			
πριν τη ληψη	n		6			
	%		100,0%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n		6			
	%		100,0%			
8 ώρες	n		6			
	%		100,0%			
24 ώρες	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Sloughing για την ομάδα Οκτρεοτιδη ($p = 0,039$) .

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στον χρόνο πριν την λήψη και τους χρόνους στις 8 ώρες ($p=0.083$) και τις 24 ώρες ($p=0.083$) για την ομάδα Οκτρεοτιδη

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

		Baseline-πριν τη λήψη							p-value
		0-1	1-1	1-0	1-2				
Control	n	2	4	0	0				0,563
	%	33,3%	66,7%	0,0%	0,0%				
Ερυθροποιητίνη	n	0	4	1	1				
	%	0,0%	66,7%	16,7%	16,7%				
Σιλδεναφίλη	n	2	4	0	0				
	%	33,3%	66,7%	0,0%	0,0%				
Οκτρεοτιδή	n	1	5	0	0				
	%	16,7%	83,3%	0,0%	0,0%				
Λαζαροειδές	n	1	5	0	0				
	%	16,7%	83,3%	0,0%	0,0%				
		Baseline-αμέσως μετά την λήψη							
		0-1	0-2	1-0	1-1	1-2			
Control	n	2	0	2	2	0			0,269
	%	33,3%	0,0%	33,3%	33,3%	0,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	0	0	0	5	1			
	%	0,0%	0,0%	0,0%	83,3%	16,7%			
Σιλδεναφίλη	n	1	1	0	4	0			
	%	16,7%	16,7%	0,0%	66,7%	0,0%			
Οκτρεοτιδή	n	0	1	0	4	1			
	%	0,0%	16,7%	0,0%	66,7%	16,7%			
Λαζαροειδές	n	1	0	0	5	0			
	%	16,7%	0,0%	0,0%	83,3%	0,0%			

		baseline-8 ώρες							p-value
		0-0	0-1	0-2	1-0	1-1	1-2		
Control	n	2	0	0	3	1	0		0,023
	%	33,3%	0,0%	0,0%	50,0%	16,7%	0,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	0	0	0	0	5	1		
	%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	83,3%	16,7%		

Σιλδεναφίλη	n	0	1	1	0	4	0			p-value
	%	0,0%	16,7%	16,7%	0,0%	66,7%	0,0%			
Οκτρεοτιδη	n	0	0	1	0	3	2			
	%	0,0%	0,0%	16,7%	0,0%	50,0%	33,3%			
Λαζαροειδές	n	0	1	0	0	5	0			
	%	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	83,3%	0,0%			
		baseline-24 ώρες								
		0-0	0-1	0-2	1-01	1-1	1-2			
Control	n	1	1	0	2	2	0			0,260
	%	16,7%	16,7%	0,0%	33,3%	33,3%	0,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	0	0	0	0	5	1			
	%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	83,3%	16,7%			
Σιλδεναφίλη	n	0	2	0	0	4	0			
	%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	66,7%	0,0%			
Οκτρεοτιδη	n	0	0	1	0	3	2			
	%	0,0%	0,0%	16,7%	0,0%	50,0%	33,3%			
Λαζαροειδές	n	0	1	0	1	4	0			
	%	0,0%	16,7%	0,0%	16,7%	66,7%	0,0%			

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της μεταβολής από το baseline στις 8 ώρες ($p=0,023$) του δείκτη Sloughing

Στις κατά ζεύγη συγκρίσεις ισχύουν τα εξής

Υπάρχει διαφορά ανάμεσα στο Control και τις ομάδες Ερυθροποιητίνη ($p=0,034$) , Σιλδεναφίλη($p=0,066$) , Οκτρεοτίδη ($p=0,061$) , Λαζαροειδές($p=0,034$)

Συγκρίνουμε τις ομάδες για την μεταβολή του δείκτη Sloughing από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση υπολογίζοντας την μεταβολή χωρίς να λάβουμε υπόψη το διάστημα απόσταση $0-0 = 0$ $1-1=0$ είναι τα ίδια

		Baseline-πριν τη ληψη					
		-1	0	+1			
Control	n	0	4	2			0,744
	%	0,0%	66,7%	33,3%			
Ερυθροποιητίνη	n	1	4	1			
	%	16,7%	66,7%	16,7%			
Σιλδεναφίλη	n	0	4	2			
	%	0,0%	66,7%	33,3%			
Οκτρεοτιδη	n	0	5	1			
	%	0,0%	83,3%	16,7%			
Λαζαροειδές	n	0	5	1			
	%	0,0%	83,3%	16,7%			
		Baseline-αμέσως μετά τη ληψη					
		-1	0	+1	+2		
Control	n	2	2	2	0		0,357
	%	33,3%	33,3%	33,3%	0,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	0	5	1	0		
	%	0,0%	83,3%	16,7%	0,0%		
Σιλδεναφίλη	n	0	4	1	1		
	%	0,0%	66,7%	16,7%	16,7%		
Οκτρεοτιδη	n	0	4	1	1		
	%	0,0%	66,7%	16,7%	16,7%		
Λαζαροειδές	n	0	5	1	0		
	%	0,0%	83,3%	16,7%	0,0%		

		Baseline-8 ώρες					
		-1	0	+1	+2		
Control	n	3	3	0	0		0,116
	%	50,0%	50,0%	0,0%	0,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	0	5	1	0		
	%	0,0%	83,3%	16,7%	0,0%		
Σιλδεναφίλη	n	0	4	1	1		
	%	0,0%	66,7%	16,7%	16,7%		
Οκτρεοτιδη	n	0	3	2	1		

	%	0,0%	50,0%	33,3%	16,7%		
Λαζαροειδές	n	0	5	1	0		
	%	0,0%	83,3%	16,7%	0,0%		
		Baseline-16 ώρες					
		-1	0	+1	+2	+3	
Control	n	2	3	1	0		
	%	33,3%	50,0%	16,7%	0,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	0	5	1	0		
	%	0,0%	83,3%	16,7%	0,0%		
Σιλδεναφίλη	n	0	4	2	0		
	%	0,0%	66,7%	33,3%	0,0%		
Οκτρεοτιδη	n	0	3	2	1		
	%	0,0%	50,0%	33,3%	16,7%		
Λαζαροειδές	n	1	4	1	0		
	%	16,7%	66,7%	16,7%	0,0%		
							0,535

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της μεταβολής από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση του δείκτη Sloughing

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ EDEMA ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Σύγκριση ανάμεσα το control group και τις ομάδες που έλαβαν τα φαρμακευτικά σχήματα ενδοφλεβίως

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

		0	1	2	3	p-value
		baseline				
Control	n	0	6			0,001
	%	,0%	100,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	5	0			
	%	100,0%	,0%			
Σιλδεναφίλη	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
Οκτρεοτιδη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
Λαζαροειδές	n	0	6			
	%	,0%	100,0%			
	%	πριν τη ληψη				
Control	n	0	6			0,006
	%	,0%	100,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	5	0			
	%	100,0%	,0%			
Σιλδεναφίλη	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
Οκτρεοτιδη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
Λαζαροειδές	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
	%	αμέσως μετά την λήψη				
Control	n	2	4			0.754
	%	33,3%	66,7%			
Ερυθροποιητίνη	n	1	4			
	%	20,0%	80,0%			
Σιλδεναφίλη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
Οκτρεοτιδη	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
Λαζαροειδές	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			

		0	1	2	3	p-value
		8 ώρες				
Control	n	4	2			0,214
	%	66,7%	33,3%			

Ερυθροποιητίνη	n	1	4			
	%	20,0%	80,0%			
Σιλδεναφίλη	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
Οκτρεοτιδη	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
Λαζαροειδές	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
	%	24 ώρες				
Control	n	4	2			0,134
	%	66,7%	33,3%			
Ερυθροποιητίνη	n	2	3			
	%	40,0%	60,0%			
Σιλδεναφίλη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
Οκτρεοτιδη	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
Λαζαροειδές	n	0	6			
	%	,0%	100,0%			

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις του baseline ($p=0,001$) και του χρόνου πριν την λήψη ($p=0,006$). Στις κατά ζεύγη συγκρίσεις ισχύουν τα εξής

Για την σύγκριση ανάμεσα στο control και την Ερυθροποιητίνη υπάρχει διαφορά στους χρόνους baseline ($p=0,002$).και πριν την λήψη ($p=0,002$).

Για την σύγκριση ανάμεσα στο control και την Σιλδεναφίλη υπάρχει διαφορά στους χρόνους baseline ($p=0,061$).και πριν την λήψη ($p=0,061$).

Για την σύγκριση ανάμεσα στην Ερυθροποιητίνη και την Οκτρεοτιδη υπάρχει διαφορά στους χρόνους baseline ($p=0,061$).και πριν την λήψη ($p=0,061$).

Για την σύγκριση ανάμεσα στην Ερυθροποιητίνη και το Λαζαροειδές υπάρχει διαφορά στους χρόνους baseline ($p=0,002$).και πριν την λήψη ($p=0,015$).

Για την σύγκριση ανάμεσα στην Σιλδεναφίλη και το Λαζαροειδές υπάρχει διαφορά στο baseline ($p=0,061$)

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

		0	1	2	3	p-value
	Control					
baseline	n		6			0,022
	%		100,0%			
πριν τη ληψη	n		6			
	%		100,0%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
8 ώρες	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
24 ώρες	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
	Ερυθροποιητίνη					
baseline	n	5				0,012
	%	100,0%				
πριν τη ληψη	n	5				
	%	100,0%				
Αμεσως μετα τη ληψη	n	1	4			
	%	20,0%	80,0%			
8 ώρες	n	1	4			
	%	20,0%	80,0%			
24 ώρες	n	2	3			
	%	40,0%	60,0%			
	Σιλδεναφίλη					
baseline	n	4	2			0,085
	%	66,7%	33,3%			
πριν τη ληψη	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
8 ώρες	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
24 ώρες	n	2	4			

	%	33,3%	66,7%			
--	---	-------	-------	--	--	--

		0	1	2	3	p-value
	Οκτρεοτιδη					
baseline	n	2	4			0,788
	%	33,3%	66,7%			
πριν τη ληψη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
8 ώρες	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
24 ώρες	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
	Λαζαροειδές					
baseline	n		6			0,323
	%		100,0%			
πριν τη ληψη	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
8 ώρες	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
24 ώρες	n		6			
	%		100,0%			

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής EDEMA για την ομάδα Control ($p = 0,022$) και Ερυθροποιητίνη ($p = 0,012$) .

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους 8 ώρες ($p=0.046$) και 24 ώρες ($p=0.046$) , ανάμεσα στο χρόνο πριν την λήψη και τους χρόνους 8 ώρες ($p=0.046$) και 24 ώρες ($p=0.046$) για την ομάδα Control

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους αμέσως μετά την λήψη ($p=0.046$) και 8 ώρες ($p=0.046$),

ανάμεσα στο χρόνο πριν την λήψη και τους χρόνους αμέσως μετά την λήψη ($p=0.046$) και 8 ώρες ($p=0.046$) για την ομάδα Ερυθροποιητίνη

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

		Baseline-πριν τη λήψη								p-value
		0-0	0-1	1-0	1-1					
Control	n	0	0	0	6					0,012
	%	,0%	,0%	,0%	100,0%					
Ερυθροποιητίνη	n	5	0	0	0					
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%					
Σιλδεναφίλη	n	4	0	0	2					
	%	66,7%	,0%	,0%	33,3%					
Οκτρεοτιδη	n	1	1	1	3					
	%	16,7%	16,7%	16,7%	50,0%					
Λαζαροειδές	n	0	0	1	5					
	%	,0%	,0%	16,7%	83,3%					
		Baseline-αμέσως μετά την λήψη								
		0-0	0-1	1-0	1-1					
Control	n	0	0	2	4					0,013
	%	,0%	,0%	33,3%	66,7%					
Ερυθροποιητίνη	n	1	4	0	0					
	%	20,0%	80,0%	,0%	,0%					
Σιλδεναφίλη	n	3	1	0	2					
	%	50,0%	16,7%	,0%	33,3%					
Οκτρεοτιδη	n	0	2	1	3					
	%	,0%	33,3%	16,7%	50,0%					
Λαζαροειδές	n	0	0	2	4					
	%	,0%	,0%	33,3%	66,7%					

		baseline-8 ώρες	p-value
--	--	-----------------	---------

		0-0	0-1	1-0	1-1					
Control	n	0	0	4	2					0,015
	%	,0%	,0%	66,7%	33,3%					
Ερυθροποιητίνη	n	1	4	0	0					
	%	20,0%	80,0%	,0%	,0%					
Σιλδεναφίλη	n	1	3	0	2					
	%	16,7%	50,0%	,0%	33,3%					
Οκτρεοτιδη	n	0	2	1	3					
	%	,0%	33,3%	16,7%	50,0%					
Λαζαροειδές	n	0	0	1	5					
	%	,0%	,0%	16,7%	83,3%					
		baseline-24 ώρες								p-value
		0-0	0-1	1-0	1-1					
Control	n	0	0	4	2					0,002
	%	,0%	,0%	66,7%	33,3%					
Ερυθροποιητίνη	n	2	3	0	0					
	%	40,0%	60,0%	,0%	,0%					
Σιλδεναφίλη	n	2	2	0	2					
	%	33,3%	33,3%	,0%	33,3%					
Οκτρεοτιδη	n	0	2	1	3					
	%	,0%	33,3%	16,7%	50,0%					
Λαζαροειδές	n	0	0	0	6					
	%	,0%	,0%	,0%	100,0					

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις μεταβολές από το baseline στους χρόνους πριν την λήψη ($p=0,012$) , αμέσως μετά την λήξη ($p=0,013$) , στις 8ώρες ($p=0,015$) και τις 24 ώρες ($p=0,002$) . Στις κατά ζεύγη συγκρίσεις ισχύουν τα εξής

Για την σύγκριση ανάμεσα στο control και την Ερυθροποιητίνη υπάρχει διαφορά στις μεταβολές από το baseline στους χρόνους πριν την λήψη ($p=0,002$) , αμέσως μετά την λήξη ($p=0,012$) , στις 8ώρες ($p=0,012$) και τις 24 ώρες ($p=0,012$)

Για την σύγκριση ανάμεσα στο control και την Σιλδεναφίλη υπάρχει διαφορά στις μεταβολές από το baseline στους χρόνους πριν την λήψη ($p=0,061$) , αμέσως μετά την λήξη ($p=0,083$) , στις 8ώρες ($p=0,046$) και τις 24 ώρες

($p=0,046$)

Για την σύγκρισή ανάμεσα στην Ερυθροποιητίνη και την Οκτρεοτίδη υπάρχει διαφορά στη μεταβολή από το baseline στο χρόνο πριν την λήψη ($p=0,054$)

Για την σύγκριση ανάμεσα στο Ερυθροποιητίνη και το Λαζαροειδές υπάρχει διαφορά στις μεταβολές από το baseline στους χρόνους πριν την λήψη ($p=0,004$) , αμέσως μετά την λήξη ($p=0,012$) , στις 8ώρες ($p=0,012$) και τις 24 ώρες ($p=0,004$)

Για την σύγκριση ανάμεσα στο Σιλδεναφίλη και το Λαζαροειδές υπάρχει διαφορά στις μεταβολές από το baseline στους χρόνους πριν την λήψη ($p=0,043$) , αμέσως μετά την λήξη ($p=0,083$) , στις 8ώρες ($p=0,099$) και τις 24 ώρες ($p=0,050$)

Συγκρίνουμε τις ομάδες για την μεταβολή του δείκτη EDEMA από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση υπολογίζοντας την μεταβολή χωρίς να λάβουμε υπόψη το διάστημα απόσταση $0-0 = 0$ $1-1=0$ είναι τα ίδια

		Baseline-πριν τη ληψη					p-value
		-1	0	+1			
Control	n	0	6	0			0,510
	%	,0%	100,0	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	0	5	0			
	%	,0%	100,0	,0%			
Σιλδεναφίλη	n	0	6	0			
	%	,0%	100,0	,0%			
Οκτρεοτίδη	n	1	4	1			
	%	16,7%	66,7%	16,7%			
Λαζαροειδές	n	1	5	0			

	%	16,7%	83,3%	,0%			
		Baseline-αμέσως μετά τη ληψη					
		-1	0	+1			
Control	n	2	4	0			0,050
	%	33,3%	66,7%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	0	1	4			
	%	,0%	20,0%	80,0%			
Σιλδεναφίλη	n	0	5	1			
	%	,0%	83,3%	16,7%			
Οκτρεοτιδη	n	1	3	2			
	%	16,7%	50,0%	33,3%			
Λαζαροειδές	n	2	4	0			
	%	33,3%	66,7%	,0%			

		Baseline-8 ώρες					p-value
		-1	0	+1			
Control	n	4	2	0			0,013
	%	66,7%	33,3%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	0	1	4			
	%	,0%	20,0%	80,0%			
Σιλδεναφίλη	n	0	3	3			
	%	,0%	50,0%	50,0%			
Οκτρεοτιδη	n	1	3	2			
	%	16,7%	50,0%	33,3%			
Λαζαροειδές	n	1	5	0			
	%	16,7%	83,3%	,0%			
		Baseline-16 ώρες					
		-1	0	+1			
Control	n	4	2	0			0,009
	%	66,7%	33,3%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	0	2	3			
	%	,0%	40,0%	60,0%			
Σιλδεναφίλη	n	0	4	2			
	%	,0%	66,7%	33,3%			

Οκτρεοτιδη	n	1	3	2			
	%	16,7%	50,0%	33,3%			
Λαζαροειδές	n	0	6	0			
	%	,0%	100,0%	,0%			

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις μεταβολές από το baseline στους χρόνους αμέσως μετά την λήξη ($p=0,050$) , στις 8ώρες ($p=0,013$) και τις 24 ώρες ($p=0,009$)

Στις κατά ζευγη συγκρισεις ισχύουν τα εξής

Για την συγκριση αναμεσα στο control και την Ερυθροποιητίνη υπάρχει διαφορά στις μεταβολές από το baseline στους χρόνους αμέσως μετά την λήξη ($p=0,021$) , στις 8ώρες ($p=0,016$) και τις 24 ώρες ($p=0,031$)

Για την συγκριση αναμεσα στο control και την Σιλδεναφίλη υπάρχει διαφορά στις μεταβολές από το baseline στους χρόνους στις 8ώρες ($p=0,027$) και τις 24 ώρες ($p=0,036$)

Για την συγκριση αναμεσα στην Ερυθροποιητίνη και την Σιλδεναφίλη υπάρχει διαφορά στη μεταβολη από το baseline στο χρόνο αμέσως μετά την λήξη ($p=0,080$)

Για την συγκριση αναμεσα στο Ερυθροποιητίνη και το Λαζαροειδές υπάρχει διαφορά στις μεταβολές από το baseline στους χρόνους αμέσως μετά την λήξη ($p=0,021$) , στις 8ώρες ($p=0,022$) και τις 24 ώρες ($p=0,061$)

Σύγκριση ανάμεσα το control group και τις ομάδες που έλαβαν τα φαρμακευτικά σχήματα ως προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης

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

		0	1	2	3	p-value
		baseline				
Control	n	0	6			0,032
	%	0,0%	100,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
Σιλδεναφίλη	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Οκτρεοτιδη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
Λαζαροειδές	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
	%	πριν τη λήψη				
Control	n	0	6			0,017
	%	0,0%	100,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
Σιλδεναφίλη	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Οκτρεοτιδη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
Λαζαροειδές	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
	%	αμέσως μετά την λήψη				
Control	n	2	4			0.152
	%	33,3%	66,7%			
Ερυθροποιητίνη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
Σιλδεναφίλη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
Οκτρεοτιδη	n	0	6			
	%	0,0%	100,0%			
Λαζαροειδές	n	0	6			

	%	0,0%	100,0%			
--	---	------	--------	--	--	--

		0	1	2	3	p-value
		8 ώρες				
Control	n	4	2			0,049
	%	66,7%	33,3%			
Ερυθροποιητίνη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
Σιλδεναφίλη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
Οκτρεοτιδη	n	0	6			
	%	0,0%	100,0%			
Λαζαροειδές	n	0	6			
	%	0,0%	100,0%			
	%	24 ώρες				
Control	n	4	2			0,102
	%	66,7%	33,3%			
Ερυθροποιητίνη	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
Σιλδεναφίλη	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
Οκτρεοτιδη	n	0	6			
	%	0,0%	100,0%			
Λαζαροειδές	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις στο baseline ($p=0,032$), πριν την λήψη ($p=0,017$) και τις 8 ώρες ($p=0,049$).

Στις κατά ζεύγη συγκρίσεις ισχύουν τα εξής

Για την σύγκριση ανάμεσα στο control και την Σιλδεναφίλη υπάρχει διαφορά στο baseline ($p=0,015$), στον χρόνο πριν την λήψη ($p=0,015$)

Για την σύγκριση ανάμεσα στο control και την Οκτρεοτιδη υπάρχει διαφορά στις 8 ώρες ($p=0,061$).

Για την σύγκριση ανάμεσα στην Ερυθροποιητίνη και την Σιλδεναφίλη υπάρχει διαφορά στο baseline ($p=0,080$), στον χρόνο πριν την λήψη ($p=0,080$)

Για την σύγκριση ανάμεσα στο Σιλδεναφίλη και το Λαζαροειδές υπάρχει διαφορά , στον χρόνο πριν την λήψη ($p=0,080$)

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

		0	1	2	3	p-value
	Control					
baseline	n		6			0,022
	%		100,0%			
πριν τη ληψη	n		6			
	%		100,0%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
8 ώρες	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
24 ώρες	n	4	2			
	%	66,7%	33,3%			
	Ερυθροποιητίνη					
baseline	n	1	5			0,573
	%	16,7%	83,3%			
πριν τη ληψη	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
8 ώρες	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
24 ώρες	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
	Σιλδεναφίλη					
baseline	n	5	1			0,013
	%	83,3%	16,7%			
πριν τη ληψη	n	5	1			
	%	83,3%	16,7%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			
8 ώρες	n	2	4			

	%	33,3%	66,7%			
24 ώρες	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			

		0	1	2	3	p-value
	Οκτρεοτιδη					
baseline	n	3	3			0,017
	%	50,0%	50,0%			
πριν τη ληψη	n	3	3			
	%	50,0%	50,0%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n		6			
	%		100,0%			
8 ώρες	n		6			
	%		100,0%			
24 ώρες	n		6			
	%		100,0%			
	Λαζαροειδές					
baseline	n	3	3			0,109
	%	50,0%	50,0%			
πριν τη ληψη	n	1	5			
	%	16,7%	83,3%			
Αμεσως μετα τη ληψη	n		6			
	%		100,0%			
8 ώρες	n		6			
	%		100,0%			
24 ώρες	n	2	4			
	%	33,3%	66,7%			

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Edema για τις ομάδες Control ($p = 0,022$) , Σιλδεναφίλη ($p = 0,013$) και Οκτρεοτιδη($p = 0,017$) .

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους στις 8 ώρες ($p=0.046$) και τις 24 ώρες ($p=0.046$) και ανάμεσα στον χρόνο πριν την λήψη και τους χρόνους στις 8 ώρες ($p=0.046$) και τις 24 ώρες ($p=0.046$) για την ομάδα control

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τις 24 ώρες ($p=0.046$) και ανάμεσα στον χρόνο πριν την λήψη και τις 24 ώρες ($p=0.046$) για την ομάδα Σιλδεναφίλη

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους αμέσως μετά την λήψη($p=0.080$) , στις 8 ώρες ($p=0.080$) και τις 24 ώρες ($p=0.080$) και ανάμεσα στον χρόνο πριν την λήψη και τους χρόνους στις αμέσως μετά την λήψη($p=0.080$) , στις 8 ώρες ($p=0.080$) και τις 24 ώρες ($p=0.080$) για την ομάδα Οκτρεοτιδη

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

		Baseline-πριν τη λήψη								p-value
		0-0	0-1	1-1						
Control	n	0	0	6						0,010
	%	,0%	,0%	100,0%						
Ερυθροποιητίνη	n	1	0	5						
	%	16,7%	,0%	83,3%						
Σιλδεναφίλη	n	5	0	1						
	%	83,3%	,0%	16,7%						
Οκτρεοτιδη	n	3	0	3						
	%	50,0%	,0%	50,0%						
Λαζαροειδές	n	1	2	3						
	%	16,7%	33,3%	50,0%						
		Baseline-αμέσως μετά την λήψη								
		0-0	0-1	1-0	1-1					
Control	n	0	0	2	4					0,038
	%	,0%	,0%	33,3%	66,7%					
Ερυθροποιητίνη	n	0	1	3	2					
	%	,0%	16,7%	50,0%	33,3%					

Σιλδεναφίλη	n	2	3	0	1					
	%	33,3%	50,0%	,0%	16,7%					
Οκτρεοτιδη	n	0	3	0	3					
	%	,0%	50,0%	,0%	50,0%					
Λαζαροειδές	n	0	3	0	3					
	%	,0%	50,0%	,0%	50,0%					

		baseline-8 ώρες								p-value
		0-0	1-0	1-1	1-2					
Control	n	0	0	4	2					0,020
	%	,0%	,0%	66,7%	33,3%					
Ερυθροποιητίνη	n	0	1	2	3					
	%	,0%	16,7%	33,3%	50,0%					
Σιλδεναφίλη	n	2	3	0	1					
	%	33,3%	50,0%	,0%	16,7%					
Οκτρεοτιδη	n	0	3	0	3					
	%	,0%	50,0%	,0%	50,0%					
Λαζαροειδές	n	0	3	0	3					
	%	,0%	50,0%	,0%	50,0%					
		baseline-24 ώρες								p-value
		0-0	0-1	1-0	1-1					
Control	n	0	0	4	2					0,013
	%	,0%	,0%	66,7%	33,3%					
Ερυθροποιητίνη	n	0	1	1	4					
	%	,0%	16,7%	16,7%	66,7%					
Σιλδεναφίλη	n	1	4	0	1					
	%	16,7%	66,7%	,0%	16,7%					
Οκτρεοτιδη	n	0	3	0	3					
	%	,0%	50,0%	,0%	50,0%					
Λαζαροειδές	n	2	1	0	3					
	%	33,3%	16,7%	,0%	50,0%					

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της μεταβολής απο το baseline στους χρόνους πριν την λήψη ($p=0,010$) αμέσως μετά την λήψη ($p=0,038$) , τις 8 ώρες ($p=0,020$) και τις 24 ώρες ($p=0,013$) του δείκτη Edema .Στις κατά ζεύγη συγκρίσεις ισχύουν τα εξής

Για την σύγκριση ανάμεσα στο Control και την Σιλδεναφίλη υπάρχει διαφορά της μεταβολής από το baseline στον χρόνο πριν την λήψη ($p=0,015$) , αμέσως μετά την λήψη ($p=0,032$) , τις 8 ώρες ($p=0,025$) και τις 24 ώρες ($p=0,025$)

Για την σύγκριση ανάμεσα στο Control και την Οκτρεοτιδή υπάρχει διαφορά της μεταβολής από το baseline στον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0,076$) , τις 8 ώρες ($p=0,027$) και τις 24 ώρες ($p=0,027$)

Για την σύγκριση ανάμεσα στο Control και την Λαζαροειδές υπάρχει διαφορά της μεταβολής από το baseline στον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0,076$) , τις 8 ώρες ($p=0,027$) και τις 24 ώρες ($p=0,066$)

Για την σύγκριση ανάμεσα στην Ερυθροποιητίνη και την Σιλδεναφίλη υπάρχει διαφορά της μεταβολής από το baseline στον χρόνο πριν την λήψη ($p=0,080$) .

Για την σύγκρισή ανάμεσα στην Σιλδεναφίλη και το Λαζαροειδές υπάρχει διαφορά της μεταβολής από το baseline στον χρόνο πριν την λήψη ($p=0,059$) .

Συγκρίνουμε τις ομάδες για την μεταβολή του δείκτη Edema από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση υπολογίζοντας την μεταβολή χωρίς να λάβουμε υπόψη το διάστημα απόσταση $0-0 = 0$ $1-1=0$ είναι τα ίδια

		Baseline-πριν τη ληψη					
		0	+1				
Control	n	6	0				0,073
	%	100,0%	,0%				
Ερυθροποιητίνη	n	6	0				
	%	100,0%	,0%				
Σιλδεναφίλη	n	6	0				
	%	100,0%	,0%				
Οκτρεοτιδή	n	6	0				
	%	100,0%	,0%				

Λαζαροειδές	n	4	2				
	%	66,7%	33,3%				
		Baseline-αμέσως μετά τη ληψη					
		-1	0	+1			
Control	n	2	4	0			0,124
	%	33,3%	66,7%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	3	2	1			
	%	50,0%	33,3%	16,7%			
Σιλδεναφίλη	n	0	3	3			
	%	,0%	50,0%	50,0%			
Οκτρεοτιδη	n	0	3	3			
	%	,0%	50,0%	50,0%			
Λαζαροειδές	n	0	3	3			
	%	,0%	50,0%	50,0%			

		Baseline-8 ώρες					
		-1	0	+1			
Control	n	4	2	0			0,060
	%	66,7%	33,3%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	2	3	1			
	%	33,3%	50,0%	16,7%			
Σιλδεναφίλη	n	0	3	3			
	%	,0%	50,0%	50,0%			
Οκτρεοτιδη	n	0	3	3			
	%	,0%	50,0%	50,0%			
Λαζαροειδές	n	0	3	3			
	%	,0%	50,0%	50,0%			
		Baseline-24 ώρες					
		-1	0	+1	+2	+3	
Control	n	4	2	0			0,010
	%	66,7%	33,3%	,0%			
Ερυθροποιητίνη	n	1	4	1			
	%	16,7%	66,7%	16,7%			
Σιλδεναφίλη	n	0	2	4			

	%	,0%	33,3%	66,7%			
Οκτρεοτιδη	n	0	3	3			
	%	,0%	50,0%	50,0%			
Λαζαροειδές	n	0	5	1			
	%	,0%	83,3%	16,7%			

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της μεταβολής από το baseline στους χρόνους πριν την λήψη ($p=0,073$) , τις 8 ώρες ($p=0,060$) και τις 24 ώρες ($p=0,010$) του δείκτη Edema

Στις κατά ζεύγη συγκρίσεις ισχύουν τα εξής

Για την σύγκριση ανάμεσα στο Control και την Σιλδεναφίλη υπάρχει διαφορά της μεταβολής από το baseline στον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0,076$) , τις 8 ώρες ($p=0,027$) και τις 24 ώρες ($p=0,018$)

Για την σύγκριση ανάμεσα στο Control και την Οκτρεοτιδη υπάρχει διαφορά της μεταβολής από το baseline στον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0,076$) , τις 8 ώρες ($p=0,027$) και τις 24 ώρες ($p=0,027$)

Για την σύγκριση ανάμεσα στο Control και την Λαζαροειδές υπάρχει διαφορά της μεταβολής από το baseline στον χρόνο αμέσως μετά την λήψη ($p=0,076$) , τις 8 ώρες ($p=0,027$) και τις 24 ώρες ($p=0,043$)

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ MDA ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Σύγκριση ανάμεσα το control group και τις ομάδες που έλαβαν τα φαρμακευτικά σχήματα ενδοφλεβίως

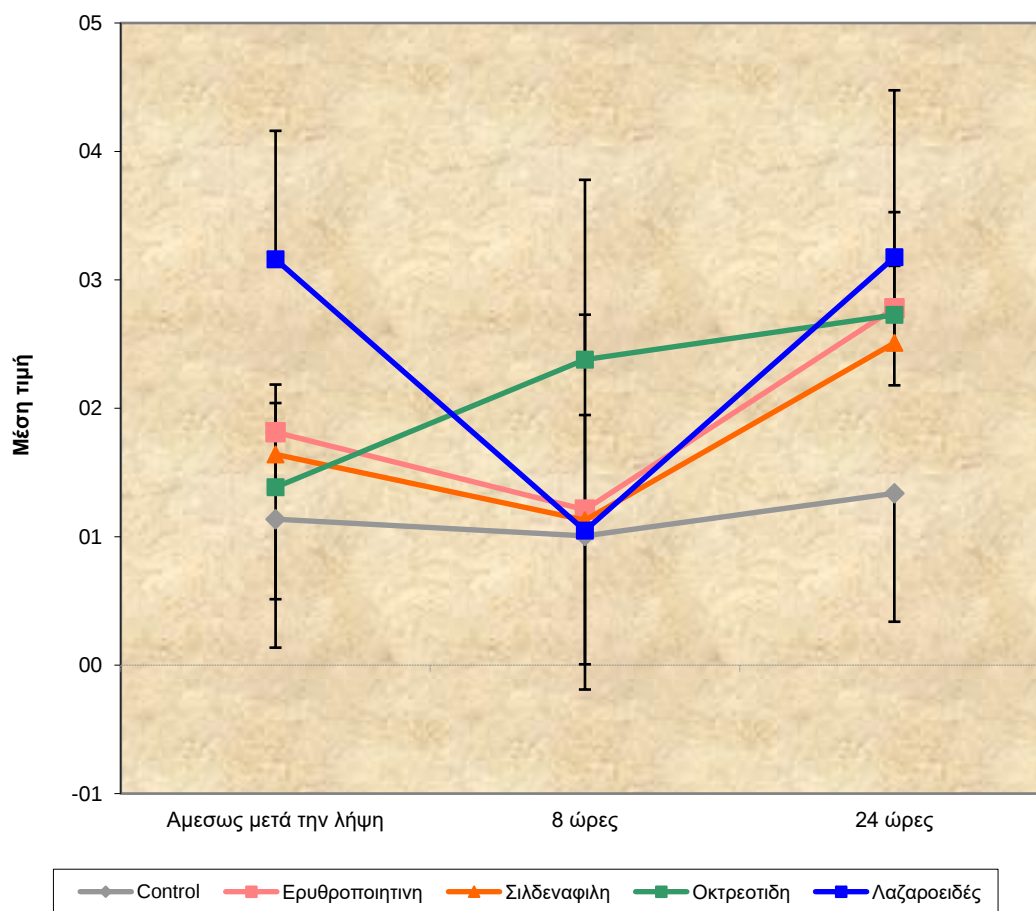
Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test συγκρίνουμε τις 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη MDA νεφρό

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	baseline				
	Αμέσως μετά την λήψη				
Control	1,14	1,35	,74	2,46	0,037
Ερυθροποιητίνη	1,81	1,34	1,81	.	
Σιλδεναφίλη	1,64	,40	1,74	,47	
Οκτρεοτιδη	1,38	,82	1,18	1,11	
Λαζαροειδές	3,16	1,06	3,17	1,93	
	8 ώρες				
Control	1,01	1,24	,74	1,90	0,362
Ερυθροποιητίνη	1,21	1,36	,76	2,65	
Σιλδεναφίλη	1,13	1,16	,59	1,94	
Οκτρεοτιδη	2,38	1,38	1,97	2,54	
Λαζαροειδές	1,05	,79	,97	1,08	
	24 ώρες				
Control	1,34	,98	1,55	1,82	0,057
Ερυθροποιητίνη	2,78	,58	2,62	1,06	
Σιλδεναφίλη	2,51	,54	2,59	1,04	
Οκτρεοτιδη	2,73	,82	2,64	1,38	
Λαζαροειδές	3,18	1,34	2,77	1,82	

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις αμέσως μετά την λήψη ($p=0,037$) και 24 ώρες ($p=0,057$) για τον δείκτη MDA νεφρό.

Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις για το χρόνο αμέσως μετά την λήψη, παρατηρούμε ότι υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Λαζαροειδές και τις ομάδες Control ($p=0,041$) , Σιλδεναφίλη ($p=0,004$) , Οκτρεοτιδη ($p=0,009$).

Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις για το χρόνο 24 ώρες , παρατηρούμε ότι υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Control και τις ομάδες, Ερυθροποιητίνη ($p=0,038$) , Σιλδεναφίλη ($p=0,041$) , Οκτρεοτιδη ($p=0,026$), Λαζαροειδές ($p=0,015$)



Σύγκριση ανάμεσα το control group και τις ομάδες που έλαβαν τα φαρμακευτικά σχήματα ως προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης

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

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	baseline				
	Αμέσως μετά την λήψη				
Control	1,14	1,35	,74	2,46	0,004
Ερυθροποιητίνη	1,87	,71	1,86	.	
Σιλδεναφίλη	0,48	,38	,62	,79	

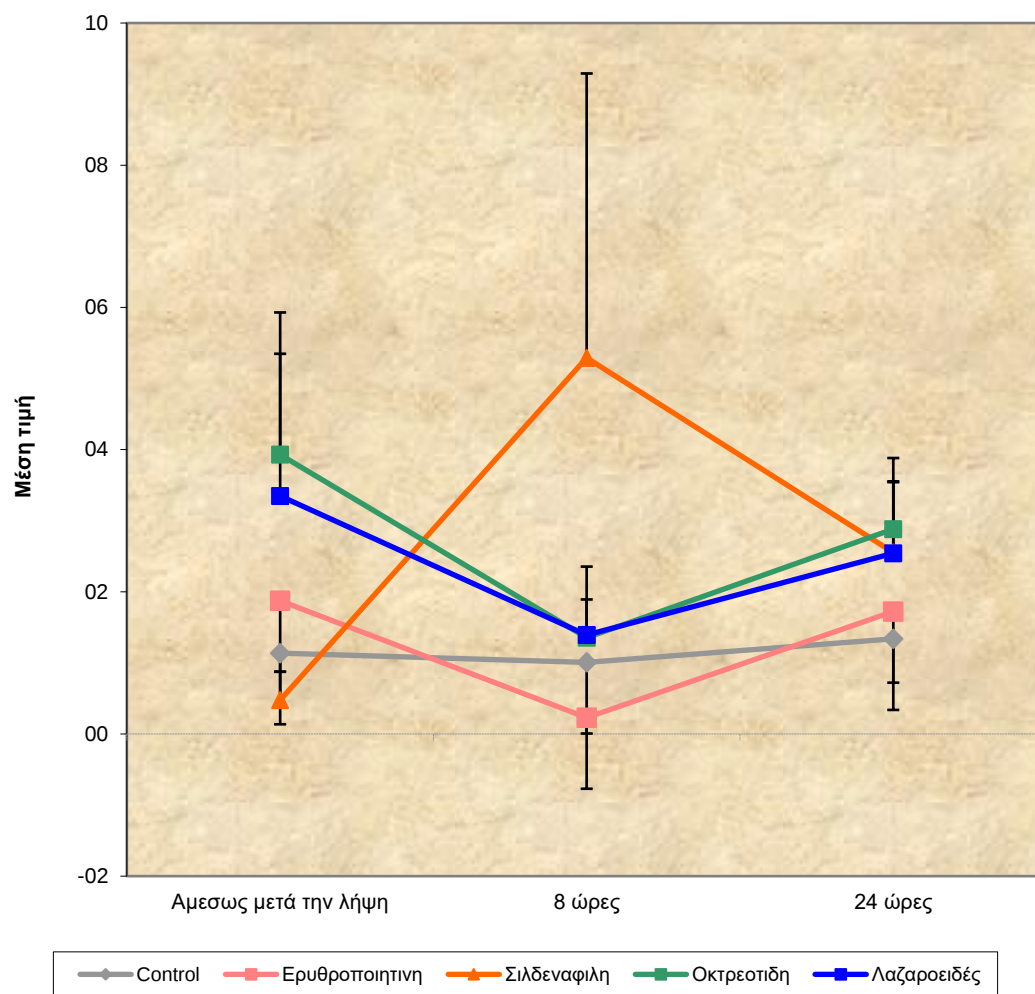
Οκτρεοτιδη	3,93	2,03	3,68	2,52	
Λαζαροειδές	3,35	1,86	2,91	3,58	
8 ώρες					
Control	1,01	1,24	,74	1,90	0,003
Ερυθροποιητίνη	,23	,56	,00	,34	
Σιλδεναφίλη	5,29	4,40	3,35	8,21	
Οκτρεοτιδη	1,35	,84	1,67	1,63	
Λαζαροειδές	1,39	,51	1,31	,70	
24 ώρες					
Control	1,34	,98	1,55	1,82	0,151
Ερυθροποιητίνη	1,72	1,13	2,33	2,10	
Σιλδεναφίλη	2,55	,81	2,59	1,38	
Οκτρεοτιδη	2,88	,86	2,90	1,70	
Λαζαροειδές	2,54	,98	2,15	1,54	

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις αμέσως μετά την λήψη ($p=0,004$) και 8 ώρες ($p=0,003$) για τον δείκτη MDA νεφρό.

Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις για το χρόνο αμέσως μετά την λήψη, παρατηρούμε ότι υπάρχει διαφορά αναμεσα στην ομάδα Control και τις ομάδες Οκτρεοτίδη ($p=0,015$) , Λαζαροειδές ($p=0,065$) , ανάμεσα στην ομάδα Ερυθροποιητίνη και τις ομάδες Σιλδεναφίλη ($p=0,024$) , Οκτρεοτίδη ($p=0,095$) , ανάμεσα στην ομάδα Σιλδεναφίλη και τις ομάδες Οκτρεοτίδη ($p=0,002$) , Λαζαροειδές ($p=0,002$) .

Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις ,για το χρόνο 8 ώρες , παρατηρούμε ότι υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Control και την Σιλδεναφίλη ($p=0,015$) , ανάμεσα στην ομάδα Ερυθροποιητίνη και τις ομάδες Σιλδεναφίλη ($p=0,002$) , Οκτρεοτίδη ($p=0,017$) , Λαζαροειδές ($p=0,015$) , ανάμεσα στην ομάδα Σιλδεναφίλη και τις ομάδες Οκτρεοτίδη ($p=0,052$) , Λαζαροειδές ($p=0,009$) .

Παρόλο που δεν υπάρχει συνολική διαφορά στις 24 ώρες οι κατά ζεύγη διαφορές αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στο Control και τις ομάδες Σιλδεναφίλη ($p=0,052$) , Οκτρεοτίδη ($p=0,030$) , Λαζαροειδές ($p=0,093$) που όμως λόγω του Bonferroni δεν γίνονται αποδεκτές



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην συγκεκριμένη δοκιμή, μελετήσαμε την πιθανή επίδραση/ νεφροπροστατευτική δράση 4 δραστικών μορίων σε νεφρικά μοσχεύματα, σε ένα πειραματικό ζωικό μοντέλο με χοίρους. Εξετάστηκαν 2 διαφορετικές οδοί χορήγησης για το κάθε μόριο, είτε ενδοφλέβια 1 ώρα πριν την έκπλυση είτε ως συμπλήρωμα του διαλύματος συντήρησης.

Η επίδραση των μορίων μελετήθηκε εκτενώς σε 4 διαφορετικά χρονικά σημεία, ένα baseline πριν την έκπλυση, ένα πριν την ψυχρά συντήρηση, στις 8 και στις 24 ώρες μετά. Για την έκπλυση και τη συντήρηση των μοσχευμάτων χρησιμοποιήθηκε το UW διάλυμα. Τα 4 μόρια που χρησιμοποιήθηκαν (EPO, Σιλδεναφίλη, Οκτρεοτίδη, Λαζαροειδές) είναι Αγγειοδραστικές ουσίες, οι οποίες εμφανίζουν ταυτόχρονα και αντιφλεγμονώδη και αντιαποπτώτικη δράση

Ως endpoints της μελέτης για να ελεγχθεί η πιθανή επίδραση των μορίων αυτών στην IRI χρησιμοποιήθηκαν παθολογοανατομικά κριτήρια καθώς και δείκτες του οξειδωτικού στρες των ιστών. Οι πλειοψηφία των προηγούμενων δημοσιεύσεων που μελέτησαν την νεφρική IRI χρησιμοποίησαν το παθολογοανατομικά score του Jablonsky [178]. Το συγκεκριμένο σκορ προγράφηκε το 1992 και εκτιμάει μόνο την βλάβη των σωληναριακών κυττάρων. Στην μελέτη μας πλην των σωληναριακών κυττάρων, εκτιμήθηκαν οι βλάβες και του μεσοκυττάρου χώρου καθώς και του ενδοθηλίου. Επιπλέον, για την εκτίμηση του οξειδωτικού στάτους των μοσχευμάτων χρησιμοποιήθηκε το MDA ως δείκτης. Το MDA είναι προϊόν την αλληλεπίδρασης των ROS με το αραχιδονικό οξύ. Είναι από του πιο συχνά χρησιμοποιούμενους δείκτες του οξειδωτικού status των ιστών [179].

Ερυθροποιητίνη

Η κύρια θέση παραγωγής της EPO είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων των νεφρών.[180] Στον ενήλικα το 10-20% της EPO παράγεται από τα ηπατοκύτταρα [181]. Ο κεντρικός ρόλος της είναι η προαγωγή της αιμοποίησης αλλά μελέτες έχουν καταδείξει και αντιοξειδωτικές, αντιαποπτωτικές και

αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Ο Sharples et al έδειξε ότι η EPO μειώνει την ιστική βλάβη των σωληνάρων και των σπειραμάτων που προκλήθηκε από IR σε πειραματικό μοντέλο με αρουραίους. Επιπλέον μείωσε την παρατηρηθείσα απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων σωληνάρων [182]. Αυτή η αντιαπτωτική της δράσης αποδείχθηκε και σε απομονωμένα ανθρωπινά σωληναριακά κύτταρα τα οποία εκτέθηκαν *in vitro* σε υποξία και επανοξυγόνωση [183].

6 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs), καθώς κι 2 Μεταanalύσεις, προσπάθησαν να ρίξουν φως στο κατά πόσο η χορήγηση της EPO ως προθεραπεία θα μπορούσε να βελτιώσει την ποιότητα των νεφρικών μοσχευμάτων. Τα αποτελέσματα ήταν αντιφατικά χωρίς οριστική απάντηση στο κατά πόσο είναι ευεργετική η χορήγηση EPO ενδοφλεβίως [184-186]. Το πείραμά μας ήταν το πρώτο στο οποίο η EPO χορηγήθηκε και δοκιμάστηκε ως συμπλήρωμα του διαλύματος συντήρησης. Τα αποτελέσματα μας δεν ανέδειξαν κάποια θετική επίδραση της EPO στους παθολογοανατομικούς δείκτες των νεφρικών μοσχευμάτων, αντιθέτως φαίνεται να βελτίωσε το οξειδωτικό stress στο ενδοφλέβιο γκρουπ μειώνοντας το MDA και κατά την λήψη των οργάνων αλλά και μετά από 24 ώρες ψύχρας συντήρησης.

Τα αποτελέσματα αυτά να επηρεάζονται από το γεγονός ότι η εκφραση του υποδοχέα της EPO από τα σωληναριακά κύτταρα μειώνεται δραστικά κατά την υποξία [187, 188] και ότι η EPO φαίνεται να είναι δραστική κυρίως κατά την φάση πριν την ισχαιμία.

Σιλδεναφίλη

Η Σιλδεναφίλη είναι ένας αναστολέας της 5 φωσφοδιεστεράσης (PDE5), η οποία αυξάνει τη συγκέντρωση 3,5-κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) με απόκριση στην αρτηριακή αγγειοδιαστολή. Αναπτύχθηκε αρχικά ως αντιυπερτασικός και αντιστηθαγχικός παράγοντας για την αντιμετώπιση της πνευμονικής υπέρτασης, αλλά στις δοκιμές φάσης I παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη δράση όσον αφορά την στυτική λειτουργία για την οποία πηρέ και έγκριση από το FDA το 1998. Αυξάνει τη γουανοσίνη εντός των κυττάρων που βρίσκονται στους λείους μυς των αγγείων, και έχει ως αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή,

Ο Choi et al, σε ένα πειραματικό μοντέλο νεφρικής IR με επιμύες, έδειξε ότι η χορήγηση Σιλδεναφίλης έχει νεφροπροστατευτική δράση μέσω ενός αντιαποπτωτικού μηχανισμού. Κατέδειξε ότι η χορήγηση της Σιλδεναφίλης ως προθεραπεία αύξησε το eNOS ενώ ταυτόχρονα μείωσε τον λόγο Bax/Bcl-2 καθώς και την ενεργοποιημένη Κασπάση 3 [189]. Τα αποτελέσματα αυτά αναπαρήχθησαν σε αρκετές μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ζώων και με διάφορους τρόπου προκλήσεις IR [190]. Από όλες αυτές μόνο μία έγινε σε μοντέλο με χοίρους και αφορούσε σε οξεία σωληναριακή βλάβη εξαιτίας καρδιοαναπνευστικού bypass [191]. Η μελέτη μας είναι η πρώτη που εξέτασε την χορήγηση Σιλδεναφίλης σε χοίρους με πρόκληση της βλάβη ισχαιμίας από έκπλυση και ψυχρή συντήρηση. Στα αποτελέσματά μας η Σιλδεναφίλη έδειξε να βελτιώνει την ιστική βλάβη με βάση τα ιστολογικά ευρήματα, χωρίς όμως αυτή η βελτίωση να φτάνει σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Ταυτόχρονα δεν φάνηκε να βελτιώνει το οξειδωτικό στρες είτε ως προθεραπεία είτε ως συμπλήρωμα του διαλύματός συντηρήσεως,

Οκτρεοτίδη

Η Οκτρεοτίδη, είναι συνθετικό οκταπεπτίδιο, ανάλογο της φυσιολογικής υπάρχουσας σωματοστατίνης έχοντας παρόμοιες φαρμακολογικές δράσεις σε ποικίλα συστήματα του οργανισμού αλλά με σημαντική παρατεταμένη διάρκεια δράσεως. Έχει την ιδιότητα να αναστέλλει την παθολογική έκκριση της αυξητικής ορμόνης, των πεπτιδίων καθώς και της σεροτονίνης που παράγονται από το γαστρο – εντερο – παγκρεατικό ενδοκρινικό σύστημα. Η ανασταλτική δράση της οκτρεοτίδης στην αναγέννηση του ήπατος, πιθανόν να οφείλεται στην κυτταροστατική δράση της στα ηπατοκύτταρα. Έχει μελετηθεί κυρίως η επίδραση της στην ηπατική IR με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Όσον αφορά τους νεφρούς η βιβλιογραφία είναι πολύ περιορισμένη. ο Xu et al. Σε ένα μοντέλο νεφρικής IRI σε επιμύες, έδειξαν ότι η Οκτρεοτίδη εξασκεί μια αντιφλεγμονώδη αντιαπτωτική και αντιοξειδωτική δράση, καθώς η χορήγηση της ενδοφλεβίως μείωσε τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-6, TNF-α) και το MDA, αντίστοιχα. Η μελέτη μας ήταν η πρώτη που χρησιμοποίησε Οκτρεοτίδη σε μεγάλα ζώα με 2 διαφορετικούς τρόπους χορήγησης. Βάση των αποτελεσμάτων μας η χορήγηση της δεν φάνηκε να έχει κάποια θετική επίδραση στην ποιότητα των

νεφρικών μοσχευμάτων η στην μείωση του οξειδωτικού στρες, με κανέναν από τους 2 τρόπους χορήγησης.

Λαζαροειδές U – 74389G

Τα 21-αμινοστεροειδή (λαζαροειδή) είναι μία οικογένεια από στοιχεία τα οποία εμποδίζουν την οξείδωση της μεμβράνης των λιπιδίων. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της μείωσης της απελευθέρωσης του αραχιδονικού οξέος από τις κυτταρικές μεμβράνες σε ανταπόκριση της εκ του σιδηρού επαγόμενης οξείδωσης των λιπιδίων, ενώ ταυτόχρονα μειώνουν την διάχυση της κυτταρικής μεμβράνης. Πρόκειται για στεροειδή μόρια στα οποία ο άνθρακας 21 του μορίου έχει αντικατασταθεί από μια αμινοομάδα παρουσιάζοντας έτσι την αντιφλεγμονώδη δράση των γλυκοκορτικοειδών χωρίς όμως τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών [192]. Εκτός της αντιοξειδωτικής εμφανίζουν και κυτταροπροστατευτική δράση προάγοντας την σταθεροποίηση των κυτταρικών μεμβρανών μειώνοντας την δράση των κυττάρων Kupffer [192]. Τα λαζαροειδή λειτουργούν ως συλλέκτες ROS δεσμεύοντας τις ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου, εμποδίζοντας την εξαρτώμενη από τα ιόντα Fe οξείδωση των λιπών. Επιπλέον Καταστέλλει την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών, την έκφραση των μορίων προσκόλλησης, την ενεργοποίηση ουδετερόφιλων και τη διήθηση των ιστών. Η δράση τους έχει μελετηθεί κυρίως σε ζωικά μοντέλα ηπατικής και καρδιακής IRI με αντιφατικά αποτελέσματα. Αυτό πιθανώς να αντανάκλα την ετερογένεια των διαφόρων μελετών, όσον αφορά το πειραματικό σχεδιασμό, τον χρόνο ισχαιμίας και επαναιμάτωσης, τη δοσολογία του Λαζαροειδούς, τη χρονική στιγμή και την οδό χορήγησης, τη διενέργεια ολικού ή μερικού αγγειακού αποκλεισμού.

Ο Plöchl και συν. δοκίμασαν για πρώτη φορά το U 74006F σε μεταμόσχευση ήπατος σε ανθρώπους. Τα επίπεδα MDA, τα μετεγχειρητικά ηπατικά ένζυμα και ο χρόνος προθρομβίνης δεν διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ανάμεσα στις ομάδες, πράγμα που δείχνει ότι το U 74006F δεν επιφέρει σημαντικό όφελος στις ανθρώπινες μεταμοσχεύσεις ήπατος.

Ο Zografos et al σε μια μελέτη που δημοσιεύτηκε πριν λίγους μήνες σε ένα μοντέλο νεφρικής IRI σε επιμύες έδειξε ότι η χρήση του U – 74389G βελτίωσε το οξειδωτικό status των νεφρών μειώνοντας το MDA και τον TNF-a [193].

Τα δικά μας αποτελέσματα συνάδουν μερικώς με τα άνωθεν ευρήματα καθώς υπήρξε μια βελτίωση της ποιότητας των μοσχευμάτων στο γκρουπ που χρησιμοποιήθηκε το Λαζαροειδές, αλλά αυτή η βελτίωση δεν έφτασε σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας.

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι η παρούσα μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. Αποτελεί ένα πειραματικό μοντέλο σε μεγάλα ζώα και ο βαθμός εφαρμοσιμότητας των αποτελεσμάτων μας σε ανθρώπους είναι αμφίβολος. Επιπλέον παρότι ήταν προοπτική τυχαιοποιημένη και με πολλαπλά arms, ο αριθμός των ζώων του κάθε γκρουπ ήταν σχετικά μικρός. Σε αυτόν το σχετικά μικρόν αριθμό μπορεί και να αποδοθεί το γεγονός ότι ενώ τα αποτελέσματα μας ήταν ενθαρρυντικά δεν έφτασαν σε σημείο στατιστικής σημαντικότητας. Τέλος επειδή οι νεφροί απορρίφθηκαν μετρά από τις 24 ώρες ψύχρας ισχαιμίας, στην ουσία μελετήθηκε η δράση των μορίων στην φάση της ισχαιμίας και της ψύχρας συντηρήσεως. Εάν οι νεφροί αυτομεταμοσχεύονταν στα ζώα στις 6 ώρες και λαμβάναμε βιοψίες σε ύστερο χρόνο, αυτός ο χειρισμός θα προσέθετε επιπλέον εγκυρότητα στα αποτελέσματα μας, μιας και θα μας έδινε την δυνατότητα να ελέγξουμε την επίδραση των μορίων και κατά την φάση της επαναιμάτωσης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι μεταμοσχεύσεις οργάνων αποτελούν ένα ταχέως εξελισσόμενο και αναπτυσσόμενο τομέα της επιστημονικής έρευνας τις τελευταίες δεκαετίες. Η βαθύτερη κατανόηση και αποκρυπτογράφηση των μοριακών μονοπατιών της IRI αποτελεί ένα μεγάλο σύμμαχο στην προσπάθεια μας για καλύτερη συντήρηση, βελτίωση της ποιότητας των μοσχευμάτων.

Η δημιουργία των διαλυμάτων συντήρησης αποτέλεσε το εφαλτήριο της καλύτερης και ποιοτικότερης συντήρησης των μοσχευμάτων βελτιώνοντας τα ποσοστά επιτυχίας και επιβίωσης αυτών. Η εξέλιξη αυτών των διαλυμάτων αποτελεί πιθανότατα το κλειδί για την περαιτέρω βελτίωση. Οι θεραπευτικοί/ φαρμακολογικοί χειρισμοί σε συνδυασμό με την βελτίωση των τεχνικών συντήρησης (πχ νομοθερμική συντήρηση) με σκοπό την ελαχιστοποίηση των ιστικών βλαβών της IR αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα στοιχεία της σημερινής ιατρικής των μεταμοσχεύσεων.

Στην παρούσα πειραματική εργασία δοκιμάστηκαν 4 διαφορετικές ουσίες ως φαρμακευτικοί χειρισμοί στο διάλυμα συντήρησης. Η EPO, η Σιλδεναφίλη, η Οκτρεοτίδη και το Λαζαροειδές (U – 74389G) είναι 4 μόρια των οποίων οι αντιφλεγμονώδεις και αγγειοκινητικές ιδιότητες έχουν ερευνηθεί στο παρελθόν. Η χρησιμοποίησή τους στην παρούσα ερευνητική μελέτη και μάλιστα με δυο διαφορετικές μορφές χορήγησης, είχε ως στόχο την διερεύνησή της επίδρασης τους στην IRI και το οξειδωτικό stress των μοσχευμάτων. Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά για την EPO, την Σιλδεναφίλη και το U – 74389G με βελτίωση κάποιων δεικτών και με τις 2 μεθόδους χορήγησης, χωρίς όμως να φτάσουν σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Ο λόγος για αυτό πιθανότατα να κρύβεται στο χαμηλό αριθμό ζώων που περιείχε το κάθε εξεταζόμενο γκρουπ.

Η διενέργεια περαιτέρω πειραμάτων με την χρήση αυτών των μορίων σε μεγαλύτερο δείγμα ζώων φαντάζει ως το επόμενο λογικό βήμα στην προσπάθεια ανεύρεσης μορίων τα οποία θα προσφέρουν σημαντικό όφελος στις μεταμοσχεύσεις με την χρήση τους.

Εν κατακλείδι, χρησιμοποιώντας αποτελεσματικά φαρμακευτικά μόρια, τα οποία επεμβαίνουν σε διαφορετικά επίπεδα του καταρράκτη της IRI, θα μπορέσουμε πιθανώς 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'επέκταση η ποιότητα της θεραπείας

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Frank Netter. Atlas of Human Anatomy, 4e. Elsevier 2016
2. Campbell- Walsh Urology 11th Edition. Elsevier 2016. ISBN: 978-0-323-34148-6
3. Dworkin DL, Brenner BM. The renal circulation. In: Brenner BM, editor. Brenner and Rector's the kidney. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 309–52.
4. Schnermann J, Levine DZ. Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide. Annu Rev Physiol 2003;65:501–29.
5. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. Kidney Int 1985;28:830–8.
6. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31–41.
7. Moe O, Baum M, Berry C, et al. Renal transport of glucose, amino acids, sodium, chloride and water. In: Brenner BM, editor. Brenner and Rector's the kidney. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 413–52.
8. Yang B, Bankir L. Urea and urine concentrating ability: new insights from studies in mice. Am J Physiol Renal Physiol 2005;288:F881–96.
9. KDIGO Committee. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013;3(1)
10. U.S. Renal Data Systems: 2008–2009 Annual Data Report. Available at: <http://www.usrds.org/adr.htm>. Accessed July 6, 2010.
11. McPhee Stephen, Μουτσόπουλος Χαράλαμπος (2000), Παθολογική Φυσιολογία , Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα
12. United States Renal Data System. 2004 USRDS annual data report: atlas of end-stage renal disease in the US. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2004

13. Sehgal AR. Outcomes of renal replacement therapy among blacks and women. *Am J Kidney Dis* 2000;35(4 Suppl. 1):S148–52.
14. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000;58(3):1311–7.
15. Ullmann E. Experimentelle nierentransplantation. *Wien Klin Wochenschr* 1902;15:281 [For a biography of Ullmann, see Lesky E. Die erste Nierentransplantation: Emerich Ullmann (1861-1937). *Munch Med Wochenschr* 116:1081, 1974.
16. von Decastello A. Experimentelle nierentransplantation. *Wien Klin Wochenschr* 1902;15:317.
17. Carrel A. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. *Lyon Med* 1902;98:859
18. Jaboulay M. Greffe de reins au pli du coude par soudure arte. *Bull Lyon Med* 1906;107:575 [For a biography of Jaboulay, see *Biogr Med Paris* 10:257, 1936.
19. Voronoy Yu Yu. Sobre el bloqueo del aparato reticulo-endothelial. *Siglo Med* 1936;97:296.
20. Moore FD. Give and take: the development of tissue transplantation. Philadelphia: WB Saunders; 1964.
21. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. *Ann Surg* 1958;148:343.
22. Küss R, Legraine M, Mathe G, et al. Homologous human kidney transplantation. *Postgrad Med J* 1962;38:528
23. Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:385.
24. Goodwin WE, Mims MM, Kaufman JJ. Human renal transplant, III: technical problems encountered in six cases of kidney homotransplantation. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 1962;54:116.

25. Dubost C, Oeconomos N, Vaysse J, et al. Resultats d'une tentative de greffe rénale. *Bull Soc Med Hop Paris* 1951;67:1372.
26. Küss R, Teinturier J, Milliez P. Quelques essais de greffe du rein chez l'homme. *Mem Acad Chir* 1951;77:755.
27. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, et al. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest* 1955;34:327.
28. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, et al. Study of transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation. *Surgery* 1960;48:272.
29. Küss R, Legraine M, Mathe G, et al. Prémices d'une homotransplantation rénale e soeur à frère non jumeaux. *Presse Med* 1960;68:755.
30. Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Peterson VP, et al. Hyperacute rejection of kidney allografts. *Lancet* 1966;2:662.
31. Terasaki PI, Marchioro TL, Starzl TE. In: Amos DB, van Rood JJ, editors. *Histocompatibility testing*. Washington, DC: National Academy of Sciences; 1965. p. 83.
32. van Rood JJ. *Histocompatibility testing*. Copenhagen: Munkgaard; 1967.
33. Calne RY, White DJG, Thiru S, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978;2:1323.
34. Little CC, Tyzer EE. Further experimental studies on the inheritance of susceptibility to a transplantable tumour carcinoma (JWA) of the Japanese Waltzing mouse. *J Med Res* 1916;33:393–453.
35. Medawar PB. Behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. *J Anat* 1944;78:176–99.
36. Medawar PB. A second study of the behaviour and fate of skin homografts in rabbits. *J Anat* 1945;79:157–76.
37. Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin. III. The fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol* 1948;29:58–69.

38. Daar AS, Fuggle SV, Fabre JW, et al. The detailed distribution of MHC Class II antigens in normal human organs. *Transplantation* 1984;38:93–8.
39. Fuggle SV, McWhinnie DL, Chapman JR, et al. Sequential analysis of HLA-class II antigen expression in human renal allografts. Induction of tubular class II antigens and correlation with clinical parameters. *Transplantation* 1986;42:144.
40. Golding H, Singer A. Role of accessory cell processing and presentation of shed H-2 alloantigens in allospecific cytotoxic T lymphocyte responses. *J Immunol* 1984;133:597–605.
41. Morris GP, Ni PP, Allen PM. Alloreactivity is limited by the endogenous peptide repertoire. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:3695–700.
42. Lee RS, Grusby MJ, Glimcher LH, et al. Indirect recognition by helper cells can induce donor-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo. *J Exp Med* 1994;179:865–72.
43. Lee RS, Grusby MJ, Laufer TM, et al. CD8⁺ effector cells responding to residual class I antigens, with help from CD4⁺ cells stimulated indirectly, cause rejection of “major histocompatibility complex-deficient” skin grafts. *Transplantation* 1997;63:1123–33.
44. Herrera OB, Golshayan D, Tibbott R, et al. A novel pathway of alloantigen presentation by dendritic cells. *J Immunol* 2004;173:4828–37.
45. Mauiyyedi S, Pelle PD, Saidman S, et al. Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:574–82.
46. Clatworthy MR, Watson CJ, Plotnek G, et al. B-cell-depleting induction therapy and acute cellular rejection. *N Engl J Med* 2009;360:2683–5.
47. Land W, Schneeberger H, Schleibner S, Illner WD, Abendroth D, Rutili G, et al. The beneficial effect of human recombinant superoxide dismutase on acute and chronic rejection events in recipients of cadaveric renal transplants. *Transplantation* 1994; 57(2): 211-217

48. Land W. The potential impact of the reperfusion injury on acute and chronic rejection events following organ transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26(6): 3169-3171
49. Yamasaki K, Muto J, Taylor KR, et al. NLRP3/cryopyrin is necessary for interleukin-1beta (IL-1beta) release in response to hyaluronan, an endogenous trigger of inflammation in response to injury. *J Biol Chem* 2009;284:12762–71
50. Gurley KE, Lowry RP, Clarke-Forbes RD. Immune mechanisms in organ allograft rejection: II. T helper cells, delayed type hypersensitivity and rejection of renal allografts. *Transplantation* 1983;36:401–5
51. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int.* 1993;44:411–422.
52. Ponticelli, C. Ischemia-reperfusion injury: A major protagonist in kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014, 29, 1134–1140.
53. Cooper, J.E.; Wiseman, A.C. Acute kidney injury in kidney transplantation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2013, 22, 698–703.
54. Salvadori, M.; Rosso, G.; Bertoni, E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment. *World J. Transplant.* 2015, 5, 52–67.
55. Erpicum, P.; Detry, O.; Weekers, L.; Bonvoisin, C.; Lechanteur, C.; Briquet, A. Mesenchymal stromal cell therapy in conditions of renal ischemia/reperfusion. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014, 29, 1487–1493.
56. Denecke, C.; Tullius, S.G. Innate and adaptive immune responses subsequent to ischemia-reperfusion injury in the kidney. *Prog. Urol.* 2014, 24, S13–S19.
57. Yarlagadda, S.G.; Coca, S.G.; Formica, R.N.; Poggio, E.D.; Parikh, C.R. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, 1039–1047.

58. Sugiyama, S.; Hanaki, Y.; Ogawa, T.; Hieda, N.; Taki, K.; Ozawa, T. The effects of SUN 1165, a novel sodium channel blocker, on ischemia-induced mitochondrial dysfunction and leakage of lysosomal enzymes in canine hearts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988, 157, 433–439
59. Kako, K.; Kato, M.; Matsuoka, T.; Mustapha, A. Depression of membrane-bound Na⁺-K⁺-ATPase activity induced by free radicals and by ischemia of kidney. *Am. J. Physiol.* 1988, 254, C330–C337.
60. Kato, M.; Kako, K.J. Effects of N-(2-mercaptopropionyl) glycine on ischemic-reperfused dog kidney in vivo and membrane preparation in vitro. *Mol. Cell Biochem.* 1987, 78, 151–159
61. Salahudeen AK. Cold ischemic injury of transplanted kidneys: new insights from experimental studies. *Am J Physiol* 2004;287:F181–7. 110. Salahudeen AK, Haider N, May W. Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts. *Kidney Int* 2004;65:713–8
62. Becker, L.B. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc. Res.* 2004, 61, 461–470.
63. Alkaitis, M.S.; Crabtree, M.J. Recoupling the cardiac nitric oxide synthases: Tetrahydrobiopterin synthesis and recycling. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2012, 9, 200–210.
64. Li, C.; Jackson, R.M. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2002, 282, C227–C241.
65. Simone, S.; Rascio, F.; Castellano, G.; Divella, C.; Chieti, A.; Ditonno, P.; Battaglia, M.; Crovace, A.; Staffieri, F.; Oortwijn, B.; et al. Complement-dependent NADPH oxidase enzyme activation in renal ischemia/reperfusion injury. *Free Radic. Biol. Med.* 2014, 74, 263–273.
66. Martin, J.L.; Gruszczyk, A.V.; Beach, T.E.; Murphy, M.P.; Saeb-Parsy, K. Mitochondrial mechanisms and therapeutics in ischaemia reperfusion injury. *Pediatr. Nephrol.* 2019, 34, 1167–1174.

67. Chouchani, E.T.; Pell, V.R.; James, A.M.; Work, L.M.; Saeb-Parsy, K.; Frezza, C.; Krieg, T.; Murphy, M.P. A unifying mechanism for mitochondrial superoxide production during ischemia-reperfusion injury. *Cell Metab.* 2016, 23, 254–263
68. Chouchani, E.T.; Pell, V.R.; Gaude, E.; Aksentijevic, D.; Sundier, S.Y.; Robb, E.L.; Logan, A.; Nadtochiy, S.M.; Ord, E.N.J.; Smith, A.C.; et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature* 2014, 515, 431–435.
69. Mills, E.L.; Kelly, B.; O'Neill, L.A. Mitochondria are the powerhouses of immunity. *Nat. Immunol.* 2017, 18, 488–498.
70. Zhang, Q.; Raoof, M.; Chen, Y.; Sumi, Y.; Sursal, T.; Junger, W.; Brohi, K.; Itagaki, K.; Hauser, C.J. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010, 464, 104–107.
71. Krysko, D.V.; Agostinis, P.; Krysko, O.; Garg, A.D.; Bachert, C.; Lambrecht, B.N.; Vandenabeele, P. Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation. *Trends Immunol.* 2011, 32, 157–164.
72. Kang, J.W.; Kim, S.J.; Cho, H.I.; Lee, S.M. DAMPs activating innate immune responses in sepsis. *Ageing Res. Rev.* 2014, 24, 54–65.
73. Smith, R.A.; Hartley, R.C.; Cocheme, H.M.; Murphy, M.P. Mitochondrial pharmacology. *Trends Pharmacol. Sci.* 2012, 33, 341–352.
74. Szeto, H.H.; Liu, S.; Soong, Y.; Alam, N.; Prusky, G.T.; Seshan, S.V. Protection of mitochondria prevents high-fat diet-induced glomerulopathy and proximal tubular injury. *Kidney Int.* 2016, 90, 997–1011.
75. Hotchkiss, R.S.; Strasser, A.; McDunn, J.E.; Swanson, P.E. Cell death. *N. Eng. J. Med.* 2009, 361, 1570–1583.
76. Cohen, J.J. Programmed cell death in the immune system. *Adv. Immunol.* 1991, 50, 55–85.
77. Rai, N.K.; Tripathi, K.; Sharma, D.; Shukla, V.K. Apoptosis: A basic physiologic process in wound healing. *Int. J. Low Extrem. Wounds* 2005, 4, 138–144

78. Cory, S.; Adams, J.M. The Bcl2 family: Regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2, 647–656.
79. Reed, J.C.; Zha, H.; Aime-Sempe, C.; Takayama, S.; Wang, H.G. Structure-function analysis of Bcl-2 family proteins. *Regulators of programmed cell death. Adv. Exp. Med. Biol.* 1996, 406, 99–112.
80. Kroemer, G.; Marino, G.; Levine, B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol. Cell* 2010, 40, 280–293.
81. Kundu, M.; Thompson, C.B. Autophagy: Basic principles and relevance to disease. *Annu. Rev. Pathol.* 2008, 3, 427–455.
82. Rubinsztein, D.C.; Codogno, P.; Levine, B. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012, 11, 709–730.
83. Mizushima, N.; Komatsu, M. Autophagy: Renovation of cells and tissues. *Cell* 2011, 147, 728–741.
84. Decuypere, J.P.; Ceulemans, L.J.; Agostinis, P.; Monbaliu, D.; Naesens, M.; Pirenne, J.; Jochmans, I. Autophagy and the kidney: Implications for ischemia-reperfusion injury and therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 2015, 66, 699–709.
85. Ma, S.; Wang, Y.; Chen, Y.; Cao, F. The role of the autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Basis Dis.* 2012, 1852, 271–276.
86. Sciarretta, S.; Hariharan, N.; Monden, Y.; Zablocki, D.; Sadoshima, J. Is Autophagy in Response to Ischemia and Reperfusion Protective or Detrimental for the Heart? *Pediatr. Cardiol.* 2011, 32, 275–281.
87. Kiffin, R.; Bandyopadhyay, U.; Cuervo, A.M. Oxidative stress and autophagy. *Antioxid. Redox Signal.* 2006, 8, 152–162.
88. Decuypere, J.P.; Pirenne, J.; Jochmans, I. Autophagy in renal ischemia-reperfusion injury: Friend or foe? *Am. J. Transplant.* 2014, 14, 1464–1465.
89. Pyo, J.O.; Jang, M.H.; Kwon, Y.K.; Lee, H.J.; Jun, J.I.; Woo, H.N.; Cho, D.H.; Choi, B.; Lee, H.; Kim, J.H.; et al. Essential roles of Atg5 and FADD in autophagic

cell death: Dissection of autophagic cell death into vacuole formation and cell death. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 20722–20729.

90. Bell, B.D.; Leverrier, S.; Weist, B.M.; Newton, R.H.; Arechiga, A.F.; Luhrs, K.A.; Morrisette, N.S.; Walsh, C.M. FADD and caspase-8 control the outcome of autophagic signaling in proliferating T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008, 105, 16677–16682.

91. Laussmann, M.A.; Passante, E.; Düssmann, H.; Rauen, J.A.; Würstle, M.L.; Delgado, M.E.; Devocelle, M.; Prehn, J.H.M.; Rehm, M.; et al. Proteasome inhibition can induce an autophagy-dependent apical activation of caspase-8. *Cell Death Differ.* 2011, 18, 1584–1597.

92. Pattingre, S.; Tassa, A.; Qu, X.; Garuti, R.; Liang, X.H.; Mizushima, N.; Packer, M.; Schneider, M.D.; Levine, B. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. *Cell* 2005, 122, 927–939.

93. Erlich, S.; Mizrachy, L.; Segev, O.; Lindenboim, L.; Zmira, O.; Adi-Harel, S.; Hirsch, J.A.; Stein, R.; Kramarski, R.P. Differential interactions between Beclin 1 and Bcl-2 family members. *Autophagy* 2007, 3, 561–568.

94. Basile, D.P.; Friedrich, J.L.; Spahic, J.; Knipe, N.; Mang, H.; Leonard, E.C.; Changizi-Ashtiyani, S.; Bacallao, R.L.; Molitoris, B.A.; Sutton, T.A. Impaired endothelial proliferation and mesenchymal transition contribute to vascular rarefaction following acute kidney injury. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2011, 300, 721–733.

95. Faller, D.V. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1999, 26, 74–84

96. Kwon, O.; Hong, S.M.; Ramesh, G. Diminished NO generation by injured endothelium and loss of macula densa nNOS may contribute to sustained acute kidney injury after ischemia-reperfusion. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2009, 296, 25–33.

97. Bonventre, J.V.; Yang, L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J. Clin. Investig.* 2011, 121, 4210–4221

98. Legrand, M.; Mik, E.G.; Johannes, T.; Payen, D.; Ince, C. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. *Mol. Med.* 2008, 14, 502–516.
99. Eltzschig, H.K.; Collard, C.D. Vascular ischemia and reperfusion injury. *Br. Med. Bull.* 2004, 70, 71–86.
100. O'Neill, L.A.; Bowie, A.G. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nat. Rev. Immunol.* 2007, 7, 353–364.
101. Delneste, Y.; Beauvillain, C.; Jeannin, P. Innate immunity: Structure and function of TLRs. *Med. Sci.* 2007, 23, 67–73.
102. Kawasaki, T.; Kawai, T. Toll-Like receptor signaling pathways. *Front. Immunol.* 2014, 5, 461.
103. Assadiasl, S.; Mousavi, M.J.; Amirzargar, A. Toll-Like Receptor 4 in Renal Transplant. *Exp. Clin. Transplant.* 2018, 16, 245–252.
104. Zhao, H.; Watts, H.R.; Chong, M.; Huang, H.; Tralau-Stewart, C.; Maxwell, P.H.; Maze, M.; George, A.J.; Ma, D. Xenon treatment protects against cold ischemia associated delayed graft function and prolongs graft survival in rats. *Am. J. Transplant.* 2013, 13, 2006–2018.
105. Rusai, K.; Sollinger, D.; Baumann, M.; Wagner, B.; Strobl, M.; Schmaderer, C.; Roos, M.; Kirschning, C.; Heemann, U.; Lutz, J. Toll-like receptors 2 and 4 in renal ischemia/reperfusion injury. *Pediatr. Nephrol.* 2010, 25, 853–860.
106. Wolfs, T.G.A.M.; Buurman, W.A.; van Schadewijk, A.; de Vries, B.; Daemen, M.A.R.C.; Hiemstra, P.S.; van't Veer, C. In vivo expression of Toll-like receptor 2 and 4 by renal epithelial cells: IFN-gamma and TNF-alpha mediated up-regulation during inflammation. *J. Immunol.* 2002, 168, 1286–1293.
107. Zahedi, K.; Barone, S.; Wang, Y.; Murray-Stewart, T.; Roy-Chaudhury, P.; Smith, R.D.; Casero, R.A., Jr.; Soleimani, M. Proximal tubule epithelial cell specific ablation of the spermidine/spermine N1-acetyltransferase gene reduces the severity of renal ischemia/reperfusion injury. *PLoS ONE* 2014, 9, e110161.
108. Kruger, B.; Krick, S.; Dhillon, N.; Lerner, S.M.; Ames, S.; Bromberg, J.S.; Lin, M.; Walsh, L.; Vella, J.; Fischeder, M.; et al. Donor Toll-like receptor 4 contributes

to ischemia and reperfusion injury following human kidney transplantation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106, 3390–3395.

109. Zhao, H.; Ning, J.; Savage, S.; Kang, H.; Lu, K.; Zheng, X.; George, A.J.; Ma, D. A novel strategy for preserving renal grafts in an ex vivo setting: Potential for enhancing the marginal donor pool. *FASEB J.* 2013, 27, 4822–4833.

110. Chen, C.B.; Liu, L.S.; Zhou, J.; Wang, X.P.; Han, M.; Jiao, X.Y.; He, X.S.; Yuan, X.P. Up-Regulation of HMGB1 Exacerbates Renal Ischemia-Reperfusion Injury by Stimulating Inflammatory and Immune Responses through the TLR4 Signaling Pathway in Mice. *Cell Physiol. Biochem.* 2017, 41, 2447–2460.

111. Bergler, T.; Hoffmann, U.; Bergler, E.; Jung, B.; Banas, M.C.; Reinhold, S.W.; Krämer, B.K.; Banas, B. Toll-like receptor 4 in experimental kidney transplantation: Early mediator of endogenous danger signals. *Nephron. Exp. Nephrol.* 2012, 121, e59–e70.

112. Wu, H.; Chen, G.; Wyburn, K.R.; Yin, J.; Bertolino, P.; Eris, J.M.; Alexander, S.I.; Alexander, S.I.; Sharland, A.F.; Chadban, S.J. TLR4 activation mediates kidney ischemia/reperfusion injury. *J. Clin. Invest.* 2007, 117, 2847–2859.

113. Jang, H.R.; Rabb, H. The innate immune response in ischemic acute kidney injury. *Clin. Immunol.* 2009, 130, 41–50.

114. Nauser, C.L.; Farrar, C.A.; Sacks, S.H. Complement Recognition Pathways in Renal Transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017, 28, 2571–2578.

115. Farrar, C.A.; Kupiec-Weglinski, J.W.; Sacks, S.H. The innate immune system and transplantation. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013, 3, a015479.

116. Stegall, M.D.; Diwan, T.; Raghavaiah, S.; Cornell, L.D.; Burns, J.; Dean, P.G.; Cosio, F.G.; Gandhi, M.J.; Kremers, W.; Gloor, J.M. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2011, 11, 2405–2413.

117. Locke, J.E.; Magro, C.M.; Singer, A.L.; Segev, D.L.; Haas, M.; Hillel, A.T.; King, K.E.; Kraus, E.; Lees, L.M.; Melancon, J.K.; et al. The use of antibody to

complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am. J. Transplant.* 2009, 9, 231–235.

118. Montgomery, R.A.; Orandi, B.J.; Racusen, L.; Jackson, A.M.; Garonzik-Wang, J.M.; Shah, T.; Woodle, E.S.; Sommerer, C.; Fitts, D.; Rockich, K.; et al. Plasma-derived C1 esterase inhibitor for acute antibody-mediated rejection following kidney transplantation: Results of a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Am. J. Transplant.* 2016, 16, 3468–3478.

119. Batal, I.; De Serres, S.A.; Safa, K.; Bijol, V.; Ueno, T.; Onozato, M.L.; Iafrate, A.J.; Herter, J.M.; Lichtman, A.H.; Mayadas, T.N.; et al. Dendritic Cells in Kidney Transplant Biopsy Samples Are Associated with T Cell Infiltration and Poor Allograft Survival. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015, 26, 3102–3113.

120. Ysebaert, D.K.; De Greef, K.E.; De Beuf, A.; Van Rompay, A.R.; Vercauteren, S.; Persy, V.P.; De Broe, M.E.

121. T-cells as mediators in renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int.* 2004, 66, 491–496.

122. Shen, X.D.; Ke, B.; Zhai, Y.; Gao, F.; Anselmo, D.; Lassman, C.R.; Busuttill, R.W.; Kupiec-Weglinski, J.W. Stat4 and Stat6 signaling in hepatic ischemia/reperfusion injury in mice: HO-1 dependence of Stat4 disruption-mediated cytoprotection. *Hepatology* 2003, 37, 296–303.

123. Loverre, A.; Divella, C.; Castellano, G.; Tataranni, T.; Zaza, G.; Rossini, M.; Ditonno, P.; Battaglia, M.; Palazzo, S.; Gigante, M.; et al. T helper 1, 2 and 17 cell subsets in renal transplant patients with delayed graft function. *Transpl. Int.* 2011, 24, 233–242

124. Afzali, B.; Lombardi, G.; Lechler, R.I.; Lord, G.M. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2007, 148, 32–46.

125. Harrington, L.E.; Hatton, R.D.; Mangan, P.R.; Turner, H.; Murphy, T.L.; Murphy, K.M.; Weaver, C.T. Interleukin 17-producing CD4⁺e

ector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat. Immunol.* 2005, 6, 1123–1132.

126. Abbas, A.K.; Lichtman, A.H.; Pillai, S. *Cellular and Molecular Immunology*, 8th ed.; Elsevier Health Sciences: Amsterdam, The Netherlands, 2014

127. Waldmann, H.; Graca, L.; Cobbold, S.; Adams, E.; Tone, M.; Tone, Y. Regulatory T cells and organ transplantation. *Semin. Immunol.* 2004, 16, 119–126.

128. Waldmann, H.; Hilbrands, R.; Howie, D.; Cobbold, S. Harnessing FOXP3⁺ regulatory T cells for transplantation tolerance. *J. Clin. Investig.* 2014, 124, 1439–1445.

129. Wood, K.J.; Sakaguchi, S. Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2003, 3, 199–210.

130. Ferrer, I.R.; Hester, J.; Bushell, A.; Wood, K.J. Induction of transplantation tolerance through regulatory cells: From mice to men. *Immunol. Rev.* 2014, 258, 102–116.

131. Kinsey, G.; Sharma, R.; Huang, L.; Li, L.; Vergis, A.L.; Ye, H.; Ju, S.T.; Okusa, M.D. Regulatory T Cells Suppress Innate Immunity in Kidney Ischemia-Reperfusion Injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 20, 1744–1753.

132. Hu, M.; Wang, Y.M.; Wang, Y.; Zhang, G.Y.; Zheng, G.; Yi, S.; O’Connell, P.J.; Harris, D.C.; Alexander, S.I. Regulatory T cells in kidney disease and transplantation. *Kidney Int.* 2016, 90, 502–514.

133. Miyara, M.; Yoshioka, Y.; Kitoh, A.; Shima, T.; Wing, K.; Niwa, A.; Parizot, C.; Taflin, C.; Heike, T.; Valeyre, D.; et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity* 2009, 30, 899–911

134. Schmidl, C.; Hansmann, L.; Lassmann, T.; Balwierz, P.J.; Kawaji, H.; Itoh, M.; Kawai, J.; Nagao-Sato, S.; Suzuki, H.; Andreessen, R.; et al. The enhancer and promoter landscape of human regulatory and conventional T cell subpopulations. *Blood* 2014, 123, e68–e78.

135. Braza, F.; Dugast, E.; Panov, I.; Paul, C.; Vogt, K.; Pallier, A.; Chesneau, M.; Baron, D.; Guerif, P.; Lei, H.; et al. Central role of CD45RA- Foxp3hi memory regulatory T cells in clinical kidney transplantation tolerance. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015, 26, 1795–1805
136. Duhén, T.; Duhén, R.; Lanzavecchia, A.; Sallusto, F.; Campbell, D.J. Functionally distinct subsets of human FOXP3⁺ Treg cells that phenotypically mirror effector Th cells. *Blood* 2012, 119, 4430–4440.
137. Kawai, M.; Kitade, H.; Mathieu, C.; Waer, M.; Pirenne, J. Inhibitory and stimulatory effects of cyclosporine A on the development of regulatory T cells in vivo. *Transplantation* 2005, 79, 1073–1077.
138. Gunaratnam, L.; Bonventre, J.V. HIF in kidney disease and development. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 20, 1877–1887.
139. Rosenberger, C.; Griethe, W.; Gruber, G.; Wiesener, M.; Frei, U.; Bachmann, S.; Eckardt, K.U. Cellular responses to hypoxia after renal segmental infarction. *Kidney Int.* 2003, 64, 874–886.
140. Rosenberger, C.; Mandriota, S.; Jurgensen, J.S.; Wiesener, M.S.; Horstrup, J.H.; Frei, U.; Ratcliffe, P.J.; Maxwell, P.H.; Bachmann, S.; Eckardt, K.U. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α and -2 α in hypoxic and ischemic rat kidneys. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 1721–1732.
141. Wiesener, M.S.; Jurgensen, J.S.; Rosenberger, C.; Scholze, C.K.; Horstrup, J.H.; Warnecke, C.; Mandriota, S.; Bechmann, I.; Frei, U.A.; Pugh, C.W.; et al. Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2 α in distinct cell populations of different organs. *FASEB J.* 2003, 17, 271–273.
142. Conde, E.; Alegre, L.; Blanco-Sánchez, I.; Sáenz-Morales, D.; Aguado-Fraile, E.; Ponte, B.; Ramos, E.; Sáiz, A.; Jiménez, C.; Ordoñez, A.; et al. Hypoxia inducible factor 1- α (HIF-1 α) is induced during reperfusion after renal ischemia and is critical for proximal tubule cell survival. *PLoS ONE* 2012, 7, e33258
143. Wang, Z.; Schley, G.; Türkoglu, G.; Burzla, N.; Amann, K.U.; Willam, C.; Eckardt, K.U.; Bernhardt, W.M. The protective effect of prolyl-hydroxylase inhibition

against renal ischaemia requires application prior to ischaemia but is superior to EPO treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012, 27, 929–936.

144. Southard JH, Belzer FO. Organ preservation. *Annu Rev Med* 1995;46:235–47.

145. Sumimoto R, Jamieson NV, Kamada N. Examination of the role of the impermeants lactobionate and raffinose in a modified UW solution. *Transplantation* 1990;50:573–6

146. Wahlberg JA, Love R, Landegard L, et al. 72-hour preservation of the canine pancreas. *Transplantation* 1987;43:5–8

147. Grace P. Ischaemia-reperfusion injury. Oxford: Blackwell Science; 1999.

148. Hochachka PW, Mommsen TP. Protons and anaerobiosis. *Science* 1983;219:1391–7.

149. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, et al. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3 (Suppl. 4):114–25.

150. Salahudeen AK. Cold ischemic injury of transplanted kidneys: new insights from experimental studies. *Am J Physiol* 2004;287:F181–7. 110. Salahudeen AK, Haider N, May W. Cold ischemia and the reduced long-term survival of cadaveric renal allografts. *Kidney Int* 2004;65:713–8.

151. Goll DE, Thompson VF, Li H, et al. The calpain system. *Physiol Rev* 2003;83:731–801.

152. H. Nagase, R. Visse, and G. Murphy, “Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs,” *Cardiovascular Research*, vol. 69, no. 3, pp. 562–573, 2006.

153, G. Sawicki, “Intracellular regulation of matrix metalloproteinase-2 activity: new strategies in treatment and protection of heart subjected to oxidative stress,” *Scientifica*, vol. 2013, Article ID 130451, 12 pages, 2013.

154. S. Kunugi, A. Shimizu, N. Kuwahara et al., “Inhibition of matrix metalloproteinases reduces ischemia-reperfusion acute kidney injury,” *Laboratory Investigation*, vol. 91, no. 2, pp. 170–180, 2011.

155. Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage. *Lancet*. 1969;2(7632):1219-22.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. Ploeg RJ, van Bockel JH, Langendijk PT, et al. Effect of preservation solution on results of cadaveric kidney transplantation. The European Multicentre Study Group. *Lancet* 1992;340:129–37.
160. t Hart NA, Van Der Plaats A, Leuvenink HGD, et al. Initial blood washout during organ procurement determines liver injury and function after preservation and reperfusion. *Am J Transplant* 2004;4:1836–44.
161. Jamieson NV, Lindell S, Sundberg R, et al. An analysis of the components in UW solution using the isolated perfused rabbit liver. *Transplantation* 1988;46:512–6.
162. Weinberg JM, Davis JA, Abarzua M, et al. Cytoprotective effects of glycine and glutathione against hypoxic injury in renal tubules. *J Clin Invest* 1987;80:1446–54.
163. Wicomb WN, Hill JD, Avery J, et al. Optimal cardioplegia and 24-hour storage with simplified UW solution containing polyethylene glycol. *Transplantation* 1990;49:261–4.
164. 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.

165. 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.
166. S. A. Hosgood, P. J. Yates, and M. L. Nicholson, “1400W reduces ischemia reperfusion injury in an ex-vivo porcine model of the donation after circulatory death kidney donor,” *World Journal of Transplantation*, vol. 4, no. 4, pp. 299–305, 2014.
167. A. Kezic, I. Spasojevic, V. Lezaic, and M. Bajcetic, “Mitochondria-targeted antioxidants: future perspectives in kidney ischemia reperfusion injury,” *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2016, Article ID 2950503, 2016.
168. V. P. Skulachev, V. N. Anisimov, Y. N. Antonenko et al., “An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach,” *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1787, no. 5, pp. 437–461, 2009.
169. A. J. Dare, E. A. Bolton, G. J. Pettigrew, J. A. Bradley, K. Saeb- Parsy, and M. P. Murphy, “Protection against renal ischemiareperfusion injury in vivo by the mitochondria targeted antioxidant MitoQ,” *Redox Biology*, vol. 5, pp. 163–168, 2015.
170. Nakao A, Sugimoto R, Billiar TR, McCurry KR. Therapeutic antioxidant medical gas. *J Clin Biochem Nutr.* 2009;44(1):1-13.
171. 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.*
172. A. Sener, K.-C. Tran, J. P. Deng et al., “Carbon monoxide releasing molecules inhibit cell death resulting from renal transplantation related stress,” *The Journal of Urology*, vol. 190, no. 2, pp. 772–778, 2013.
173. I. Lobb, J. Jiang, D. Lian et al., “Hydrogen sulfide protects renal grafts against prolonged cold ischemia–reperfusion injury via specific mitochondrial actions,” *American Journal of Transplantation*, vol. 17, no. 2, pp. 341–352, 2017.
174. Vanholder R, Annemans L, Brown E., Gansevoort R., Gout-Zwart J., LameireReducing N. et al. Reducing the Costs of Chronic Kidney Disease While

Delivering Quality Health Care: A Call to Action. *Nat Rev Nephrol* . 2017 Jul;13(7):393-409.

175. Rao PS., Ojo A. The Alphabet Soup of Kidney Transplantation: SCD, DCD, ECD-fundamentals for the Practicing Nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Nov;4(11):1827-31

176. Dreikorn K. Organ Preservation. *Zentralbl Chir*. 1992;117(12):642-7.

177. Guibert EE, Petrenko AY, Balaban CL, Somov AY, Rodriguez J V., Fuller BJ. Organ preservation: Current concepts and new strategies for the next decade. *Transfus Med Hemotherapy*. 2011;38(2):125-142.

178. Jablonski P., Howden BO., Rae DA., Birrell CS., Marshall VC., Tange J. An Experimental Model for Assessment of Renal Recovery From Warm Ischemia. *Transplantation*. 1983 Mar;35(3):198-204.

179. Katerji M., Filippova M., Duerksen-Hughes P. Approaches and Methods to Measure Oxidative Stress in Clinical Samples: Research Applications in the Cancer Field. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Mar 12;2019:1279250

180. 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.

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

182. Sharples EJ., Patel N., Brown P., Stewart K., Mota-Philipe H., Sheaff M. et al, Erythropoietin Protects the Kidney Against the Injury and Dysfunction Caused by Ischemia-Reperfusion. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug;15(8):2115-24.

183. Vesey DA, Cheung C, Pat B, Endre Z, Gobe' G, Johnson DW: Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury. *Nephrol Dial Transplant*. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Feb;19(2):348-55.

184. Vlachopoulos G., Kassimatis TI., Agrafiotis A. Perioperative Administration of High-Dose Recombinant Human Erythropoietin for Delayed Graft Function Prevention in Kidney Transplantation: A Meta-Analysis. *Transpl Int*. 2015 Mar;28(3):330-40. doi: 10.1111/tri.12506.

185. Zhou J., Lu J., Cai D. Recombinant Human Erythropoietin for Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol J.* 2020 May 16;17(3):217-223. doi: 10.22037/uj.v0i0.5399.
186. Sureshkumar KK, Hussain SM, Ko TY, Thai NL, Marcus RJ, et al. Effect of High-Dose Erythropoietin on Graft Function After Kidney Transplantation: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Sep;7(9):1498-506. doi: 10.2215/CJN.01360212.
187. Martinez F, Kamar N, Pallet N., Lang P, Durrbach A, Lebranchu Y, et al. High dose epoetin beta in the first weeks following renal transplantation and delayed graft function: Results of the Neo-PDGF Study. *Am J Transplant.* 2010 Jul;10(7):1695-700. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03142.
188. Hafer C, Becker T, Kielstein JT, Balhmann E, Schwarz A, Grinzoff N, et al. High-dose erythropoietin has no effect on short- or long-term graft function following deceased donor kidney transplantation. *Kidney Int.* 2012 Feb;81(3):314-20. doi: 10.1038/ki.2011.349.
189. 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.
190. Georgiadis G, Zisis IF, Docea AO, Tsarouhas K., Fragkiadoulaki I, et al. Current Concepts on the Reno-Protective Effects of Phosphodiesterase 5 Inhibitors in Acute Kidney Injury: Systematic Search and Review. *J Clin Med.* 2020 May; 9(5): 1284.
191. Patel, N.N.; Lin, H.; Toth, T.; Jones, C.; Ray, P.; Welsh, G.I.; Satchell, S.C.; Sleeman, P.; Angelini, G.D.;Murphy, G.J. Phosphodiesterase-5 inhibition prevents postcardiopulmonary bypass acute kidney injury inswine.*Ann. Thorac. Surg.*2011,92, 2168–2176
192. 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
193. Zografos CG, Chrysikos D, Pittaras T, Karampelias V, Chairakakis A, Galanos A, Sfiniadakis I, Felekouras E, Zografos GC, Sideris M, Papadopoulou K, Papalois

AE. The Effects of Ascorbic Acid and U-74389G on Renal Ischemia-Reperfusion Injury in a Rat Model. *In Vivo* Sep-Oct 2020;34(5):2475-2484.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

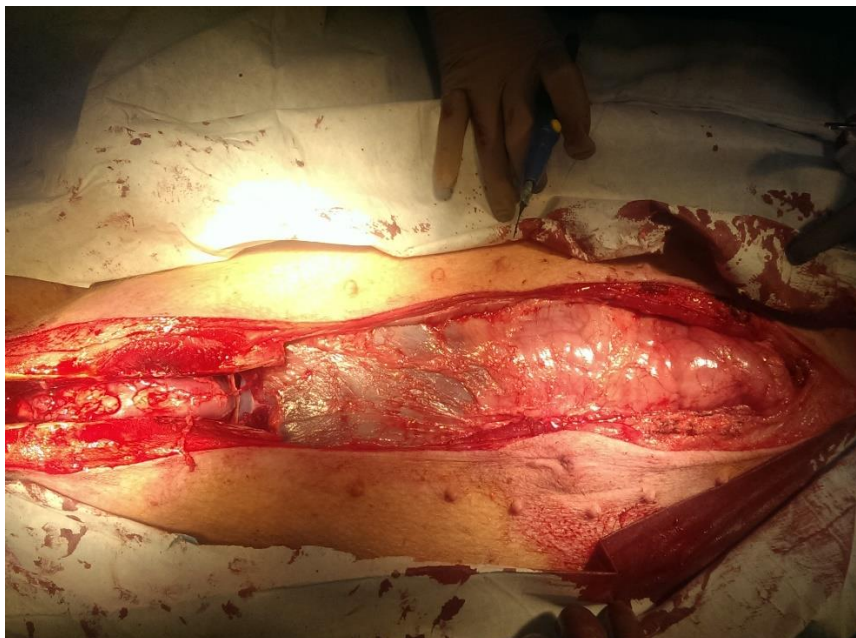
ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΕΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ



ΕΙΚΟΝΕΣ 1, 2. Προετοιμασία για την έναρξη της διαδικασίας/ πειράματος



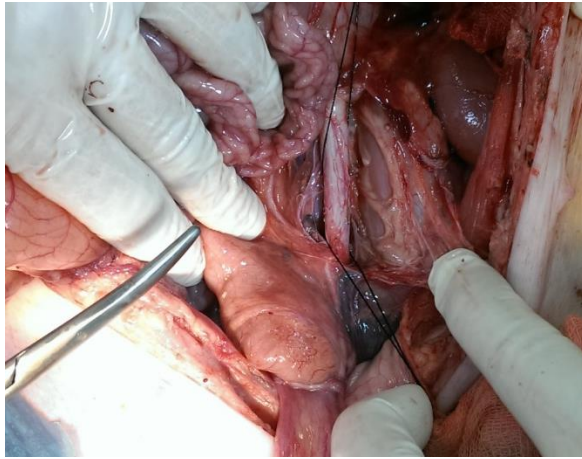
ΕΙΚΟΝΑ 3. Το διάλυμα UW που χρησιμοποιήθηκε στα πειράματα



ΕΙΚΟΝΑ 4. Έναρξη πειράματος με μέση λαπαροτομία

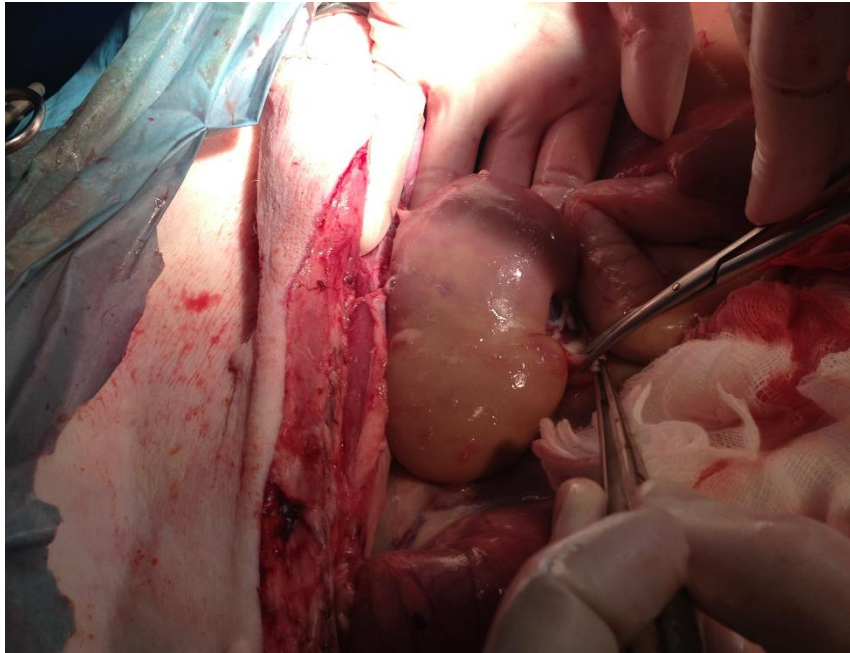


ΕΙΚΟΝΑ 5, 6. Baseline βιοψία νεφρού



ΕΙΚΟΝΑ 5, 6. Προετοιμασία αορτής και καθετηριασμός αυτής πριν την έκπλυση



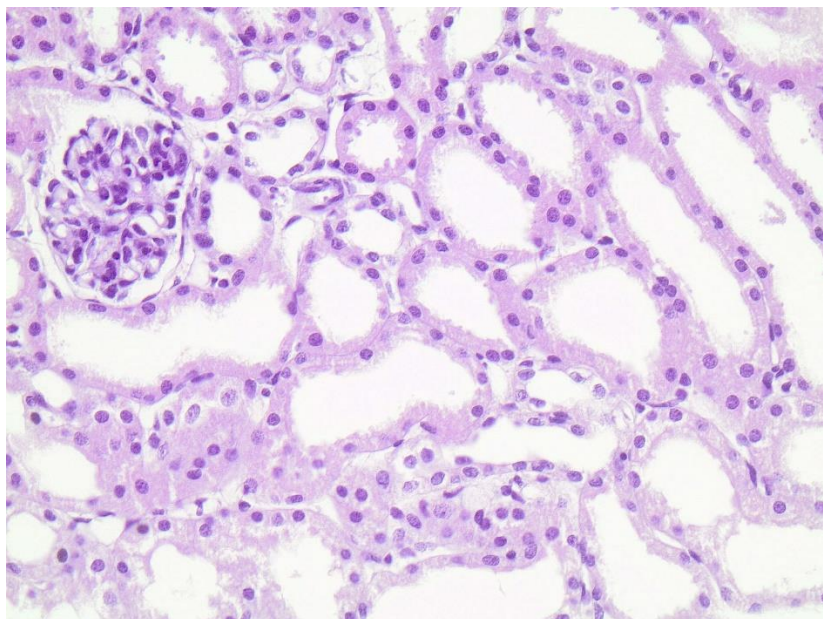


ΕΙΚΟΝΕΣ 6,7. Νεφρός στο τέλος της έκπλυσης

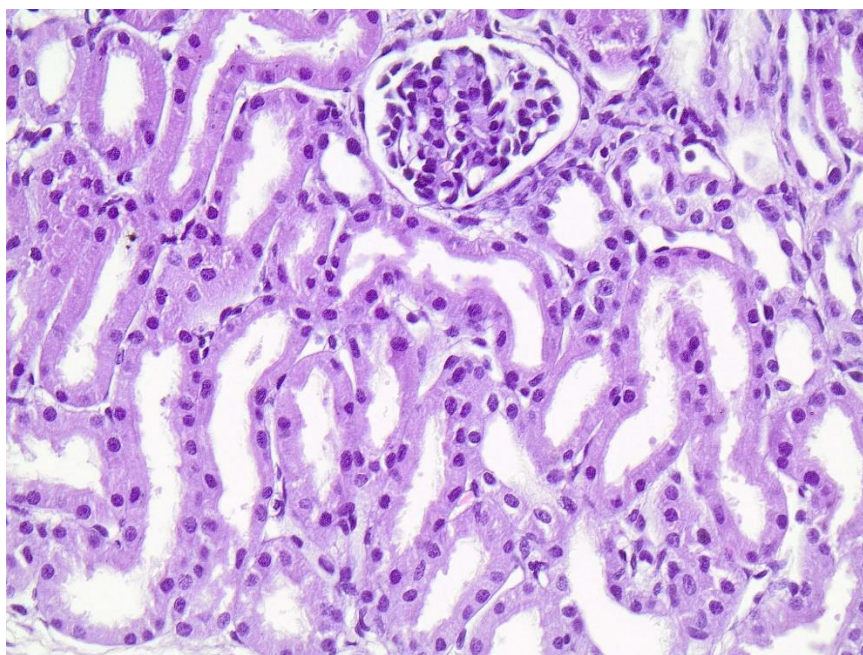


ΕΙΚΟΝΑ 8. Νεφρός πριν την ψυχρά συντήρηση.

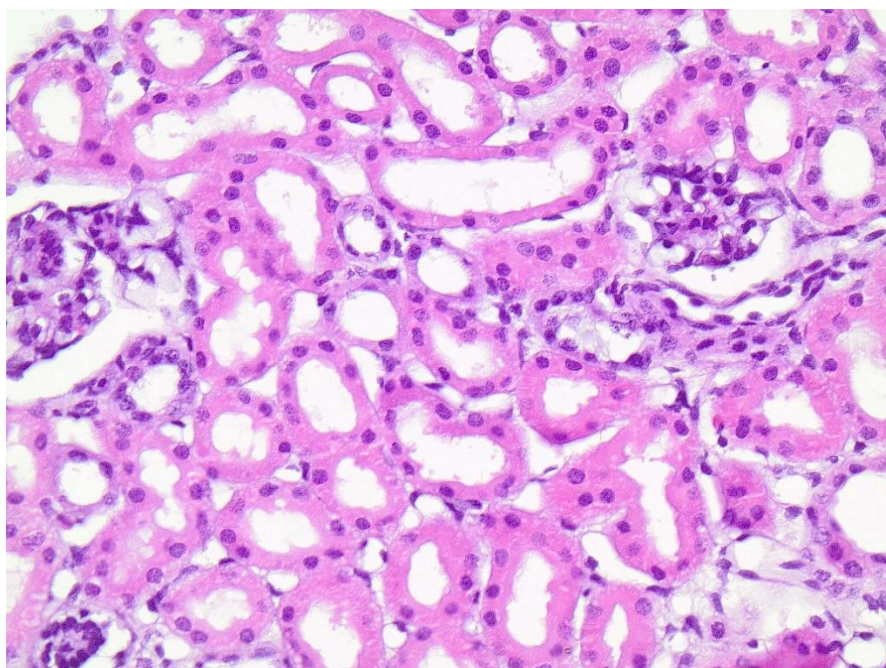
ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ



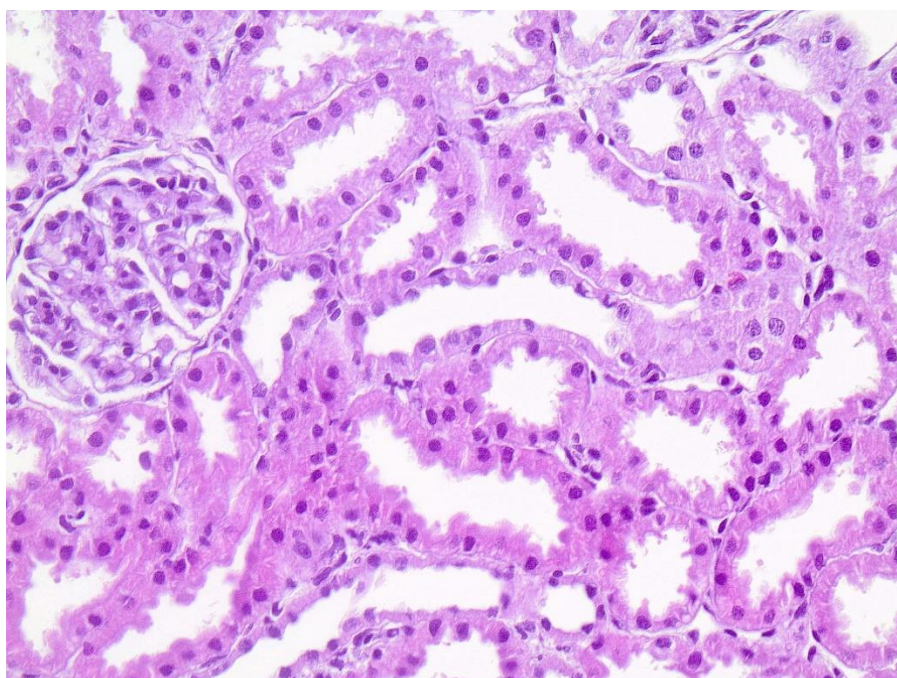
ΕΙΚΟΝΑ 1. Νεφρικό παρέγχυμα στο group της EPO (Χρώση Αιματοξυλίνης)



ΕΙΚΟΝΑ 2. Νεφρικό παρέγχυμα στο group της Σιλδεναφίλης (Χρώση Αιματοξυλίνης)



ΕΙΚΟΝΑ 3. Νεφρικό παρέγχυμα στο group της Οκτρεοτιδης (Χρώση Αιματοξυλίνης)



ΕΙΚΟΝΑ 4. Νεφρικό παρέγχυμα στο group του Λαζαροειδούς (Χρώση Αιματοξυλίνης)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στο πεδίο των μεταμοσχεύσεων είναι η βέλτιστη συντήρηση των μοσχευμάτων μεταξύ της λήψης και της μεταμόσχευσης αυτών. 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 πρόωμη μη λειτουργία τους – primary non function). Σκοπός αυτής της πειραματικής εργασίας είναι να εξεταστεί η πιθανή επίδραση 4 (τεσσάρων) διαφορετικών χημικών μορίων, της Ερυθροποιητίνης, της Σιλδεναφίλης, της Οκτρεοτίδης και του 21 αμινοστεροειδούς U-74389G (Λαζαροειδούς), στην πρόληψη των ιστικών βλαβών από την ισχαιμία, με στόχο την καλύτερη διατήρηση των προς μεταμόσχευση οργάνων. Διενεργήσαμε μια διπλά τυφλή μελέτη με control group σε ένα πειραματικό μοντέλο με χοίρους. Στο Ερευνητικό – Πειραματικό Κέντρο ELPEN μελετήθηκαν 56 ζώα (θηλυκοί και αρσενικοί χοίροι, ≥ 20 kg). Τα μόρια χρησιμοποιήθηκαν με δυο διαφορετικούς τρόπους χορήγησης. Είτε ως προθεραπεία (χορηγούμενα στα ζώα 1 ώρα πριν την λήψή των οργάνων) είτε ως εμπολύτισμα του UW διαλύματος συντήρησης. Η επίδραση των μορίων εκτιμήθηκε με 4 παθολογοανατομικούς δείκτες καθώς και με την μέτρηση των επιπέδων του MDA, ως δείκτη του οξειδωτικού stress των μοσχευμάτων. Τα αποτελέσματα της Ερυθροποιητίνης, της Σιλδεναφίλης και του Λαζαροειδούς ήταν ιδιαίτερος ενθαρυντικά προκαλώντας μια βέλτιωση κάποιων από τους εκτιμηθέντες παθολογοανατομικούς δείκτες.

ABSTRACT

One of the greatest challenges in the field of organ transplantation is the effective organ preservation during the time window from donor site to the recipient. The ischaemia/reperfusion damage after the retrieval/cold storage remains a considerable risk factor for impaired function and potential failure of the grafted organ. Substantial efforts have been undertaken to improve the quality of the kidney grafts, minimizing the IRI.

We studied four different pharmaceutical agents (erythropoietin, sildenafil, lazaroid, octreotide) either as enrichment of the University of Wisconsin solution and or as intravenous pretreatment (administered 1 hour before the graft harvesting). We conducted a double-blind, control group animal study including 56 Landrace/ Large-White pigs (male sex), (age>10 weeks, average weight 22 ± 2 kg), divided in five groups of 6 pigs each. Each group received accordingly one of the four agents mentioned above as iv pretreatment and then as enrichment of the U.W solution. We studied the organs at 3 different time-points (time-point of organ retrieval, 8 and 24 hours post organ harvesting) conducting blood serum analysis, histopathological analysis and oxidative stress assessment.

EPO, Sildenafil and Lazaroid providing encouraging results regarding the 4 histopathology parameters that were assessed. There was a tendency for improvement, although the results failed to reach statistical significance. Pharmacologically modified preservation solutions, or pretreatment medication appear to be the next step in kidney transplantation in order to reduce the IRI and improve the graft quality