



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών

Διευθυντής: Καθηγητής Γεώργιος Κ. Ζωγράφος

Ερευνητικό και Πειραματικό Κέντρο ΕΛΠΕΝ

Διευθυντής: Αναπληρωτής Καθηγητής Απόστολος Παπαλόης

Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ: Αν. Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ Δημήτριος Δημητρούλης

**«Μορφολογική, βιοχημική και μοριακή μελέτη της  
προστατευτικής δράσης των μορίων U-74389G  
(Λαζαροειδές), της Ερυθροποιητίνης, της Σιλδεναφίλης  
και της Οκτρεοτίδης, στη συντήρηση παγκρέατος για  
μεταμόσχευση»**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Χρήστου Αντ. Ιορδάνου

Γενικού Χειρουργού

Αθήνα, Νοέμβριος 2020

Η αίτηση εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής προς την Ιατρική Σχολή έγινε στις 15/09/2014.

Η Γ.Σ.Ε.Σ. της Ιατρικής Σχολής στη συνεδρίαση της 22/12/2014, συγκρότησε 3μελή Συμβουλευτική Επιτροπή ως κατωτέρω:

1. Δημήτριος Δημητρούλης, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ (Επιβλέπων)
2. Γεώργιος Ζωγράφος, Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ
3. Κος Απόστολος Παπαλόης, Αναπληρωτής Καθηγητής του Πανεπιστημίου Κύπρου

Η πιο πάνω Επιτροπή με την από 22/02/15 δήλωσή της, καθόρισε το θέμα της διδακτορικής διατριβής ως εξής:

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

Η Συμβουλευτική Επιτροπή με δήλωσή της από 27/10/2020, βεβαίωσε ότι ο υποψήφιος περάτωσε το ερευνητικό έργο της διατριβής και ενέκρινε τη συγγραφή της.

Η Συνέλευση της Ιατρικής Σχολής στη συνεδρίαση της 29/10/2020 συγκρότησε 7μελή Εξεταστική Επιτροπή ως κατωτέρω:

1. Δημήτριος Δημητρούλης, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ (Επιβλέπων)
2. Γεώργιος Ζωγράφος, Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ
3. Απόστολος Παπαλόης, Αναπληρωτής Καθηγητής του Πανεπιστημίου Κύπρου
4. Ευάγγελος Μενενάκος, Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ
5. Σπυρίδων Στεργιόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ
6. Κωνσταντίνος Αλμπανόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ
7. Φλώρα Ζαγουρή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Ογκολογίας ΕΚΠΑ








Την 26/11/2020 αναπτύχθηκε η διδακτορική διατριβή ενώπιον της παραπάνω Εξεταστικής Επιτροπής και έλαβε τον βαθμό «**ΑΡΙΣΤΑ**».

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

N.5343/1932.αρθρο 202.

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αθηνών: Καθηγητής 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' ΗΓΗΣΑΣΘ  
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ  
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ  
ΕΕΙΝ ΑΡΡΗΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,  
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ  
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ  
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ  
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ  
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΜΙ  
ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ  
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ  
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΗ, ΕΙΡΪΕΙΝ.  ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ  
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ  
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ  
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.  ΑΓΝΩΣ Δ  
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ  
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.  ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ  
ΙΛΗΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ  
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,  
ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ  
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ  
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΔΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ  
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ  
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.  Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,  
Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β  
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ  
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ  
ΙΑΥΤΑ.  ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ  
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ  
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π  
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ  
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.



**Αφιερώνεται στη σύζυγο μου Πηνελόπη,  
που αποτελεί ακούραστο συνοδοιπόρο και σταθερή πηγή  
δύναμης, έμπνευσης και αγάπης  
και στα παιδιά μας Φωτεινή και Αναστασία για τη διαρκή  
κατανόηση και υποστήριξή τους**

## Αντί Προλόγου

**Θα ήθελα να εκφράσω θερμότερες ευχαριστίες σε όλους όσους βοήθησαν στην πραγματοποίηση και ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.**

Ξεκινώ τις ευχαριστίες μου, από τον Καθηγητή Χειρουργικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών κύριο Γεώργιο Ζωγράφο, για την δυνατότητα και την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω τη διδακτορική αυτή διατριβή, καθώς επίσης και για τη διαρκή βοήθειά του σε όλα τα στάδια του δύσκολου αυτού επιστημονικού εγχειρήματος. Ιδιαίτερος ευχαριστώ τον κύριο Δημήτριο Δημητρούλη, Αναπληρωτή Καθηγητή Χειρουργικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και επιβλέποντα τη διδακτορική αυτή διατριβή, για την αδιάκοπη υποστήριξη του καθόλη τη διάρκεια της επίπονης αυτής ερευνητικής προσπάθειας. Αποτελεί για εμένα πρωτίστως, έναν καλό φίλο από παλιά, τον οποίο εκτιμώ βαθιά και αγαπώ ιδιαίτερα.

Βεβαίως, τίποτα δεν θα είχε ξεκινήσει, προχωρήσει και ολοκληρωθεί με επιτυχία, χωρίς τον κύριο Παπαλόη Απόστολο, Διευθυντή του Ερευνητικού Εργαστηρίου της ΕΛΠΕΝ και Καθηγητή του Πανεπιστημίου Κύπρου, ο οποίος είναι ο βασικός άνθρωπος πίσω από τη σύλληψη και την υλοποίηση αυτής της πρωτότυπης επιστημονικής ιδέας. Η επιστημονική ιδέα και ο άρτιος σχεδιασμός της, υπήρξε η κινητήρια δύναμη της διατριβής και του πειράματος και ανήκε στον κύριο Απόστολο Παπαλόη και τον ευχαριστώ θερμότερα για την ευκαιρία που μου έδωσε να διευρύνω τους επιστημονικούς/ερευνητικούς μου ορίζοντες, συμμετέχοντας στην σπουδαία αυτή δουλειά .

Ευχαριστώ από καρδιάς όλους τους ανθρώπους του εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής της ΕΛΠΕΝ για την άψογη συνεργασία και την πολύτιμη βοήθειά τους κατά την εκτέλεση του πειραματικού σκέλους της διατριβής και το συνάδελφο κύριο Μπουμπούλη Γεώργιο για την σπουδαία βοήθειά του στη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της διατριβής.

Μέσα από την καρδιά μου θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους συναδέλφους και φίλους κύρια Αικατερίνη Στυλιανάκη, κυρία Μαρία Χαλαστή και κύριο Ζήση Κρατήρα για την άψογη συνεργασία καθόλη τη διάρκεια της διεξαγωγής του δύσκολου πειράματος, αλλά και της συγγραφής της διατριβής.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω τον μέντορά μου στη χειρουργική και για χρόνια διευθυντή και δάσκαλό μου, κύριο Πιερρακάκη Στέφανο, για τις συμβουλές, την υποστήριξη και την παρουσία του δίπλα μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την σύζυγό μου Πηνελόπη, τις κόρες μου Φωτεινή και Αναστασία και τους γονείς μου Αντώνη και Φωτεινή για την διαρκή προσφορά και υποστήριξή τους.

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνομα : Χρήστος

Επώνυμο : Ιορδάνου

Όνομα πατρός : Αντώνιος

Όνομα μητρός : Φωτεινή

Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος με δύο παιδιά

Ημ/νία απόκτησης Πτυχίου Ιατρικής : 11/12/1997

Βαθμός πτυχίου: Λίαν Καλώς

Ημ/νία άδειας άσκησης επαγγέλματος : 20/01/1998

Ειδικότητα : Γενική Χειρουργική

Ημ/νία απόκτησης τίτλου ειδικότητας : 23/05/2006

Μέλος Ιατρικού Συλλόγου Πειραιά

Μέλος Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας

Μέλος Ευρωπαϊκής Εταιρείας Τραύματος και Επείγουσας Χειρουργικής  
(ESTES)

Μέλος Αμερικανικού Κολλεγίου Χειρουργών (FACS)

Ξένη γλώσσα : Αγγλικά

Επίπεδο γνώσης : Πολύ καλά (Proficiency)

## Ακαδημαϊκή Εξέλιξη

- 11/12/1997: Αποφοίτηση από το Τμήμα Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Πατρών, έπειτα από επιτυχή εισαγωγή με Πανελλήνιες εξετάσεις στο Πανεπιστήμιο Πατρών το 1991.
- 20/12/1999 - 22/05/2000: Ειδίκευση στη Γενική Χειρουργική στο 401 Γ.Σ.Ν.Α.
- 24/05/2000 – 22/01/2002 : Ειδίκευση στη Γενική Χειρουργική στη Γ' Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία» .
- 22/03/2002 – 22/02/2006 : Ειδίκευση στη Γενική Χειρουργική στο Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ».
- 23/05/2006: Απόκτηση τίτλου ειδικότητας στη Χειρουργική.
- Από τις 28/06/2006 ως τις 07/06/2007, υπηρέτησα ως Επικουρικός Ιατρός στη Χειρουργική Κλινική του Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ».
- Από τις 08/06/2007 ως τις 30 /07/2007, εξακολουθούσα να παρακολουθώ πλήρως τις εργασίες της Χειρουργικής κλινικής του Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ», ως επιστημονικός συνεργάτης, εν αναμονή νέας πρόσληψης ως Επικουρικός Ιατρός στη Χειρουργική Κλινική του Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ».
- Από τις 31/07/2007 ως τις 30/07/2008, και από 08/10/2008 ως τις 23/10/2008 υπηρέτησα ως Επικουρικός Ιατρός στη Χειρουργική Κλινική του Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ».
- Από τις 23/10/2008 ως την 01/02/2013, υπηρέτησα ως Επιμελητής Β' στη Χειρουργική Κλινική του Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ».
- Από τις 26/09/2011 ως τις 27/12/2011, με εγκεκριμένη εκπαιδευτική άδεια από το ΚΕΣΥ, συμμετοχή σε μετεκπαιδευτικό πρόγραμμα εξωτερικού - ΗΠΑ (HAEME program), με αντικείμενο την επείγουσα ιατρική στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του New York Hospital Queens, στη Νέα Υόρκη των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής, με υποτροφία από το Ίδρυμα “Σταύρος Νιάρχος”.
- Από 01/02/2013 ως και 23/03/2020 υπηρέτησα ως Επιμελητής Α' στη Χειρουργική Κλινική του Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ».
- Από 24/03/2020 μέχρι και σήμερα, επιμελητής-γενικός χειρουργός στο ιδιωτικό θεραπευτήριο “Metropolitan”
- Μεταπτυχιακό σε εξέλιξη στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ.
- Διδακτορική Διατριβή βαθμολογημένη με «Άριστα», στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ (Νοέμβριος 2020).

## Τίτλοι και Πτυχία

- Ημερομηνία απόκτησης Πτυχίου Ιατρικής : 11/12/1997
  - Βαθμός Πτυχίου: Λίαν Καλώς
- Ημερομηνία άδειας άσκησης επαγγέλματος : 20/01/1998
- Ειδικότητα : Χειρουργική
- Ημερομηνία απόκτησης τίτλου ειδικότητας : 23/05/2006
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Provider ATLS (Advanced Trauma Life Support) Course, από το Ελληνικό Τμήμα του Αμερικανικού Κολεγίου Χειρουργών και το Πανεπιστήμιο Αθηνών.(Σεπτέμβριος 2001).
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Provider BLS (Basic Life Support) Course, πιστοποιημένο από το E.R.C.(European Resuscitation Council), το οποίο πραγματοποιήθηκε από το ΕΚΑΒ Αθηνών στις 09-02-2003.
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Provider AED (Automated External Defibrillator) Course, πιστοποιημένο από το E.R.C.(European Resuscitation Council), το οποίο πραγματοποιήθηκε από το ΕΚΑΒ Αθηνών στις 09-02-2003.
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Provider ALS (Advanced Life Support) Course, πιστοποιημένο από το E.R.C. (European Resuscitation Council), το οποίο πραγματοποιήθηκε από το ΕΚΑΒ Αθηνών στις 24-26 Φεβρουαρίου 2003.
- Επιτυχής ολοκλήρωση του post graduate course on Advanced Life Support for Instructors-Generic Instructors Course (Αθήνα, Μαΐος 2003). Έκτοτε συμμετέχω σε σεμινάρια πιστοποιημένα από το E.R.C.(European Resuscitation Council), ως BLS/AED, ILS και ALS instructor (εκπαιδευτής) καθώς επίσης και ως εκπαιδευτής εκπαιδευτών (instructor trainer). Μετά από την επιτυχή συμμετοχή μου ως εκπαιδευτής σε ικανό αριθμό πιστοποιημένων σεμιναρίων, έχω διεξάγει και εξήντα πέντε (65) σεμινάρια ως Διευθυντής ή Συνδιευθυντής Σεμιναρίου-Course Director ή Co-director (8) BLS/AED, (31) ILS, (20) ALS Provider's Course και (6) Generic Instructor's Course (GIC) E.R.C.
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Provider PHTLS (Pre-hospital Trauma Life Support) Course, από το Ελληνικό Τμήμα του Αμερικανικού Κολεγίου Χειρουργών και το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών (22-23 Σεπτεμβρίου 2003).



- Επιτυχής ολοκλήρωση του Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου «Εντατικολογία για μη Εντατικολόγους» F.C.C.S. που διοργάνωσαν η Ιατρική Εταιρεία Αθηνών και η Ελληνική Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας. (Αθήνα, 12-13/10/2005).
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Provider ATLS (Advanced Trauma Life Support) Course-Refresh, από το Ελληνικό Τμήμα του Αμερικανικού Κολεγίου Χειρουργών και το Πανεπιστήμιο Αθηνών. (17- 18 Φεβρουαρίου 2006).
- Κάτοχος του διπλώματος E.C.D.L. Progress, κατόπιν εξετάσεων (Δεκέμβριος 2006), που πιστοποιεί τη γνώση χρήσης Η/Υ, σε ότι αφορά στην επεξεργασία κειμένου (Word), υπολογιστικά φυλλα (Excel) και υπηρεσίες διαδικτύου και ηλεκτρονικού ταχυδρομίου (Internet/Outlook Express) .
- Κάτοχος του Ευρωπαϊκού Διπλώματος Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής του Πανεπιστημίου Louis Pasteur (U.L.P.), του Στρασβούργου Γαλλίας, κατόπιν επιτυχούς συμμετοχής τόσο σε θεωρητικές όσο και σε πρακτικές εξετάσεις (Μάιος 2007).
- Επιτυχής ολοκλήρωση του DSTC (Definitive Surgical Trauma Care) Course, που διοργανώθηκε υπό την αιγίδα του I.A.T.S.I.C. (International Association for Trauma Surgery and Intensive Care) από την Χειρουργική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας (03-05 Δεκεμβρίου 2007).
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Instructor ATLS (Advanced Trauma Life Support) Course, ως υποψήφιος εκπαιδευτής, που οργανώθηκε από το Ελληνικό Τμήμα του Αμερικανικού Κολεγίου Χειρουργών και το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών. (11-12 Ιουλίου 2008). Έκτοτε έχω συμμετάσχει σε σαράντα επτά (47) σεμινάρια ATLS ως εκπαιδευτής.
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Instructor PHTLS (Pre-hospital Trauma Life Support) Course, ως υποψήφιος εκπαιδευτής, που οργανώθηκε από το Ελληνικό Τμήμα του Αμερικανικού Κολεγίου Χειρουργών και το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών. (13 Ιουλίου 2008)
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Provider ETC (European Trauma Course), πιστοποιημένο από το E.R.C. (European Resuscitation Council), το οποίο πραγματοποιήθηκε στη Μάλτα 30/10/2008-01/11/2008. Αξίζει να σημειωθεί ότι στο εν λόγω σεμινάριο διακρίθηκα και μου αποδόθηκε ο τίτλος του δόκιμου εκπαιδευτή.(Instructor candidate).
- Επιτυχής ολοκλήρωση, με εγκεκριμένη εκπαιδευτική άδεια από το ΚΕΣΥ, μετεκπαιδευτικού προγράμματος εξωτερικού - ΗΠΑ (HAEME program), με αντικείμενο την επείγουσα ιατρική στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του

New York Hospital Queens, στη Νέα Υόρκη των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής, με υποτροφία από το Ίδρυμα “Σταύρος Νιάρχος”.

- Επιτυχής ολοκλήρωση του πιστοποιημένου και υποστηριζόμενου από την ESTES (European Society of Trauma and Emergency Surgery) και την EAES (European Association for Endoscopic Surgery) “Acute care surgery course on visceral & gastrointestinal emergencies”, στο Graz, Αυστρία, το Μάρτιο 2011.
- Επιτυχής παρακολούθηση του «American College of Surgeons, General Surgery Review Course», που έλαβε χώρα στη Θεσσαλονίκη στις 8 & 9 Νοεμβρίου 2016.
- Επιτυχής παρακολούθηση του 2ου Masterclass στους καρκίνους του πεπτικού συστήματος που οργανώθηκε από την Εταιρία Μελέτης του Καρκίνου του Πεπτικού Συστήματος στο Βόλο στις 15-19 Μαρτίου 2017.
- Επιτυχής ολοκλήρωση του DSTC / Refresh (Definitive Surgical Trauma Care) Course, που διοργανώθηκε υπό την αιγίδα του I.A.T.S.I.C. (International Association for Trauma Surgery and Intensive Care) στην Αθήνα το Φεβρουάριο 2019.
- Διδακτορική Διατριβή βαθμολογημένη με «Άριστα», στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ (Νοέμβριος 2020).

### **Κλινική εμπειρία**

- 15/09/1998- 14/09/1999: Υπηρεσία υπαίθρου, ως αγροτικός ιατρός στο Περιφερειακό Ιατρείο Φουρνάς του νομού Ευρυτανίας (Κ.Υ.Μακρακώμης-Γ.Ν.Λαμίας). Στη θέση αυτή υπηρέτησα, ενώ ταυτόχρονα υπηρετούσα τη στρατιωτική μου θητεία ως Στρατεύσιμος Σμηνίας Ιατρός στις τάξεις της Πολεμικής Αεροπορίας.
- 20/12/1999 - 22/05/2000: Ειδίκευση στη Γενική Χειρουργική στο 401 Γ.Σ.Ν.Α.
- 24/05/2000 – 22/01/2002 : Ειδίκευση στη Γενική Χειρουργική στη Γ' Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία» .
- 22/03/2002 – 22/02/2006 : Ειδίκευση στη Γενική Χειρουργική στο Π.Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ».
- 23/05/2006: Απόκτηση τίτλου ειδικότητας στη Χειρουργική.
- Από τις 28/06/2006 έως 07/06/2007, υπηρέτησα ως Επικουρικός Ιατρός στη Χειρουργική Κλινική του Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ».
- Από τις 08/06/2007 ως και τις 30/07/2007, εξακολουθούσα να παρακολουθώ πλήρως τις εργασίες της Χειρουργικής κλινικής του Γ.Ν.Ελευσίνας

«ΘΡΙΑΣΙΟ», ως επιστημονικός συνεργάτης, εν αναμονή νέας πρόσληψης ως Επικουρικός Ιατρός στη Χειρουργική Κλινική του Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ».

- Από τις 31/07/2007 ως τις 30/07/2008, και από τις 08/10/2008 ως τις 23/10/2008 υπηρέτησα ως Επικουρικός Ιατρός στη Χειρουργική Κλινική του Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ».
- Από τις 23/10/2008 ως την 01/02/2013, υπηρέτησα ως Επιμελητής Β' στη Χειρουργική Κλινική του Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ».
- Από την 01/02/2013 ως και 23/03/2020 υπηρέτησα ως Επιμελητής Α' στη Χειρουργική Κλινική του Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ».
- Από 24/03/2020 μέχρι και σήμερα, επιμελητής-γενικός χειρουργός στο ιδιωτικό θεραπευτήριο "Metropolitan"

### **Επιστημονικό έργο**

#### ➤ Δημοσιεύσεις:

- Δημοσιεύσεις σε ξένα περιοδικά : Επτά (7)
- Δημοσιεύσεις σε ελληνικά περιοδικά : Δώδεκα (12)

#### ➤ Ανακοινώσεις σε Συνέδρια:

Συμμετοχή ως ομιλητής σε στρογγυλές τράπεζες ελληνικών (19) και διεθνών συνεδρίων (2).

Συμμετοχή ως σχολιαστής (1) και προεδρείο (2) σε ελληνικά συνέδρια.

Συμμετοχή ως εισηγητής/εκπαιδευτής/ομιλητής σε μετεκπαιδευτικά μαθήματα Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας (2) και μετεκπαιδευτικά μαθήματα άλλων επιστημονικών εταιρειών (Ελληνική Ουρολογική Εταιρεία, Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία) και μετεκπαιδευτικά προγράμματα/μαθήματα, υπό την αιγίδα του ΕΚΠΑ.

Συμμετοχή σε εκατόν τρεις (103) ανακοινώσεις, εκ των οποίων: ογδονταέξι (86) σε Ελληνικά και δεκαεπτά (17) σε Διεθνή Συνέδρια.

Αναλυτικότερα, ως πρώτο όνομα ή ως υπεύθυνος συγγραφέας έχω συμμετοχή σε πέντε (5) ανακοινώσεις σε διεθνή και σε δέκα (10) ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια, ενώ ως απλή συμμετοχή (δεύτερο, τρίτο, κλπ όνομα) έχω σε δώδεκα (12) ανακοινώσεις σε διεθνή και σε εβδομήντα έξι (76) ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια.

#### ➤ Λοιπό Επιστημονικό έργο:

Μεταπτυχιακός φοιτητής στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, με τίτλο «Ελάχιστα Επεμβατική Χειρουργική, Ρομποτική Χειρουργική και Τηλεχειρουργική», σε τελική φάση της συγγραφής της διπλωματικής

εργασίας.

Διδακτορική Διατριβή βαθμολογημένη με «Άριστα» στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ (Νοέμβριος 2020), με θέμα:

«Μορφολογική, βιοχημική και μοριακή μελέτη της προστατευτικής δράσης των μορίων U-74389G (Λαζαροειδές), της Ερυθροποιητίνης, της Σιλδεναφίλης και της Οκτρεοτίδης, στη συντήρηση παγκρέατος για μεταμόσχευση».

### **Εκπαιδευτικό έργο**

➤ Ως εκπαιδευόμενος:

- Επιτυχής ολοκλήρωση του Provider ATLS (Advanced Trauma Life Support) Course, από το Ελληνικό Τμήμα του Αμερικανικού Κολεγίου Χειρουργών και το Πανεπιστήμιο Αθηνών. (Σεπτέμβριος 2001).
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Provider BLS (Basic Life Support) Course, πιστοποιημένο από το E.R.C. (European Resuscitation Council), το οποίο πραγματοποιήθηκε από το ΕΚΑΒ Αθηνών στις 09-02-2003.
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Provider AED (Automated External Defibrillator) Course, πιστοποιημένο από το E.R.C. (European Resuscitation Council), το οποίο πραγματοποιήθηκε από το ΕΚΑΒ Αθηνών στις 09-02-2003.
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Provider ALS (Advanced Life Support) Course, πιστοποιημένο από το E.R.C. (European Resuscitation Council), το οποίο πραγματοποιήθηκε από το ΕΚΑΒ Αθηνών στις 24-26 Φεβρουαρίου 2003.
- Επιτυχής ολοκλήρωση του post graduate course on Advanced Life Support for Instructors- Generic Instructors Course (Αθήνα, Μαΐος 2003). Έκτοτε συμμετέχω σε σεμινάρια πιστοποιημένα από το E.R.C. (European Resuscitation Council), ως BLS/AED, ILS και ALS instructor (εκπαιδευτής) καθώς επίσης και ως εκπαιδευτής εκπαιδευτών (instructor trainer). Μετά από την επιτυχή συμμετοχή μου ως εκπαιδευτής σε ικανό αριθμό πιστοποιημένων σεμιναρίων, έχω διεξάγει και εξήντα πέντε (65) σεμινάρια ως Διευθυντής ή Συνδιευθυντής Σεμιναρίου-Course Director ή Co-director (8) BLS/AED, (31) ILS, (20) ALS Provider's Course και (6) Generic Instructor's Course (GIC) E.R.C.
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Provider PHTLS (Pre-hospital Trauma Life Support) Course, από το Ελληνικό Τμήμα του Αμερικανικού Κολεγίου Χειρουργών και το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών (22- 23 Σεπτεμβρίου 2003).

- Επιτυχής ολοκλήρωση του Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου «Εντατικολογία για μη Εντατικολόγους» F.C.C.S. που διοργάνωσαν η Ιατρική Εταιρεία Αθηνών και η Ελληνική Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας. (Αθήνα, 12-13/10/2005).
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Provider ATLS (Advanced Trauma Life Support) Course-Refresh, από το Ελληνικό Τμήμα του Αμερικανικού Κολεγίου Χειρουργών και το Πανεπιστήμιο Αθηνών. (17- 18 Φεβρουαρίου 2006).
- Επιτυχής παρακολούθηση της Ενέργειας Συνεχιζόμενης Επαγγελματικής Κατάρτισης με θέμα: Μελαγχρωστικές αλλοιώσεις Δέρματος: Πρόληψη, Αναγνώριση και θεραπεία, συνολικής διάρκειας 40 ωρών.
- Παρακολούθηση του μετεκπαιδευτικού σεμιναρίου Advanced Postgraduate Course – Surgical Procedures in Colorectal Disease, που διεξήχθη στα πλαίσια του 1ου Πανελλήνιου Συνεδρίου της Ελληνικής Εταιρίας Χειρουργικής του Πεπτικού.
- Παρακολούθηση του μετεκπαιδευτικού σεμιναρίου λαπαροσκοπικής χειρουργικής «Minimally Invasive Operating Techniques in Visceral Surgery Curriculum III, European Surgical Institute, Hamburg, 29/08/06-01/09/06».
- Παρακολούθηση του μετεκπαιδευτικού σεμιναρίου λαπαροσκοπικής χειρουργικής στο European School of Laparoscopic Surgery, που διεξήχθη στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο St. Pierre των Βρυξελλών , τον Νοέμβριο 2006.
- Παρακολούθηση του μετεκπαιδευτικού σεμιναρίου λαπαροσκοπικής χειρουργικής Digestive Surgery στο Ευρωπαϊκό Ινστιτούτο ΤηλεΧειρουργικής ( EITS/IRCAD ), στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Στρασβούργου στη Γαλλία, με επιτυχή συμμετοχή σε εξετάσεις και απόκτηση του Ευρωπαϊκού Διπλώματος Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής του Πανεπιστημίου Louis Pasteur, τον Μάιο 2007.
- Επιτυχής παρακολούθηση του European Course in Emergency Ultrasound , που διεξήχθη στα πλαίσια του 1ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Επείγουσας Ιατρικής στην Αθήνα (02 Δεκεμβρίου 2007).
- Επιτυχής ολοκλήρωση του DSTC (Definitive Surgical Trauma Care) Course, που διοργανώθηκε υπό την αιγίδα του I.A.T.S.I.C. (International Association for Trauma Surgery and Intensive Care) από την Χειρουργική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας (03-05 Δεκεμβρίου 2007).
- Παρακολούθηση του μετεκπαιδευτικού σεμιναρίου λαπαροσκοπικής χειρουργικής «Minimally Invasive Operating Techniques in Visceral Surgery Curriculum III, European Surgical Institute, Hamburg, 02/06/08-04/06/08».

- Παρακολούθηση του μετεκπαιδευτικού σεμιναρίου λαπαροσκοπικής χειρουργικής του European School of Laparoscopic Surgery, του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου St. Pierre των Βρυξελλών, που διεξήχθη στην Αθήνα 19-20 Ιουνίου 2008.
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Instructor ATLS (Advanced Trauma Life Support) Course, ως υποψήφιος εκπαιδευτής, που οργανώθηκε από το Ελληνικό Τμήμα του Αμερικανικού Κολεγίου Χειρουργών και το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών. (11-12 Ιουλίου 2008). Έκτοτε έχω συμμετάσχει σε 50 σεμινάρια ATLS ως εκπαιδευτής.
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Instructor PHTLS (Pre-hospital Trauma Life Support) Course, ως υποψήφιος εκπαιδευτής, που οργανώθηκε από το Ελληνικό Τμήμα του Αμερικανικού Κολεγίου Χειρουργών και το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών. (13 Ιουλίου 2008)
- Επιτυχής ολοκλήρωση του Provider ETC (European Trauma Course), πιστοποιημένο από το E.R.C. (European Resuscitation Council), το οποίο πραγματοποιήθηκε στη Μάλτα 30/10/2008-01/11/2008. Αξίζει να σημειωθεί ότι στο εν λόγω σεμινάριο διακρίθηκα και μου αποδόθηκε ο τίτλος του δόκιμου εκπαιδευτή. (Instructor candidate).
- Επιτυχής συμμετοχή στο workshop ενδοσκοπικής αποκατάστασης βουβωνοκήλης TEP, που έγινε στο Νοσοκομείο St Joseph, στο Wipperfurth, Γερμανία, στις 7 Δεκεμβρίου 2010.
- Επιτυχής ολοκλήρωση του πιστοποιημένου και υποστηριζόμενου από την ESTES (European Society of Trauma and Emergency Surgery) και την EAES (European Association for Endoscopic Surgery) “Acute care surgery course on visceral & gastrointestinal emergencies”, στο Graz, Αυστρία, το Μάρτιο 2011.
- Επιτυχής παρακολούθηση του 9th Emergency Abdominal Surgery Course (Donegal Clinical and Research Academy), το οποίο έλαβε χώρα στις 5 Δεκεμβρίου 2015 στην Αθήνα. (Επισημαίνεται ότι μου προτάθηκε να γίνω εκπαιδευτής)
- Επιτυχής παρακολούθηση του «American College of Surgeons, General Surgery Review Course», που έλαβε χώρα στη Θεσσαλονίκη στις 8 & 9 Νοεμβρίου 2016.
- Επιτυχής παρακολούθηση του 2ου Masterclass στους καρκίνους του πεπτικού συστήματος που οργανώθηκε από την Εταιρία Μελέτης του Καρκίνου του Πεπτικού Συστήματος στο Βόλο στις 15-19 Μαρτίου 2017.
- Επιτυχής ολοκλήρωση του DSTC / Refresh (Definitive Surgical Trauma Care) Course, που διοργανώθηκε υπό την αιγίδα του I.A.T.S.I.C. (International

Association for Trauma Surgery and Intensive Care) στην Αθήνα το Φεβρουάριο 2019.

- Επιτυχής παρακολούθηση του πιστοποιημένου επιμορφωτικού προγράμματος «Διαχείριση ανθρώπινου δυναμικού στις υπηρεσίες υγείας», που έλαβε χώρα στο Ινστιτούτο Επιμόρφωσης του Εθνικού Κέντρου Δημόσιας Διοίκησης και Αυτοδιοίκησης, στην Αθήνα από τις 09/12/2019 ως και τις 13/2/2019.
- Επιτυχής παρακολούθηση του πιστοποιημένου επιμορφωτικού προγράμματος «Μάνατζμεντ υπηρεσιών υγείας», που έλαβε χώρα στο Ινστιτούτο Επιμόρφωσης του Εθνικού Κέντρου Δημόσιας Διοίκησης και Αυτοδιοίκησης, στην Αθήνα από τις 27/01/2020 ως και τις 31/01/2020.

Παρακολούθηση Συνεδρίων, σεμιναρίων, μετεκπαιδευτικών μαθημάτων κλπ:

Παρακολούθηση συνολικά περισσότερων των πενήντα (50) συνεδρίων, σεμιναρίων και μετεκπαιδευτικών προγραμμάτων, διεθνών και ελληνικών, με περισσότερα από 450 CME's.

➤ Ως εκπαιδευτής:

Μαθήματα προς ιατρούς και λοιπό υγειονομικό προσωπικό:

- Συμμετοχή ως ειδικευόμενος και ως ειδικευμένος χειρουργός στο Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα του Χειρουργικής Κλινικής του ΓΝΕ «Θριασιο», κατά τα έτη 2002 έως και 2019
- Συμμετοχή ως εκπαιδευτής σε είκοσι τρία (23) σεμινάρια ALS (Advanced Life Support) πιστοποιημένα από το E.R.C.(European Resuscitation Council)
- Συμμετοχή ως εκπαιδευτής σε δεκαπέντε (15) σεμινάρια BLS/AED (Basic Life Support and Automated External Defibrillator) Course, πιστοποιημένα από το E.R.C. (European Resuscitation Council)
- Συμμετοχή ως εκπαιδευτής σε δώδεκα (12) σεμινάρια σεμιναρια εκπαίδευσης εκπαιδευτών στην εξειδικευμένη υποστηρίξη της ζωής (ALS Instructor Course- Generic Instructors Course) και σε τέσσερα (4) σεμινάρια εκπαίδευσης εκπαιδευτών στην βασική υποστηρίξη της ζωής ( BLS/AED Instructor Course) πιστοποιημένα από το E.R.C. (European Resuscitation Council).
- Συμμετοχή ως υπεύθυνος (course director) ή συνυπεύθυνος (course co-director) διοργανωτής, σε οκτώ (8) BLS /AED (Basic Life Support and Automated External Defibrillator) Course, πιστοποιημένα από το E.R.C. (European Resuscitation Council).

- Συμμετοχή ως υπεύθυνος (course director) ή συνυπεύθυνος (course co-director) διοργανωτής, σε είκοσι (20) σεμινάρια εξειδικευμένης υποστήριξης της ζωής ( ALS Providers Course ), πιστοποιημένα από το E.R.C. (European Resuscitation Council).
- Συμμετοχή ως υπεύθυνος (course director) ή συνυπεύθυνος (course co-director) διοργανωτής, σε τριανταένα (31) σεμινάρια άμεσης υποστήριξης της ζωής ( ILS Providers Course ), πιστοποιημένα από το E.R.C. (European Resuscitation Council)
- Συμμετοχή ως εκπαιδευτής σε πενήντα (50) σεμινάρια ATLS (Advanced Trauma Life Support)
- Συμμετοχή ως εκπαιδευτής σε σεμινάριο εκπαίδευσης χρήσης υπερήχων στο τραύμα και στην επείγουσα χειρουργική ( MUSEC – ESTES ), κατά τη διάρκεια του Πανευρωπαϊκού συνεδρίου τραύματος και επείγουσας χειρουργικής στη Λυόν της Γαλλίας το Μάιο 2013.
- Συμμετοχή ως εκπαιδευτής σε σεμινάριο εκπαίδευσης χρήσης υπερήχων στο τραύμα και στην επείγουσα χειρουργική ( MUSEC – ESTES ), κατά τη διάρκεια του Πανευρωπαϊκού και Παγκόσμιου συνεδρίου τραύματος και επείγουσας χειρουργικής στη Φρανκφούρτη της Γερμανίας το Μάιο 2014.
- Συμμετοχή ως εκπαιδευτής σε σεμινάριο εκπαίδευσης χρήσης υπερήχων στο τραύμα και στην επείγουσα χειρουργική ( MUSEC – ESTES ), κατά τη διάρκεια του Πανευρωπαϊκού συνεδρίου τραύματος και επείγουσας χειρουργικής στο Βουκουρέστι, Ρουμανία το Μάιο 2017.
- Συμμετοχή ως εκπαιδευτής σε (3) σεμινάρια εκπαίδευσης χρήσης υπερήχων στο τραύμα και στην επείγουσα χειρουργική ( MUSEC – ESTES ), στην Αθήνα το Φεβρουάριο και το Σεπτέμβριο 2017 και τον Οκτώβριο 2018.
- Συμμετοχή ως εκπαιδευτής σε τέσσερα (4) σεμινάρια Emergency Abdominal Surgery Course (Donegal Clinical and Research Academy), που έλαβαν χώρα στο Ναύπλιο το Μάιο 2017 (2) και στη Θεσσαλονίκη το Μάρτιο 2019 (2).

### **Προϋπηρεσία**

- Πριν τη λήψη της ειδικότητας: (έμμισθος θέσεις)
- 15/09/1998 - 14/09/1999: Υπηρεσία υπαίθρου, ως αγροτικός ιατρός στο Περιφερειακό Ιατρείο Φουρνάς του νομού Ευρυτανίας (Κ.Υ.Μακρακώμης-Γ.Ν.Λαμίας), όπου τοποθετήθηκα με απόσπαση ενώ υπηρετούσα τη στρατιωτική μου θητεία ως Σμηνίας Ιατρός στις τάξεις της Πολεμικής Αεροπορίας και απ' όπου έλαβα απολυτήριο στις 05/11/1999.



- 20/12/1999 - 22/05/2000: Ειδίκευση στη Γενική Χειρουργική στο 401 Γ.Σ.Ν.Α.
- 24/05/2000 – 22/01/2002 : Ειδίκευση στη Γενική Χειρουργική στη Γ' Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία» .
- 22/03/2002 – 22/02/2006 : Ειδίκευση στη Γενική Χειρουργική στο Π.Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ» .

➤ Μετά τη λήψη της ειδικότητας: (έμμισθες θέσεις)

- 23/05/2006: Απόκτηση τίτλου ειδικότητας στη Χειρουργική.
- Από τις 28/06/2006 ως τις 07/06/2007, υπηρέτησα ως Επικουρικός Ιατρός στη Χειρουργική Κλινική του Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ».
- Από τις 08/06/2007 ως τις 30/07/2007, εξακολουθούσα να παρακολουθώ πλήρως τις εργασίες της Χειρουργικής κλινικής του Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ», ως επιστημονικός συνεργάτης, εν αναμονή νέας πρόσληψης ως Επικουρικός Ιατρός στη Χειρουργική Κλινική του Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ».
- Από τις 31/07/2007 έως τις 30/07/2008, και από τις 08/10/2008 ως τις 23/10/2008 υπηρέτησα ως Επικουρικός Ιατρός στη Χειρουργική Κλινική του Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ».
- Από τις 23/10/2008 ως την 01/02/2013, υπηρέτησα ως Επιμελητής Β' στη Χειρουργική Κλινική του Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ».
- Από την 01/02/2013 ως και 23/03/2020 υπηρέτησα ως Επιμελητής Α' στη Χειρουργική Κλινική του Γ.Ν.Ελευσίνας «ΘΡΙΑΣΙΟ».
- Από 24/03/2020 μέχρι και σήμερα, επιμελητής-γενικός χειρουργός στο ιδιωτικό θεραπευτήριο “Metropolitan”

## Περιεχόμενα

Αντί Προλόγου	5
Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα	6
<b>I. <u>Γενικό Μέρος</u></b>	<b>22</b>
1. Κεφάλαιο 1: Ορισμοί	22
2. Κεφάλαιο 2: Μεταμοσχεύσεις ιστών και οργάνων	25
Εισαγωγή, Γενικά, Ιστορική ανασκόπηση	25
3. Κεφάλαιο 3: Το πάγκρεας	32
Ανατομία	32
Ιστορική αναδρομή	32
Εμβρυολογία	32
Περιγραφική Ανατομική	33
Παγκρεατικοί πόροι και δωδεκαδακτυλικές θηλές	35
Αγγεία	36
Λεμφικό σύστημα	37
Λεπτή υφή	37
Φυσιολογία του παγκρέατος	38
Ενδοκρινής μοίρα	38
Εξωκρινής μοίρα	41
4. Κεφάλαιο 4: Μεταμόσχευση Παγκρέατος	45
Εισαγωγή	45
Κατηγορίες ληπτών	47
Χειρουργική τεχνική μεταμόσχευσης παγκρέατος	50
Ανάκτηση/λήψη παγκρεατικού μοσχεύματος	50
Συντήρηση	53
Χειρουργική τεχνική εμφύτευσης του μοσχεύματος στο λήπτη	53
Χειρουργικές επιπλοκές μετά από μεταμόσχευση παγκρέατος	55
Αποτελέσματα μεταμόσχευσης παγκρέατος	58
Πλεονεκτήματα επιβίωσης	62
Δευτεροπαθείς επιπλοκές Σακχαρώδους Διαβήτη	63
Μεταβολική λειτουργία	64

Ποιότητα ζωής	64
Σύγκριση με τη μεταμόσχευση νεφριδίων	65
Συμπεράσματα	66
5. Κεφάλαιο 5: Η συντήρηση των προς μεταμόσχευση οργάνων	67
Εισαγωγή, ιστορική ανασκόπηση	67
Το παρελθόν	68
Η άρδευση των οργάνων ως πρωτόγονη τεχνική συντήρησης	69
Από το αίμα στα χημικά διαλύματα συντήρησης	69
Θερμοκρασία	70
Από το δυναμικό στο στατικό μοντέλο	70
Παρόν. Τρέχουσα πρακτική και έρευνα στη συντήρηση των οργάνων	70
Στατική ψυχρή αποθήκευση και διαλύματα συντήρησης	70
Ex vivo μηχανική άρδευση	72
Υποθερμική μηχανική άρδευση (HMP)	72
Νορμοθερμική μηχανική άρδευση (NMP)	73
Υπονορμοθερμική μηχανική άρδευση (SNMP)	74
Ελεγχόμενα οξυγονωμένη επαναθέρμανση	75
Έγχυση των οργάνων: από χημικά καθορισμένα διαλύματα στο	
αίμα/υποκατάστατα αίματος	75
Αίμα/Υποκατάστατα αίματος	76
Θρεπτικά συστατικά	76
Μελλοντικές προοπτικές: επιδιόρθωση/επαναπρογραμματισμός των	
οργάνων με ex vivo μηχανική άρδευση	77
Επιδιόρθωση των οργάνων	78
Αναγέννηση των οργάνων	79
Ανοσοτροποποίηση των οργάνων	79
Συμπέρασμα	80
6. Κεφάλαιο 6: Διαλύματα συντήρησης	82
Βλάβη ισχαιμίας/επαναιμάτωσης ως στοιχείο βασικού ενδιαφέροντος	
στην ανάπτυξη διαλυμάτων συντήρησης	82
Ρυθμιστικοί μηχανισμοί κυτταρικού τραυματισμού	82
Μικροαγγειακή δυσλειτουργία και απόκριση ανοσοκυττάρων	
σε φλεγμονή που προκαλείται από την Ισχαιμία/Επαναιμάτωση	83
Ρόλος του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα στην IRI	84

Ο κεντρικός ρόλος των διαλυμάτων συντήρησης στη συντήρηση Οργάνων	87
Διάλυμα Collins	90
Διάλυμα Πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν (UW)	91
Διάλυμα Marshall	92
Διάλυμα Bretschneider (Custodiol/διάλυμα ιστιδίνης-τροπτοφάνης- κετογλουταρικού)	93
Διάλυμα Celsior	93
Διάλυμα Συντήρησης του Πανεπιστημίου του Κιότο	94
Διάλυμα IGL -1	95
7. Κεφάλαιο 7: Συντήρηση του παγκρέατος	96
Βλάβη ισχαιμίας/επαναιμάτωσης (IRI) παγκρέατος	96
Συντήρηση Παγκρέατος προς μεταμόσχευση	98
Συντήρηση παγκρέατος για μεταμόσχευση νησιδίων	99
Συμπεράσματα	102
<b>II. <u>Ειδικό Μέρος</u></b>	103
1. Εισαγωγή/Βιβλιογραφικά δεδομένα	103
2. Σκοπός	103
Φαρμακολογικά δεδομένα	104
Λαζαροειδές	105
Λαζαροειδές U – 74389G	106
Ερυθροποιητίνη	107
Σιλδεναφίλη	108
Οκτρεοτίδη	110
3. Σχεδιασμός	111
4. Υλικά και Μέθοδος	111
Βασικός σχεδιασμός	113
5. Αποτελέσματα	119
5.1 Στατιστική Ανάλυση	119
5.2 Αποτελέσματα	120
• Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη ΑΜΥΛΑΣΗ διαχρονικά ανάμεσα στα φαρμακευτικά σχήματα ( 1 ώρα πριν την έκπλυση )	120
• Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη ΑΜΥΛΑΣΗ διαχρονικά ανάμεσα στα φαρμακευτικά σχήματα (Στο διάλυμα συντήρησης)	123

• Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη MDA πάγκρεας διαχρονικά ανάμεσα στα φαρμακευτικά σχήματα	127
• Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη MDA πάγκρεας διαχρονικά ανάμεσα στα φαρμακευτικά σχήματα (1 ώρα πριν την έκπλυση)	137
• Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη MDA πάγκρεας διαχρονικά ανάμεσα στα φαρμακευτικά σχήματα (Στο διάλυμα συντήρησης)	140
• MPO Ανάλυση	142
• TNF Ανάλυση	148
5.3 Ανάλυση Παθολογοανατομικών δεικτών του παγκρέατος	
(Χορήγηση 1 ώρα πριν την έκπλυση)	154
Οίδημα	154
Αιμορραγία	158
Πολυμορφοπύρηνα	167
Νέκρωση	176
Κενοτόπια	186
5.4 Ανάλυση Παθολογοανατομικών δεικτών του παγκρέατος	
(Στο διάλυμα συντήρησης)	192
Οίδημα	192
Αιμορραγία	196
Πολυμορφοπύρηνα	206
Νέκρωση	215
Κενοτόπια	224
6. Συζήτηση και Συμπεράσματα	230
<b>III. <u>Βιβλιογραφία</u></b>	232
<b>IV. <u>Περίληψη</u></b>	251
Abstract	252

# I. Γενικό μέρος

## Κεφάλαιο 1

### Ορισμοί

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

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

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

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

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

Τα όργανα που μπορούν να μεταμοσχευθούν είναι η καρδιά, οι πνεύμονες, το ήπαρ, οι νεφροί, το πάγκρεας, το λεπτό έντερο και ο θύμος αδένας. Οι ιστοί που μπορούν να μεταμοσχευθούν είναι τα οστά, οι τένοντες (μυοσκελετικά μοσχεύματα), οι χόνδροι, το

δέρμα, οι καρδιακές βαλβίδες, νεύρα και φλέβες.

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

Όσον αφορά στη μεταμόσχευση οργάνων, οι δότες μπορεί να είναι ζώντες (πχ. νεφροί), εγκεφαλικά νεκροί, ή νεκροί λόγω κυκλοφορικού θανάτου (ασυστολία). Η λήψη οργάνων από πτωματικό δότη (εγκεφαλικός θάνατος ή ασυστολία) πρέπει να πραγματοποιείται εντός 24 ωρών από τον τελευταίο καρδιακό χτύπο.

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

### **Ιστοσυμβατότητα (histocompatibility)**

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

### **Ανοχή (tolerance)**

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

### **Απόρριψη (rejection)**

Η απόρριψη είναι πολύπλοκη ανοσοβιολογική διεργασία, κατά την οποία επέρχεται ιστική βλάβη και νέκρωση του μοσχεύματος, όταν δεν υπάρχει φυσική ή χημική (φαρμακευτική) ανοχή. Αυτό συμβαίνει, διότι ο ξενιστής (λήπτης) δεν αποδέχεται, κατά κάποιο τρόπο, την παρουσία του μοσχεύματος (ξένου σώματος). Η απόρριψη αποτελεί τη σοβαρότερη επιπλοκή κάθε μεταμόσχευσης. Η απόρριψη, ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης της, διακρίνεται σε υπεροξεία, οξεία και χρόνια.

### **α) Υπεροξεία απόρριψη (hyperacute rejection)**

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

### **β) Οξεία απόρριψη (acute rejection)**

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

### **γ) Χρόνια απόρριψη (chronic rejection)**

Εμφανίζεται μερικούς μήνες ή χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Είναι μια διεργασία που καταστρέφει προοδευτικά το μόσχευμα.

Οι διάφορες μορφές απόρριψης διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το βιολογικό μηχανισμό επέλευσης. Υπό αυτή την έννοια διακρίνονται σε α) κυτταρική απόρριψη και β) χυμική απόρριψη μέσω αντισωμάτων.

Το μόσχευμα εμφανίζει ιδιαίτερη ιστολογική εικόνα σε κάθε περίπτωση.

### **Ανοσοκατασταλτική θεραπεία (immunosuppressive therapy)**

Η εμφάνιση της απόρριψης του μοσχεύματος μπορεί να προληφθεί ή/και αντιμετωπιστεί με τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (φαρμάκων που αναστέλλουν την άμυνα του οργανισμού του λήπτη και την αντίδραση στο μόσχευμα). Η ανοσοκατασταλτική αγωγή χορηγείται ισοβίως, μετά από κάθε μεταμόσχευση και γίνεται προσπάθεια να ρυθμιστεί έτσι ώστε, αφενός μεν να είναι επαρκής για την αποτροπή της απόρριψης, αφετέρου δε να μην είναι υπερβολική και εκθέτει το λήπτη σε λοιμώξεις, νεοπλασίες και τοξικότητα διαφόρων οργάνων (όπως νεφροτοξικότητα, νευροτοξικότητα, λευκοπενία, θρομβοπενία κ.λ.π.). Ένα σημαντικό μέρος της νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών μετά από μεταμόσχευση οφείλεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες και την τοξικότητα των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

**Δότης (donor)** Αυτός που προσφέρει το μόσχευμα.

**Πτωματικός δότης (cadaveric donor)** Πρόκειται για άτομο με διαγνωσμένο εγκεφαλικό θάνατο (beating heart donor), που ήδη νοσηλεύεται σε ΜΕΘ, βρίσκεται υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και άμεση παρακολούθηση και υποστήριξη της αιμοδυναμικής και μεταβολικής του κατάστασης, μέχρις ότου ληφθεί η απόφαση για δωρεά των οργάνων. Τα τελευταία χρόνια και προκειμένου να καταστεί δυνατή η αριθμητική αύξηση των προσφερόμενων μοσχευμάτων, ως πτωματικοί δότες σε χώρες του εξωτερικού επί του παρόντος, θεωρούνται και νεκροί λόγω κυκλοφορικού θανάτου/ασυστολίας, τα όργανα των οποίων λαμβάνονται εντός 24 ωρών από τον



τελευταίο καρδιακό χτύπο (non-beating heart donors).

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

#### **Ζώντας μη συγγενής δότης (living unrelated donor)**

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

#### **Δωρητής οργάνων**

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

#### **Χρόνος θερμής ισχαιμίας (warm ischemia time)**

Χρόνος θερμής ισχαιμίας είναι στην πράξη ο χρόνος που μεσολαβεί από τη στιγμή που το μόσχευμα εξάγεται από το δοχείο συντήρησης (ψύξη και διάλυμα συντήρησης) μέχρι την ολοκλήρωση των αγγειακών αναστομών και την επαναιμάτωση του μοσχεύματος μέσα στο σώμα του λήπτη.

#### **Χρόνος ψυχρής ισχαιμίας (cold ischemia time)**

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

διαλύματος συντήρησης των μοσχευμάτων.

### **Εγκεφαλικός θάνατος (brain death)**

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

### **Εγκεφαλικό στέλεχος (brain stem)**

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

### **Μη αναστρέψιμη κατάσταση**

Αναγνωρίζεται όταν :

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

### **Λήπτης (recipient)**

Αυτός που λαμβάνει το μόσχευμα.

## Κεφάλαιο 2

### Μεταμοσχεύσεις ιστών και οργάνων: Εισαγωγή, Γενικά, Ιστορική ανασκόπηση

Για όλους τους ανθρώπους διαχρονικά, αποτελούσε διαρκή επιθυμία το να καταφέρουν να αντικαταστήσουν τα φθαρμένα οργανά τους, με νέα, υγιή, να επιτύχουν μακροζωία, κυρίως όμως να καταφέρουν να εξασφαλίσουν καλύτερη ποιότητας ζωής. Το όραμα του παρελθόντος έχει γίνει πραγματικότητα στην εποχή μας.

Τα πρώτα στοιχεία που θα μπορούσαν σήμερα να αξιολογηθούν ως μεταμόσχευση και μάλιστα αυτομεταμόσχευση αναφέρονται στην ελληνική μυθολογία με πρωταγωνιστή τον Προμηθέα. Ο μύθος υποστηρίζει ότι ενώ ο αετός του κατασπάραζε το ήπαρ, εντούτοις ο Προμηθέας δεν πέθαινε, καθώς το ήπαρ του αναπλάσσόταν στη διάρκεια της νύχτας.

Η πρώτη σκέψη για μεταμόσχευση οργάνων αναφέρεται και πάλι στην Ελληνική μυθολογία και εκφράζεται με το μύθο του Δαίδαλου και του Ίκαρου. Προσπαθώντας να απελευθερωθούν από τα δεσμά του Μίνωα, κατασκεύασαν κέρινα φτερά και πέταξαν προς την ελευθερία. Ο θερμός ήλιος της Ανατολικής Μεσογείου έλιωσε τα κέρινα φτερά του Ίκαρου και έπνιξε τις πρώτες ελπίδες της μεταμόσχευσης στη θάλασσα, που σήμερα λέγεται Ικάριο πέλαγος. Κατά μία έννοια, η ηλιακή θερμότητα υπήρξε η πρώτη αιτία της απόρριψης οργάνων. Κατά την περίοδο της αρχαιότητας στην Ελλάδα, οι σημαντικότερες αναφορές στη μεταμόσχευση εμφανίζονται στο έργο του Γαληνού. Το 700 π.Χ. στην Ινδία, στο κείμενο Suschouta Shamhita, περιγράφονται μεταμοσχεύσεις ιστών και αυτομεταμοσχεύσεις δέρματος. Στην Κίνα το 300 π.Χ., σύμφωνα με κάποια γραπτά κείμενα που σώζονται μέχρι σήμερα, έγινε η πρώτη μεταμόσχευση καρδιάς από το μυθικό ήρωα Pien Chiao.

Στην ορθόδοξη εκκλησία, η πρώτη αναφορά χρονολογείται όταν ο ίδιος ο Ιησούς Χριστός παρενέβη και επανασυγκόλλησε το δεξί αυτί ενός υπηρέτη. Η εκκλησιαστική ιστορία μας διδάσκει και το θαύμα των Αγίων Πατέρων και προστατών της Ιατρικής Κοσμά και Δαμιανού, οι οποίοι μετά από κατανυκτική προσευχή, ακρωτηρίασαν ένα κάτω άκρο που είχε προσβληθεί από κακοήθη όγκο και μεταμόσχευσαν στη θέση του ένα υγιές που πήραν από έναν Αιθίοπα ο οποίος είχε πεθάνει πρόσφατα (13ος αιώνας). Η ιατρική επιστήμη επιβράδυνε για πολλούς αιώνες. Το 1771, κάποιες αρχικές προσπάθειες για μεταμόσχευση οργάνων, αποδίδονται στον μεγάλο Βρετανό ερευνητή J.Hunter. Το 1804 ο Baronio απέδειξε πειραματικά, ότι θα μπορούσε να επιτευχθεί η ελεύθερη δερματική αυτομεταμόσχευση σε πρόβατα.

Η αληθινή μεταμόσχευση οργάνων αρχίζει από τις αρχές του 19ου αιώνα, καθώς τότε

μπόρεσε να καταστεί δυνατή η αποκατάσταση της ροής του αίματος στο μόσχευμα, μετά την επιτυχή συρραφή και την αναστόμωση των αγγείων που εκτέλεσε ο Alexis Carrel το 1902. Για το τεράστιο αυτό επίτευγμα, ο μεγάλος Γάλλος ερευνητής κατέκτησε το βραβείο Νόμπελ της Ιατρικής.

Μετά την δυνατότητα για αγγειακή συρραφή και αναστόμωση, οι Ullman και De Castello καθώς επίσης και ο Carrel στη Γαλλία, πραγματοποίησαν τις πρώτες μεταμοσχεύσεις νεφρών σε πειραματόζωα. Ο Carrel με τη συνεργασία του Guthrie το 1905 μεταμόσχευσε σε λαϊμό σκύλου, καρδιά που λειτούργησε αυτόματα για μία ώρα. Οι πρώτες γνωστές προσπάθειες για κλινική μεταμόσχευση νεφρού από πειραματόζωα σε άνθρωπο, με την εκτέλεση αγγειακών αναστομών, αναφέρθηκαν μεταξύ των ετών 1906 - 1923. Σαν μοσχεύματα χρησιμοποιήθηκαν νεφροί προερχόμενοι από χοίρους και αίγες (Jaboulay 1906), από πιθήκους (Unger 1910, Schonstadt 1913) και πρόβατα (Neuhof 1923). Βέβαια, κανένα από τα μοσχεύματα αυτά δεν λειτούργησε και οι ασθενείς πέθαναν λίγες ώρες, ή μέχρι και εννέα ημέρες μετά τη μεταμόσχευση. Ο Mann και οι συνεργάτες του (1933) μεταμόσχευσαν σε πειραματόζωο καρδιά που διατηρήθηκε σε λειτουργία, με φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό, για οκτώ ημέρες, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του Carrel.

Την πρώτη μεταμόσχευση νεφρού από άνθρωπο σε άνθρωπο πραγματοποίησε ο Ρώσος Voronoi το 1936. Ο ερευνητής αυτός μεταμόσχευσε νεφρό από πτωματικό δότη με ομάδα αίματος B (Rh+), σε λήπτη ομάδας O (Rh+). Μετά από 48 ώρες ο λήπτης πέθανε και ο θάνατος αποδόθηκε σε αντίδραση από την ασυμβατότητα των ομάδων του αίματος.

Το έτος 1948 ανακοινώθηκε από τους Hufnagel, Hume και Landsteiner μεταμόσχευση νεφρού από έναν άνδρα που μόλις είχε πεθάνει, σε γυναίκα που βρισκόταν σε κωματώδη κατάσταση από οξεία σωληναριακή νέκρωση. Η ασθενής ανένηψε από το κώμα κι επιβίωσε, παρότι ο μεταμοσχευμένος νεφρός έπαψε να λειτουργεί μετά από τρεις ημέρες.

Το Μάρτιο του 1951 στο Νοσοκομείο Springfield της Μασαχουσέτης έγινε η πρώτη ορθοτοπική μεταμόσχευση νεφρού από τον James V. Scola. Ο χειρουργός αυτός αναστόμωσε τα νεφρικά με τα σπληνικά αγγεία. Κατά την ίδια χρονική περίοδο αναφέρθηκαν πολλές προσπάθειες κλινικής μεταμόσχευσης νεφρού στο λαγόνιο βόθρο, από χειρουργούς της Γαλλικής Σχολής, τον Καθηγητή Kuss (1951), τους Καθηγητές Dubost και N. Οικονόμου (1951), καθώς και τον Servelle (1951).

Αμέσως μετά, ανακοινώθηκαν διάφορες άλλες προσπάθειες μεταμόσχευσης νεφρού στο λαγόνιο βόθρο, με αναστόμωση των νεφρικών με τα λαγόνια αγγεία, από τους Lawer (1951), Hume (1952), Michon (1953), Murray (1954), Joekes (1957) και Krieg (1960). Οι μεταμοσχεύσεις αυτές έγιναν χωρίς ανοσοκαταστολή και τα περισσότερα

μοσχεύματα αποβλήθηκαν μέσα σε λίγες εβδομάδες, παρόλο που είχαν επιλυθεί τα περισσότερα εγχειρητικά προβλήματα.

Πρώτος, από το 1924, ο Καθηγητής Hollman του Πανεπιστημίου του Stanford της Καλιφόρνιας των Η.Π.Α., είχε υποστηρίξει την άποψη ότι η αντίδραση της απόρριψης είναι ένα αναφυλακτικό φαινόμενο. Είκοσι χρόνια αργότερα ο Καθηγητής Medawar απέδειξε ότι η απόρριψη των μοσχευμάτων είναι αποτέλεσμα ανοσολογικής αντίδρασης. Ο ίδιος ερευνητής με επανειλημμένες εργασίες κατά τα έτη 1944 - 1958, καθώς και άλλοι, όπως οι Billingham και Brent, έκαναν περισσότερο κατανοητό το μηχανισμό της απόρριψης και επεσήμαναν την ανάγκη του φαινομένου αυτού.

Πρώτος ο Joseph Murray το 1958 στο Νοσοκομείο Peter Bent Brigham εφάρμοσε την ολική ακτινοβολία του σώματος σαν ανοσοκατασταλτική μέθοδο. Μέσα στα επόμενα χρόνια προστέθηκε το φάρμακο 6-mercaptopurine (Schwartz και Dameshek). Μεγίστη συμβολή στην αντιμετώπιση της απόρριψης αποτελεί η εφαρμογή της αζαθειοπρίνης (Immunan) σαν ανοσοκατασταλτικού, την ισχυρή δράση του οποίου απέδειξε ο Καθηγητής του Πανεπιστημίου του Cambridge R.Y. Calne.

Η μεγαλύτερη ώθηση στο τομέα της ανοσοκαταστολής δόθηκε από τη χρησιμοποίηση της κορτιζόνης, που εφαρμόστηκε πειραματικά από τους Bilingham, Krohn και Medawar (1951). Τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής επαναβεβαιώθηκαν αργότερα από τους ίδιους και από άλλους ερευνητές (Morgan 1951, Cannon 1952, Sparrow 1953, Krohn 1954, Medawar 1956).

Λίγο αργότερα άρχισε να εφαρμόζεται η ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών και αζαθειοπρίνης για ανοσοκαταστολή (Hume 1963, Starzl 1963, Murray 1963), καθώς επίσης και η χορήγηση αζαθειοπρίνης και ακτινοβολίας (Woodruff 1963).

Η πρώτη πειραματική ετεροτοπική μεταμόσχευση ήπατος έγινε το 1955 από τον Welch. Λίγο αργότερα αναφέρθηκαν πειραματικές ορθοτοπικές μεταμοσχεύσεις ήπατος από τον ίδιο ερευνητή το 1956 και από τους Cannon (1956) και Moore (1959). Μεγάλη είναι η συμβολή στη μεταμόσχευση ήπατος του Αμερικανού Th. Starzl, ο οποίος το 1963 μετά από μακροχρόνιες πειραματικές προσπάθειες πραγματοποίησε την πρώτη κλινική ορθοτοπική μεταμόσχευση αυτού του οργάνου. Η πρώτη ετεροτοπική μεταμόσχευση ήπατος εφαρμόστηκε από τον Absolon το 1964.

**Οι πειραματικές προσπάθειες για τη μεταμόσχευση του παγκρέατος άρχισαν πολύ νωρίτερα από τις προσπάθειες για τη μεταμόσχευση ήπατος, αλλά προσέκρουσαν σε ανυπερβλήτα τεχνικά προβλήματα. Πρώτοι οι Bauting και Best το 1922 χορήγησαν παγκρεατικά εκχυλίσματα χωρίς επιτυχία. Ακολούθησαν προσπάθειες για μεταμόσχευση τμημάτων παγκρέατος σε πειραματόζωα, χωρίς την εκτέλεση αγγειακών αναστομών από τους Ivy - Farrel (1926) και Selle (1935). Πρώτοι οι Gayet και Guillaumie το 1927 καθώς και ο Houssay το 1929 ανέφεραν την**

**εκτέλεση, σε πειραματόζωα, μεταμοσχεύσεων παγκρέατος με αγγειακές αναστομώσεις.**

**Η πρώτη επιτυχής κλινική ετεροτοπική μεταμόσχευση παγκρέατος έγινε από τον Kelly το 1966, ο οποίος μεταμόσχευσε ταυτόχρονα νεφρό και πάγκρεας σε ασθενή με διαβητική νεφροπάθεια. Ο ερευνητής αυτός μεταμόσχευσε το σώμα και την ουρά του παγκρέατος εξωπεριτοναϊκά στο λαγόνιο βόθρο και αναστόμωσε τα λαγόνια αγγεία του λήπτη με την κοιλιακή αορτή και την πυλαία φλέβα του μοσχεύματος, αφού προηγουμένως απολίνωσε τον παγκρεατικό πόρο.**

Η μεταμόσχευση των παραθυρεοειδών αδένων σε πειραματόζωα έγινε για πρώτη φορά από τον Halsted το 1907 και συνεχίστηκε από πολλούς ερευνητές, πολύ δε πρόσφατα από τους Gittes (1967) και Wells (1974).

Η πρώτη επιτυχής κλινική μεταμόσχευση των παραθυρεοειδών αδένων έγινε από τον Wells το 1975. Σήμερα εφαρμόζεται στην κλινική πράξη κυρίως η αυτομεταμόσχευση τμημάτων των παραθυρεοειδών αδένων.

Η προσπάθεια μεταμόσχευσης του πνεύμονα σε πειραματικό στάδιο οφείλεται στους Juvenell, Metras και Standaches το 1950, ενώ η πρώτη κλινική μεταμόσχευση έγινε από τον Hardy το 1963.

Η καρδιά αποτελούσε για πολλούς αιώνες την πηγή της ζωής και του συναισθήματος, περιοχή απαγορευμένη και απλησίαστη.

Για πολλά χρόνια ίσχυε στην ιατρική το απόφθεγμα που είχε διατυπώσει ο διάσημος χειρουργός της Βιέννης Billroth (1829-1894): “Όποιος τολμήσει να ράνει τη καρδιά, να είναι βέβαιος πως θα χάσει την εκτίμηση όλων των συναδέλφων του”. Αυτό καταρρίφθηκε στις 9 Σεπτεμβρίου 1896 όταν ο Ludwing Rehn έρρανε ένα τραύμα καρδιάς που αιμορραγούσε και ο ασθενής επέζησε, στο Δημοτικό Νοσοκομείο της Φρανκφούρτης.

Η πρώτη πειραματική ετεροτοπική μεταμόσχευση καρδιάς ανακοινώθηκε από τον Carrel το 1905. Ωστόσο, η μεταμόσχευση καρδιάς παρέμεινε ανεπιτυχής εργαστηριακή προσπάθεια μέχρι το 1960, οπότε οι Lower, Stofor και Shumway ανέπτυξαν επιτυχή τεχνική ορθοτοπικής μεταμόσχευσης και έθεσαν τις βάσεις για την κλινική εφαρμογή. Έτσι στις 3 Δεκεμβρίου 1967, ακολουθώντας τη μέθοδο αυτή, έγινε με επιτυχία η πρώτη μεταμόσχευση ανθρώπινης καρδιάς από τον Νοτιοαφρικανό Christiaan Barnard.

Η μεταμόσχευση οργάνων αποτελεί τεράστιο επίτευγμα της ιατρικής επιστήμης, ιδιαίτερα ξεχωριστό, συγκρινόμενο με κάθε άλλη χειρουργική πράξη, που όμως δεν παρουσιάζει πια αξιόλογες τεχνικές δυσχέρειες. Η χειρουργική επιστήμη, προς τιμήν των εκπροσώπων της, έχει κατορθώσει να μεταμοσχεύσει τα περισσότερα ανθρώπινα όργανα. Πρόβλημα όμως ακόμη και σήμερα παραμένει η απόρριψη, η οποία παρά τις προσπάθειες για την αντιμετώπιση της, αποτελεί μόνιμο σοβαρό κίνδυνο. Η

καλάζουσα όμως πρόοδος της Ανοσολογίας και των άλλων συναφών ειδικοτήτων έχει επιτύχει σημαντική πρόοδο και στον τομέα αυτό.

Σημαντικό σταθμό στην επιβίωση των μοσχευμάτων αποτέλεσε η εφαρμογή της κυκλοσπορίνης - Α, τις ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες της οποίας απέδειξε για πρώτη φορά στον κόσμο ο καθηγητής της Χειρουργικής και Μεταμοσχεύσεων της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Α. Κωστάκης, πραγματοποιώντας μεταμοσχεύσεις καρδιάς σε επίμυες τη διετία 1975 - 1977. Έκτοτε το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται επί 25 συνεχή χρόνια ως το κύριο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο στις μεταμοσχεύσεις όλων των οργάνων με εξαιρετικά αποτελέσματα. Τα τελευταία χρόνια η ανακάλυψη νέων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, όπως το FK - 506, η ραπαμυκίνη, το mycophenolate mofetil, τα πολυκλωνικά και μονοκλωνικά αντισώματα και τα αντισώματα έναντι των υποδοχέων της ιντερλευκίνης-2, έχουν βελτιώσει ακόμη περισσότερο την επιβίωση όλων των μοσχευμάτων και την ποιότητα ζωής των μεταμοσχευμένων ασθενών.

Στην Ελλάδα η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού από πτωματικό δότη έγινε στη Θεσσαλονίκη από τον Καθηγητή κ. Κ. Τούντα και τους συνεργάτες του το 1968 και στην Αθήνα από τον Καθηγητή κ. Γρ. Σκαλκέα και τον συνεργάτη του κ. Ι. Χώματα το 1971. Η πρώτη μεταμόσχευση ήπατος έγινε στη Θεσσαλονίκη από τον Καθηγητή κ. Α. Αντωνιάδη το 1990 και την ίδια χρονολογία στην Αθήνα από τον Καθηγητή κ. Ι. Παπαδημητρίου και τους συνεργάτες του. Η πρώτη μεταμόσχευση παγκρέατος, που ήταν διπλή ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος έγινε από τους Καθηγητές κ. κ. Γρ. Σκαλκέα και Α. Κωστάκη το 1989 στο Λαϊκό Νοσοκομείο Αθηνών. Η πρώτη μεταμόσχευση καρδιάς έγινε από τον Καρδιοχειρουργό κ. Γ. Τόλη στο θεραπευτήριο Υγεία το 1990 και λίγους μήνες αργότερα άρχισε το πρόγραμμα μεταμοσχεύσεων καρδιάς από τον καρδιοχειρουργό κ. Χρ. Λόλα στο Νοσοκομείο Ευαγγελισμός στην Αθήνα. Η πρώτη μεταμόσχευση πνεύμονα έγινε από τον Καθηγητή κ. Π. Σπύρου στη Θεσσαλονίκη το 1992 και η πρώτη ταυτόχρονη διπλή μεταμόσχευση καρδιάς – πνευμόνων, έγινε το ίδιο έτος από τον Καθηγητή κ. Π. Σπύρου και τους συνεργάτες του. Η πρώτη διπλή ταυτόχρονη μεταμόσχευση ήπατος και νεφρού έγινε από τον Καθηγητή κ. Ε. Χατζηγιαννάκη στο Νοσοκομείο Ευαγγελισμός το 1992 και ένα έτος αργότερα έγινε από τον ίδιο Καθηγητή διπλή μεταμόσχευση ήπατος και παγκρέατος.

Τέλος η πρώτη εμφύτευση νησιδίων παγκρέατος έγινε από τον Επ. Καθηγητή κ. Β. Παπανικολάου στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης το 1999.(1)

## Κεφάλαιο 3

### Το Πάγκρεας

#### 3.1 Ανατομία Παγκρέατος

##### 3.1.1 Ιστορική αναδρομή

Σε σχέση με άλλα όργανα το πάγκρεας εμφανίζεται αργά στην ιστορία της Ιατρικής. Οι πρώτες αναφορές ανάγονται στον 3<sup>ο</sup> πΧ αιώνα από τον Ηρόφιλο τον Χαλκηδόνη και τον Ερύστρατο της Χίου. Ο Ρούφος της Εφέσου χρησιμοποιεί πρώτος τον όρο «πάγκρεας», δηλαδή «όλον κρέας». Ο Wirsung περιγράφει τον ομώνυμο παγκρεατικό πόρο το 1642 και ο DeGraaf μελετά την εκκριτική λειτουργία του παγκρέατος το 1671. Ο Bidloo περιγράφει πρώτος το δωδεκαδακτυλικό φύμα το 1685, το οποίο περιγράφεται και αργότερα το 1720, από τον Vater. Ο Santorini περιγράφει τους παγκρεατικούς πόρους το 1724. Ο μεγάλος φυσιολόγος Claude Bernard ερευνά την εκκριτική λειτουργία του παγκρέατος και το ρόλο αυτής στην πέψη, το 1850 και εξαιτίας της σπουδαίας αυτής ερευνητικής δουλειάς, το πάγκρεας αναγνωρίζεται για πρώτη φορά ως αυτόνομο όργανο. Ο Langerhans περιγράφει τα ομώνυμα νησίδια το 1869. Ο Oddi περιγράφει τον ομώνυμο σφιγκτήρα το 1887, ο οποίος όμως είχε ήδη περιγραφεί από τον Glisson το 1654. Οι επεμβάσεις στο πάγκρεας αρχίζουν περί το 1880 με πρωτοπόρους τους Mc Burney, Thiersch, Bozemann, Trendeleburg, von Winiwarter, Kocher, Halsted κ.ά. Η πρώτη επιτυχής παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή σε ένα χρόνο, με 10ετή επιβίωση, έγινε από τον Whipple το 1940. Ο Whipple χρησιμοποίησε μετάξι το οποίο είναι ανθεκτικό στα παγκρεατικά ένζυμα, αντί για cutgut που χρησιμοποιείτο έως τότε. Τέλος οι Rockey, Fallis και Szilagyι, έκαναν τις πρώτες ολικές παγκρεατεκτομές το 1943 και 1944.

Το πάγκρεας αποτελεί ένα «δύσκολο» όργανο για το χειρουργό. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη βαθειά οπισθοπεριτοναϊκή του θέση και στο γεγονός ότι περιβάλλεται από πολλά όργανα και στοιχεία με τα οποία έρχεται σε άμεση ή έμμεση σχέση: δωδεκαδάκτυλο, στομάχι, σπλήνα, αριστερό επινεφρίδιο, αριστερό νεφρό, εγκάρσιο μεσόκολλο, δεξιό ουρητήρα, νηστίδα, μεγάλα αγγεία.

##### 3.1.2 Εμβρυολογία

Το πάγκρεας προκύπτει από πολλαπλασιασμό του ενδοδερμικού επιθηλίου του ραχιαίου και του κοιλιακού τοιχώματος του δωδεκαδακτύλου. Έχει συνεπώς δύο καταβολές, ραχιαία και κοιλιακή:

- Από την ραχιαία, σχηματίζονται η άνω μοίρα της κεφαλής, ο αυχένας, το σώμα



και η ουρά

- Από την κοιλιακή, η κάτω μοίρα της κεφαλής και η αγκιστροειδής απόφυση
- Ο πόρος του κοιλιακού τμήματος συνενώνεται με εκείνον του ραχιαίου για να σχηματίσουν τον μείζονα παγκρεατικό πόρο (Wirsung)
- Τα νησίδια του Langerhans σχηματίζονται από τα ίδια ενδοδερμικά βλαστήματα. Τα κύτταρά τους αργότερα διαφοροποιούνται και αποκτούν ενδοκρινική δραστηριότητα
- Η λειτουργία αμφοτέρων των μοιρών αρχίζει τον 5<sup>ο</sup> εμβρυϊκό μήνα

Λόγω της εμβρυϊκής αυτής διάπλασης, προκύπτουν διάφορες συγγενείς καταστάσεις: απλασία-υποπλασία, υπερπλασία-υπερτροφία, δυσπλασία, παραλλαγές-ανωμαλίες των πόρων, Pancreas divisum, δακτυλοειδές πάγκρεας, παγκρεατική χοληδόχος κύστη, κυστική ίνωση, παγκρετικές κύστεις, ανωμαλίες στροφής, έκτοπος παγκρεατικός ιστός, αγγειακές ανωμαλίες, ενδοπεριτοναϊκό πάγκρεας.

Το πάγκρεας είναι καθηλωμένο στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, όπου κείται εγκάρσια μεταξύ του δωδεκαδακτύλου και του σπληνός, στο ύψος του 1<sup>ου</sup>-2<sup>ου</sup> οσφυϊκού σπονδύλου (σώμα). Στο 50% έχει θέση λοξή, με το σώμα και την ουρά να φέρονται αριστερά και άνω. Άλλοτε παρουσιάζει σχήμα S ή L. Κατά μέσο όρο έχει μήκος 15,7 cm και βάρος 80 g. Περιβάλλεται αφενός προς τα εμπρός και άνω από τον επιπλοϊκό θύλακο και το στομάχι, ενώ προς τα κάτω αφορίζεται από την περιτοναϊκή κοιλότητα με το εγκάρσιο μεσόκολο. Το πάγκρεας περιβάλλει χαλαρός συνδετικός ιστός (ψευδοκάψα) και διακρίνεται στα εξής μέρη:

- Αγκιστροειδής απόφυση
- Αυχένος
- Κεφαλή
- Ουρά
- Σώμα

Διάρθρωση στο επίπεδο αριστερά της πυλαίας προς τα άνω και της άνω μεσεντερίου φλέβας προς τα κάτω αντιστοιχεί σε 50-60% παγκρεατεκτομή.

### 3.1.3 Περιγραφική Ανατομική

Η κεφαλή προσφύεται στην αγκύλη του δωδεκαδακτύλου, είναι αποπλατυσμένη και παρουσιάζει πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια. Στις επιφάνειές της πορεύονται ο πρόσθιος και οπίσθιος κλάδος (τόξα) αντίστοιχα της παγκρεατοδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας, περίπου παράλληλα με την αγκύλη του δωδεκαδακτύλου.

- Η πρόσθια επιφάνεια εμφανίζει σχέση με τον πυλωρό και το δεξιό εγκάρσιο μεσόκολο.

- Η οπισθία επιφάνεια βρίσκεται κοντά στην πύελο και το έσω χείλος του δεξιού νεφρού, τα δεξιά νεφρικά αγγεία, την κάτω κοίλη φλέβα, την δεξιά σπερματική φλέβα και το δεξί σκέλος του διαφράγματος. Σε αυτή πορεύεται ο οπίσθιος κλάδος της παγκρεατοδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας. Έρχεται σε άμεση σχέση με το περιφερικό τμήμα του χοληδόχου πόρου με διάφορους τρόπους: 53% ο χοληδόχος πόρος περιβάλλεται μερικώς από παρέγχυμα της κεφαλής, είτε από τη μία, είτε και από τις δύο πλευρές, 30% περιβάλλεται πλήρως και 17% δεν περιβάλλεται καθόλου από παγκρεατικό ιστό.

Η αγκιστροειδής απόφυση είναι μια προέκταση της κεφαλής προς τα κάτω και αριστερά. Παρουσιάζει μεγάλες διαφορές σε μέγεθος και σχήμα (1-2,6 cm). Φερόμενη προς αριστερά περνάει πίσω από τα άνω μεσεντερικά αγγεία (AMA) και μπροστά από την κάτω κοίλη και την αορτή. Δέχεται μικρούς αρτηριακούς κλάδους από την άνω μεσεντέρια αρτηρία (AMA). Μπορεί να λείπει εντελώς, ή να περιβρογχίζει εντελώς τα μεσεντέρια αγγεία. Δια μέσου της αγκιστροειδούς αποφύσεως μπορεί να διέρχεται μία ανώμαλη δεξιά ηπατική αρτηρία.

Ο αυχένας βρίσκεται ακριβώς μπροστά από τα AMA και την αρχή της πυλαίας φλέβας. Έχει μήκος 1,5-2 cm και καλύπτεται μερικώς από τον πυλωρό. Σχετίζεται με την κάτω παγκρετοδωδεκαδακτυλική φλέβα, δεξιά γαστρεπιπλοϊκή φλέβα, και ενίοτε με την κάτω μεσεντέρια φλέβα.

Το σώμα εμφανίζει 3 επιφάνειες: προσθία άνω, προσθία κάτω και οπισθία. Αυτές αφορίζονται μεταξύ τους από το πρόσθιο, άνω και κάτω χείλος.

Η προσθία επιφάνεια του σώματος καλύπτεται από το διπλό περιτοναϊκό πέταλο του επιπλοϊκού θυλάκου, που χωρίζει το πάγκρεας από το στομάχι. Το σώμα, στο άνω χείλος, παρουσιάζει μια αμβλεία προεξοχή το επιπλοϊκό φύμα, που σχετίζεται με το έλασσον τόξο. Κοντά στο άνω χείλος προς την οπισθία επιφάνεια πορεύονται τα σπληνικά αγγεία, η αρτηρία προς τα άνω, και μάλιστα μερικές φορές επί της προσθίας επιφανείας, ενώ η φλέβα προς τα κάτω. Το κάτω χείλος έρχεται σε σχέση με τη ρίζα του εγκαρσίου μεσοκόλου.

Η οπισθία επιφάνεια του σώματος συνδέεται χαλαρά με τον προσπονδυλικό συνδετικό ιστό και έρχεται σε σχέση με την αορτή, την έκφυση της AMA, το αριστερό σκέλος του διαφράγματος, τον αρ. νεφρό και τα αγγεία του, το αρ. επινεφρίδιο και την σπληνική φλέβα, με την οποία συνδέεται με μικρά αγγεία.

Η ουρά του παγκρέατος είναι το μόνο σχετικά κινητό τμήμα του οργάνου. Σε 50% των περιπτώσεων φθάνει στην πύλη του σπληνός. 42% φέρεται προς τον κάτω πόλο και 8% προς τον άνω. Μαζί με τα σπληνικά αγγεία περιβάλλεται από τα δύο πέταλα του σπληνονεφρικού (φρενοκολικού) συνδέσμου. Η ουρά έρχεται σε σχέση με τον άνω πόλο του αριστερού νεφρού, ο οποίος επηρεάζεται άμεσα από μία οξεία παγκρεατίτιδα.

### 3.1.4 Παγκρεατικοί πόροι και δωδεκαδακτυλικές θηλές

Οι πόροι του παγκρέατος είναι ο μείζων παγκρεατικός πόρος (Wirsung) και ο ελάσσων παγκρεατικός πόρος (Santorini).

Ο μείζων παγκρεατικός πόρος διατρέχει την ουρά, το σώμα και την κεφαλή, μεταξύ άνω και κάτω χείλους, και κείται ελαφρά προς την οπίσθια επιφάνεια του οργάνου. Έχει διάμετρο κατά μ. ό. 1,2 έως 7 mm. Κατά μήκος της διαδρομής του εκβάλλουν σε αυτόν 15-20 βραχείς πόροι. Ακόμη μπορεί να δέχεται έναν πόρο από την αγκιστροειδή απόφυση. Σε μερικά άτομα, στο μείζονα πόρο εκβάλλει και ο ελάσσων. Μικροί πόροι στην περιοχή της κεφαλής δυνατόν να εκβάλλουν απευθείας στο χοληδόχο πόρο.

Στην κεφαλή, ο πόρος στρέφεται προς τα κάτω και πίσω και στο επίπεδο της θηλής οριζοντιώνεται για να συναντήσει την κάτω επιφάνεια του χοληδόχου πόρου.

Ο μείζων πόρος δυνατόν να παρουσιάζει έντονη υποπλασία, οπότε ο ελάσσων έχει το μέγεθος ενός κανονικού μείζονος και αποτελεί τον κύριο πόρο του παγκρέατος. Στις περιπτώσεις αυτές ο μείζων, ο οποίος εκβάλλει κανονικά στη μείζονα θηλή μαζί με το χοληδόχο πόρο, δυνατόν να συνδέεται ή όχι με τον υπερπλαστικό ελάσσονα, είτε να αποτελείται από δύο υποπλαστικά τμήματα, εκ των οποίων το ένα εκβάλλει στη μείζονα θηλή και το άλλο στον ελάσσονα πόρο.

Ο ελάσσων παγκρεατικός πόρος παροχετεύει (συνήθως) την ανώτερη-προσθία μοίρα της κεφαλής και εκβάλλει είτε στην ελάσσονα θηλή του δωδεκαδακτύλου, είτε στον μείζονα πόρο, είτε και στα δύο. Οι δύο πόροι παρουσιάζουν σημαντικές ανατομικές παραλλαγές. Κανονική ελάσσων δωδεκαδακτυλική θηλή βρίσκεται στο 16% των νεκροτομικών παρασκευασμάτων. Προφανώς υπάρχει σε μεγαλύτερο ποσοστό, αλλά ο εντοπισμός της είναι δύσκολος.

Οι τέσσερις βασικές παραλλαγές που παρουσιάζει ο ελάσσων πόρος είναι:

Εκβάλλει τόσο στην ελάσσονα θηλή όσο και στον μείζονα πόρο (60%)

Εκβάλλει μόνο στον μείζονα πόρο (30%)

Εκβάλλει μόνο στην ελάσσονα θηλή

Δεν υπάρχει

Η θηλή του Vater (papilla Vaterii, φύμα του Vater, μείζων δωδεκαδακτυλική θηλή) είναι μια προσεκβολή του δωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου μέσω της οποίας εκβάλλει στο δωδεκαδάκτυλο η λήκυθος (ampulla) του Vater

Η λήκυθος (ampulla) του Vater (ηπατοπαγκρεατική λήκυθος) είναι η ένωση του χοληδόχου και παγκρεατικού πόρου.

Η θηλή βρίσκεται στην αγκύλη του δωδεκαδακτύλου, έσω-οπίσθιο τοίχωμα, σε απόσταση 7-10 cm (2-15) από τον πυλωρό. Σπανίως βρίσκεται στην 3<sup>η</sup> μοίρα του δωδεκαδακτύλου. Οι πτυχές του δωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου παρουσιάζουν μία

μορφολογία δίκην T στην περιοχή της θηλής, πράγμα που αποτελεί οδηγό σημείο για τον εντοπισμό της, ιδίως ενδοσκοπικά.

Η λήκυθος είναι μια διάταση του κοινού ηπατοπαγκρεατικού πόρου, η οποία βρίσκεται μεταξύ του σημείου συμβολής των δύο πόρων και της μείζονος θηλής. Η λήκυθος εμφανίζει ανατομικές παραλλαγές οι οποίες ταξινομούνται σε 3 ή 4 τύπους. Λήκυθος θεωρείται ότι υφίσταται, όταν το άκρο του διαφράγματος που δημιουργείται από τη συνένωση μεταξύ χοληδόχου και παγκρεατικού πόρου δεν φθάνει μέχρι το στόμιο της θηλής αλλά απέχει τουλάχιστον 5 mm από αυτό. Η αιμάτωση της λήκυθου γίνεται κυρίως από την οπισθία άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία.

Ο σφιγκτήρας του Oddi περιγράφηκε από τον Glisson το 1654 και από τον Oddi στα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνα. Ο Boyden μελέτησε εκτεταμένα την περιοχή και έτσι ο σφιγκτήρας φέρει και το όνομά του.

Ο σφιγκτήρας είναι ένα σύνολο αρκετών επί μέρους σφιγκτήρων που αποτελούνται από κυκλικές ή σπειροειδείς λείες μυϊκές ίνες και βρίσκονται στην ενδοτοιχωματική μοίρα του χοληδόχου και παγκρεατικού πόρου και της λήκυθου, εφόσον αυτή υπάρχει. Οι μυϊκές αυτές ίνες έχουν διαφορετική εμβρυϊκή καταγωγή από εκείνες του δωδεκαδακτύλου και λειτουργούν ανεξάρτητα από αυτές.

Η ελάσσων δωδεκαδακτυλική θηλή βρίσκεται 2 cm κεφαλικά της μείζονος. Και αυτή διαθέτει σφιγκτηριακό μηχανισμό (σφιγκτήρας του Helly), χωρίς όμως να είναι ένας τυπικός ανατομικός σφιγκτήρας. Είναι περισσότερο ανεπτυγμένη όταν ο ελάσσων παγκρεατικός πόρος αποτελεί τον κύριο πόρο του παγκρέατος.

### **3.1.5 Αγγεία**

Οι αρτηρίες του παγκρέατος προέρχονται από τον αλλήρειο τρίποδα και την άνω μεσεντέριο αρτηρία

Από την γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία (κλάδος κοινής ηπατικής) προέρχονται η προσθία άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική και η οπισθία άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία.

Από την άνω μεσεντέριο εκφύονται η προσθία κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική και η οπισθία κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία.

Από την σπληνική εκφύονται κλάδοι για τον αυχένα, για το σώμα και για την ουρά.

Κύριοι κλάδοι της σπληνικής είναι η εγκαρσία παγκρεατική, η μεγάλη παγκρεατική (magna), η ραχιαία και η ουραία παγκρεατική. Τα αγγεία αυτά παρουσιάζουν πολλές ανατομικές παραλλαγές με χειρουργικό ενδιαφέρον. Υπενθυμίζεται ότι εκτός από τις προαναφερθείσες αρτηρίες οι οποίες πορεύονται επί του παγκρέατος, οι ηπατικές αρτηρίες, η μέση κολική και η γαστροδωδεκαδακτυλική, με τις οποίες έρχεται σε σχέση το πάγκρεας παρουσιάζουν επίσης πολλές ανατομικές παραλλαγές με άμεσο

χειρουργικό ενδιαφέρον.

Οι φλέβες του παγκρέατος πορεύονται γενικώς παράλληλα με τις αρτηρίες, επιπολής από αυτές. Εκβάλλουν στην πυλαία, σπληνική, άνω και κάτω μεσεντέριο φλέβα.

### 3.1.6 Λεμφικό σύστημα

Τα λεμφαγγεία του παγκρέατος ξεκινούν από ένα πλούσιο περιλοβιακό πλέγμα και σχηματίζουν πέντε κύρια λεμφικά στελέχη που καταλήγουν σε πέντε βασικές ομάδες λεμφαδένων:

ανώτεροι

κατώτεροι

πρόσθιοι

οπίσθιοι

σπληνικοί

Οι ομάδες αυτές διαιρούνται περαιτέρω σε υποομάδες:

Ανώτεροι: γαστρικοί, ανώτεροι παγκρεατικοί κεφαλής και σώματος

Κατώτεροι: κατώτεροι της κεφαλής και του σώματος, μέσοι κολικοί

Πρόσθιοι: πυλωρικοί, πρόσθιοι παγκρεατοδωδεκαδακτυλικοί, νηστιδικοί

Οπίσθιοι: παγκρεατοδωδεκαδακτυλικοί, χοληδόχου πόρου

Σπληνικοί: ουρά παγκρέατος-σπλίν

Δεν υπάρχει ενιαία ονοματολογία για τους παγκρεατικούς λεμφαδένες, ενώ έχουν προταθεί αρκετές.

Το πάγκρεας δέχεται νεύρωση από το συμπαθητικό μέσω των σπλαχνικών νεύρων και από το παρασυμπαθητικό μέσω του πνευμονογαστρικού. Τα νεύρα στην πορεία τους ακολουθούν τα αιμοφόρα αγγεία. Και τα δύο συστήματα έχουν ίνες κινητικές για τα αγγεία και τους πόρους (εκκριτικές) και αισθητικές.

### 3.1.7 Λεπτή Υφή

- Το πάγκρεας περιβάλλεται από μία λεπτή μεμβράνη συνδετικού ιστού («κάψα»), είναι αδένας μεικτός και αποτελείται από ενδοκρινή και εξωκρινή μοίρα.
- Τα νησίδια του Langerhans αποτελούν το 2% της μάζας του οργάνου και περιέχουν κύτταρα A (γλυκαγόνη), B (ινσουλίνη), D (σωματοστατίνη) και F ή PP (παγκρεατικό πολυπεπτίδιο). Στο τμήμα που σχηματίζεται από την κοιλιακή καταβολή του οργάνου δεν υπάρχουν νησίδια.
- Η εξωκρινής μοίρα αποτελεί το 80-90% της παγκρεατικής μάζας και αποτελείται από τις αδενοκυψέλες (βασική μεμβράνη και ένας στοίχος κυψελωδών κυττάρων), τα εμβόλιμα σωληνάρια και τους μεσολόβιους πόρους

- Οι παγκρεατικοί πόροι φέρουν ελαστικές και λείες μυϊκές ίνες και ο αυλός επενδύεται από κυλινδρικό επιθήλιο.(2)(3)(4)(5)

### 3.2 Φυσιολογία του παγκρέατος

Το πάγκρεας είναι ένας μεικτός αδένας με εξωκρινή και ενδοκρινή λειτουργία.

Μορφολογικά το πάγκρεας αποτελείται από **λόβια** που το καθένα παροχετεύεται από ένα **ενδολόβιο** πόρο.

Ομάδες λοβίων που διαχωρίζονται από διαφράγματα συνδετικού ιστού παροχετεύονται από μεγαλύτερους **μεσολόβιους** πόρους που με την σειρά τους αδειάζουν στον **κύριο** πόρο.

Δομική και λειτουργική μονάδα κάθε λοβίου είναι η **εκκριτική μονάδα**.

Η εκκριτική μονάδα αποτελείται από την **αδενοκυψέλη** και τον **εμβόλιμο πόρο**. Η **αδενοκυψέλη** αποτελείται από 15-100 κύτταρα που συνθέτουν και εκκρίνουν στον αυλό περίπου 20 διαφορετικά ζυμογόνα και πεπτικές πρωτεΐνες Τα **επιθηλιακά κύτταρα των πόρων** συμμετέχουν στην τελική σύνθεση του παγκρεατικού υγρού με την ρύθμιση της έκκρισης ηλεκτρολυτών, διττανθρακικών και H<sub>2</sub>O.

#### 3.2.1 Ενδοκρινής μοίρα

Η ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος αποτελείται από τα νησίδια του Langherhans.

Αντιπροσωπεύουν το 1-1,5% της παγκρεατικής μάζας. Κατανέμονται ομότιμα σε όλα τα τμήματα του παγκρέατος. Αποτελούνται από πληθυσμούς κυττάρων που ο καθένας παράγει και διαφορετικές ορμόνες (πιν.1)

Πίνακας 1

Τύπος κυττάρου	Προϊόν
α	Γλυκαγόνη
β	Ινσουλίνη Προϊνσουλίνη Πεπτίδιο C Αμυλίνη
δ	Σωματοστατίνη
F	Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP)

Σχ. 1. Τύπος κυττάρου και εκκρινόμενη ορμόνη

## **Ινσουλίνη**

Παράγεται από τα **β-κύτταρα** των νησιδίων του Langerhans.

Είναι πεπτίδιο 51 αμινοξέων αποτελούμενο από 2 αλυσίδες (Α με 21 και Β με 30 αμινοξέα) ενωμένες με 2 δισουλφιδικούς δεσμούς.

Η γενετική πληροφορία για την σύνθεση της βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωματοσώματος 11

Το μεταγραφικό προϊόν του γονιδίου της ινσουλίνης και η επακόλουθη επεξεργασία οδηγεί σε πλήρους μήκους mRNA που κωδικοποιεί την **προπροϊνσουλίνη** που συντίθεται στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο. Με τη δράση των μικροσωματικών ενζύμων η προπροϊνσουλίνη μετατρέπεται σε **προϊνσουλίνη**.

Η προϊνσουλίνη μεταφέρεται στη συσκευή Golgi όπου αποθηκεύεται στα εκκριτικά κοκκία. Η ωρίμανση των εκκριτικών κοκκίων περιλαμβάνει την μετατροπή της προϊνσουλίνης σε **ινσουλίνη** και **C πεπτίδιο** με τη δράση πρωτεολυτικών ενζύμων. Το περιεχόμενο των ώριμων εκκριτικών κοκκίων είτε εκκρίνεται άμεσα στην κυκλοφορία είτε παραμένει αποθηκευμένο έως ότου το β-κύτταρο δεχθεί το κατάλληλο ερέθισμα για την απελευθέρωση του.

Κύριο ερέθισμα για την έκκριση της ινσουλίνης είναι τα **επίπεδα γλυκόζης του αίματος**

Η δράση της ινσουλίνης είναι πολυσχιδής και αφορά ολόκληρο τον ενεργειακό μεταβολισμό

Δρα σε όλους τους ιστούς του σώματος αλλά ιδιαίτερα στις 3 κυριότερες ενεργειακές αποθήκες του οργανισμού ήπαρ, μύες και λιπώδη ιστό

Δραση ινσουλίνης στο ήπαρ

- Αύξηση σύνθεσης και εναπόθεσης γλυκογόνου και αναστολή της διάσπασης του
- Αύξηση σύνθεσης πρωτεϊνών, τριγλυκεριδίων και VLDL
- Αναστολή γλυκονεογένεσης και ενεργοποίηση γλυκολυτικής οδού για την χρησιμοποίηση της γλυκόζης ως καυσίμου

Δραση ινσουλίνης στους μύες

- Αυξάνει τη διαπερατότητα της μεμβράνης στην γλυκόζη, την χρησιμοποίηση της καθώς και την μετατροπή της σε γλυκογόνο για αναπλήρωση των αποθηκών γλυκόζης που καταναλώθηκαν από την μυϊκή δραστηριότητα
- Αυξάνει την πρωτεϊνική σύνθεση με μεταφορά αμινοξέων στο μυϊκό κύτταρο αλλά και την πρωτεϊνική σύνθεση στα ριβοσώματα

Δράση ινσουλίνης στον λιπώδη ιστό

- Αύξηση παραγωγής της **λιποπρωτεϊνικής λιπάσης** που διασπά τα

κυκλοφορούντα στο αίμα τριγλυκερίδια προσφέροντας λιπαρά οξέα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τα λιποκύτταρα για την σύνθεση τριγλυκεριδίων

- Αύξηση της μεταφοράς γλυκόζης στον λιπώδη ιστό και κατά συνέπεια **α-φωσφορικής γλυκερόλης** του απαραίτητου ενζύμου για την εστεροποίηση των ελευθέρων λιπαρών οξέων σε τριγλυκερίδια
- Αναστέλλει την **λιπάση** με αποτέλεσμα την αναστολή της ενδοκυττάριας λιπόλυσης των αποθηκευμένων τριγλυκεριδίων

### Γλυκαγόνη

Παράγεται από τα **α-κύτταρα** των νησιδίων του Langerhans.

Είναι πρωτεΐνη που αποτελείται από 29 αμινοξέα

Το γονίδιο της βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 2. **Η γλυκαγόνη εκκρίνεται όταν ελαττώνεται η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα**

Η λήψη πρωτεϊνών φαίνεται να είναι ισχυρό ερέθισμα για την παραγωγή γλυκαγόνης. Αμινοξέα όπως η αργινίνη και η αλανίνη διεγείρουν την έκκριση της. Το φαινόμενο εξηγείται από το γεγονός ότι αυτά στην συνέχεια θα χρησιμοποιηθούν υπό την επίδραση της γλυκαγόνης στο ήπαρ για την παραγωγή γλυκόζης μέσω της διαδικασίας της νεογλυκογένεσης συμβάλλοντας στην αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στον ορό.

Γενικά όταν υπάρχει αύξηση των ενεργειακών αναγκών και κατά συνέπεια κατανάλωση γλυκόζης από τους ιστούς ενεργοποιείται η παραγωγή γλυκαγόνης και των άλλων ορμονών του stress (GH, κορτιζόλη, αδρεναλίνη) ώστε να διατηρηθεί η συγκέντρωση της γλυκόζης σε ικανοποιητικά επίπεδα για την επαρκή ενεργειακή κάλυψη των πλέον ευαίσθητων οργάνων όπως ο εγκέφαλος.

### Δράση γλυκαγόνης

- Ενεργοποίηση της **γλυκογονόλυσης** στο ήπαρ με αποτέλεσμα αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης.
- Διέγερση της **νεογλυκογένεσης** στο ήπαρ.
- Αυξάνει την **απελευθέρωση λιπαρών οξέων** από τα λιποκύτταρα και αναστέλλει την αποθήκευση τους στο ήπαρ καθιστώντας τα έτσι διαθέσιμα για τις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού.
- Σε υψηλές συγκεντρώσεις ενισχύει την **συσταλτικότητα του καρδιακού μυός, την έκκριση χολής, ενώ αναστέλλει την έκκριση HCl** από τους αδένες του γαστρικού βλεννογόνου.



### **Σωματοστατίνη (SS)**

Πεπτίδιο με 14 αμινοξέα που παράγεται από τα **δ-κύτταρα**

Το όνομα της οφείλεται στην ιδιότητα της να αναστέλλει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH)

Εκτός από το πάγκρεας βρίσκεται και σε άλλους ιστούς όπως ο υποθάλαμος και ο γαστρεντερικός σωλήνας.

Διεγέρτες της έκκρισης είναι η αυξημένη γλυκόζη, αυξημένα αμινοξέα, αυξημένα λιπαρά οξέα και αυξημένη συγκέντρωση ορισμένων ορμονών που εκκρίνονται από τα ανώτερα τμήματα της γαστρεντερικής οδού σαν απάντηση στην πρόσληψη τροφής

Δράση της Σωματοστατίνης

- Αν και ο ρόλος της δεν είναι ακόμα πλήρως διευκρινισμένος φαίνεται να έχει σημαντική παρακρινική δράση στον γαστρεντερικό βλεννογόνο αναστέλλοντας την έκκριση γαστρίνης, εκκριματίνης, χολοκυστοκινίνης, VIP, GIP και μοτιλίνης
- Δρα στα νησίδια του Langerhans ανασταλτικά στην παραγωγή ινσουλίνης και γλυκαγόνης
- Αποτέλεσμα των ανωτέρω δράσεων είναι ο περιορισμός της κινητικότητας του στομάχου, δωδεκαδακτύλου και χοληδόχου κύστεως και η μείωση της έκκρισης και απορρόφησης του γαστρεντερικού επιθηλίου

### **Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP)**

Παράγεται από τα F κύτταρα των νησιδίων του Langherhans

Η έκκριση του διεγείρεται από την πρόσληψη πρωτεϊνών, την άσκηση νηστείας, την οξεία υπογλυκαιμία

Η έκκριση του αναστέλλεται από την σωματοστατίνη και την ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης

Η λειτουργία του παραμένει ασαφής. Φαίνεται να αναστέλλει την σύσπαση της χοληδόχου κύστεως και την έκκριση των παγκρεατικών ενζύμων. Γενικότερα αυξάνει την κινητικότητα του στομάχου, του λ. και π. εντέρου.

### **3.2.2 Εξωκρινής μοίρα**

Η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος συνθέτει και εκκρίνει το παγκρεατικό υγρό που περιλαμβάνει **πεπτικά ένζυμα** και υδατικό **διάλυμα ηλεκτρολυτών και διττανθρακικών**

Τα πεπτικά ένζυμα εκκρίνονται από τις **αδενοκυψέλες** του παγκρέατος ενώ το διάλυμα των ηλεκτρολυτών και διττανθρακικών από τα **επιθηλιακά κύτταρα των μικρών και**

**μεγάλων εκφορητικών πόρων** του αδένου.

Το παγκρεατικό υγρό εκκρίνεται με ερέθισμα την παρουσία χυμού στο ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου, τα δε χαρακτηριστικά του καθορίζονται ως ένα βαθμό από το είδος της τροφής

Το παγκρεατικό υγρό συμμετέχει στην λειτουργία της **πέψης** και στην **ρύθμιση του pH** του εντερικού σωλήνα προστατεύοντας τον εντερικό βλεννογόνο από τον όξινο γαστρικό χυμό

Περίπου 500-800 ml παγκρεατικού υγρού παράγονται ημερησίως

### Ένζυμα

Τα κυριώτερα παραγόμενα ένζυμα της εξωκρινούς μοίρας ανάλογα με τη δράση τους φαίνονται στον πιν.2

Πίνακας 2

Υδατάνθρακες	Πρωτείνες	Λίπη
Αμυλάση	Θρυψίνη Χυμοθρυψίνη Καρβοξυπεπτιδάση Αμινοπεπτιδάση Ελαστάσες Νουκλεάσες	Λιπάση Εστεράση χοληστερόλης Φωσφολιπάση

Κομβικό ένζυμο στη λειτουργία του παγκρεατικού υγρού είναι η **θρυψίνη**.

Τα παγκρεατικά ένζυμα παράγονται από τις αδενοκυψέλες του παγκρέατος με τη μορφή προενζύμων (θρυψινογόνο, χυμοθρυψινογόνο, προκαρβοξυπεπτιδάση) ώστε να προστατεύεται το πάγκρεας από την αυτοπεψία.

Η ενεργοποίηση των προενζύμων ξεκινά με την **εντεροκινάση**, ένα πρωτεολυτικό ένζυμο που παράγεται από τα κύτταρα του βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου και που διασπά το **θρυψινογόνο** σε **θρυψίνη**.

Η θρυψίνη δρά **αυτοκαταλυτικά** στην μετατροπή του θρυψινογόνου σε θρυψίνη και επιπλέον πρωτεολύει τα υπόλοιπα ένζυμα στην ενεργή μορφή τους.

### Έκκριση διττανθρακικών

Διοξείδιο του άνθρακα (CO<sub>2</sub>) διαχέεται από το αίμα προς το εσωτερικό του κυττάρου των πόρων όπου με τη δράση της καρβονικής ανυδράσης διίσταται σε HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> και H<sup>+</sup>. Το HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> μεταφέρεται ενεργητικά (μέσω ενός τασεοεξαρτώμενου διαύλου HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - Cl<sup>-</sup> και ενός αντιμεταφορέα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> -Cl<sup>-</sup>) από την κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου των

πόρων προς τον αυλό του εμβόλιμου σωληναρίου.

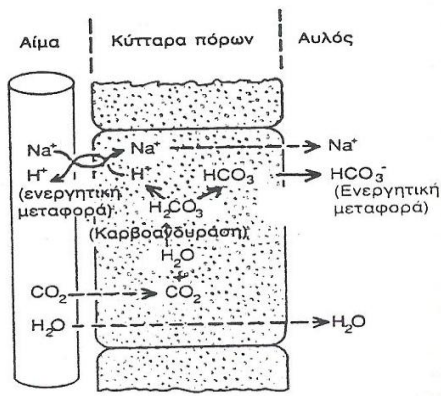
Τα  $H^+$  ανταλλάσσονται ενεργητικά από τον άλλο πόλο του κυττάρου με  $Na^+$ .

Τα  $Na^+$  διαχέονται ή μεταφέρονται ενεργητικά δια της κυτταρικής μεμβράνης του πόλου που βρίσκεται προς τον αυλό του εμβόλιμου σωληναρίου για αποκατάσταση της ηλεκτρικής ουδετερότητας.

Με την μετακίνηση  $Na^+$  και  $HCO_3^-$  από το αίμα προς τον αυλό δημιουργείται οσμωτικό πραινές με συνέπεια ώσμωση  $H_2O$  προς τους πόρους και δημιουργία του διαλύματος  $NaHCO_3$ .

Κατά την ροή του παγκρεατικού υγρού εντός των πόρων πραγματοποιείται ανταλλαγή  $HCO_3^-$   $Cl^-$  που εξαρτάται από την ταχύτητα ροής. Όσο περισσότερο παγκρεατικό υγρό παράγεται τόσο μεγαλύτερη είναι η ταχύτητα ροής και επομένως μικρότερη η ανταλλαγή των ιόντων άρα τόσο πλουσιότερο σε  $HCO_3^-$  είναι το παγκρεατικό υγρό (σχ. 1).

Σχήμα 1



### Φάσεις έκκρισης παγκρεατικού υγρού

Η έκκριση παγκρεατικού υγρού επιτελείται σε τρεις φάσεις: Κεφαλική, Γαστρική, Εντερική

- **Κεφαλική φάση**

Ερεθίσματα οπτικά, οσφρητικά, γευστικά προκαλούν την δημιουργία νευρικών σημάτων από τον εγκεφαλικό φλοιό και τον υποθάλαμο μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου διεγείρουν το πάγκρεας με αποτέλεσμα την έκκριση μέτριου ποσού ενζύμων που αποτελεί το 20% της ολικής παγκρεατικής έκκρισης. Εντούτοις ελάχιστο έκκριμα ρέει προς το έντερο γιατί παράγονται ελάχιστο νερό και ηλεκτρολύτες

- **Γαστρική φάση**

Κατά την γαστρική φάση η νευρική διέγερση για την παραγωγή ενζύμων συνεχίζεται με αποτέλεσμα την παραγωγή άλλων 5-10% των ενζύμων που εκκρίνονται μετά από γεύμα. Και σε αυτή την φάση ελάχιστα ποσά διοχετεύονται προς τον αυλό του

δωδεκαδακτύλου γιατί εξακολουθεί η έλλειψη επαρκούς ποσότητας υγρού από το έκκριμα.

- **Εντερική φάση**

Με την είσοδο χυμού στο λεπτό έντερο η έκκριση του παγκρεατικού υγρού γίνεται άφθονη σαν απάντηση στο έρέθισμα της **εκκριματίνης**. Επιπλέον η **χολοκυστοκινίνη** προκαλεί μεγαλύτερη έκκριση ενζύμων.

#### **Εκκριματίνη**

Όταν όξινος χυμός με pH 4,5-5 εισέρχεται στο δωδεκαδάκτυλο προκαλεί την απελευθέρωση και ενεργοποίηση της εκκριματίνης.

Η εκκριματίνη προκαλεί την παράγωγή άφθονου παγκρεατικού υγρού που περιέχει μεγάλες ποσότητες  $\text{NaHCO}_3$  με αποτέλεσμα την εξουδετέρωση του  $\text{HCl}$  του γαστρικού υγρού.

Αποτέλεσμα είναι να τερματίζεται η δραστηριότητα του γαστρικού υγρού, ο βλεννογόνος του δωδεκαδακτύλου να προστατεύεται από την δημιουργία έλκους ενώ παρέχεται και το κατάλληλο pH για την δράση των πεπτικών ενζύμων. (7-8)

#### **Χολοκυστοκινίνη**

Με την είσοδο τροφής στο δωδεκαδάκτυλο προκαλείται η παραγωγή της **χολοκυστοκινίνης** Ερέθισμα για την έκκριση της είναι οι πρωτεόζες και πεπτόνες (προϊόντα της μερικής διάσπασης των πρωτεϊνών ) καθώς και λιπαρά οξέα και το  $\text{HCl}$ . Η χολοκυστοκινίνη είναι η κυρίως υπεύθυνη ορμόνη για την έκκριση της μεγαλύτερης ποσότητας των πεπτικών ενζύμων (70-80%).(6)(7)(8)

## Κεφάλαιο 4

### Μεταμόσχευση Παγκρέατος

#### 4.1 Εισαγωγή

Δεδομένων των ποικίλων ιατρικών, οικονομικών και κοινωνικών επιδράσεων, ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί ένα σοβαρότατο πρόβλημα για τους ασθενείς και την κοινωνία συνολικά. Υπολογίζεται ότι περίπου 10-15% του πληθυσμού των ΗΠΑ επηρεάζεται από τη νόσο και ότι το 8-10% του συνόλου των ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη πάσχουν από ΣΔ τύπου 1 (T1DM). Στις ΗΠΑ ο ΣΔ αποτελεί την συχνότερη αιτία τελικού σταδίου νεφρικής νόσου, τύφλωσης, μείζονων ακρωτηριασμών και διαδικασιών περιφερικών και στεφανιαίων αγγειακών παρακάμψεων. Επιπλέον, ο ΣΔ αποτελεί μία από τις συνηθέστερες αιτίες θανάτου στις ΗΠΑ, μαζί με το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τα εγκεφαλικά επεισόδια και έτσι η νόσος μειώνει τόσο την ποιότητα ζωής, όσο και το συνολικό προσδόκιμο επιβίωσης. (9)

Νωρίς στον 20ο αιώνα, πολλές ερευνητικές ομάδες προσπαθούσαν να απομονώσουν την ινσουλίνη από τις άλλες πρωτεΐνες του παγκρέατος. Στα 1921, ο Frederick Banting και ο βοηθός του Charles Best κατόρθωσαν να απομονώσουν ινσουλίνη και να θεραπεύσουν το διαβήτη, οπότε για πρώτη φορά, ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 μπορούσαν να ζουν καλά στην ενήλικη ζωή.

Παρά τις προόδους στην εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης (συμπεριλαμβανομένων των αντλιών έγχυσης και των ανιχνευτών γλυκόζης), υπάρχουν συχνά ευρείες διακυμάνσεις των επιπέδων γλυκόζης και κίνδυνος συχνών επεισοδίων υπογλυκαιμίας, ειδικά σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Αργά στη δεκαετία του 90, η μελέτη για τον έλεγχο και τις επιπλοκές του Διαβήτη (The Diabetes Control and Complications Trial) ανέδειξε ότι η εντατική ινσουλinoθεραπεία μπορεί να μειώνει τη συχνότητα των δευτεροπαθών επιπλοκών του ΣΔ, με το κόστος όμως της ιατρογενούς υπογλυκαιμίας που κάποιες φορές είναι απειλητική για τη ζωή.(10, 11) Η ετήσια συχνότητα θανάτου ασθενών λόγω μη αναστρέψιμης υπογλυκαιμίας από χορήγηση ινσουλίνης υπολογίζεται ότι ανέρχεται σε 3-6%.(12-14)

Αν και οι επιστήμονες πειραματίζονταν με την μεταμόσχευση του παγκρέατος και των κυττάρων από παγκρεατικά νησίδια πολύ πριν την ανακάλυψη της ινσουλίνης, η κλινική μεταμόσχευση οργάνων ήταν αδύνατο να πραγματοποιηθεί πριν τη δεκαετία του 1960, που την επέτρεψαν οι εξελίξεις στην ανοσοκαταστολή.

Η μεταμόσχευση παγκρέατος διενεργείται σε ασθενείς που χρειάζονται χορήγηση ινσουλίνης εξαιτίας ΣΔ τύπου 1, ΣΔ τύπου 2, ή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε

ολική παγκρεατεκτομή.

**Η επιτυχής μεταμόσχευση παγκρέατος αποτελεί επί του παρόντος τη μοναδική οριστική μακροχρόνια θεραπεία για ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ, η οποία αποκαθιστά τη φυσιολογική ρύθμιση της γλυκόζης, χωρίς να εκθέτει τον ασθενή στον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας. Επιπλέον προλαμβάνει, σταματά ή υποστρέφει την ανάπτυξη, ή την εξέλιξη των δευτεροπαθών επιπλοκών του ΣΔ. (15)**

Η πρώτη μεταμόσχευση παγκρέατος διενεργήθηκε περίπου πριν μισό αιώνα, στις 16 Δεκεμβρίου 1966 από τους William Kelly και Richard Lillehei στο Πανεπιστήμιο της Μινεσότα (ΗΠΑ). (16)

Έτσι, στα 1966, πραγματοποιήθηκε από τους William Kelly και Richard Lillehei στο Πανεπιστήμιο της Μινεσότα η πρώτη στον κόσμο ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος σε μία 28χρονη γυναίκα που έπασχε από διαβήτη και νεφρική ανεπάρκεια. Δυστυχώς, η επέμβαση ακολουθήθηκε από επιπλοκές που οδήγησαν στο θάνατο της ασθενούς 2 μήνες μετά. Η ίδια ομάδα πραγματοποίησε την επόμενη καταγεγραμμένη μεταμόσχευση το 1969, η οποία θεωρήθηκε επιτυχής, αφού ασθενής και μόσχευμα επιβίωσαν για 1 έτος. Τόσο η νοσηρότητα όσο και η θνητότητα σε αυτές τις πρώτες μεταμοσχεύσεις ήταν πολύ υψηλές και είναι ενδεικτικό ότι σε μια δημοσίευση του 1970 με μια σειρά 10 μεταμοσχευμένων ασθενών, μόνο 2 ήταν ζωντανοί.

Ευτυχώς τόσο η νοσηρότητα, όσο και η θνητότητα της παγκρεατικής μεταμόσχευσης έχουν βελτιωθεί θεαματικά και τα ποσοστά επιτυχίας πλέον είναι παρόμοια με αυτά της μεταμόσχευσης νεφρού και ήπατος. (17)

Τα επόμενα χρόνια, η ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος έχει γίνει αποδεκτή ως η οριστική θεραπεία για ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I, επιπλεγμένο με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. (2002, The American Diabetes Association)

Η μεταμόσχευση του παγκρέατος είναι επίσης χρήσιμη σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I, χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, που όμως έχουν άλλες απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές.

Επιπλέον και με αυξανόμενη συχνότητα, η μεταμόσχευση του παγκρέατος αναγνωρίζεται ως επωφελής θεραπεία του ΣΔ και των επιπλοκών του, για μη παχυσάρκους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Είναι ενδεικτικό ότι περίπου 6% των παγκρεατικών μεταμοσχεύσεων διενεργούνται πλέον για θεραπεία ασθενών με ΣΔ τύπου 2.

Η μεταμόσχευση παγκρέατος διακρίνεται σε τρεις (3) τύπους:

- Ταυτόχρονη με νεφρό (simultaneous pancreas and kidney SPK)
- Μετά από μεταμόσχευση νεφρού ( pancreas after kidney PAK)

- Μόνο μεταμόσχευση παγκρέατος (pancreas alone PA)

Στόχος της μεταμόσχευσης του παγκρέατος είναι η επίτευξη ευγλυκαιμίας, χωρίς ο ασθενής να έχει την ανάγκη εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης, καθώς επίσης και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και η ελάττωση των σχετιζόμενων με το ΣΔ επιπλοκών. Ο χειρουργός μεταμόσχευσης παγκρέατος είναι υπεύθυνος να σταθμίσει τον κίνδυνο της χειρουργικής διαδικασίας, σε σχέση με τα πλεονεκτήματα της αποκατάστασης φυσιολογικών επιπέδων σακχάρου στον ορό. Η παγκρεατική μεταμόσχευση δεν αποτελεί μία επείγουσα χειρουργική επέμβαση για να θεραπευτεί ένας δύσκολα διαχειρίσιμος και μη συνεργάσιμος διαβητικός ασθενής με εξοντωτικές επιπλοκές. Αντίθετα, αποτελεί μία διαδικασία υψηλής εξειδίκευσης, η οποία περιλαμβάνει συνδυαστικά υψηλή χειρουργική τεχνική και σωστή επιλογή και αξιολόγηση των ασθενών (18)

Από το 1966 ως σήμερα, έχουν διενεργηθεί περισσότερες από 27000 μεταμοσχεύσεις παγκρέατος στις ΗΠΑ και περισσότερες από 15000 στον υπόλοιπο κόσμο (42000 μεταμοσχεύσεις παγκρέατος συνολικά και περίπου 1600 ετησίως), οι οποίες έχουν καταγραφεί στο International Pancreas Transplant Registry (IPTR), που εδρεύει στο πανεπιστήμιο της Αριζόνα των ΗΠΑ. (19)

Η πρόοδος τόσο στη χειρουργική τεχνική, όσο και στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες, έχει βελτιώσει σημαντικά τα αποτελέσματα: η επιβίωση των ασθενών ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση ξεπερνά το 95% και το ποσοστό επιβίωσης του μοσχεύματος είναι περίπου 85%. (19)

Κατά τη διάρκεια του τελευταίου μισού αιώνα, η μεταμόσχευση του παγκρέατος έχει αναδειχθεί από πειραματική διαδικασία, σε θεραπεία εκλογής για ασθενείς με ΣΔ και ουραιμία. Καθώς η επιτυχημένη παγκρεατική μεταμόσχευση από έναν και μόνο δότη εξασφαλίζει φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης αίματος, φαίνεται ότι θα παραμείνει θεραπεία εκλογής για τους σακχαροδιαβητικούς ασθενείς με ή χωρίς ουραιμία, για τα επόμενα χρόνια. Παρότι τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης παγκρεατικών νησιδίων (που περιλαμβάνει χειρουργικές διαδικασίες που είναι πολύ λιγότερο επεμβατικές από τη μεταμόσχευση του παγκρέατος), έχουν βελτιωθεί επίσης, οι λήπτες νησιδίων σπανίως παραμένουν για μακρύ χρονικό διάστημα ινσουλινοανεξάρτητοι και επιπλέον συνήθως απαιτούνται περισσότερα του ενός παγκρεατικά μοσχεύματα για τη διαδικασία.

#### **4.2 Κατηγορίες Ληπτών**

Οι μεταμοσχεύσεις παγκρέατος λαμβάνουν χώρα σε τρεις κύριες κατηγορίες ασθενών με ΣΔ.

Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει ασθενείς με ουραιμία, που υποβάλλονται σε

ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος και νεφρού. Το 2012, 84% των μεταμοσχεύσεων παγκρέατος, αφορούσαν αυτή την κατηγορία ασθενών. Οι λήπτες αυτής της κατηγορίας είναι αναγκαίο να λαμβάνουν δια βίου ανοσοκατασταλτική θεραπεία, λόγω της μεταμόσχευσης του νεφρού, επομένως μόνον ο χειρουργικός κίνδυνος της παγκρεατικής μεταμόσχευσης επιπροστίθεται. Μια επιτυχής μεταμόσχευση παγκρέατος και νεφρού επιτρέπει σε αυτούς τους ασθενείς να επιβιώσουν χωρίς την ανάγκη τεχνητού νεφρού και χωρίς την εξάρτηση από την ινσουλίνη.

Η δεύτερη κατηγορία ληπτών είναι εκείνοι που ήταν ουραιμικοί και υποβλήθηκαν αρχικά σε μεταμόσχευση νεφρού και εν συνεχεία υποβάλλονται σε μεταμόσχευση παγκρέατος. Το 2012, ποσοστό 9% του συνόλου των παγκρεατικών μεταμοσχεύσεων διενεργήθηκε σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Οι ασθενείς αυτοί έχουν προηγούμενα υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, είτε από ζώντα είτε από πτωματικό δότη, αλλά είναι υποψήφιοι για μια εν συνεχεία μεταμόσχευση παγκρέατος, είτε εξαιτίας φτωχού ελέγχου της γλυκόζης αίματος, είτε εξαιτίας της επιδείνωσης των δευτεροπαθών επιπλοκών του διαβήτη (που μπορεί να περιλαμβάνει ακόμη και διαβητική νεφροπάθεια στο μόσχευμα). (20)

Η τρίτη κατηγορία περιλαμβάνει ασθενείς με αρρυθμιστο ΣΔ χωρίς ουραιμία, οι οποίοι υποβάλλονται μόνο σε μεταμόσχευση παγκρέατος. Το 2012, 7% του συνόλου των μεταμοσχεύσεων παγκρέατος διενεργήθηκε σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν αναπτύξει ακόμα προχωρημένη διαβητική νεφροπάθεια, αλλά ο έλεγχος του επιπέδου γλυκόζης αίματος είναι εξαιρετικά ασταθής, παρά την απόλυτη δική τους προσπάθεια και την προσπάθεια των θεραπόντων διαβητολόγων. Από όλους τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, μόνο 5-10% ανήκουν σε αυτή την κατηγορία. Για αυτή την κατηγορία ασθενών πρέπει να αξιολογηθεί η ανάγκη για δια βίου λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής με τις ανεπιθύμητες ενέργειές της και ο χειρουργικός κίνδυνος της παγκρεατικής μεταμόσχευσης σε αντιδιαστολή με τον κίνδυνο του αρρυθμιστου ΣΔ και των δυνητικά θανατηφόρων επαναλαμβανόμενων επεισοδίων υπογλυκαιμίας.

Οι επαναμεταμοσχεύσεις παγκρέατος ανέρχονται σε ποσοστό 6% επί του συνόλου των παγκρεατικών μεταμοσχεύσεων που έλαβαν χώρα στις ΗΠΑ την περασμένη δεκαετία. Οι επαναμεταμοσχεύσεις αντιστοιχούν στην κατηγορία μεταμόσχευσης παγκρέατος μετά νεφρό, καθώς αφορούν λήπτες οι οποίοι είχαν αρχικά υποβληθεί σε ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος και νεφρού και παρουσίασαν αποτυχία του παγκρεατικού μόσχευματος και ενώ το νεφρικό μόσχευμα λειτουργεί καλώς.

Σήμερα, περισσότερες από 1000 μεταμοσχεύσεις παγκρέατος λαμβάνουν χώρα ετησίως στις ΗΠΑ και αφορούν και τις τρεις κατηγορίες. Παρότι δεν αναφέρεται πάντα στην καταγραφή ο τύπος του ΣΔ, όλοι οι λήπτες των τελευταίων ετών ήταν



ινσουλινοεξαρτώμενοι, με τη συντριπτική πλειοψηφία να έχει αναπτύξει δευτεροπαθείς επιπλοκές από το διαβήτη, συμπεριλαμβανομένης τελικού σταδίου νεφρική νόσο.

Επιπροσθέτως, παγκρεατικές μεταμοσχεύσεις έχουν διενεργηθεί επιτυχώς σε μικρό αριθμό ασθενών που είχαν υποβληθεί σε ολική παγκρεατεκτομή για καλοήγη νόσο (όπως χρόνια παγκρεατίτιδα) προκειμένου να αντιμετωπισθεί θεραπευτικά τόσο η ενδοκρινής, όσο και η εξωκρινής μετεγχειρητική παγκρεατική ανεπάρκεια.(21)

Είναι σημαντικό να σημειωθεί εδώ ότι τμηματικά παγκρεατικά μοσχεύματα από ζώντες δότες έχουν χρησιμοποιηθεί, είτε σε συνδυασμό με νεφρικά μοσχεύματα από ζώντα δότη, είτε μεμονωμένα, αλλά δεν είναι μία συχνή διαδικασία. Παρότι θεωρητικά εξασφαλίζεται καλύτερη ποιότητα μοσχεύματος, η διαδικασία αυτή έχει αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών για το δότη, όπως ανάπτυξη παγκρεατικής ψευδοκύστης, παγκρεατικής διαφυγής και συριγγίου, ανάγκης σπληνεκτομής και νεοδιαγνωσθέντα σακχαρώδη διαβήτη.

Η μεταμόσχευση παγκρεατικών νησιδίων θεωρείται ακόμα μια πειραματική διαδικασία, αν και είναι μια ελκυστική εναλλακτική προσέγγιση σε σχέση με τη μεταμόσχευση όλου του οργάνου, καθώς δεν απαιτεί λαπαροτομία στο λήπτη. Παρόλα αυτά δεν έχει τόσο καλά θεραπευτικά αποτελέσματα, ενώ ταυτόχρονα απαιτεί ανοσοκαταστολή. Επίσης συχνά απαιτούνται πολλαπλοί δότες για να επιτευχθεί η αναγκαία ποσότητα νησιδίων. Ως ισχύοντα κριτήρια εισόδου των ασθενών στη λίστα για μεταμόσχευση παγκρέατος, μπορούν να αναφερθούν τα ακόλουθα:

- Διαβήτης τύπου I (το 2016, 7.4% των ασθενών που μεταμοσχεύτηκαν είχαν διαβήτη τύπου 2)
- Χρόνια παγκρεατίτιδα
- Κακοήθεια που απαιτεί ολική παγκρεατεκτομή

Οι ασθενείς μπαίνουν στη λίστα για μεταμόσχευση παγκρέατος, εφόσον πληρούν τα κριτήρια του United Network for Organ Sharing (UNOS):

- Ινσουλινοθεραπεία και πλήρης ανεπάρκεια ενδογενούς ινσουλίνης που αποδεικνύεται με C-πεπτίδιο λιγότερο από 2ng/ml.
- Ινσουλινοθεραπεία και C-πεπτίδιο περισσότερο από 2ng/ml, σε ασθενή με Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) μικρότερο από 28.

Επιπρόσθετα με τα κριτήρια UNOS, οι ασθενείς για SPK, επιλέγονται με βάση την ηλικία (ιδανικά <50 ετών, ή υγιείς 50-59 ετών), το δείκτη μάζας σώματος (BMI<30) και τη νεφρική λειτουργία (GFR $\leq$ 20ml/min). Η εκτίμηση του καρδιαγγειακού είναι ιδιαίτερα σημαντική στους υποψήφιους για παγκρεατική μεταμόσχευση, καθώς η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί τη συνηθέστερη αιτία θανάτου μετά από μεταμόσχευση παγκρέατος.

Παρά την προσεκτική επιλογή των ασθενών, η θνητότητα κατά την αναμονή για μεταμόσχευση SPK είναι υψηλή και αναφέρεται σε 6.6% τον 1<sup>ov</sup> χρόνο και 54% στα 5 χρόνια.

### **4.3 Χειρουργική τεχνική μεταμόσχευσης παγκρέατος**

#### **4.3.1 Ανάκτηση/λήψη παγκρεατικού μοσχεύματος**

Υπάρχουν δύο στρατηγικές ανάκτησης στη λήψη μετά εγκεφαλικό θάνατο (donation after brain death – DBD): Η ταχεία διατομή αγγείων και οργάνων εν ψυχρώ, μετά έκπλυση (που προτιμάται όταν ο δότης είναι ασταθής) και η εν θερμώ παρασκευή και διατομή πριν την ψυχρή έγχυση.(22,23) Ενώ η πρώτη τεχνική έχει το σαφές πλεονέκτημα της βράχυνσης της διαδικασίας της λήψης, η δεύτερη τεχνική δίνει τη δυνατότητα για ενδελεχή έλεγχο ενδεχόμενων ανατομικών παραλλαγών. Παρόλο που κατά τη θερμή φάση έχουν αναγνωριστεί βλάβες στη μικροκυκλοφορία του ήπατος που αποδίδονται στην παρασκευή της πύλης του ήπατος (24), δεν υπάρχουν αποδείξεις που να θεωρούν προτιμότερη τη μία εκ των δύο τεχνικών. Σημεία κλειδιά στην ανάκτηση του παγκρέατος είναι ο έλεγχος του οργάνου πριν την έγχυση (έκπλυση), προκειμένου να αποφασιστεί αν είναι κατάλληλο για μεταμόσχευση, να αναγνωριστούν ανωμαλίες στην αρτηριακή άρδευση του ήπατος, να αποφευχθεί η τραυματική κάκωση του παγκρέατος κατά τη λήψη και να εξασφαλιστεί ένας ακέραιος διχασμός λαγονίων (χωρίς υπερβολική έλξη που δυνητικά προκαλεί διαχωρισμό του ενδοθηλίου) για back-table αγγειακή ανακατασκευή. Ακολουθώντας το γενικό έλεγχο της κοιλιάς, το άνοιγμα του ελάσσονος επιπλοϊκού θυλάκου επιτρέπει την οπτική και ψηλαφητική αξιολόγηση του παγκρέατος. Τα παγκρέατα με σημαντική ίνωση/ασβεστοποίηση, ενδολοβιακή λιπώδη διήθηση και σοβαρό οίδημα θα πρέπει να εξαιρούνται, τη στιγμή που το περιπαγκρεατικό λίπος συχνά περιβάλλει ένα υγιές και κατάλληλο πάγκρεας. Μια έκτοπη/επικουρική δεξιά ηπατική αρτηρία προερχόμενη από την άνω μεσεντέριο αρτηρία πρέπει να αναγνωριστεί, αλλά αποτελεί αντένδειξη μόνο για ταυτόχρονη λήψη ήπατος και παγκρέατος και εφόσον είναι πολύ μικρής διαμέτρου και πορεύεται μέσα στο ηπατικό παρέγχυμα. Για επιτυχημένη μεταμόσχευση ήπατος, ένα αγγείο τυπικής/ικανής διαμέτρου μπορεί να απολινωθεί εξωπαγκρεατικά και να αναστομωθεί με το κολόβωμα της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας.(25) Η πλειονότητα των επικουρικών αρτηριών πορεύονται πίσω από το πάγκρεας και μπορούν να παρασκευαστούν και να διαταμούν με ένα τμήμα/εμβάλωμα (patch) της εγγύς άνω μεσεντερίας αρτηρίας, αφήνοντας το περιφερικό κολόβωμα της άνω μεσεντερίας αρτηρίας για την back-table ανακατασκευή της αρτηριακής άρδευσης του παγκρέατος.

Εάν ανακτηθεί και το λεπτό έντερο (για άλλον λήπτη από το λήπτη του παγκρέατος), η άνω μεσεντέριος αρτηρία και η άνω μεσεντέριος φλέβα μπορούν να απολινωθούν στο σημείο έκφυσης των μέσων κολικών αγγείων, αμέσως περιφερικά της αγκιστροειδούς απόφυσης, διαδικασία που επιτρέπει αρκετό αγγειακό μήκος για το μόσχευμα του εντέρου, χωρίς να βλάπτει την παγκρεατική αρτηριακή άρδευση.(26,27) Ανάλογα με την προτίμηση του κέντρου, τα κοιλιακά όργανα μπορούν να ανακτώνται είτε en bloc και να διαχωρίζονται back-table (22,26), ή το ένα μετά το άλλο εν σειρά, με το ήπαρ πρώτο ακολουθούμενο από το λεπτό έντερο, το πάγκρεας και τους νεφρούς.(23) Και στις δύο περιπτώσεις (και δεν υπάρχουν αποδείξεις υπεροχής για κάποια από τις δύο), είναι πρωταρχικής σημασίας η ανάκτηση του παγκρέατος να γίνει χωρίς τραυματισμό του παρεγχύματος και παραβίαση της κάψας του οργάνου. Τυπικά, αυτό επιτυγχάνεται παρασκευάζοντας και διατέμνοντας τη γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία (άνω όριο της κεφαλής του παγκρέατος), stapling στον άξονα του μεσεντερίου και παρασκευάζοντας και απελευθερώνοντας το πάγκρεας από όλες τις συμφύσεις του περιτοναίου και τον οπισθοπεριτοναϊκό συνδετικό ιστό. Αυτό γίνεται καλύτερα χρησιμοποιώντας το σπλήνα ως λαβή, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί το τραύμα του οργάνου. Το πάγκρεας που εξαιρείται περιλαμβάνει την αγκύλη του δωδεκαδακτύλου, το πάγκρεας καθαυτό και το σπλήνα. Οι τρεις αρτηρίες που αρδεύουν το μόσχευμα (η άνω μεσεντέριος, η σπληνική και η γαστροδωδεκαδακτυλική) θα πρέπει να είναι ακέραιες και οι δύο τελευταίες σημασμένες με ένα ράμμα 6-0 prolene. Ο διχασμός των λαγονίων (μόσχευμα Y) θα πρέπει να πακετάρεται σε έναν ξεχωριστό με διάλυμα συντήρησης. Επιπρόσθετα με αυτές τις προειδοποιήσεις, προτείνεται η εξωγενής ψύξη του παγκρέατος με ημιστερεό πάγο που τοποθετείται στον ελάσσονα επιπλοϊκό θύλακο για περαιτέρω μείωση της θερμοκρασίας πυρήνα. Η πυλαία άρδευση πρέπει να παραμένει προκειμένου να αποφευχθεί η συμφόρηση του παγκρέατος.(22)

Η τεχνική ανάκτησης των οργάνων από θανόντες δότες μετά από καρδιακό θάνατο (DCD-Donation after cardiac death) διαφέρει ως προς το χρόνο του αγγειακού αποκλεισμού, ο οποίος ούτως ή άλλως γίνεται ως υπερταχεία αποκατάσταση (super rapid recovery) είτε μέσω λαπαροτομίας με άμεσο καθετηριασμό της αορτής, είτε με άμεσο καθετηριασμό της μηριαίας αρτηρίας. Αυτό γίνεται προκειμένου να διατηρηθεί ο χρόνος ισχαιμίας που ακολουθεί την παύση της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας και τα προτεινόμενα 5 λεπτά παρατήρησης προκειμένου να επιβεβαιωθεί ο θάνατος, όσο είναι δυνατό πιο σύντομα.(28)

#### **«Θερμή» παρασκευή (Warm phase dissection)**

Το δεξιό κόλον, το εγκάρσιο και η ρίζα του λεπτού εντέρου κινητοποιούνται για να αποκαλυφθεί η αορτή και η κάτω κοίλη φλέβα (χειρισμός Cattel-Braasch). Στη συνέχεια

με χειρισμό Kocher κινητοποιείται το δωδεκαδάκτυλο και η κεφαλή του παγκρέατος. Η αορτή, η άνω και η κάτω μεσεντέριες φλέβες παρασκευάζονται και απομονώνονται, έτοιμες για καθετηριασμό. Στη συνέχεια παρασκευάζεται η άνω μεσεντέριος αρτηρία και αναζητάται έκτοπη, ή επικουρική δεξιά ηπατική αρτηρία με έκφυση από την άνω μεσεντέριο αρτηρία. Η ιδίως ηπατική αρτηρία παρασκευάζεται στην πύλη του ήπατος και η γαστροδωδεκαδακτυλική και η σπληνική αρτηρία παρασκευάζονται και είναι έτοιμες για την «ψυχρή» φάση. Ο γαστροκολικός σύνδεσμος διαιρείται και τα δεξιά γαστροεπιπλοϊκά αγγεία (αρτηρία και φλέβα) παρασκευάζονται και απολινώνονται. Τα βραχέα γαστρικά αγγεία απολινώνονται και διαχωρίζεται η πρόσθια επιφάνεια του παγκρέατος από την οπίσθια επιφάνεια του στομάχου. Σε αυτό το σημείο υπάρχει καλή έκθεση του παγκρέατος και αξιολογείται για παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα του μοσχεύματος, όπως είναι η εναπόθεση λίπους, η ατροφία, η ίνωση και οι πρόσθετες μάζες. Το παγκρεατικό μόσχευμα συνήθως λαμβάνεται μαζί με το σπλήνα, προκειμένου να αποφευχθεί τραυματισμός του περιφερικού παγκρέατος κατά τους χειρισμούς. Κατά την οπίσθια κινητοποίηση του σπληνός πρέπει να προληφθεί ενδεχόμενος τραυματισμός της ουράς του παγκρέατος. Η παρασκευή συνεχίζεται οπισθίως και χρησιμοποιώντας το σπλήνα σαν λαβή, το πάγκρεας κινητοποιείται από τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο ως το επίπεδο της κάτω μεσεντέριας φλέβας, διατηρώντας την για καθετηριασμό. Πριν τον αγγειακό αποκλεισμό, χορηγούνται αντιμικροβιακά και αντιμυκητιασικά φάρμακα στο στομάχι και το δωδεκαδάκτυλο από το ρινογαστρικό σωλήνα και διαιρείται η νήστιδα από το δωδεκαδάκτυλο με τη χρήση συρραπτικού μηχανήματος GIA, ολοκληρώνοντας έτσι τη «θερμή» φάση παρασκευής του παγκρέατος.

#### **«Ψυχρή» παρασκευή (Cold Phase Dissection)**

Πριν τον καθετηριασμό, χορηγείται συστηματικά ηπαρίνη ενδοφλεβίως 300U/kg. Η αορτή και η κάτω μεσεντέριος φλέβα καθετηριάζονται 3 λεπτά μετά τον ηπαρινισμό. Η αορτή αποκλείεται κεντρικά και περιφερικά, τα όργανα εκπλύνονται με 3-4 λίτρα κρύου διαλύματος από την αορτή, 2 λίτρα από την πυλαία φλέβα, ενώ η κάτω κοίλη φλέβα αδειάζει ελεύθερα στην κοιλιά ή το θώρακα. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα διαλύματα είναι το UW (University of Wisconsin) και το HTK (Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate). Συνήθως πρώτα λαμβάνεται το ήπαρ και ακολουθεί το πάγκρεας, ή μπορεί να ληφθούν μαζί και να διαχωριστούν εκτός (Back Table). Το πρόσθιο τοίχωμα της αορτής διαιρείται στη μέση γραμμή από το διχασμό της περιφερικά, ως και την άνω μεσεντέριο αρτηρία κεντρικά. Η άνω μεσεντέριος αρτηρία διαιρείται στην έκφυσή της ή λαμβάνεται με εμφάλωμα (patch) αορτής που περιλαμβάνει και την κοιλιακή αρτηρία. Η γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία απολινώνεται και διαιρείται. Η σπληνική αρτηρία διαιρείται έτσι ώστε να έχει αρκετό μήκος για την ανακατασκευή του παγκρεατικού

μοσχεύματος “back table”. Κατόπιν διαιρείται η πυλαία φλέβα περίπου 1cm πάνω από το δωδεκαδάκτυλο. Το στομάχι κόβεται κεντρικά του πυλωρού και το μεσεντέριο του λεπτού εντέρου που περιλαμβάνει την άνω μεσεντέριο αρτηρία και φλέβα κάτωθεν του παγκρέατος απολινώνεται και διαιρείται με αγγειακό κοπτοράπτη στο κάτω χείλος του παγκρέατος, με προσοχή ώστε να διατηρηθούν οι κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλικές αρτηρίες. Εναλλακτικά, άνω μεσεντέριος αρτηρία και φλέβα μπορούν να απολινωθούν ξεχωριστά. Στη συνέχεια το παγκρεατικό μόσχευμα μπορεί να αφαιρεθεί.

### **Back Table**

Ο σπλήνας αφαιρείται προσεκτικά, αποφεύγοντας τραυματισμό του παγκρεατικού παρεγχύματος και κατόπιν αφαιρούνται οι περιπαγκρεατικοί ιστοί και το λίπος. Απολινώνεται η κάτω μεσεντέριος φλέβα. Όλες οι γραμμές των συρραπτικών μηχανημάτων ενταφιάζονται με συνεχή ράμματα prolene. Ακολουθεί η ανακατασκευή των αγγείων, χρησιμοποιώντας το διχασμό των λαγονίων του δότη σαν Υ, ώστε να επιτευχθεί μονή ροή αίματος στη σπληνική αρτηρία και την άνω μεσεντέριο αρτηρία. Η φλεβική απορροή δεν πρέπει να είναι μακρά, καθώς το μόσχευμα είναι ετσι κι αλλιώς σε κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης. Η ακεραιότητα της αρτηριακής παγκρεατικής αγκύλης μπορεί να ελεγχθεί είτε με χορήγηση υγρού με πίεση, είτε με αγγειογραφία.

### **4.3.2 Συντήρηση**

Το παγκρεατικό μόσχευμα φυλάσσεται σε διάλυμα UW ή HTK, πακετάρεται και μεταφέρεται σε κουτί με πάγο στο νοσοκομείο του λήπτη. Ιδανικά, ο χρόνος ψυχρής ισχαιμίας δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 12 ώρες.

### **4.3.3 Χειρουργική τεχνική εμφύτευσης του μοσχεύματος στο λήπτη**

Κατά την πάροδο των ετών, διαφορετικές χειρουργικές τεχνικές έχουν περιγραφεί για τη διαχείριση των εκκρίσεων της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος και για τον τύπο της φλεβικής απορροής.(29)

Για την εκτροπή της έκκρισης της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, οι δύο συνηθέστερες τεχνικές για τους λήπτες ολικού παγκρέατος είναι η παροχέτευση του τμήματος του 12/δακτύλου είτε στην ουροδόχο κύστη, είτε στο λεπτό έντερο.

Η παροχέτευση στην ουροδόχο κύστη έχει δύο βασικά πλεονεκτήματα.

Πρώτον, επιτρέπει την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της απόρριψης. Η απόρριψη του εξωκρινούς παγκρέατος προηγείται της απόρριψης του ενδοκρινούς κατά 5-7 ημέρες.

Καθώς τα επίπεδα αμυλάσης μετρώνται συστηματικά στα ούρα του λήπτη, αγωγή ενάντια της απόρριψης του μοσχεύματος μπορεί να χορηγηθεί με επιτυχία, όταν διαπιστωθεί ότι ο ασθενής είναι υποαμυλασουρικός, ενώ είναι ακόμη ευγλυκαιμικός.

Πάνω από 90% των επεισοδίων απόρριψης του παγκρέατος είναι αναστρέψιμα, εάν δεν υπάρχει υπεργλυκαιμία. Όταν παρουσιαστεί υπεργλυκαιμία, αυτή σχετίζεται με χαμηλή πιθανότητα αναστροφής της απόρριψης.(30)

Δεύτερον, η παροχέτευση στην ουροδόχο κύστη εμποδίζει την μικροβιακή επιμόλυνση (πχ περιτονίτιδα) που παρατηρείται σε περιπτώσεις διαφυγών όταν γίνεται εντερική παροχέτευση και βεβαίως σχετίζεται με αξιοσημείωτη νοσηρότητα και θνητότητα.

Παρόλα αυτά, η παροχέτευση στην ουροδόχο κύστη σχετίζεται με μοναδικές μεταβολικές και ουρολογικές επιπλοκές, η συνηθέστερη εκ των οποίων είναι η δευτεροπαθής υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση λόγω της απώλειας διττανθρακικών από τα ούρα, αλλά και άλλες όπως η αφυδάτωση, οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού, η δυσουρία (ως αποτέλεσμα χημικής κυστίτιδας και ουριθρίτιδας), η υποτροπιάζουσα αιματουρία και τα υποτροπιάζοντα επεισόδια παγκρεατίτιδας του μοσχεύματος δευτεροπαθώς, λόγω παλινδρόμησης ούρων στο σύστημα των πόρων του μοσχεύματος.(29)

Η κατεξοχήν τεχνική της εξωκρινούς αποχέτευσης του παγκρέατος ήταν στην ουροδόχο κύστη. Παρότι γεμάτη επιπλοκές (μεταβολική οξέωση, κυστίτιδα, ουρολοιμώξεις και ανιούσα παγκρεατίτιδα από παλινδρόμηση των ούρων, μεταξύ άλλων), η αποχέτευση στην ουροδόχο κύστη επέτρεπε την άμεση παρακολούθηση της αμυλάσης ούρων για την πρόωμη διάγνωση της απόρριψης του μοσχεύματος. Η παράμετρος αυτή γινόταν ολοένα και λιγότερο σημαντική, καθώς βελτιωνόταν η ανοσοκαταστολή. Η εξωκρινής αποχέτευση στο έντερο εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 1981 και επεκτάθηκε σημαντικά στα τέλη της δεκαετίας του '90. Αναλόγως της τοποθέτησης του μοσχεύματος, η εντερική αποχέτευση γίνεται είτε με δωδεκαδάκτυλονηστιδική αναστόμωση, είτε με ελεύθερη έλικα κατά Roux-en-Y. Με βάση τα δεδομένα της UNOS, από το 2006 ως το 2016, 8.4% των παγκρεατικών μεταμοσχεύσεων αποχέτευαν στην ουροδόχο κύστη, 18.5% στο έντερο χρησιμοποιώντας έλικα Roux-en-Y και 66.4% στο έντερο χωρίς έλικα Roux. Η επιβίωση τόσο του μοσχεύματος, όσο και των ασθενών είναι παρόμοια, ανεξαρτήτως τεχνικής. Η δωδεκαδάκτυλοδωδεκαδακτυλική αναστόμωση έχει αναπτυχθεί πρόσφατα ως τεχνική εντερικής εξωκρινούς αποχέτευσης και επιτυγχάνει ενδοσκοπική πρόσβαση για βιοψία και παρεμβάσεις στο παγκρεατικό μόσχευμα. Το δωδεκαδάκτυλο του δότη αναστομώνεται πλαγιοπλάγια με τη 2<sup>η</sup> – 3<sup>η</sup> μοίρα του δωδεκαδακτύλου του λήπτη, το μόσχευμα τοποθετείται σε δεξιά οπισθοκολική θέση και οι αγγειακές αναστομώσεις γίνονται με τη δεξιά κοινή λαγόνιο αρτηρία και την κατώτερη κάτω κοίλη φλέβα. Ούτε αυτή η τεχνική έχει αποδεδειγμένη βελτίωση στο κλινικό αποτέλεσμα. Παρόλο που η εντερική παροχέτευση είναι πιο “φυσιολογική” σε σχέση με την παροχέτευση στην ουροδόχο κύστη και με πλεονεκτήματα, συχνά ευθύνεται για την καθυστέρηση στη διάγνωση της απόρριψης, η

οποία σχετίζεται με τις τιμές αμυλάσης και γλυκόζης ορού. Στη συνηθέστερη κατηγορία, αυτή της ταυτόχρονης μεταμόσχευσης παγκρέατος-νεφρού, το 90% των απορρίψεων των παγκρεατικών μοσχευμάτων συνέβη κατόπιν ή ταυτόχρονα με το επεισόδιο απόρριψης του νεφρού και ως δείκτης απόρριψης χρησιμοποιήθηκε το επίπεδο της κρεατινίνης ορού. Στις άλλες δύο κατηγορίες (μεταμόσχευση παγκρέατος μετά νεφρό και μόνο μεταμόσχευση παγκρέατος), τα επεισόδια απόρριψης του παγκρέατος συνέβησαν μόνο σε περιπτώσεις διαφορετικού δότη νεφρού. Το 2012, το 22% των μεμονωμένων παγκρεατικών μεταμοσχεύσεων και το 10% των μεταμοσχεύσεων παγκρέατος μετά νεφρό, έγιναν με παροχέτευση της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος στην ουροδόχο κύστη.

Διαφωνία έχει επίσης εγερθεί σχετικά με τη φλεβική αποχέτευση του μοσχεύματος στην συστηματική ή την πυλαία κυκλοφορία. Τα περισσότερα παγκρεατικά μοσχεύματα στις ΗΠΑ, παροχετεύονται φλεβικά δια της λιγότερο “φυσιολογικής” συστηματικής κυκλοφορίας, παρότι παρακάμπτεται το ήπαρ. Η τεχνική αυτή προκαλεί συστηματική περιφερική υπερινσουλιναϊμία και πυλαία υποϊνσουλιναϊμία. Παρότι η περιφερική υπερινσουλιναϊμία έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης, αντίστασης στην ινσουλίνη και διαταραχές των λιπιδίων, οι κλινικές δυσμενείς επιδράσεις είναι ελάχιστες.

Η πιο “φυσιολογική” φλεβική αποχέτευση στην πυλαία (που αναφέρεται συχνότερα στις μεταμοσχεύσεις παγκρέατος που γίνονται εκτός των ΗΠΑ) έχει συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης σε σχέση με την αποχέτευση στη συστηματική φλεβική κυκλοφορία σε παλαιότερες όμως αναλύσεις των καταγεγραμμένων δεδομένων. (31)

Τα δεδομένα των λίγων τελευταίων ετών δε δείχνουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης στις ταυτόχρονες μεταμοσχεύσεις παγκρέατος-νεφρού. Στις κατηγορίες μεμονωμένης μεταμόσχευσης του παγκρέατος, η τεχνική αστοχία και η συχνότητα θρομβώσεων ήταν υψηλότερα στην πυλαία παρα στη συστηματική φλεβική αποχέτευση του μοσχεύματος, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Παλαιότερες αναφορές για χαμηλότερη επίπτωση απόρριψης των παροχετευμένων στην πυλαία μοσχευμάτων σε σχέση με αυτά που παροχετεύονται στη συστηματική φλεβική κυκλοφορία, δεν έχουν επιβεβαιωθεί ως ουσιαστικές. (32)

Σήμερα, στις ΗΠΑ, σε περισσότερες από 80% των μεταμοσχεύσεων του παγκρέατος χρησιμοποιείται η εντερική παροχέτευση της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος και σε περισσότερες από το 90% το μόσχευμα παροχετεύεται φλεβικά στη συστηματική φλεβική κυκλοφορία. (19, 33)

#### **4.4 Χειρουργικές επιπλοκές μετά από μεταμόσχευση παγκρέατος**

Η παγκρεατική μεταμόσχευση παρουσιάζει ένα υψηλό ποσοστό πρώιμων τεχνικών αστοχιών/επιπλοκών, που στα 1980 σε παγκόσμιο επίπεδο ήταν περίπου 25%. Στα επόμενα 30 χρόνια, τα ποσοστά αυτά μειώθηκαν σημαντικά και έφτασαν περίπου το 7-9%. (34) Οι χειρουργικές επιπλοκές απαιτούν διερεύνηση στο 30% των ασθενών και σχετίζονται με απώλεια του μοσχεύματος, νοσηρότητα του ασθενούς και αυξημένο κόστος. (35, 36) Σε σημαντικό βαθμό, λόγω των υψηλών ποσοστών τεχνικών αστοχιών, η μεταμόσχευση του παγκρέατος δεν έχει τύχει ευρύτερης αποδοχής, ως ο ιδανικότερος τρόπος θεραπευτικής αντιμετώπισης του ΣΔ.

Η θρόμβωση του μοσχεύματος είναι η συχνότερη σοβαρή επιπλοκή μετά από παγκρεατική μεταμόσχευση και συμβαίνει σε ποσοστό 5-10%. Τα συμπτώματα της θρόμβωσης περιλαμβάνουν ανεξήγητη υπεργλυκαιμία, ευαισθησία στην περιοχή του μοσχεύματος, αύξηση του μεγέθους του μοσχεύματος και σε μοσχεύματα που αποχετεύονται εξωκρινώς στην ουροδόχο κύστη, αιματουρία και ελάττωση της αμυλάσης ούρων. Η επιλογή των δοτών είναι σημαντική για τη μείωση του κινδύνου θρόμβωσης. Οι παράγοντες του δότη που σχετίζονται με τη θρόμβωση, περιλαμβάνουν την αυξημένη ηλικία, την επιθετική αναζωογόνησή του με υγρά (όγκο), την αμοδυναμική αστάθεια και την κρανιοεγκεφαλική κάκωση ως αίτιο θανάτου του δότη.(37) Η φτωχή χειρουργική τεχνική, είτε κατά τη διάρκεια ανάκτησης του οργάνου είτε στην προετοιμασία του back-table, αυξάνει επίσης το ποσοστό χειρουργικών επιπλοκών. Η χρήση επίσης του HTK ως διάλυμα συντήρησης, φαίνεται να αυξάνει τις χειρουργικές επιπλοκές, ιδιαίτερα εάν η διάρκεια της ψυχρής ισχαιμίας ξεπερνά τις 12 ώρες.(38) Η διάγνωση της θρόμβωσης του μοσχεύματος γίνεται με υπέρηχο, με CT αγγειογραφία, με μαγνητική αγγειογραφία, ή με κλασσική αγγειογραφία. Μόλις η θρόμβωση διαγνωστεί, η έγκαιρη χειρουργική διερεύνηση αποτελεί μια συνετή επιλογή προκειμένου να προληφθεί η διαφυγή και η σήψη και να μειωθεί η δυνητική θνησιμότητα.(35) Η θρόμβωση μπορεί να αντιμετωπιστεί συντηρητικά σε επιλεγμένες περιπτώσεις, όμως πρέπει να γίνεται αυστηρή επιλογή αυτών των ασθενών.(39, 40) Η πρώιμη παγκρεατίτιδα του μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση (3%) μπορεί να είναι δύσκολο να διαγνωσθεί οριστικά, διότι υπεραμυλασαιμία παρατηρείται συχνά νωρίς μετά τη μεταμόσχευση και μπορεί σπάνια να οδηγήσει σε ανεπάρκεια του οργάνου (1%). Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για παγκρεατίτιδα είναι η προχωρημένη ηλικία του δότη, η παχυσαρκία του δότη, ο παρατεταμένος χρόνος ψυχρής ισχαιμίας και η αποχέτευση στην ουροδόχο κύστη. (35, 41, 42) Σε ασθενείς με αποχέτευση του μοσχεύματος στην ουροδόχο κύστη, η παγκρεατίτιδα από παλινδρόμηση μπορεί να θεραπευθεί με τη χρήση ουροκαθετήρα. Οι επιπλοκές της παγκρεατίτιδας του μοσχεύματος είναι παρόμοιες με αυτές της παγκρεατίτιδας γενικά και περιλαμβάνουν το περιπαγκρεατικό απόστημα, την παγκρεατική νέκρωση (άσηπτη



ή επιμολυσμένη), το παγκρεατικό συρίγγιο και την ψευδοκύστη. Η καθυστερημένη παγκρεατίτιδα του μοσχεύματος παρατηρείται κατά μέσο όρο 28 μήνες μετά τη μεταμόσχευση.(43) Οι ασθενείς αυτοί τυπικά παρουσιάζουν πυρετό και ευαισθησία στην περιοχή του μοσχεύματος. Η καθυστερημένη παγκρεατίτιδα του μοσχεύματος, μπορεί να θεραπευτεί ικανοποιητικά με ανάπαυση του πεπτικού, αντιβιοτικά και διαδερμική παροχέτευση όταν απαιτείται.(43)

Οι διαφυγές του δωδεκαδακτύλου από παγκρεατικά μοσχεύματα που αποχετεύονται στην ουροδόχο κύστη, παρατηρούνται τυπικά μέσα στους πρώτους τρεις μήνες και η διάγνωση τίθεται εύκολα με κυστεογραφία. Η παρατεταμένη χρήση ουροκαθετήρα αποτελεί επαρκή θεραπεία σε περισσότερο από τα δύο τρίτα των περιπτώσεων.(44) Σε επιπλεγμένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθεί η χειρουργική διερεύνηση και διόρθωση ή η μετατροπή της αποχέτευσης του παγκρέατος σε εντερική.(45) Αντιθέτως, η διαφυγή από παγκρεατικό μόσχευμα που αποχετεύεται εξωκρινώς στο έντερο, οδηγεί συχνά σε σήψη και περιτονίτιδα δευτεροπαθώς λόγω της διασποράς εντερικού περιεχομένου. Οι πρώιμες εντερικές διαφυγές οφείλονται σε τεχνική αστοχία, ενώ οι όψιμες διαφυγές οφείλονται τυπικά σε απόρριψη, λοίμωξη ή ισχαιμία. Η διάγνωση της εντερικής διαφυγής γίνεται συχνά με αξονική τομογραφία. Η έγκαιρη επανεπέμβαση στην κοιλιά με μετατροπή σε Roux-en-Y παροχέτευση, ή ακόμη και η εκτομή του παγκρεατικού μοσχεύματος σε περιπτώσεις σοβαρής επιμόλυνσης, μπορεί να απαιτηθούν.

Η ενδοκοιλιακή αιμορραγία κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο μετά την παγκρεατική μεταμόσχευση, σχετίζεται τυπικά με τη συστηματική χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής που ξεκινά για την πρόληψη της θρόμβωσης του μοσχεύματος. Είναι πολύ σημαντικό να αποκλειστεί η φλεβική θρόμβωση του μοσχεύματος τόσο του παγκρέατος όσο και του νεφρού. Η θεραπεία στη συνέχεια, έχει ως στόχο τη διόρθωση των διαταραχών πήξης. Αν αναπτυχθεί ένα ευμέγεθες περιγεγραμμένο αιμάτωμα, θα πρέπει να αξιολογηθεί σοβαρά η χειρουργική διερεύνηση και η παροχέτευσή του, προκειμένου να προληφθεί η επιμόλυνσή του.

Η αιμορραγία πεπτικού εντός 7 ημερών από τη μεταμόσχευση παγκρέατος με εντερική αποχέτευση, συχνά έχει ως εστία την γραμμή συρραφής της αναστόμωσης.(46) Μια τέτοια αιμορραγία είναι πιθανό να απαιτήσει χειρουργική διερεύνηση και απευθείας έλεγχο της αιμορραγίας, ανακατασκευή της δωδεκαδάκτυλονηστιδικής αναστόμωσης, ή ακόμα και εκτομή του παγκρεατικού μοσχεύματος.(46)

Η παγκρεατική μεταμόσχευση είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην απόρριψη του μοσχεύματος, με επίπτωση 15-21% τον πρώτο χρόνο και 27-30% στα 5 χρόνια. Συγκρίνοντας αυτό με την μεμονωμένη μεταμόσχευση νεφρού, η επίπτωση της απόρριψης είναι 10% τον 1<sup>ο</sup> και 20% στα 5 χρόνια. Στην SPK η απόρριψη του παγκρέατος γίνεται ταυτόχρονα με απόρριψη και του νεφρού σε ποσοστό 60% και

υπολείπεται ελαφρώς σε βαρύτητα. Η μεμονωμένη απόρριψη του παγκρεατικού μοσχεύματος είναι δύσκολο να διαγνωστεί και πιθανολογείται επί πυρετού και ευαισθησίας του μοσχεύματος. Πολλοί δείκτες στον ορό έχουν χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της λειτουργίας του μοσχεύματος όπως η γλυκόζη, η αμυλάση, η λιπάση και τα επίπεδα c-πεπτιδίου. Από αυτά, η λιπάση είναι ο πιο ειδικός. Αν πιθανολογείται απόρριψη, τότε πρέπει να γίνεται υπερηχογραφικός έλεγχος του μοσχεύματος με Doppler για να ελεγχθεί ενδεχόμενη αγγειακή επιπλοκή ή περιπαγκρεατική συλλογή υγρού. Πιθανόν να χρειαστεί επιπλέον διερεύνηση με αξονική τομογραφία και βιοψίες, η λήψη των οποίων από το παγκρεατικό μόσχευμα έχει ένα ποσοστό επιπλοκών 2.8%, ενώ συχνά (12%) είναι μη διαγνωστικές. Πριν τη θεραπεία, η λειτουργία του μοσχεύματος επιβεβαιώνεται με τη μέτρηση καμπύλης σακχάρου, C-πεπτιδίου και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Υψηλή καμπύλη σακχάρου και γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ή χαμηλό C-πεπτίδιο προμηνύουν φτωχή επιβίωση του μοσχεύματος. Σε αυτή την περίπτωση, η θεραπεία απόρριψης του μοσχεύματος μπορεί και να μην αξίζει τον κίνδυνο. Η θεραπεία της οξείας κυτταρικής απόρριψης του παγκρεατικού μοσχεύματος είναι τυπικά η χορήγηση υψηλής δόσης στεροειδών, με ή χωρίς θυμοσφαιρίνη. Με βάση το UNOS, το 4.5% των μοσχευμάτων χάνονται λόγω οξείας απόρριψης.

Η μεταμόσχευση παγκρέατος σχετίζεται με 4% θνητότητα από κάθε αίτιο τον 1<sup>ο</sup> χρόνο και 9% τα πρώτα 5 χρόνια. Η συνηθέστερη αιτία θανάτου είναι το καρδιαγγειακό. Οι λήπτες ταυτόχρονα παγκρέατος και νεφρών έχουν καλύτερες μακροχρόνιες επιβιώσεις σε σχέση με αυτούς που υποβάλλονται σε μόνο μεταμόσχευση νεφρού από πτωματικό δότη (72% vs 55% 8ετής επιβίωση) και αντίστοιχη με αυτούς που λαμβάνουν μόνο νεφρό από ζώντα δότη (72% 8ετής επιβίωση). Επίσης αυτοί που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση παγκρέατος μετά από νεφρό (PAK) παρουσιάζουν καλύτερη μακροχρόνια λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος. Η βιωσιμότητα του παγκρεατικού μοσχεύματος που προσδιορίζεται από την απεξάρτηση από την ινσουλίνη και μια φυσιολογική γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, αγγίζει το 86% τον 1<sup>ο</sup> χρόνο και το 54% στα 10 χρόνια για τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε SPK. Η βιωσιμότητα του μοσχεύματος σε PAK και PTA είναι χαμηλότερη. Τα αποτελέσματα του μοσχεύματος σχετίζονται άμεσα με την ηλικία λήπτη και δότη, το δείκτη μάζας σώματος, το δείκτη κινδύνου του δότη και την παρουσία καρδιαγγειακής νόσου. Τα πιο κοινά αίτια απώλειας του μοσχεύματος είναι η θρόμβωση (31%), η χρόνια απόρριψη (21%) και η οξεία απόρριψη (15%).

#### **4.5 Αποτελέσματα μεταμόσχευσης παγκρέατος**

Από τις 16 Δεκεμβρίου 1966 έως τις 31 Δεκεμβρίου 2012, περισσότερες από 42000 μεταμοσχεύσεις παγκρέατος είχαν λάβει χώρα στις ΗΠΑ και τον υπόλοιπο κόσμο και είχαν αναφερθεί στο IPTR. Από την 1η Οκτωβρίου 1987 έως τις 31 Δεκεμβρίου 2012, ένα σύνολο 27156 παγκρεατικών μεταμοσχεύσεων είχαν καταγραφεί στις ΗΠΑ. Είναι αξιοσημείωτο ότι ο συνολικός αριθμός των παγκρεατικών μεταμοσχεύσεων παρουσιάζει συνεχώς μείωση, μετά την κορύφωση που παρουσίασε το 2004, οπότε διενεργήθηκαν 1483 μεταμοσχεύσεις, όταν το 2012 έγιναν 1043. Αυτή η μείωση, πρωτίστως οφείλεται στην ελάττωση του αριθμού των μεταμοσχεύσεων παγκρέατος μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Παρότι ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων στις ΗΠΑ έχει ελαττωθεί, οι μεταμοσχεύσεις στην Ευρώπη, τη Νότια Αμερική και την Αυστραλία, συνεχώς αυξάνονται. (19)

Την τελευταία δεκαετία, ένα σύνολο 12461 μεταμοσχεύσεων παγκρέατος αναφέρθηκαν στις ΗΠΑ και στις τρεις κατηγορίες: 70% ήταν ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού, 22% ήταν μεταμόσχευση παγκρέατος μετά από μεταμόσχευση νεφρού και 8% ήταν μεμονωμένη μεταμόσχευση παγκρέατος.

Περισσότερο από το ένα τρίτο των ληπτών ήταν 45 ετών και άνω. Οι περισσότεροι είναι λευκοί, αν και ο αριθμός των ληπτών που ανήκουν σε άλλες φυλές και εθνικότητες έχουν αυξηθεί σημαντικά και στις τρεις κατηγορίες, με τη μεγαλύτερη αύξηση να αφορά σε λήπτες της μαύρης φυλής και της Ισπανικής Εθνότητας. Όσον αφορά στην ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού και τη μεταμόσχευση παγκρέατος μετά από νεφρό οι άνδρες λήπτες υπερτερούν των γυναικών (περίπου 60%), ενώ στην κατηγορία της μεμονωμένης μεταμόσχευσης παγκρέατος οι γυναίκες που υποβάλλονται στη διαδικασία είναι περισσότερες από τους άνδρες (πάνω από 60%).(19)

Ο χρόνος αναμονής στη λίστα για μεταμόσχευση παγκρέατος στις ΗΠΑ έχει μεταβληθεί στη διάρκεια του χρόνου και αναλόγως της κατηγορίας μεταξύ 2002-2006 και 2007-2011. Ο μέσος χρόνος αναμονής για μεταμόσχευση παγκρέατος μετά από νεφρό αυξήθηκε από 203 σε 275 ημέρες και για μεμονωμένη μεταμόσχευση παγκρέατος από 102 σε 119 ημέρες. Αντιθέτως ο μέσος χρόνος αναμονής στη λίστα για ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού ελαττώθηκε από 265 σε 245 ημέρες.

Με την πάροδο του χρόνου, η ηλικία των θανόντων δοτών παγκρέατος έχει ελαττωθεί. Το 2007-2011 το 71% των θανόντων δοτών για ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού ήταν 29 ετών και κάτω. Από την πενταετία 2002-2006 στην πενταετία 2007-2011, η συχνότητα του τραύματος ως αιτία θανάτου των δοτών παγκρέατος αυξήθηκε σημαντικά για τους δότες για ταυτόχρονη μεταμόσχευση (στο 79%) και για μετάχρονη μεταμόσχευση (στο 78%), ενώ παρέμεινε σταθερή για την κατηγορία της μεμονωμένης μεταμόσχευσης παγκρέατος (74%).(19)

Ο χρόνος (διάρκεια) συντήρησης του παγκρεατικού μοσχεύματος μειώθηκε σημαντικά

σε όλες τις κατηγορίες. Τελευταία, περισσότερα από το 50% των παγκρεατικών μοσχευμάτων έχουν χρόνο συντήρησης μικρότερο των 12 ωρών, ενώ λιγότερο του 2% των μοσχευμάτων έχουν χρόνο συντήρησης μεγαλύτερο από 24 ώρες. Η λήψη μετά από καρδιακό θάνατο του δότη αφορά σε πολύ μικρό αριθμό παγκρεατικών μοσχευμάτων (3%), παρόλα αυτά έχουν αναφερθεί εξαιρετικά αποτελέσματα από το Ηνωμένο Βασίλειο, όπου χρησιμοποιήθηκαν τέτοια μοσχεύματα.(47)

Η χρήση ζώντων δοτών είναι πάρα πολύ σπάνια και αφορά σε περίπου 160 παγκρεατικά μοσχεύματα συνολικά και για τις τρεις κατηγορίες, όλα τα χρόνια (0.3%).(48)

Τα πρωτόκολλα ανοσοκαταστολής έχουν βελτιωθεί θεαματικά στις δύο τελευταίες δεκαετίες. Η θεραπεία με επαγωγικά αντισώματα (induction antibodies) αμέσως μετά τη μεταμόσχευση χρησιμοποιείται τώρα στην πλειοψηφία των μεταμοσχεύσεων του παγκρέατος (ταυτόχρονη 91%, μετάχρονη 92% και μεμονωμένη 96%). Καταστροφικά αντισώματα (depleting antibodies) προσφάτως χρησιμοποιούνται συχνότερα (75% και στις τρεις κατηγορίες), η thymoglobulin καταγράφεται στο 83%, το rabbit antithymocyte globulin στο 1% και το alemtuzumab στο 16%. Για τη θεραπεία συντήρησης περισσότερα από 70% των πρωτοκόλλων την περασμένη δεκαετία έχουν χρησιμοποιήσει tacrolimus σε συνδυασμό με mycophenolate mofetil.(19)

Είναι πολύ σπάνια πρωτόκολλα που βασίζονται στην κυκλοσπορίνη ή εμπιστεύονται το tacrolimus ή το mycophenolate mofetil, μόνα τους. Πρωτόκολλα βασισμένα στο Sirolimus έχουν χρησιμοποιηθεί στο 17% των ληπτών που υποβλήθηκαν σε μεμονωμένη μεταμόσχευση παγκρέατος, αλλά χρησιμοποιούνται σπάνια στις δύο άλλες κατηγορίες. Θεραπεία συντήρησης χωρίς χρήση στεροειδών χρησιμοποιούνται στο 30-40% των ληπτών σε ταυτόχρονη ή μετάχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος.

Οι μη διορθωμένες καμπύλες ποσοστών επιβίωσης έχουν βελτιωθεί σημαντικά με την πάροδο του χρόνου και για τις τρεις κατηγορίες. Συνολικά την τελευταία δεκαετία, οι μη διορθωμένες καμπύλες επιβίωσης δείχνουν ποσοστά επιβίωσης 96% ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση και πάνω από 80% στα 5 χρόνια. Και για τις τρεις κατηγορίες ληπτών, τα καρδιαγγειακά, τα αγγειοεγκεφαλικά προβλήματα και οι λοιμώξεις αποτελούν τις κύριες αιτίες θανάτου μετά από μεταμόσχευση παγκρέατος, τόσο πρώιμα (εντός του πρώτου τριμήνου από τη μεταμόσχευση), όσο και αργότερα (μετά το πρώτο έτος από τη μεταμόσχευση). (19)

Η ανάλυση των δεδομένων του ITPR χρησιμοποιεί σταθερά την ανεξάρτηση από την ινσουλίνη, ως το καθοριστικό κριτήριο για τη βιωσιμότητα του παγκρεατικού μοσχεύματος. (19, 33)

Τα μη διορθωμένα ποσοστά επιβίωσης του παγκρεατικού μοσχεύματος, έχουν επίσης βελτιωθεί σημαντικά με την πάροδο του χρόνου και για τις τρεις κατηγορίες. Αυτό σχετίζεται πρωτίστως με την αξιοσημείωτη μείωση των τεχνικών αστοχιών αλλά και της

ανοσολογικής απώλειας των μοσχευμάτων. Την τελευταία δεκαετία, τα μη διορθωμένα ποσοστά επιβίωσης του μοσχεύματος ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση, ήταν 89% (για ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού), 86% (για μεταμόσχευση παγκρέατος μετά από μεταμόσχευση νεφρού) και 82% (για μεμονωμένη μεταμόσχευση παγκρέατος). Στην πενταετία από τη μεταμόσχευση, τα ποσοστά επιβίωσης του παγκρεατικού μοσχεύματος διαμορφώνονται ως εξής: 71%, 65% και 58% για τις τρεις κατηγορίες ληπτών, αντιστοίχως.(19)

Οι σημαντικότερες εξελίξεις όμως έχουν φανεί στα οφέλη με την πάροδο του χρόνου στην αναμενόμενη ημίσεια ζωή (διατήρηση του 50% της λειτουργικότητάς του) του παγκρεατικού μοσχεύματος. Η αναμενόμενη ημίσεια ζωή είναι σήμερα 14 χρόνια (για ταυτόχρονη μεταμόσχευση), 7 χρόνια (για μετάχρονη μεταμόσχευση) και 7 χρόνια (για μεμονωμένη μεταμόσχευση). Ακόμη, η αναμενόμενη ημίσεια ζωή έχει αυξηθεί στα 10 χρόνια στους λήπτες που υποβλήθηκαν σε μετάχρονη ή μεμονωμένη μεταμόσχευση παγκρέατος και παρουσίαζαν λειτουργικό πάγκρεας ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση. Ο μέγιστος χρόνος επιβίωσης του παγκρεατικού μοσχεύματος ανά κατηγορία, που έχει καταγραφεί, είναι 26 χρόνια (για ταυτόχρονη), 24 χρόνια (για μετάχρονη) και 23 χρόνια (για μεμονωμένη).

Για μεταμοσχεύσεις παγκρέατος που έλαβαν χώρα μεταξύ 2007 και 2011, το κυριότερο αίτιο απώλειας του μοσχεύματος και για τις τρεις κατηγορίες κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου μετά τη μεταμόσχευση (63% για ταυτόχρονη, 75% για μετάχρονη και 77% για μεμονωμένη), ήταν τεχνικές αστοχίες και επιπλοκές. Το ποσοστό απώλειας του μοσχεύματος εξαιτίας οξείας απόρριψης, κορυφώνεται το διάστημα μεταξύ 3 και 12 μηνών από τη μεταμόσχευση, τη στιγμή που το ποσοστό απώλειας του μοσχεύματος εξαιτίας του φαινομένου της χρόνιας απόρριψης αυξάνεται σταθερά με την πάροδο του χρόνου από τη μεταμόσχευση (18% στην ταυτόχρονη, 14% στη μετάχρονη και 36% στη μεμονωμένη, μετά τον πρώτο χρόνο από τη μεταμόσχευση). Οι δύο συχνότερες αιτίες καθυστερημένης (απώτερης) απώλειας του παγκρεατικού μοσχεύματος (μετά την πάροδο ενός έτους από τη μεταμόσχευση) είναι η χρόνια απόρριψη (18% στην ταυτόχρονη, 14% στη μετάχρονη και 36% στην μεμονωμένη) καθώς επίσης και ο θάνατος του λήπτη με ένα λειτουργικό μόσχευμα (38% για ταυτόχρονη, 18% για μετάχρονη και 14% για μεμονωμένη).

Για μεταμοσχεύσεις παγκρέατος που έλαβαν χώρα μεταξύ 2007 και 2011, η ανεπάρκεια του μοσχεύματος οποιουδήποτε οργάνου είχε αρνητική επίδραση στην επιβίωση. Σε λήπτες με ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού, η απώλεια του μοσχεύματος του νεφρού αυξάνει το σχετικό κίνδυνο θανάτου κατά 17.6 φορές, ενώ η απώλεια του παγκρεατικού μοσχεύματος κατά 3.1 φορές. Σε λήπτες που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση παγκρέατος μετά από μεταμόσχευση νεφρού, η απώλεια του

μοσχεύματος του νεφρού αυξάνει το σχετικό κίνδυνο θανάτου κατά 14.3 φορές, ενώ η απώλεια του παγκρεατικού μοσχεύματος κατά 4.1 φορές. Σε λήπτες που υποβλήθηκαν σε μεμονωμένη μεταμόσχευση παγκρέατος, η απώλεια του παγκρεατικού μοσχεύματος αυξάνει το σχετικό κίνδυνο θανάτου κατά 4.1 φορές. Επιπλέον, η ποιότητα ζωής των ασθενών που παρουσιάζουν ανεπάρκεια μοσχεύματος επιδεινώνεται ουσιαστικά, καθώς αναγκάζονται να επιστρέψουν στον τεχνητό νεφρό ή/και στη λήψη ινσουλίνης.(19)

#### **4.6 Πλεονεκτήματα επιβίωσης**

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, η ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού σε σύγκριση με τη μεμονωμένη μεταμόσχευση νεφρού, αυξάνει την διάρκεια ζωής που επιτυγχάνεται σε σχέση με την αναμενόμενη.(49, 50)

Σύμφωνα με μία μεγάλη μελέτη που περιλάμβανε 13467 ασθενείς και χρησιμοποίησε δεδομένα από το US Scientific Renal Transplant Registry και το US Renal Data System, η επιβίωση των ασθενών στα 10 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση ήταν σημαντικά υψηλότερη σε λήπτες που είχαν υποβληθεί σε ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού σε σχέση με αυτούς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού από θανόντα δότη. Στην πράξη, οι λήπτες ταυτόχρονης μεταμόσχευσης είχαν την υψηλότερη μακροζωία (23.4 χρόνια), σε σχέση με τα 20.9 χρόνια των ληπτών νεφρού από ζώντα δότη και τα 12.8 χρόνια των ληπτών νεφρού από πτωματικό δότη.(51, 52)

Σε λήπτες που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση παγκρέατος μετά από μεταμόσχευση νεφρού, τα δεδομένα αποδεικνύουν ότι η μεταμόσχευση του παγκρέατος βελτιώνει τη μακροχρόνια επιβίωση τόσο των ασθενών, όσο και των νεφρικών μοσχευμάτων.

Επίσης, τα επίπεδα σωληναριακής διήθησης του νεφρικού μοσχεύματος είναι σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση παγκρέατος μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, παρά σε εκείνους που έχουν υποβληθεί σε μεμονωμένη μεταμόσχευση νεφρού.(53)

Σε λήπτες μεμονωμένης μεταμόσχευσης παγκρέατος που έχουν αρρυθμιστο ΣΔ, η θνησιμότητα σε 4 χρόνια ήταν χαμηλότερη σε σχέση με τη θνησιμότητα των υποψηφίων προς μεταμόσχευση ασθενών που βρίσκονταν στη λίστα αναμονής. (54)

Προηγούμενες αναφορές που υποστήριζαν ένα μειονέκτημα επιβίωσης των υποβληθέντων σε μετάχρονη ή μεμονωμένη παγκρεατική μεταμόσχευση σε σχέση με τους ασθενείς που αναμένουν σε λίστα για μεταμόσχευση, φαίνονται ότι δεν ισχύουν πλέον.(54, 55)

Ακόμη και σήμερα, η μεταμόσχευση του παγκρέατος θεωρείται συχνά ότι είναι μια διαδικασία βελτίωσης της ζωής και όχι μια διαδικασία διάσωσης. Βραχυπρόθεσμα, η

παραδοχή αυτή μπορεί να φαίνεται αληθής, μακροπρόθεσμα όμως η μεταμόσχευση του παγκρέατος αποτελεί τελικά διαδικασία διάσωσης και για τις τρεις κατηγορίες ληπτών. Αυτό φαίνεται ξεκάθαρα, συγκρίνοντας τη θνητότητα μεταξύ των ληπτών και των ασθενών που βρίσκονται στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση.(54)

Μέχρι σήμερα, τόσο ηθικά όσο και πρακτικά ζητήματα δεν επιτρέπουν την διενέργεια προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών, που να μπορέσουν να συγκρίνουν τα αποτελέσματα της ταυτόχρονης μεταμόσχευσης παγκρέατος-νεφρού σε σχέση με τη μεμονωμένη μεταμόσχευση νεφρού, τη μεταμόσχευση παγκρέατος μετά τη μεταμόσχευση νεφρού σε σχέση με τη μεμονωμένη μεταμόσχευση νεφρού και τη μεμονωμένη μεταμόσχευση παγκρέατος σε σχέση με την εντατική ινσουλινοθεραπεία.

#### **4.6.1 Δευτεροπαθείς επιπλοκές Σακχαρώδους Διαβήτη**

Στους λήπτες ταυτόχρονα παγκρέατος-νεφρών ένας μεγάλος όγκος βιβλιογραφικών δεδομένων αποδεικνύουν αξιοσημείωτες βελτιώσεις στις δευτεροπαθείς επιπλοκές του ΣΔ σε πολλαπλά όργανα, μετά τη μεταμόσχευση. Βελτιώσεις έχουν παρατηρηθεί στη διαβητική νεφροπάθεια, τη νευροπάθεια (αυτόνομη και περιφερική), τη γαστροπάρεση, την αμφιβληστροειδοπάθεια, τη νόσο της μικρο- αλλά και της μακροκυκλοφορίας (περιλαμβάνοντας την εγκεφαλική αγγειοπάθεια και μορφολογία), την καρδιακή, αλλά και τη σεξουαλική λειτουργία.(56)

Σε λήπτες παγκρέατος μετά από μεταμόσχευση νεφρού, έχει αναφερθεί βελτιωμένη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος.(53)

Σε λήπτες μόνο παγκρεατικού μοσχεύματος, υπάρχουν λίγα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την πρόληψη και την επιβράδυνση της εξέλιξη των δευτεροπαθών επιπλοκών, δείχνοντας τη σπανιότητα των συμπτωμάτων και σημείων πριν τη μεταμόσχευση σε αυτή την κατηγορία ασθενών.(57, 58, 59)

Η επίδραση της μεμονωμένης μεταμόσχευσης παγκρέατος έχει εκτενώς μελετηθεί σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια. Σε λήπτες μεμονωμένης παγκρεατικής μεταμόσχευσης, η μακροχρόνια ευγλυκαιμία (για περισσότερα από 10 χρόνια), έχει αξιοσημείωτα αναστρέψει βλάβες του νεφρικού φλοιού και μυελού λόγω διαβητικής νεφροπάθειας. Σε μία μελέτη με μακροχρόνια παρακολούθηση, αναδείχθηκε ότι η δομή του μυελού είχε επιστρέψει στο φυσιολογικό 10 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. (56, 57, 60)

Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, πρέπει να υπάρξει προσοχή για διάφορους λόγους. Η έκθεση σε αναστολείς καλσινευρίνης και η αφυδάτωση, μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα νεφρική δυσλειτουργία, καθώς επίσης έχουν αναφερθεί και επιδείνωση των βλαβών του αμφιβληστροειδούς και της μικροκυκλοφορίας.(10, 61)

Βεβαίως, τα οφέλη της επιτυχούς παγκρεατικής μεταμόσχευσης παραμένουν κάπως έμμεσα, με τις περισσότερες αποδείξεις να περιορίζονται σε μελέτες ενός κέντρου, καθώς δεν είναι εφικτή η διενέργεια μακροχρόνιας, τυχαιοποιημένης, προοπτικής μελέτης.

#### **4.6.2 Μεταβολική λειτουργία**

Μια επιτυχής μεταμόσχευση παγκρέατος φαίνεται να μειώνει δραστικότερα τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C), σε σχέση με την εντατική θεραπεία με ινσουλίνη.(10, 62)

Ακόμη και 10 χρόνια μετά από μια επιτυχή παγκρεατική μεταμόσχευση μπορεί να διατηρείται επαρκής έκκριση ινσουλίνης, ώστε να επιτυγχάνεται ένας καλό έλεγχος της γλυκόζης ορού.(63)

Έτσι, η αποκατάσταση της ποσότητας των β-νησιδιακών κυττάρων, η βελτίωση της ρύθμισης των επιπέδων της γλυκόζης ορού και η αποκατάσταση της δυνατότητας αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας, μπορούν όλα να επιτευχθούν με μία επιτυχημένη μεταμόσχευση παγκρέατος. (64) Επιπλέον, κάποιες μελέτες έχουν αναφέρει βελτίωση και στο μεταβολισμό των λιπιδίων.(65, 66)

#### **4.6.3 Ποιότητα ζωής**

Όπως έχουν αναδείξει μελέτες για τη μεταμόσχευση καρδιάς, πνευμόνων, νεφρών και ήπατος, και η μεταμόσχευση του παγκρέατος έχει ξεκάθαρα θετική επίδραση στην ποιότητα ζωής. Μια επιτυχημένη ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος και νεφρού, με υφιστάμενη λειτουργία του μοσχεύματος, οδηγεί σε μεγάλη βελτίωση της ποιότητας ζωής,(67-72) συμπεριλαμβανομένης μεγαλύτερης ικανοποίησης για την υγεία και τη ζωή, ισχυρότερο αίσθημα ελέγχου και ανεξαρτησίας, ισχυρότερη αντίληψη καλύτερης σωματικής, ψυχολογικής και κοινωνικής υγείας και λειτουργικότητας. Οι λήπτες ταυτόχρονης μεταμόσχευσης παγκρέατος-νεφρού αναφέρουν αυξημένα επίπεδα ενέργειας και ζωντάνιας και μεγαλύτερη αισιοδοξία για το μέλλον. Τα περισσότερα οφέλη ξεπερνούν αυτά που τυπικά αναφέρονται από λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού. Η επίδραση της μεταμόσχευσης παγκρέατος μετά από μεταμόσχευση νεφρού, καθώς επίσης και της μεμονωμένης μεταμόσχευσης παγκρέατος, είναι δύσκολο να προσδιοριστούν εξαιτίας του σημαντικά μικρότερου αριθμού ληπτών. Παρόλα αυτά, οι περισσότεροι λήπτες αυτών των δύο κατηγοριών δηλώνουν ότι διαχειρίζονται ευκολότερα την ανοσοκαταστολή τους παρά το σακχαρώδη διαβήτη τους.(67-72)



#### 4.6.4 Σύγκριση με τη μεταμόσχευση νησιδίων

Συχνά, η μεταμόσχευση του παγκρέατος συγκρίνεται με τη μεταμόσχευση νησιδίων, η οποία είναι λιγότερο επεμβατική και ως εκ τούτου πιο ελκυστική σε ασθενείς, ενδοκρινολόγους και διαβητολόγους. Τα μακροχρόνια αποτελέσματα της μεταμόσχευσης του παγκρέατος είναι τυπικά καλύτερα από αυτά της μεταμόσχευσης των νησιδίων. Επί του παρόντος, αμφότερες η παγκρεατική μεταμόσχευση και η μεταμόσχευση νησιδίων δεν είναι αποκλειστικές, αλλά συμπληρωματικές διαδικασίες. Τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης των νησιδίων εξακολουθούν να βελτιώνονται, ιδιαίτερα μετά την εισαγωγή του πρωτοκόλλου ανοσοκαταστολής του Edmonton το 2000.(73, 74) Παρόλα αυτά, συνολικά η λειτουργικότητα του μοσχεύματος και τα μακροχρόνια αποτελέσματα της μεταμόσχευσης των νησιδίων παραμένουν χαμηλότερα από τα αντίστοιχα της παγκρεατικής μεταμόσχευσης.(75-77) Συχνά, το παγκρέας από ένα δότη δεν αρκεί για μεταμόσχευση νησιδίων και στην πράξη έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι και έξι δότες παγκρέατος για ένα λήπτη νησιδίων.

Με βάση το the Collaborative Islet Transplant Registry, η ανεξάρτηση από την ινσουλίνη στην τριετία, έχει βελτιωθεί από 27% στα 1999-2002, σε 37% στα 2003-2006 και σε 44% στα 2007-2010.(78) ( Τα δεδομένα βέβαια είναι ελεγχόμενα, καθώς η αναφορά στον ανωτέρω οργανισμό δεν είναι υποχρεωτική ) Μερικά από τα καλύτερα αποτελέσματα έχουν ανακοινωθεί από ένα κέντρο στη Μινεσότα, όπου αναφέρεται ανεξάρτηση από την ινσουλίνη στην πενταετία, που φθάνει στο 50%.(79)

Αυτά τα εντυπωσιακά αποτελέσματα επιτεύχθηκαν με πολλαπλές (1-6) εγχύσεις νησιδίων και η ανεξάρτηση από την ινσουλίνη στην πενταετία, παραμένει περίπου 10% χαμηλότερη σε σχέση με το ποσοστό επιβίωσης του μοσχεύματος στην πενταετία, στη μεμονωμένη μεταμόσχευση παγκρέατος. Εάν οι επαναμεταμοσχεύσεις μετά από μεμονωμένες μεταμοσχεύσεις παγκρέατος συμπεριλαμβάνονταν στην ανάλυση, τότε η πενταετής επιβίωση του μοσχεύματος για τις μεμονωμένες παγκρεατικές μεταμοσχεύσεις την τελευταία δεκαετία θα ανερχόταν σε 67%.(80)

Ως συνέπεια των σχετικά απογοητευτικών μακροχρόνιων αποτελεσμάτων της μεταμόσχευσης νησιδίων, αυτή δεν έχει ακόμη χρηματοδοτηθεί από τις ασφαλιστικές εταιρίες στις ΗΠΑ. Μερικά κέντρα με προγράμματα τόσο μεταμόσχευσης παγκρέατος, όσο και παγκρεατικών νησιδίων ακολουθούν έναν αλγόριθμο που προτιμά την νησιδιακή μεταμόσχευση σε ασθενείς με υψηλό χειρουργικό κίνδυνο, αλλά τη μεταμόσχευση παγκρέατος σε ασθενείς με χαμηλό χειρουργικό κίνδυνο (ο ορισμός του χειρουργικού κινδύνου ποικίλει σημαντικά μεταξύ των μεταμοσχευτικών κέντρων). Μια άλλη διαφορά ανάμεσα στην μεταμόσχευση νησιδίων και της μεταμόσχευσης του παγκρέατος είναι, ότι ο πρώτιστος στόχος της μεταμόσχευσης νησιδίων στις τρέχουσες

μελέτες δεν είναι η απεξάρτηση από την ινσουλίνη (όπως στη μεταμόσχευση του παγκρέατος), αλλά μάλλον μια μείωση στην συχνότητα και τη σοβαρότητα των επεισοδίων υπογλυκαιμίας, μια μείωση στις απαιτήσεις εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης, μια αύξηση στα μετρήσιμα επίπεδα του C-πεπτιδίου και μια βελτίωση στα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c).(81) Μια μελέτη που δημοσιεύτηκε τα δύο τελευταία χρόνια έδειξε υψηλότερα ποσοστά απεξάρτησης από την ινσουλίνη στους λήπτες μεμονωμένης μεταμόσχευσης παγκρέατος σε σχέση με τους λήπτες παγκρεατικών νησιδίων, παρότι για κάθε λήπτη νησιδίων χρησιμοποιήθηκαν μέχρι και τρεις δότες παγκρέατος.(82)

Μέχρι τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης νησιδίων να βελτιωθούν σημαντικά και να επιτευχθεί μακροχρόνια απεξάρτηση από την ινσουλίνη, η μεταμόσχευση του παγκρέατος αποτελεί τη θεραπεία εκλογής ως θεραπεία αντικατάστασης β-κυττάρων σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη που παρουσιάζουν ένα αποδεκτό χειρουργικό κίνδυνο. Λαμβάνοντας υπόψη βέβαια τον περιορισμένο αριθμό των κατάλληλων δοτών, τόσο η μεταμόσχευση του παγκρέατος, όσο και η μεταμόσχευση των νησιδίων προφανώς θα παραμείνουν θεραπευτικές επιλογές για ένα μικρό μόνο ποσοστό ασθενών με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

#### **4.7 Συμπεράσματα**

Από την πρώτη μεταμόσχευση παγκρέατος το 1966, τα αποτελέσματα έχουν βελτιωθεί θεαματικά. Σήμερα, μια επιτυχημένη μεταμόσχευση παγκρέατος είναι η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την επίτευξη μακροχρόνιας ευγλυκαιμίας και επιπλέον για την ανάσχεση ή υποστροφή πολλών από τις δευτεροπαθείς επιπλοκές του ΣΔ. Τα σωτήρια για τη ζωή οφέλη είναι ξεκάθαρα, λόγω της υψηλότερης θνητότητας που παρουσιάζουν υποψήφιοι ασθενείς για μεταμόσχευση, που βρίσκονται σε λίστα αναμονής. Η μελλοντική στροφή προς την προσφορά παγκρεατικών μοσχευμάτων σε μη ουραιμικούς ασθενείς με ΣΔ (σε αντίθεση με τη χρήση μοσχευμάτων μόνο για ουραιμικούς ή μετα-ουραιμικούς ασθενείς με ΣΔ) φαίνεται επιθυμητή για την αποφυγή της ανάγκης για ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού, όπως και της ανάπτυξης δευτεροπαθών επιπλοκών του ΣΔ. Μέχρι η μεταμόσχευση νησιδίων να επιτύχει σταθερά μακροχρόνια απεξάρτηση από την ινσουλίνη και καλύτερα αποτελέσματα συνολικά, η μεταμόσχευση του παγκρέατος παραμένει η θεραπεία εκλογής ως θεραπεία αντικατάστασης των β-κυττάρων σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ.

## Κεφάλαιο 5

### Η Συντήρηση των προς μεταμόσχευση οργάνων

#### 5.1 Εισαγωγή-Ιστορική Ανασκόπηση

##### Από το παρελθόν, στο παρόν και στο μέλλον

Το πεδίο της μεταμόσχευσης οργάνων έχει εξελιχθεί κατά τις τελευταίες πέντε δεκαετίες, από πειραματική προσπάθεια, σε θεραπεία που σώζει ζωές βαρέως πασχόντων ασθενών. Η βελτίωση της περιεγχειρητικής αναισθησιολογικής φροντίδας, τα επιτεύγματα της ανοσοκατασταλτικής φαρμακευτικής αγωγής και η πρόοδος σχετικά με τη συντήρηση των οργάνων αποτελούν τις κυριότερες εξελίξεις στον τομέα αυτό.

Πολύ πριν την πρώτη επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού που έγινε από τον Murray, ο Carell είχε αναγνωρίσει την ανάγκη για συντήρηση των οργάνων. Είχε μάλιστα επινοήσει και χρησιμοποιήσει ένα μηχάνημα άρδευσης για να διατηρήσει τα όργανα που είχαν ληφθεί, αλλά δεν μπορούσε να το κάνει αυτό υπό άσηπτες συνθήκες, οπότε τα ληφθέντα όργανα επιμολύνονταν. Τη δεκαετία του 1930 συνεργάστηκε με ένα γνωστό αεροπόρο, τον Lindbergh, προκειμένου να αναπτύξουν μία αποστειρωμένη αντλία παροχής και να μελετήσουν την επίδραση της υποθερμίας στα όργανα *ex vivo*. Οι προσπάθειές τους δεν εκτιμήθηκαν μέχρι το 1960, οπότε ο Larchinsky στη Μόσχα δημοσίευσε τη μελέτη του όπου επανεμφύτευσε επιτυχώς νεφρό σε κουνέλι, αφού το συντήρησε για 24 ώρες χρησιμοποιώντας κρύο αίμα. Ήταν μια πρόταση για τους ερευνητές παγκοσμίως, ότι τα ανθρώπινα όργανα πιθανόν να μπορούν να συντηρηθούν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από αυτό που πιστευόταν ως τότε, πριν μεταμοσχευθούν. Η ανακάλυψη του Collins το 1969 και την εν συνεχεία αντικατάστασή του από το διάλυμα του Πανεπιστημίου του Wisconsin που αναπτύχθηκε το 1987 από τον Belzer και συν., έδωσαν τη δυνατότητα της στατικής κρύας συντήρησης των προς μεταμόσχευση οργάνων, με σημαντικότερα θετικά αποτελέσματα τόσο στην έκβαση των ασθενών όσο και στη δυνατότητα διενέργειας μεταμοσχεύσεων σε μεγαλύτερες γεωγραφικές αποστάσεις. Στην πορεία, έχουν αναπτυχθεί και άλλα διαλύματα που έχουν αποδειχθεί παρόμοια τόσο στη χρήση τους όσο και στα αποτελέσματά τους σχετικά με την έκβαση των ασθενών μετά τη μεταμόσχευση. Νεότερες εξελίξεις αποτελούν τώρα οι *ex vivo* μηχανική άρδευση είτε σε ψυχρή, είτε σε θερμή εκδοχή. Εννοιολογικά, «ο χρόνος στην αντλία» θα επιτρέψει καλύτερη εκτίμηση της καταλληλότητας του οργάνου για μεταμόσχευση στη συνέχεια, επιτρέποντας την αυξημένη χρήση οριακών οργάνων που

προηγουμένως θα απορρίπτονταν. Επιπροσθέτως σε αυτή τη διαγνωστική βελτίωση, η μηχανική συντήρηση μπορεί να επιτρέψει τη θεραπευτική βελτίωση της λειτουργίας των οργάνων και δυνητικά να επιτρέψει την επιτυχή χρησιμοποίηση οργάνων που προηγουμένως θα είχαν απορριφθεί. Η στατική ψυχρή αποθήκευση (Static Cold Storage/SCS) προσφέρει έναν απλό και αποδοτικό τρόπο για τη συντήρηση και μεταφορά των οργάνων και είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος. Βέβαια, η βλάβη των ιστών που προκύπτει ως αποτέλεσμα της υποθερμικής συντήρησης, η δυσκολία στην αξιολόγηση της λειτουργικότητας και της βιωσιμότητας των προς μεταμόσχευση οργάνων, η αναπόφευκτη βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης και η περιορισμένη δυνατότητα για επιδιόρθωση και αποκατάσταση των προς μεταμόσχευση οργάνων, αποτελούν περιορισμούς που σχετίζονται με την στατική ψυχρή αποθήκευση. Πρόσφατα, η αυξανόμενη χρήση οριακών οργάνων από δότες με διευρυσμένα κριτήρια έχουν οδηγήσει στην εμφάνιση *ex vivo* άρδευσης του πνεύμονα (EVLP: *Ex Vivo Lung Perfusion*), προκειμένου να μπορέσει να εκτιμηθεί η λειτουργική επάρκεια του προς μεταμόσχευση πνεύμονα. Εκτός από εξαιρετικό εργαλείο εκτίμησης του μοσχεύματος, το EVLP έχει επιδείξει δυναμική για επιδιόρθωση του μοσχεύματος, αποκατάσταση και ανοσοπρογραμματισμό, δεδομένα που παρακινούν την έρευνα και την κλινική εφαρμογή και σε άλλα όργανα. Λόγω της επιθυμίας και της ανάγκης για παράταση της διάρκειας συντήρησης, υπάρχει κινητοποίηση της έρευνας προς την αναζήτηση ιδανικών διαλυμάτων, θερμοκρασιών, τεχνικών, και θεραπευτικών προσθηκών για επιδιόρθωση και αποκατάσταση των οργάνων. Ιστορικά, πριν την είσοδο της στατικής ψυχρής αποθήκευσης τη δεκαετία του 1960, η κλινική μέθοδος συντήρησης μεμονωμένων οργάνων ήταν η μηχανική άρδευση με πλάσμα και διαλύματα βασισμένα στο αίμα. Η επανεκτίμηση των πλεονεκτημάτων και των περιορισμών της πρώιμης άρδευσης/συντήρησης των οργάνων μπορεί να βοηθήσει για την ανάπτυξη νέων τεχνικών και διαλυμάτων που θα επιτρέψουν τη μακρά ασφαλή διατήρηση και την επιδιόρθωση των οργάνων με διεύρυνση των κριτηρίων για την καταλληλότητα των προς μεταμόσχευση οργάνων.

## **5.2 Το παρελθόν: Μια ιστορία άρδευσης και συντήρησης των οργάνων**

Οι αρχικές σκέψεις και ιδέες υποβλήθηκαν σε τροποποιήσεις μετά από δεκαετίες επιστημονικής αναζήτησης, προκειμένου να καταλήξουν στις πρακτικές άρδευσης και συντήρησης των οργάνων που ισχύουν σήμερα. Είναι σημαντική η κατανόηση της ιστορίας, προκειμένου να μπορέσουν να αξιολογηθούν οι μελλοντικές κατευθύνσεις σε αυτό το πεδίο της έρευνας.

### **5.2.1 Η άρδευση των οργάνων ως πρωτόγονη τεχνική συντήρησης.**

Η συντήρηση των οργάνων αναπτύχθηκε από το πρωτόγονο σκεπτικό της εξωσωματικής κυκλοφορίας, το οποίο προέκυψε για πρώτη φορά το 1812 στη μονογραφία του Cesar Julien Le Gallois, ο οποίος ανέφερε: «αν το μέρος της καρδιάς μπορεί να τροφοδοτηθεί με έγχυση και αν για την κανονική αλληλουχία αυτής της έγχυσης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί μια ποσότητα αρτηριακού αίματος, είτε φυσιολογικά, είτε τεχνητά σχηματισμένο, και όλος αυτός ο σχηματισμός θεωρηθεί πιθανός, τότε η ζωή μπορεί να διατηρηθεί επ' άοριστον σε οποιοδήποτε τμήμα». Το 1849, ο γερμανός επιστήμονας Carl Eduard Loebell περιέγραψε τα πρώτα πειράματα άρδευσης απομονωμένων νεφρών χοίρων. Παρατήρησε ότι το ζωνρό ερυθρό αρτηριακό αίμα που άρδευε τους νεφρούς των χοίρων γινόταν σκούρο και παχύρευστο όταν επέστρεφε από τις νεφρικές φλέβες. Το 1895, οι Max von Frey και Max Gruber κατασκεύασαν το πρώτο τεχνητό κλειστό κύκλωμα κυκλοφορίας, το οποίο παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με τα σημερινά συστήματα άρδευσης. Το 1895 ο Jacoby δημιούργησε μια διπλή συσκευή κυκλοφορίας, με έναν απομονωμένο πνεύμονα σαν οξυγονωτή και επιτρεπόμενη άρδευση οργάνων για μερικές ώρες. Αυτές οι πρώιμες μελέτες οδήγησαν στη δημιουργία της εξωσωματικής μεμβράνης οξυγόνωσης (ECMO) και την μετέπειτα ανάπτυξη των συστημάτων άρδευσης για την συντήρηση των οργάνων.

### **5.2.2 Από το αίμα στα χημικά διαλύματα συντήρησης.**

Ιστορικά, το αίμα χρησιμοποιήθηκε σαν υγρό έγχυσης στις αρχικές συσκευές. Οι πρωτόγονες συσκευές άρδευσης απαιτούσαν υψηλή παροχή αίματος για να λειτουργήσουν και έγινε προσπάθεια να χρησιμοποιηθεί το αίμα άλλης κατηγορίας ζώου, ως υποκατάστατο. Η χρήση αίματος άλλης κατηγορίας ζώου ήταν τοξικό και οδηγούσε σε άμεση καταστροφή του μοσχεύματος. Στη συνέχεια οι επιστήμονες αραιώναν το αίμα του ίδιου ζώου με φυσιολογικό ορό ή διάλυμα Ringer's Lactate, αλλά αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη σοβαρού οιδήματος στα όργανα, κυρίως στον πνεύμονα. Αυτές οι πρώιμες μελέτες οδήγησαν στην αναγνώριση της ανοσίας και την ανάπτυξη λύσεων στις μεταγίσεις. Το 1937 ο Alexis Carrel άρδευσε θυρεοειδείς από γάτες στη συσκευή άρδευσης του Lindbergh με διάλυμα Tyrode που περιείχε γλυκόζη, ιόντα και 40-50% ομόλογο ορό και διαπίστωσε ότι τα όργανα παρέμεναν βιώσιμα για 3-21 ημέρες. Παρόλα αυτά, η καλλιέργεια για περισσότερο από 6 ημέρες έδειξε μια τάση υπερπλασίας. Το 1968 ο Hou και συν καλλιέργησαν φυσιολογικό ανθρώπινο πλακούντα σε χημικό υλικό καλλιέργειας και παρέμεινε βιώσιμος για τουλάχιστον 14 ημέρες, αλλά το υπόστρωμα παρουσίασε σημαντικές αλλαγές τις πρώτες 3 ημέρες. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι ιστοί και όργανα μπορούν να επιβιώσουν εκτός σώματος για μερικές ημέρες

σε νορμοθερμικές συνθήκες σε υλικό καλλιέργειας. Παρόλα αυτά, το να διατηρήσουν τα καλλιεργούμενα όργανα την φυσιολογική ιστολογική τους μορφολογία αποτέλεσε σημαντική πρόκληση που καθυστέρησε τους ερευνητές του θέματος για δεκαετίες.

### **5.2.3 Θερμοκρασία: Από τη φυσιολογική θερμοκρασία στην υποθερμία.**

Τα όργανα παραδοσιακά αρδεύονται σε θερμοκρασία δωματίου. Το 1876 οι Buenge και Schmiedeberg πρόσθεσαν στο κύκλωμα λουτρό με νερό για να διατηρήσουν το παρεχόμενο αίμα σε φυσιολογικές θερμοκρασίες. Αργότερα, οι επιστήμονες ξεκίνησαν να εικάζουν ότι χρησιμοποιώντας χαμηλότερες θερμοκρασίες, θα μπορούσε να περιοριστεί η βλάβη των οργάνων κατά την άρδευση με ελάττωση του κυτταρικού μεταβολισμού. Το '60 έλαβαν χώρα πολλά πειράματα με ψυχρό αραιωμένο ορό ή ηπαρινισμένο αίμα και η άρδευση του νεφρού παρατάθηκε από ώρες σε ημέρες, όμως η χρήση κρύου αίματος προκάλεσε και σημαντικά προβλήματα, όπως αγγειόσπασμο στο νεφρικό μόσχευμα.

### **5.2.4 Από το δυναμικό στο στατικό μοντέλο.**

Το '60 οι νεφροί διατηρούνταν για 3-5 ημέρες με συνεχή άρδευση με κρύο οξυγονωμένο αίμα ή πλάσμα, παρότι η μέθοδος αυτή απαιτούσε πολύπλοκο και ακριβό εξοπλισμό, είχε περιορισμούς στη διαθεσιμότητα και έκανε τη μεταφορά των οργάνων εξαιρετικά δύσκολη. Το 1969, ο Collins GM μπορούσε να διατηρήσει νεφρους σκύλου για 12 ώρες βυθίζοντάς τους σε παγωμένο αλατούχο διάλυμα και αργότερα πέτυχε παράταση της διάρκειας ψυχρής συντήρησης στις 30 ώρες με το διάλυμα Collins. Αυτή η απλή μέθοδος συντήρησης των οργάνων είχε καλύτερη σχέση κόστους–αποτελέσματος και είναι περισσότερο βολική για τη μεταφορά των οργάνων σε σχέση με τις προγενέστερες. Η στατική ψυχρή αποθήκευση αντικατέστησε τις μεθόδους δυναμικής άρδευσης και έγινε η στάνταρ μέθοδος για τη συντήρηση των οργάνων.

## **5.3 Παρόν: Τρέχουσα πρακτική και έρευνα στη συντήρηση των οργάνων.**

Οι τεχνικές συντήρησης (θερμοκρασία, συσκευές, συνθήκες άρδευσης κλπ) και τα διαλύματα άρδευσης αποτελούν τα κύρια πεδία έρευνας σχετικά με τη συντήρηση των προς μεταμόσχευση οργάνων.

### **5.3.1 Στατική ψυχρή αποθήκευση και διαλύματα συντήρησης.**

Από το 1960, η στατική ψυχρή αποθήκευση (Static Cold Storage/SCS), έχει σταδιακά γίνει η μέθοδος εκλογής για τη συντήρηση των οργάνων. Περιλαμβάνει έκπλυση των λαμβανόμενων οργάνων με διάλυμα συντήρησης στους 0-4° C, και στη συνέχεια

εμβύθιση σε διάλυμα συντήρησης στην ίδια θερμοκρασία μέχρι τη μεταμόσχευση. Το περιβάλλον υποθερμίας είναι υπεύθυνο για την ελάττωση του κυτταρικού μεταβολισμού και το διάλυμα συντήρησης περιορίζει επίσης τον κυτταρικό μεταβολισμό και προάγει την κυτταροπροστασία. Το διάλυμα Collins ήταν το πρώτο σε εμπορική κυκλοφορία το 1969 και χρησιμοποιήθηκε για τη συντήρηση μοσχευμάτων νεφρών, καρδιάς, ήπατος και πνευμόνων. Το 1980 τροποποιήθηκε με ειδική σύνθεση και βελτιωμένη χημική σταθερότητα και το νέο διάλυμα ονομάστηκε Eurocollins και χρησιμοποιήθηκε ευρέως, καθώς παρείχε καλύτερη προφύλαξη σε συνθήκες παρατεταμένης ψυχρής ισχαιμίας. Το διάλυμα University of Wisconsin (UW) παρουσιάστηκε στα μέσα της δεκαετίας του '80 και εξακολουθεί να χρησιμοποιείται και σήμερα για τη συντήρηση κοιλιακών οργάνων. Τα διαλύματα αυτά ονομάζονται επίσης και διαλύματα του τύπου του ενδοκυττάρου υγρού (Intra Cellular Fluid/ICF-type solutions), καθώς χαρακτηρίζονται από χαμηλές συγκεντρώσεις νατρίου και υψηλές συγκεντρώσεις καλίου. Τα διαλύματα αυτού του τύπου προλαμβάνουν το κυτταρικό οίδημα, διατηρώντας τη συγκέντρωση των ενδοκυττάρων ιόντων, παρά τη δυσλειτουργία που προκαλεί η ψύξη στην αντλία Na/K. Προσθέτοντας αμινοξέα στο διάλυμα συντήρησης και χρησιμοποιώντας ένα ρυθμιστικό σύστημα ιστιδίνης, προέκυψε η ανάπτυξη του διαλύματος HTK (Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate), το οποίο χαρακτηρίζεται από χαμηλές συγκεντρώσεις τόσο Na όσο και K. Αναπτύχθηκε κατεξοχήν για συντήρηση καρδιακών μοσχευμάτων, αλλά έχει επιτύχει συγκρίσιμα αποτελέσματα και επιβιώσεις και στις μεταμοσχεύσεις κοιλιακών οργάνων. Το Custadiol-N είναι ένα τροποποιημένο διάλυμα HTK με πρόσθετα αμινοξέα και χημικά, το οποίο βρίσκεται σε διαδικασία κλινικών μελετών, καθώς οι πειραματικές μελέτες έδειξαν υποσχόμενη μείωση της προκαλούμενης από την υποξία και το ψύχος κυτταρικής βλάβης. Το διάλυμα Celsior ήταν διαθέσιμο τη δεκαετία του '90 ως διάλυμα συντήρησης της καρδιάς και αργότερα χρησιμοποιήθηκε σε διατήρηση ταυτόχρονα θωρακικών και κοιλιακών οργάνων. Όπως και το HTK, το Celsior είναι διάλυμα που χρησιμοποιεί ως ρυθμιστικό την ιστιδίνη και έχει χαμηλή συγκέντρωση καλίου, ενώ η συγκέντρωσή του σε Na είναι σημαντικά ψηλότερη και έχει φανεί να έχει αντίστοιχα αποτελέσματα με το διάλυμα UW με χαμηλότερο κόστος. Ο κίνδυνος της πνευμονικής αγγειοσύσπασης που οφείλεται σε υπερκαλιαιμία, οδήγησε στην ανάπτυξη διαλυμάτων του τύπου του εξωκυττάρου υγρού (Extra Cellular Fluid-type solutions/ECF) που έχουν χαμηλότερη συγκέντρωση K και υψηλότερη συγκέντρωση Na. Στα 1980, αναπτύχθηκε ένα ECF-type διάλυμα, που ονομάστηκε EP4 (ή EP-TU), που κράτησε σε συντήρηση ένα ζωικό μοντέλο πνεύμονα για 96 ώρες. Ένα διάλυμα γλυκόζης-δεξτράνης, χαμηλής περιεκτικότητας σε K (το LPDG) αναπτύχθηκε και χρησιμοποιήθηκε ως διάλυμα εκλογής για τη συντήρηση του πνεύμονα. Το διάλυμα ET-K αναπτύχθηκε βελτιώνοντας τις ιδιότητες των περιεχομένων σακχάρων και ηλεκτρολυτών και με την προσθήκη ενός

προστατευτικού συστατικού για το πνευμονικό ενδοθήλιο, έκανε δυνατή την παρουσία εξαιρετικών χαρακτηριστικών στο πνευμονικό μόσχευμα μετεγχειρητικά. Τα διαλύματα ET-K και EP-TU έχουν αρχίσει να βρίσκουν κλινική εφαρμογή σε μεταμοσχεύσεις πνευμόνων στην Ιαπωνία.

### **5.3.2 Ex Vivo Μηχανική άρδευση.**

Η βλάβη που προκαλεί η ισχαιμία-επαναιμάτωση αυξάνει τον κίνδυνο της πρώιμης δυσλειτουργίας του μοσχεύματος και ελαττώνει την μακρά επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση (εικ 1). Επιπρόσθετα, η έλλειψη δωρητών οργάνων έχει οδηγήσει σε επέκταση των κριτηρίων για λήψη οργάνων προς μεταμόσχευση. Η κατάλληλη λειτουργική αξιολόγηση των προς μεταμόσχευση οργάνων και η ex vivo επιδιόρθωση/ανακατασκευή τους πριν τη μεταμόσχευση έχουν γίνει απαραίτητα. Η μηχανική άρδευση είναι μια μέθοδος που περιλαμβάνει την άρδευση των οργάνων με ελεγχόμενη ροή συγκεκριμένου διαλύματος. Επιτυγχάνει τη διατήρηση του τόνου της μικροκυκλοφορίας των οργάνων, την παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών για υποστήριξη του ιστικού μεταβολισμού και την απομάκρυνση τοξικών μεταβολικών αποβλήτων. Ο κυτταρικός ρυθμός αναπνοής είναι ανάλογος της θερμοκρασίας. Για παράδειγμα, η στατική ψυχρή αποθήκευση (SCS) στους 0-4°C ελαττώνει το ρυθμό μεταβολισμού του οργάνου περίπου στο 5% των φυσιολογικών επιπέδων. Διαφορετικές θερμοκρασίες έχουν μελετηθεί για την ex vivo μηχανική άρδευση, όπως 35-38° C (νορμοθερμική μηχανική άρδευση-NPM), 20-34° C (υπονορμοθερμική μηχανική άρδευση-SNMP), 8-20° C (Ελεγχόμενη επαναθέρμανση με οξυγόνο, Controlled oxygenated rewarming/COR) και 0-8° C (Υποθερμική μηχανική άρδευση-HMP) (εικόνα 2, πίνακας 2)

### **5.3.3 Υποθερμική μηχανική άρδευση (HMP)**

Η HMP (0-8° C) βασίζεται στο σκεπτικό ότι η οξειδωτική παραγωγή ενέργειας από τη μεταφορά μιτοχονδριακών ηλεκτρονίων, διατηρείται στις υποθερμικές θερμοκρασίες. Η HMP παρέχει συνεχώς μεταβολικό υπόστρωμα για την παραγωγή ATP, το οποίο δίνει στο μόσχευμα τη δυνατότητα να επαναφέρει ιστική ενέργεια. Η πρώτη κλινικά διαθέσιμη συσκευή HMP αναπτύχθηκε στα 1960 από τον Folkert Belzer και χρησιμοποιήθηκε σε ανθρώπινη μεταμόσχευση νεφρού το 1968. Οι Belzer και συν κατάφεραν άρδευση του νεφρού με υποθερμικό αραιωμένο πλάσμα ή αίμα για 3 μέρες. Οι Humphries και συν κατάφεραν να επιμηκύνουν την άρδευση του νεφρού σε 5 μέρες. Στα 1990 υπήρξε αναβίωση του ενδιαφέροντος για υποθερμική μηχανική άρδευση (HMP) για τη συντήρηση του νεφρού, εξαιτίας τόσο της αυξημένης ανάγκης για



όργανα, όσο και της αύξησης της εξάρτησης για διεύρυνση των κριτηρίων δωρεάς οργάνων. Η εφαρμογή νέων τεχνολογιών στην HMP έδειξε ελαττωμένα ποσοστά καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος και βελτιωμένα αποτελέσματα σε περιπτώσεις οριακών μοσχευμάτων, σε σχέση με την στατική ψυχρή αποθήκευση. Ως το 2015, περίπου το 25-35% όλων των μεταμοσχευμένων νεφρών στις ΗΠΑ είχαν συντηρηθεί με HMP. Υπάρχουν προκλήσεις σχετικά με τη χρήση του HMP στο ήπαρ, καθώς το ήπαρ έχει διπλή αιμάτωση, τόσο από την πυλαία φλέβα, όσο και από την ηπατική αρτηρία. Παρόλα αυτά, η πρώτη κλινική μελέτη με συντήρηση ηπατικών μοσχευμάτων με χρήση HMP έδειξε ως πλεονεκτήματα τη βραχύτερη παραμονή στο νοσοκομείο και τις ελαττωμένες επιπλοκές από τα αγγεία και από τα χοληφόρα. Λιγές μελέτες έχουν δημοσιευτεί σχετικά με την εφαρμογή HMP στη μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμόνων και απαιτείται περισσότερη έρευνα στο πεδίο αυτό.

#### **5.3.4 Νορμοθερμική Μηχανική Άρδευση (Normothermic Machine Perfusion/NMP)**

Η νορμοθερμική μηχανική άρδευση/NMP (35-38° C) αποτελεί μια μέθοδο άρδευσης των οργάνων υπό φυσιολογικές συνθήκες, προκειμένου να διατηρηθεί η μεταβολική δραστηριότητα και βιωσιμότητα. Η NMP κρατά τα προς μεταμόσχευση όργανα σε θερμοκρασία σώματος, καθώς χορηγείται οξυγόνο και άλλα σημαντικά υποστρώματα. Ιστορικά, η NMP αναπτύχθηκε για να αξιολογηθεί η λειτουργικότητα των οργάνων πριν τη μεταμόσχευση και για να διατηρούνται τα όργανα κατά τη διάρκεια μακρών λήψεων. Το 2001 οι Steen και συν. επανεισήγαγαν την τεχνική EVLP, για να αξιολογηθούν πνεύμονες από πτωματικό δότη από καρδιακό θάνατο (DCD). Το 2007 πραγματοποίησαν την πρώτη ανθρώπινη μεταμόσχευση ενός πνεύμονα που είχε απορριφθεί, μετά από αξιολόγηση με EVLP. Το μόνο που μπόρεσαν να πετύχουν κάποιες πρώιμες μελέτες, ήταν η άρδευση για χρόνο λιγότερο των 6 ωρών σε μεγάλωσώμα ζωικά μοντέλα. Το 2008 οι Cypel και συν στο Τορόντο τροποποίησαν την τεχνική EVLP, χρησιμοποιώντας μικρούς όγκους αερισμού, ελαττωμένο ρυθμό άρδευσης και ακυτταρικής έγχυσης και παρατεταμένους χρόνους άρδευσης για περισσότερο από 12 ώρες, σε πνεύμονες χοίρων με σταθερή πνευμονική λειτουργικότητα. Η ομάδα του Τορόντο διεξήγαγε την πρώτη κλινική έρευνα επιτυχώς και ανακοίνωσε εξαιρετικά αποτελέσματα το 2011, ενώ στη συνέχεια ανακοίνωσε και περισσότερα κλινικά αποτελέσματα, δείχνοντας ότι οριακά πνευμονικά μοσχεύματα που υποβλήθηκαν σε EVLP παρουσίασαν συγκρίσιμα, αν όχι καλύτερα αποτελέσματα από κανονικά πνευμονικά μοσχεύματα. Η επιτυχία του EVLP ώθησε πολλές ομάδες ερευνητών παγκοσμίως σε επιπλέον έρευνα για το ρόλο του NMP και σε άλλα. Οι Nicholson και συν περιέγραψαν ότι μια βραχεία περίοδος NMP (1 ή 2 ώρες) θα μπορούσε να ανακτήσει τη λειτουργικότητα και να αναπληρώσει το ATP μετά θερμή και

ψυχρή ισχαιμία σε νεφρούς χοίρων. Η πρώτη κλινική μελέτη συντήρησης νεφρικών μοσχευμάτων με NMP ανακοινώθηκε το 2011 και μια ακόλουθη μελέτη παρακολούθησης ανέδειξε ότι το ποσοστό καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος ήταν πολύ χαμηλότερο στην ομάδα του NMP σε σχέση με την ομάδα στατικής ψυχρής συντήρησης/SCS στην μεταμόσχευση νεφρού με εκτεταμένα κριτήρια (ECD). Η πρώτη μελέτη για NMP στο ήπαρ ανακοινώθηκε το 2016, οπότε μεταμοσχεύτηκαν 16 όργανα που λήφθηκαν μετά εγκεφαλικό θάνατο και 4 μετά από καρδιακό θάνατο και όλα υποβλήθηκαν σε NMP πριν τη μεταμόσχευση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η 30-ήμερη επιβίωση του μοσχεύματος ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (NMP και SCS) και ότι η μέση μέγιστη τιμή των επιπέδων της ασπαρατικής αμινοτρανσφεράσης (AST) ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα της NMP, σε σχέση με την ομάδα της SCS. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα με την NMP για την αναζωογόνηση οριακών ή απορριφθέντων ηπατικών μοσχευμάτων. Επιπλέον η NMP έχει φανεί να πλεονεκτεί σε σχέση με την SCS και στη συντήρηση καρδιών από δότες σκύλους με καρδιακό θάνατο, ενώ στους χοίρους οι καρδιές που επιδιορθώνονται με NMP μετά από καρδιακό θάνατο έχουν δείξει συγκρίσιμη λειτουργικότητα με αυτές που λαμβάνονται μετά από εγκεφαλικό θάνατο. Σε μια κλινική μελέτη που είχε διάρκεια μεγαλύτερη από 2 χρόνια και περιελάμβανε 159 περιπτώσεις ορθοτοπικής καρδιακής μεταμόσχευσης, η χρήση NMP σε σχέση με τη στατική ψυχρή συντήρηση (SCS), ανέδειξε υψηλότερη επιβίωση του λήπτη και χαμηλότερη επίπτωση πρωτοπαθούς δυσλειτουργίας του μοσχεύματος (Primary Graft Dysfunction) και οξείας απόρριψης του μοσχεύματος. Διάφορες εταιρείες έχουν ήδη στο εμπόριο φορητά μηχανήματα για ex vivo μηχανική άρδευση, όπως το Organ Care System (TransMedics, USA) για την καρδιά, τους πνεύμονες ή το ήπαρ, και Organ Assist Device (Organ Assist, The Netherlands) για τους πνεύμονες, το ήπαρ ή το νεφρό. Οι συσκευές αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά τη μεταφορά των οργάνων, το οποίο προσφέρει μια πλατφόρμα για νορμοθερμική συντήρηση των οργάνων αμέσως μετά τη λήψη και για συνεχή παρακολούθηση και αξιολόγηση της λειτουργικότητας του μοσχεύματος. Αυτές οι φορητές συσκευές έχουν επιδείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στις κλινικές μελέτες, γεγονός που ανοίγει νέες προοπτικές για τη συντήρηση και μεταφορά των οργάνων.

### **5.3.5 Υπονορμοθερμική μηχανική άρδευση (Subnormothermic machine perfusion)**

Η υποθερμική μηχανική άρδευση (SNMP, 20-34° C) είναι μια μέση λύση μεταξύ HMP και NMP. Παρότι έχουν επιτευχθεί καλύτεροι χρόνοι συντήρησης με τη NMP σε σχέση με την HMP, υπήρχε η σκέψη ότι τα κυτταροπροστατευτικά πλεονεκτήματα του ελαττωμένου κυτταρικού μεταβολισμού στις χαμηλές θερμοκρασίες, θα μπορούσαν να

βελτιώσουν περαιτέρω την συντήρηση των οργάνων. Εν τω μεταξύ, επαρκής μεταβολισμός θα μπορούσε να διατηρηθεί για αξιολόγηση της βιωσιμότητας και για επιδιόρθωση/ανανέωση των οργάνων. Παρότι υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι τα ηπατικά και νεφρικά μοσχεύματα που συντηρούνται με SNMP πλεονεκτούν σε σχέση με μοσχεύματα που συντηρούνται με SCS, υπάρχει μια πρόσφατη μελέτη σε χοίρους που υποστηρίζει ότι οι νεφροί που συντηρήθηκαν με SNMP παρουσίασαν υψηλότερο δείκτη νεφρικής και σωληναριακής βλάβης κατά την επαναιμάτωση, σε σύγκριση με αυτούς που συντηρήθηκαν με NMP. Επομένως, η έρευνα μένει να προσδιορίσει τη θέση για ανάπτυξη της SNMP, ως επιπρόσθετο της NMP.

### **5.3.6 Ελεγχόμενα οξυγονωμένη επαναθέρμανση (Controlled Oxygenated Rewarming)**

Ακολουθώντας την ψυχρή ισχαιμική συντήρηση, η απότομη αλλαγή της θερμοκρασίας από την υποθερμία σε νορμοθερμία κατά την επαναιμάτωση, μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και μεταγωγή προαποπτωτικού σήματος, τα οποία συμβάλουν στη βλάβη των οργάνων που προκαλεί η επαναιμάτωση. Η ισχαιμική οξειδοαναγωγική δυσομοιόσταση οδηγεί σε δυσλειτουργία του δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης, με το άνοιγμα πόρων/διαύλων μιτοχονδριακής μετακίνησης. Η βλάβη των μιτοχονδρίων μπορεί να επιδεινωθεί κατά την επαναιμάτωση. Η ελεγχόμενη οξυγονωμένη επαναθέρμανση/COR στους 8-20° C αποτελεί μια εναλλακτική μέθοδο άρδευσης των οργάνων που περιλαμβάνει μια αργή, προοδευτική αύξηση της θερμοκρασίας έγχυσης. Η περίοδος της COR έχει ως στόχο να ελαχιστοποιήσει τη βλάβη του μοσχεύματος και να βελτιώσει την ηπατοκυτταρική λειτουργία κατά την επαναιμάτωση, προσφέροντας ευγενική αποκατάσταση της λειτουργίας των μιτοχονδρίων. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η COR μπορεί με ασφάλεια να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη στις μεταμοσχεύσεις ήπατος και ως το τέλος του 2016 είχε επιτυχώς εφαρμοστεί σε 15 ανθρώπινες μεταμοσχεύσεις ήπατος. Οι Minor και συν έδειξαν ότι η COR που ακολουθεί την SCS είχε καλύτερη λειτουργικότητα του νεφρικού μοσχεύματος με περιορισμένη δραστηριότητα στο άνοιγμα των πόρων που επιτρέπουν τη μετακίνηση των μιτοχονδρίων, ελαττωμένη ενεργοποίηση της κασπάσης 9 και ελαττωμένη απόπτωση στους νεφρούς χοίρων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι κατά την EVLP, η έγχυση του πνεύμονα θερμαίνονταν σταδιακά κατά τα πρώτα 30 λεπτά. Η COR θα μπορούσε να ολοκληρωθεί στην NMP.

### **5.3.7 Έγχυση των οργάνων: από χημικά καθορισμένα διαλύματα στο αίμα/υποκατάστατα αίματος.**

Η σύνθεση των υγρών έγχυσης είναι κομβικής σημασίας για τη διατήρηση σταθερής της

λειτουργικότητας των οργάνων ex vivo. Τα βασισμένα στο αίμα υγρά έγχυσης, χρησιμοποιήθηκαν ευρέως για τη συντήρηση των οργάνων πριν τη δεκαετία του 1950, οπότε αναπτύχθηκαν τα μέσα κυτταρικής καλλιέργειας. Εξαιτίας της μεταβαλλόμενης σύνθεσης του, και σχετικές τεχνικές και ηθικές ανησυχίες, η χρήση του αίματος και των παραγώγων του σταδιακά περιορίστηκαν και αντικαταστάθηκαν από διαλύματα χημικής σύνθεσης και προέλευσης. Για παράδειγμα, το διάλυμα Steen, που είναι ένα χημικό διάλυμα, έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για EVLP και μηχανική άρδευση και άλλων οργάνων και περιλαμβάνει μέρος κολλοειδούς (αλβουμίνη ανθρώπινου ορού και Dextran 40) για διατήρηση ογκωτικής πίεσης, φυσιολογικές συγκεντρώσεις ιόντων για ρύθμιση της οσμωτικότητας, ρυθμιστικά διαλύματα για διατήρηση σταθερού pH και γλυκόζη ως πηγή ενέργειας. Παρόλα αυτά, διερευνάται ο εμπλουτισμός του διαλύματος Steen και με πρόσθετες ουσίες όπως ερυθρά αιμοσφαίρια και άλλα υποκατάστατα του αίματος, προκειμένου να επιμηκυνθεί η περίοδος άρδευσης.

### **5.3.8 Αίμα/Υποκατάστατα αίματος**

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα υγρά έγχυσης που βασίζονται στο αίμα είναι απαραίτητα κατά την NMP, προκειμένου να μεταφέρουν οξυγόνο και να ικανοποιούν τις μεταβολικές ανάγκες, επιτυγχάνοντας καλύτερη λειτουργικά συντήρηση στην περίπτωση της μεταμόσχευσης του νεφρού, του ήπατος και της καρδιάς. Είναι ακόμα υπό συζήτηση το αν το αίμα ή τα ερυθρά αιμοσφαίρια πρέπει να εμπλέκονται στο EVLP, καθώς υπάρχουν μελέτες που δείχνουν να υπερέχει το αίμα σε σχέση με ακυτταρικά διαλύματα, ενώ άλλες δείχνουν αύξηση της πνευμονικής βλάβης όταν χρησιμοποιείται ολικό αίμα. Αναζητώντας τις μελέτες που έχουν επιτύχει τους μακρύτερους χρόνους έγχυσης, είναι ενδιαφέρον ότι σε όλες χρησιμοποιήθηκε αίμα, ή διαλύματα που έχουν ως βάση το αίμα. Βέβαια, η χρήση υγρών έγχυσης που βασίζονται στο αίμα συνοδεύεται από μία σειρά ανησυχιών, όπως ανοσολογικές αντιδράσεις, αιμόλυση, σχηματισμός θρόμβων, βιοχημική και χυμική ποικιλότητα, και κίνδυνο μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων. Η περαιτέρω ανάπτυξη ενός ακυτταρικού υγρού έγχυσης αποτελεί άλλη μία κύρια πρόκληση για την έρευνα.

### **5.3.9 Θρεπτικά συστατικά.**

Σήμερα, τα υγρά έγχυσης που χρησιμοποιούνται συχνά, όπως το διάλυμα Steen και το υγρό έγχυσης για το Organ Care System, χρησιμοποιούν τη γλυκόζη ως τη μοναδική πηγή ενέργειας. Βέβαια, κατά την NMP, τα όργανα αρδεύονται σε θερμοκρασία σώματος και η γλυκόζη μόνη της δεν επαρκεί για το μεταβολισμό των οργάνων. Για να επιμηκυνθεί η νορμοθερμική μηχανική άρδευση (NMP) για την επιδιόρθωση των οργάνων, θα πρέπει να αξιολογηθεί και η προσθήκη και άλλων περισσότερων

θρεπτικών συστατικών, όπως αμινοξέων, βιταμινών, λιπιδίων και άλλων. Τα αμινοξέα αποτελούν κύριο συστατικό των πρωτεϊνών και είναι σημαντικό θρεπτικό συστατικό για την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Οι βιταμίνες μπορούν να βοηθήσουν τα κύτταρα να χρησιμοποιήσουν την παρεχόμενη χημική ενέργεια για την παραγωγή πρωτεϊνών, υδατανθράκων και λίπους τα οποία είναι απαραίτητα για τον κυτταρικό μεταβολισμό. Τα αμινοξέα και οι βιταμίνες χρησιμοποιούνται συστηματικά στα μέσα κυτταρικών καλλιιεργειών. Είναι αξιοσημείωτο ότι μέσα κυτταρικών καλλιιεργειών χρησιμοποιήθηκαν για να παραμείνουν απομονωμένα όργανα για μέρες, χωρίς την προσθήκη αίματος ή ορού. Σε μελέτες ήπατος και νεφρού σε χοίρους, προστέθηκαν αμινοξέα και επιπλέον γλυκόζη στο υγρό έγχυσης κατά την NMP και με την προσέγγιση αυτή φάνηκαν υποσχόμενα αποτελέσματα. Μελέτες με πτωματικούς πνεύμονες ποντικών που καλλιιεργήθηκαν σε μέσο χωρίς αυξητικούς παράγοντες, υποστήριξαν ότι αυξητικοί παράγοντες και ορμόνες είναι μάλλον αναγκαία για την αναδόμηση και αναγέννηση των οργάνων. Για να αποφευχθεί η χρήση παραγώγων ανθρώπινου αίματος, έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για ακυτταρικούς μεταφορείς οξυγόνου, οι οποίοι έχουν παρόμοια μεταφορική δυνατότητα οξυγόνου με την ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη. Αρχικές μελέτες για μεταφορείς οξυγόνου βασισμένους στην αιμοσφαιρίνη έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, περιλαμβανομένης ενισχυμένης οξυγόνωσης και βελτιωμένης λειτουργικότητας αλλομοσχεύματος, σε όργανα που υποβλήθηκαν σε ex vivo έγχυση σε νορμοθερμικές ή υπονορμοθερμικές συνθήκες, δεδομένο που ανοίγει το δρόμο για υποκατάσταση του αίματος στο μέλλον. Είναι λογικό να συμπεράνουμε ότι το ιδανικό υγρό έγχυσης θα πρέπει να προσφέρει μεταφορική ικανότητα οξυγόνου, ογκωτικές ιδιότητες, κανονιστικές ιδιότητες για διατήρηση του pH στο φυσιολογικό, μεταβολικά υποστρώματα και φυσιολογικά επίπεδα ηλεκτρολυτών, αυξητικούς παράγοντες και ορμόνες. Ένα υποκατάστατο αίματος, σχεδιασμένο να αντικαταστήσει το ανθρώπινο αίμα σε ex vivo μηχανική έγχυση, αποτελεί υποσχόμενη κατεύθυνση για επιμήκυνση του χρόνου συντήρησης των προς μεταμόσχευση μεμονωμένων οργάνων.

#### **5.4 Μελλοντικές προοπτικές:**

**Επιδιόρθωση/επαναπρογραμματισμός των οργάνων με ex vivo μηχανική άρδευση. Παρατεταμένη ex vivo μηχανική άρδευση και επιδιόρθωση/επαναπρογραμματισμός των οργάνων.**

Η απίστευτη πρόοδος στην έρευνα της συντήρησης των οργάνων τις τελευταίες δεκαετίες έχει εκτοξεύσει την κλινική επιτυχία των μεταμοσχεύσεων των οργάνων, ως τη μόνη αποτελεσματική και οριστική θεραπεία για ασθενείς με νόσο τελικού σταδίου.

Βέβαια, οι ανάγκες για μεταμόσχευση έχουν αυξηθεί τόσο πολύ, που δεν μπορούν να ικανοποιηθούν από τα διαθέσιμα προς μεταμόσχευση/δωρεά όργανα. Η χρήση της ex vivo μηχανικής άρδευσης φιλοδοξεί να δικαιολογήσει τη χρήση οριακών δοτών, ελαχιστοποιώντας τη βλάβη ισχαιμίας/επαναιμάτωσης και διευκολύνοντας την επιδιόρθωση και αναγέννηση των μη ευνοϊκών μοσχευμάτων. Στόχος είναι να επεκταθεί η δεξαμενή των προς μεταμόσχευση οργάνων και να βελτιωθεί συνολικά η λειτουργικότητα και η ποιότητα του μοσχεύματος. Γι' αυτό το λόγο απαιτείται παρατεταμένος χρόνος ex vivo άρδευσης.

#### **5.4.1 Επιδιόρθωση των οργάνων**

Υπάρχει ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός μελετών που εστιάζουν στην εφαρμογή ex vivo μηχανικής άρδευσης για την επιδιόρθωση των οργάνων. Το EVLP είναι μεταξύ των πιο δραστήριων πεδίων έρευνας. Μια σειρά θεραπευτικών στρατηγικών έχουν μελετηθεί χρησιμοποιώντας το EVLP για επιδιόρθωση του πνεύμονα. Για παράδειγμα, διάφορα φάρμακα έχουν χορηγηθεί δια του υγρού έγχυσης για να μετριαστεί η βλάβη ισχαιμίας/επαναιμάτωσης, θεραπευτικά αέρια (MO, CO, H<sub>2</sub>) έχουν ψεκαστεί κατά το EVLP για να περιοριστεί η φλεγμονώδης αντίδραση και το πνευμονικό οίδημα, μεσεγγυματικά αργέγονα κύτταρα έχουν χρησιμοποιηθεί για να αντιμετωπιστεί η βλάβη του πνεύμονα που προκαλείται από ενδοτοξίνες και λοίμωξη και τέλος θεραπεία με γονίδιο IL-10 έχει προταθεί για την πρόληψη της βλάβης ισχαιμίας/επαναιμάτωσης. Όταν ο τύπος της βλάβης είναι ξεκάθαρος, τότε κατά τη διάρκεια της EVLP μπορεί να χρησιμοποιηθεί στοχευμένη για τη βλάβη θεραπεία. Για παράδειγμα, προκειμένου να αντιμετωπιστεί λοίμωξη ανθρώπινου πνεύμονα προς μεταμόσχευση, προστέθηκαν ευρέως φάσματος αντιμικροβιακοί παράγοντες σε υψηλές δόσεις στο υγρό έγχυσης. Επίσης, έκπλυση του πνεύμονα και αντικατάσταση σουκραλφάτης χρησιμοποιήθηκε για να αντιμετωπιστεί βλάβη που προκλήθηκε από εισρόφηση οξέος σε πνεύμονα χοίρου, ενώ σε άλλη περίπτωση εφαρμόστηκε πνευμονική θρομβόλυση για να εξαλείψει πνευμονική εμβολή και στη συνέχεια ακολούθησε επιτυχής μεταμόσχευση του πνεύμονα. Στο νεφρό, οι Brasile και συν μετέφεραν πρωτοπορφυρίνη κοβαλτίου, ένα ανάλογο της αίμης, κατά τη διάρκεια της ex vivo άρδευσης του νεφρού προκειμένου να περιοριστεί η φλεγμονή και η βλάβη από ελεύθερες ρίζες, κάνοντας προς τα πάνω ρύθμιση του προστατευτικού γονιδίου hemoxygenase-1 σε σκύλους. Χρησιμοποίησαν επίσης αυξητικούς παράγοντες για να ρυθμίσουν προς τα πάνω την κυτταρική διαδικασία της αναζωογόνησης και επιδιόρθωσης των βλαβών της θερμής ισχαιμίας/επαναιμάτωσης σε σκύλους και σε απορριφθέντες ανθρώπινους νεφρούς. Οι Hosgood και συν μετέφεραν μόρια που απελευθέρωναν NO και CO κατά τη διάρκεια της NMP, τα οποία ενίσχυαν την νεφρική ροή και βελτίωναν τη νεφρική λειτουργία σε

χοίρους. Οι Yang και συν μελέτησαν την προσθήκη ερυθροποιητίνης στο υγρό έγχυσης κατά τη διάρκεια της NMP και φάνηκε ότι η ερυθροποιητίνη προήγαγε τη φλεγμονώδη απόπτωση των κυττάρων και οδηγούσε τα φλεγμονώδη και αποπτωτικά κύτταρα στις σωληναριακές μεμβράνες, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την κάθαρση της φλεγμονής, τη νεφρική προστασία και την ιστική ανακατασκευή σε ζωικό μοντέλο χοίρου. Στο ήπαρ, οι μελέτες χρήσης θεραπευτικής αγωγής κατά την NMP για τον περιορισμό της βλάβης ισχαιμίας/επαναιμάτωσης έχουν δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα στους χοίρους και τα ποντίκια. Οι Goldaracena και συν μετέφεραν με το υγρό έγχυσης αντιικό φάρμακο κατά τη διάρκεια νορμοθερμικής ex vivo άρδευσης ήπατος και πέτυχαν αντίσταση κατά του ιού της ηπατίτιδας C, μετά τη μεταμόσχευση ήπατος σε χοίρους.

#### **5.4.2 Αναγέννηση των οργάνων.**

Το 2008, οι Ott και συν ανακοίνωσαν την πρώτη επιτυχία για μηχανική ολικού οργάνου (whole organ engineering). Χρησιμοποίησαν την ex vivo μηχανική άρδευση σαν πλατφόρμα, αποκυτταροποίησαν καρδιές αρουραίων με έγχυση απορρυπαντικών στα στεφανιαία χρησιμοποιώντας συσκευή Langendorff, μετά αναδημιούργησαν αυτές τις κατασκευές με άρδευση με καρδιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα. Οκτώ από αυτές τις κατασκευές διατηρήθηκαν για έως 28 ημέρες με άρδευση των στεφανιαίων με πλούσιο θρεπτικό μέσο και σε ένα βιοαντιδραστήρα που προσομοίαζε την φυσιολογία της καρδιάς. Αυτή η μελέτη αποτέλεσε επανάσταση για τη μηχανική των ιστών και άναψε την ελπίδα για δυνατότητα μηχανικής πλήρους οργάνου. Αυτοί δημιούργησαν επίσης επιτυχώς βιοτεχνητούς πνεύμονες αρουραίου, χρησιμοποιώντας μια ελαφρώς τροποποιημένη προσέγγιση και στη συνέχεια μεταμόσχευσαν τους αναγεννημένους αριστερούς πνεύμονες ορθοτοπικά. Οι βιοτεχνητοί πνεύμονες πετύχαιναν ανταλλαγή αερίων in vivo, για έως και 6 ώρες μετά την αποσωλήνωση. Χρησιμοποιώντας το ίδιο σύστημα άρδευσης, η ομάδα του Ott κατάφερε να διατηρήσει τους βιοτεχνητούς πνεύμονες αρουραίου με καλή λειτουργικότητα, μέχρι και για 7 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση. Αργότερα, αποκυτταροποίησαν πνεύμονες χοίρου και ανθρώπου και έφεραν το ζήτημα σε κλινική διάσταση. Μια παρόμοια τεχνική άρδευσης έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για να δημιουργηθούν ικρίωματα νεφρού και ήπατος σε ζωικά πρότυπα και σε κλινικά απορριφθέντα ανθρώπινα όργανα. Παρόλο που υπάρχουν ακόμα πολλές προκλήσεις, η χρήση NMP παράλληλα με αρχέγονα κύτταρα για μηχανική οργάνων παρουσιάζει ολοένα και περισσότερο αυξανόμενο ενδιαφέρον.

#### **5.4.3 Ανοσοτροποποίηση των οργάνων**

Η ex vivo μηχανική άρδευση έχει επίσης δημιουργήσει μια δυναμική πλατφόρμα για

ανοσοτροποποίηση των οργάνων. Οι Miyoshi και συν ανέφεραν ότι η ex vivo άρδευση παγκρεατοδωδεκαδακτυλικών αλλομοσχευμάτων σκύλων, χρησιμοποιώντας ειδικά κλάσης II μονοκλωνικά αντισώματα, καθυστερεί την εμφάνιση οξείας απόρριψης. Οι Brasile και συν θεράπευσαν νεφρικά μοσχεύματα σκύλων με μια βιο-μηχανική επιφάνεια, που αποτελείται από μία μεμβράνη νανο-φραγμού κατά τη διάρκεια NMP για 3 ώρες και βρήκαν ότι τα ζώα ελέγχου που δεν έλαβαν αυτή τη θεραπεία παρουσίασαν κατά μέσο όρο εμφάνιση της απόρριψης του μοσχεύματος την 6<sup>η</sup> μέρα, όταν η μέση εμφάνιση της απόρριψης στην ομάδα που έλαβε τη συγκεκριμένη θεραπεία καθυστέρησε μέχρι και την 30<sup>η</sup> μέρα. Οι Martens και συν έβαλαν πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα ενηλίκων στον αεραγωγό κατά τη διάρκεια EVLP και παρατήρησαν μια μείωση στις κυττοκίνες της προφλεγμονής και τα ουδετερόφιλα στο υγρό βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης, το οποίο σχετίζεται με έμφυτη τροποποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και μπορεί να παίζει έναν σημαντικό ρόλο στην ελάττωση της πρωτογενούς δυσλειτουργίας του μοσχεύματος (PGD) μετά τη μεταμόσχευση. Λόγω της σοβαρής έλλειψης οργάνων για μεταμόσχευση από ανθρώπους, η ξενομεταμόσχευση κερδίζει συνεχώς την προσοχή. Η ex vivo άρδευση πνευμόνων χοίρων με φρέσκο ανθρώπινο αίμα έχει χρησιμοποιηθεί για μελέτη της βλάβης από ασυμβατότητα του ξενομοσχεύματος πνεύμονα. Η προετοιμασία με άρδευση των οργάνων του δότη με ορό του λήπτη και η χορήγηση στοχευμένων φαρμάκων, έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της υπεροξείας απόρριψης. Η ex vivo μηχανική άρδευση προσφέρει μία αποτελεσματική πλατφόρμα για να ανακουφίσει την απόρριψη του ξενομοσχεύματος λόγω ασυμβατότητας, απομακρύνοντας όλα τα φυσιολογικά αντισώματα του λήπτη που αντιδρούν με το ξένο μόσχευμα. Μελέτες πάνω στην επανακυττάρωση κριωμάτων ζωικών οργάνων με ανθρώπινα αρχέγονα/προγονικά κύτταρα ήπατος χρησιμοποιώντας τεχνικές ex vivo μηχανικής άρδευσης, βρίσκονται σε φάση αξιολόγησης.

## **5.5 Συμπέρασμα**

Από την πρώτη εικασία για τη συντήρηση των οργάνων που έγινε από τον Cesar Julien Jean Le Gallois δύο αιώνες πριν, έχει γίνει τρομακτική προοδος σε αυτό το πεδίο της έρευνας. Στην αρχή τα όργανα αρδεύονταν με αίμα σε φυσιολογική θερμοκρασία. Η εισαγωγή της στατικής ψυχρής αποθήκευσης (SCS) στα 1960, αποτέλεσε επανάσταση για τη συντήρηση των οργάνων. Από τότε έγινε πρακτική εκλογής η στατική αποθήκευση των οργάνων σε υποθερμικές θερμοκρασίες. Με τη σύγχρονη ανάγκη να διευρυνθεί η δεξαμενή των οργάνων προς μεταμόσχευση, η σύγχρονα αποδεκτή πρακτική της συντήρησης των οργάνων φαίνεται να κάνει μια αναδρομική στροφή από την στατική ψυχρή αποθήκευση, σε θεωρίες εμπνευσμένες από πρώιμες τεχνικές οι



οποίες φαίνεται να έχουν υψηλό δυναμικό για βελτιωμένη συντήρηση, εκτίμηση της βιωσιμότητας και κυριότερα, επιδιόρθωση και αναγέννηση του μοσχεύματος. Η επιτυχία της συντήρησης των οργάνων με δυναμική μηχανική άρδευση που λειτουργεί στη βάση υγρών έγχυσης που βασίζονται στο αίμα σε θερμοκρασίες κοντά στη φυσιολογική, έχει οδηγήσει σε περαιτέρω και σε βάθος μελέτες για τη συντήρηση, την επιδιόρθωση και την αναδόμηση των οργάνων. Η ανάγκη να παραταθεί ο χρόνος της ex vivo μηχανικής άρδευσης απαιτεί τη βελτιστοποίηση των υγρών έγχυσης με την προσθήκη ουσιαστικών συστατικών, προκειμένου να καλυφθούν οι μεταβολικές ανάγκες. Η παρατεταμένη ex vivo μηχανική άρδευση ανοίγει την πόρτα για επιδιόρθωση και επαναπρογραμματισμό των οργάνων, δικαιολογώντας περαιτέρω έρευνα προς αναζήτηση νέων στρατηγικών για ποιοτική βελτίωση των οργάνων, πριν τη μεταμόσχευση.

Η ανάγκη για μεταμόσχευση αυξάνει ολοένα, καθώς αποτελεί την οριστική και περισσότερο ωφέλιμη σε σχέση με το κόστος θεραπεία, για πολλά και σημαντικά προβλήματα υγείας. Πολλές νέες τεχνικές αναπτύσσονται τόσο για την πρόληψη της βλάβης, όσο και για τη λειτουργική βελτίωση των προς μεταμόσχευση οργάνων. Διάφορες μελέτες είναι σε εξέλιξη παγκοσμίως με στόχο και ελπίδα τη βελτιστοποίηση των τεχνικών αυτών και την αύξηση του αριθμού των διαθέσιμων οργάνων προς μεταμόσχευση. Εφόσον οι μελέτες αυτές ολοκληρωθούν με θετικά αποτελέσματα, τότε το πεδίο των μεταμοσχεύσεων θα αλλάξει προς μια περισσότερο προγραμματισμένη και εκλεκτική προσέγγιση, με βέβαιο όφελος για τους ασθενείς.

## Κεφάλαιο 6

### Διαλύματα συντήρησης

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

##### 6.1.1 Ρυθμιστικοί μηχανισμοί κυτταρικού τραυματισμού

Ιστορικά, γίνεται προσπάθεια ανάπτυξης αποτελεσματικών διαλυμάτων συντήρησης αλλά και στρατηγικών και διαδικασιών συντήρησης που αποσκοπούν στη μείωση της βλάβης ισχαιμίας / επαναιμάτωσης (I / R). Οι διαφορετικές μέθοδοι συντήρησης και η επιλογή των διαλυμάτων συντήρησης που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη έχουν αντίκτυπο στα όργανα σε επίπεδο μοριακής απόκρισης, δίνοντας έτσι σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το χρονικό διάστημα που είναι διαθέσιμο για την πραγματοποίηση όλων των απαραίτητων ενεργειών που αφορούν στην προετοιμασία των μοσχευμάτων και του λήπτη αυτών για επιτυχή μεταμόσχευση. Ανάλογα με το διάλυμα συντήρησης που χρησιμοποιείται, διαμορφώνεται ένα διαφορετικό περιβάλλον με ξεχωριστές φυσικοχημικές ιδιότητες, που επιδρά στα όργανα. Στην περίπτωση αυτή, δίδεται ιδιαίτερη σημασία στους κυτταρικούς και ενδοκυττάριους μηχανισμούς που ενεργοποιούνται υπό συνθήκες υποξίας. Παράμετροι που επηρεάζουν την κυτταρική απόκριση είναι η διάρκεια της περιόδου ισχαιμίας, η ηλικία του δότη, το τραύμα, η πιθανή υπάρχουσα λοίμωξη και άλλοι. Από την άλλη πλευρά, η κυτταρική ετερογένεια, που υπάρχει και αντικατοπτρίζει την ιστική πολυπλοκότητα των οργάνων, ευθύνεται για διαφορές στο μεταβολισμό κατά τη διάρκεια της περιόδου ισχαιμίας/επαναιμάτωσης. Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τις τελευταίες τρεις δεκαετίες με χρήση μεμονωμένων κυτταρικών σειρών έχουν διευρύνει σημαντικά την κατανόηση του παθοφυσιολογικού υπόβαθρου της βλάβης ισχαιμίας/επαναιμάτωσης, χωρίς όμως να έχουν οδηγήσει σε πλήρη κατανόηση αυτών. (83)

Τα πειράματα που έχουν καταγραφεί στη βιβλιογραφία και αφορούσαν τη βλάβη I / R κατέδειξαν ξεκάθαρα ότι η σοβαρότητα της κυτταρικής βλάβης μετά από επαναιμάτωση σχετίζεται άμεσα με τη διάρκεια της ισχαιμίας. Ως εκ τούτου, αποτελεί στόχο η κατά το δυνατό συντομότερη αποκατάσταση της αιματικής παροχής στο ίσχαμο όργανο. Η κυτταρική αντίδραση κατά την περίοδο ισχαιμίας/επαναιμάτωσης ακολουθεί το μοριακό μηχανισμό της άσηπτης φλεγμονής. (84) Αυτή η φλεγμονή χαρακτηρίζεται από τους ανοσολογικούς μηχανισμούς τύπου υποδοχέα προσδέτη TLR (85) και περιλαμβάνει πολύπλοκες αντιδράσεις όπως την απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS), τη

δέσμευση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο (86), τη μετανάστευση ουδετερόφιλων και την απελευθέρωση ενδογενών μεσολαβητών της φλεγμονής.

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

Η μικροαγγειακή δυσλειτουργία είναι ένας πρώιμος παράγοντας στον παθογενετικό μηχανισμό της βλάβης ισχαιμίας/επαναιμάτωσης (IRI), που αποτελεί όμως τη βάση αυτής της παθολογικής διαδικασίας. Αυτός ο τύπος τραυματισμού συνδέεται συχνότερα με τη στατική ψυχρή αποθήκευση (SCS). Μελέτες μεταμόσχευσης ήπατος αρουραίου απέδειξαν τον κρίσιμο ρόλο της έναρξης της ισχαιμίας στην ανάπτυξη της IRI, θέτοντας υπό αμφισβήτηση την πρώιμη μικροαγγειακή δυσλειτουργία ως προγνωστική παράμετρο για την εκτίμηση της πρώιμης λειτουργίας του μοσχεύματος στην κλινική πράξη (87).

Η μηχανική και λειτουργική βάση της βλάβης της μικροαγγειακής επαναφοράς της αιματικής ροής μετά την I / R, αποδόθηκε σε μια σειρά αλληλένδετων γεγονότων που έχουν κοινά χαρακτηριστικά σε διαφορετικά όργανα. Αυτά περιλαμβάνουν το σχηματισμό διάμεσου οιδήματος λόγω της αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων (88), όταν η διάμεση ιστική πίεση μπορεί να συμπιέσει φυσικά τα τριχοειδή αγγεία, καθώς και τον μικροαγγειακό σπασμό (89).

Η σύνθεση ορισμένων διαλυμάτων συντήρησης προσδίδουν μια δραστική ιδιότητα και επηρεάζουν τη μικροκυκλοφορία ιστών κατά τη διάρκεια της I / R. Για παράδειγμα, η έκπλυση του οργάνου με διάλυμα χαμηλής περιεκτικότητας σε κάλιο πριν από τη συντήρηση, μπορεί να προστατεύσει τη μικροκυκλοφορία από τις δυσμενείς επιπτώσεις της ψυχρής αποθήκευσης και να βελτιώσει την επαναιμάτωση μετά από μεταμόσχευση, σε περιπτώσεις όπου μπορεί να προκληθεί αγγειοσύσπαση από διάλυμα συντήρησης υψηλής περιεκτικότητας σε κάλιο. (90)

Το φαινόμενο "no-reflow" στην I / R αποδίδεται στη συγκόλληση λευκοκυττάρων στον αυλό των τριχοειδών. Τα λευκοκύτταρα είναι μεγάλα και άκαμπτα κύτταρα που προσκολλώνται στο αγγειακό ενδοθήλιο και είναι πιο πιθανό να προσκολληθούν στα τριχοειδή, εμποδίζοντας έτσι τη ροή του αυλού. Τα μοντέλα ισχαιμίας/επαναιμάτωσης καρδιάς και νεφρού έχουν δείξει παρουσία λευκοκυττάρων σε πολύ υψηλή αναλογία στα αποφραγμένα τριχοειδή. Επιπλέον, η επίδραση των αρχών της αιμοδυναμικής στην επαναιμάτωση έχει επίσης εμπλακεί στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων και στην περαιτέρω ενδοθηλιακή βλάβη (91). Η έκπλυση του οργάνου με διάλυμα υπέρτονου αλατούχου διαλύματος-δεξτράνης μείωσε το οίδημα των ενδοθηλιακών κυττάρων και ανέστειλε την προσκόλληση των ουδετερόφιλων, η οποία μπορεί να αποτελέσει μέρος

θεραπευτικών στρατηγικών για την αποκατάσταση του φυσιολογικού τριχοειδικού δικτύου. (92).

Η ανακάλυψη του ρόλου των αέριων σηματοδοτικών μορίων όπως το σουλφίδιο του υδρογόνου (H<sub>2</sub>S), το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) και το νιτρικό οξείδιο (NO), θεωρείται ορόσημο στη συντήρηση των οργάνων και τη μεταμόσχευση και θεωρείται ότι είναι αποτελεσματικά στην προστασία του ενδοθηλίου κατά την αποθήκευση των οργάνων.

Συγκεκριμένα, σε όλο το ευρύ φάσμα των λειτουργιών σηματοδότησης, αποδείχθηκε ότι αυτά τα μόρια αποτρέπουν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (88), επιδρώντας στον αγγειακό τόνο. (93)

Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι το ενδογενές H<sub>2</sub>S έχει ρυθμιστικό ρόλο σε πολλές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένου και του αγγειακού τόνου. Ενώ φαίνεται να αλληλεπιδρά με το NO και να σχηματίζει ένα άλλο ισχυρό αγγειοδιασταλτικό νιτροξύλιο.(94)

Μετά την προσκόλληση λευκοκυττάρων, ο καταρράκτης προσκόλλησης είναι μια άλλη σημαντική μοριακή διαδικασία πρόσληψης λευκοκυττάρων κατά τη διάρκεια μιας φλεγμονώδους απόκρισης σε ισχαιμία/επαναιμάτωση . Η προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο μετατριχοειδικό φλεβικό ενδοθήλιο ξεκινά σχηματίζοντας χαλαρές συνδέσεις (κύλιση λευκοκυττάρων). Αυτή η προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο προκαλείται κυρίως από διαμεμβρανικούς υποδοχείς προσκόλλησης - ιντεγκρίνες, σελεκτίνες, μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων-1 (VCAM-1), μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης-1 (ICAM-1) - υπεύθυνο για την κυτταρική προσκόλληση στο εξωκυττάριο στρώμα και την κύλιση. (83)

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ υποδοχέων ιντεγκρίνης (95) και άλλων μορίων προσκόλλησης όπως VCAM-1, ICAM-1 και P- και E-σελεκτίνες δείχνουν έναν πολύπλοκο μηχανισμό λευκοκυτταρικής συγκόλλησης και εξαγγείωσης. Ο τρόπος με τον οποίο επιδρούν τα διαλύματα συντήρησης στην έκφραση των διαφόρων υποδοχέων είναι ένα αντικείμενο που μελετάται εντατικά και θα μπορούσε να παρέχει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων στη φλεγμονή, κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης των οργάνων. Συγκριτικές μελέτες μεταξύ κετογλουταρικού και διαλύματος του πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν δείχνουν πολύ χαμηλότερα επίπεδα P-σελεκτινών στο UW, γεγονός που υπογραμμίζει την υπεροχή αυτού έναντι του HTK.(96)

### **6.1.3 Ο Ρόλος του Ενδοθηλιακού Γλυκοκάλυκα στην IRI**

Η αποδόμηση του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα (GCX) έχει ενοχοποιηθεί σε διάφορες διεργασίες ασθένειας, όπως σήψη, τραύμα και IRI (97). Ο γλυκοκάλυκας είναι ένα

λεπτό (60 - 570 nm), εύθραυστο στρώμα της εσωτερικής επιφάνειας του αυλού όλων των αιμοφόρων αγγείων και είναι υπεύθυνο για ζωτικές φυσιολογικές λειτουργίες του ενδοθηλίου.

Αυτό το στρώμα αποτελείται από πρωτεΐνες πυρήνα πρωτεογλυκάνης (όπως συνδεκάνες και γλυπικάνες), με διαμεμβρανική περιοχή στην ενδοθηλιακή επιφάνεια που διασυνδέονται με πολυσουλφιδικές αλυσίδες γλυκοζαμινογλυκάνης (θειϊκή δερματάνη, θειϊκή ηπαράνη, θειϊκή χονδροϊνίνη). Μαζί, τα μόρια αυτά σχηματίζουν ένα λεπτό προστατευτικό «πλέγμα» στην ενδοθηλιακή επιφάνεια που ενσωματώνει πρωτεΐνες πλάσματος και αρκετά βιολογικά ενεργά μόρια όπως αλβουμίνη, υπεροξειδική δισμουτάση, ξανθίνη οξορδοδοκτάση, λιποπρωτεϊνική λιπάση, κυτοκίνες, ενδογενείς ηπαρίνες και ρυθμιστικούς παράγοντες της οδού πήξης (98).

Στην ισχαιμία/επαναιμάτωση, το στρώμα γλυκοκάλυκα αποσυντίθεται μέσω ενζυμικής διάσπασης των πρωτεϊνών πυρήνα των πρωτεογλυκανών και αλυσίδων γλυκοσαμινογλυκάνης, ή άμεσης οξειδωτικής πίεσης από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ROS (98).

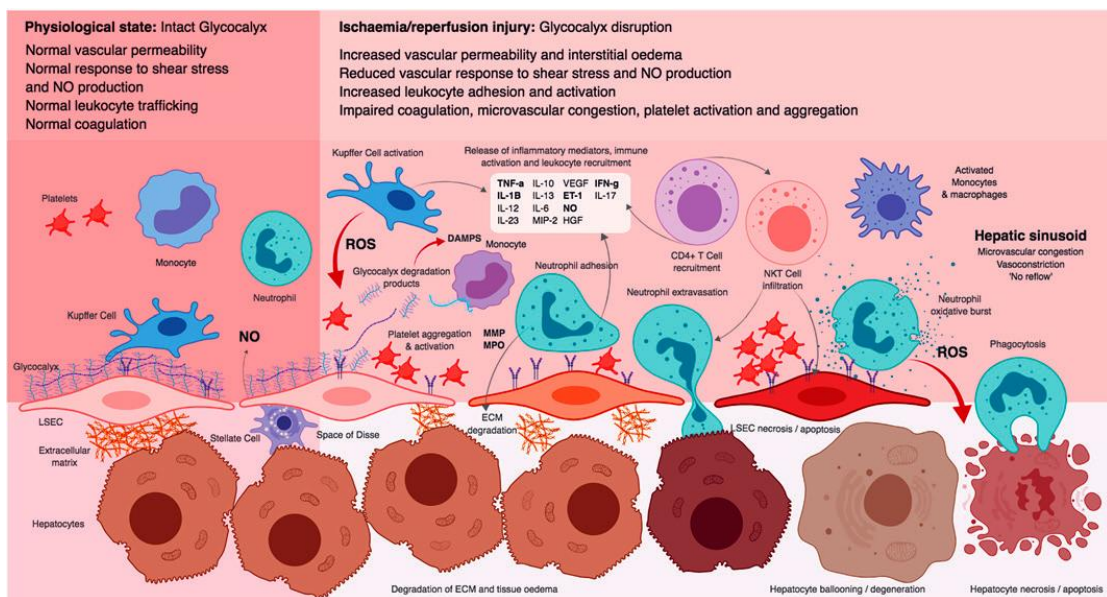
Το σύνθετο πλέγμα που σχηματίζεται από το γλυκοκάλυκα είναι ένας καθοριστικός παράγοντας της αγγειακής διαπερατότητας που ενεργεί ως μοριακό φίλτρο επιλεκτικού μεγέθους και επιλεκτικού φορτίου, επιτρέποντας τη διέλευση μικρών διαλυτών μορίων (<70 kDa) και νερού. Παράλληλα, απωθεί αρνητικά τις φορτισμένες πρωτεΐνες πλάσματος στο κέντρο των αυλών. Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι ο γλυκοκάλυκας είναι πρωταρχικά υπεύθυνος για την πολύ σημαντική λειτουργία ημιδιαπερατότητας του ενδοθηλίου (99, 100). Η κλασική αρχή του Starling σχετικά με την διαγγειακή ανταλλαγή έχει αναθεωρηθεί για να αξιολογήσει την παρουσία του γλυκοκάλυκα και να περιγράψει με μεγαλύτερη ακρίβεια την ανταλλαγή υγρών στη μικροκυκλοφορία (99). Η διάτμηση του γλυκοκάλυκα στο μοριακό μόνοπάτι της φλεγμονώδους αντίδρασης, οδηγεί σε αγγειακή υπερδιαπερατότητα και οίδημα (100).

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

ενεργοποιημένου NO (eNOS), προκαλώντας μειωμένη απελευθέρωση NO και μειωμένη αντιοξειδωτική άμυνα.

Ο γλυκοκάλυκας παρέχει επίσης αγγειακή προστασία, «προστατεύοντας» τα ενδοθηλιακά κύτταρα από την αλληλεπίδραση με κυκλοφορούντα αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα - το λεγόμενο φαινόμενο «ανοσοκάλυψης» (“immune camouflage”). Οι προβολές των μορίων προσκόλλησης της κυτταρικής επιφάνειας όπως οι σελεκτίνες (μόριο προσκόλλησης ενδοθηλιακών κυττάρων αιμοπεταλίων, VCAM), ο ICAM και οι ιντεγκρίνες (CD11 / CD18) είναι φυσικά βραχύτερες από το πάχος του φυσιολογικού γλυκοκάλυκα στα αγγεία (101), γεγονός το οποίο αναστέλλει την πρόσφυση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων. Η μειωμένη αιμοπεταλιακή και λευκοκυτταρική προσκόλληση έχει αποδειχθεί ότι προστατεύει το γλυκοκάλυκα σε μοντέλα μελέτης της ισχαιμίας/επαναιμάτωσης καρδιάς ινδικού χοιριδίου (102,103). Επιπλέον, η αποδόμηση του γλυκοκάλυκα σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων υπό ροή, έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί προφλεγμονώδη φαινότυπο και ότι αυξάνει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων (104). Η αποδόμηση του στρώματος γλυκοκάλυκα οδηγεί σε έναν φαύλο κύκλο φλεγμονής με δύο τρόπους. Πρώτον, η μείωση του πάχους του γλυκοκάλυκα αφήνει τα μόρια προσκόλλησης στην επιφάνεια των κυττάρων να εκτίθενται σε κυκλοφορούντα φλεγμονώδη κύτταρα και αιμοπετάλια, γεγονός που διευκολύνει περαιτέρω τις αλληλεπιδράσεις υποδοχέα-συνδέτη που οδηγούν σε απελευθέρωση κυτοκινών, μεταλλοπρωτεασών στρώματος και ROS που προκαλούν περαιτέρω βλάβη και αποδόμηση του γλυκοκάλυκα (105). Δεύτερον, η φλεγμονώδης απόκριση μπορεί να επιδεινωθεί από τα κυκλοφορούντα αποδομημένα θραύσματα του γλυκοκάλυκα, τα οποία έχουν χαρακτηριστεί ως DAMPs με αποτέλεσμα την απελευθέρωση κυτοκινών όταν συνδέονται με TLR υποδοχείς σε μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα.(106)(Σχήμα 7)

Μια πρόσφατη μεγάλη κλινική μελέτη ασθενών που εισήχθησαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας με σήψη, έδειξε ότι η αποβολή των θραυσμάτων του γλυκοκάλυκα είναι πιο σοβαρή σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και πολυοργανική ανεπάρκεια (107). Σημαντική διαταραχή της μικροανατομίας του γλυκοκάλυκα σε ασθενείς με αιμορραγικό σοκ μετά από τραύμα, συνδέεται με την ανάπτυξη διαταραχών πήξης και αυξημένης θνησιμότητας (108). Η πρόληψη της τοπικής και συστημικής διακοπής του γλυκοκαλυκικού στρώματος του ενδοθηλίου, θα μπορούσε ενδεχομένως να προσφέρει έναν νέο στόχο για τη σημαντική μείωση πολλών από τις άμεσες και δευτερεύουσες επιπλοκές που προκύπτουν ως αποτέλεσμα της βλάβης ισχαιμίας/επαναιμάτωσης του λήπτη, καθώς και για την παροχή ευκαιριών για την ανάνηψη οργάνων δωρητών κατά τη συντήρηση οργάνων.



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

## 6.2 Ο κεντρικός ρόλος των διαλυμάτων συντήρησης στη συντήρηση οργάνων

Ήδη από το 1905, ο συνάδελφος του Carrel, Charles Guthrie είχε υποστηρίξει την ψύξη για την προστασία των οργάνων του δότη πριν από τη μεταμόσχευση (109). Το ότι δε χρησιμοποιήθηκε στις πρώιμες μεταμοσχεύσεις ανθρώπου, είναι πολύ πιθανό να εξηγεί μερικώς τα κακά αποτελέσματά τους. Αρχικά, ο Starzl χρησιμοποίησε ολική υποθερμία σώματος για την προστασία των οργάνων του δότη, αλλά μέχρι το 1960 μεταπήδησε στην έγχυση κρύου διαλύματος στην πυλαία φλέβα για την προστασία του ήπατος του δότη. Μέχρι το 1963, η έγχυση ψυχρού διαλύματος στη νεφρική αρτηρία των νεφρών δότη πριν τη μεταμόσχευση αποτέλεσε βασική πρακτική. Για την απόκτηση πολλαπλών οργάνων από έναν δότη, χρησιμοποιήθηκε *in situ* ψύξη με έγχυση ψυχρού διαλύματος στην αορτή. Η *ex vivo* άρδευση απομονωμένων νεφρών από μια αντλία (που θυμίζει τη μηχανή του Lindberg τη δεκαετία του 1930) αποδείχθηκε ότι επεκτείνει τη διατήρηση των νεφρών για 2 - 3 ημέρες (110), αλλά η δημοτικότητα αυτής της μεθόδου μειώθηκε μετά το 1987 όταν ο Folkert Belzer εισήγαγε το διάλυμα του University of Wisconsin, το οποίο όταν εγχύθηκε απλώς στα αιμοφόρα αγγεία των οργάνων του δότη επέτρεψε τη συντήρηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (111).

Οι οξειδοαναγωγικές μεταβολές είναι σημαντικές κατά την υποξία των οργάνων, κατά τη διάρκεια της συντήρησης. Είναι γνωστό ότι οι οξειδοαναγωγικές μεταβολές στους ιστούς σχετίζονται με τη μεταφορά ηλεκτρονίων μεταξύ μορίων και ιόντων με ταυτόχρονη ανταλλαγή των φορτίων τους. Δεδομένου ότι η απώλεια/πρόσληψη ενός

ηλεκτρονίου είναι ταυτόχρονη, η διαδικασία της διαμοριακής μεταφοράς ηλεκτρονίων ονομάζεται αντίδραση οξειδοαναγωγής. Κατά την υποξία, πραγματοποιείται ροή υδρογόνου και ηλεκτρονίων μέσω αλυσίδας ενζυμικών συστημάτων με σταθερό ρυθμό: NAD / NADH, NADP / NADPH, FAD / FADH, κυττοχρωμάτων ( $Fe^{3+} / Fe^{2+}$ ) και με αυτόν τον τρόπο δημιουργείται η δυναμική ισορροπία μεταξύ οξειδωμένων και ανηγμένων μορφών των ενζύμων σε ένα κύτταρο, το οποίο ορίζεται ως δυναμικό οξειδοαναγωγής (RP).

Κατά τη διάρκεια της υποξίας, η μεταφορά  $H^+$  και  $e^-$  διακόπτεται και η συσσώρευση ανηγμένων ενδιάμεσων προϊόντων συνοδεύεται από μείωση του οξειδωτικού δυναμικού (RP). Σύμφωνα με μετρήσεις δυναμικού στους νεφρούς και την καρδιά σκύλου (112) μετά την απολίνωση των αιμοφόρων αγγείων, το δυναμικό οξειδοαναγωγής μειώθηκε εντός 0,5-1 λεπτών. Στη δυναμική μελέτη της ισχαιμίας, υπάρχουν 3 περίοδοι ενεργητικών αλλαγών:

- i) Ταχεία απώλεια RP μετά από ισχαιμία διάρκειας 15-20 λεπτών, ενεργοποίηση γλυκόλυσης, συσσώρευση προϊόντων κύκλου Krebs.
- ii) Ενδιάμεση περίοδος μετά από ισχαιμία 20-30 λεπτών, η οποία χαρακτηρίζεται από αργές αλλαγές RP και μη λειτουργικές μεταφορές  $H^+$  και  $e^-$ .
- iii) Το τελικό στάδιο σχετίζεται με την εξασθένηση της διαδικασίας της γλυκόλυσης και την εξάντληση του γλυκογόνου που κινείται προς μη αναστρέψιμες αλλαγές σε ολόκληρο τον κύκλο της οξειδοαναγωγής.

Η υποθερμία αυξάνει σημαντικά την αντίσταση των οργάνων και των ιστών στην έλλειψη οξυγόνου και μειώνει τη θερμική διέγερση των μορίων, ενισχύοντας έτσι την αλληλεπίδραση των δεσμών τύπου Van der Waals και τους δεσμούς υδρογόνου.

Σύμφωνα με την εξίσωση του Arrhenius, η αλλαγή θερμοκρασίας από τη νορμοθερμία σε θερμοκρασία περίπου  $0^{\circ}C$  μειώνει το μεταβολικό ρυθμό περίπου 5 φορές, ενώ η διάχυση του  $O_2$  μειώνεται μόνο κατά 4 φορές, υποδεικνύοντας ότι η έλλειψη  $O_2$  στα ψυχρά όργανα οφείλεται μάλλον σε αναστολή ενζύμων παρά στη διάχυση οξυγόνου. Η ανισορροπία στην ανακατανομή των ιόντων συνδέεται με την ομοιόσταση του νερού και το οίδημα. Η διάσπαση του ATP έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση πουρινών και νουκλεοσιδικών βάσεων - ινοσίνη, ξανθίνη, υποοξαντίνη. Αυξημένα επίπεδα ενδοκυτταρικών φωσφορικών ιόντων προάγουν την περαιτέρω πρόσληψη ιόντων  $Ca^{2+}$  και  $Na^+$  που επιδεινώνουν περαιτέρω την οσμωτική κατάσταση του κυττάρου, επηρεάζοντας αρνητικά τη μιτοχονδριακή δομή και τη λυσοσωμική ακεραιότητα. Ο στόχος των διαλυμάτων συντήρησης είναι να προσπαθήσουμε να παρέμβουμε σε όσο το δυνατόν περισσότερες από αυτές τις αλλαγές. (112)

Στην πραγματικότητα, η επιλογή των διαλυμάτων συντήρησης και η επιστήμη που στηρίζει την ανάπτυξή τους, είναι κεντρικής σημασίας για τη διατήρηση οργάνων (113).



Η ισχαιμία, όπως προαναφέρθηκε, έχει τεράστιο κόστος για όλα τα κύτταρα με αερόβιο μεταβολισμό, με αποτέλεσμα την κυτταρική βλάβη μέσω μιας πολύπλοκης και διασυνδεδεμένης αλυσίδας πολλών αποτυχημένων μηχανισμών απαραίτητων για την ομοιόσταση, που κορυφώνεται με τον κυτταρικό θάνατο. Παρόλο που η ψύξη ελαττώνει αρχικά το μεταβολικό ρυθμό, η παρατεταμένη ψυχρή ισχαιμία οδηγεί σε εξάντληση της κυτταρικής τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) και σε επιταχυνόμενη γλυκόλυση καθώς και στην παραγωγή γαλακτικού οξέος. Η συσσώρευση προϊόντων διάσπασης αδενίνης όπως η υποξανθίνη ξεκινά την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Η κυτταρική οξέωση διακόπτει τις εξαρτώμενες από το pH και την ενέργεια κυτταρικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένων των διαμεμβρανικών αντλιών ιόντων ( $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  και  $\text{Ca}^{2+}$ ) που τελικά οδηγούν σε εισροή ιόντων ( $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$ ) και νερού, προκαλώντας απώλεια του μεμβρανικού δυναμικού και προοδευτικό κυτταρικό οίδημα. Η ενδοκυτταρική οξέωση και η άμεση οξειδωτική βλάβη από τις ελεύθερες ρίζες έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση λυσοσωμικών ενζύμων που οδηγεί τελικά σε βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης. Η ενεργοποίηση επιβλαβών πρωτεασών και φωσφολιπασών που προκαλείται από την αύξηση των επιπέδων του ενδοκυτταρικού  $\text{Ca}^{2+}$  λόγω της ανεπάρκειας της βλάβης των διαμεμβρανικών αντλιών, οδηγεί σε βλάβη των μιτοχονδριακών μεμβρανών. Τούτο έχει ως αποτέλεσμα την μεταβολή της διαπερατότητας των μιτοχονδρίων και την απελευθέρωση του κυτοχρώματος C και τελικά την ενεργοποίηση του μοριακού μονοπατιού της απόπτωσης.

Η συνδυασμένη επίδραση της αύξησης της ενδοκυτταρικής οξέωσης, της ενεργοποίησης των λυσοσωμάτων, της αύξησης των επιπέδων ελεύθερων ιόντων  $\text{Ca}^{2+}$  και  $\text{Fe}^{2+}$  σε συνδυασμό με τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, συμβάλλει σε ένα προ-οξειδωτικό περιβάλλον που τροφοδοτεί την παραγωγή ROS και οξειδωτικό στρες κατά την πρόιμη επανααιμάτωση. Σε αυτή την αδρή κατανόηση των βασικών μηχανισμών κυτταρικής βλάβης κατά την ψυχρή συντήρηση των οργάνων βασίζονται οι βιοχημικές ιδιότητες των διαλυμάτων συντήρησης, που αποσκοπούν στο να περιορίσουν και να ανακόψουν κατά το δυνατόν τις διεργασίες που οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο. Ως εκ τούτου, τα συστατικά του διαλυμάτων συντήρησης περιλαμβάνουν συστατικά και κολλοειδή για την εξουδετέρωση της μετακίνησης ύδατος και ηλεκτρολυτών διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης και για την πρόληψη του κυτταρικού οιδήματος, ρυθμιστικά διαλύματα για τον έλεγχο των αλλαγών στο pH, αντιοξειδωτικά σε ρόλο καθαριστών ελεύθερων ριζών, καθώς και πρόδρομα θρεπτικά συστατικά για παραγωγή ATP (ενέργειας).

Οι πρώτες εξελίξεις στα διαλύματα συντήρησης από τους Collins et al. (114) βασίστηκαν σε βλάβες της «ενδοκυτταρικής ιοντικής ισορροπίας» μέσω αντιστροφής της αναλογίας  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  που βρέθηκαν στο πλάσμα. Αυτό αργότερα βελτιώθηκε με την

προσθήκη γλυκόζης και την απομάκρυνση μαγνησίου στο διάλυμα Collins C2. Το διάλυμα UW έχει παρόμοια ισορροπία ενδοκυτταρικών ιόντων, με το πρόσθετο όφελος ενός κολλοειδούς (υδροξυαιθυλο άμυλο [HES]) και φαρμακολογικών παραγόντων όπως αλλοπανινόλη (αναστολέας ξανθίνης οξειδάσης), λακτοβιονικό και γλουταθειόνη (καθαριστές ελεύθερων ριζών), καθώς και αδενosίνη που αποτελεί πρόδρομο παραγωγής ATP. Η σύνθεση του διαλύματος IGL-1® βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στο διάλυμα UW, αλλά έχει ιοντική ισορροπία κοντά στις εξωκυτταρικές αναλογίες  $Na^+ / K^+$  και κολλοειδές με χαμηλότερο ιξώδες (πολυαιθυλενογλυκόλη [PEG]). Το διάλυμα Celsior® έχει επίσης εξωκυτταρική ισορροπία ιόντων και περιέχει μαννιτόλη καθώς και ιστιδίνη και μειωμένη γλουταθειόνη. Το HTK ή το Custodiol® περιλαμβάνει την ιστιδίνη και τη μαννιτόλη ως συστατικά, με την τρυπτοφάνη και το κετογλουταρικό ως ελεύθερα αμινοξέα και προδρόμους θρεπτικών ουσιών, αντίστοιχα. Το διάλυμα TiProtec βασίζεται στο σκεύασμα HTK με υψηλότερη περιεκτικότητα σε κλασματικά ιόντα, α-κετογλουταρικό και διαχωρισμένο ως μεταβολικά ενδιάμεσα, και χηλικά σιδήρου για την πρόληψη οξειδωτικού στρες που καταλύεται από το σίδηρο. Κατά την τελευταία δεκαετία, δεν υπήρξε μεγάλη αλλαγή στη σύνθεση των διαλυμάτων συντήρησης. Με τις εξελίξεις στον τομέα της μηχανικής διάχυση/αιμάτωσης και της ανάνηψης οργάνων για να βελτιωθεί η βιωσιμότητα των οριακών οργάνων, υπάρχει μεγαλύτερη ανάγκη για την ανάπτυξη νέων διαλυμάτων συντήρησης.(115)

### **6.2.1 Διάλυμα Collins**

Το διάλυμα Collins ήταν ιστορικά το πρώτο διάλυμα που δημιουργήθηκε για τη συντήρηση οργάνων. Βασίστηκε σε έναν συνδυασμό υψηλής περιεκτικότητας σε σίδηρο, κάλιο και οσμωτικά στοιχεία με βάση τη γλυκόζη. (114) Το αρχικό διάλυμα τροποποιήθηκε από το Ίδρυμα Μεταμόσχευσης Ευρώπης, «Europe Transplant Foundation», το 1976, αφαιρώντας το μαγνήσιο. Αυτό κατέστησε το διάλυμα του Collins, ένα απλό και φθινό ενδοκυτταρικό διάλυμα συντήρησης. Αυτό το διάλυμα περιέχει ηλεκτρολυτική σύνθεση ενδοκυτταρικού τύπου με χαμηλό νάτριο και υψηλό κάλιο, που στοχεύει στην αποτροπή μεταβολών μεμβρανικού υγρού και ηλεκτρολυτών. Η υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο διάλυμα παρέχει οσμωτική ισορροπία μεταξύ του ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου και καταστέλλει το κυτταρικό οίδημα που προκαλείται από την υποθερμία. Ο Collins χρησιμοποίησε στο πρωτότυπο διάλυμα του ένα ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών για την πρόληψη της ενδοκυτταρικής οξέωσης που προκαλείται κυρίως από την αναερόβια γλυκόλυση κατά τη διάρκεια της ψυχρής ισχαιμίας. Το διάλυμα Collins τροποποιήθηκε περαιτέρω στην Ευρώπη δημιουργώντας το γνωστό διάλυμα Euro-Collins (EC) το οποίο είχε αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης. Η οσμωτική ισχύς του διαλύματος Euro-Collins αυξήθηκε από την υψηλότερη

συγκέντρωση γλυκόζης (195 mmol / L έναντι 140 mmol / L). Επιπλέον, το θειϊκό μαγνήσιο αποκλείστηκε, επειδή η παρουσία μαγνησίου και φωσφορικού είχε ως αποτέλεσμα σχηματισμό ιζημάτων φωσφορικού μαγνησίου. Άλλες τροποποιήσεις του διαλύματος Euro-Collins, με υποκατάσταση της γλυκόζης με σακχαρόζη μαννιτόλης (116,117), παρείχαν εξαιρετική προστασία κατά την ψυχρή ισχαιμία. Το διάλυμα Euro-Collins χρησιμοποιείται σε πολλά κέντρα μεταμόσχευσης σε όλο τον κόσμο εδώ και πολλά χρόνια.

### **6.2.2 Διάλυμα Πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν (University of Wisconsin-UW)**

Το Διάλυμα του Πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν (UW) έχει γίνει αποδεκτό ως το gold standard στη διατήρηση των μοσχευμάτων ήπατος από το 1989 και συνήθως αναφέρεται ως διάλυμα ενδοκυτταρικού τύπου. Η μελέτη της αναδιανομής  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  χρησιμοποιώντας τεχνική μικροδιαλύσεων υποδηλώνει ότι η διάχυση  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  σε διάμεσους χώρους ενδέχεται να μην ακολουθεί τον στοιχειομετρικό κανόνα της ανταλλαγής  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ 3:2$  και ως εκ τούτου οι ενδιάμεσοι λόγοι  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  δεν εξισορροπούνται πλήρως με το ενδοκυτταρικό μέσο μετά από κρύα αποθήκευση (118). Αυτή η υπόθεση συμφωνεί καλά με επιτυχημένες κλινικές και πειραματικές εφαρμογές διαλύματος UW υψηλής περιεκτικότητας σε νάτριο που ικανοποιεί τις απαιτήσεις για μεταμόσχευση καρδιάς.

Τα πλεονεκτήματα του διαλύματος UW σε σύγκριση με το διάλυμα Marshall και το Euro-Collins έχουν αποδειχθεί σε μεγάλο αριθμό πειραματικών και κλινικών μελετών (119-121). Η εισαγωγή μεταβολικώς αδρανών υποστρωμάτων όπως το λακτοβιονικό και η ραφινόζη καθιστούν το διάλυμα UW ιδανικό για συντήρηση πολλαπλών οργάνων. Ο συνδυασμός δύο οσμωτικά ενεργών συστατικών επιτρέπει την επιτυχή έκβαση της μεταμόσχευσης, καλύτερη φυσιολογική λειτουργία και μικρότερη ιστική βλάβη του νεφρού σε σύγκριση το Euro-Collins (122). Στην περίπτωση οριακών οργάνων, τα όργανα που διατηρούνται σε διάλυμα UW εμφάνισαν χαμηλότερο ποσοστό μη λειτουργικότητας και απόρριψης κατά τους πρώτους 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση (123). Η στρατηγική συντήρησης του διαλύματος UW μπορεί να περιγραφεί σε κύρια σημεία ως εξής: πρόληψη οιδήματος (ραφινόζη, λακτοβιονικό), συμπλήρωση με πρόδρομες μορφές ATP (αδενοσίνη) και αντιοξειδωτική δράση (αλλοπουρινόλη, ανηγμένη γλουταθειόνη). Πολλές μελέτες έχουν συζητήσει πιθανούς προστατευτικούς ρόλους μεμονωμένων ενώσεων, με σκοπό την απλούστευση της σύνθεσης του διαλύματος χωρίς απώλεια της αποτελεσματικότητας του. Η ερμηνεία της σχετικής σημασίας των ουσιών είναι συχνά αμφιλεγόμενη, λόγω της ειδικότητας των οργάνων και της πιθανής συνεργικής δράσης των ουσιών. (124) Μια συγκριτική μελέτη του UW με διαλύματα χωρίς αδενοσίνη καταδεικνύει ότι το διάλυμα UW δεν έδειξε σημαντικά

υψηλότερα επίπεδα ATP και μόνο σε μεταμοσχεύσεις από ζώντα δότη, όπου ο χρόνος ψυχρής ισχαιμίας είναι μικρός μπορεί να υπάρχει κάποιο πλεονέκτημα με την προσθήκη αδενοσίνης στο διάλυμα συντήρησης (125). Τόσο η παραγόμενη γλουταθειόνη (126) όσο και η αλλοπουρινόλη (127) σε διάλυμα UW επέδειξαν προστατευτική δράση έναντι των ελεύθερων ριζών οξυγόνου κατά την ισχαιμία/επαναιμάτωση. Το HES στο διάλυμα έχει σκοπό να βελτιώσει την ογκοτική υποστήριξη του μέσου συντήρησης. Ωστόσο, το αίμα σε συνδυασμό με το διάλυμα UW στους 4°C αυξάνει το ιξώδες του μίγματος κατά 1,3 φορές σε σχέση με το αίμα στους 37°C, γεγονός που περιπλέκει την έκπλυση των ιστών και τον κορεσμό με το διάλυμα συντήρησης. Η αφαίρεση του HES σε απλουστευμένες εκδόσεις του UW δεν συνοδεύεται από επίδραση στη δράση του διαλύματος κατά τη διάρκεια απλής ψυχρής αποθήκευσης.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, τα κέντρα μεταμόσχευσης στις ΗΠΑ και την Ευρώπη επέδειξαν μειωμένο κυτταρικό οίδημα και γρήγορη ανάκαμψη της νεφρικής λειτουργίας με χρήση διαλύματος UW. Σημαντική βελτίωση έχει επιτευχθεί στη μεταμόσχευση ήπατος, παρέχοντας καλύτερη ακεραιότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων των κολποειδών που είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στην ψυχρή ισχαιμία, την ενεργοποίηση των κυττάρων Kupffer και την απόπτωση, η οποία επέκτεινε το χρονικό όριο της ασφαλούς διατήρησης του ήπατος έως και 24 ώρες (128). Το διάλυμα UW έχει δείξει την υπεροχή του έναντι των προηγούμενων διαλυμάτων συντήρησης στο πάγκρεας, στην καρδιά, στους νεφρούς και στη συντήρηση των πνευμόνων κι έτσι καθιερώθηκε η χρήση του σε περιπτώσεις λήψης πολλαπλών οργάνων, επιτρέποντας μια ευρύτερη γεωγραφική περιοχή κοινής χρήσης οργάνων.

### **6.2.3 Διάλυμα Marshall**

Το διάλυμα κιτρικού Marshall και οι τροποποιημένες μορφές του αναπτύχθηκαν ως εναλλακτική λύση του διαλύματος Collins, για τη συντήρηση των νεφρών. Η ηλεκτρολυτική σύνθεση αυτού του διαλύματος χαρακτηρίζεται από υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο, νάτριο και μαγνήσιο. Μετά προστέθηκε κιτρικό στο περιεχόμενό του διαλύματος, προκειμένου να αντικατασταθεί το φωσφορικό, για να λειτουργήσει ως ρυθμιστικό διάλυμα για τη διατήρηση του ενδοκυτταρικού pH. Για την παροχή κατάλληλης ρυθμιστικής ικανότητας, το κιτρικό μπορεί να αντικατασταθεί και με υδροξυαιθυλοπιπεραζίνη-αιθάνιο σουλφονικό οξύ (HEPES) (129). Ο μηχανισμός δράσης του κιτρικού σχετίζεται πιθανώς και σε συνεργασία με το μαγνήσιο, με την παραγωγή ενός ημιδιαπερατού μορίου που μπορεί να υποστηρίξει την ακεραιότητα της μεμβράνης (130), ωστόσο ο μηχανισμός δράσης είναι ακόμα αβέβαιος. Η ικανότητα δέσμευσης του κιτρικού ασβεστίου βοηθά στην αποτροπή της συσσώρευσης των κυτοσολικών επιβλαβών κατιόντων. Η αντικατάσταση της γλυκόζης από μαννιτόλη

παρείχε καλύτερες οσμωτικές ιδιότητες και χαμηλότερο ιξώδες. Η περίοδος ασφαλούς διατήρησης των νεφρών με τη χρήση αυτού του διαλύματος είναι 24-30 ώρες (131).

#### **6.2.4 Διάλυμα Bretschneider (Custodiol/διάλυμα ιστιδίνης-τροπτοφάνης-κετογλουταρικού)**

Το διάλυμα ιστιδίνης-τροπτοφάνης-κετογλουταρικού (HTK) περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον H.J. Bretschneider. Αυτό το διάλυμα συντήρησης που αναπτύχθηκε αρχικά για καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, αποδείχθηκε αποτελεσματικό τόσο στη συντήρηση του ήπατος όσο και των νεφρών. Μάλιστα, βρέθηκε να ανταγωνίζεται το UW για την αποτελεσματικότητά του, στη συντήρηση των ενδοκοιλιακών οργάνων. (128, 132). Το διάλυμα αποτελείται από ιστιδίνη, μαννιτόλη, τροπτοφάνη και α-κετογλουταρικό οξύ. Αυτά τα συστατικά λειτουργούν ως ρυθμιστές με ιδιότητες σταθεροποιητικές των μεμβρανών αλλά και ως υπόστρωμα για αναερόβιο μεταβολισμό. Η ηλεκτρολυτική τους σύνθεση χαρακτηρίζεται από χαμηλή συγκέντρωση  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , στοιχεία τα οποία επιτρέπουν την απελευθέρωση ενός ασφαλούς διαλύματος στην κυκλοφορία του αίματος του λήπτη. Το χαμηλό ιξώδες του διαλύματος Bretschneider παρέχει αποτελεσματική έκπλυση και ψύξη οργάνων κατά την λήψη των οργάνων. (112) Πιο πρόσφατα, αναπτύχθηκε ένα τροποποιημένο λιγότερο τοξικό (HTK, Custodiol®) διάλυμα το λεγόμενο ιστιδίνη-τροπτοφάνη-κετογλουταρικό-N (HTK-N) το οποίο προσφέρει τόσο καλύτερη καρδιοπληγία όσο και καλύτερη συντήρηση οργάνων που προορίζονται για μεταμόσχευση. Είναι ένα διάλυμα με ισορροπημένη σύνθεση σε ηλεκτρολύτες, με συμπλήρωμα σιδήρου και είναι ενισχυμένο με αμινοξέα με ιδιότητες ρυθμιστικού διαλύματος που βελτιώνει την αντοχή των ιστών στη βλάβη κατά τη διάρκεια της ψυχρής στατικής συντήρησης με επακόλουθο βλάβη ισχαιμίας επαναιμάτωσης. Πολλά πειράματα *in vitro* και *in vivo* έχουν δείξει την ανωτερότητα του διαλύματος HTK-N στην παραγωγή ROS, τη μικροκυκλοφορία και την επακόλουθη φλεγμονώδη απόκριση σε σύγκριση με το HTK. (133).

#### **6.2.5 Διάλυμα Celsior**

Το Celsior είναι ένα διάλυμα εξωκυττάριου τύπου με υψηλή συγκέντρωση  $\text{Na}^+$ , που συνδυάζει τις οσμωτικές αρχές του διαλύματος UW (γαλακτοβιονική και μαννιτόλη) με τις ρυθμιστικές ιδιότητες του διαλύματος HTK. Αυτό το διάλυμα περιέχει χαμηλή συγκέντρωση γλουταθειόνης, η οποία λειτουργεί ως αντιοξειδωτικός παράγοντας. Το Celsior Solution είναι ένα εξαιρετικό διάλυμα συντήρησης για μεταμόσχευση καρδιάς και πνευμόνων (134) (135). Έχει επίσης δείξει πολύ καλά αποτελέσματα σε μελέτες που χρησιμοποιήθηκε για συντήρηση ενδοκοιλιακών οργάνων όπως το ήπαρ (134), το πάγκρεας (136) και οι νεφροί (137). Αυτό το διάλυμα συντήρησης έχει

επιδείξει εξαιρετικές ιδιότητες στην ψύξη ιστών, στο κυτταρικό οίδημα και την απομάκρυνση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) και την εξάντληση της ενέργειας.

### **6.2.6 Διάλυμα Συντήρησης του Πανεπιστημίου του Κιότο**

Η ερευνητική ομάδα του Πανεπιστημίου του Κιότο χρησιμοποίησε και αξιολόγησε τη σημασία των πολυσακχαριτών και των ηλεκτρολυτών στη συντήρηση των πνευμόνων, προκειμένου να σχεδιάσουν και να αναπτύξουν το αρχικό τους διάλυμα συντήρησης γνωστό και ως διάλυμα του Κιότο. Μετά από ενδελεχή αξιολόγηση πολλών παραγόντων σχετικά με την προστασία των αγγείων δημιούργησαν το εξωκυττάριο τύπου διάλυμα συντήρησης του Κιότο (ET). Κατά την υποθερμική συντήρηση οργάνων η λειτουργία της αντλίας  $K^+ / Na^+$  μειώνεται. Αυτό προκαλεί αύξηση της ροής νατρίου και χλωρίου με νερό από τον εξωκυττάριο χώρο εντός του κυττάρου σύμφωνα με τη κλίση των ιόντων με αποτέλεσμα να δημιουργείται ενδοκυττάριο οίδημα. Η χρήση σακχάρων θεωρήθηκε ως θεραπευτική επιλογή για αυτό το κυτταρικό οίδημα και αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η τρεαλόζη (trehalose) χρησιμοποιήθηκε σε αυτό το διάλυμα. Στη πρωταρχική έρευνα για την ανάπτυξη του διαλύματος του Πανεπιστημίου του Κιότο, η γλυκόζη του διαλύματος EC (Eurocollins) αντικαταστάθηκε από τρεαλόζη (138). Μετά από μία συγκριτική μελέτη που εκπονήθηκε από την ερευνητική ομάδα του Πανεπιστημίου του Κιότο και αφορούσε στην επίδραση των μονοσακχαριτών, δισακχαριτών και τρισακχαριτών στη συντήρηση των πνευμόνων, αποδείχτηκε ότι η τρεαλόζη έχει καλύτερες ιδιότητες και ως εκ τούτου παρουσιάζει μεγαλύτερη καταλληλότητα από τις άλλες ουσίες. (139)

Η οσμωτική πίεση στο μέσο συντήρησης παρέχεται από 120 mmol / l τρεαλόζη και ενισχύεται από 100 mmol / l γλυκονικό και 30 g / l HES, που προσφέρουν επαρκή προστασία έναντι του κυτταρικού οιδήματος. Υπάρχουν δύο τύποι διαλυμάτων του Πανεπιστημίου του Κιότο το διάλυμα εξωκυττάριο τύπου (ET-K) (Σύνθεση:  $Na^+$ : 100mmol / L,  $K^+$ : 44mmol / L) και το διάλυμα ενδοκυττάριο τύπου (IT-K) (Σύνθεση:  $Na^+$ : 20 mmol / L,  $K^+$ : 130mmol / L) που και οι δύο αρχικά χρησιμοποιήθηκαν στη μεταμόσχευση πνευμόνων (138).

Υπάρχουν πολλές μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα τόσο του ET-K όσο και του IT-K με άλλα διαλύματα συντήρησης, στη συντήρηση διαφόρων οργάνων για μεταμόσχευση.

### **6.2.7 Διάλυμα IGL -1**

Αυτό το διάλυμα αναπτύχθηκε στο Ινστιτούτο George Lopez στη Γαλλία και είναι ένα σχετικά νέο διάλυμα συντήρησης με χαμηλότερη συγκέντρωση καλίου και χαμηλότερο ιζώδες από το διάλυμα του Πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν (UW). Αυτά τα

χαρακτηριστικά έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν τη συντήρηση του ήπατος μετά από πολλαπλές αξιολογήσεις, μέσω πολλαπλών τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων συγκριτικών μελετών με UW. Το διάλυμα IGL χαρακτηρίζεται από αντιστροφή των συγκεντρώσεων  $K^+$  και  $Na^+$  του διαλύματος UW σε συνδυασμό με υποκατάσταση της 35- πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG 35) με υδροξυ-αιθυλ-άμυλο (HES) με αποτέλεσμα χαμηλότερο ιξώδες του IGL-1 σε σύγκριση με το διάλυμα UW (140, 141). Οι προστατευτικές δράσεις της PEG δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί πλήρως, αλλά πιστεύεται ότι οι PEG σταθεροποιούν τη μονοστιβάδα λιπιδίων στις κυτταρικές μεμβράνες και το πολυμερές έχει διαφορετική επίδραση σε μονοστιβάδες υπό διαφορετική (χαμηλή ή υψηλή) επιφανειακή πίεση. Σε περιπτώσεις χαμηλής επιφανειακής τάσης, η PEG σταθεροποιεί τη μεμβράνη. Βιοχημικά, η πυκνότερη στιβάδα λιπιδίων προκαλεί μειωμένη ρευστότητα μεμβράνης, μέσω αφυδάτωσης που προκαλείται από την PEG (142).

	UW	Celsior	HTK	IGL-1	Euro-Collins
Οσμωτικότητα	320	320	310	320	375
pH	7.4	7.3	7.2	7.4	7.1
Ιξώδες (cp)	5.70	1.15	1.8	1.28	N/a
$Na^+$ (mmol/l)	25-30	100	15	120	10
$K^+$ (mmol/l)	125-130	15	10	30	115
$Mg^{2+}$ (mmol/l)	5	13	4	5	-
$Ca^{2+}$ (mmol/l)	-	0.25	0.015	-	-
$Cl^-$ (mmol/l)	-	41.5	50	20	15
$PO_3^-$ (mmol/l)	25	-	-	25	47.5
$SO_4^-$ (mmol/l)	5	-	-	5	30

Πίνακας 2: Διαλύματα Συντήρησης -Σύσταση και ιδιότητες

## Κεφάλαιο 7

### Συντήρηση του παγκρέατος

Τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης του παγκρέατος έχουν βελτιωθεί σημαντικά την τελευταία εικοσαετία, καθώς επίσης και τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης των νησιδίων.(143) Οι λόγοι είναι ποικίλοι και περιλαμβάνουν τη βελτιωμένη ανοσοκαταστολή (144), την προφύλαξη ενάντια στις λοιμώξεις και τη θρόμβωση (145) και τις τροποποιήσεις στη χειρουργική τεχνική (146) και την τεχνική προετοιμασίας των νησιδίων.(147)

Επιπλέον, εξελίξεις στη συντήρηση των οργάνων έχουν αδιαμφισβήτητα σημαντική συμμετοχή στη βελτίωση των αποτελεσμάτων.(147, 148) Αυτό έχει επιτευχθεί ψύχοντας το πάγκρεας στους 4-8°C, εξασφαλίζοντας έτσι χαμηλό βασικό μεταβολισμό σε χαμηλή θερμοκρασία. Το πάγκρεας βεβαίως ως όργανο, παρουσιάζει συγκεκριμένα, μοναδικά ζητήματα ανατομίας. Πρώτον, όταν προορίζεται για ολική μεταμόσχευση οργάνου, το πάγκρεας λαμβάνεται με ένα τμήμα δωδεκαδακτύλου. Το έντερο (12/δάκτυλο) είναι πιο ευάλωτο σε ψυχρές ισχαιμικές βλάβες σε σχέση με τα άλλα όργανα της κοιλιάς. Δεύτερο, το πάγκρεας θεωρείται ένα χαμηλής αιματικής ροής όργανο, συγκρινόμενο με το νεφρό, επομένως είναι πιο ευάλωτο σε βαρότραυμα από επιθετική ψυχρή άρδευση, μετά τον αποκλεισμό της αορτής. Επιπλέον, τα εργαλεία και οι μέθοδοι συντήρησης για την μεταμόσχευση του παγκρέατος ως όργανο, δεν ισχύουν για την προετοιμασία των παγκρεατικών νησιδίων προς μεταμόσχευση. Πράγματι, η ψυχρή αποθήκευση μπορεί να είναι κατάλληλη για τη συντήρηση του παγκρέατος προς μεταμόσχευση, αλλά είναι ακατάλληλη σε περιπτώσεις που το πάγκρεας θα χρησιμοποιηθεί για νησίδια ή όταν χρησιμοποιούνται διευρυσμένα κριτήρια δότη. Η προσθήκη στο διάλυμα ψυχρής αποθήκευσης κυτταροπροστατευτικών παραγόντων και η μηχανική άρδευση (έκπλυση) μπορεί να βελτιώσουν τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης του παγκρέατος και των νησιδίων στο μέλλον. (149)

#### 7.1 Βλάβη ισχαιμίας/επαναιμάτωσης (IRI) παγκρέατος

Αμέσως μόλις η κυκλοφορία σε ένα όργανο σταματήσει κατά την λήψη του στο δότη, ο μεταβολισμός των παρεγχυματικών κυττάρων του μετατρέπεται από αερόβιος σε αναερόβιο και ξεκινούν να παράγονται επιβλαβείς μεταβολίτες. Ακολουθεί η θερμή ισχαιμία και στη συνέχεια τα επιβλαβή αποτελέσματα της επαναιμάτωσης στο μόσχευμα και η πτωχή λειτουργία κατά τη μετεγχειρητική/μεταμεταμοσχευτική περίοδο. Όταν πρόκειται για διαδικασία που αφορά δότη μετά κυκλοφορικό/καρδιακό θάνατο (Donor after Cardiac Death/DCD), τότε όλα αυτά τα ζητήματα επιδεινώνονται



και απειλούν ακόμα περισσότερο τη λειτουργικότητα του μοσχεύματος μετά τη μεταμόσχευση, αν και παίζει ρόλο και το όργανο και το πως εξελίσσεται η διαδικασία της λήψης. Η ψυχρή αποθήκευση με μείωση της θερμοκρασίας του μοσχεύματος, αποτελεί μέρος της προσπάθειας περιορισμού της μεταβολικής δραστηριότητας και άρα της παραγωγής και συσσώρευσης τοξινών κατά τη χρονική περίοδο της λήψης και της μεταφοράς.

Το πάγκρεας παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία σε περιόδους ισχαιμίας. Αυτό αντικατοπτρίζεται επίσης στην αυξημένη επίπτωση της παγκρεατίτιδας που ακολουθεί αιμορραγικό shock και χειρουργεία παρακάμψεων στην καρδιά. (150, 151)

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν αξιόπιστοι πρώιμοι δείκτες για την παγκρεατική βλάβη ισχαιμίας/επαναιμάτωσης (IRI – Ischemic/Reperfusion Injury). Τα επίπεδα αμυλάσης, λιπάσης και CRP ορού δεν συσχετίζονται καλά με την ένταση της παγκρεατίτιδας, πριν παρέλθουν λίγες ημέρες από τη μεταμόσχευση.

Η οφειλόμενη σε ισχαιμία ανεπάρκεια της μικροκυκλοφορίας, θεωρείται σήμα κατατεθέν της IRI (152- 154). Με τη φλεβική θρόμβωση του μοσχεύματος να θεωρείται υπεύθυνη για τις περισσότερες πρώιμες απώλειες του μοσχεύματος, οι κύριες προσπάθειες στην πειραματική μεταμόσχευση του παγκρέατος είναι εστιασμένες σε παράγοντες που στοχεύουν στην αύξηση της αιματικής ροής μετά την επαναιμάτωση. Αυτοί περιλαμβάνουν το νιτρικό οξίδιο (nitric oxide)(155), την αντιπηκτική προφύλαξη (156) και την πρόληψη της προσκόλλησης των ουδετεροφίλων (157). Παρόλα αυτά, καμία από αυτές τις στρατηγικές δεν έχει ελεγχθεί σε προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη. Πρόσφατα, η εμπειρία ενός κέντρου με χορήγηση υψηλής προφυλακτικής δόσης αντιθρομβίνης (3000 IU) ανέφερε χαμηλότερα ποσοστά θρόμβωσης και σημαντικά ελαττωμένα επίπεδα αμυλάσης και λιπάσης ορού σε αυτούς τους ασθενείς.(158) Η προφύλαξη ενάντια στην προσκόλληση των ουδετεροφίλων, με έναν ανασυνδυσμένο ανταγωνιστή της P-selectin (YSPSL), έχει πρόσφατα χρησιμοποιηθεί/αξιολογηθεί σε ανθρώπινη μεταμόσχευση νεφρού και έδειξε πρόληψη της μεταγραφής του γονιδίου της φλεγμονής, χωρίς ωστόσο ελάττωση της καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος. (159, 160) Απαιτούνται περαιτέρω αποτελέσματα για να εκτιμηθεί η αξία αυτών των στρατηγικών. Η προκλητή ισχαιμική προετοιμασία (remote ischemic preconditioning) αποτελεί μια υποσχόμενη νέα προσέγγιση, που κυρίως εφαρμόζεται σε παιδοκαρδιοχειρουργική (161) και που φαίνεται να προλαμβάνει την IRI σε πειραματική μεταμόσχευση παγκρέατος.(162, 163) Μια RCT που τρέχει τώρα ελέγχει αυτή την προσέγγιση, αξιολογώντας την επίδραση ενός βραχυχρόνιου αποκλεισμού στη ροή αίματος του κάτω άκρου πριν τη λήψη των οργάνων, στην επιβίωση των μοσχευμάτων νεφρού, ήπατος και παγκρέατος.

## 7.2 Συντήρηση Παγκρέατος προς μεταμόσχευση

Οι δύο κύριες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται πειραματικά και κλινικά για τη συντήρηση του παγκρέατος (ως όργανο), είναι η στατική ψυχρή αποθήκευση και η μηχανική έκπλυση. (149)

Η υποθερμική παλμική μηχανική τεχνική έκπλυσης που καταρχήν ανακαλύφθηκε από τον Carrel και εν συνεχεία έγινε δημοφιλής από τον Belzer (164), έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη για τη μεταμόσχευση νεφρού, αλλά όχι για τη μεταμόσχευση του παγκρέατος.

Πρώιμα πειράματα με τμηματικά μοσχεύματα σε κουνέλια από τον Florack και άλλους (165), ανέδειξαν ότι τα ποσοστά αποτυχίας με τη μηχανική έκπλυση ανήλθαν στο 30% στις 24 ώρες και στο 40% στις 48 ώρες, ενώ δεν υπήρξε αποτυχία στις 24 και 48 ώρες με την ψυχρή αποθήκευση. Τα αποτελέσματα αυτά, σε συνδυασμό με την πολυπλοκότητα που παρουσιάζει η μηχανική έκπλυση του παγκρέατος, έχουν κάνει την ψυχρή αποθήκευση την προτιμότερη και ευρύτερα χρησιμοποιούμενη μέθοδο για τη συντήρηση του παγκρέατος. (149)

Για την ψυχρή αποθήκευση του παγκρεατικού μοσχεύματος, τα πρώτα διαλύματα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα Collins (166,167), Sacks (168) και Euro-Collins. (169) Αλλά το διάλυμα του Πανεπιστημίου του Wisconsin (UW) (170, 171), δημιουργήθηκε και έχει πλέον γίνει το κατεξοχήν διάλυμα συντήρησης για τη μεταμόσχευση του παγκρέατος τα τελευταία 20 χρόνια. (149) Πρόσφατα, πολλαπλές αναφορές έχουν γίνει και σε άλλα διαλύματα συντήρησης τα οποία μπορεί να αποτελούν αποτελεσματικές εναλλακτικές του UW. (πίνακας 1)

**Table 1. Preservation Solutions**

Component (mmol/L)	EC	UW	HTK	Celsior	SCOT 15
Na+	10	28	15	100	143
K+	113.4	125	18	15	5
Ca++			0.015	0.26	1.7
PO <sub>4</sub>	57.6	25	9		
HCO <sub>3</sub>	10				25
Glucose	194				11
Raffinose		30			
Lactobionate		100		80	
Gluthation		3		3	
Allopurinol		1			
HES		50 g/L			
PEG 20					15 g/L
Viscosity	1.18	3.156		1.15	1.05

Abbreviations: EC, EuroCollins; UW, University of Wisconsin; HTK, histidine-tryptophane-ketoglutarate; SCOT, Solution de Conservation d'Organes et de Tissus.

Μελέτες που συγκρίνουν το UW με το διάλυμα ΗΤΚ (Histidine-Tryptophane-Ketoglutarate), έχουν αναδείξει ομοιότητες μεταξύ των δύο διαλυμάτων σχετικά με το πλαίσιο χαμηλού προς μέτριου όγκου έκπλυσης και βραχύ χρόνο ψυχρής ισχαιμίας ( $\leq 10$  ώρες) για το ΗΤΚ. (172-175)

Αντίθετα, σε άλλες μελέτες με παγκρέατα που εκπλύθηκαν με ΗΤΚ, βρέθηκε υψηλότερη επίπτωση μετεγχειρητικών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένης της παγκρεατίτιδας του μοσχεύματος, ανάγκη χρήσης οκτρεοτίδης και χαμηλότερο ποσοστό απεξάρτησης από την ινσουλίνη κατά την έξοδο από το νοσοκομείο. (176-178)

Το Celsior, ένα εξωκυττάριο χαμηλού ιζώδους διάλυμα συντήρησης που σχεδιάστηκε κατεξοχήν για μεταμοσχεύσεις καρδιάς, έχει χρησιμοποιηθεί πειραματικά στη συντήρηση του παγκρέατος με αντικρουόμενα αποτελέσματα: εναλλακτικό του UW κατά τον Balaban και άλλους, (179) σε αντίθεση με αυξημένο τραύμα ισχαιμίας/επαναιμάτωσης σύμφωνα με τον Uhlmann και άλλους (180). Για άλλα όργανα, όπως πνεύμονα (181) και ήπαρ (182-184), το διάλυμα Celsior επέδειξε παρόμοια κλινικά αποτελέσματα. Η πρώτη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε το UW με το Celsior για την κλινική μεταμόσχευση του παγκρέατος δημοσιεύτηκε από τον Boggi και άλλους (185) και ανέδειξε παρόμοια προφίλ ασφαλείας για τη συντήρηση του παγκρέατος. Από τον Maurique και άλλους (186) επίσης ανακοινώθηκε ότι η 2ετής επιβίωση του μοσχεύματος, τα ποσοστά παγκρεατικής διαφυγής και τα ποσοστά κλινικής παγκρεατίτιδας του μοσχεύματος ήταν παρόμοια, όποιο κι από τα δύο διαλύματα κι αν χρησιμοποιήθηκαν, τα οποία ισχύουν και για τη συντήρηση του νεφρού. (187)

Ένα νέο διάλυμα συντήρησης, το SCOT15 (Solution de Conservation d' Organes et de Tissus), που περιέχει μια εξωκυττάρια ιοντική σύνθεση που περιλαμβάνει polyethylene glycol (PEG) ως κολλοειδές, έχει πρόσφατα χρησιμοποιηθεί από τον Hauet και άλλους (188) για πειραματική συντήρηση οργάνων, αλλά ακόμα δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την συντηρηση του παγκρέατος.

### **7.3 Συντήρηση παγκρέατος για μεταμόσχευση νησιδίων**

Το UW έχει επίσης χρησιμοποιηθεί από το 1980 ως διάλυμα συντήρησης του παγκρέατος για κλινική μεταμόσχευση νησιδίων. Όταν έγιναν διαθέσιμες και άλλα διαλύματα συντήρησης, ο Salehi και άλλοι (189) ανέφεραν ότι η απόδοση νησιδίων από ανθρώπινα παγκρέατα που συντηρήθηκαν με ΗΤΚ ή UW, ήταν ισοδύναμη. Μια άλλη μελέτη από τον Hubert και άλλους (190), ανέδειξε ότι η απόδοση απομονωμένων νησιδίων από παγκρέατα που συντηρήθηκαν με Celsior, ήταν 2.1 φορές χαμηλότερη σε σχέση με αυτή στην οποία χρησιμοποιήθηκε UW. Η μελέτη αυτή υποστηρίζει ότι τα

διαλύματα συντήρησης χωρίς κολλοειδές μπορεί να είναι ακατάλληλα για την έκπλυση και ψυχρή αποθήκευση του παγκρέατος, πριν την απομόνωση των νησιδίων και τη μεταμόσχευση.

Αντιθέτως, οι Giraud και άλλοι (191) ανάδειξαν την πιθανότητα της κλινικής εφαρμογής και πλεονεκτημάτων της χρήσης SCOT, με αυξημένη απόδοση νησιδίων και ελαττωμένη ανοσογονικότητα του μοσχεύματος στη μεταμόσχευση παγκρεατικών νησιδίων. Χρησιμοποιώντας SCOT, οι ίδιοι συγγραφείς τελικώς βελτίωσαν τη διαδικασία απομόνωσης νησιδίων από παγκρέατα πτωματικών δοτών (192) σε ένα καρδιακό μοντέλο επίμυων.

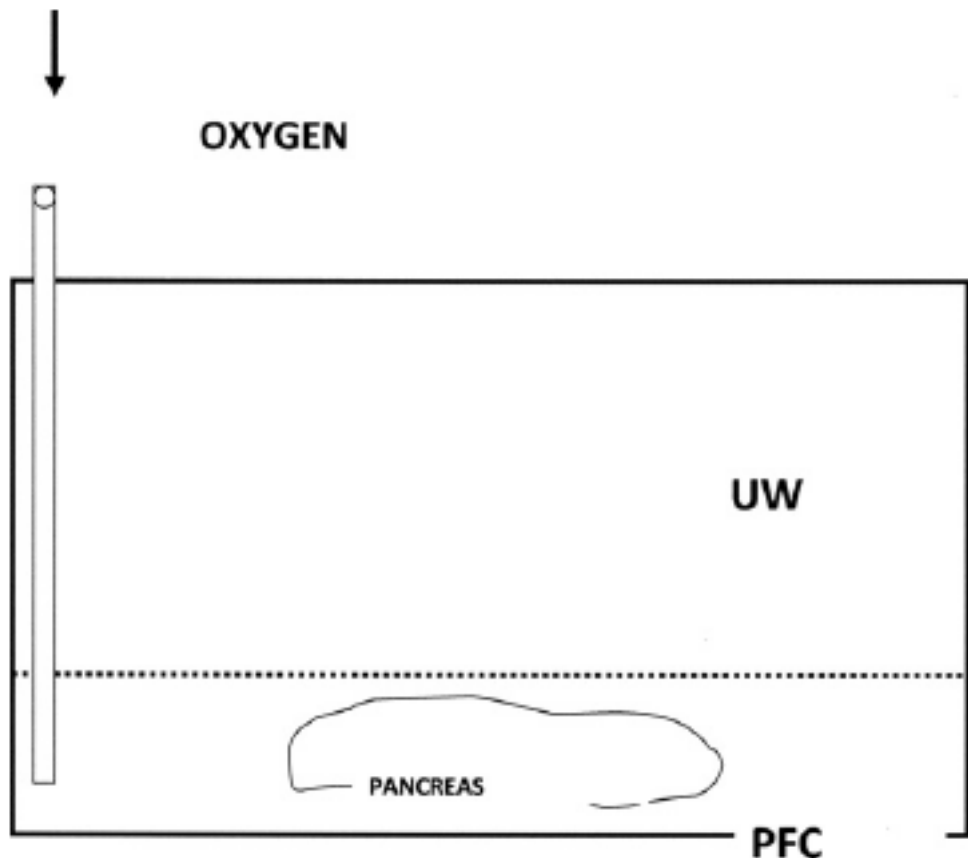
Βασισμένη σε αυτή την πρώιμη εμπειρία, υπάρχει μια συμφωνία ανάμεσα στα κύρια κέντρα μεταμόσχευσης νησιδίων, ότι η απόδοση νησιδίων και η ποιότητα μπορούν να βελτιωθούν με καλύτερες τεχνικές λήψης του παγκρέατος και με τη χρήση τεχνικών ψυχρής συντήρησης που δεν χρειάζονται απαραίτητα για τη μεταμόσχευση ολικού παγκρέατος. (149)

Η μέθοδος δύο στοιβάδων (2-layer method TLM) για τη συντήρηση του παγκρέατος αποτελεί παράδειγμα μιας τεχνικής για τη βελτίωση της απόδοσης και της ποιότητας νησιδίων, αυξάνοντας την οξυγόνωση του παγκρέατος κατά τη συντήρηση. Βασισμένη σε διάφορες μελέτες (193-195), η μέθοδος δύο στοιβάδων (TLM) έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως από κέντρα μεταμόσχευσης νησιδίων παγκοσμίως, αλλά ο μηχανισμός με τον οποίο βελτιώνει την απόδοση και την ποιότητα ανθρώπινων νησιδίων, δεν έχει γίνει ακόμα απολύτως κατανοητός. Έχει προταθεί από τους Matsuda και άλλους (196) ότι η με μέθοδο δύο στοιβάδων ψυχρή αποθήκευση, προστατεύει τα απομονωμένα νησίδια από την απόπτωση δια μέσου της οδού των μιτοχονδρίων. Ο Noguchi και άλλοι (197), σε ένα πειραματικό μοντέλο με χοίρους, ανέφεραν ότι η απόδοση νησιδίων από παγκρέατα που συντηρήθηκαν με TLM και ένα τροποποιημένο (έτσι ονομάστηκε) κλασσικό διάλυμα, ήταν σημαντικά υψηλότερη από τη συντήρηση με TLM και UW. Υποστήριξαν την υπόθεση ότι το διάλυμά τους φαίνεται να αναστέλει λιγότερο τη δράση της κολλαγενάσης σε σχέση με το UW.(198)

Έτσι, η μέθοδος δύο στοιβάδων (TLM) θα μπορούσε να αποτελεί μια υποσχόμενη τεχνική και για τη μεταμόσχευση παγκρέατος και για τη μεταμόσχευση νησιδίων (199), όταν χρησιμοποιούνται άλλες μέθοδοι συντήρησης.

Η βασική αρχή της μεθόδου δύο στοιβάδων (TLM) είναι η χρήση ενός ψυχρού διαλύματος συντήρησης, κυρίως UW, σε συνδυασμό με ένα διάλυμα μεταφοράς οξυγόνου the perfluorocarbons (PFC), το οποίο έχει μεγαλύτερο ειδικό βάρος. Έτσι το διάλυμα PFC κάθεται στον πάτο και το UW πάνω από αυτό. Το πάγκρεας υφίσταται την επαφή και τη δράση και των δύο διαλυμάτων. Η οξυγόνωση του PFC για 40 λεπτά πριν την τοποθέτηση του παγκρέατος είναι σημαντική για να διατηρηθεί επαρκής

συγκέντρωση οξυγόνου έως και για 24 ώρες. Η οξυγόνωση πρέπει να γίνει με μια πίεση 10-12mmHg και με μια ροή 50-100ml/min. Μετά την πάροδο των 40 λεπτών, τα παγκρέατα μπορούν να μεταφερθούν χωρίς την παρουσία οξυγόνωσης. Επιπλέον έχει δειχθεί ότι η διατήρησης της μέσης θερμοκρασίας στους 8°C έχει ως αποτέλεσμα την καλύτερη λειτουργία των νησιδίων, σε σύγκριση με τους 4°C.



**Fig 1.** The 2-layer method: University of Wisconsin (UW) solution is above and perfluorocarbons (PFC) solution below.

Ο επωφελής ρόλος της οξυγόνωσης στη βελτίωση της ποιότητας του παγκρέατος και της απομόνωσης των νησιδίων έχει επίσης επιβεβαιωθεί πειραματικά από τους Hacki και συν (200) που χρησιμοποίησαν απλή προοξυγόνωση διαφορετικών διαλυμάτων συντήρησης (UW, HTK, Celsior) και από τους Scott και συν (201) που χρησιμοποίησαν υγρό έγχυσης.

Επομένως, χρησιμοποιώντας μέθοδο 1 ή 2 στοιβάδων, χρησιμοποιώντας perfluorocarbons που είναι αδρανή διαλύματα με υψηλή δυνατότητα για διαλυόμενο οξυγόνο, ή την οξυγόνωση μέσω οποιουδήποτε άλλου τρόπου, αυτές οι μέθοδοι έχει αποδειχθεί να είναι επιτυχείς για τη συντήρηση του παγκρέατος σε ψυχρή αποθήκευση. Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα PFCs μπορούν να παρασκευαστούν ως γαλάκτωμα, υπάρχει

μια τεράστια ανανέωση του ενδιαφέροντος στη χρήση του γαλακτώματος για συνεχή μηχανική έκπλυση ή για απλή έκπλυση με το διάλυμα. Πράγματι, οι Taylor και συν (202) ανέφεραν ότι η απομόνωση νησιδίων από παγκρέατα νεαρών χοίρων μπορεί να επιτευχθεί μετά από 24ωρη συντήρηση με υποθερμική μηχανική έκπλυση (HMP hypothermic machine perfusion). Η HMP είναι καλά ανεκτή, και οδηγεί σε μέτριο οίδημα αλλά όχι σε απώλεια της λειτουργίας των νησιδίων που λαμβάνονται. Επιπλέον το οίδημα φαίνεται να βοηθά την ενζυμική πέψη, παράγοντας έτσι μεγαλύτερη απόδοση και καθαρότητα των νησιδίων σε σχέση με το πάγκρεας που υφίσταται 24-ωρη στατική ψυχρή αποθήκευση. Παράλληλα οι Karcz και συν (203) έχουν αναπτύξει ένα μοντέλο μηχανικής έκπλυσης για παγκρέατα νεαρών χοίρων που είναι απλό, αξιόπιστο και προφυλάσσει την ιστοπαθολογική ακεραιότητα του μοσχεύματος. Το μοντέλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επιπλέον μελέτες για να βελτιώσει την ποιότητα της συντήρησης του παγκρέατος και να αξιολογήσει την κατάσταση, αλλά και τη βελτίωση της βιωσιμότητας των οριακών παγκρεατικών μοσχευμάτων.

#### **7.4 Συμπεράσματα**

Με τον αριθμό των μεταμοσχεύσεων παγκρέατος να αυξάνει και την εφαρμογή της κλινικής μεταμόσχευσης νησιδίων να αποτελεί πραγματικότητα, μια σημαντική έλλειψη παγκρεάτων θα διαφανεί σύντομα. Θα χρειαστούν καλύτερες τεχνικές συντήρησης από την απλή ψυχρή αποθήκευση. Εφόσον οι ελεγχόμενοι πτωματικοί δότες παγκρέατος μπορεί να αποτελούν μια δυνητική πηγή παγκρεατικών μοσχευμάτων, πρέπει να προβλεφθούν και άλλες τεχνικές συντήρησης. Πράγματι, με τους πτωματικούς δότες, συγκεκριμένες ισχαιμικές βλάβες και μετεγχειρητικές επιπλοκές μπορεί ειδικά να παρατηρηθούν με την παρατεταμένη συντήρηση ψυχρής αποθήκευσης. (204, 205)

Η χρήση της TLM είναι υποσχόμενη για παρατεταμένους χρόνους κλινικής συντήρησης του παγκρέατος και αναβαθμισμένη θερμή ισχαιμική προσβολή. (148)

Επομένως, υπάρχει επείγουσα ανάγκη να αποκτηθεί πρόσβαση στην τεχνολογία TLM όχι μόνο για τη συντήρηση του παγκρέατος για μεταμόσχευση νησιδίων, αλλά και για την μεταμόσχευση του παγκρέατος ως οργάνου καθαυτή. Η τεχνική της μηχανικής έκπλυσης είναι επίσης μια μέθοδος συντήρησης του παγκρέατος που πρέπει να επαναξιολογηθεί από τη σκοπιά των νέων τεχνολογιών, χρησιμοποιώντας άλλα υγρά έκπλυσης, θερμοκρασίες και οξυγόνωση για να συντηρηθεί το παγκρεατικό μόσχευμα.

## **II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. Εισαγωγή/Βιβλιογραφικά δεδομένα**

Η μεταμόσχευση αποτελεί το μοναδικό μέσο επιβίωσης σε ασθενείς που βρίσκονται σε τελικό στάδιο ανεπαρκείας κάποιου ζωτικού οργάνου. Σχετικά με τη μεταμόσχευση του παγκρέατος, στόχος της είναι η επίτευξη ευγλυκαιμίας, χωρίς την ανάγκη εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η ελάττωση των επιπλοκών που σχετίζονται με το Σακχαρώδη Διαβήτη.

Τις πρώτες 4 (τέσσερις) δεκατίες των μεταμοσχεύσεων (1950-1980), η συντήρηση των οργάνων μέχρι τη μεταμόσχευσή τους, αποτέλεσε πολύ μεγάλο πεδίο έρευνας. Η κλινική εφαρμογή του διαλύματος του Πανεπιστημίου του Wisconsin (UW) έδωσε πολύ σημαντική ώθηση στα προγράμματα μεταμοσχεύσεων σε όλο το δυτικό κόσμο κι όχι μόνον. Το συγκεκριμένο διάλυμα είναι πλέον το gold standard για την έκπλυση και την συντήρηση των μοσχευμάτων. Είναι ένα στείρο μη πυρετογόνο διάλυμα, το οποίο ψύχεται σε θερμοκρασία 0 – 8°C πριν την χρήση του. Έχει οσμωτικότητα περί τα 320 mOsm και pH 7.4.



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

### **2. Σκοπός**

Σκοπός αυτής της πειραματικής εργασίας είναι να εξεταστεί η πιθανή επίδραση τεσσάρων (4) διαφορετικών χημικών μορίων, εκ των οποίων 3 είναι ήδη γνωστά φάρμακα, του 21 αμινοστεροειδούς U-74389G (Λαζαροειδούς), της Ερυθροποιητίνης,

της Σιλδεναφίλης και της Οκτρεοτίδης, στην πρόληψη των ιστικών βλαβών από την ισχαιμία/επαναιμάτωση, με στόχο την καλύτερη διατήρηση αυτών προς μεταμόσχευση.

### **Φαρμακολογικά δεδομένα**

Για να αποφευχθεί η βλάβη οργάνων λόγω ισχαιμίας ή λόγω ενεργοποίησης κυττάρων, ή λόγω διείσδυσης μονοπύρηνων κυττάρων κατά την επαναιμάτωση, μπορεί να πραγματοποιηθούν ορισμένοι φαρμακολογικοί ελιγμοί στο δότη ή στο αλλομόσχευμα. Οι παρατηρήσεις ότι τα βιοδραστικά αέρια όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO), το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) και το υδρόθειο (H<sub>2</sub>S) προάγουν την επιβίωση ή/και τη λειτουργία οργάνων, ιστών και μεμονωμένων μεταμοσχεύσεων κυττάρων έχει αποτελέσει μια ακόμη στρατηγική για τη βελτίωση της επιτυχίας της μεταμόσχευσης οργάνων (206).

Το CO, ένα υποπροϊόν της αποδόμησης της αίμης από αιμοξυγενάσες (HO-1, HO-2, HO-3), έχει αποδειχθεί ότι έχει κυτταροπροστατευτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Η εισπνεόμενη θεραπεία ωστόσο, εφαρμόζεται μόνο μετά από ισχαιμική πρόκληση και συνεπάγεται την ανάγκη ελεγχόμενου αερισμού. Επιπλέον, η εισπνοή CO ενέχει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων καρδιακών παρενεργιών όπως αρρυθμίες και μειωμένη καρδιακή παροχή, ή ακόμη και έμφραγμα. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο μεταμόσχευσης ήπατος αρουραίου, έχει αναφερθεί ότι η σύντομη εισπνοή CO του δέκτη κατά τη διάρκεια της περιόδου μεταμόσχευσης, βελτιώνει τη βλάβη του ηπατικού μοσχεύματος και αναστέλλει τις προφλεγμονώδεις αποκρίσεις κατά τη διάρκεια της προκαλούμενης από μεταμόσχευση ψυχρής ηπατικής IRI. Η εισπνοή CO σε χαμηλή συγκέντρωση παρέχει προστασία νεφρικών μοσχευμάτων έναντι της ψυχρής βλάβης ισχαιμίας επαναιμάτωσης και προκαλεί μια συνολικά βελτιωμένη λειτουργία νεφρικού μοσχεύματος μετά τη μεταμόσχευση (207). Επιπρόσθετα, έχει δοκιμαστεί η ex vivo απελευθέρωση CO στο διάλυμα συντήρησης πριν από την έκπλυση και η ψυχρή αποθήκευση, η οποία είχε ως αποτέλεσμα τη μειωμένη φλεγμονώδη απόκριση και την καλύτερη λειτουργία φραγμού του εντέρου κατά την εντερική μεταμόσχευση σε αρουραίους. Μια ασφαλέστερη εναλλακτική λύση είναι η χρήση μορίων απελευθέρωσης CO, μια νέα κατηγορία φαρμακευτικών φαρμάκων (208), τα οποία έχουν εφαρμοστεί επιτυχώς σε προκλινικά μοντέλα ζώων για τη μεταμόσχευση καρδιάς (209), στην παιδική ηλικία (210) και στη μεταμόσχευση ήπατος (211).

Το NO που συνήθως συντίθεται από L-αργινίνη με NO συνθετάση (eNOS), μοιράζεται τουλάχιστον έναν κοινό μηχανισμό δράσης με CO, δηλαδή και τα δύο διεγείρουν την γουανυλική κυκλάση. Ο τρίτος πιθανός αέριος μεσολαβητής που προστατεύει από την IRI είναι το H<sub>2</sub>S, ένα άχρωμο, τοξικό και εύφλεκτο αέριο. Αν και τα διαθέσιμα δεδομένα



μέχρι στιγμής φαίνονται πολλά υποσχόμενα, απαιτείται περισσότερη έρευνα πριν το H<sub>2</sub>S μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κυτταροπροστατευτικός μεσολαβητής στη μεταμόσχευση οργάνων (212).

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

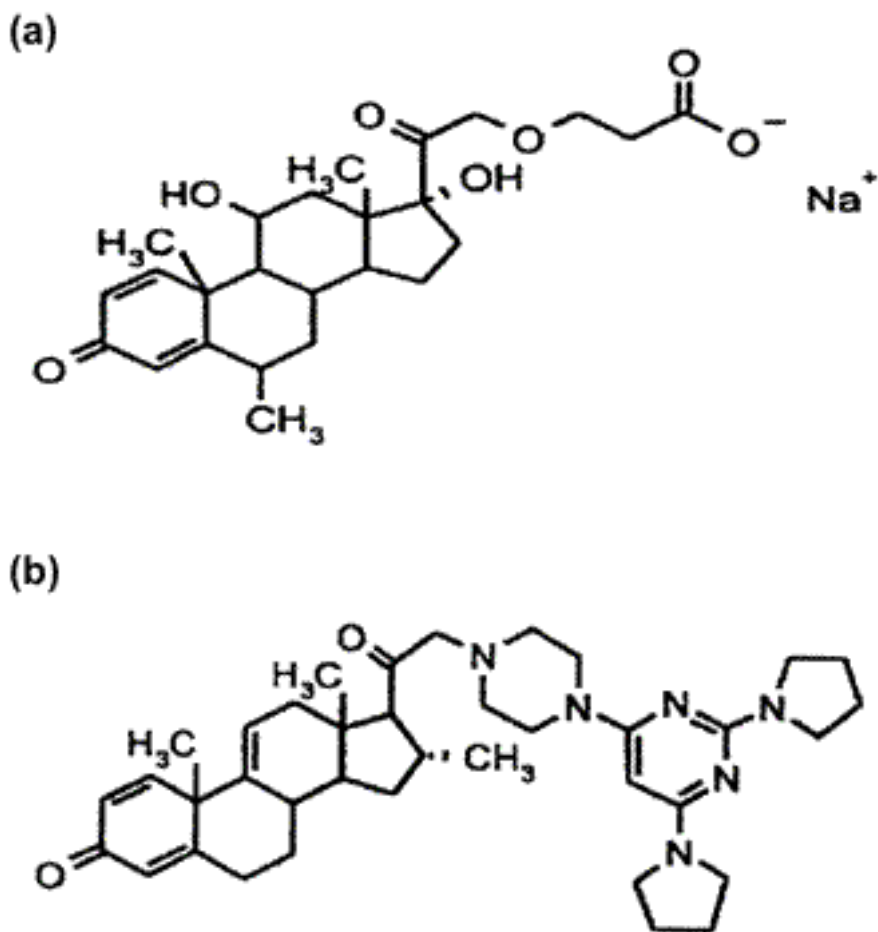
Χρησιμοποιήθηκε λαζαροειδής, ερυθροποιητίνη, σιλδεναφίλη και οκτρεοτίδη, για να εμπλουτιστεί το διάλυμα του πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν (UW) για τη συντήρηση του παγκρέατος.

### **Λαζαροειδής**

Τα λαζαροειδή (21 – αμινостεροειδή), είναι μια οικογένεια από στοιχεία που εμποδίζουν την οξείδωση της μεμβράνης των λιπιδίων. Δεν εμφανίζουν αλατοκορτικοειδική και γλυκοκορτικοειδική δράση. Δρουν ως ισχυρά αντιοξειδωτικά, έχοντας ως δράση την αναστολή της Fe-εξαρτώμενης οξείδωσης των λιπών.

Τα λαζαροειδή αναστέλλουν την παραγωγή των κυτταροκινών, την ενεργοποίηση των κυττάρων του Kupffer και των ουδετερόφιλων, την απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος και την έκφραση μορίων προσκόλλησης (213). Αναφέρεται ότι εμφανίζουν 10.000 φορές μεγαλύτερη αντιοξειδωτική δράση από την μεθυλπρεδνιζολόνη.

Έχουν δράση σταθεροποίησης της κυτταρικής μεμβράνης και εξαιρετική συγγένεια προς τις μεμβράνες των λιπιδίων. Οι αρνητικώς φορτισμένες φωσφορικές ομάδες της μεμβράνης των λιπιδίων αντιδρούν με τα θετικώς φορτισμένα νιτρώδη ανιόντα της πιπεραζίνης. (214)



**Figure 3.**  
 Chemical structures of (a) glucocorticoid steroid methylprednisolone (shown as sodium salt of 21-hemisuccinate ester) and (b) nonglucocorticoid 21-aminosteroid (lazaroid) tirilazad mesylate.

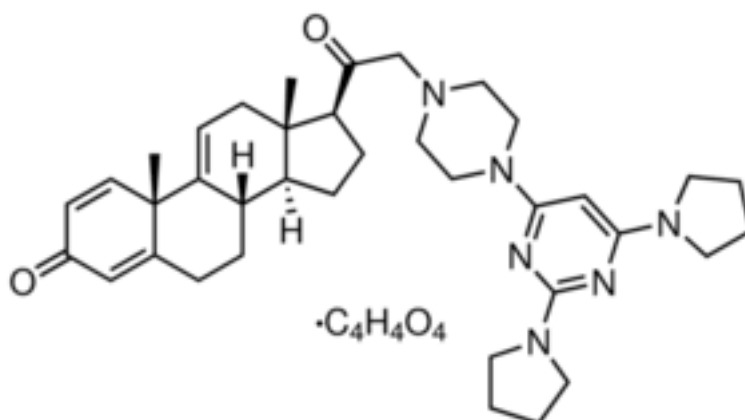
Οι πρώτες μελέτες αναφέρονται στην ισχαιμική βλάβη του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ). Έκτοτε, έχουν μελετηθεί και σε άλλα όργανα όπως στο ήπαρ, στην καρδιά, στους πνεύμονες και στους νεφρούς, με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Όμως, οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει θετική επίδραση στο σύνδρομο ισχαιμίας/επαναιμάτωσης. (215)(216)

#### Λαζαροειδές U – 74389G

Ο αντιοξειδωτικός παράγοντας U – 74389G είναι ανάλογο των στεροειδών αλλά στερείται των επιπλοκών της κορτικοθεραπείας (γλυκοκορτικοειδών και αλατοκορτικοειδών). Οι υπάρχουσες μελέτες χρησιμοποιώντας περαματικά μοντέλα σε

διάφορα είδη ζωικών προτύπων αντικατοπτρίζουν τις διαφορές αυτών.

Η δόση και ο τρόπος χορήγησης των εν λόγω λαζαροειδών αποτελεί αντικείμενο μελέτης.



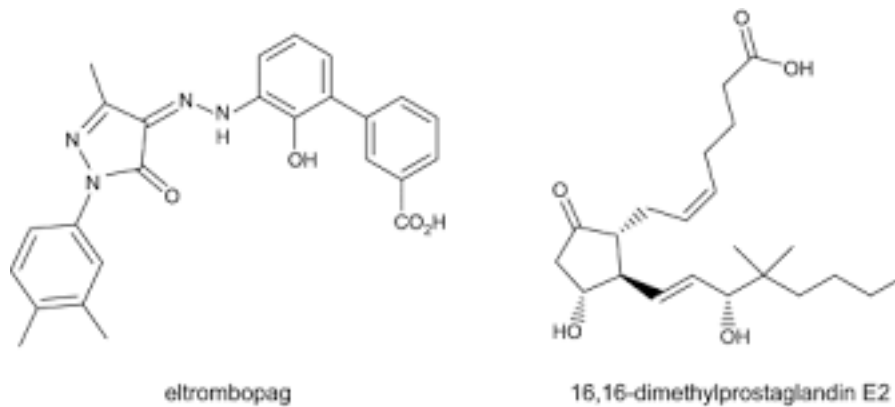
Χημική δομή του U – 74389G (Λαζαροειδής)

Ειδικά για το λαζαροειδές U – 74389G, σε πειραματική μελέτη μεταμόσχευσης του πνευμόνα, η προσθήκη του στο διάλυμα UW ( University of Wisconsin) βελτίωσε την ανταλλαγή των αερίων και μείωσε την οξείδωση των λιπών και την ιστική καταστροφή περισσότερο από την ενδοφλέβια χορήγηση. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι μειώνει την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στα μονοκύτταρα του πνευμονικού παρεγχύματος, μετά από πνευμονική αιμορραγία σε επιμύες. (217)

Σε μελέτη της προστατευτικής δράσης του U 74389G in vivo, παρατηρήθηκε μείωση της οξείδωσης των λιπών, όπως φάνηκε από τη μείωση των επιπέδων MDA, καταστολή της εκφρασης των προφλεγμονωδών γονιδίων και δυσχέρια της μετανάστευσης των πολυμορφοπύρηνων στο ήπαρ. (218)

### Ερυθροποιητίνη

Η ερυθροποιητίνη είναι μια γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη (219). Στις αρχές του 19<sup>ο</sup> αιώνα παρατηρήθηκε η σχέση μεταξύ της υποξίας και της ερυθροποίησης σε μεγάλο υψόμετρο. Αρχικά, υπέθεσαν την παρουσία ενός χυμικού ερυθροποιητικού παράγοντα και τελικώς κατέληξαν στην απόκριση στην υποξία ως το βασικό ρυθμιστή της παραγωγής των ερυθροκυττάρων.



### Χημική δομή της ερυθροποιητίνης

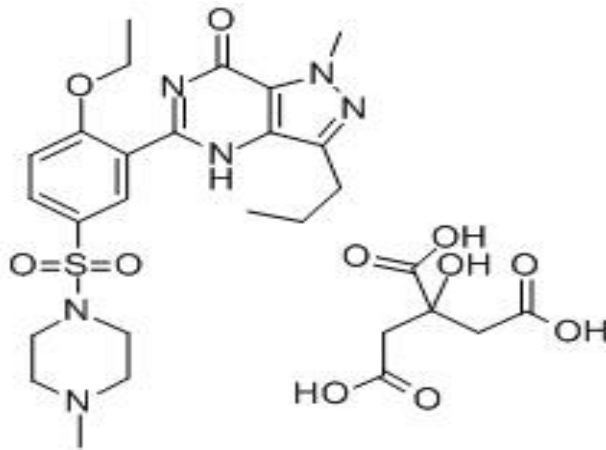
Η κύρια θέση παραγωγής της είναι στους νεφρούς, στο διάμεσο ιστό των τριχοειδικών αγγείων στα νεφρικά σωληνάκια και ειδικότερα στα ενδοθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. (220).

Η ηπατική παραγωγή της ερυθροποιητίνης είναι μεγαλύτερη κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη (221). Η στροφή από την ηπατική στην νεφρική παραγωγή γίνεται στην 30<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης και ολοκληρώνεται τον 7<sup>ο</sup> – 8<sup>ο</sup> μήνα. Στον ενήλικα, το 10 – 20 % της ερυθροποιητίνης παράγεται στο ήπαρ από τα ηπατοκύτταρα. (222, 223)

Οι υδατάνθρακες είναι απαραίτητοι για την έκκριση και την βιολογική δράση του μορίου και πολύ σημαντικοί για τον μεταβολισμό της.(224)

### Σιλδεναφίλη

Η σιλδεναφίλη είναι ένα υδατοδιαλυτό αρωματικό μόριο. Αποτελεί έναν ισχυρό και εκλεκτικό αναστολέα, και η χημική δομή είναι παρόμοια με της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανισίνης (cGMP). Είναι αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5), ενζύμου που είναι υπεύθυνο για την αποδόμηση της γουανισίνης. Η φωσφοδιεστεράση τύπου 5, ανήκει σε μια σημαντική οικογένεια πρωτεϊνών η οποία αριθμεί έντεκα διαφορετικά μέλη και παίζει ρόλο στην αποδόμηση της γουανισίνης. Είναι παρούσα στο πνευμονικό αγγειακό σύστημα.



Χημική δομή της σιλденаφίλης.

Και η σιλденаφίλη αυξάνει τη γουανοσίνη εντός των κυττάρων, που βρίσκονται στο λείο μυ των αγγείων κι έχει ως αποτέλεσμα την χάλαση. Είναι παρούσα στο πνευμονικό αγγειακό σύστημα και στα ενδοθηλιακά τοιχώματα του πέους. (225) Στην πνευμονική υπέρταση παρατηρείται μειωμένη παραγωγή NO-CGMP (226), από το αγγειακό ενδοθήλιο με ταυτόχρονη αυξημένη έκφραση της PDE5 στα κύτταρα των λείων μυών της πνευμονικής αρτηρίας (227).

Αρχικά χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία της υπέρταση και της στηθάγχης, αλλά η αντιυπερτασική δράση ήταν ήπια και η θεραπευτική δραστηριότητα για την στηθάγχη, περιορισμένη ( 228).

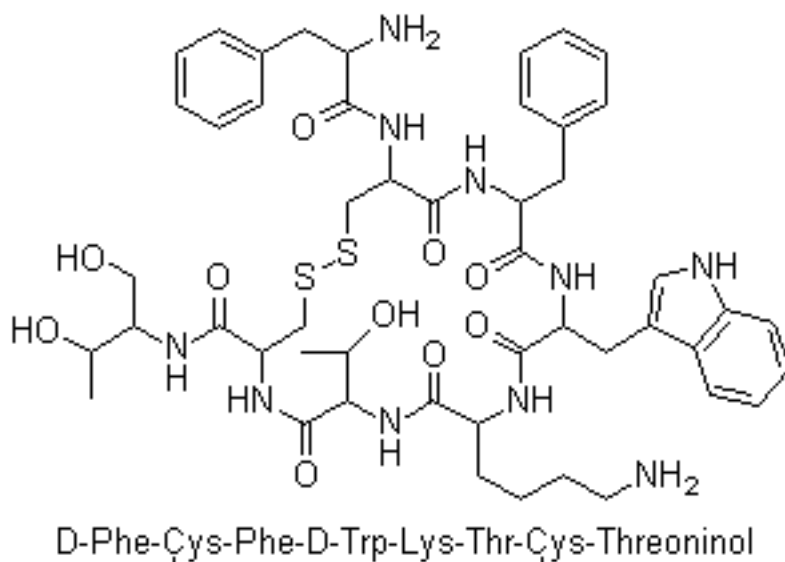
Μελέτες σε ζώα με κίρρωση του ήπατος, ανέδειξαν μειωμένη απάντηση στο αγγειακό ενδοθήλιο, αγγειοδιαστολή στο NO – cGMP και μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα λόγω μειωμένης δραστηριότητας της eNOS, οδηγώντας σε αύξηση των ενδοηπατικών αγγειακών αντιστάσεων. (229).

Οι ερευνητές Σαββάνης και συν. μελέτησαν την σιλденаφίλη σε επίμυες πριν την πρόκληση της ισχαιμίας, όπου παρατηρήθηκε μείωση της ηπατοκυτταρικής νέκρωσης και της φλεγμονώδους διηθήσεως, σε αντίθεση με τα ζωικά προτύπα της δεύτερης ομάδας I/R όπου και παρουσίασαν μεγαλύτερο βαθμό νέκρωσης καθώς και φλεγμονής στην μικροσκοπική εξέταση. Τα αποτελέσματα αναδεικνύουν την ευεργετική επίδραση σε κυτταρικό επίπεδο, ενώ οι βιοχημικοί δείκτες ηπατοκυτταρικής βλάβης (AST και ALT) ήταν μειωμένοι στην ομάδα που έλαβε σιλденаφίλη. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η σιλденаφίλη βελτιώνει τη ροή στα κολποειδή του ήπατος μέσω της σταθεροποιητικής δράσης στην κυτταρική μεμβράνη των ενδοθηλιακών και των ηπατικών κυττάρων και ελαχιστοποιεί την είσοδο και την υπερφόρτωση ασβεστίου. Με αυτό τον τρόπο, συμβάλλει στην άμβλυνση της ιστικής βλάβης που προκαλείται από το οξειδωτικό stress (230). Επιπλέον, της έχει αποδοθεί και απευθείας απενεργοποίηση των

ελευθέρων ριζών οξυγόνου. (231)

### Οκτρεοτίδη

Η οκτρεοτίδη, είναι συνθετικό οκταπεπτιδίο, ανάλογο της φυσιολογικής υπάρχουσας σωματοστατίνης. Έχει παρόμοιες φαρμακολογικές δράσεις σε ποικίλα συστήματα του οργανισμού, αλλά με σημαντικά παρατεταμένη διάρκεια δράσεως. Έχει την ιδιότητα να αναστέλλει την παθολογική έκκριση της αυξητικής ορμόνης, των πεπτιδίων, καθώς και της σεροτονίνης που παράγονται από το γαστρο – εντερο – παγκρεατικό ενδοκρινικό σύστημα. Η ανασταλτική δράση της οκτρεοτίδης στην αναγέννηση του ήπατος, πιθανόν να οφείλεται στην κυτταροστατική δράση της στα ηπατοκύτταρα.



Χημική δομή της οκτρεοτίδης

Στις ημέρες μας παρατηρείται μια αυξημένη κινητικότητα στα πειραματικά πρωτόκολλα στις ηπατικές κακοήθειες. Η χορήγηση της σε καρκίνο του ήπατος άλλα και των χοληφόρων σε ανεξάρτητες κυτταρικές σειρές έχει δοκιμαστεί με θετικά αποτελέσματα (232), ενώ ο ρυθμός ηπατικής αναγέννησης δεν είναι πάντα συγχρονισμένος με το ρυθμό ανάκαμψης της ηπατικής λειτουργίας (233).

Η χορήγηση οκτρεοτίδης αναστέλλει τόσο την αναγέννηση του ήπατος, όσο και την ανάπτυξη όγκων μετά από τμηματική ηπατεκτομή.(234)

Στα ίδια αποτελέσματα καταλήγουν και πειραματικά μοντέλα με ηπατικές μεταστάσεις.

(235)

Προσφατές μελέτες έρχονται να υποστηρίξουν την ανασταλτική δράση της οκτρεοτίδης στην ηπατική ινώση, μέσω συνεργασίας με τα κύτταρα του Ito.

Τα κύτταρα του Kupffer αποτελούν δυναμικά παράγοντα κινητοποίησης φλεγμονωδών μεσολαβητών, με αποτέλεσμα φλεγμονώδεις διαταραχές του ήπατος. Η οκτρεοτίδη και η δράση της επί των κυττάρων του Kupffer λειτουργεί ως ανοσορρυθμιστικός και αντιφλεγμονώδης παράγοντας στο ήπαρ. (236)

### 3. Σχεδιασμός

Η προσεκτική αναζήτηση της βιβλιογραφίας (pubmed) έδειξε ότι το έργο είναι πρωτότυπο για τους ακόλουθους λόγους :

- δεν έχουν δοκιμαστεί για τη δράση τους πριν την λήψη των οργάνων από το δότη (pre-treatment),
- δεν έχουν δοκιμαστεί για την προστατευτική τους δράση εντός του διαλύματος συντήρησης,
- δεν έχουν δοκιμασθεί στα κρίσιμα στάδια της λήψης και της συντήρησης οργάνων όπου υπάρχουν ήδη εγκαταστημένες βλάβες,
- δεν έχει διερευνηθεί έως τώρα η αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδης δράση τους και η επίδραση τους με αναλυτικό ιστοπαθολογικό έλεγχο, στο προτεινόμενο μοντέλο.
- δεν έχουν διερευνηθεί πιθανοί μοριακοί μηχανισμοί για την ερμηνεία της πιθανής ευεργετικής τους δράσης,
- κανένα δεν έχει δοκιμαστεί, ειδικά μάλιστα στα προτεινόμενα στάδια μελέτης, σε μεγάλα ζωικά πρότυπα.

### 4. Υλικά και μέθοδος

Στο Ερευνητικό – Πειραματικό Κέντρο ELPEN σχεδιάστηκε να μελετηθούν 54 ζώα (θηλυκοί και αρσενικοί χοίροι,  $\geq 20$  kg), με τήρηση των κανονισμών που προβλέπει ο νόμος για την προστασία των ζώων και μετά από ειδική άδεια από την Επιστημονική Επιτροπή Έρευνας του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Τα ζώα χωρίστηκαν σε πέντε ομάδες.

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

χορηγήθηκε καμία ουσία.

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

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

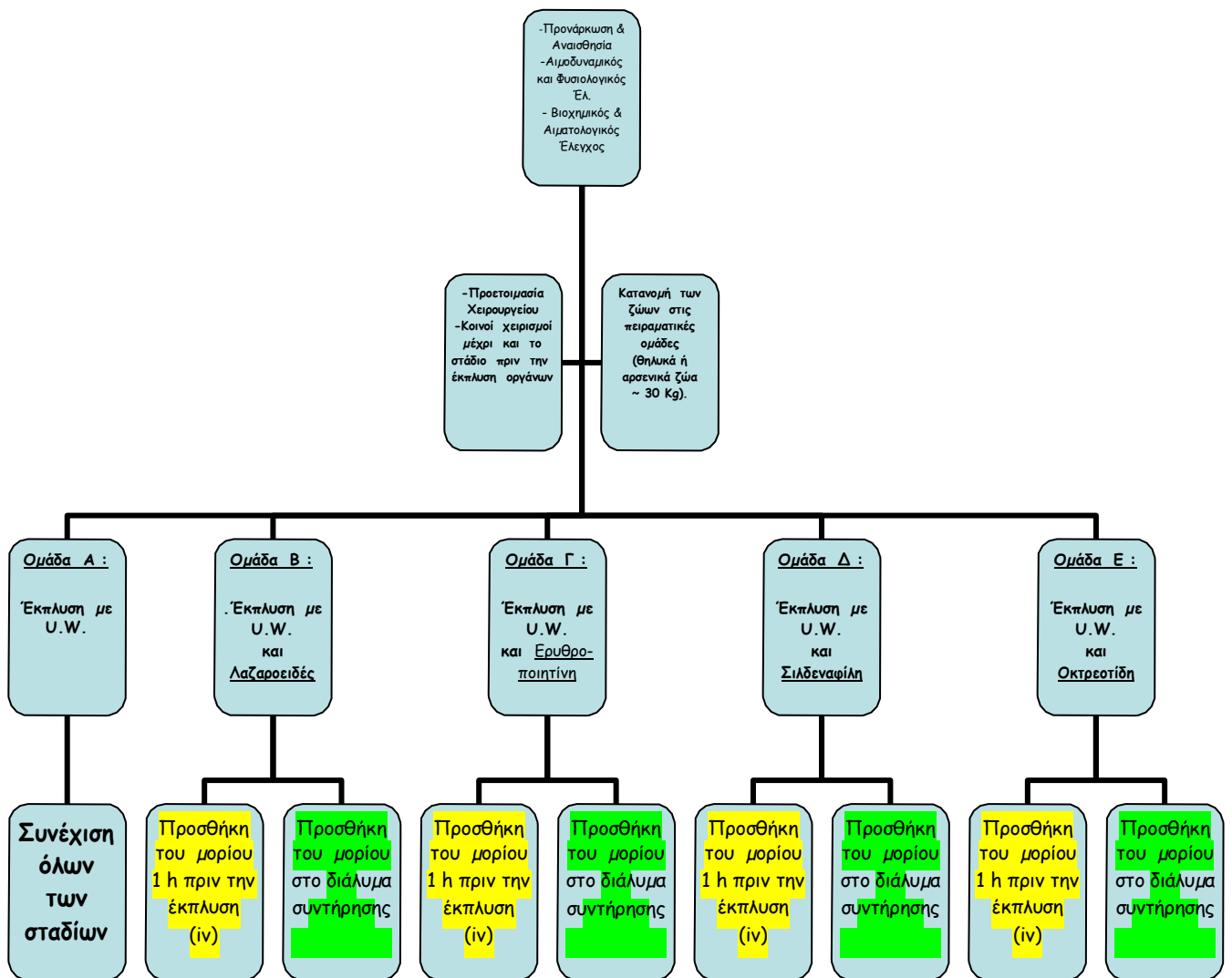
Ομάδα Δ: (n=12) Στην ομάδα αυτή χορηγήθηκε είτε ενδοφλεβίως (σε 6 ζώα), είτε στο διάλυμα συντήρησης (στα υπόλοιπα 6 ζώα) σιλδεναφίλη (1,4mg/kg).

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

Κατά τη διενέργεια του πειράματος ακολουθήθηκε απολύτως ο βασικός αρχικός σχεδιασμός.



## ΒΑΣΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ



Προνάρκωση – Αναισθησία :

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

Στη συνέχεια, και ενώ το υπό μελέτη ζώο βρίσκεται υπό αναισθησία αλλά διατηρεί αυτόματη αναπνοή, ακολουθεί ενδοτραχειακή διασωλήνωση με τη χρήση λαρυγγοσκοπίου (μεγάλη ευθεία λάμα) και ενδοτραχειακού σωλήνα με cuff μεγέθους 7.0-7.5 (Portex, ID Smiths Medical, Keene, NH, USA). Εν συνεχεία, χορηγείται

ενδοφλεβίως προποφόλη 1 mg/kg, cis-atracurium 0.15 mg/kg και φεντανύλη 4μg/kg για να επιτευχθεί το επιθυμητό βάθος αναισθησίας. Για τη διατήρηση της αναισθησίας χορηγείται συνεχής στάγδην προποφόλη 9 mg/kg/h και cis-atracurium 0.2 mg/kg/h, ενώ για αναλγησία επιπρόσθετες δόσεις φεντανύλης (1μg/kg).

VT 10-12 ml/kg

PaCO<sub>2</sub> 30-35 mmHg

Καρδιογράφημα, Αιμοδυναμικός έλεγχος:

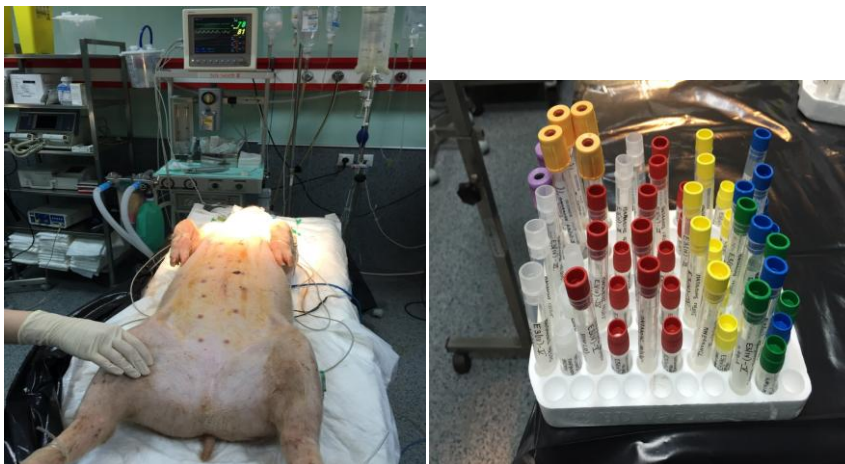
- Καρδιογράφημα
- Παλμικό οξύμετρο
- Καпноγράφος
- Τοποθέτηση κεντρικής αρτηριακής και κεντρικής φλεβικής γραμμής.
- Μέτρηση βάση του «κανόνα των 100»

Μέση συστολική αρτηριακή πίεση 70 – 100 mmHg

PaO<sub>2</sub> > 100 mmHg

Hg > 100 g/L

Κεντρική φλεβική πίεση 8 – 10 mmHg



Βιοχημικός & Αιματολογικός έλεγχος

- Γενική αίματος
- Ουρία, κρεατινίνη
- Τροπονίνη

- Σάκχαρο
- Αμυλάση
- Ηλεκτρολύτες
- Ηπατικές δοκιμασίες
- Έλεγχος πήκτικότητας
- Αέρια αρτηριακού αίματος/ Αιματοκρίτης

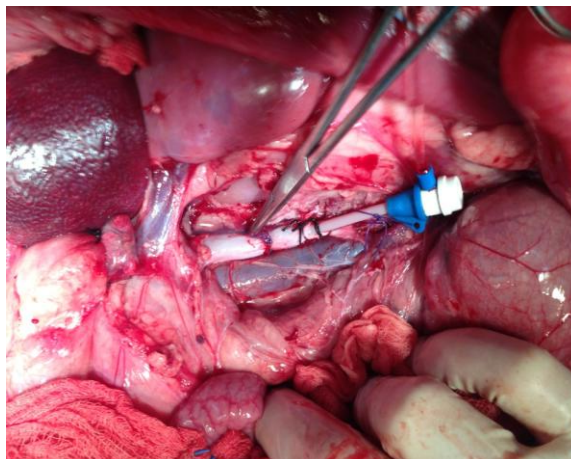
#### Φυσιολογικός έλεγχος

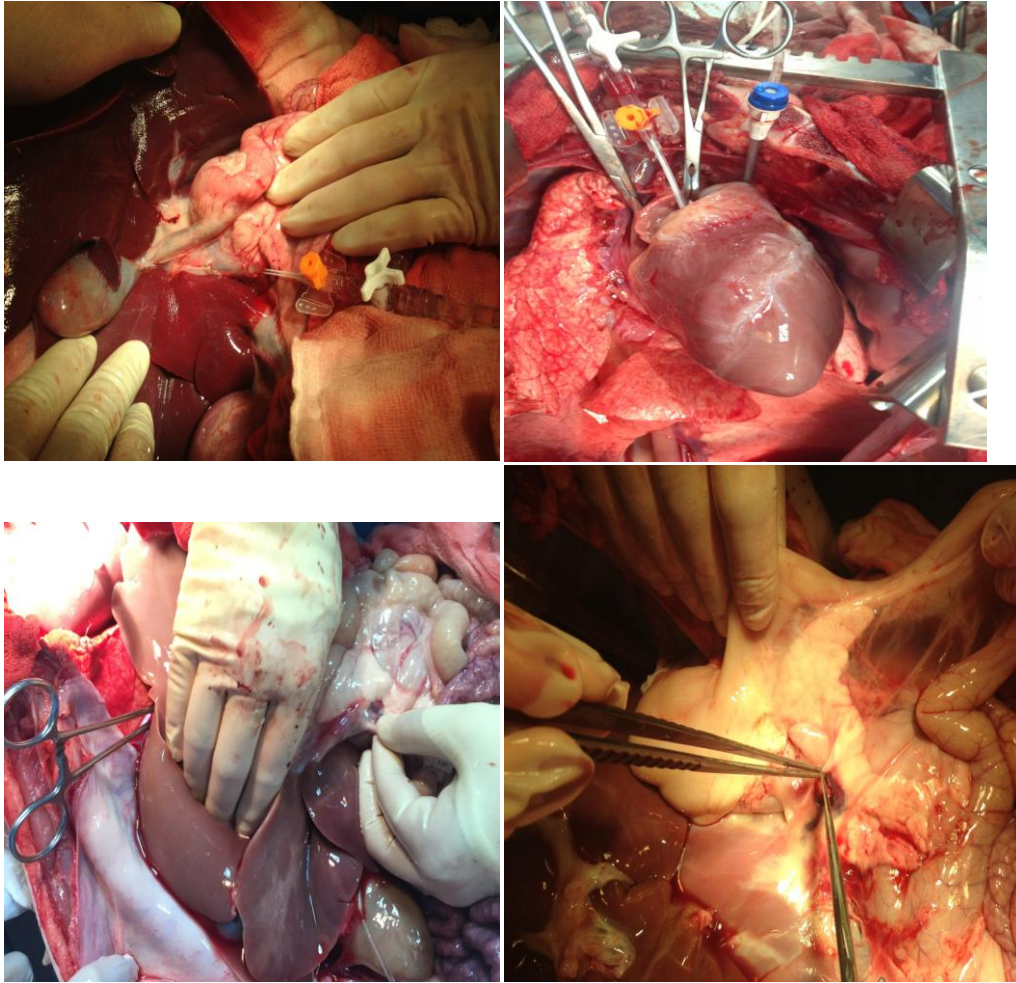
- Θερμοκρασία ζώου
- Ωριαία διούρηση

#### Χημειοπροφύλαξη

#### Προετοιμασία χειρουργείου λήψης οργάνων (στείρες συνθήκες) :

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





Λήψη οργάνων :

Με τις προβλεπόμενες συνθήκες, αντίστοιχες για κάθε όργανο, φυλάσσονται μέσα σε αποστειρωμένα ειδικά δοχεία, με διάλυμα U.W.

Δοσολογίες μορίων – φαρμάκων :

Λαζαροειδές : 10 mg / Kg

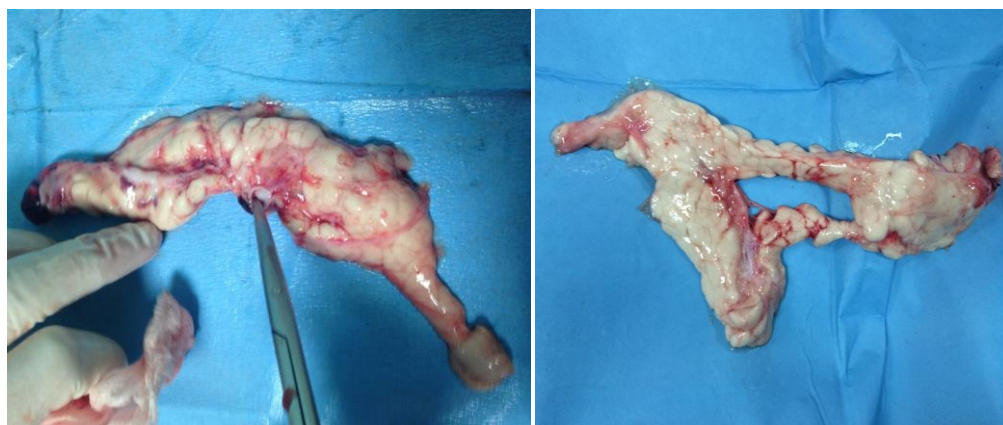
Ερυθροποιητίνη : 1000 IU/kg

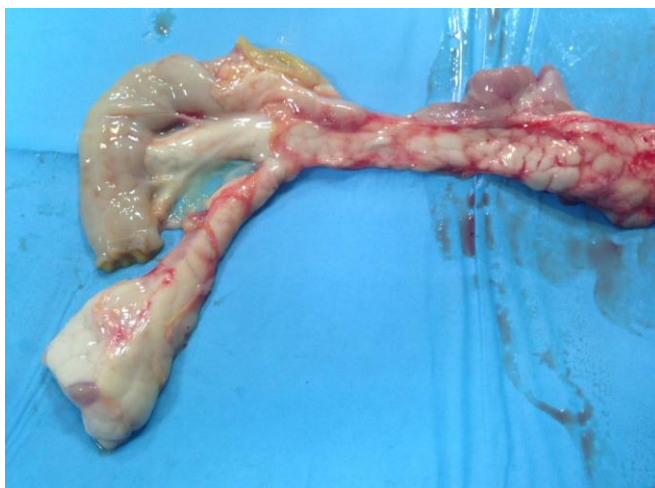
Σιλденаφίλη : 1,4 mg/Kg

Οκτρεοτίδη : 25 mcg

Χρόνοι λήψεων για Ιστοπαθολογικό και Βιοχημικό έλεγχο:

Λήψεις Όλες οι μετρήσεις γίνονται στις ίδιες φάσεις ώστε να υπάρξει παράλληλη και ικανή ερμηνεία των ευρημάτων και των παθοφυσιολογικών μηχανισμών.
1 – Πριν τη χορήγηση των μορίων (ο ίδιος χρόνος και για την ομάδα ελέγχου)
2 – Πριν την έναρξη της έκπλυσης
3 – Πριν την έναρξη της ψυχρής ισχαιμίας (έτοιμα για συντήρηση).
4 – Μετά 8 ώρες συντήρησης
5 – Λήξη πειράματος, μετά 24 ώρες συντήρησης
Ιστοπαθολογικός έλεγχος
Βιοχημεία : MDA, TNF- $\alpha$ , MPO





Όλες οι μετρήσεις έγιναν στις ίδιες φάσεις ώστε να υπάρξει παράλληλη και ικανή ερμηνεία των ευρημάτων. Οι λήψεις βιοψιών έγιναν πριν την χορήγηση των μορίων, πριν την έναρξη της έκπλυσης, πριν την έναρξη της ψυχρής ισχαιμίας, 8 ώρες και 24 ώρες μετά (λήξη του πειράματος).

## 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 5.1 Στατιστική ανάλυση

Οι τιμές των ποσοτικών μεταβλητών παρουσιάζονται χρησιμοποιώντας τη μέση τιμή (mean), την τυπική απόκλιση (SD), τα τυπικά σφάλματα (SE), το διάμεσο (median) και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR), ενώ για τις ποιοτικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν οι συχνότητες ( $v$ ) και τα ποσοστά (%). Ο έλεγχος της κανονικής κατανομής των δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας το Shapiro-Wilks test.

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

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

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

Σε περίπτωση που δεν ικανοποιήθηκαν οι προϋποθέσεις της κανονικής κατανομής των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν τα μη παραμετρικά τεστ Kruskal-Wallis και Mann-Whitney για την ανάλυση των δεδομένων. Το μοντέλο ανάλυσης συνδιακύμανσης (Analysis of covariance) χρησιμοποιήθηκε για την σύγκριση των απόλυτων μεταβολών των μεταβλητών από τον χρόνο 1 στον χρόνο 2, ανάμεσα στις τρεις ομάδες, προσαρμόζοντας παράλληλα και την τιμή των μεταβλητών στο χρόνο 1 ώστε να υπάρχει έλεγχος της επίδρασης τυχόν διαφορών στο χρόνο 1 στις 3 ή 5 ομάδες.

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

## 5.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

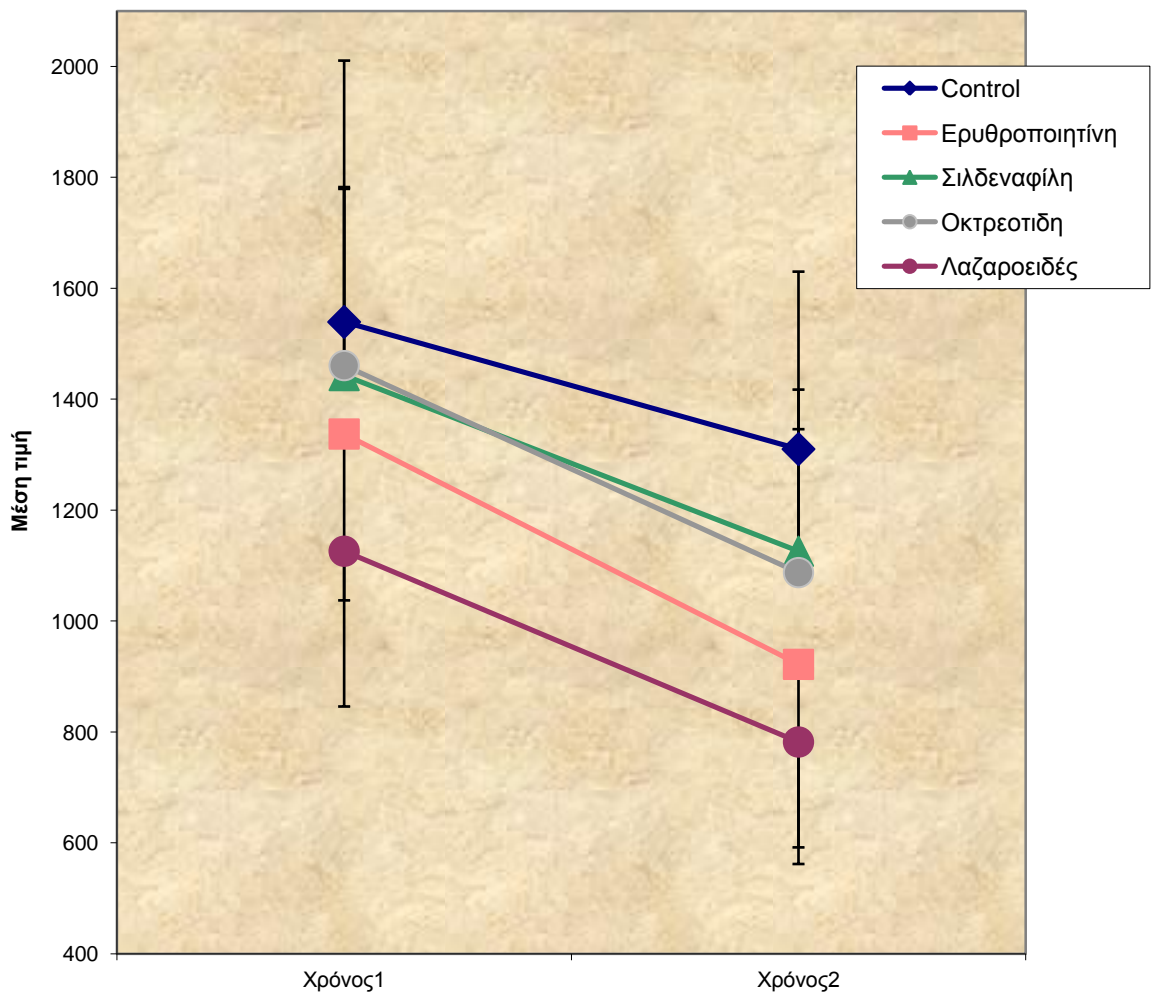
- Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη ΑΜΥΛΑΣΗ διαχρονικά ανάμεσα στα φαρμακευτικά σχήματα

( 1 ώρα πριν την έκπλυση )

Χρησιμοποιήθηκε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες για να ελεγχθεί η αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα παρέμβαση και τον παράγοντα χρόνο για τη μεταβλητή ΑΜΥΛΑΣΗ (δηλαδή αν η μεταβλητή ΑΜΥΛΑΣΗ μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες παρέμβασης).

Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση ( $p=0,694$ ), άρα η μεταβλητή ΑΜΥΛΑΣΗ μεταβάλλεται διαχρονικά με τον ίδιο τρόπο στις ομάδες παρέμβασης.

### ΑΜΥΛΑΣΗ



Χρησιμοποιείται το μοντέλο διακυμανσης κατά 1 παράγοντα για να συγκριθούν οι 3



ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
Χρόνος 1			
Control	1539,48	236,74	0.348
Ερυθροποιητίνη	1337,44	299,51	
Σιλδεναφίλη	1442,77	342,55	
Οκτρεοτιδη	1460,83	549,38	
Λαζαροειδές	1126,07	279,96	
Χρόνος 2			
Control	1310,27	323,13	0,046
Ερυθροποιητίνη	922,06	360,26	
Σιλδεναφίλη	1126,15	222,79	
Οκτρεοτιδη	1087,52	332,91	
Λαζαροειδές	782,03	193,28	

**Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τη χρονική εκτίμηση του Χρόνου 1 ( $p=0.348$ ), αλλά υπάρχει γι' αυτήν του Χρόνου 2 ( $p=0,046$ ). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στις ομάδες Control και Λαζαροειδές ( $p=0,044$ )**

Επειδή δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση, μπορούν να συγκριθούν οι 3 ομάδες, ανεξάρτητα του παράγοντα χρόνου.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
Control	1424,88	263,97	0,127
Ερυθροποιητίνη	1129,75	295,11	
Σιλδεναφίλη	1284,46	270,20	
Οκτρεοτιδη	1274,18	437,79	
Λαζαροειδές	954,05	229,00	

Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες του δείκτη ΑΜΥΛΑΣΗ, ανεξάρτητα του παράγοντα χρόνου ( $p=0,127$ ).

Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή ΑΜΥΛΑΣΗ κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά .

	Χρόνος 1	Χρόνος 2	p-value
--	----------	----------	---------

	Μέση τιμή	TA	Μέση τιμή	TA	
Control	1539,48	236,74	1310,27	323,13	0,041
Ερυθροποιητίνη	1337,44	299,51	922,06	360,26	0,037
Σιλδεναφίλη	1442,77	342,55	1126,15	222,79	0,013
Οκτρεοτίδη	1460,83	549,38	1087,52	332,91	0,013
Λαζαροειδές	1126,07	279,96	782,03	193,28	0,002

**Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στον χρόνο 1 και 2 για όλες τις ομάδες Control (p=0,041), Ερυθροποιητίνη (p=0,037), Σιλδεναφίλη (p=0,013), Οκτρεοτίδη (p=0,013) και Λαζαροειδές (p=0,002)**

Χρησιμοποιούνται τα τεστ Kruskal-Wallis - Mann-Whitney (μη παραμετρικά) και το μοντέλο one-way ANOVA και ο παράγοντας τεστ Bonferroni (παραμετρικά) για να μελετηθούν οι διαφορές ανάμεσα στις 5 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής απο το χρόνο 1 στο χρόνο 2 του δείκτη ΑΜΥΛΑΣΗ

	%μεταβολή χρόνο 1 σε χρόνο 2		p-value
	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	
Control	-15,33	13,20	0,355
Ερυθροποιητίνη	-30,90	23,63	
Σιλδεναφίλη	-20,91	10,09	
Οκτρεοτίδη	-23,68	8,31	
Λαζαροειδές	-29,72	9,53	
	Median	IQR	
Control	-14,61	23,84	0,361
Ερυθροποιητίνη	-24,51	43,89	
Σιλδεναφίλη	-20,15	19,49	
Οκτρεοτίδη	-23,17	15,92	
Λαζαροειδές	-29,00	17,04	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής απο το χρόνο 1 στο χρόνο 2 για τον δείκτη ΑΜΥΛΑΣΗ με την παραμετρική ανάλυση (p=0,355), αλλά και με την μη-παραμετρική (p=0,361).

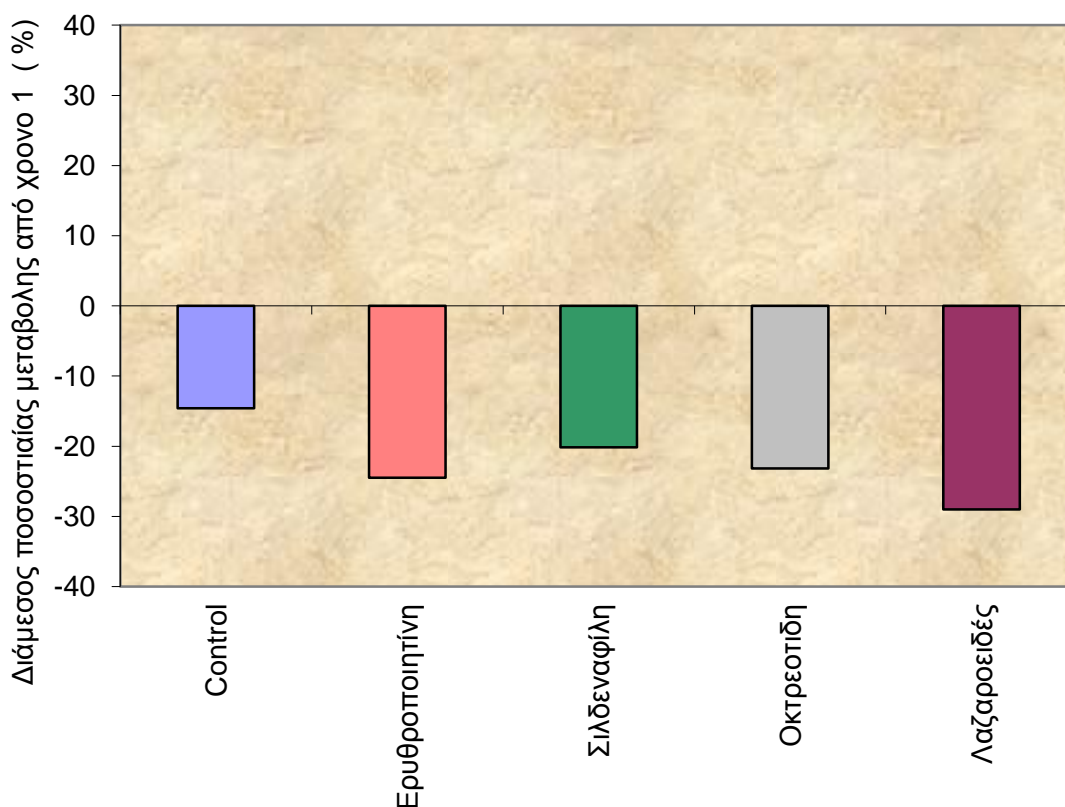
Τέλος, χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης συνδιακύμανσης, μπορούν να συγκριθούν ανάμεσα στις 3 ομάδες οι απόλυτες μεταβολές της μεταβλητής ΑΜΥΛΑΣΗ από το χρόνο 1 στο χρόνο 2, προσαρμοζόμενες ως προς τις διαφορές που υπάρχουν στο χρόνο 1.

	Απόλυτη μεταβολή από τον χρόνο 1 στον χρόνο2		p-value
	ΠΜΤ	95% CI	
Control	<b>-172,07</b>	-330,07 -14,07	0,172
Ερυθροποιητίνη	<b>-431,94</b>	-601,36 -262,52	
Σιλδεναφίλη	<b>-294,75</b>	-449,69 -139,81	
Οκτρεοτίδη	<b>-344,86</b>	-500,16 -189,55	
Λαζαροειδές	<b>-437,71</b>	-601,59 -273,82	

ΠΜΤ προσαρμοσμένη μέση τιμή

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της απόλυτης μεταβολής της μεταβλητής ΑΜΥΛΑΣΗ, από τον χρόνο 1 στον χρόνο 2, προσαρμοσμένο ως προς το χρόνο 1 (p=0,172).

### ΑΜΥΛΑΣΗ

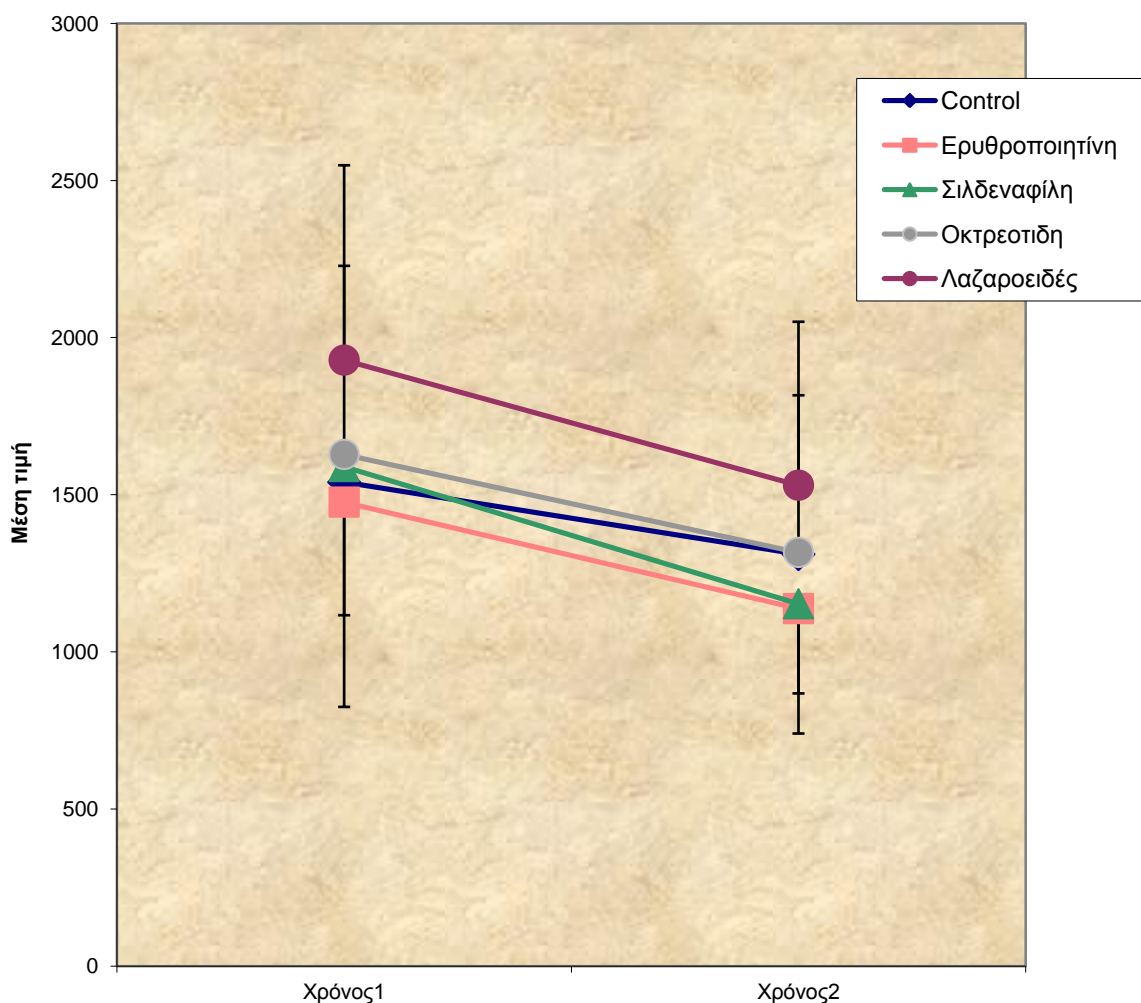


- Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη ΑΜΥΛΑΣΗ διαχρονικά ανάμεσα στα φαρμακευτικά σχήματα

(Στο διάλυμα συντήρησης)

Χρησιμοποιήθηκε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες, για να ελεγχθεί η αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα παρέμβαση και τον παράγοντα χρόνο για την μεταβλητή ΑΜΥΛΑΣΗ (δηλαδή αν η μεταβλητή ΑΜΥΛΑΣΗ μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες παρέμβασης). Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση ( $p=0,684$ ), άρα η μεταβλητή ΑΜΥΛΑΣΗ μεταβάλλεται διαχρονικά με τον ίδιο τρόπο στις ομάδες παρέμβασης.

### ΑΜΥΛΑΣΗ



Χρησιμοποιείται το μοντέλο διακύμανσης κατά 1 παράγοντα για να συγκριθούν οι 3 ομάδες, σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
Χρόνος 1			

Control	1539,48	236,74	0.664
Ερυθροποιητίνη	1476,12	363,19	
Σιλδεναφίλη	1589,30	765,28	
Οκτρεοτίδη	1627,92	605,06	
Λαζαροειδές	1928,00	617,31	
Χρόνος 2			
Control	1310,27	323,13	0,486
Ερυθροποιητίνη	1137,25	268,92	
Σιλδεναφίλη	1152,70	413,06	
Οκτρεοτίδη	1316,07	491,24	
Λαζαροειδές	1530,00	513,42	

Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την χρονική εκτίμηση του Χρόνου 1 ( $p=0.664$ ) και του Χρόνου 2 ( $p=0,486$ ).

Επειδή δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση, μπορούν να συγκριθούν οι 3 ομάδες, ανεξάρτητα του παράγοντα χρόνου.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	p-value
Control	1424,88	263,97	0,589
Ερυθροποιητίνη	1306,68	304,76	
Σιλδεναφίλη	1371,00	586,57	
Οκτρεοτίδη	1471,99	542,88	
Λαζαροειδές	1729,00	548,70	

Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες του δείκτη ΑΜΥΛΑΣΗ, ανεξάρτητα του παράγοντα χρόνου. ( $p=0,589$ ).

Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή ΑΜΥΛΑΣΗ κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

	Χρόνος 1		Χρόνος 2		p-value
	Μέση τιμή	ΤΑ	Μέση τιμή	ΤΑ	
Control	1539,48	236,74	1310,27	323,13	0,041
Ερυθροποιητίνη	1476,12	363,19	1137,25	268,92	0,008
Σιλδεναφίλη	1589,30	765,28	1152,70	413,06	0,034
Οκτρεοτίδη	1627,92	605,06	1316,07	491,24	0,010
Λαζαροειδές	1928,00	617,31	1530,00	513,42	0,020

**Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στον χρόνο 1 και 2 για όλες τις ομάδες Control ( $p=0,041$ ), Ερυθροποιητίνη ( $p=0,008$ ),**

**Σιλδεναφίλη (p=0,034), Οκτρεοτίδη (p=0,010) και Λαζαροειδές (p=0,020).**

Χρησιμοποιούνται τα τεστ Kruskal-Wallis - Mann-Whitney (μη παραμετρικά) και το μοντέλο one-way ANOVA και παράγοντας τεστ Bonferroni (παραμετρικά) για να μελετηθούν οι διαφορές ανάμεσα στις 5 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής απο το χρόνο 1 στο χρόνο 2, του δείκτη ΑΜΥΛΑΣΗ.

	%μεταβολή χρόνο 1 σε χρόνο 2		p-value
	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	
Control	-15,33	13,20	0,700
Ερυθροποιητίνη	-22,48	10,16	
Σιλδεναφίλη	-24,17	9,10	
Οκτρεοτίδη	-18,87	7,44	
Λαζαροειδές	-20,59	14,72	
	Median	IQR	
Control	-14,61	23,84	0,337
Ερυθροποιητίνη	-21,96	20,09	
Σιλδεναφίλη	-20,06	16,98	
Οκτρεοτίδη	-18,66	13,34	
Λαζαροειδές	-21,72	23,82	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής απο το χρόνο 1 στο χρόνο 2 για τον δείκτη ΑΜΥΛΑΣΗ με την παραμετρική ανάλυση (p=0,700), αλλά και με την μη-παραμετρική (p=0,337)

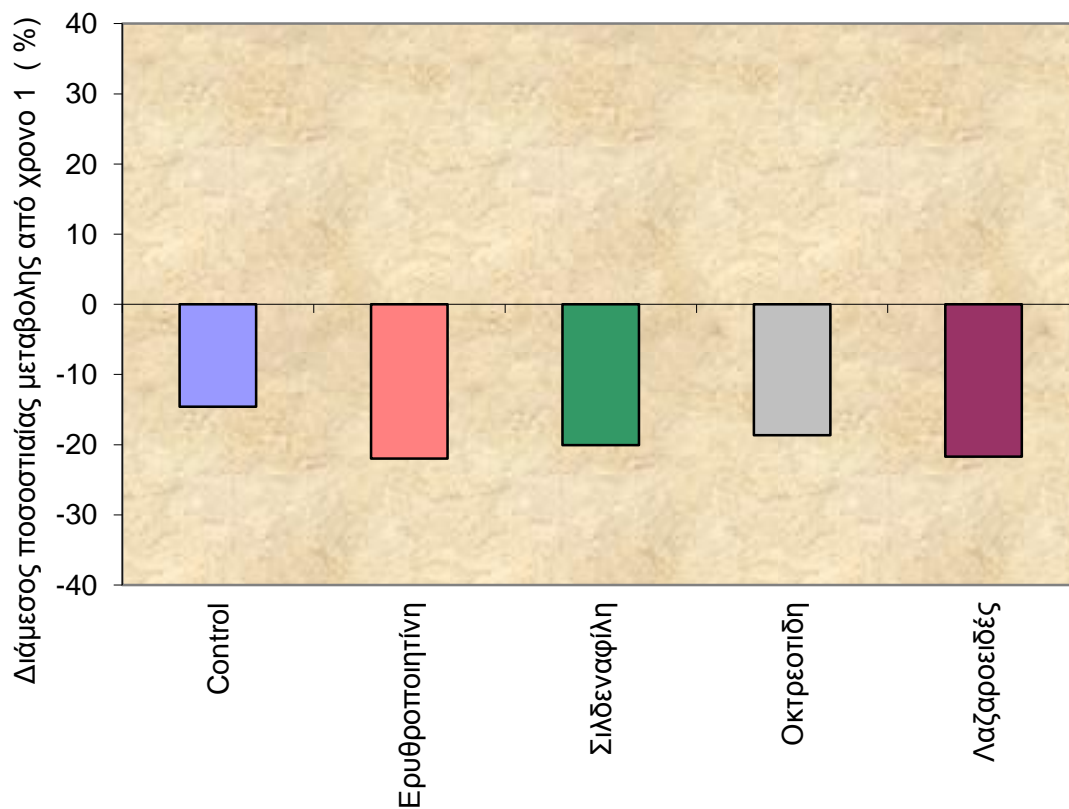
Τέλος, χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης συνδιακύμανσης, μπορούν να συγκριθούν ανάμεσα στις 5 ομάδες οι απόλυτες μεταβολές της μεταβλητής ΑΜΥΛΑΣΗ απο το χρόνο 1 στο χρόνο 2, προσαρμοζόμενες ως προς τις διαφορές που υπάρχουν στο χρόνο 1.

	Απόλυτη μεταβολή από τον χρόνο 1 στον χρόνο 2			p-value
	ΠΜΤ	95% CI		
Control	<b>-259,84</b>	-419,12	-100,55	0,435
Ερυθροποιητίνη	<b>-390,42</b>	-550,69	-230,16	
Σιλδεναφίλη	<b>-450,76</b>	-609,63	-291,90	
Οκτρεοτίδη	<b>-313,25</b>	-472,00	-154,50	
Λαζαροειδές	<b>-300,26</b>	-464,40	-136,12	

ΠΜΤ προσαρμοσμένη μέση τιμή

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 5 ομάδες της απόλυτης μεταβολής της μεταβλητής ΑΜΥΛΑΣΗ από τον χρόνο 1 στο χρόνο 2, προσαρμοσμενο ως προς το χρόνο 1 (p=0,435).

## ΑΜΥΛΑΣΗ



- Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη MDA πάγκρεας διαχρονικά ανάμεσα στα φαρμακευτικά σχήματα

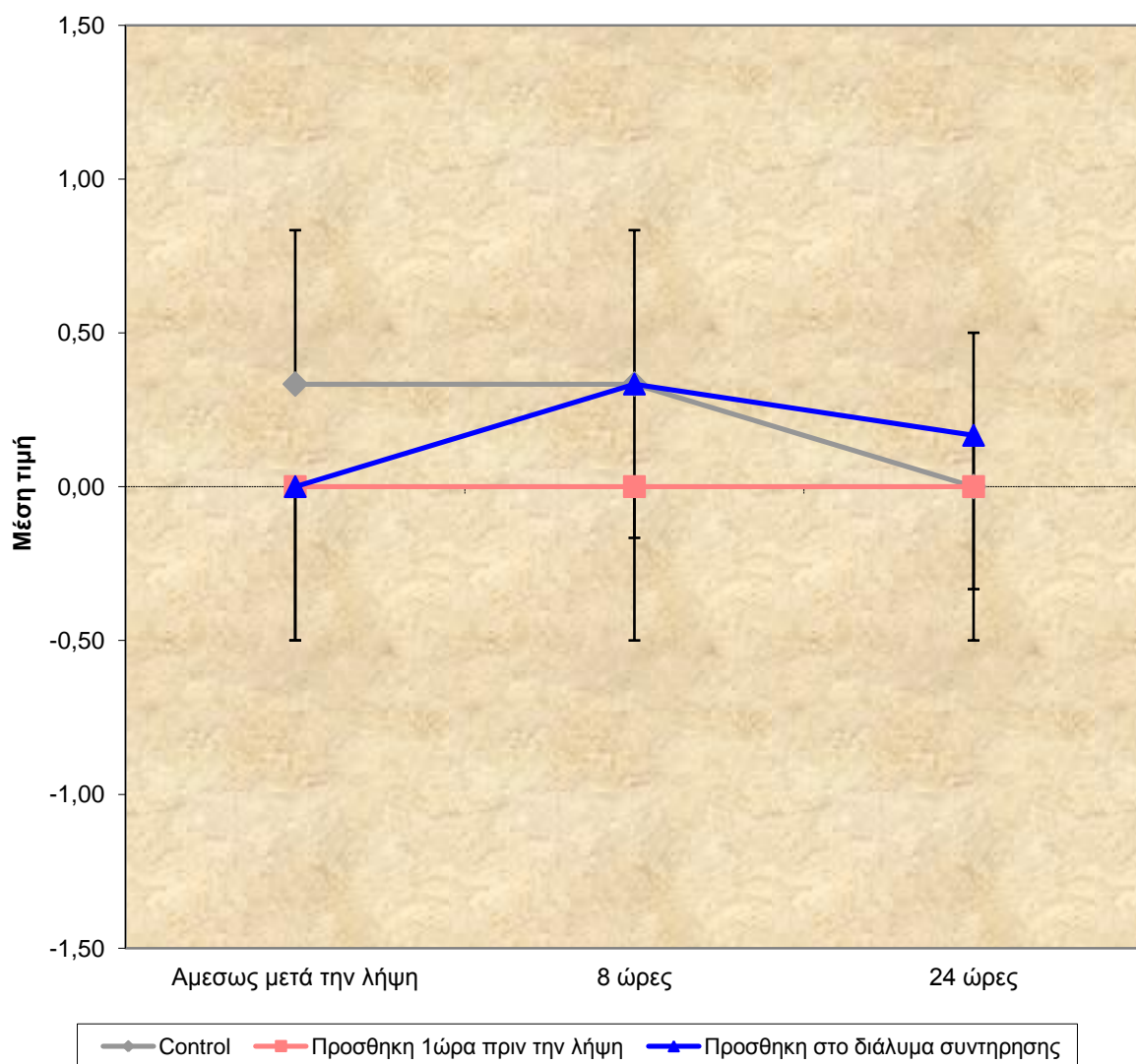
### ➤ Control

Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test συγκρίνονται οι 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για το δείκτη MDA πάγκρεας.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	Αμέσως μετά τη λήψη				
Control					0,141
Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη					
Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης					

	8 ώρες				
Control					0,359
Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη					
Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης					
	24 ώρες				
Control					0,400
Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη					
Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης					

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



Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή MDA πάγκρεας κατά την διάρκεια της



περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
	Control				
Αμέσως μετά τη λήψη	,33	,52	,00	1,00	
8 ώρες	,33	,52	,00	1,00	
24ώρες	,00	,00	,00	,00	
	Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη				
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,00	,00	,00	,00	
	Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης				
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,33	,52	,00	1,00	
24 ώρες	,17	,41	,00	,25	

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

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Προσθηκη 1 ώρα πριν την λήψη ( $p = 0,171$ ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Προσθηκη στο διάλυμα συντηρησης ( $p = 0,267$ ).

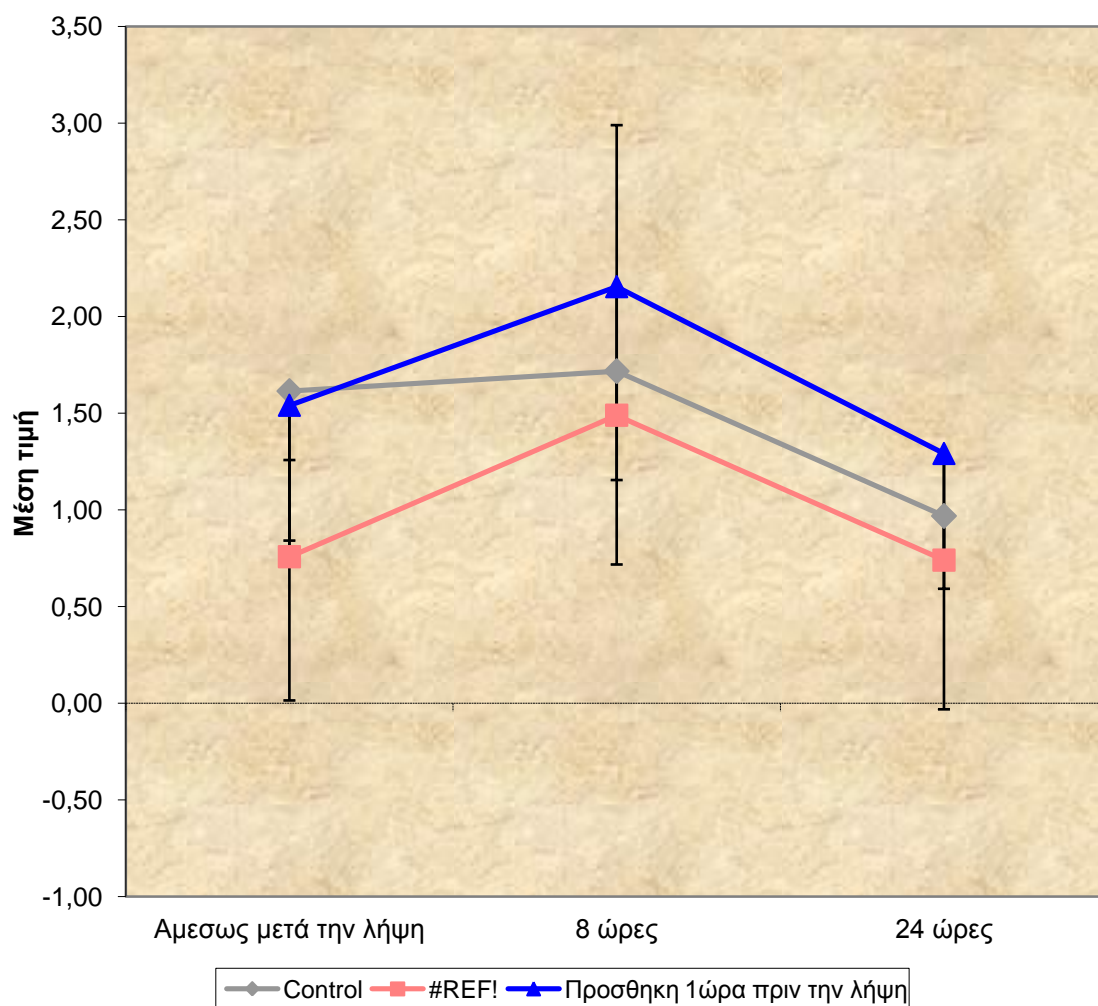
### ➤ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ

Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test συγκρίνονται οι 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, για το δείκτη MDA πάγκρεας.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	Αμέσως μετά τη λήψη				
Control	1,61	1,62	1,19	2,19	0.186

Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης	0,76	,42	,84	,52	
Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη	1,54	,67	1,31	1,28	
	8 ώρες				
Control	1,72	1,01	1,47	1,71	0.660
Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης	1,49	1,56	1,10	3,20	
Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη	2,15	1,19	2,10	2,02	
	24 ώρες				
Control	0,97	,94	,97	1,64	0.410
Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης	0,74	,62	,45	,77	
Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη	1,29	,68	1,28	1,28	

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



Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή MDA πάγκρεας κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
	Control				
Αμέσως μετά τη λήψη	1,61	1,62	1,19	2,19	0,846
8 ώρες	1,72	1,01	1,47	1,71	
24 ώρες	0,97	,94	,97	1,64	
	Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης				
Αμέσως μετά τη λήψη	0,76	,42	,84	,52	0,819
8 ώρες	1,49	1,56	1,10	3,20	
24 ώρες	0,74	,62	,45	,77	
	Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη				
Αμέσως μετά τη λήψη	1,54	,67	1,31	1,28	0,779
8 ώρες	2,15	1,19	2,10	2,02	
24 ώρες	1,29	,68	1,28	1,28	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Control ( $p = 0,846$ ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Προσθηκη 1 ώρα πριν τη λήψη ( $p = 0,779$ ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Προσθηκη στο διάλυμα συντήρησης ( $p = 0,819$ ).

#### ➤ ΛΑΖΑΡΟΕΙΔΕΣ

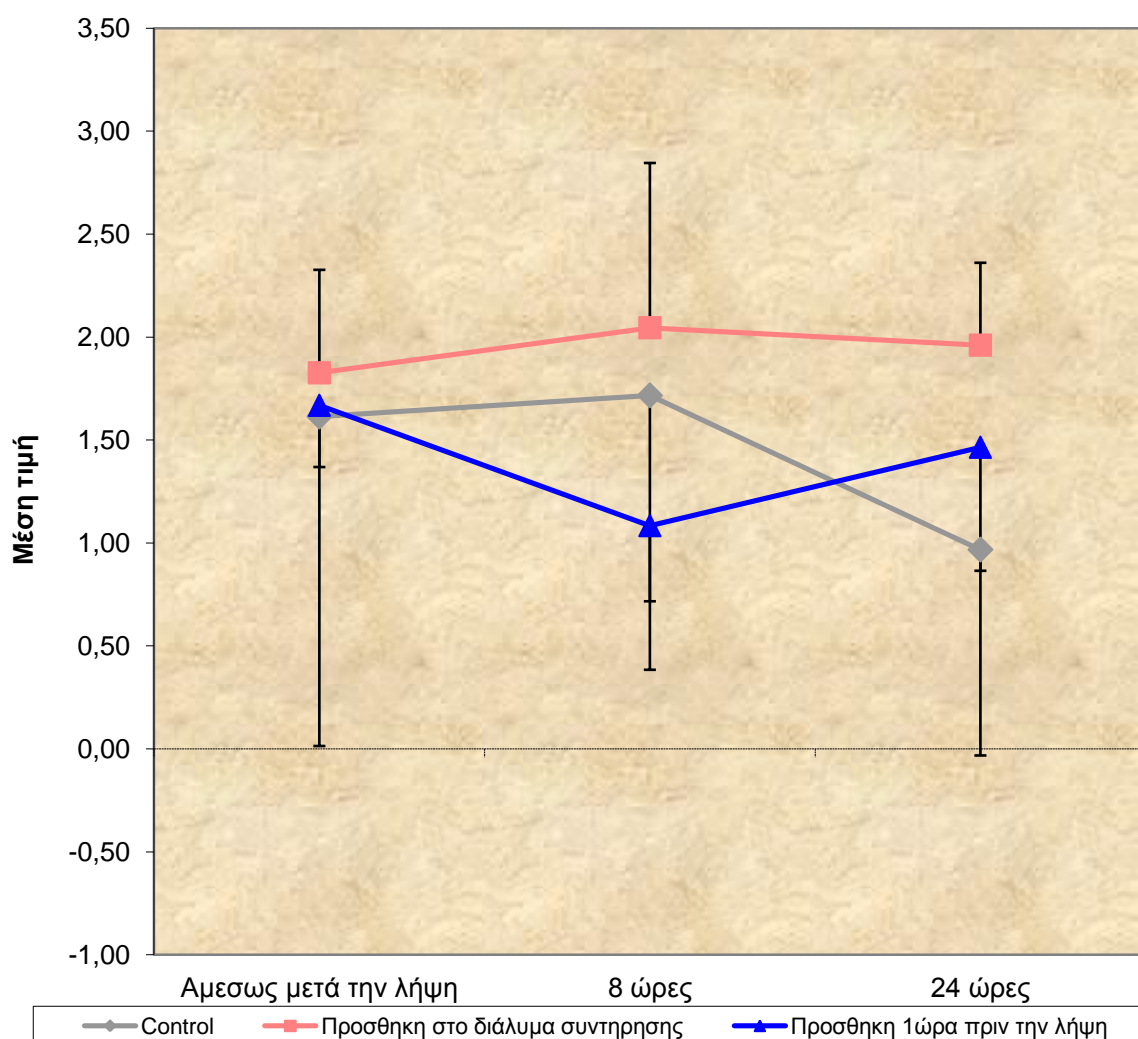
Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test συγκρίνονται οι 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, για το δείκτη MDA πάγκρεας.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	Αμέσως μετά τη λήψη				
Control	1,61	1,62	1,19	2,19	0.484
Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης	1,83	,43	1,89	,65	
Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη	1,67	,26	1,65	,45	

	8 ώρες				
Control	1,72	1,01	1,47	1,71	0.121
Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης	2,05	,78	1,85	,81	
Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη	1,08	,69	1,21	1,07	
	24 ώρες				
Control	0,97	,94	,97	1,64	0.104
Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης	1,96	,37	1,84	,71	
Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη	1,46	,58	1,48	1,17	

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

**Παρόλα αυτά υπάρχει διαφορά στις 8 ώρες ανάμεσα στις ομάδες Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης και Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη ( $p=0,041$ ), που όμως δεν ισχύει λόγω της διόρθωσης Bonferroni ( $p<0,017$ ).**



Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή MDA πάγκρεας κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
	<b>Control</b>				
Αμεσως μετά την	1,61	1,62	1,19	2,19	0,846
8 ώρες	1,72	1,01	1,47	1,71	
24ώρες	0,97	,94	,97	1,64	
	<b>Προσθήκη στο διάλυμα συντηρησης</b>				
Αμεσως μετά την	1,83	,43	1,89	,65	0,846
8 ώρες	2,05	,78	1,85	,81	
24 ώρες	1,96	,37	1,84	,71	
	<b>Προσθήκη 1ώρα πριν την λήψη</b>				
Αμεσως μετά την	1,67	,26	1,65	,45	0,135
8 ώρες	1,08	,69	1,21	1,07	
24 ώρες	1,46	,58	1,48	1,17	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Control ( $p = 0,846$ ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Προσθηκη 1 ώρα πριν τη λήψη ( $p = 0,135$ ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Προσθηκη στο διάλυμα συντηρησης ( $p = 0,846$ ).

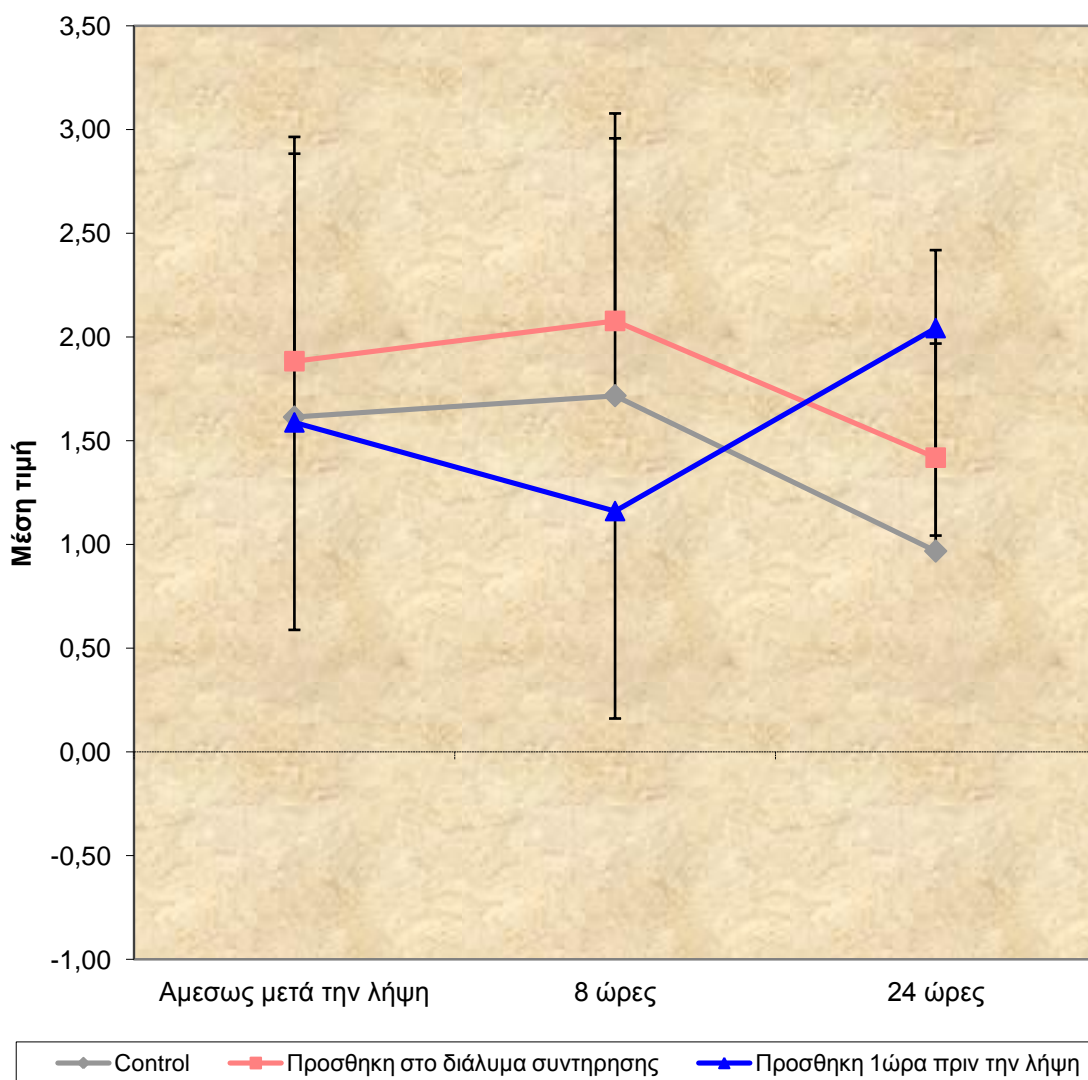
#### ➤ ΟΚΤΡΕΟΤΙΑΗ

Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test συγκρίνονται οι 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για το δείκτη MDA πάγκρεας.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	Αμέσως μετα τη λήψη				
Control	1,61	1,62	1,19	2,19	0.587
Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης	1,88	,91	1,74	1,65	
Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη	1,59	,78	1,61	1,29	
	8 ώρες				
Control	1,72	1,01	1,47	1,71	0.355

Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης	2,08	,77	1,73	1,47	
Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη	1,16	,88	1,24	1,66	
	24 ώρες				
Control	0,97	,94	,97	1,64	0.526
Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης	1,42	,67	1,63	1,27	
Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη	2,04	1,84	1,66	3,87	

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



Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή MDA πάγκρεας κατά τη διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
	Control				
Αμέσως μετά τη λήψη	1,61	1,62	1,19	2,19	0,846
8 ώρες	1,72	1,01	1,47	1,71	
24 ώρες	0,97	,94	,97	1,64	
	Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης				
Αμέσως μετά τη λήψη	1,88	,91	1,74	1,65	0,368
8 ώρες	2,08	,77	1,73	1,47	
24 ώρες	1,42	,67	1,63	1,27	
	Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη				
Αμέσως μετά τη λήψη	1,59	,78	1,61	1,29	0,513
8 ώρες	1,16	,88	1,24	1,66	
24 ώρες	2,04	1,84	1,66	3,87	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Control ( $p = 0,846$ ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Προσθηκη 1 ώρα πριν τη λήψη ( $p = 0,513$ ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Προσθηκη στο διάλυμα συντήρησης ( $p = 0,368$ ).

#### ➤ ΣΙΛΔΕΝΑΦΙΛΗ

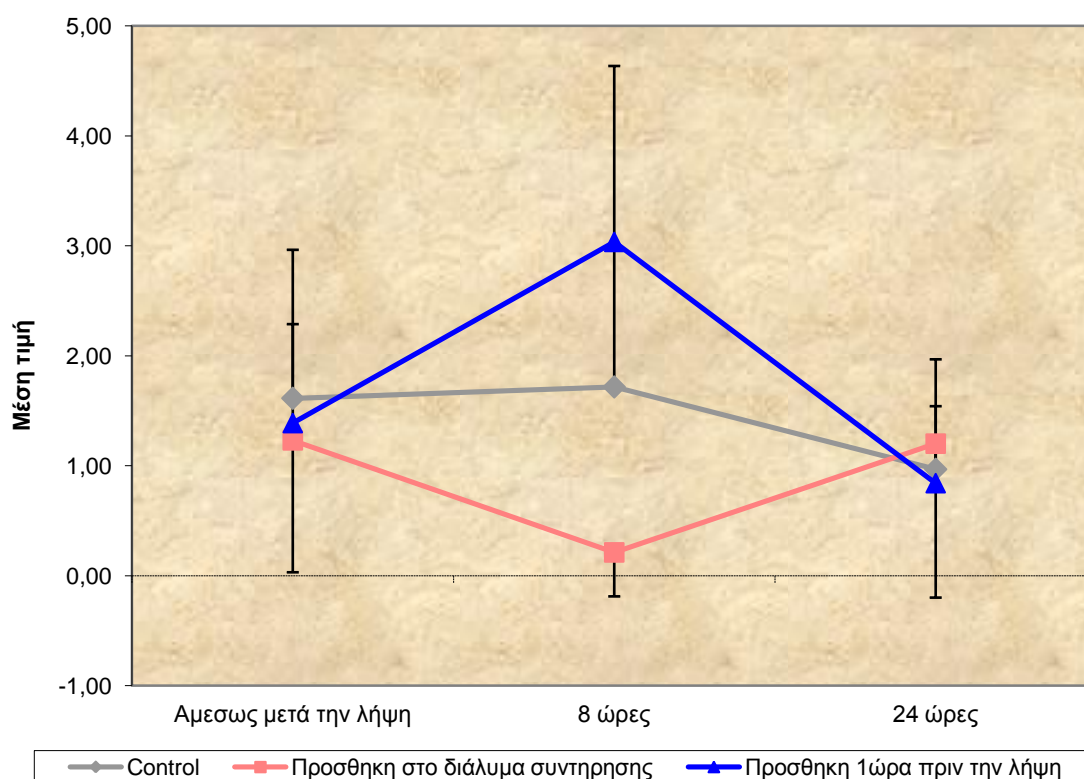
Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test συγκρίνονται οι 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, για το δείκτη MDA πάγκρεας.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	Αμέσως μετά τη λήψη				
Control	1,61	1,62	1,19	2,19	0.969
Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης	1,23	1,18	1,37	2,30	

Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη	1,39	,89	1,46	1,35	
	8 ώρες				
Control	1,72	1,01	1,47	1,71	0.002
Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης	0,21	,33	,00	,60	
Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη	3,04	1,62	3,25	2,70	
	24 ώρες				
Control	,97	,94	,97	1,64	0.972
Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης	1,20	1,38	,91	2,48	
Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη	,84	,72	,64	,96	

**Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τη χρονική εκτιμήση των 8 ωρών ( $p=0,002$ ).**

**Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Προσθηκη στο διάλυμα συντήρησης με τις ομάδες Control ( $p=0,002$ ) και Προσθηκη 1 ώρα πριν τη λήψη ( $p=0,002$ ).**



Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή MDA πάγκρεας κατά τη διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά .



	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
	Control				
Αμέσως μετά τη λήψη	1,61	1,62	1,19	2,19	0,846
8 ώρες	1,72	1,01	1,47	1,71	
24 ώρες	,97	,94	,97	1,64	
	Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης				
Αμέσως μετά τη λήψη	1,23	1,18	1,37	2,30	0,085
8 ώρες	0,21	,33	,00	,60	
24 ώρες	1,20	1,38	,91	2,48	
	Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη				
Αμέσως μετά τη λήψη	1,39	,89	1,46	1,35	0,019
8 ώρες	3,04	1,62	3,25	2,70	
24 ώρες	0,84	,72	,64	,96	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Control ( $p = 0,846$ ).

**Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Προσθήκη 1 ώρα πριν τη λήψη ( $p = 0,019$ ). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στους χρόνους 8 και 24 ώρες ( $p = 0,028$ ).**

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης ( $p = 0,085$ ).

- **Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη MDA πάγκρεας διαχρονικά ανάμεσα στα φαρμακευτικά σχήματα (1 ώρα πριν την έκλυση)**

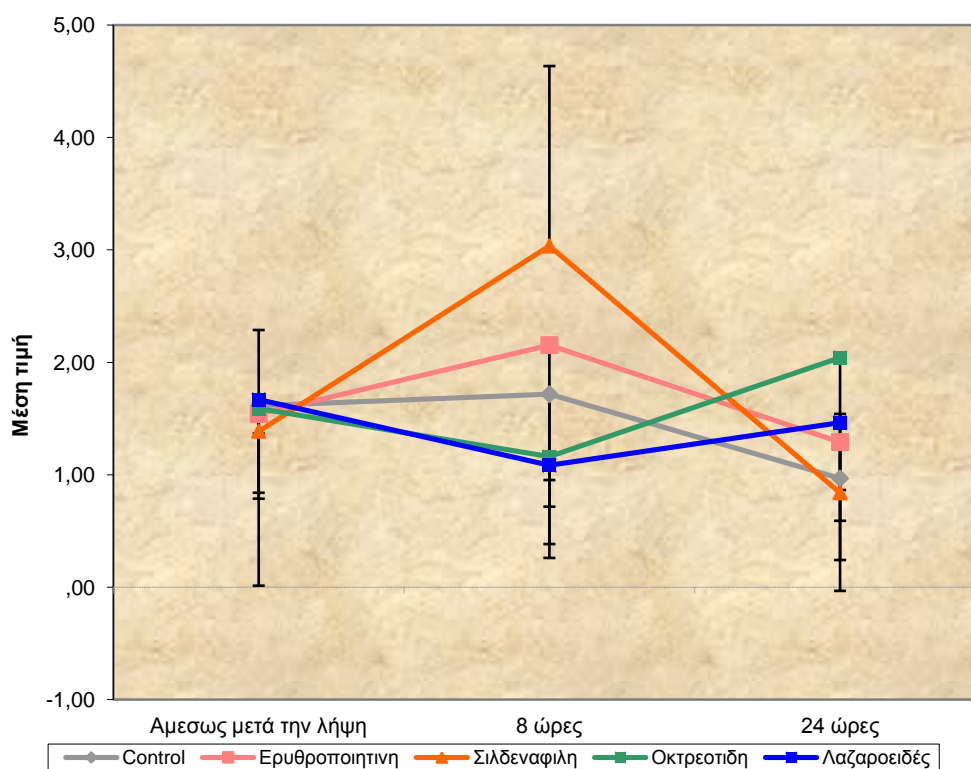
Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test, συγκρίνονται οι 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, για το δείκτη MDA πάγκρεας.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	baseline				
	Αμέσως μετά τη λήψη				

Control	1,61	1,62	1,19	2,19	0.936
Ερυθροποιητίνη	1,54	,67	1,31	1,28	
Σιλδεναφίλη	1,39	,89	1,46	1,35	
Οκτρεοτίδη	1,59	,78	1,61	1,29	
Λαζαροειδές	1,67	,26	1,65	,45	
8 ώρες					
Control	1,72	1,01	1,47	1,71	0.100
Ερυθροποιητίνη	2,15	1,19	2,10	2,02	
Σιλδεναφίλη	3,04	1,62	3,25	2,70	
Οκτρεοτίδη	1,16	,88	1,24	1,66	
Λαζαροειδές	1,08	,69	1,21	1,07	
24 ώρες					
Control	,97	,94	,97	1,64	0.548
Ερυθροποιητίνη	1,29	,68	1,28	1,28	
Σιλδεναφίλη	,84	,72	,64	,96	
Οκτρεοτίδη	2,04	1,84	1,66	3,87	
Λαζαροειδές	1,46	,58	1,48	1,17	

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

Παρόλα αυτά, στον χρόνο 8 ώρες υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Σιλδεναφίλη και τις ομάδες Οκτρεοτίδης ( $p=0,041$ ) και Λαζαροειδούς ( $p=0,041$ ), που αναιρούνται βεβαιά λόγω της διόρθωσης Bonferroni.



Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή MDA πάγκρεας κατά τη διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
	Control				
Αμέσως μετά τη λήψη	1,61	1,62	1,19	2,19	0,846
8 ώρες	1,72	1,01	1,47	1,71	
24 ώρες	0,97	,94	,97	1,64	
	Ερυθροποιητίνη				
Αμέσως μετά τη λήψη	1,54	,67	1,31	1,28	0,779
8 ώρες	2,15	1,19	2,10	2,02	
24 ώρες	1,29	,68	1,28	1,28	
	Σιλδεναφίλη				
Αμέσως μετά τη λήψη	1,39	,89	1,46	1,35	0,019
8 ώρες	3,04	1,62	3,25	2,70	
24 ώρες	,84	,72	,64	,96	
	Οκτρεοτίδη				
Αμέσως μετά τη λήψη	1,59	,78	1,61	1,29	0,513
8 ώρες	1,16	,88	1,24	1,66	
24 ώρες	2,04	1,84	1,66	3,87	
	Λαζαροειδές				
Αμέσως μετά τη λήψη	1,67	,26	1,65	,45	0,135
8 ώρες	1,08	,69	1,21	1,07	
24 ώρες	1,46	,58	1,48	1,17	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Control ( $p = 0,846$ ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Ερυθροποιητίνη ( $p = 0,779$ ).

**Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Σιλδεναφίλη ( $p = 0,019$ ). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στους χρόνους 8 και 24 ώρες ( $p = 0,028$ ).**

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της

μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Οκτρεοτίδη ( $p = 0,513$ ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Λαζαροειδές ( $p = 0,135$ ).

- **Σύγκριση της μεταβολής του δείκτη MDA πάγκρεας διαχρονικά ανάμεσα στα φαρμακευτικά σχήματα**

( ΣΤΟ ΔΙΑΛΥΜΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ )

Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test, συγκρίνονται οι 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, για το δείκτη MDA πάγκρεας.

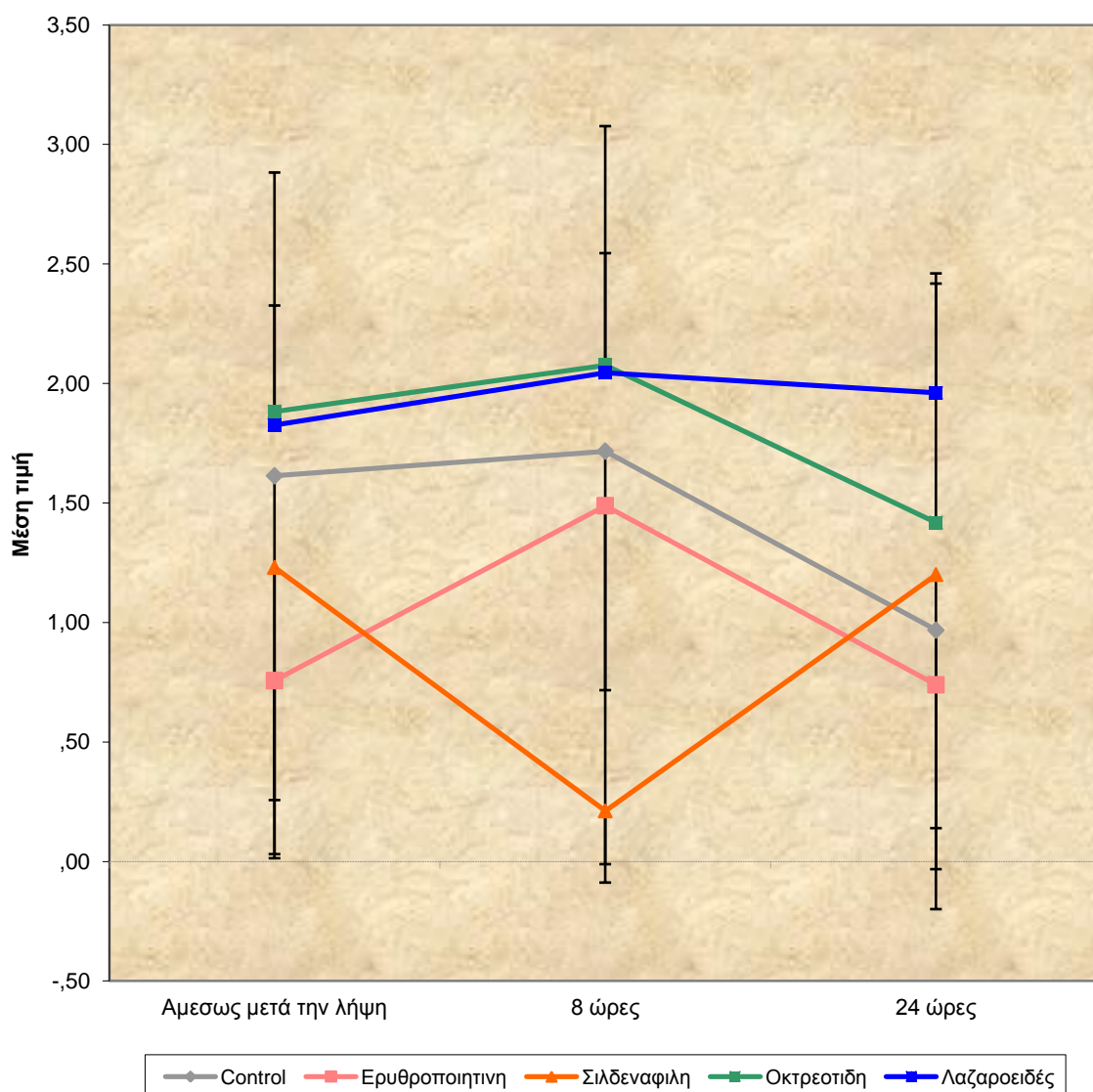
	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	baseline				
	Αμέσως μετά τη λήψη				
Control	1,61	1,62	1,19	2,19	0.177
Ερυθροποιητίνη	,76	,42	,84	,52	
Σιλδεναφίλη	1,23	1,18	1,37	2,30	
Οκτρεοτίδη	1,88	,91	1,74	1,65	
Λαζαροειδές	1,83	,43	1,89	,65	
	8 ώρες				
Control	1,72	1,01	1,47	1,71	0.013
Ερυθροποιητίνη	1,49	1,56	1,10	3,20	
Σιλδεναφίλη	,21	,33	,00	,60	
Οκτρεοτίδη	2,08	,77	1,73	1,47	
Λαζαροειδές	2,05	,78	1,85	,81	
	24 ώρες				
Control	0,97	,94	,97	1,64	0.246
Ερυθροποιητίνη	0,74	,62	,45	,77	
Σιλδεναφίλη	1,20	1,38	,91	2,48	
Οκτρεοτίδη	1,42	,67	1,63	1,27	
Λαζαροειδές	1,96	,37	1,84	,71	

**Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την χρονική εκτίμηση 8 ώρες ( $p=0,013$ ) για τον δείκτη MDA πάγκρεας.**

Παρόλα αυτά, στο χρόνο αμέσως μετά τη λήψη υπάρχει διαφορά αναμεσα στην ερυθροποιητίνη με τις ομάδες οκτρεοτίδης ( $p=0,026$ ) και λαζαροειδούς ( $p=0,004$ ), που όμως λόγω του Bonferroni δε γίνονται αποδεκτές.

Επίσης, στο χρόνο 24 ώρες υπάρχει διαφορά αναμεσα στην ερυθροποιητίνη και το

λαζαροειδές ( $p=0,030$ ), που όμως λόγω του Bonferroni δε γίνονται αποδεκτές.



Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή MDA πάγκρεας κατά τη διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά .

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
Control					
Αμέσως μετά τη λήψη	1,61	1,62	1,19	2,19	0,846
8 ώρες	1,72	1,01	1,47	1,71	
24 ώρες	0,97	,94	,97	1,64	
Ερυθροποιητινή					
Αμέσως μετά τη λήψη	,76	,42	,84	,52	0,819
8 ώρες	1,49	1,56	1,10	3,20	
24 ώρες	0,74	,62	,45	,77	

	Σιλδεναφίλη				
Αμέσως μετά τη λήψη	1,23	1,18	1,37	2,30	0,085
8 ώρες	,21	,33	,00	,60	
24 ώρες	1,20	1,38	,91	2,48	
	Οκτρεοτίδη				
Αμέσως μετά τη λήψη	1,88	,91	1,74	1,65	0,368
8 ώρες	2,08	,77	1,73	1,47	
24 ώρες	1,42	,67	1,63	1,27	
	Λαζαροειδές				
Αμέσως μετά τη λήψη	1,83	,43	1,89	,65	0,846
8 ώρες	2,05	,78	1,85	,81	
24 ώρες	1,96	,37	1,84	,71	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Control ( $p = 0,846$ ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Ερυθροποιητίνη ( $p = 0,819$ ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Σιλδεναφίλη ( $p = 0,085$ ).

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

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής MDA πάγκρεας για την ομάδα Λαζαροειδές ( $p = 0,846$ ).

### • MPO Ανάλυση

	Control		Ερυθροποιητίνη στο διάλυμα συντήρησης		Ερυθροποιητίνη 1 ώρα πριν τη λήψη	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
MPOpangreas3	4,69	1001,84	8,49	12,21	1,62	7,84
MPOpangreas4	4,17	18,13	5,78	10,41	3,61	5,87
MPOpangreas5	7,66	96,96	5,31	33,68	1,75	3,15

ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ	Control			Ερυθροποιητίνη στο διάλυμα συντήρησης			Ερυθροποιητίνη 1 ώρα πριν τη λήψη		
	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation
MPOpangreas3	6	341,74	526,33	6	8,60	8,59	4	3,15	4,42
MPOpangreas4	6	9,27	13,35	6	5,85	5,67	5	5,03	3,16
MPOpangreas5	6	62,78	139,05	6	21,28	41,53	5	1,61	1,71

	Σύγκριση 3ων ομάδων	Control-διάλυμα συντήρησης	Control - 1 ώρα πριν τη λήψη	διάλυμα συντήρησης - 1 ώρα πριν τη λήψη
MPOpangreas3	0,597	0,937	0,610	0,352
MPOpangreas4	0,980	1,000	0,792	0,931
MPOpangreas5	0,444	0,818	0,429	0,247

ΟΚΤΡΕΟΤΙΑΗ	Control			Οκτρεοτίδη στο διάλυμα συντήρησης			Οκτρεοτίδη 1 ώρα πριν τη λήψη		
	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation
MPOpangreas3	6	341,74	526,33	5	2,79	2,66	6	5,27	7,94
MPOpangreas4	6	9,27	13,35	6	6,90	13,74	6	4,79	6,64
MPOpangreas5	6	62,78	139,05	5	8,38	8,54	5	5,16	7,08

	Control		Οκτρεοτίδη στο διάλυμα συντήρησης		Οκτρεοτίδη 1 ώρα πριν τη λήψη	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
MPOpangreas3	4,69	1001,84	3,63	5,15	2,50	9,75
MPOpangreas4	4,17	18,13	1,37	11,63	1,67	11,00
MPOpangreas5	7,66	96,96	7,07	15,85	,00	12,90

	Σύγκριση 3ων ομάδων	Control - διάλυμα συντήρησης	Control - 1 ώρα πριν τη λήψη	διάλυμα συντήρησης - 1 ώρα πριν τη λήψη
MPOpangreas3	0,627	0,537	0,485	0,792
MPOpangreas4	0,840	0,699	0,699	0,937
MPOpangreas5	0,407	0,931	0,177	0,421

ΣΙΛΔΕΝΑΦΙΛΗ	Control			Σιλδεναφίλη στο διάλυμα συντήρησης			Σιλδεναφίλη 1 ώρα πριν τη λήψη		
	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation
MPOpangreas3	6	341,74	526,33	5	38,39	76,55	5	8,78	7,31
MPOpangreas4	6	9,27	13,35	6	4,05	8,83	5	9,84	9,28
MPOpangreas5	6	62,78	139,05	4	,00	,00	6	11,59	14,39

	Control		Σιλδεναφίλη στο διάλυμα συντήρησης		Σιλδεναφίλη 1 ώρα πριν τη λήψη	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
MPOpangreas3	4,69	1001,84	4,86	91,52	7,81	10,29
MPOpangreas4	4,17	18,13	,00	7,24	12,90	18,15
MPOpangreas5	7,66	96,96			7,23	14,94

	Σύγκριση 3ων ομάδων	Control-διάλυμα συντήρησης	Control - 1 ώρα πριν τη λήψη	διάλυμα συντήρησης – 1 ώρα πριν τη λήψη
MPOpangreas3	0,991	1,000	1,000	0,841
MPOpangreas4	0,560	0,394	0,792	0,537
MPOpangreas5	0,045	0,038	0,937	0,038

**Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες για την μεταβλητή MPO πάγκρεας στις 24 ώρες (p=0.045).**

**Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στην ομάδα διάλυμα συντήρησης και στις ομάδες Control (p=0.038) και 1 ώρα πριν τη λήψη (p=0.038).**

ΛΑΖΑΡΟΕΙΔΕΣ	Control			Λαζαροειδές στο διάλυμα συντήρησης			Λαζαροειδές 1 ώρα πριν τη λήψη		
	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation
MPOpangreas3	6	341,74	526,33	6	1,88	2,83	5	19,28	36,04
MPOpangreas4	6	9,27	13,35	6	3,83	6,73	6	4,39	7,75
MPOpangreas5	6	62,78	139,05	6	4,58	7,94	5	3,13	5,58



	Control		Λαζαροειδές στο διάλυμα συντήρησης		Λαζαροειδές 1 ώρα πριν τη λήψη	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
MPOpangreas3	4,69	1001,84	,15	5,12	4,01	46,20
MPOpangreas4	4,17	18,13	,57	7,86	,54	9,19
MPOpangreas5	7,66	96,96	,00	10,94	,00	7,83

	Σύγκριση 3ων ομάδων	Control-διάλυμα συντηρησης	Control - 1 ώρα πριν τη λήψη	διάλυμα συντήρησης - 1 ώρα πριν τη λήψη
MPOpangreas3	0,484	0,310	0,792	0,537
MPOpangreas4	0,660	0,485	0,589	0,818
MPOpangreas5	0,258	0,240	0,177	1,000

ΔΙΑΛΥΜΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ	Control			Ερυθροποιητίνη στο διάλυμα συντήρησης			Σιλδεναφίλη στο διάλυμα συντήρησης			Οκτρεοτίδη στο διάλυμα συντήρησης			Λαζαροειδές στο διάλυμα συντήρησης		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
MPOpangreas3	6	341,74	526,33	6	8,60	8,59	5	38,39	76,55	5	2,79	2,66	6	1,88	2,83
MPOpangreas4	6	9,27	13,35	6	5,85	5,67	6	4,05	8,83	6	6,90	13,74	6	3,83	6,73
MPOpangreas5	6	62,78	139,05	6	21,28	41,53	4	,00	,00	5	8,38	8,54	6	4,58	7,94

	Control		Ερυθροποιητίνη στο διάλυμα συντήρησης		Σιλδεναφίλη στο διάλυμα συντήρησης		Οκτρεοτίδη στο διάλυμα συντήρησης		Λαζαροειδές στο διάλυμα συντήρησης	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
MPOpangreas3	4,69	1001,84	8,49	12,21	4,86	91,52	3,63	5,15	,15	5,12
MPOpangreas4	4,17	18,13	5,78	10,41	,00	7,24	1,37	11,63	,57	7,86
MPOpangreas5	7,66	96,96	5,31	33,68			7,07	15,85	,00	10,94

	Chi-Square	df	Σύγκριση 3ων ομάδων
MPOpangreas3	4,342	4	0,362
MPOpangreas4	1,863	4	0,761
MPOpangreas5	7,615	4	0,107

Υπάρχουν μεμονωμένες διαφορές που δεν επιβεβαιώνονται λόγω της διόρθωσης Bonferroni, όπως αναμεσα στην ερυθροποιητίνη και το λαζαροειδές για τη μεταβλητή MPO πάγκρεας αμέσως μετά την λήψη ( $p=0.065$ ).

Επίσης, ανάμεσα στην σιλδεναφίλη με τις ομάδες control ( $p=0.038$ ), ερυθροποιητίνη ( $p=0.038$ ), οκτρεοτίδη ( $p=0.063$ ) για την μεταβλητή MPO πάγκρεας στις 24 ώρες.

	Control-ερυθροποιητίνη	Control-σιλδεναφίλη	Control-οκτρεοτίδη	Control-λαζαροειδές	Ερυθροποιητίνη-σιλδεναφίλη
MPOpangreas3	0,937	1,000	0,537	0,310	0,931
MPOpangreas4	1,000	0,394	0,699	0,485	0,394
MPOpangreas5	0,818	0,038	0,931	0,240	0,038

	Ερυθροποιητίνη - οκτρεοτίδη	Ερυθροποιητίνη - λαζαροειδές	Σιλδεναφίλη - οκτρεοτίδη	Σιλδεναφίλη - λαζαροειδές	Οκτρεοτίδη - λαζαροειδές
MPOpangreas3	0,177	0,065	0,421	0,177	0,931
MPOpangreas4	0,589	0,589	0,589	0,818	0,937
MPOpangreas5	0,931	0,310	0,063	0,476	0,329

	Control			Ερυθροποιητίνη 1 ώρα πριν τη λήψη			Σιλδεναφίλη 1 ώρα πριν τη λήψη			Οκτρεοτίδη 1 ώρα πριν τη λήψη			Λαζαροειδές 1 ώρα πριν τη λήψη		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
MPOpangreas3	6	341,74	526,33	4	3,15	4,42	5	8,78	7,31	6	5,27	7,94	5	19,28	36,04
MPOpangreas4	6	9,27	13,35	5	5,03	3,16	5	9,84	9,28	6	4,79	6,64	6	4,39	7,75
MPOpangreas5	6	62,78	139,05	5	1,61	1,71	6	11,59	14,39	5	5,16	7,08	5	3,13	5,58

	Control		Ερυθροποιητίνη 1 ώρα πριν τη λήψη		Σιλденаφίλη 1 ώρα πριν τη λήψη		Οκτρεοτίδη 1 ώρα πριν τη λήψη		Λαζαροειδές 1 ώρα πριν τη λήψη	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
MPOpangreas3	4,69	1001,84	1,62	7,84	7,81	10,29	2,50	9,75	4,01	46,20
MPOpangreas4	4,17	18,13	3,61	5,87	12,90	18,15	1,67	11,00	,54	9,19
MPOpangreas5	7,66	96,96	1,75	3,15	7,23	14,94	,00	12,90	,00	7,83

Test Statistics <sup>a,b</sup>			
	Chi-Square	df	Σύγκριση 3ων ομάδων.
MPOpangreas3	1,749	4	0,782
MPOpangreas4	1,561	4	0,816
MPOpangreas5	4,526	4	0,339

Υπάρχουν μεμονωμένες διαφορές που δεν επιβεβαιώνονται λόγω της διόρθωσης Bonferroni, όπως ανάμεσα στην ερυθροποιητίνη και την σιλденаφίλη για την μεταβλητή MPO πάγκρεας 24 ώρες ( $p=0.052$ )

	Control- ερυθροποιητίνη	Control- σιλденаφίλη	Control- οκτρεοτίδη	Control- λαζαροειδές	Ερυθροποιητίνη- σιλденаφίλη
MPOpangreas3	0,610	1,000	0,485	0,792	0,413
MPOpangreas4	0,792	0,792	0,699	0,589	0,690
MPOpangreas5	0,429	0,937	0,177	0,177	0,052

	Ερυθροποιητίνη - οκτρεοτίδη	Ερυθροποιητίνη - λαζαροειδές	Σιλденаφίλη - οκτρεοτίδη	Σιλденаφίλη - λαζαροειδές	Οκτρεοτίδη- λαζαροειδές
MPOpangreas3	0,914	0,730	0,247	0,841	0,792
MPOpangreas4	0,537	0,247	0,429	0,792	0,937
MPOpangreas5	1,000	1,000	0,537	0,177	0,841

• **TNF Ανάλυση**

ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ	Control			Ερυθροποιητίνη στο διάλυμα συντήρησης			Ερυθροποιητίνη 1 ώρα πριν τη λήψη		
	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation
TNFpangreas3	6	48,56	97,91	6	11,99	14,82	5	133,66	184,11
TNFpangreas4	6	,00	,00	6	6,06	14,85	5	205,06	323,43
TNFpangreas5	6	116,95	95,15	6	20,09	49,20	5	829,47	1223,86

	Control		Ερυθροποιητίνη στο διάλυμα συντήρησης		Ερυθροποιητίνη 1 ώρα πριν τη λήψη	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
TNFpangreas3	,00	96,15	8,02	23,75	48,48	309,91
TNFpangreas4	,00	,00	,00	9,09	22,67	501,32
TNFpangreas5	94,18	186,95	,00	30,13	223,19	1962,08

	Συγκριση 3ων ομάδων	Control-διάλυμα συντήρησης	Control-1 ώρα πριν τη λήψη	διάλυμα συντήρησης - 1 ώρα πριν τη λήψη
TNFpangreas3	0,454	1,000	0,429	0,329
TNFpangreas4	0,064	0,699	0,126	0,247
TNFpangreas5	0,113	0,065	0,662	0,177

**Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες για τη μεταβλητή TNF πάγκρεας στις 8 ώρες ( $p=0.064$ ).**

**Επίσης, υπάρχει οριακή διαφορά ανάμεσα στο Control και την ομάδα διάλυμα συντήρησης, για τη μεταβλητή TNF πάγκρεας στις 24 ώρες ( $p=0.065$ ).**

ΟΚΤΡΕΟΤΙΔΗ	Control			Οκτρεοτίδη στο διάλυμα συντήρησης			Οκτρεοτίδη 1 ώρα πριν τη λήψη		
	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation
TNFpangreas3	6	48,56	97,91	6	41,12	100,72	6	98,01	54,80
TNFpangreas4	6	,00	,00	6	141,12	345,68	6	77,73	72,05
TNFpangreas5	6	116,95	95,15	6	93,08	203,31	6	176,91	261,31

	Control		Οκτρεοτίδη στο διάλυμα συντήρησης		Οκτρεοτίδη 1 ώρα πριν τη λήψη	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
TNFpangreas3	,00	96,15	,00	61,68	89,45	78,79
TNFpangreas4	,00	,00	,00	211,69	66,22	123,63
TNFpangreas5	94,18	186,95	,00	165,94	89,22	317,81

	Σύγκριση 3ων ομάδων	Control-διάλυμα συντήρησης	Control-1 ώρα πριν τη λήψη	διάλυμα συντήρησης-1 ώρα πριν τη λήψη
TNFpangreas3	0,068	0,818	0,093	0,065
TNFpangreas4	0,018	0,699	0,015	0,132
TNFpangreas5	0,346	0,240	0,937	0,310

**Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες για τις μεταβλητές TNF πάγκρεας 8 ώρες ( $p=0.068$  οριακά), TNF πάγκρεας 24 ώρες ( $p=0.018$ ).**

**Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα:**

- στην ομάδα 1 ώρα πριν τη λήψη και τις ομάδες Control ( $p=0.093$ ), διάλυμα συντήρησης ( $p=0.065$ ) για το TNF πάγκρεας 8 ώρες .
- στην ομάδα Control και την ομάδα 1 ώρα πριν τη λήψη ( $p=0.015$ ) για το TNF πάγκρεας 24 ώρες

<b>ΣΙΛΔΕΝΑΦΙΛΗ</b>	Control			Σιλденаφίλη στο διάλυμα συντήρησης			Σιλденаφίλη 1 ώρα πριν τη λήψη		
	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation
TNFpangreas3	6	48,56	97,91	6	39,99	48,49	6	69,50	106,86
TNFpangreas4	6	,00	,00	6	21,04	45,68	6	208,40	291,64
TNFpangreas5	6	116,95	95,15	6	113,49	220,38	6	338,83	459,98

	Control		Σιλденаφίλη στο διάλυμα συντήρησης		Σιλденаφίλη 1 ώρα πριν τη λήψη	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
TNFpangreas3	,00	96,15	23,26	88,99	37,82	115,17
TNFpangreas4	,00	,00	,00	37,81	41,27	579,06
TNFpangreas5	94,18	186,95	29,63	186,68	73,73	879,04

	Σύγκριση 3ων ομάδων	Control-διάλυμα συντήρησης	Control-1 ώρα πριν τη λήψη	διάλυμα συντήρησης-1 ώρα πριν τη λήψη
TNFpangreas3	0,652	0,818	0,394	0,818
TNFpangreas4	0,049	0,394	0,065	0,240
TNFpangreas5	0,468	0,310	0,937	0,310

**Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες για τις μεταβλητές TNF πάγκρεας 8 ώρες (p=0.049)**

**Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στο Control (p=0.038) και την ομάδα 1 ώρα πριν τη λήψη (p=0.065), για την μεταβλητή TNF πάγκρεας 8 ώρες.**

ΛΑΖΑΡΟΕΙΔΕΣ	Control			Λαζαροειδές στο διάλυμα συντήρησης			Λαζαροειδές 1 ώρα πριν τη λήψη		
	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation
TNFpangreas3	6	48,56	97,91	6	109,37	253,82	6	42,57	69,89
TNFpangreas4	6	,00	,00	6	220,73	361,75	6	228,71	357,96
TNFpangreas5	6	116,95	95,15	5	431,47	871,09	6	100,78	159,71

	Control		Λαζαροειδές στο διάλυμα συντήρησης		Λαζαροειδές 1 ώρα πριν τη λήψη	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
TNFpangreas3	,00	96,15	,00	178,69	4,97	97,48
TNFpangreas4	,00	,00	,00	568,86	56,97	490,70
TNFpangreas5	94,18	186,95	7,52	1074,93	44,83	178,56

	Σύγκριση 3ων ομάδων	Control-διάλυμα συντήρησης	Control-1 ώρα πριν τη λήψη	διάλυμα συντήρησης-1 ώρα πριν τη λήψη
TNFpangreas3	0,713	1,000	0,589	0,589
TNFpangreas4	0,089	0,394	0,065	0,589
TNFpangreas5	0,716	0,662	0,485	1,000

**Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες**

για τις μεταβλητές TNF πάγκρεας 8 ώρες ( $p=0.089$ ) (οριακά )

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Control και την ομάδα 1 ώρα πριν τη λήψη ( $p=0.065$ ), για το TNF πάγκρεας 8 ώρες.

ΔΙΑΛΥΜΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ	Control			Ερυθροποιητίνη στο διάλυμα συντήρησης			Σιλδεναφίλη στο διάλυμα συντήρησης			Οκτρεοτίδη στο διάλυμα συντήρησης			Λαζαροειδές στο διάλυμα συντήρησης		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
TNFpangreas3	6	48,56	97,91	6	11,99	14,82	6	39,99	48,49	6	41,12	100,7 2	6	109,3 7	253,8 2
TNFpangreas4	6	,00	,00	6	6,06	14,85	6	21,04	45,68	6	141,1 2	345,6 8	6	220,7 3	361,7 5
TNFpangreas5	6	116,95	95,15	6	20,09	49,20	6	113,4 9	220,3 8	6	93,08	203,3 1	5	431,4 7	871,0 9

	Control		Ερυθροποιητίνη στο διάλυμα συντήρησης		Σιλδεναφίλη στο διάλυμα συντήρησης		Οκτρεοτίδη στο διάλυμα συντήρησης		Λαζαροειδές στο διάλυμα συντήρησης	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
TNFpangreas3	,00	96,15	8,02	23,75	23,26	88,99	,00	61,68	,00	178,69
TNFpangreas4	,00	,00	,00	9,09	,00	37,81	,00	211,69	,00	568,86
TNFpangreas5	94,18	186,95	,00	30,13	29,63	186,68	,00	165,94	7,52	1074,93

	Σύγκριση 3ων ομάδων
TNFpangreas3	0,889
TNFpangreas4	0,579
TNFpangreas5	0,291

Υπάρχουν μεμονωμένες διαφορές που δεν επιβεβαιώνονται λόγω της διόρθωσης Bonferroni, όπως ανάμεσα στο Control και την ερυθροποιητίνη για τη μεταβλητή TNF πάγκρεας 24 ώρες ( $p=0.065$ ).

	Control- ερυθροποιητίνη	Control- σιλδεναφίλη	Control- οκτρεοτίδη	Control- λαζαροειδές	Ερυθροποιητινη- σιλδεναφίλη
TNFpangreas3	1,000	0,818	0,818	1,000	0,485
TNFpangreas4	0,699	0,394	0,699	0,394	0,699
TNFpangreas5	0,065	0,310	0,240	0,662	0,394

1 ώρα πριν τη λήψη	Control			Ερυθροποιητίνη 1 ώρα πριν τη λήψη			Σιλденаφίλη 1 ώρα πριν τη λήψη			Οκτρεοτίδη 1 ώρα πριν τη λήψη			Λαζαροειδές 1 ώρα πριν τη λήψη		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
TNFpangreas3	6	48,56	97,91	5	133,66	184,11	6	69,50	106,86	6	98,01	54,80	6	42,57	69,89
TNFpangreas4	6	,00	,00	5	205,06	323,43	6	208,40	291,64	6	77,73	72,05	6	228,71	357,96
TNFpangreas5	6	116,95	95,15	5	829,47	1223,86	6	338,83	459,98	6	176,91	261,31	6	100,78	159,71

	Ερυθροποιητίνη - οκτρεοτίδη	Ερυθροποιητίνη - λαζαροειδές	Σιλденаφίλη - οκτρεοτίδη	Σιλденаφίλη - λαζαροειδές	Οκτρεοτίδη- λαζαροειδές
TNFpangreas3	0,485	0,937	0,485	0,699	0,699
TNFpangreas4	0,937	0,589	0,818	0,818	0,699
TNFpangreas5	0,699	0,247	0,589	0,792	0,537

	Control		Ερυθροποιητίνη 1 ώρα πριν τη λήψη		Σιλденаφίλη 1 ώρα πριν τη λήψη		Οκτρεοτίδη 1 ώρα πριν τη λήψη		Λαζαροειδές 1 ώρα πριν τη λήψη	
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR
TNFpangreas3	,00	96,15	48,48	309,91	37,82	115,17	89,45	78,79	4,97	97,48
TNFpangreas4	,00	,00	22,67	501,32	41,27	579,06	66,22	123,63	56,97	490,70
TNFpangreas5	94,18	186,95	223,19	1962,08	73,73	879,04	89,22	317,81	44,83	178,56

	Σύγκριση 3ων ομάδων.
TNFpangreas3	0,303
TNFpangreas4	0,117
TNFpangreas5	0,865

Υπάρχουν μεμονωμένες διαφορές που δεν επιβεβαιώνονται λόγω της διόρθωσης Bonferroni, όπως αναμεσα:

- στο Control και την Οκτρεοτίδη, για τη μεταβλητή TNF πάγκρεας αμέσως μετά την λήψη (  $p=0.093$  )
- στο Control και τις ομάδες Σιλденаφίλη (  $p=0.065$  ), Οκτρεοτίδη (  $p=0.015$  ), Λαζαροειδές (  $p=0.065$  ) για τη μεταβλητή TNF πάγκρεας 8 ώρες.



	Control- ερυθροποιητίνη	Control- σιλδENAφίλη	Control- OKτρεοτίδη	Control- λαζαροειδές	Ερυθροποιητίνη- σιλδENAφίλη
TNFpangreas3	0,429	0,394	0,093	0,589	0,931
TNFpangreas4	0,126	0,065	0,015	0,065	0,931
TNFpangreas5	0,662	0,937	0,937	0,485	0,792

	Ερυθροποιητίνη - OKτρεοτίδη	Ερυθροποιητίνη - λαζαροειδές	ΣιλδENAφίλη - OKτρεοτίδη	ΣιλδENAφίλη - λαζαροειδές	OKτρεοτίδη- λαζαροειδές
TNFpangreas3	0,662	0,662	0,180	0,818	0,093
TNFpangreas4	1,000	0,931	1,000	1,000	1,000
TNFpangreas5	0,537	0,537	0,818	0,485	0,699

### 5.3 ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΑΝΑΤΟΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

#### Χορήγηση 1 ώρα πριν τη λήψη

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

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

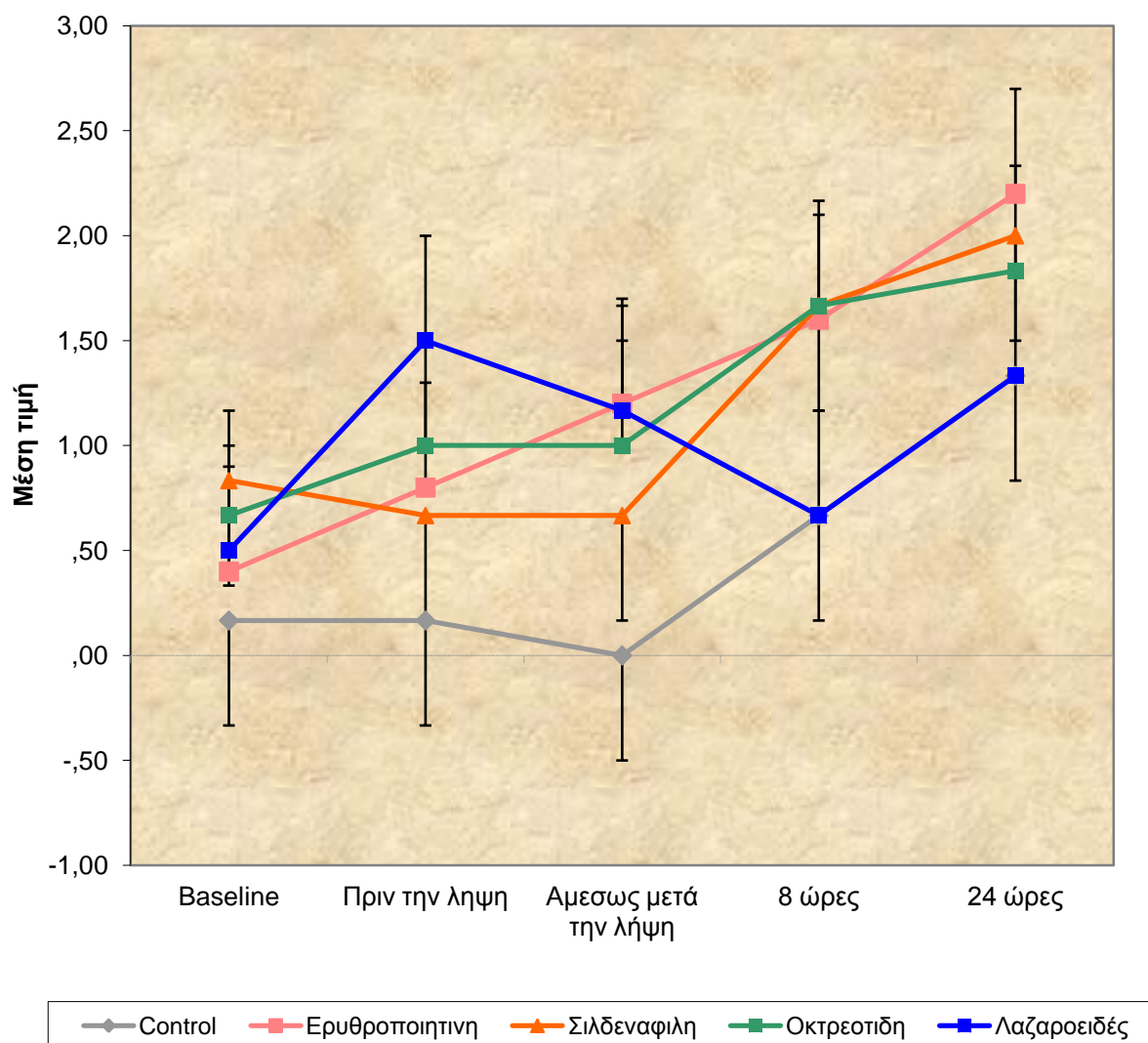
- ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ **ΟΙΔΗΜΑ** ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test, συγκρίνονται οι 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, για τον δείκτη ΟΙΔΗΜΑ .

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	baseline				
Control	,17	,41	,00	,25	0.747
Ερυθροποιητίνη	,40	,55	,00	1,00	
Σιλденаφίλη	,83	,98	,50	2,00	
Οκτρεοτίδη	,67	1,03	,00	2,00	
Λαζαροειδές	,50	,84	,00	1,25	
	Πριν τη λήψη				
Control	,17	,41	,00	,25	0.078
Ερυθροποιητίνη	,80	,84	1,00	1,50	
Σιλденаφίλη	,67	,52	1,00	1,00	
Οκτρεοτίδη	1,00	,89	1,00	2,00	
Λαζαροειδές	1,50	,84	2,00	1,25	
	Αμέσως μετά τη λήψη				
Control	,00	,00	,00	,00	0.009
Ερυθροποιητίνη	1,20	,45	1,00	,50	
Σιλденаφίλη	,67	,52	1,00	1,00	
Οκτρεοτίδη	1,00	,63	1,00	,50	
Λαζαροειδές	1,17	,75	1,00	1,25	
	8 ώρες				
Control	,67	1,03	,00	2,00	0.151
Ερυθροποιητίνη	1,60	,55	2,00	1,00	
Σιλденаφίλη	1,67	1,03	2,00	1,50	
Οκτρεοτίδη	1,67	,52	2,00	1,00	
Λαζαροειδές	,67	1,03	,00	2,00	
	24 ώρες				

Control	1,33	1,03	2,00	2,00	0.546
Ερυθροποιητίνη	2,20	,84	2,00	1,50	
Σιλδεναφίλη	2,00	,63	2,00	,50	
Οκτρεοτίδη	1,83	1,17	2,00	2,25	
Λαζαροειδές	1,33	1,21	1,50	2,25	

Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις πριν την λήψη ( $p=0,078$ ), αμέσως μετά την λήψη ( $p=0,009$ ). Απο τις κατά ζεύγη συγκρίσεις, φαίνεται ότι υπάρχει διαφορά στο χρόνο πριν τη λήψη ανάμεσα στις ομάδες Control και Λαζαροειδές ( $p=0,026$ ), στο χρόνο αμέσως μετά τη λήψη ανάμεσα στην ομάδα Control και τις ομάδες Ερυθροποιητίνη ( $p=0,004$ ), Σιλδεναφίλη ( $p=0,065$ ), Οκτρεοτίδη ( $p=0,015$ ), Λαζαροειδές ( $p=0,015$ ).



Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή ΟΙΔΗΜΑ κατά τη διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
	Control				
Baseline	,17	,41	,00	,25	0,015
Πριν τη λήψη	,17	,41	,00	,25	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,67	1,03	,00	2,00	
24 ώρες	1,33	1,03	2,00	2,00	
	Ερυθροποιητίνη				
Baseline	,40	,55	,00	1,00	0,028
Πριν τη λήψη	,80	,84	1,00	1,50	
Αμέσως μετά τη λήψη	1,20	,45	1,00	,50	
8 ώρες	1,60	,55	2,00	1,00	
24 ώρες	2,20	,84	2,00	1,50	
	Σιλδεναφίλη				
Baseline	,83	,98	,50	2,00	0,032
Πριν τη λήψη	,67	,52	1,00	1,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,67	,52	1,00	1,00	
8 ώρες	1,67	1,03	2,00	1,50	
24 ώρες	2,00	,63	2,00	,50	
	Οκτρεοτίδη				
Baseline	,67	1,03	,00	2,00	0,119
Πριν τη λήψη	1,00	,89	1,00	2,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	1,00	,63	1,00	,50	
8 ώρες	1,67	,52	2,00	1,00	
24 ώρες	1,83	1,17	2,00	2,25	
	Λαζαροειδές				
Baseline	,50	,84	,00	1,25	0,288
Πριν τη λήψη	1,50	,84	2,00	1,25	
Αμέσως μετά τη λήψη	1,17	,75	1,00	1,25	
8 ώρες	,67	1,03	,00	2,00	
24 ώρες	1,33	1,21	1,50	2,25	

**Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ΟΙΔΗΜΑ για την ομάδα Control (p = 0,015). Οι συγκρίσεις κατά**

ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 24 ώρες και τους χρόνους baseline ( $p = 0,059$ ), Πριν τη λήψη ( $p = 0,059$ ), αμέσως μετά τη λήψη ( $p = 0,046$ ).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ΟΙΔΗΜΑ για την ομάδα Ερυθροποιητίνη ( $p = 0,028$ ). Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις baseline και τους χρόνους 8 ώρες ( $p = 0,034$ ) και 24 ώρες ( $p = 0,041$ ).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ΟΙΔΗΜΑ για την ομάδα Σιλδεναφίλη ( $p = 0,032$ ). Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 24 ώρες και τους χρόνους, baseline ( $p = 0,066$ ), Πριν τη λήψη ( $p = 0,023$ ), αμέσως μετά τη λήψη ( $p = 0,039$ ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ΟΙΔΗΜΑ για την ομάδα Οκτρεοτίδη ( $p = 0,119$ ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ΟΙΔΗΜΑ για την ομάδα Λαζαροειδές ( $p = 0,288$ ).

Χρησιμοποιείται το Kruskal-Wallis test, για να μελετηθούν οι διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση του δείκτη ΟΙΔΗΜΑ.

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη γίνονται με το τεστ Mann-Whitney.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
Baseline-πριν τη λήψη					
Control	,00	,00	,00	,00	0,301
Ερυθροποιητίνη	,40	1,14	,00	2,00	
Σιλδεναφίλη	-,17	1,17	,00	2,25	
Οκτρεοτίδη	,33	1,03	,00	1,50	
Λαζαροειδές	1,00	1,55	1,50	1,75	
Baseline-Αμέσως μετά τη λήψη					
Control	-,17	,41	,00	,25	0,217
Ερυθροποιητίνη	,80	,84	1,00	1,50	
Σιλδεναφίλη	-,17	1,17	,00	2,25	
Οκτρεοτίδη	,33	,82	,50	1,25	
Λαζαροειδές	,67	,82	,50	1,25	
Baseline-8 ώρες					
Control	,50	,84	,00	1,25	0,229
Ερυθροποιητίνη	1,20	,45	1,00	,50	
Σιλδεναφίλη	,83	1,83	1,00	2,75	

Οκτρεοτίδη	1,00	,89	1,00	2,00	0,780
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,25	
Baseline-24 ώρες					
Control	1,17	,98	1,50	2,00	
Ερυθροποιητίνη	1,80	,84	2,00	1,50	
Σιλδεναφίλη	1,17	1,17	1,00	2,25	
Οκτρεοτίδη	1,17	1,72	1,50	2,00	0,780
Λαζαροειδές	,83	1,33	1,00	2,25	

**Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής απο το baseline σε όλες τις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη ΟΙΔΗΜΑ. Παρόλα αυτά, από τις πολλαπλές συγκρίσεις υπάρχουν μεμονωμένες στατιστικά σημαντικές διαφορες ανάμεσα στο Control και τις ομάδες Ερυθροποιητίνη ( $p=0,082$ ), Λαζαροειδές ( $p=0,093$ ) στην μεταβολή στον χρόνο Αμέσως μετά τη λήψη, Control και Λαζαροειδές ( $p=0,065$ ) στην μεταβολή στον χρόνο πριν τη λήψη και Ερυθροποιητίνη και Λαζαροειδές ( $p=0,017$ ) στην μεταβολή στις 8 ώρες.**

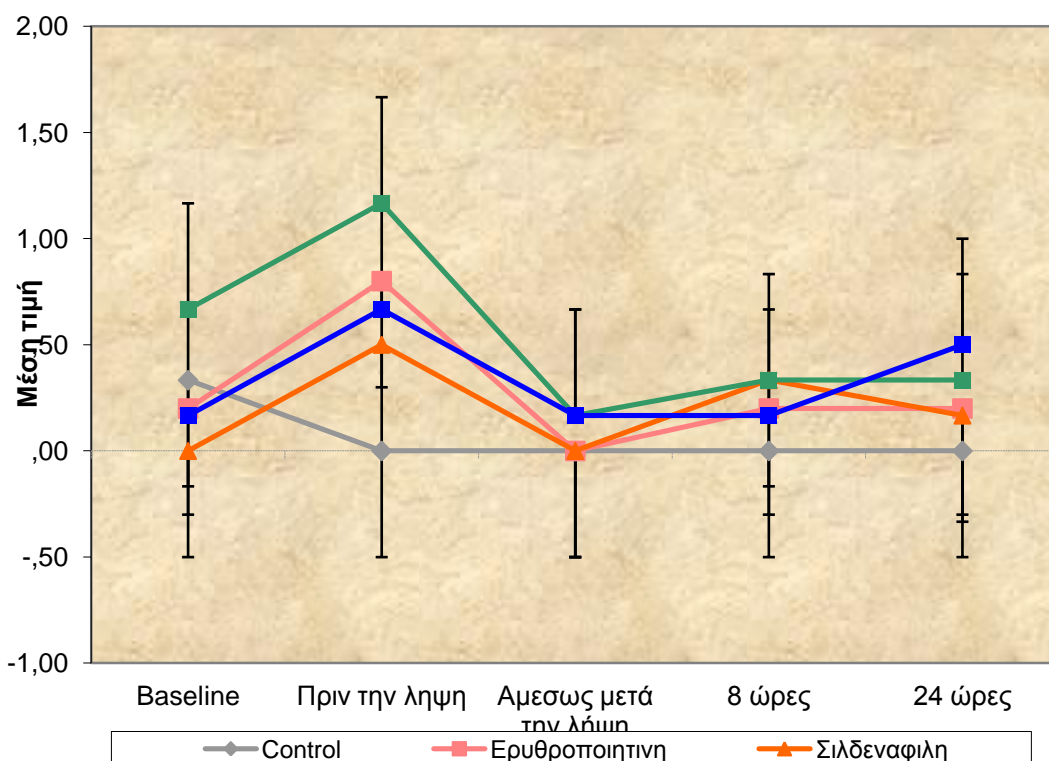
- ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test, συγκρίνονται οι 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, για τον δείκτη Αιμορραγία.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
baseline					
Control	,33	,52	,00	1,00	0.311
Ερυθροποιητίνη	,20	,45	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	,67	,82	,50	1,25	
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,25	
Πριν τη λήψη					
Control	,00	,00	,00	,00	0.031
Ερυθροποιητίνη	,80	1,10	,00	2,00	
Σιλδεναφίλη	,50	,55	,50	1,00	
Οκτρεοτίδη	1,17	,41	1,00	,25	
Λαζαροειδές	,67	,52	1,00	1,00	
Αμέσως μετά τη λήψη					
Control	,00	,00	,00	,00	0.568
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	,17	,41	,00	,25	

Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,25	
	8 ώρες				
Control	,00	,00	,00	,00	0.609
Ερυθροποιητίνη	,20	,45	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	,33	,52	,00	1,00	
Οκτρεοτίδη	,33	,52	,00	1,00	
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,25	
	24 ώρες				
Control	,00	,00	,00	,00	0.674
Ερυθροποιητίνη	,20	,45	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτίδη	,33	,82	,00	,50	
Λαζαροειδές	,50	,84	,00	1,25	

Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τη χρονική εκτιμήση πριν τη λήψη ( $p=0,031$ ) για τον δείκτη Αιμορραγία. Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις, παρατηρείται ότι υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Control και τις ομάδες Ερυθροποιητίνη ( $p=0,093$ ), Οκτρεοτίδη ( $p=0,002$ ) και Λαζαροειδές ( $p=0,065$ ).



Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή Αιμορραγία κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
--	-----------	----	----------	-----	---------

	Control				
Baseline	,33	,52	,00	1,00	0,092
Πριν τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
Αμέσως μετά την λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,00	,00	,00	,00	
	Ερυθροποιητίνη				
Baseline	,20	,45	,00	,50	0,610
Πριν τη λήψη	,80	1,10	,00	2,00	
Αμέσως μετά την λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,20	,45	,00	,50	
24 ώρες	,20	,45	,00	,50	
	Σιλδεναφίλη				
Baseline	,00	,00	,00	,00	0,109
Πριν τη λήψη	,50	,55	,50	1,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,33	,52	,00	1,00	
24 ώρες	,17	,41	,00	,25	
	Οκτρεοτίδη				
Baseline	,67	,82	,50	1,25	0,084
Πριν τη λήψη	1,17	,41	1,00	,25	
Αμέσως μετά τη λήψη	,17	,41	,00	,25	
8 ώρες	,33	,52	,00	1,00	
24 ώρες	,33	,82	,00	,50	
	Λαζαροειδές				
Baseline	,17	,41	,00	,25	0,092
Πριν τη λήψη	,67	,52	1,00	1,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,17	,41	,00	,25	
8 ώρες	,17	,41	,00	,25	
24 ώρες	,50	,84	,00	1,25	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Αιμορραγία για την ομάδα Control ( $p = 0,092$ ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Αιμορραγία για την ομάδα Ερυθροποιητίνη ( $p = 0,610$ ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της



μεταβλητής Αιμορραγία για την ομάδα Σιλδεναφίλη ( $p = 0,109$ ).

**Υπάρχει οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Αιμορραγία για την ομάδα Οκτρεοτίδη ( $p = 0,084$ ).**

**Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο χρόνο πριν τη λήψη και τους χρόνους αμέσως μετά τη λήψη ( $p = 0,034$ ), 8 ώρες ( $p = 0,025$ ) και 24 ώρες ( $p = 0,025$ ).**

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Αιμορραγία για την ομάδα Λαζαροειδές ( $p = 0,092$ ).

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

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	Baseline-πριν τη λήψη				
Control	-,33	,52	,00	1,00	0,187
Ερυθροποιητίνη	,60	,89	,00	1,50	
Σιλδεναφίλη	,50	,55	,50	1,00	
Οκτρεοτίδη	,50	1,05	,50	1,50	
Λαζαροειδές	,50	,55	,50	1,00	
	Baseline-Αμέσως μετά τη λήψη				
Control	-,33	,52	,00	1,00	0,457
Ερυθροποιητίνη	-,20	,45	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	-,50	1,05	-,50	1,50	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
	Baseline-8 ώρες				
Control	-,33	,52	,00	1,00	0,411
Ερυθροποιητίνη	,00	,71	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	,33	,52	,00	1,00	
Οκτρεοτίδη	-,33	1,21	-,50	2,25	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
	Baseline-24 ώρες				
Control	-,33	,52	,00	1,00	0,279
Ερυθροποιητίνη	,00	,71	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτίδη	-,33	1,37	-,50	1,75	
Λαζαροειδές	,33	,52	,00	1,00	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης

μεταβολής απο το baseline στους χρόνους πριν την λήψη ( $p=0,187$ ), αμέσως μετά την λήψη ( $p=0,457$ ), 8 ώρες ( $p=0,411$ ) και 24 ώρες ( $p=0,279$ ) του δείκτη Αιμορραγία.

**Οι πολλαπλές συγκρίσεις δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Control και τις ομάδες Ερυθροποιητίνη ( $p=0,126$ ), Σιλδεναφίλη ( $p=0,065$ ), Οκτρεοτίδη ( $p=0,065$ ), Λαζαροειδές ( $p=0,065$ ) για την μεταβολή πριν τη λήψη.**

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

Συγκρίνονται οι ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, για τον δείκτη Αιμορραγία.

			0	1	p
baseline	Control	n	4	2	0,330
		%	66,7%	33,3%	
	Ερυθροποιητίνη	n	4	1	
		%	80,0%	20,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
	Οκτρεοτίδη	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	
	Λαζαροειδές	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
πριν τη λήψη	Control	n	6	0	0,012
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	3	2	
		%	60,0%	40,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	
	Οκτρεοτίδη	n	0	6	
		%	,0%	100,0%	
	Λαζαροειδές	n	2	4	
		%	33,3%	66,7%	
αμέσως μετά τη λήψη	Control	n	6	0	0,551
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	5	0	
		%	100,0%	,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
	Οκτρεοτίδη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Λαζαροειδές	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	

			0	1	p-value
8 ώρες	Control	n	6	0	0,593
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	4	1	
		%	80,0%	20,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
	Οκτρεοτίδη	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
	Λαζαροειδές	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
24 ώρες	Control	n	6	0	0,668
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	4	1	
		%	80,0%	20,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Οκτρεοτίδη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Λαζαροειδές	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	

**Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την χρονική εκτιμήση πριν τη λήψη ( $p=0,012$ ) του δείκτη Αιμορραγία.**

**Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις παρατηρείται ότι υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Control και τις ομάδες Οκτρεοτίδη ( $p=0,002$ ), Λαζαροειδές ( $p=0,061$ ), ανάμεσα στην Οκτρεοτίδη και τις ομάδες Ερυθροποιητίνη ( $p=0,061$ ) και Σιλδεναφίλη ( $p=0,182$ ).**

Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή Αιμορραγία κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

		0	1	
		Control		
baseline	n	4	2	0,092
	%	66,7%	33,3%	
πριν τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	6		
	%	100,0%		

24 ώρες	n	6		0,695
	%	100,0%		
Ερυθροποιητίνη				
baseline	n	4	1	
	%	80,0%	20,0%	
πριν τη λήψη	n	3	2	
	%	60,0%	40,0%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	5		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	4	1	
	%	80,0%	20,0%	
24 ώρες	n	4	1	
	%	80,0%	20,0%	
Σιλденаφίλη				
baseline	n	6		0,109
	%	100,0%		
πριν τη λήψη	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
24 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	

		0	1	
Οκτρεοτίδη				
baseline	n	3	3	0,049
	%	50,0%	50,0%	
πριν τη λήψη	n		6	
	%		100,0%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
8 ώρες	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
24 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
Λαζαροειδές				
baseline	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	

πριν τη λήψη	n	2	4
	%	33,3%	66,7%
Αμέσως μετά τη λήψη	n	5	1
	%	83,3%	16,7%
8 ώρες	n	5	1
	%	83,3%	16,7%
24 ώρες	n	4	2
	%	66,7%	33,3%

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Αιμορραγία για την ομάδα Control ( $p = 0,092$ ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Αιμορραγία για την ομάδα Ερυθροποιητίνη ( $p = 0,695$ ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Αιμορραγία για την ομάδα Σιλδεναφίλη ( $p = 0,109$ ).

**Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Αιμορραγία για την ομάδα Οκτρεοτίδη ( $p = 0,049$ ).**

**Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο χρόνο πριν τη λήψη και τους χρόνους αμέσως μετά τη λήψη ( $p = 0,025$ ), 8 ώρες ( $p = 0,046$ ) και 24 ώρες ( $p = 0,025$ ).**

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Αιμορραγία για την ομάδα Λαζαροειδές ( $p = 0,075$ ).

Συγκρίνονται οι ομάδες για την μεταβολή του δείκτη Αιμορραγία από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση.

		0-0	0-1	1-1	1-0	p-value
		Baseline-πριν τη λήψη				
Control	n	4	0	0	2	0,048
	%	66,7%	,0%	,0%	33,3%	
Ερυθροποιητίνη	n	3	1	1	0	
	%	60,0%	20,0%	20,0%	,0%	
Σιλδεναφίλη	n	3	3	0	0	
	%	50,0%	50,0%	,0%	,0%	
Οκτρεοτίδη	n	0	3	3	0	

	%	,0%	50,0%	50,0%	,0%	
Λαζαροειδές	n	2	3	1	0	
	%	33,3%	50,0%	16,7%	,0%	
	Baseline-αμέσως μετά τη λήψη					
Control	n	4	0	0	2	0,232
	%	66,7%	,0%	,0%	33,3%	
Ερυθροποιητίνη	n	4	0	0	1	
	%	80,0%	,0%	,0%	20,0%	
Σιλденаφίλη	n	6	0	0	0	
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	
Οκτρεοτίδη	n	2	1	0	3	
	%	33,3%	16,7%	,0%	50,0%	
Λαζαροειδές	n	5	0	1	0	
	%	83,3%	,0%	16,7%	,0%	
	%	4	0	0	2	

		0-0	0-1	1-1	1-0	p-value	
		Baseline-8 ώρες					
Control	n	4	0	0	2	0,204	
	%	66,7%	,0%	,0%	33,3%		
Ερυθροποιητίνη	n	3	1	0	1		
	%	60,0%	20,0%	,0%	20,0%		
Σιλденаφίλη	n	4	2	0	0		
	%	66,7%	33,3%	,0%	,0%		
Οκτρεοτίδη	n	1	2	0	3		
	%	16,7%	33,3%	,0%	50,0%		
Λαζαροειδές	n	5	0	1	0		
	%	83,3%	,0%	16,7%	,0%		
		Baseline-24 ώρες					
Control	n	4	0	0	2		0,476
	%	66,7%	,0%	,0%	33,3%		

Ερυθροποιητίνη	n	3	1	0	1
	%	60,0%	20,0%	,0%	20,0%
Σιλδεναφίλη	n	5	1	0	0
	%	83,3%	16,7%	,0%	,0%
Οκτρεοτίδη	n	2	1	0	3
	%	33,3%	16,7%	,0%	50,0%
Λαζαροειδές	n	4	1	1	0
	%	66,7%	16,7%	16,7%	,0%

**Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της μεταβολής απο το baseline στη χρονική εκτίμηση πριν την λήψη (p=0,048) του δείκτη Αιμορραγία. Οι πολλαπλές συγκρίσεις δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Control και τις ομάδες Σιλδεναφίλη (p=0,076), Οκτρεοτίδη (p=0,007), Λαζαροειδές (p=0,083), ανάμεσα στην Οκτρεοτίδη και τις ομάδες Ερυθροποιητίνη (p=0,084) και Σιλδεναφίλη (p=0,050). Επίσης, υπάρχει διαφορά αναμεσα στην Σιλδεναφίλη και Οκτρεοτίδη στη μεταβολή αμέσως μετά τη λήψη (p=0,050) και ανάμεσα στην Οκτρεοτίδη και Λαζαροειδές στις 8 ώρες (p=0,034).**

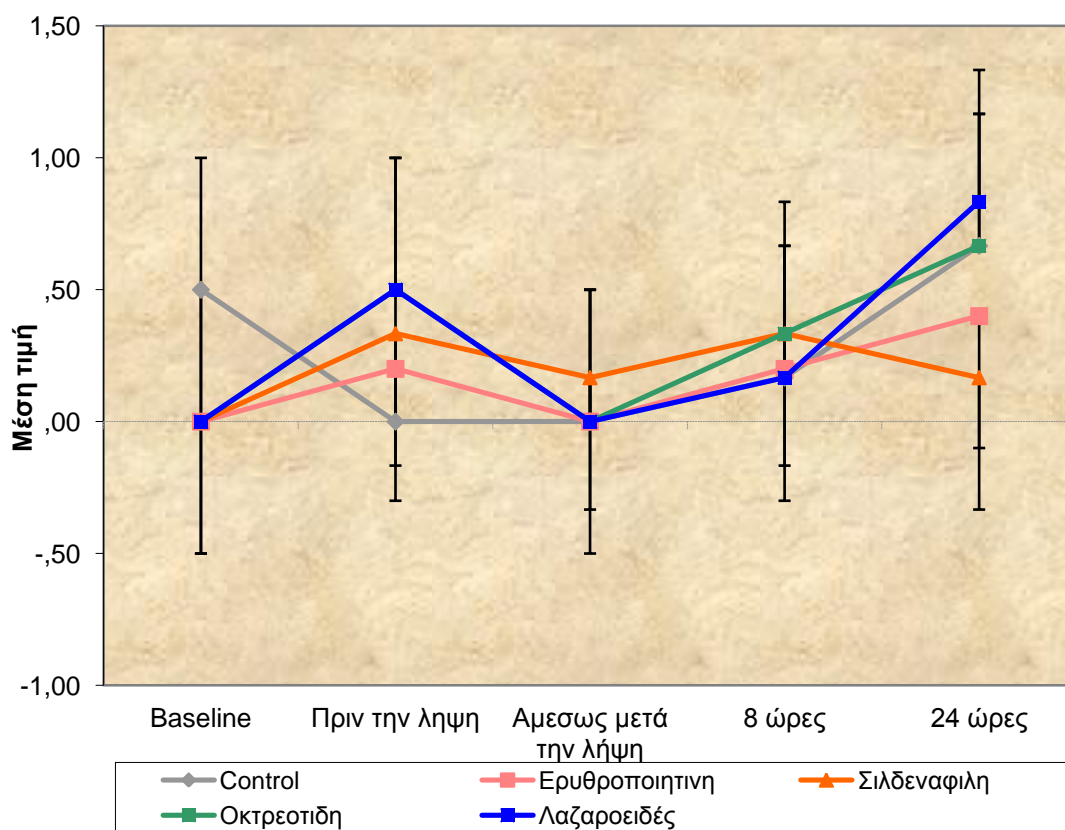
- ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΑ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test, συγκρίνονται οι 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, για το δείκτη Πολυμορφοπύρηνα .

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	baseline				
Control	,50	1,22	,00	,75	0.429
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
	Πριν τη λήψη				
Control	,00	,00	,00	,00	0.304
Ερυθροποιητίνη	,20	,45	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	,33	,52	,00	1,00	
Οκτρεοτίδη	,50	,55	,50	1,00	
Λαζαροειδές	,50	,55	,50	1,00	

	Αμέσως μετά τη λήψη				
Control	,00	,00	,00	,00	0.429
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλденаφίλη	,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτίδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
	8 ώρες				
Control	,17	,41	,00	,25	0.920
Ερυθροποιητίνη	,20	,45	,00	,50	
Σιλденаφίλη	,33	,52	,00	1,00	
Οκτρεοτίδη	,33	,52	,00	1,00	
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,25	
	24 ώρες				
Control	,67	,82	,50	1,25	0.627
Ερυθροποιητίνη	,40	,55	,00	1,00	
Σιλденаφίλη	,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτίδη	,67	,82	,50	1,25	
Λαζαροειδές	,83	,98	,50	2,00	

Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις για το δείκτη Πολυμορφότητα.





Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή Πολυμορφοπύρηνα κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά .

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
	Control				
Baseline	,50	1,22	,00	,75	0,088
Πριν τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,17	,41	,00	,25	
24 ώρες	,67	,82	,50	1,25	
	Ερυθροποιητίνη				
Baseline	,00	,00	,00	,00	0,406
Πριν τη λήψη	,20	,45	,00	,50	
Αμέσως μετά την λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,20	,45	,00	,50	
24 ώρες	,40	,55	,00	1,00	
	Σιλδεναφίλη				
Baseline	,00	,00	,00	,00	0,323
Πριν την λήψη	,33	,52	,00	1,00	
Αμέσως μετά την λήψη	,17	,41	,00	,25	
8 ώρες	,33	,52	,00	1,00	
24 ώρες	,17	,41	,00	,25	
	Οκτρεοτίδη				
Baseline	,00	,00	,00	,00	0,054
Πριν την λήψη	,50	,55	,50	1,00	
Αμέσως μετά την λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,33	,52	,00	1,00	
24 ώρες	,67	,82	,50	1,25	
	Λαζαροειδές				
Baseline	,00	,00	,00	,00	0,047
Πριν την λήψη	,50	,55	,50	1,00	
Αμέσως μετά την λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,17	,41	,00	,25	
24 ώρες	,83	,98	,50	2,00	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Πολυμορφοπύρηνα για την ομάδα Control ( $p = 0,088$ ).

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

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Πολυμορφοπύρηνα για την ομάδα Σιλδεναφίλη ( $p = 0,323$ ).

**Υπάρχει οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Πολυμορφοπύρηνα για την ομάδα Οκτρεοτίδη ( $p = 0,054$ ).**

**Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο χρόνο 24 ώρες και τους χρόνους baseline ( $p = 0,102$ ), αμέσως μετά τη λήψη ( $p = 0,102$ ).**

**Υπάρχει οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Πολυμορφοπύρηνα για την ομάδα Λαζαροειδές ( $p = 0,047$ ). Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο χρόνο 24 ώρες και τους χρόνους baseline ( $p = 0,102$ ), αμέσως μετά τη λήψη ( $p = 0,102$ ).**

Χρησιμοποιείται το Kruskal-Wallis test για να μελετηθούν οι διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση, του δείκτη Πολυμορφοπύρηνα. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη γίνονται με το τεστ Mann-Whitney.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
Baseline-πριν τη λήψη					
Control	-,50	1,22	,00	,75	0,184
Ερυθροποιητίνη	,20	,45	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	,33	,52	,00	1,00	
Οκτρεοτίδη	,50	,55	,50	1,00	
Λαζαροειδές	,50	,55	,50	1,00	
Baseline-Αμέσως μετά τη λήψη					
Control	-,50	1,22	,00	,75	0,323
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτίδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
Baseline-8 ώρες					
Control	-,33	,82	,00	,50	0,364
Ερυθροποιητίνη	,20	,45	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	,33	,52	,00	1,00	
Οκτρεοτίδη	,33	,52	,00	1,00	

Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,25	
	Baseline-24 ώρες				
Control	,17	,75	,00	1,25	0,558
Ερυθροποιητίνη	,40	,55	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτίδη	,67	,82	,50	1,25	
Λαζαροειδές	,83	,98	,50	2,00	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής απο το baseline στους χρόνους πριν τη λήψη ( $p=0,184$ ), αμέσως μετά τη λήψη ( $p=0,323$ ), 8 ώρες ( $p=0,364$ ) και 24 ώρες ( $p=0,558$ ), του δείκτη Πολυμορφότητα.

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

Συγκρίνονται οι ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για τον δείκτη Πολυμορφότητα.

			0	1	p-value		
baseline	Control	n	5	1	0,410		
		%	83,3%	16,7%			
	Ερυθροποιητίνη	n	5				
		%	100,0%				
	Σιλδεναφίλη	n	6				
		%	100,0%				
	Οκτρεοτίδη	n	6				
		%	100,0%				
	Λαζαροειδές	n	6				
		%	100,0%				
	πριν τη ληψη	Control	n	6			0,286
			%	100,0%			
Ερυθροποιητίνη		n	4	1			
		%	80,0%	20,0%			
Σιλδεναφίλη		n	4	2			
		%	66,7%	33,3%			
Οκτρεοτίδη		n	3	3			
		%	50,0%	50,0%			
Λαζαροειδές		n	3	3			
		%	50,0%	50,0%			
αμέσως μετά την λήψη		Control	n	6		0,410	
			%	100,0%			
	Ερυθροποιητίνη	n	5				
		%					

		%	100,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	5	1
		%	83,3%	16,7%
	Οκτρεοτίδη	n	6	
		%	100,0%	
	Λαζαροειδές	n	6	
		%	100,0%	

			0	1	p-value
8 ώρες	Control	n	5	1	0,915
		%	83,3%	16,7%	
	Ερυθροποιητίνη	n	4	1	
		%	80,0%	20,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
Οκτρεοτίδη	n	4	2		
	%	66,7%	33,3%		
24 ώρες	Control	n	3	3	0,724
		%	50,0%	50,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	3	2	
		%	60,0%	40,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
Οκτρεοτίδη	n	3	3		
	%	50,0%	50,0%		
Λαζαροειδές	n	3	3		
	%	50,0%	50,0%		

Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις για το δείκτη Πολυμορφοπύρηνια.

Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή Πολυμορφοπύρηνια κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

		0	1	
		Control		
baseline	n	5	1	0,073
	%	83,3%	16,7%	
πριν τη λήψη	n	6		

	%	100,0%		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
24 ώρες	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	
		Ερυθροποιητίνη		0,406
baseline	n	5		
	%	100,0%		
πριν τη λήψη	n	4	1	
	%	80,0%	20,0%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	5		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	4	1	
	%	80,0%	20,0%	
24 ώρες	n	3	2	
	%	60,0%	40,0%	
		Σιλδεναφίλη		0,323
baseline	n	6		
	%	100,0%		
πριν τη λήψη	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
8 ώρες	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
24 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	

		0	1	
		Οκτρεοτίδη		
baseline	n	6		0,056
	%	100,0%		
πριν τη λήψη	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	

24 ώρες	n	3	3	0,056
	%	50,0%	50,0%	
Λαζαροειδές				
baseline	n	6		
	%	100,0%		
πριν τη λήψη	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
24 ώρες	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Πολυμορφοπύρηνια για την ομάδα Control ( $p = 0,073$ ).

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

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Πολυμορφοπύρηνια για την ομάδα Σιλδεναφίλη ( $p = 0,323$ ).

**Υπάρχει οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Πολυμορφοπύρηνια για την ομάδα Οκτρεοτίδη ( $p = 0,056$ ).**

**Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δε δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις ( $p=0,085$  η μικρότερη τιμή).**

**Υπάρχει οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Πολυμορφοπύρηνια για την ομάδα Λαζαροειδές ( $p = 0,056$ ).**

**Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δε δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις ( $p=0,085$  η μικρότερη τιμή).**

Συγκρίνονται οι ομάδες για την μεταβολή του δείκτη Πολυμορφοπύρηνια από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση.

		0-0	0-1	1-1	1-0	p-value
		Baseline-πριν τη λήψη				
Control	n	5	0		1	0,416
	%	83,3%	,0%		16,7%	
Ερυθροποιητίνη	n	4	1		0	

	%	80,0%	20,0%		,0%	0,446	
Σιλденаφίλη	n	4	2		0		
	%	66,7%	33,3%		,0%		
Οκτρεοτίδη	n	3	3		0		
	%	50,0%	50,0%		,0%		
Λαζαροειδές	n	3	3		0		
	%	50,0%	50,0%		,0%		
		Baseline-αμέσως μετά την λήψη					
Control	n	5	0		1		
	%	83,3%	,0%		16,7%		
Ερυθροποιητίνη	n	5	0		0		
	%	100,0%	,0%		,0%		
Σιλденаφίλη	n	5	1		0		
	%	83,3%	16,7%		,0%		
Οκτρεοτίδη	n	6	0		0		
	%	100,0%	,0%		,0%		
Λαζαροειδές	n	6	0		0		
	%	100,0%	,0%		,0%		

		0-0	0-1	1-1	1-0	p-value
		Baseline-8 ώρες				
Control	n	5	0	1		0,616
	%	83,3%	,0%	16,7%		
Ερυθροποιητίνη	n	4	1	0		
	%	80,0%	20,0%	,0%		
Σιλденаφίλη	n	4	2	0		
	%	66,7%	33,3%	,0%		
Οκτρεοτίδη	n	4	2	0		
	%	66,7%	33,3%	,0%		
Λαζαροειδές	n	5	1	0		

	%	83,3%	16,7%	,0%	
		Baseline-24 ώρες			
Control	n	3	2	1	0,658
	%	50,0%	33,3%	16,7%	
Ερυθροποιητίνη	n	3	2	0	
	%	60,0%	40,0%	,0%	
Σιλδεναφίλη	n	5	1	0	
	%	83,3%	16,7%	,0%	
Οκτρεοτίδη	n	3	3	0	
	%	50,0%	50,0%	,0%	
Λαζαροειδές	n	3	3	0	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής απο το baseline στους χρόνους πριν τη λήψη ( $p=0,416$ ), αμέσως μετά τη λήψη ( $p=0,446$ ), 8 ώρες ( $p=0,616$ ) και 24 ώρες ( $p=0,658$ ) του δείκτη Πολυμορφύρηνα.

- ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΝΕΚΡΩΣΗ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test, συγκρίνονται οι 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, για το δείκτη ΝΕΚΡΩΣΗ.

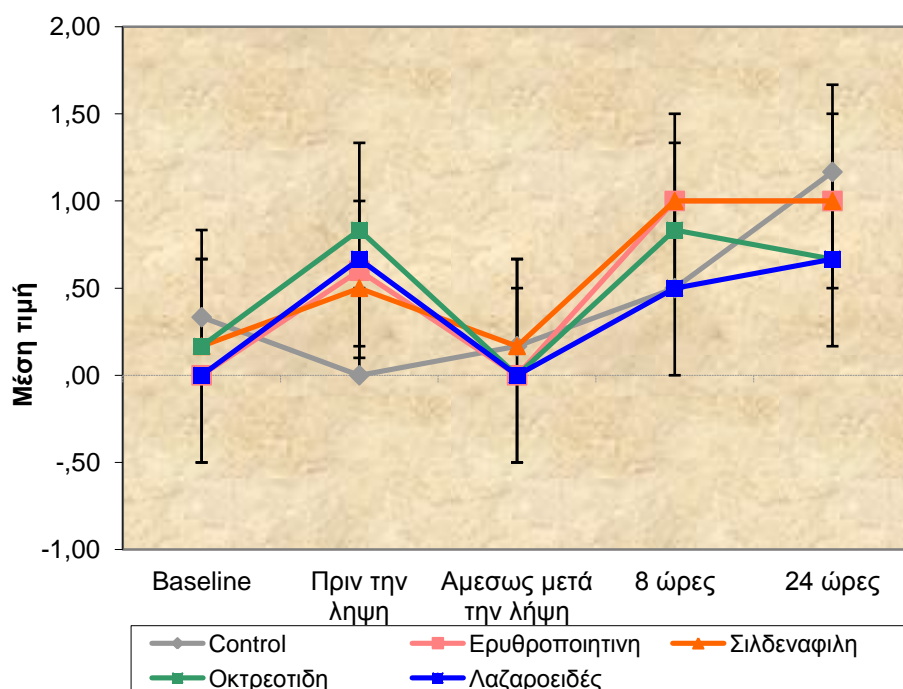
	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	baseline				
Control	,33	,52	,00	1,00	0.457
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτίδη	,17	,41	,00	,25	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
	Πριν τη λήψη				
Control	,00	,00	,00	,00	0.057
Ερυθροποιητίνη	,60	,55	1,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	,50	,55	,50	1,00	
Οκτρεοτίδη	,83	,41	1,00	,25	
Λαζαροειδές	,67	,52	1,00	1,00	



	Αμέσως μετά τη λήψη				
Control	,17	,41	,00	,25	0.568
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλденаφίλη	,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτίδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
	8 ώρες				
Control	,50	,55	,50	1,00	0.272
Ερυθροποιητίνη	1,00	,00	1,00	,00	
Σιλденаφίλη	1,00	,63	1,00	,50	
Οκτρεοτίδη	,83	,41	1,00	,25	
Λαζαροειδές	,50	,84	,00	1,25	
	24 ώρες				
Control	1,17	,75	1,00	1,25	0.374
Ερυθροποιητίνη	1,00	,00	1,00	,00	
Σιλденаφίλη	1,00	,63	1,00	,50	
Οκτρεοτίδη	,67	,52	1,00	1,00	
Λαζαροειδές	,67	1,21	,00	1,50	

**Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις, εκτός οριακά αυτής πριν τη λήψη ( $p=0,057$ ) του δείκτη ΝΕΚΡΩΣΗ .**

**Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν οριακά, διαφορά ανάμεσα στο Control και τις ομάδες Οκτρεοτίδη ( $p=0,015$ ) και Λαζαροειδές ( $p=0,065$ ).**



Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή ΝΕΚΡΩΣΗ κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
	Control				
Baseline	,33	,52	,00	1,00	0,020
Πριν τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,17	,41	,00	,25	
8 ώρες	,50	,55	,50	1,00	
24 ώρες	1,17	,75	1,00	1,25	
	Ερυθροποιητίνη				
Baseline	,00	,00	,00	,00	0,002
Πριν τη λήψη	,60	,55	1,00	1,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	1,00	,00	1,00	,00	
24 ώρες	1,00	,00	1,00	,00	
	Σιλδεναφίλη				
Baseline	,17	,41	,00	,25	0,030
Πριν τη λήψη	,50	,55	,50	1,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,17	,41	,00	,25	
8 ώρες	1,00	,63	1,00	,50	
24 ώρες	1,00	,63	1,00	,50	
	Οκτρεοτίδη				
Baseline	,17	,41	,00	,25	0,012
Πριν τη λήψη	,83	,41	1,00	,25	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,83	,41	1,00	,25	
24 ώρες	,67	,52	1,00	1,00	
	Λαζαροειδές				
Baseline	,00	,00	,00	,00	0,078
Πριν τη λήψη	,67	,52	1,00	1,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,50	,84	,00	1,25	
24 ώρες	,67	1,21	,00	1,50	

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Νέκρωση για την ομάδα Control ( $p = 0,020$ ).

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 24 ώρες και τους χρόνους baseline ( $p=0.050$ ), πριν τη λήψη ( $p=0.038$ ), αμέσως μετά τη λήψη ( $p=0.063$ ), 8 ώρες ( $p=0.046$ ).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Νέκρωση για την ομάδα Ερυθροποιητίνη ( $p = 0,002$ ).

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

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Νέκρωση για την ομάδα Σιλδεναφίλη ( $p = 0,030$ ).

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους 8 ώρες ( $p=0.059$ ), 24 ώρες ( $p=0.059$ ), ανάμεσα στο χρόνο αμέσως μετά τη λήψη και τους χρόνους 8 ώρες ( $p=0.059$ ), 24 ώρες ( $p=0.059$ ).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Νέκρωση για την ομάδα Οκτρεοτίδη ( $p = 0,012$ ).

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους πριν τη λήψη ( $p = 0,046$ ) και τις 8 ώρες ( $p = 0,046$ ), ανάμεσα στο χρόνο αμέσως μετά τη λήψη και τους χρόνους πριν τη λήψη ( $p = 0,025$ ), 8 ώρες ( $p = 0,025$ ), 24 ωρες ( $p = 0,046$ ).

Υπάρχει οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Νέκρωση για την ομάδα Λαζαροειδές ( $p = 0,078$ ). Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους πριν τη λήψη ( $p = 0,046$ ), 24 ώρες ( $p = 0,046$ ), ανάμεσα στο χρόνο αμέσως μετά τη λήψη και τους χρόνους πριν τη λήψη ( $p = 0,046$ ), 24 ώρες ( $p = 0,046$ ).

Χρησιμοποιείται το Kruskal-Wallis test για να μελετηθούν οι διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής του baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση, του δείκτη Νέκρωση. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη γίνονται με το τεστ Mann-Whitney.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	Baseline-πριν τη λήψη				
Control	-,33	,52	,00	1,00	0,038
Ερυθροποιητίνη	,60	,55	1,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	,33	,52	,00	1,00	

Οκτρεοτίδη	,67	,52	1,00	1,00	
Λαζαροειδές	,67	,52	1,00	1,00	
Baseline-Αμέσως μετά τη λήψη					
Control	-,17	,41	,00	,25	0,844
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,63	,00	,50	
Οκτρεοτίδη	-,17	,41	,00	,25	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
Baseline-8 ώρες					
Control	,17	,75	,00	1,25	0.251
Ερυθροποιητίνη	1,00	,00	1,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,83	,75	1,00	1,25	
Οκτρεοτίδη	,67	,52	1,00	1,00	
Λαζαροειδές	,50	,84	,00	1,25	
Baseline-24 ώρες					
Control	,83	,98	,50	2,00	0,731
Ερυθροποιητίνη	1,00	,00	1,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,83	,75	1,00	1,25	
Οκτρεοτίδη	,50	,84	1,00	1,25	
Λαζαροειδές	,67	1,21	,00	1,50	

**Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής από το baseline στην χρονική εκτίμηση πριν τη λήψη ( $p=0,038$ ) του δείκτη Νέκρωση.**

**Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στο Control και τις ομάδες Ερυθροποιητίνη ( $p = 0,052$ ), Οκτρεοτίδη ( $p=0,026$ ) και Λαζαροειδές ( $p=0,026$ ).**

Μια εναλλακτική ανάλυση είναι να περιοριστεί η αξιολογήση των δεικτών από 4 κατηγορίες (0-1-2-3) σε 2 κατηγορίες (απουσία vs παρουσία), κάνοντας ανάλυση ποιοτικών δεικτών.

Συγκρίνονται οι ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, για τον δείκτη Νέκρωση.

			0	1	p-value
baseline	Control	n	4	2	0,438
		%	66,7%	33,3%	
	Ερυθροποιητίνη	n	5	0	
		%	100,0%	,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Οκτρεοτίδη	n	5	1	
		%			

		%	83,3%	16,7%			
	Λαζαροειδές	n	6	0			
		%	100,0%	,0%			
πριν τη λήψη	Control	n	6	0	0,050		
		%	100,0%	,0%			
	Ερυθροποιητίνη	n	2	3			
		%	40,0%	60,0%			
	Σιλδεναφίλη	n	3	3			
		%	50,0%	50,0%			
	Οκτρεοτίδη	n	1	5			
		%	16,7%	83,3%			
αμέσως μετά την λήψη	Λαζαροειδές	n	2	4	0,551		
		%	33,3%	66,7%			
	Control	n	5	1			
		%	83,3%	16,7%			
	Ερυθροποιητίνη	n	5	0			
		%	100,0%	,0%			
	Σιλδεναφίλη	n	5	1			
		%	83,3%	16,7%			
24 ώρες	Οκτρεοτίδη	n	6	0	0,121		
		%	100,0%	,0%			
	Λαζαροειδές	n	6	0			
		%	100,0%	,0%			
	8 ώρες	Control	n	3		3	0,092
			%	50,0%		50,0%	
Ερυθροποιητίνη		n	0	5			
		%	,0%	100,0%			
Σιλδεναφίλη		n	1	5			
		%	16,7%	83,3%			
24 ώρες	Οκτρεοτίδη	n	1	5	0,121		
		%	16,7%	83,3%			
	Λαζαροειδές	n	4	2			
		%	66,7%	33,3%			
	Control	n	1	5			
		%	16,7%	83,3%			
8 ώρες	Ερυθροποιητίνη	n	0	5	0,092		
		%	,0%	100,0%			
	Σιλδεναφίλη	n	1	5			
		%	16,7%	83,3%			
	Οκτρεοτίδη	n	1	5			
		%	16,7%	83,3%			
24 ώρες	Λαζαροειδές	n	4	2	0,121		
		%	66,7%	33,3%			
	Control	n	1	5			
		%	16,7%	83,3%			
	Ερυθροποιητίνη	n	0	5			
		%	,0%	100,0%			
8 ώρες	Σιλδεναφίλη	n	1	5	0,092		
		%	16,7%	83,3%			
	Οκτρεοτίδη	n	2	4			
		%	33,3%	66,7%			
	Control	n	3	3			
		%	50,0%	50,0%			

			0	1	p-value
8 ώρες	Control	n	3	3	0,092
		%	50,0%	50,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	0	5	
		%	,0%	100,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	1	5	
		%	16,7%	83,3%	
Οκτρεοτίδη	n	1	5		
	%	16,7%	83,3%		
24 ώρες	Λαζαροειδές	n	4	2	0,121
		%	66,7%	33,3%	
	Control	n	1	5	
		%	16,7%	83,3%	
	Ερυθροποιητίνη	n	0	5	
		%	,0%	100,0%	
Σιλδεναφίλη	n	1	5		
	%	16,7%	83,3%		
Οκτρεοτίδη	n	2	4		
	%	33,3%	66,7%		

	Λαζαροειδές	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	

**Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις, εκτός του χρόνου πριν τη λήψη ( $p=0,050$ ) του δείκτη ΝΕΚΡΩΣΗ.**

**Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στο Control και τις ομάδες Ερυθροποιητίνη ( $p = 0,061$ ), Οκτρεοτίδη ( $p=0,015$ ), Λαζαροειδές ( $p=0,061$ ). Επίσης υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην Ερυθροποιητίνη και το Λαζαροειδές για τις 8 ώρες ( $p=0,06$ ) και 24 ώρες ( $p=0,061$ ).**

Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή Νέκρωση κατά τη διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

		0	1	p-value	
		Control			
baseline	n	4	2	0,032	
	%	66,7%	33,3%		
πριν τη λήψη	n	6			
	%	100,0%			
Αμέσως μετά τη λήψη	n	5	1		
	%	83,3%	16,7%		
8 ώρες	n	3	3		
	%	50,0%	50,0%		
24 ώρες	n	1	5		
	%	16,7%	83,3%		
		Ερυθροποιητίνη			0,002
baseline	n	5			
	%	100,0%			
πριν τη λήψη	n	2	3		
	%	40,0%	60,0%		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	5			
	%	100,0%			
8 ώρες	n		5		
	%		100,0%		
24 ώρες	n		5		
	%		100,0%		
		Σιλδεναφίλη		0,040	
baseline	n	5	1		
	%	83,3%	16,7%		

πριν τη λήψη	n	3	3
	%	50,0%	50,0%
Αμέσως μετά τη λήψη	n	5	1
	%	83,3%	16,7%
8 ώρες	n	1	5
	%	16,7%	83,3%
24 ώρες	n	1	5
	%	16,7%	83,3%

		0	1		
		Οκτρεοτίδη			
baseline	n	5	1	0,012	
	%	83,3%	16,7%		
πριν τη λήψη	n	1	5		
	%	16,7%	83,3%		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6			
	%	100,0%			
8 ώρες	n	1	5		
	%	16,7%	83,3%		
24 ώρες	n	2	4		
	%	33,3%	66,7%		
		Λαζαροειδές			
baseline	n	6			0,037
	%	100,0%			
πριν τη λήψη	n	2	4		
	%	33,3%	66,7%		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6			
	%	100,0%			
8 ώρες	n	4	2		
	%	66,7%	33,3%		
24 ώρες	n	4	2		
	%	66,7%	33,3%		

**Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Νέκρωση για την ομάδα Control ( $p = 0,032$ ).**

**Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 24 ώρες και τους χρόνους baseline ( $p=0.083$ ), πριν τη λήψη ( $p=0.025$ ), αμέσως μετά τη λήψη ( $p=0.046$ ).**

**Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της**

μεταβλητής Νέκρωση για την ομάδα Ερυθροποιητίνη ( $p = 0,002$ ).

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

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Νέκρωση για την ομάδα Σιλδεναφίλη ( $p = 0,040$ ).

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους 8 ώρες ( $p=0.046$ ), 24 ώρες ( $p=0.046$ ), ανάμεσα στον χρόνο αμέσως μετά τη λήψη και τους χρόνους 8 ώρες ( $p=0.046$ ), 24 ώρες ( $p=0.046$ ).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Νέκρωση για την ομάδα Οκτρεοτίδη ( $p = 0,012$ ).

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους πριν τη λήψη ( $p = 0,046$ ) και τις 8 ώρες ( $p = 0,046$ ), ανάμεσα στο χρόνο αμέσως μετά τη λήψη και τους χρόνους πριν τη λήψη ( $p = 0,025$ ), 8 ώρες ( $p = 0,025$ ), 24 ώρες ( $p = 0,046$ ).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Νέκρωση για την ομάδα Λαζαροειδές ( $p = 0,037$ ).

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο χρόνο πριν τη λήψη και τους χρόνους baseline ( $p = 0,046$ ), αμέσως μετά τη λήψη ( $p = 0,046$ ).

Συγκρίνονται οι ομάδες για την μεταβολή του δείκτη Νέκρωση από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση.

		0-0	0-1	1-1	1-0	p-value
		Baseline-πριν τη λήψη				
Control	n	4	0	0	2	0,153
	%	66,7%	,0%	,0%	33,3%	
Ερυθροποιητίνη	n	2	3	0	0	
	%	40,0%	60,0%	,0%	,0%	
Σιλδεναφίλη	n	3	2	1	0	
	%	50,0%	33,3%	16,7%	,0%	
Οκτρεοτίδη	n	1	4	1	0	
	%	16,7%	66,7%	16,7%	,0%	



Λαζαροειδές	n	2	4	0	0	
	%	33,3%	66,7%	,0%	,0%	
		Baseline-αμέσως μετά τη λήψη				
Control	n	4	0	1	1	0,592
	%	66,7%	,0%	16,7%	16,7%	
Ερυθροποιητίνη	n	5	0	0	0	
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	
Σιλденаφίλη	n	4	1	0	1	
	%	66,7%	16,7%	,0%	16,7%	
Οκτρεοτίδη	n	5	0	0	1	
	%	83,3%	,0%	,0%	16,7%	
Λαζαροειδές	n	6	0	0	0	
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	
	%	4	0	1	1	

		0-0	0-1	1-1	1-0	p-value	
		Baseline-8 ώρες					
Control	n	2	2	1	1	0,310	
	%	33,3%	33,3%	16,7%	16,7%		
Ερυθροποιητίνη	n	0	5	0	0		
	%	,0%	100,0%	,0%	,0%		
Σιλденаφίλη	n	1	4	1	0		
	%	16,7%	66,7%	16,7%	,0%		
Οκτρεοτίδη	n	1	4	1	0		
	%	16,7%	66,7%	16,7%	,0%		
Λαζαροειδές	n	4	2	0	0		
	%	66,7%	33,3%	,0%	,0%		
		Baseline-24 ώρες					
Control	n	1	3	2	0		0,144
	%	16,7%	50,0%	33,3%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	0	5	0	0		

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

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της μεταβολής απο το baseline σε όλες τις χρονικές εκτιμήσεις, του δείκτη Νέκρωση.

**Παρόλα αυτά, οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορές αναμεσα στο Control και τις ομάδες Ερυθροποιητίνη (p = 0,060), Οκτρεοτίδη (p=0,032), Λαζαροειδές (p=0,036) στην μεταβολή πριν τη λήψη, ανάμεσα στην Ερυθροποιητίνη και το Λαζαροειδές στην μεταβολή στις 8 ώρες (p=0,061) και στις 24 ώρες (p=0,061).**

- ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΚΕΝΟΤΟΠΙΑ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

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

Συγκρίνονται οι ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, για το δείκτη Κενοτόπια.

			0	1	p-value
baseline	Control	n	6		0,014
		%	100,0%		
	Ερυθροποιητίνη	n	2	3	
		%	40,0%	60,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	6		
		%	100,0%		
Οκτρεοτίδη	n	3	3		
	%	50,0%	50,0%		
Λαζαροειδές	n	6			
	%	100,0%			
πριν τη λήψη	Control	n	6		0,016
		%	100,0%		
	Ερυθροποιητίνη	n	2	3	

	Σιλδεναφίλη	%	40,0%	60,0%	
		n	6		
	Οκτρεοτίδη	%	100,0%		
		n	2	4	
	Λαζαροειδές	%	33,3%	66,7%	
		n	5	1	
αμέσως μετά την λήψη	Control	n	6		0,012
		%	100,0%		
	Ερυθροποιητίνη	n	5		
		%	100,0%		
	Σιλδεναφίλη	n	6		
		%	100,0%		
	Οκτρεοτίδη	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	
	Λαζαροειδές	n	6		
		%	100,0%		

			0	1	p-value
8 ώρες	Control	n	6		0,870
		%	100,0%		
	Ερυθροποιητίνη	n	4	1	
		%	80,0%	20,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Οκτρεοτίδη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Λαζαροειδές	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
24 ώρες	Control	n	6		0,546
		%	100,0%		
	Ερυθροποιητίνη	n	3	2	
		%	60,0%	40,0%	
	Σιλδεναφίλη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Οκτρεοτίδη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Λαζαροειδές	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	

**Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις του baseline (p=0,014), πριν τη λήψη (p=0,016) και αμέσως μετά τη λήψη (p=0,012).**

Στις κατά ζεύγη συγκρίσεις στο baseline, υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Ερυθροποιητίνη και τις ομάδες Control (p=0,061), Σιλδεναφίλη (p=0,061), Λαζαροειδές (p=0,061).

Στις κατά ζεύγη συγκρίσεις για τον χρόνο πριν τη λήψη, υπάρχει διαφορά στην ομάδα Control και τις ομάδες Ερυθροποιητίνη (p=0,061), Οκτρεοτίδη (p=0,061) ανάμεσα στην ομάδα Σιλδεναφίλη και τις ομάδες Ερυθροποιητίνη (p=0,061) και Οκτρεοτίδη (p=0,061).

Στις κατά ζεύγη συγκρίσεις για τον χρόνο αμέσως μετά την λήψη, υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Οκτρεοτίδη και τις ομάδες Control (p=0,182), Σιλδεναφίλη (p=0,182), Λαζαροειδές (p=0,182).

Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή Κενοτόπια κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

		0	1		
		Control			
baseline	n	6		1,000	
	%	100,0%			
πριν τη λήψη	n	6			
	%	100,0%			
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6			
	%	100,0%			
8 ώρες	n	6			
	%	100,0%			
24 ώρες	n	6			
	%	100,0%			
		Ερυθροποιητίνη			
baseline	n	2	3		0,225
	%	40,0%	60,0%		
πριν τη λήψη	n	2	3		
	%	40,0%	60,0%		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	5			
	%	100,0%			
8 ώρες	n	4	1		
	%	80,0%	20,0%		
24 ώρες	n	3	2		
	%	60,0%	40,0%		
		Σιλδεναφίλη			
baseline	n	6		0,558	
	%	100,0%			

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

		0	1		
		Οκτρεοτιδή			
baseline	n	3	3	0,308	
	%	50,0%	50,0%		
πριν τη λήψη	n	2	4		
	%	33,3%	66,7%		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	3	3		
	%	50,0%	50,0%		
8 ώρες	n	5	1		
	%	83,3%	16,7%		
24 ώρες	n	5	1		
	%	83,3%	16,7%		
		Λαζαροειδές			
baseline	n	6			0,736
	%	100,0%			
πριν τη λήψη	n	5	1		
	%	83,3%	16,7%		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6			
	%	100,0%			
8 ώρες	n	5	1		
	%	83,3%	16,7%		
24 ώρες	n	5	1		
	%	83,3%	16,7%		

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Κενοτόπια για όλες τις ομάδες Control ( $p = 1,000$ ), Ερυθροποιητίνη ( $p = 0,225$ ), Σιλδεναφίλη ( $p = 0,558$ ), Οκτρεοτιδή ( $p = 0,308$ ), Λαζαροειδές ( $p = 0,736$ ).

Συγκρίνονται οι ομάδες για την μεταβολή του δείκτη Κενοτόπια από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση.

		0-0	0-1	1-1	1-0	p-value	
		Baseline-πριν τη λήψη					
Control	n	6	0	0	0	0,073	
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	1	1	2	1		
	%	20,0%	20,0%	40,0%	20,0%		
Σιλденаφίλη	n	6	0	0	0		
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%		
Οκτρεοτίδη	n	1	2	2	1		
	%	16,7%	33,3%	33,3%	16,7%		
Λαζαροειδές	n	5	1	0	0		
	%	83,3%	16,7%	,0%	,0%		
		Baseline-αμέσως μετά την λήψη					
Control	n	6	0	0	0		0,013
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	2	0	0	3		
	%	40,0%	,0%	,0%	60,0%		
Σιλденаφίλη	n	6	0	0	0		
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%		
Οκτρεοτίδη	n	2	1	2	1		
	%	33,3%	16,7%	33,3%	16,7%		
Λαζαροειδές	n	6	0	0	0		
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%		
	%	6	0	0	0		

		0-0	0-1	1-1	1-0	p-value
		Baseline-8 ώρες				
Control	n	6	0	0	0	0,255
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	2	0	1	2	

	%	40,0%	,0%	20,0%	40,0%	
Σιλденаφίλη	n	5	1	0	0	
	%	83,3%	16,7%	,0%	,0%	
Οκτρεοτίδη	n	3	0	1	2	
	%	50,0%	,0%	16,7%	33,3%	
Λαζαροειδές	n	5	1	0	0	
	%	83,3%	16,7%	,0%	,0%	
		Baseline-24 ώρες				
Control	n	6	0	0	0	0,223
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	1	1	1	2	
	%	20,0%	20,0%	20,0%	40,0%	
Σιλденаφίλη	n	5	1	0	0	
	%	83,3%	16,7%	,0%	,0%	
Οκτρεοτίδη	n	3	0	1	2	
	%	50,0%	,0%	16,7%	33,3%	
Λαζαροειδές	n	5	1	0	0	
	%	83,3%	16,7%	,0%	,0%	

**Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της μεταβολής απο το baseline στις χρονικές εκτιμήσεις πριν τη λήψη ( $p=0,073$ ) και αμέσως μετά τη λήψη ( $p=0,013$ ) του δείκτη Κενοτόπια.**

**Στις κατά ζευγη συγκρίσεις για την μεταβολή στο χρόνο πριν τη λήψη, υπάρχει διαφορά στην ομάδα Control και τις ομάδες Ερυθροποιητίνη ( $p=0,056$ ), Οκτρεοτίδη ( $p=0,036$ ), Σιλденаφίλη ( $p=0,056$ ), καθώς επίσης και ανάμεσα στην ομάδα Σιλденаφίλη και Οκτρεοτίδη ( $p=0,036$ ).**

**Στις κατά ζεύγη συγκρίσεις για τον χρόνο αμέσως μετά την λήψη υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Ερυθροποιητίνη και τις ομάδες Control ( $p=0,061$ ), Σιλденаφίλη ( $p=0,061$ ) και Λαζαροειδές ( $p=0,061$ ).**

**Επίσης υπάρχει διαφορά στις ομάδες Control και Ερυθροποιητίνη ( $p=0,056$ ) στη μεταβολή στις 24 ώρες.**

## 5.4 ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΑΝΑΤΟΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

### Στο διάλυμα συντήρησης

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

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

- ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΟΙΔΗΜΑ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test, συγκρίνονται οι 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, για το δείκτη ΟΙΔΗΜΑ.

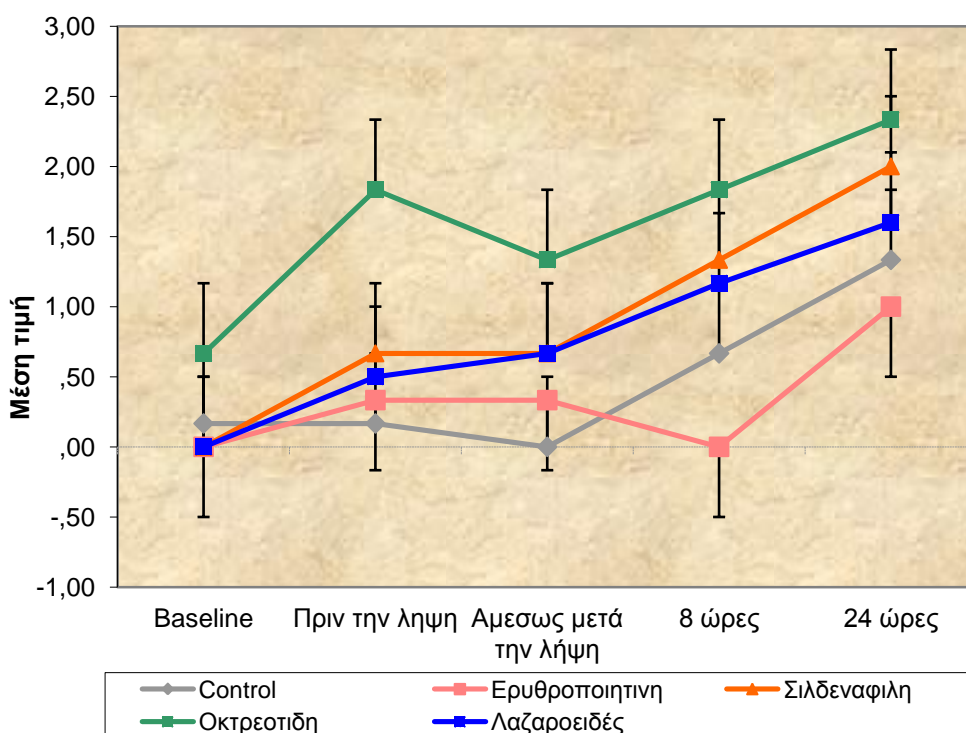
	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	baseline				
Control	,17	,41	,00	,25	0.212
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	,67	1,21	,00	1,50	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
	Πριν τη λήψη				
Control	,17	,41	,00	,25	0.012
Ερυθροποιητίνη	,33	,52	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	,67	1,03	,00	2,00	
Οκτρεοτίδη	1,83	,41	2,00	,25	
Λαζαροειδές	,50	,84	,00	1,00	
	Αμέσως μετά τη λήψη				
Control	,00	,00	,00	,00	0.010
Ερυθροποιητίνη	,33	,52	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	,67	,52	1,00	1,00	
Οκτρεοτίδη	1,33	,52	1,00	1,00	
Λαζαροειδές	,67	,82	,00	1,50	
	8 ώρες				
Control	,67	1,03	,00	2,00	0.015
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	1,33	,82	1,50	1,25	
Οκτρεοτίδη	1,83	,75	2,00	1,25	



Λαζαροειδές	1,17	,98	1,00	2,00	
	24 ώρες				
Control	1,33	1,03	2,00	2,00	0.134
Ερυθροποιητίνη	1,00	,89	1,00	2,00	
Σιλδεναφίλη	2,00	,63	2,00	,50	
Οκτρεοτίδη	2,33	,82	2,50	1,25	
Λαζαροειδές	1,60	1,14	2,00	2,00	

Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις πριν τη λήψη ( $p=0,012$ ), αμέσως μετά τη λήψη ( $p=0,010$ ) και 8 ώρες ( $p=0,015$ ).

Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις παρατηρείται ότι υπάρχει διαφορά στο χρόνο πριν τη λήψη ανάμεσα στην ομάδα Οκτρεοτίδη και τις ομάδες Control ( $p=0,002$ ), Ερυθροποιητίνη ( $p=0,004$ ), Σιλδεναφίλη ( $p=0,045$ ), Λαζαροειδές ( $p=0,026$ ), αμέσως μετά τη λήψη ανάμεσα στις ομάδες Control και Σιλδεναφίλη ( $p=0,065$ ), Control και Οκτρεοτίδη ( $p=0,002$ ), Ερυθροποιητίνη και Οκτρεοτίδη ( $p=0,026$ ) στις 8 ώρες ανάμεσα στις ομάδες Ερυθροποιητίνη και Οκτρεοτίδη ( $p=0,002$ ), Ερυθροποιητίνη και Λαζαροειδές ( $p=0,065$ ), Ερυθροποιητίνη και Σιλδεναφίλη ( $p=0,015$ ) και στις 24 ώρες ανάμεσα στις ομάδες Ερυθροποιητίνη και Οκτρεοτίδη ( $p=0,041$ ).



Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή ΟΙΔΗΜΑ κατά τη διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
	Control				
Baseline	,17	,41	,00	,25	0,015
Πριν τη λήψη	,17	,41	,00	,25	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,67	1,03	,00	2,00	
24 ώρες	1,33	1,03	2,00	2,00	
	Ερυθροποιητίνη				
Baseline	,00	,00	,00	,00	0,071
Πριν τη λήψη	,33	,52	,00	1,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,33	,52	,00	1,00	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	1,00	,89	1,00	2,00	
	Σιλδεναφίλη				
Baseline	,00	,00	,00	,00	0,012
Πριν τη λήψη	,67	1,03	,00	2,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,67	,52	1,00	1,00	
8 ώρες	1,33	,82	1,50	1,25	
24 ώρες	2,00	,63	2,00	,50	
	Οκτρεοτίδη				
Baseline	,67	1,21	,00	1,50	0,039
Πριν τη λήψη	1,83	,41	2,00	,25	
Αμέσως μετά τη λήψη	1,33	,52	1,00	1,00	
8 ώρες	1,83	,75	2,00	1,25	
24 ώρες	2,33	,82	2,50	1,25	
	Λαζαροειδές				
Baseline	,00	,00	,00	,00	0,058
Πριν τη λήψη	,50	,84	,00	1,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,67	,82	,00	1,50	
8 ώρες	1,17	,98	1,00	2,00	
24 ώρες	1,60	1,14	2,00	2,00	

**Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ΟΙΔΗΜΑ για την ομάδα Control (p = 0,015).**

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 24 ώρες και τους χρόνους baseline ( $p = 0,059$ ), Πριν τη λήψη ( $p = 0,059$ ), αμέσως μετά την λήψη ( $p = 0,046$ ).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ΟΙΔΗΜΑ για την ομάδα Ερυθροποιητίνη ( $p = 0,071$ ).

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 24 ώρες και τους χρόνους baseline ( $p = 0,063$ ) και 8 ώρες ( $p = 0,063$ ).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ΟΙΔΗΜΑ για την ομάδα Σιλδεναφίλη ( $p = 0,012$ ).

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους, αμέσως μετά τη λήψη ( $p = 0,046$ ), 8 ώρες ( $p = 0,038$ ), 24 ώρες ( $p = 0,024$ ), ανάμεσα στις 24 ώρες και τους χρόνους Πριν τη λήψη ( $p = 0,074$ ), αμέσως μετά τη λήψη ( $p = 0,038$ ).

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

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους, πριν τη λήψη ( $p = 0,068$ ), 8 ώρες ( $p = 0,068$ ), 24 ώρες ( $p = 0,063$ ).

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής ΟΙΔΗΜΑ για την ομάδα Λαζαροειδές ( $p = 0,058$ ).

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο baseline και τους χρόνους 8 ώρες ( $p = 0,059$ ), 24 ώρες ( $p = 0,066$ ), ανάμεσα στο χρόνο πριν τη λήψη και τις 24 ώρες ( $p = 0,063$ ).

Χρησιμοποιείται το Kruskal-Wallis test για να μελετηθούν οι διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση, του δείκτη ΟΙΔΗΜΑ. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη γίνονται με το τεστ Mann-Whitney.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
Baseline-πριν την λήψη					
Control	,00	,00	,00	,00	0,200
Ερυθροποιητίνη	,33	,52	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	,67	1,03	,00	2,00	
Οκτρεοτίδη	1,17	1,17	1,50	1,50	
Λαζαροειδές	,50	,84	,00	1,00	
Baseline-Αμέσως μετά τη λήψη					
Control	-,17	,41	,00	,25	0,152
Ερυθροποιητίνη	,33	,52	,00	1,00	

Σιλδεναφίλη	,67	,52	1,00	1,00	
Οκτρεοτίδη	,67	1,03	1,00	1,50	
Λαζαροειδές	,67	,82	,00	1,50	
	Baseline-8 ώρες				
Control	,50	,84	,00	1,25	0,092
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	1,33	,82	1,50	1,25	
Οκτρεοτίδη	1,17	1,47	1,50	2,50	
Λαζαροειδές	1,17	,98	1,00	2,00	
	Baseline-24 ώρες				
Control	1,17	,98	1,50	2,00	0,445
Ερυθροποιητίνη	1,00	,89	1,00	2,00	
Σιλδεναφίλη	2,00	,63	2,00	,50	
Οκτρεοτίδη	1,67	1,63	2,00	2,50	
Λαζαροειδές	1,60	1,14	2,00	2,00	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής απο το baseline σε όλες τις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη ΟΙΔΗΜΑ. Από τις πολλαπλές συγκρίσεις όμως παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο Control, τη Σιλδεναφίλη ( $p=0,041$ ) και το Λαζαροειδές ( $p=0,093$ ) στην μεταβολή στο χρόνο Αμέσως μετά τη λήψη, την Ερυθροποιητίνη και τη Σιλδεναφίλη ( $p=0,015$ ), Λαζαροειδές ( $p=0,065$ ) στη μεταβολή στις 8 ώρες και Control και Οκτρεοτίδη ( $p=0,065$ ) στη μεταβολή στο χρόνο πριν τη λήψη.

- ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

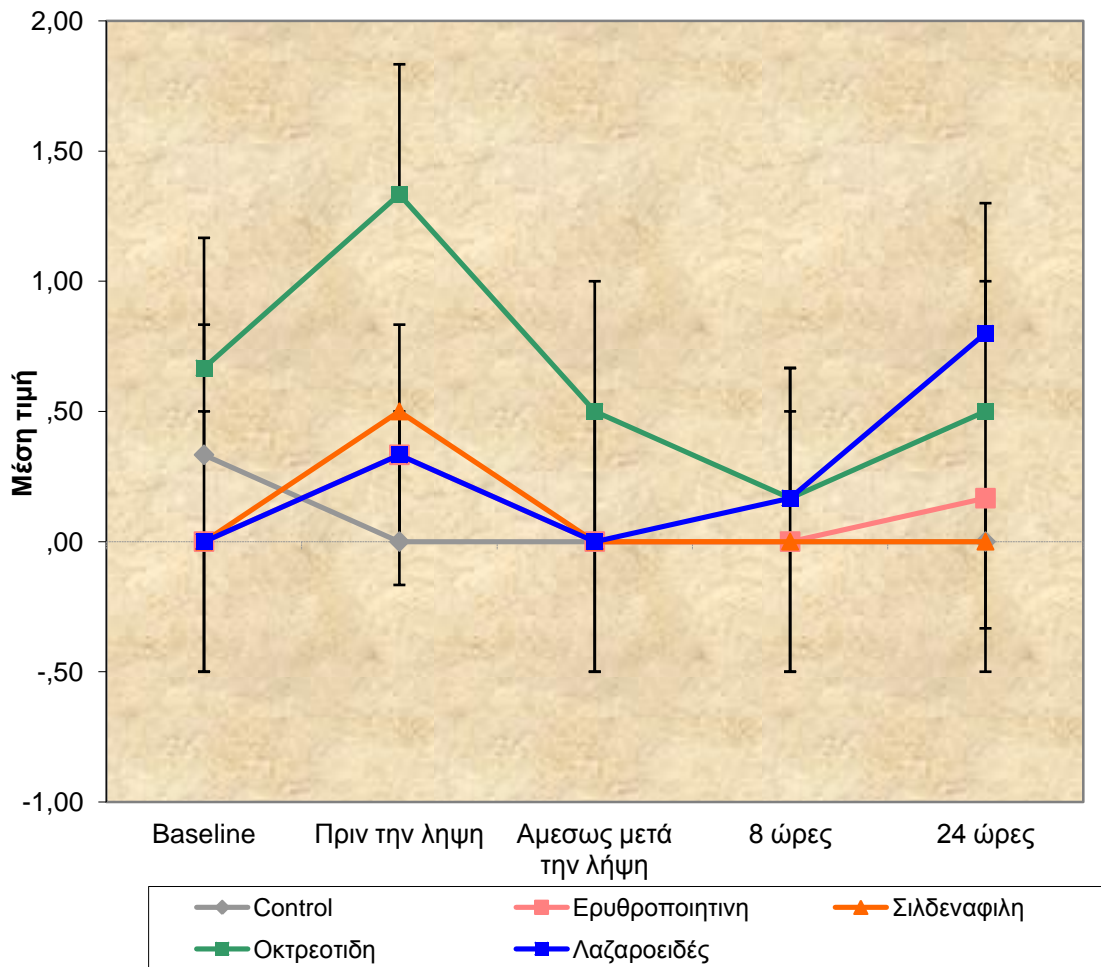
Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test, συγκρίνονται οι 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, για τον δείκτη Αιμορραγία .

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	baseline				
Control	,33	,52	,00	1,00	0.154
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	,67	1,21	,00	1,50	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
	Πριν τη λήψη				

Control	,00	,00	,00	,00	0.036
Ερυθροποιητίνη	,33	,52	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	,50	,55	,50	1,00	
Οκτρεοτίδη	1,33	1,03	1,00	1,50	
Λαζαροειδές	,33	,52	,00	1,00	
Αμέσως μετά τη λήψη					
Control	,00	,00	,00	,00	0.082
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	,50	,84	,00	1,25	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες					
Control	,00	,00	,00	,00	0.540
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	,17	,41	,00	,25	
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,50	
24 ώρες					
Control	,00	,00	,00	,00	0.083
Ερυθροποιητίνη	,17	,41	,00	,25	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	,50	,84	,00	1,25	
Λαζαροειδές	,80	,84	1,00	1,50	

**Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την χρονική εκτιμήση πριν τη λήψη ( $p=0,036$ ) για τον δείκτη Αιμορραγία.**

**Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις παρατηρείται ότι υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Οκτρεοτίδη και τις ομάδες Control ( $p=0,015$ ), Ερυθροποιητίνη ( $p=0,093$ ), Λαζαροειδές ( $p=0,093$ ).**



Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή Αιμορραγία κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
	Control				
Baseline	,33	,52	,00	1,00	0,092
Πριν τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,00	,00	,00	,00	
	Ερυθροποιητίνη				
Baseline	,00	,00	,00	,00	0,255
Πριν τη λήψη	,33	,52	,00	1,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,17	,41	,00	,25	

	Σιλδεναφίλη				
Baseline	,00	,00	,00	,00	0,107
Πριν τη λήψη	,50	,55	,50	1,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,00	,00	,00	,00	
	Οκτρεοτίδη				
Baseline	,67	1,21	,00	1,50	0,164
Πριν τη λήψη	1,33	1,03	1,00	1,50	
Αμέσως μετά τη λήψη	,50	,84	,00	1,25	
8 ώρες	,17	,41	,00	,25	
24 ώρες	,50	,84	,00	1,25	
	Λαζαροειδές				
Baseline	,00	,00	,00	,00	0,109
Πριν τη λήψη	,33	,52	,00	1,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,17	,41	,00	,50	
24 ώρες	,80	,84	1,00	1,50	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Αιμορραγία για την ομάδα Control ( $p = 0,092$ ).

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

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Αιμορραγία για την ομάδα Σιλδεναφίλη ( $p = 0,107$ ).

**Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Αιμορραγία για την ομάδα Οκτρεοτίδη ( $p = 0,164$ ), παρόλα αυτά οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο χρόνο, πριν τη λήψη και τις 8 ώρες ( $p = 0,066$ ).**

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Αιμορραγία για την ομάδα Λαζαροειδές ( $p = 0,109$ ).

Χρησιμοποιείται το Kruskal-Wallis test για να μελετηθούν οι διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση, του δείκτη Αιμορραγία.

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη γίνονται με το τεστ Mann-Whitney.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
Baseline-πριν τη λήψη					
Control	-,33	,52	,00	1,00	0,239
Ερυθροποιητίνη	,33	,52	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	,50	,55	,50	1,00	
Οκτρεοτίδη	,67	1,51	1,00	2,50	
Λαζαροειδές	,33	,52	,00	1,00	
Baseline-Αμέσως μετά τη λήψη					
Control	-,33	,52	,00	1,00	0,491
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	-,17	1,33	,00	1,75	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
Baseline-8 ώρες					
Control	-,33	,52	,00	1,00	0,367
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	-,50	1,38	,00	1,75	
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,50	
Baseline-24 ώρες					
Control	-,33	,52	,00	1,00	0,144
Ερυθροποιητίνη	,17	,41	,00	,25	
Σιλδεναφίλη	,00	,00	,00	,00	
Οκτρεοτίδη	-,17	1,72	,00	2,75	
Λαζαροειδές	,80	,84	1,00	1,50	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής απο το baseline στους χρόνους πριν τη λήψη ( $p=0,239$ ), αμέσως μετά τη λήψη ( $p=0,491$ ), 8 ώρες ( $p=0,367$ ) και 24 ώρες ( $p=0,144$ ) του δείκτη Αιμορραγία.

**Οι πολλαπλές συγκρίσεις δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Control και την ομάδα Λαζαροειδές για την μεταβολη στις 24 ώρες ( $p=0,052$ ).**

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

Συγκρίνονται οι ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, για τον δείκτη Αιμορραγία.

			0	1	p-value
	Control	n	4	2	0,140



baseline	Ερυθροποιητίνη	%	66,7%	33,3%	
		n	6	0	
	%	100,0%	,0%		
	Σιλденаφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
	Οκτρεοτίδη	n	4	2	
%		66,7%	33,3%		
Λαζαροειδές	n	6	0		
	%	100,0%	,0%		
πριν τη λήψη	Control	n	6	0	0,057
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
	Σιλденаφίλη	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	
Οκτρεοτίδη	n	1	5		
	%	16,7%	83,3%		
Λαζαροειδές	n	4	2		
	%	66,7%	33,3%		
αμέσως μετά την λήψη	Control	n	6	0	0,103
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
	Σιλденаφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
Οκτρεοτίδη	n	4	2		
	%	66,7%	33,3%		
Λαζαροειδές	n	6	0		
	%	100,0%	,0%		

			0	1	p-value
8 ώρες	Control	n	6	0	0,523
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
	Σιλденаφίλη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
Οκτρεοτίδη	n	5	1		
	%	83,3%	16,7%		
Λαζαροειδές	n	5	1		
	%	83,3%	16,7%		
24 ώρες	Control	n	6	0	0,075
		%	100,0%	,0%	

	Ερυθροποιητίνη	n	5	1
		%	83,3%	16,7%
	Σιλδεναφίλη	n	6	0
		%	100,0%	,0%
	Οκτρεοτίδη	n	4	2
		%	66,7%	33,3%
	Λαζαροειδές	n	2	3
		%	40,0%	60,0%

**Παρατηρείται ότι υπάρχει οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις πριν τη λήψη ( $p=0,057$ ) και 24 ώρες ( $p=0,075$ ).**

**Στις κατά ζευγη συγκρίσεις ισχύουν τα εξής:**

**υπάρχει διαφορά αναμεσα στο Control και την Οκτρεοτίδη στο χρόνο πριν τη λήψη ( $p=0,015$ ),**

**υπάρχει διαφορά αναμεσα στο Λαζαροειδές και τις ομάδες Control ( $p=0,061$ ),**

**Σιλδεναφίλη ( $p=0,061$ ) στις 24 ώρες**

Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή Αιμορραγία κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

		0	1	
		Control		
baseline	n	4	2	0,092
	%	66,7%	33,3%	
πριν τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	6		
	%	100,0%		
24 ώρες	n	6		
	%	100,0%		
		Ερυθροποιητίνη		
baseline	n	6		0,255
	%	100,0%		
πριν τη λήψη	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	6		

	%	100,0%		
24 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
		Σιλδεναφίλη		
baseline	n	6		0,104
	%	100,0%		
πριν τη λήψη	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	6		
	%	100,0%		
24 ώρες	n	6		
	%	100,0%		

		0	1	
		Οκτρεοτίδη		
baseline	n	4	2	0,189
	%	66,7%	33,3%	
πριν τη λήψη	n	1	5	
	%	16,7%	83,3%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
8 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
24 ώρες	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
		Λαζαροειδές		
baseline	n	6		0,109
	%	100,0%		
πριν τη λήψη	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
24 ώρες	n	2	3	
	%	40,0%	60,0%	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της

μεταβλητής Αιμορραγία για την ομάδα Control ( $p = 0,092$ ).

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

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Αιμορραγία για την ομάδα Σιλδεναφίλη ( $p = 0,104$ ).

**Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Αιμορραγία για την ομάδα Οκτρεοτίδη ( $p = 0,189$ ), παρόλα αυτά οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο χρόνο, πριν τη λήψη και στις 8 ώρες ( $p = 0,041$ ).**

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Αιμορραγία για την ομάδα Λαζαροειδές ( $p = 0,109$ ).

Συγκρίνονται οι ομάδες για την μεταβολή του δείκτη Αιμορραγία από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση.

		0-0	0-1	1-1	1-0	p-value	
		Baseline-πριν τη λήψη					
Control	n	4	0	0	2	0,137	
	%	66,7%	,0%	,0%	33,3%		
Ερυθροποιητίνη	n	4	2	0	0		
	%	66,7%	33,3%	,0%	,0%		
Σιλδεναφίλη	n	3	3	0	0		
	%	50,0%	50,0%	,0%	,0%		
Οκτρεοτίδη	n	0	4	1	1		
	%	,0%	66,7%	16,7%	16,7%		
Λαζαροειδές	n	4	2	0	0		
	%	66,7%	33,3%	,0%	,0%		
		Baseline-αμέσως μετά τη λήψη					
Control	n	4	0	0	2		0,245
	%	66,7%	,0%	,0%	33,3%		
Ερυθροποιητίνη	n	6	0	0	0		
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%		
Σιλδεναφίλη	n	6	0	0	0		

	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	
Οκτρεοτίδη	n	3	1	1	1	
	%	50,0%	16,7%	16,7%	16,7%	
Λαζαροειδές	n	6	0	0	0	
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%	
	%	4	0	0	2	

		0-0	0-1	1-1	1-0	p-value
		Baseline-8 ώρες				
Control	n	4	0		2	0,247
	%	66,7%	,0%		33,3%	
Ερυθροποιητίνη	n	6	0		0	
	%	100,0%	,0%		,0%	
Σιλденаφίλη	n	6	0		0	
	%	100,0%	,0%		,0%	
Οκτρεοτίδη	n	3	1		2	
	%	50,0%	16,7%		33,3%	
Λαζαροειδές	n	5	1		0	
	%	83,3%	16,7%		,0%	
		Baseline-24 ώρες				
Control	n	4	0		2	0,055
	%	66,7%	,0%		33,3%	
Ερυθροποιητίνη	n	5	1		0	
	%	83,3%	16,7%		,0%	
Σιλденаφίλη	n	6	0		0	
	%	100,0%	,0%		,0%	
Οκτρεοτίδη	n	2	2		2	
	%	33,3%	33,3%		33,3%	
Λαζαροειδές	n	2	3		0	
	%	40,0%	60,0%		,0%	

Υπάρχει οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της μεταβολής απο το baseline στη χρονική εκτίμηση 24 ώρες ( $p=0,055$ ), του δείκτη Αιμορραγία. Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Σιλδεναφίλη με τις ομάδες Οκτρεοτίδη ( $p=0,050$ ), Λαζαροειδές ( $p=0,061$ ), ανάμεσα στο Control και Λαζαροειδές ( $p=0,060$ ), ενώ επίσης υπάρχει διαφορά ανάμεσα στο Control και Οκτρεοτίδη ( $p=0,025$ ) στην μεταβολή πριν την λήψη.

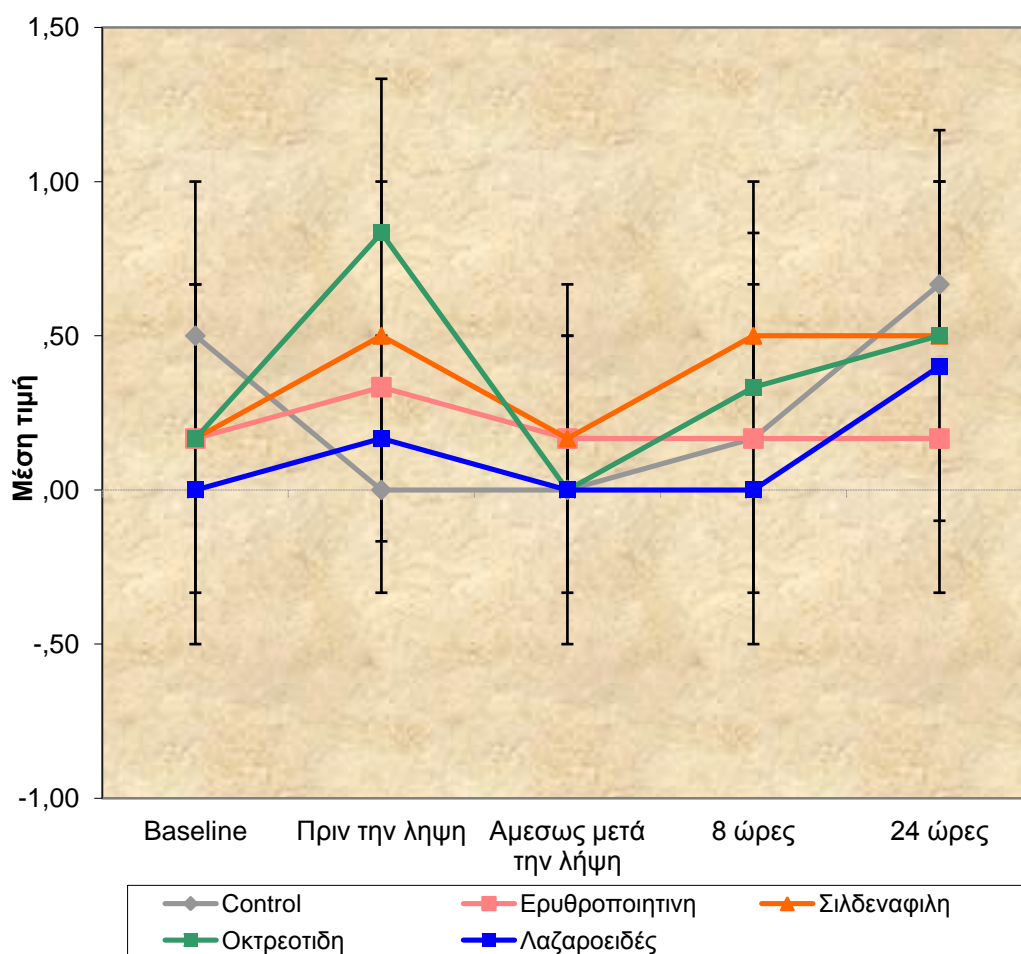
- ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΑ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test, συγκρίνονται οι 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά για το δείκτη Πολυμορφοπύρηνα.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	baseline				
Control	,50	1,22	,00	,75	0.890
Ερυθροποιητίνη	,17	,41	,00	,25	
Σιλδεναφίλη	,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτίδη	,17	,41	,00	,25	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
	Πριν τη λήψη				
Control	,00	,00	,00	,00	0.036
Ερυθροποιητίνη	,33	,82	,00	,50	
Σιλδεναφίλη	,50	,55	,50	1,00	
Οκτρεοτίδη	,83	,41	1,00	,25	
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,50	
	Αμέσως μετά τη λήψη				
Control	,00	,00	,00	,00	0.540
Ερυθροποιητίνη	,17	,41	,00	,25	
Σιλδεναφίλη	,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτίδη	,00	,00	,00	,00	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
	8 ώρες				
Control	,17	,41	,00	,25	0.321
Ερυθροποιητίνη	,17	,41	,00	,25	
Σιλδεναφίλη	,50	,55	,50	1,00	
Οκτρεοτίδη	,33	,52	,00	1,00	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
	24 ώρες				

Control	,67	,82	,50	1,25	0.704
Ερυθροποιητίνη	,17	,41	,00	,25	
Σιλδεναφίλη	,50	,55	,50	1,00	
Οκτρεοτίδη	,50	,55	,50	1,00	
Λαζαροειδές	,40	,55	,00	1,00	

**Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τη χρονική εκτίμηση πριν τη λήψη ( $p=0,036$ ) για το δείκτη Πολυμορφοπύρρηνα. Από τις κατά ζεύγη συγκρίσεις παρατηρείται ότι υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Οκτρεοτίδη και τις ομάδες Control ( $p=0,015$ ) και Λαζαροειδές ( $p=0,065$ ).**



Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή Πολυμορφοπύρρηνα κατά τη διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
	Control				
Baseline	,50	1,22	,00	,75	0,088
Πριν τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	

8 ώρες	,17	,41	,00	,25	
24 ώρες	,67	,82	,50	1,25	
Ερυθροποιητίνη					
Baseline	,17	,41	,00	,25	0,999
Πριν την λήψη	,33	,82	,00	,50	
Αμέσως μετά τη λήψη	,17	,41	,00	,25	
8 ώρες	,17	,41	,00	,25	
24 ώρες	,17	,41	,00	,25	
Σιλδεναφίλη					
Baseline	,17	,41	,00	,25	0,406
Πριν τη λήψη	,50	,55	,50	1,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,17	,41	,00	,25	
8 ώρες	,50	,55	,50	1,00	
24 ώρες	,50	,55	,50	1,00	
Οκτρεοτίδη					
Baseline	,17	,41	,00	,25	0,055
Πριν τη λήψη	,83	,41	1,00	,25	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,33	,52	,00	1,00	
24 ώρες	,50	,55	,50	1,00	
Λαζαροειδές					
Baseline	,00	,00	,00	,00	0,171
Πριν τη λήψη	,17	,41	,00	,50	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,00	,00	,00	,00	
24 ώρες	,40	,55	,00	1,00	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Πολυμορφοπύρηνα για την ομάδα Control ( $p = 0,088$ ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Πολυμορφοπύρηνα για την ομάδα Ερυθροποιητίνη ( $p = 0,999$ ).

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

**Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Πολυμορφοπύρηνα για την ομάδα Οκτρεοτίδη ( $p = 0,055$ ).**

**Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο χρόνο, πριν τη λήψη και τους χρόνους baseline ( $p = 0,046$ ) και αμέσως μετά τη**



**λήψη (p = 0,025).**

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Πολυμορφοπύρηνα για την ομάδα Λαζαροειδές (p = 0,171).

Χρησιμοποιείται το Kruskal-Wallis test για να μελετηθούν οι διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση, του δείκτη Πολυμορφοπύρηνα. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη γίνονται με το τεστ Mann-Whitney.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	Baseline-πριν τη λήψη				
Control	-,50	1,22	,00	,75	0,115
Ερυθροποιητίνη	,17	,98	,00	,75	
Σιλδενafίλη	,33	,52	,00	1,00	
Οκτρεοτίδη	,67	,52	1,00	1,00	
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,50	
	Baseline-Αμέσως μετά τη λήψη				
Control	-,50	1,22	,00	,75	0,889
Ερυθροποιητίνη	,00	,63	,00	,50	
Σιλδενafίλη	,00	,63	,00	,50	
Οκτρεοτίδη	-,17	,41	,00	,25	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
	Baseline-8 ώρες				
Control	-,33	,82	,00	,50	0,489
Ερυθροποιητίνη	,00	,63	,00	,50	
Σιλδενafίλη	,33	,52	,00	1,00	
Οκτρεοτίδη	,17	,75	,00	1,25	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
	Baseline-24 ώρες				
Control	,17	,75	,00	1,25	0,704
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδενafίλη	,33	,52	,00	1,00	
Οκτρεοτίδη	,33	,82	,50	1,25	
Λαζαροειδές	,40	,55	,00	1,00	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής από το baseline στους χρόνους πριν τη λήψη (p=0,115), αμέσως μετά τη λήψη (p=0,889), 8 ώρες (p=0,489) και 24 ώρες (p=0,704), του δείκτη Πολυμορφοπύρηνα.

**Παρόλα αυτά, οι πολλαπλές συγκρίσεις δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά**

**ανάμεσα στις ομάδες Control και Οκτρεοτίδη για την μεταβολή πριν τη λήψη (p=0,041).**

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

Συγκρίνονται οι ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, για το δείκτη Πολυμορφοπύρηνα.

			0	1	p-value
baseline	Control	n	5	1	0,886
		%	83,3%	16,7%	
	Ερυθροποιητίνη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Σιλденаφίλη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Οκτρεοτίδη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Λαζαροειδές	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
πριν τη λήψη	Control	n	6	0	0,017
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Σιλденаφίλη	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	
	Οκτρεοτίδη	n	1	5	
		%	16,7%	83,3%	
	Λαζαροειδές	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
αμέσως μετά την λήψη	Control	n	6	0	0,523
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Σιλденаφίλη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Οκτρεοτίδη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
	Λαζαροειδές	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	

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

8 ώρες	Control	n	5	1	0,304
		%	83,3%	16,7%	
	Ερυθροποιητίνη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Σιλденаφίλη	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	
	Οκτρεοτίδη	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
	Λαζαροειδές	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
24 ώρες	Control	n	3	3	0,724
		%	50,0%	50,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Σιλденаφίλη	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	
	Οκτρεοτίδη	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	
	Λαζαροειδές	n	3	2	
		%	60,0%	40,0%	

**Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για την χρονική εκτίμηση πριν τη λήψη ( $p=0,017$ ) για τον δείκτη Πολυμορφοπύρηνα. Στις κατά ζεύγη συγκρίσεις παρατηρείται ότι υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Οκτρεοτίδη και τις ομάδες Control ( $p=0,015$ ), Ερυθροποιητίνη ( $p=0,080$ ) και Λαζαροειδές ( $p=0,080$ ).**

Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή Πολυμορφοπύρηνα κατά τη διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

		0	1	
		Control		
baseline	n	5	1	0,073
	%	83,3%	16,7%	
πριν τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
24 ώρες	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	

		Ερυθροποιητίνη			
baseline	n	5	1	1,000	
	%	83,3%	16,7%		
πριν τη λήψη	n	5	1		
	%	83,3%	16,7%		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	5	1		
	%	83,3%	16,7%		
8 ώρες	n	5	1		
	%	83,3%	16,7%		
24 ώρες	n	5	1		
	%	83,3%	16,7%		
		Σιλδεναφίλη			
baseline	n	5	1		0,406
	%	83,3%	16,7%		
πριν τη λήψη	n	3	3		
	%	50,0%	50,0%		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	5	1		
	%	83,3%	16,7%		
8 ώρες	n	3	3		
	%	50,0%	50,0%		
24 ώρες	n	3	3		
	%	50,0%	50,0%		

		0	1		
		Οκτρεοτιδή			
baseline	n	5	1	0,055	
	%	83,3%	16,7%		
πριν τη λήψη	n	1	5		
	%	16,7%	83,3%		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6			
	%	100,0%			
8 ώρες	n	4	2		
	%	66,7%	33,3%		
24 ώρες	n	3	3		
	%	50,0%	50,0%		
		Λαζαροειδές			
baseline	n	6			0,171
	%	100,0%			
πριν τη λήψη	n	5	1		
	%	83,3%	16,7%		

Αμέσως μετά τη λήψη	n	6	
	%	100,0%	
8 ώρες	n	6	
	%	100,0%	
24 ώρες	n	3	2
	%	60,0%	40,0%

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Πολυμορφοπύρηνια για την ομάδα Control ( $p = 0,073$ ).

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Πολυμορφοπύρηνια για την ομάδα Ερυθροποιητίνη ( $p = 1,00$ ).

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

**Υπάρχει οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Πολυμορφοπύρηνια για την ομάδα Οκτρεοτίδη ( $p = 0,055$ ).**

**Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο χρόνο, πριν τη λήψη και τους χρόνους baseline ( $p = 0,046$ ), αμέσως μετά τη λήψη ( $p = 0,025$ ).**

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

Συγκρίνονται οι ομάδες για την μεταβολή του δείκτη Πολυμορφοπύρηνια από το baseline, σε κάθε χρονική εκτίμηση.

		0-0	0-1	1-1	1-0	p-value
		Baseline-πριν τη λήψη				
Control	n	5	0	0	1	0,249
	%	83,3%	,0%	,0%	16,7%	
Ερυθροποιητίνη	n	4	1	0	1	
	%	66,7%	16,7%	,0%	16,7%	
Σιλδεναφίλη	n	3	2	1	0	
	%	50,0%	33,3%	16,7%	,0%	
Οκτρεοτίδη	n	1	4	1	0	
	%	16,7%	66,7%	16,7%	,0%	
Λαζαροειδές	n	5	1	0	0	

	%	83,3%	16,7%	,0%	,0%	
		Baseline-αμέσως μετά τη λήψη				
Control	n	5	0		1	0,801
	%	83,3%	,0%		16,7%	
Ερυθροποιητίνη	n	4	1		1	
	%	66,7%	16,7%		16,7%	
Σιλденаφίλη	n	4	1		1	
	%	66,7%	16,7%		16,7%	
Οκτρεοτίδη	n	5	0		1	
	%	83,3%	,0%		16,7%	
Λαζαροειδές	n	6	0		0	
	%	100,0%	,0%		,0%	
	%	5	0		1	

		0-0	0-1	1-1	1-0	p-value	
		Baseline-8 ώρες					
Control	n	5	0	1	0	0,477	
	%	83,3%	,0%	16,7%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	4	1	0	1		
	%	66,7%	16,7%	,0%	16,7%		
Σιλденаφίλη	n	3	2	1	0		
	%	50,0%	33,3%	16,7%	,0%		
Οκτρεοτίδη	n	3	2	0	1		
	%	50,0%	33,3%	,0%	16,7%		
Λαζαροειδές	n	6	0	0	0		
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%		
		Baseline-24 ώρες					
Control	n	3	2	1	0		0,630
	%	50,0%	33,3%	16,7%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	5	0	1	0		

	%	83,3%	,0%	16,7%	,0%
Σιλδεναφίλη	n	3	2	1	0
	%	50,0%	33,3%	16,7%	,0%
Οκτρεοτίδη	n	2	3	0	1
	%	33,3%	50,0%	,0%	16,7%
Λαζαροειδές	n	3	2	0	0

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής απο το baseline στους χρόνους πριν τη λήψη ( $p=0,249$ ), αμέσως μετά τη λήψη ( $p=0,801$ ), 8 ώρες ( $p=0,477$ ) και 24 ώρες ( $p=0,630$ ), του δείκτη Πολυμορφοπύρηνα.

**Παρόλα αυτά, οι πολλαπλές συγκρίσεις δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Οκτρεοτίδη και τις ομάδες Control ( $p=0,034$ ) και Λαζαροειδές ( $p=0,065$ ), στην μεταβολή πριν τη λήψη.**

- ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ **ΝΕΚΡΩΣΗ** ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

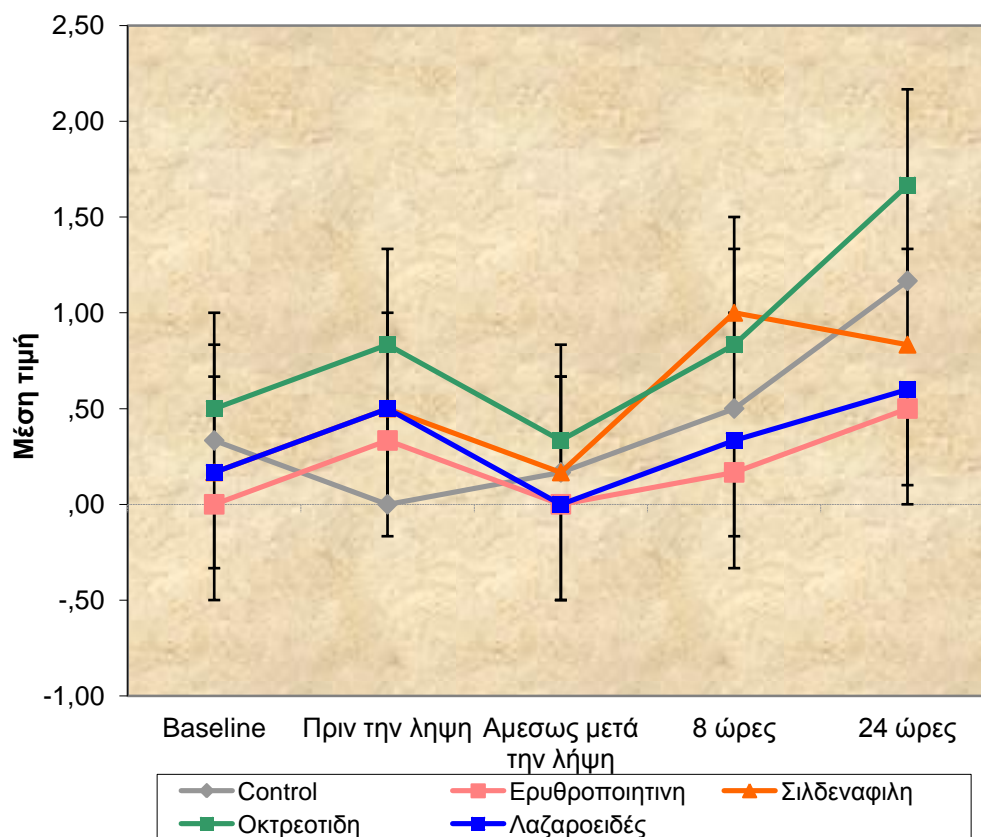
Χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis test, συγκρίνονται οι 3 ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, για τον δείκτη ΝΕΚΡΩΣΗ.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	baseline				
Control	,33	,52	,00	1,00	0.585
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτίδη	,50	,84	,00	1,25	
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,50	
	Πριν τη λήψη				
Control	,00	,00	,00	,00	0.161
Ερυθροποιητίνη	,33	,52	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	,50	,55	,50	1,00	
Οκτρεοτίδη	,83	,75	1,00	1,25	
Λαζαροειδές	,50	,55	1,00	1,00	
	Αμέσως μετά την λήψη				
Control	,17	,41	,00	,25	0.419
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	

Σιλδεναφίλη	,17	,41	,00	,25	
Οκτρεοτίδη	,33	,52	,00	1,00	
Λαζαροειδές	,00	,00	,00	,00	
	8 ώρες				
Control	,50	,55	,50	1,00	0.192
Ερυθροποιητίνη	,17	,41	,00	,25	
Σιλδεναφίλη	1,00	,63	1,00	,50	
Οκτρεοτίδη	,83	1,17	,50	1,50	
Λαζαροειδές	,33	,52	,00	1,00	
	24 ώρες				
Control	1,17	,75	1,00	1,25	0.101
Ερυθροποιητίνη	,50	,55	,50	1,00	
Σιλδεναφίλη	,83	1,17	,50	1,50	
Οκτρεοτίδη	1,67	,82	1,50	1,25	
Λαζαροειδές	,60	,55	1,00	1,00	

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

**Παρόλα αυτά, οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν οριακή διαφορά ανάμεσα στις ομάδες Control και Οκτρεοτίδη ( $p=0,065$ ).**





Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή ΝΕΚΡΩΣΗ κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

	Μέση τιμή	TA	Διάμεσος	IQR	p-value
	Control				
Baseline	,33	,52	,00	1,00	0,020
Πριν τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,17	,41	,00	,25	
8 ώρες	,50	,55	,50	1,00	
24 ώρες	1,17	,75	1,00	1,25	
	Ερυθροποιητίνη				
Baseline	,00	,00	,00	,00	0,147
Πριν την λήψη	,33	,52	,00	1,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,17	,41	,00	,25	
24 ώρες	,50	,55	,50	1,00	
	Σιλδεναφίλη				
Baseline	,17	,41	,00	,25	0,100
Πριν τη λήψη	,50	,55	,50	1,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,17	,41	,00	,25	
8 ώρες	1,00	,63	1,00	,50	
24 ώρες	,83	1,17	,50	1,50	
	Οκτρεοτίδη				
Baseline	,50	,84	,00	1,25	0,080
Πριν τη λήψη	,83	,75	1,00	1,25	
Αμέσως μετά τη λήψη	,33	,52	,00	1,00	
8 ώρες	,83	1,17	,50	1,50	
24 ώρες	1,67	,82	1,50	1,25	
	Λαζαροειδές				
Baseline	,17	,41	,00	,50	0,186
Πριν τη ληψη	,50	,55	1,00	1,00	
Αμέσως μετά τη λήψη	,00	,00	,00	,00	
8 ώρες	,33	,52	,00	1,00	
24 ώρες	,60	,55	1,00	1,00	

**Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Νέκρωση για την ομάδα Control (p = 0,020).**

**Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 24 ώρες και τους χρόνους baseline (p=0.050), πριν την λήψη (p=0.038), αμέσως μετά την λήψη (p=0.063) και 8 ώρες (p=0.046).**

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Νέκρωση για την ομάδα Ερυθροποιητίνη (p = 0,147).

**Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Νέκρωση για την ομάδα Σιλδεναφίλη (p = 0,100), παρόλα αυτά συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 8 ώρες και τους χρόνους baseline (p=0.025) και αμέσως μετά τη λήψη (p=0.059).**

**Υπάρχει οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Νέκρωση για την ομάδα Οκτρεοτίδη (p = 0,080). Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους χρόνους αμέσως μετά τη λήψη και στις 24 ώρες (p = 0,020).**

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Νέκρωση, για την ομάδα Λαζαροειδές (p = 0,186).

Χρησιμοποιείται το Kruskal-Wallis test για να μελετηθούν οι διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής του baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση, του δείκτη Νέκρωση.

Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη γίνονται με το τεστ Mann-Whitney.

	Μέση τιμή	Τυπική Απόκλιση	Διάμεσος	IQR	p-value
	Baseline-πριν τη λήψη				
Control	-,33	,52	,00	1,00	0,337
Ερυθροποιητίνη	,33	,52	,00	1,00	
Σιλδεναφίλη	,33	,82	,50	1,25	
Οκτρεοτίδη	,33	1,37	,50	1,75	
Λαζαροειδές	,33	,52	,00	1,00	
	Baseline-Αμέσως μετά τη λήψη				
Control	-,17	,41	,00	,25	0,962
Ερυθροποιητίνη	,00	,00	,00	,00	
Σιλδεναφίλη	,00	,63	,00	,50	
Οκτρεοτίδη	-,17	1,17	,00	2,25	
Λαζαροειδές	-,17	,41	,00	,50	
	Baseline-8 ώρες				
Control	,17	,75	,00	1,25	0,231
Ερυθροποιητίνη	,17	,41	,00	,25	
Σιλδεναφίλη	,83	,41	1,00	,25	
Οκτρεοτίδη	,33	1,51	,00	2,50	
Λαζαροειδές	,17	,41	,00	,50	

	Baseline-24 ώρες				
Control	,83	,98	,50	2,00	0,811
Ερυθροποιητίνη	,50	,55	,50	1,00	
Σιλденаφίλη	,67	,82	,50	1,25	
Οκτρεοτίδη	1,17	1,47	1,50	2,50	
Λαζαροειδές	,40	,89	1,00	1,50	

**Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της απόλυτης μεταβολής από το baseline σε όλες τις χρονικές εκτιμήσεις, του δείκτη Νέκρωση. Παρόλα αυτά, οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν οριακή διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Σιλденаφίλη και τις ομάδες Ερυθροποιητίνη ( $p = 0,065$ ) και Λαζαροειδές ( $p = 0,065$ ).**

Μια εναλλακτική ανάλυση είναι να περιοριστεί η αξιολογήση των δεικτών από 4 κατηγορίες (0-1-2-3) σε 2 κατηγορίες (απουσία vs παρουσία), κάνοντας ανάλυση ποιοτικών δεικτών.

Συγκρίνονται οι ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, για τον δείκτη Νέκρωση.

			0	1	p-value
baseline	Control	n	4	2	0,572
		%	66,7%	33,3%	
	Ερυθροποιητίνη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	
	Σιλденаφίλη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Οκτρεοτίδη	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
	Λαζαροειδές	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
πριν τη λήψη	Control	n	6	0	0,172
		%	100,0%	,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
	Σιλденаφίλη	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	
	Οκτρεοτίδη	n	2	4	
		%	33,3%	66,7%	
	Λαζαροειδές	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	
αμέσως μετά την λήψη	Control	n	5	1	0,401
		%	83,3%	16,7%	
	Ερυθροποιητίνη	n	6	0	
		%	100,0%	,0%	

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

			0	1	p-value
8 ώρες	Control	n	3	3	0,207
		%	50,0%	50,0%	
	Ερυθροποιητίνη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Σιλденаφίλη	n	1	5	
		%	16,7%	83,3%	
Οκτρεοτίδη	n	3	3		
	%	50,0%	50,0%		
Λαζαροειδές	n	4	2		
	%	66,7%	33,3%		
24 ώρες	Control	n	1	5	0,241
		%	16,7%	83,3%	
	Ερυθροποιητίνη	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	
	Σιλденаφίλη	n	3	3	
		%	50,0%	50,0%	
Οκτρεοτίδη	n	0	6		
	%	,0%	100,0%		
Λαζαροειδές	n	2	3		
	%	40,0%	60,0%		

**Παρατηρείται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για όλες τις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη ΝΕΚΡΩΣΗ.**

**Παρόλα αυτά, οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν οριακή διαφορά ανάμεσα στις ομάδες Control και Οκτρεοτίδη (p=0,061)**

Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή Νέκρωση κατά τη διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

		0	1	
		Control		
baseline	n	4	2	0,032

	%	66,7%	33,3%	
πριν τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
8 ώρες	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	
24 ώρες	n	1	5	
	%	16,7%	83,3%	
		Ερυθροποιητίνη		
baseline	n	6		0,147
	%	100,0%		
πριν τη λήψη	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
24 ώρες	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	
		Σιλδεναφίλη		
baseline	n	5	1	0,136
	%	83,3%	16,7%	
πριν τη λήψη	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
8 ώρες	n	1	5	
	%	16,7%	83,3%	
24 ώρες	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	

		0	1	
		Οκτρεοτίδη		
baseline	n	4	2	0,159
	%	66,7%	33,3%	
πριν τη λήψη	n	2	4	
	%	33,3%	66,7%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	

8 ώρες	n	3	3	0,186
	%	50,0%	50,0%	
24 ώρες	n	0	6	
	%	,0%	100,0%	
Λαζαροειδές				
baseline	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
πριν τη λήψη	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
24 ώρες	n	2	3	
	%	40,0%	60,0%	

**Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Νέκρωση για την ομάδα Control ( $p = 0,032$ ). Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 24 ώρες και τους χρόνους πριν τη λήψη ( $p=0.025$ ) και αμέσως μετά τη λήψη ( $p=0.046$ ).**

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Νέκρωση για την ομάδα Ερυθροποιητινη ( $p = 0,147$ ).

**Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Νέκρωση για την ομάδα Σιλденаφίλη ( $p = 0,136$ ), παρόλα αυτά συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 8 ώρες και τους χρόνους baseline ( $p=0.046$ ), αμέσως μετά τη λήψη ( $p=0.046$ ).**

**Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Νέκρωση για την ομάδα Οκτρεοτίδη ( $p = 0,159$ ), παρόλα αυτά συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 24 ώρες και τους χρόνους baseline ( $p=0.046$ ), αμέσως μετά τη λήψη ( $p=0.046$ ).**

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Νέκρωση για την ομάδα Λαζαροειδές ( $p = 0,186$ ).

Συγκρίνονται οι ομάδες για την μεταβολή του δείκτη Νέκρωση από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση.

		0-0	0-1	1-1	1-0	p-value
		Baseline-πριν τη λήψη				

Control	n	4	0	0	2	0,451	
	%	66,7%	,0%	,0%	33,3%		
Ερυθροποιητίνη	n	4	2	0	0		
	%	66,7%	33,3%	,0%	,0%		
Σιλденаφίλη	n	2	3	0	1		
	%	33,3%	50,0%	,0%	16,7%		
Οκτρεοτίδη	n	1	3	1	1		
	%	16,7%	50,0%	16,7%	16,7%		
Λαζαροειδές	n	3	2	1	0		
	%	50,0%	33,3%	16,7%	,0%		
		Baseline-αμέσως μετά τη λήψη					
Control	n	4	0	1	1		0,331
	%	66,7%	,0%	16,7%	16,7%		
Ερυθροποιητίνη	n	6	0	0	0		
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%		
Σιλденаφίλη	n	4	1	0	1		
	%	66,7%	16,7%	,0%	16,7%		
Οκτρεοτίδη	n	2	2	0	2		
	%	33,3%	33,3%	,0%	33,3%		
Λαζαροειδές	n	5	0	0	1		
	%	83,3%	,0%	,0%	16,7%		
	%	4	0	1	1		

		0-0	0-1	1-1	1-0	p-value
		Baseline-8 ώρες				
Control	n	2	2	1	1	0,541
	%	33,3%	33,3%	16,7%	16,7%	
Ερυθροποιητίνη	n	5	1	0	0	
	%	83,3%	16,7%	,0%	,0%	
Σιλденаφίλη	n	1	4	1	0	
	%	16,7%	66,7%	16,7%	,0%	

Οκτρεοτίδη	n	2	2	1	1	0,339
	%	33,3%	33,3%	16,7%	16,7%	
Λαζαροειδές	n	4	1	1	0	
	%	66,7%	16,7%	16,7%	,0%	
		Baseline-24 ώρες				
Control	n	1	3	2	0	
	%	16,7%	50,0%	33,3%	,0%	
Ερυθροποιητίνη	n	3	3	0	0	
	%	50,0%	50,0%	,0%	,0%	
Σιλδεναφίλη	n	3	2	1	0	
	%	50,0%	33,3%	16,7%	,0%	
Οκτρεοτίδη	n	0	4	2	0	
	%	,0%	66,7%	33,3%	,0%	
Λαζαροειδές	n	1	3	0	1	
	%	20,0%	60,0%	,0%	20,0%	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της μεταβολής απο το baseline σε όλες τις χρονικές εκτιμήσεις, του δείκτη Νέκρωση.

- ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ **ΚΕΝΟΤΟΠΙΑ** ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

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

Συγκρίνονται οι ομάδες για κάθε χρονική εκτίμηση ξεχωριστά, για το δείκτη Κενοτόπια.

			0	1	p-value
baseline	Control	n	6		0,401
		%	100,0%		
	Ερυθροποιητίνη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Σιλδεναφίλη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	



	Οκτρεοτίδη	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
	Λαζαροειδές	n	6		
		%	100,0%		
πριν τη λήψη	Control	n	6		0,024
		%	100,0%		
	Ερυθροποιητίνη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Σιλденаφίλη	n	6		
		%	100,0%		
Οκτρεοτίδη	n	2	4		
	%	33,3%	66,7%		
Λαζαροειδές	n	5	1		
	%	83,3%	16,7%		
αμέσως μετά τη λήψη	Control	n	6		0,010
		%	100,0%		
	Ερυθροποιητίνη	n	6		
		%	100,0%		
	Σιλденаφίλη	n	6		
		%	100,0%		
Οκτρεοτίδη	n	3	3		
	%	50,0%	50,0%		
Λαζαροειδές	n	6			
	%	100,0%			

			0	1	p-value
8 ώρες	Control	n	6		0,572
		%	100,0%		
	Ερυθροποιητίνη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Σιλденаφίλη	n	4	2	
		%	66,7%	33,3%	
Οκτρεοτίδη	n	4	2		
	%	66,7%	33,3%		
Λαζαροειδές	n	5	1		
	%	83,3%	16,7%		
24 ώρες	Control	n	6		0,092
		%	100,0%		
	Ερυθροποιητίνη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
	Σιλденаφίλη	n	5	1	
		%	83,3%	16,7%	
Οκτρεοτίδη	n	2	4		
	%	33,3%	66,7%		

	Λαζαροειδές	n	3	2	
		%	60,0%	40,0%	

**Παρατηρείται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τις χρονικές εκτιμήσεις πριν τη λήψη ( $p=0,024$ ) και αμέσως μετά τη λήψη ( $p=0,010$ ).**

**Στις κατά ζευγή συγκρίσεις για τον χρόνο πριν τη λήψη, υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Οκτρεοτίδη και τις ομάδες Control ( $p=0,061$ ) και Σιλδεναφίλη ( $p=0,061$ ).**

**Στις κατά ζεύγη συγκρίσεις για τον χρόνο αμέσως μετά τη λήψη, υπάρχει διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Οκτρεοτίδη και τις ομάδες Control ( $p=0,046$ ),**

**Ερυθροποιητίνη ( $p=0,046$ ), Σιλδεναφίλη ( $p=0,046$ ) και Λαζαροειδές ( $p=0,046$ ).**

**Επίσης, υπάρχει οριακή διαφορά ανάμεσα στο Control και την Οκτρεοτίδη ( $p=0,061$ ) στις 24 ώρες.**

Το επόμενο βήμα είναι να εξεταστεί η μεταβλητή Κενοτόπια κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης του πειράματος, για κάθε ομάδα παρέμβασης ξεχωριστά.

		0	1		
		Control			
baseline	n	6		1,000	
	%	100,0%			
πριν τη λήψη	n	6			
	%	100,0%			
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6			
	%	100,0%			
8 ώρες	n	6			
	%	100,0%			
24 ώρες	n	6			
	%	100,0%			
		Ερυθροποιητίνη			
baseline	n	5	1		0,887
	%	83,3%	16,7%		
πριν τη λήψη	n	5	1		
	%	83,3%	16,7%		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6			
	%	100,0%			
8 ώρες	n	5	1		
	%	83,3%	16,7%		

24 ώρες	n	5	1	0,406
	%	83,3%	16,7%	
Σιλδεναφίλη				
baseline	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
πριν τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
24 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	

		0	1	
Οκτρεοτίδη				
baseline	n	4	2	0,287
	%	66,7%	33,3%	
πριν τη λήψη	n	2	4	
	%	33,3%	66,7%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	3	3	
	%	50,0%	50,0%	
8 ώρες	n	4	2	
	%	66,7%	33,3%	
24 ώρες	n	2	4	
	%	33,3%	66,7%	
Λαζαροειδές				
baseline	n	6		
	%	100,0%		
πριν τη λήψη	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
Αμέσως μετά τη λήψη	n	6		
	%	100,0%		
8 ώρες	n	5	1	
	%	83,3%	16,7%	
24 ώρες	n	3	2	
	%	60,0%	40,0%	

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές εκτιμήσεις της μεταβλητής Κενοτόπια για όλες τις ομάδες Control ( $p = 0,032$ ), Ερυθροποιητίνη

( $p = 0,147$ ), Σιλденаφίλη ( $p = 0,136$ ), Οκτρεοτίδη ( $p = 0,159$ ), Λαζαροειδές ( $p = 0,186$ ). Συγκρίνονται οι ομάδες για την μεταβολή του δείκτη Κενοτόπια από το baseline σε κάθε χρονική εκτίμηση.

		0-0	0-1	1-1	1-0	p-value	
		Baseline-πριν τη λήψη					
Control	n	6	0	0	0	0,163	
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	5	0	1	0		
	%	83,3%	,0%	16,7%	,0%		
Σιλденаφίλη	n	5	0	0	1		
	%	83,3%	,0%	,0%	16,7%		
Οκτρεοτίδη	n	2	2	2	0		
	%	33,3%	33,3%	33,3%	,0%		
Λαζαροειδές	n	5	1	0	0		
	%	83,3%	16,7%	,0%	,0%		
		Baseline-αμέσως μετά τη λήψη					
Control	n	6	0	0	0		0,183
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	5	0	0	1		
	%	83,3%	,0%	,0%	16,7%		
Σιλденаφίλη	n	5	0	0	1		
	%	83,3%	,0%	,0%	16,7%		
Οκτρεοτίδη	n	2	2	1	1		
	%	33,3%	33,3%	16,7%	16,7%		
Λαζαροειδές	n	6	0	0	0		
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%		
	%	6	0	0	0		

		0-0	0-1	1-1	1-0	p-value
		Baseline-8 ώρες				

Control	n	6	0	0	0	0,649	
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	4	1	0	1		
	%	66,7%	16,7%	,0%	16,7%		
Σιλденаφίλη	n	3	2	0	1		
	%	50,0%	33,3%	,0%	16,7%		
Οκτρεοτίδη	n	3	1	1	1		
	%	50,0%	16,7%	16,7%	16,7%		
Λαζαροειδές	n	5	1	0	0		
	%	83,3%	16,7%	,0%	,0%		
		Baseline-24 ώρες					
Control	n	6	0	0	0		0,227
	%	100,0%	,0%	,0%	,0%		
Ερυθροποιητίνη	n	4	1	0	1		
	%	66,7%	16,7%	,0%	16,7%		
Σιλденаφίλη	n	4	1	0	1		
	%	66,7%	16,7%	,0%	16,7%		
Οκτρεοτίδη	n	2	2	2	0		
	%	33,3%	33,3%	33,3%	,0%		
Λαζαροειδές	n	3	2	0	0		
	%	60,0%	40,0%	,0%	,0%		

**Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες της μεταβολής απο το baseline σε όλες τις χρονικές εκτιμήσεις του δείκτη Κενοτόπια.**

**Παρόλα αυτά, συγκρίσεις κατά ζεύγη δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο Control και την Οκτρεοτίδη για τις μεταβολές αμέσως μετά τη λήψη ( $p=0.050$ ) και στις 24 ώρες ( $p=0.050$ ).**

## **7. Συζήτηση και Συμπεράσματα**

Στην ερευνητική αυτή επιστημονική δραστηριότητα μελετήθηκε η επίδραση τεσσάρων διαφορετικών φαρμακευτικών ουσιών, σε διαφορετικά χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της λήψης και της συντήρησης του παγκρέατος προς μεταμόσχευση. Οι φαρμακευτικές αυτές ουσίες, χορηγήθηκαν είτε ως ενδοφλέβια προεργασία μία ώρα πριν από την ανάκτηση του παγκρέατος, είτε ως επιπρόσθετη ουσία στα διαλύματα συντήρησης. Η επίδρασή τους μελετήθηκε σε 4 διαφορετικά χρονικά σημεία, που ήταν η λήψη των οργάνων και η ψυχρή ισχαιμία καθώς και 8 και 24 ώρες μετά την λήψη των οργάνων. Το διάλυμα συντήρησης που χρησιμοποιήθηκε ως βάση ήταν το διάλυμα του Πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν (UW).

Σύμφωνα με ενδελεχή βιβλιογραφική έρευνα, η μελέτη αυτή είναι η πρώτη που συγκρίνει την επίδραση της σιλδεναφίλης, της οκτρεοτίδης, του λαζαροειδούς και της ερυθροποιητίνης στη συντήρηση του προς μεταμόσχευση παγκρέατος κατά τη φάση της ψυχρής ισχαιμίας σε ένα πειραματικό μοντέλο μεγάλων ζώων, με στόχο να εξετάσει εάν και σε ποιο βαθμό η προσθήκη αυτών των φαρμακολογικών παραγόντων στα διαλύματα συντήρησης θα μπορούσε να βελτιώσει την ποιότητα των μοσχευμάτων και να μειώσει τη βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή του ειδικού μέρους, οι ουσίες που αποφασίστηκε να χρησιμοποιηθούν για τον εμπλουτισμό του διαλύματος συντήρησης (ερυθροποιητίνη, σιλδεναφίλη, λαζαροειδές, οκτρεοτίδη) είναι φαρμακευτικές ουσίες με αγγειοδραστικές ιδιότητες και όχι μόνο, για τις οποίες υπάρχουν ενδείξεις ότι περιορίζουν τη βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης.

Δεν πρέπει να παραβλέπεται ότι στις μέρες μας, η συντήρηση των οργάνων για μεταμόσχευση αποτελεί έναν από τους ταχύτερα αναπτυσσόμενους και πλέον ενδιαφέροντες τομείς της έρευνας και της επιστήμης των μεταμοσχεύσεων. Η λεπτομερής κατανόηση του παθοφυσιολογικού υπόβαθρου της βλάβης ισχαιμίας/επαναιμάτωσης και κατ'επέκταση της ανάγκης των ιστών σε θρεπτικά συστατικά και μεταβολίτες κατά τη διάρκεια της συντήρησης τους, ώστε να «παγώσει ο χρόνος» χωρίς να προκληθούν βλάβες στα όργανα, κρίνεται ως ιδιαίτερα μεγάλης σημασίας.

Ο συνδυασμός μοντέρνων τεχνικών συντήρησης (π.χ. μηχανικής άρδευσης, υποθερμικής έγχυσης) καθώς και η πραγματοποίηση φαρμακευτικών ελιγμών και χειρισμών για την επίτευξη της ελαχιστοποίησης των ιστικών βλαβών, τόσο λόγω της ισχαιμίας όσο και της επαναιμάτωσης, είναι το στοίχημα της σύγχρονης ιατρικής των μεταμοσχεύσεων, τόσο των συμπαγών οργάνων όσο και των αγγειούμενων ιστών.

Η κατανόηση του μοριακού μηχανισμού της ισχαιμίας/επαναιμάτωσης και των επιμέρους σηματοδοτικών μονοπατιών και καταρρακτών, θα αποτελέσει την αρχή μιας

νέας εποχής στην ιατρική και θα λύσει πολλά από τα πρακτικά προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι μεταμοσχεύσεις σήμερα. Με αυτό τον τρόπο θα γίνουν οι μεταμοσχεύσεις ακόμα πιο προσιτές και θα μπορέσουν να διευρυνθούν ακόμα περισσότερο τα κριτήρια επιλογής των δωτών/δωρητών οργάνων και έτσι να αυξηθεί ο αριθμός των διαθέσιμων οργάνων προς μεταμόσχευση, καθώς και η ποιότητα των μοσχευμάτων, με τελικό στόχο την επίτευξη υψηλότερων ποσοστών επιτυχίας και υψηλότερη ποιότητα θεραπείας.

**Από την αναλυτική παρουσίαση του πλήθους των αποτελεσμάτων του πειράματος, διαφαίνεται ότι από τα τέσσερα μόρια που χρησιμοποιήθηκαν (λαζαροειδές, ερυθροποιητίνη, Σιλδεναφίλη, Οκτρεοτίδη), με δύο διαφορετικούς τρόπους (ενδοφλέβια χορήγηση 1 ώρα πριν την έκπλυση και προσθήκη στο διάλυμα συντήρησης), μόνο η σιλδεναφίλη όταν προστίθεται στο διάλυμα συντήρησης έχει σαφές και ξεκάθαρο πλεονέκτημα με στατιστικά σημαντική μείωση του MDA στις 8 ώρες. Επιπρόσθετα, οι κατα ζεύγη συγκρίσεις καταδεικνύουν πολλές και ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες στατιστικά σημαντικές διαφορές και για τα 4 μόρια, μεταξύ των δεικτών που μελετήθηκαν στις διάφορες χρονικές περιόδους, χωρίς όμως να μπορέσει να αποδειχθεί στατιστικά κάποιο επιπλέον σαφές πλεονέκτημα, γεγονός που κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του παγκρέατος ως οργάνου.**

Προσπαθώντας σε αυτό το σημείο να συνοψίσουμε σε ένα σχόλιο το πλήθος των αποτελεσμάτων που παρουσιάστηκαν αναλυτικότερα παραπάνω, αυτό θα ήταν το εξής:

η πειραματική αυτή μελέτη σίγουρα δείχνει την τάση και την δυναμική της χρήσης των τεσσάρων αυτών μορίων στο να επηρεάζουν με άλλοτε άλλο τρόπο (στατιστικά σημαντικό ή μη) τόσο βιοχημικές (MDA, MPO, TNF-a, αμυλάση) όσο και παθολογοανατομικές παραμέτρους (οίδημα, αιμορραγία, πολυμορφοπύρηνια, νέκρωση, κενोटόπια), που σχετίζονται με την αντοχή και τη συμπεριφορά του προς μεταμόσχευση παγκρέατος στη βλάβη ισχαιμίας/επαναιμάτωσης και τελικά πιθανόν στη βελτίωση της ποιότητας του προς μεταμόσχευση οργάνου. Η τάση και η δυναμική των παρατηρήσεων αυτών, αποτελούν σίγουρα ιδέα και ερέθισμα για περισσότερη και σε μεγαλύτερη έκταση πειραματική ερευνητική δουλειά, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η ενδεχόμενη ευεργετική δράση των μορίων αυτών στο παγκρεατικό μόσχευμα και να αξιολογηθεί και σε κλινικό επίπεδο, στο μέλλον. Ο στόχος μας είναι πάντοτε, μια καλή επιστημονική/ερευνητική ιδέα να μετατραπεί σε πραγματικό κλινικό όφελος για τους ασθενείς μας.

### **III. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Μεταμοσχεύσεις ιστών και οργάνων, Καθ. Αλκ. Κωστάκης, [www.transplantation.gr](http://www.transplantation.gr)
2. Skandalakis' Surgical Anatomy. 2004 ISBN: 960-399-074-4
3. Benninghoff Anatomie, 15. Auflage 1994 ISBN: 3-541-00255-7
4. Sobotta: Atlas der Anatomie des Menschen, 20. Auflage 1993, ISBN: 3-541-17360-2
5. K. Kremer et al. Chirurgische Operationslehre. Gallenblase gallenwege, Pankreas. Thieme Verlag, 1986
6. C.R.Marino, F. S. Gorelick Παγκρεατικοί και Σιελογόνοι αδένες. Ιατρική Φυσιολογία W. Baron, E..Boulpaer εκδ. Πασχαλίδης, Αθήνα 2006, σελ.1181-1210
7. E. Barrett . Η Ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος. Ιατρική Φυσιολογία W. Baron, E..Boulpaer εκδ. Πασχαλίδης, Αθήνα 2006, σελ.11385-1410
8. Κ. Φωτιάδη Φυσιολογία του Παγκρέατος. Η Χειρουργική Παθολογία του Παγκρέατος εκδ. Πασχαλίδης, Αθήνα 2004, σελ.29-39
9. American Diabetes Association. Diabetes statistics [online], <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/>(2013)
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med.329, 977-986 (1993)
11. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and Nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N. Engl. J. Med. 342, 381-389 (2000)
12. Patterson, C.C. et al. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. Diabetologia 50, 2439-2442 (2007)
13. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. N. Engl. J. Med. 356, 1842-1852 (2007)
14. Skriverhaug, T. et al. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. Diabetologia 49, 298-305 (2006)



15. Sutherland, D. E. R. & Gruessner, R.W.G. *Transplantation of the Pancreas* 39-68 (Springer-Verlag, 2004)
16. Kelly, W.D., Lillehei, R.C., Merkel, F.K., Idezuki, Y. & Goetz, F.C. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 61, 827-835 (1967)
17. Mittal, S., Gough, S. C. L. Pancreas transplantation: a treatment option for people with diabetes. *Diabet. Med.* 5, 512-521, 2014
18. Dhanireddy, Kiran K. Pancreas Transplantation, *Gastroenterol Clin N Am* 41 133–142 (2012)
19. Gruessner, A.C. & Gruessner, R.W.G. Pancreas transplant outcomes for United States and non United States cases as reported to the United Network for Organ Sharing and the International Pancreas Transplant Registry as of December 2011. *Clin. Transpl.* 23-40 (2012)
20. Gruessner, A.C. et al. Pancreas after kidney transplants in posturemic patients with type 1 diabetes mellitus. *J. Am. Soc. Nephrol.* 12, 2490-2499 (2001)
21. Gruessner, R.W.G. Sutherland, D. E. R. , Drangstveit, M.B., Kandaswamy, R. & Gruessner, A.C. Pancreas allotransplants in patients with a previous total pancreatectomy for chronic pancreatitis. *J. Am. Coli. Surg.* 206, 458-465 (2008)
22. Brockmann JG, Vaidya A, Reddy S, Friend PJ. Retrieval of abdominal organs for transplantation. *Br J Surg* 2006; 93:133–146.
23. Wunderlich H, Brockmann JG, Voigt R, et al. DTG procurement guidelines in heart beating donors. *Transpl Int* 2011; 24:733–757. Guidelines and caveats for organ retrieval – including the pancreas – in DBD donors.
24. Klar E, Kraus T, Osswald BR, et al. Induction of impaired hepatic microcirculation by in situ hilus preparation in liver explantation. *Zentralbl Chir* 1995; 120:482–485.
25. Hevelke P, Grodzicki M, Nyckowski P, et al. Hepatic artery reconstruction prior to orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35:2253–2255.
26. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, et al. A simplified technique for the en bloc procurement of abdominal organs that is suitable for pancreas and small bowel transplantation. *Surgery* 2004; 135:629–641.
27. Fridell JA, Mangus RS, Powelson JA, et al. Outcomes of pancreas allografts procured simultaneously with an isolated intestine allograft: single-center and national data. *Transplantation* 2012; 94:84–88.
28. Reich DJ, Mulligan DC, Abt PL, et al. ASTS recommended practice guidelines for controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9:2004–2011. Recommendations for

organ procurement in DCD (Maastricht III and IV) donors. References are rated by their level of scientific evidence.

29. Gruessner, R.W.G. in *Transplantation of the Pancreas* Ch 8.2.2 (eds Gruessner, R.W.G. & Sutherland, D. E. R. 150-178 (Springer-Verlag, 2004)
30. Gruessner, R.W.G. & Sutherland, D. E. R. in *Solid Organ Transplant Rejection: Mechanisms, Pathology and Diagnosis* Ch. 19 (eds Solez, K., Racusen, L.C. & Billingham, M.E.) 455-499 (Marcel Dekker, Inc, 1996)
31. Gruessner, A.C. & Sutherland, D. E. R. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of May 2003. *Clin. Transpl.* 21-51 (2003)
32. Philosophe, B. et al. Superiority of portal venous drainage over systemic venous drainage in pancreas transplantation: a retrospective study. *Ann. Surg.* 234, 689-696 (2001)
33. Gruessner, A.C., Sutherland, D. E. R. & Gruessner, R.W.G. Long-term outcome after pancreas transplantation. *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 17, 100-105 (2012)
34. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 2005;19(4):433–55.
35. Cohn JA, Englesbe MJ, Ads YM, et al. Financial implications of pancreas transplant complications: a business case for quality improvement. *Am J Transplant* 2007;7(6): 1656–60.
36. Troppmann C, Gruessner AC, Dunn DL, et al. Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation: a multivariate risk factor and economic impact analysis of the cyclosporine era. *Ann Surg* 1998;227(2):255–68.
37. Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E, et al. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and multivariate operative and nonoperative risk factor analysis. *J Am Coll Surg* 1996;182(4):285–316.
38. Stewart ZA, Cameron AM, Singer AL, et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) is associated with reduced graft survival in pancreas transplantation. *Am J Transplant* 2009;9(1):217–21.
39. Stockland AH, Willingham DL, Paz-Fumagalli R, et al. Pancreas transplant venous thrombosis: role of endovascular interventions for graft salvage. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;32(2):279–83.

40. Gilabert R, Fernandez-Cruz L, Real MI, et al. Treatment and outcome of pancreatic venous graft thrombosis after kidney–pancreas transplantation. *Br J Surg* Mar 2002; 89(3):355– 60.
41. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Farney A, et al. Pancreas transplantation: the histologic morphology of graft loss and clinical correlations. *Transplantation* 2001; 71(12):1784 –91.
42. Humar A, Kandaswamy R, Drangstveit MB, et al. Prolonged preservation increases surgical complications after pancreas transplants. *Surgery* 2000;127(5):545–51.
43. Small RM, Shetzigovski I, Blachar A, et al. Redefining late acute graft pancreatitis: clinical presentation, radiologic findings, principles of management, and prognosis. *Ann Surg* 2008;247(6):1058–63.
44. Nath DS, Gruessner A, Kandaswamy R, et al. Late anastomotic leaks in pancreas transplant recipients - clinical characteristics and predisposing factors. *Clin Transplant* 2005;19(2):220–4.
45. West M, Gruessner AC, Metrakos P, et al. Conversion from bladder to enteric drainage after pancreaticoduodenal transplantations. *Surgery* 1998;124(5):883–93.
46. Orsenigo E, Fiorina P, Dell’ Antonio G, et al. Gastrointestinal bleeding from enterically drained transplanted pancreas. *Transpl Int* 2005;18(3):296–302.
47. Muthusamy, A.S., Mumford, L., Hudson, A., Fuggle, S.V. & Friend, P.J. Pancreas transplantation from donors after circulatory death from the United Kingdom. *Am. J. Transplant.* 12, 2150-2156 (2012)
48. Sutherland, D. E. R., Najarian, J. S. & Gruessner, R.W.G. in *Living Donor Organ Transplantation* (eds Gruessner, R.W.G. & Benedetti, E.) Section II. 18, 369-437 (Mc Graw-Hill Companies, 2008)
49. Smets, Y.F.C. et al. Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type 1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Lancet* 253, 1915-1919 (1999)
50. Becker, B.N. et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type-1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 57, 2129-2135 (2000)
51. Ojo, A. O. et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 71, 82-90 (2001)
52. Reddy, K.S. et al. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patient with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 41, 464-470 (2003)

53. Kleinclauss, F. et al. Pancreas after living donor kidney transplants in diabetic patients: impact of long-term kidney graft function. *Clin. Transplant.* 23, 437-446, (2009)
54. Gruessner, R.W.G., Sutherland, D. E. R. & Gruessner, A.C. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am. J. Transplant.* 4, 2018-2026 (2004)
55. Venstrom, J.M. et al. Survival after pancreas transplant in patient with diabetes and preserved kidney function. *JAMA* 290, 2817-2823 (2003)
56. Fioretto, P., Steffes, M.W., Sutherland, D. E. R., Goetz, F.C. & Mauer, M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N. Engl. J. Med.* 339, 69-75 (1998)
57. Fioretto, P. & Mauer, M. Reversal of diabetic nephropathy: lessons from pancreas transplantation. *J. Nephrol.* 25, 13-18 (2012)
58. Giannarelli, R. et al. Pancreas transplant alone has beneficial effects on retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 49, 2977-2982 (2006)
59. Coppelli, A. et al. Pancreas transplant alone determines early improvement of cardiovascular risk factors and cardiac function in type 1 diabetic patients. *Transplantation* 76, 974-976 (2003)
60. Fioretto, P., Sutherland, D. E. R., Najafian, B. & Mauer, M. Remodeling of renal interstitial and tubular lesions in pancreas transplant recipients. *Kidney Int.* 69, 907-912 (2006)
61. Ramsay, R. C. et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med* 318, 208-214 (1988)
62. Robertson, R. P. Pancreas and islet transplants for patients with diabetes: taking positions and making decisions. *Endocr. Pract.* 5, 24-28 (1999)
63. Dieterle, C. D., Arbogast, H., Illner, W. D., Schmauss, S. & Landgraf, R. Metabolic follow-up after long-term pancreas graft survival. *Eur. J. Endocrinol.* 156, 603-610 (2007)
64. Rickels, M. R. Recovery of endocrine function after islet and pancreas transplantation. *Curr. Diab. Rep.* 12, 587-596 (2012)
65. Lauria, M. W. et al. The impact of functioning pancreas-kidney transplantation and pancreas alone transplantation on the lipid metabolism of statin-naive diabetic patients. *Clin. Transplant.* 23, 199-205 (2009)
66. Larsen, J. et al. Lipid status after combined pancreas-kidney transplantation and kidney transplantation alone in type 1 diabetes mellitus. *Transplantation* 54, 992-996 (1992)

67. Nakache, R., Tyden, G. & Groth, C. G. Quality of life in diabetic patients after combined pancreas-kidney or kidney transplantation. *Diabetes* 38 (Suppl. 1), S40-S42 (1989)
68. Zehrer, C. & Gross, C. Quality of life in pancreas transplant recipients. *Diabetologia* 34 (Suppl. 1) S145-S149 (1991)
69. Gross, C. R. & Zehrer, C. L. Health-related quality of life of outcomes of pancreas transplant recipients. *Clin. Transplant.* 6, 165-171 (1992)
70. Zehrer, C. L. & Gross, C. R. Prevalence of “low blood glucose” symptoms and quality of life in pancreas transplant recipients. *Clin. Transplant.* 7, 312-319 (1992)
71. Milde, F. K., Hart, L. K. & Zehr, P. S. Pancreatic transplantation: impact on the quality of life in diabetic renal transplant recipients. *Diabetes Care* 18, 93-95 (1995)
72. Matas, A. J. Long-term quality of life after kidney and simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin. Transplant.* 12, 233-242 (1998)
73. Shapiro, A. M. et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N. Engl. J. Med.* 343, 230-238 (2000)
74. Shapiro, A. M. et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N. Engl. J. Med.* 355, 1318-1330 (2006)
75. Hering, B. J. Achieving and maintaining insulin independence in human islet transplant recipients. *Transplantation* 79, 1296-1297 (2005)
76. Shapiro, A. M., Ricordi, C. & Hering, B. J. Edmonton’s islet success has indeed been replicated elsewhere. *Lancet* 362, 1242 (2003)
77. Fiorina, P., Shapiro, A. M., Ricordi, C. & Secchi, A. The clinical impact of islet transplantation. *Am. J. Transplant.* 8, 1990-1997 (2008)
78. Barton, F. B. et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. *Diabetes Care* 35, 1436-1445 (2012)
79. Bellin, M. D. et al. Potent induction immunotherapy promotes long-term insulin independence after islet transplantation in type 1 diabetes. *Am. J. Transplant.* 12, 1576-1583 (2012)
80. Gruessner, R. W. G. & Gruessner, A. C. The current state of pancreas transplantation, *Nat. Rev. Endocrinol.* 9, 555-562 (2013)
81. Rickels, M. R. et al. Islet cell hormonal responses to hypoglycemia after human islet transplantation for type 1 diabetes. *Diabetes* 54, 3205-3211 (2005)

82. Maffi, P. et al. Risks and benefits of transplantation in the cure of type 1 diabetes: whole pancreas versus islet transplantation. A single center study. *Rev. Diabet. Stud.* 8, 44-50 (2011)
83. Petrenko A, Carnevale M, Somov A, Osorio J, Rodriguez J, Guibert E, et al. Organ Preservation into the 2020s: The Era of Dynamic Intervention. *Transfus Med Hemother.* 2019;46(3):151-72
84. van Golen RF, Reiniers MJ, Olthof PB, van Gulik TM, Heger M. Sterile inflammation in hepatic ischemia/reperfusion injury: present concepts and potential therapeutics. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(3):394-400.
85. Land WG. The role of postischemic reperfusion injury and other nonantigen-dependent inflammatory pathways in transplantation. *Transplantation.* 2005;79(5):505-14.
86. Olanders K, Sun Z, Borjesson A, Dib M, Andersson E, Lason A, et al. The effect of intestinal ischemia and reperfusion injury on ICAM-1 expression, endothelial barrier function, neutrophil tissue influx, and protease inhibitor levels in rats. *Shock.* 2002;18(1):86-92.
87. Vollmar B, Glasz J, Post S, Menger MD. Role of microcirculatory derangements in manifestation of portal triad cross-clamping-induced hepatic reperfusion injury. *J Surg Res.* 1996;60(1):49-54.
88. Durand MJ, Gutterman DD. Diversity in mechanisms of endothelium-dependent vasodilation in health and disease. *Microcirculation.* 2013;20(3):239-47.
89. Nanobashvili J, Neumayer C, Fuegl A, Blumer R, Prager M, Sporn E, et al. Development of 'no-reflow' phenomenon in ischemia/reperfusion injury: failure of active vasomotility and not simply passive vasoconstriction. *Eur Surg Res.* 2003;35(5):417-24.
90. Olschewski P, Hunold G, Eipel C, Neumann U, Schoning W, Schmitz V, et al. Improved microcirculation by low-viscosity histidine- tryptophan-ketoglutarate graft flush and subsequent cold storage in University of Wisconsin solution: results of an orthotopic rat liver transplantation model. *Transpl Int.* 2008;21(12):1175-80.
91. Ballermann BJ, Dardik A, Eng E, Liu A. Shear stress and the endothelium. *Kidney Int Suppl.* 1998;67:S100-8.
92. Corso CO, Okamoto S, Leiderer R, Messmer K. Resuscitation with hypertonic saline dextran reduces endothelial cell swelling and improves hepatic microvascular perfusion and function after hemorrhagic shock. *J Surg Res.* 1998;80(2):210-20.

93. Kawada N, Tran-Thi TA, Klein H, Decker K. The contraction of hepatic stellate (Ito) cells stimulated with vasoactive substances. Possible involvement of endothelin 1 and nitric oxide in the regulation of the sinusoidal tonus. *Eur J Biochem.* 1993;213(2):815-23.
94. Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A. Hydrogen sulfide and endothelium-dependent vasorelaxation. *Molecules.* 2014;19(12):21183-99.
95. Osborne NN, Herrera AJ. The effect of experimental ischaemia and excitatory amino acid agonists on the GABA and serotonin immunoreactivities in the rabbit retina. *Neuroscience.* 1994;59(4):1071-81.
96. Wessel F, Winderlich M, Holm M, Frye M, Rivera-Galdos R, Vockel M, et al. Leukocyte extravasation and vascular permeability are each controlled in vivo by different tyrosine residues of VE-cadherin. *Nat Immunol.* 2014;15(3):223-30.
97. Schott U, Solomon C, Fries D, Bentzer P. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016;24:48.
98. van Golen RF, Reiniers MJ, Vrisekoop N, Zuurbier CJ, Olthof PB, van Rheenen J, et al. The mechanisms and physiological relevance of glycocalyx degradation in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(7):1098-118.
99. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012;108(3):384-94.
100. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AH, Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(3):389-402.
101. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature.* 1990;346(6283):425-34.
102. Chappell D, Brettner F, Doerfler N, Jacob M, Rehm M, Bruegger D, et al. Protection of glycocalyx decreases platelet adhesion after ischaemia/reperfusion: an animal study. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31(9):474-81.
103. Chappell D, Dorfler N, Jacob M, Rehm M, Welsch U, Conzen P, et al. Glycocalyx protection reduces leukocyte adhesion after ischemia/reperfusion. *Shock.* 2010;34(2):133-9.
104. McDonald KK, Cooper S, Danielzak L, Leask RL. Glycocalyx Degradation Induces a Proinflammatory Phenotype and Increased Leukocyte Adhesion in Cultured Endothelial Cells under Flow. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167576.

105. Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, Gandjeva A, Perez MJ, Barthel L, et al. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. *Nat Med.* 2012;18(8):1217-23.
106. Termeer C, Benedix F, Sleeman J, Fieber C, Voith U, Ahrens T, et al. Oligosaccharides of Hyaluronan activate dendritic cells via toll-like receptor 4. *J Exp Med.* 2002;195(1):99-111.
107. Murphy LS, Wickersham N, McNeil JB, Shaver CM, May AK, Bastarache JA, et al. Endothelial glycocalyx degradation is more severe in patients with non-pulmonary sepsis compared to pulmonary sepsis and associates with risk of ARDS and other organ dysfunction. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):102.
108. Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg.* 2011;254(2):194-200.
109. Hamilton, D. A history of organ transplantation, University of Pittsburg pre, p 101
110. Belzer, F. ORGAN PRESERVATION: A PERSONAL PERSPECTIVE, 1967
111. Belzer, F. O., D'Alessandro, A. M., Hoffmann, R. M., Knechtle, S. J., Reed, A., Pirsch, J. D., Kalayoglu, M., Sollinger, H. W. The use of UW solution in clinical transplantation. A 4-year experience. *Ann Surg.* 215(6): 579–585, 1992 Jun.
112. Guibert EE, Petrenko AY, Balaban CL, Somov AY, Rodriguez JV, Fuller BJ. Organ Preservation: Current Concepts and New Strategies for the Next Decade. *Transfus Med Hemother.* 2011;38(2):125-42.
113. Fuller B, Froghi F, Davidson B. Organ preservation solutions: linking pharmacology to survival for the donor organ pathway. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018;23(3):361-8.
114. Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage. *Lancet.* 1969;2(7632):1219-22.
115. Burra P, Zanetto A, Russo FP, Germani G. Organ Preservation in Liver Transplantation. *Semin Liver Dis.* 2018;38(3):260-9.
116. Andrews PM, Bates SB. Improving Euro-Collins flushing solution's ability to protect kidneys from normothermic ischemia. *Miner Electrolyte Metab.* 1985;11(5):309-13.
117. Heinrich P, Da Prada M, Pletscher A. Magnesium-dependent ATP-ase in membranes of 5-hydroxytryptamine storage organelles. *Biochem Biophys Res Commun.* 1972;46(5):1769-75.



118. Kozlova I, Roomans GM. Preservation of pancreas tissue during cold storage assessed by X-ray microanalysis. *Am J Transplant.* 2003;3(6):697-707.
119. Cavallari A, Cillo U, Nardo B, Filipponi F, Gringeri E, Montalti R, et al. A multicenter pilot prospective study comparing Celsior and University of Wisconsin preserving solutions for use in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9(8):814-21.
120. Testa G, Malago M, Nadalin S, Treptow B, Paul A, Frilling A, et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate versus University of Wisconsin solution in living donor liver transplantation: results of a prospective study. *Liver Transpl.* 2003;9(8):822-6.
121. Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM, Milgrom MA, Chestovich P, Chihara RK, et al. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in extended criteria liver donors. *Liver Transpl.* 2008;14(3):365-73.
122. Ueda Y, Todo S, Imventarza O, Furukawa H, Oks A, Wu YM, et al. The UW solution for canine kidney preservation. Its specific effect on renal hemodynamics and microvasculature. *Transplantation.* 1989;48(6):913-8.
123. Stevens RB, Skorupa JY, Rigley TH, Yannam GR, Nielsen KJ, Schriener ME, et al. Increased primary non-function in transplanted deceased-donor kidneys flushed with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution. *Am J Transplant.* 2009;9(5):1055-62.
124. Yu WM, Coddington D, Bitter-Suermann H. Rat liver preservation. I. The components of UW solution that are essential to its success. *Transplantation.* 1990;49(6):1060-6.
125. Corps CL, Shires M, Crellin D, Smolenski R, Potts D, Pratt J, et al. Influence on energy kinetics and histology of different preservation solutions seen during cold ischemia in the liver. *Transplant Proc.* 2009;41(10):4088-93.
126. Vreugdenhil PK, Belzer FO, Southard JH. Effect of cold storage on tissue and cellular glutathione. *Cryobiology.* 1991;28(2):143-9.
127. Biguzas M, Jablonski P, Howden BO, Thomas AC, Walls K, Scott DF, et al. Evaluation of UW solution in rat kidney preservation. II. The effect of pharmacological additives. *Transplantation.* 1990;49(6):1051-5.
128. Kalayoglu M, Sollinger HW, Stratta RJ, D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Pirsch JD, et al. Extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Lancet.* 1988;1(8586):617-9.

129. Jablonski P, Howden B, Marshall V, Scott D. Evaluation of citrate flushing solution using the isolated perfused rat kidney. *Transplantation*. 1980;30(4):239-43.
130. Marshall MR, Ma TM, Eggleton K, Ferencz A. Regional citrate anticoagulation during simulated treatments of sustained low efficiency dialfiltration. *Nephrology (Carlton)*. 2003;8(6):302-10.
131. Howden B, Jablonski P, Rigol G, Birrell C, Rae D, Marshall VC, et al. Studies in renal preservation using a rat kidney transplant model: II. The effect of reflushing with citrate. *Transplantation*. 1984;37(1):52-4.
132. den Butter G, Saunder A, Marsh DC, Belzer FO, Southard JH. Comparison of solutions for preservation of the rabbit liver as tested by isolated perfusion. *Transpl Int*. 1995;8(6):466-71.
133. Kahn J, Schemmer P. Comprehensive Review on Custodiol-N (HTK-N) and its Molecular Side of Action for Organ Preservation. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(15):1237-48.
134. Matias JE, Morais FA, Kato DM, Koziak V, Brioschi ML, Tambara EM, et al. [Prevention of normothermic hepatic ischemia during in situ liver perfusion with three different preservation solutions: experimental analysis by realtime infrared radiation thermography]. *Rev Col Bras Cir*. 2010;37(3):211-7.
135. Wittwer T, Wahlers T, Cornelius JF, Elki S, Haverich A. Celsior solution for improvement of currently used clinical standards of lung preservation in an ex vivo rat model. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(5):667-71.
136. Hackl F, Stiegler P, Stadlbauer V, Schaffellner S, Iberer F, Matzi V, et al. Preoxygenation of different preservation solutions for porcine pancreas preservation. *Transplant Proc*. 2010;42(5):1621-3.
137. Nunes P, Mota A, Figueiredo A, Macario F, Rolo F, Dias V, et al. Efficacy of renal preservation: comparative study of Celsior and University of Wisconsin solutions. *Transplant Proc*. 2007;39(8):2478-9.
138. Chen F, Nakamura T, Wada H. Development of new organ preservation solutions in Kyoto University. *Yonsei Med J*. 2004;45(6):1107-14.
139. Fukuse T, Hirata T, Nakamura T, Ueda M, Kawashima M, Hitomi S, et al. Role of saccharides on lung preservation. *Transplantation*. 1999;68(1):110-7.
140. Cudas R, Petruzzo P, Morelon E, Lefrancois N, Danjou F, Berthillot C, et al. IGL-1 solution in kidney transplantation: first multi-center study. *Clin Transplant*. 2009;23(3):337-42.

141. Wiederkehr JC, Igreja MR, Nogara MS, Goncalves N, Montemezzo GP, Wiederkehr HA, et al. Use of IGL-1 preservation solution in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46(6):1809-11.
142. Ohno H, Sakai T, Tsuchida E, Honda K, Sasakawa S. Interaction of human erythrocyte ghosts or liposomes with polyethylene glycol detected fluorescence polarization. *Biochem Biophys Res Commun.* 1981;102(1):426-31.
143. Robertson RP, Nathan DM, Muyllder JE: Pancreas and islet transplantation in diabetes mellitus. Available at: <http://www.uptodate.com> (version 18.3: September 2010)
144. Malaise J, DeRoover A, Squifflet JP, Land W: Immunosuppression in pancreas transplantation. *Acta Chir Belg* 108:673, 2008
145. Muthusamy ASR, Giangrande PLF, Friend PJ: Pancreas allograft thrombosis. *Transplantation* 90:705, 2010
146. Squifflet JP, Gruessner R, Sutherland DER: The history of pancreas transplantation: past, present and future. *Acta Chir Belg* 108:367, 2008
147. Baertschiger RM, Berney T, Morel P. Organ preservation in pancreas and islet transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 13:59, 2008
148. Kandaswamy R: Pancreas preservation. In Gruessner RWG, Sutherland DER: *Transplantation of the Pancreas*. New York: Springer-Verlag; 2004: p 119
149. Iwanaga Y, Sutherland DER, Harmon JV, Papas KK: Pancreas preservation for pancreas and islet transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 13:445, 2008
150. Warshaw AL, O'Hara PJ. Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. *Ann Surg* 1978; 188:197–201.
151. Fernandez-del Castillo C, Harringer W, Warshaw AL, et al. Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1991; 325:382–387.
152. Schaser K, Puhl G, Vollmar B, et al. In vivo imaging of human pancreatic microcirculation and pancreatic tissue injury in clinical pancreas transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5:341–350.
153. Drognitz O, Obermaier R, Liu X, et al. Effects of organ preservation, ischemia time and caspase inhibition on apoptosis and microcirculation in rat pancreas transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4:1042–1050.
154. Maglione M, Oberhuber R, Cardini B, et al. Donor pretreatment with tetrahydrobiopterin saves pancreatic isografts from ischemia reperfusion injury in a mouse model. *Am J Transplant* 2010; 10:2231–2240.

155. Hegyi P, Rakonczay Z. The role of nitric oxide in the physiology and pathophysiology of the exocrine pancreas. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15:2723–2741.
156. Hackert T, Werner J, Uhl W, et al. Reduction of ischemia/reperfusion injury by antithrombin III after experimental pancreas transplantation. *Am J Surg* 2005; 189:92–97.
157. Preissler G, Eichhorn M, Waldner H, et al. Intercellular adhesion molecule-1 blockade attenuates inflammatory response and improves microvascular perfusion in rat pancreas grafts. *Pancreas* 2012; 41:1112–1118.
158. Fertmann JM, Arbogast HP, Illner WD, et al. Antithrombin therapy in pancreas retransplantation and pancreas-after-kidney/pancreas-transplantation-alone patients. *Clin Transplant* 2011; 25:E499–508.
159. Gaber AO, Mulgaonkar S, Kahan BD, et al. YSPSL (rPSGL-Ig) for improvement of early renal allograft function: a double-blind, placebo-controlled, multicenter Phase IIa study. *Clin Transplant* 2011; 25:523–533.
160. Cheadle C, Watkins T, Ehrlich E, et al. Effects of antiadhesive therapy on kidney biomarkers of ischemia reperfusion injury in human deceased donor kidney allografts. *Clin Transplant* 2011; 25:766–775.
161. Cheung MM, Kharbanda RK, Konstantinov IE, et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2277–2282.
162. Oehmann C, Benz S, Drognitz O, et al. Remote preconditioning reduces microcirculatory disorders in pancreatic ischemia/reperfusion injury. *Pancreas* 2007; 35:e45–e50.
163. Nikeghbalian S, Mardani P, Mansoorian MR, et al. The effect of ischemic preconditioning of the pancreas on severity of ischemia/reperfusion-induced pancreatitis after a long period of ischemia in the rat. *Transplant Proc* 2009; 41:2743–2746.
164. Belzer FO, Ashby BS, Dunphy JE: 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys. *Lancet* 2:536, 1967
165. Florack G, Sutherland DER, Heil J, et al: Preservation of canine segmental pancreatic autografts: cold storage versus pulsatile machine perfusion. *J Surg Res* 34:493, 1983
166. Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI: Kidney preservation for transplantation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage. *Lancet* 2:1219, 1969

167. Hardie I, Balderson G, Hamlyn L, et al: Extended ice storage of canine kidneys using hyperosmolar Collins solution. *Transplantation* 23:282, 1977
168. Sacks SA, Petritsch PH, Kaufman JJ. Canine kidney preservation using a new perfusate. *Lancet* 1:1024, 1973
169. Dreikorn K, Horsch R, Rohl L. 48- to 96-hour preservation of canine kidneys by initial perfusion and hypothermic storage using the Euro-Collins solution. *Eur Urol* 6:221, 1980
170. Wahlberg JA, R. Love R, Landegaard L, et al: 72-hour preservation of the canine pancreas. *Transplantation* 43:5, 1987
171. Wahlberg JA, Southard JH, Belzer FO: Development of a cold storage solution for pancreas preservation. *Cryobiology* 23: 477, 1986
172. Englesbe MJ, Moyer A, Kim DY, et al: Early pancreas transplant outcomes with histidine-tryptophan-ketoglutarate preservation: a multicenter study. *Transplantation* 82:136, 2006
173. Becker T, Ringe T, Nyibata M, et al: Pancreas transplantation with histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) solution and University of Wisconsin (UW) solution: is there a difference? *JOP* 8:304, 2007
174. Schneeberger S, Bielb M, Steurer W, et al: A prospective randomized multicenter trial comparing histidine-tryptophanketoglutarate versus University Wisconsin perfusion solution in clinical pancreas transplantation. *Transplant Int* 22:217, 2009
175. Fridell JA, Mangus RS, Powelson JA: Histidine-tryptophanketoglutarate for pancreas allograft preservation: the Indiana University experience. *Am J Transplant* 10:1284, 2010
176. Alonso D, Dunn TB, Rigley T, et al: Increased pancreatitis in allografts flushed with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution: a cautionary tale. *Am J Transplant* 8:1942, 2008
177. Stewart ZA, Cameron AM, Singer AL, et al: Histidinetryptophan- ketoglutarate (HTK) is associated with reduced graft survival in pancreas transplantation. *Am J Transplant* 9:217, 2009
178. Stewart ZA, Lonze BE, Warren DS, et al: Histidinetryptophan- ketoglutarate (HTK) is associated with reduced graft survival of deceased donor kidney transplants. *Am J Transplant* 9:1048, 2009
179. Baldan N, Rigotti P, Furian L, et al: Pancreas preservation with Celsior solution in a pig autotransplantation model: comparative study with University of Wisconsin solution. *Transplant Proc* 33:873, 2001

180. Uhlmann D, Armann B, Ludwig S, et al: Comparison of Celsior and UW solution in experimental pancreas preservation. *J Surg Res* 105:173, 2002
181. Thabut G, Vinatier I, Brugiere O, et al: Influence of preservation solution on early graft failure in clinical lung transplantation. *Am J Crit Care Med* 164:1204, 2001
182. Maggi U, Caccamo L, Gatti S, et al: Celsior solution and clinical liver transplantation. *Transplant Proc* 32:36, 2000
183. Lama C, Rafecas A, Figueras J, et al: Comparative study of Celsior and Belzer solutions for hepatic graft preservation: preliminary results. *Transplant Proc* 34:54, 2002
184. Cavallari A, Cillo U, Nardo B, et al. A multicenter pilot prospective study comparing Celsior and University of Wisconsin preserving solutions for use in liver transplantation. *Liver Transpl* 9:814, 2003
185. Boggi U, Vistoli F, del Chiaro M, et al: Pancreas preservation with University of Wisconsin and Celsior solutions: a singlecenter, prospective, randomized pilot study. *Transplantation* 77: 1186, 2004
186. Maurique A, Jimenez C, Herrero ML, et al: Pancreas preservation with the University of Wisconsin versus Celsior solutions. *Transplant Proc* 38:2582, 2006
187. Faenza A, Catena F, Nardo B, et al: Kidney preservation with University of Wisconsin and Celsior solution: a prospective multicenter randomized study. *Transplantation* 72:1274, 2001
188. Hauet T, Eugene M: A new approach in organ preservation: potential role of new polymers. *Kidney Int* 74:998, 2008
189. Salehi P, Hansen MA, Avila JG, et al: Human islet isolation outcomes from pancreata preserved with histidine-tryptophanketoglutarate versus University of Wisconsin solution. *Transplantation* 82:983, 2006
190. Hubert T, Gmyr V, Arnalsteen L, et al: Influence of preservation solution on human islet isolation outcome. *Transplantation* 83:270, 2007
191. Giraud S, Claire B, Eugene M, et al: A new preservation solution increased islet yield and reduces graft immunogenicity in pancreatic islet transplantation. *Transplantation* 83:1397, 2007
192. Giraud S, Hauet T, Eugene M, et al: A new preservation solution (SCOT 15) improves the islet isolation process from pancreata of non-heart-beating donors: a murine model. *Transplant Proc* 41:3293, 2009

193. Hering BJ, Matsumoto I, Sawada T, et al: Impact of two-layer pancreas preservation on islet isolation and transplantation. *Transplantation* 74:1813, 2002
194. Fraker CA, Alejandro R, Ricordi C: Use of oxygenated perfluorocarbon toward making every pancreas count. *Transplantation* 74:1811, 2002
195. Lakey JR, Tsujimura T, Shapiro AM, Kuroda Y: Preservation of the human pancreas before islet isolation using a two-layer (UW solution perfluorochemical) cold storage method. *Transplantation* 74:1809, 2002
196. Matsuda T, Suzuki Y, Tanioka Y, et al: Pancreas preservation by the 2-layer cold storage method before islet isolation protects isolated islets against apoptosis through the mitochondrial pathway. *Surgery* 134:437, 2003
197. Noguchi H, Naziruddin B, Onaca N, et al: Comparison of modified Celsior solution and M-Kyoto solution for pancreas preservation in human islet isolation. *Cell Transplant* 19:751, 2010
198. Contractor HH, Johnson PR, Chadwick DR, et al: The effect of UW solution and its components on the collagenase digestion of human and porcine pancreas. *Cell Transplant* 4:615, 1995
199. Fujino Y: Two-layer cold storage method for pancreas and islet transplantation. *World J Gastroenterol* 16:3235, 2010
200. Hackl F, Stiegler P, Stadlbauer V, et al: Preoxygenation of different preservation solutions for porcine pancreas preservation. *Transplant Proc* 42:1621, 2010
201. Scott WE, O'Brien TD, Ferrer-Fabrega J, et al: Persufflation improves pancreas preservation when compared with the two-layer method. *Transplant Proc* 42:2016, 2010
202. Taylor MJ, Baicu S, Greene E, et al: Islet isolation from juvenile porcine pancreas after 24-h hypothermic machine perfusion preservation. *Cell Transplant* 19:613, 2010
203. Karcz M, Cook HT, Sibbons P, et al: An ex-vivo model for hypothermic pulsatile perfusion of porcine pancreas: hemodynamic and morphologic characteristics. *Exp Clin Transplant* 8:55, 2010
204. d'Alessandro AM, Hoffman RM, Knechtle SJ, et al: Controlled non-heart-beating donors: a potential source of extrarenal organs. *Transplant Proc* 27:707, 1995
205. Humar A, Kandaswamy R, Drangstveit MB, et al: Prolonged preservation increases surgical complications after pancreas transplants. *Surgery* 127:545, 2000

206. Nakao A, Sugimoto R, Billiar TR, McCurry KR. Therapeutic antioxidant medical gas. *J Clin Biochem Nutr.* 2009;44(1):1-13.
207. Neto JS, Nakao A, Kimizuka K, Romanosky AJ, Stolz DB, Uchiyama T, et al. Protection of transplant-induced renal ischemia-reperfusion injury with carbon monoxide. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;287(5):F979-89.
208. Motterlini R, Otterbein LE. The therapeutic potential of carbon monoxide. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(9):728-43.
209. Musameh MD, Green CJ, Mann BE, Fuller BJ, Motterlini R. Improved myocardial function after cold storage with preservation solution supplemented with a carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3). *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(11):1192-8.
210. Sandouka A, Fuller BJ, Mann BE, Green CJ, Foresti R, Motterlini R. Treatment with CO-RMs during cold storage improves renal function at reperfusion. *Kidney Int.* 2006;69(2):239-47.
211. Pizarro MD, Rodriguez JV, Mamprin ME, Fuller BJ, Mann BE, Motterlini R, et al. Protective effects of a carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3) during hepatic cold preservation. *Cryobiology.* 2009;58(3):248-55.
212. Johansen D, Ytrehus K, Baxter GF. Exogenous hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) protects against regional myocardial ischemia-reperfusion injury--Evidence for a role of K ATP channels. *Basic Res Cardiol.* 2006;101(1):53-60.
213. Satoru Todo, Nobuo Hamada, Yue Zhu, Shimin Zhang, Vladimir Subbotin, Akiyoshi Nemoto, Izumi Takeyoshi and Thomas E. Starzi. Lazaroid U – 74389G for 48 – hour canine liver preservation. *Transplantation.* 1996 jan 27 : 61(2):189 – 194.
214. Braughler JM, Chase RL, Duncan LA, Jacobsen EJ, McCall JM. Novel 21 – aminosteroids as potent inhibitors of iron – *J Biol Chem* 1987 262.
215. Flessas I, Bramis I, Menenakos E, Toutoyzas K, Agragiannis G, Patsouris E, Nonni Afroditi, Chrysikos D, Koronzi Maria, Gioxari Aristeia, Zografos G, Papalois A. Effects of lazardoid U- 74389G on intestinal ischemia and reperfusion injury in porcine experimental model. *International Journal of Surgery* 13 (2015)42 48.
216. Hillinger S, Schmid A, Boehler A, Stammberger U, Schoob OM, Weder W, Zollinger A. Donor and recipient treatment with the Lazaroid U – 74006F do not improve post – transplant lung function in swine. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15 (4): 475 – 480.



217. Kuwaki K, Sohma H, Abe T. Improvement of Ischaemia – reperfusion injury by lazaroid U – 74389G in rat lung transplantation model. *Scand Cardiovasc J* 2000 34 209 – 212.
218. Fukuma K, Okada K, Kimura A, Yamada K, Dohi A,. Effect of lazaroid U-74389G and methylprenisole on endotoxin – induced shock in mice. *Surgery* 1999; 125 (4): 421 – 430.
219. Riehle K, Hoagland V, Benz W, Campbell J, Liggitt D, Langdale L. Hepatocellular heme oxygenase – 1: A potential mechanish of erythropoietin – mediated protection after liver ischemia – reperfusion injury.HHS, PMC 2015 Nov
220. Fisher J. et al. Erythropoietin production by interstitial cells of hypoxic monkey kidneys. *British Journal of Haematology* 1996: 95: 27 – 32
221. Loya F, et al. Transgenic mice carrying the erythropoietin gene promoter linked to lace express the reporter in proximal convoluted tubele cells after hypoxia. *Bloob* 1994:1831 – 36.
222. Kendall RG. Erythropoietin. *Clin Lab Haem* 2001; 23:71 – 80.
223. V. . Klemm K, Eipel C, Cantre D, Abshagen K, Menger M, Vollmar. Multiple Doze of Erythropoietin Impair Liver Regeneration by Increasing TNF – A, The Bax to Bcl – XI Ratio and Apoptotic Cell Death.
224. Fisher J. Erythropoietin: physiologic and pharmacologic aspects. *Proceedings of Society of the Experimantal Biology and Medicine* 1997 : 216 (3) :358 – 69.
225. Puzzo D, Sapienza S, Arancio O, Palmeri A. Role of phosphodiesterase 5 in synaptic plasticity and memory. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 4: 371-387, 2008.
226. Blount M, Bessay E, Zoraghi R, et al. Conversion of phosphodiesterase – 5 (PDE5) catalytic site to higher affinity by PDE5 inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 2007: 323 730 - 737
227. Giaid A, Saled D. Reduced expression of endothelial nitric oxide syntese in the lungs of patiens with pulmonary hypertension. *Engl J Med* 1995: 333. 214 – 221.
228. Boswell-Smith V, Spina D, Page C. Phosphodiesterase inhibitors. *British journal of pharmacology* 147: 252-257, 2006.

229. V. Gupta T, Chung M, Toruner M, and Groszmann R. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats.  
Hepatology 1998;28 (4) 926 – 931.
230. Savvanis S, Nastos C, Tasoulis M – K, Papoutsidakis N, Demonakou M, Karmanioliou I, Arkadopoulos N, Smyrniotis V,  
Sildenafil Attenuates Hepatocellular Injury after Liver Ischemia Reperfusion in Rats: A Preliminary Study  
Oxid Med Cell Longev. 2014: 161942
231. Beckman J and Koppenol W. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly. The American Journal of Physiology – Cell Physiology. 1996: 271 (5): 1424 – 1437.
232. Kouroumalis E et al. Octreotide for Cancer of Liver and Biliary Tree.  
Chemotherapy. 2001 ;47:150 – 161.
233. Papalampros E, Felekouras E, Filis K, Angelopoulou R, Kourelis T, Tsamandas A, Bastounis E.  
Liver and cell proliferation after octreotide administration following partial hepatectomy in rats:an experimental study.  
Dig Dis Sci. 2002 Sep;47(9):1953 – 8.
234. Davies N, Kynaston H, Nott D, Yates J, Taylor B, Jenkins S.  
Effect of octreotide on liver regeneration and tumour growth in the regenerating liver.  
Gastroenterol Hepatol. 1997 Jan 12 (1):27 – 53.
235. Slooter G, Breeman W, Marquet R, Krenning E, Eijck C.  
Anti-proliferative effect of radiolabelled octreotide in a metastases model in rat liver.  
Int J Cancer. 1999 May 31;81(5): 767 – 71.
236. Valatas V, Kolios G, Manousou P, Xidakis C, Notas , Ljumovie D, Kouroumalis E. Secretion of inflammatory mediators by isolated rat Kupffer cell: the effect of octreotide.  
Regul Pept. 2004 Aug 15;120(1 – 3): 215 – 25.

#### **IV. Περίληψη**

Η συνεχώς αυξανόμενη ζήτηση για μεγαλύτερη δωρεά και διανομή ανθρωπίνων οργάνων για μεταμόσχευση, ακολουθώντας πάντα τους διεθνείς κανόνες της ιατρικής πρακτικής και δεοντολογίας, έχει δημιουργήσει μεγάλες ανάγκες σε κλινικό και πειραματικό επίπεδο, για την βελτίωση των προς μεταμόσχευση οργάνων, τη βελτίωση των διαλυμάτων και των τεχνικών συντήρησης και τέλος την αύξηση του χρόνου της συντήρησης. Είναι γεγονός ότι παρόλη την αυξανόμενη εμπειρία των χειρουργικών ομάδων που ασχολούνται με μεγάλη εξειδίκευση πλέον με τις μεταμοσχεύσεις, οι ιστικές βλάβες των οργάνων από το φαινόμενο της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης είναι πάντα παρούσες, με δύσκολα αντιμετωπιζόμενες συνέπειες (κακή ή μη ικανοποιητική λειτουργία των οργάνων ή πρώιμη μη λειτουργία τους – primary non function). Μια βασική επιλογή που θα βοηθούσε σημαντικά στην πρόληψη των βλαβών από την ισχαιμία και την επαναιμάτωση, είναι η προσπάθεια για βασικές βελτιώσεις κατά το στάδιο της λήψης του προς μεταμόσχευση οργάνου (του παγκρέατος) και αμέσως μετά κατά τη διαδικασία συντήρησής του. Σκοπός αυτής της πειραματικής εργασίας ήταν να εξεταστεί η πιθανή επίδραση 4 (τεσσάρων) διαφορετικών χημικών μορίων, εκ των οποίων 3 είναι ήδη γνωστά φάρμακα, το 21 αμινοστεροειδές U-74389G (Λαζαροειδές), την Ερυθροποιητίνη, τη Σιλδεναφίλη και την Οκτρεοτίδη, στην πρόληψη των ιστικών βλαβών από την ισχαιμία, με στόχο την καλύτερη διατήρηση του προς μεταμόσχευση παγκρέατος. Στο Ερευνητικό – Πειραματικό Κέντρο ELPEN μελετήθηκαν 54 ζώα (θηλυκοί και αρσενικοί χοίροι,  $\geq 20$  kg). Τα αποτελέσματα μας, έδειξαν άλλοτε άλλου βαθμού και όχι πάντα στατιστικά σημαντική επίδραση και των τεσσάρων αυτών φαρμακολογικών παραγόντων σε μετρήσιμες βιοχημικές (MDA, MPO, TNF-a, αμυλάση) και παθολογοανατομικές παραμέτρους (οίδημα, αιμορραγία, πολυμορφοπύρηνια, νέκρωση, κενोटόπια), που σχετίζονται με τη συμπεριφορά του προς μεταμόσχευση παγκρέατος στο φαινόμενο της βλάβης ισχαιμίας/επαναιμάτωσης. Η τάση και η δυναμική των παρατηρήσεων αυτών, αποτελούν σίγουρα ιδέα και ερέθισμα για περισσότερη και σε μεγαλύτερη έκταση πειραματική ερευνητική δουλειά, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η ενδεχόμενη ευεργετική δράση των μορίων αυτών και να αξιολογηθεί και σε κλινικό επίπεδο, στο μέλλον. Ο στόχος μας είναι πάντοτε, μια καλή επιστημονική ιδέα να μετατραπεί σε πραγματικό όφελος για τους ασθενείς μας.

## **Abstract**

One of the challenges in the field of organ transplantation is effective transplant preservation during the donor/recipient time interval. In order to examine and potentially improve the efficacy of the existing preservation solutions in pancreatic transplantation, we studied four different pharmaceutical agents (erythropoietin, sildenafil, lizaroid, Octreotide) as enrichment of the University of Wisconsin solution and intravenous organ pretreatment before retrieval. We conducted a double-blind animal study using 54 Landrace pigs, divided in groups of 6, receiving accordingly one of the four agents as iv-pretreatment and as enrichment of the U.W. solution. The organs were studied at three different time points (organ procurement, 8 and 24 hours post organ procurement) conducting histopathological, serum, and oxidative-stress assessment. According to our results, the four pharmacological agents were shown beneficial dynamics for serum and histological parameters like MDA, TNF- $\alpha$ , oedema or hemorrhage which seems to be important in ischemia/reperfusion injury of the pancreas during the transplantation procedure. We draw the conclusion that the idea of pharmacologically modified preservation solutions and management could improve the quality of the organs for transplantation and also could prevent recent transplant rejection. Of course, more experimental investigation and clinical evidences are needed, before a good idea will be ready to become true and beneficial for our patients.