

**ΠΑΙΔΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΟΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

Διευθυντής: Δρ. κ. Ζάβρας Νικόλαος

ΚΑΙ

**ΚΕΝΤΡΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ, ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΙΚΗΣ
ΕΡΕΥΝΑΣ**

ΙΔΡΥΜΑ ΙΑΤΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΡΕΥΝΩΝ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

**ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ
ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΚΑΙ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΟΛΙΚΗ
ΩΟΘΗΚΥΣΤΕΡΕΚΤΟΜΗ.**

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΚΟΝΙΚΛΟΥΣ.

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΤΟΥ

ΙΩΑΝΝΗ Ν. ΧΑΝΙΩΤΑΚΗ

ΚΤΗΝΙΑΤΡΟΥ

ΑΘΗΝΑ 2019

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΑΙΔΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΩΝ

Διευθυντής: Δρ. κ. Ζάβρας Νικόλαος

ΚΑΙ

ΙΔΡΥΜΑ ΙΑΤΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΡΕΥΝΩΝ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

ΜΟΝΑΔΑ ΖΩΙΚΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ

**ΚΕΝΤΡΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ, ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΙΚΗΣ
ΕΡΕΥΝΑΣ**

**ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ
ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΚΑΙ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΟΛΙΚΗ
ΩΟΘΗΚΥΣΤΕΡΕΚΤΟΜΗ.**

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΚΟΝΙΚΛΟΥΣ.

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΤΟΥ

ΙΩΑΝΝΗ Ν. ΧΑΝΙΩΤΑΚΗ

ΚΤΗΝΙΑΤΡΟΥ

ΑΘΗΝΑ 2019

Στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής

Θέμα: «**Συγκριτική μελέτη της νευροενδοκρινικής και φλεγμονώδους απόκρισης του οργανισμού στην κοιλιακή και λαπαροσκοπική ολική ωθηκυστερεκτομή. Πειραματική μελέτη σε κονίκλους**».

Ημερομηνία υποβολής αίτησης στην Ιατρική Σχολή για ορισμό Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: **17 Απριλίου 2014**

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής από τη Γ.Σ.Ε.Σ. της Ιατρικής Σχολής: **06 Οκτωβρίου 2014**

Ημερομηνία καθορισμού θέματος της διδακτορικής διατριβής από τη Γ.Σ.Ε.Σ. της Ιατρικής Σχολής: **05 Δεκεμβρίου 2014**

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Χρήστος Κ. Σαλάκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδοχειρουργικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιβλέπων μέλος

Ευστάθιος Α. Αντωνίου, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής και Μεταμόσχευσης Οργάνων Πανεπιστημίου Αθηνών

Νικολέττα Μ. Ιακωβίδου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Ημερομηνία ορισμού Επταμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής από τη Γ.Σ.Ε.Σ. της Ιατρικής Σχολής:

Ημερομηνία Παρουσίασης:








Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. **Χρήστος Κ. Σαλάκος**, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
2. **Χρούσος Γεώργιος**, Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής και Ενδοκρινολογίας, Επικεφαλής Έδρας UNESCO Εφηβικής Υγείας και Ιατρικής, ΕΚΠΑ
3. **Νικόλαος Νικητέας**, Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
4. **Κόντζογλου Κωνσταντίνος**, Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
5. **Ευστάθιος Α. Αντωνίου**, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
6. **Νικολέττα Μ. Ιακωβίδου**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
7. **Σαλάκος Νικόλαος**, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Βαθμός:

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αθηνών: **Καθηγητής Πέτρος Π. Σφηκάκης**

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΉΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΜΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ 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
ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΪΕΙΝ.  ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὈΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΪΟΝ ΔΩΣΩ.  ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.  ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, 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 ΘΕΡΑΠΗΗΣ 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 ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΔΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΛΩ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Σ'ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΩ ΑΡΤΥΡΕΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΙΣΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΟΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ , ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ. ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΔΕΘΗ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ ΑΛΛΟ. ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΞΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΠΩΣΔΗΠΟΤΕ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΣΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ Ή ΑΛΛΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Ή ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΙΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ, ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΖΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Ημερομηνία Γέννησης: 11 Φεβρουαρίου, 1982
Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος (με δύο παιδιά)

ΕΡΓΑΣΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Πολεμική Αεροπορία (www.haf.gr/en) | 2006 – Σήμερα

Επιτελής Τμήματος Κτηνιατρικής Υποστήριξης, Γενικό Επιτελείο Αεροπορίας

Οκτώβριος 2014 – Σήμερα

- Είναι ο αρμόδιος επιτελής του Γενικού Επιτελείου Αεροπορίας για τον επιχειρησιακό έλεγχο, την επίβλεψη, το συντονισμό και την παρακολούθηση της κτηνιατρικής υποστήριξης των Διοικήσεων, των Αεροπορικών Βάσεων και των Μονάδων της Πολεμικής Αεροπορίας. Είναι υπεύθυνος για τη σχεδίαση προγραμμάτων και την υλοποίηση στόχων που αφορούν το σύνολο της κτηνιατρικής υποστήριξης καθώς και το πρόγραμμα αναπαραγωγής στρατιωτικών σκύλων της ΠΑ.

Επιτελής Γραφείου Οργάνωσης – Επιχειρήσεων – Σχεδίων – Πυρηνικής, Βιολογικής, Χημικής (ΠΒΧ) Άμυνας – ΝΑΤΟ, Γενικό Επιτελείο Αεροπορίας

Απρίλιος 2011 – Οκτώβριος 2013

Ήταν υπεύθυνος για:

- Την σχεδίαση της υγειονομικής υποστήριξης της ΠΑ σε περίοδο ειρήνης και επιχειρήσεων, σε διάφορες εθνικές και διεθνείς ασκήσεις.
- Την σχεδίαση των επιτάξεων υγειονομικού ενδιαφέροντος σε περίοδο επιχειρήσεων.
- Την έκδοση οδηγιών σχετικά με την αποστολή του υγειονομικού της ΠΑ ως προς την αντιμετώπιση - πρόληψη ΠΒΧ προσβολών.
- Την εισήγηση σχεδίων υγειονομικής υποστήριξης της ΠΑ σε ειρηνευτικές – ΝΑΤΟ αποστολές εξωτερικού.
- Την οργάνωση της υγειονομικής υποστήριξης της ΠΑ με βάσει τις επιχειρησιακές απαιτήσεις.

Επιτελής Κτηνιατρικής Υποστήριξης, Διοίκηση Αεροπορικής Υποστήριξης

Ιούνιος 2007 – Απρίλιος 2011

- Ήταν ο αρμόδιος επιτελής της Διοίκησης Αεροπορικής Υποστήριξης για την επιθεώρηση, την επίβλεψη, το συντονισμό και την παρακολούθηση της κτηνιατρικής υποστήριξης των Αεροπορικών Βάσεων και των Μονάδων υπαγωγής της Διοίκησης.

Κτηνίατρος, Κτηνιατρικό Νοσοκομείο Κέντρου Εκπαίδευσης Φρουρών Σκύλων της ΠΑ

Απρίλιος 2007 – Ιούνιος 2007

- Βοηθός εξεταστηρίου κλινικών περιστατικών.
- Βοηθός Αναισθησιολόγου.
- Εφημερεύον Κτηνίατρος Επειγόντων περιστατικών.

Επαγγελματική Εμπειρία | 2007 – Σήμερα

Παροχή Κτηνιατρικών Υπηρεσιών

- Σχεδίαση και επίβλεψη προγραμμάτων προληπτικής κτηνιατρικής ζώων συντροφιάς.
- Διάγνωση και θεραπεία παθολογικών καταστάσεων ζώων συντροφιάς.
- Διενέργεια Χειρουργικών επεμβάσεων μαλακών μορίων και μικροεπεμβάσεων στα ζώα συντροφιάς.
- Σχεδίαση και επίβλεψη προγραμμάτων παρέμβασης με τη βοήθεια σκύλου.

Εξωτερικός Επιστημονικός Συνεργάτης | 2013 – Σήμερα

ΙΔΡΥΜΑ ΙΑΤΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΡΕΥΝΩΝ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

Οκτώβριος 2013 – Σήμερα

Συμμετοχή σε πειραματικά πρωτόκολλα με τη χρήση ζώων εργαστηρίου

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Ιούνιος 2016 – Μάρτιος 2019

Μέλος Ομάδας Επιστήμης και Έρευνας Α' κ Β' Χειρουργικής Κλινικής.

ΙΑΤΡΕΙΟ ΜΙΚΡΩΝ ΖΩΩΝ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΣΚΟΥΡΟΓΙΑΝΝΗ

Οκτώβριος 2014 – Μάιος 2015

Υπεύθυνος Ενδοσκοπικού Τμήματος. Διενέργεια Ενδοσκοπήσεων πεπτικού ζώων συντροφιάς.

ΙΑΤΡΕΙΟ ΜΙΚΡΩΝ ΖΩΩΝ ΚΑΛΛΙΟΠΗΣ ΡΟΥΜΕΛΙΩΤΗ

Ιούνιος 2015 – Μάρτιος 2016

- Διενέργεια Χειρουργικών επεμβάσεων μαλακών μορίων και μικροεπεμβάσεων στα ζώα συντροφιάς.
- Υπεύθυνος αναισθησίας ζώων συντροφιάς.

ΣΠΟΥΔΕΣ - ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΕΙΣ

- Σεμινάριο με τίτλο: «**ΔΗΜΙΟΥΡΓΩΝΤΑΣ ΚΑΙ ΔΟΥΛΕΥΟΝΤΑΣ ΜΕ ΜΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΠΑΙΔΙΩΝ Ή ΕΦΗΒΩΝ**», Κέντρο Ευρυμάθεια (14 Οκτωβρίου 2018).
- Πρόγραμμα εξ αποστάσεως Εκπαίδευσης του Πανεπιστημίου του Duke των ΗΠΑ (University of Duke) στα πλαίσια του προγράμματος συνεχιζόμενης εκπαίδευσης «COURSERA» με τίτλο: «**Dog Emotion and Cognition** » (Οκτώβριος - Δεκέμβριος 2015).
- Πρόγραμμα εξ αποστάσεως Εκπαίδευσης του Πανεπιστημίου του Εδιμβούργου του Ηνωμένου Βασιλείου (University of Edinburg) στα πλαίσια του προγράμματος συνεχιζόμενης εκπαίδευσης «COURSERA» με τίτλο: «**Animal Behaviour and Welfare**» (Μάρτιος - Απρίλιος 2015).
- Μετεκπαίδευση στο αντικείμενο «**Χειρουργική Μικρών Ζώων**» και «**Μικροχειρουργική Ζώων Εργαστηρίου**» στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (Οκτώβριος 2013 – Οκτώβριος 2014).

- Παρακολούθηση ενδοσκοπήσεων και εξοικείωση με τη χρήση ενδοσκοπικών οργάνων στην Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου ΑΤΤΙΚΟΝ της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, μία φορά την εβδομάδα (Φεβρουάριος 2014 – Οκτώβριος 2014).
- **2ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Γαστρεντερολογικής Ενδοσκοπικής** που οργανώθηκε από το Ογκολογικό Τμήμα της Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρεία, το Ενδοσκοπικό Τμήμα της Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας και το Ερευνητικό Και Πειραματικό Κέντρο ELPEN (Ιανουάριος 2014).
- Πρακτικό εκπαιδευτικό σεμινάριο με θέμα «**Νεκροψία και Δειγματοληψία στα Ζώα Εργαστηρίου**», που διοργανώθηκε από τη Μονάδα Ζωικών Προτύπων του Ίδρυματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (Νοέμβριος 2014).
- **5ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Βασικής Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής** που οργανώθηκε από το Εκπαιδευτικό Συμβούλιο της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας και το Ερευνητικό Και Πειραματικό Κέντρο ELPEN (Νοέμβριος 2013).
- Πρακτικό εκπαιδευτικό σεμινάριο με θέμα «**Αναισθησία και Αναλγησία Μικρών Ζώων Εργαστηρίου**», που διοργανώθηκε από τη Μονάδα Ζωικών Προτύπων του Ίδρυματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (Νοέμβριος 2013).
- Πρόγραμμα εξ αποστάσεως Εκπαίδευσης του Πανεπιστημίου της Μινεσότα των Η.Π.Α. (University of Minnesota) στα πλαίσια του προγράμματος συνεχιζόμενης εκπαίδευσης «COURSERA» με τίτλο: «**Canine Theriogenology for Dog Enthusiasts**» (Μάιος – Ιούλιος 2013).
- **Εκπαίδευση στη Λαπαροσκοπική Χειρουργική με Χρήση Τεχνολογιών Προσομοίωσης Εικονικής Πραγματικότητας**, στο Κέντρο Ιατρικής Προσομοίωσης του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Νοέμβριος 2012).
- Πρόγραμμα Συμπληρωματικής Εκπαίδευσης του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με τίτλο: «**Δημόσια Υγεία και Μικροβιολογία Τροφίμων**» (Μάρτιος – Οκτώβριος 2010).
- **Πρόγραμμα ΡΗΤLS**, Αθήνα, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας (Φεβρουάριος 2007).
- Αποφοίτηση από την **Κτηνιατρική Σχολή Α.Π.Θ.** με βαθμό “ΚΑΛΩΣ” (11/10/2006).

Γλώσσες

Αγγλικά - Γαλλικά

ΑΡΘΡΑ

- **Chaniotakis I.**, Spyriadis A., Katsimpoulas M., Kostomitsopoulos N. The mouse and the rat in surgical research. The anesthetic approach. J. Hellenic Vet. Med. Soc. 2016, 67(3): 147-162.
- **Chaniotakis I.**, E. Antoniou, N. Kostomitsopoulos, S. Karapsias, P. Mirilas & C. Salakos (2018) Stress response to ovariohysterectomy in rabbits: role of anaesthesia and surgery, Journal of Obstetrics and Gynaecology, DOI: 10.1080/01443615.2017.1400523.
- **Chaniotakis I.**, Diamantakos E., Mantziaras G., Manousoudakis A., Kostomitsopoulos N. (2018) Improving Military Dogs' Welfare: Is there a Place for Handlers' Beliefs and Perceptions?, Society and Animals, August 2018, Brill DOI: 10.1163/15685306-12341535

ΕΡΕΥΝΕΣ - ΣΥΓΓΡΑΜΜΑΤΑ

- Χανιωτάκης Ιωάννης, Διαμαντάκος Ευάγγελος, Γιανναράκος Γεώργιος (2013) Οι αντιλήψεις – πεπιοθήσεις του προσωπικού που εργάζεται με στρατιωτικό σκύλο ως μέσο ανάδειξης πιθανών παραγόντων που επηρεάζουν την ευζωία των στρατιωτικών σκύλων της Πολεμικής Αεροπορίας.
- Συντάκτης της Πάγιας Διαταγής της Πολεμικής Αεροπορίας (ΠαΔ 9-7/16/ΓΕΑ), με θέμα «Πρόγραμμα Αναπαραγωγής Στρατιωτικών Σκύλων της ΠΑ», στο οποίο περιγράφονται αναλυτικά οι αρμοδιότητες των εμπλεκόμενων φορέων και η ροή των εργασιών για την υλοποίηση του προγράμματος.

ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ– ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ

- Προφορική Διάλεξη με θέμα «Η συμβολή του προγράμματος θεραπείας με τη βοήθεια ζώου στη Ψυχιατρική Κλινική του 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας» στο 14ο Πανελλήνιο Κτηνιατρικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 11-13/05/2018. Σγός (ΥΚ) Χανιωτάκης Ι.
- Προφορική Ανακοίνωση με θέμα «Πιλοτική μελέτη της επίδρασης μοντέλου πρωίμου μεταγεννητικού χειρισμού που προσομοιάζει τη μητρική συμπεριφορά στη γνωστική και συναισθηματική συμπεριφορά επίμυων» στο 14ο Πανελλήνιο Κτηνιατρικό Συνέδριο, Θεσσαλονίκη, 11-13/05/2018. Ι. Χανιωτάκης, Ε. Διαμαντάκος, Β. Ρίζου, Ν. Κωστομητσόπουλος
- Αναρτημένη Ανακοίνωση με θέμα «Οι επιδράσεις προγράμματος Θεραπείας με τη Βοήθεια Σκύλου στον Αυτισμό, την Διπολική Διαταραχή και την Ψύχωση σε τρεις διαφορετικές μελέτες περίπτωσης στην Ψυχιατρική Κλινική Στρατιωτικού Νοσοκομείου» στο 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχολογικής Έρευνας, Θεσσαλονίκη, 10-14/5/2017. Ε. Διαμαντάκος, Ι. Χανιωτάκης, Ε. Τετράδη, Ε. Παπαγεωργίου, Η. Χαραλαμπίδης, Γ. Κλεφτάρας.
- Προφορική Διάλεξη με θέμα «Συνταγογραφώντας... Σκύλο. Μια δυναμική πρόταση για το μέλλον » στο 26ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων, Θεσσαλονίκη, 3-6/11/2016. Σγός (ΥΚ) Χανιωτάκης Ι.
- Προφορική Ανακοίνωση με θέμα «Κτηνιατρική Υποστήριξη των Ανοιχτών Δομών Προσωρινής Υποδοχής/Φιλοξενίας Προσφυγών Και Μεταναστών Αρμοδιότητας Πολεμικής Αεροπορίας (ΠΑ): Ανασκόπηση Εξάμηνου» στο 26ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων, Θεσσαλονίκη, 3-6/11/2016. Χανιωτάκης Ι. Υπσγός (ΥΚ) Αθ. Γκρέκας, Σγός (ΥΚ) Ι. Χανιωτάκης, Υπσγός (ΥΚ) Α. Μανουσούδακης, Επγός (ΥΚ) Γ. Μαντζιάρας.
- Προφορική Ανακοίνωση με θέμα «Οι Αντιλήψεις - Πεπιοθήσεις του Προσωπικού που Εργάζεται με Στρατιωτικό Σκύλο ως Μέσο Ανάδειξης Πιθανών Παραγόντων που Επηρεάζουν την Ευζωία των Στρατιωτικών Σκύλων της Πολεμικής Αεροπορίας» στο 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κτηνιατρικής Ζώων Συντροφιάς, Αθήνα, 1-3/11/2013. Χανιωτάκης Ι, Μαντζιάρας Γ, Μανουσούδακης Α, Διαμαντάκος Ε, Γιανναράκος Γ.
- Acceptable Poster Presentation «Investigation of the Biomechanical Integrity of Decellularised Rat Abdominal Aorta», 14th Congress of the Middle East Society for

Organ Transplantation (MESOT), Istanbul, Turkey, 10-13/9/2014. Katsimpoulas M, Lucrezia M, Michalopoulos E, Gontika I, Chaniotakis I, Spyriadis A, Stavropoulos-Giokas C, Kostakis A, Korossis S.

- Acceptable Poster Presentation «Modified Cranial Cruciate Ligament Regeneration Using Mesenchymal Stem Cells and Induced Pluripotent Stem Cells in Polymer Scaffold; A Large Animal Study», 17th Congress of the European Society of Veterinary Orthopaedics and Traumatology (EVSOT), Venice, Italy, 2-4/10/2014. M. Katsimpoulas, D. Kouroupis, A. Kyrkou, I. Chaniotakis, A. Spyriadis, S. Chatziioannou, A. Kostakis.
- Προφορική Ανακοίνωση με θέμα «Συγκριτική Μελέτη Τριών Χειρουργικών Τεχνικών Αποκατάστασης Πειραματικού Ελλείμματος Διαφράγματος σε Επίμυες στην Επούλωση και Κινητικότητα του Διαφραγματικού Μυός – Πρόδρομη Ανακοίνωση» στο 13ο Πανελλήνιο Κτηνιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 8-10/5/2015. Σπυρλιάδης Α., Χανιωτάκης Ι, Μαντζιάρας Γ, Μπούτσικας Γ., Παυλάκη Α., Κωστομητσόπουλος Ν., Κατσιμπούλας Μ.
- Προφορική Ανακοίνωση με θέμα «Προκαταρκτικά Αποτελέσματα Συγκριτικής Μελέτης της Νευροενδοκρινικής και Φλεγμονώδους Απόκρισης του Οργανισμού στην Ανοικτή και Λαπαροσκοπική Ολική Ωθηκυστερεκτομή σε Κουνέλια» στο 13ο Πανελλήνιο Κτηνιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 8-10/5/2015. Χανιωτάκης Ι, Κωστομητσόπουλος Ν., Κατσιμπούλας Μ., Μπαλάφας Ε., Σπυρλιάδης Α., Κακαζάνης Ζ., Σαλάκος Χ., Αντωνίου Ε., Καραψιάς Σ., Παπαθεοδώρου Α., Κωστάκης Α.

*Στους γονείς μου
που συνεχώς
βρίσκονται στο πλάι μου .*

*Στα παιδιά μου
που στο πρόσωπό τους
βλέπω το παρελθόν, το παρόν και το μέλλον.*

*Στην σύζυγό μου,
η οποία με υπομονή και αφοσίωση
με ενθάρρυνε να ολοκληρώσω το έργο αυτό.*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στον Αναπληρωτή Καθηγητή της ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ κ. Χρήστο Σαλάκο, ο οποίος έκανε δεκτή την παρούσα εργασία, καθώς και για τις συμβουλές του και την διαρκή καθοδήγηση καθ' όλη τη διάρκεια του παρόντος συγγράματος, εκφράζω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη και διαπίστωση ότι χωρίς την καθοριστική του συμβολή η επίτευξη του παρόντος έργου δεν θα ήταν εφικτή.

Στον Αναπληρωτή Καθηγητή Χειρουργικής και Μεταμόσχευσης Οργάνων Πανεπιστημίου Αθηνών της Α' Χειρουργικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λαϊκό, κ. Ευστάθιο Αντωνίου, εκφράζω τις ευχαριστίες μου , για την συνεχή παρότρυνσή του για την έναρξη και ολοκλήρωση αυτής της εργασίας .

Στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, Διευθύντρια Νεογνολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο, κα Νικολέττα Μ. Ιακωβίδου για την διακριτική της συμβολή, πίσω από τις γραμμές αυτής της διατριβής.

Στον Ειδικό Λειτουργικό Επιστήμονα Α' του Κέντρου Κλινικής, Πειραματικής Χειρουργικής Και Μεταφραστικής Έρευνας του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών κ. Νικόλαο Κωστομητσόπουλο, στον οποίο οφείλω την έμπνευση, καθοδήγηση και γνώση στην επιστήμη των ζώων εργαστηρίου, εκφράζω δημόσια τις ευχαριστίες μου, για την υποστήριξη σ' όλη τη διαδικασία αλλά και για την συνεχή παρότρυνση του έργου μου.

Στον Προϊστάμενό μου και Τμηματάρχη του Τμήματος Κτηνιατρικής Υποστήριξης της Διεύθυνσης Υγειονομικού του Γενικού Επιτελείου Αεροπορίας κ. Γεώργιο Μαντζιάρα, ο οποίος στάθηκε με συγκινητικό τρόπο κοντά μου, στηρίζοντάς με, με γνώση και εμπειρία σ'όλη τη διάρκεια της μετεκπαίδευσής μου στη Χειρουργική Ζώων Συντροφιάς θα ήθελα δημόσια να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη .

Για την ακούραστη επιστημονική και ηθική συμπαράσταση, την υπομονή, και τον προσωπικό χρόνο, που μου αφιέρωσε ολόψυχα όλα αυτά τα χρόνια ο κ. Ευάγγελος Μπαλάφας, Ζωοτέχνης της Μονάδας Ζωικών Προτύπων του Κέντρου Κλινικής, Πειραματικής Χειρουργικής και Μεταφραστικής Έρευνας του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών, από καρδιάς τον ευχαριστώ.

Για την πολύτιμη βοήθεια του, στο ερευνητικό και συγγραφικό κομμάτι , θερμά ευχαριστώ τον κ. Μιχάλη Κατσιμπούλα, Ειδικό Λειτουργικό Επιστήμονα Γ' του Κέντρου Κλινικής, Πειραματικής Χειρουργικής και Μεταφραστικής Έρευνας του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών.

Ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον κ. Στέργιο Καραψιά, Διευθυντή του Μικροβιολογικού Τμήματος του 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας για την καθοριστική του συμβολή στο ερευνητικό μέρος του παρόντος συγγράματος.

Ευχαριστίες επίσης οφείλω στον κ. Αθανάσιο Παπαθεοδώρου του Μικροβιολογικού Τμήματος του 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, έγινε από την ειδική Παιδοχειρουργό κα Αναστασία Μεντεσίδου, την οποία θερμά ευχαριστώ.

Επίσης θερμές ευχαριστίες οφείλω στον κ. Πέτρο Μυρίλλα, ειδικό Παιδοχειρουργό του Γ.Ν. Παίδων «η Αγία Σοφία», για την πολύτιμη βοήθειά του στην συγγραφή του άρθρου που αφορούσε τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης διατριβής προς δημοσίευση σε ξενόγλωσσο περιοδικό.

Τέλος, θα ήθελα, να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου σε όλο το λοιπό προσωπικό της Μονάδας Ζωικών Προτύπων του Κέντρου Κλινικής, Πειραματικής Χειρουργικής και Μεταφραστικής Έρευνας του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών και ιδιαίτερα την κα Βασιλική Ρίζου, τον κο Παρώνη Ευθύμιο και τον κο Πασχίδη Κώστα, για την αμέριστη και ανιδιοτελή επιστημονική και ηθική συμπαράστασή τους, για τις πολύτιμες συμβουλές τους, για τη μεθοδικότητα και την αυτοπειθαρχία που με δίδαξαν, για το χρόνο που μου αφιέρωσαν, και την πίστη και εμπιστοσύνη που έδειξαν στο πρόσωπο μου. Η παρουσία όλων τους, ήταν καθοριστική, όχι μόνο στην πραγματοποίηση και ολοκλήρωση του πονήματος αυτού, αλλά και στη διαμόρφωση της σκέψης μου ως επιστήμονα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	II
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ	III
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ	IV
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	V
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	XI
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	XIV
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	XV
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	XVI
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	XVIII
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
1. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ STRESS	1
1.1. ΓΕΝΙΚΑ	1
1.2. ΟΡΙΣΜΟΙ - ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	1
1.3. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥ STRESS	2
1.3.1. Νευροενδοκρινική απόκριση του οργανισμού στο τραύμα	2
1.3.1.1. Άξονας συμπαθητικού συστήματος-επινεφριδίων	4
1.3.1.1.i. Κατεχολαμίνες	5
1.3.1.2. Άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια	7
1.3.1.2.i. Φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (ACTH)	8
1.3.1.2.ii. Κορτιζόλη	10
1.3.2.Φλεγμονώδης απόκριση του οργανισμού στο χειρουργικό τραύμα	12
1.3.2.1. Παράγοντας TNF-α	15
1.3.2.2. Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)	16
1.3.2.3. C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)	17
1.4. Ελάχιστα Επεμβατική χειρουργική και χειρουργικό stress	18
1.5. Υστερεκτομή και χειρουργικό stress	19
1.6. Αναισθησία και υστερεκτομή	20
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	23
2.1. Σκοπός	23
2.2. Υλικό και Μέθοδος	23
2.3. Ζωικά Πρότυπα	23
2.4. Πειραματικό Μοντέλο	24
2.5. Αναισθησία	24
2.6. Χειρουργική Επέμβαση	26

2.6.1. Περιγραφή Λαπαροσκοπικής Ολικής Ωθηκυστερεκτομής	26
2.6.2. Περιγραφή Ανοιχτής Ολικής Ωθηκυστερεκτομής	33
2.6.3. Περιγραφή Ανοιχτής Ολικής Ωθηκυστερεκτομής με Τοπική Διήθηση του	35
2.7. Συλλογή και Διατήρηση Δειγμάτων Αίματος	35
3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	36
3.2. Αποτελέσματα	36
3.2.1. Συσχετίσεις νευροενδοκρινικής απόκρισης μεταξύ των διαφόρων ομάδων	38
3.2.2. Συσχετίσεις φλεγμονώδους απόκρισης μεταξύ των διαφόρων ομάδων	46
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	49
4.1. Συσχέτιση των παραγόντων του χειρουργικού stress ανάλογα με τη	49
4.2. Συσχέτιση των παραγόντων του χειρουργικού stress ανάλογα με τη χρήση ή μη τοπικής αναισθησίας κατά μήκος της τομής στην κοιλιακή χειρουργική	51
5. ΣΧΟΛΙΟ	52
6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	53
7. SUMMARY	54
8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	55

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Κύρια στοιχεία κεντρικού και περιφερικού συστήματος του stress	3
Εικόνα 2. Νευροενδοκρινικό μονοπάτι γνωστό ως άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων του συστήματος του stress	7
Εικόνα 3. Evaluation of the response of cortisol, corticotropin and blood platelets kinetics after laparoscopic and open cholecystectomy	9
Εικόνα 4. Βιοσύνθεση της κορτιζόλης	11
Εικόνα 5. Εξοπλισμός Χορήγησης προαναισθησίας και τοποθέτησης τραχειοσωλήνα.	25
Εικόνα 6. Κτηνιατρικό αναπνευστήρας.	25
Εικόνα 7. Μηχανική Υποστήριξη κατά τη Διάρκεια της Αναισθησίας	26
Εικόνα 8. Intra-abdominal Insufflation Unit - UHI-3, Olympus	27
Εικόνα 9. Λαπαροσκοπικός Πύργος, Olympus	27
Εικόνα 10. Βιντεοκάμερα 1-CCD (Visera OTV-S7 Standard Definition Camera System, Olympus) και πηγή ψυχρού φωτισμού (Xenon E180, Olympus) μέσω	28
Εικόνα 11. Τροκάρ διαμέτρου 5 & 3 χιλιοστών.	28
Εικόνα 12. Τοποθέτηση των τροκάρ στην κοιλιακή κοιλότητα.	29
Εικόνα 13. Απολίνωση και διατομή των στρογγύλων συνδέσμων της μήτρας.	30
Εικόνα 14. Απολίνωση και διατομή των κρεμαστήρων συνδέσμων.	30
Εικόνα 15. Διάνοιξη της κυστεομητρικής πτυχής και απώθηση της κύστης.	31
Εικόνα 16. Απολίνωση και διατομή των μητριάων αγγείων με τη χρήση διπολικής διαθερμίας.	31
Εικόνα 17. Διατομή της μήτρας στον ισθμό μετά την απολίνωση των μητριάων αγγείων και διατομή τους με τη χρήση Lap Loop διπολικής διαθερμίας.	32
Εικόνα 18. Έξοδος παρασκευάσματος ωθηκυστερεκτομής από το τροκάρ των 5 χιλιοστων.	32
Εικόνα 19. Μέση κοιλιακή τομή κατά μήκος της λευκής γραμμής μήκους 5 εκ. στο ουραίο τρίτο της απόστασης ομφαλού – ηβοισχιακής σύμφυσης.	33
Εικόνα 20. Αναγνώριση του αντίστοιχου κέρατος της μήτρας, το οποίο καταλήγει στην ωθήκη.	34
Εικόνα 21. Έξοδος κεράτων της μήτρας με τις αντίστοιχες ωθήκες έξω από την κοιλιακή κοιλότητα.	34

Εικόνα 22. Παρασκευάσμα μετά την εκτέλεση ωθηκυστερεκτομής.

35

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1. Επίπεδα ρύθμισης της δράσης των γλυκοκορτικοειδών.

12

Σχήμα 2. Φλεγμονώδη αντίδραση στο τραύμα.

14

Σχήμα 3. Box-and-whisker plot αδρεναλίνης πλάσματος 24 ώρες μετεγχειρητικά (T3)

43

Σχήμα 4. Box-and-whisker plot Κορτιζόλης ορού αμέσως μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T1)

45

Σχήμα 5. Box-and-whisker plot Ογκονεκρωτικού παράγοντα-α (TNF-α) πλάσματος 24 ώρες μετεγχειρητικά (T3)

48

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Τιμές των Παραμέτρων Γενικής Αίματος 24 ώρες πριν την χειρουργική επέμβαση.	37
Πίνακας 2. Shapiro-Wilks τεστ για τις Τιμές των Παραμέτρων Γενικής Αίματος 24 ώρες πριν την χειρουργική επέμβαση	38
Πίνακας 4. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων ACTH, μισή (1/2) ώρα πριν την εισαγωγή στην αναισθησία (T0).	39
Πίνακας 5. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων ACTH, αμέσως μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T1).	39
Πίνακας 6. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων ACTH, μιάμιση (1½) ώρα μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T2).	39
Πίνακας 7. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων ACTH, εικοσιτέσσερις (24) ώρες μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T3).	40
Πίνακας 8. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Νοραδρεναλίνης, μισή (1/2) ώρα πριν την εισαγωγή στην αναισθησία (T0).	40
Πίνακας 9. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Νοραδρεναλίνης, αμέσως μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T1).	40
Πίνακας 10. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Νοραδρεναλίνης, μιάμιση (1½) ώρα μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T2).	41
Πίνακας 11. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Νοραδρεναλίνης, εικοσιτέσσερις (24) ώρες μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T3).	41
Πίνακας 12. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Αδρεναλίνης, μισή (1/2) ώρα πριν την εισαγωγή στην αναισθησία (T0).	42
Πίνακας 13. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Αδρεναλίνης, αμέσως μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T1).	42
Πίνακας 14. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Αδρεναλίνης, μιάμιση (1½) ώρα μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T2).	42

Πίνακας 15. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Αδρεναλίνης, εικοσιτέσσερις (24) ώρες μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T3).	42
Πίνακας 16. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Κορτιζόλης ορού, μισή (1/2) ώρα πριν την εισαγωγή στην αναισθησία (T0).	44
Πίνακας 17. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Κορτιζόλης ορού, μιάμιση (1½) ώρα μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T2).	44
Πίνακας 18. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Κορτιζόλης ορού, εικοσιτέσσερις (24) ώρες μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T3).	44
Πίνακας 19. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Κορτιζόλης ορού, αμέσως μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T1).	44
Πίνακας 20. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων IL-6 πλάσματος, μισή (1/2) ώρα πριν την εισαγωγή στην αναισθησία (T0).	46
Πίνακας 21. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων IL-6 πλάσματος, αμέσως μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T1).	46
Πίνακας 22. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων IL-6 πλάσματος, μιάμιση (1½) ώρα μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T2).	46
Πίνακας 23. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων IL-6 πλάσματος, εικοσιτέσσερις (24) ώρες μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T3).	47
Πίνακας 24. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων TNF-a πλάσματος, μισή (1/2) ώρα πριν την εισαγωγή στην αναισθησία (T0).	47
Πίνακας 25. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων TNF-a πλάσματος, αμέσως μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T1).	47
Πίνακας 26. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων TNF-a πλάσματος, μιάμιση (1½) ώρα μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T2).	48
Πίνακας 27. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων TNF-a πλάσματος, εικοσιτέσσερις (24) ώρες μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T3).	48

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΣΝΣ: Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα

ΥΥΕ: Άξονας Υποθάλαμος – Υπόφυση – Επινεφρίδια

CRH: Εκλυτική (Απελευθερωτική) Ορμόνη της Επινεφριδιοφλοιοτρόπου Ορμόνης

ACTH: Επινεφριδιοφλοιοτρόπος Ορμόνη

CRP: C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη

TNF-α: Παράγοντας Νέκρωσης Όγκου-α

IL-6: Ιντερλευκίνη-6

CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

ΛΟΩ: Λαπαροσκοπική Ολική Ωθηκυστερεκτομή

ΚΟΩ: Κοιλιακή Ολική Ωθηκυστερεκτομή

ΠΔΚΟΩ: Προεγχειρητική Διήθηση και Κοιλιακή Ολική Ωθηκυστερεκτομή

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ STRESS

1.1. ΓΕΝΙΚΑ

Οι ζωντανοί οργανισμοί επιβιώνουν διατηρώντας μια ιδιαίτερα σύνθετη δυναμική και αρμονική ισορροπία ή αλλιώς ομοιοστασία, που συνεχώς απειλείται από εγγενείς ή εξωγενείς δυνάμεις ή εντασιογόνους παράγοντες που τείνουν να τη διαταράξουν. Η σταθερή κατάσταση που απαιτείται για την επιτυχή προσαρμογή του οργανισμού επιτυγχάνεται μέσω της δράσης προσαρμοστικών απαντήσεων που απαρτίζονται από ένα ρεπερτόριο νευροενδοκρινικών διεργασιών και μπορεί να είναι εξειδικευμένες για έναν παράγοντα ή να είναι γενικές και μη ειδικές. Το stress είναι διεθνής όρος της νευροβιολογίας που χρησιμοποιείται για να δηλώσει οποιαδήποτε κατάσταση έντασης ή επέμβασης, η οποία απειλεί να μεταβάλει την ομοιοστασία ενός οργανισμού [1].

Οποιαδήποτε μορφή τραύματος, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης, χαρακτηρίζεται από ένα πλήθος νευροενδοκρινικών, μεταβολικών και ανοσολογικών αλλαγών, οι οποίες και χαρακτηρίζουν το χειρουργικό stress. Η αρχική αντίδραση είναι κατ' εξοχήν φλεγμονώδης, με την ενεργοποίηση κυτταρικών διεργασιών που αποσκοπούν στη διατήρηση της λειτουργίας των ιστών ταυτόχρονα με την εξουδετέρωση ή την αντικατάσταση δυσλειτουργικών κυττάρων. Οι δυναμικές αυτές διαδικασίες προϋποθέτουν την ύπαρξη αντι-φλεγμονωδών ή ανοσορυθμιστικών διεργασιών που προωθούν την ανάκτηση της ομοιοστασίας του οργανισμού [2-5]. Αν η χειρουργική επέμβαση είναι ήσσονος σημασίας και περιορισμένης διάρκειας, η θεραπεία και η ανάκτηση της ομοιοστασίας συμβαίνει άμεσα. Από την άλλη πλευρά, πιο σοβαρές και μεγαλύτερης διάρκειας χειρουργικές επεμβάσεις, οδηγούν σε περαιτέρω απορρύθμιση των μηχανισμών άμυνας του οργανισμού [6-7].

Με βάση τα ανωτέρω οποιαδήποτε συζήτηση που αφορά τη συστηματική απάντηση του οργανισμού στο χειρουργικό τραύμα (χειρουργικό stress), θα πρέπει να κινείται σε τρεις συνιστώσες, την νευροενδοκρινική, την ανοσοποιητική και την μεταβολική.

1.2. ΟΡΙΣΜΟΙ - ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ως τραύμα (χειρουργικό ή μη) χαρακτηρίζεται η ιστική βλάβη που προκαλείται ξαφνικά και περιλαμβάνει οποιαδήποτε καταστροφή ιστών (π.χ., κάταγμα, λύση ιστών). Το τραύμα ενεργοποιεί αντιδράσεις του οργανισμού (στρεσογόνος αντίδραση) προκειμένου

να αποφευχθεί περαιτέρω βλάβη αυτού, να αντισταθμιστούν οι ήδη υπάρχουσες βλάβες και, τελικά, να αποκατασταθεί η ομοιοστασία του [8].

Το εξελικτικό υπόβαθρο της στρεσογόνου αντίδρασης στο τραύμα, στηρίζεται στην υπόθεση ότι ένα τραυματισμένο ζώο αυξάνει τις πιθανότητές του για επιβίωση με την ενεργοποίηση των αποθεμάτων ενέργειας που διαθέτει. Η στρεσογόνος αυτή αντίδραση ξεκινά έτσι μια καταβολική κατάσταση με αύξηση της απελευθέρωσης καταβολικών και ανοσοκατασταλτικών ορμονών [9].

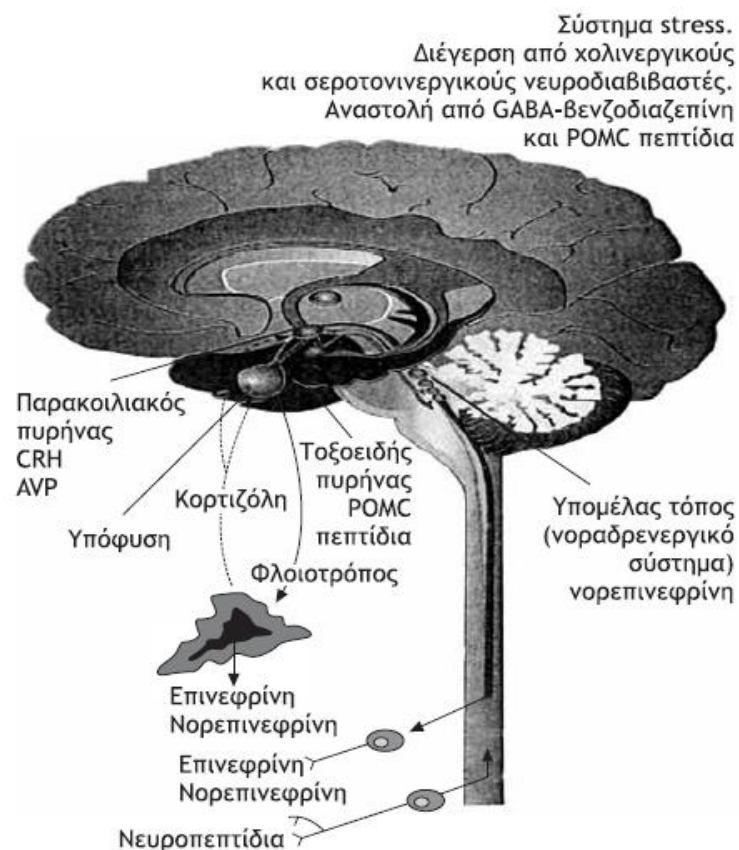
Ο καταβολισμός του ασβεστίου παρατηρήθηκε ήδη στη δεκαετία του 1930 σε ασθενείς με κατάγματα μακρών οστών, σε έρευνα που πραγματοποίησε ο Σκωτσέζος κλινικός χημικός, David Patten Cuthbertson [10]. Η αιτιοπαθογένεια της καταβολικής αντίδρασης των ασθενών δεν ήταν κατανοητή εκείνη την εποχή, αλλά αργότερα η προσοχή των ερευνητών στράφηκε προς την αντίδραση που προκαλείται από τη χειρουργική επέμβαση [11].

Σε σοβαρά περιστατικά, το τραύμα προκαλεί εντονότερες φυσιολογικές, ανοσολογικές και μεταβολικές αλλαγές, που μπορούν να προδιαθέσουν σε φλεγμονή, σε λοιμώξεις, σε διαταραχές της πήκτικότητας του αίματος, σε δυσλειτουργία οργάνων, καταλήγοντας, πιθανόν, στο θάνατο [12]. Σήμερα, η αντίδραση stress σε μια χειρουργική επέμβαση, θεωρείται επιζήμια για την ανάρρωση του ασθενούς, για αυτόν ακριβώς το λόγο η ανάπτυξη νέων χειρουργικών τεχνικών και αναισθητικών πρωτοκόλλων αποσκοπούν στην ελαχιστοποίηση του χειρουργικού stress [1].

1.3. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΥ STRESS

1.3.1. Νευροενδοκρινική απόκριση του οργανισμού στο τραύμα

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) και ο άξονας υποθάλαμος – υπόφυση – επινεφρίδια (ΥΥΕ) είναι τα περιφερικά σκέλη του συστήματος του stress των οποίων η κύρια λειτουργία είναι η διατήρηση της σχετιζόμενης με το stress ομοιόστασης. Αντίστοιχα, τα κεντρικά συστατικά του συστήματος εντοπίζονται στο μεταιχμιακό σύστημα, τον υποθάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος (εικόνα 1).



Εικόνα 1. Κύρια στοιχεία κεντρικού και περιφερικού συστήματος του stress (Από G Chrousos. Review Article: The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and immune-mediated inflammation. N Engl J Med 1995, 20:1351–1362).

Η πραγματοποίηση οποιασδήποτε χειρουργικής επέμβασης δεν είναι δυνατή χωρίς την καταστροφή του νευρικού ιστού, ο οποίος ευαισθητοποιείται από την έκκριση των διαμεσολαβητών της φλεγμονής καταλήγοντας σε σοβαρό πόνο [13]. Η αυξημένη αίσθηση πόνου επηρεάζει το ανιόν σκέλος του δικτυωτού σχηματισμού, το μεταιχμιακό σύστημα, το θάλαμο και τον υποθάλαμο, που ρυθμίζουν την αντίδραση του αυτόνομου νευρικού συστήματος και την νευροενδοκρινική απάντηση. Η ρύθμιση αυτή γίνεται μέσω της διέγερσης του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια και του συμπαθητικού συστήματος και καταλήγει στην απελευθέρωση καταβολικών και αναβολικών ορμονών [14]. Η τοπική ιστική βλάβη και η φλεγμονώδης αντίδραση, εξαιτίας της απελευθέρωσης διαφόρων φλεγμονωδών μεσολαβητών στην περιοχή της βλάβης (όπως βραδυκινίνη, προσταγλανδίνες, νιτρικό οξείδιο (NO), σεροτονίνη, ισταμίνη, ουσία P) προκαλούν αύξηση της ευαισθησίας των αλγοϋποδοχέων και των νευρώνων τους στην περιοχή της

κάκωσης με αποτέλεσμα μείωση του ουδού του πόνου, αύξηση της συχνότητας της απάντησης σε ερεθίσματα της ίδιας έντασης, μείωση του χρόνου απάντησης και εμφάνιση αυτόματης δραστηριότητας [15]. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή και μεταβίβαση ώσεων προς το νωτιαίο μυελό και καλείται περιφερική ευαισθητοποίηση. Η περιφερική ευαισθητοποίηση οδηγεί σε πρωτογενή υπεραλγησία, δηλαδή φαινόμενο κατά το οποίο μετά από τραυματισμό των ιστών, ο πόνος γίνεται αντιληπτός με μεγαλύτερη ένταση ή έχουμε καταγραφή μη επώδυνων ερεθισμάτων. Πρωτογενής υπεραλγησία συμβαίνει μόνο στο σημείο της κάκωσης [16-17]. Η κεντρική ευαισθητοποίηση στον πόνο προκαλείται επίσης από τους προφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές της φλεγμονής, κυτοκίνες και ιντερλευκίνες, που παράγονται στο σημείο του της βλάβης [18]. Ο πόνος κατά τη χειρουργική τομή του δέρματος προκαλεί μάλιστα διέγερση του συμπαθητικού συστήματος ακόμα και σε βαθιά αναισθησία.

Η ενεργοποίηση του ενδοκρινικού συστήματος γίνεται μέσω των κεντρομόλων νευρικών ινών, οι οποίες μεταφέρουν τα ερεθίσματα μέσω του νωτιαίου μυελού στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Στόχος της αντίδρασης αυτής είναι η αποκατάσταση της ομοιοστασίας του ζώου, μέσω της διατήρησης επαρκούς όγκου αίματος, της διαιμάτωσης των ιστών, της επάρκειας των ενεργειακών αποθεμάτων και, γενικά, της εξασφάλισης της ομαλής λειτουργίας των διαφόρων οργάνων [19].

1.3.1.1. Άξονας συμπαθητικού συστήματος-επινεφριδίων

Το ΣΝΣ, που εξορμάτε από πυρήνες στο εγκεφαλικό στέλεχος, αναπτύσσει προγαγγλιακές φυγόκεντρες ίνες που καταλήγουν στα γάγγλια που εντοπίζονται αμφοτερόπλευρα παρασπονδυλικά. Από αυτά τα γάγγλια, μεταγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες εξορμώνται, διατρέχουν και νευρώνουν τους ιστούς. Οι φυγόκεντρες οδοί του συμπαθητικού-επινεφριδικού συστήματος συμμετέχουν στις αλληλεπιδράσεις του ΥΥΕ άξονα και της ανοσολογικής/φλεγμονώδους αντίδρασης, μέσω της λήψης και εκπομπής χυμικών και νευρικών ανοσιακών σημάτων από την περιφέρεια, με την πυκνή νεύρωση λεμφικών οργάνων και με την πρόσβαση σε όλα τα σημεία της φλεγμονής μέσω μεταγαγγλιακών συμπαθητικών νευρικών ινών. Το ΣΝΣ, με την ενεργοποίηση μέσω του stress, ασκεί απευθείας τις δράσεις του σε ανοσιακά όργανα, που μπορεί να είναι ανοσοκατασταλτικές ή αμφοτέρως ανοσοενισχυτικές και αντιφλεγμονώδεις [20].

Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος προκαλεί αύξηση της έκκρισης των κατεχολαμινών από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων. Και οι δύο μείζονες

κατεχολαμίνες, επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη αυξάνουν τη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα μετά το χειρουργικό τραύμα άμεσα, τρεις με τέσσερις φορές, φτάνουν δε στη μέγιστη τιμή τους εντός 24 έως 48 ωρών μετά την ιστική βλάβη, ανάλογα με τη βαρύτητα του τραύματος. Η μεγαλύτερη έκκριση για την νορεπινεφρίνη πλάσματος είναι αποτέλεσμα συναπτικής απελευθέρωσης, ενώ για την επινεφρίνη είναι αποτέλεσμα έκκρισης των εντεροχρωμαφινικών κυττάρων του επινεφριδικού μυελού. Κλινικά, αυτή εκδηλώνεται με ταχυκαρδία, αγγειοσυσπασση, αύξηση της αντίστασης στα αρτηρίδια, μείωση της ενδοτικότητας των φλεβιδίων, ενίοτε υπέρταση, καθώς και με μεταβολές στη λειτουργία διαφόρων οργάνων (π.χ., ήπαρ, πάγκρεας, νεφροί) μέσω της απευθείας σε αυτά δράσης των συμπαθητικών ινών, καθώς και διαμέσου των κυκλοφορουσών κατεχολαμινών [21].

1.3.1.1.i. Κατεχολαμίνες

Οι κατεχολαμίνες λειτουργούν ως σύστημα συναγερμού του οργανισμού και ελαττώνουν τις νευροφυτικές λειτουργίες, όπως την πείνα και τον ύπνο, ενώ αυξάνουν τις αυτόνομες και νευροενδοκρινικές αποκρίσεις στο stress, συμπεριλαμβανομένης και της απόκρισης του ΥΥΕ άξονα. Οι δράσεις των κατεχολαμινών ασκούνται μετά από σύνδεση των ορμονών με τους αντίστοιχους αδρενεργικούς υποδοχείς των οργάνων στόχων. Διακρίνουμε τους α υποδοχείς (α_1 και α_2) και τους β υποδοχείς (β_1 και β_2). Η δράση των υποδοχέων δεν είναι πάντοτε η ίδια, αλλά εξαρτάται από το όργανο στο οποίο βρίσκονται. Επίσης η κατανομή των διαφόρων τύπων υποδοχέων δεν είναι η ίδια για κάθε όργανο. Τέλος παρατηρούνται και ορισμένες διαφορές στη δράση μεταξύ αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης. Η αδρεναλίνη δρα τόσο στους α, όσο και στους β υποδοχείς, ενώ η νοραδρεναλίνη εξειδικεύει τη δράση της στους α υποδοχείς. Η αύξηση της συγκέντρωσης κατεχολαμινών οδηγεί σε αύξηση της μιτοχονδριακής δραστηριότητας, αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου και αύξηση της σύνθεσης ATP [22]. Πολλές έρευνες ισχυρίζονται ότι το stress, που συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα περιφερικών κατεχολαμινών, αναστέλλει πολλαπλά στοιχεία της κυτταρικής ανοσίας και ιδιαίτερα τη δραστηριότητα των κυττάρων φυσικών φονέων (NK) [23].

Η Νοραδρεναλίνη ή Νορεπινεφρίνη είναι ορμόνη και νευροδιαβιβαστής και είναι η κυρίαρχη κατεχολαμίνη. Εκκρίνεται από το μυελό των επινεφριδίων ως απάντηση διέγερσης και επίσης από ορισμένους νευρώνες στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Η νορεπινεφρίνη συντίθεται από ντοπαμίνη, έχει αγγειοσυσπαστική δράση στα αγγεία του

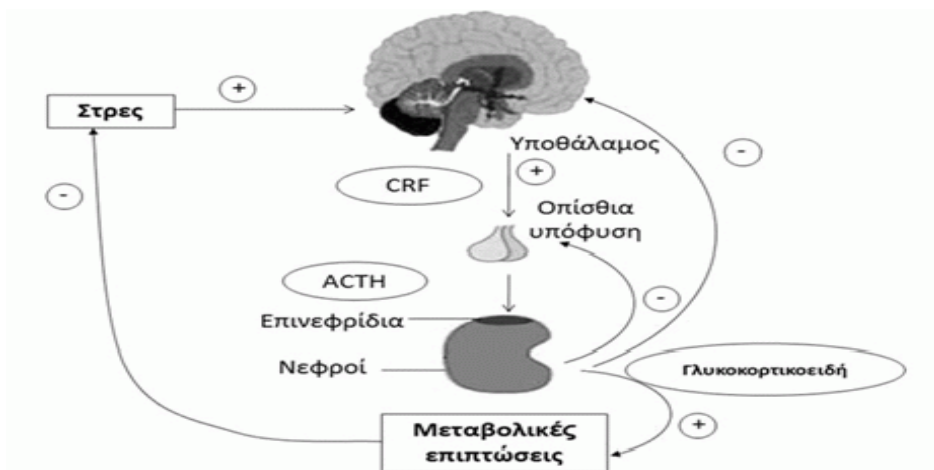
δέρματος και των σπλάγχχνων, και με τον τρόπο αυτό αυξάνει τόσο τη συστολική, όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση (α_1 δράση). Με την παρουσία τυραμίνης αυξάνει την πίεση του αίματος μέσω συστολής του περιφερικού αγγειακού συστήματος, διαστέλλει τις κόρες των ματιών και χαλαρώνει το γαστρεντερικό σύστημα [24]. Λειτουργεί επίσης ως ενδιάμεσο μόριο στη σύνθεση της επινεφρίνης και ενεργοποιεί την αμυγδαλή, τον κύριο σχηματισμό για τις σχετιζόμενες με φόβο συμπεριφορές, και βελτιώνει τη μακράς διάρκειας αποθήκευση των αρνητικά επενδυμένων συναισθηματικών μνημών στον ιππόκαμπο και το ραβδωτό εγκέφαλο [25].

Η Αδρεναλίνη ή Επινεφρίνη είναι ορμόνη και νευροδιαβιβαστής, συντίθεται από το αμινοξύ τυροσίνη. Η αδρεναλίνη είναι η ορμόνη που βοηθά τον οργανισμό να ανταπεξέρχεται σε οξείες καταστάσεις stress. Ερεθίσματα για την έκκρισή της αποτελούν ο φόβος, οι συγκινήσεις, οι καταστάσεις εκτάκτου ανάγκης, το ψύχος, η πτώση της πίεσης και η υπογλυκαιμία. Με τις δράσεις της, προετοιμάζει τον οργανισμό είτε να αντιμετωπίσει άμεσα το στρεσογόνο παράγοντα (αντίδραση μάχης), είτε να τον αποφύγει ταχέως (αντίδραση φυγής) [24]. Η αδρεναλίνη αυξάνει την καρδιακή παροχή προκαλώντας ταχυκαρδία και αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου (β_1 δράση). Αυξάνει τη συστολική αρτηριακή πίεση, αλλά ελαττώνει τη διαστολική αρτηριακή πίεση, λόγω της αγγειοδιαστολής που προκαλεί στους μύς (β_2 δράση). Επιπρόσθετα, αυξάνει το σάκχαρο του αίματος, επάγοντας κυρίως τη διάσπαση του γλυκογόνου του ήπατος (β_2 δράση). Επίσης, στο λιπώδη ιστό προκαλεί λιπόλυση. Με τον τρόπο αυτό γίνονται διαθέσιμα τα απαραίτητα ενεργειακά αποθέματα για την άμεση κινητοποίηση του οργανισμού. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα προκαλείται αίσθημα άγχους, άμβλυση του αισθήματος του πόνου και όξυνση των αντανακλαστικών. Προκαλείται, τέλος, διαστολή των βρόγχων (β_2 δράση), μυδρίαση, τρόμος και ανόρθωση των τριχών [26].

Από τα ανωτέρω γίνεται εύκολα αντιληπτό πως το χειρουργικό τραύμα προκαλεί την αύξηση της έκκρισης των κατεχολαμινών. Η αύξηση αυτή διαρκεί για 24 έως 48 ώρες μετά το τραύμα και στη συνέχεια οι συγκεντρώσεις της νορεπινεφρίνης και αδρεναλίνης στην κυκλοφορία του αίματος φθάνουν σε φυσιολογικά επίπεδα. Πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει πως η συγκέντρωση των κατεχολαμινών δεν επηρεάζεται σημαντικά από την εφαρμογή ή όχι ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής τεχνικής [1].

1.3.1.2. Άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια

Συνοπτικά, η κινητοποίηση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (ΥΥΕ) (εικόνα 2) συνίσταται κυρίως στην έκκριση της εκλυτικής (απελευθερωτικής) ορμόνης της επινεφριδιοφλοιοτρόπου ορμόνης (CRH) [27-28], της εκλυτικής (απελευθερωτικής) ορμόνης της αυξητικής ορμόνης και της αργινικής αγγειοπρεσίνης από τον υποθάλαμο [29]. Η εκλυτική ορμόνη της επινεφριδιοφλοιοτρόπου ορμόνης και η αργινική αγγειοπρεσίνη προκαλούν τη σύνθεση και έκκριση της επινεφριδιοφλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH) από την υπόφυση, η οποία με τη σειρά της προκαλεί την έκκριση της κορτιζόλης από τη φλοιώδη μοίρα των επινεφριδίων. Ο βασικός ρόλος του άξονα αυτού είναι η διατήρηση της ομοιοστασίας και η κινητοποίηση των αποθηκών ενέργειας του οργανισμού [30-31].



Εικόνα 2. Νευροενδοκρινικό μονοπάτι γνωστό ως άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων του συστήματος του stress (Από Sotiropoulos, I., Cerqueira, J.J., Catania, C., Takashima, A., Sousa, N., Almeida, O.F. Stress and glucocorticoid footprints in the brain-the path from depression to Alzheimer's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008; 32, 1161-1173).

Ο άξονας ΥΥΕ αντιπροσωπεύει την αδιάρρηκτη λειτουργική σχέση μεταξύ του υποθαλάμου, του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης και του φλοιού των επινεφριδίων, η οποία χαρακτηρίζεται τόσο από διαδοχική ενεργοποίηση, κάθετα, κατά μήκος του άξονα, όσο και από οδούς παλίνδρομης ρύθμισης, που διασφαλίζουν τη φυσιολογική απάντηση ανάλογα με το ερέθισμα [32]. Ενδεχόμενη δυσλειτουργία σε οποιοδήποτε από τα

επίπεδα του άξονα μπορεί να οδηγήσει είτε σε υπερβολική είτε σε ανεπαρκή ενεργοποίηση, με αποτέλεσμα παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται άμεσα με την υποκείμενη διαταραχή της έκκρισης των αντίστοιχων ορμονών [33].

Ο υποθάλαμος είναι το πρώτο επίπεδο του ΥΥΕ άξονα, καθώς εκκρίνει την CRH, η οποία στη συνέχεια ρυθμίζει την έκκριση της ACTH από την αδenoϋπόφυση. Η CRH συντίθεται κυρίως από τους μικροκυτταρικούς (parvocellular) νευρώνες του παρακοιλιακού πυρήνα (paraventricular nucleus, PVN) του υποθαλάμου και στη συνέχεια εκκρίνεται στον υποθάλαμο - υποφυσιακό πυλαίο σύστημα, μέσω του οποίου καταλήγει στα κορτικοτρόφα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης [32]. Η έκκριση της CRH υπόκειται σε έναν εξαιρετικά σύνθετο και ακριβή ρυθμιστικό έλεγχο, που περιλαμβάνει αφενός παλίνδρομη καταστολή από τα γλυκοκορτικοειδή και την ίδια τη CRH (καταλυτική για τον τερματισμό της ενεργοποίησης του ΥΥΕ άξονα) και αφετέρου παράλληλα κυκλώματα στενής αλληλορύθμισης με άλλες ορμόνες, νευροπεπτίδια και νευροδιαβιβαστές, που δρουν είτε διεγερτικά είτε κατασταλτικά στον παρακοιλιακό πυρήνα [34].

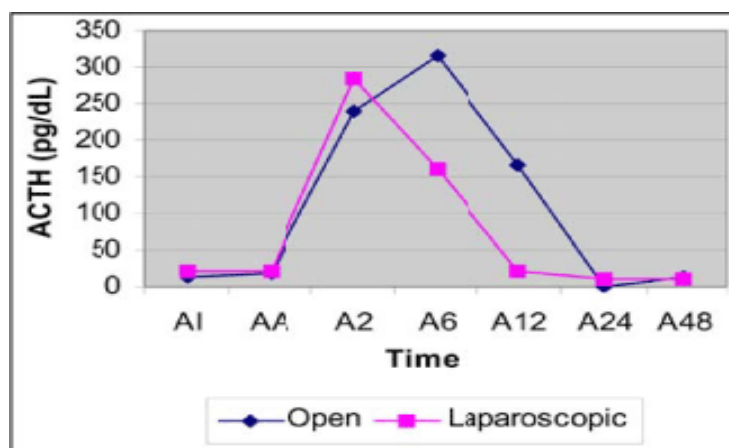
1.3.1.2.i. Φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (ACTH)

Η Φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (ACTH), γνωστή και ως αδρενοκορτικοτρόπος ή κορτικοτροπίνη, είναι μια πεπτιδικής φύσεως ορμόνη με 39 αμινοξέα, της οποίας το μόριο προκύπτει από ένα μεγαλύτερο πεπτίδιο την προοπιομελανοκορτίνη (POMC) [32]. Η ACTH κυκλοφορεί συστηματικά και διεγείρει τη σύνθεση γλυκοκορτικοειδών και την έκκρισή τους από την στηλιδωτή ζώνη (zona fasciculata) του επινεφριδιακού φλοιού [35]. Η δράση της ACTH συμβάλλει επίσης και στη σύνθεση της αλδοστερόνης από τη σπειροειδή ζώνη του φλοιού (zona glomerulosa), αν και η έκκριση αυτής της ορμόνης βρίσκεται κυρίως υπό τον έλεγχο του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης. Η ACTH δρα μέσω ειδικών υποδοχέων της κυτταρικής μεμβράνης (υποδοχείς 2 της μελανοκορτίνης, MC2), οι οποίοι εκφράζονται στα κύτταρα και των τριών ζωνών του φλοιού και διεγείρει τη στεροειδογένεση, ενώ ταυτόχρονα ασκεί σημαντική τροφική επίδραση στον φλοιό των επινεφριδίων [36].

Η έκκριση της ACTH ακολουθεί τις ημερήσιες διακυμάνσεις της έκκρισης CRH από τον υποθάλαμο. Η μέγιστη συγκέντρωση (ζενίθ) παρατηρείται τις πρώτες πρωινές ώρες, ενώ η ελάχιστη συγκέντρωση (ναδίρ) παρατηρείται στο μέσο περίπου της νύκτας [37-38]. Τα γλυκοκορτικοειδή φαίνεται πως δρουν απευθείας στον εγκέφαλο (π.χ. PVN) για να

αναστείλουν την οξεία αύξηση στην ACTH και την έκκριση γλυκοκορτικοειδών, μετά από μεμονωμένη έκθεση σε στρες. Ωστόσο, όταν είναι χρονίως υψηλά, δρουν (θετική ανάδραση) για να επάγουν την ενεργοποίηση του ΥΥΕ άξονα [39]. Η έκκριση ACTH αυξάνει, ως απάντηση στην υποθαλαμική CRH, σαν απάντηση σε ένα στρεσογόνο ερέθισμα. Παραδείγματα αποτελούν η ασθένεια, η μυϊκή εξάντληση, ο πυρετός, ο πόνος, η χειρουργική επέμβαση και η υπογλυκαιμία. Στις καταστάσεις αυτές, η παραγόμενη κορτιζόλη κινητοποιεί τον μεταβολισμό του οργανισμού προς την κατεύθυνση της προσαρμογής προς το στρεσογόνο παράγοντα.

Στις χειρουργικές επεμβάσεις παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης της ACTH και της κορτιζόλης τις πρώτες μετεγχειρητικές ώρες, ενώ στη συνέχεια η συγκέντρωση της ACTH αρχίζει να μειώνεται εξαιτίας της ανασταλτικής δράσης που έχει η αυξημένη συγκέντρωση της κορτιζόλης στο αίμα που εμμένει [40-41-42]. Στη χειρουργική επέμβαση, η έκκριση της ACTH είναι ανάλογη της βαρύτητας του προκαλούμενου τραύματος [28-43-44]. Στις ανοικτές χειρουργικές επεμβάσεις η αύξηση της ACTH μετεγχειρητικά είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την αντίστοιχη λαπαροσκοπική χειρουργική τεχνική (εικόνα 3) [45-46-47].

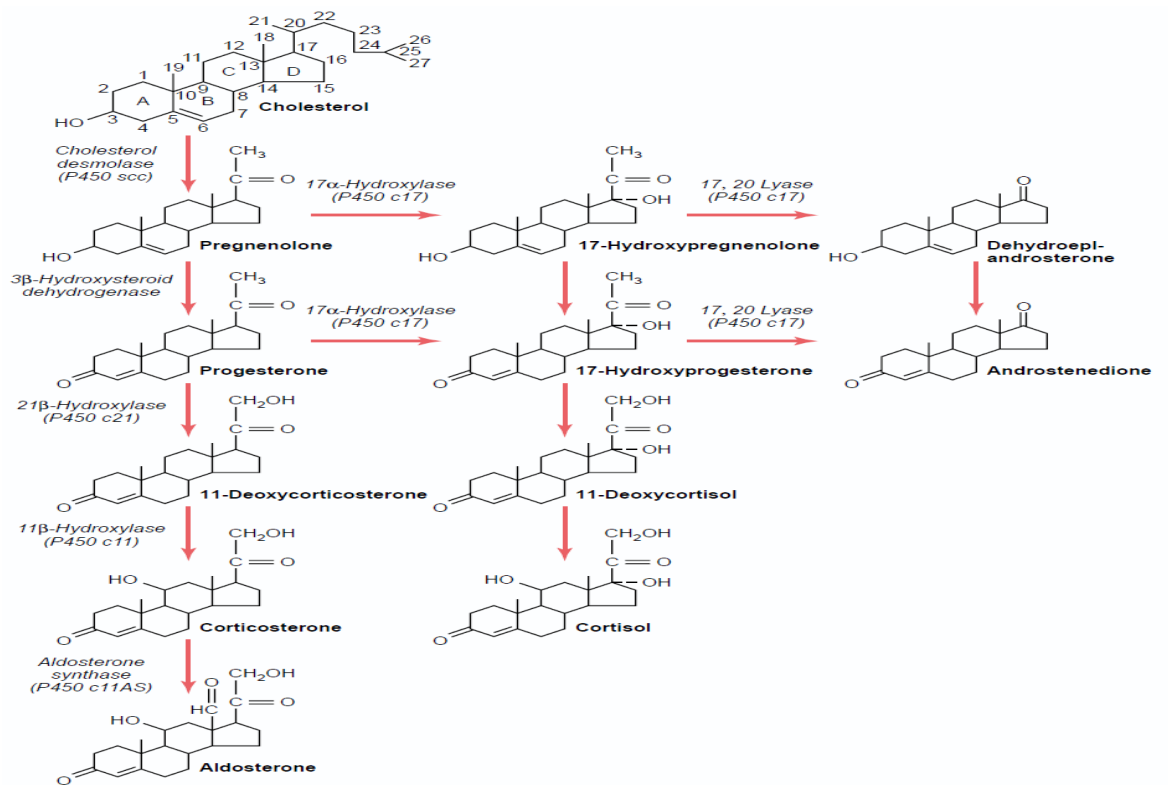


Εικόνα 3. Η λαπαροσκοπική ομάδα παρουσίασε μια αύξηση της συγκέντρωσης της ACTH του πλάσματος 2 ώρες μετά το χειρουργείο, που ακολουθείται από ταχεία μείωση 12 ώρες μετά. Η ανοικτή χειρουργική ομάδα έδειξε μια μέγιστη αύξηση 6 ώρες μετά την επέμβαση, με μείωση των τιμών κοντά στα προεγχειρητικά επίπεδα 24 ώρες μετά την χειρουργική επέμβαση (Από Crema E, Ribeiro EN, Hial AM, Alves Júnior JT, Pastore R,

Silva AA. Evaluation of the response of cortisol, corticotropin and blood platelets kinetics after laparoscopic and open cholecystectomy. Acta Cir Bras. 2005 Sep-Oct; 20(5):364-7).

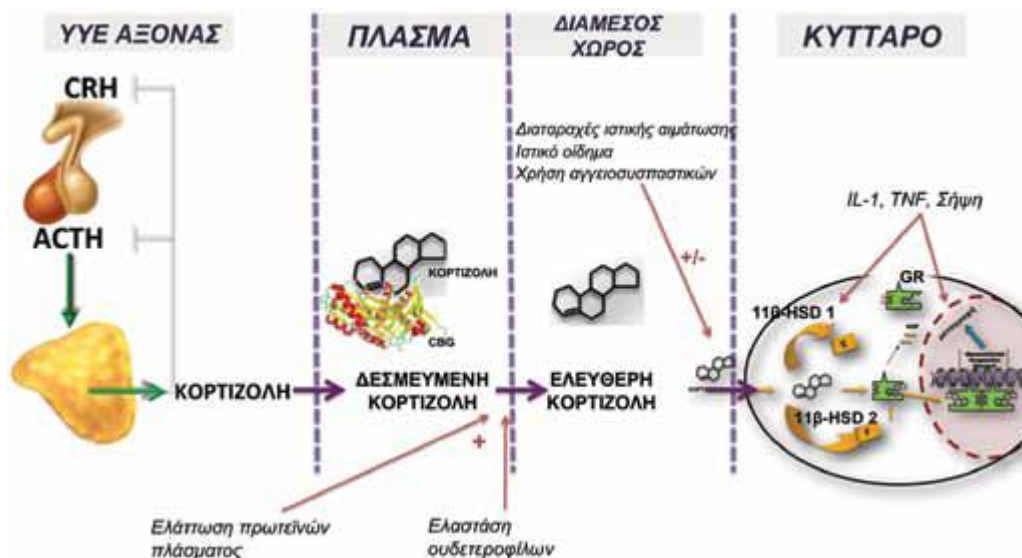
1.3.1.2.ii. Κορτιζόλη

Η κορτιζόλη, έχει τον κύριο ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης τόσο σε συνθήκες ηρεμίας όσο και σε συνθήκες stress. Η κορτιζόλη είναι ορμόνη, το κύριο φυσικό γλυκοκορτικοειδές που συντίθεται από τη φλοιώδη μοίρα των επινεφριδίων, από την κορτιζόνη, η οποία είναι αδρανής μέχρι να μετατραπεί στη δραστική υδροκορτιζόνη [48]. Συνοπτικά η βιοσύνθεση της κορτιζόλης φαίνεται στην εικόνα 4 [49]. Η απελευθέρωση της κορτιζόλης, όπως και σε όλες τις στεροειδείς ορμόνες, ελέγχεται σχεδόν εξ ολοκλήρου από τη ρύθμιση του ρυθμού σύνθεσής της. Η έκκριση της κορτιζόλης ελέγχεται από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Το stress (π.χ. το τραύμα, η νηστεία, η χειρουργική επέμβαση) διεγείρει τον υποθάλαμο για την έκκριση απελευθερωτικής ορμόνης της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (CRH) στην πυλαία φλέβα. Η CRH διεγείρει την απελευθέρωση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH), η οποία ταξιδεύει μέσω της αιματικής ροής στο φλοιό των επινεφριδίων και αυξάνει τη σύνθεση και την απελευθέρωση της κορτιζόλης. Η κορτιζόλη, στη συνέχεια, ταξιδεύει μέσω του αίματος πίσω στον υποθάλαμο και στην υπόφυση για να ασκήσει αρνητική παλίνδρομη δράση στην έκκριση CRH και ACTH, και να στοχεύσει σε ιστούς στόχους σε όλο το σώμα, ώστε να μετριάσει την απόκριση του οργανισμού στο stress [50-51]. Η καταστολή της έκκρισης κορτιζόλης, CRH και ACTH εμποδίζει την υπερπαραγωγή κορτιζόλης, ενώ η αποδιοργάνωση αυτής της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης της έκκρισης κορτικοειδών, προκαλεί σοβαρά προβλήματα στην ομοιοστασία του οργανισμού, λόγω της ανεξέλεγκτης παραγωγής κορτιζόλης [52-53].



Εικόνα 4. Βιοσύνθεση της κορτιζόλης (Από Papadopoulos V., Miller WL., Role of mitochondria in steroidogenesis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010; 26;771).

Φυσιολογικά η έκκριση της κορτιζόλης, λόγω της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης στον υποθάλαμο και την υπόφυση ακολουθεί κερκάρδιο ρυθμό με υψηλά επίπεδα το πρωί και χαμηλά το βράδυ. Εκτός όμως της ρύθμισης της παραγωγής κορτιζόλης από τον κλασικό υποθαλάμο-υπόφυση-επινεφριδικό άξονα υπάρχουν επίσης σημαντικοί τοπικοί μηχανισμοί ρύθμισης της δράσης της κορτιζόλης [54] (Σχήμα 1). Τα επίπεδά της κορτιζόλης αυξάνονται άμεσα στους χειρουργικούς ασθενείς, κατά κύριο λόγο μέσω της ταχύτατης αύξησης της CRH και ακολούθως της ACTH. Σε μικρότερο βαθμό εμπλέκονται ACTH-ανεξάρτητοι μηχανισμοί αύξησης της κορτιζόλης, όπως η άμεση διέγερση των επινεφριδίων από κυτταροκίνες, όπως η ιντερλευκίνη-1, η ιντερλευκίνη-6, ο TNF- α , αλλά και από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα [39].



Σχήμα 1. Επίπεδα ρύθμισης της δράσης των γλυκοκορτικοειδών.

Επιπλέον, σε έντονο χειρουργικό stress καταργείται ο κirkάδιος ρυθμός και μειώνεται και η ανασταλτική δράση της κορτιζόλης στην έκκριση των CRH και ACTH. Η αύξηση της κορτιζόλης προάγει την παροχή ενέργειας με την αλλαγή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, του λίπους και των πρωτεϊνών του μεταβολισμού, ώστε να παρέχεται ενέργεια στα ζωτικά όργανα (εγκέφαλος, καρδιά, μύες), περιορίζει την υπερβολική φλεγμονώδη αντίδραση και βελτιώνει την αιμοδυναμική κατάσταση μέσω κατακράτησης υγρών και ευαισθητοποίησης των αγγείων στην αγγειοσυσπαστική δράση των κατεχολαμινών [55]. Τα υψηλά επίπεδα κορτιζόλης αντανakλούν βαρύτερη κλινική κατάσταση, ενώ τα χαμηλά επίπεδα θεωρείται ότι δείχνουν μια σχετική ανικανότητα των επινεφριδίων να ανταποκριθούν επαρκώς στο στρες. Η αδυναμία αυτή αποτελεί αρκετά αμφιλεγόμενη οντότητα για την οποία έχουν προταθεί οι όροι «ανεπάρκεια κορτικοειδών σχετιζόμενη με κρίσιμη ασθένεια» (critical illness–related corticosteroid insufficiency-CIRCI) [56].

1.3.2. Φλεγμονώδης απόκριση του οργανισμού στο χειρουργικό τραύμα

Ως φλεγμονή ορίζεται η μη ειδική αντίδραση του οργανισμού σε οποιοδήποτε βλαπτικό ερέθισμα, το οποίο δύναται να προκαλέσει κυτταρική ή ιστική βλάβη, και έχει σκοπό την εξουδετέρωση του βλαπτικού παράγοντα και στην συνέχεια την αποκατάσταση της ομοιόστασης του οργανισμού [57]. Οι ειδικές φυσιολογικές

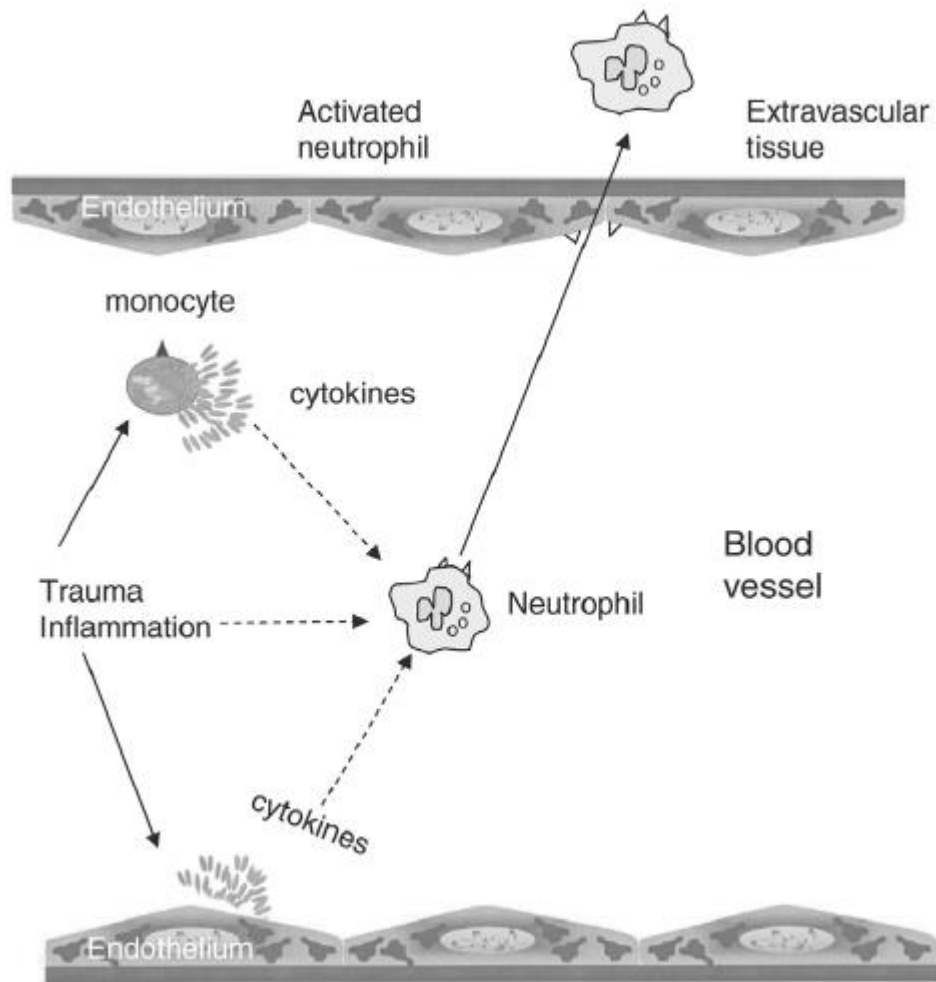
αντιδράσεις του οργανισμού έναντι των διαφόρων βλαπτικών αιτιών προσπαθούν να αδρανοποιήσουν το φλεγμονώδες αίτιο, να ενεργοποιήσουν τους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού και να προάγουν την ιστική επούλωση. Η πρώιμη, άμεση, αλλά μη ειδική απόκριση του οργανισμού είναι γνωστή ως αντίδραση οξείας φάσης [58].

Πρόσφατες μελέτες έχουν εντοπίσει μια βασική νευρική οδό η οποία αντανακλαστικά παρακολουθεί και ρυθμίζει τη φλεγμονώδη ανταπόκριση. Φλεγμονώδη ερεθίσματα ενεργοποιούν αισθητήριες οδούς που μεταφέρουν πληροφορίες στον υποθάλαμο. Σαν το επιγονατιδικό αντανακλαστικό, στο οποίο η σύσπασση του επιγονατιδικού τένοντα προκαλεί μια ραγδαία αντίθετη δράση του μυός, μία φλεγμονώδης εξεργασία ενεργοποιεί μία γρήγορη και υποσυνείδητη αντι-φλεγμονώδη απόκριση. Αυτό αποτρέπει τη διαρροή των φλεγμονωδών προϊόντων στην κυκλοφορία. Το νευρικό σύστημα τελειοποιεί και ολοκληρώνει τη φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού, συλλέγει πληροφορίες σχετικά με τη χωροκατακτητική εκδηλώση των συμβάντων από διάφορους τοπικούς ιστούς, κινητοποιεί την άμυνα του οργανισμού και δημιουργεί ανάμνηση για να βελτιώσει τις πιθανότητες για την επιβίωσή του [59-60-61].

Η πρόκληση βλάβης σε κάποιο ιστό λόγω χειρουργικού τραύματος κινητοποιεί την παραγωγή πληθώρας ουσιών, με αποτέλεσμα τη φλεγμονώδη αντίδραση και τον πόνο (Σχήμα 2). Έτσι, απελευθερώνονται οι διαμεσολαβητές φλεγμονής (π.χ., προστανοειδή, ιντερλευκίνες), οι οποίοι ασκούν μία ποικιλία δράσεων, περιλαμβανομένης της επίδρασης στη δραστηριότητα των φλεγμονωδών κυττάρων (π.χ., λεμφοκύτταρα, σιτευτικά κύτταρα, ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα), τροποποιείται ο τόνος των αγγείων και η διαπερατότητά τους (μέσω της έκκρισης του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, ισταμίνης, σεροτονίνης, προστανοειδών κ.ά.) και, τέλος, ασκείται κυτταροτοξική δράση (μέσω των ελεύθερων ριζών οξυγόνου, οξειδίου του νατρίου κ.ά.) [1]. Οι διεργασίες αυτές έχουν στόχο την ελαχιστοποίηση της ιστικής βλάβης, εμπλέκονται στις τοπικές ανοσολογικές αποκρίσεις και στην ιστική αποκατάσταση και συμβάλλουν στην αναπλήρωση των πρωτεϊνών που χρησιμοποιήθηκαν στις φλεγμονώδεις διεργασίες [62].

Τα κύτταρα που συνήθως θεωρείται ότι πυροδοτούν την φλεγμονώδη αντίδραση είναι τα ιστικά μακροφάγα. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα απελευθερώνουν πλήθος μορίων που περιλαμβάνουν τις ρίζες οξυγόνου (O²⁻, HO[.]), το μονοξειδίο του αζώτου (NO), τους λιπιδικούς φλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως η προσταγλανδίνη E₂ (PGE₂), το λευκοτριένιο B₄, τη θρομβοξάνη A₂, τον παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF)

και σημαντικές κυτοκίνες που φαίνεται ότι ρυθμίζουν την έμφυτη και επίκτητη ανοσία. Οι κυτοκίνες που σχετίζονται με την φλεγμονώδη απόκριση περιλαμβάνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η IL-6, ο ογκονεκρωτικός παράγοντας-α (TNF-α) και αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες που μειορυθμίζουν την φλεγμονώδη απόκριση, όπως η IL-4, η IL-10 και ο τροποποιητικός αυξητικός παράγοντας-β (TGF-β) [63-64].



Σχήμα 2. Φλεγμονώδη αντίδραση στο τραύμα.

1.3.2.1. Παράγοντας TNF-α

Ο Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων α (TNF-α) είναι μια πολυλειτουργική κυτοκίνη που συμμετέχει σε πολλές διαφορετικές οδούς στην ομοιόσταση και την παθοφυσιολογία των θηλαστικών. Μπορεί να συμμετέχει σε αντίθετες βιολογικές δράσεις, γεγονός που σημαίνει πολύπλοκους μηχανισμούς ρύθμισης. Ο TNF-α, γνωστός επίσης ως καχεκτίνη, εντοπίστηκε για πρώτη φορά ως κυτταροτοξικός παράγοντας που προκαλεί λύση ορισμένων καρκινικών κυττάρων. Το γονίδιο του TNF-α είναι μέλος της υπερικογένειας του TNF-α (που αποτελείται από τουλάχιστον 20 διαφορετικά μέλη). Το TNF-α διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην φλεγμονή, την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος, την απόπτωση και το μεταβολισμό των λιπιδίων. Το TNF-α εμπλέκεται επίσης σε μια σειρά παθολογικών καταστάσεων συμπεριλαμβανομένου του άσθματος, της νόσου Crohn, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, του νευροπαθητικού πόνου, στην παχυσαρκία, στον διαβήτη τύπου 2, το σηπτικό σοκ, την αυτοανοσία και τον καρκίνο [65-66-67].

Η απελευθέρωση του TNF-α προκαλείται κατά κύριο λόγο από ιογενείς λοιμώξεις και ενδοτοξίνες, λιποπολυσακχαρίτες ή άλλα βακτηριακά συστατικά, από ιστικό τραυματισμό, βλάβη του DNA και από την IL-1, το PDGF και τον ίδιο τον TNF-α. Κατά κύριο λόγο παράγεται από τα μακροφάγα, αλλά επίσης και από τα μονοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα, τα NK-κύτταρα, τα σιτευτικά κύτταρα, τα ενδοθηλιακά

κύτταρα και τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα. Η έκφραση του TNF-α στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τους ινοβλάστες επάγεται από την IL-17. Η έκφραση άλλων κυτοκινών, χημειοκινών, δραστικών ριζών οξυγόνου, οξειδίων του αζώτου και προσταγλανδινών, διεγείρονται από τον TNF-α [68-69].

Η μετατραυματική απελευθέρωση TNF-α, σύμφωνα με τις έως τώρα μελέτες, είναι άμεση και μικρής χρονικής διάρκειας, με τις μέγιστες αριθμητικές τιμές να εμφανίζονται περίπου 90 λεπτά μετά το τραύμα και με επάνοδο σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα μέσα σε 4 ώρες. Ένα μόριο TNF-α με χρόνο ημίσειας ζωής 15 με 18 λεπτά, είναι ικανό να έχει ως αποτέλεσμα πλήθος μεταβολικών και αιμοδυναμικών αλλαγών που χαρακτηρίζουν την κυτταρική απάντηση στη φλεγμονή [70].

1.3.2.2. Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)

Η IL-6 είναι μία κυτταροκίνη, η οποία παράγεται από διάφορους τύπους κυττάρων, όπως τα T και τα B λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα/μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα, οι ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα ηπατοκύτταρα, τα μεσαγγειακά κύτταρα καθώς και από διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων [71]. Η IL-6 ρυθμίζει ποικιλία διεργασιών σε διάφορους κυτταρικούς τύπους (πλειοτροπισμός) και έχει σημαντικές βιολογικές δράσεις. Σε συνδυασμό με το διαλυτό υποδοχέα της (sIL-6Rα) καθορίζει τη μετάβαση από την οξεία στη χρόνια φλεγμονή. Επιπρόσθετα, ενεργοποιεί τα B και τα T-λεμφοκύτταρα, τους οστεοκλάστες και τους ινοβλάστες και προάγει τη φλεγμονή και την αυτοανοσία. Η IL-6 μπορεί επίσης να λειτουργήσει ως ένα αντι-φλεγμονώδες μόριο, όπως συμβαίνει στους σκελετικούς μύες όπου εκκρίνεται ως απόκριση προς την άσκηση. Επιπλέον, ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και τη διαφοροποίηση των B κυττάρων μνήμης και των πλασματοκυττάρων [72].

Η Ιντερλευκίνη 6 μαζί με το TNF-α και την IL-1 προκαλεί την οξεία φλεγμονώδη απόκριση. Η IL-6 είναι σχεδόν αποκλειστικά υπεύθυνη για τον πυρετό και την αντίδραση της οξείας φάσης στο ήπαρ και αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη μετάβαση από την οξεία φλεγμονή προς την επίκτητη ανοσία ή προς τη χρόνια φλεγμονώδη νόσο. Όταν απορρυθμίζεται, συμβάλλει στη χρόνια φλεγμονή σε καταστάσεις όπως η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, στην αρθρίτιδα και τη σηψαιμία [73-74]. Αυξημένα επίπεδα IL-6 στον ορό βρίσκονται επίσης σε ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα, στον ορό και το πλάσμα ως δείκτης για την πρόβλεψη μετεγχειρητικών επιπλοκών, στον ορό και στα ούρα των μεταμοσχευμένων πριν την απόρριψη του μοσχεύματος, στον ορό ασθενών με σηπτικό σοκ και σε ασθενείς με φλεγμονώδη και τραυματική αρθρίτιδα [75].

Μετά από τραύμα, τα επίπεδα της IL-6 στην κυκλοφορία ανιχνεύονται μετά από 60 λεπτά, κορυφώνονται σε 4 με 6 ώρες και δύνανται να παραμείνουν στην κυκλοφορία και μετά από 10 ημέρες. Τα επίπεδά της εμφανίζονται αναλογικά με το βαθμό του ιστικού τραύματος, παρά από τη διάρκεια της επέμβασης, για αυτό ακριβώς τον λόγο στις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις παρατηρείται μικρότερη έκφρασή της από ότι στις αντίστοιχες ανοικτές [76].

1.3.2.3. C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι πρωτεΐνη του αίματος 224 αμινοξέων, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται γρήγορα σε απόκριση φλεγμονής. Για τον λόγο αυτό **είναι ο εκτενέστερα μελετημένος δείκτης της συστηματικής φλεγμονής και χαρακτηρίζεται ως πρωτεΐνη οξείας φάσης, όρος που χρησιμοποιείται για όλες εκείνες τις πρωτεΐνες που η συγκέντρωσή τους αυξάνει κατά τουλάχιστον 25% κατά την διάρκεια της φλεγμονής. Η CRP συντίθεται κυρίως από τα ηπατοκύτταρα, ενώ άλλα κύτταρα όπως τα λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα μπορούν επίσης να παράγουν μικρές ποσότητες [77-78].**

Η CRP εμπλέκεται στην οψωνοποίηση, στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος, στην στρατολόγηση και προσκόλληση των λευκοκυττάρων, στην έκκριση κυτοκινών και στην απόπτωση. Ο ρόλος της CRP είναι να δεσμεύει τη φωσφοχολίνη που εκφράζεται στην επιφάνεια των νεκρών κυττάρων και των βακτηρίων προκειμένου να ενεργοποιήσει το σύστημα συμπληρώματος και να ενισχύει την φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα. Έτσι, η CRP συμμετέχει στην εκκαθάριση των νεκρωτικών και αποπτωτικών κυττάρων [79]. Η δυνατότητα της CRP να διεγείρει την έκκριση κυτοκινών παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Γνωρίζοντας ότι οι κυτοκίνες, κυρίως η IL-6, αλλά και η IL-1 με τον TNF-α, διεγείρουν την παραγωγή της CRP, μπορούμε να συμπεράνουμε την ύπαρξη ενός μηχανισμού θετικής ανάδρασης μεταξύ επαγωγής της CRP και ενίσχυσης της φλεγμονώδους αντίδρασης. Η συνολική εκτίμηση αυτών των παρατηρήσεων δείχνει ότι η CRP φαίνεται να ασκεί ένα ευρύ φάσμα δράσεων στη φλεγμονώδη απόκριση [80].

Τα αυξημένα επίπεδα ορού της CRP θεωρούνται γενικώς ως μη ειδικός αλλά ιδιαίτερα ευαίσθητος δείκτης της φλεγμονώδους απάντησης. Σε αντίθεση με πρώιμες παρατηρήσεις, ένας αριθμός μελετών υποστηρίζουν ότι η CRP παρουσιάζει διάφορες άμεσες προφλεγμονώδεις δράσεις, και μεσολαβεί στην έναρξη και στην επέκταση της φλεγμονώδους αντίδρασης [81]. Ο προσδιορισμός της CRP χρησιμεύει στη διάγνωση μολυσματικών και φλεγμονωδών καταστάσεων. Οι γρήγορες χαρακτηριστικές αυξήσεις της CRP συμβαίνουν μετά από φλεγμονή, μόλυνση, τραύμα, νέκρωση ιστού, κακοήθειες και αυτοάνοσες διαταραχές. Λόγω της ευαισθησίας της, η CRP έχει καθιερωθεί σαν ένας δείκτης ύπαρξης φλεγμονώδους κατάστασης στους ιστούς του σώματος. Οι τιμές της αυξάνονται πάνω από το φυσιολογικό στα 20 έως 500 ml/l εντός τεσσάρων ή οκτώ ωρών μετά από ένα οξύ τραυματισμό [82].

1.4. Ελάχιστα Επεμβατική χειρουργική και χειρουργικό stress

Η τελευταία δεκαετία χαρακτηρίζεται από μια έκρηξη στη χειρουργική. Η τεράστια εξέλιξη της τεχνολογίας υποχρεώνει τους ιατρούς, τους νοσηλευτές, αλλά και τους ασθενείς να γίνουν κοινωνοί αυτών των εξελίξεων που πραγματοποιούνται σε παγκόσμια κλίμακα. Η Λαπαροενδοσκοπική Χειρουργική και οι Ελάχιστα Επεμβατικές Προσπελάσεις αποτελούν πλέον σύγχρονες κατακτήσεις, που βελτιώνουν συνεχώς τη διάγνωση των χειρουργικών παθήσεων και τη θεραπευτική παρέμβαση προς όφελος του ασθενούς. Η ελάχιστα επεμβατική χειρουργική αναφέρεται σε ένα σύνολο από τροποποιήσεις και προσαρμογές της παραδοσιακής χειρουργικής μεθόδου που στοχεύουν στην ταχύτερη μετεγχειρητική αποκατάσταση χωρίς επιπλοκές.

Το αποτέλεσμα είναι εντυπωσιακό και συνάμα ασύλληπτο για την τακτική που επικρατούσε μέχρι σήμερα. Οι καινούργιες τεχνικές δεν έχουν αλλάξει μόνο τη χειρουργική αντιμετώπιση μιας πληθώρας νοσημάτων της κοιλιάς, αλλά και τη συνολική θεώρηση που υπάρχει σήμερα στη χειρουργική. Βάση κάθε σύγχρονης προσπάθειας είναι η ελαχιστοποίηση του τραύματος στο σώμα με ταυτόχρονη μείωση του χειρουργικού στρες, ώστε ο χρόνος νοσηλείας να μειώνεται σημαντικά, η ανάρρωση να είναι ταχύτερη, η επάνοδος στη φυσιολογική δραστηριότητα να είναι άμεση, αλλά και το αισθητικό αποτέλεσμα εξαιρετικό.

Για να επιτευχθούν τα προηγούμενα, χρησιμοποιούνται ειδικές τεχνικές σε συνδυασμό με τεχνολογίες video και οπτικών ινών υψηλής ευκρίνειας, πολύ λεπτά εργαλεία 2 έως 10 χιλιοστών, αλλά και νέα, σύνθετα ρομποτικά πολυεργαλεία. Για να επιτευχθεί η προσπέλαση των οργάνων-στόχων χρησιμοποιούνται είτε φυσικά στόμια του σώματος, όπως το στόμα, ο πρωκτός ή και ο κόλπος στις γυναίκες, είτε ειδικοί οδηγοί (trocars) για την εισαγωγή των εργαλείων διά του τοιχώματος της κοιλιάς από μία ή περισσότερες μικρές τομές (όχι μεγαλύτερες από λίγα χιλιοστά).

Όλα αυτά έρχονται σε τεράστια πρακτική, αλλά και φιλοσοφική αντίθεση με την κλασική χειρουργική όπως την ξέραμε μέχρι σήμερα, κομίζοντας πολλά πλεονεκτήματα για το χειρουργό. Το χειρουργικό πεδίο έχει πια οπτική μεγέθυνση έως και 10 φορές, με αποτέλεσμα η επέμβαση να γίνεται με κανόνες μικροχειρουργικής, με μεγάλη ακρίβεια, απόλυτο σεβασμό στους ιστούς, πολύ μικρή κάκωσή τους, ελάχιστη απώλεια αίματος, σχεδόν ανυπαρξία μετεγχειρητικών συμφύσεων και με τη δυνατότητα άμεσης μετεγχειρητικής κινητοποίησης του αρρώστου, καθώς ο πόνος συχνά απουσιάζει

τελείως.

Ο μεγάλος εκπρόσωπος της Ελάχιστα Επεμβατικής Χειρουργικής (Minimally Invasive Surgery) σίγουρα είναι η Λαπαροσκοπική Χειρουργική και η εξέλιξή της με τη Ρομποτικά Υποβοηθούμενη Χειρουργική. Όπως προδίδει και η ετυμολογία της λέξης (λαπάρα = κοιλιά), αυτή αφορά σε κάθε παρέμβαση σε ενδοκοιλιακό όργανο.

Σήμερα πια δεν υπάρχει επέμβαση της ανοικτής χειρουργικής που να μη γίνεται με τη νέα μέθοδο. Μάλιστα, σε δύσκολα προσπελάσιμες περιοχές της κοιλιάς, η λαπαροσκοπική χειρουργική έχει δώσει εντυπωσιακά αποτελέσματα. Έτσι αντιμετωπίζονται σήμερα η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, παθήσεις του οισοφάγου και του στομάχου, παθήσεις του λεπτού και του παχέος εντέρου αλλά και του ήπατος, του σπληνός και των επινεφριδίων. Ιδιαίτερα καλά αποτελέσματα έχουν καταγράψει διεθνείς έρευνες στον τομέα του καρκίνου του πεπτικού, πιθανώς λόγω της μικρότερης επίδρασης της τεχνικής στην άμυνα του οργανισμού.

Η έννοια της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής έχει εφαρμοστεί σε όλες τις χειρουργικές ειδικότητες και εξακολουθεί να είναι μια σημαντική καινοτομία, κυρίως με τη μείωση του μεγέθους του τραύματος και με τον τρόπο αυτό με τη μείωση της ανεπιθύμητης φλεγμονώδους αποκρίσης, του πόνου και του καταβολισμού [83 - 84]. Σε ορισμένες περιπτώσεις όπου η εναλλακτική προσέγγιση για την ελάχιστη επεμβατική χειρουργική είναι μια μεγάλη τομή (αδρεναλεκτομή, σπληνεκτομή, χειρουργική επέμβαση παλινδρόμησης, βαριατρική χειρουργική κ.λπ.), τα κλινικά πλεονεκτήματα για γρήγορη ανάρρωση μπορεί να είναι άμεσα εμφανή. Ωστόσο, σε άλλες επεμβάσεις (χολοκυστοεκτομή, χειρουργική αποκατάσταση βουβωνοκήλης, χειρουργική του κόλου), τα πλεονεκτήματα είναι λιγότερο εμφανή, ειδικά όταν οι ανοικτές χειρουργικές επεμβάσεις εκτελούνται εντός της έννοιας της γρήγορης ανάρρωσης [85].

1.5. Υστερεκτομή και χειρουργικό stress

Είναι κοινά αποδεκτό ότι μία από τις κύριες αιτίες μετεγχειρητικής νοσηρότητας σε μία κατά τα άλλα απλή χειρουργική διαδικασία, αυτή της υστερεκτομής, είναι η απάντηση του οργανισμού στο χειρουργικό τραύμα [86]. Η απάντηση στο χειρουργικό στρες αρχίζει μέσα σε λίγα λεπτά από την υστερεκτομή, πρώτα με την έκκριση της επινεφριδιοφλοιοτρόπου ορμόνης (ACTH), που διεγείρει την αυξημένη παραγωγή

κορτιζόλης και μέσα στις επόμενες ώρες με αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης στην κυκλοφορία. Το μέγεθος της αντίδρασης εξαρτάται από το βαθμό του τραύματος που σημαίνει ότι σημαντικές διαφορές στην απόκριση παρατηρούνται μεταξύ της κοιλιακής ή λαπαροσκοπικής υστερεκτομής και των ανοικτών χειρουργικών επεμβάσεων. Μια αναδρομική μελέτη ανέφερε βελτιωμένη ανάρρωση στην κοιλιακή υστερεκτομή σε σύγκριση με τις ανοικτές και λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενες χειρουργικές τεχνικές. Οι λαπαροσκοπικές διαδικασίες βρέθηκαν να έχουν παρόμοια πλεονεκτήματα σε σύγκριση με την κοιλιακή υστερεκτομή. Ωστόσο, με τη σύγκριση των συνολικών μακροχρόνιων επιδράσεων, εκτός του προγράμματος ταχείας ανάρρωσης, δεν υπάρχει σαφές πλεονέκτημα της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής τεχνικής έναντι της ανοικτής [87 – 88].

Τα τελευταία χρόνια διεξάγεται έρευνα για τις διεγχειρητικές παρεμβάσεις κατά την υστερεκτομή, με σκοπό την τροποποίηση της αντίδρασης στο χειρουργικό τραύμα, σε μία προσπάθεια να μειωθεί η μετεγχειρητική νοσηρότητα .

1.6. Αναισθησία και υστερεκτομή

Η ολική κοιλιακή υστερεκτομή γίνεται υπό γενική ή περιοχική αναισθησία και απαιτεί παραμονή στο νοσοκομείο της τάξης των 3-6 ημερών και χρόνο ανάρρωσης μέχρι και 6 εβδομάδες.

Η γενική αναισθησία παρέχει αποτελεσματική περιεγχειρητική αναλγησία, μυοχάλαση και απώλεια της συνείδησης, αλλά δυστυχώς συμβάλλει σε δυσμενή μετεγχειρητικά συμπτώματα όπως μετεγχειρητική ναυτία και έμετο, κατάπτωση και υπνηλία. Η εισαγωγή βραχείας δράσης πτητικών και ενδοφλέβιων αναισθητικών επιτρέπει την ταχεία ανάρρωση (fast track) και έχει τη δυνατότητα να συντομεύσει τη διαμονή στο νοσοκομείο μετά το χειρουργείο [89 - 90]. Η γενική αναισθησία φέρει τον κίνδυνο να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες που συχνά οφείλονται στην υπόταση. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε νοσηρότητα, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή αρρυθμία, πνευμονία, πνευμονική και νεφρική ανεπάρκεια, ακόμη και θνησιμότητα [91 -92 -93]. Η γενική αναισθησία είναι η προτιμώμενη και κυρίαρχη τεχνική για τη λαπαροσκοπική υστερεκτομή διότι ελέγχει τον διεγχειρητικό πόνο και βελτιώνει την ευεξία του ασθενούς λόγω του πνευμοπεριτοναίου και της θέσης Trendelenburg, εξασφαλίζει ανοιχτό αεραγωγό και επιτρέπει τον έλεγχο του εξαερισμού για τη μείωση της υπερκαπνίας.

Στη μαιευτική η επισκληρίδιος αναισθησία αποτελεί την αναισθησία εκλογής για τη καισαρική τομή, αλλά δεν χρησιμοποιείται συνήθως στην κοιλιακή υστερεκτομή [94]. Ωστόσο, συχνά σε σοβαρές κοιλιακές επεμβάσεις η γενική αναισθησία συνδυάζεται με την έγχυση ενός οπιοειδούς παράγοντα στον υπαραχνοειδή χώρο της σπονδυλικής στήλης προκειμένου την ενίσχυση και παράταση της ενδο- και μετ-εγχειρητικής αναλγησίας, καταστέλλοντας ταυτόχρονα την νευρο-ενδοκρινική απάντηση στο χειρουργικό στρες [95 -96].

Η διήθηση κατά μήκος της τομής τοπικών αναισθητικών είναι μια αποτελεσματική μέθοδος για την ανακούφιση από τον πόνο μετά από πολλές χειρουργικές επεμβάσεις. Μπορεί να μειώσει την μετεγχειρητική κατανάλωση αναλγητικών [97]. Η διήθηση του χειρουργικού τραύματος κατά μήκος της τομής με τοπικά αναισθητικά (ΤΑ) είναι μια απλή, αποτελεσματική και φθηνή μέθοδος μετεγχειρητικής αναλγησίας για μια ποικιλία χειρουργικών επεμβάσεων, χωρίς σοβαρές παρενέργειες. Η αποτελεσματικότητα και η διάρκεια της αναλγησίας εξαρτάται από το μήκος του τραύματος καθώς και το είδος του τοπικού αναισθητικού που χρησιμοποιείται [98]. Μια πρόσφατη μελέτη σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ανοικτή κοιλιακή υστερεκτομή βρέθηκε ότι η διήθηση της χειρουργικής τομής που περιελάμβανε περιτοναϊκή, μυοσκελετική και υποδερμική διήθηση παρέχει μεγαλύτερη ανακούφιση από τον πόνο σε σύγκριση με τον περιφερικό νευρικό αποκλεισμό της κοιλιακής χώρας [99]. Ωστόσο, το κατά πόσο η τοπική ανοσοτροποποιητική δράση των ΤΑ, όταν χορηγούνται προεγχειρητικά, μπορεί να μεταβάλει τη νευροενδοκρινική και φλεγμονώδη απάντηση στο χειρουργικό τραύμα, συνεχίζει να αποτελεί σημαντικό πεδίο έρευνας σε κλινικό και πειραματικό επίπεδο [100].

Η λιδοκαΐνη θεωρείται ένας πολλά υποσχόμενος παράγοντας στο θέμα της νευροπροστασίας γιατί: α) αποτελεί ΤΑ (συνεπώς ο χειρισμός του είναι εύκολος), β) ενεργεί σε αρχικό στάδιο του ισχαιμικού «καταρράκτη» (άρα διακόπτει την αλληλουχία των παθοφυσιολογικών αντιδράσεων όταν χορηγηθεί προφυλακτικά) και γ) δρα σε δόσεις που έχουν εφαρμοστεί κλινικά. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο τα ΤΑ βελτιώνουν τη νευρολογική έκβαση παραμένει εν πολλοίς αδιευκρίνιστος, φαίνεται ότι η λιδοκαΐνη μειώνει την ισχαιμική κυτταρική βλάβη, καθώς με τον αποκλεισμό των διαύλων Na^+ , αναστέλλει την επαναλαμβανόμενη εκπόλωση των νευρώνων, μειώνει την εξάντληση των αποθεμάτων ATP, απάγει ελεύθερες ρίζες O_2 , ελαττώνει την ενδοκράνιο πίεση και / ή αναστέλλει τις δράσεις του γλουταμικού. Επιπλέον, αναστέλλοντας την

απελευθέρωση του κυτοχρώματος c, καταστέλλει και τον πιθανότερο μηχανισμό πυροδότησης της νευρωνικής απόπτωσης.

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1. Σκοπός

Το ερευνητικό πρωτόκολλο έχει ως πειραματική υπόθεση ότι τόσο η προεγχειρητική διήθηση, υποδορίως, Λιδοκαΐνης 2%, στο σημείο της χειρουργικής τομής κατά την κοιλιακή ολική ωθηκυστερεκτομή σε κόνικλους, όσο και η αντίστοιχη λαπαροσκοπική τεχνική, προκαλούν μικρότερου βαθμού νευροενδοκρινική και φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού στο χειρουργικό τραύμα σε σχέση με την ανοικτή χειρουργική τεχνική χωρίς προεγχειρητική διήθηση, υποδορίως ΤΑ.

Μετά τον καθορισμό του θέματος, την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας ώστε να εξασφαλιστεί η εγκυρότητα και η πρωτοτυπία της πειραματικής μελέτης και την έγκριση της μελέτης από την αρμόδια διεύθυνση κτηνιατρικής (Αρ. Πρωτ.: 3658 /13-06-2014), ακολούθησε το πειραματικό σκέλος.

2.2. Υλικό και Μέθοδος

Η μελέτη αυτή διεξήχθη στο Κέντρο Κλινικής, Πειραματικής Χειρουργικής & Μεταφραστικής Έρευνας του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών, Ελλάδα. Ο πειραματισμός των ζώων εγκρίθηκε από την Περιφέρεια Αττικής/Δνση Αγροτικής και Κτηνιατρικής Πολιτικής/ΚΑΦΕ (Αρ. Πρωτ.: 3658/13-06-2014) σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία ΠΔ 56 της 30^{ης} Απριλίου 2013 (ΦΕΚ Α' 106/30-4-2013) και την ευρωπαϊκή οδηγία 63/2010/ΕΕ της 22^{ας} Σεπτεμβρίου 2010 (L 276/33/20.10.2010).

2.3. Ζωικά Πρότυπα

Δεκαοκτώ (18) θηλυκοί κόνικλοι της φυλής New Zealand White, ηλικίας 8 εβδομάδων και παρόμοιου σωματικού βάρους $2,8 \pm 0,26$ κιλά (μέση τιμή \pm SD). Τα επιλεγμένα ζώα ήταν απαλλαγμένα από *Pasteurella multocida*, *Salmonella* spp., *Treponema cuniculi*, *Enccephalitozoon cuniculi* και *Eimeria* spp.

Όλα τα ζώα στεγάστηκαν μεμονωμένα, σε μεμονωμένους κλωβούς σε ανοξείδωτα ράφια σε εναλλασσόμενους 12ωρους κύκλους νύχτας/ημέρας. Η περίοδος φωτισμού ήταν μεταξύ 06:00 και 18:00. Η θερμοκρασία δωματίου ήταν 21 ± 2 ° C και η σχετική υγρασία ήταν $50 \pm 5\%$. Οι κόνικλοι τράφηκαν *ad libitum* με προσυσκευασμένη και κατάλληλη για κόνικλους ξηρά τροφή σε μορφή pellet (12 C, Pezzulo, Ιταλία). Όλα τα ζώα είχαν απεριόριστη πρόσβαση στο νερό μέσω συστήματος αυτόματου ποτίσματος. Εφαρμόστηκε περίοδος εγκλιματισμού πέντε ημερών πριν από τη χειρουργική επέμβαση για κάθε κόνικλο καθώς και κλινική εξέταση και προληπτική μέτρηση γενικής αίματος και βιοχημικού προφίλ. Τα αποτελέσματα ήταν εντός των ορίων αναφοράς για όλα τα ζώα.

2.4. Πειραματικό Μοντέλο

Οι κόνικλοι χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες αποτελούμενες από 6 κόνικλους η κάθε μία σύμφωνα με την χειρουργική επέμβαση:

Στα ζωικά πρότυπα της ομάδας Α (n=6) εφαρμόστηκε γενική αναισθησία και υποβλήθηκαν σε Λαπαροσκοπική Ολική Ωοθηκυστερεκτομή (ΛΟΩ).

Σε αυτά της ομάδας Β (n=6) εφαρμόστηκε γενική αναισθησία και υποβλήθηκαν σε Κοιλιακή Ολική Ωοθηκυστερεκτομή (ΚΟΩ).

Στους κόνικλους της ομάδας Γ (n=6) εφαρμόστηκε Προεγχειρητική Διήθηση της χειρουργικής τομής, υποδορίως, με λιδοκαΐνη 2% (2 mg/kg) και υποβλήθηκαν σε Κοιλιακή Ολική Ωοθηκυστερεκτομή (ΠΔΚΟΩ).

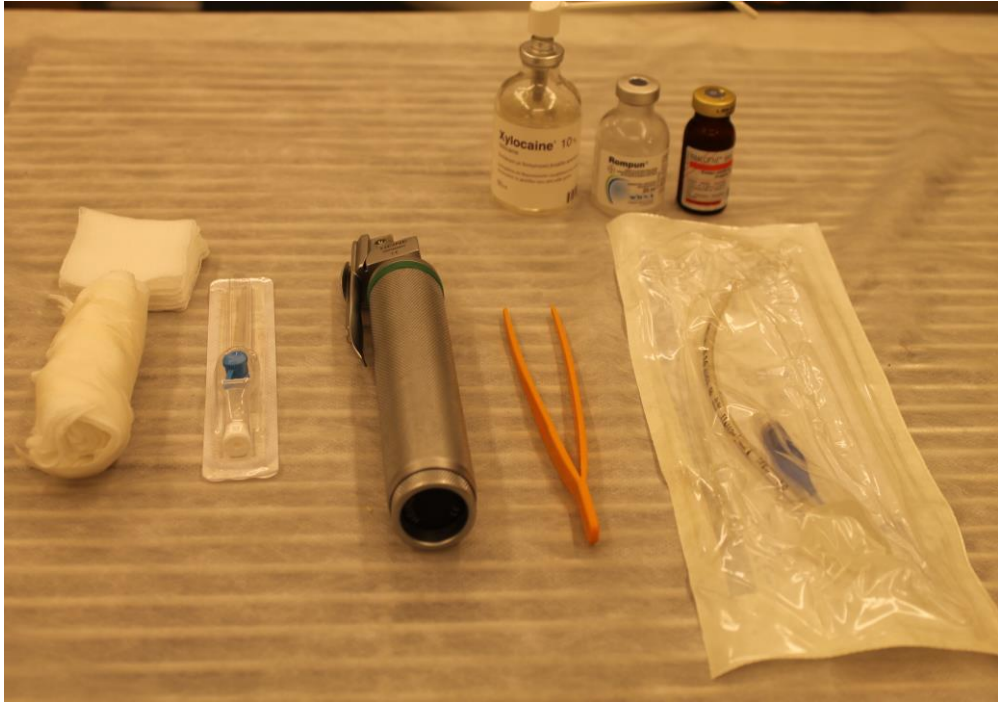
2.5. Αναισθησία

Πριν από τη χειρουργική επέμβαση, οι κόνικλοι στερήθηκαν τροφής για 24 ώρες, αλλά είχαν ελεύθερη πρόσβαση στην πρόσληψη νερού. Η ηρέμηση των ζώων και η εισαγωγή στην αναισθησία πραγματοποιήθηκε με ενδομυϊκή χορήγηση Κεταμίνης (35 mg/kg, Imalgene 1000, Meril, Lyon, France) και Ξυλαζίνης (5 mg / kg Rompun, Bayer Animal Health GmbH, Leverkusen, Γερμανία), 30 λεπτά πριν από τη χειρουργική επέμβαση (Εικόνα 5).

Τα ζώα διασωληνώθηκαν με τη χρήση τραχειοσωλήνα εσωτερικής διαμέτρου 3 mm με αεροθάλαμο και οι οποίοι και συνδέονταν με έναν κτηνιατρικό αναπνευστήρα (MDS Matrx Model 2000; Hallowell EMC, Pittsfield, Massachusetts). Η αναισθησία διατηρήθηκε με τη χορήγηση ελαχίστης κυψελιδικής συγκέντρωσης ισοφλουρανίου στο 1% (1.7-2%, Forenium, Abbott, Abbot Park, IL) (Εικόνα 6).

Ένας ενδοφλέβιος καθετήρας τοποθετήθηκε στη μέση ωτιαία αρτηρία για την πραγματοποίηση των δειγματοληψιών αίματος. Ηλεκτροκαρδιογράφημα (DASH 2000 Pro, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin), ζωτικά σημεία και κορεσμός οξυγόνου καταγράφονταν καθόλη τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης μέσω κατάλληλων ηλεκτροδίων, παλμικού οξυμέτρου και ορθικού θερμομέτρου (9-F, Mon-a-Therm; Mallinckrodt, St Louis, Missouri). Ο μηχανικός αναπνευστήρας ρυθμίστηκε ώστε να διατηρεί την πίεση CO₂ μεταξύ 6 και 8 mm Hg σε όλη τη διάρκεια της λαπαροσκοπικής χειρουργικής επέμβασης. Η συγκέντρωση του Ισοφλουρανίου διατηρήθηκε στο 1,8-2%.

Καθόλη τη διάρκεια της επέμβασης διάλυμα lactated Ringer χορηγούνται ενδοφλέβια με ρυθμό 10 mL/kg/h (Εικόνα 7).



Εικόνα 5. Εξοπλισμός Χορήγησης προαναισθησίας και τοποθέτησης τραχειοσωλήνα.



Εικόνα 6. Κτηνιατρικό αναπνευστήρας (MDS Matrx Model 2000; Hallowell EMC, Pittsfield, Massachusetts).



Εικόνα 7. Μηχανική Υποστήριξη κατά τη Διάρκεια της Αναισθησίας

2.6. Χειρουργική Επέμβαση

Όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις εκτελέστηκαν από την ίδια χειρουργική ομάδα. Οι κόνικλοι τοποθετήθηκαν σε θέση Trendelenburg (15° προς τα κάτω) για να διευκολύνουν την κρνιακή μετατόπιση των σπλάχνων της κοιλιακής κοιλότητας.

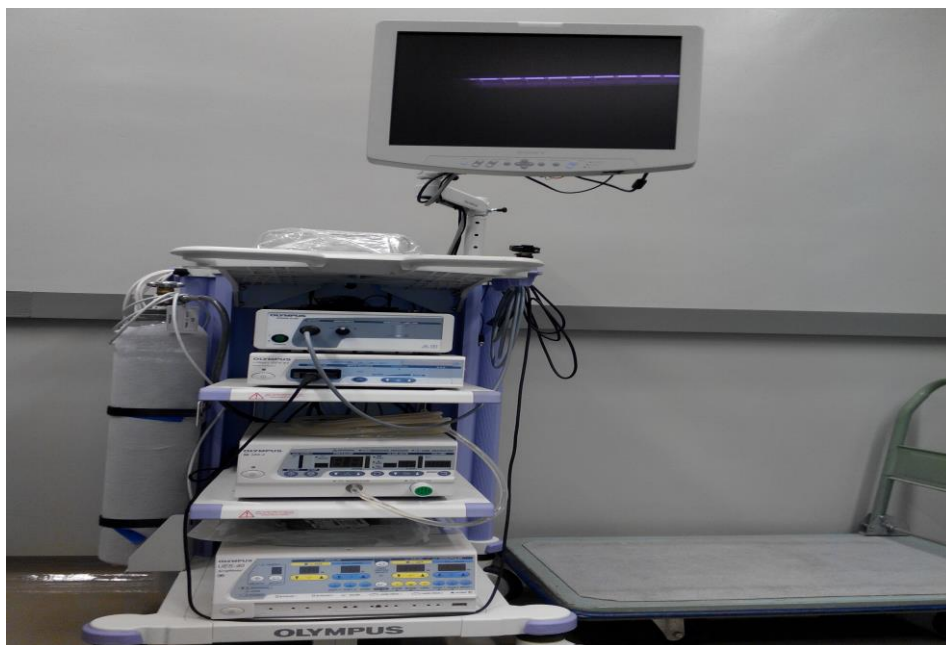
2.6.1. Περιγραφή Λαπαροσκοπικής Ολικής Ωοθηκυστερεκτομής

Στη λαπαροσκοπική ολική ωοθηκυστερεκτομή, ένα τροκάρ διαμέτρου 5 χιλιοστών, ως θύρα οπτικής κάμερας, τοποθετήθηκε μέσω του κοιλιακού τοιχώματος μετά από μικρή τομή του δέρματος στον ομφαλό. Ο μηχανικός αναπνευστήρας ρυθμίστηκε ώστε να διατηρεί την πίεση CO₂ με μέγιστη τιμή αυτή των 12 mm Hg (Intra-abdominal Insufflation Unit - UHI-3, Olympus) (Εικόνα 8). Ένα 30^ο εμπρόσθιο πλάγιο λαπαροσκόπιο διαμέτρου 5 mm (Hopkins II, Karl Storz) με μία βιντεοκάμερα 1-CCD (Visera OTV-S7 Standard Definition Camera System, Olympus) και μία πηγή ψυχρού φωτισμού (Xenon E180, Olympus) (Εικόνα 9) εισήχθησαν μέσω του τροκάρ της οπτικής κάμερας και χρησιμοποιήθηκαν για την αναγνώριση των εν τω βάθει επιγάστριων αιμοφόρων αγγείων

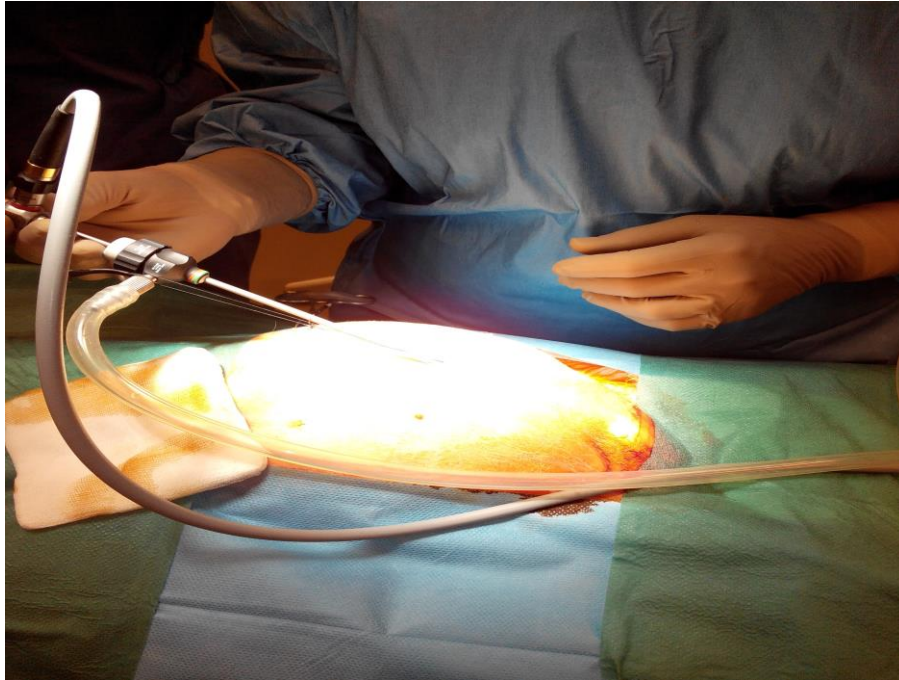
για τη διευκόλυνση της τοποθέτησης των πλευρικών τροκάρ υπό άμεση όραση (Εικόνα 10). Δύο τροκάρ διαμέτρου 3 χιλιοστών εισήχθησαν 1 cm πλευρικά της θηλής στην αριστερή και δεξιά πλευρά της κάτω κοιλίας, σε ένα τριγωνικό σχηματισμό με το τροκάρ που ήταν τοποθετημένο στον ομφαλό (Εικόνες 11 και 12).



Εικόνα 8. Intra-abdominal Insufflation Unit - UHI-3, Olympus



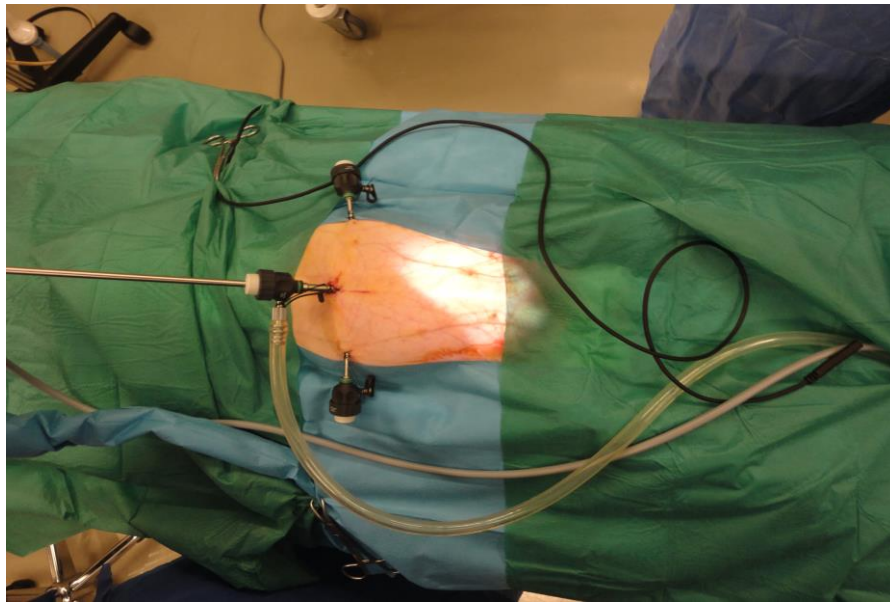
Εικόνα 9. Λαπαροσκοπικός Πύργος, Olympus



Εικόνα 10. Βιντεοκάμερα 1-CCD (Visera OTV-S7 Standard Definition Camera System, Olympus) και πηγή ψυχρού φωτισμού (Xenon E180, Olympus) μέσω του τροκάρ 5 χιλιοστών.

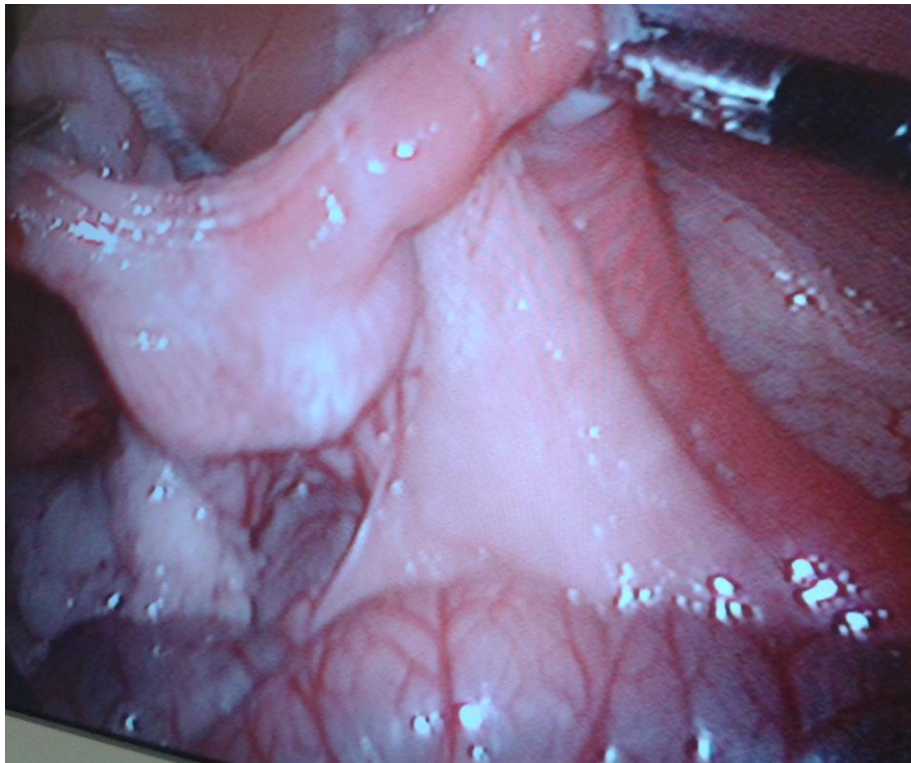


Εικόνα 11. Τροκάρ διαμέτρου 5 & 3 χιλιοστών.

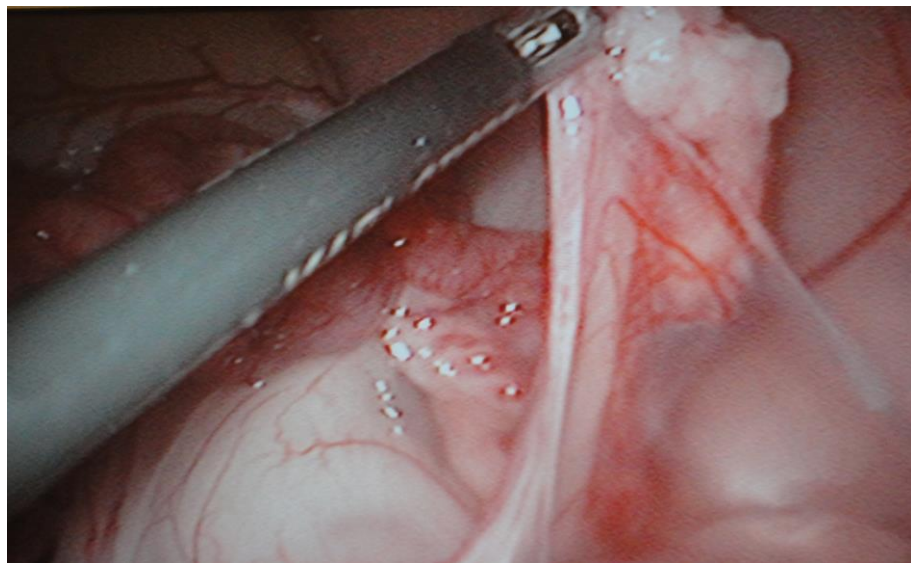


Εικόνα 12. Τοποθέτηση των τροκάρ στην κοιλιακή κοιλότητα.

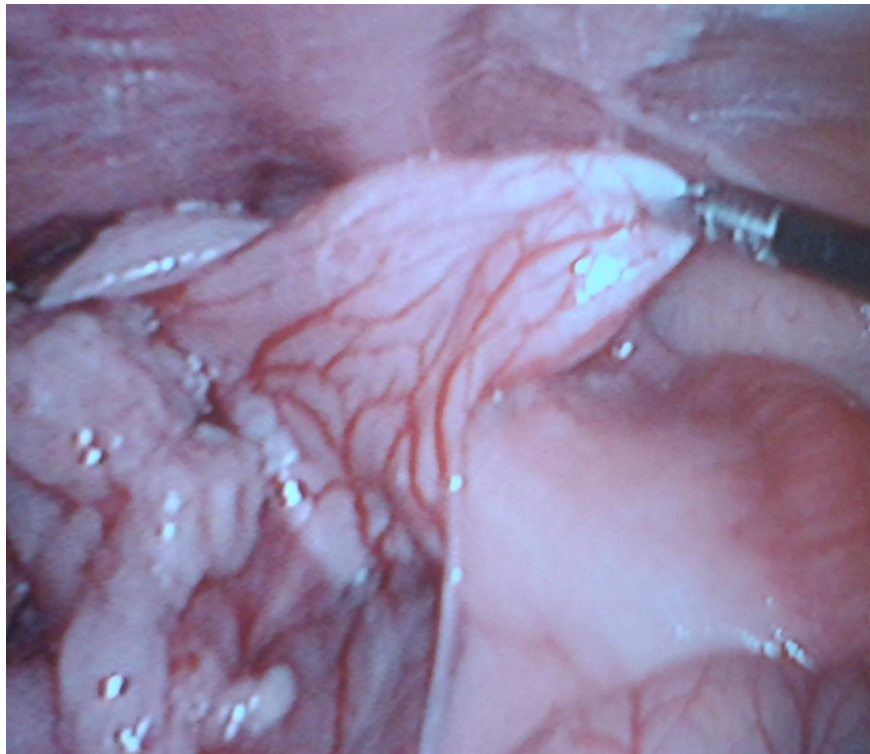
Οι χειρουργικοί χρόνοι ήταν οι εξής: α. Απολίνωση και διατομή των στρογγύλων συνδέσμων της μήτρας και διάνοιξη του προσθίου πετάλου των πλατέων συνδέσμων (Εικόνα 13). β. Απολίνωση και διατομή των κρεμαστήρων συνδέσμων και τα εξαρτήματα, απολίνωση και διατομή των ιδίων συνδέσμων της μήτρας, της σάλπιγγας και των εξαρτηματικών αγγείων (Εικόνα 14). γ. Διάνοιξη της κυστεομητρικής πτυχής και απώθηση της κύστης (Εικόνα 15). δ. Διάνοιξη του οπισθίου πετάλου του πλατέως συνδέσμου, μέχρι την έκφυση των ιερομητρικών συνδέσμων. ε. Απολίνωση και διατομή των μητριάων αγγείων με τη χρήση διπολικής διαθερμίας (Εικόνα 16). στ. Απολίνωση και διατομή των πλαγίων συνδέσμων και των κολποτραχηλικών κλάδων των μητριάων αγγείων. ζ. Κυκλική διάνοιξη του κόλπου, με τομή πάνω στον χειριστή μήτρας (manipulator) που έχουμε τοποθετήσει. η. Διατομή της μήτρας στον ισθμό μετά την απολίνωση των μητριάων αγγείων και διατομή τους. Ο τράχηλος διατέμνεται με Lap Loop διπολικής διαθερμίας (Εικόνα 17 και 18).



Εικόνα 13. Απολίνωση και διατομή των στρογγύλων συνδέσμων της μήτρας.



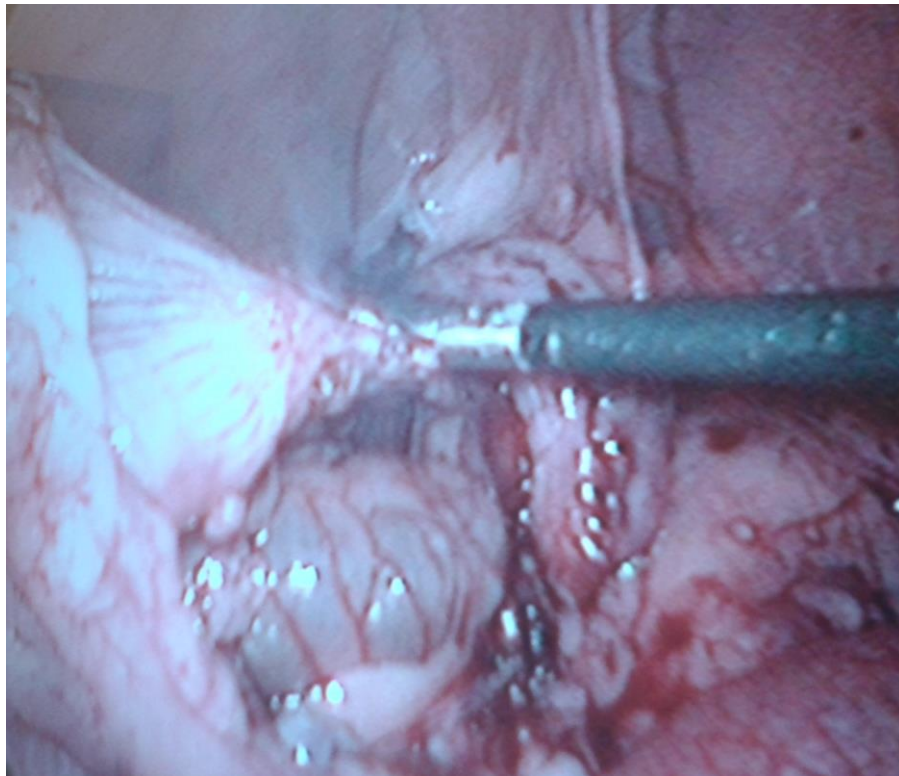
Εικόνα 14. Απολίνωση και διατομή των κρεμαστήρων συνδέσμων.



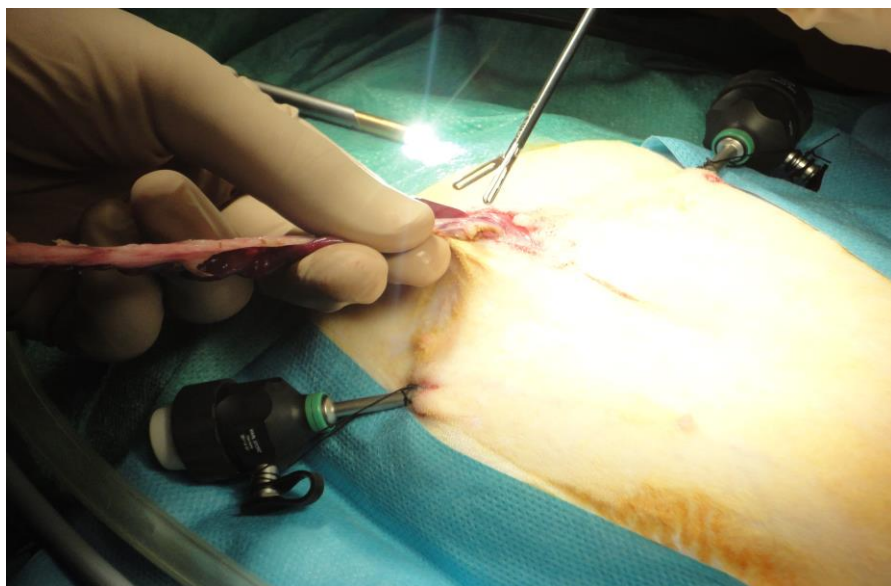
Εικόνα 15. Διάνοιξη της κυστεομητρικής πτυχής και απώθηση της κύστης.



Εικόνα 16. Απολίνωση και διατομή των μητριάων αγγείων με τη χρήση διπολικής διαθερμίας.



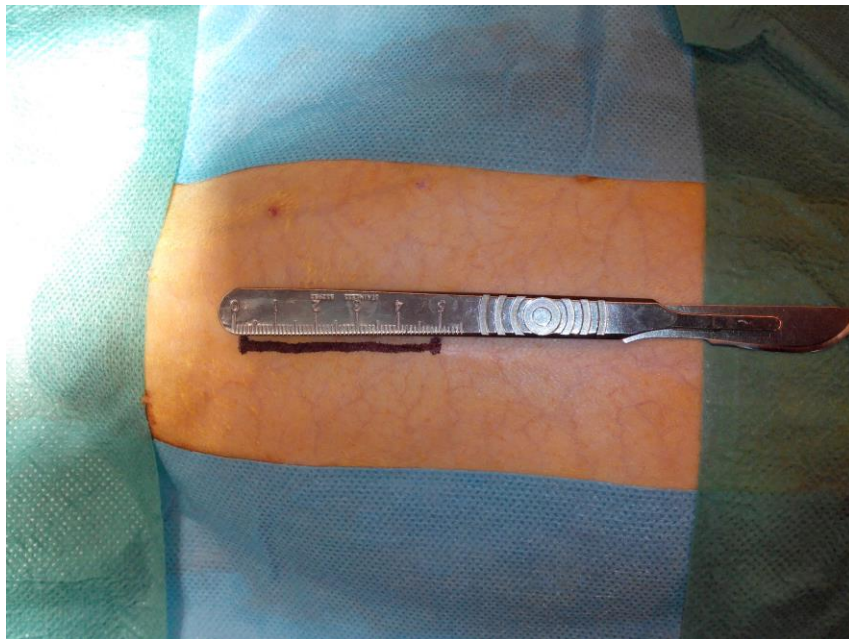
Εικόνα 17. Διατομή της μήτρας στον ισθμό μετά την απολίνωση των μητριάων αγγείων και διατομή τους με τη χρήση Lap Loop διπολικής διαθερμίας.



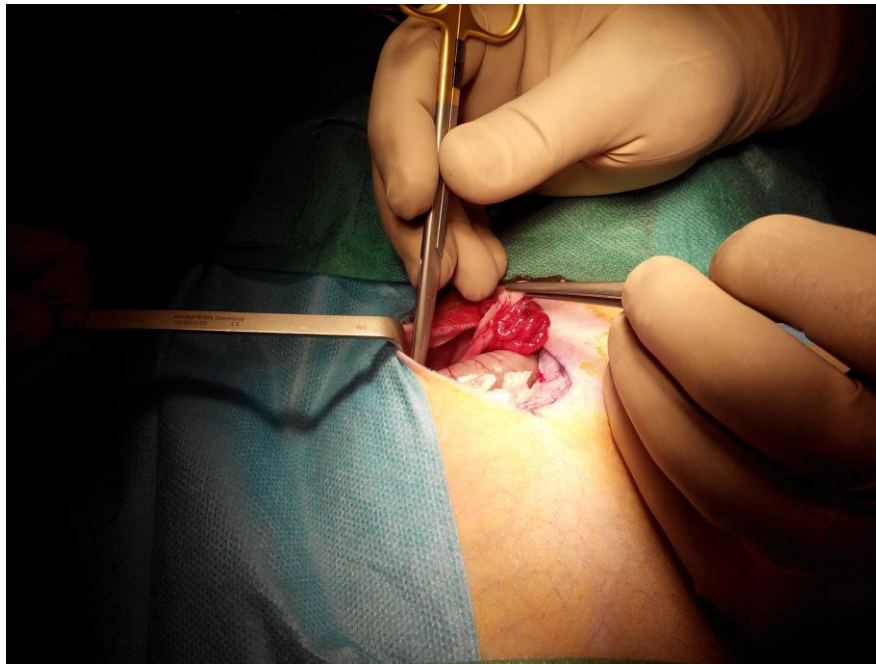
Εικόνα 18. Έξοδος παρασκευάσματος ωθηκυστερεκτομής από το τροκάρ των 5 χιλιοστων.

2.6.2. Περιγραφή Ανοιχτής Ολικής Ωθηκυστερεκτομής

Η προσπέλαση γινόταν σε όλα τα πειραματόζωα με μέση κοιλιακή τομή κατά μήκος της λευκής γραμμής μήκους 5 εκ. στο ουραίο τρίτο της απόστασης ομφαλού – ηβοισχιακής σύμφυσης (Εικόνα 19). Ακολουθούσε διατομή αυτής και του περιτοναίου και παρεκτόπιση των σπλάχνων προς τη μία πλευρά. Κατόπιν γινόταν αναγνώριση του αντίστοιχου κέρατος της μήτρας, το οποίο καταλήγει στην ωθήκη (Εικόνα 20). Εν συνεχεία γινόταν απολίνωση των αγγείων που εισέρχονται άνωθεν της ωθήκης και απολίνωση en block της αγγείωσης που πορεύεται παράλληλα με το περιφερικό τμήμα του κέρατος της μήτρας. Κατόπιν τα σπλάχνα παρεκτοπίζονταν προς την αντίθετη πλευρά και ακολουθούσε η ίδια διαδικασία για το δεύτερο κέρασ της μήτρας και την ωθήκη (Εικόνα 21). Η συρραφή του τραύματος γινόταν σε δύο στρώματα. Για μεν τους κοιλιακούς μυς και το περιτόναιο χρησιμοποιήθηκε απορροφήσιμο ράμμα 3.0 σε συνεχή ραφή, για δε το δέρμα η σύγκλειση πραγματοποιήθηκε με Π οριζόντιες ραφές με μεταξωτό ράμμα 3.0.



Εικόνα 19. Μέση κοιλιακή τομή κατά μήκος της λευκής γραμμής μήκους 5 εκ. στο ουραίο τρίτο της απόστασης ομφαλού – ηβοισχιακής σύμφυσης.



Εικόνα 20. Αναγνώριση του αντίστοιχου κέρατος της μήτρας, το οποίο καταλήγει στην ωοθήκη.



Εικόνα 21. Έξοδος κερμάτων της μήτρας με τις αντίστοιχες ωοθήκες έξω από την κοιλιακή κοιλότητα.

2.6.3. Περιγραφή Ανοιχτής Ολικής Ωοθηκυστερεκτομής με Τοπική Διήθηση του Τραύματος με Τοπικό Αναισθητικό.

Οι χειρουργική χρόνοι ήταν ακριβώς οι ίδιοι με αυτούς που περιγράφονται στην ανοικτή Ολική Ωοθηκυστερεκτομή, με τη διαφορά ότι προηγούνταν υποδόρια διήθηση της χειρουργικής τομής με διάλυμα Λιδοκαΐνης 2% (2mg/kg Xylocaine inj. Sol 2%; AstraZeneca ΑΕ, Αθήνα, Ελλάδα) πριν ακόμα γίνει η μέση κοιλιακή τομή (Εικόνα 22)



Εικόνα 22. Παρασκεύασμα μετά την εκτέλεση ωοθηκυστερεκτομής.

2.7. Συλλογή και Διατήρηση Δειγμάτων Αίματος

Στα ζώα όλων των ομάδων πραγματοποιήθηκαν τέσσερις (4) αιμοληψίες από τη μέση ωτιαία αρτηρία, από 4 κυβικά εκατοστά κάθε φορά, από τα οποία τα 3 ml τοποθετούνταν σε σωληνάριο αιμοληψίας EDTA των 3 ml για λήψη πλάσματος και το υπόλοιπο 1 ml σε σωληνάριο αιμοληψίας χωρίς αντιπηκτικό (με ή χωρίς gel / επιταχυντές πήξης) για λήψη ορού, στις παρακάτω χρονικές στιγμές:

1. Μισή (1/2) ώρα πριν την εισαγωγή στην αναισθησία. (T0)
2. Αμέσως μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης. (T1)
3. Μιάμιση (1½) ώρα μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης. (T2)
4. Εικοσιτέσσερις (24) ώρες μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης. (T3).

Το αρτηριακό αίμα ποσότητας 1 ml παρέμεινε υπό πήξη στο σωληνάριο χωρίς αντιπηκτικό για 30 λεπτά μετά την αιμοληψία και στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκε στις 3000 στροφές/λεπτό για 15 λεπτά, με αποτέλεσμα την αποκόλληση του θρόμβου και συλλογή του ορού σε μπουκαλάκια, τα οποία διατηρήθηκαν στους -80 °C μέχρι τη μέρα της μέτρησης.

Το αρτηριακό αίμα ποσότητας 3 ml σε σωληνάριο αιμοληψίας με EDTA εφίσταντο άμεσα μετά από την αιμοληψία φυγοκέντρωση στις 1000 στροφές/λεπτό στους 4°C για 15 λεπτά, με αποτέλεσμα τη συλλογή πλάσματος σε μπουκαλάκια, τα οποία διατηρήθηκαν στους -80 °C μέχρι τη μέρα της μέτρησης.

Στα δείγματα του ορού αίματος πραγματοποιήθηκε ο προσδιορισμός των ακόλουθων παραμέτρων με τη χρήση ELISA kit (Wuhan Elabscience Biotechnology Co., Ltd, Wuhan, China), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή:

- α. της κορτιζόλης ορού,
- β. της CRP (C- αντιδρώσα πρωτεΐνη) ορού.

Αντίστοιχα στα δείγματα πλάσματος αίματος:

- α. της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) πλάσματος,
- β. του ογκονεκρωτικού παράγοντα-α (TNF-α) πλάσματος,
- γ. της επινεφρίνης πλάσματος,
- δ. της νορεπινεφρίνης πλάσματος,
- ε. της ιντερλευκίνης -6 (IL-6) πλάσματος.

3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 19.0 version (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) for Windows.. Η επιλογή των στατιστικών μεθόδων έγινε με βάση το είδος των παραμέτρων που εξετάσθηκαν.

Οι τιμές των διαφόρων μεταβλητών εκφράσθηκαν με βάση τη μέση τιμή (Mean) τυπική απόκλιση (Std. Deviation) ή τυπικό σφάλμα (Std. Error Mean) και σε περίπτωση μη κανονικής κατανομής ως διάμεση τιμή (Median) και εύρος (range). Για να ελέγξουμε την καλή προσαρμογή για την κανονική κατανομή των δεδομένων μας, χρησιμοποιήσαμε

τον έλεγχο κανονικότητας Shapiro-Wilk test (Normality plots with tests). Οι καταγεγραμμένες παρατηρήσεις, συγκρίθηκαν για κάθε ομάδα κόνικλων χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία t-test (two tailed Students t-test), ή όταν η κατανομή των δεδομένων δεν ήταν κανονική (normal distribution) χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Mann-Whitney (Mann–Whitney U test) με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας το 5%.

3.2. Αποτελέσματα

Στον πίνακα 1 παραθέτονται τα περιγραφικά δεδομένα των γενικών εξετάσεων αίματος που πραγματοποιήθηκαν στις τρεις ομάδες ζώων 24 ώρες πριν την επέμβαση.

Για κάθε μεταβλητή πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων προκειμένου να αποφασιστεί ποιά μεθοδολογία σύγκρισης θα ήταν η ιδανική. Εφαρμόσαμε το Shapiro-Wilks τεστ για έλεγχο κανονικότητας των δεδομένων μας για κάθε ομάδα και τα αποτελέσματα παρατίθενται στον ακόλουθο Πίνακα 2:

A group (ΛΟΩ)	RBC (M/uL)	HGB (g/dL)	HCT (%)	PLT (K/uL)	WBC (K/uL)	NEUT# (K/uL)	LYMPH# (K/uL)	MONO# (K/uL)	EO# (K/uL)	BASO# (K/uL)
Average	5.43	10.62	33.73	273.17	9.53	2.99	4.37	1.26	0.10	0.38
STDEV	0.38	1.29	4.07	60.33	2.45	1.38	1.22	1.03	0.10	0.26
MEDIAN	5.27	10.10	32.45	272.00	8.43	2.32	4.60	0.93	0.06	0.27
Quartile1	5.15	9.73	30.95	227.75	8.18	1.94	3.37	0.84	0.04	0.22
Quartile3	5.76	11.45	35.30	290.75	10.46	4.06	5.34	1.08	0.09	0.59
B group (ΚΟΩ)	RBC (M/uL)	HGB (g/dL)	HCT(%)	PLT (K/uL)	WBC (K/uL)	NEUT# (K/uL)	LYMPH# (K/uL)	MONO# (K/uL)	EO# (K/uL)	BASO# (K/uL)
Average	5.59	11.72	35.38	312.00	9.90	3.26	4.70	1.45	0.11	0.38
STDEV	0.40	0.94	3.22	96.52	2.59	1.30	0.98	1.06	0.11	0.26
MEDIAN	5.47	11.55	34.45	306.50	8.66	2.85	4.82	1.11	0.07	0.27
Quartile1	5.27	11.25	33.40	250.75	8.40	2.33	4.06	0.92	0.05	0.22
Quartile3	5.85	12.53	36.78	340.50	10.07	4.28	5.42	1.42	0.10	0.59
Γ group (ΠΔΚΟΩ)	RBC (M/uL)	HGB (g/dL)	HCT(%)	PLT (K/uL)	WBC (K/uL)	NEUT# (K/uL)	LYMPH# (K/uL)	MONO# (K/uL)	EO# (K/uL)	BASO# (K/uL)
Average	5.85	12.03	35.82	307.17	12.51	4.36	6.40	1.31	0.10	0.33
STDEV	0.43	0.65	1.53	35.01	4.76	1.61	3.11	0.46	0.05	0.15
MEDIAN	5.77	12.00	35.20	303.00	11.24	3.79	5.10	1.21	0.10	0.25
Quartile1	5.49	11.50	35.13	280.25	10.03	3.52	4.88	1.07	0.08	0.24
Quartile3	6.16	12.28	35.80	328.75	13.06	5.55	6.09	1.64	0.10	0.42

Πίνακας 1. Τιμές των Παραμέτρων Γενικής Αίματος 24 ώρες πριν την χειρουργική επέμβαση

	Group A	Group A	Group B	Group B	Group Γ	Group Γ
	z-score	Prob>z	z-score	Prob>z	z-score	Prob>z
RBC(M/uL)	1.53	0.06	0.62	0.27	-0.11	0.54
HGB(g/dL)	0.74	0.23	-0.05	0.52	0.10	0.46
HCT(%)	0.52	0.30	-0.67	0.75	1.13	0.13
PLT(K/uL)	-0.05	0.52	-0.59	0.72	0.47	0.32
WBC(K/uL)	1.07	0.14	2.45	0.01	0.98	0.16
NEUT#(K/uL)	1.76	0.04	0.77	0.22	0.31	0.38
LYMPH#(K/uL)	0.89	0.19	-0.63	0.74	1.84	0.03
MONO#(K/uL)	2.52	0.01	1.92	0.03	-0.61	0.73
EO#(K/uL)	2.52	0.01	2.64	0.00	1.47	0.07
BASO#(K/uL)	1.11	0.13	1.28	0.10	-0.92	0.82

Πίνακας 2. Shapiro-Wilks test για τις Τιμές των Παραμέτρων Γενικής Αίματος 24 ώρες πριν την χειρουργική επέμβαση

Δεδομένου του μικρού αριθμού δείγματος (n=6) για κάθε ομάδα και την έλλειψη κανονικότητας σε μερικές από τις μεταβλητές (p-value<0.05, έντονο μπλε χρώμα στον παραπάνω πίνακα 2), επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε την μη παραμετρική μεθοδολογία σύγκρισης των διαμέσων των δειγμάτων Kruskal-Wallis. Από την σύγκριση των διαμέσων δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των διαμέσων των αιματολογικών παραμέτρων των δειγμάτων (p-value>0.05) (Πίνακας 3).

K-W test	RBC (M/uL)	HGB (g/dL)	HCT (%)	PLT (K/uL)	WBC (K/uL)	NEUT# (K/uL)	LYMPH # (K/uL)	MONO # (K/uL)	EO# (K/uL)	BASO# (K/uL)
chi-squared	4.678	3.863	1.81	0.757	1.977	2.956	2.266	1.494	1.921	0.003
p-value	0.0964	0.145	0.401	0.685	0.372	0.228	0.322	0.474	0.383	0.998

Πίνακας 3. Kruskal-Wallis test για τις Τιμές των Παραμέτρων Γενικής Αίματος 24 ώρες πριν την χειρουργική επέμβαση

3.2.1. Συσχετίσεις νευροενδοκρινικής απόκρισης μεταξύ των διαφόρων ομάδων

Προχωρώντας σε σύγκριση των παραμέτρων νευροενδοκρινικής απόκρισης του οργανισμού ανά ομάδα σε διαφορετικά χρονικά σημεία της χειρουργικής επέμβασης δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των διαμέσων της ACTH (πίνακας 4,5,6 & 7) των δειγμάτων (p-value>0.05).

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ACTHT0	Equal variances assumed	2.132	.175	-9.98	10	.342	-2.669833	2.675928	-8.632172	3.292506
	Equal variances not assumed			-9.98	5.879	.358	-2.669833	2.675928	-9.250507	3.910840

Πίνακας 4. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων ACTH, μισή (1/2) ώρα πριν την εισαγωγή στην αναισθησία (T0).

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ACTHT1	Equal variances assumed	1.286	.294	-1.755	7	.123	-2.307100	1.314406	-5.415177	.800977
	Equal variances not assumed			-1.636	4.383	.171	-2.307100	1.410294	-6.091423	1.477223

Πίνακας 5. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων ACTH, αμέσως μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T1).

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ACTHT2	Equal variances assumed	.000	.995	-6.78	7	.519	-.448250	.660679	-2.010508	1.114008
	Equal variances not assumed			-6.90	6.894	.513	-.448250	.649797	-1.989571	1.093071

Πίνακας 6. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων ACTH, μιάμιση (1½) ώρα μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T2).

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
ACTHT3	Equal variances assumed	3.556	.101	-1.062	7	.324	-4.426950	4.170336	-14.288229	5.434329
	Equal variances not assumed			-1.194	4.324	.294	-4.426950	3.707109	-14.422477	5.568577

Πίνακας 7. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων ACTH, εικοσιτέσσερις (24) ώρες μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T3).

Ομοίως, δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των διαμέσων της Νοραδρεναλίνης (πίνακας 8,9,10 & 11) των δειγμάτων ($p\text{-value} > 0.05$).

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
NoradrenalineT0	Equal variances assumed	.533	.482	.949	10	.365	.063667	.067081	-.085798	.213132
	Equal variances not assumed			.949	8.218	.370	.063667	.067081	-.090309	.217643

Πίνακας 8. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Νοραδρεναλίνης, μισή (1/2) ώρα πριν την εισαγωγή στην αναισθησία (T0).

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
NoradrenalineT1	Equal variances assumed	.024	.880	.313	10	.761	-.007167	.022877	-.043807	.058140
	Equal variances not assumed			.313	9.918	.761	-.007167	.022877	-.043864	.058197

Πίνακας 9. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Νοραδρεναλίνης, αμέσως μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T1).

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
										Lower	Upper
NoradrenalineT2	Equal variances assumed	.336	.583	-.923	6	.392	-.029750	.032224	-.108600	.049100	
	Equal variances not assumed			-.923	4.944	.399	-.029750	.032224	-.112868	.053368	

Πίνακας 10. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Νοραδρεναλίνης, μιάμιση (1½) ώρα μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T2).

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
										Lower	Upper
NoradrenalineT3	Equal variances assumed	3.332	.118	-.654	6	.537	-.029750	.045463	-.140994	.081494	
	Equal variances not assumed			-.654	3.449	.554	-.029750	.045463	-.164337	.104837	

Πίνακας 11. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Νοραδρεναλίνης, εικοσιτέσσερις (24) ώρες μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T3).

Στη σύγκριση των διαμέσων τιμών της Αδρεναλίνης ανά ομάδα δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δειγμάτων τη χρονική στιγμή μισή (1/2) ώρα πριν την εισαγωγή στην αναισθησία (T0), αμέσως μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T1) και μιάμιση (1½) ώρα μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T2) (πίνακας 12,13 & 14) ($p\text{-value} > 0.05$), αλλά βρέθηκε **σημαντική διαφορά** μεταξύ των δειγμάτων των διάμεσων τιμών Αδρεναλίνης εικοσιτέσσερις (24) ώρες μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T3) μεταξύ της ομάδας Α και Β (πίνακας 15 και Σχήμα 3).

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
AdrenalineT0	Equal variances assumed	3.764	.081	-1.591	10	.143	-15.301667	9.615116	-36.725479	6.122146
	Equal variances not assumed			-1.591	6.233	.161	-15.301667	9.615116	-38.617119	8.013785

Πίνακας 12. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Αδρεναλίνης, μισή (1/2) ώρα πριν την εισαγωγή στην αναισθησία (T0).

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
AdrenalineT1	Equal variances assumed	16.792	.003	-2.483	8	.038	-16.184200	6.518638	-31.216206	-1.152194
	Equal variances not assumed			-2.483	5.279	.053	-16.184200	6.518638	-32.678381	.309981

Πίνακας 13. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Αδρεναλίνης, αμέσως μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T1).

Independent Samples Test

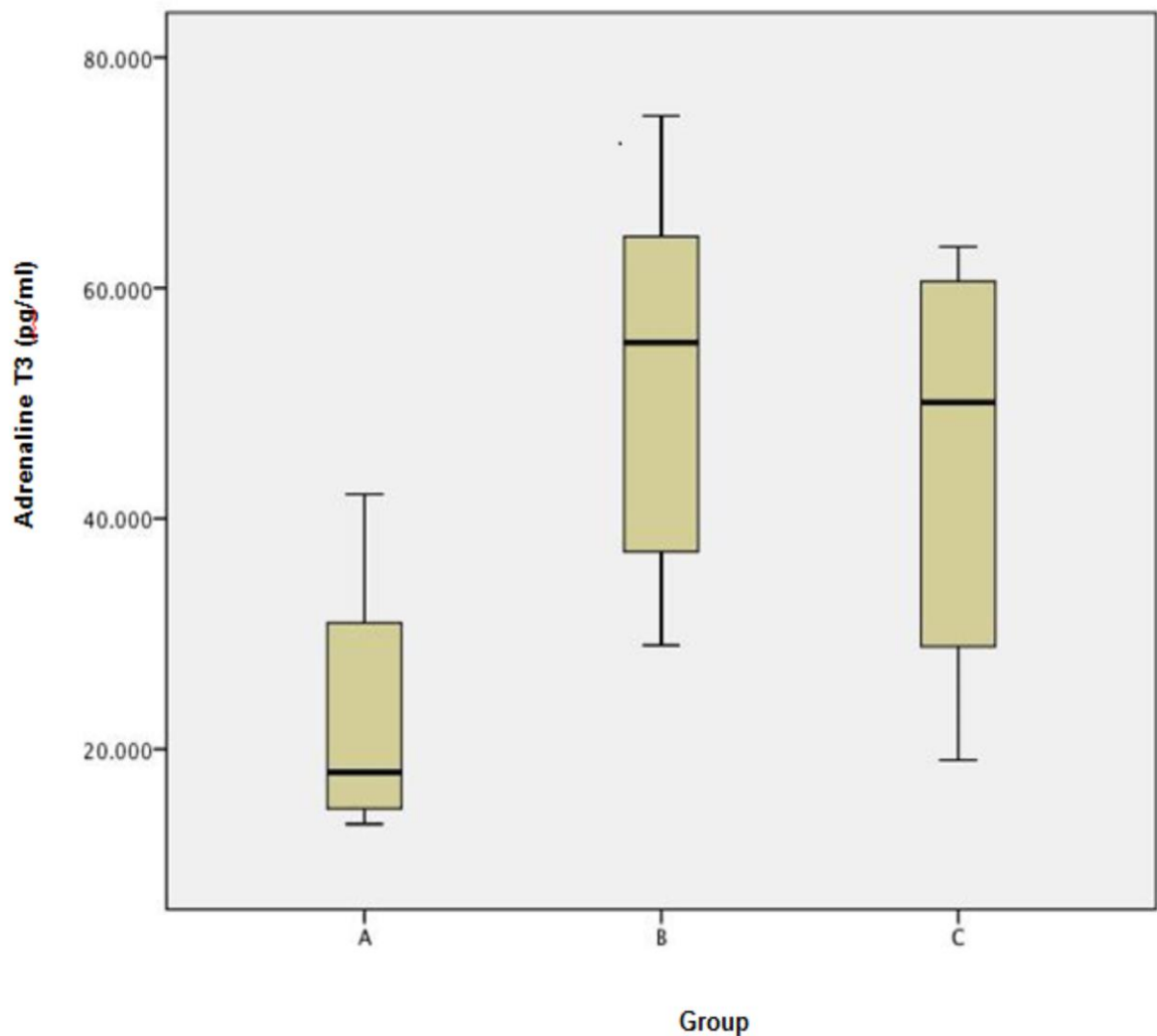
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
AdrenalineT2	Equal variances assumed	7.084	.032	-2.274	7	.057	-12.601100	5.541094	-25.703705	.501505
	Equal variances not assumed			-2.505	5.231	.052	-12.601100	5.030480	-25.362509	.160309

Πίνακας 14. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Αδρεναλίνης, μιάμιση (1½) ώρα μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T2).

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
AdrenalineT3	Equal variances assumed	1.196	.310	-2.610	7	.035	-29.253850	11.208936	-55.758773	-2.748927
	Equal variances not assumed			-2.730	6.909	.030	-29.253850	10.713952	-54.656214	-3.851486

Πίνακας 15. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Αδρεναλίνης, εικοσιπένσσερις (24) ώρες μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T3).



Σχήμα 3. Box-and-whisker plot αδρεναλίνης πλάσματος 24 ώρες μετεγχειρητικά (T3) (pg/ml) σε κόνικλους που υποβλήθηκαν σε ανοικτή ωθηκοστερεκτομή (A), λαπαροσκοπική ανοικτή ωθηκοστερεκτομή (B) και ανοικτή ωθηκοστερεκτομή με προεγχειρητική υποδόρια διήθηση λιδοκαΐνης 2% (C). Η παχιά οριζόντια γραμμή αντιπροσωπεύει τη διάμεση τιμή, οι άνω και κάτω οριζόντιες γραμμές δείχνουν το εύρος μεταξύ τεταρτημορίων (δηλαδή μεταξύ του 25ου και 75ου εκατοστημορίου). Το * δείχνει τη σημαντική διαφορά μεταξύ A και B (t-test).

Στη σύγκριση των διαμέσων τιμών της Κορτιζόλης ορού ανά ομάδα δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δειγμάτων τη χρονική στιγμή μισή (1/2) ώρα πριν την εισαγωγή στην αναισθησία (T0), μιάμιση (1½) ώρα μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T2) και εικοσιτέσσερις (24) ώρες μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T3) (πίνακας 16,17 & 18) ($p\text{-value}>0.05$), αλλά βρέθηκε **σημαντική διαφορά** μεταξύ των δειγμάτων των διάμεσων τιμών Αδρεναλίνης αμέσως μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T1) μεταξύ της ομάδας A και B (πίνακας 19 και Σχήμα 4).

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
										Lower	Upper
CortisolT0	Equal variances assumed	.047	.833	.484	10	.639	.926833	1.915391	-3.340923	5.194590	
	Equal variances not assumed			.484	9.960	.639	.926833	1.915391	-3.343240	5.196906	

Πίνακας 16. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Κορτιζόλης ορού, μισή (1/2) ώρα πριν την εισαγωγή στην αναισθησία (T0).

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
										Lower	Upper
CortisolT2	Equal variances assumed	.706	.433	-.821	6	.443	-1.143750	1.392362	-4.550738	2.263238	
	Equal variances not assumed			-.821	5.311	.447	-1.143750	1.392362	-4.660722	2.373222	

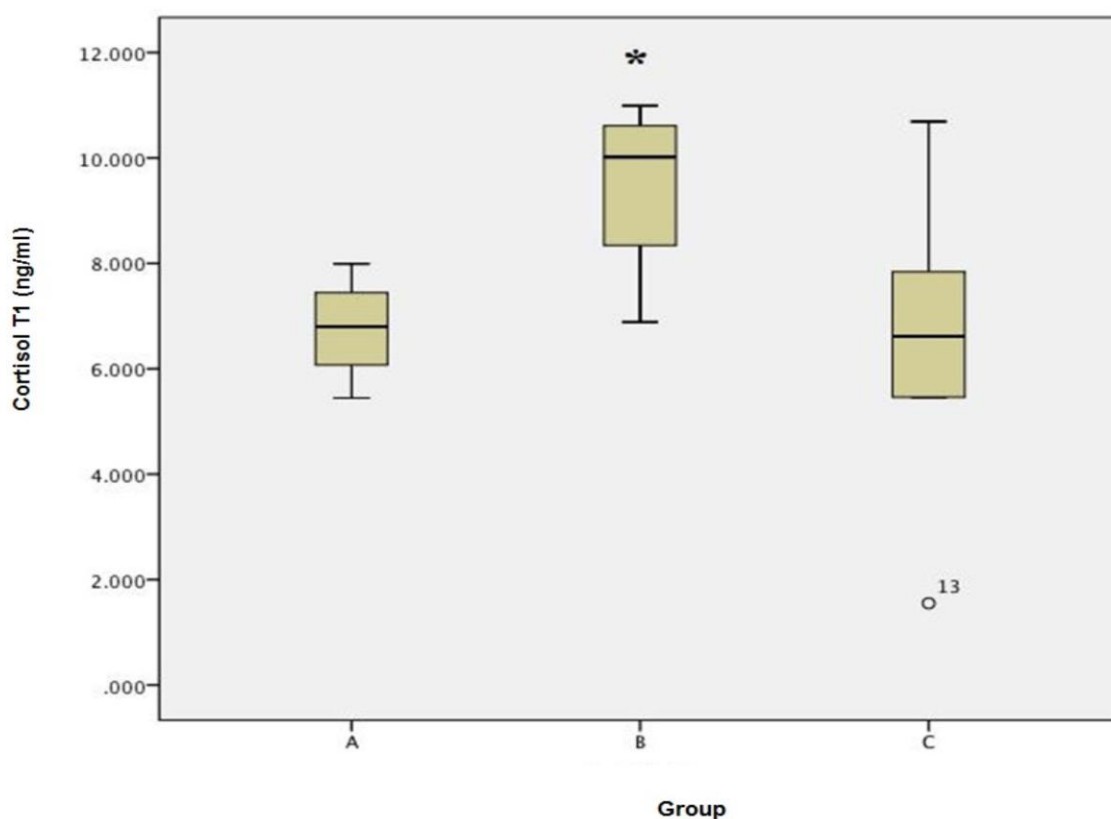
Πίνακας 17. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Κορτιζόλης ορού, μιάμιση (1½) ώρα μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T2).

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
										Lower	Upper
CortisolT3	Equal variances assumed	10.499	.014	-1.378	7	.211	-3.985100	2.892118	-10.823873	2.853673	
	Equal variances not assumed			-1.535	4.752	.188	-3.985100	2.596851	-10.766503	2.796303	

Πίνακας 18. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Κορτιζόλης ορού, εικοσιτέσσερις (24) ώρες μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T3).

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
CortisolT1	Equal variances assumed	1.025	.350	-2.617	6	.040	-2.718500	1.038745	-5.260217	-.176783
	Equal variances not assumed			-2.617	4.818	.049	-2.718500	1.038745	-5.419297	-.017703

Πίνακας 19. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων Κορτιζόλης ορού, αμέσως μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T1).



Σχήμα 4. Box-and-whisker plot Κορτιζόλης ορού αμέσως μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T1) (pg/ml) σε κόνικλους που υποβλήθηκαν σε ανοικτή ωθηκοστερεκτομή (A), λαπαροσκοπική ανοικτή ωθηκοστερεκτομή (B) και ανοικτή ωθηκοστερεκτομή με προεγχειρητική υποδόρια διήθηση λιδοκαΐνης 2% (C). Η παχιά οριζόντια γραμμή αντιπροσωπεύει τη διάμεση τιμή, οι άνω και κάτω οριζόντιες γραμμές δείχνουν το εύρος μεταξύ τεταρτημορίων (δηλαδή μεταξύ του 25ου και 75ου εκατοστημορίου). Το * δείχνει τη σημαντική διαφορά μεταξύ A και B ομάδα (t-test). Στην ομάδα C δεν εμφανίζεται κατώτερη οριζόντια γραμμή εξαιτίας μιας απόκλισης (ορός αριθ. 13).

3.2.2. Συσχετίσεις φλεγμονώδους απόκρισης μεταξύ των διαφόρων ομάδων

Στη σύγκριση των παραμέτρων φλεγμονώδους απόκρισης του οργανισμού ανά ομάδα σε διαφορετικά χρονικά σημεία της χειρουργικής επέμβασης δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των διαμέσων της ιντερλευκίνης -6 (IL-6) πλάσματος (πίνακας 20,21,22 & 23) των δειγμάτων ($p\text{-value}>0.05$).

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
IL6T0	Equal variances assumed	1.890	.199	.504	10	.625	8.260833	16.402565	-28.286359	44.808026
	Equal variances not assumed			.504	6.568	.631	8.260833	16.402565	-31.048305	47.569971

Πίνακας 20. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων IL-6 πλάσματος, μισή (1/2) ώρα πριν την εισαγωγή στην αναισθησία (T0).

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
IL6T1	Equal variances assumed	4.453	.068	-1.085	8	.310	-12.490600	11.512542	-39.038570	14.057370
	Equal variances not assumed			-1.085	4.265	.335	-12.490600	11.512542	-43.687209	18.706009

Πίνακας 21. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων IL-6 πλάσματος, αμέσως μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T1).

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
IL6T2	Equal variances assumed	8.837	.025	-1.843	6	.115	-4.589250	2.490244	-10.682659	1.504159
	Equal variances not assumed			-1.843	3.890	.141	-4.589250	2.490244	-11.581258	2.402758

Πίνακας 22. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων IL-6 πλάσματος, μιάμιση (1½) ώρα μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T2).

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
IL6T3 Equal variances assumed	6.445	.039	-1.576	7	.159	-12.900900	8.183654	-32.252168	6.450368
Equal variances not assumed			-1.773	4.339	.145	-12.900900	7.277259	-32.498290	6.696490

Πίνακας 23. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων IL-6 πλάσματος, εικοσιτέσσερις (24) ώρες μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T3).

Στη σύγκριση των διαμέσων τιμών του Ογκονεκρωτικού παράγοντα-α (TNF-a) πλάσματος ανά ομάδα δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δειγμάτων τη χρονική στιγμή μισή (1/2) ώρα πριν την εισαγωγή στην αναισθησία (T0), αμέσως μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T1) και μιάμιση (1½) ώρα μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T2) (πίνακας 24,25 & 26) ($p\text{-value} > 0.05$), αλλά βρέθηκε **σημαντική διαφορά** μεταξύ των δειγμάτων των διάμεσων τιμών TNF-a εικοσιτέσσερις (24) ώρες μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T3) μεταξύ της Ομάδας A και B (πίνακας 27 και Σχήμα 5).

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
TNFaT0 Equal variances assumed	.931	.357	.693	10	.504	.394667	.569744	-.874801	1.664135
Equal variances not assumed			.693	7.253	.510	.394667	.569744	-.943085	1.732418

Πίνακας 24. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων TNF-a πλάσματος, μισή (1/2) ώρα πριν την εισαγωγή στην αναισθησία (T0).

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
TNFaT1 Equal variances assumed	2.545	.145	-.561	9	.589	-.301867	.538507	-1.520054	.916321
Equal variances not assumed			-.529	5.762	.617	-.301867	.571005	-1.713145	1.109412

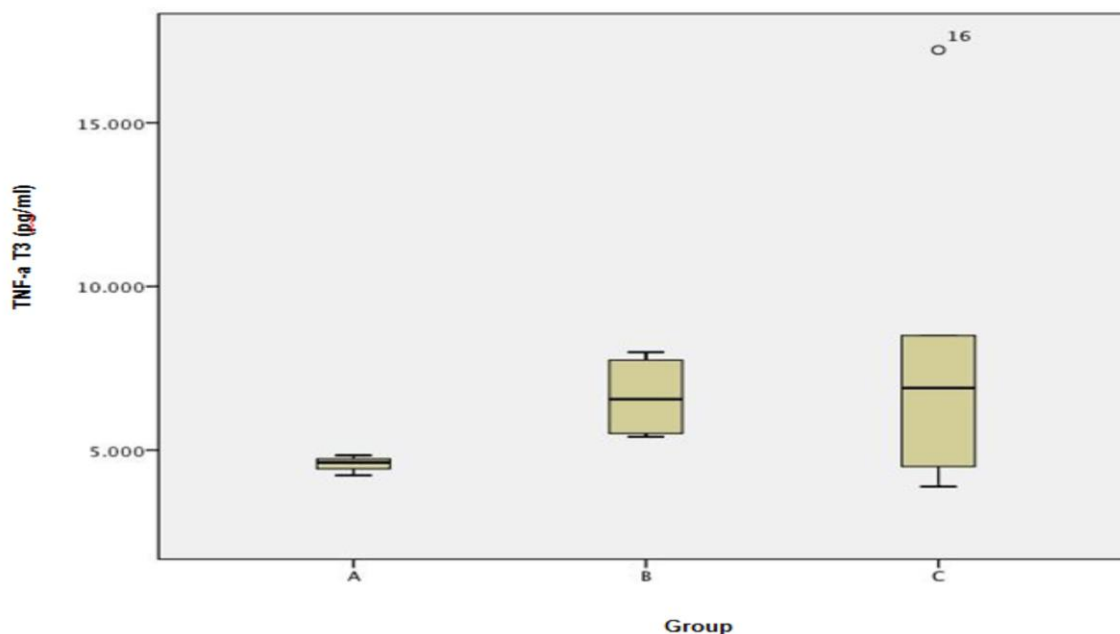
Πίνακας 25. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων TNF-a πλάσματος, αμέσως μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T1).

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
TNFaT2	Equal variances assumed	4.880	.069	-2.147	6	.075	-1.245000	.579748	-2.663592	.173592
	Equal variances not assumed			-1.720	2.388	.207	-1.245000	.723781	-3.920785	1.430785

Πίνακας 26. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων TNF-a πλάσματος, μιάμιση (1½) ώρα μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T2).

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
TNFaT3	Equal variances assumed	37.179	.002	-2.612	5	.048	-2.062417	.789730	-4.092482	-.032351
	Equal variances not assumed			-3.036	3.436	.047	-2.062417	.679351	-4.077180	-.047654

Πίνακας 27. T-test για τις Τιμές των Παραμέτρων TNF-a πλάσματος, εικοσιτέσσερις (24) ώρες μετά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης (T3).



Σχήμα 5. Box-and-whisker plot Ογκονεκρωτικού παράγοντα-α (TNF-a) πλάσματος 24 ώρες μετεγχειρητικά (T3) (pg/ml) σε κόνικλους που υποβλήθηκαν σε ανοικτή ωθηκοστερεκτομή (A), λαπαροσκοπική ανοικτή ωθηκοστερεκτομή (B) και ανοικτή ωθηκοστερεκτομή με προεγχειρητική υποδόρια διήθηση λιδοκαΐνης 2% (C). Η παχιά οριζόντια γραμμή αντιπροσωπεύει τη διάμεση τιμή, οι άνω και κάτω οριζόντιες γραμμές δείχνουν το εύρος μεταξύ

τεταρτημορίων (δηλαδή μεταξύ του 25ου και 75ου εκατοστημορίου). Στην C Ομάδα άνωθεν του whisper εμφανίζεται ένα ° λόγω μιας απόκλισης (ορός αριθ. 16).

Σχετικά με την μέτρηση των τιμών της CRP (C- αντιδρώσα πρωτεΐνης) ορού, επισημαίνεται ότι αυτές ήταν χαμηλότερες από αυτές που ο αναλυτής μπορούσε να μετρήσει με αποτέλεσμα η συγκεκριμένη παράμετρος να εξαιρεθεί της ανάλυσης.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

4.1. Συσχέτιση των παραγόντων του χειρουργικού stress ανάλογα με τη χειρουργική τεχνική

Κάθε χειρουργική επέμβαση χαρακτηρίζεται από διφασική εισβολή στο ανθρώπινο σώμα, αφενός μέσω του προκαλούμενου τραύματος – ιστικής βλάβης, αφετέρου εξαιτίας της επακόλουθης φλεγμονώδους αντίδρασης. Η «απάντηση» στη χειρουργική τομή διακρίνεται σε τοπική (οξεία φλεγμονώδης αντίδραση), που στοχεύει στον περιορισμό της ιστικής βλάβης, την ανακατασκευή των ιστών, την επούλωση και την τοπική άμυνα εναντίον μικροοργανισμών και σε γενικευμένη, που έχει ως σκοπό τη διατήρηση των ζωτικών λειτουργιών. Η φυσιολογική ανταπόκριση του οργανισμού ακόλουθα εκδηλώνεται με σύνολο συστηματικών αντιδράσεων, όπως ενεργοποίηση του συμπαθητικού, πολυάριθμες διαταραχές του νευροενδοκρινικού και μεταβολικού συστήματος, γνωστές ως «σύνδρομο προσαρμογής» ή «απάντηση στο χειρουργικό στρες» (stress response to surgery) [101].

Βάση κάθε σύγχρονης προσπάθειας στη χειρουργική είναι η ελαχιστοποίηση του τραύματος με μείωση του χειρουργικού stress, ώστε ο χρόνος νοσηλείας να μειώνεται, η ανάρρωση να είναι ταχύτερη, η επάνοδος στη φυσιολογική δραστηριότητα να είναι άμεση και το αισθητικό αποτέλεσμα εξαιρετικό. Η Λαπαροενδοσκοπική Χειρουργική και οι Ελάχιστα Επεμβατικές Προσπελάσεις αποτελούν πλέον σύγχρονες κατακτήσεις, που βελτιώνουν συνεχώς τη διάγνωση των χειρουργικών παθήσεων και τη θεραπευτική παρέμβαση προς όφελος του ασθενούς.

Η υστερεκτομή παραδοσιακά εκτελείται μέσα από μεγάλες (10-12 εκατ.) τομές της κοιλιάς, κάθετες στη μέση γραμμή ή οριζόντιες όπως στην καισαρική τομή. Η είσοδος στη κοιλιά προϋποθέτει τη διατομή των μυών του κοιλιακού τοιχώματος. Η επέμβαση διαρκεί τυπικά από μία έως τρεις ώρες ανάλογα με το βαθμό δυσκολίας και την εμπειρία του

χειρουργού. Η ασθενής παραμένει 3-5 ημέρες στο νοσοκομείο αλλά χρειάζονται περίπου 4-10 εβδομάδες μέχρι να επιστρέψει στην καθημερινή της ζωή. Η ελάχιστη τραυματική χειρουργική αναπτύχθηκε με σκοπό να περιοριστεί η μετεγχειρητική νοσηρότητα της γυναίκας, να ελαττωθούν οι επιπλοκές και φυσικά να διασφαλιστεί η ταχύτερη ανάρρωση και επιστροφή στη καθημερινή ζωή. Το μετεγχειρητικό άλγος ακόμα και έπειτα από μία μεγάλη λαπαροσκοπική επέμβαση είναι σημαντικά μειωμένο κυρίως επειδή δεν διατέμνονται οι κοιλιακοί μύες και οι περιτονίες τους. Σε όλες τις περιπτώσεις το κοσμητικό αποτέλεσμα είναι άριστο, η ανάρρωση ταχεία και η νοσηλεία περιορίζεται σε λίγες ώρες μετεγχειρητικά. Παρά τα πολλαπλά και αναμφισβήτητα πλεονεκτήματα της λαπαροσκοπικής υστερεκτομίας σε σχέση με την ανοικτή, περίπου τα 3/4 των υστερεκτομών γίνονται ακόμα με την ανοικτή μέθοδο [102].

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι οι κόνικλοι που υποβάλλονταν σε λαπαροσκοπική ολική ωθηκυστερεκτομή (ΛΟΩ) είχαν μειωμένη νευροενδοκρινική απόκριση στο χειρουργικό στρες, όπως φαίνεται από την κορτιζόλη στον ορό και την αδρεναλίνη, σε σύγκριση με τους κόνικλους που υποβάλλονταν σε κοιλιακή ολική ωθηκυστερεκτομή (ΚΟΩ). Επιπλέον, κόνικλοι που υποβλήθηκαν σε ΚΟΩ έδειξαν μια πιο έντονη φλεγμονώδη απόκριση, που υποδεικνύεται από τις αυξημένες συγκεντρώσεις TNF-a στο πλάσμα, 24 ώρες μετά την επέμβαση (Σχήμα 5).

Η κορτιζόλη και οι κατεχολαμίνες είναι οι κύριες και πιο αξιόπιστες περιφερειακές ορμόνες που συσχετίζονται με την έκταση του χειρουργικού τραύματος [103]. Στο πρωτόκολλό μας, σημαντικά υψηλότερες τιμές κορτιζόλης στον ορό παρατηρήθηκαν αμέσως μετά την τομή του δέρματος (T1) στην ΑΟΩ σε σύγκριση με ΛΟΩ. Σύμφωνα με μια μελέτη που συνέκρινε τη λαπαροσκοπική και την ανοικτή ωθηκυστερεκτομή σε σκύλους, η νευροενδοκρινική απάντηση του οργανισμού και συγκεκριμένα οι μεταβολές στην κορτιζόλη του ορού ήταν πιο αξιοσημείωτες μετά τη λαπαροτομία και μέχρι 30 λεπτά μετά την έναρξη της επέμβασης [104]. Ενενήντα λεπτά και 24 ώρες μετά την επέμβαση, δεν διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων της μελέτης μας όσον αφορά τη συγκέντρωση της κορτιζόλης ορού.

Τα επίπεδα αδρεναλίνης πλάσματος στη λαπαροσκοπική ομάδα ήταν σημαντικά χαμηλότερα από αυτά που μετρήθηκαν στην ΑΟΩ, 24 ώρες μετά την επέμβαση. Επισημαίνεται ότι καμία άλλη διαφορά δεν βρέθηκε στα επίπεδα των κατεχολαμινών μεταξύ των πειραματικών ομάδων. Αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με άλλες μελέτες

σύμφωνα με τις οποίες οι συγκεντρώσεις των κατεχολαμινών δεν επηρεάζονται σημαντικά από την εφαρμογή ή όχι μιας ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής τεχνικής [1].

Στο πρωτόκολλό μας μελετήσαμε επίσης τρεις φλεγμονώδεις δείκτες, τον TNF-α, την CRP και την IL-6. Η συγκέντρωση TNF-α πλάσματος παρουσίασε ένα ευρύ φάσμα τιμών στα προ- και μετεγχειρητικά δείγματα σε όλες τις ομάδες. Είκοσι τέσσερις ώρες μετά την επέμβαση, διαπιστώσαμε σημαντικά αυξημένη συγκέντρωση TNF-α πλάσματος στην ΑΩΟ σε σύγκριση με τη λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση. Η μετα-τραυματική απελευθέρωση του TNF-α είναι χαμηλής διάρκειας, με τις μέγιστες τιμές να εμφανίζονται περίπου 90 λεπτά μετά το τραύμα, επιστρέφοντας σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα μέσα σε 4 ώρες [70]. Συνεπώς, η υψηλότερη συγκέντρωση του TNF-α 24 ώρες μετά την επέμβαση στην ανοικτή ολική ωθηκυστερεκτομή υποδηλώνει ότι αυτή η τεχνική προκαλεί μεγαλύτερο βαθμό φλεγμονώδους αντίδρασης σε σύγκριση με τη λαπαροσκοπική τεχνική.

Ωστόσο, οι πιο μελετημένοι μεσολαβητές της φλεγμονής είναι η CRP και οι κυτοκίνες. Αρκετές έρευνες υποδεικνύουν ότι η CRP έχει άμεση προφλεγμονώδη δράση και μεσολαβεί στην έναρξη και την επέκταση της φλεγμονώδους αντίδρασης [81]. Σε μερικές μελέτες, όμως, σύμφωνα με τα ευρήματά μας, δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή της συγκέντρωσης CRP μεταξύ των γυναικών που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική υστερεκτομή και εκείνων που υποβλήθηκαν σε κοιλιακή υστερεκτομή [105, 106].

Η ιντερλευκίνη-6 θεωρείται πρώιμος δείκτης ιστικής βλάβης και πρόσφατες μελέτες πρότειναν την IL-6 ως κύριο μεσολαβητή των πρωτεϊνών της Απάντησης Οξείας Φάσης της Φλεγμονής [107]. Στη μελέτη μας, η λαπαροσκοπική τεχνική δεν προκάλεσε σημαντική αλλαγή στην έκκριση της IL-6, σε αντίθεση με άλλες μελέτες που πρότειναν ότι η IL-6 είναι λιγότερο αυξημένη στη λαπαροσκοπική υστερεκτομή σε σύγκριση με την ανοικτή τεχνική [108].

4.2. Συσχέτιση των παραγόντων του χειρουργικού stress ανάλογα με τη χρήση ή μη τοπικής αναισθησίας κατά μήκος της τομής στην κοιλιακή χειρουργική τεχνική

Τα Τοπικά Αναισθητικά (TA) ασκούν πολυάριθμες επιδράσεις στη βιοχημεία του χειρουργικού τραύματος, με σημαντικότερη ίσως την ανοσοτροποποίηση. Ο καταρράκτης των αντιδράσεων που προκαλεί μια χειρουργική επέμβαση μπορεί να τροποποιηθεί σε πολλά στάδια με την εφαρμογή TA, χορηγούμενων από διαφορετικές οδούς [109]. Οι δίαυλοι Na⁺ γενικά θεωρούνται βασικοί κυτταρικοί στόχοι των TA, ίσως όμως δεν

αποτελούν τις πιο ευαίσθητες θέσεις για τη δράση αυτών των παραγόντων. Έτσι, εναλλακτικές δράσεις και νέοι κυτταρικοί στόχοι των ΤΑ κατέχουν προτεραιότητα σε πλήθος πειραματικών και κλινικών μελετών, με κύριο σκοπό την ανεύρεση μεθόδων που θα συμβάλλουν στη μείωση των βλαπτικών επιδράσεων κάθε χειρουργικής πράξης, στην ελαχιστοποίηση των περιεγχειρητικών επιπλοκών και τελικά στη βελτίωση της έκβασης του χειρουργικού ασθενούς [110].

Η τεχνική της έγχυσης τοπικών αναισθητικών στα διάφορα στρώματα της χειρουργικής τομής είναι μια πρακτική που χρησιμοποιείται συνήθως στις χειρουργικές επεμβάσεις υπό γενική αναισθησία [111]. Η τεχνική της διήθησης της χειρουργικής τομής με τοπικό αναισθητικό αυξάνει σε δημοτικότητα από τα μέσα της δεκαετίας του 1990 [112]. Ωστόσο, τα αποτελέσματα σε αυτόν τον τομέα αλληλοσυγκρούονται με διάφορες μελέτες να διαπιστώνουν μείωση στον πόνο και στην αντίδραση του οργανισμού στο χειρουργικό στρες [113 – 114] ενώ άλλες να μην διαπιστώνουν επίδραση ή με μικτά αποτελέσματα [115 – 116 – 117 – 118].

Στη μελέτη μας δεν διαπιστώθηκε καμία σημαντική διαφορά στις τιμές των παραγόντων που μελετήθηκαν μεταξύ της ομάδας στην οποία εφαρμόστηκε Προεγχειρητική Διήθηση της χειρουργικής τομής, υποδορίως, με λιδοκαΐνη 2% (2 mg/kg) και υποβλήθηκαν σε Κοιλιακή Ολική Ωθηκυστερεκτομή και της ομάδας της ΛΟΩ και αυτής της ΑΟΩ.

5. ΣΧΟΛΙΟ

Ένας περιορισμός στη μελέτη μας είναι το γεγονός ότι οι νευροενδοκρινικές και φλεγμονώδεις αποκρίσεις στο χειρουργικό στρες μετρήθηκαν μόνο εντός των πρώτων 24 ωρών. Δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την πιθανότητα να υπάρξει μεταγενέστερη αύξηση της αντίδρασης στο χειρουργικό στρες. Σε μελλοντικές μελέτες, το χρονικό πλαίσιο της συλλογής των δεδομένων θα πρέπει να συμπεριλάβει όχι μόνο την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο, όπως έπραξε αυτή η μελέτη, αλλά και τις μεταγενέστερες περιόδους οι οποίες επεκτείνονται σε αρκετές περισσότερες ώρες έως αρκετές ημέρες. Επιπλέον, η αύξηση του μεγέθους του δείγματος θα ενίσχυε κατά πολύ την αξία της συγκεκριμένης έρευνας.

6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός αυτής της διατριβής ήταν η εκτίμηση της νευροενδοκρινικής και φλεγμονώδους απόκρισης στη λαπαροσκοπική ολική ωθηκυστερεκτομή σε κόνικλους, συγκρίνοντας τους δείκτες χειρουργικού στρες της λαπαροσκοπικής ομάδας με αυτούς της ομάδας της ανοιχτής ολικής ωθηκυστερεκτομής και της ανοιχτής ολικής ωθηκυστερεκτομής με προεγχειρητική διήθηση τοπικού αναισθητικού υποδόρια κατά μήκος της χειρουργικής τομής. Πραγματοποιήθηκε δειγματοληψία αίματος από 18 κόνικλους, εκ των οποίων 6 υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική ολική ωθηκυστερεκτομή (ΛΟΩ), 6 σε ανοικτή ολική ωθηκυστερεκτομή (ΑΟΩ) και 6 σε ΑΟΩ στα οποία εφαρμόστηκε προεγχειρητική διήθηση της χειρουργικής τομής, υποδορίως, με λιδοκαΐνη 2% (ΠΔΚΟΩ), 30 λεπτά πριν από την πρόκληση αναισθησίας (T0), αμέσως μετά την τομή του δέρματος (T1), 90 λεπτά μετά την επέμβαση (T2) και 24 ώρες μετά την επέμβαση (T3). Ο ορός κορτιζόλης και CRP, και οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ACTH, TNF-α, αδρεναλίνης, νοραδρεναλίνης και IL-6 αξιολογήθηκαν. Η ΛΟΩ στους κόνικλους έχει πλεονεκτήματα σε σχέση με την ανοικτή χειρουργική τεχνική, επειδή προκαλεί μικρότερη απόκριση χειρουργικού στρες όσον αφορά τις συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό, αμέσως μετά την τομή του δέρματος ($p = 0,04$) καθώς και τις συγκεντρώσεις αδρεναλίνης πλάσματος ($p = 0,035$) και TNF-α ($p = 0,047$) 24 ώρες μετά την επέμβαση.

7. SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the neuroendocrine and inflammation response to laparoscopic total ovariectomy in rabbits, by comparing surgical stress markers of laparoscopic group with those of conventional open ovariectomy and open ovariectomy with pre-incisional local anaesthesia groups. Blood was sampled from 18 rabbits, of which 6 underwent laparoscopic total ovariectomy (TOH), 6 conventional open TOH and 6 conventional open TOH with pre-incisional local anaesthesia, 30 minutes before induction of anesthesia (T0), immediately after skin incision (T1), 90 minutes postoperatively (T2), and 24 hours postoperatively (T3). Cortisol and CRP serum, and ACTH, TNF- α , adrenaline, noradrenaline and IL-6 plasma concentrations were evaluated. Laparoscopic TOH in rabbits has advantages over the open surgical technique because it causes less surgical stress response in terms of serum cortisol concentrations immediately after skin incision ($p=0.04$) as well as plasma adrenaline ($p=0.035$) and TNF- α ($p=0.047$) concentrations 24 h postoperatively.

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Desborough J. P. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 109–17.
2. Giannoudis P.V., Dinopoulos H., Chalidis B., Hall M.G. Surgical stress response. *Injury, Int. J. Care Injured* 2006; 37S, S3–S9.
3. Burton D., Nicholson G., Hall G. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2004; Volume 4 Number 5; 144-147.
4. M. Huiku, K. Uutela, M. van Gils, I. Korhonen, M. Kymalainen, P. Merilainen, M. Paloheimo, M. Rantanen, P. Takala, H. Viertio-Oja and A. Yli-Hankala. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 98 (4): 447–55.
5. Brunicki, F. C. *Schwartz's Principles of Surgery*. 9th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc. USA. 2010; 1866 pp.
6. Deborah, B., Grainne, N., George, H. Endocrine and metabolic response to surgery. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain*, 2004; 4 (5), 144–147.
7. Marana R, Margutti F, Catalano GF, et al. Stress response to endoscopic surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12:303–307.
8. Pedersen K. implementing New Guidelines for prevention of surgical site infection in practice. *AM J infection control* 2007; (35) p. 290 – 301.
9. Scholl R, Bekker A, Babu R. Neuroendocrine and Immune Responses to Surgery. *The Internet Journal of Anesthesiology*. 2012; Volume 30 Number 3.
10. Cuthbertson, DP. The disturbance of metabolism produced by bony and non-bony injury, with notes on certain abnormal conditions of bone. *The Biochemical journal* 1930; 24 (4): 1244–63.
11. Wilmore D.W. From Cuthbertson to Fast-Track Surgery: 70 Years of Progress in Reducing Stress in Surgical Patients. *Ann Surg*. Nov 2002; 236(5): 643–648.
12. Muir W. Trauma: physiology, pathophysiology, and clinical implications. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2006; 16, 253–263.
13. Raptopoulos D, Savas I, Kazakos G. Issues on Anaesthesiology and Intensive Care Medicine Thessaloniki. 2007; pp. 1-81.

14. Cambell WI. Mechanisms of pain. In: Physiology for Anaesthesiologists. (2005 edn). Fee J & Bovill J (eds). Taylor and Francis Group, London and New York. 2004; pp. 84 - 107.
15. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet*, 1999; 353:1607-9.
16. Treed RD, Meyer RA, Raja SN, et al. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol*. 1992; 38:397-421.
17. Meyer RA, Ringkamp M, Campbell JN, Raja SN. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. In: McMahon SB, Koltzenburg M, eds. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Churchill Livingstone. 2006; 3-34.
18. Golubovska I, Vanags I. Anaesthesia and stress response to surgery. *Proceedings of the Latvian Academy of Science*. 2008; 62, 141-147.
19. Taylor B, Harbrecht B. The Psychologic Response to Injury. In: *The Trauma Manual* (2nd edn). Peitzman A, R hodes M, Schwab C, et al. (eds). Lippincott William & Wilkins, Philadelphia. 2002; pp. 17-22.
20. Redekopp C, Irvine CHG, Donald RA et al. Spontaneous and stimulated adrenocorticotropin and vasopressin pulsatile secretion in the pituitary venous effluent of the horse. *Endocrinology*. 1986; 118:1410–1416
21. Burton D, Nicholson G and Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2004; 4 (5): 144-147.
22. Singer M, De Santis V, Vitale D et al. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 2004; 364, 545-548.
23. Chrousos GP. Stress, chronic inflammation and emotional and physical well-being: concurrent effects and chronic sequelae. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:S275–S291.
24. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM; Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(9):3266-81.
25. Tsigos C, Chrousos G. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002; 53:865–871.

26. Guyton A, Hall J. Metabolism and Thermoregulation. In: Medical Physiology. Guyton A & Hall J (eds). Parisianou Scientific Publishing, Athens 2008b; pp. 949 -959.
27. Dimopoulou I, Tsagarakis S Hypothalamic-pituitary dysfunction in critically ill patients with traumatic and nontraumatic brain injury. Intensive Care Med 2005; 31, 1020-1028.
28. Dimopoulou I, Tzanela M, Vassiliadi D et al. Pituitary adrenal responses following major abdominal surgery. Hormones, Athens 2008; 7, 237-242.
29. Matteri R, Carroll J, Dyer C. Neuroendocrine Responses to Stress. In: The Biology of Animal Stress. Moberg G & Mench J (eds). 2000; CAB International.
30. de Kloet, E.R., Joels, M., Holsboer, F. Stress and the brain: from adaptation to disease. Nat. Rev. 2005, 6, 463-475.
31. Sotiropoulos, I., Cerqueira, J.J., Catania, C., Takashima, A., Sousa, N., Almeida, O.F. Stress and glucocorticoid footprints in the brain-the path from depression to Alzheimer's disease. Neurosci. Biobehav. Rev. 2008; 32, 1161-1173.
32. Kyrou J, Tsigos C. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. In: van Heerden J, Linos D (eds). "Adrenal Surgery", Springer's Verlag, 2004; pp.19 - 32.
33. Tsigos C, Kyrou J, Chrousos GP. Stress, Endocrine Physiology and Pathophysiology. In: DeGroot L (ed), www.ENDOTEXT.org, Section "Adrenal Glands and Function", Chapter 8, 2004.
34. Zimmerman DJ. and Choi-Kain LW. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Borderline Personality Disorder: A Review. Harvard Rev Psychiatry 2009, Vol. 17, No. 3, 167-183.
35. Amatruda, JM., Livingston, JN. and Lockwood, DH., Cellular mechanisms in selected states of insulin resistance: human obesity, glucocorticoid excess, and chronic renal failure, Diabetes Metab Rev, 1985; 1, 293-317.
36. Bornstein SR, Engeland WC, Ehrhart&Bornstein M, Herman JP. Dissociation of ACTH and glucocorticoids. Trends Endocrinol Meta b. 2008; 19: 175-180.
37. Bateman A, Singh A, Kral T, Solomon S. The immune-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Endocr Rev 1989, 10:92–112.
38. Avgerinos PC, Schurmeyer PW, Gold PW, Tomai TP, Loriaux DL, Sherins RJ, Cutler GB, Chrousos GP. Pulsatile administration of human corticotrophinreleasing

hormone in patients with secondary adrenal insufficiency: Restoration of the normal cortisol secretory pattern. *JCEM*, 1986; 62(5):816-821.

39. Bornstein SR, Chrousos GP. Clinical review 104: Adrenocorticotropin (ACTH)- and non-ACTH mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1729-36.

40. Banani SA, Omrani GH. Cortisol and adrenocorticotrophic hormone response to surgical stress (splenectomy) in thalassemic patients. *Pediatr Surg Int*. 2000; 16(5-6):400-3.

41. Ayala I, Martos NF, Silvan G, Gutierrez-Panizo C, Clavel JG, Illera JC. Cortisol, adrenocorticotrophic hormone, serotonin, adrenaline and noradrenaline serum concentrations in relation to disease and stress in the horse. *Res Vet Sci*. Aug 2012; 93(1):103-7.

42. Marana E, Russo A, Colicci S, Polidori L, Bevilacqua F, Viviani D, Di Stasio E. Desflurane versus sevoflurane: a comparison on stress response. *Minerva Anestesiologica* 2013; 79(1):7-14.

43. Hager P., Permert J., Wikström AC., Herrington MK., Ostenson CG., Strömmer L. Preoperative glucocorticoid administration attenuates the systemic stress response and hyperglycemia after surgical trauma in the rat. *Metabolism*. 2009 Apr; 58(4):449-55.

44. Fernandez EF, Montman R, Watterberg KL. Adrenal function in newborns undergoing surgery. *J Perinatol*. 2010 Dec; 30(12):814-8.

45. Crema E, Ribeiro EN, Hial AM, Alves Júnior JT, Pastore R, Silva AA. Evaluation of the response of cortisol, corticotropin and blood platelets kinetics after laparoscopic and open cholecystectomy. *Acta Cir Bras*. 2005 Sep-Oct; 20(5):364-7.

46. Le Blanc-Louvry I, Coquerel A, Koning E, Maillot C, Ducrotté P. Operative stress response is reduced after laparoscopic compared to open cholecystectomy: the relationship with postoperative pain and ileus. *Dig Dis Sci*. Sep 2000; 45(9):1703-13.

47. Ortega AE, Peters JH, Incarbone R, Estrada L, Ehsan A, Kwan Y, Spencer CJ, Moore-Jeffries E, Kuchta K, Nicoloff JT. A prospective randomized comparison of the metabolic and stress hormonal responses of laparoscopic and open cholecystectomy. *J Am Coll Surg*. Sep 1996; 183(3):249-56.

48. Miller WL. Androgen synthesis in adrenarche. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009 Mar;10(1):3-17.

49. Papadopoulos V., Miller WL., Role of mitochondria in steroidogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 26;771.
50. Ozawa H. Steroid Hormones, their receptors and neuroendocrine system. *J Nippon Med Sch.* 2005 Dec;72(6):316-25.
51. Gragnoli C. Hypothesis of the neuroendocrine cortisol pathway gene role in the comorbidity of depression, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Appl Clin Genet.* 2014 Apr 1;7:43-53.
52. Spratt DI. Altered gonadal steroidogenesis in critical illness: is treatment with anabolic steroids indicated? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:479-94.
53. Sam S, Corbridge TC, Mokhlesi B, Comellas AP, Molitch ME. Cortisol levels and mortality in severe sepsis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:29-35.
54. Cooper MS, Stewart PM. Adrenal insufficiency in critical illness. *J Intensive Care Med.* 2007;22:348-62.
55. Perrot D, Bonneton A, Dechaud H, Motin J, Pugeat M. Hypercortisolism in septic shock is not suppressible by dexamethasone infusion. *Crit Care Med* 1993;21:396-401.
56. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937-49.
57. Rankin JA. Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clinical Issues* 2004; 15(1):3-17.
58. Baumann, H. & Gauldie, J. The acute phase response. *Immunology Today* 15 1994; 74-80.
59. Borovikova, L.V. et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 405, 2000; 458–462.
60. Borovikova, L.V. et al. Role of vagus nerve signaling in CNI-1493-mediated suppression of acute inflammation. *Auton. Neurosci.* 85, 2000; 141–147.
61. Bernik, T. R. et al. Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J. Exp. Med.* 195, 2002; 781–788.

62. Moshage, H. Cytokines and the hepatic acute phase response. *The Journal of Pathology* 181, 1997; 257-266.
63. Dinarello, C. A. The role of the interleukin-1-receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. *The New England Journal of Medicine* 343, 2000; 732-734.
64. Baltas G., Markakis K., Kotsifaki H. Acute phase response: Clinical significance and biomarkers. *Analecta Periodontologica* 2009; 20:19-54.
65. Baeyens KJ, De Bondt HL, Raeymaekers A, Fiers W, De Ranter CJ. The structure of mouse tumour-necrosis factor at 1.4 Å resolution: towards modulation of its selectivity and trimerization. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 55 (Pt 4) 1999; 772–8.
66. Waltenbaugh C, Doan T, Melvold R, Viselli S. *Immunology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2008; p. 68. ISBN 0-7817-9543-5.
67. Sun M, Fink PJ. A new class of reverse signaling costimulators belongs to the TNF family. *J Immunol.* 2007; 179 (7): 4307–12.
68. Høgevoid H, Lyberg T, Kähler H, Haug E, Reikerås O. Changes in plasma IL-1 β , TNF- α and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. *Cytokine* 2000; 12:1156-1159.
69. Vilcek J, Lee TH. Tumor necrosis factor. New insights into the molecular mechanisms of its multiple actions. *J. Biol. Chem.* 1991; 266 (12): 7313–6.
70. Tracey K, Beutler B, Lowry S, Merryweather J, Wolpe S, Milsark I, Hariri R, Fahey T, Zentella A, Albert J, Shires T, Cerami A. Shock and Tissue Injury by Recombinant Human Cachectin. *Science*, 1986; Vol 234.
71. Nishimoto N, Kishimoto T, Yoshizaki K. Anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59 Suppl 1:i21-7.
72. Rose-John S, Waetzig GH, Scheller J, Grotzinger J, Seeger D. The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches. *Expert Opin Ther Targets.* 2007; 11(5):613-24.
73. Atreya R, Mudter J, Finotto S, Mullberg J, Jostock T, Wirtz S, et al. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nat Med.* 2000; 6(5):583-8.

74. Keul R, Heinrich PC, Muller-newen G, Muller K, Woo P. A possible role for soluble IL-6 receptor in the pathogenesis of systemic onset juvenile chronic arthritis. *Cytokine*. 1998; 10(9):729-34.
75. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammations. *NEJM*. 1999; 340(6).
76. Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, Ogata A, Tagoh H, Monden M, Gotoh M, Kishimoto T, Mori T. IL-6 as a new indicator of inflammatory status: Detection of serum levels of interleukin – 6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery*. 1992 Feb;111(2):201-9.
77. Calabro, P., Willerson, J. T. & Yeh, E. T. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 108. 2003: 1930-1932.
78. Lombardo, A., Biasucci, L. M., Lanza, G. A., Coli, S., Silvestri, P., Cianflone, D., Liuzzo, G., Burzotta, F., Crea, F. & Maseri, A. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation* 109. 2004: 3158-3163.
79. Paffen E. and DeMaat, M. P. C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor? *Cardiovascular Research* 71. 2006: 30-39.
80. Ballou, SP. & Cleveland, RP. Binding of human C-reactive protein to monocytes: analysis by flow cytometry. *Clinical and Experimental Immunology* 84. 1991; 329-335.
81. Ballou SP, Lozanski G, Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine*. 1992; 4:361-368.
82. Kushner I, Rzewnichi D, The acute phase response:general aspects.*Baillieres Clin Rheumatol*. 1994; 8:513-530.
83. Kehlet H. Surgical stress response: does endoscopic surgery confer an advantage? *World J Surg*. 1999;23:801–807.
84. Sylla P, Kirman I, Whelan RL. Immunological advantages of advanced laparoscopy. *Surg Clin North Am*. 2005;85:1–18, vii.
85. Kehlet H. Manipulation of the metabolic response in clinical practice. *World J Surg*. 2000 Jun;24(6):690-5.
86. Kehlet, H. (1997) Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation.*Br J Anaesth* pp 78:606–617.

87. Kehlet, H. Kennedy, RH. (2006) Laparoscopic colonic surgery--mission accomplished or work in progress? *Colorectal Dis.* pp 8(6):514-7.
88. Nieboer, TE. Johnson, N. Lethaby, A. Tavender, E. Curr, E. Garry, R. van Voorst, S. Mol, BWJ. Kluivers, KB. (2009) Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Issue 3. Art. No.: CD003677. DOI: 10.1002/14651858.CD003677.pub4
89. Kehlet H, Dahl JB. (2003) Anesthesia, surgery and challenges in postoperative recovery. *Lancet* ;362:1921-8.
90. White PF, Kehlet H, Neal JM, Schricker T, Carr DB, Carli F. (2007) The role of the anaesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg.*;104:1380-96.
91. Buhre W, Rossaint R. (2003) Perioperative management and monitoring in anaesthesia. *Lancet.*;362(9398):1839-46.
92. Aitkenhead AR. (2005) Injuries associated with anaesthesia. A global perspective. *Br J Anaesth.*;95:95-109.
93. Ferreyra G, Long Y, Ranieri VM. (2009) Respiratory complications after major surgery. *Curr Opin Crit Care.*;15(4):342-8.
94. Massicotte L, Chalaoui KD, Beaulieu D, Roy JD, Bissonnette F. (2009) Comparison of spinal anesthesia with general anesthesia on morphine requirement after abdominal hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.*;53(5):641-7.
95. Karaman S, Kocabas S, Uyar M, Zincircioglu C, Firat V. (2006) Intrathecal morphine: effects on perioperative hemodynamics, postoperative analgesia, and stress response for total abdominal hysterectomy. *Adv Ther.*;23(2):295-306.
96. Lavand'homme P, De Kock M. (2006) The use of intraoperative epidural or spinal analgesia modulates postoperative hyperalgesia and reduces residual pain after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Belg.*;57(4):373-9.
97. Ng, A., Swami, A., Smith, G., Davidson, A.C., Emembolu, J. (2002). The analgesic effects of intraperitoneal and incisional bupivacaine with epinephrine after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 95, 158–162.
98. Grass JA. Patient-controlled analgesia. *Anesth Analg.* 2005;101(5 Suppl):S44–61.

99. Gasanova I, Alexander J, Ogunnaike B, et al. (2015) Transversus abdominis plane block versus surgical site infiltration for pain management after open total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg.*;121:1383–1388.
100. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. (2005) The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg. Mar*;100(3):757-773.
101. Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, Kozar RA, Herndon DN. The surgically induced stress response. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013 Sep;37(5 Suppl):21S-9S.
102. Sirisabya N, Manchana T. Minilaparotomy vs laparoscopic hysterectomy for benign gynaecological diseases. *J Obstet Gynaecol.* 2014 Jan;34(1):65-9.
103. Chrousos G. Review Article: The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and immune-mediated inflammation. *The New England Journal of Medicine.* 1995;18;332(20):1351-1362.
104. Devitt CM, Cox RE, Hailey JJ. Duration, complications, stress, and pain of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 2005;227(6):921-927.
105. Harkki Siren P, Sjoberg J, Toivonen J and Tiitinen A: Clinical outcome and tissue trauma after laparoscopic and abdominal hysterectomy: a randomized controlled study. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* 2000;79(10):866-871.
106. Malik E, Buchweitz O, Müller-Steinhardt M, Kressin P, Meyhöfer-Malik A, Diedrich K. Prospective evaluation of the systemic immune response following abdominal, vaginal, and laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Surgical Endoscopy.* 2001;15(5):463-466.
107. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *The British Journal of Surgery.* 1992;79(8):757-760.
108. Kim TK and Yoon JR. Comparison of the neuroendocrine and inflammatory responses after laparoscopic and abdominal hysterectomy. *Korean Journal of Anesthesiology* 2010;59(4):265-269.
109. Becker DE and Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog,* 2012: 59(2), 90-101; quiz 102-103.

110. Luo J and Min S. Postoperative pain management in the postanesthesia care unit: an update. *J Pain Res.* 2017: Nov 16;10:2687-2698.
111. Scott NB. Wound infiltration for surgery. *Anaesthesia.* 2010;65 Suppl 1, 67-75.
112. Johnson, RC., Hedges, AR., Morris R., & Stamatakis, JD. Ideal pain relief following laparoscopic cholecystectomy. *Int J Clin Pract.* 1999: 53(1), 16-18.
113. Lohsiriwat V., Lert-akyamanee N., & Rushatamukayanunt W. Efficacy of preincisional bupivacaine infiltration on postoperative pain relief after appendectomy: prospective double-blind randomized trial. *World J Surg.* 2004:28(10).
114. Lowenstein L., Zimmer EZ., Deutsch M., Paz Y., Yani D., & Jakobi, P. Preoperative analgesia with local lidocaine infiltration for abdominal hysterectomy pain management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008:136(2), 239- 242.
115. Fayman M., Beeton A., Potgieter E., & Becker PJ. Comparative analysis of bupivacaine and ropivacaine for infiltration analgesia for bilateral breast surgery. *Aesthetic Plast Surg.* 2003:27(2), 100-103.
116. Hilvering B., Draaisma WA., van der Bilt JD., Valk RM., Kofman KE., & Consten EC. Randomized clinical trial of combined preincisional infiltration and intraperitoneal instillation of levobupivacaine for postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg.* 2011:98(6), 784-789.
117. Walsh SR., Waters C., Hall J., Bakar M., Boyle J., & Gaunt ME. Long saphenous tunnel infiltration with levobupivacaine reduces rescue analgesia requirements following varicose vein surgery: randomized, double-blind, placebocontrolledtrial [ISRCTN58431114]. *Phlebology,* 2007:22(5), 214-218.
118. Venmans A., Klazen CA., Lohl, PN., & van Rooij WJ. Percutaneous vertebroplasty and procedural pain. *AJNR Am J Neuroradiol,* 2010:31(5), 830-831.