

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. ΛΑΪΚΟ

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

«ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΝΕΟΕΠΙΘΗΛΙΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ IN VIVO»

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Μιχαήλ Κοντός (Επιβλέπων). Καθηγητής Χειρουργικής και Χειρουργικής Μαστού, Α΄ Χειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
2. Θεόδωρος - Κωνσταντίνος Λιακάκος. Καθηγητής Χειρουργικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
3. Θεόδωρος Διαμαντής. Καθηγητής Χειρουργικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
4. Ευάγγελος Φελέκουρας. Καθηγητής Χειρουργικής. Διευθυντής Α΄ Χειρουργικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
5. Χαρίκλεια Γακιοπούλου. Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, Α΄ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
6. Ιωάννης Γκρινιάτσος. Καθηγητής Χειρουργικής, Α΄ Χειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
7. Σωτήριος Γεωργόπουλος. Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Β΄ Αγγειοχειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Έτος έκδοσης: 2024

Άδεια χρήσης:

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΑΘΗΝΩΝ



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Α΄ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ,

Γ.Ν.Α. ΛΑΪΚΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΦΕΛΕΚΟΥΡΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**«ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΝΕΟΕΠΙΘΗΛΙΟΥ**

**ΕΝΤΕΡΟΥ IN VIVO»**

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΣΑΚΑΡΕΛΛΟΣ

ΓΕΝΙΚΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

**ΑΘΗΝΑ, 2024**

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

(Νόμος 5343/1932, Άρθρο 202, παράγραφος 2)

**Στη Μαρίνα, το Δημήτρη και την Ιωάννα...**

**Στους γονείς μου και τον αδερφό μου...**



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΑΡΚΑΔΟΠΟΥΛΟΣ**

**ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΕΩΣ: 24/6/2015**

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ  
ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1/10/2015**

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 27/3/2019**

1<sup>η</sup> έκθεση προόδου: 17/1/2020

2<sup>η</sup> έκθεση προόδου: 10/3/2021

3<sup>η</sup> έκθεση προόδου: 21/2/2024

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 29/3/2024**

**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΑΙ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 16/5/2024**

**ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: ΑΡΙΣΤΑ**


**ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**

1. Μιχαήλ Κοντός (Επιβλέπων). Καθηγητής Χειρουργικής και Χειρουργικής Μαστού, Α΄ Χειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
2. Θεόδωρος - Κωνσταντίνος Λιακάκος. Καθηγητής Χειρουργικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
3. Θεόδωρος Διαμαντής. Καθηγητής Χειρουργικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

## **ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**

1. Μιχαήλ Κοντός (Επιβλέπων). Καθηγητής Χειρουργικής και Χειρουργικής Μαστού, Α΄ Χειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
2. Θεόδωρος - Κωνσταντίνος Λιακάκος. Καθηγητής Χειρουργικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
3. Θεόδωρος Διαμαντής. Καθηγητής Χειρουργικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
4. Ευάγγελος Φελέκουρας. Καθηγητής Χειρουργικής. Διευθυντής Α΄ Χειρουργικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
5. Χαρίκλεια Γακιοπούλου. Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, Α΄ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
6. Ιωάννης Γκρινιάτσος. Καθηγητής Χειρουργικής, Α΄ Χειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
7. Σωτήριος Γεωργόπουλος. Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Β΄ Αγγειοχειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

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 ΛΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ  
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, 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·  
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ  
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ  
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΪΕΙΝ· οὐ δὴ δὴ ΔΕ ΟΥΔΕ  
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ Υ  
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὈΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ  
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ· ἄγνης δ  
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ  
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ· οὐ τέμεν ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ  
ΙΛΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ  
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ· ἔς οἰκίας ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,  
ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ  
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, Τ  
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ  
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ  
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ· ἄ δ' ἂν ἐν ῥεραπειῇ,  
ἢ ἰδῶ, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἀνευ ῥεραπείης κατὰ β  
ἰον ἀνῥωπῶν, ἄ μὴ χρῆ ποτε ἐκλάλεεσθαι  
εἶν, σιγῆσομαι, ἀρρητὰ ἠγευμένως εἶναι τὰ το  
ἰαυτὰ· ὄρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελε  
ἄ ποιεῶντι, καὶ μὴ ξυγχεῶντι, εἰη ἐπαυράσθ  
αι καὶ βίου καὶ τεχνῆς δοξάζομεν, παρὰ π  
ἄσιν ἀνῥωποῖς ἐς τὸν διεί χρόνον· παρὰ βαι  
νόντι ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.





*«Στον Απόλλωνα δίνω τον όρκο, στο γιατρό και Θεό Ασκληπιό, στην Υγεία Θεά και Πανάκεια και ως μάρτυρες όλους καλώ τους Θεούς και Θεές πως τον όρκο τούτον δω θα τηρήσω εγώ και αυτήν την γραπτή συμφωνία όπως κρίνω και όπως μπορώ.*

*Να νομίζω πως είναι εκείνος που με δίδαξε τούτη την τέχνη με αυτούς που με γέννησε ίσος.*

*Στην ζωή μου αυτός να μετέχει και όσα πρέπει σε αυτόν να οφείλω και τους άρρενες τούτου απογόνους σαν αδέρφια δικά μου να βλέπω και την τέχνη αυτήν να διδάξω, αν αυτοί θελήσουν να μάθουν, χωρίς σύμφωνο ή άλλη αμοιβή.*

*Τα αρχικά και μετά να διδάξω τα μαθήματα κι όλες τις γνώσεις, γενικές και ειδικές, στα παιδιά τα δικά μου κι εκείνου επίσης του δασκάλου που δίδαξε εμένα και σε όσους τον όρκο έχουν δώσει του γιατρού μαθητές κι έχουν γίνει, με γραπτή συμφωνία, δικοί μου και σε άλλον κανένα πια.*

*Πως σε δίαιτες χρήση θα κάνω με σκοπό την ωφέλεια αρρώστων κατά δύναμη που έχω και κρίση κι αδικία αν φέρω και βλάβη θα αποφεύγω αυτές φυσικά.*

*Δεν θα δώσω ποτέ σε κανέναν δηλητήριο θάνατο να βρει, έστω και αν μου ζητήσει αυτό κι ούτε σύσταση τέτοια θα κάνω. Και ομοίως εγώ σε γυναίκα δεν θα δώσω για έκτρωση μέσο.*

*Την ζωή την δική μου και τέχνη θα φυλάζω αγνή και όσια.*

*Δεν θα κάνω ακόμη εννούχος ούτε και όσους λιθίαση έχουν, αλλά τούτη την πράξη θα αφήσω σε ανθρώπους εργάτες να κάνουν.*

*Σε όσα σπίτια εγώ κι αν θα πάω για ωφέλεια θα μπω των αρρώστων μακριά από κάθε αδικία εθελούσια και άλλη φθορά κι από έργα ακόμη σε γυναίκας το σώμα και άνδρα ελευθέρων ακόμη και δούλων.*

*Κι όσα δω θεραπεία όταν κάνω ή ακούσω και εκτός θεραπείας στην ζωή των ανθρώπων, αν πρέπει να μην βγουν προς τα έξω ποτέ, θα σωπαίνω αυτά θεωρώντας μυστικά ότι πρέπει να μείνουν.*

*Αν λοιπόν τούτον τον όρκο τηρήσω και δεν κάνω παράβαση, είτε τη ζωή να απολαύσω και τέχνη κι από όλους εκτίμηση να έχω τους ανθρώπους για πάντα.*

*Μα αν αυτόν τον όρκο παραβώ και αθετήσω από αυτά αντίθετα να βρω.»*

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΚΑΙ ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b> .....	14
---------------------------------------	----

<b>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ</b> .....	17
--------------------------------------	----

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	41
-----------------------	----

<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΛΕΠΤΟ ΕΝΤΕΡΟ</b> .....	44
--	----

1.1 ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ.....	44
----------------------	----

1.1.1 Εξέλιξη των μορφολογικών χαρακτηριστικών του λεπτού εντέρου.....	44
--	----

1.1.2 Σχηματισμός των λαχνών.....	49
-----------------------------------	----

1.1.3 Ανάπτυξη του εντερικού νευρικού συστήματος.....	50
---	----

1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ.....	50
-------------------	----

1.2.1 Μακροσκοπικά χαρακτηριστικά.....	50
--	----

1.2.2 Ιστολογία.....	52
----------------------	----

1.2.2.α Βλεννογόνος.....	52
--------------------------	----

1.2.2.β Υποβλεννογόνιος.....	55
------------------------------	----

1.2.2.γ Μυϊκός.....	55
---------------------	----

1.2.2.δ Ορογόνος.....	56
-----------------------	----

1.2.3 Αιμάτωση.....	56
---------------------	----

1.2.4 Λεμφική απορροή.....	56
----------------------------	----

1.3 ΝΕΥΡΩΣΗ.....	56
------------------	----

1.3.1 Εξωγενής νεύρωση.....	56
-----------------------------	----

1.3.2 Ενδογενής νεύρωση.....	57
------------------------------	----

1.4 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	59
---------------------	----

1.4.1 Σηματοδότηση εντός του λεπτού εντέρου (νευροδιαβιβαστές και ορμόνες).....	59
---	----

1.4.1.α Νευροδιαβιβαστές.....	59
1.4.1.β Ορμόνες.....	60
1.4.2 Κινητικότητα.....	61
1.4.2.α Λείος μυς.....	61
1.4.2.β Διάμεσα κύτταρα του Cajal.....	61
1.4.2.γ Περίσταση.....	62
1.4.3 Πέψη και απορρόφηση.....	63
1.4.3.α Λιπίδια.....	63
1.4.3.β Υδατάνθρακες.....	64
1.4.3.γ Πρωτεΐνη.....	66
1.4.3.δ Φυλλικό οξύ.....	67
1.4.3.ε Κοβαλαμίνη (Βιταμίνη B12).....	68
1.4.3.στ Λιποδιαλυτές βιταμίνες.....	68
1.4.3.ζ Νερό.....	69
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΒΡΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΣΒΕ).....</b>	<b>70</b>
2.1 Ορισμός και αιτίες.....	70
2.2 Συνέπειες της εντερεκτομής.....	72
2.2.1 Γαστρική λειτουργία.....	72
2.2.2 Εντερική λειτουργία.....	73
2.2.3 Εντερική ανεπάρκεια.....	73
2.3 Προσαρμογή του εντέρου μετά από εκτεταμένη εντερεκτομή.....	75
2.4 Επιπλοκές του ΣΒΕ.....	76
2.5 Ιατρική διαχείριση του ΣΒΕ.....	79
2.5.1 Διατροφική διαχείριση.....	79
2.5.2 Μέταλλα και συμπληρώματα στοιχειακής διαίτας.....	80

2.5.3 Παρεντερική διατροφή.....	81
2.5.4 Φροντίδα των λειτουργιών του εντέρου.....	82
2.5.5 Τροφικοί παράγοντες.....	83
2.5.5.α Αυξητική ορμόνη (GHRH).....	84
2.5.5.β GLP-1.....	84
2.5.5.γ GLP-2.....	84
2.6 Χειρουργική διαχείριση του ΣΒΕ.....	88
2.6.1 Επανορθωτική χειρουργική.....	88
2.6.1.α Αποκατάσταση της πεπτικής συνέχειας.....	88
2.6.1.β Τεχνικές για την αύξηση της εντερικής επιφάνειας.....	90
2.6.1.γ Τεχνικές με στόχο την επιβράδυνση της εντερικής διέλευσης.....	92
2.6.2 Μεταμόσχευση εντέρου.....	93
2.7 Συμπεράσματα.....	95

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>97</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ.....</b>	<b>103</b>
3.1 Ερώτημα/υπόθεση που θα πρέπει να απαντηθεί.....	103
3.2 Επιλογή του συγκεκριμένου είδους ζώου.....	103
3.3 Σκοπός του πρωτοκόλλου.....	103
3.4 Εφαρμογή της συνθήκης των 3Rs.....	104
3.5 Πιλοτικά πρωτόκολλα/πειράματα.....	104
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ/ΠΕΙΡΑΜΑ.....</b>	<b>132</b>
4.1 Εισαγωγή.....	132
4.2 Υλικό και μέθοδοι.....	134

4.3 Αποτελέσματα.....	139
4.4 Συζήτηση.....	150
4.5 Συμπεράσματα.....	159
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>161</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>163</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>164</b>

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΚΑΙ ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η διατριβή αυτή εκπονήθηκε στο Ερευνητικό, Εκπαιδευτικό και Πειραματικό Κέντρο της Φαρμακευτικής Βιομηχανίας ELPEN σε συνεργασία με την Α΄ Χειρουργική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) που έχει έδρα στο Γ.Ν.Α. Λαϊκό. Μετά την εξασφάλιση των αδειών από την επιτροπή Βιοηθικής και από την Κτηνιατρική Υπηρεσία, από τη Διεύθυνση Αγροτικής και Κτηνιατρικής Πολιτικής, τμήμα ΚΑΦΕ, της Περιφέρειας Αττικής και από την Επιτροπή αξιολόγησης Πρωτοκόλλων του Ερευνητικού Πειραματικού Κέντρου ELPEN ξεκίνησαν αρχικώς πιλοτικά και τελικώς οριστικά πειράματα σε πειραματόζωα. Οι επί μέρους άδειες πειραματισμού φέρουν τα ονόματα του υποψηφίου διδάκτορα και των επιβλεπόντων μελών ΔΕΠ της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ.

Η εκπόνηση αυτής της διατριβής δε θα ήταν δυνατή χωρίς την πολύτιμη συμβολή καταξιωμένων καθηγητών καθώς και πολλών άλλων ανθρώπων τους οποίους θα ήθελα να ευχαριστήσω, καθέναν ξεχωριστά.

Τον Καθηγητή Γενικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Μαστού στην Α΄ Χειρουργική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ και επιβλέποντα της διατριβής μου, Μιχάλη Κοντό, για την εμπιστοσύνη, την επίβλεψη, τις πολύτιμες κατευθύνσεις και την αμέριστη συμπαράσταση όλα αυτά τα χρόνια ώστε να μπορέσει να ολοκληρωθεί αυτό το ξεχωριστό έργο. Είναι γεγονός πως χωρίς τη δική του παρότρυνση που είχε ως σκοπό να με κάνει να αγαπήσω τη βασική έρευνα και την πειραματική διαδικασία, η ολοκλήρωση αυτής της διδακτορικής διατριβής δε θα ήταν εφικτή. Τον ευχαριστώ για το γεγονός πως με μύησε στον ανεξερεύνητο, για έναν γενικό χειρουργό σαν εμένα, αλλά παρόλα αυτά μαγικό κόσμο της βασικής πειραματικής

έρευνας και για τη στήριξη που μου παρείχε κατά τη διάρκεια των χρόνων της γνωριμίας μας γενικά και της συνεργασίας μας ειδικά.

Τον Καθηγητή Γενικής Χειρουργικής και πρώην Διευθυντή της Α΄ Χειρουργικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, Θεόδωρο Λιακάκο, για την εμπιστοσύνη αρχικώς που μου έδειξε, στο να φέρω εις πέρας το εγχείρημα μίας τόσο απαιτητικής διατριβής, της οποίας την ιδέα μοιράστηκε με τον κύριο Κοντό και για την ευκαιρία, μέσω των γνωριμιών του, να συνεργαστώ με ανθρώπους του ευρύτερου επιστημονικού κύκλου ώστε να νιώσω σαν μέλος μιας επιστημονικής οικογενείας με σπουδαίο ερευνητικό έργο.

Τον Καθηγητή Γενικής Χειρουργικής της Α΄ Χειρουργικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, Θεόδωρο Διαμαντή, για την καθοδήγηση και τις συμβουλές του με σκοπό να ολοκληρωθεί επιτυχώς αυτή η διατριβή. Ιδιαίτερος για την υπομονή του και το παράδειγμά του κατά τα χρόνια της ειδικότητας για να μου διδάξει την τέχνη της Χειρουργικής.

Η αγάπη μου για το αντικείμενο της χειρουργικής του πεπτικού συστήματος και το ειδικό ενδιαφέρον για το σχετικό αντικείμενο της διατριβής, προέρχεται από τον αγαπητό Καθηγητή Γενικής Χειρουργικής, Ευάγγελο Φελέκουρα, νυν Διευθυντή της Α΄ Χειρουργικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, ο οποίος όλα αυτά τα χρόνια αποτελεί τον χειρουργικό μου μέντορα. Τον ευχαριστώ για την παρουσία του συνολικά δίπλα μου τόσο στα χρόνια της ειδικότητας, όσο και σε αυτά της δραστηριότητας μου ως ακαδημαϊκός υπότροφος του ΕΚΠΑ.

Ξεχωριστά θέλω να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής του Εργαστηρίου της Α΄ Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, Χαρίκλεια Γακιοπούλου, για τη συμβολή της στην μονιμοποίηση, συντήρηση, επεξεργασία, ιστολογική παρατήρηση και φωτογράφιση των παρασκευασμάτων από

τα πειραματόζωα. Η ίδια, σε συνεργασία με το προσωπικό του παρασκευαστηρίου του Α' Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ είναι αυτοί που ανέδειξαν τα αποτελέσματα της μακροχρόνιας πειραματικής διαδικασίας.

Τον Απόστολο Παπαλόη, PhD, KGSJ, AMACS, πρώην Διευθυντή του Ερευνητικού, Εκπαιδευτικού και Πειραματικού Κέντρου της Φαρμακευτικής Βιομηχανίας ELPEN. Ο ρόλος του ήταν καταλυτικός τόσο σε θεωρητικό όσο και σε πρακτικό επίπεδο, από την εξασφάλιση των σχετικών αδειών πειραματισμού μέχρι τη ρύθμιση των τελευταίων λεπτομερειών στην αίθουσα του πειραματικού χειρουργείου. Όλο το προσωπικό του Ερευνητικού, Εκπαιδευτικού και Πειραματικού Κέντρου της Φαρμακευτικής Βιομηχανίας ELPEN και ειδικά την κτηνίατρο και αναισθησιολόγο των πειραματοζώων, Αργυρώ Ζαχαριουδάκη. Όλοι τους συχνά υπερβάλλαν εαυτό, διευρύνοντας το καθημερινό εργασιακό τους πρόγραμμα προκειμένου να ολοκληρωθούν οι χειρουργικές επεμβάσεις επί των πειραματοζώων. Τον Μιχάλη Κατσιμπούλα PhD, κτηνίατρο και την Ελέανα Σούλτου, κτηνίατρο, οι οποίοι προσέφεραν την εμπειρία τους στην εγχειρητική μεγάλων θηλαστικών ζώων, συμμετείχαν σε σημαντικό αριθμό των πιλοτικών πειραμάτων και βοήθησαν στο σχεδιασμό του πρωτοκόλλου του πειράματος.

Τους υπέροχους φίλους μου για πολλούς και διάφορους λόγους.

Τίποτα όμως από όλα αυτά δε θα είχε πραγματοποιηθεί αν δεν είχα τη στήριξη της εξαιρετικής συζύγου μου και την αγάπη αυτής και των δύο υπέροχων παιδιών μου, στους οποίους αφιερώνω αυτή τη διατριβή.

Εσχάτως κι εξόχως τους γονείς μου και τον αδερφό μου, Δημήτρη, Καλλιρρόη και Γιώργο για τόσα πολλά και διάφορα που δε χωρούν στις παρούσες σελίδες.

Παναγιώτης Δ. Σακαρέλλος,

Μάρτιος 2024



## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΑΥΤΟΤΗΤΑΣ**

**ΕΠΙΘΕΤΟ:** Σακαρέλλος

**ΟΝΟΜΑ:** Παναγιώτης

**ΠΑΤΡΩΝΥΜΟ:** Δημήτριος

**ΜΗΤΡΩΝΥΜΟ:** Καλλιρρόη

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:** 21/10/1985

**ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:** Αμαρούσιο Αττικής

**ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ:** Ελληνική

**ΙΔΙΟΤΗΤΑ:** Ιατρός

**ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ:** Γενικός Χειρουργός

**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ:**

**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:** Αγίου Θωμά 17, Γουδή, Αθήνα

Α΄ Χειρουργική Κλινική, Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών,

Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Τηλ.: +30 210-7456201, +30 210-7456672, +30 210-7456298

Τηλεομοιότυπο (Fax): +30 213-2061766

**ΚΙΝΗΤΟ ΤΗΛΕΦΩΝΟ:**

**E-MAIL:**

- [panagiotissakarellos@gmail.com](mailto:panagiotissakarellos@gmail.com)
- [psakarell@med.uoa.gr](mailto:psakarell@med.uoa.gr)

## **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΣΠΟΥΔΕΣ**

### **ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ**

**Ιούνιος 2003\*** Αποφοίτηση από το 4<sup>ο</sup> Ενιαίο Λύκειο Αγρινίου, με βαθμό απολυτηρίου 19 και 5/10.

Εισαγωγή στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με πανελλήνιες εξετάσεις.

### **ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ**

**Σεπτέμβριος 2003-Ιούνιος 2009\*** Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Βαθμός πτυχίου «Λίαν καλώς».

### **ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ**

- **Ιανουάριος 2013-Δεκέμβριος 2014\*** Μεταπτυχιακός φοιτητής του Π.Μ.Σ. της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με τίτλο «ΕΛΑΧΙΣΤΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ, ΡΟΜΠΟΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗΛΕΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ». Βαθμός πτυχίου «Λίαν καλώς».
- **Σεπτέμβριος 2015-σήμερα\*** Υποψήφιος διδάκτωρ της Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, «Η ΧΡΗΣΗ ΠΡΟΘΕΣΕΩΝ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ - ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΝΕΟΕΠΙΘΗΛΙΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ IN VIVO».

## **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ - ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ**

- **17 Ιανουαρίου 2010 - 9 Αυγούστου 2010\*** Ιατρός Μονάδας 171 ΜΕΑ/ΑΠ και Στρατοπέδου Αποστολίδη, έδρα 4<sup>ο</sup> Σώματος Στρατού.
- **Σεπτέμβριος 2010 - Δεκέμβριος 2010\*** Ιατρός ποδοσφαιρικών αγώνων Ε.Π.Σ. Αττικής.
- **Ιανουάριος 2011 - Φεβρουάριος 2011\*** Ιατρός ποδοσφαιρικών αγώνων Ε.Π.Σ. Αιτωλοακαρνανίας.
- **Μάρτιος 2011 - Μάιος 2011\*** Μεταπτυχιακός σπουδαστής νοσοκομείου ΔΘΚΑ ΥΓΕΙΑ.
- **24 Ιουνίου 2011 - 23 Απριλίου 2012\*** Ιατρός υπηρεσίας υπαίθρου στο Περιφεριακό Ιατρείο Καλλιθέας Θέρμου, Κ.Υ. Θέρμου, Γ.Ν.Α. Αγρινίου, Αιτωλοακαρνανίας.
- **25 Απριλίου 2015 - 24 Ιανουαρίου 2018\*** Ειδικευόμενος ιατρός στην ειδικότητα της Γενικής Χειρουργικής στην Α΄ Χειρουργική κλινική της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
- **25 Ιανουαρίου 2018 - 11 Ιουλίου 2018\*** Παρατασιακός ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής στην Α΄ Χειρουργική κλινική της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
- **12 Ιουλίου 2018\*** Τίτλος ειδικότητας στη Γενική Χειρουργική.

- **12 Ιουλίου 2018 - 11 Ιουλίου 2019\*** Παρατασιακός ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής με τίτλο ειδικότητας στη Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού και Χειρουργικής Νεφροπαθών, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
- **12 Ιουλίου 2019 - 8 Φεβρουαρίου 2021\*** Επικουρικός Ιατρός στη Χειρουργική Κλινική του Αμαλία Φλέμιγκ, Γ.Ν.Α. ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ - ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΓΚ.
- **9 Φεβρουαρίου 2021 - σήμερα\*** Ακαδημαϊκός Υπότροφος πλήρους απασχόλησης στη Γενική Χειρουργική και στην Ελάχιστα Επεμβατική Χειρουργική στην Α΄ Χειρουργική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».

## **ΣΥΣΤΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΟΛΕΣ**

- **26-10-2009**, Καθηγητής Χειρουργικής, Γρηγόριος Κουράκλης, Διευθυντής Β΄ Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ.
- **5-11-2009**, Καθηγητής Παιδιατρικής, Γεώργιος Χρούσος, Διευθυντής Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ.
- **6-11-2009**, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής, Γεώργιος Πέρος, Δ΄ Χειρουργική Κλινική Π.Γ.Ν. «Αττικόν».

## **ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ - ΒΡΑΒΕΙΑ**

Υποτροφία από το Ερευνητικό - Πειραματικό Κέντρο της ELPEN Φαρμακευτικής Βιομηχανίας. Τίτλος Μελέτης: «ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΠΙΜΗΚΥΝΣΗΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΣΩΛΗΝΩΤΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ/ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΚΡΗΜΝΟΥ».

## **ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ - ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ - ΗΜΕΡΙΔΕΣ - ΔΙΗΜΕΡΙΔΕΣ**

- «Από τη Στεφανιαία Νόσο στην Καρδιακή Ανεπάρκεια: Η Εφαρμογή των Παθοφυσιολογικών Μηχανισμών στην Κλινική Πράξη, Κυτταρικές Θεραπείες - Επανασυγχρονισμός - Συσκευές Υποβοήθησης», 29 Σεπτεμβρίου 2007, Αθήνα.
- «Απεικονιστικές Τεχνικές στην Καρδιολογία», 1 Μαρτίου, 2008, Αθήνα.
- «14<sup>η</sup> Πανελλήνια Επιστημονική Συνάντηση», Ελληνικό Κολλέγιο Χειρουργών, 25-27 Ιανουαρίου 2013, Καρπενήσι.
- 20<sup>ο</sup> Θεματικό Συνέδριο, Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική, Μεταβολισμός & Διατροφή, Πρακτική άσκηση στους «Περιφερικά Εισαγόμενους Κεντρικούς Φλεβικούς Καθετήρες υπό Υπερηχογραφικό Έλεγχο», 24-25 Νοεμβρίου 2017, Αθήνα.
- 1<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στη «Χειρουργική και Ογκοπλαστική Χειρουργική του Μαστού με πρακτική άσκηση», 14-15 Δεκεμβρίου 2018, Ερευνητικό, Εκπαιδευτικό και Πειραματικό κέντρο ELPEN, Πικέρμι Αττικής.
- 2<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στη «Χειρουργική και Ογκοπλαστική Χειρουργική του Μαστού με πρακτική άσκηση», 6-7 Δεκεμβρίου 2019, Ερευνητικό, Εκπαιδευτικό και Πειραματικό κέντρο ELPEN, Πικέρμι Αττικής.

- Suturing Skills Workshop 2021, Scientific Society of Hellenic Medical Students, Chapter of Athens, 26-28 Νοεμβρίου 2021, Ανατομείο Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Αθήνα.
- 3<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στη «Χειρουργική και Ογκοπλαστική Χειρουργική του Μαστού με πρακτική άσκηση», 3-4 Δεκεμβρίου 2021, Ερευνητικό, Εκπαιδευτικό και Πειραματικό κέντρο ELPEN, Πικέρμι Αττικής.
- 2<sup>η</sup> ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΗ ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ, Καρκίνος Μαστού και οι Σύγχρονες Προκλήσεις στην Κλινική Διαχείριση, 18-19 Δεκεμβρίου 2021, Κλινική Ιασώ, Αθήνα.
- Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παθήσεων του Μαστού (Hands-on-course), Συνδιοργάνωση Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ε.Χ.Ε., Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία Μαστού Ε.Χ.Ε.Μ., Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, 25-26 Φεβρουαρίου 2022, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών», Αθήνα.
- 4<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στη «Χειρουργική και Ογκοπλαστική Χειρουργική του Μαστού με πρακτική άσκηση», 10-11 Δεκεμβρίου 2022, Ερευνητικό, Εκπαιδευτικό και Πειραματικό κέντρο ELPEN, Πικέρμι Αττικής.
- 4<sup>th</sup> Athenian Oncology Congress. Improving cancer care by opening therapeutic avenues, 29-30 Σεπτεμβρίου 2023, Αθήνα.
- Η ογκολογία το 2023. Νεότερες εξελίξεις, προοπτικές και προκλήσεις, 6-7 Οκτωβρίου 2023, Αθήνα.
- 15<sup>ο</sup> ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ Κλινικής Ογκολογίας, 3-4 Νοεμβρίου 2023, Θεσσαλονίκη.
- 23<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Συνέδριο, ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ στην Ογκολογία, 10-11 Νοεμβρίου 2023, Πάτρα.
- Πανελλήνιο Συνέδριο, Διεπιστημονική Προσέγγιση του Καρκίνου, 23-25 Νοεμβρίου 2023, Αθήνα.
- Παθογενετικά μονοπάτια & σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Ίνωση-Κίρρωση-Καρκίνος Ήπατος, 30 Νοεμβρίου-2 Δεκεμβρίου 2023, Αθήνα.
- Συνέδριο. Από τη Χημειοθεραπεία στη Μοριακή Στόχευση. Στην καταϊγίδα της καινοτομίας κρατάμε ομπρέλα; 1-2 Δεκεμβρίου 2023, Αθήνα.
- Κληρονομικός καρκίνος και εξατομικευμένη ιατρική: νέοι στόχοι, νέοι ορίζοντες, 1-2 Δεκεμβρίου 2023, Θεσσαλονίκη.
- Συνέδριο Καρκίνου Κεφαλής και Τραχήλου Με Διεθνή Συμμετοχή, 15-16 Δεκεμβρίου 2023, Αθήνα.
- 9<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Συμπόσιο, Μελάνωμα-Όγκοι Δέρματος, Διαφωνίες & Συμφωνίες, 15-16 Δεκεμβρίου 2023, Αθήνα.
- Εφαρμογή των Μοριακά Στοχευμένων Θεραπειών και της Ανοσοθεραπείας στους Συμπαγείς Όγκους, 27 Ιανουαρίου 2014, Θεσσαλονίκη.
- Ήπαρ και ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού, 16 Φεβρουαρίου 2024, web.

## **ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

- 26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 12-15 Νοεμβρίου 2008, Αθήνα.
- 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 12-15 Νοεμβρίου 2014, Αθήνα.

- Peritoneal Surface Malignancy Experts Meeting, 8-9 May 2015, Athens.
- ESCP Twelfth Scientific and Annual Meeting, 20-22 September 2017, Berlin.
- 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ 2018 με διεθνή συμμετοχή, 21-24 Νοεμβρίου 2018, Αθήνα.
- 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Παχυσαρκίας, 13-15 Μαΐου 2021, Αθήνα.
- 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη.
- 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Ήπατος Παγκρέατος Χοληφόρων, 24-26 Σεπτεμβρίου 2021, Αλεξανδρούπολη.
- 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κολοπρωκτολογίας, 16-18 Σεπτεμβρίου 2021, Θεσσαλονίκη.
- 49<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 11-13 Μαΐου 2023, Αθήνα.
- 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Ήπατος Παγκρέατος Χοληφόρων, 22-24 Σεπτεμβρίου 2023, Λάρισα.
- 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & International Surgical Forum, 11-15 Νοεμβρίου 2023, Αθήνα.

## **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ**

### **ANAPHTHMEΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ - ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ - POSTERS - E-POSTERS**

- **RAPUNZEL SYNDROME: A RARE PRESENTATION WITH GIANT GASTRIC ULCER**  
Antonios Athanasiou, Adamantios Michalinos, Nikolaos Dimitrokallis, Vaios Kaminiotis, **Panayiotis Sakarellos**, Eleftherios Spartalis, Evangelos Felekouras, Theodoros Liakakos, First Department of Surgery, University of Athens Medical School, LAIKO General Hospital, Athens, Greece  
(Αριθμός ταξινόμησης AA128, 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 12-15 Νοεμβρίου 2014, Αθήνα).
- **ABDOMINAL WALL DIFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL). SHOULD WE OPERATE ON EVERY ABDOMINAL MASS?**  
Antonios Athanasiou, Anastasios Angelou, Adamantios Michalinos, Vaios Kaminiotis, **Panayiotis Sakarellos**, Eleftherios Spartalis, Andreas Alexandrou, Theodoros Liakakos, First Department of Surgery, University of Athens Medical School, LAIKO General Hospital, Athens, Greece  
(Αριθμός ταξινόμησης AA130, 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 12-15 Νοεμβρίου 2014, Αθήνα).
- **SEVERE TRACHEAL DISLOCATION SECONDARY TO NECK ABSCESS, SUCCESSFULLY TREATED BY URGENT PERCUTANEOUS DRAINAGE**  
Antonios Athanasiou, Othon Michail, Adamantios Michalinos, **Panayiotis Sakarellos**, Demetrios Moris, Demetrios Oikonomou, John Griniatsos, Theodoros Liakakos, First Department of Surgery, University of Athens Medical School, LAIKO General Hospital, Athens, Greece  
(Αριθμός ταξινόμησης AA131, 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 12-15 Νοεμβρίου 2014, Αθήνα).

- WERNICKE ENCEPHALOPATHY AFTER ROBOTIC SLEEVE GASTRECTOMY  
Adamantios Michalinos, Antonios Athanasiou, Anastasios Angelou, Vaios Kaminiotis, **Panayiotis Sakarellos**, Stamatios Orfanos, Andreas Alexandrou, Theodoros Diamantis, Theodoros Liakakos, First Department of Surgery, University of Athens Medical School, LAIKO General Hospital, Athens, Greece (Αριθμός ταξινόμησης AA132, 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 12-15 Νοεμβρίου 2014, Αθήνα).
- VERMIFORM APPENDIX WITHIN AN EXTRAUMBILICAL LEFT PORT-SITE HERNIA  
Demetrios Moris, Antonios Athanasiou, Demetrios Oikonomou, **Panayiotis Sakarellos**, Stamatios Orfanos, Theodoros Diamantis, Theodoros Liakakos, First Department of Surgery, University of Athens Medical School, LAIKO General Hospital, Athens, Greece (Αριθμός ταξινόμησης AA133, 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 12-15 Νοεμβρίου 2014, Αθήνα).
- ΒΙΟΨΙΑ ΦΡΟΥΡΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ: Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΑΣ ΣΤΗΝ Α΄ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ  
Δαβάκης Σ, Βελιδάκη Α, Κολίντου Α, Νόννη Α, Ρεβέντας Κ, Καβαντζάς Ν, Κορκολοπούλου Π, Περδίκη Μ, Λιάπης Γ, Αγρογιάννης Γ, Γακιοπούλου Χ, Λάζαρης Α, **Σακαρέλλος Π**, Ορφανός Σ, Αγγέλου Α, Σπύρου Ι, Αθανασίου Α, Μαργαρίτη Δ, Μαντωνάκης Ε, Παππάς Π, Παζαίτη Α, Κάρλης Δ, Μπράμης Γ, Κίτσου Ε, Φελέκουρας Ε, Γκρινιάτσος Ι, Καραβοκυρός Ι, Πικουλής Μ, Αλεξάνδρου Α, Πατσούρης Ε, Ρόζενμπεργκ Θ, Διαμαντής Θ, Λιακάκος Θ, Τσιγκρή Χ, Κοντός Μ (Αριθμός ταξινόμησης AA328, 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 12-15 Νοεμβρίου 2014, Αθήνα).
- ΡΟΜΠΟΤΙΚΗ ΕΠΙΜΗΚΗΣ ΓΑΣΤΡΕΚΤΟΜΗ ΓΙΑ ΝΟΣΟΓΟΝΟ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΕΝΤΑΕΤΙΑΣ  
Ορφανός Σ., Αλεξάνδρου Α., Βάιλας Μ., Μπαϊλή Ε., **Σακαρέλλος Π.**, Δαβάκης Σ., Διαμαντής Θ., Λιακάκος Θ., Α΄ Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό (Αριθμός ταξινόμησης P229, 30<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ με διεθνή συμμετοχή, 8-12 Νοεμβρίου 2016, Θεσσαλονίκη).
- ZERO PERCENT RECURRENCE RATE FOLLOWING SURGICAL TREATMENT FOR CHRONIC PILONIDAL DISEASE UNDER LOCAL ANESTHESIA  
J. Griniatsos, N. Dimitriou, A. Michalinos, **P. Sakarellos**, S.Orfanos, A. Meropouli, D. Oikonomou, T. Liakakos, 1<sup>st</sup> Department of Surgery, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko Hospital, Greece (P533 Proctology, ESCP Twelfth Scientific and Annual Meeting, 20-22 September 2017, Berlin).
- HIGH VERSUS LOW LIGATION OF INFERIOR MESENTERIC VESSELS IN RECTAL CANCER SURGERY: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY  
N. Dimitriou, M. Sotiropoulou, S. Davakis, A. Meropouli, D. Oikonomou, A. Michalinos, **P. Sakarellos**, I. Karavokyros, J. Griniatsos, E. Felekouras, T.

Liakakos, 1<sup>st</sup> Department of Surgery, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko Hospital, Athens, Greece  
(P308 Neoplasia, ESCP Twelfth Scientific and Annual Meeting, 20-22 September 2017, Berlin).

- A MODIFIED SURGICAL TECHNIQUE FOR THE TREATMENT OF CHRONIC PILONIDAL CYSTS/SINUCES  
Nikoletta Dimitriou<sup>1</sup>, **Panagiotis Sakarellos<sup>1</sup>**, Adamantios Michalinos<sup>1</sup>, Maria Boura<sup>1</sup>, Athanasios Sillaios<sup>1</sup>, Theodoros Liakakos<sup>1</sup>, John Griniatsos<sup>1</sup>, <sup>1</sup>1<sup>st</sup> Department of Surgery, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko Hospital, Athens, Greece  
(Αριθμός ταξινόμησης AA397, 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ με διεθνή συμμετοχή, 21-24 Νοεμβρίου 2018, Αθήνα).
- Η ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΤΟ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΜΙΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ  
Σπυρίδων Δαβάκης<sup>1</sup>, Ανδρέας Αλεξάνδρου<sup>1</sup>, **Παναγιώτης Σακαρέλλος<sup>1</sup>**, Ευστρατία Μπαίλη<sup>1</sup>, Δημήτριος Οικονόμου<sup>1</sup>, Αδαμάντιος Μιχαληνός<sup>1</sup>, Μιχαήλ Βάιλας<sup>1</sup>, Αντωνία Μεροπούλη<sup>1</sup>, Ηλίας Βαγιός<sup>1</sup>, Δημήτριος Σχίζας<sup>1</sup>, Ευάγγελος Φελέκουρας<sup>1</sup>, Θεόδωρος Λιακάκος<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Α' Χειρουργική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ.Ν.Α. Λαϊκό  
(Αριθμός ταξινόμησης AA401, 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ με διεθνή συμμετοχή, 21-24 Νοεμβρίου 2018, Αθήνα).
- CASES OF UNCOMMON IMPLANTATION SITES OF ENDOMETRIOSIS  
Georgieva I, Chalkias P-L, **Sakarellos P**, Dounavis A, Amalia Fleming General Hospital, Athens, Hellas  
(TENTH INTERNATIONAL MEDICAL CONGRESS, Clinical & Translational Medicine. Challenges in the Healthcare Systems – 21st century. Values & Principles. 5-8 September 2019, Sofia).
- TOTALLY MINIMALLY INVASIVE ESOPHAGECTOMY FOR ESOPHAGEAL CANCER. TWO YEAR EXPERIENCE OF A SINGLE CENTER  
Davakis Spyridon, Syllaios Athanasios, Boura Maria, **Sakarellos Panagiotis**, Vailas Michail, Mpaili Efstratia, Meropouli Antonia, Felekouras Evangelos, Charalabopoulos Alexandros, *First Department of Surgery, Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece*  
(Αριθμός ταξινόμησης AA014, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).
- INITIATION OF A MINIMALLY INVASIVE UPPER GASTROINTESTINAL SURGERY PROGRAM IN GREECE  
Davakis Spyridon, Syllaios Hanasios, Karydakos Lysandros, Skotsimara Antonia, **Sakarellos Panagiotis**, Vailas Michail, Meropouli Antonia, Felekouras Evangelos, Charalabopoulos Alexandros, *First Department of Surgery, Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*  
(Αριθμός ταξινόμησης AA015, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).
- ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΓΑΣΤΡΙΚΗ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΓΟΝΟΥ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ. Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ 4 ΕΤΩΝ ΣΤΗΝ 'Α ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΟΥ ΓΝΑ ΛΑΙΚΟ

Αλεξάνδρου Ανδρέας, Μπούρα Μαρία, Δαβάκης Σπυρίδων, Συλλαίος Αθανάσιος, **Σακαρέλλος Παναγιώτης**, Βάιλας Μιχαήλ, Κοζαδίνος Αλέξανδρος, Μεροπούλη Αντωνία, Παπαλάμπρος Αλέξανδρος, Χαραλαμπίδης Αλέξανδρος, Φελέκουρας Ευάγγελος, *Α΄ Χειρουργική Κλινική ΓΝΑ Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ελλάδα*

(Αριθμός ταξινόμησης ΑΑ020, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).

- ΟΙ ΕΠΑΝΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣ ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΓΟΝΟΥ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ. Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΗΣ Α΄ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ  
Αλεξάνδρου Ανδρέας, Μπούρα Μαρία, Βαγιός Ηλίας, Λάιος Κωνσταντίνος, Κανναβίδης Προδρόμος, Δαβάκης Σπυρίδων, Κυδωνάκης Νικόλαος, **Σακαρέλλος Παναγιώτης**, Βάιλας Μιχαήλ, Καραβοκυρός Ιωάννης, Φελέκουρας Ευάγγελος, *Α΄ Χειρουργική Κλινική ΓΝΑ Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ελλάδα*  
(Αριθμός ταξινόμησης ΑΑ021, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).
- ΧΑΜΗΛΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΟΥΣ ΑΠΟΦΥΣΗΣ (LAMNs): ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ  
Νικολέττα Θεοχάρη, Παναγούλα Δάικου, Αγαθοκλής Βάλλας, Ελβίνα Ρουμπή, **Παναγιώτης Σακαρέλλος**, Γεωργία Δεδεμαδη, *Χειρουργικό Τμήμα Αμαλία Φλέμινγκ, ΓΝΑ Σισμανόγλειο - Αμαλία Φλέμινγκ, Αθήνα*  
(Αριθμός ταξινόμησης ΑΑ024, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).
- LATE ONSET METASTASIS FROM RENAL CELL CARCINOMA MASQUERADING AS A GALLBLADDER POLYP  
Davakis Spyridon, Karydakis Lysandros, Kanavidis Prodromos, Laios Konstantinos, Mylonas Konstantinos, Kyros Eleandros, Vagios Ilias, Vailas Michail, **Sakarellos Panagiotis**, Dimitriou Nikoletta, Alexandrou Andreas, Papalampros Alexandros, Felekouras Evangelos, *First Department of Surgery, Laikon General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*  
(Αριθμός ταξινόμησης ΑΑ236, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).
- THE ROLE OF LIVER RESECTION IN PATIENTS WITH INTERMEDIATE AND ADVANCED STAGE HEPATOCELLULAR CARCINOMA. A GREEK HPB CENTER EXPERIENCE  
Davakis Spyridon, Kyros Eleandros, Syllaios Athanasios, Vagios Ilias, Karydakis Lysandros, Laios Konstantinos, Skotsimara Antonia, Mylonas Konstantinos, Vailas Michalis, **Panagiotis Sakarellos**, Sakellariou Stratigoula, Papalampros Alexandros, Felekouras Evangelos, *First Department of Surgery, Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece*  
(Αριθμός ταξινόμησης ΑΑ095, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).
- PANCREATODUODENECTOMY (PD) FOR THE TREATMENT OF PERIAMPULLARY AND PANCREATIC HEAD MALIGNANCIES. CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL OUTCOMES



Karydakís Lysandros<sup>1</sup>, Papalampros Alexandros<sup>1</sup>, Syllaios Athanasios<sup>1</sup>, Kyros Eleandros<sup>1</sup>, Zografos Konstantinos<sup>1</sup>, Vailas Michail<sup>1</sup>, **Sakarellos Panagiotis<sup>1</sup>**, Dimitriou Nikoletta<sup>1</sup>, Schizas Dimitrios<sup>1</sup>, Pateras Ioannis<sup>2</sup>, Sakellariou Stratigoula<sup>3</sup>, Felekouras Evangelos<sup>1</sup>, <sup>1</sup>*First Department of Surgery, Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece,* <sup>2</sup>*Department of Histology and Embryology, National and Kapodistrian University of Athens, Greece,* <sup>3</sup>*Department of Pathology, National and Kapodistrian University of Athens, Greece*

(Αριθμός ταξινόμησης AA096, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).

- SURGICAL MODALITIES FOR THE PALLIATION OF PANCREATIC HEAD CANCER: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Davakis Spyridon, Karydakís Lysandros, Kyros Eleandros, Syllaios Athanasios, Kanavidis Prodromos, Mylonas Konstantinos, Kozadinos Alexandros, Kydonakis Nikolaos, Vailas Michail, **Sakarellos Panagiotis**, Dimitriou Nikoletta, Alexandrou Andreas, Papalampros Alexandros, Felekouras Evangelos, *First Department of Surgery, Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece*

(Αριθμός ταξινόμησης AA097, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).

- ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΚΤΟΜΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΔΙΗΘΗΜΕΝΟΥΣ ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΟΥΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΚΛΙΠ

Βαγιός Ηλίας<sup>1</sup>, Συργιάννης Κωνσταντίνος<sup>1</sup>, Κολίντου Άννα<sup>2</sup>, Βελιδάκη Αντιγόνη<sup>2</sup>, Συλλαίος Θάνος<sup>1</sup>, Κύρος Ελέανδρος<sup>1</sup>, Ζωγράφος Κωνσταντίνος<sup>1</sup>, Σκοτσιμάρα Αντωνία<sup>1</sup>, Μεροπούλη Τόνια<sup>1</sup>, Μπούρα Μαρία<sup>1</sup>, Λάιος Κωνσταντίνος<sup>1</sup>, Καναβίδης Πρόδρομος<sup>1</sup>, Καρυδάκης Λύσανδρος<sup>1</sup>, Μυλωνάς Κωνσταντίνος<sup>1</sup>, Δαβάκης Σπύρος<sup>1</sup>, Κακαβιά Κυριακή<sup>1</sup>, Χασεμάκη Νατάσα<sup>1</sup>, **Σακαρέλλος Παναγιώτης<sup>1</sup>**, Καραβοκυρός Ιωάννης<sup>1</sup>, Γκρινιατός Ιωάννης<sup>1</sup>, Παπαλάμπρος Αλέξανδρος<sup>1</sup>, Σχίζας Δημήτρης<sup>1</sup>, Χαραλαμπίδης Αλέξανδρος<sup>1</sup>, Αλεξάνδρου Ανδρέας<sup>1</sup>, Φραγκούλης Μάριος<sup>1</sup>, Φελέκουρας Ευάγγελος<sup>1</sup>, Μιχάλης Κοντός<sup>1</sup>, <sup>1</sup>*EΚΠΑ*, <sup>2</sup>*Λαϊκό Νοσοκομείο*

(Αριθμός ταξινόμησης AA279, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).

- ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΑΣΤΟΥ ΜΕ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΘΗΛΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΜΕΓΑΛΟΥΣ, ΠΤΩΤΙΚΟΥΣ ΜΑΣΤΟΥΣ

Βαγιός Ηλίας, Συλλαίος Θάνος, Κιρκιλέσης Γιώργος, **Σακαρέλλος Παναγιώτης**, Κύρος Ελέανδρος, Ζωγράφος Κωνσταντίνος, Σκοτσιμάρα Αντωνία, Μεροπούλη Τόνια, Μπούρα Μαρία, Λάιος Κωνσταντίνος, Καναβίδης Πρόδρομος, Καρυδάκης Λύσανδρος, Μυλωνάς Κωνσταντίνος, Δαβάκης Σπύρος, Κακαβιά Κυριακή, Χασεμάκη Νατάσα, Καραβοκυρός Ιωάννης, Γκρινιατός Ιωάννης, Παπαλάμπρος Αλέξανδρος, Σχίζας Δημήτρης, Χαραλαμπίδης Αλέξανδρος, Αλεξάνδρου Ανδρέας, Φελέκουρας Ευάγγελος, Φραγκούλης Μάριος, Κοντός Μιχάλης, *EΚΠΑ*

(Αριθμός ταξινόμησης AA280, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).

- ΑΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΡΗΞΗ ΣΠΛΗΝΟΣ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΡΑΓΕΙΣΙΑΣ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗΣ ΣΠΛΗΝΙΚΗΣ ΚΥΣΤΗΣ - ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΣΤΙΚΟΥ  
Παναγούλα Δάικου<sup>1</sup>, Ευγενία Καλογριδάκη<sup>1</sup>, Αγαθοκλής Βάλλας<sup>1</sup>, **Παναγιώτης Σακαρέλλος<sup>1</sup>**, Όλγα Τσιμπουκίδη<sup>1</sup>, Στέφανι Βγενοπούλου<sup>2</sup>, Σπήλιος Παπανικολάου<sup>1</sup>, <sup>1</sup> Χειρουργική Κλινική Αμαλία Φλέμιγκ, Γ.Ν.Α. Σισμανόγλειο - Αμαλία Φλέμιγκ, <sup>2</sup> Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Γ.Ν.Α. Σισμανόγλειο - Αμαλία Φλέμιγκ  
(Αριθμός ταξινόμησης ΑΑ108, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).
- ΕΝΔΟΗΠΑΤΙΚΟ ΑΝΕΥΡΥΣΜΑ ΚΛΑΔΟΥ ΤΗΣ ΠΡΟΣΘΙΑΣ ΔΕΞΙΑΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΑΓΓΕΙΤΙΔΑ ΕΞΑΙΤΙΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟΥ  
Νίτσα Ζ., Βαγιός Η., Δεσποτίδης Μ., Παναγάκης Α., Κοροβέσης Γ., Παναγή Χ., **Σακαρέλλος Π.**, Φελέκουρας Ε., Βαίλας Μ.  
Α΄ Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική ΓΝΑ Λαϊκό  
(Αριθμός ταξινόμησης Ρ11, 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Ήπατος Παγκρέατος Χοληφόρων, 22-24 Σεπτεμβρίου 2023, Λάρισα).

## ΒΙΝΤΕΟΠΡΟΒΟΛΕΣ

- LEFT THORACOSCOPIC REPAIR OF IATROGENIC ESOPHAGEAL RUPTURE  
  
Nitsa Zoi<sup>1</sup>, Kyros Eleandros<sup>1</sup>, Kozadinos Alexandros<sup>1</sup>, Karydaklis Lysandros<sup>1</sup>, Panagi Christiana<sup>1</sup>, Hatzathanasiou Nikolaos<sup>1</sup>, Mylonakis Emmanouil<sup>1</sup>, **Sakarellos Panagiotis<sup>1</sup>**, Andreas Koutsoumpas<sup>2</sup>, Karamanolis Georgios<sup>2</sup>, Charalambopoulos Alexandros<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>First Department of Surgery, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Athens, Greece, <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Athens, Greece  
  
(Αριθμός ταξινόμησης Β001, 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & International Surgical Forum, 11-15 Νοεμβρίου 2023, Αθήνα)

## ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

- ΑΝΑΙΜΑΚΤΕΣ ΜΕΙΖΟΝΕΣ ΗΠΑΤΕΚΤΟΜΕΣ  
Αποστόλου Κ., Δημητροκάλλης Ν., Αγγέλου Α., Μώρης Δ., **Σακαρέλλος Π.**, Οικονόμου Δ., Καμνηιώτης Β., Φελέκουρας Ε., Λιακάκος Θ., Α΄ Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ», Αθήνα  
(Αριθμός ταξινόμησης ΕΑ104, 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 12-15 Νοεμβρίου 2014, Αθήνα).

- **RFA ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΗΠΙΑΤΕΚΤΟΜΗ ΓΙΑ ΗΠΙΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ: ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ, ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΕΠΙΒΙΩΣΗ**  
 Οικονόμου Δ., Αποστόλου Κ., Σκαρμούτσος Α., **Σακαρέλλος Π.**, Βαρελά Ε., Μπαίλη Ε., Φελέκουρας Ε., Λιακάκος Θ., Α΄ Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ», Αθήνα  
 (Αριθμός ταξινόμησης ΕΑ107, 29<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 12-15 Νοεμβρίου 2014, Αθήνα).
- **ΤΡΙΠΛΟΣ ΣΥΓΧΡΟΝΟΣ ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΟΓΚΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ, ΔΕΞΙΟΥ ΚΟΛΟΥ ΚΑΙ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΟΥΣ ΑΠΟΦΥΣΗΣ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ**  
 Αθανάσιος Συλλαίος, Ευστρατία Μπαίλη, Μιχαήλ Βάιλας, Ελέανδρος Κύρος, Ηλίας Βαγιός, Νατάσα Χασεμάκη, **Παναγιώτης Σακαρέλλος**, Θεόδωρος Λιακάκος, Αλέξανδρος Παπαλάμπρος, Α΄ Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών  
 (Αριθμός ταξινόμησης ΕΑ100, 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ με διεθνή συμμετοχή, 21-24 Νοεμβρίου 2018, Αθήνα).
- **ROBOTIC SURGERY**  
 Kasouli A, **Sakarellos P**, Karkalemis K, Dounavis A, Amalia Fleming General Hospital, Athens, Hellas  
 (TENTH INTERNATIONAL MEDICAL CONGRESS, Clinical & Translational Medicine. Challenges in the Healthcare Systems – 21st century. Values & Principles. 5-8 September 2019, Sofia).
- **ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΠΙΜΗΚΗΣ ΓΑΣΤΡΕΚΤΟΜΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΓΟΝΟΥ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 4 ΕΤΩΝ**  
**Παναγιώτης Σακαρέλλος<sup>1</sup>**, Σπυρίδων Δαβάκης<sup>1</sup>, Αντωνία Μεροπούλη<sup>1</sup>, Αθανάσιος Συλλαίος<sup>1</sup>, Λύσανδρος Καρυδακίς<sup>1</sup>, Μιχαήλ Βάιλας<sup>1</sup>, Ανδρέας Αλεξάνδρου<sup>1</sup>, <sup>1Α΄</sup> Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ Λαϊκό Νοσοκομείο Αθήνα  
 (Αριθμός ταξινόμησης ΠΑ13, 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Παχυσαρκίας, 13-15 Μαΐου 2021, Αθήνα).
- **ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΓΑΣΤΡΙΚΗ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΓΟΝΟΥ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ 4 ΕΤΩΝ**  
**Παναγιώτης Σακαρέλλος<sup>1</sup>**, Σπυρίδων Δαβάκης<sup>1</sup>, Μαρία Μπούρα<sup>1</sup>, Πρόδρομος Κανναβιδης<sup>1</sup>, Αθανάσιος Συλλαίος<sup>1</sup>, Κωνσταντίνος Λάιος<sup>1</sup>, Ανδρέας Αλεξάνδρου<sup>1</sup>, <sup>1Α΄</sup> Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ Λαϊκό Νοσοκομείο Αθήνα (Αριθμός ταξινόμησης ΠΑ16, 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Παχυσαρκίας, 13-15 Μαΐου 2021, Αθήνα).
- **ΟΙ ΕΠΑΝΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣ ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΓΟΝΟΥ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ 4 ΕΤΩΝ**  
**Παναγιώτης Σακαρέλλος<sup>1</sup>**, Σπυρίδων Δαβάκης<sup>1</sup>, Κύρος Ελέανδρος<sup>1</sup>, Βάγιος Ηλίας<sup>1</sup>, Κωνσταντίνος Ζωγράφος<sup>1</sup>, Μιχαήλ Βάιλας<sup>1</sup>, Ανδρέας Αλεξάνδρου<sup>1</sup>, <sup>1Α΄</sup> Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ Λαϊκό Νοσοκομείο Αθήνα  
 (Αριθμός ταξινόμησης ΠΑ21, 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Παχυσαρκίας, 13-15 Μαΐου 2021, Αθήνα).
- **MANUAL ESOPHAGO-JEJUNAL ANASTOMOSIS DURING LAPAROSCOPIC TOTAL GASTRECTOMY FOR GASTRIC CANCER. A SINGLE CENTER EXPERIENCE**

Davakis Spyridon, Syllaios Athanasios, Vagios Ilias, Mpoura Maria, Karydakias Lysandros, **Sakarellos Panagiotis**, Vailas Michail, Mpaili Efstratia, Meropouli Antonia, Alexandrou Andreas, Felekouras Evangelos, Charalabopoulos Alexandros, *Upper Gastrointestinal Unit, First Department of Surgery, Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece* (Αριθμός ταξινόμησης ΕΑ013, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).

- UTILIZATION OF HAND-SEWN INTRATHORACIC ESOPHAGO-GASTRIC ANASTOMOSIS DURING 2-STAGE TOTALLY MINIMALLY INVASIVE ESOPHAGECTOMY FOR ESOPHAGEAL CANCER. THE EXPERIENCE OF UPPER GASTROINTESTINAL UNIT OF THE FIRST DEPARTMENT OF SURGERY

Davakis Spyridon, Syllaios Athanasios, Mpoura Maria, Kyros Eleandros, Vagios Ilias, **Sakarellos Panagiotis**, Vailas Michail, Mpaili Efstratia, Meropouli Antonia, Alexandrou Andreas, Papalampros Alexandros, Felekouras Evangelos, Charalabopoulos Alexandros, *First Department of Surgery, Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece* (Αριθμός ταξινόμησης ΕΑ014, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).

- ΜΕΤΑΓΕΥΜΑΤΙΚΟ ΑΛΓΟΣ ΛΟΓΩ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΝΩ ΜΕΣΕΝΤΕΡΙΟΥ ΑΡΘΗΡΙΑΣ: ΕΝΑ ΣΥΧΝΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΕ ΜΙΑ ΣΠΑΝΙΑ ΠΑΘΗΣΗ

Νατάσα Χασεμάκη, Σπυρίδων Δαβάκης, Ανδρέας Αλεξάνδρου, **Παναγιώτης Σακαρέλλος**, Μιχαήλος Βαίλας, Αντωνία Μεροπούλη, Κυριακή Κακαβιά, Μαρία Μπούρα, Ευστρατία Μπαίλη, Ευάγγελος Φελεκουρας, Χρήστος Κλωνάρης, *Α΄ Χειρουργική Κλινική, ΓΝΑ «Λαϊκό», Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Greece*

(Αριθμός ταξινόμησης ΕΑ015, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).

- ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΠΙΜΗΚΗΣ ΓΑΣΤΡΕΚΤΟΜΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΓΟΝΟΥ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ. Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ 4 ΕΤΩΝ ΣΤΗΝ Α΄ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΟΥ ΓΝΑ ΛΑΙΚΟ

Δαβάκης Σπυρίδων, Αλεξάνδρου Ανδρέας, Κύρος Ελέανδρος, Συλλαιός Αθανάσιος, Βαγιός Ηλίας, Καρυδάκης Λυσανδρος, Ζωγράφος Κωνσταντίνος, **Σακαρέλλος Παναγιώτης**, Βαίλας Μιχαήλ, Μεροπούλη Αντωνία, Παπαλάμπρος Αλέξανδρος, Φελεκουρας Ευάγγελος, *Α΄ Χειρουργική Κλινική ΓΝΑ Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ελλάδα*

(Αριθμός ταξινόμησης ΕΑ023, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).

- PERIHILAR CHOLANGIOCARCINOMA: 10-YEAR EXPERIENCE OF A TERTIARY HPB CANCER CENTER IN GREECE

Kyros Eleandros<sup>1</sup>, Davakis Spyridon<sup>1</sup>, Syllaios Athanasios<sup>1</sup>, Vagios Ilias<sup>1</sup>, Mpoura Maria<sup>1</sup>, Zografos Konstantinos<sup>1</sup>, Vailas Michail<sup>1</sup>, **Sakarellos Panagiotis**<sup>1</sup>, Meropouli Antonia<sup>1</sup>, Sakellariou Stratigoula<sup>2</sup>, Vergadis Chrysovalantis<sup>3</sup>, Papalampros Alexandros<sup>1</sup>, Felekouras Evangelos<sup>1</sup>, *First Department of Surgery, Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece,*

<sup>2</sup> Department of Pathology, Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece, <sup>3</sup> Department of Interventional Radiology, Laiko General Hospital, Athens, Greece

(Αριθμός ταξινόμησης EA210, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).

- INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA (ICC): 10-YEAR EXPERIENCE OF A TERTIARY HPB CANCER CENTER IN GREECE

Kyros Eleandros<sup>1</sup>, Davakis Spyridon<sup>1</sup>, Syllaios Athanasios<sup>1</sup>, Kanavidis Prodromos<sup>1</sup>, Zografos Konstantinos<sup>1</sup>, Karydakis Lysandros<sup>1</sup>, Vailas Michail<sup>1</sup>, **Sakarellos Panagiotis**<sup>1</sup>, Sakellariou Stratigoula<sup>2</sup>, Papalampros Alexandros<sup>1</sup>, Felekouras Evangelos<sup>1</sup>, <sup>1</sup> *First Department of Surgery, Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece,* <sup>2</sup> *Department of Pathology, Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece*

(Αριθμός ταξινόμησης EA211, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).

- PANCREATIC SURGERY. A TERTIARY HPB CENTER EXPERIENCE IN GREECE

Karydakis Lysandros<sup>1</sup>, Papalampros Alexandros<sup>1</sup>, Davakis Spyridon<sup>1</sup>, Kyros Eleandros<sup>1</sup>, Vagios Ilias<sup>1</sup>, Vailas Michail<sup>1</sup>, **Sakarellos Panagiotis**<sup>1</sup>, Alexandrou Andreas<sup>1</sup>, Schizas Dimitrios<sup>1</sup>, Pateras Ioannis<sup>2</sup>, Sakellariou Stratigoula<sup>3</sup>, Felekouras Evangelos<sup>1</sup>, <sup>1</sup> *First Department of Surgery, Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece,* <sup>2</sup> *Department of Histology and Embryology, National and Kapodistrian University of Athens, Greece,* <sup>3</sup> *Department of Pathology, National and Kapodistrian University of Athens, Greece*

(Αριθμός ταξινόμησης EA212, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).

- MULTIDISCIPLINARY TEAM APPROACH FOR THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. 10 YEARS' EXPERIENCE IN GREECE

Davakis S.<sup>1</sup>, Vailas M.<sup>1</sup>, **Sakarellos P.**<sup>1</sup>, Kyros E.<sup>1</sup>, Karydakis L.<sup>1</sup>, Kozadinos A.<sup>1</sup>, Vagios I.<sup>1</sup>, Kanavidis P.<sup>1</sup>, Sakellariou S.<sup>2</sup>, Korkolis D.<sup>3</sup>, Glantzounis G.<sup>4</sup>, Papalampros A.<sup>1</sup>, Felekouras E.<sup>1</sup> <sup>1</sup> *First Department of Surgery, Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece,* <sup>2</sup> *Department of Pathology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Greece,* <sup>3</sup> *Department of Surgery, Hellenic Anticancer Institute, Saint Sawas Hospital, Athens, Greece,* <sup>4</sup> *Department of Surgery, Ioannina University Hospital, Ioannina, Greece*

(Αριθμός ταξινόμησης O07, 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Ήπατος Παγκρέατος Χοληφόρων, 24-26 Σεπτεμβρίου 2021, Αλεξανδρούπολη).

- METASTATIC INSULINOMA PRESENTING 9 YEARS AFTER NON-FUNCTIONAL PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMOR REMOVAL. A RARE ENTITY

Davakis S., Vailas M., **Sakarellos P.**, Kyros E., Karydakis L., Vagios I., Papalampros A., Felekouras E., <sup>1</sup> *First Department of Surgery, Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece*

(Αριθμός ταξινόμησης O17, 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Ήπατος Παγκρέατος Χοληφόρων, 24-26 Σεπτεμβρίου 2021, Αλεξανδρούπολη).

- COMBINATION OF IRREVERSIBLE ELECTROPORATION AND SYSTEMIC CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED PANCREATIC CANCER WHERE DO WE STAND?

Davakis S.<sup>1</sup>, Kyros E.<sup>1</sup>, Oikonomou D.<sup>1</sup>, Dimitrokallis N.<sup>1</sup>, Petrou A.<sup>2</sup>, Sakellariou S.<sup>3</sup>, Syllaios A.<sup>1</sup>, Karydakis L.<sup>1</sup>, Papalampros A.<sup>1</sup>, **Sakarellos P.**<sup>1</sup>, Vailas M.<sup>1</sup>, Felekouras E.<sup>1</sup>,<sup>1</sup> First Department of Surgery, Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece,<sup>2</sup> Nicosia Surgical Department, Division of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, Nicosia General Hospital, Nicosia, Cyprus,<sup>3</sup> Department of Pathology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Greece  
(Αριθμός ταξινόμησης 022, 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Ήπατος Παγκρέατος Χοληφόρων, 24-26 Σεπτεμβρίου 2021, Αλεξανδρούπολη).
- ARTERIAL-ENTERIC FISTULA AFTER COMMON HEPATIC ARTERY ANEURYSM EMBOLISM: A CASE REPORT

Klonaris C.<sup>1</sup>, Skotsimara A.<sup>1</sup>, Chasemaki N.<sup>1</sup>, Davakis S.<sup>2</sup>, Karydakis L.<sup>2</sup>, Μυλωνάκης Α.<sup>2</sup>, Vailas M.<sup>2</sup>, **Sakarellos P.**<sup>2</sup>, Schizas D.<sup>2</sup>, Alexandrou A.<sup>2</sup>, Felekouras E.<sup>2</sup>,<sup>1</sup> 2nd Department of Vascular Surgery, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital of Athens,<sup>2</sup> 1st Department of Surgery, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital of Athens  
(Αριθμός ταξινόμησης 001, 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Ήπατος Παγκρέατος Χοληφόρων, 22-24 Σεπτεμβρίου 2023, Λάρισα).
- HEPATIC SMALL VESSEL NEOPLASM: A CASE REPORT AND FUTURE CONSIDERATIONS

Μυλωνάκης Α., **Sakarellos P.**, Kyros E., Vagios I., Kozadinos A., Karydakis L., Vailas M., Papalampros A., Felekouras E., 1st Department of Surgery, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital of Athens  
(Αριθμός ταξινόμησης 004, 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Ήπατος Παγκρέατος Χοληφόρων, 22-24 Σεπτεμβρίου 2023, Λάρισα).
- IRREVERSIBLE ELECTROPORATION AS A SURGICAL MODALITY IN LOCALLY ADVANCED PANCREATIC CANCER: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Karydakis L., Kyros E., Kydonakis N., Mylonakis A., Katsaros I., Panagakis A., Vailas M., **Sakarellos P.**, PapaLampros A., Felekouras E., 1st Department of Surgery, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital of Athens  
(Αριθμός ταξινόμησης 005, 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Ήπατος Παγκρέατος Χοληφόρων, 22-24 Σεπτεμβρίου 2023, Λάρισα).
- ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΔΙΑ-ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ ΑΔΕΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΦΥΜΑΤΟΣ ΤΟΥ VATER

Χαραλαμπίδης Α., Δαβάκης Σ., Νίτσα Ζ., Καρυδάκης Α., Συλλαιός Α., Καστανάκη Π., Βαίλας Μ., **Σακαρέλλος Π.**, Αλεξάνδρου Α., Φελέκουρας Ε., Α' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική ΓΝΑ Λαϊκό  
(Αριθμός ταξινόμησης 025, 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Ήπατος Παγκρέατος Χοληφόρων, 22-24 Σεπτεμβρίου 2023, Λάρισα).
- HEPATIC SMALL VESSEL NEOPLASM CASE REPORT AND FUTURE CONSIDERATIONS

Adam Mylonakis, **Panagiotis Sakarellos**, Lysandros Karydakis, Eleandros Kyros, Nikolaos Kydonakis, Andreas Panagakis, Emmanouil Mylonakis, Nikolaos Hatzathanasiou, Michail Vailas, Alexandros Papalampros, Evangelos Felekouras, *First Department of Surgery, "Laiko" General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*

(Αριθμός ταξινόμησης ΠΑ011, 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & International Surgical Forum, 11-15 Νοεμβρίου 2023, Αθήνα).

- IRREVERSIBLE ELECTROPORATION AS A SURGICAL MODALITY IN LOCALLY ADVANCED PANCREATIC CANCER: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Karydakis Lysandros, Vailas Michail, Kyros Eleandros, Davakis Spyridon, Kydonakis Nikolaos, Mylonakis Adam, Korovesis Georgios, **Sakarellos Panagiotis**, Schizas Dimitrios, Papalampros Alexandros, Felekouras Evangelos *First Department of Surgery, "Laiko" General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*

(Αριθμός ταξινόμησης ΠΑ372, 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & International Surgical Forum, 11-15 Νοεμβρίου 2023, Αθήνα).

- BACTERIAL TRANSLOCATION AS SOURCE OF POST-OPERATIVE FEVER AFTER REVISION OF A PREVIOUS DUODENAL SWITCH FOR SUPER MORBID OBESITY: A CASE REPORT

**Panagiotis Sakarellos**, Markos Despotidis, Adam Mylonakis, Spyridon Davakis, Nikolaos Kydonakis, Georgios Korovesis, Pagona Kastanaki, Andreas Alexandrou *First Department of Surgery, "Laiko" General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*

(Αριθμός ταξινόμησης P274, 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & International Surgical Forum, 11-15 Νοεμβρίου 2023, Αθήνα).

- LAPAROSCOPIC COLECTOMIES. A 3-YEAR TERTIARY SINGLE CENTER EXPERIENCE

Athanasios Syllaios, Eleandros Kyros, Spyridon Davakis, Lysandros Karydakis, Markos Despotidis, Georgios Korovesis, Pagona Kastanaki, **Panagiotis Sakarellos**, Evangelos Felekouras, Andreas Alexandrou, *First Department of Surgery, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Athens, Greece*

(Αριθμός ταξινόμησης P275, 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & International Surgical Forum, 11-15 Νοεμβρίου 2023, Αθήνα).

- A GIANT ASYMPTOMATIC URACHAL MUCINOUS CYSTIC CARCINOMA

Adam Mylonakis, Lysandros Karydakis, Spyridon Davakis, Eleandros Kyros, Zoi Nitsa, Andreas Panagakis, Ioannis Katsaros, Michail Vailas, Evangelos Felekouras, **Panagiotis Sakarellos**, *First Department of Surgery, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Athens, Greece*

(Αριθμός ταξινόμησης P276, 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & International Surgical Forum, 11-15 Νοεμβρίου 2023, Αθήνα).

- LAPAROSCOPIC REPAIR OF POST-TRAUMATIC DIAPHRAGMATIC HERNIA AFTER OPEN SUPRARENAL AORTIC ANEURYSM REPAIR

Lysandros Karydakis<sup>1</sup>, Athanasios Syllaios<sup>1</sup>, Christiana Panagi<sup>1</sup>, Zoi Nitsa<sup>1</sup>, Andreas Panagakis<sup>1</sup>, Emmanouil Mylonakis<sup>1</sup>, Aristeidis Sourgiadakis<sup>1</sup>, **Panagiotis Sakarellos**<sup>1</sup>, Ioannis Karavokyros<sup>1</sup>, Ioannis Gkriniatsos<sup>1</sup>, *First Department of Surgery, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital,*

*Athens, Greece*

(Αριθμός ταξινόμησης P277, 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & International Surgical Forum, 11-15 Νοεμβρίου 2023, Αθήνα).

- RETROPERITONEAL PARAGANGLIOMA: AN UNCOMMON CAUSE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN YOUNGER POPULATIONS

Ilias Vagios<sup>1</sup>, Maria Mpoura<sup>1</sup>, Markos Despotidis<sup>1</sup>, Lysandros Karydakis<sup>1</sup>, Nikolaos Kydonakis<sup>1</sup>, Alexandros Kozadinis<sup>1</sup>, Ioannis Katsaros<sup>1</sup>, Michail Vailas<sup>1</sup>, **Panagiotis Sakarellos<sup>1</sup>**, Evangelos Felekouras<sup>1</sup>, Ioannis Gkriniatsos<sup>1</sup>, *First Department of Surgery, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Athens, Greece*

(Αριθμός ταξινόμησης P278, 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & International Surgical Forum, 11-15 Νοεμβρίου 2023, Αθήνα).

- UNUSUAL PRESENTATIONS OF UPPER GASTROINTESTINAL TRACT BLEEDING

Athanasios Syllaios, Georgios Korovesis, Konstantinos Zografos, Alexandros Kozadinis, Nikolaos Hatzathanasiou, Pagona Kastanaki, **Panagiotis Sakarellos**, Nikoletta Dimitriou, Othon Michail, Michail Kontos, John Gkriniatsos, *First Department of Surgery, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Athens, Greece*

(Αριθμός ταξινόμησης P279, 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & International Surgical Forum, 11-15 Νοεμβρίου 2023, Αθήνα).

## **ΒΡΑΒΕΙΑ-ΕΠΙΛΟΓΕΣ**

- VACUUM-ASSISTED CLOSURE (VAC) THERAPY AS ENHANCED RECOVERY TREATMENT MODALITY IN PERINEAL SOFT TISSUE INFECTIONS AND PERIANAL ABSCESES

Syllaios Athanasios<sup>1</sup>, Davakis Spyridon<sup>1</sup>, Karydakis Lysandros<sup>1</sup>, Kyros Eleandros<sup>1</sup>, Vagios Ilias<sup>1</sup>, Zografos Konstantinos<sup>1</sup>, Mpoura Maria<sup>1</sup>, **Sakarellos Panagiotis<sup>1</sup>**, Vailas Michail<sup>1</sup>, Schizas Dimitrios<sup>1</sup>, Felekouras Evangelos<sup>1</sup>, Papalampros Alexandros<sup>1</sup>, *1First Department of Surgery, Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*

(Αριθμός ταξινόμησης AA179, 32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη).

- STATE OF THE ART MINIMALLY INVASIVE ESOPHAGECTOMY FOR ESOPHAGEAL AND GASTRO-ESOPHAGEAL CANCER

Alexandros Charalabopoulos<sup>1</sup>, Spyridon Davakis<sup>1</sup>, Ilias Vagios<sup>1</sup>, Konstantinos Zografos<sup>1</sup>, Athanasios Syllaios<sup>1</sup>, Adam Mylonakis<sup>1</sup>, **Panagiotis Sakarellos<sup>1</sup>**, Andreas Alexandrou<sup>1</sup>, Evangelos Felekouras<sup>1</sup>, *1First Department of Surgery, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Athens, Greece*

(Αριθμός ταξινόμησης B002, 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & International Surgical Forum, 11-15 Νοεμβρίου 2023, Αθήνα).

- LAPAROSCOPIC TREATMENT OF SYMPTOMATIC YOUNG WOMAN WITH MEDIAN ARCUATE LIGAMENT SYNDROME (MALS)

Nitsa Zoi<sup>1</sup>, Davakis Spyridon<sup>1</sup>, Vagios Ilias<sup>1</sup>, Kozadinis Alexandros<sup>1</sup>, Katsaros Ioannis<sup>1</sup>, Panagi Christiana<sup>1</sup>, Hatzathanasiou Nikolaos<sup>1</sup>, Hasemaki Natasha<sup>2</sup>,



**Sakarellos Panagiotis<sup>1</sup>**, Athanasios Katsargyris<sup>2</sup>, Charalambopoulos Alexandros<sup>1</sup>,  
<sup>1</sup>First Department of Surgery, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Athens, Greece, <sup>2</sup>Second Department of Vascular Surgery, National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Athens, Greece

(Αριθμός ταξινόμησης B075, 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & International Surgical Forum, 11-15 Νοεμβρίου 2023, Αθήνα).

- **ΜΠΟΡΕΙ Η ΑΠΟΦΑΣΗ ΓΙΑ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΔΕΜΦΑΔΕΝΕΚΤΟΜΗ ΝΑ ΕΠΗΡΕΑΣΤΕΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΥΠΟΤΥΠΟ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ;**  
Καναβίδης Πρόδρομος<sup>1</sup>, **Σακαρέλλος Παναγιώτης<sup>1</sup>**, Βαγιός Ηλίας<sup>1</sup>, Παναγή Χριστιάννα<sup>1</sup>, Νίτσα Ζωή<sup>1</sup>, Συλλαίος Αθανάσιος<sup>1</sup>, Μυλωνάκης Μάνος<sup>1</sup>, Μανίκα Αικατερίνη<sup>2</sup>, Μεταξάς Γεώργιος<sup>3</sup>, Νατσιόπουλος Ιωάννης<sup>4</sup>, Ιγνατιάδου Ελευθερία<sup>5</sup>, Ιωσηφίδου Ροδονίκη<sup>6</sup>, Ασκοξυλάκης Ιωάννης<sup>7</sup>, Μιχαλόπουλος Νίκος<sup>8</sup>, Ξεπαπαδάκης Γρηγόρης<sup>9</sup>, Παπαδόπουλος Λάζαρος<sup>9</sup>, Βενιζέλος Βασίλειος<sup>10</sup>, Κοντός Μιχάλης<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Α' Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ, <sup>2</sup>Mediclinic, <sup>3</sup>Νοσοκομείο Έλενα Βενιζέλου, <sup>4</sup>Διαβαλκανικό Θεσσαλονίκης, <sup>5</sup>Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά «Μεταξά», <sup>6</sup>Θεαγένειο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, <sup>7</sup>Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, <sup>8</sup>Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν», <sup>9</sup>Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Ιασώ, <sup>10</sup>Metropolitan Hospital  
(Αριθμός ταξινόμησης B075, 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & International Surgical Forum, 11-15 Νοεμβρίου 2023, Αθήνα).

## **ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΕΣ ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ**

- Ειδικός Γραμματέας Οργανωτικής Επιτροπής, 33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & International Surgical Forum, 11-15 Νοεμβρίου 2023, Αθήνα

## **ΠΡΟΕΔΡΕΙΑ**

- **ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ-ΑΝΩΤΕΡΟ ΠΕΠΤΙΚΟ**  
Προεδρείο: Κ. Ρωμανίδης, Κ. Δημάκης, **Π. Σακαρέλλος**  
32<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ, 9-12 Ιουνίου 2021, Θεσσαλονίκη
- **ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ COLORECTAL (ΠΑ271-283)**  
Προεδρείο: Αν. Χαραλαμπίδης, **Π. Σακαρέλλος**, Κ. Στάμου, Χ. Κουλούρης  
33<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & International Surgical Forum, 11-15 Νοεμβρίου 2023, Αθήνα

## ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ - ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ – ΗΜΕΡΙΑΕΣ - ΔΙΗΜΕΡΙΑΕΣ

- ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ ΜΕ ΤΟΥΣ ΕΙΔΙΚΟΥΣ (MEET THE EXPERTS)  
ΧΟΛΗΦΟΡΑ I  
Κακώσεις χοληφόρων κατά τη λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή. Αντιμετώπιση  
**Π. Σακαρέλλος**  
3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Ήπατος, Παγκρέατος, Χοληφόρων, 24-26 Σεπτεμβρίου 2021, Αλεξανδρούπολη
- ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ  
Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία για ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα  
**Π. Σακαρέλλος**  
3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Ήπατος Παγκρέατος Χοληφόρων, 24-26 Σεπτεμβρίου 2021, Αλεξανδρούπολη
- Βλάβες Β3: Διάγνωση και αντιμετώπιση  
**Π. Σακαρέλλος**  
Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παθήσεων του Μαστού (Hands-on-course), Συνδιοργάνωση Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ε.Χ.Ε., Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία Μαστού Ε.Χ.Ε.Μ., Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, 25-26 Φεβρουαρίου 2022, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα
- ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΦΛΕΒΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΥΠΕΡΗΧΩΝ ΚΑΙ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΚΕΝΤΡΙΚΩΝ ΓΡΑΜΜΩΝ  
Τεχνική τοποθέτησης Κεντρικής Φλεβικής Γραμμής (ΚΦΓ)  
**Π. Σακαρέλλος**  
49<sup>ο</sup> ΕΤΗΣΙΟ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ, 11-13 Μαΐου 2023, Αθήνα
- ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ  
Επιδημιολογία, κλινική εικόνα, παράγοντες κινδύνου. Τι πρέπει να θυμάται ο χειρουργός  
**Π. Σακαρέλλος**  
4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Ήπατος, Παγκρέατος, Χοληφόρων, 22-24 Σεπτεμβρίου 2023, Λάρισα
- Διεπιστημονική Προσέγγιση Ασθενών με Νεοπλασία Πεπτικού Συστήματος Οισοφάγος-Στόμαχος-Λεπτό έντερο-Ήπαρ-Χοληφόρα-Πάγκρεας  
Νεοπλάσματα ήπατος και χοληφόρων  
Περιστατικό I  
**Π. Σακαρέλλος**  
Επιστημονικό Συνέδριο του Ελληνικού Forum Ογκολογίας, 8-10 Δεκεμβρίου 2023, Αθήνα
- Νεοπλάσματα Πεπτικού Συστήματος  
Καρκίνος παγκρέατος  
Πως επιλέγεται ο χρόνος και το είδος του χειρουργείου;  
**Π. Σακαρέλλος**  
3<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 9<sup>ο</sup>ς ΚΥΚΛΟΣ ΣΠΟΥΔΩΝ 2023-2024, ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ (Ε.ΑΚ.Ο./Ε.Ο.Π.Ε.), 15-17 Δεκεμβρίου 2023, Αθήνα

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Access to and quality of elective care: a prospective cohort study using hernia surgery as a tracer condition in 83 countries.

NIHR Global Health Research Unit on Global Surgery. Lancet Glob Health. 2024 May 23;S2214-109X(24)00142-6. doi: 10.1016/S2214-109X(24)00142-6. Online ahead of print. PMID: 38797188

A Case of a Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumor: A Surgical Conundrum Wrapped in Functionality's Embrace.

Mylonakis A, Vailas M, **Sakarellos P**, Karydakis L, Kyros E, Davakis S, Papalampros A, Felekouras E. Cureus. 2024 Mar 25;16(3):e56893. doi: 10.7759/cureus.56893. eCollection 2024 Mar. PMID: 38659544

Impact of postoperative cardiovascular complications on 30-day mortality after major abdominal surgery: an international prospective cohort study.

STARSurg Collaborative; EuroSurg Collaborative. Anaesthesia. 2024 Feb 2. doi: 10.1111/anae.16220. Online ahead of print. PMID: 38303634

Hepatic Small Vessel Neoplasm: A Case Report and Review of the Literature.

Mylonakis A, **Sakarellos P**, Kyros E, Kydonakis N, Mylonakis E, Karydakis L, Papalampros A, Felekouras E. Cureus. 2023 Jul 8;15(7):e41563. doi: 10.7759/cureus.41563. eCollection 2023 Jul. PMID: 37554595

Impact of Minimally Invasive Intrathoracic Hand-sewn Esophago-gastric Anastomosis in Esophagectomy for Cancer.

Charalabopoulos A, Davakis S, **Sakarellos P**, Mpaili E, Sarlani E, Sakellariou S, Ziogas D, Theochari M, Liakakos T. Anticancer Res. 2023 Jun;43(6):2749-2755. doi: 10.21873/anticancerres.16442. PMID: 37247891

Bacterial Translocation as a Source of Postoperative Fever After Revision of a Previous Duodenal Switch for Super-morbid Obesity: A Case Report.

**Sakarellos P**, Despotidis M, Mylonakis A, Davakis S, Vagios I, Kyros E, Alexandrou A. Cureus. 2023 Apr 17;15(4):e37722. doi: 10.7759/cureus.37722. eCollection 2023 Apr. PMID: 37206516

A Huge Asymptomatic Urachal Mucinous Cystic Carcinoma: A Case Report With Differential Diagnosis and Surgical Considerations.

Mylonakis A, Karydakis L, Davakis S, Panagakis A, Kaniadaki M, Pergaris A, Alexandrou A, Papalampros A, **Sakarellos P**. Cureus. 2023 Apr 2;15(4):e37036. doi: 10.7759/cureus.37036. eCollection 2023 Apr. PMID: 37143634

All you need to know about gastrinoma today | Gastrinoma and Zollinger-Ellison syndrome: A thorough update.

Chatzipanagiotou O, Schizas D, Vailas M, Tsoli M, **Sakarellos P**, Sotiropoulou M, Papalambros A, Felekouras E. *J Neuroendocrinol.* 2023 Apr;35(4):e13267. doi: 10.1111/jne.13267. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37042078 Review.

Growth of Intestinal Neomucosa on Pedicled Gastric Wall Flap, a Novel Technique in an Animal Model.

**Sakarellos P**, Papalois A, Gakiopoulou H, Zacharioudaki I, Katsimpoulas M, Belia M, Moris D, Aggelou K, Vagios I, Davakis S, Vailas M, Liakakos T, Diamantis T, Felekouras E, Kontos M. *J Invest Surg.* 2022 Jun;35(6):1329-1339. doi: 10.1080/08941939.2022.2034196. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35196939

Minimally Invasive Transcervical Esophagectomy With Mediastinal Lymphadenectomy for Cancer. A Comparison With Standardized Techniques.

Davakis S, Charalabopoulos A, Kyros E, **Sakarellos P**, Tsourouflis G, Dimitroulis D, Nikiteas N. *Anticancer Res.* 2022 Feb;42(2):675-680. doi: 10.21873/anticancer.15526. PMID: 35093866 Review.

Revision of Roux-en-Y Gastric Bypass for Inadequate Weight Loss or Weight Regain.

Alexandrou A, **Sakarellos P**, Davakis S, Vailas M, Dimitriou N, Papalampros A, Schizas D, Charalabopoulos A, Felekouras E. *In Vivo.* 2022 Jan-Feb;36(1):30-39. doi: 10.21873/invivo.12673. PMID: 34972697 Review.

Feasibility and Short-Term Outcomes of Three-Dimensional Hand-Sewn Esophago-Jejunal Anastomosis in Completely Laparoscopic Total Gastrectomy for Cancer.

Charalabopoulos A, Davakis S, Paraskeva P, Machairas N, Kapelouzou A, Kordzadeh A, **Sakarellos P**, Vailas M, Baili E, Bakoyiannis C, Felekouras E. *Cancers (Basel).* 2021 Sep 20;13(18):4709. doi: 10.3390/cancers13184709. PMID: 34572936

Predicting outcomes of surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma: A Gordian Knot.

Moris D, Karachaliou GS, Vailas M, **Sakarellos P**, Dimitrokallis N. *J BUON.* 2021 May-Jun;26(3):648-653. PMID: 34268915

Nipple-sparing skin-reducing mastectomy with reconstruction for large ptotic breasts.

Kontos M, Lanitis S, Constantinidou A, **Sakarellos P**, Vagios E, Tampaki EC, Tampakis A, Fragoulis M. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020 Apr;73(4):690-695. doi: 10.1016/j.bjps.2019.11.025. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31928958

Robot-Assisted Retroperitoneal Lymphadenectomy in Testicular Cancer Treatment: A Systematic Review.

Tselos A, Moris D, Tsilimigras DI, Fragkiadis E, Mpaili E, **Sakarellos P**, Vailas M, Shah KN, Papalampros A. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2018 Jun;28(6):682-689. doi: 10.1089/lap.2017.0672. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29474141 Review.

Radiofrequency Energy in Hepatic Bed during Partial Cystectomy for Hydatid Liver Disease: Standing Out from the Usual Conservative Surgical Management.

Mantonakis E, Papalampros A, Moris D, Dimitrokallis N, **Sakarellos P**, Griniatsos J, Felekouras E. Gastroenterol Res Pract. 2016;2016:1078653. doi: 10.1155/2016/1078653. Epub 2016 Jul 21. PMID: 27525000

Vermiform Appendix within a Left Extraumbilical Port-site Hernia: Appendiceal Port-site Evisceration.

Moris D, Athanasiou A, Spartalis E, Angelou A, **Sakarellos P**, Mantonakis E, Diamantis T. Am Surg. 2016 Mar;82(3):E65-6. PMID: 27099048 No abstract available.

## **ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ**

- Surgical Therapy of Hepatocellular Carcinoma: State of the Art Liver Resection, Spyridon Davakis, Michail Vailas, Alexandros Kozadinos, **Panagiotis Sakarellos**, Anastasia Karampa, Dimitrios Korkolis, Georgios Glantzounis, Alexandros Papalampros, Evangelos Felekouras. Hepatocellular Carcinoma - Challenges and Opportunities of a Multidisciplinary Approach, edited by Georgios Tsoulfas.
- Επιμέλεια επιμέρους ενοτήτων στο Oxford, ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ, ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ, William E. G. Thomas, Malcolm W. R. Reed, Michael G. Wyatt, Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Broken Hill Publishers Ltd.

## **ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ**

- Συμμετοχή στα Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα της Α΄ Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθ. Καθ. Γ. Κ. Ζωγράφος.
- Εκπαιδευτής στο 1<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στη «Χειρουργική και Ογκοπλαστική Χειρουργική του Μαστού με πρακτική άσκηση», 14-15 Δεκεμβρίου 2018, Ερευνητικό, Εκπαιδευτικό και Πειραματικό κέντρο ELPEN, Πικέρμι Αττικής.
- Εκπαιδευτής στο 2<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στη «Χειρουργική και Ογκοπλαστική Χειρουργική του Μαστού με πρακτική άσκηση», 6-7 Δεκεμβρίου 2019, Ερευνητικό, Εκπαιδευτικό και Πειραματικό κέντρο ELPEN, Πικέρμι Αττικής.
- Ακαδημαϊκός Υπότροφος πλήρους απασχόλησης στη Γενική Χειρουργική και στην Ελάχιστη Επεμβατική Χειρουργική στην Α΄ Χειρουργική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ» από 9/2/2021 έως σήμερα, κατά

συνέπεια ενεργός συμμετοχή στα μαθήματα χειρουργικής των φοιτητών του 3<sup>ου</sup>, 4<sup>ου</sup>, 5<sup>ου</sup> και 6<sup>ου</sup> έτους της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, καθώς και στην εκπαίδευση των ειδικευόμενων χειρουργών της κλινικής.

- Εκπαιδευτής στο Suturing Skills Workshop 2021, Scientific Society of Hellenic Medical Students, Chapter of Athens, 26-28 Νοεμβρίου 2021, Ανατομείο Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Αθήνα.
- Εκπαιδευτής στο 3<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στη «Χειρουργική και Ογκοπλαστική Χειρουργική του Μαστού με πρακτική άσκηση», 3-4 Δεκεμβρίου 2021, Ερευνητικό, Εκπαιδευτικό και Πειραματικό κέντρο ELPEN, Πικέρμι Αττικής.
- Εκπαιδευτής στο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Παθήσεων του Μαστού (Hands-on-course), Συνδιοργάνωση Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ε.Χ.Ε., Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία Μαστού Ε.Χ.Ε.Μ., Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, 25-26 Φεβρουαρίου 2022, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα.
- Εκπαιδευτής στο 4<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στη «Χειρουργική και Ογκοπλαστική Χειρουργική του Μαστού με πρακτική άσκηση», 10-11 Δεκεμβρίου 2022, Ερευνητικό, Εκπαιδευτικό και Πειραματικό κέντρο ELPEN, Πικέρμι Αττικής.
- Συμμετοχή στα Εκπαιδευτικά Μαθήματα των Ειδικευόμενων Ιατρών της Α΄ Ουρολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, Διευθ. Καθ. Δ. Ν. Μητρόπουλος.
- Εκπαιδευτής ΕΧΕ, Σεμινάριο Εκπαίδευσης Εκπαιδευτών, 11<sup>η</sup> Σειρά, Εκπαιδευτικό Συμβούλιο ΕΧΕ, Γ΄ Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ, Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ, Μονάδα Βιοϊατρικής Έρευνας, προηγμένης προσομοίωσης και συνεχιζόμενης εκπαίδευσης, ΑΚΙΣΑ, 2-3 Φεβρουαρίου 2024, Αθήνα

## **ΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ**

- Μέλος της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας, Ε.Χ.Ε.
- Μέλος της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας Μαστού, Ε.Χ.Ε.Μ.
- Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Κήλης.
- Συμμετέχων στην κλινική προοπτική πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη SENOMAC, η οποία μελετά την ογκολογική ασφάλεια της παράλειψης του λεμφαδενικού καθαρισμού της μασχάλης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και θετικό φρουρό λεμφαδένα που υποβάλλονται σε μαστεκτομή (Κάτοχος GOOD CLINICAL PRACTICE, NIDA Clinical Trials Network).
- Συμμετέχων σε πλειάδα τρεχουσών πολυκεντρικών μελετών.

## **ΓΛΩΣΣΕΣ-ΕΙΔΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ**

- Ελληνική (Μητρική).
- Αγγλική (Άριστη γνώση, C2, Michigan certificate of proficiency).
- Γαλλική (Πολύ καλή γνώση, C1, Sorbonne I, certificat pratique de langue française).

- Άριστη γνώση χρήσης λειτουργικών συστημάτων MACOS, Microsoft Windows, Linux – Ubuntu, Microsoft Office (Word, Excel, Power Point), Adobe Access, Adobe Photoshop, Μέσα Μαζικής Δικτύωσης.

## **ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ-ΑΣΧΟΛΙΕΣ**

- Μουσική (μαθήματα κλασικής κιθάρας)
- Αθλητισμός (στίβος)
- Αθλήματα χιονοδρομίας (snowboard)
- Αθλήματα βουνού

# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανάπτυξη του λεπτού εντέρου είναι μια πολύπλοκη και περίπλοκα ρυθμιζόμενη διαδικασία που λαμβάνει χώρα κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Ο σχηματισμός του λεπτού εντέρου αρχίζει νωρίς στην εμβρυογένεση, όταν ο αρχέγονος εντερικός σωλήνας υφίσταται επιμήκυνση, αναδίπλωση και διαφοροποίηση για να προκύψουν οι διακριτές περιοχές του γαστρεντερικού σωλήνα. Καθώς η ανάπτυξη εξελίσσεται, στο λεπτό έντερο λαμβάνει χώρα η μορφογένεση των λαχνών και των μικρολαχνών μια διαδικασία κατά την οποία σχηματίζονται στην εσωτερική επιφάνεια του βλεννογόνου προεξοχές του βλεννογόνου που μοιάζουν με δάκτυλα. Οι δομές αυτές αυξάνουν σημαντικά την απορροφητική επιφάνεια, βελτιστοποιώντας την αποτελεσματικότητα της απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών [1]–[4].

Η ανάπτυξη του λεπτού εντέρου ρυθμίζεται στενά από γενετικά και μοριακά μονοπάτια σηματοδότησης. Διάφοροι μεταγραφικοί και αυξητικοί παράγοντες ενορχηστρώνουν τη διαφοροποίηση συγκεκριμένων κυτταρικών τύπων, καθένα από τα οποία συμβάλλει στις εξειδικευμένες λειτουργίες του λεπτού εντέρου. Η περίπλοκη ισορροπία αυτών των αναπτυξιακών διεργασιών εξασφαλίζει το σχηματισμό ενός λειτουργικού και σωστά δομημένου λεπτού εντέρου. Οποιαδήποτε διαταραχή ή ανωμαλία σε αυτό το πρόγραμμα ανάπτυξης μπορεί να οδηγήσει σε συγγενείς διαταραχές που επηρεάζουν τη δομή και τη λειτουργία του λεπτού εντέρου, υπογραμμίζοντας τη σημασία της κατανόησης των μοριακών μηχανισμών που διέπουν την ανάπτυξη του λεπτού εντέρου τόσο για τη φυσιολογική του ομοιοστασία όσο και για πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις [5]–[8].

Το λεπτό έντερο, είναι ένα ζωτικής σημασίας όργανο του ανθρώπινου πεπτικού συστήματος, παίζοντας κεντρικό ρόλο στην απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών

από την προσλαμβανόμενη τροφή. Βρίσκεται μεταξύ του στομάχου και του παχέος εντέρου και αποτελείται από τρία κύρια τμήματα: το δωδεκαδάκτυλο, τη νήστιδα και τον ειλεό. Κάθε τμήμα έχει διακριτά ανατομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά που συμβάλλουν στη συνολική πεπτική διαδικασία. Το δωδεκαδάκτυλο, το πιο κοντό τμήμα, δέχεται μερικώς πολτοποιημένη τροφή από το στομάχι και την αναμειγνύει με χολή από το ήπαρ και πεπτικά ένζυμα από το πάγκρεας. Η νήστιδα, που καταλαμβάνει το μεσαίο τμήμα, είναι κυρίως υπεύθυνη για την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, ενώ ο ειλεός, το μακρύτερο τμήμα, συνεχίζει τη διαδικασία απορρόφησης και παίζει ρόλο στην επαναρρόφηση των χολικών αλάτων [9]–[12].

Ένα αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό του λεπτού εντέρου είναι η εκτεταμένη επιφάνειά του, η οποία είναι ζωτικής σημασίας για την αποτελεσματική απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Αυτή η αυξημένη επιφάνεια επιτυγχάνεται μέσω της παρουσίας πολυάριθμων δακτυλοειδών προσεκβολών που ονομάζονται λάχνες και μικρολάχνες στην εσωτερική επιφάνεια αυτού. Οι λάχνες είναι μικρές, δακτυλοειδείς προεξοχές, ενώ οι μικρολάχνες είναι ακόμη μικρότερες δομές στην επιφάνεια των λαχνών και σχηματίζουν την ψυκτροειδή παρυφή. Αυτή η περίπλοκη δομή μεγιστοποιεί την επαφή μεταξύ των απορροφητικών κυττάρων και της πολτοποιημένης τροφής, διευκολύνοντας την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών όπως οι υδατάνθρακες, οι πρωτεΐνες και τα λίπη [13]–[16].

Το λεπτό έντερο είναι ένα δυναμικό όργανο που υφίσταται συνεχή ανανέωση του επιθηλιακού του χιτώνα. Η εναλλαγή των κυττάρων είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της ακεραιότητας και της λειτουργικότητας του λεπτού εντέρου. Η διαδικασία ανανέωσης υποστηρίζεται από τα εντερικά βλαστικά κύτταρα που βρίσκονται μέσα στις κρύπτες του Lieberkühn, μικρούς θύλακες στη βλεννογονική επιφάνεια του λεπτού εντέρου. Από τα βλαστικά κύτταρα γεννιούνται διάφοροι

εξειδικευμένοι τύποι κυττάρων, μερικά από τα οποία είναι τα εντεροκύτταρα, τα βλεννοπαραγωγά κύτταρα, τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα και άλλα εξασφαλίζοντας τη συνεχή αναγέννηση του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου [17]–[20].

Οι διαταραχές που επηρεάζουν το λεπτό έντερο μπορεί να έχουν βαθιές επιπτώσεις στην πέψη και την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Καταστάσεις όπως οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΦΝΕ), η κοιλιοκάκη και το σύνδρομο του βραχέος εντέρου (ΣΒΕ) μπορούν να επηρεάσουν τη δομή και τη λειτουργία του λεπτού εντέρου, οδηγώντας σε συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος, διάρροια και δυσαπορρόφηση. Η κατανόηση της ανατομίας, της φυσιολογίας και των αναπτυξιακών διαδικασιών του λεπτού εντέρου είναι ζωτικής σημασίας για την κατανόηση των περιπλοκών της υγείας του πεπτικού συστήματος και την ανάπτυξη αποτελεσματικών παρεμβάσεων για άτομα με γαστρεντερικές διαταραχές [21].

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΛΕΠΤΟ ΕΝΤΕΡΟ

### 1.1 ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ

#### 1.1.1 Εξέλιξη των μορφολογικών χαρακτηριστικών του λεπτού εντέρου

Όλες οι κύριες εξωτερικές και εσωτερικές δομές του εμβρύου διαμορφώνονται το χρονικό διάστημα από την 4η έως την 8η εβδομάδα της ανάπτυξης. Έως το τέλος της πρώιμης εμβρυϊκής περιόδου έχουν αρχίσει να αναπτύσσονται τα κύρια οργανικά συστήματα. Καθώς σχηματίζονται οι ιστοί και τα όργανα, το σχήμα του εμβρύου αλλάζει σημαντικά, έτσι ώστε στο τέλος της όγδοης εβδομάδας το έμβρυο να παρουσιάζει ευδιάκριτα ανθρώπινα χαρακτηριστικά.

Το πεπτικό σύστημα αποτελεί την πεπτική οδό, που αρχίζει από τη στοματική κοιλότητα και καταλήγει στον πρωκτό, με τους συνοδούς αδένες και όργανα. Το αρχέγονο έντερο (πρωιμότερο στάδιο ανάπτυξης) σχηματίζεται κατά τη διάρκεια της 4ης εβδομάδας, όταν το έμβρυο υφίσταται τη διεργασία της κεφαλουραίας κάμψης και πλάγιας πτύχωσης, με αποτέλεσμα την εγκόλπωση και ενσωμάτωση εντός του εμβρύου του ραχιαίου τμήματος του ομφαλικού κυστιδίου (λεκιθικού ασκού). Το αρχέγονο έντερο είναι αρχικά κλειστό στο κεφαλικό του άκρο με το στοματοφαρυγγικό υμένα και στο ουραίο άκρο του με τον αμαρικό υμένα. Από το ενδόδερμα του αρχέγονου εντέρου σχηματίζεται και το μεγαλύτερο τμήμα του εντέρου, όπως το επιθήλιο και οι αδένες. Το επιθήλιο του κεφαλικού και του ουραίου άκρου της πεπτικής οδού, προέρχεται από το εξώδερμα του αρχέγονου στόματος και του αρχέγονου πρωκτού αντίστοιχα.

Η ανασκόπηση των γεγονότων της εμβρυολογικής εξελικτικής διαδικασίας του εντέρου παρέχει ένα πλαίσιο για την κατανόηση της λειτουργίας του λεπτού εντέρου καθώς και των οδών που μπορεί να οδηγήσουν σε νόσο του λεπτού εντέρου. Για τους σκοπούς αυτής της ανασκόπησης, η ανάπτυξη του λεπτού εντέρου εξετάζεται αρχικώς με έμφαση στα κύρια γεγονότα που περιγράφονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1.**

<b>Βασικά γεγονότα στην εξέλιξη του λεπτού εντέρου κατά την εμβρυϊκή ζωή</b>	
<b>Εβδομάδες</b>	<b>Σημαντικά αναπτυξιακά ορόσημα</b>
<b>3</b>	Γαστριδίωση: πρώιμος σχηματισμός του κυλινδρικού σχήματος του εντέρου, πρώιμος σχηματισμός των κύριων πεπτικών αδένων
<b>4</b>	Έντερο αρχικώς κλειστό στα άκρα του
<b>5</b>	Αρχίζει να σχηματίζεται η εντερική αγκύλη
<b>7</b>	Η εντερική αγκύλη σε κηλικό σάκο εκτός του σώματος του εμβρύου
<b>8</b>	Το έντερο περιστρέφεται αντιωρολογιακά και επαναποκτά αυλό στα τυφλά του άκρα, πρώιμη νεύρωση των παρασυμπαθητικών νευρικών προδρόμων

<b>9</b>	Η εντερική αγκύλη εντός της κήλης επιστρέφει στην κοιλιακή κοιλότητα, τα επιθηλιακά κύτταρα διαφοροποιούνται
<b>11</b>	Το λεπτό έντερο αρχίζει να αναπτύσσει λάχνες, τα βλεννοπαραγωγά κύτταρα διαφοροποιούνται
<b>12</b>	Παρουσία εντερικών ενζύμων
<b>20</b>	Παρουσία πλακών Peyer στο λεπτό έντερο

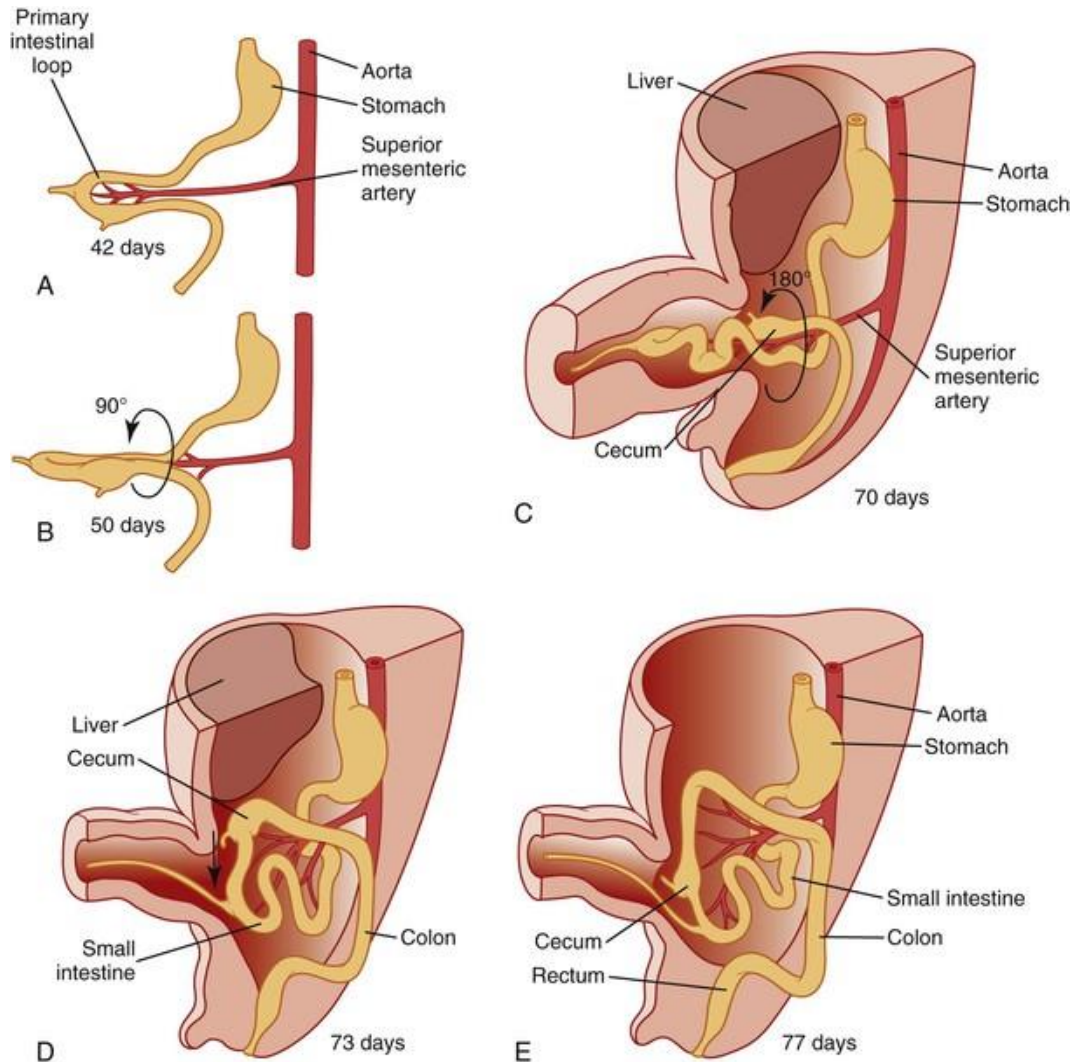
Αναλυτικότερα η μορφογένεση ξεκινά με τη γαστριδίωση, τη διαδικασία της κυτταρικής μετανάστευσης μέσω της αρχέγονης αυλάκωσης, για τον τελικό σχηματισμό των τριών θεμελιωδών βλαστικών στρωμάτων του εμβρύου: το εξώδερμα, το μεσόδερμα και το ενδόδερμα. Παρόλο που το λεπτό έντερο αποτελείται από κύτταρα που προέρχονται και από τα τρία στρώματα, από το ενδοδερμικό στρώμα αναπτύσσεται αρχικά η γαστρεντερική οδός και τελικά προκύπτει το επιθήλιο αυτής [22].

Ο εντερικός αυλός παίρνει για πρώτη φορά τη μορφή στοιχειώδους σωλήνα κατά την τέταρτη εβδομάδα της εμβρυογένεσης, όταν τα κρανιακά, πλευρικά και ουραία άκρα του τριστρωματικού εμβρυϊκού δίσκου αναδιπλώνονται κάτω από τις ραχιαίες αξονικές δομές και ενώνονται κατά μήκος της κοιλιακής πλέον επιφάνειας του εμβρύου. Η διαδικασία του σχηματισμού των σωλήνων διαμεσολαβείται από διάφορα γονίδια, συμπεριλαμβανομένων των GATA4, FOXA2 και SOX9 [23]. Η ανάθεση βιολογικής πορείας στα κύτταρα του λεπτού εντέρου, μια διαδικασία που ονομάζεται

εξειδίκευση, ενεργοποιείται από το CDXC [24]. Η απόκτηση εξειδικευμένων χαρακτηριστικών του λεπτού εντέρου εξαρτάται από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ενδοδέρματος και του μεσοδέρματος μέσω της σηματοδοτικής οδού Hox. Η προκύπτουσα απλή σωληνοειδής δομή αποτελείται από δύο τυφλά άκρα στην κρανιακή και ουραία πλευρά που αντιπροσωπεύουν το πρόσθιο και το οπίσθιο έντερο, αντίστοιχα. Μεταξύ αυτών των δύο τυφλών άκρων βρίσκεται το μελλοντικό μέσο έντερο. Σε αυτό το στάδιο, το μέσο έντερο παραμένει σε μεγάλο βαθμό ανοιχτό στον λεκιθικό ασκό, ο οποίος αναπτύσσεται με βραδύτερο ρυθμό από το έμβρυο. Καθώς η ανάπτυξη συνεχίζεται, τα άκρα του εμβρυϊκού δίσκου συγχωνεύονται μαζί με τα πλάγια όρια του μέσου εντέρου, σχηματίζοντας έναν αυλό, ενώ η προηγούμενη ανοικτή σύνδεση με το λεκιθικό ασκό μειώνεται σε έναν στενό σωλήνα που ονομάζεται λεκιθικός πόρος (ή ομφαλοεντερικός, ή ομφαλομεσεντερικός) [25].

Την πέμπτη εβδομάδα, το μέσο έντερο έχει επιμηκυνθεί σε τέτοιο βαθμό που αναγκάζεται να αναδιπλωθεί, σχηματίζοντας έτσι την πρωτεύουσα εντερική αγκύλη. Μέχρι την έκτη εβδομάδα, αυτή η αγκύλη αναπτύσσεται διαμέσου του ομφαλού του εμβρύου εν είδη κήλης (Εικόνα 1). Η κήλη του τοιχώματος του εμβρύου είναι απαραίτητη επειδή το μήκος του εντέρου αυξάνεται ταχύτερα από το μήκος του εμβρύου και ταυτόχρονα λόγω της πλήρωσης του κοιλιακού κύτους από το προς στιγμήν μεγαλύτερο ήπαρ και τους νεφρούς, σε αυτό το στάδιο ανάπτυξης. Ο αναπτυσσόμενος εντερικός σωλήνας επιστρέφει στην κοιλιακή κοιλότητα μεταξύ της 9ης και 10ης εβδομάδας, όταν η κοιλιακή κοιλότητα είναι αρκετά μεγάλη για να τον φιλοξενήσει [26]. Κατά τη διαδικασία της παρουσίας της εντερικής αγκύλης σε κηλικό σάκο, αυτή περιστρέφεται κατά 90° αντιωρολογιακά με αποτέλεσμα ο ειλεός να βρίσκεται στη δεξιά κοιλιακή χώρα. Καθώς η εντερική αγκύλη επιστρέφει στην κοιλιακή κοιλότητα, περιστρέφεται επιπλέον 180° αντιωρολογιακά, με αποτέλεσμα την

τελική διαμόρφωση του εντέρου στην κοιλιακή κοιλότητα. Αυτή η διαδικασία ολοκληρώνεται την 11η εβδομάδα.



**Εικόνα 1.** Περιστροφή και παρουσία εντός κήλης του μέσου εντέρου μέσω του ομφαλού κατά την πέμπτη έως έκτη εβδομάδα. Στο τέλος της έκτης εβδομάδας, η πρωτεύουσα εντερική αγκύλη κυρτώνεται μέσα στον ομφαλό, περιστρεφόμενος κατά 90° αντίωρολογιακά (A και B). Το λεπτό έντερο επιμηκύνεται για να σχηματίσει έλικες της νήστιδας και του ειλεού, το τυφλό έντερο και η σκωληκοειδής απόφυση αναπτύσσονται και στο τέλος της δέκατης εβδομάδας, η πρωτεύουσα εντερική αγκύλη ανασύρεται στην κοιλιακή κοιλότητα, περιστρεφόμενη κατά 180° επιπλέον



αντιωρολογιακά (Γ). Κατά τη διάρκεια της ενδέκατης εβδομάδας, το επανατοποθετημένο μέσο έντερο ολοκληρώνει αυτή την περιστροφή, καθώς το τυφλό τοποθετείται ακριβώς κάτω από το ήπαρ (Δ και Ε). Στη συνέχεια, το τυφλό έντερο μετατοπίζεται προς τα κάτω, τραβώντας προς τα κάτω το εγγύς οπίσθιο έντερο για να σχηματίσει το ανιόν κόλο. Το κατιόν κόλο σταθεροποιείται ταυτόχρονα στην αριστερή πλευρά του οπίσθιου κοιλιακού τοιχώματος. Η νήσιδα, ο ειλεός, το εγκάρσιο κόλο και το σιγμοειδές κόλο καταλήγουν αναρτημένα από μεσεντέριο [27].

### 1.1.2 Σχηματισμός των λαχνών

Οι λάχνες του λεπτού εντέρου σχηματίζονται από απλό επιθήλιο κατά τη διάρκεια της 11ης εβδομάδας. Οι λάχνες και οι κρύπτες αναπτύσσονται με συντονισμένο τρόπο, διότι ο σχηματισμός των λαχνών συνοδεύεται από εισχώρηση στο μεσόδερμα, το οποίο τελικά σχηματίζει τις εντερικές κρύπτες. Η διαδικασία αυτή διαμεσολαβείται εν μέρει από τα Sonic hedgehog signaling (Shh) και Indian hedgehog signaling (Ihh) μόρια [28]. Ξεκινώντας κατά την πρώιμη ανάπτυξη και προχωρώντας μέχρι την ενηλικίωση, τα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου πρέπει να αντικαθίστανται συνεχώς λόγω της αποπτωτικής τους διαδικασίας. Τα βλαστικά κύτταρα που βρίσκονται στη βάση των εντερικών κρυπών είναι αναπόσπαστο μέρος αυτής της διαδικασίας. Τα βλαστικά κύτταρα δημιουργούν προγονικά κύτταρα για τα επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν το λεπτό έντερο, μια διαδικασία που διαμεσολαβείται από διάφορα σημαντικά σηματοδοτικά μονοπάτια, συμπεριλαμβανομένων των Wnt, Notch και hedgehog [29]–[31]. Καθώς αυτά τα κύτταρα ωριμάζουν, μεταναστεύουν υψηλότερα στη λάχνη, όπου τελικά αλληλεπιδρούν με τον εντερικό αυλό.

### **1.1.3 Ανάπτυξη του εντερικού νευρικού συστήματος**

Τα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας είναι η πηγή του εντερικού νευρικού συστήματος (ΕΝΣ). Η πνευμονογαστρική νευρική ακρολοφία παρέχει γάγγλια στο έντερο και η νεύρωση του ολοκληρώνεται την 13η εβδομάδα ανάπτυξης. Διαταραχές αυτής της διαδικασίας μπορεί να οδηγήσουν σε γενετικές ανωμαλίες, όπως η νόσος Hirschsprung και η νευρωνική εντερική δυσπλασία.

## **1.2 ANATOMIA**

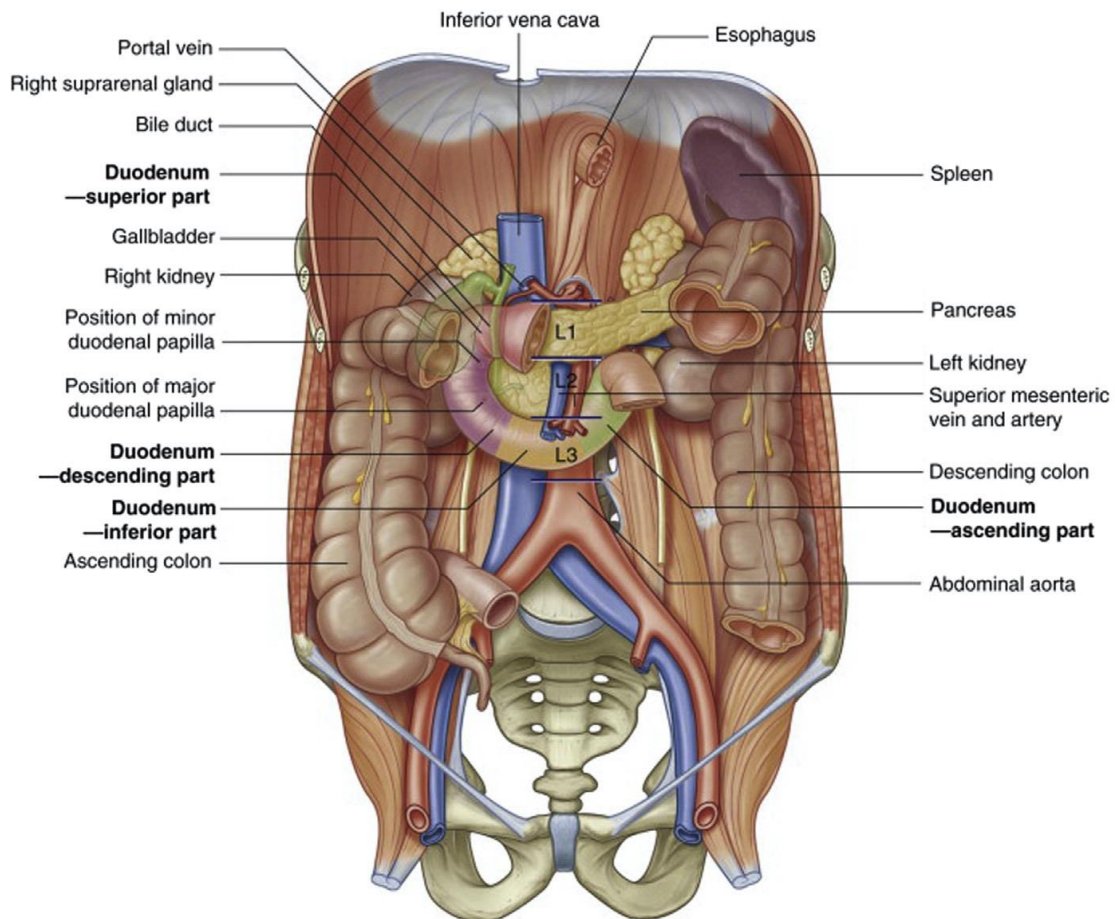
### **1.2.1 Μακροσκοπικά χαρακτηριστικά**

Το λεπτό έντερο είναι ένας κοίλος σωλήνας μήκους 6 έως 7 μέτρων που ξεκινά από τον πυλωρό και καταλήγει στην ειλεοτυφλική βαλβίδα. Το κεντρικότερο τμήμα του εντέρου είναι το δωδεκαδάκτυλο, το οποίο παραδοσιακά χωρίζεται σε 4 τμήματα (Εικόνα 2). Το δωδεκαδάκτυλο αρχίζει από τον πυλωρό με τον δωδεκαδακτυλικό βολβό, σε επίπεδο κοιλιακού τοιχώματος αυτό αντιστοιχεί λίγο πάνω από το επίπεδο του ομφαλού. Το πρώτο τμήμα του δωδεκαδακτύλου είναι το μόνο τμήμα που δεν είναι οπισθοπεριτοναϊκό και συνδέεται με το ήπαρ με ένα τμήμα του ελάσσονος επιπλόου που ονομάζεται ηπατοδωδεκαδακτυλικός σύνδεσμος [32]. Το δωδεκαδάκτυλο στη συνέχεια ταξιδεύει στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο περικλείοντας την κεφαλή του παγκρέατος. Στο κατερχόμενο τμήμα του δωδεκαδακτύλου βρίσκονται η μείζων και η ελάσσων δωδεκαδακτυλική θηλή. Η μείζων δωδεκαδακτυλική θηλή χρησιμεύει ως κοινή είσοδος για τον χοληδόχο πόρο και τον μείζωνα παγκρεατικό πόρο, ενώ η ελάσσων δωδεκαδακτυλική θηλή είναι η είσοδος για τον επικουρικό παγκρεατικό πόρο. Το δωδεκαδάκτυλο επιστρέφει στη συνέχεια στην περιτοναϊκή κοιλότητα στο επίπεδο του σπονδύλου O<sub>2</sub>, όπου στηρίζεται στο οπισθοπεριτόναιο με έναν σύνδεσμο που

ονομάζεται σύνδεσμος του Treitz και σηματοδοτεί τη μετάβαση από το δωδεκαδάκτυλο στη νήστιδα.

Η νήστιδα βρίσκεται κυρίως στο αριστερό άνω τεταρτημόριο της κοιλιάς, έχει μήκος περίπου 2,5 m και στηρίζεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα με ένα λεπτό μεσεντέριο που συνδέεται με το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα, το οποίο επιτρέπει σχετικά ελεύθερη κίνηση [33]. Παρατηρώντας τον αυλό της νήστιδας αναγνωρίζονται κυκλοτερείς πτυχές (πτυχές ή βαλβίδες του Kerckring), οι οποίες αποτελούν εμβυθίσεις προς τον αυλό του βλεννογόνου και του υποβλεννογόνιου και χρησιμεύουν στην αύξηση της επιφάνειας απορρόφησης. Οι πτυχές είναι πιο πυκνές στο δωδεκαδάκτυλο και στην εγγύς νήστιδα, μειώνονται κατά μήκος του λεπτού εντέρου και απουσιάζουν εντελώς στον τελικό ειλέο [34]. Λεμφοειδείς αθροίσεις κυττάρων αναγνωρίζονται στον υποβλεννογόνιο του λεπτού εντέρου, ιδιαίτερα στα παιδιά. Είναι πολυπληθέστερες στον ειλέο και ονομάζονται πλάκες του Peyer.

Η νήστιδα μεταπίπτει στον ειλέο χωρίς ανατομική οριοθέτηση και εντοπίζεται κυρίως στη δεξιά κάτω κοιλιακή χώρα και στην πύελο. Η νήστιδα διακρίνεται από τον ειλέο από τον παχύτερο τοίχωμα και τις πιο εμφανείς κυκλοτερείς πτυχές του βλεννογόνου-υποβλεννογονίου. Το λεπτό έντερο καταλήγει στην ειλεοτυφλική βαλβίδα, η οποία αποτελείται από 2 ημισελήνοειδή χείλη που προεξέχουν στο τυφλό και χρησιμεύουν ως φραγμός στην αντιπαλινδρομική ροή του περιεχομένου του παχέος εντέρου στο λεπτό έντερο. Η λειτουργία της βαλβίδας στηρίζεται στη γωνία μεταξύ ειλεού και τυφλού, η οποία δημιουργείται από τον άνω και τον κάτω ειλεοτυφλικό σύνδεσμο [35]. Το μεσεντέριο είναι μια διπλής επίστρωσης πτυχή του περιτοναίου που περιέχει λίπος, αιμοφόρα αγγεία και λεμφαγγεία. Η ανώτερη πρόσφυση του βρίσκεται στη δωδεκαδάκτυλο-νήστιδική καμπή και η οπίσθια πρόσφυσή του είναι κοντά στην ειλεοτυφλική συμβολή στο άνω όριο της δεξιάς ιερολαγόνιας άρθρωσης [36].



**Εικόνα 2.** Ανατομία του δωδεκαδακτύλου [37].

## 1.2.2 Ιστολογία

Το λεπτό έντερο αποτελείται από 4 στιβάδες: βλεννογόνο, υποβλεννογόνιο, μυϊκό και ορογόνο.

### 1.2.2.α Βλεννογόνος

Η προς τον αυλό επιφάνεια του λεπτού εντέρου επενδύεται από το βλεννογόνο, ο οποίος αποτελείται από 3 διακριτά στρώματα: το επιθήλιο, το χόριο και τον υποβλεννογόνιο μυϊκό χιτώνα. Ο κυρίαρχος κυτταρικός τύπος του επιθηλίου είναι τα απορροφητικά κύτταρα που ονομάζονται εντεροκύτταρα. Κάθε εντεροκύτταρο έχει περίπου 3000 μικρολάχνες στην επιφάνεια του προς τον εντερικό αυλό, οι οποίες

παρατάσσονται εν είδη συνόρου βούρτσας (ψυκτροειδής παρυφή) στην επιφάνεια των λαχνών. Οι λαχνές, οι μικρολαχνές και οι κυκλοτερείς πτυχές αυξάνουν μαζί την απορροφητική επιφάνεια του λεπτού εντέρου κατά 600 φορές.

Τα επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τον αυλό είναι οργανωμένα σε άξονα κρύπτης-λάχνης, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται συνεχώς. Τον πολλαπλασιασμό αυτό τροφοδοτούν εντερικά βλαστοκύτταρα που βρίσκονται στη βάση της κρύπτης [38]. Καθώς τα κύτταρα διαφοροποιούνται, μεταναστεύουν με κάθετη κατεύθυνση προς το κορυφαίο τμήμα της λάχνης. Τα κύτταρα αυτά διαφοροποιούνται σε 1 από 7 διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους (απορροφητικά εντεροκύτταρα, εντεροενδοκρινικά κύτταρα, κύτταρα Paneth, βλεννοπαραγωγά κύτταρα, tuft κύτταρα, cup κύτταρα και M κύτταρα. Τα τελικώς διαφοροποιημένα κύτταρα εξυπηρετούν πολλούς ρόλους, όπως περιγράφονται στον Πίνακα 2.

Τα γειτονικά επιθηλιακά κύτταρα συγκρατούνται μεταξύ τους με στεγανές συνδέσεις που ονομάζονται zona occludens. Αυτά τα σύμπλοκα χρησιμεύουν ως σημαντικός ρυθμιστής της διακυτταρικής μετακίνησης ουσιών [39].

Η βασική μεμβράνη παρέχει μια βάση συνδετικού ιστού που υποστηρίζει το επιθήλιο. Τα λεμφοκύτταρα και τα μαστοκύτταρα βρίσκονται εντός της βασικής μεμβράνης και αντιπροσωπεύουν τη μεγαλύτερη μάζα ανοσοπροστατευτικού ιστού στο σώμα [40].

Κάτω από τη βασική μεμβράνη βρίσκεται ο υποβλεννογόνιος μυϊκός χιτώνας, ένα λεπτό στρώμα λείων μυϊκών ινών που παίζει δευτερεύοντα ρόλο στον εντερικό περισταλτισμό.

Πίνακας 2 [34].

<b>Τύποι και λειτουργία εντερικών επιθηλιακών κυττάρων</b>			
<b>Κύτταρο</b>	<b>Λειτουργία</b>	<b>Δομή</b>	<b>Εντόπιση</b>
Απορροφητικά εντεροκύτταρα	Το κύριο απορροφητικό κύτταρο του λεπτού εντέρου	Ψηλά κυλινδρικά κύτταρα με μικρολάχνες στην κορυφαία τους επιφάνεια-συνδέονται μεταξύ τους με ισχυρούς συνδέσμους	Επικρατέστερος κυτταρικός τύπος του επιθηλίου
Κύτταρα Paneth	Εκκρίνουν λυσοζύμη και ντιφενσίνη, τα οποία χρησιμεύουν ως άμυνα κατά των βακτηρίων και μπορούν να ρυθμίσουν την εντερική χλωρίδα	Μεγάλα, πυραμιδικά κύτταρα με ηωσινόφιλα κοκκία στην κορυφαία τους επιφάνεια που περιέχουν λυσοζύμη και άλλες γλυκοπρωτεΐνες	Βάση των κρυπτών του Lieberkuhn
Εντεροενδοκρινικά κύτταρα	Ρυθμίζουν τοπικά την εντερική δραστηριότητα με την έκκριση ορμονών (CCK, σεκρετίνη, GIP) στα τριχοειδή αγγεία	Τα κοκκία τους βρίσκονται πιο κοντά στη βασική παρά στην κορυφαία επιφάνεια του κυττάρου	Βρίσκονται κυρίως στις κρύπτες, αλλά μπορεί να βρεθούν και σε άλλες θέσεις εντός του επιθηλίου
Βλεννοπαραγωγά κύτταρα	Κύτταρα που εκκρίνουν βλέννη και έχουν κυτταροπροστατευτικό και λιπαντικό ρόλο στον γαστρεντερικό σωλήνα	Σχήμα βοθρίου με μεγάλα κοκκία που βρίσκονται στην κορυφαία επιφάνεια του κυττάρου	Βρίσκονται σε όλο το λεπτό έντερο, με μεγαλύτερη συγκέντρωση στον ειλεό απ' ό,τι στη νήστιδα
Tuft κύτταρα	Εξυπηρετούν ρόλο στη χημειοαντίληψη και ενδεχομένως στην άμυνα εναντίον των παρασίτων	Έχουν μια ακραία δέσμη μικροϊνιδίων που συνδέεται με μακριά μικρολάχνη που	Ένας σπάνιος τύπος κυττάρων που περιλαμβάνει το 0,4% του εντερικού επιθηλίου

		προεξέχει στον εντερικό αυλό.	
Συρ κύτταρα	Η κορυφαία επιφάνεια τους είναι πλατειά και στενεύουν προς τη βάση τους.	Καμία τρέχουσα γνωστή λειτουργία	Περιορίζονται στον ειλεό
Μ κύτταρα	Κύτταρα που αναγνωρίζουν αντιγόνα και ενδοκυτταρώνουν βακτήρια και ιούς από τον αυλό προς τις πλάκες του Peyer	Επιθηλιακά κύτταρα που στερούνται ψυκτροειδούς παρυφής και έχουν πολλά επιφανειακά ενδοκυτταρικά κυστίδια	Επάνω από τις πλάκες Peyer

#### 1.2.2.β Υποβλεννογόنيος

Ο υποβλεννογόنيος είναι ένα στρώμα συνδετικού ιστού που αποτελείται από ινοβλάστες και μαστοκύτταρα. Εντός του υποβλεννογόνιου υπάρχει ένα πυκνό δίκτυο αρτηριών και λεμφικού ιστού που βοηθούν το λεπτό έντερο στον απορροφητικό του ρόλο. Εξειδικευμένα κύτταρα στην υποβλεννογόνια στιβάδα του δωδεκαδακτύλου εκκρίνουν βλέννη και διττανθρακικά για να βοηθήσουν στην εξουδετέρωση του όξινου γαστρικού περιεχομένου. Στην υποβλεννογόνια στιβάδα υπάρχει μια συλλογή νεύρων και γαγγλίων που ονομάζεται υποβλεννογόنيο νευρικό πλέγμα (Meissner) και επικοινωνεί με το μυεντερικό νευρικό πλέγμα για τον συντονισμό του περισταλτισμού.

#### 1.2.2.γ Μυϊκός

Η μυϊκή στιβάδα (muscularis propria) είναι κυρίως υπεύθυνη για τον περισταλτισμό του λεπτού εντέρου. Αποτελείται από 2 στιβάδες μυών: την εσωτερική κυκλοτερή στιβάδα και την εξωτερική επιμήκη στιβάδα. Μεταξύ αυτών των στιβάδων βρίσκεται το μυεντερικό νευρικό πλέγμα (Auerbach) που αποτελείται από

παρασυμπαθητικές και μεταγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες. Το μυεντερικό νευρικό πλέγμα είναι απαραίτητο για τον συντονισμό του περισταλτισμού.

#### 1.2.2.δ Ορογόνος

Ο ορογόνος αποτελείται από μια λεπτή επένδυση μεσοθηλιακών κυττάρων με μια υποκείμενη χαλαρή δομή συνδετικού ιστού.

### 1.2.3 Αιμάτωση

Το οξυγονωμένο αίμα προς το δωδεκαδάκτυλο, τη νήστιδα και τον ειλέο φθάνει κυρίως από την άνω μεσεντέριο αρτηρία (SMA). Εξαίρεση αποτελεί το δωδεκαδάκτυλο, το οποίο αιματώνεται όχι μόνο από την SMA αλλά και από κλάδους της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας, η οποία είναι κλάδος της ηπατικής αρτηρίας. Η φλεβική αποχέτευση γίνεται κυρίως προς την άνω μεσεντέριο φλέβα, η οποία αργότερα ενώνεται με τη σπληνική φλέβα σχηματίζοντας το πυλαίο σύστημα.

### 1.2.4 Λεμφική απορροή

Το λεμφικό σύστημα του λεπτού εντέρου αποτελείται από μικρά λεμφικά τριχοειδή αγγεία που ονομάζονται γαλακτοφόρα αγγεία και βρίσκονται μέσα στις λαχνές του λεπτού εντέρου. Αυτά τα λεμφαγγεία εκβάλλουν στους μεσεντέριους λεμφαδένες που βρίσκονται κατά μήκος της άνω μεσεντερίου αρτηρίας.

## 1.3 ΝΕΥΡΩΣΗ

### 1.3.1 Εξωγενής νεύρωση

Οι λείοι μύες και τα εκκριτικά κύτταρα του λεπτού εντέρου βρίσκονται υπό την ταυτόχρονη επίδραση του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού τμήματος του



αυτονόμου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ). Από το ραχιαίο πυρήνα του πνευμονογαστρικού νεύρου, που βρίσκεται στο στέλεχος του εγκεφάλου, φέρονται μακρείς προγαγγλιακοί άξονες στους μεταγαγγλιακούς νευρώνες-φορείς στο τοίχωμα του λεπτού εντέρου. Η ακετυλοχολίνη είναι ο πρωταρχικός χημικός μεσολαβητής και έχει γενικά διεγερτικό χαρακτήρα. Η συμπαθητική νεύρωση του λεπτού εντέρου αρχίζει με κύτταρα στη συμπαθητική αλυσίδα ενδιάμεσα του θωρακικού νωτιαίου μυελού αντίστοιχα με τα θωρακικά τμήματα Θ5-Θ11. Οι προγαγγλιακές ίνες διέρχονται χωρίς διακοπή μέσω του συμπαθητικού κορμού, σχηματίζουν το μείζον και το ελάσσον σπλαχνικό νεύρο και στη συνέχεια καταλήγουν στο κοιλιακό γάγγλιο και στο ανώτερο μεσεντέριο γάγγλιο (που βρίσκονται εντός των αντίστοιχων πλεγμάτων τους). Η νορεπινεφρίνη, ο πρωταρχικός νευροδιαβιβαστής στους μεταγαγγλιακούς νευρώνες, έχει συνήθως ανασταλτικό χαρακτήρα. Φυσιολογικά, η εξωγενής νεύρωση από το ΑΝΣ τροποποιεί τη δραστηριότητα του λεπτού εντέρου, αν και η παρουσία της δεν είναι απολύτως απαραίτητη, διότι η κινητική δραστηριότητα του λεπτού εντέρου επιμένει παρά τη βαγοτομή ή την κατάλυση του κοιλιακού πλέγματος [41]. Η ικανότητα του λεπτού εντέρου να λειτουργεί αυτόνομα οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στο εντερικό νευρικό σύστημα (ΕΝΣ) που περιγράφεται παρακάτω.

### **1.3.2 Ενδογενής νεύρωση**

Το ΕΝΣ αποτελείται από σώματα νευρικών κυττάρων που είναι ενσωματωμένα στο τοίχωμα του εντέρου και τις διεργασίες τους. Προέρχεται από τα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας και όταν είναι πλήρως ανεπτυγμένο περιέχει 200 έως 600 εκατομμύρια νευρώνες [42]. Το ΕΝΣ εμπλέκεται στενά σε πολύπλοκα ζητήματα κινητικότητας, έκκρισης και ροής του αίματος στο λεπτό έντερο. Συλλογές αυτών των νευρικών κυτταρικών σωμάτων σχηματίζουν τα εντερικά γάγγλια, τα οποία συνδέονται

με ένα εκτεταμένο δίκτυο νευρικών κυτταρικών απολήξεων σχηματίζοντας 2 μεγάλα γαγγλιακά πλέγματα [43]. Το μυεντερικό πλέγμα βρίσκεται μεταξύ της έξω επιμήκους και της έσω κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας του γαστρεντερικού σωλήνα [44]. Αποτελεί ένα συνεχές δίκτυο και εκτείνεται από τον ανώτερο οισοφάγο έως τον έσω σφιγκτήρα του πρωκτού. Το μυεντερικό πλέγμα παρέχει κυρίως κινητική νεύρωση στις 2 μυϊκές στιβάδες και εκκριτική-κινητική νεύρωση στον βλεννογόνο. Κάθε γάγγλιο στο μυεντερικό πλέγμα μπορεί να περιέχει έως και 200 κύτταρα. Τα γάγγλια συνδέονται μεταξύ τους με μικρές ζώνες νευρικών ινών που ονομάζονται εσωτερικές ίνες, οι οποίες διακλαδίζονται και νευρώνουν τον κυκλοτερή λείο μυ. Δέσμες νευρικών ινών διατρέχουν επίσης την κυκλοτερή μυϊκή στιβάδα για να συνδέσουν το μυεντερικό πλέγμα με το υποβλεννογόνο και το βλεννογόνο πλέγμα. Το υποβλεννογόνο πλέγμα βρίσκεται μεταξύ της έσω κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας και του βλεννογόνου και εντοπίζεται κυρίως στο λεπτό και στο παχύ έντερο. Παρόλο που περιστασιακά βρίσκονται γάγγλια στον οισοφάγο και το στομάχι, το υποβλεννογόνο πλέγμα δεν σχηματίζει εδώ εκτεταμένο δίκτυο. Οι νευρώνες στο υποβλεννογόνο πλέγμα νευρώνουν εκκριτικά κύτταρα, ενδοκρινικά κύτταρα και αιμοφόρα αγγεία στο βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο. Επιπλέον, οι ενδογενείς αισθητικοί νευρώνες, που ονομάζονται επίσης πρωτογενείς προσαγωγοί νευρώνες (ΠΠΝ), προβάλλουν από το υποβλεννογόνο πλέγμα στο μυεντερικό πλέγμα (οι ΠΠΝ βρίσκονται επίσης στο μυεντερικό πλέγμα).

Το μυεντερικό πλέγμα και το υποβλεννογόνο πλέγμα είναι τα κύρια συστατικά του ΕΝΣ, ωστόσο πολλά μικρά μη γαγγλιονικά πλέγματα παίζουν επίσης ρόλο στην κινητικότητα των λεπτών εντέρων, συμπεριλαμβανομένου του επιμήκους μυϊκού πλέγματος, του κυκλοτερούς μυϊκού πλέγματος, του πλέγματος του βλεννογόνου, του πλέγματος του υποβλεννογόνιου μυϊκού και του περιαγγειακού πλέγματος.

Όπως σε όλα τα νευρικά συστήματα που εμπλέκονται στην αισθητικοκινητική λειτουργία, οι νευρώνες στο ΕΝΣ μπορούν να ταξινομηθούν σε 3 γενικές κατηγορίες νευρώνων. Η πρώτη κατηγορία είναι οι ΠΠΝ, οι οποίοι είναι ευαίσθητοι σε χημικά και μηχανικά ερεθίσματα. Οι ΠΠΝ είναι παρόντες τόσο στο υποβλεννογόνιο όσο και στο μυεντερικό πλέγμα, ανταποκρίνονται σε χημικά ερεθίσματα στον αυλό του εντέρου και διατείνοντας τον αυλό και το βλεννογόνο του αυτού. Οι ΠΠΝ σχηματίζουν πολλαπλές συνδέσεις με κινητικούς νευρώνες της επιμήκουσ και της κυκλοτερούσ στιβάδας, άλλους αισθητικούς νευρώνες και ενδονευρώνες και οι οδοί αυτές πορεύονται κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα. Η δεύτερη κατηγορία είναι οι ενδονευρώνες, οι οποίοι παρεμβάλλονται μεταξύ των αισθητικών νευρώνων και των κινητικών νευρώνων και σχηματίζουν ένα δίκτυο για τη σύνδεση μεταξύ τους. Υπάρχουν τόσο ανοδικές όσο και καθοδικές οδοί διακίνησης του νευρικού σήματος. Οι ενδονευρώνες παίζουν ζωτικό ρόλο στην ενίσχυση και διανομή των σημάτων σε όλο το έντερο και εμπλέκονται σε κινητικές, εκκριτικές και αγγειοκινητικές λειτουργίες. Η τρίτη κατηγορία είναι οι κινητικοί νευρώνες. Αυτοί οι κινητικοί νευρώνες δρουν σε διάφορα κύτταρα-ενεργοποιητές, συμπεριλαμβανομένων των λείων μυών, των αιμοφόρων αγγείων, των βηματοδοτικών κυττάρων του εντέρου, των βλεννογόνιων αδένων του βλεννογόνου και των κυττάρων του βλεννογόνου και μπορεί να έχουν είτε διεγερτικό χαρακτήρα είτε ανασταλτικό.

## **1.4 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ**

### **1.4.1 Σηματοδότηση εντός του λεπτού εντέρου (νευροδιαβιβαστές και ορμόνες)**

#### **1.4.1.α Νευροδιαβιβαστές**

Περισσότεροι από 35 διαφορετικοί νευροδιαβιβαστές έχουν εντοπιστεί στους εντερικούς νευρώνες. Μεμονωμένοι νευρώνες του ΕΝΣ περιέχουν γενικά πολλούς

νευροδιαβιβαστές, αν και ένας μόνο κυρίαρχος νευροδιαβιβαστής τυπικά χαρακτηρίζει τον τρόπο δράσης του [45]. Οι αγγειοσυσπαστικοί νευρώνες στο υποβλεννογόνιο πλέγμα περιέχουν κυρίως νορεπινεφρίνη, ενώ οι ανασταλτικοί κινητικοί νευρώνες στο μυεντερικό πλέγμα περιέχουν κυρίως αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπίδιο (VIP), μονοξείδιο του αζώτου (NO), τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) και πεπτίδιο της υπόφυσης που ενεργοποιεί το κυκλικό AMP. Σε γενικές γραμμές, η ακετυλοχολίνη, η ουσία P και οι ταχυκινίνες είναι οι κυριότεροι διεγερτικοί νευροδιαβιβαστές στον γαστρεντερικό σωλήνα, ενώ το NO και το VIP είναι οι κυριότεροι ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές. Η σεροτονίνη διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην κινητική, αισθητική και εκκριτική λειτουργία του εντέρου και βρίσκεται σε μια ποικιλία νευρώνων, ιδίως στους ενδονευρώνες.

#### 1.4.1.β Ορμόνες

Διάφοροι αυξητικοί παράγοντες και ορμόνες είναι σημαντικοί κατά την πρόιμη ανάπτυξη, αν και οι επιδράσεις τους στην κινητικότητα του λεπτού εντέρου στους ενήλικες δεν έχουν μελετηθεί καλά. Ο αυξητικός παράγοντας που μοιάζει με ινσουλίνη και ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας διαδραματίζουν τροφικό ρόλο στην ανάπτυξη και τη βιωσιμότητα του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου [46]. Τα μειωμένα ή απόντα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών, τα οποία μπορεί να εμφανιστούν μετά από βλάβη των επινεφριδίων, μπορεί να οδηγήσουν σε ατροφία του βλεννογόνου και αποδιοργάνωση των λαχνών.

## 1.4.2 Κινητικότητα

### 1.4.2 α Λείος μυς

Ο λείος μυς του λεπτού εντέρου παρουσιάζει συνεχείς διακυμάνσεις του δυναμικού της μεμβράνης, αυτές ονομάζονται αργά κύματα και εμφανίζονται με συχνότητα περίπου 11 έως 12 φορές ανά λεπτό (χαμηλότερη συχνότητα παρατηρείται στον τελικό ειλέο, περίπου 7-8 ανά λεπτό). Μελέτες σε ποντίκια με ανεπάρκεια του υποδοχέα της c-Kit τυροσινικής κινάσης έχουν εντοπίσει τα διάμεσα κύτταρα του Cajal (interstitial cells of Cajal-ICC) ως υπεύθυνα για τη δημιουργία του αργού κύματος [47]. Στο κατάλληλο νευροχυμικό περιβάλλον (νευρική, ενδοκρινική και/ή παρακρινική διαμόρφωση), τα δυναμικά δράσης προκαλούνται με τη μορφή έκρηξης ακίδων. Αυτή η φυγόκεντρη έκρηξη δυναμικών ενέργειας έχει ως αποτέλεσμα τη σύσπαση των λείων μυών, η οποία εξαπλώνεται αρχικά περιφερικά και στη συνέχεια εξαπλώνεται κατά μήκος του λεπτού εντέρου με κατεύθυνση προς το ορθό. Κλινικά, διάφορες διαταραχές μπορούν να επηρεάσουν τα λεία μυϊκά κύτταρα του λεπτού εντέρου, οδηγώντας σε διαταραχές της κινητικότητας. Οι πιο συχνές από αυτές τις διαταραχές περιλαμβάνουν διαταραχές του συνδετικού ιστού (π.χ. σκληρόδερμα), διηθητικές διαταραχές (π.χ. αμυλοειδές, λέμφωμα, σαρκοείδωση), μακροχρόνια χρήση στεροειδών φαρμάκων και κληρονομικές καταστάσεις (π.χ. χρόνια εντερική ψευδοαπόφραξη μυοπαθητικού τύπου).

### 1.4.2.β Διάμεσα κύτταρα του Cajal (Interstitial Cells of Cajal-ICC)

Τα ICC είναι μικρά (20  $\mu\text{m}$ ), εξειδικευμένα κύτταρα που βρίσκονται στα μυϊκά στρώματα του γαστρεντερικού σωλήνα. Τα κύτταρα αυτά θεωρούνται τα κύτταρα βηματοδότες του εντέρου. Τα ICC δημιουργούν αυθόρμητα, ρυθμικά, αργά κύματα αποπόλωσης στον εντερικό λείο μυ και συμμετέχουν στο συντονισμό της

ηλεκτρομηχανικής δραστηριότητας του εντέρου. Τα ICC δεν είναι πανομοιότυπα σε όλο το γαστρεντερικό σωλήνα, αλλά διαφέρουν από περιοχή σε περιοχή. Στο στομάχι, τα ICC έχουν ρυθμό αργών κυμάτων 3 cm/min, ενώ στο λεπτό έντερο είναι περίπου 11 έως 12 cm/min. Τα ICC μπορούν να αναγνωριστούν με χρώση για τον υποδοχέα τυροσινικής κινάσης, c-Kit. Κλινικά, η απώλεια των ICC οδηγεί σε εντερική ψευδοαπόφραξη.

#### 1.4.2.γ Περίσταλση

Η κινητικότητα του λεπτού εντέρου μπορεί να μετρηθεί με διάφορους τρόπους (π.χ. ακτινοσκόπηση, ασύρματη κάψουλα pH, σπινθηρογράφημα). Ωστόσο η μανομετρία του λεπτού εντέρου θεωρείται ότι παρέχει τις πιο σημαντικές πληροφορίες για τη φυσιολογία αυτού. Δεδομένου αυτού, είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι η ενδοαυλική μανομετρία ανιχνεύει κύματα πίεσης που παράγονται από τη κυκλοτερή μυϊκή στιβάδα. Αξιοπίστες in vivo πληροφορίες σχετικά με την τονική δραστηριότητα των λείων μυών και την επιμήκη μυϊκή στιβάδα λείπουν. Παρόμοια με το στομάχι, το μεταναστευτικό κινητικό σύμπλεγμα (Migrating Motor Complex-MMC) παίζει κρίσιμο ρόλο στην κινητικότητα του λεπτού εντέρου. Με τη χρήση ενδοαυλικών καθετήρων κινητικότητας, το MMC παρατηρείται σε κατάσταση νηστείας και ένα κύμα συστολής (φάση III του MMC) μπορεί να διέρχεται από το λεπτό έντερο κάθε 80 έως 120 λεπτά (η φάση I είναι μια περίοδος ηρεμίας- η φάση II είναι μια περίοδος χαοτικής δραστηριότητας) [48]. Η φάση III του MMC διαρκεί συνήθως 5 έως 7 λεπτά με μέσο πλάτος 30 mm Hg και ταχύτητα 5 έως 10 cm/min στο εγγύς λεπτό έντερο [49]. Η MMC ξεκινά γενικά στην περιοχή του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου, ωστόσο η παρουσία πολλαπλών βηματοδοτών του λεπτού εντέρου επιτρέπει την έναρξη μιας MMC ακόμη και όταν το λεπτό έντερο έχει διακοπεί χειρουργικά. Όταν

προσλαμβάνεται τροφή, η MMC διακόπτεται και αναπτύσσεται ένα ακανόνιστο πρότυπο συστατικότητας. Η διακοπή επιβραδύνει το χρόνο διέλευσης του λεπτού εντέρου, αυξάνει το χρόνο επαφής του βλεννογόνου και έτσι επιτρέπει την αποτελεσματικότερη απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, των ηλεκτρολυτών και του νερού. Η διάταση του αυλού του λεπτού εντέρου, η αλλαγή του pH και τα υπεροσμωτικά διαλύματα επιβραδύνουν επίσης τον χρόνο διέλευσης του λεπτού εντέρου. Έτσι, η διέλευση του λεπτού εντέρου είναι ταχύτερη κατά τη φάση III του MMC, ενώ η απορρόφηση είναι μεγαλύτερη κατά τη φάση I. Η απουσία του MMC και η απουσία φάσης III κατά τη διάρκεια του MMC (με ελάχιστο όριο καταγραφής 8 ώρες) θεωρούνται δείκτες σοβαρής εντερικής νευρομυϊκής δυσλειτουργίας [50].

### **1.4.3 Πέψη και απορρόφηση**

Το μεγαλύτερο μέρος της χημικής πέψης λαμβάνει χώρα στο λεπτό έντερο-ωστόσο, η διαδικασία της πέψης βασίζεται σε μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση που περιλαμβάνει σχεδόν κάθε όργανο/τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα.

#### **1.4.3.α Λιπίδια**

Τα λιπίδια της τροφής απορροφώνται κυρίως από τα ανώτερα δύο τρίτα του λεπτού εντέρου. Πριν από την απορρόφηση, υποβάλλονται σε διάφορα στάδια πέψης λόγω της αδιάλυτης φύσης τους στο νερό. Μια ολοκληρωμένη επισκόπηση αυτής της πολύπλοκης διαδικασίας ξεφεύγει από το πεδίο της παρούσας εργασίας, αν και ακολουθεί μια σύντομη περιγραφή.

Η πέψη των λιπιδίων αρχίζει με τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων, η οποία περιλαμβάνει την απομάκρυνση των λιπαρών οξέων από τη γλυκερόλη τους, γεγονός που επιτελείται από τη λιπάση. Παρόλο που αυτό αρχίζει στο στομάχι, το μεγαλύτερο

μέρος της λιπόλυσης λαμβάνει χώρα στο λεπτό έντερο. Η παγκρεατική λιπάση εισέρχεται στο λεπτό έντερο μέσω του παγκρεατικού πόρου και απαιτεί ένα σχεδόν ουδέτερο pH που δημιουργείται από την έκκριση διττανθρακικών από το πάγκρεας και το χοληφόρο δέντρο. Η παγκρεατική λιπάση συνδέεται με την ψυκτροειδή παρυφή του βλεννογόνου, η οποία βοηθά στην ταχεία απορρόφηση των λιπαρών οξέων και άλλων προϊόντων της πέψης των λιπιδίων. Τα χολικά άλατα χρησιμεύουν για τη γαλακτωματοποίηση των τριγλυκεριδίων, αυξάνοντας την πρόσβαση των τριγλυκεριδίων στη λιπάση. Η μεταφορά των λιπαρών οξέων εξαρτάται εν μέρει από το σχηματισμό μικκυλίων με τα χολικά άλατα. Τα μικύλλια βοηθούν τα λιπαρά οξέα να διασχίσουν το αδιαπέραστο στρώμα νερού και να αποκτήσουν πρόσβαση στην ψυκτροειδή παρυφή του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου για ταχεία απορρόφηση. Η απορρόφηση στα εντεροκύτταρα θεωρούνταν επί μακρόν ότι είναι μια παθητική διαδικασία, ωστόσο πρόσφατα ανακαλύφθηκαν αρκετές πρωτεΐνες δέσμησης λιπαρών οξέων που χρησιμεύουν ως μεταφορείς με τη μεσολάβηση μεταφορέα (οι λεγόμενες πρωτεΐνες μεταφοράς λιπαρών οξέων), γεγονός που αποδεικνύει ότι πρόκειται για μια πιο ενεργή διαδικασία [51]. Μόλις εισέλθουν στα εντεροκύτταρα, τα λιπαρά οξέα δεσμεύονται σε πρωτεΐνες δέσμησης λιπαρών οξέων που είναι συγκεντρωμένες στα κύτταρα των λαχνών. Αυτές οι πρωτεΐνες μεταφέρουν τα λιπαρά οξέα διαμέσου του κυτταροπλάσματος στο ενδοπλασματικό δίκτυο όπου ανασυντίθενται.

#### 1.4.3.β Υδατάνθρακες

Η πέψη των υδατανθράκων είναι μια διαδικασία πολλαπλών βημάτων με πολλά από τα βήματα να εξαρτώνται από το λεπτό έντερο και τις μοναδικές του ιδιότητες. Το πρώτο βήμα της πέψης των υδατανθράκων περιλαμβάνει την υδρόλυση του αμύλου στον εντερικό αυλό. Αν και η αμυλάση εκ των σιελογόνων αδένων παίζει κάποιο ρόλο,



αυτός είναι μικρός σε σύγκριση με το ρόλο της παγκρεατικής αμυλάσης [52]. Η παγκρεατική αμυλάση ξεκινά την πέψη του αμύλου διασπώντας τους  $\alpha$ -(1,4)-γλυκοζιτικούς δεσμούς του μορίου του αμύλου, με αποτέλεσμα την παραγωγή μαλτόζης και μαλτοτριόζης καθώς και ολιγοσακχαριτών που παραμένουν ως αποτέλεσμα της αδυναμίας της αμυλάσης να διασπάσει τους  $\alpha$ -(1,6)-δεσμούς. Η διαδικασία αυτή ολοκληρώνεται μέχρι τη στιγμή που το περιεχόμενο του αυλού φτάνει στο εγγύς τμήμα της νήστιδας [53].

Η μαλτόζη, η μαλτοτριόζη και οι δισακχαρίτες που προκύπτουν υφίστανται περαιτέρω υδρόλυση με τη βοήθεια μιας από τις διάφορες υδρολάσες που βρίσκονται στην κορυφαία μεμβράνη των εντεροκυττάρων του δωδεκαδακτύλου και της νήστιδας (Πίνακας 3). Οι ολιγοσακχαρίτες που παρήχθησαν νωρίτερα κατά την ενδοαυλική πέψη υδρολύονται στη συνέχεια σε γλυκόζη από την  $\alpha$ -δεξτρινάση. Οι προκύπτοντες μονοσακχαρίτες μπορούν στη συνέχεια να μεταφερθούν διαμέσου της κορυφαίας μεμβράνης.

Οι μονοσακχαρίτες, κυρίως η γλυκόζη, η γαλακτόζη και η φρουκτόζη, μεταφέρονται στη συνέχεια από την κορυφαία στη βασική μεμβράνη των εντεροκυττάρων. Η μεταφορά επιτυγχάνεται με τη χρήση μεταφορέων που βρίσκονται στην ψυκτροειδή παρυφή των εντεροκυττάρων. Η γλυκόζη και η γαλακτόζη μεταφέρονται από ένα συμμεταφορέα νατρίου που ονομάζεται συμμεταφορέας νατρίου-γλυκόζης (SGLT1). Η διαδικασία αυτή τροφοδοτείται από μια αντλία Na, K, ATPάσης, η οποία δημιουργεί χαμηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωση  $\text{Na}^+$ , τροφοδοτώντας έτσι τη συμμεταφορά γλυκόζης μέσω του SGLT1 [54]. Η γλυκόζη και η γαλακτόζη εξέρχεται στη συνέχεια από τη βασική και την πλευρική μεμβράνη μέσω διευκολυνόμενης διάχυσης που καθοδηγείται από έναν μεταφορέα γλυκόζης που ονομάζεται GLUT2. Η διαχείριση της φρουκτόζης γίνεται με παρόμοιο τρόπο, με τη

διαφορά ότι εισέρχεται στο εντεροκύτταρο με τη μεσολάβηση του GLUT5 μέσω διευκολυνόμενης διάχυσης και όχι μέσω ενός συστήματος συμμεταφοράς.

### Πίνακας 3.

<b>Κύριες υδρολάσες της ψυκτροειδούς παρυφής των εντεροκυττάρων</b>		
<b>Υπόστρωμα</b>	<b>Ένζυμο</b>	<b>Τελικό προϊόν</b>
α-1,4-συνδεδεμένοι ολιγοσακχαρίτες	Μαλτάση	Γλυκόζη
Λακτόζη	Λακτάση	Γλυκόζη και γαλακτόζη
Σακχαρόζη	Σακχαρόζη	Γλυκόζη και φρουκτόζη
α-limit δεξτρίνες	Ισομαλτάση	Γλυκόζη

#### 1.4.3.γ Πρωτεΐνη

Οι πρωτεΐνες αποδομούνται σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα πριν από την απορρόφηση. Η διαδικασία αυτή αρχίζει στο στομάχι μέσω της δράσης των πεψινών. Μέχρι τη στιγμή που το υπό πέψη περιεχόμενο φτάνει στο λεπτό έντερο, οι πρωτεΐνες έχουν διασπαστεί σε πολυπεπτίδια και αμινοξέα. Η δράση της πεψίνης που απαιτεί όξινο pH, δεν είναι πλέον ενεργή μέχρι να φτάσει στο λεπτό έντερο. Στο λεπτό έντερο, τα παγκρεατικά πρωτεολυτικά ένζυμα συνεχίζουν τη διαδικασία της πέψης των πρωτεϊνών. Τα πρωτεολυτικά ένζυμα, συμπεριλαμβανομένης της θρυψίνης και της χυμοθρυψίνης, εκκρίνονται από το πάγκρεας και διασπούν τις πρωτεΐνες σε ολιγοπεπτίδια και αμινοξέα (Πίνακας 4). Τα παγκρεατικά πρωτεολυτικά ένζυμα δεν απελευθερώνονται σε ενεργή μορφή από το πάγκρεας και επομένως πρέπει να ενεργοποιηθούν μόλις βρεθούν στον εντερικό αυλό. Η εντεροκινάση εξυπηρετεί αυτόν τον σημαντικό ρόλο της ενεργοποίησης του θρυψινογόνου σε θρυψίνη. Αυτή η

εντεροκινάση λειτουργεί με την αφαίρεση του εξαπεπτιδικού NH<sub>2</sub>-τελικού άκρου από το θρυψινογόνο για την παραγωγή θρυψίνης. Η θρυψίνη είναι στη συνέχεια σε θέση να ενεργοποιήσει άλλες πρωτεάσες, συμπεριλαμβανομένου του θρυψινογόνου. Τα παγκρεατικά πρωτεολυτικά ένζυμα μαζί διασπούν τις πρωτεΐνες σε όλο και μικρότερα πεπτίδια. Υπάρχει μια σειρά από πεπτιδάσες στην ψυκτροειδή παρυφή και στο κυτταρόπλασμα των εντεροκυττάρων που συνεχίζουν την πέψη των ολιγοπεπτιδίων, εξηγώντας γιατί τα περισσότερα πρωτεϊνικά τελικά προϊόντα που φτάνουν στην πυλαία κυκλοφορία είναι αμινοξέα και όχι ολιγοπεπτίδια.

Τα πρωτεϊνικά τελικά προϊόντα απορροφώνται από τα εντεροκύτταρα ως διπεπτίδια, τριπεπτίδια και αμινοξέα. Η μεταφορά των διπεπτιδίων και των τριπεπτιδίων φαίνεται να βασίζεται σε έναν ενιαίο μεταφορέα που ονομάζεται Pept-1. Αυτός ο μεταφορέας βασίζεται στην ηλεκτροχημική κλίση H<sup>+</sup> ως κινητήρια δύναμη [55]. Η μεταφορά αμινοξέων διαμέσου των εντεροκυττάρων βασίζεται σε διάφορες διακριτές πρωτεΐνες ενεργού και διευκολυνόμενης μεταφοράς με τη μεσολάβηση μεταφορέα. Η μεταφορά πεπτιδίων και αμινοξέων διαμέσου της βασικής και της πλευρικής μεμβράνης βασίζεται σε διάφορους μηχανισμούς που περιλαμβάνουν τόσο ενεργό όσο και διευκολυνόμενη μεταφορά.

#### 1.4.3.δ Φυλλικό οξύ

Το φυλλικό οξύ απορροφάται στο δωδεκαδάκτυλο και στο εγγύς τμήμα της νήστιδας. Το διατροφικό φυλλικό οξύ υδρολύεται από την καρβοξυπεπτιδάση II του γλουταμινικού στο όριο της ψυκτροειδούς παρυφής και μεταφέρεται ενεργά στο εντεροκύτταρο από το μεταφορέα φυλλικού οξέος. Τελικά εισέρχεται στην πυλαία κυκλοφορία.

#### 1.4.3.ε Κοβαλαμίνη (Βιταμίνη B12)

Η κοβαλαμίνη φτάνει στο λεπτό έντερο μετά τη σύνδεσή της με την πρωτεΐνη R (απτοκορίνη) στον γαστρικό αυλό. Στο λεπτό έντερο, όπου το pH είναι υψηλότερο από το γαστρικό περιβάλλον, ο ενδογενής παράγοντας (intrinsic factor-IF) έχει μεγαλύτερη συγγένεια για την κοβαλαμίνη από την πρωτεΐνη R. Η πρωτεΐνη R υδρολύεται από διάφορα παγκρεατικά ένζυμα, αφήνοντας την κοβαλαμίνη να συνδεθεί με τον IF, ο οποίος εκκρίνεται από τα τοιχωματικά κύτταρα. Το σύμπλοκο κοβαλαμίνης-IF περνάει στον τελικό ειλεό, όπου συνδέεται με υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων του ειλεού που ονομάζονται cubilin-amnionless (AML) [56]. Το σύμπλοκο κοβαλαμίνης-IF-AML είναι πλέον σε θέση να εισέλθει στο εντεροκύτταρο.

#### Πίνακας 4 [33].

<b>Παγκρεατικά πρωτεολυτικά ένζυμα και η λειτουργία τους</b>	
<b>Πρωτεολυτικά Ένζυμα</b>	<b>Λειτουργία</b>
Θρυψίνη	Διασπά δεσμούς σε λυσίνη ή αργινίνη-διασπά παγκρεατικά προένζυμα
Ελαστάση	Διασπά δεσμό σε αλειφατικό αμινοξύ
Χυμοθρυψίνη	Διασπά δεσμούς σε αρωματικά ή ουδέτερα αμινοξέα
Καρβοξυπεπτιδάση Α	Διασπά αρωματικά αμινοξέα στα τελικά άκρα των πεπτιδίων
Καρβοξυπεπτιδάση Β	Διασπά αργινίνη ή λυσίνη από τα τελικά άκρα των πεπτιδίων

#### 1.4.3.στ Λιποδιαλυτές βιταμίνες

Οι βιταμίνες A, D και E απορροφώνται παθητικά στο λεπτό έντερο. Η βιταμίνη K απορροφάται επίσης στο λεπτό έντερο. Η βιταμίνη K1, η οποία προέρχεται κυρίως από τα φυτά, εξαρτάται από τα χολικά άλατα του αυλού και τη διάχυση με τη

μεσολάβηση φορέων. Η βιταμίνη K<sub>2</sub>, η οποία παράγεται από τα βακτήρια του εντέρου, είναι σε θέση να απορροφηθεί παθητικά.

#### 1.4.3.ζ Νερό

Το λεπτό έντερο παίζει πρωταρχικό ρόλο στην απορρόφηση των περίπου 9,0 λίτρων νερού που παραδίδονται καθημερινά στον γαστρεντερικό σωλήνα. Το λεπτό έντερο είναι υπεύθυνο για την απορρόφηση 7 έως 8 L αυτού του νερού (60%-80% αποτελεσματική) με το παχύ έντερο να απορροφά το υπόλοιπο, με εξαίρεση τα 100 έως 200 mL που αποβάλλονται με τα κόπρανα. Ο μηχανισμός απορρόφησης του νερού δεν έχει εξηγηθεί καλά μέχρι σήμερα. Θεωρείται ότι συμβαίνει κυρίως ως συνάρτηση των ηλεκτρολυτικών και οσμωτικών κλίσεων που προκύπτουν από τη μεταφορά των ηλεκτρολυτών. Εκτός από μια οσμωτική κινητήρια δύναμη, έχουν ανακαλυφθεί στις εντερικές μεμβράνες οι υδατοπορίνες. Παρά την ανακάλυψή τους, ο ρόλος τους είναι ασαφής.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΒΡΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΣΒΕ)

#### 2.1 Ορισμός και αιτίες

Το σύνδρομο βραχέος εντέρου (ΣΒΕ) είναι μια σχετικά σπάνια κλινική κατάσταση που προκύπτει μετά εκτεταμένη εκτομή του λεπτού κυρίως εντέρου. Ο ανατομικός ορισμός του, ο οποίος χρησιμοποιείται σπάνια στην τρέχουσα πρακτική, βασίζεται σε ένα υπολειπόμενο μήκος λεπτού εντέρου, μετά το δωδεκαδάκτυλο  $\leq 150 - 200$  cm, δηλαδή όταν στον ενήλικα παραμένει λιγότερο από το μισό του φυσιολογικού μήκους του λεπτού εντέρου [57]. Η εντερική ανεπάρκεια θα προκύψει ανάλογα με τη σοβαρότητα της δυσαπορρόφησης, η οποία ορίζεται ως η μείωση της εντερικής λειτουργίας κάτω από το ελάχιστο αναγκαίο για την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών της τροφής και/ή του νερού και των ηλεκτρολυτών, έτσι ώστε να είναι απαραίτητη η ενδοφλέβια χορήγηση συμπληρωμάτων για τη διατήρηση της ομοιόστασης και/ή της ανάπτυξης [58].

Η συχνότητα εμφάνισης του ΣΒΕ είναι ελάχιστα γνωστή, αλλά εκτιμάται σε περίπου 5 - 10 ασθενείς ετησίως ανά εκατομμύριο πληθυσμού. Στους ενήλικες, η συχνότητα εμφάνισης ΣΒΕ που απαιτεί κατ' οίκον παρεντερική διατροφή (ΠΔ) εκτιμάται σε δύο ενήλικες ασθενείς ανά έτος ανά εκατομμύριο πληθυσμού [59]. Οι κύριες αιτίες του ΣΒΕ είναι: μεσεντέριος ισχαιμία (περίπου στο 45% των περιπτώσεων) δευτερογενώς λόγω αρτηριακής ή φλεβικής απόφραξης των αγγείων του μεσεντερίου, χρόνια εντεροπάθεια (μετά από ακτινοβολία, ανθεκτική κοιλιοκάκη...) (25% των περιπτώσεων), χειρουργικές επιπλοκές (10% των περιπτώσεων), νόσος του Crohn (5-

10% των περιπτώσεων) και συστροφή ή τραύμα (5% των περιπτώσεων), μαζί με άλλες σπάνιες αιτίες [34].

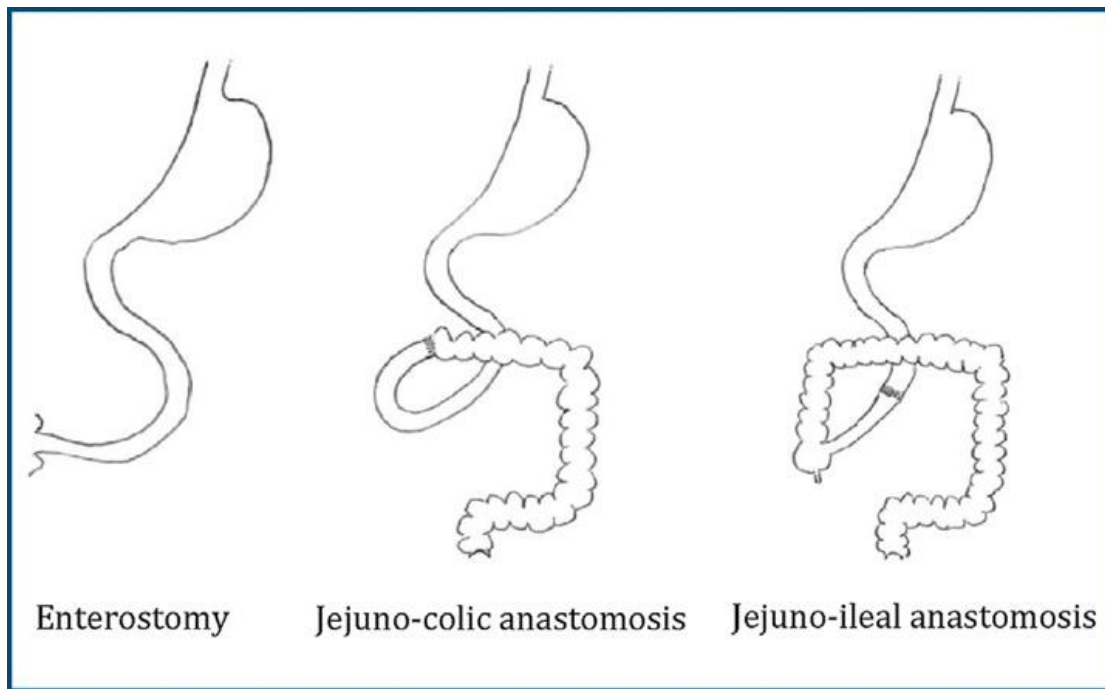
Μια πρόσφατη ταξινόμηση που λαμβάνει υπόψη της τη λειτουργικότητα του λεπτού εντέρου διακρίνει τρεις τύπους εντερικής ανεπάρκειας:

- οξεία, βραχυπρόθεσμη και συνήθως αυτοπεριοριζόμενη,
- οξεία και παρατεταμένη, συχνά σε ασταθείς ασθενείς που απαιτούν σύνθετη διεπιστημονική διαχείριση με παρεντερική διατροφή για περίοδο αρκετών εβδομάδων ή μηνών,
- χρόνια, σε σταθερούς ασθενείς που απαιτούν παρεντερική υποστήριξη για μήνες ή χρόνια [35].

Τέλος, το ΣΒΕ μπορεί να χαρακτηριστεί από το ανατομικό κατάλοιπο μετά χειρουργική επέμβαση, ειδικότερα από την παρουσία ή απουσία του παχέος εντέρου και της ειλεοτυφλικής βαλβίδας από τη γαστρεντερική οδό. Πράγματι, η παρουσία του παχέος εντέρου σε συνέχεια με το λεπτό έντερο βελτιώνει τη συνολική εντερική λειτουργία και την πρόγνωση του ασθενούς. Έτσι, μπορούμε να διακρίνουμε τρεις ανατομικούς τύπους ΣΒΕ:

- τον ασθενή με τελική εντεροστομία (παλαιότερα ονομαζόταν τύπος I),
- τον ασθενή με έντερο-κολική (παλαιότερα αποκαλούμενος τύπος II),
- και τον ασθενή με νήστιδο-ειλεϊκή αναστόμωση (με την ειλεοτυφλική βαλβίδα και ολόκληρο το παχύ έντερο σε συνέχεια) (παλαιότερα αποκαλούμενος τύπος III) [58], [59](Εικόνα 3).

Αυτή η τελευταία ταξινόμηση έχει το πλεονέκτημα της ικανοποιητικής συσχέτισης με τον κίνδυνο εξάρτησης από την ΠΔ [34].



**Εικόνα 3.** Τύποι συνδρόμου βραχέος εντέρου σύμφωνα με το ανατομικό κατάλοιπο μετά χειρουργική επέμβαση. Enterostomy: Τελική εντεροστομία, Jejunocolic anastomosis: Έντερο-κολική αναστόμωση, Jejunio-ileal anastomosis: Νηστιδο-ειλεϊκή αναστόμωση.

## 2.2 Συνέπειες της εντερεκτομής

### 2.2.1 Γαστρική λειτουργία

Μετά από εκτεταμένη εντερεκτομή παρατηρείται υπεργαστριναιμία που συνοδεύεται από υπερέκκριση υδροχλωρικού οξέος από το στομάχο. Αυτό οδηγεί σε αρχικώς σημαντικές απώλειες υγρών και ηλεκτρολυτών μέσω των κοπράνων ή μέσω της παραγωγής της τελικής ειλεοστομίας και μερικές φορές σε πεπτικό έλκος, αργότερα [60].



### **2.2.2 Εντερική λειτουργία**

Η κύρια συνέπεια του ΣΒΕ είναι η σημαντική μείωση της εντερικής απορροφητικής επιφάνειας. Επιπλέον, η βέλτιστη απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών απαιτεί επαρκή χρόνο επαφής μεταξύ των θρεπτικών συστατικών και των εντερικών λαχνών, αλλά η διέλευση του περιεχομένου από το γαστρεντερικό σωλήνα επιταχύνεται στο ΣΒΕ. Η βαρύτητα του συνδρόμου δυσαπορρόφησης μετά από εκτομή του εντέρου εξαρτάται από την έκταση της εκτομής, το σημείο της εκτομής, την ακεραιότητα (υγιής ή παθολογικός χαρακτήρας) του εναπομείναντος εντέρου, καθώς και από το αν το παχύ έντερο παραμένει σε συνέχεια ή όχι [61], [62]. Ειδικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη σοβαρότητα του συνδρόμου δυσαπορρόφησης είναι η επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης, ιδίως για τα υγρά, η μείωση του χρόνου εντερικής διέλευσης του περιεχομένου (κινητική συνιστώσα), η υπερέκκριση γαστρικού οξέος, καθώς και η απώλεια συγκεκριμένων λειτουργιών, π.χ. της απορρόφησης της βιταμίνης Β12 και των χολικών αλάτων από τον τελικό ειλεό. Οι μη ειδικοί παράγοντες αυτού του συνδρόμου δυσαπορρόφησης περιλαμβάνουν ελλείμματα ανόργανων μεταλλικών στοιχείων και μικροθρεπτικών συστατικών όπως του καλίου, του μαγνησίου, του ασβεστίου, του ψευδαργύρου και των βιταμινών Κ, Β1 και Β12. Αυτές οι ελλείψεις είναι πιθανό να περιορίζουν περαιτέρω τη βέλτιστη απορρόφηση από το λεπτό έντερο.

Ο ασθενής με ΣΒΕ εκτίθεται σε κίνδυνο αφυδάτωσης, ηλεκτρολυτικών διαταραχών, υποσιτισμού και ανεπάρκειας μικροθρεπτικών συστατικών.

### **2.2.3 Εντερική ανεπάρκεια**

Ο κίνδυνος εμφάνισης εντερικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΣΒΕ σχετίζεται κυρίως με δύο παράγοντες: το εναπομένον μήκος του λεπτού εντέρου και τον τύπο της χειρουργικής αποκατάστασης της συνέχειας του πεπτικού. Ο κίνδυνος αυτός

καθίσταται σημαντικός όταν το εναπομένον μήκος του λεπτού εντέρου είναι μικρότερο από 115 cm σε ασθενείς με τελική εντεροστομία, μικρότερο από 60 cm σε ασθενείς με εντεροκολική αναστόμωση ή μικρότερο από 35 cm σε ασθενείς με νηστιδο-ειλεϊκή αναστόμωση [36]. Τα παραπάνω έχουν αποδειχθεί σαφώς σε μια σειρά 268 ασθενών με ΣΒΕ χωρίς προοδευτική διαταραχή. Σε αυτή τη σειρά, ο επιπολασμός της εξάρτησης από την παρεντερική διατροφή ήταν 74%, 64% και 48% των περιπτώσεων σε 1, 2 και 5 έτη αντίστοιχα. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, η εξάρτηση από την ΠΔ μειώθηκε σημαντικά όταν το εναπομείναν μήκος του λεπτού εντέρου υπερέβαινε τα 75 cm (οριακό μήκος 1 μέτρο σε ασθενείς με εντεροστομία, 65 cm σε ασθενείς με έντερο-κολική αναστόμωση και 30 cm σε ασθενείς με νήστιδο-ειλεϊκή αναστόμωση) [34]. Πράγματι, το παχύ έντερο υφίσταται φυσιολογική προσαρμογή όταν παραμένει σε συνέχεια, επιτρέποντας την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, υγρών και ηλεκτρολυτών και συνεπώς τη μείωση της εξάρτησης από την ΠΔ. Η διατήρηση του τελικού ειλεού και της είλεο-τυφλικής βαλβίδας παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο, λειτουργώντας ως "ειλεό-φρένο" (επιβράδυνση της διέλευσης και της κένωσης του τμήματος του ειλεού όταν ο γαστρεντερικός χυμός διέρχεται από αυτό). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το 24% των ασθενών που απεξαρτήθηκαν από την ΠΔ ανέκτησαν πλήρη αυτονομία στην από του στόματος διατροφή μετά από μέση διάρκεια τριών μηνών κατ' οίκον ΠΔ, ενώ όλοι οι ασθενείς απογαλακτίστηκαν πλήρως μεταξύ 1,5 και 46 μηνών. Τα δεδομένα αυτά έχουν επιβεβαιωθεί και σε άλλες μελέτες, με απογαλακτισμό από την ΠΔ στο 20-50% των ασθενών που θεωρήθηκαν ότι είχαν σοβαρή χρόνια εντερική ανεπάρκεια κατά τα πρώτα 1-2 χρόνια μετεγχειρητικά [63]. Οι ασθενείς αυτοί έχουν αναπτύξει δευτερογενώς υπερφαγία [64], [65]. Σε ασθενείς που δεν εξαρτώνται από την ΠΔ, ο απογαλακτισμός επιτεύχθηκε στο 95% των περιπτώσεων πριν από τον 24ο μήνα [41]. Αυτή η διαιτητική καθυστέρηση μπορεί να χρησιμεύσει ως κατώφλι για το

διαχωρισμό δύο υποομάδων: αναστρέψιμη εντερική ανεπάρκεια (απογαλακτισμός πριν από τον 24ο μήνα) και μη αναστρέψιμη εντερική ανεπάρκεια (μη απογαλακτισμός εντός του εν λόγω χρονικού διαστήματος) [63], [64], [66].

### **2.3 Προσαρμογή του εντέρου μετά από εκτεταμένη εντερεκτομή**

Η προσαρμογή του εντέρου μετά εκτεταμένη εντερεκτομή ολοκληρώνεται περίπου εντός δύο ετών, ιδίως σε ασθενείς όπου το παχύ έντερο παραμένει σε συνέχεια με το λεπτό έντερο. Η προσαρμογή αυτή συμβάλλει στη βελτίωση του ισοζυγίου ύδατος, ηλεκτρολυτών και ενέργειας του ασθενούς και οδηγεί σε μειωμένη ανάγκη για ΠΔ ή ακόμη και σε πλήρη απογαλακτισμό από αυτή. Διεγείρεται από την παρουσία θρεπτικών ουσιών στο πεπτικό σύστημα. Στο ΣΒΕ, κατά την προσαρμογή της διατροφικής συμπεριφοράς παρατηρείται υπερφαγία [65], [67]. Αυτή η προσαρμογή χαρακτηρίζεται επίσης από μια τροποποίηση του μικροβιόκοσμου του βλεννογόνου του εντέρου. Η ζυμωτική δραστηριότητα του μικροβιόκοσμου συμμετέχει επίσης στην ανάκτηση ενέργειας 1000 kcal/ημέρα από μη απορροφηθείσες θρεπτικές ουσίες μέσω της παραγωγής λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας [68], [69].

Επιπλέον, μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές του εντερικού επιθηλίου λαμβάνουν χώρα μετά από εκτεταμένη εκτομή του λεπτού εντέρου. Η αύξηση του βάθους των κρυπτών του παχέος εντέρου και η υπερπλασία των κυττάρων των κρυπτών συμβάλλουν σε πιθανή αύξηση της απορροφητικής επιφάνειας αυτού [70].

Τέλος, και μια ορμονική προσαρμογή λαμβάνει χώρα. Η ρύθμιση της εντερικής απορρόφησης, της γαστρικής κένωσης και της πρόσληψης τροφής ελέγχεται σε μεγάλο βαθμό από τις ορμόνες του γαστρεντερικού συστήματος, η έκκριση των οποίων διεγείρεται από τα θρεπτικά συστατικά εντός του εντέρου. Αυτές οι ορμόνες του γαστρεντερικού συστήματος, ιδίως η γαστρίνη, η γκρελίνη, το πεπτίδιο ΥΥ (PYY), το

πεπτίδιο-1 που μοιάζει με τη γλυκαγόνη (GLP-1) και το πεπτίδιο-2 που μοιάζει με τη γλυκαγόνη (GLP-2)) αποτελούν βασικούς παράγοντες της αυθόρμητης εντερικής προσαρμογής. Έχει αποδειχθεί ότι, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα νηστείας και μετά το γεύμα των GLP-1, GLP-2 και PYY είναι αυξημένες σε ασθενείς με εκτεταμένη εκτομή του εντέρου, οι οποίοι έχουν διατηρήσει μέρος ή ολόκληρο το παχύ έντερο [71]. Το GLP-2 αυξάνει την απορροφητική επιφάνεια και το PYY και το GLP-1 επιτρέπουν την επιβράδυνση της γαστρεντερικής διέλευσης μέσω των επιδράσεών τους στην ειλεοτυφλική βαλβίδα [72], [73]. Ο συνδυασμός όλων αυτών των φαινομένων - υπερφαγία, μεταβολές των ορμονών του εντέρου, υπερπλασία των κρυπτών του παχέος εντέρου και σημαντική αλλαγή του μικροβιόκοσμου του παχέος εντέρου - οδηγεί στην καλύτερη θερμιδική αποκατάσταση η οποία συμβαίνει προοδευτικά, ιδίως μετά την αποκατάσταση της συνέχειας του παχέος εντέρου με το εναπομείναν λεπτό έντερο [60].

#### **2.4 Επιπλοκές του ΣΒΕ**

Οι επιπλοκές συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Όπως έχουμε εξηγήσει προηγουμένως, οι κύριες επιπλοκές του ΣΒΕ είναι η υποθρεψία και οι διαταραχές ύδατος και ηλεκτρολυτών. Προκειμένου να καλυφθούν οι ανάγκες του ασθενούς, είναι απαραίτητη η ενδοφλέβια συμπλήρωση σε νερό, ηλεκτρολύτες και/ή θερμίδες. Η ΠΔ παραμένει το πρότυπο θεραπείας για τη σοβαρή εντερική ανεπάρκεια λόγω ΣΒΕ [71], [74], [75]. Η ΠΔ συνδέεται με επιβλαβείς επιπτώσεις με την πάροδο του χρόνου που σχετίζονται με την κεντρική φλεβική πρόσβαση (λοιμώξεις, φλεβική θρόμβωση, απώλεια φλεβικής πρόσβασης) αλλά και με μεταβολικές επιπλοκές (που αφορούν ουσιαστικά το ήπαρ, τους νεφρούς και τα οστά).

Οι επιπλοκές αυτές επιφέρουν νοσηρότητα και αυξημένη θνητότητα (10ετής επιβίωση 52% για όλες τις αιτίες του ΣΒΕ [57]).

Εκτός από την εντερική ανεπάρκεια, οι ασθενείς με ΣΒΕ εκτίθενται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πεπτικού έλκους, χολολιθίασης, νεφρολιθίασης και D-γαλακτικής εγκεφαλοπάθειας [62], [76].

Σε ασθενείς με ΣΒΕ, των οποίων το λεπτό έντερο βρίσκεται σε συνέχεια με το παχύ έντερο, ο επιπολασμός ανάπτυξης οξαλικών νεφρικών λίθων κυμαίνεται από 15 έως 60% σε διάφορες μελέτες [77], [78]. Το ασβέστιο σχηματίζει σύμπλοκα με λιπαρά οξέα μακράς αλύσου, μειώνοντας το διαθέσιμο ασβέστιο για σύμπλοκο με τα οξαλικά. Τα οξαλικά σχηματίζουν επομένως οξαλικά άλατα νατρίου ή καλίου που είναι πολύ διαλυτά και απορροφώνται εύκολα από το παχύ έντερο. Επιπλέον, τα χολικά άλατα προάγουν την απορρόφηση των οξαλικών αλάτων από το κόλον αυξάνοντας την απορροφητικότητα του τοιχώματος του παχέος εντέρου και αυξάνοντας την ποσότητα των οξαλικών στο κόλον [79]–[81].

Τέλος, η ηπατοπάθεια που σχετίζεται με την εντερική ανεπάρκεια παραμένει αιτία μακροχρόνιας νοσηρότητας των ασθενών με μακροχρόνια χρήση ΠΔ. Αυτό πρέπει να προβλεφθεί από τα αρχικά στάδια του ΣΒΕ. Οι παράγοντες που ευνοούν την ηπατοπάθεια είναι η πιθανή παρουσία αποκλεισμένων εντερικών τμημάτων που δε συμμετέχουν στον κύριο αυλό, η βακτηριακή υπερανάπτυξη, το μήκος < 50 cm υπολειπόμενου λεπτού εντέρου, ο ακραίος υποσιτισμός, η ανεπάρκεια αμινοξέων (ταυρίνη, κυστεΐνη, χολίνη), η παρατεταμένη νηστεία, η ΠΔ που παρέχει > 1gm/kg/ημέρα λιπιδίων, η χρόνια υπεργλυκαιμία, η σήψη και η αυξημένη λιθογένεση [82].

Επίσης, είναι σημαντικό κάθε ασθενής που χρειάζεται ΠΔ στο σπίτι για διάστημα μεγαλύτερο των τριών μηνών να αντιμετωπίζεται από εξειδικευμένο κέντρο για την πρόληψη δυνητικά θανατηφόρων μεταβολικών επιπλοκών [61].

**Πίνακας 5.**

Επιπλοκές του ΣΒΕ και θεραπευτικές επιλογές			
	Λειτουργικές μεταβολές	Επιπλοκές	Θεραπευτικές επιλογές
Στόμαχος	Επιταχυνόμενη γαστρική κένωση (επιβράδυνση από την ειλεοτυφλική βαλβίδα και τη στερεά τροφή) Υπερέκκριση γαστρικού οξέος (υπεργαστριναιμία)	Υπερκινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος και εκκριτική διάρροια Γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη	Αποκατάσταση της εντεροκολικής συνέχειας Διαιτητικώς στερεή τροφή Διπλή δόση PPI για δύο μήνες, στη συνέχεια μονή δόση PPI
Λεπτό έντερο	Επιταχυνόμενη εντερική διέλευση (νήστιδα > ειλεός) Δυσαπορρόφηση λιπών, λιποδιαλυτών βιταμινών, βιταμίνης B12, χολικών οξέων (εκτομή ειλεού) Μικροβιακή υπερανάπτυξη και ζύμωση σε διατεταμένες ή αποκλεισμένες έλικες του εντέρου Βελτίωση της απορροφητικής λειτουργίας (διεγείρεται από εντερική/από του στόματος διατροφή)	Υπερωσμωτική και εκ υπερκινητικότητας διάρροια Στεατόρροια Υπερέκκριση χολής Χολολιθίαση Εκκριτική διάρροια (επιδεινούμενη από βακτηριακή υπερανάπτυξη) Προσθέτει τον κίνδυνο ηπατοπάθειας που σχετίζεται με την ΠΔ	Υγρά ενυδάτωσης και κάψουλες αλατιού του ΠΟΥ (ενεργή μεταφορά νατρίου μαζί με γλυκόζη και αμινοξέα) Συμπληρώματα βιταμινών, ιχνοστοιχείων, ηλεκτρολυτών Φάρμακα που επιβραδύνουν τη διέλευση Χειρουργική διόρθωση των διατεταμένων ή αποκλεισμένων εντερικών ελίκων ± διαδοχική αντιβιοτική θεραπεία Διατήρηση εντερικής/από του στόματος διατροφή
Παχύ έντερο	Επαναπορρόφηση υγρών και ηλεκτρολυτών	Εκκριτική διάρροια λόγω υπερέκκρισης χολής	Διαιτητικός περιορισμός οξαλικών,

	Υπερπλασία κρυπτών του παχέος εντέρου Πρώιμη ανάκτηση ενέργειας από τις ζυμώσεις (μικροβίωμα) Επιβράδυνση του χρόνου διέλευσης και της γαστρικής κένωσης	Νεφρικοί λίθοι οξαλικού οξέος λόγω στεατόρροιας D-γαλακτική εγκεφαλοπάθεια Κολίτιδα και στενώσεις αποκλεισμένου παχέος εντέρου	συμπλήρωμα ασβεστίου Αποφυγή θεραπείας με αντιβιοτικά+++ Αποφυγή γάλατος και των ταχέως απορροφούμενων σακχάρων, διττανθρακικών, νηστείας 24ώρου Υποκλυσμοί με σκευάσματα λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας
PPI: αναστολέας αντλίας πρωτονίων ΠΔ: παρεντερική διατροφή ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας			

## 2.5 Ιατρική διαχείριση του ΣΒΕ

### 2.5.1 Διατροφική διαχείριση

Αρκετές εργασίες δημοσιεύουν εξελίξεις σχετικά με αυτό το θέμα [83], [84]. Συνιστάται η συχνή λήψη μικρών γευμάτων [76]. Τα υποτονικά ροφήματα (νερό, τσάι, καφές) πρέπει να αποφεύγονται, ειδικά σε ασθενείς με εντεροστομία, καθώς αυξάνουν τις απώλειες διά των στομιών και ειδικά την απώλεια ύδατος [85]. Η ενυδάτωση πρέπει να βασίζεται κατά προτίμηση σε διαλύματα γλυκόζης-ηλεκτρολυτών (διάλυμα ενυδάτωσης του ΠΟΥ) ή σε νερό Vichy. Πρέπει να αποφεύγεται η υπερκατανάλωση υγρών κατά τη διάρκεια των γευμάτων.

Η βασική διατροφική σύσταση για το ΣΒΕ είναι η δίαιτα υψηλής θερμιδικής αξίας και υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες προκειμένου να αντισταθμιστεί η δυσαπορρόφηση του συνδρόμου. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα (τυριά) επιτρέπονται (ασβέστιο και θερμίδες σε στερεή μορφή), αλλά το γάλα πρέπει να αποφεύγεται [83]. Δεδομένου ότι η γαστρική κένωση επιταχύνεται στο ΣΒΕ [77], η σίτιση σε στερεά μορφή είναι προτιμότερη από μια υδρική ή με αλεσμένα συστατικά δίαιτα [86]. Σε

ασθενείς με διατηρημένο παχύ έντερο, η πρόσληψη οξαλικών θα πρέπει να περιορίζεται προκειμένου να αποφευχθεί η λιθίαση από οξαλικό ασβέστιο.

Η εντερική διατροφή σταθερής ροής μπορεί να προταθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου προσαρμογής του ΣΒΕ, ιδίως όταν η αυθόρμητη σίτιση είναι ανεπαρκής και/ή όταν ο απογαλακτισμός από την ΠΔ φαίνεται πιθανός. Πράγματι, για ασθενείς με εντεροστομία ή νηστιδο-κολική αναστόμωση, η εντερική διατροφή σταθερής ροής καθιστά δυνατή τη βελτίωση του συντελεστή απορρόφησης κατά 25% μέσο όρο σε σύγκριση με την από του στόματος ισοδύναμη σε θερμίδες διατροφή [87].

Στους ασθενείς με νηστιδοστομία υψηλής ροής, τα συμπληρώματα λιπιδίων μπορούν να αποτελέσουν καλή πηγή θερμίδων, χωρίς να αυξάνουν το ωσμωτικό φορτίο, καθιστώντας δυνατή τη μείωση της δυσφορίας του ασθενούς και του κοινωνικού στίγματος που συνδέεται με μια στομία υψηλής ροής [88]. Όταν διατηρείται η συνέχεια του παχέος εντέρου, τα λιπίδια μπορεί να είναι λιγότερο καλά ανεκτά και μια δίαιτα πλούσια σε σύνθετους υδατάνθρακες είναι πιο κατάλληλη [89], [90].

### **2.5.2 Μέταλλα και συμπληρώματα στοιχειακής διαίτας**

Οι ασθενείς με ΣΒΕ έχουν συχνά διαταραχές των υγρών και των ηλεκτρολυτών. Η υποκαλιαιμία εμφανίζεται συχνά είτε λόγω υπονατρίαμιας είτε λόγω υπομαγνησιαμίας. Η υπασβεστιαμία μπορεί να οφείλεται σε ανεπάρκεια μαγνησίου και/ή βιταμίνης D. Η θεραπεία της υπασβεστιαμίας απαιτεί τη χορήγηση των ενεργών μεταβολιτών της βιταμίνης D (ιδίως της D-1 άλφα) και συμπληρωμάτων μαγνησίου [83], [84], [91], [92].

Συμπληρώματα ψευδαργύρου από το στόμα απαιτούνται όταν η διάρροια υπερβαίνει τα 1000 ml/ημέρα. Η δυσαπορρόφηση λιπιδίων συνοδεύεται από



δυσασπορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών (A, D, E, K), γεγονός που απαιτεί συστηματική χορήγηση συμπληρωμάτων [83]. Επιπλέον, η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης B12 (1000 µg ενδοµυϊκά κάθε 3 μήνες) είναι απαραίτητη μετά από εκτομή του ειλεού [93].

### 2.5.3 Παρεντερική διατροφή

Η παρεντερική διατροφή (ΠΔ) είναι η συνήθης θεραπεία για τη σοβαρή εντερική ανεπάρκεια λόγω ΣΒΕ [60], [74], [75], [94], [95]. Αυτή χορηγείται μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής ή εμφυτευµένης συσκευής (port-a-cath) σε τακτική βάση, κατά προτίµηση τη νύχτα. Η ΠΔ καλύπτει τις ανάγκες που δεν καλύπτονται µόνο από την από του στόματος διατροφή. Η ποσότητα της χορηγούµενης ΠΔ εξαρτάται εποµένως από τις θεωρητικές ενεργειακές απαιτήσεις, την εκτιµώµενη απορρόφηση της από του στόματος δίαιτας, καθώς και τις ανάγκες σε υγρά και ηλεκτρολύτες (που εκτιµώνται από το ισοζύγιο προσλαµβανοµένων-αποβαλλοµένων και τον εργαστηριακό έλεγχο). Η προσθήκη στοιχειακών συστατικών (βιταµίνες και ιχνοστοιχεία) είναι επίσης επιβεβληµένη. Η πρόσληψη λιπιδίων θα πρέπει να περιορίζεται σε 1 γραµµάριο λιπιδίων ανά χιλιόγραµµο ηµερησίως για την πρόληψη της ηπατικής νόσου που σχετίζεται µε την ΠΔ. Καθώς η εντερική απορρόφηση και η πρόσληψη από το στόµα βελτιώνονται σταδιακά, οι απαιτήσεις σε ΠΔ τροποποιούνται. Από την αρχή, είναι απαραίτητο να εκτιµηθούν σωστά οι ανάγκες σε νερό και ηλεκτρολύτες µε ιδιαίτερη προσοχή για τους ασθενείς µε τελική εκστόµωση της νήστιδας, στους οποίους οι απώλειες µπορεί να φτάσουν αρκετά λίτρα ηµερησίως, άρα σηµαντική απώλεια νατρίου και µαγνησίου. Ο ασθενής µπορεί να ξεκινήσει την κατ' οίκον χορήγηση ΠΔ µόνο όταν πρώτα έχει εδραιωθεί ο τρόπος και ο ρυθµός χορήγησης αυτής σε νοσοκοµειακό περιβάλλον µε σωστή ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών,

γεγονός που απαιτεί ενδελεχή αξιολόγηση του ισοζυγίου προσλαμβανομένων-αποβαλλομένων.

#### **2.5.4 Φροντίδα των λειτουργιών του εντέρου**

Διάφορες θεραπείες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μείωση της διάρροιας σε ασθενείς με ΣΒΕ, ανάλογα με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της διάρροιας. Τα οπιούχα φάρμακα που παρατείνουν το χρόνο εντερικής διέλευσης, όπως η λοπεραμίδη ή η κωδεΐνη, μειώνουν τη ροή διά μιας στομίας ή τη διάρροια σε μεταβλητό βαθμό. Μπορούν με αυτό τον τρόπο να προάγουν την απορρόφηση επιβραδύνοντας τη διέλευση. Από την άλλη είναι πιθανό να επιδεινώσουν τη στεατόρροια. Εάν οι υψηλές δόσεις λοπεραμίδης (έως 24 mg ημερησίως) είναι αναποτελεσματικές, μπορεί να δοκιμαστεί η κωδεΐνη (10 έως 60 mg/ημέρα). Για το ΣΒΕ με διατηρημένο παχύ έντερο, συνιστώνται συμπληρώματα ασβεστίου (2 έως 3 mg/ημέρα) για την πρόληψη της υπεροξαλουρίας που είναι δευτεροπαθής λόγω της δυσαπορρόφησης λιπιδίων και της επιπλοκής της, των οξαλικών νεφρικών λίθων [79].

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (proton pump inhibitor-PPI) μπορούν να μειώσουν την έκκριση γαστρικού οξέος, αλλά μπορούν επίσης να προωθήσουν την υπερανάπτυξη βακτηρίων του λεπτού εντέρου. Στην πράξη, η θεραπεία με PPI θα πρέπει να συνταγογραφείται σε όλους τους ασθενείς με ΣΒΕ, σε υψηλή δόση στην αρχική φάση (π.χ. εσομεπραζόλη 40 mg δύο φορές ημερησίως) και τελικά σε άπαξ ημερησίως (40 mg/ημέρα). Μετά από ένα έτος, η θεραπεία με PPI μπορεί να διακοπεί, ιδίως για τους ασθενείς των οποίων το παχύ έντερο βρίσκεται σε συνέχεια με το λεπτό έντερο.

Ο βακτηριακός αποικισμός του λεπτού εντέρου μπορεί να είναι ένας μηχανισμός διάρροιας. Η βακτηριακή υπερανάπτυξη και οι διαδικασίες ζυμώσεων στο

λεπτό έντερο μπορούν να παρουσιαστούν με κλινική εικόνα μετεωρισμού, διάρροιας και ανορεξίας και θα πρέπει να εξετάζεται εάν το λεπτό έντερο εμφανίζεται διατεταμένο. Ο βακτηριακός αποικισμός του λεπτού εντέρου φαίνεται να είναι πιο συχνή επιπλοκή στον παιδιατρικό πληθυσμό. Ο έλεγχος του φαινομένου στον ενήλικα είναι δύσκολος, επειδή η εξέταση εκπνοής υδρογόνου και μεθανίου είναι δύσκολο να ερμηνευθεί όταν η διέλευση του λεπτού εντέρου είναι ταχεία. Επί αμφιβολίας, μπορεί να δοκιμαστεί η βραχυπρόθεσμη από του στόματος αντιβιοτική θεραπεία που επικεντρώνεται σε αναερόβια και αρνητικούς κατά Gram βακίλους.

Τέλος, η οκτρεοτίδη μπορεί να είναι χρήσιμη επειδή μειώνει την παροχή των εντεροστομιών υψηλής ροής έως και 30%, αν και δεν συνιστάται για μακροχρόνια θεραπεία λόγω των πολυάριθμων πιθανών παρενεργειών της και της έλλειψης βελτίωσης της εντερικής απορρόφησης [96]. Η θεραπεία αυτή ωστόσο μερικές φορές αποδεικνύεται χρήσιμη, ιδίως στην οξεία μετεγχειρητική φάση, ενώ παράλληλα παρακολουθείται η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ολόκληρη η φροντίδα των λειτουργιών του εντέρου συνοψίζεται στον Πίνακα 6.

### **2.5.5 Τροφικοί παράγοντες**

Για το ΣΒΕ με χρόνια εντερική ανεπάρκεια και εξάρτηση από ΠΔ, μπορούν να προταθούν τροφικοί παράγοντες για τη μείωση της εξάρτησης από την ΠΔ. Έχουν δοκιμαστεί διάφοροι ορμονικοί παράγοντες για την προώθηση της φαρμακολογικής προσαρμογής. Μεταξύ αυτών των παραγόντων, οι GLP-1 και GLP-2, η αυξητική ορμόνη και η οκτρεοτίδη (ανάλογο σωματοστατίνης) είναι οι πιο μελετημένοι και έχουν αποτελέσει αντικείμενο πολλών θεραπευτικών δοκιμών [97]–[99].

#### 2.5.5.α Αυξητική ορμόνη (GHRH)

Όταν το ΣΒΕ απαιτεί  $\leq 3$  χορηγήσεις ΠΔ ή εγχύσεις υγρών και ηλεκτρολυτών την εβδομάδα, χορηγείται ανασυνδυασμένη ανθρώπινη αυξητική ορμόνη για τέσσερις εβδομάδες (GHRH: 0,05 έως 0,10mg/kg/ημέρα) σε συνδυασμό με διατροφή εμπλουτισμένη σε γλουταμίνη τόσο ενδοφλεβίως όσο και από το στόμα, καθώς επίσης και σε τροποποιημένη δίαιτα εμπλουτισμένη σε υδατάνθρακες που μπορούν να ζυμωθούν από το παχύ έντερο. Αυτό καθιστά δυνατή την απόσυρση από την κατ' οίκον ΠΔ [98], [100]. Χρησιμοποιώντας αυτό το σχήμα, οι Byrne και συνεργάτες πέτυχαν την απόσυρση από την κατ' οίκον ΠΔ στο 40% των 47 ενηλίκων που έλαβαν μακροχρόνια ΠΔ για 6 χρόνια και τη μείωση της συχνότητας των εγχύσεων ΠΔ σε ένα άλλο 40% των περιπτώσεων που είχαν  $< 100$  εκατοστά εναπομείναντος λεπτού εντέρου χωρίς κόλον και 50 εκατοστά λεπτού εντέρου με κόλον σε συνέχεια μετά από παρακολούθηση ενός έτους [98]. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν στις 12 εβδομάδες σε μια προοπτική μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Παρόλο που η συνδυασμένη χρήση ειδικών εντερικών συστατικών και GHRH φαίνεται δελεαστική, η επίδραση της GHRH από μόνη της αν και πραγματική, καταλήγει να είναι παροδική.

#### 2.5.5.β GLP-1

Πρόσφατα, μια πιλοτική μελέτη πέντε ασθενών με ΣΒΕ που έλαβαν θεραπεία με έναν αγωνιστή GLP-1 έδειξε μείωση των απαιτήσεων σε ΠΔ και επιβράδυνση της εντερικής διέλευσης με αυξημένη διούρηση [101], [102].

#### 2.5.5.γ GLP-2

Η πρώτη ελεγχόμενη μελέτη που δημοσιεύτηκε ανέφερε θετικά αποτελέσματα της χορήγησης GLP-2 σε ασθενείς με ΣΒΕ και εντεροστομία. Η χορήγηση GLP-2 ήταν

πιο αποτελεσματική στη μείωση των απωλειών υγρών-ηλεκτρολυτών (-400ml) παρά στη βελτίωση της απορρόφησης (+11%) [103]. Μια δεύτερη μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ενός συνθετικού αναλόγου GLP-2 διάρκειας τριών εβδομάδων, έδειξε συγκρίσιμα αποτελέσματα και επίσης βελτίωση της ανάπτυξης του βλεννογόνου του ειλεού [104]. Σε μια πιο μακροπρόθεσμη μελέτη φάσης III το 2012 συγκρίθηκε η χρήση της τεντουγλουτίδης 0,05mg/kg/ημέρα έναντι του εικονικού φαρμάκου σε 88 ασθενείς επί δύο έτη. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με GLP-2, το 63% ανταποκρίθηκε στη θεραπεία έναντι του 30% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (στατιστικά σημαντική διαφορά,  $P=0,002$ ), με την ανταπόκριση να ορίζεται ως τουλάχιστον 20% εβδομαδιαία μείωση του όγκου της ΠΔ σε διάστημα 20 εβδομάδων με διατήρηση της μείωσης στις 24 εβδομάδες. Στο σκέλος της τεντουγλουτίδης, υπήρξε μέση μείωση 4,4 λίτρων ΠΔ ανά εβδομάδα την εβδομάδα 24, έναντι μείωσης 2,3 λίτρων ανά εβδομάδα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, υπήρξε αύξηση της μορφολογικής προσαρμογής του παχέος εντέρου με αύξηση του βάθους των κρυπών [105]. Επιπλέον, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανάλογα GLP-2 φάνηκε να έχουν αυξημένα επίπεδα κιτρουλίνης πλάσματος την εβδομάδα 24 σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, που πιθανώς αντανακλά την ανάπτυξη των εντεροκυττάρων, αλλά δεν υπήρξε καμία σαφής συσχέτιση μεταξύ της τροποποίησης της κιτρουλλιναιμίας και του όγκου της εβδομαδιαίας ΠΔ [106].

Έτσι, η GLP-2 επιτρέπει στατιστικά σημαντική μείωση της εξάρτησης από την ΠΔ και βελτιώνει την ποιότητα ζωής [105]. Παρ' όλα αυτά, οι επιδράσεις αυτές είναι αναστρέψιμες στο τέλος της θεραπείας και συνεπώς απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία.

Τα ανάλογα GLP-2 κατέχουν προνομιακή θέση στη διαχείριση των ασθενών με ΣΒΕ, όπως αντικατοπτρίζεται στις τελευταίες συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παρεντερικής και Εντερικής Διατροφής (European Society of Parenteral and Enteral

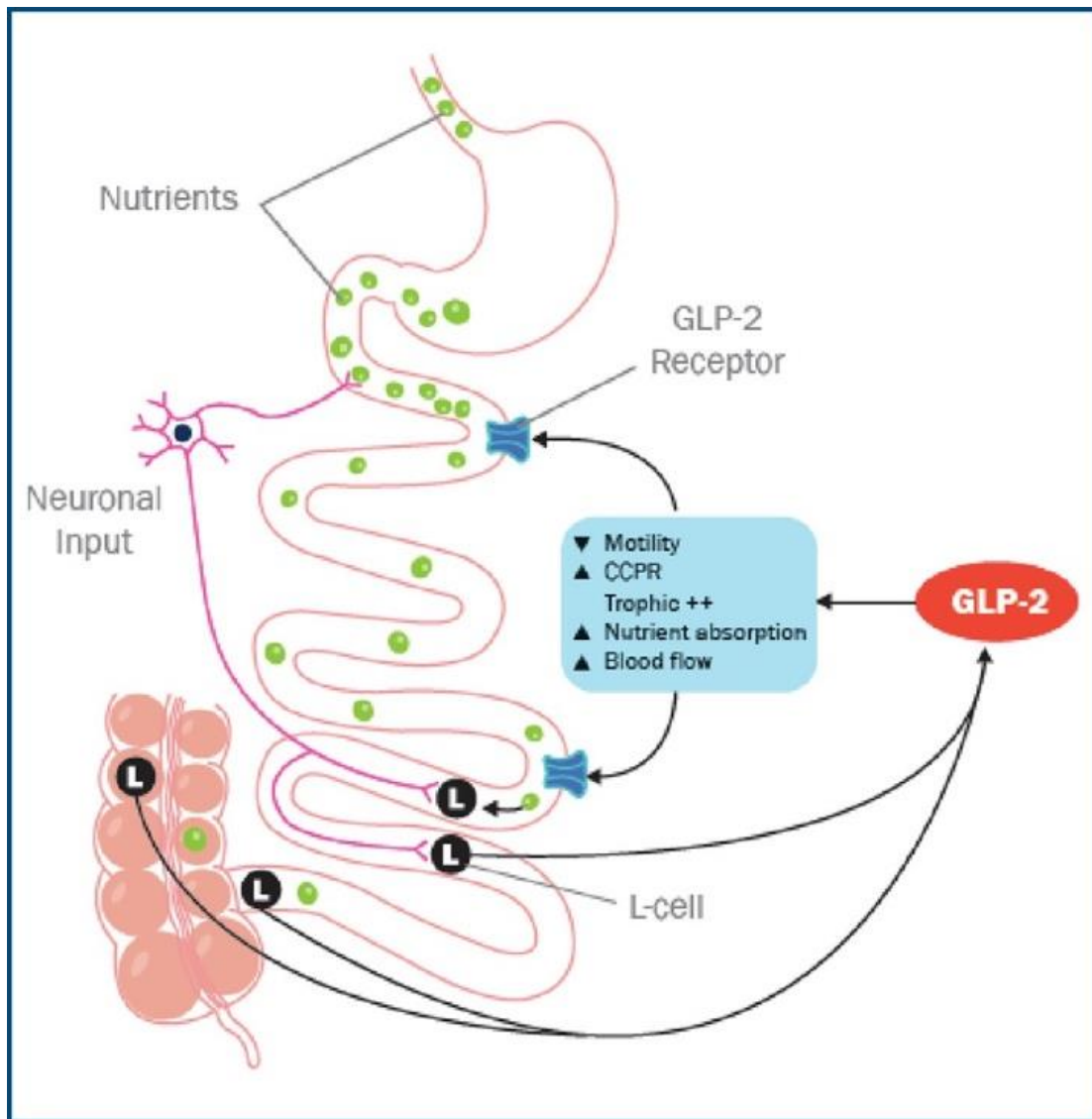
Nutrition-ESPEN) [107]. Η θεραπεία με ανάλογα GLP-2 πρέπει να συνταγογραφείται από εξειδικευμένα κέντρα που διαθέτουν εμπειρία στη διάγνωση και τη διαχείριση του ΣΒΕ και είναι επίσης σε θέση να αξιολογήσουν αντικειμενικά το κλινικό όφελος σε σχέση με τα μειονεκτήματα, τις παρενέργειες, τους πιθανούς κινδύνους και τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Οι μηχανισμοί δράσης της GLP-2 συνοψίζονται στην Εικόνα 4.

### Πίνακας 6.

Φροντίδα των λειτουργιών του εντέρου: αποτελέσματα, δοσολογία και αντενδείξεις			
	Αποτέλεσμα	Δόση	Αντένδειξη
Επιβράδυνση της διέλευσης του γαστρεντερικού σωλήνα	Μείωση της συχνότητας των κενώσεων Αύξηση της απορρόφησης (με την επιβράδυνση του χρόνου διέλευσης) Μπορεί να επιδεινώσει τη στεατόρροια	Λοπεραμίδη 8-16 mg/ημέρα Κωδεΐνη 10 mg, 6-10 την ημέρα	Στένωση εντέρου Αντεστραμμένη νήστιδα
Αναστολέας αντλίας πρωτονίων	Μείωση της έκκρισης γαστρικού οξέος Αύξηση της απορρόφησης Μπορεί να ενθαρρύνει την υπερανάπτυξη/ δραστηριότητα ζύμωσης των βακτηρίων	Δόση δύο φορές την ημέρα ΕΦ χορήγηση εάν < 60 cm λεπτού εντέρου	
Χολεστυραμίνη	Έλεγχος της υπερέκκρισης χολής εάν ο ασθενής δεν έχει στεατόρροια > 20 g/ημέρα (μικρή σε μήκος εκτομή του ειλεού)	Δεν χορηγείται με τα γεύματα (2 ώρες πριν από τα γεύματα ή πριν τον ύπνο)	Στεατόρροια > 20 g/ημέρα (ΣΒΕ με εκτεταμένη εκτομή ειλεού)
Ουρσοδεοξυχολικό οξύ	Μείωση της χολόστασης που σχετίζεται με ΠΔ Γαλακτωματοποίηση λιπιδίων	800 mg/ημέρα	Εκτεταμένη εκτομή ειλεού
Ανθρακικό ασβέστιο	Μείωση της υπερέκκρισης χολής	2-6 g/ημέρα, δεν χορηγείται με τα γεύματα	

Αντιβιοτική θεραπεία (κατευθυνόμενη κατά των αναερόβιων και αρνητικών κατά Gram βακτηρίων)	Μείωση του χρόνιου βακτηριακού αποικισμού του λεπτού εντέρου με σχετιζόμενη διάρροια Τροποποίηση της χλωρίδας του παχέος εντέρου με σχετιζόμενη διάρροια/δυσασπορρόφηση	Για ασθενείς με διατεταμένο ή αποκλεισμένο έντερο Σύντομες δοκιμαστικές θεραπείες	Τύπος II/III ΣΒΕ: μπορεί να αυξήσει τον όγκο των κοπράνων
Οκτρεοτίδη	30% μείωση της ροής για στομίες υψηλής παροχής Δεν βελτιώνει την απορρόφηση Θεωρητικά αντιπροσαρμοστική δράση και τάση για μακροχρόνια υποτροπή	100-300 g/ημέρα Οξεία φάση ή διαλείπουσα χρήση	Αποτυχία μείωσης της ροής
ΕΦ: ενδοφλέβια, ΠΔ: παρεντερική διατροφή, ΣΒΕ: σύνδρομο βραχέος εντέρου.			



**Εικόνα 4.** Μηχανισμοί δράσης του Glucagon-like Peptide-2 (GLP-2) [108].

## 2.6 Χειρουργική διαχείριση του ΣΒΕ

### 2.6.1 Επανορθωτική χειρουργική

#### 2.6.1.α Αποκατάσταση της πεπτικής συνέχειας

Σε ασθενείς με ΣΒΕ και εντεροστομία, πρέπει να αξιολογείται η δυνατότητα αποκατάστασης της πεπτικής συνέχειας προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η λειτουργία του πεπτικού, ιδίως με τη συμπερίληψη του παχέος εντέρου, εάν είναι δυνατόν.



Πράγματι, η αποκατάσταση της συνέχειας θα βελτιώσει την πρόγνωση και τη διαχείριση του ασθενούς με διάφορους τρόπους:

- η απουσία εγγύς στομίας θα μειώσει τον κίνδυνο αφυδάτωσης, διαταραχών του ύδατος και των ηλεκτρολυτών,
- κυρίως, όπως έχουμε ήδη συζητήσει, η αποκατάσταση της συνέχειας μεταξύ λεπτού εντέρου και παχέος εντέρου θα καταστήσει δυνατή τη μείωση της εξάρτησης από την ΠΔ και, συνεπώς, τη βελτίωση της μακροπρόθεσμης επιβίωσης [64]. Στην πράξη, προτείνεται η αποκατάσταση της συνέχειας του πεπτικού 3-6 μήνες μετά την τελευταία χειρουργική επέμβαση, προκειμένου να διευκολυνθεί όσο το δυνατόν περισσότερο η ανάρρωση και να μειωθεί έτσι ο κίνδυνος μετεγχειρητικής νοσηρότητας.

Η απλή αποκατάσταση της συνέχειας του πεπτικού συστήματος θα είναι επαρκής για την επίτευξη του απογαλακτισμού από την ΠΔ στους περισσότερους ασθενείς με ΣΒΕ τύπου II (ασθενείς που έχουν το μεγαλύτερο μέρος του παχέος εντέρου αλλά όχι την ειλεο-τυφλική βαλβίδα) με τουλάχιστον 65 cm εναπομείναντος λεπτού εντέρου, ή ΣΒΕ τύπου III (ασθενείς που έχουν ολόκληρο το παχύ έντερο συμπεριλαμβανομένης της ειλεο-τυφλικής βαλβίδας) με τουλάχιστον 35 cm εναπομείναντος λεπτού εντέρου [57].

Σε ασθενείς με ανεπαρκές μήκος εντέρου ώστε να ελπίζουν σε απόσυρση από την ΠΔ, πρέπει να συζητηθεί και να πραγματοποιηθεί μια συμπληρωματική χειρουργική διαδικασία κατά τη στιγμή της αποκατάστασης της συνέχειας του πεπτικού. Έχουν προταθεί δύο τύποι συμπληρωματικών χειρουργικών τεχνικών:

- τεχνική για την αύξηση της επιφάνειας επαφής του εντέρου,
- τεχνική για την επιβράδυνση της εντερικής διέλευσης.

### 2.6.1.β Τεχνικές για την αύξηση της εντερικής επιφάνειας

Η κοινή αρχή αυτών των τεχνικών είναι η χειρουργική επιμήκυνση του εναπομείναντος λεπτού εντέρου. Έχουν προταθεί δύο τεχνικές.

- Η τεχνική Bianchi ή LILT (Longitudinal Intestinal Lengthening and Tailoring) συνίσταται στη διχοτόμηση ενός τμήματος μήκους 10 cm του λεπτού εντέρου κατά τον άξονά του. Τα δύο τμήματα που προκύπτουν με αυτόν τον τρόπο θα επανασυνδεθούν στη συνέχεια το ένα μετά το άλλο προκειμένου να επιτευχθεί διπλασιασμός του μήκους του εντέρου [109](Εικόνα 5).
- Η σειριακή εγκάρσια εντεροπλαστική ή STEP, συνίσταται στην πραγματοποίηση πολλαπλών διατομών διατεταμένου λεπτού εντέρου με χρήση ευθύγραμμου μηχανικού κοπτοράπτη, τοποθετημένων ως "σκαλοπάτια μιας σκάλας", προκειμένου να επιτευχθεί επιμήκυνση του συνολικού μήκους του λεπτού εντέρου [109](Εικόνα 6).

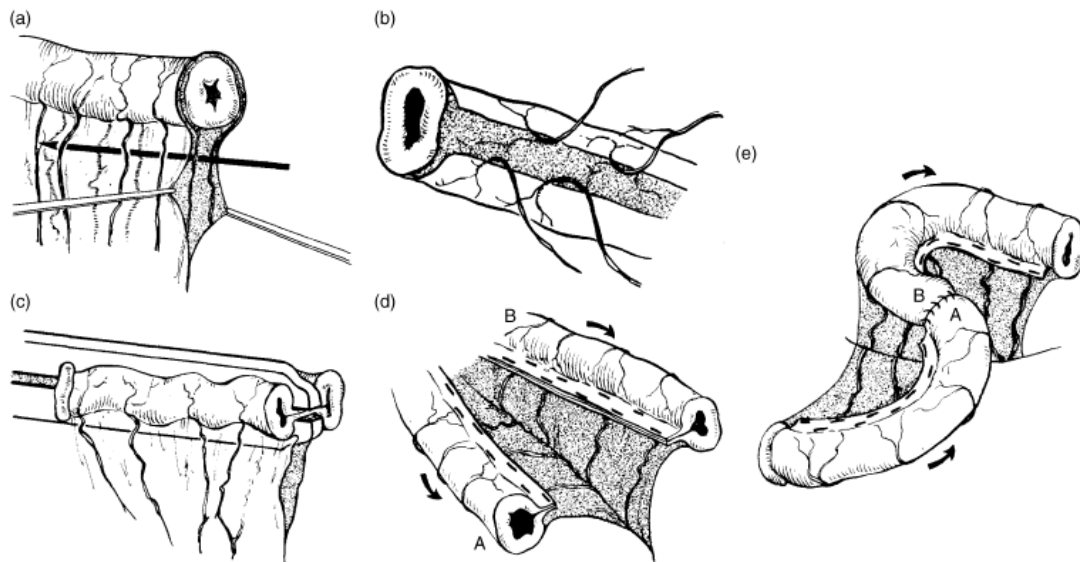
Οι δύο αυτές τεχνικές έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους στη μείωση της εξάρτησης από την ΠΔ με αποδεκτή περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα. Έτσι, η τεχνική Bianchi επιτρέπει τη βελτίωση της απορρόφησης και συνεπώς τη δυνατότητα απογαλακτισμού ορισμένων ασθενών από την ΠΔ (15/31 σύμφωνα με τα στοιχεία Bianchi του 2003 [110]). Ομοίως, μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 78 βρέφη με ΣΒΕ έδειξε ότι η εγκάρσια εντεροπλαστική είχε επιτύχει εντερική αυτονομία στο 47% αυτών [111].

Ωστόσο, οι τεχνικές αυτές έχουν περιγραφεί στην παιδοχειρουργική βιβλιογραφία και φαίνεται δύσκολο να εφαρμοστούν στους ενήλικες για δύο κυρίως λόγους:

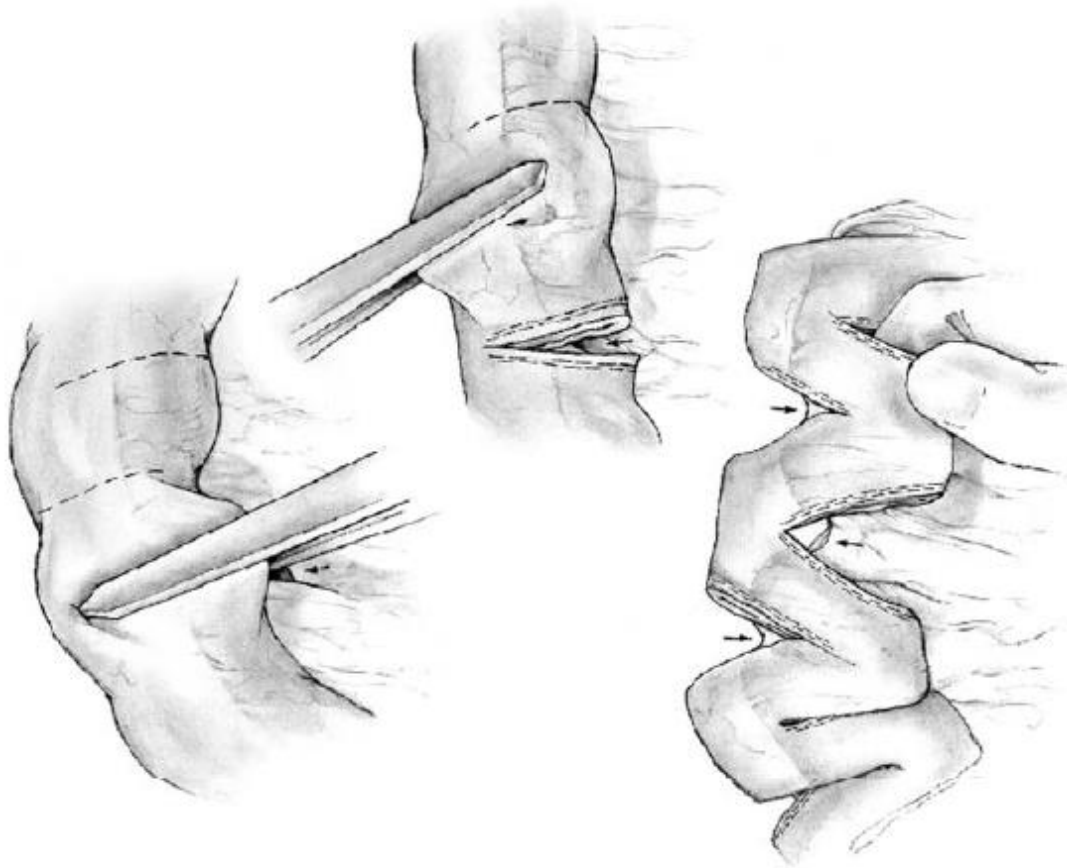
- οι δύο τεχνικές επιτρέπουν την επιμήκυνση του εντέρου με κόστος τη μείωση του διαμετρήματός του και επομένως είναι υλοποιήσιμες μόνο σε περίπτωση

διατεταμένου λεπτού εντέρου ή του οποίου η πλαστικότητα θα επιτρέψει την αποφυγή του κινδύνου μετεγχειρητικής στένωσης,

- και οι δύο δημιουργούν προβλήματα στην αγγείωση των τμημάτων του εντέρου που συμμετέχει και συνεπώς, πρέπει να εκτελούνται σε ασθενή με βέλτιστο αγγειακό δίκτυο. Αυτό είναι ασυνήθιστο σε ενήλικες με ΣΒΕ, των οποίων η πρωτοπαθής παθολογία είναι συχνά ισχαιμικής φύσεως. Στην πράξη και για τους λόγους αυτούς, δεν έχουμε εμπειρία με αυτές τις τεχνικές σε ενήλικες ασθενείς με ΣΒΕ.



**Εικόνα 5.** Η τεχνική Bianchi ή LILT (Longitudinal Intestinal Lengthening and Tailoring) [112].



**Εικόνα 6.** Η σειριακή εγκάρσια εντεροπλαστική ή STEP [112].

#### 2.6.1.γ Τεχνικές με στόχο την επιβράδυνση της εντερικής διέλευσης

Στο πλαίσιο αυτό, η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη τεχνική είναι αυτή της "ανεστραμμένης εντερικής έλικας". Αποτελείται από τη διαίρεση, την αναστροφή και την αντιπερισταλτική αναστόμωση ενός τμήματος του λεπτού εντέρου. Προκειμένου να μεγιστοποιηθεί η αποτελεσματικότητά της, αυτό το ανεστραμμένο τμήμα πρέπει να κατασκευαστεί όσο το δυνατόν πιο περιφερικά στο λεπτό έντερο. Στην πράξη, η τεχνική αυτή εκτελείται κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης της πεπτικής συνέχειας. Εντοπίζονται τα τελευταία δέκα εκατοστά του εναπομείναντος λεπτού εντέρου και το μεσεντέριο παρασκευάζεται με τέτοιο τρόπο ώστε να διατηρηθεί το αγγειακό στέλεχος που το αιματώνει για να προληφθεί η ισχαιμία. Στη συνέχεια εκτελούνται δύο

αναστομώσεις: μια εγγύς έντερο-έντερο, τελικό-τελική αναστόμωση, που συνήθως ράβεται στο χέρι και μια έντερο-κολική τελικό-πλαγία αναστόμωση, για να μεγιστοποιηθεί το μήκος του λεπτού εντέρου στην πεπτική οδό. Το ιδανικό μήκος του ανεστραμμένου πεπτικού τμήματος πρέπει να είναι περίπου 10 cm, καθώς ένα μικρότερο τμήμα σχετίζεται με μειωμένη αποτελεσματικότητα, ενώ ένα μεγαλύτερο τμήμα μπορεί να οδηγήσει σε λειτουργικές διαταραχές αποφρακτικού τύπου [113].

Το ανεστραμμένο τμήμα επιβραδύνει την εντερική διέλευση και έτσι βελτιώνει την απορρόφηση των συστατικών της τροφής, μειώνοντας έτσι τον βαθμό εξάρτησης από την ΠΔ [113]–[115]. Αναφέρουμε τα αποτελέσματα αυτής της τεχνικής σε 38 ασθενείς με ΣΒΕ (49 εκατοστά υπολειπόμενου λεπτού εντέρου κατά μέσο όρο) που ήταν πλήρως εξαρτημένοι από ΠΔ. Στα πέντε χρόνια, η εξάρτηση από την ΠΔ μειώθηκε για όλους τους ασθενείς, επιτρέποντας μείωση του αριθμού των εγχύσεων που απαιτούνται ανά εβδομάδα και με πλήρη διακοπή της ΠΔ σχεδόν στους μισούς ασθενείς (45%) [113]. Αυτά τα καλά αποτελέσματα στη θεραπεία της χρόνιας εντερικής ανεπάρκειας είχαν ως αποτέλεσμα ένα πολύ ικανοποιητικό ποσοστό μακροπρόθεσμης συνολικής επιβίωσης 84% στα πέντε χρόνια [113].

### **2.6.2 Μεταμόσχευση εντέρου**

Η χειρουργική αποκατάσταση δεν είναι πάντα δυνατή, ειδικά σε περιπτώσεις ολικής ή υφολικής εντερεκτομής όπου δεν απομένει μήκος λεπτού εντέρου για να πραγματοποιηθεί μια μικρή ανεστραμμένη έλικα ή για να επιτραπεί ο απογαλακτισμός από την ΠΔ. Σε αυτούς τους ασθενείς, η μόνη εναλλακτική λύση στη δια βίου ολική ΠΔ παραμένει η μεταμόσχευση εντέρου. Στην πράξη, προκύπτει η ένδειξη για μεταμόσχευση σε ασθενείς των οποίων η ζωή απειλείται μεσοπρόθεσμα από μια σοβαρή επιπλοκή της ΠΔ (επικείμενη ή συνεχιζόμενη ηπατική ανεπάρκεια, θρόμβωση

≥ 2 κύριες φλέβες πρόσβασης, συχνές λοιμώξεις του κεντρικού φλεβικού καθετήρα, συχνή σοβαρή αφυδάτωση) ή σε περιπτώσεις όπου η πρωτοπαθής παθολογία ενέχει υψηλό κίνδυνο θανάτου (δεσμοειδής όγκος σε οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση ή συγγενείς παθήσεις με εξαιρετικά βραχύ λεπτό έντερο), αλλά η μεταμόσχευση εντέρου μπορεί επίσης να συζητηθεί σε περίπτωση κακής ποιότητας ζωής παρά τη βέλτιστη ιατρική θεραπεία [58], [60]. Όταν προτείνεται, η μεταμόσχευση εντέρου μπορεί να αφορά μόνο το έντερο, το έντερο και το ήπαρ (σε περίπτωση σχετιζόμενης ηπατοπάθειας, που σχετίζεται συχνότερα με μακροχρόνια ΠΔ) ή πολλαπλά όργανα (ήπαρ, πάγκρεας, στομάχι...) σε περίπτωση διάχυτης παθολογίας όπως η χρόνια ψευδοαπόφραξη του εντέρου.

Μέχρι σήμερα, έχουν πραγματοποιηθεί περί τις 3000 μεταμοσχεύσεις εντέρου σε περί τα 80 κέντρα παγκοσμίως, εκ των οποίων το 45% αφορούσε μόνο λεπτό έντερο, το 31% των περιπτώσεων αφορούσε ταυτόχρονα μεταμόσχευση ήπατος και το 24% των περιπτώσεων πολυσπλαχνική μεταμόσχευση [116]. Στη Γαλλία, από την 1η Ιανουαρίου 2015, είχαν πραγματοποιηθεί συνολικά 27 μεταμοσχεύσεις εντέρου, εκ των οποίων οι έξι ήταν μόνο λεπτό έντερο, οι εννέα ήπατος-εντέρου, και δώδεκα ήταν πολυσπλαχνικές μεταμοσχεύσεις (τα στοιχεία παρέχονται από το Agence Biomédecine).

Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης εντέρου είναι ενθαρρυντικά. Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα, που δημοσιεύθηκαν μετά το 2000, η επιβίωση ασθενών σε 1 έτος, 5 έτη και 10 έτη είναι 77%, 58% και 47% αντίστοιχα, και η επιβίωση του μοσχεύματος σε 1 έτος, 5 έτη και 10 έτη είναι 71%, 50 %, και 41% αντίστοιχα [116]. Αυτά τα αποτελέσματα βελτιώνονται σταθερά. Διάφοροι παράγοντες σχετίζονται με βελτιωμένη πρόγνωση στην πολυπαραγοντική ανάλυση, τόσο για την επιβίωση του ασθενούς όσο και για την επιβίωση του μοσχεύματος: η τεχνογνωσία του

μεταμοσχευτικού κέντρου ( $\geq 10$  μοσχεύματα ανά έτος), η δυνατότητα κατ' οίκον φροντίδας του ασθενούς πριν από τη μεταμόσχευση (σε αντίθεση με την ανάγκη για μακροχρόνια νοσηλεία) και τα μέτρα κατά της απόρριψης με αλεμτουζουμάμπη, ορό κατά των λεμφοκυττάρων ή, ιδιαίτερα, με αντίσωμα υποδοχέα αντι-IL2 αντί με FK506 (Tacrolimus) [117] (<http://www.intestinaltransplant.org>). Αντίθετα, δεν έχει δειχθεί στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των καμπυλών επιβίωσης για τους διαφορετικούς τύπους μεταμόσχευσης (απομονωμένο λεπτό έντερο, λεπτό έντερο-ήπαρ ή πολυσπλαχνικό). Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα αποτελέσματα, φαίνεται δικαιολογημένο αυτή τη στιγμή να προτείνουμε μεταμόσχευση μόνο ως έσχατη λύση, σε ασθενείς που είναι πλήρως εξαρτημένοι από ΠΔ και των οποίων η πρόγνωση επιβίωσης απειλείται μεσοπρόθεσμα από μια σοβαρή επιπλοκή της ΠΔ.

## **2.7 Συμπεράσματα**

Το ΣΒΕ είναι μια σπάνια κλινική οντότητα, που εμφανίζεται ως επιπλοκή σοβαρών εντερικών παθήσεων που απαιτούν εκτεταμένη εκτομή του εντέρου. Είναι η κύρια αιτία χρόνιας εντερικής ανεπάρκειας και μπορεί να ευθύνεται για επιπλοκές όπως ο υποσιτισμός και οι διαταραχές υγρών και ηλεκτρολυτών. Η τυπική θεραπεία για την εντερική ανεπάρκεια λόγω ΣΒΕ είναι η ΠΔ. Προκειμένου να μειωθεί η εξάρτηση από την ΠΔ, είναι απαραίτητο να προωθηθεί η προσαρμογή του υπολειπόμενου πεπτικού σωλήνα του ασθενούς, με τη διατήρηση μιας δίαιτας από του στόματος, με τη διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων αποκατάστασης του πεπτικού και πιθανώς με τη χρήση τροφικών παραγόντων όπως τα ανάλογα GLP-2.

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συνεχής παραγωγή νέου βλεννογόνου στο λεπτό έντερο είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ακεραιότητας και της λειτουργικότητας αυτού του ζωτικής σημασίας οργάνου της πεπτικής οδού. Αναφέρθηκε ήδη ότι η διαδικασία ανανέωσης του βλεννογόνου ενορχηστρώνεται από την παρουσία εντερικών βλαστικών κυττάρων, που βρίσκονται κυρίως στις κρύπτες του Lieberkühn. Αυτά τα βλαστικά κύτταρα υφίστανται διαίρεση και διαφοροποίηση, δημιουργώντας διάφορους εξειδικευμένους τύπους κυττάρων που εδράζονται στο βλεννογόνο. Μεταξύ αυτών των κυτταρικών τύπων είναι τα εντεροκύτταρα που είναι υπεύθυνα για την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, τα βλεννοπαραγωγά κύτταρα που παράγουν βλέννη για λίπανση και προστασία και τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα που συμμετέχουν στην ορμονική σηματοδότηση. Η συνεχής εναλλαγή αυτών των κυττάρων εξασφαλίζει την αντικατάσταση των κατεστραμμένων ή γηρασμένων κυττάρων, συμβάλλοντας στην ανθεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα του λεπτού εντέρου στο ρόλο του να απορροφά θρεπτικά συστατικά από το περιεχόμενο της τροφής.

Η ανάγκη για συνεχή ανανέωση του βλεννογόνου είναι ιδιαίτερα κρίσιμη για την αντιμετώπιση διαφόρων προκλήσεων, όπως η έκθεση σε τοξίνες, παθογόνα ή οι μηχανικές δυνάμεις που σχετίζονται με τη διαδικασία της πέψης. Επιπλέον, καταστάσεις όπως οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΦΝΕ) ή οι λοιμώξεις μπορούν να οδηγήσουν σε βλάβη και καταστροφή του βλεννογόνου. Η ικανότητα του λεπτού εντέρου να δημιουργεί συνεχώς νέο βλεννογόνο όχι μόνο διευκολύνει την αποκατάσταση από τέτοιες προσβολές αλλά διαδραματίζει και προληπτικό ρόλο στη διατήρηση ενός φραγμού έναντι επιβλαβών ουσιών. Αυτή η δυναμική διαδικασία αναδεικνύει την αξιοσημείωτη προσαρμοστική ικανότητα του λεπτού εντέρου και

υπογραμμίζει τη σημασία της κατανόησης και της υποστήριξης της ανανέωσης του βλεννογόνου για τη συνολική υγεία του γαστρεντερικού σωλήνα.

Το Σύνδρομο Βραχέος Εντέρου (ΣΒΕ) περιλαμβάνει ολόκληρο φάσμα νοσηρών οντοτήτων, από δυσλειτουργία μεγάλου τμήματος του εντέρου - και συνεπώς αδυναμία απορρόφησης - μέχρι ύπαρξη βραχέος υπολλείματος εντέρου συνέπεια συνήθως χειρουργικής εξαίρεσης για διάφορους λόγους. Το ΣΒΕ μπορεί να εμφανιστεί εάν αφαιρεθεί περισσότερο από το 50% του λεπτού εντέρου ή όταν απομείνει λιγότερο από 100 cm από το λεπτό έντερο. Αυτό το κρίσιμο τμήμα του πεπτικού συστήματος είναι υπεύθυνο για την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών από την προσλαμβανόμενη τροφή. Τα άτομα με σύνδρομο λεπτού εντέρου αντιμετωπίζουν συχνά προβλήματα στην απορρόφηση βασικών θρεπτικών συστατικών, οδηγούμενα σε δυσαπορρόφηση και υποσιτισμό. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διάρροια, απώλεια βάρους και διατροφικές ελλείψεις.

Συχνές καταστάσεις που οδηγούν σε ΣΒΕ είναι η ατρησία του εντέρου, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, η συστροφή του μεσεντερίου, απότοκο συγγενούς παθολογικής εξέλιξης της καθήλωσης του λεπτού και του παχέος εντέρου, η εκτεταμένη εντερική αγγιλίωση, το «εξαφανισμένο έντερο» που συχνά συνδέεται με γαστρόσχιση και περιστασιακά το καταστροφικό τραύμα. Η ατρησία είναι περισσότερο επιδεκτική σε επιτυχημένη χειρουργική επέμβαση από άλλες αιτίες, εκτός από όταν σχετίζεται με γαστρόσχιση. Η ενδογενής δυσκινητικότητα έχει κακή πρόγνωση. Η εκτεταμένη εντερική αγγιλίωση σπάνια είναι επιδεκτική οποιασδήποτε μορφής χειρουργικής επέμβασης χωρίς μεταμόσχευση.

Η αντιμετώπιση του ΣΒΕ περιλαμβάνει συνήθως μια διεπιστημονική προσέγγιση, η οποία περιλαμβάνει διαιτητικές τροποποιήσεις, συμπληρώματα διατροφής και, σε ορισμένες περιπτώσεις, ιατρικές παρεμβάσεις για την ενίσχυση της

απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών. Παρά τις προκλήσεις του, οι εξελίξεις στην ιατρική περίθαλψη και τη διατροφή έχουν βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ατόμων που ζουν με ΣΒΕ, τονίζοντας τη σημασία ενός ολοκληρωμένου και προσαρμοσμένου σχεδίου θεραπείας.

Ο στόχος οποιουδήποτε προγράμματος θεραπείας του ΣΒΕ είναι η επίτευξη διατροφικής εντερικής αυτονομίας. Αυτό πρέπει να ξεκινήσει με τη διατήρηση όσο το δυνατόν περισσότερο εντέρου από τη στιγμή της πρώτης εμφάνισης κάποιας από τις παραπάνω νόσους. Οι διαδικασίες επιμήκυνσης του εντέρου υποδεικνύονται μόνο εάν υπάρχει επαρκής διαστολή του εντέρου. Οι διαθέσιμες επιλογές για να διατηρήσουμε μήκος εντέρου είναι να κλείσουμε έγκαιρα στομίες, να απελευθερώσουμε συμφύσεις και να αφαιρέσουμε στενώσεις που προκαλούν απόφραξη, και τέλος, να διατηρήσουμε μήκος με επεμβάσεις επιμήκυνσης του λεπτού εντέρου. Αυτές οι διαδικασίες στοχεύουν στη βελτίωση της αποτελεσματικής περισταλτικότητας, μειώνοντας την βακτηριακή υπερανάπτυξη και βελτιώνοντας την επαφή των θρεπτικών συστατικών με τον εντερικό βλεννογόνο για να μεγιστοποιηθεί η απορρόφηση και η προσαρμογή του εντέρου. Η επέμβαση διαμήκους συναρμολόγησης Bianchi και η επέμβαση σειριακής εγκάρσιας εντεροπλαστικής (STEP) δοκιμάστηκαν στο χρόνο παρέχοντας σημαντική βελτίωση στην εντερική διατροφική αυτονομία σε περίπου 60% των περιπτώσεων. Στο ΣΒΕ χωρίς διάταση αυτού, οι προσπάθειες για «μηχανική» καθυστέρηση της διέλευσης (βαλβιδικοί μηχανισμοί, ανεστραμμένα τμήματα εντέρου, παρεμβολή κόλου) είχαν μη υποσχόμενα αποτελέσματα. Τέλος η ανάπτυξη νεοεπιθηλίου και η επιμήκυνση του εντέρου με διαμήκη έκταση αυτού εξακολουθούν να είναι πειραματικές.

Το ΣΒΕ αποτελούσε πάντα μια μεγάλη απειλή για τους ασθενείς και αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις για τους γιατρούς λόγω της υψηλής νοσηρότητάς του και της θνησιμότητάς του. Μέχρι στιγμής, η παρεντερική διατροφή (ΠΔ) και η

μεταμόσχευση λεπτού εντέρου παραμένουν οι μόνες βιώσιμες θεραπευτικές επιλογές. Ωστόσο, η σπυαμία και η ηπατική ανεπάρκεια που σχετίζονται με την ΠΔ, η περιορισμένη διαθεσιμότητα των οργάνων δότη και οι υψηλοί ρυθμοί απόρριψης μοσχεύματος που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση έχουν περιορίσει τη χρήση τους σαν μη δεδομένες λύσεις. Είναι σαφές ότι υπάρχει ανάγκη για μια εναλλακτική θεραπεία, κατά την οποία η αύξηση της απορροφητικής επιφάνειας θα βοηθούσε νεογνά και ενήλικες που πάσχουν από μόνιμη εντερική ανεπάρκεια. Τεχνικές όπως η διαδοχική επιμήκυνση των εντέρων διερευνώνται σε ζωικά μοντέλα με μικρή επιτυχία. Οι προσπάθειες να κατασκευαστεί λεπτό έντερο από τα τέλη της δεκαετίας του '80 έχουν σημειώσει διαφορετικούς βαθμούς επιτυχίας σε ζωικά μοντέλα με εξελισσόμενες βελτιώσεις στη βιοτεχνολογία. Τα πιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα μέχρι τώρα ήταν η δημιουργία εντερικού νεοεπιθηλίου με τη μορφή κύστεων όταν εντερικές επιθηλιακές μονάδες οργανοειδών που απομονώθηκαν από νεογνά αρουραίων σπάρθηκαν σε βιοαποικοδομήσιμα πολυμερή πριν από την εμφύτευση αυτών στο επίπλουν συγγενικών ενήλικων αρουραίων. Παρόλο που εξακολουθούν να είναι πειραματικές, οι συνεχείς προσπάθειες σε παγκόσμιο επίπεδο, χρησιμοποιώντας καλλιεργημένα βλαστοκύτταρα και βελτιωμένη τεχνολογία πολυμερών, προσφέρουν υπόσχεση ότι παρέχουν ένα τεχνητό έντερο ως νέα θεραπεία για ασθενείς με ΣΒΕ.

Η διερεύνηση νέων τρόπων ανάπτυξης του εντερικού βλεννογόνου είναι επιτακτική ανάγκη για την προώθηση της κατανόησης της υγείας της γαστρεντερικής οδού και την αντιμετώπιση των προκλήσεων που σχετίζονται με καταστάσεις που θέτουν σε κίνδυνο την ακεραιότητα του λεπτού εντέρου. Ενώ η φυσική εναλλαγή των κυττάρων του βλεννογόνου είναι μια αξιοσημείωτη πτυχή της εντερικής φυσιολογίας, ορισμένες διαταραχές, τραυματισμοί ή χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να διαταράξουν αυτή τη διαδικασία, οδηγώντας σε χρόνια βλάβη του βλεννογόνου. Η

έρευνα σε καινοτόμες προσεγγίσεις αποσκοπεί στην αποκάλυψη τρόπων ενίσχυσης και επιτάχυνσης της αναγέννησης του βλεννογόνου, προσφέροντας ενδεχομένως νέες θεραπευτικές στρατηγικές για άτομα με παθήσεις όπως οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΦΝΕ) ή για άτομα που έχουν υποβληθεί σε σημαντικές γαστρεντερικές επεμβάσεις.

Επιπλέον, η διερεύνηση νέων τρόπων ανάπτυξης του εντερικού βλεννογόνου είναι απαραίτητη στο πλαίσιο των αναδυόμενων βιοϊατρικών τεχνολογιών και της αναγεννητικής ιατρικής. Με την πρόοδο στην έρευνα των βλαστικών κυττάρων και της μηχανικής των ιστών, οι επιστήμονες διερευνούν τη δυνατότητα αξιοποίησης του αναγεννητικού δυναμικού των βλαστικών κυττάρων για την αποτελεσματικότερη επισκευή και αντικατάσταση των κατεστραμμένων βλεννογόνων. Η κατανόηση των μοριακών και κυτταρικών μηχανισμών που διέπουν την ανάπτυξη του βλεννογόνου μπορεί να καθοδηγήσει το σχεδιασμό στοχευμένων παρεμβάσεων, όπως θεραπείες με βλαστοκύτταρα ή κατασκευές με μηχανική ιστών, για την προώθηση της επούλωσης του βλεννογόνου και τη βελτίωση της συνολικής ανθεκτικότητας του λεπτού εντέρου. Η έρευνα αυτή δεν υπόσχεται μόνο την ανάπτυξη αποτελεσματικότερων θεραπειών για τις υπάρχουσες γαστρεντερικές διαταραχές, αλλά ανοίγει επίσης δρόμους για προληπτικές στρατηγικές και εξατομικευμένη ιατρική προσαρμοσμένες για την ενίσχυση της υγείας του βλεννογόνου σε διάφορα κλινικά σενάρια.

Η χρήση πειραματόζωων στη σύγχρονη επιστήμη διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην πρόοδο της κατανόησης της βιολογίας, της ιατρικής και των διαφόρων επιστημονικών κλάδων. Τα ζωικά μοντέλα, που κυμαίνονται από ποντίκια και αρουραίους έως μεγαλύτερα θηλαστικά, παρέχουν πολύτιμες γνώσεις σχετικά με πολύπλοκες βιολογικές διαδικασίες, μηχανισμούς ασθενειών και πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Τα μοντέλα αυτά χρησιμεύουν ως βασικά εργαλεία για τη μελέτη της

γενετικής, της φυσιολογίας και των επιδράσεων νέων φαρμάκων ή ιατρικών θεραπειών πριν από την εφαρμογή τους στον άνθρωπο. Μέσω προσεκτικά ελεγχόμενων πειραμάτων, οι επιστήμονες μπορούν να διερευνήσουν τις περιπλοκές των βιολογικών συστημάτων και να διερευνήσουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα νέων παρεμβάσεων σε έναν ζωντανό οργανισμό, παρέχοντας μια γέφυρα μεταξύ της προκλινικής έρευνας και των κλινικών δοκιμών.

Οι δεοντολογικές εκτιμήσεις είναι υψίστης σημασίας για τη χρήση των πειραματόζων και οι αυστηρές κατευθυντήριες γραμμές και κανονισμοί διέπουν την ανθρώπινη μεταχείριση και φροντίδα τους. Οι ερευνητές προσπαθούν συνεχώς να ελαχιστοποιούν τον αριθμό των χρησιμοποιούμενων ζώων και να βελτιώνουν τα πειραματικά πρωτόκολλα ώστε να εξασφαλίζουν τη μικρότερη δυνατή ταλαιπωρία και άγχος. Αναζητούνται ενεργά εναλλακτικές λύσεις, όπως οι *in vitro* μελέτες και οι προσομοιώσεις στον υπολογιστή, αλλά τα ζωικά μοντέλα παραμένουν απαραίτητα για ορισμένες πτυχές της έρευνας, προσφέροντας μια ολιστική κατανόηση των βιολογικών διεργασιών που δεν μπορούν να αναπαραχθούν πλήρως σε άλλα συστήματα. Η ηθική και υπεύθυνη χρήση των πειραματόζων παραμένει μια συνεχής συζήτηση στην επιστημονική κοινότητα, υπογραμμίζοντας τη σημασία της εξισορρόπησης της επιστημονικής προόδου με τις ηθικές εκτιμήσεις και την ευημερία των ζώων.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

#### 3.1 Ερώτημα/υπόθεση που θα πρέπει να απαντηθεί

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της αναγεννητικής ικανότητας του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου του χοίρου πάνω σε προθέσεις/ικριώματα, γεγονός το οποίο θα συμβάλλει στην αύξηση τόσο του συνολικού του μήκους όσο και στην αύξηση της απορροφητικής του επιφάνειας.

#### 3.2 Επιλογή του συγκεκριμένου είδους ζώου

Η επιλογή του χοίρου ως ζωϊκό πρότυπο πειραματισμού αφορά στην ανατομική του ομοιότητα με τον άνθρωπο, στον πιο εύκολο χειρουργικό χειρισμό και στην πιο εύκολη υλοποίηση οποιοδήποτε άλλου αναγκαίου μη χειρουργικού χειρισμού (π.χ. ενδοσκοπήσεις). Μόνο εφόσον υπάρξουν θετικά ευρήματα σε πειράματα με μεγάλα θηλαστικά όπως οι χοίροι, μπορεί να υλοποιηθεί μελλοντική κλινική μελέτη.

#### 3.3 Σκοπός του πρωτοκόλλου

Το πρωτόκολλο αφορά μεταγραφική ή εφαρμοσμένη έρευνα με στόχο την αποφυγή, πρόληψη, διάγνωση ή θεραπεία ασθενειών, κακής κατάστασης υγείας ή άλλων ανωμαλιών, ή των επιπτώσεών τους σε ανθρώπους, ζώα ή φυτά. Το πρωτόκολλο σχετίζεται με ελέγχους που δεν υπάρχει νομοθετική απαίτηση.

### **3.4 Εφαρμογή της συνθήκης των 3Rs**

Είναι απαραίτητη η χρησιμοποίηση ζώων στο συγκεκριμένο πρωτόκολλο και όχι κάποια άλλη εναλλακτική μέθοδος πειραματισμού που δεν χρησιμοποιεί ζώα (Αντικατάσταση-Replacement) δεδομένου ότι στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχει μέθοδος που να προσομοιάζει στους στόχους του πιλοτικού πειράματος, χωρίς τη χρήση ζωϊκού προτύπου.

Για να χρησιμοποιηθεί ο μικρότερος δυνατός αριθμός ζώων εργαστηρίου χωρίς να επηρεαστούν τα ερευνητικά αποτελέσματα (Μείωση-Reduction) προηγείται πιλοτικό πείραμα.

Τέλος για να υποβληθούν τα ζώα στη μικρότερη δυνατή ταλαιπωρία, να διατηρηθούν ζωντανά και με τη βέλτιστη δυνατή παρουσία τους ως το τέλος της μελέτης λαμβάνονται αυστηρά μέτρα που αφορούν στη γενική αναισθησία, στις συνθήκες υγιεινής και φροντίδας κατά τη διάρκεια του πρωτοκόλλου (Βελτίωση-Refinement).

### **3.5 Πιλοτικά πειράματα**

Κατά την περίοδο αυτή της μελέτης και μέσω του Ερευνητικού Πειραματικού Κέντρου ELPEN εξασφαλίστηκαν οι άδειες, από την επιτροπή Βιοηθικής και από την Κτηνιατρική Υπηρεσία, από τη Διεύθυνση Αγροτικής και Κτηνιατρικής Πολιτικής, τμήμα ΚΑΦΕ, Περιφέρεια Αττικής και από την Επιτροπή αξιολόγησης Πρωτοκόλλων του Ερευνητικού Πειραματικού Κέντρου ELPEN για την εκκίνηση πιλοτικών πειραμάτων στα πειραματόζωα. Οι επί μέρους άδειες πειραματισμού φέρουν τα ονόματα του υποψηφίου διδάκτορα και των επιβλεπόντων μελών ΔΕΠ.

Ολοκληρώθηκε η αναζήτηση και ξεκίνησε η μελέτη της βιβλιογραφίας που σχετίζεται με το θέμα της μελέτης. Η προμήθεια των ζώων έγινε από τον Βαλιδάκη



Εμμ. Νικόλαο, κτηνοτρόφο, Θέση Μπουρμπουτσάνα, Κορωπί, Α.Φ.Μ. 016909746, Δ.Ο.Υ. Κορωπίου, τηλέφωνο: 210-6623886, ενώ η εκτροφή και προστασία τους λαμβάνει χώρα στις εγκαταστάσεις του Ερευνητικού Πειραματικού κέντρου ELPEN. Η συχνότητα των πειραμάτων εξαρτάται από το πειραματικό χειρουργείο. Για την προτυποποίηση του τελικού πρωτοκόλλου πραγματοποιήθηκαν πιλοτικά πειράματα με επιμέρους πρωτόκολλο πειραματισμού. Μετά το πέρας του καθενός συντασσόταν αίτηση αναδρομικής αξιολόγησης του πρωτοκόλλου προς την Επιτροπή αξιολόγησης Πρωτοκόλλων του Ερευνητικού Πειραματικού Κέντρου ELPEN. Παρακάτω περιγράφονται τα πιλοτικά πειράματα που έλαβαν χώρα καθώς και ορισμένες λεπτομέρειες του καθενός.

**1. Πρωτόκολλο επιμήκυνσης εντέρου με χρήση ακυτταρικών μεμβρανών (ADM-acellular dermal matrix) και εξώλογου μοσχεύματος αποκυτταροποιημένου εντέρου (Α.Π. 329 24/2/15)**

**Χρονικό διάστημα διεξαγωγής των πειραμάτων:** από 3/2015 έως 7/2015

**Είδος ζωικού προτύπου:** χοίρος

**Φύλο:** 1 αρσενικό και 1 θηλυκό

**Αριθμός:** 2

Χρησιμοποιήθηκαν 2 ζώα συνολικά και συλλέχθηκαν δεδομένα και από τα δύο πειράματα.

**Δριμύτητα:** Η συνολική δριμύτητα είχε χαρακτηριστεί ως «βαριά» αλλά η εκτίμηση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε καθώς διαπιστώθηκε ότι στα ζώα δεν παρουσιάστηκαν

δυσμενή συμπτώματα από την ενσωμάτωση του υλικού. Η μετεγχειρητική και η γενικότερη πορεία τους ήταν καλή. Επομένως με τα νέα δεδομένα η συνολική δριμύτητα θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως «μέτρια», ειδικά εάν στο νέο σχεδιασμό δεν συμπεριληφθεί ενδιάμεση χειρουργική παρέμβαση.

**Στοιχεία για το κατά πόσο πραγματοποιήθηκε το πρόγραμμα του πρωτοκόλλου και επιτεύχθηκαν οι στόχοι του.**

Όλες οι διαδικασίες διενεργήθηκαν σύμφωνα με την αδειοδότηση. Χρειάστηκε να γίνουν οι εξής προσαρμογές στις διαδικασίες:

*1<sup>η</sup> λαπαροτομία:*

- Χρήση του ειλεού ως επεξεργάσιμο τμήμα του λεπτού εντέρου.
- Δημιουργία ανενεργού έλικας Roux-en-Y περί τα 30-40 cm όπου ενσωματώθηκε το μόσχευμα μήκους περί τα 4-6cm και η οποία εκστομώθηκε στο κοιλιακό τοίχωμα.
- Στήριξη της έλικας Roux-en-Y στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα.

*2<sup>η</sup> λαπαροτομία:*

- Διερεύνηση της αρτιότητας των μοσχευμάτων.
- Αποκατάσταση της αρτιότητας των μοσχευμάτων προ της ενσωμάτωσής τους στη συνέχεια του εντέρου.
- Παρατήρηση της σμίκρυνσης των μοσχευμάτων.
- Σήμανση εκατέρωθεν της περιοχής του μοσχεύματος με μη απορροφήσιμα ράμματα προς ανεύρεσή τους στην τρίτη λαπαροτομία.

*3<sup>η</sup> λαπαροτομία:*

- Εκ νέου διερεύνηση της αρτιότητας των μοσχευμάτων.
- Απομόνωση της έλικας που φέρει το μόσχευμα και ανάρτηση αυτής.

-Χρήση γέλης μαλτόζης (δισακχαρίτης γλυκόζης) ως υλικό ελέγχου της απορρόφησης από το νεοβλεννογόνο.

-Διπλές μετρήσεις της τιμής του σακχάρου με stick σακχάρου, ανά 5 λεπτά στα πρώτα 15 λεπτά της διαδικασίας και ανά 15 λεπτά μέχρι τη συμπλήρωση 2 ωρών.

Κατά την ανάλυση των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι επιτεύχθηκαν οι στόχοι του πιλοτικού πρωτοκόλλου και προέκυψαν χρήσιμα συμπεράσματα ως προς τα εξής:

-Καθορισμός του χρόνου που απαιτείται για κάλυψη του *ADM* στη μία ομάδα και του αποκυτταροποιημένου λεπτού εντέρου στην άλλη ομάδα, συγκεκριμένου μήκους 4-6 cm με νεοενδοθήλιο.

-Διερεύνηση της βιοχημική αρτιότητας και της δραστηριότητας των ενζύμων απορρόφησης.

-Μέτρηση απορρόφησης βασικών θρεπτικών συστατικών (μαλτόζη, δισακχαρίτης γλυκόζης) στο νεοσυσταθέν τμήμα.

-Επιβεβαίωση ιστολογικής ακεραιότητας του νεοενδοθηλίου.

-Καθορισμός επιβίωσης και νοσηρότητας των πειραματόζων.

**Στοιχεία για το κατά πόσο τα οποιαδήποτε νέα στοιχεία τυχόν προκύπτουν, μπορούν να συμβάλλουν στην περαιτέρω εφαρμογή των αρχών της αντικατάστασης, της μείωσης και της βελτίωσης.**

Με βάση τα δεδομένα και την εμπειρία από την διεξαγωγή των πειραματικών διαδικασιών, συνάγεται το συμπέρασμα ότι μπορούν να εφαρμοσθούν οι παρακάτω βελτιώσεις ως προς τις αρχές των 3Rs:

-Διαπιστώθηκε ότι δεν βρίσκει εφαρμογή η δημιουργία στομίας για την ενδοσκοπική πρόσβαση στο μόσχευμα, καθότι:

- Το πιλοτικό πείραμα απέδειξε τη δυναμική δημιουργίας νεοβλενογόννου.
- Η δημιουργία στομίας προσδίδει πιθανή νοσηρότητα στο ζώο (κυτταρίτιδα, κλπ,...).
- Και στα δύο ζώα παρατηρήθηκε σύγκλιση της στομίας στο διάστημα του πειράματος.
- Θα πραγματοποιηθούν 2 λαπαροτομίες για την ολοκλήρωση του πειράματος μέχρι την ευθανασία των ζώων.
- Η έλικα Roux-en-Y στην οποία τοποθετείται το μόσχευμα θα δημιουργηθεί στη περιοχή της νήστιδας και δεν θα επαναστομωθεί στη συνέχεια του εντέρου.
- Θα χρησιμοποιηθεί μεγαλύτερο μήκος μοσχεύματος.
- Θα καλυφθεί εκ των έξω το μόσχευμα με τμήμα μείζονος επιπλόου.
- Θα σημειωθεί το μόσχευμα αυστηρά στα άκρα του με μη απορροφήσιμα ράμματα για τον προσδιορισμό του, καθώς και για να υπολογιστεί ο βαθμός σμίκρυνσής του.
- Το *ADM* θα χρησιμοποιηθεί περιελιγμένο με στόχο τη βέλτιστη σταθερότητά του.
- Ο συνολικός χρόνος παραμονής των ενθεμάτων στα ζώα θα είναι 6 εβδομάδες.
- Σχεδιάζεται επέκταση του πιλοτικού πειράματος με χρήση 2 νέων ζώων γένους θηλυκού στα οποία θα εφαρμοστούν οι παραπάνω παράμετροι και αναλόγως των στοιχείων που θα προκύψουν θα σχεδιαστεί το τελικό πείραμα. Τα 2 αυτά ζώα δυνητικά θα ενσωματωθούν στα συνολικά ζώα του πειράματος είτε σαν συμμετέχοντα στο δείγμα είτε σαν μάρτυρες.

## **2. Πρωτόκολλο επιμήκυνσης εντέρου με χρήση ακυτταρικών μεμβρανών (ADM-acellular dermal matrix) και εξώλογου μοσχεύματος αποκυτταροποιημένου εντέρου (Α.Π. 329 24/2/15)**

Σύμφωνα με τη νομοθεσία (άρθρο 38, ΠΔ 56/2013) και την απόφαση της ΕΑΠ για την αναδρομική αξιολόγηση του πρωτοκόλλου, εκ μέρους της ερευνητικής ομάδας, τίθενται στην διάθεση της ΕΑΠ τα δεδομένα (raw data – σε συνημμένο αρχείο) και η

αντίστοιχη τεκμηρίωση.

**Στοιχεία για τη βλάβη που προκλήθηκε στα ζώα, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού και των ειδών των ζώων που χρησιμοποιήθηκαν και της δριμύτητας των διαδικασιών.**

**Χρονικό διάστημα διεξαγωγής των πειραμάτων:** από 10/2015 έως 12/2016

**Είδος ζωικού προτύπου:** χοίρος

**Φύλο:** θηλυκό

**Αριθμός:** 2

Χρησιμοποιήθηκαν 2 ζώα συνολικά και συλλέχθηκαν δεδομένα και από τα δύο πειράματα.

**Δριμύτητα:** Η συνολική δριμύτητα είχε χαρακτηριστεί ως «βαριά». Η εκτίμηση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε, καθώς διαπιστώθηκε ότι στα ζώα δεν παρουσιάστηκαν δυσμενή συμπτώματα από την ενσωμάτωση του υλικού. Συμπτωματολογία όπως έμετοι και κατά συνέπεια στέρηση σίτισης στην πρόιμη μετεγχειρητική περίοδο καθώς και σταδιακή εμφάνιση μετεγχειρητικής κήλης του πρώτου ζώου δεν επηρέασαν τη γενικότερη πορεία τους, η οποία ήταν καλή. Επομένως με τα νέα δεδομένα η συνολική δριμύτητα θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως «μέτρια».

**Στοιχεία για το κατά πόσο πραγματοποιήθηκε το πρόγραμμα του πρωτοκόλλου και επιτεύχθηκαν οι στόχοι του.**

Όλες οι διαδικασίες διενεργήθηκαν σύμφωνα με την αδειοδότηση. Χρειάστηκε να γίνουν οι εξής προσαρμογές στις διαδικασίες:

*1<sup>η</sup> λαπαροτομία:*

- Χρήση της νήστιδας ως επεξεργάσιμο τμήμα του λεπτού εντέρου.
- Δημιουργία τυφλής έλικας κατά Roux-en-Y, περί το 1m από το Treitz, περί το 1m σε μήκος, όπου ενσωματώθηκε μόσχευμα μήκους περί τα 12cm.
- Χρήση του μείζονος επιπλόου για κάλυψη του ενθέματος και των αναστομώνσεων.
- Σήμανση των απολύτων άκρων του ενθέματος με μη απορροφήσιμο ράμμα.

*2<sup>η</sup> λαπαροτομία:*

- Απομόνωση της έλικας που φέρει το μόσχευμα και ανάρτηση αυτής.
- Διερεύνηση της αρτιότητας των μοσχευμάτων.
- Παρατήρηση της σμίκρυνσης των μοσχευμάτων.
- Χρήση γέλης μαλτόζης (δισακχαρίτης γλυκόζης) ως υλικό ελέγχου της απορρόφησης από το νεοβλεννογόνο στο πρώτο ζώο.
- Διπλές μετρήσεις της τιμής του σακχάρου με stick σακχάρου ανά 15 λεπτά μέχρι τη συμπλήρωση 2 ωρών στο πρώτο ζώο.

Κατά την ανάλυση των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι πολλοί στόχοι του πιλοτικού πρωτοκόλλου δεν επιτεύχθηκαν, προέκυψαν ωστόσο ορισμένα χρήσιμα συμπεράσματα:

Στο πρώτο ζώο που χρησιμοποιήθηκε *ADM* τα τοιχώματα συνέπεσαν και το μήκος του συρρικνώθηκε σημαντικά. Στο δε δεύτερο ζώο που χρησιμοποιήθηκε *αποκυτταροποιημένο λεπτό έντερο* το μόσχευμα δεν ανευρέθη καθόλου.

Συνεπώς:

- Δεν κατέστη δυνατός ο καθορισμός του χρόνου που απαιτείται για κάλυψη του *ADM* στη μία ομάδα και του *αποκυτταροποιημένου λεπτού εντέρου* στην άλλη ομάδα (μήκος περίπου 12cm) με νεοβλεννογόνο.

-Δεν κατέστη δυνατή η διερεύνηση της βιοχημική αρτιότητας και της δραστηριότητας των ενζύμων απορρόφησης λόγω των προαναφερθεισών μεταβολών στα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν.

-Δεν επιβεβαιώθηκε η ιστολογική ακεραιότητα του νεοβλεννογόνου τόσο στο πρώτο, όσο και στο δεύτερο ζώο.

-Διαπιστώθηκε ότι τα πειραματόζωα ανέχονται καλά την επέμβαση και παρά τις μικρές κλινικές διαταραχές των πρώτων 2-3 ημερών καθώς και την εμφάνιση μετεγχειρητικής κήλης, δεν υπήρξε σημαντική νοσηρότητα και καθόλου θνησιμότητα.

**Στοιχεία για το κατά πόσο τα οποιαδήποτε νέα στοιχεία τυχόν προκύπτουν, μπορούν να συμβάλουν στην περαιτέρω εφαρμογή των αρχών της αντικατάστασης, της μείωσης και της βελτίωσης.**

Με βάση τα δεδομένα και την εμπειρία από την διεξαγωγή των πειραματικών διαδικασιών, συνάγεται το συμπέρασμα ότι μπορούν να εφαρμοσθούν οι παρακάτω βελτιώσεις ως προς τις αρχές των 3Rs:

-Θα πραγματοποιηθούν 2 λαπαροτομίες για την ολοκλήρωση του πειράματος μέχρι την ευθανασία των ζώων.

-Η έλικα Roux-en-Y στην οποία τίθεται το μόσχευμα θα δημιουργηθεί στη περιοχή της νήστιδας και δε θα επαναστομωθεί στη συνέχεια του εντέρου.

-Θα χρησιμοποιηθεί αυλοφόρος και συμπαγής σιλικονούχος μη αντιδρών νάρθηκας τόσο στο ζώο που θα φέρει το *ADM*, όσο και στο ζώο που θα φέρει το *αποκυτταροποιημένο λεπτό έντερο* με στόχο τη διατήρηση των μοσχευμάτων σε πλήρη έκπτυξη και τελικά την πιθανή καλύτερη ανάπτυξη νεοβλεννογόνου πάνω σε αυτά.

-Θα χρησιμοποιηθεί μικρότερο μήκος μοσχεύματος (μήκος περίπου 6-10 cm).

-Δεν θα καλυφθεί το μόσχευμα με τμήμα μείζονος επιπλόου.

-Θα σημανθεί το μόσχευμα αυστηρά στα άκρα του με μη απορροφήσιμα ράμματα για τον προσδιορισμό του, καθώς και για υπολογιστεί ο βαθμός σμίκρυνσής του.

-Το *ADM* δε θα χρησιμοποιηθεί περιελιγμένο.

-Ο συνολικός χρόνος παραμονής των μοσχευμάτων στα ζώα θα είναι 6 εβδομάδες.

-Σχεδιάζεται επέκταση του πιλοτικού πειράματος με χρήση 2 νέων ζώων γένους θηλυκού στα οποία θα εφαρμοστούν οι παραπάνω παράμετροι και αναλόγως των στοιχείων που θα προκύψουν θα σχεδιαστεί το τελικό πείραμα. Τα 2 αυτά ζώα δυνητικά θα ενσωματωθούν στα συνολικά ζώα του πειράματος είτε σαν συμμετέχοντα στο δείγμα είτε σαν μάρτυρες.

### **3. Πρωτόκολλο επιμήκυνσης εντέρου με χρήση ακυτταρικών μεμβρανών (*ADM-acellular dermal matrix*) και εξώλογου μοσχεύματος αποκυτταροποιημένου εντέρου (Α.Π. 329 24/2/15)**

**Χρονικό διάστημα διεξαγωγής των πειραμάτων:** από 4/2016 έως 12/2016

**Είδος ζωικού προτύπου:** χοίρος

**Φύλο:** θηλυκό

**Αριθμός:** 2

Χρησιμοποιήθηκαν 2 ζώα συνολικά και συλλέχθηκαν δεδομένα και από τα δύο πειράματα.

**Δριμύτητα:** Στο πρώτο χρονικά ζώο δεν παρουσιάστηκαν δυσμενή συμπτώματα από την ενσωμάτωση του υλικού. Συμπτωματολογία όπως έμετοι και κατά συνέπεια στέρση σίτισης την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο δεν επηρέασαν τη γενικότερη πορεία του, η οποία ήταν καλή. Στο δεύτερο χρονικά ζώο παρουσιάστηκε είτε



εγχειρητική επιπλοκή είτε δυσμενή συμπτώματα από την ενσωμάτωση του υλικού. Επομένως με τα νέα δεδομένα η συνολική δριμύτητα θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως «βαριά».

**Αριθμός επιτυχημένων πειραμάτων:** Συλλέχθηκαν δεδομένα και από τα δύο πειράματα. Κατά τη διενέργεια της πρώτης λαπαροτομίας του ζώου με το τμήμα εντέρου προϊόν βιοτεχνολογίας, εστάλει προς ιστολογική εξέταση τμήμα αυτού. Η δεύτερη λαπαροτομία αυτού του ζώου δεν πραγματοποιήθηκε, το ζώο κατέληξε πριν την προβλεπόμενη ημερομηνία ευθανασίας. Διενεργήθη νεκροτομή προς εξαγωγή συμπερασμάτων.

**Περιγραφή μη επιτυχημένων πειραμάτων:** Νεκροτομή. Κοπρανώδης περιτονίτιδα πιθανά απότοκος ρήξης αναστόμωσης. Αδυναμία απομόνωσης του μόσχευματος προς αποστολή του για ιστολογική εξέταση.

**Στοιχεία για το κατά πόσο πραγματοποιήθηκε το πρόγραμμα του πρωτοκόλλου και επιτεύχθηκαν οι στόχοι του.**

Όλες οι διαδικασίες διενεργήθηκαν σύμφωνα με την αδειοδότηση. Χρειάστηκε να γίνουν οι εξής προσαρμογές στις διαδικασίες:

1<sup>ο</sup> ζώο (κ. Κοντός)

*1η λαπαροτομία:*

-Χρήση της νήστιδας ως επεξεργάσιμο τμήμα του λεπτού εντέρου.

-Δημιουργία τυφλής έλικας κατά Roux-en-Y, περί το 1m από το Treitz, περί το 1m σε μήκος, όπου ενσωματώθηκαν δύο μόσχευμα μονής περιέλιξης μήκους περί τα 6cm σε απόσταση το ένα από το άλλο.

-Τοποθέτηση πλαστικού ενδονάρθηκα αντιστοίχου μήκους για το κάθε μόσχευμα, στήριξη αυτού με μη απορροφήσιμο ράμμα στα άκρα του ενθέματος με στόχο τη μη σύμπτωση των τοιχωμάτων του μοσχεύματος.

-Σήμανση των απολύτων άκρων του μοσχεύματος με μη απορροφήσιμο ράμμα.

*2<sup>η</sup> λαπαροτομία:*

-Απομόνωση της έλικας που φέρει τα μόσχευματα.

-Διερεύνηση της αρτιότητας των μοσχευμάτων.

-Παρατήρηση της σμίκρυνσης των μοσχευμάτων.

-Αφαίρεση των ενθεμάτων προς ιστολογική εξέταση.

2<sup>ο</sup> ζώο (κ. Κατσιμπούλας)

*1η λαπαροτομία:*

-Χρήση της νήστιδας ως επεξεργάσιμο τμήμα του λεπτού εντέρου.

-Δημιουργία τυφλής έλικας κατά Roux-en-Y, περί το 1m από το Treitz, περί το 1m σε μήκος, όπου ενσωματώθηκε ένα μόσχευμα μήκους περί τα 6cm.

-Σήμανση των απολύτων άκρων του ενθέματος με μη απορροφήσιμο ράμμα.

*Νεκροτομή*

-Κοπρανώδης περιτονίτιδα πιθανά απότοκος ρήξης αναστόμωσης.

-Αδυναμία απομόνωσης του ενθέματος προς αποστολή του για ιστολογική εξέταση.

**Βελτίωση – προσαρμογή διαδικασιών:**

1<sup>ο</sup> ζώο (κ. Κοντός)

-Ενσωμάτωση δύο μοσχευμάτων.

-Τοποθέτηση πλαστικού ενδονάρθηκα αντιστοίχου μήκους για το κάθε μόσχευμα με

στόχο τη μη σύμπτωση των τοιχωμάτων αυτού.

## 2<sup>ο</sup> ζώο (κ. Κατσιμπούλας)

-Ενσωμάτωση ενθέματος που προηγούμενα έχει εμβαπτιστεί σε ειδικό διάλυμα περιέχον πολυδύναμα κύτταρα.

-Κατά τη διενέργεια της πρώτης λαπαροτομίας του δεύτερου χρονικά ζώου εστάλει προς ιστολογική εξέταση τμήμα του προς χρήση υλικού.

Κατά την ανάλυση των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι πολλοί στόχοι του πιλοτικού πρωτοκόλλου δεν επιτεύχθηκαν, προέκυψαν ωστόσο ορισμένα χρήσιμα συμπεράσματα:

Στο πρώτο ζώο που χρησιμοποιήθηκε *ADM* και πλαστικός ενδονάρθηκας τα τοιχώματα δεν συνέπεσαν στο βαθμό του προηγούμενου πειράματος αν και το μήκος του συρρικνώθηκε σημαντικά. Ο ένας πλαστικός ενδονάρθηκας απεβλήθη από το ζώο με τα κόπρανα, ο δε άλλος βρέθηκε σε μη τυπική θέση της τυφλής έλικας παρά την καθήλωση τους στα μοσχεύματα με μη απορροφήσιμα ράμματα. Στο δεύτερο ζώο που χρησιμοποιήθηκε *αποκυτταροποιημένο λεπτό έντερο προηγούμενα εμβαπτισμένο σε διάλυμα πολυδύναμων κυττάρων* το μόσχευμα καταστράφηκε.

Συνεπώς:

-Δεν κατέστη δυνατός ο καθορισμός του χρόνου που απαιτείται για κάλυψη του *ADM* στη μία ομάδα και του *αποκυτταροποιημένου λεπτού εντέρου προηγούμενα εμβαπτισμένο σε διάλυμα πολυδύναμων κυττάρων* στην άλλη ομάδα (μήκος περίπου 6cm) με νεοενδοθήλιο.

-Δεν κατέστη δυνατή η διερεύνηση της βιοχημική αρτιότητας και της δραστηριότητας των ενζύμων απορρόφησης λόγω των προαναφερθεισών μεταβολών των υλικών που χρησιμοποιήθηκαν.

-Δεν επιβεβαιώθηκε η ιστολογική ακεραιότητα του νεοβλεννογόνου τόσο στο πρώτο, όσο και στο δεύτερο ζώο.

-Διαπιστώθηκε ότι τα πειραματόζωα ανέχονται σχετικώς καλά την επέμβαση. Μικρές κλινικές διαταραχές των πρώτων 2-3 ημερών για το πρώτο ζώο. Δεν υπήρξε σημαντική νοσηρότητα για το πρώτο ζώο. Το δεύτερο εκ των δύο ζώων κατέληξε πριν την προβλεπόμενη ημερομηνία ευθανασίας.

Κατά την ανάλυση των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι πολλοί στόχοι του πιλοτικού πρωτοκόλλου δεν επιτεύχθησαν. Η χρήση είτε του *ADM* είτε του *αποκυτταροποιημένου λεπτού εντέρου προηγούμενα εμβλαπτισμένο σε διάλυμα πολυδύναμων κυττάρων* δεν έδωσε τα επιθυμητά αποτελέσματα. Προέκυψαν ωστόσο ορισμένα χρήσιμα συμπεράσματα τα οποία πιθανά θα επηρεάσουν μελλοντική πειραματική διαδικασία που θα αποσκοπεί στη δημιουργία νεοβλεννογόνου επί κριώματος.

#### **4. Πρωτόκολλο επιμήκυνσης εντέρου με χρήση γαστρικού/εντερικού κρημνού (Α.Π. 2593 8-5-17)**

**Χρονικό διάστημα διεξαγωγής των πειραμάτων:** από 5/2017 έως 7/2017

**Είδος ζωικού προτύπου:** χοίρος, ποικιλία Landrace

**Φύλο:** θηλυκό

**Αριθμός:** 6

Το πρωτόκολλο περιελάμβανε 6 ζώα εκ των οποίων 5 θυσιάστηκαν στα πλαίσια αυτού.

**Διαδικασίες:** Μετά από γενική αναισθησία και μέση λαπαροτομή παρασκευάζεται αιματούμενος ατρακτοειδούς σχήματος κρημνός (Κ) προερχόμενος από το μείζον τόξο του στομάχου (με επιθήλιο ή αποεπιθηλιοποιημένος) ή σωληνωτό τμήμα νήστιδας

(αποεπιθλιοποιημένο). Στη συνέχεια το λεπτό έντερο διατέμνεται και τμήμα του αποσύρεται από τη ροή του εντερικού περιεχομένου με σχηματισμό τυφλής έλικας κατά Roux-en-Y. Στην τυφλή αυτή έλικα παρεμβάλλεται ο Κ ή το σωληνωτό τμήμα νήστιδας.

**Δριμύτητα:** Εξετάζοντας τα ζώα από τα οποία τελικώς συλλέγονται δεδομένα παρατηρούμε ήπια αρχική συμπτωματολογία κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο όπως έμετοι και διαρροϊκές κενώσεις. Στην πορεία δεν παρατηρούνται μείζονες επιλοκές. Παρά ταύτα ένα εκ των ζώων κατέληξε πριν την προβλεπόμενη ημέρα ευθανασίας. Η συνολική δριμύτητα θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως «βαριά».

**Αριθμός επιτυχημένων πειραμάτων:** 2 ζώα με κρημό στομάχου, με επιθήλιο. 1 ζώο με αποεπιθλιοποιημένο κρημό στομάχου. 1 ζώο με αποεπιθλιοποιημένο σωληνωτό τμήμα νήστιδας.

**Αριθμός και περιγραφή μη επιτυχημένων πειραμάτων:** 1 ζώο με κρημό στομάχου, αποεπιθλιοποιημένο. Το ζώο κατέληξε πριν την προβλεπόμενη ημέρα ευθανασίας, επομένως το προς ιστολογική αξιολόγηση παρασκεύασμα πιθανώς παρέχει ανακριβή συμπεράσματα. Συγκεκριμένα, ιστολογικώς δεν παρατηρείται βλεννογονοποίηση του αποεπιθλιοποιημένου κρημού στομάχου.

#### **Ευρήματα:**

-Η ιστολογική εξέταση των παρασκευασμάτων εκ των δύο (2) ζώων με κρημό στομάχου, με επιθήλιο, δεν ανέδειξε μετατροπή του βλεννογόνου του στομάχου σε βλεννογόνο λεπτού εντέρου όταν αυτό τοποθετείται στην τυφλή έλικα του λεπτού εντέρου.

-Η ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος εκ του ζώου με αποεπιθηλιοποιημένο κρημνό στομάχου, που θανατώθηκε την προβλεπόμενη ημέρα της ευθανασίας έχει ως εξής: *Τμήμα στομάχου που συνέχεται με τμήμα λεπτού εντέρου εν είδη εμβλώματος μήκους περί τα 8cm μετά του περιεντερικού και του περιγαστρικού λιπώδους ιστού. Το παρασκεύασμα είναι διανοιγμένο κατά μήκος του αυλού του. Μακροσκοπικά και εκ των έξω διακρίνεται η γραμμή συρραφής των δύο τμημάτων του πεπτικού σωλήνα σε όλο της το μήκος. Μακροσκοπικά και εκ των έσω διακρίνεται μία επιθηλιακή μεμβράνη που κατά φυσική συνέχεια καλύπτει τη γραμμή συρραφής και την επιφάνεια του από πριν αποεπιθηλιοποιημένου γαστρικού κρημνού. Λαμβάνονται τομές κάθετες στον αυλό της αυλοφόρου κατασκευής. Ιστολογικώς ο περιγραφείς ιστός αφορά σε τμήμα λεπτού εντέρου και τμήμα στομάχου σε συνοχή. Στο λεπτό έντερο διακρίνονται όλες του οι στιβάδες, ορογόνο, μυϊκό, υποβλεννογόνο, βλεννογόνο. Σχετική μείωση του ύψους και του αριθμού των εντερικών λαχνών. Στο στόμαχο διακρίνονται οι εξής στιβάδες, ορογόνο, μυϊκό, υποβλεννογόνο. Αρχόμενο από την περιοχή της αναστόμωσης και φερόμενο προς το κέντρο του παρασκευάσματος παρατηρείται αδενικό επιθήλιο λεπτού εντέρου το οποίο τείνει να σχηματίσει αποπλατυσμένες λάχνες. Συρρέοντα λεμφοκύτταρα στον υποβλεννογόνο χιτώνα περιαναστομωτικά στα πλαίσια άσηπτης φλεγμονής.*

-Η ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος εκ του ζώου με αποεπιθηλιοποιημένο κρημνό στομάχου, που κατέληξε πριν την προβλεπόμενη ημέρα της ευθανασίας δεν ανέδειξε βλεννογονοποίηση όταν αυτό τοποθετείται στην τυφλή έλικα του λεπτού εντέρου.

-Το παρασκεύασμα εκ του ζώου με αποεπιθηλιοποιημένο σωληνωτό κρημνό νήστιδας δεν εστάλη για ιστολογική εξέταση καθότι εμφανώς απορροφάται.

## **Συμπεράσματα**

-Δεν πραγματοποιήθηκε δεύτερο πείραμα για ενσωμάτωση αποεπιθλιοποιημένου σωληνωτού κρημνού νήστιδας στην τυφλή έλικα του λεπτού εντέρου.

-Διαπιστώνουμε ότι το ζώο στο οποίο αποεπιθλιώσαμε τμήμα νήστιδας δε δίνει ιστολογικό παρασκεύασμα άξιο προς επεξεργασία/μελέτη (κατά συνέπεια δεν έχει νόημα η εφαρμογή της αυτής διαδικασίας στο δεύτερο ζώο που δεν έγινε)

-Διαπιστώνουμε επίσης ότι τα ζώα στα οποία δεν αποεπιθλιώσαμε το γαστρικό κρημνό δεν τροποποιούν/μετατρέπουν το γαστρικό βλεννογόνο σε εντερικό βλεννογόνο. Αισιόδοξα μακροσκοπικά και μικροσκοπικά αποτελέσματα παρουσιάζουν τα ζώα στα οποία αποεπιθλιώσαμε το γαστρικό κρημνό και πάνω στον οποίο αναπτύσσεται βλεννογονική μεμβράνη.

## **Μελλοντική πορεία:**

-Κατά την ανάλυση των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι κάποιοι στόχοι του πιλοτικού πρωτοκόλλου δεν επιτεύχθηκαν. Προέκυψαν ωστόσο ορισμένα χρήσιμα συμπεράσματα τα οποία πιθανά θα επηρεάσουν μελλοντική πειραματική διαδικασία που θα αποσκοπεί στην ανάπτυξη νεοβλεννογόνου επι κριώματος.

-Στην προσπάθεια επιβεβαίωσης της σοβαρής πιθανότητας να αναπτύσσεται νεοβλεννογόνος στην επιφάνεια των αποεπιθλιοποιημένων γαστρικών κρημνών, καθώς και στην ανάγκη επαναληψιμότητας του ευρήματος, ζητήσαμε επέκταση του πειράματος με 2 ζώα, που θα διατηρηθούν για 4 εβδομάδες.

-Αιματούμενος γαστρικός κρημνός, αποεπιθλιοποιημένος, αναστομώνεται σε τυφλή έλικα νήστιδας (έλικα Roux). Τη δομή που προκύπτει θα πλαισιώσουμε (εξωτερικά) με πλαστικό νάρθηκα. Ο νάρθηκας θα έχει μήκος 6-8 cm (εξαρτάται από την ανατομία της περιοχής), θα είναι διάτρητος (εν είδη κυλινδρικού πλέγματος) και θα έχει

κατάλληλες εγκοπές στο σώμα του ώστε να είναι ευχερής η αιμάτωση των αναστομούμενων σπλάχνων. Η στήριξη του νάρθηκα στις δομές θα γίνει με μεμονωμένα μη απορροφήσιμα ράμματα και στόχος είναι η διατήρηση της δομής διανοιγμένης και όχι συμπίπτουσας.

-Αιματούμενος γαστρικός κρημνός, αποεπιθηλιοποιημένος, αναστομώνεται σε λειτουργική έλικα νήστιδας. Στην περίπτωση αυτή δε θα χρησιμοποιηθεί νάρθηκας και η δομή τίθεται στην εντερική κυκλοφορία.

Στόχος και των δύο παραπάνω μεθόδων είναι η αποφυγή της σμίκρυνσης του αποεπιθηλιοποιημένου γαστρικού κρημνού σε όλες τις διαστάσεις.

### **Στοιχεία για τα 3RS**

Δυστυχώς στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχει μέθοδος που να προσομοιάζει στους στόχους του πιλοτικού πειράματος, χωρίς τη χρήση ζωϊκού προτύπου.

Ακριβώς για τους παραπάνω λόγους, δηλαδή την αποφυγή χρήσεως μεγάλου αριθμού ζώων, γίνεται πιλοτικό πείραμα.

Γενική αναισθησία, βέλτιστες συνθήκες υγιεινής και φροντίδας των ζώων κατά την διάρκεια του πρωτοκόλλου ώστε να διατηρηθούν ζωντανά και με τη βέλτιστη δυνατή παρουσία τους ως το τέλος της μελέτης.

### **5. Πρωτόκολλο επιμήκυνσης εντέρου με χρήση γαστρικού/εντερικού κρημνού (Α.Π. 2593 8-5-17)**

**Χρονικό διάστημα διεξαγωγής των πειραμάτων:** από 2/2018 έως 4/2018

**Είδος ζωϊκού προτύπου:** χοίρος, ποικιλία Landrace

**Φύλο:** θηλυκό



## **Αριθμός: 2**

Το πρωτόκολλο περιελάμβανε 2 ζώα εκ των οποίων 2 θυσιάστηκαν στα πλαίσια αυτού.

**Στοιχεία για το κατά πόσο πραγματοποιήθηκε το πρόγραμμα του πρωτοκόλλου και επιτεύχθηκαν οι στόχοι του.**

### **Στοιχεία για τα πειράματα που αξιολογούνται**

Μετά από γενική αναισθησία και μέση λαπαροτομή παρασκευάζεται αιματούμενος ολοτοιχωματικός κρημνός (K) προερχόμενος από το τοίχωμα του μείζονος τόξου του στομάχου. Το γαστροεπιπλοϊκό τόξο διατηρείται. Ο K στη συνέχεια αποεπιθηλιοποιείται με αποτέλεσμα τελικά να περιλαμβάνει μόνο ορογόνο και μυϊκούς χιτώνες. Οι διαστάσεις του K είναι περίπου 6-8 cm σε μήκος και 3-5 cm σε πλάτος.

1<sup>ο</sup> Ζώο: Πραγματοποιείται πλήρης διατομή του λεπτού εντέρου στο ύψος της νήστιδας, περίπου 100 cm από το σύνδεσμο του Treitz. Στη συνέχεια πραγματοποιείται αποκατάσταση της συνέχειας του εντέρου κατά Roux-en-Y. Το μήκος της τυφλής έλικας είναι περίπου 30-50 cm. Περίπου στη μεσότητα της τυφλής έλικας πραγματοποιείται ολοτοιχωματική τομή κατά μήκος του αντιμεσεντερικού χείλους. Ο K συρράφεται ως εμβάλωμα στην οπή μέχρι στεγανότητας. Η δομή που προκύπτει πλαισιώνεται (εξωτερικά) με πλαστικό νάρθηκα. Ο νάρθηκας έχει μήκος 6-8 cm και πλάτος 3-5 cm (εξαρτάται από την ανατομία της περιοχής), είναι θυριδωτός και έχει κατάλληλες εγκοπές στο σώμα του ώστε να είναι ευχερής η διέλευση των τροφοφόρων αγγείων για την αιμάτωση των αναστομούμενων σπλάχνων. Η στήριξη του νάρθηκα στην έλικα γίνεται με μεμονωμένα μη απορροφήσιμα ράμματα.

2<sup>ο</sup> Ζώο: Πραγματοποιείται ολοτοιχωματική τομή κατά μήκος του αντιμεσεντερικού χείλους του λεπτού εντέρου στο ύψος της νήστιδας, περίπου 100 cm απο το σύνδεσμο του Treitz. Ο Κ συρράφεται ως εμβάλωμα στην οπή μέχρι στεγανότητας. Στην περίπτωση αυτή δε χρησιμοποιείται νάρθηκας.

### **Τελική εκτίμηση δριμύτητας**

Εξετάζοντας τα ζώα από τα οποία τελικώς συλλέγονται δεδομένα παρατηρούμε ήπια συμπτωματολογία κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο, όπως έμετοι και διαρροϊκές κενώσεις που αυτοπεριορίζονται. Στην πορεία δεν παρατηρούνται μείζονες επιπλοκές. Η συνολική δριμύτητα θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως «μέτρια».

### **Αριθμός επιτυχημένων πειραμάτων**

2 ζώα με αποεπιθηλιοποιημένο κρημό στομάχου. Τα ζώα έζησαν 4 εβδομάδες χωρίς μείζονες επιπλοκές.

### **Ευρήματα**

Πραγματοποιήθηκε η ευθανασία την προγραμματισμένη ημέρα. Τα μακροσκοπικά ευρήματα κατά την ευθανασία είναι πολλαπλές συμφύσεις στην περιοχή της επέμβασης χωρίς σημεία διάτρησης κοίλου σπλάχνου ή εντερικής απόφραξης. Προσεκτική παρασκευή της έλικας με τον Κ και αφαίρεση της. Διάνοιξη κατά μήκος του αυλού και μέτρηση των διαστάσεων του Κ, μήκος 6 cm και πλάτος 4 cm. Κατά τη μακροσκοπική εξέταση του νωπού παρασκευάσματος διαπιστώνεται σχεδόν πλήρης κάλυψη του Κ από ιστό με εικόνα εντερικού βλεννογόνου. Υπάρχει μικρή περιοχή στο κέντρο του Κ όπου η κάλυψη είναι μικρή ή απουσιάζει.

### Ζώο 1: Roux en Y

Για τη μικροσκοπική εξέταση λαμβάνονται τομές κάθετες στον αυλό της αυλοφόρου κατασκευής. Κατά την μικροσκοπική εξέταση των ληφθέντων τομών, αναγνωρίζεται τοίχωμα λεπτού εντέρου καλυπτόμενο από λαχνωτό βλεννογόνο με σχετικά βραχείες λάχνες περιέχουσες άφθονα καλυκοειδή κύτταρα ενώ στο υπόστρωμα παρατηρούνται κατά τόπους οξοειδείς αθροίσεις λεμφοκυττάρων. Κάτωθεν του βλεννογόνου αναγνωρίζεται λεπτή βλεννογόνιος μυϊκή στιβάδα και ακολούθως υποβλεννογόνιος χιτώνας και μυϊκό τοίχωμα αποτελούμενο από δύο διακριτές στιβάδες (έσω και έξω) προσανατολισμένες κάθετα μεταξύ τους. Μεταξύ των δύο αυτών μυϊκών στιβάδων αναγνωρίζονται κατά τόπους γαγγλιακά κύτταρα. Κάτωθεν του μυϊκού τοιχώματος παρατηρείται υπορογόνιος χιτώνας μικρού πάχους.

Στην περιοχή της αναστόμωσης παρατηρείται διακοπή της συνέχειας του μυϊκού τοιχώματος του λεπτού εντέρου. Κύριο χαρακτηριστικό στις θέσεις αυτές είναι η αναγνώριση μυϊκού τοιχώματος με διαφορετικά μορφολογικά χαρακτηριστικά από το ως άνω περιγραφέν του λεπτού εντέρου. Το παρατηρούμενο μυϊκό τοίχωμα έχει τουλάχιστον το διπλό πάχος από του λεπτού εντέρου, αποτελείται από τρεις στιβάδες με προέχουσα τη μεσαία στην οποία οι μυϊκές ίνες διατάσσονται κυκλωτερώς. Το μυϊκό αυτό τοίχωμα το οποίο αναδεικνύεται με ιστοχημικές χρώσεις (Masson, στην οποία οι μυϊκές ίνες έχουν ερυθρή χροιά) και ανοσοϊστοχημικές χρώσεις για ακτίνη λείου μυός (Smooth Muscle Actin/SMA), έχει χαρακτηριστικά γαστρικού μυϊκού τοιχώματος και φαίνεται να έχει ενσωματωθεί στην περιοχή εκατέρωθεν της οποίας παρατηρείται τοίχωμα λεπτού εντέρου.

Ανωθεν αυτού του μυϊκού τοιχώματος παρατηρείται υπορογόνιος χιτώνας πολλαπλού πάχους σε σύγκριση με του λεπτού εντέρου με αναγνώριση ευμεγεθών αγγειακών κλάδων.

Παρατηρείται κατά τόπους η ανάπτυξη ενός αντιδραστικού ιστού χαρακτηριστικού

*πάχους μεταξύ του νεοβλεννογόνου και του μυϊκού τοιχώματος του Κ. Εντός αυτού αναγνωρίζονται ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα σε διάφορες φάσεις διέγερσης, ινώδης ιστός σε πρώιμη φάση ανάπτυξης και νεόπλαστα αγγεία. Σημαντικό εύρημα αποτελεί η αναγνώριση επιθηλιακής στιβάδας με μορφολογία εντερικού βλεννογόνου καλύπτουσας τον αρχικώς αποεπιθηλιοποιημένο Κ. Συγκεκριμένα ανευρίσκεται εντερικού τύπου βλεννογόνος ύπερθεν των γαστρικών μυϊκών στιβάδων του Κ.*

## Ζώο 2: Κυκλοφορία

*Για τη μικροσκοπική εξέταση λαμβάνονται τομές κάθετες στον αυλό της αυλοφόρου κατασκευής. Κατά την μικροσκοπική εξέταση των ληφθέντων τομών, αναγνωρίζεται τοίχωμα λεπτού εντέρου καλυπτόμενο από λαχνωτό βλεννογόνο με σχετικά βραχείες λάχνες περιέχουσες άφθονα καλυκοειδή κύτταρα ενώ στο υπόστρωμα παρατηρούνται κατά τόπους οξοειδείς αθροίσεις λεμφοκυττάρων. Κάτωθεν του βλεννογόνου αναγνωρίζεται λεπτή βλεννογόνιος μυϊκή στιβάδα και ακολούθως υποβλεννογόνιος χιτώνας και μυϊκό τοίχωμα αποτελούμενο από δύο διακριτές στιβάδες (έσω και έξω) προσανατολισμένες κάθετα μεταξύ τους. Μεταξύ των δύο αυτών μυϊκών στιβάδων αναγνωρίζονται κατά τόπους γαγγλιακά κύτταρα. Κάτωθεν του μυϊκού τοιχώματος παρατηρείται υπορογόνιος χιτώνας μικρού πάχους.*

*Στην περιοχή της αναστόμωσης παρατηρείται διακοπή της συνέχειας του μυϊκού τοιχώματος του λεπτού εντέρου. Κύριο χαρακτηριστικό στις θέσεις αυτές είναι η αναγνώριση μυϊκού τοιχώματος με διαφορετικά μορφολογικά χαρακτηριστικά από το ως άνω περιγραφέν του λεπτού εντέρου. Το παρατηρούμενο μυϊκό τοίχωμα έχει τουλάχιστον το διπλό πάχος από του λεπτού εντέρου, αποτελείται από τρεις στιβάδες με προέχουσα τη μεσαία στην οποία οι μυϊκές ίνες διατάσσονται κυκλωτερώς. Το μυϊκό αυτό τοίχωμα το οποίο αναδεικνύεται με ιστοχημικές χρώσεις (Masson, στην οποία οι μυϊκές ίνες έχουν*

ερυθρή χροιά) και ανοσοϊστοχημικές χρώσεις για ακτίνη λείου μυός (*Smooth Muscle Actin/SMA*), έχει χαρακτηριστικά γαστρικού μυϊκού τοιχώματος και φαίνεται να έχει ενσωματωθεί στην περιοχή εκατέρωθεν της οποίας παρατηρείται τοίχωμα λεπτού εντέρου.

Ανωθεν αυτού του μυϊκού τοιχώματος παρατηρείται υπορογόνιος χιτώνας πολλαπλού πάχους σε σύγκριση με του λεπτού εντέρου με αναγνώριση ευμεγεθών αγγειακών κλάδων. Παρατηρείται κατά τόπους η ανάπτυξη ενός αντιδραστικού ιστού χαρακτηριστικού πάχους μεταξύ του νεοβλεννογόνου και του μυϊκού τοιχώματος του Κ. Εντός αυτού αναγνωρίζονται ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα σε διάφορες φάσεις διέγερσης, ινώδης ιστός σε πρόιμη φάση ανάπτυξης και νεόπλαστα αγγεία. Σημαντικό εύρημα αποτελεί η αναγνώριση επιθηλιακής στιβάδας με μορφολογία εντερικού βλεννογόνου καλύπτουσας τον αρχικώς αποεπιθηλιοποιημένο Κ. Συγκεκριμένα ανευρίσκεται εντερικού τύπου βλεννογόνος ύπερθεν των γαστρικών μυϊκών στιβάδων του Κ.

### **Παρατηρήσεις:**

Παρατήρηση 1: Ο αιματούμενος γαστρικός κρημνός συρρικνύεται από τη στιγμή κατασκευής του μέχρι τη στιγμή της ευθανασίας του ζώου. Περαιτέρω συρρίκνωση προκύπτει λόγω της συντήρησης του στη φορμόλη μέχρι τη στιγμή που θα κοπεί για την παθολογοανατομική εξέταση. Η αρχική συρρίκνωση προκύπτει στα πλαίσια της ανοσολογικής απάντησης του ζώου στο ιστικό τραύμα. Είναι μη προβλέψιμη και ανεξάρτητη της εγχειρητικής τεχνικής (μακροσκοπική παρατήρηση). Για το λόγο αυτό οι διαστάσεις του νωπού παρασκευάσματος του Κ είναι διαφορετικές από αυτές του συντηρημένου.

Παρατήρηση 2: Ιστολογικά παρατηρείται η ανάπτυξη ενός αντιδραστικού ιστού

χαρακτηριστικού πάχους μεταξύ του νεοβλεννογόνου και του μυϊκού τοιχώματος του αιματούμενου γαστρικού κρημνού. Εντός αυτού αναγνωρίζονται ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα σε διάφορες φάσεις διέγερσης, ινώδης ιστός σε πρώιμη φάση ανάπτυξης και νεόπλαστα αγγεία. Αυτό ενδεχομένως αποτελεί φλεγμονώδη αντίδραση του απογυμνωμένου Κ.

Παρατήρηση 3: Ο βαθμός της βλεννογονικής επικάλυψης, λαμβάνοντας υπόψιν τόσο τα μακροσκοπικά όσο και τα μικροσκοπικά ευρήματα υπολογίζεται στο 70% έως 80% της συνολικής επιφάνειας του αιματούμενου γαστρικού κρημνού.

Παρατήρηση 4: Το πάχος του νεοβλεννογόνου του αιματούμενου γαστρικού κρημνού τείνει να είναι ανάλογο του γειτνιάζοντος βλεννογόνου του λεπτού εντέρου με σταδιακή μείωση αυτού καθώς κινούμαστε προς το κέντρο του κρημνού.

### **Μελλοντική πορεία**

Κατά την ανάλυση των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι οι στόχοι του πιλοτικού πρωτοκόλλου επιτεύχθηκαν. Προέκυψαν χρήσιμα συμπεράσματα, ειδικά όσον αφορά στο επίπεδο της εφαρμοζόμενης τεχνικής, τα οποία πιθανά θα επηρεάσουν μελλοντική πειραματική διαδικασία που θα αποσκοπεί στη δημιουργία νεοενδοθηλίου επί κριώματος. Στην προσπάθεια επιβεβαίωσης της σοβαρής πιθανότητας να αναπτύσσεται νεοβλεννογόνος στην επιφάνεια των αποεπιθηλιοποιημένων γαστρικών κρημνών, καθώς και στην ανάγκη επαναληψιμότητας του ευρήματος, ζητούμε επέκταση του πειράματος με νέα ζώα.

**6. Πρωτόκολλο επιμήκυνσης εντέρου με χρήση γαστρικού/εντερικού κρημνού  
(Α.Π. 2593 8-5-17)**

**Προσαρμογή τίτλου πρωτοκόλλου:** Αύξηση της βλεννογονικής επιφάνειας του λεπτού εντέρου με χρήση γαστρικού κρημνού

**Χρονικό διάστημα διεξαγωγής των πειραμάτων:** από 9/2018 έως 12/2018

**Είδος ζωικού προτύπου:** χοίρος, ποικιλία Landrace

**Φύλο:** θηλυκό

**Αριθμός:** 8

Τα ζώα θα χωριστούν σε δύο ομάδες. Στα 4 εξ αυτών ο αποεπιθηλιοποιημένος αιματούμενος γαστρικός κρημνός θα αναστομωθεί σε τυφλή έλিকা νήστιδας εν είδει εμβάλωματος (Roux-en-Y αποκατάσταση της συνέχειας του πεπτικού). Στα υπόλοιπα 4 ο αποεπιθηλιοποιημένος αιματούμενος γαστρικός κρημνός θα αναστομωθεί σε λειτουργική έλিকা νήστιδας εν είδει εμβάλωματος.

**Χειρουργικές διαδικασίες:**

Μετά από γενική αναισθησία και μέση λαπαροτομή παρασκευάζεται αιματούμενος ολοτοιχωματικός κρημνός (K) προερχόμενος από το τοίχωμα του μείζονος τόξου του στομάχου. Το γαστροεπιπλοϊκό τόξο διατηρείται. Ο K στη συνέχεια αποεπιθηλιοποιείται με αποτέλεσμα τελικά να περιλαμβάνει μόνο ορογόνο και μυϊκούς χιτώνες. Οι διαστάσεις του K είναι περίπου 6-8 cm σε μήκος και 3-5 cm σε πλάτος.

**Ομάδα ζώων 1 (4 ζώα):** Ο K αναστομώνεται σε τυφλή έλিকা νήστιδας εν είδει εμβάλωματος (Roux-en-Y αποκατάσταση της συνέχειας του πεπτικού). Για τις

αναστομώσεις θα χρησιμοποιηθούν απορροφήσιμα ράμματα. Η δομή που προκύπτει πλαισιώνεται (εξωτερικά) με πλαστικό νάρθηκα. Ο νάρθηκας έχει μήκος 8-10 cm και πλάτος 4-6 cm (εξαρτάται από την ανατομία της περιοχής), είναι διάτρητος και έχει κατάλληλες εγκοπές στο σώμα του ώστε να είναι ευχερής η αιμάτωση των αναστομούμενων σπλάχνων. Η στήριξη του νάρθηκα στις δομές γίνεται με μεμονωμένα μη απορροφήσιμα ράμματα.

Ομάδα ζώων 2 (4 ζώα): Ο Κ αναστομώνεται σε λειτουργική έλικα νήστιδας εν είδει εμβλώματος. Για τις αναστομώσεις θα χρησιμοποιηθούν απορροφήσιμα ράμματα. Στην περίπτωση αυτή δε χρησιμοποιείται νάρθηκας.

#### **Διαδικασίες κατά την ευθανασία:**

Μετά από γενική αναισθησία και μέση λαπαροτομή παρασκευάζεται τόσο στην πρώτη όσο και στη δεύτερη ομάδα ζώων η δομή που πραγματοποιήθηκε στο πρώτο χειρουργείο. Ο νάρθηκας στήριξης στα ζώα της πρώτης ομάδας διευκολύνει την ανεύρεση της δομής, δημιουργεί ταυτόχρονα την ανάγκη προσεκτικών χειρισμών ώστε να μην τραυματιστούν οι προς ιστολογική εξέταση ιστοί. Στο παραπλεύρως βοηθητικό τραπέζι του χειρουργείου η αφαιρεθείσα δομή καθαρίζεται και πλένεται. Αφαιρείται ο νάρθηκας (ομάδα 1). Λαμβάνονται φωτογραφίες. Διανοίγεται επιμήκως (κατά τη φορά του αυλού του πεπτικού σωλήνα) και αντιδιαμετρικά της περιοχής της αναστόμωσης. Η αναστόμωση πλέον ελέγχεται και εκ των έξω και εκ των έσω. Λαμβάνονται φωτογραφίες. Πραγματοποιούνται μετρήσεις μήκους και πλάτους του εμβλώματος. Διαπιστώνεται συνήθως ο αρχικός βαθμός συρρίκνωσης του εμβλώματος. Στη συνέχεια το παρασκεύασμα συντηρείται σε διάλυμα φορμόλης. Στη συνέχεια πραγματοποιείται η ευθανασία των ζώων.



### **Διαδικασίες στο παθολογοανατομείο:**

Πραγματοποιούνται μετρήσεις μήκους και πλάτους του εμβλώματος. Διαπιστώνεται συνήθως ο τελικός βαθμός συρρίκνωσης του εμβλώματος. Λαμβάνονται τομές κάθετες στον αυλό της αυλοφόρου κατασκευής. Δεδομένου του χώρου της συσκευής τοποθέτησης του ιστού δε δυνάμεθα να τοποθετήσουμε μια ολόκληρη τομή εντός αυτής, η μισή τομή σε μια συσκευή και η υπόλοιπη μισή τομή σε άλλη συσκευή. Με αυτόν τον τρόπο προσπαθούμε να ελαττώσουμε την απώλεια ιστολογικής πληροφορίας που αφορά τόσο την επιφάνεια κάλυψης του νεοβλενογόνου όσο και το πάχος του νεοβλενογόνου. Λαμβάνονται φωτογραφίες.

### **Μετρήσιμα μεγέθη:**

-Ποσοστό κάλυψης του εμβλώματος με νεοβλενογόνο. Στοιχεία για την παραπάνω διαδικασία προκύπτουν και από τη μακροσκοπική παρατήρηση των εικόνων του παρασκευάσματος και από τη μικροσκοπική παρατήρηση των παθολογοανατομικών πλακακίων.

-Πάχος νεοβλενογόνου. Στοιχεία για την παραπάνω διαδικασία προκύπτουν και από τη μακροσκοπική παρατήρηση των εικόνων του παρασκευάσματος (ποσόστωση του πάχους του νεοβλενογόνου ως προς τα άλλα τμήματα του τοιχώματος του στομάχου) και από τη μικροσκοπική παρατήρηση των παθολογοανατομικών πλακακίων (μέτρηση μέσω μικροσκόπησης επί του παθολογοανατομικού πλακακίου).

-Πάχος του αντιδραστικού ιστού που δημιουργείται μεταξύ του νεοβλενογόνου και του μυϊκού τοιχώματος του Κ.

-Εκτίμηση με παθολογοανατομικές τεχνικές της έκτασης και της έντασης της φλεγμονώδους αντίδρασης τοπικά καθώς και του σχηματισμού αντιδραστικού ιστού μεταξύ του νεοβλενογόνου και του μυϊκού τοιχώματος του Κ.

### **Ομάδες ζώων:**

Η ύπαρξη δύο ομάδων ζώων στα οποία θα εφαρμοστεί διαφορετική εγχειρητική τεχνική προκύπτει από την ανάγκη απάντησης ερωτημάτων που δεν μπορούν να απαντηθούν από τη μία μόνο εξ αυτών.

-Αφενός η τοποθέτηση εμφυτεύματος σε τυφλή έλικα (ομάδα 1) αποτελεί ένα ασφαλέστερο πείραμα (απομόνωση του αποεπιθηλιοποιημένου κρημνού από την κυκλοφορία), αφετέρου αποτελεί μία πιο σύνθετη εγχειρητική διαδικασία τόσο για τους χειρουργούς όσο και για το ζώο. Αντιδιαμετρικά της παραπάνω άποψης η τοποθέτηση του εμφυτεύματος στην κυκλοφορία αν και είναι τεχνικά απλούστερη εγκυμονεί μεγαλύτερες επιπλοκές για το ζώο σε περίπτωση διάτρησης ή και πλήρους ρήξης της αναστόμωσης.

-Στην τυφλή έλικα μας επιτρέπεται ευκολότερα και χωρίς κόστος για το ζώο να τοποθετήσουμε όλο και μεγαλύτερα εμφυτεύματα με στόχο τη δημιουργία όλο και περισσότερου νεοβλεννογόνου.

-Η εγχειρητική διαδικασία της δεύτερης ομάδας ζώων εξυπηρετεί καλύτερα το ανθρώπινο μοντέλο όπου απαιτείται η όσο το δυνατό μικρότερη παρέμβαση (ένα χειρουργείο, μικρότερο χειρουργικό τραύμα).

-Η διαδικασία της σμίκρυνσης του εμφυτεύματος πρέπει να περιγραφεί τόσο για τη μία όσο και για την άλλη ομάδα ζώων καθώς θεωρούμε ότι είναι διαφορετική. Άλλωστε βασικός στόχος του πρωτοκόλλου είναι να δούμε με ποια από τις δύο διαδικασίες θα μπορέσουμε να παράξουμε τη μεγαλύτερη επιφάνεια νεοβλεννογόνου.

-Διαφορές στην ένταση/ταχύτητα/πληρότητα της αναγέννησης του νεοβλεννογόνου και πιθανώς και στη διάταξη των λαχνών παρατηρούνται μεταξύ των ομάδων.

Συνεπώς η μελέτη και των δύο διαφορετικών τεχνικών θα συντελέσει στην επιλογή της καλύτερης μεθόδου για πιθανή ανθρώπινη χρήση.

**Διάρκεια πειράματος:**

Εξαρτάται από το συντονισμό των χειρουργικών επεμβάσεων και των ευθανασιών των ζώων, σύμφωνα με το πρόγραμμα λειτουργίας του ερευνητικού πειραματικού κέντρου Eipen. Η διάρκεια από το πρώτο χειρουργείο μέχρι την ευθανασία κάθε ζώου είναι 4 εβδομάδες.

**Κατά τον πειραματισμό μελετήθηκε η παρακάτω βιβλιογραφία:**

[118]–[183]

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ/ΠΕΙΡΑΜΑ

#### 4.1 Εισαγωγή

Το σύνδρομο βραχέος εντέρου (ΣΒΕ) παραμένει μια δυνητικά θανατηφόρα ασθένεια, που θέτει θεραπευτικές προκλήσεις για τους γιατρούς και τους ασθενείς λόγω της σχετικής νοσηρότητας, της θνησιμότητας και των επιπτώσεων στην ποιότητα ζωής. Το ΣΒΕ προκύπτει όταν το συνολικό μήκος του λεπτού εντέρου είναι ανεπαρκές για την υποστήριξη της διατροφής [184]. Αν και υπάρχει σημαντική ατομική διαφοροποίηση, η ανατομική ή λειτουργική απώλεια έως και 70% του λεπτού εντέρου συνήθως μπορεί να γίνει ανεκτή εάν διατηρηθεί ο τελικός ειλεός και η ειλεοτυφλική βαλβίδα [185], [186].

Συνήθεις αιτίες του ΣΒΕ στη βρεφική ηλικία είναι η εντερική ατρησία, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, η συστροφή του μεσεντερίου, η εκτεταμένη εντερική αγγαγγείωση, το «εξαφανισμένο έντερο» που συχνά σχετίζεται με γαστρόσχιση και περιστασιακά καταστροφικό τραύμα [187], [188]. Τα αγγειακά συμβάματα και οι εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις που περιλαμβάνουν μεγάλες τμηματικές εκτομές λεπτού εντέρου, συμπληρώνουν το φάσμα των καταστάσεων που οδηγούν στο ΣΒΕ στην ενήλικη ζωή [189].

Μέχρι στιγμής, η παρεντερική διατροφή (ΠΔ) και η μεταμόσχευση λεπτού εντέρου παραμένουν οι κύριες θεραπευτικές επιλογές. Αν και η ΠΔ είναι μια σωτήρια μορφή θεραπείας για ασθενείς με ΣΒΕ, σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένων μηχανικών, μεταβολικών ψυχοκοινωνικών επιπλοκών και λοιμώξεων [64]. Από την άλλη πλευρά, η περιορισμένη διαθεσιμότητα δοτών οργάνων

και τα υψηλά ποσοστά απόρριψης μοσχεύματος που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση έχουν περιορίσει τη χρήση της ως μια μη δεδομένη λύση [190].

Για να ξεπεραστούν αυτές οι αντιξοότητες, έχουν προταθεί μερικές χειρουργικές επεμβάσεις που προσπαθούν να αυξήσουν τη λειτουργική εντερική επιφάνεια. Οι διαδικασίες επιμήκυνσης του εντέρου ενδείκνυνται μόνο εάν υπάρχει επαρκής διάταση του εντέρου [180], [188], [191], [192]. Η τεχνική Bianchi ή LILT (Longitudinal Intestinal Lengthening and Tailoring) και η σειριακή εγκάρσια εντεροπλαστική ή STEP έχουν αντέξει στη δοκιμασία του χρόνου παρέχοντας σημαντική βελτίωση στην εντερική διατροφική αυτονομία σε περίπου 60% των περιπτώσεων για τις οποίες αυτές επιλέχθηκαν [109], [188], [193]–[195]. Σε ΣΒΕ χωρίς διάταση, οι προσπάθειες για «μηχανική» καθυστέρηση της διέλευσης (βαλβιδικοί σχηματισμοί, ανεστραμμένα τμήματα εντέρου, παρεμβολή παχέος εντέρου) είχαν διαφορούμενα αποτελέσματα [115], [188], [196].

Σαφώς, υπάρχει ανάγκη για μια εναλλακτική θεραπεία, η οποία θα βοηθούσε τα νεογνά και τους ενήλικες που πάσχουν από μόνιμη εντερική ανεπάρκεια, να αυξήσουν την απορροφητική επιφάνεια του λεπτού τους εντέρου. Διάφορες μέθοδοι σε ζωικά μοντέλα έχουν περιγραφεί, που στοχεύουν στην αύξηση της απορροφητικής περιοχής του λεπτού εντέρου, με την ανάπτυξη εντερικού νεοβλενογόνου σε μια ποικιλία μέσων (ορογόνος του παχέος εντέρου, κοιλιακό τοίχωμα, αγγειούμενοι κρημνοί και προσθετικά υλικά) που χρησιμοποιούνται ως εμβλώματα για την κάλυψη ολικού πάχους ελλειμμάτων αυτού. [159]. Ο ρόλος αυτών των χειρουργικών τεχνικών στη διαχείριση του ΣΒΕ δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Αν και είναι ακόμα πειραματικές, συνεχίζονται οι προσπάθειες παγκοσμίως χρησιμοποιώντας καλλιέργειες βλαστοκυττάρων και βελτιωμένη τεχνολογία πολυμερών με στόχο την ανάπτυξη ενός τεχνητού εντέρου ως νέας μορφής θεραπεία για ασθενείς με ΣΒΕ [157], [197]. Η ιστική

μηχανική που αφορά στο λεπτό έντερο (tissue engineering of small intestine-TESI) είναι μια ιδιαίτερα απαιτητική διαδικασία λόγω της ανάγκης ενός καλά εξοπλισμένου εργαστηρίου, μεγάλου αριθμού πειραματόζων, διαφόρων τύπων κυτταροκαλλιεργειών, μεθόδων απομόνωσης κυττάρων, εξειδικευμένων συνθηκών αποστείρωσης και μακρών πειραματικών περιόδων. Δεδομένου ότι οι τρέχουσες μέθοδοι για την απομόνωση κυττάρων παρέχουν ανεπαρκή όγκο κυττάρων για την κλινική εφαρμογή και η απορροφητική ικανότητα του TESI δεν έχει ακόμη δοκιμαστεί επαρκώς, τονίζεται περαιτέρω η ανάγκη για μια πιο κλινικά εφαρμόσιμη μέθοδο.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να διερευνήσει την ανάπτυξη νεοβλεννογόνου λεπτού εντέρου σε αποεπιθηλωμένο κρημνό γαστρικού τοιχώματος (K) που τοποθετείται σε κάποιο έλλειμμα του εντερικού τοιχώματος ενώ διατηρείται η αιμάτωση του.

#### **4.2 Υλικό και μέθοδοι**

Η μελέτη μας ήταν μια *in vivo*, πειραματική δοκιμή. Έχοντας εγκριθεί από την επιστημονική επιτροπή ηθικής και αξιολόγησης πρωτοκόλλων, η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε μοντέλο χοίρου που πληρούσε τις απαιτήσεις της ισχύουσας ευρωπαϊκής νομοθεσίας (Προεδρικό Διάταγμα 56/ Απρίλιος 2013, Ευρωπαϊκή Οδηγία 63/2010, Αριθμός Άδειας: 2593/08-05-2017). Δέκα θηλυκά γουρούνια Landrace επιλέχθηκαν για αυτή τη μελέτη. Συλλέχθηκαν στην ηλικία των 3-4 μηνών και στεγάστηκαν σε μεγάλα κλουβιά από ανοξείδωτο ατσάλι με διάτρητο δάπεδο και ανοιχτή οροφή. Είχαν ελεύθερη πρόσβαση σε νερό από αυτόματη παροχή και σε καθημερινά ελεγχόμενο σύστημα διανομής κροκετών χοίρου. Ζυγίστηκαν επίσης προεγχειρητικά καθώς και πριν από την ευθανασία.

Οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν μετά από 16ωρη δίαιτα με ζαχαρόνερο και νηστεία τη νύχτα προ της επέμβασης. Η προ-αναισθησία επιτεύχθηκε με ενδομυϊκή (IM) χορήγηση 0,6 mg/kg μιδαζολάμης, 20 mg/kg κεταμίνης και 0,05 mg/kg ατροπίνης. Η εισαγωγή στην αναισθησία συνίστατο σε 1-3 mg/kg bolus ενδοφλέβια (IV) προποφόλη, 0,0025/kg bolus IV φαιτανύλη και 0,5 mg/kg άπαξ IV cisatracurium και διατηρήθηκε με 1-2% εισπνεόμενο σεβοφλουράνιο, 6-10 μg/kg/h IV fentanyl και 1-2mg/kg/h IV cisatracurium. Χρησιμοποιήθηκε προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή με μακράς δράσης 20mg/kg οξυτετρακυκλίνης. Χρησιμοποιήθηκε ειδικό σύστημα μηχανικού αερισμού για ζώα και όλα τα φάρμακα χορηγήθηκαν μέσω περιφερικής φλέβας του ωτός. Διάλυμα Ringer χορηγήθηκε ενδοφλέβια με ρυθμό 10-15 ml/kg/ώρα κατά τη διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων.

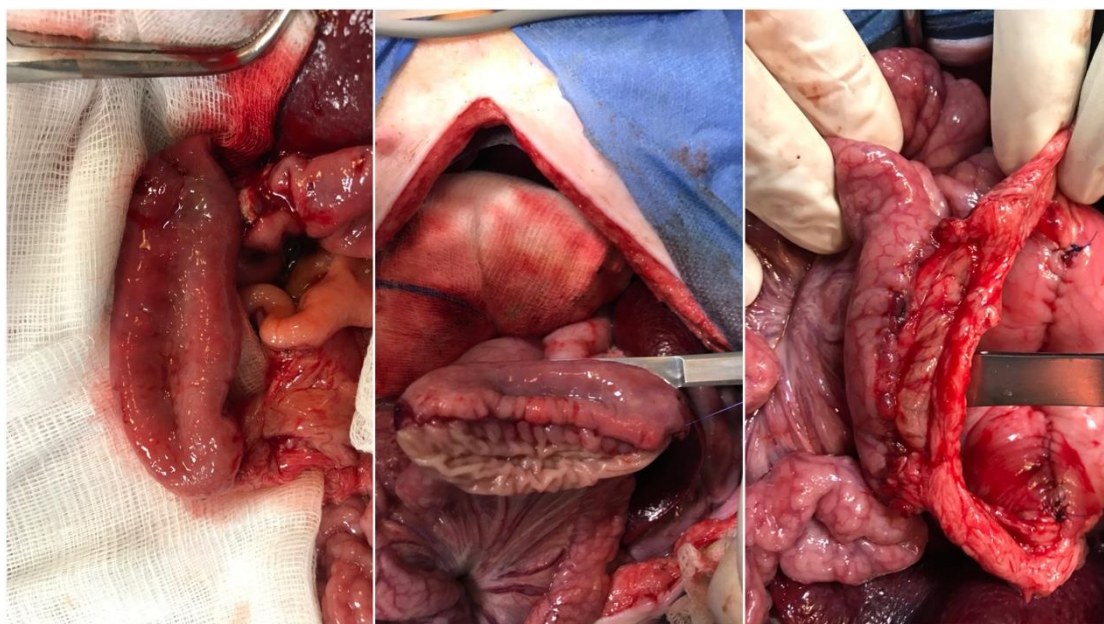
Το ουροποιητικό σύστημα των ζώων δεν καθετηριάστηκε. Τα όργανα του ουρογεννητικού συστήματος των αρσενικών χοίρων βρίσκονται κοντά στο χειρουργικό πεδίο, αποτελώντας κίνδυνο για τις αποστειρωμένες συνθήκες της επέμβασης και για την επιμόλυνση του τραύματος. Έτσι, επιλέχθηκαν μόνο θηλυκά γουρούνια.

Τα ζώα διερευνήθηκαν μέσω μιας τομής στη μέση γραμμή χρησιμοποιώντας αποστειρωμένη τεχνική. Παρασκευάστηκε ένας ατρακτοειδής αγγειούμενος κρημνός (K) ολικού πάχους που αποτελείται από μέρος του μείζονος τόξου του στομάχου με διατηρημένο το γαστροεπιπλοϊκό τόξο (ΓΚ) (Εικόνα 7). Το έλλειμμα του στομάχου κλείστηκε επιμήκως με ένα συνεχόμενο 4-0 μονόκλωνο απορροφήσιμο ράμμα. Στη συνέχεια, ο K αποεπιθλιώθηκε προσεκτικά και τελικά αποτελούταν μόνο από την ορογονική και μυϊκές στιβάδες. Οι διαστάσεις του ΓΚ ήταν περίπου 8-10 cm σε μήκος και 4-6 cm σε πλάτος.

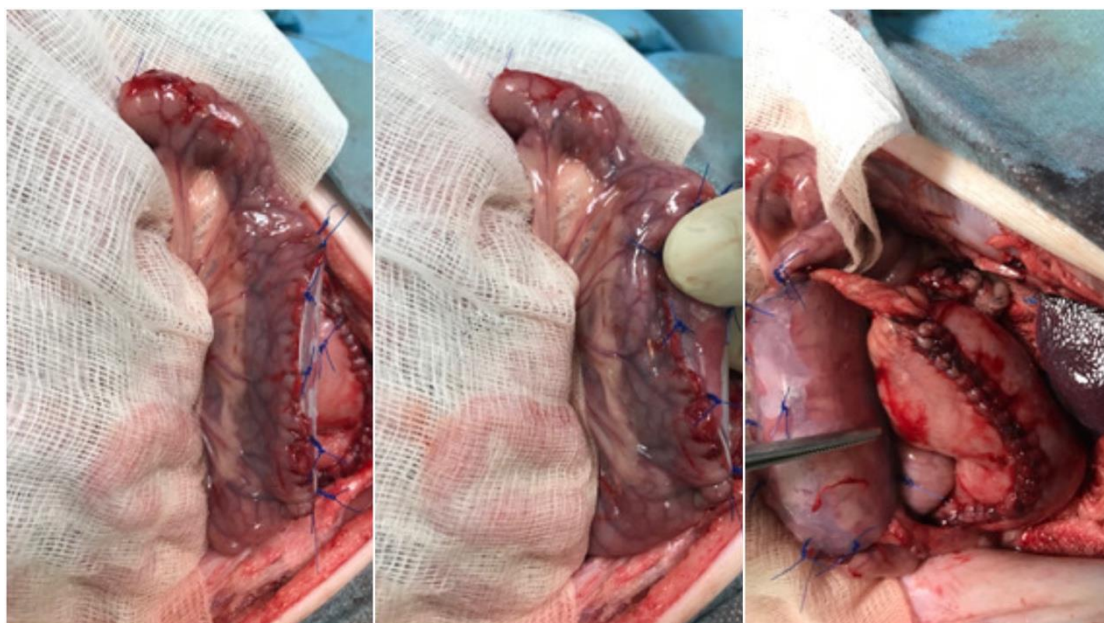
Τα ζώα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες των 5, την ομάδα Α και την ομάδα Β. Στην ομάδα Α πραγματοποιήθηκε διαίρεση της νήστιδας σε απόσταση περίπου 100 cm από

τον σύνδεσμο του Treitz. Η συνέχεια του εντέρου αποκαταστάθηκε με τελικο-πλάγια αναστόμωση κατά Roux-en-Y χρησιμοποιώντας συνεχόμενο μονόκλωνο απορροφήσιμο ράμμα 4-0. Το μήκος της τυφλής εντερικής έλικας ήταν 30-50 cm. Περίπου στη μέση της τυφλής έλικας έγινε μια τομή πλήρους πάχους κατά μήκος του αντιμεσεντερικού ορίου της. Ο ΓΚ τοποθετήθηκε ως «εμβάλωμα» για να καλύψει το έλλειμμα του αντιμεσεντερικού ορίου και συρράφηκε στη θέση του με ένα συνεχόμενο μονόκλωνο απορροφήσιμο ράμμα 4-0 (Εικόνα 7). Η δομή που προέκυψε πλαισιώθηκε εξωτερικά με έναν ατρακτοειδή, καμπύλο, άκαμπτο νάρθηκα από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (low density polyethylene-LDPE), προκειμένου να αποφευχθεί η συρρίκνωση του ΓΚ και η σύμπτωση του εντερικού τοιχώματος. Ο νάρθηκας είχε μήκος 8-10 cm και πλάτος 4-6 cm ανάλογα με την ανατομία της χειρουργικής περιοχής και ήταν κατάλληλα διαμορφωμένος και διάτρητος, ώστε να επιτρέπεται η τοποθέτηση σταθεροποιητικών ραμμάτων και η διέλευση των αγγείων του γαστροεπιπλοϊκού τόξου προς το ΓΚ. Η σταθεροποίηση του νάρθηκα στην τυφλή έλικα και το ΓΚ έγινε με μη απορροφήσιμα μονόκλινα διακεκομμένα ράμματα 3-0 (Εικόνα 8). Στην ομάδα Β, έγινε τομή πλήρους πάχους κατά μήκος του αντιμεσεντερικού ορίου του λεπτού εντέρου στη νήστιδα, περίπου 100 cm από τον σύνδεσμο του Treitz. Ο ΓΚ ράφτηκε για να επιδιορθωθεί το έλλειμμα με ένα συνεχόμενο μονόκλωνο απορροφήσιμο ράμμα 4-0. Σε αυτή την περίπτωση δεν δημιουργήθηκε αναστόμωση Roux-en-Y και δεν χρησιμοποιήθηκε νάρθηκας (Εικόνα 7). Το κοιλιακό τοίχωμα συρράφηκε σε ένα στρώμα χρησιμοποιώντας ένα μη απορροφήσιμο μονόκλωνο συνεχόμενο ράμμα Νο 0. Το δέρμα συρράφηκε με ένα μη απορροφήσιμο μονόκλωνο συνεχόμενο ράμμα Νο 2-0.





**Εικόνα 7.** Ατρακτοειδής αγγειούμενος γαστρικός κρημνός (ΓΚ) ολικού πάχους που αποτελείται από μέρος του μείζονος τόξου του στομάχου με διατηρημένο το γαστροεπιπλοϊκό τόξο. Ο ΓΚ τοποθετήθηκε ως «εμβάλωμα» για να καλύψει το έλλειμμα του αντιμεσεντερικού ορίου.



**Εικόνα 8.** Ατρακτοειδής, καμπύλος, άκαμπτος νάρθηκας από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (low density polyethylene-LDPE).

Μετά τη χειρουργική διαδικασία, τα ζώα επέστρεψαν στην προηγούμενη ρουτίνα τους και παρακολουθήθηκαν προσεκτικά. Την ημέρα της επέμβασης και την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα τα ζώα παρέμειναν νηστικά και έλαβαν ενδοφλέβια δεξτρόζη 5%, αναλγησία με κετοπροφαίνη και βουτορφανόλη και γαστροπροστασία με ομεπραζόλη. Τη δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα τα ζώα έλαβαν όλα τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω καθώς και ζαχαρόνερο. Την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα τα ζώα έλαβαν ομεπραζόλη και αλεσμένες κροκέτες χοίρου. Στη συνέχεια, προσφέρθηκε κανονική τροφή κροκετών χοίρου.

Τέσσερις εβδομάδες αργότερα, τα ζώα οδηγήθηκαν πάλι στο χειρουργείο μέσω της ίδιας διαδικασίας. Μετά την είσοδο στην περιτοναϊκή κοιλότητα, αυτή επισκοπείται και λύνονται συμφύσεις. Το τμήμα του λεπτού εντέρου όπου συρράφθηκε ο ΓΚ αναγνωρίστηκε και παρασκευάστηκε απαλλαγμένο από τους περιβάλλοντες ιστούς και στις δύο ομάδες. Ο στηρικτικός νάρθηκας στα ζώα της ομάδας Α διευκόλυνε τον εντοπισμό αυτής της περιοχής. Ταυτόχρονα χρειαζόταν προσεκτικός χειρισμός για να μην καταστραφούν οι ιστοί που προορίζονταν για ιστολογική εξέταση. Η εντερική έλικα με τον προσαρτημένο ΓΚ στη συνέχεια αφαιρέθηκε και μεταφέρθηκε σε παρακείμενο χειρουργικό τραπέζι, όπου καθαρίστηκε και πλύθηκε. Ο νάρθηκας αφαιρέθηκε στην ομάδα Α. Το δείγμα ανοίχτηκε κατά μήκος (στην κατεύθυνση του αυλού της πεπτικής οδού) και αντιδιαμετρικά από το ΓΚ.

Στη συνέχεια επιθεωρήθηκαν και φωτογραφήθηκαν και οι δύο πλευρές του ΓΚ και της γραμμής του ράμματος και έγιναν μετρήσεις του μήκους και του πλάτους του ΓΚ. Ο βαθμός συρρίκνωσης του ΓΚ σημειώθηκε και στις δύο διαστάσεις. Παρατηρήθηκε επίσης ο βαθμός κάλυψης του ΓΚ από το νεοβλεννογόνο. Το δείγμα στη συνέχεια διατηρήθηκε σε 10% διάλυμα φορμόλης και τα ζώα υπέστησαν ευθανασία με IV dolethal. Ο σταθεροποιημένος σε φορμόλη ιστός διετάμη σε πολλαπλά συνεχόμενα

τμήματα κάθετα στο μήκος του αυλού του εντέρου, υποβλήθηκε σε επεξεργασία ρουτίνας και ενσωματώθηκε σε παραφίνη. Τομές πάχους 4 μm μετά ιστοχημική χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης και Masson και ανοσοϊστοχημική χρώση SMA (Smooth Muscle Actin) μελετήθηκαν στο μικροσκόπιο.

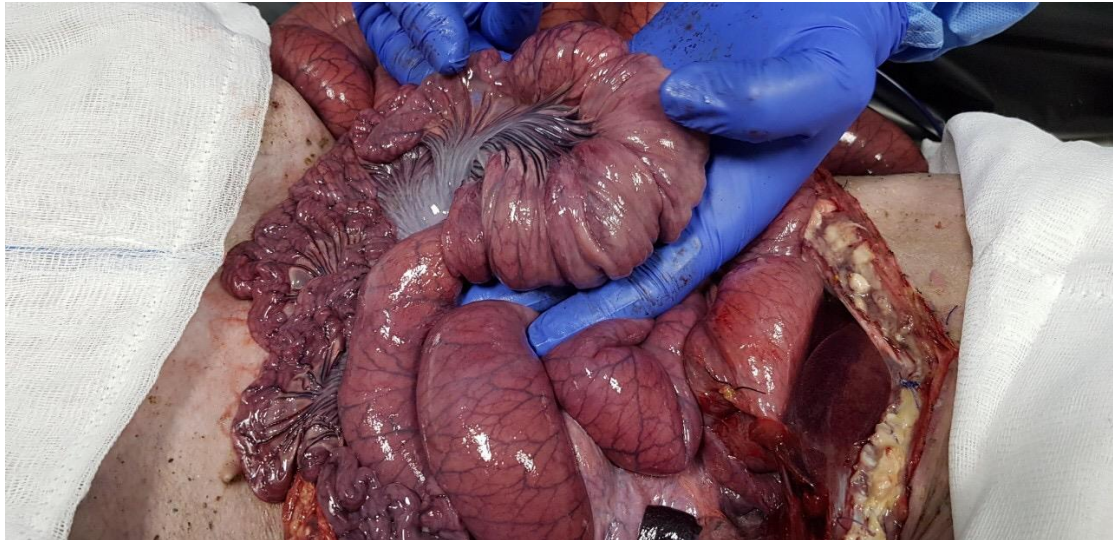
Η ανάπτυξη νεοβλεννογόνου και ο πραγματικός βαθμός κάλυψης του ΓΚ υπολογίστηκε με μικροσκοπική επιθεώρηση των πολλαπλών συνεχόμενων τμημάτων. Εκφράσαμε τις παρατηρήσεις μας συσσωρευτικά ως ποσοστό.

### **4.3 Αποτελέσματα**

Ένα από τα ζώα της ομάδας Β πέθανε πρόωρα, 8 ημέρες μετά την πρώτη επέμβαση. Η νεκροτομή αποκάλυψε εκτεταμένες πολλαπλές συμφύσεις και εντερική απόφραξη ως αποτέλεσμα. Δύο ακόμη ζώα (ένα από κάθε ομάδα) οδηγήθηκαν σε μη προγραμματισμένη πρόωμη ευθανασία λόγω κλινικών ενδείξεων εντερικής απόφραξης (Εικόνα 9, 10). Αυτό της ομάδας Α επέζησε για τρεις εβδομάδες και αυτό της ομάδας Β επιβίωσε για 10 ημέρες μετά την πρώτη επέμβαση. Παρατηρήθηκε εγκολεασμός και στις δύο περιπτώσεις κατά την αυτοψία. Αξίζει να σημειωθεί ότι, σε κανένα από τα παραπάνω ζώα, το επίπεδο απόφραξης δε βρέθηκε κοντά στην περιοχή των χειρουργικών χειρισμών του πρώτου χειρουργείου, αλλά πιο περιφερειακά στον ειλεό. Δεν υπήρχαν άλλες σοβαρές ανωμαλίες στην αυτοψία των παραπάνω τριών ζώων. Δεν υπήρχε διάταση στο λεπτό έντερο πλησίον της περιοχής της νήστιδας όπου έγιναν οι χειρισμοί και κανένα άμεσο ή έμμεσο σημάδι απόφραξης ή άλλης ανωμαλίας σε κανένα από τα ζώα που ολοκλήρωσαν την περίοδο παρακολούθησης. Λόγω της φυσιολογικής ανάπτυξης των ζώων, η διάμετρος του λεπτού εντέρου διπλασιάστηκε από 1,5 cm προεγχειρητικά σε 3,0 cm κατά την αυτοψία και στις δύο ομάδες σε όλο το μήκος του εντέρου. Ειδικά για τη διάμετρο της νήστιδας στη θέση του ΓΚ, μετρήθηκε μεγαλύτερη



κατά περίπου το ένα τρίτο σε σύγκριση με τη διάμετρο του γειτονικού λεπτού εντέρου και στις δύο ομάδες, μάλλον ως αποτέλεσμα της συρραφής του εμβλώματος με τρόπο που αυξάνεται η διάμετρος του αυλού.

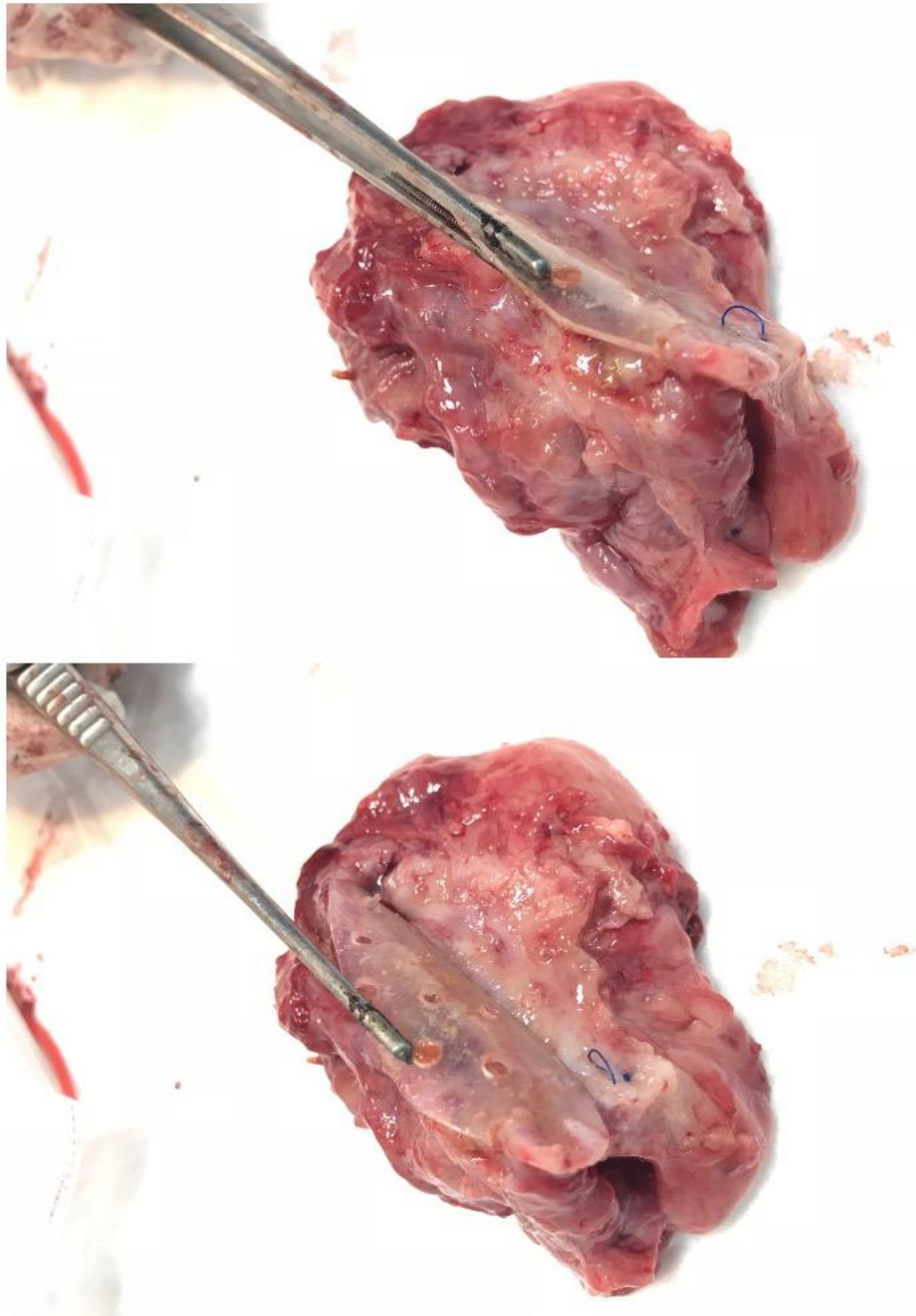


**Εικόνα 9, 10.** Εγκολεασμός λεπτού εντέρου, προγραμματισμένη πρόωμη ευθανασία λόγω κλινικών ενδείξεων εντερικής απόφραξης

Το μέσο βάρος των χοίρων στο χειρουργείο ήταν 28 kgf (εύρος 26-32). Η μέση απώλεια βάρους των τριών ζώων που επέζησαν λιγότερο από 4 εβδομάδες ήταν 5 kgf (εύρος 4-6 kgf). Τα επτά ζώα που επέζησαν μέχρι την προγραμματισμένη ευθανασία επέστρεψαν στο προεγχειρητικό βάρος μετά από μία περίοδο απώλειας βάρους.

Πραγματοποιήθηκαν εργαστηριακές εξετάσεις αίματος στις 2 εβδομάδες μετεγχειρητικά. Για τα οκτώ ζώα που ξεπέρασαν αυτές τις δύο εβδομάδες, οι τιμές της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη δεν διέφεραν από τις κανονικές σε καμία από τις ομάδες. Νάτριο, κάλιο, ασβέστιο, χλώριο, οξαλοξική τρανσαμινάση (SGOT/AST), πυροσταφυλική τρανσαμινάση (SGPT/ALT), ολική χολερυθρίνη, γ-γλουταμυλ τρανσφεράση (γ-GT), αλκαλική φωσφατάση (ALP), γαλακτική αφυδρογονάση (LDH), επίπεδα αζώτου, ουρίας αίματος, κρεατινίνης και χοληστερόλης εντός φυσιολογικών ορίων.

Ένας βαθμός συρρίκνωσης του ΓΚ παρατηρήθηκε τη στιγμή της προγραμματισμένης ευθανασίας, αυτό συνέβαινε και στις δύο διαστάσεις. Οι διαστάσεις του αρχικά κατασκευασμένου εμβλώματος ήταν κατά μέσο όρο 9 cm (8-10 cm) σε μήκος και 5 cm (4-6 cm) σε πλάτος και στις δύο ομάδες, ενώ στην ευθανασία ήταν 7 cm (6-8 cm) σε μήκος και 3 cm (2-4 cm) σε πλάτος. Παρατηρήθηκε μείωση και στις δύο διαστάσεις του εμβλώματος κατά περίπου 25% (+/-5%) στην ομάδα Α και 35% (+/-5%) στην ομάδα Β. Παρατηρήθηκε χαρακτηριστικά κατά την ευθανασία ότι ο πλαστικός νάρθηκας της ομάδας Α συγκράτησε το ΓΚ τεντωμένο στη θέση του, γεγονός που μπορεί να συνέβαλε στον μικρότερο βαθμό συρρίκνωσης του (Εικόνα 11).



**Εικόνα 11.** Ο πλαστικός νάρθηκας της ομάδας Α στην ευθανασία.

Παρατηρήσαμε ότι η εσωτερική επιφάνεια του ΓΚ καλυπτόταν από μακροσκοπικά φυσιολογικό βλεννογόνο που μοιάζει με τον βλεννογόνο του περιβάλλοντος λεπτού εντέρου. Η ανάπτυξη νεοβλεννογόνου στον αποεπιθηλιοποιημένο ΓΚ ήταν παρόμοια τόσο μακροσκοπικά όσο και μικροσκοπικά

στις δύο ομάδες. Σε όλα τα ζώα που έφτασαν σε προγραμματισμένη ευθανασία, νέος βλεννογόνος κάλυψε σχεδόν ολόκληρο το ΓΚ 4 εβδομάδες μετά την πρώτη χειρουργική επέμβαση. Ο νέος βλεννογόνος φαινόταν να είναι παρόμοιος με τον φυσιολογικό βλεννογόνο του γειτονικού εντέρου, έτσι ώστε στις περισσότερες περιπτώσεις το όριο του εμβλώματος δεν ήταν αναγνωρίσιμο στην εσωτερική επιφάνεια και μπορούσε να ανιχνευθεί μόνο από την παρουσία των μη διαλυμένων ραμμάτων (Εικόνα 12, 13).





**Εικόνα 12.** Τμήμα της εντερικής έλικας με τον προσαρτημένο γαστρικό κρημό.

Μακροσκοπική εικόνα.





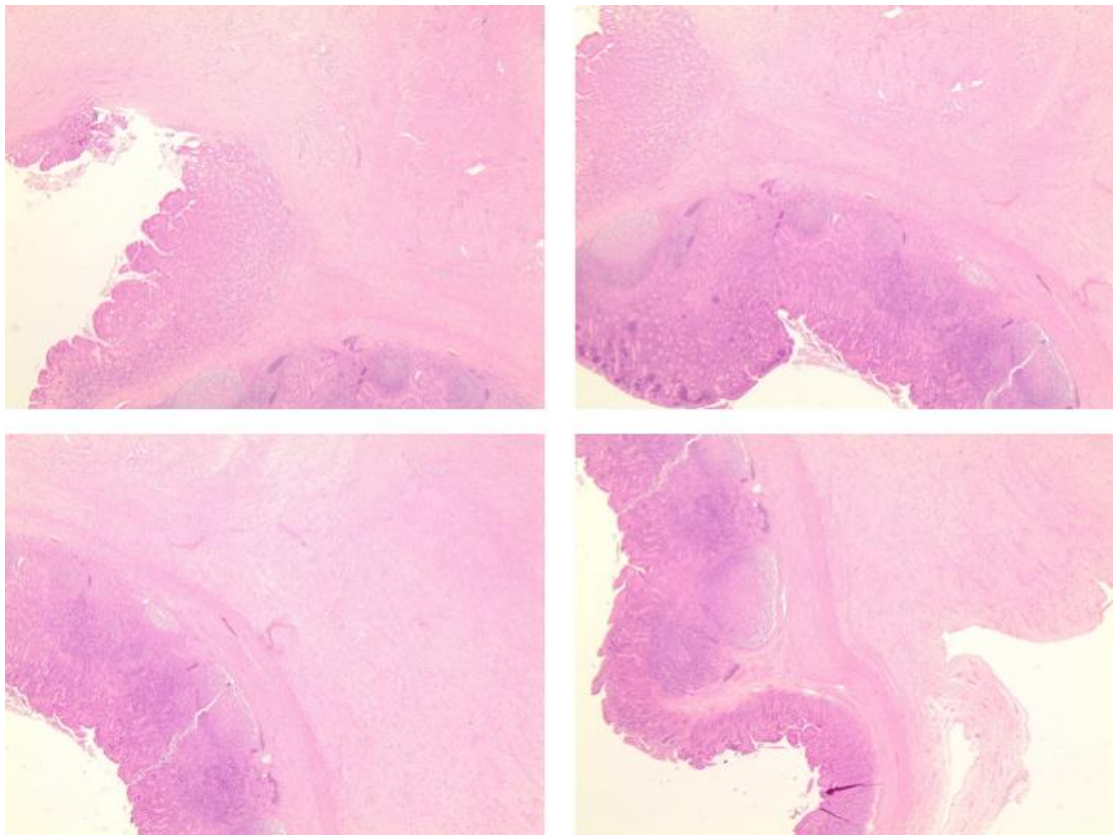
**Εικόνα 13.** Ο σταθεροποιημένος σε φορμόλη ιστός κατά τη διατομή του σε πολλαπλά συνεχόμενα τμήματα κάθετα στο μήκος του αυλού του εντέρου, υποβάλλεται σε επεξεργασία ρουτίνας και ενσωματώνεται σε παραφίνη.

Στο ζώο που πέθανε την 8η ημέρα της παρακολούθησης (ομάδα Β) καθώς και στο ζώο που υποβλήθηκε σε επείγουσα ευθανασία στις 10 ημέρες (ομάδα Β) δεν υπήρξε ορατή ανάπτυξη νεοβλεννογόνου από την περιφέρεια προς το κέντρο. Στο ζώο που υποβλήθηκε σε μη προγραμματισμένη ευθανασία στις τρεις εβδομάδες (ομάδα Α) υπήρχε μία ζώνη 4-6 mm βλεννογόνιας ανάπτυξης από την περιφέρεια προς το κέντρο του εμβλώματος. Μικροσκοπικά το τελευταίο αποτελούνταν από ένα λεπτό στρώμα κυλινδρικών επιθηλιακών κυττάρων που περιβάλλουν το κεντρικό έλλειμμα.

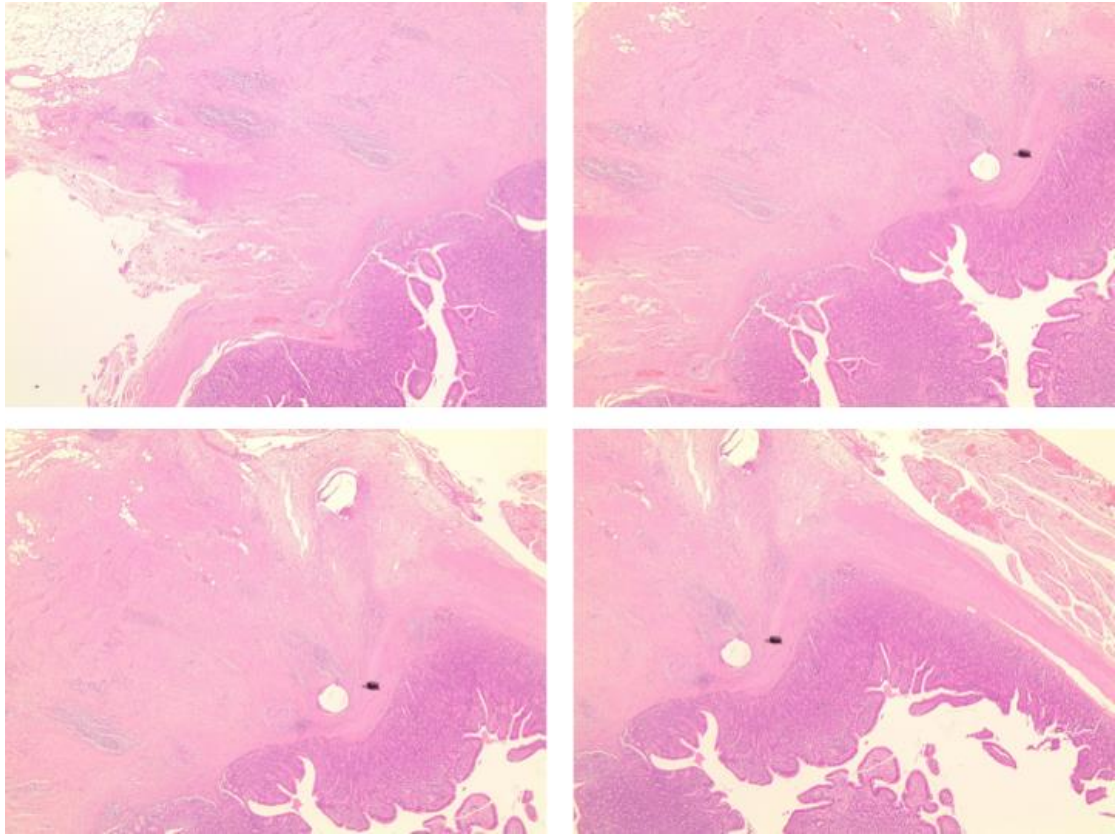
Μικροσκοπικά, για τα ζώα που έφτασαν τις 4 εβδομάδες, ένας βλεννογόνος τύπου λεπτού εντέρου φαινόταν να καλύπτει την αποεπιθηλωμένη επιφάνεια. Μόνο μερικές απογυμνωμένες ή ελκωμένες περιοχές ήταν ακόμα ορατές στο κέντρο του εμβλώματος στο επίπεδο του βλεννογόνου. Ένα λεπτό στρώμα από κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα περιέβαλλε το κέντρο του εμβλώματος, εξελισσόμενο σε μεγαλύτερες, αμβλείες και αρχικώς αναπτυγμένες λάχνες με αυξανόμενη ωρίμανση προς την περιφέρεια. Το εμβάλωμα καλύφθηκε σχεδόν κατά 90% (Εικόνα 14, 15). Η

πλήρης κάλυψη του εμβολώματος με νεοβλεννογόνο θεωρήθηκε δυνητικά επιτεύξιμη με την όλη πειραματική διαδικασία να διαρκεί περισσότερο. Βαθεία στο βλεννογόνο στρώμα, παρατηρήθηκε η ανάπτυξη αντιδραστικού ιστού χαρακτηριστικού πάχους μεταξύ του νεοβλεννογόνου και του μυϊκού τοιχώματος του ΓΚ. Υπήρχαν μικρά έλκη, αποστημάτια και κοκκιώματα τύπου ξένου σώματος γύρω από θραύσματα ραφών. Σε αυτό εντοπίστηκε ουδετερόφιλη διήθηση, συνδετικός ιστός σε πρώιμη ανάπτυξη και αγγειογένεση. Αυτό αποδόθηκε στη φλεγμονώδη αντίδραση μεταξύ του εμβολώματος και του εντερικού περιεχομένου. Η τυπική παχιά λεία μυϊκή δομή 3 στρωμάτων του γαστρικού τοιχώματος ήταν ορατή με χρώση Masson και χρώση SMA καλυμμένη με τον αντιδραστικό ιστό και το νεοβλεννογόνο (Εικόνα 16).

Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

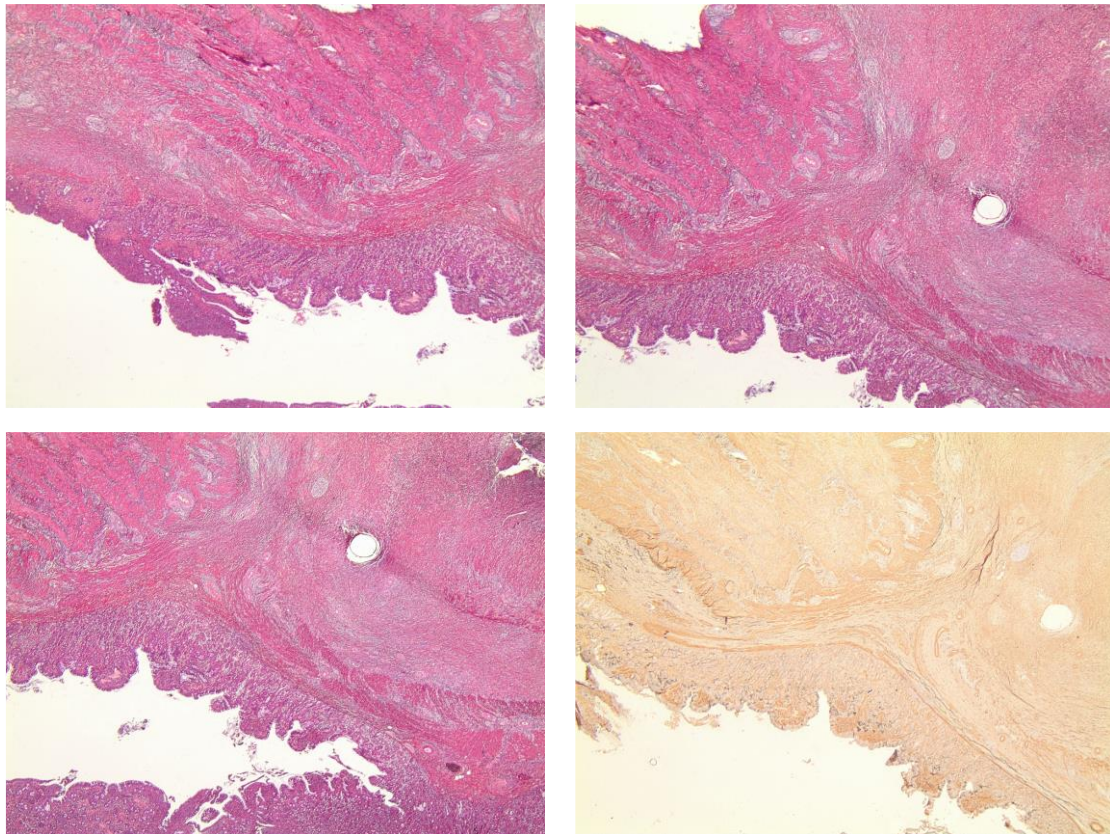


**Εικόνα 14.** Ανάπτυξη νεοβλεννογόνου στον αποεπιθηλιοποιημένο ΓΚ της ομάδας Α.



**Εικόνα 15.** Ανάπτυξη νεοβλενογόνου στον αποεπιθηλιοποιημένο ΓΚ της ομάδας Β.





**Εικόνα 16.** Οι τρεις στιβάδες λείων μυϊκών ινών του γαστρικού τοιχώματος με ιστοχημική χρώση Masson και ανοσοϊστοχημική χρώση SMA (smooth muscle actin) που καλύπτονται από αντιδραστικό ιστό και νεοβλενογόνο.

**Πίνακας 7.** Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Παράμετροι	Ομάδες	Ευρήματα	Σχόλια σχετικά με τα ζώα που επιβίωσαν λιγότερο από 4 εβδομάδες
Επιβίωση στις 4 εβδομάδες			
	Ομάδα Α	4/5	Επιβίωση 3 εβδομάδες, εντερική απόφραξη (εγκολεασμός)
	Ομάδα Β	3/5	-Επιβίωση 8 ημέρες, εντερική απόφραξη (ισχυρές συμφύσεις) -Επιβίωση 10 ημέρες, εντερική απόφραξη (εγκολεασμός)

	Σύνολο	7/10	
Βάρος στις 4 εβδομάδες			
	Ομάδα Α	Μέσο βάρος 28.54 kg, σχεδόν διατήρηση βάρους	28.5 kg -> 23,3 kg
	Ομάδα Β	Μέσο βάρος 28.72 kg, σχεδόν διατήρηση βάρους	-30,6 kgr -> 26,5 kg -30,5 kgr -> 24,5 kg
	Σύνολο	Μέσο βάρος 28.63 kg	
Ευρήματα κατά την ευθανασία στις 4 εβδομάδες			
	Ομάδα Α	-Ανάπτυξη του λεπτού εντέρου -Λεπτοφυείς ινώδεις συμφύσεις	-Εγκολεασμός
	Ομάδα Β	- Ανάπτυξη του λεπτού εντέρου -Λεπτοφυείς ινώδεις συμφύσεις	-Ισχυρές συμφύσεις -Εγκολεασμός
	Σύνολο	- Ανάπτυξη του λεπτού εντέρου -Λεπτοφυείς ινώδεις συμφύσεις	
Μέγεθος του γαστρικού κρημνού (ΓΚ) και συρρίκνωση στις 4 εβδομάδες			
	Ομάδα Α	25% +/-5% μείωση σε κάθε διάσταση σε σχέση με το αρχικό μέγεθος	Ελάχιστος βαθμός συρρίκνωσης
	Ομάδα Β	35% +/-5% μείωση σε κάθε διάσταση σε σχέση με το αρχικό μέγεθος	Ελάχιστος βαθμός συρρίκνωσης
	Σύνολο	Μέση διάσταση 9 cm (8-10 cm) σε μήκος και 5 cm (4-6 cm) σε πλάτος κατά την τοποθέτηση του εμβλώματος; μέση διάσταση 7	

		cm (6-8 cm) σε μήκος και 3 cm (2-4 cm) σε πλάτος κατά στην ευθανασία	
Ανάπτυξη νεοβλεννογόνου στις 4 εβδομάδες			
	Ομάδα Α	Μακροσκοπικά πλήρης κάλυψη με φυσιολογικό βλεννογόνο; μικροσκοπικά 90% κάλυψη από λάχνες διαφορετικού βαθμού ωρίμανσης	Μακροσκοπικά 4-6 mm περιμετρικής ανάπτυξης βλεννογόνου από την περιφέρεια προς το κέντρο; Μικροσκοπικά λεπτό στρώμα κυλινδρικών επιθηλιακών κυττάρων που διατάσσονται γύρω από κεντρικό επιθηλιακό έλλειμα
	Ομάδα Β	Μακροσκοπικά πλήρης κάλυψη με φυσιολογικό βλεννογόνο; μικροσκοπικά 90% κάλυψη από λάχνες διαφορετικού βαθμού ωρίμανσης	Μακροσκοπικά μη ορατή ανάπτυξη βλεννογόνου από την περιφέρεια προς το κέντρο; μικροσκοπικά μη ένδειξη κυτταρικού πολλαπλασιασμού
	Σύνολο	Μακροσκοπικά πλήρης κάλυψη με φυσιολογικό βλεννογόνο; μικροσκοπικά 90% κάλυψη από λάχνες διαφορετικού βαθμού ωρίμανσης	

#### 4.4 Συζήτηση

Το ΣΒΕ είναι η κύρια αιτία χρόνιας εντερικής ανεπάρκειας. Οδηγεί σε σημαντική νοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένης της βαριάς αφυδάτωσης, των ηλεκτρολυτών ανωμαλιών, του υποσιτισμού και της καχεξίας. Οι τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές για το ΣΒΕ περιλαμβάνουν την ΠΔ, τις χειρουργικές επεμβάσεις

αποκατάστασης του λεπτού εντέρου και τη μεταμόσχευση εντέρου, που όλα φέρουν σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η παρεντερική διατροφή ως θεραπευτικός χειρισμός του ΣΒΕ είναι σχεδόν μισού αιώνα επιλογή, λαμβάνοντας υπόψη την αρχική αναφορά των Dudrick και συνεργατών στην οποία οι συγγραφείς έδειξαν καμπύλες μακροπρόθεσμης επιβίωσης και φυσιολογικής ανάπτυξης σε κουτάβια σκύλου που εκτρέφονταν εξ ολοκλήρου με ΠΔ [198]. Η άλλοτε παρασκευασμένη κυρίως στο νοσοκομείο και σχεδιασμένη από τον ιατρό ΠΔ, έχει εξελιχθεί σε εμπορικά παρασκευασμένα τυπικά σκευάσματα που χορηγούνται τώρα ακόμα και στο σπίτι υπό ελάχιστη νοσηλευτική επίβλεψη. Αν και η ΠΔ είναι ο βασικός άξονας της θεραπείας στο ΣΒΕ, δεν παύει να έχει επιπλοκές όπως ηλεκτρολυτικές ανισορροπίες, πολλαπλές μεταβολικές διαταραχές, λοιμώξεις και σήψη, απόφραξη του κεντρικού φλεβικού καθετήρα, θρόμβωση κεντρικής φλέβας εξαιτίας του κεντρικού φλεβικού καθετήρα και πνευμονική εμβολή [64], [199].

Σε ασθενείς με ανεπαρκές μήκος εντέρου για την ελπίδα απόσυρσης από την ΠΔ, δύο συμπληρωματικές χειρουργικές εναλλακτικές πρέπει να συζητηθούν τη στιγμή της αποκατάστασης της συνέχειας του εντέρου. Επεμβάσεις για την αύξηση της απορροφητικής επιφάνειας (LILT ή STEP) και επεμβάσεις για την επιβράδυνση της εντερικής διέλευσης («αντίστροφος εντερικός βρόχος») [109], [115], [188]. Ωστόσο, καμία από τις επεμβάσεις για τη θεραπεία του ΣΒΕ δεν είναι επαρκώς ασφαλής και αποτελεσματική για να συστήσει τη συνήθη χρήση τους.

Είτε για ασθενείς των οποίων η ζωή απειλείται από μια σοβαρή επιπλοκή της ΠΔ είτε για όσους δεν προβλέπεται να απογαλακτιστούν από αυτήν, η μεταμόσχευση εντέρου αποτελεί εναλλακτική λύση. Όταν προτείνεται, η μεταμόσχευση εντέρου μπορεί να αφορά μόνο το έντερο, το έντερο και το ήπαρ ή πολλαπλά όργανα σε περίπτωση διάχυτης παθολογίας. Η περιορισμένη διαθεσιμότητα δοτών οργάνων και

τα υψηλά ποσοστά απόρριψης μοσχεύματος, παρά τη νεότερη ανοσοκατασταλτική θεραπεία, αποκλείουν τη μεταμόσχευση λεπτού εντέρου από το να γίνει τυπική θεραπεία για ΣΒΕ [190], [200].

Τεχνικές μηχανικής ιστών λεπτού εντέρου (tissue engineering of small intestine-TESI) αναπτύσσονται με την ελπίδα ότι τελικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως χειρουργική εναλλακτική για τη θεραπεία του ΣΒΕ [157]. Αφενός, η χρήση βλαστοκυττάρων του βλεννογόνου, που περιέχονται σε εντερικά οργανοειδή, τοποθετημένα σε εξευγενισμένα ικρίωματα πολυμερών, ανοίγει το δρόμο για την εξέλιξη του TESI στο μέλλον. Από την άλλη πλευρά, οι τρέχουσες μέθοδοι για την απομόνωση κυττάρων δεν παρέχουν επαρκή αριθμό κυττάρων για κλινικές εφαρμογές και η απορροφητική ικανότητα του TESI δεν έχει ακόμη δοκιμαστεί επαρκώς [156], [155]. Το υψηλό κόστος καθώς και η απαιτούμενη υποδομή είναι μερικοί επιπλέον παράγοντες που ενδέχεται να επηρεάσουν την πρόοδο της παραπάνω μεθόδου στο μέλλον [158].

Με αυτή τη μελέτη, περιγράφουμε μια καινοτόμο τεχνική δημιουργίας εντερικού νεοβλεννογόνου. Επικεντρωθήκαμε στη χρήση αυτόλογων ιστών μόνο του πειραματόζωου. Παρασκευάστηκε ένας ατρακτοειδής αγγειούμενος αποεπιθηλωμένος κρημνός από το τοίχωμα του στομάχου (ΓΚ) και τοποθετήθηκε σε εντερικά ελλείμματα. Σχεδιάσαμε μία επέμβαση με δυνητικά την ελάχιστη ανατομική επίδραση στα παρακείμενα σπλάχνα. Η ανάπτυξη συμφύσεων γενικά ήταν μέτρια. Είναι αξιοσημείωτο ότι η εντερική απόφραξη που βρέθηκε σε τρία από τα ζώα μας ήταν σαφώς μακριά από την περιοχή της χειρουργικής επέμβασης, πιο περιφερειακά, στον ειλεό. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν αναστομωτικές διαφυγές με περιτονίτιδα ή ενδοκοιλιακά αποστήματα ή αιμορραγία. Ο νεοβλεννογόνος αναπτύσσεται με πλάγια ανάπτυξη, από την περιφέρεια προς το κέντρο, από τον περιβάλλοντα βλεννογόνο του



λεπτού εντέρου και είναι ιστολογικά παρόμοιος με τον φυσιολογικό εντερικό βλεννογόνο. Το εμβάλωμα καλύφθηκε σχεδόν κατά 90% από νεοβλεννογόνο, ένα ιδιαίτερα ενθαρρυντικό αποτέλεσμα δεδομένου ότι η όλη πειραματική διαδικασία διήρκεσε 4 εβδομάδες.

Διάφορες ερευνητικές ομάδες στο παρελθόν, υιοθετώντας παρόμοια προσέγγιση, απέδειξαν ότι εντερικός νεοβλεννογόνος μπορεί να αναπτυχθεί επιτυχώς σε ορογονική γειτονική επιφάνεια (ορογόνο λεπτού εντέρου, ορογόνο παχέος εντέρου ή περιτόναιο) και σε μια ποικιλία προσθετικών ικριωμάτων όταν αυτά καλύπτουν ένα εντερικό έλλειμμα [159], [171], [173], [175]–[177], [201]–[203]. Ο ρυθμός ανάπτυξης ή απόπτωσης του νεοβλεννογόνου και η συρρίκνωση του εμβαλώματος επηρεάστηκε από τη συστηματική χορήγηση διαφορετικών αυξητικών παραγόντων. Η απορρόφηση υγρών ή ηλεκτρολυτών και η δραστηριότητα των ενζύμων της επιφάνειας απορρόφησης είναι μερικές από τις παραμέτρους που έχουν διερευνηθεί [159], [171], [173], [175]–[177], [201]–[203].

Τα μοντέλα κουνελιών έδειξαν ότι η ανάπτυξη νεοβλεννογόνου είναι πιο γρήγορη με την επικάλυψη πολλαπλών ελλειμμάτων του λεπτού εντέρου σε σχέση με εκείνη ενός μεγάλου ελλείμματος της ίδιας επιφάνειας [172]. Ο ρυθμός ανάπτυξης και η λειτουργία του νεοβλεννογόνου είναι παρόμοια όταν αυτή παρατηρείται είτε στον ορογόνο του παχέος εντέρου είτε σε τμήματα μυών του κοιλιακού τοιχώματος όταν αυτές είναι οι επιφάνειες που επιλέγονται για μελέτη του φαινομένου [159], [173]. Η ανάπτυξη νεοβλεννογόνου μπορεί επίσης να συμβεί κατά μήκος ορογονικών επιφανειών εν είδη σήραγγας, αλλά η πλευρική και προς τα έξω ανάπτυξη είναι πιο αποτελεσματική [161], [173]. Η συστηματικά χορηγούμενη στα πειραματόζωα ουρογαστρονίνη (UG) έχει δόσοεξαρτώμενη δράση, καθώς εντείνει την επιθηλιοποίηση και μειώνει τη συρρίκνωση των εντερικών ελλειμμάτων που έχουν καλυφθεί με

ορογονικό εμφύλωμα. Η μεγαλύτερης διάρκειας έγχυση UG οδηγεί σε αύξηση της ποσότητας του νεοβλεννογόνου με δοσοεξαρτώμενο τρόπο [162], [166], [168], [173]. Η UG αυξάνει επίσης την πρόσληψη γλυκόζης και τη δραστηριότητα δισακχαριδάσης. Η οκτρεοτίδη (ανάλογο σωματοστατίνης) φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην εντερική αναγέννηση όσο και στην προσαρμογή του νεοβλεννογόνου στη νέα του λειτουργία. Τέλος, ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF), που αναστέλλει την αποπτωτική δράση της οκτρεοτίδης, μειώνει την απόπτωση στις λάχνες και τις κρύπτες.

Σε μοντέλα αρουραίων, το εξαιρετικά αδύναμο και λεπτοτοιχωματικό έντερο αποκλείει τη χρήση της ορογονικής επιφάνειας του για την ανάπτυξη νεοβλεννογόνου, οπότε χρησιμοποιήθηκε η ορογονική επιφάνεια του τοιχωματικού περιτοναίου [204], [205]. Επιπλέον, αναδιπλώνοντας κατάλληλα το κόλον, το οποίο διαθέτει ισχυρότερο και παχύτερο τοίχωμα, με τρόπο ώστε να σχηματίζεται μια ορομυϊκή σήραγγα και με τα δύο άκρα αυτού ραμμένα στον διαιρεμένο ειλεό, προέκυψε ανάπτυξη κυλινδρικού επιθηλίου μιας στιβάδας. Το κυλινδρικό επιθήλιο μιας στιβάδας που μελετήθηκε περαιτέρω έδωσε ενδείξεις δραστηριότητας του ενζύμου δισακχαριδάσης [204].

Σε μοντέλα σκύλων, ερευνητές εξέτασαν την ανάπτυξη νεοβλεννογόνου επί ορογονικών εμφυλωμάτων, σε ζώα στα οποία προηγήθηκε εκτομή του εντέρου καθώς και σε ζώα μάρτυρες στα οποία δεν είχαν κάνει καμία παρέμβαση. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ανάπτυξη νεοβλεννογόνου στις παραπάνω ομάδες μετά από 12 εβδομάδες παρατήρησης των ζώων [169]. Σε αντίθεση με τα παραπάνω ζωικά μοντέλα, η ορογονική επικάλυψη στα μοντέλα σκύλων βρέθηκε να σχετίζεται με μειωμένη απορρόφηση λίπους και D-ξυλόζης *in vivo* [169].

Η διάρκεια του πειράματος, από την πρώτη επέμβαση μέχρι την ευθανασία, καθώς και το μέγεθος των πειραματόζων φαίνεται να συσχετίζονται με το ποσοστό και την ωριμότητα της κάλυψης του νεοβλεννογόνου στη βιβλιογραφία. Η εμπειρία

που αποκτήθηκε μέσω αυτού του πειράματος υποστηρίζει ακριβώς την παραπάνω άποψη. Όσο περισσότερο επιβιώνουν τα ζώα, τόσο περισσότερη επιφάνεια του ΓΚ καλύπτεται από νεοβλεννογόνο και τόσο μεγαλύτερη είναι η ωριμότητά του. Οι Binnington και συνεργάτες δηλώνουν ότι σε μεγάλα ζώα, η κάλυψη με ορογονικά εμβολώματα εκτεταμένων εντερικών ελλειμμάτων απαιτούν έως και 40 εβδομάδες [164], [179]. Απαιτείται επιπλέον χρόνος για την ωρίμανση και των υπολοίπων στοιβάδων του νέου εντέρου. Οι Thomson και συνεργάτες αναγνώρισαν ως *muscularis mucosae* ένα ξεχωριστό στρώμα λείου μυός με ινώδη συστατικά μεταξύ του ορογόνου του παχέος εντέρου και του νεοβλεννογόνου σε περίοδο 8 εβδομάδων σε κουνέλια [173]. Ο τύπος του πειραματόζωου, η διάρκεια του πειράματος, ο τύπος του εμβολώματος καθώς και άλλοι άγνωστοι παράγοντες μπορεί να σχετίζονται με το γεγονός ότι στη δική μας μελέτη δεν αναγνωρίσαμε *muscularis mucosae*.

Η δυνατότητα ανάπτυξης εντερικού νεοβλεννογόνου σε προσθετικά ικριώματα διερευνήθηκε σε βάθος από τους Thompson και συνεργάτες [171], [201]. Dacron, πλέγμα πολυγλυκολικού οξέος (PGA) και πρόθεση πολυτετραφθοροαιθυλενίου (PTFE) έχουν χρησιμοποιηθεί για την κάλυψη ελλειμμάτων του ειλεού σε κουνέλια. Τα μοσχεύματα Dacron και PTFE είτε προσαρτήθηκαν ελάχιστα στα εντερικά ελλείμματα είτε δεν αφομοιώθηκαν από τα πειραματόζωα και αναγνωρίστηκαν εκτός θέσης τοποθέτησης ενώ τα μοσχεύματα PGA αποδομήθηκαν. Μετά από 8 εβδομάδες παραμονής του ικριώματος στα εντερικά ελλείμματα και ανεξάρτητα από τον τύπο του χρησιμοποιούμενου υλικού, προέκυψε μια περιοχή νεοβλεννογόνου που ήταν μόνο το 15% του αρχικού μεγέθους αυτού [171]. Αν και ο νεοβλεννογόνος ήταν λειτουργικός όπως προσδιορίζεται από την πρόσληψη γλυκόζης και τη δραστηριότητα του ενζύμου δισακχαριδάση, το υψηλό ποσοστό θνησιμότητας καθώς και το υψηλό ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών στις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα,

δεν ευνόησε τη χρήση προσθετικών υλικών στην κλινική αντιμετώπιση του συνδρόμου του βραχέως εντέρου [171].

Στην παρούσα μελέτη τα ζώα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες και εφαρμόστηκε διαφορετική χειρουργική τεχνική σε κάθε ομάδα. Και στις δύο ομάδες το έλλειμα του στομάχου συρράφηκε με ασφάλεια και κανένα από τα ζώα δεν είχε εμφανείς επιπλοκές λόγω αυτού του χειρουργικού χειρισμού, είτε κλινικά κατά την μετεγχειρητική περίοδο είτε ανατομικά κατά την ευθανασία. Η εμπειρία που έχει αποκτηθεί στο χειρισμό του στομάχου σε χειρουργικές επεμβάσεις του ανωτέρου πεπτικού και της αντιμετώπισης της νοσογόνου παχυσαρκίας κατά τα τελευταία χρόνια, πυροδότησε την ιδέα να χρησιμοποιήσουμε το στόμαχο στη μέθοδό μας. Η διατήρηση του γαστροεπιπλοϊκού αγγειακού τόξου είναι εφικτή και η χρήση ενός μεγάλου τμήματος του στομάχου που αποτελείται από το μείζον τόξο, είτε ως ατρακτοειδής είτε ως σωληνωτός κρημνός, πιθανότατα αξίζει μια δοκιμή. Ένας μακρύνς σωληνωτός κρημνός θα αύξανε σημαντικά το συνολικό μήκος της απορροφητικής επιφάνειας της γαστρεντερικής οδού στο ΣΒΕ. Σε αυτή τη μελέτη δείξαμε ότι ένας αποεπιθηλιοποιημένος ΓΚ μπορεί να αποικιστεί από κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου και μπορεί να ενσωματωθεί στην εντερική οδό. Επιπρόσθετα, στην κλινική πράξη η χρήση του στομάχου, ως αυτόλογος ιστός, είναι χαμηλού κόστους, χαμηλής λοιμογονικής πιθανότητας και δεν χρειάζεται TESI ή άλλες τεχνικής φύσεως απαιτήσεις.

Διαφορετικές ομάδες μελέτης απέδειξαν την ανάπτυξη του νεοβλεννογόνου πάνω σε επιδιορθωμένα εντερικά ελλείμματα με ορογονική επιφάνεια λεπτού ή παχέος εντέρου [162], [164], [166]. Οι Thomson και συνεργάτες περιέγραψαν τη συρρίκνωση του εμβλώματος και προσπάθησαν να τη μειώσουν με μηχανικά ή φαρμακευτικά μέσα. Χρησιμοποίησαν πλαστικό νάρθηκα ραμμένο στην άκρη του ελλείμματος ή οξική υδροκορτιζόνη με βιταμίνη Α σε διαφορετικές ομάδες κουνελιών. Συνέκριναν το

αποτέλεσμα της συρρίκνωσης με αυτό της ομάδας ελέγχου 4 εβδομάδες αργότερα. Υπήρξε λιγότερη συρρίκνωση σε αυτές τις δύο ομάδες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (72,3% +/- 5,6% και 50,0% +/- 5,8% αντίστοιχα έναντι 31,9% +/- 1,8% της αρχικής επιφάνειας του εμβλώματος) αλλά η ανάπτυξη νεοβλεννογόνου και η δραστηριότητα δισακχαριδάσης του νεοβλεννογόνου μειώθηκε σημαντικά στα κουνέλια που έλαβαν στεροειδή [167]. Από την προηγούμενη εμπειρία μας με πιλοτικά πειράματα, τα τοιχώματα των μη λειτουργικών εντερικών ελίκων στις οποίες τοποθετούνται εμβλώματα τείνουν να συμπύκνουν και παρατηρείται σημαντική συρρίκνωση στο ίδιο το εμβάλωμα. Ως εκ τούτου, κρίθηκε σκόπιμο να ενσωματωθεί ο πλαστικός νάρθηκας στη μέθοδό μας, από την άλλη δεν χρησιμοποιήσαμε καμία μορφή ανοσοκαταστολής αφού υπήρχε πιθανότητα να επηρεαστεί η ανάπτυξη του νεοβλεννογόνου. Ο χαμηλότερος βαθμός συρρίκνωσης της ομάδας Α μπορεί να υποδηλώνει ότι τα μηχανικά μέσα μπορούν να συμβάλουν στη διατήρηση της μεγαλύτερης επιφάνειας νεοβλεννογόνου, αν και οι τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν στις δύο ομάδες είχαν πολλές άλλες διαφορές εκτός από αυτό.

Η διάρκεια του πειράματος ήταν τέτοια που δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με τις διακυμάνσεις του βάρους. Αρχικά υπήρξε μείωση του βάρους λόγω της χειρουργικής επέμβασης και της διήμερης μετεγχειρητικής νηστείας. Σε όσα ζώα παρουσιάστηκαν μετεγχειρητικές επιπλοκές, το βάρος πρακτικά μειώνονταν καθ' όλη τη διάρκεια της μετεγχειρητικής πορείας. Τα ζώα που έφτασαν τις 4 εβδομάδες είχαν ξανακερδίσει το χαμένο βάρος και ήταν σε φάση αύξησης βάρους κατά την ευθανασία.

Αν και είναι μια πιο απαιτητική χειρουργική επέμβαση, η συρραφή του ΓΚ σε μία μη λειτουργική εντερική έλικα (ομάδα Α) διασφαλίζει την ικανότητα των ζώων για πρόωμη μετεγχειρητική σίτιση. Επιπλοκές όπως διαφυγή από την αναστόμωση ή το

τυφλό άκρο της έλικας ή πλήρης ρήξη του αναστομωμένου εμβολώματος πιθανότατα δεν θα επηρεάσουν το ζώο. Στη μη λειτουργική εντερική έλικα επιτρέπεται να τοποθετήσουμε είτε μεγαλύτερους είτε σωληνωτούς κρημονούς, με στόχο τη μεγαλύτερη δυνατή ανάπτυξη νεοβλεννογόνου. Οι Binnington και συνεργάτες σε ένα πείραμα σε σκύλους, σχολίασαν ότι όσο μεγαλύτερο είναι το πειραματόζωο τόσο περισσότερος χρόνος απαιτείται για την κάλυψη του ορογονικού εμβολώματος [179]. Το μειονέκτημα αυτής της προσέγγισης είναι ότι απαιτείται δεύτερη χειρουργική επέμβαση για την αποκατάσταση της εντερικής συνέχειας.

Από την άλλη πλευρά, η τεχνικά απλούστερη τοποθέτηση του ΓΚ στο γαστρεντερικό σωλήνα εγκυμονεί ορισμένους κινδύνους. Επιπλοκές όπως διαφυγή από την αναστόμωση ή πλήρης ρήξη του αναστομωμένου εμβολώματος θα ήταν επιβλαβείς για το ζώο. Υπάρχει ο επιπλέον κίνδυνος εντερικής απόφραξης λόγω συρρίκνωσης της περιοχής της αναστόμωσης, αλλά δεν επιβεβαιώθηκε με τη μέθοδό μας. Η προσέγγιση αυτή συνδέεται με λιγότερο χειρουργικό τραύμα και αυτό έχει μεγάλη σημασία στην κλινική εφαρμογή της μεθόδου.

Οι περισσότερες ερευνητικές ομάδες χρησιμοποιούν μικρά θηλαστικά ως πειραματόζωα. Επιλέξαμε χοίρους, των οποίων η φυσιολογία είναι πιο κοντά σε αυτή του ανθρώπινου μοντέλου ως μεγαλύτερα θηλαστικά. Οι Binnington και συνεργάτες χρησιμοποίησαν χοίρους επίσης το 1975, καταδεικνύοντας την ανάπτυξη νεοβλεννογόνου νήστιδας επί ορογονικής επιφάνειας παχέος εντέρου [178]. Αργότερα, το 1992, οι Erez και συνεργάτες, χρησιμοποιώντας χοίρους, ανέπτυξαν νεοβλεννογόνο στο τοιχωματικό περιτόναιο μετά από εντεροπεριτοναϊκή αναστόμωση. Η τεχνική τους είχε δύο σημαντικά πλεονεκτήματα: τα υγρά και οι ηλεκτρολύτες απορροφήθηκαν μέσω του περιτοναίου και ο χρόνος διέλευσης του περιεχομένου στο έντερο επιβραδύνθηκε.

Η τεχνική κάλυψης του εντερικού ελλείμματος που εφαρμόσαμε στους χοίρους έδειξε την ανάπτυξη εντερικού νεοβλεννογόνου στο ΓΚ και παρά τον βαθμό παρατηρούμενης συρρίκνωσης του εμβλώματος, η συνολική εντερική επιφάνεια αυξάνεται.

Ο αριθμός των ζώων της μελέτης μας είναι τέτοιος που δεν μπορεί να προκύψει βαρυσήμαντη στατιστική ανάλυση. Ωστόσο, κατά τη γνώμη μας μπορούν να εξαχθούν κέραια προκαταρκτικά συμπεράσματα. Μακρύτερη παρακολούθηση θα επέτρεπε την παρατήρηση της ωρίμανσης του ανεπτυγμένου νεοβλεννογόνου καθώς και την παρατήρηση των διακυμάνσεων του βάρους. Ο παρών πειραματικός σχεδιασμός υιοθετήθηκε προκειμένου να ληφθούν προκαταρκτικές πληροφορίες σχετικά με την ικανότητα σχηματισμού βλεννογόνου στο ΓΚ. Δεν έγιναν λειτουργικές δοκιμές (απορρόφηση). Αυτά ανήκουν μάλλον σε ένα πείραμα παρακολούθησης, αφού απαντηθούν βασικές ερωτήσεις. Τέλος, η αποκατάσταση της εντερικής συνέχειας σε ζώα της Ομάδας Α δεν πραγματοποιήθηκε, αφήνοντας αναπάντητα ερωτήματα σχετικά με την τελική επιβίωση/ευημερία του ζώου αυτής της Ομάδας. Δεδομένου ότι ο νεοβλεννογόνος μπορεί να αναπτυχθεί με επιτυχία στο ΓΚ, νέο πείραμα με μεγαλύτερη παρακολούθηση θα καθορίσει την πρόοδο της ωρίμανσης του νεοβλεννογόνου, τις διακυμάνσεις του βάρους, την απορροφητικότητα του νέου ιστού και τη δυνατότητα και την αποτελεσματικότητα της αποκατάστασης της εντερικής συνέχειας.

#### **4.5 Συμπεράσματα**

Αυτή η τεχνική κάλυψης του εντερικού ελλείμματος απέδειξε ανάπτυξη εντερικού νεοβλεννογόνου στο ΓΚ. Η δυνατότητα του μείζονος τόξου του στομάχου να παρέχει μεγάλους κρημούς και τα πλεονεκτήματα της χρήσης αυτόλογων ιστών συνιστούν αυτό το ζωικό μοντέλο πολύτιμο για τη μελλοντική έρευνα στο πεδίο. Αυτή

η τεχνική κάλυψης του εντερικού ελλείμματος μπορεί να αποτελέσει τη βάση για σχετική μελλοντική έρευνα σε μια προσπάθεια εξέλιξης. Σε ποιο βαθμό ο νεοβλεννογόνος είναι λειτουργικός, εάν το νέο έντερο βοηθά ή τουλάχιστον δεν αναστέλλει την προώθηση του γαστρεντερικού περιεχομένου και την ικανότητα του ατρακτοειδούς σχήματος του κρημνού να εξελιχθεί σε σωληνοειδή ΓΚ παραμένει να απαντηθεί. Παρά την ανάγκη για μεγαλύτερους αριθμούς ζώων, αυτή η μελέτη έχει πραγματική αξία. Περιγράφει ένα ζωικό μοντέλο για τη μελέτη της ανάπτυξης εντερικού νεοβλεννογόνου σε ΓΚ, στο οποίο η τεχνική που εφαρμόστηκε είχε θετική έκβαση και αυτή η γνώση μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη μιας νέας χειρουργικής τεχνικής για την καλύτερη φροντίδα των ασθενών με ΣΒΕ στο μέλλον. Η τελική εφαρμογή αυτής της τεχνικής σε ασθενείς με ΣΒΕ θα εξαρτηθεί από την επίτευξη του μέγιστου ρυθμού ανάπτυξης και λειτουργίας του νεοβλεννογόνου καθώς και από την υπέρβαση των περιορισμών της ίδιας της διαδικασίας επιδιόρθωσης. Περαιτέρω έρευνα που στοχεύει στην επίδραση διαφορετικών αυξητικών παραγόντων μπορεί να ανοίξει νέους ορίζοντες για την κλινική χρήση αυτής της ακόμη ανεκμετάλλευτης τεχνικής για την αύξηση της ενεργού επιφάνειας του βλεννογόνου σε ασθενείς με ΣΒΕ.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Ιστορικό:** Το σύνδρομο βραχέος εντέρου (ΣΒΕ) παραμένει ένα άλυτο πρόβλημα στη σύγχρονη ιατρική. Έχουν προταθεί πολυάριθμες πειραματικές χειρουργικές τεχνικές στην προσπάθεια να αυξηθεί η εντερική απορροφητική ικανότητα.

**Υλικά και Μέθοδοι:** Δέκα θηλυκοί χοίροι κατηγορίας Landrace, χωρισμένοι σε δύο ομάδες των 5 (Α και Β), υπεβλήθησαν σε λαπαροτομία με μέση τομή. Από το μείζον τόξο του στομάχου, ένας αγγειούμενος από τα γαστροεπιπλοϊκά αγγεία ατρακτοειδής γαστρικός κρημνός (ΓΚ), ολικού πάχους, αποεπιθηλιοποιήθηκε και στη συνέχεια τοποθετήθηκε ως “εμβάλωμα” για να καλύψει ένα αντιμεσεντερικό έλλειμμα αναλόγου μεγέθους, είτε μιας μη λειτουργικής τυφλής εντερικής έλικας (ομάδα Α) είτε μιας λειτουργικής εντερικής έλικας του γαστρεντερικού σωλήνα (ομάδα Β). Στην εξωτερική επιφάνεια του εμβλώματος συρράφθηκε ένας ατρακτοειδής, καμπύλος, άκαμπτος νάρθηκας από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας, προκειμένου να αποφευχθεί η συρρίκνωση του γαστρικού κρημνού και η σύμπτωση του εντερικού τοιχώματος στην ομάδα Α.

**Αποτελέσματα:** Υπήρξε μείωση και των δύο διαστάσεων, μήκος και πλάτος του εμβλώματος. Μικροσκοπικά, ένα λεπτό στρώμα κυλινδρικών επιθηλιακών κυττάρων κάλυπτε την επιφάνεια πλησίον του κέντρου του εμβλώματος, ενώ υψηλότερες, αμβλείες, ανεπαρκώς ανεπτυγμένες λάχνες με αυξανόμενη ωρίμανση παρατηρήθηκαν προς τα πλάγια αυτού. Η επιφάνεια του εμβλώματος καλυπτόταν κατά 90% από εντερικό νεοβλεννογόνο. Στα τρία ζώα που πέθαναν πρόωρα, η κάλυψη του γαστρικού κρημνού ήταν αμελητέα ή όχι σαφώς παρατηρήσιμη και αυτό είχε άμεση σχέση με τη διάρκεια της επιβίωσης του ζώου.

**Συμπεράσματα:** Η περιγραφόμενη με το παρόν εμβάλωμα τεχνική απέδειξε την ανάπτυξη εντερικού νεοβλεννογόνου στο ΓΚ. Η ικανότητα του στομάχου να παρέχει μεγάλους κρημνούς και τα πλεονεκτήματα της χρήσης αυτόλογων ιστών καθιστούν αυτό το ζωικό μοντέλο πολύτιμο για τη μελλοντική έρευνα στον τομέα αυτό.

**Λέξεις-κλειδιά:** Νεοβλεννογόνος, εντερικός βλεννογόνος, αγγειούμενος κρημνός, βραχύ έντερο, ζωικό μοντέλο

## ABSTRACT

**Background:** Short bowel syndrome (SBS) remains an unsolved issue in modern medicine. Numerous experimental surgical techniques have been proposed in the attempt to increase the intestinal absorptive capacity.

**Materials and Methods:** Ten female Landrace pigs, divided in two groups of 5 (A and B), were explored through a midline incision. A spindle-shaped vascularized full-thickness gastric wall flap (GWF) consisting of part of the major curvature with the gastroepiploic arch preserved was de-epithelialized and then placed as a “patch” to cover an antimesenteric border defect of either a nonfunctional blind intestinal loop (group A) or a functional intestinal loop of the gastrointestinal tract (group B). A spindle-shaped curved, rigid, low density polyethylene (LDPE) splint was sutured on the external surface of the patch in order to prevent shrinkage of GWF and collapse of the intestinal wall in group A.

**Results:** There was a decrease of both dimensions of the patch. Microscopically a thin layer of columnar epithelial cells covered the center of the patch, evolving in shorter, blunt, poorly developed villi with increasing maturation laterally. The patch surface was covered by nearly 90%. In the three animals that died prematurely the coverage of GWF was negligent or suboptimal directly dependent on the length of survival.

**Conclusions:** The hereby-described patching technique demonstrated the growth of intestinal neomucosa on the GWF. The capability of the stomach to provide large flaps and the advantages of the use of native tissues render this animal model valuable for the future research in the field.

**Keywords:** Neomucosa; intestinal mucosa; pedicled flap; short bowel; animal model

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] B. S. de Bakker, K. H. de Jong, J. Hagoort, R.-J. Oostra, and A. F. M. Moorman, "Towards a 3-dimensional atlas of the developing human embryo: the Amsterdam experience.," *Reprod. Toxicol.*, vol. 34, no. 2, pp. 225–236, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.reprotox.2012.05.087.
- [2] 2. FitzPatrick DR: *Human embryogenesis*. In Magowan BA, Owen P, Thomson A (eds): *Clinical Obstetrics & Gynaecology, 3rd ed*. Philadelphia, Saunders, 2014. .
- [3] 3. Gasser R: *Virtual Human Embryo DREM Project*. New Orleans, Louisiana State University, 2007. .
- [4] 4. Jirásel JE: *An Atlas of Human Prenatal Developmental Mechanics: Anatomy and Staging*. London, Taylor & Francis, 2004. .
- [5] 5. O’Rahilly R, Müller F: *Development Stages in Human Embryos (Publication 637)*. Washington, DC, Carnegie Institution of Washington, 1987. .
- [6] 6. Persaud TVN, Hay JC: *Normal embryonic and fetal development*. In Reece EA, Hobbins JC (eds): *Clinical Obstetrics: The Fetus and Mother, 3rd ed*. Oxford, Blackwell Publishing, 2006. .
- [7] R. K. Pooh, K. Shiota, and A. Kurjak, "Imaging of the human embryo with magnetic resonance imaging microscopy and high-resolution transvaginal 3-dimensional sonography: human embryology in the 21st century.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 204, no. 1, pp. 77.e1–16, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.ajog.2010.07.028.
- [8] M. Whitworth, L. Bricker, J. P. Neilson, and T. Dowswell, "Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy.," *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 4, p. CD007058, Apr. 2010, doi: 10.1002/14651858.CD007058.pub2.
- [9] S. Yamada *et al.*, "Developmental atlas of the early first trimester human embryo.," *Dev. Dyn. an Off. Publ. Am. Assoc. Anat.*, vol. 239, no. 6, pp. 1585–1595, Jun. 2010, doi: 10.1002/dvdy.22316.
- [10] K. J. Baxter and A. M. Bhatia, "Hirschsprung’s disease in the preterm infant: implications for diagnosis and outcome.," *Am. Surg.*, vol. 79, no. 7, pp. 734–738, Jul. 2013.
- [11] J. Belo, M. Krishnamurthy, A. Oakie, and R. Wang, "The role of SOX9 transcription factor in pancreatic and duodenal development.," *Stem Cells Dev.*, vol. 22, no. 22, pp. 2935–2943, Nov. 2013, doi: 10.1089/scd.2013.0106.
- [12] 12. De La Forest A, Duncan SA: *Basic science of liver development*. In Gumucio DL, Samuelson LC, Spence JR (eds): *Translational Research and Discovery in Gas- troenterology: Organogenesis to Disease*. New York, John Wiley & Sons, 2014. .
- [13] K. M. Keplinger and M. Bloomston, "Anatomy and embryology of the biliary tract.," *Surg. Clin. North Am.*, vol. 94, no. 2, pp. 203–217, Apr. 2014, doi: 10.1016/j.suc.2014.01.001.
- [14] O. Klezovitch and V. Vasioukhin, "Your gut is right to turn left.," *Dev. Cell*, vol. 26, no. 6, pp. 553–554, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.devcel.2013.08.018.
- [15] D. Kluth, H. C. Fiegel, and R. Metzger, "Embryology of the hindgut.," *Semin. Pediatr. Surg.*, vol. 20, no. 3, pp. 152–160, Aug. 2011, doi: 10.1053/j.sempedsurg.2011.03.002.
- [16] R. Metzger, U. Metzger, H. C. Fiegel, and D. Kluth, "Embryology of the

- midgut.,” *Semin. Pediatr. Surg.*, vol. 20, no. 3, pp. 145–151, Aug. 2011, doi: 10.1053/j.sempedsurg.2011.03.005.
- [17] E. Mundt and M. D. Bates, “Genetics of Hirschsprung disease and anorectal malformations.,” *Semin. Pediatr. Surg.*, vol. 19, no. 2, pp. 107–117, May 2010, doi: 10.1053/j.sempedsurg.2009.11.015.
- [18] B. Naik-Mathuria and O. O. Olutoye, “Foregut abnormalities.,” *Surg. Clin. North Am.*, vol. 86, no. 2, pp. 261–84, viii, Apr. 2006, doi: 10.1016/j.suc.2005.12.011.
- [19] K. Vakili and E. A. Pomfret, “Biliary anatomy and embryology.,” *Surg. Clin. North Am.*, vol. 88, no. 6, pp. 1159–74, vii, Dec. 2008, doi: 10.1016/j.suc.2008.07.001.
- [20] G. R. van den Brink, “Hedgehog signaling in development and homeostasis of the gastrointestinal tract.,” *Physiol. Rev.*, vol. 87, no. 4, pp. 1343–1375, Oct. 2007, doi: 10.1152/physrev.00054.2006.
- [21] S. C. J. van der Putte, “The development of the human anorectum.,” *Anatomical record (Hoboken, N.J. : 2007)*, vol. 292, no. 7. United States, pp. 951–954, Jul. 2009, doi: 10.1002/ar.20914.
- [22] A. M. Zorn and J. M. Wells, “Vertebrate endoderm development and organ formation.,” *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, vol. 25, pp. 221–251, 2009, doi: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113344.
- [23] R. S. Beddington and J. C. Smith, “Control of vertebrate gastrulation: inducing signals and responding genes.,” *Curr. Opin. Genet. Dev.*, vol. 3, no. 4, pp. 655–661, Aug. 1993, doi: 10.1016/0959-437x(93)90103-v.
- [24] F. Beck, “The role of Cdx genes in the mammalian gut.,” *Gut*, vol. 53, no. 10, pp. 1394–1396, Oct. 2004, doi: 10.1136/gut.2003.038240.
- [25] G. C. Schoenwolf, S. B. Bleyl, P. R. Brauer, and P. H. Francis-West, *Larsen ’s Human Embryology*. 2009.
- [26] R. J. Grand, J. B. Watkins, and F. M. Torti, “Development of the human gastrointestinal tract. A review.,” *Gastroenterology*, vol. 70, no. 5 PT.1, pp. 790–810, May 1976.
- [27] *Schoenwolf GC, Larsen WJ. Larsen’s human embryology. 4th edition. (Figure 14-14). Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2009. .*
- [28] J. R. Spence, R. Lauf, and N. F. Shroyer, “Vertebrate intestinal endoderm development.,” *Dev. Dyn. an Off. Publ. Am. Assoc. Anat.*, vol. 240, no. 3, pp. 501–520, Mar. 2011, doi: 10.1002/dvdy.22540.
- [29] T. Reya and H. Clevers, “Wnt signalling in stem cells and cancer.,” *Nature*, vol. 434, no. 7035, pp. 843–850, Apr. 2005, doi: 10.1038/nature03319.
- [30] S. Fre, M. Huyghe, P. Mourikis, S. Robine, D. Louvard, and S. Artavanis-Tsakonas, “Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine.,” *Nature*, vol. 435, no. 7044, pp. 964–968, Jun. 2005, doi: 10.1038/nature03589.
- [31] B. B. Madison, K. Braunstein, E. Kuizon, K. Portman, X. T. Qiao, and D. L. Gumucio, “Epithelial hedgehog signals pattern the intestinal crypt-villus axis.,” *Development*, vol. 132, no. 2, pp. 279–289, Jan. 2005, doi: 10.1242/dev.01576.
- [32] R. Shepherd, “Grays anatomy,” *Place Publ. not identified Stanhope Books*, 2014.
- [33] L. S. Fridman, “Sleisenger & Fordtran’s gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management.” Philadelphia: Saunders, 2002.
- [34] *Yamada T, Alpers DH. Textbook of gastroenterology. Philadelphia: Lippincott Wil- liams & Wilkins; 2003. .*

- [35] D. Kumar and S. F. Phillips, “The contribution of external ligamentous attachments to function of the ileocecal junction.,” *Dis. Colon Rectum*, vol. 30, no. 6, pp. 410–416, Jun. 1987, doi: 10.1007/BF02556486.
- [36] *Gray H, Pick TP, Howden R. Gray’s anatomy. East Molesey (UK): Senate; 2003. .*
- [37] *Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray’s anatomy for students. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2015. .*
- [38] C. S. Potten, R. Gandara, Y. R. Mahida, M. Loeffler, and N. A. Wright, “The stem cells of small intestinal crypts: where are they?,” *Cell Prolif.*, vol. 42, no. 6, pp. 731–750, Dec. 2009, doi: 10.1111/j.1365-2184.2009.00642.x.
- [39] J. M. Anderson and C. M. Van Itallie, “Tight junctions and the molecular basis for regulation of paracellular permeability.,” *Am. J. Physiol.*, vol. 269, no. 4 Pt 1, pp. G467-75, Oct. 1995, doi: 10.1152/ajpgi.1995.269.4.G467.
- [40] *Floch NR. Netter’s gastroenterology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. .*
- [41] W. A. Kunze and J. B. Furness, “The enteric nervous system and regulation of intestinal motility.,” *Annu. Rev. Physiol.*, vol. 61, pp. 117–142, 1999, doi: 10.1146/annurev.physiol.61.1.117.
- [42] *Furness JB. The enteric nervous system. Oxford (UK): Blackwell; 2006. .*
- [43] M. D. Gershon, “The enteric nervous system.,” *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 4, pp. 227–272, 1981, doi: 10.1146/annurev.ne.04.030181.001303.
- [44] C. Sternini, “Structural and chemical organization of the myenteric plexus.,” *Annu. Rev. Physiol.*, vol. 50, pp. 81–93, 1988, doi: 10.1146/annurev.ph.50.030188.000501.
- [45] J. B. Furness, M. Costa, I. L. Gibbins, I. J. Llewellyn-Smith, and J. R. Oliver, “Neurochemically similar myenteric and submucous neurons directly traced to the mucosa of the small intestine.,” *Cell Tissue Res.*, vol. 241, no. 1, pp. 155–163, 1985, doi: 10.1007/BF00214637.
- [46] L. Drozdowski and A. B. R. Thomson, “Intestinal hormones and growth factors: effects on the small intestine.,” *World journal of gastroenterology*, vol. 15, no. 4. United States, pp. 385–406, Jan. 2009, doi: 10.3748/wjg.15.385.
- [47] J. D. Huizinga, L. Thuneberg, M. Klüppel, J. Malysz, H. B. Mikkelsen, and A. Bernstein, “W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity.,” *Nature*, vol. 373, no. 6512, pp. 347–349, Jan. 1995, doi: 10.1038/373347a0.
- [48] G. Vantrappen, J. Janssens, J. Hellems, and Y. Ghoos, “The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine.,” *J. Clin. Invest.*, vol. 59, no. 6, pp. 1158–1166, Jun. 1977, doi: 10.1172/JCI108740.
- [49] J. E. Kellow, T. J. Borody, S. F. Phillips, R. L. Tucker, and A. C. Haddad, “Human interdigestive motility: variations in patterns from esophagus to colon.,” *Gastroenterology*, vol. 91, no. 2, pp. 386–395, Aug. 1986, doi: 10.1016/0016-5085(86)90573-1.
- [50] J. R. Malagelada and V. Stanghellini, “Manometric evaluation of functional upper gut symptoms.,” *Gastroenterology*, vol. 88, no. 5 Pt 1, pp. 1223–1231, May 1985, doi: 10.1016/s0016-5085(85)80083-4.
- [51] A. Stahl, R. E. Gimeno, L. A. Tartaglia, and H. F. Lodish, “Fatty acid transport proteins: a current view of a growing family.,” *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 12, no. 6, pp. 266–273, Aug. 2001, doi: 10.1016/s1043-2760(01)00427-1.
- [52] H. Guzmán-Maldonado and O. Paredes-López, “Amylolytic enzymes and products derived from starch: a review.,” *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, vol. 35, no.

- 5, pp. 373–403, Sep. 1995, doi: 10.1080/10408399509527706.
- [53] P. Layer, A. R. Zinsmeister, and E. P. DiMagno, “Effects of decreasing intraluminal amylase activity on starch digestion and postprandial gastrointestinal function in humans.,” *Gastroenterology*, vol. 91, no. 1, pp. 41–48, Jul. 1986, doi: 10.1016/0016-5085(86)90436-1.
- [54] E. M. Wright, B. A. Hirayama, and D. F. Loo, “Active sugar transport in health and disease.,” *J. Intern. Med.*, vol. 261, no. 1, pp. 32–43, Jan. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x.
- [55] S. A. Adibi, “The oligopeptide transporter (Pept-1) in human intestine: biology and function.,” *Gastroenterology*, vol. 113, no. 1, pp. 332–340, Jul. 1997, doi: 10.1016/s0016-5085(97)70112-4.
- [56] E. I. Christensen and H. Birn, “Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors.,” *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 3, no. 4, pp. 256–266, Apr. 2002, doi: 10.1038/nrm778.
- [57] A. Amiot, B. Messing, O. Corcos, Y. Panis, and F. Joly, “Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome.,” *Clin. Nutr.*, vol. 32, no. 3, pp. 368–374, Jun. 2013, doi: 10.1016/j.clnu.2012.08.007.
- [58] L. Pironi *et al.*, “ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults.,” *Clin. Nutr.*, vol. 34, no. 2, pp. 171–180, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.clnu.2014.08.017.
- [59] F. Carbonnel *et al.*, “The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection.,” *JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr.*, vol. 20, no. 4, pp. 275–280, 1996, doi: 10.1177/0148607196020004275.
- [60] A. L. Buchman, J. Scolapio, and J. Fryer, “AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation.,” *Gastroenterology*, vol. 124, no. 4, pp. 1111–1134, Apr. 2003, doi: 10.1016/s0016-5085(03)70064-x.
- [61] *Cosnes J. [Short bowel, operated bowel]. Gastroenterol Clin Biol 2000;24(5 Pt 2):B31–8. .*
- [62] *Messing B, Joly F, Badran A. Conséquences des résections intestinales : physiopathologie, clinique, traitements diététique et médicamenteux. In: Cadiot G, Galmiche JP, Matuchansky C, Mignon M, editors. Gastro-entérologie. Paris: Ellipses; 2005. p. 428–4. .*
- [63] L. Pironi *et al.*, “Outcome on home parenteral nutrition for benign intestinal failure: a review of the literature and benchmarking with the European prospective survey of ESPEN.,” *Clin. Nutr.*, vol. 31, no. 6, pp. 831–845, Dec. 2012, doi: 10.1016/j.clnu.2012.05.004.
- [64] B. Messing, P. Crenn, P. Beau, M. C. Boutron-Ruault, J. C. Rambaud, and C. Matuchansky, “Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome.,” *Gastroenterology*, vol. 117, no. 5, pp. 1043–1050, Nov. 1999, doi: 10.1016/s0016-5085(99)70388-4.
- [65] P. Crenn, M. C. Morin, F. Joly, S. Penven, F. Thuillier, and B. Messing, “Net digestive absorption and adaptive hyperphagia in adult short bowel patients.,” *Gut*, vol. 53, no. 9, pp. 1279–1286, Sep. 2004, doi: 10.1136/gut.2003.030601.
- [66] C. L. Ingham Clark, P. A. Lear, S. Wood, J. E. Lennard-Jones, and R. F. Wood, “Potential candidates for small bowel transplantation.,” *Br. J. Surg.*, vol. 79, no. 7, pp. 676–679, Jul. 1992, doi: 10.1002/bjs.1800790728.
- [67] J. Cosnes, P. Lamy, L. Beaugerie, M. Le Quintrec, J. P. Gendre, and Y. Le Quintrec, “Adaptive hyperphagia in patients with postsurgical malabsorption.,” *Gastroenterology*, vol. 99, no. 6, pp. 1814–1819, Dec. 1990, doi:

- 10.1016/0016-5085(90)90492-j.
- [68] F. Briet, B. Flourié, L. Achour, M. Maurel, J. C. Rambaud, and B. Messing, "Bacterial adaptation in patients with short bowel and colon in continuity.," *Gastroenterology*, vol. 109, no. 5, pp. 1446–1453, Nov. 1995, doi: 10.1016/0016-5085(95)90629-0.
- [69] I. Nordgaard, B. S. Hansen, and P. B. Mortensen, "Colon as a digestive organ in patients with short bowel.," *Lancet (London, England)*, vol. 343, no. 8894, pp. 373–376, Feb. 1994, doi: 10.1016/s0140-6736(94)91220-3.
- [70] F. Joly *et al.*, "Morphological adaptation with preserved proliferation/transporter content in the colon of patients with short bowel syndrome.," *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, vol. 297, no. 1, pp. G116-23, Jul. 2009, doi: 10.1152/ajpgi.90657.2008.
- [71] P. B. Jeppesen *et al.*, "Elevated plasma glucagon-like peptide 1 and 2 concentrations in ileum resected short bowel patients with a preserved colon.," *Gut*, vol. 47, no. 3, pp. 370–376, Sep. 2000, doi: 10.1136/gut.47.3.370.
- [72] G. R. Martin *et al.*, "Nutrient-stimulated GLP-2 release and crypt cell proliferation in experimental short bowel syndrome.," *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, vol. 288, no. 3, pp. G431-8, Mar. 2005, doi: 10.1152/ajpgi.00242.2004.
- [73] J. M. Nightingale, M. A. Kamm, J. R. van der Sijp, M. A. Ghatei, S. R. Bloom, and J. E. Lennard-Jones, "Gastrointestinal hormones in short bowel syndrome. Peptide YY may be the 'colonic brake' to gastric emptying.," *Gut*, vol. 39, no. 2, pp. 267–272, Aug. 1996, doi: 10.1136/gut.39.2.267.
- [74] B. Messing and F. Joly, "Guidelines for management of home parenteral support in adult chronic intestinal failure patients.," *Gastroenterology*, vol. 130, no. 2 Suppl 1, pp. S43-51, Feb. 2006, doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.064.
- [75] Dreesen M, Foulon V, Vanhaecht K, De Pourcq L, Hiele M, Willems L. *Guidelines recommendations on care of adult patients receiving home parenteral nutrition: a systematic review of global practices. Clin Nutr 2012;31(5): 602–8.* .
- [76] J. M. Nightingale, "The Sir David Cuthbertson Medal Lecture. Clinical problems of a short bowel and their treatment.," *Proc. Nutr. Soc.*, vol. 53, no. 2, pp. 373–391, Jul. 1994, doi: 10.1079/pns19940043.
- [77] J. M. Nightingale *et al.*, "Disturbed gastric emptying in the short bowel syndrome. Evidence for a 'colonic brake'.," *Gut*, vol. 34, no. 9, pp. 1171–1176, Sep. 1993, doi: 10.1136/gut.34.9.1171.
- [78] A. Sundaram, P. Koutkia, and C. M. Apovian, "Nutritional management of short bowel syndrome in adults.," *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 34, no. 3, pp. 207–220, Mar. 2002, doi: 10.1097/00004836-200203000-00003.
- [79] J. M. Nightingale, J. E. Lennard-Jones, D. J. Gertner, S. R. Wood, and C. I. Bartram, "Colonic preservation reduces need for parenteral therapy, increases incidence of renal stones, but does not change high prevalence of gall stones in patients with a short bowel.," *Gut*, vol. 33, no. 11, pp. 1493–1497, Nov. 1992, doi: 10.1136/gut.33.11.1493.
- [80] A. Banerjee and P. Warwicker, "Acute renal failure and metabolic disturbances in the short bowel syndrome.," *QJM*, vol. 95, no. 1, pp. 37–40, Jan. 2002, doi: 10.1093/qjmed/95.1.37.
- [81] J. M. D. Nightingale, "Hepatobiliary, renal and bone complications of intestinal failure.," *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 17, no. 6, pp. 907–929, Dec. 2003, doi: 10.1016/s1521-6918(03)00108-2.



- [82] W. Luman and J. L. Shaffer, "Prevalence, outcome and associated factors of deranged liver function tests in patients on home parenteral nutrition.," *Clin. Nutr.*, vol. 21, no. 4, pp. 337–343, Aug. 2002, doi: 10.1054/clnu.2002.0554.
- [83] *Messing B, Joly F, Badran A, Penven-Rousseau S. Traitement diététique et nutritionnel des résections intestinales. Cah Nutr Dietetique 2004;39:319–27.*
- [84] J. M. D. Nightingale, "The medical management of intestinal failure: methods to reduce the severity.," *Proc. Nutr. Soc.*, vol. 62, no. 3, pp. 703–710, Aug. 2003, doi: 10.1079/PNS2003283.
- [85] C. R. Newton, J. J. Gonvers, P. B. McIntyre, D. M. Preston, and J. E. Lennard-Jones, "Effect of different drinks on fluid and electrolyte losses from a jejunostomy.," *J. R. Soc. Med.*, vol. 78, no. 1, pp. 27–34, Jan. 1985, doi: 10.1177/014107688507800106.
- [86] S. Mahé, B. Messing, F. Thuillier, and D. Tomé, "Digestion of bovine milk proteins in patients with a high jejunostomy.," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 54, no. 3, pp. 534–538, Sep. 1991, doi: 10.1093/ajcn/54.3.534.
- [87] *Joly F, Vahedi K, Rousseau S. Etude de l'absorption intestinale au cours du syndrome de grêle court chez l'homme en nutrition entérale à débit constant et en alimentation orale libre. Gastroenterol Clin Biol 2005;29(hors série i):A35.*
- [88] V. Simko, A. M. McCarroll, S. Goodman, R. E. Weesner, and R. E. Kelley, "High-fat diet in a short bowel syndrome. Intestinal absorption and gastroenteropancreatic hormone responses.," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 25, no. 5, pp. 333–339, May 1980, doi: 10.1007/BF01308056.
- [89] B. Messing, F. Pigot, M. Rongier, M. C. Morin, U. Ndeïndoum, and J. C. Rambaud, "Intestinal absorption of free oral hyperalimentation in the very short bowel syndrome.," *Gastroenterology*, vol. 100, no. 6, pp. 1502–1508, Jun. 1991, doi: 10.1016/0016-5085(91)90645-2.
- [90] G. M. Woolf, C. Miller, R. Kurian, and K. N. Jeejeebhoy, "Diet for patients with a short bowel: high fat or high carbohydrate?," *Gastroenterology*, vol. 84, no. 4, pp. 823–828, Apr. 1983.
- [91] M. Ducreux, B. Messing, M. C. De Vernejoul, Y. Bouhnik, L. Miravet, and J. C. Rambaud, "Calcemic response to magnesium or 1-alpha-hydroxycholecalciferol treatment in intestinal hypomagnesemia.," *Gastroenterol. Clin. Biol.*, vol. 15, no. 11, pp. 805–811, 1991.
- [92] P. L. Selby, M. Peacock, and C. P. Bambach, "Hypomagnesaemia after small bowel resection: treatment with 1 alpha-hydroxylated vitamin D metabolites.," *Br. J. Surg.*, vol. 71, no. 5, pp. 334–337, May 1984, doi: 10.1002/bjs.1800710504.
- [93] D. Lambert *et al.*, "Home parenteral nutrition and vitamin B12 status.," *Nutrition*, vol. 13, no. 4, pp. 313–318, Apr. 1997, doi: 10.1016/s0899-9007(97)83053-5.
- [94] *Messing B, Hebuterne X, Nightingale J. Home enteral and parenteral nutrition in adults. In: Nightingale JMD, editor. Intestinal Failure. London, San Francisco; 2001.*
- [95] *Messing B. [Parenteral nutrition: indications and techniques]. Ann Med Intern 2000;151(8):652–8.*
- [96] *Gómez-Herrera E, Fariás-Llamas OA, Gutiérrez-de la Rosa JL, Hermsillo-Sandoval JM. [The role of long-acting release (LAR) depot octreotide as adjuvant management of short bowel disease]. Cir Cir 2004;72(5):379–86.*

- [97] Jeppesen PB. *Pharmacologic options for intestinal rehabilitation in patients with short bowel syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(1 Suppl.) [45S–52S]. .
- [98] T. A. Byrne *et al.*, “Growth hormone, glutamine, and an optimal diet reduces parenteral nutrition in patients with short bowel syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial,” *Ann. Surg.*, vol. 242, no. 5, pp. 655–661, Nov. 2005, doi: 10.1097/01.sla.0000186479.53295.14.
- [99] V. Nehra, M. Camilleri, D. Burton, L. Oenning, and D. G. Kelly, “An open trial of octreotide long-acting release in the management of short bowel syndrome,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 96, no. 5, pp. 1494–1498, May 2001, doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03803.x.
- [100] M. Guo, Y. Li, and J. Li, “Effect of growth hormone, glutamine, and enteral nutrition on intestinal adaptation in patients with short bowel syndrome,” *Turkish J. Gastroenterol. Off. J. Turkish Soc. Gastroenterol.*, vol. 24, no. 6, pp. 463–468, 2013, doi: 10.4318/tjg.2013.0555.
- [101] Kunkel D, Basseri B, Low K, *et al.* *Efficacy of the glucagon-like peptide-1 agonist exenatide in the treatment of short bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil* 2011;23(8) [739-e328]. .
- [102] P. B. Jeppesen, “Gut hormones in the treatment of short-bowel syndrome and intestinal failure,” *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.*, vol. 22, no. 1, pp. 14–20, Feb. 2015, doi: 10.1097/MED.000000000000120.
- [103] P. B. Jeppesen, R. Gilroy, M. Pertkiewicz, J. P. Allard, B. Messing, and S. J. O’Keefe, “Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome,” *Gut*, vol. 60, no. 7, pp. 902–914, Jul. 2011, doi: 10.1136/gut.2010.218271.
- [104] P. B. Jeppesen *et al.*, “Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients,” *Gut*, vol. 54, no. 9, pp. 1224–1231, Sep. 2005, doi: 10.1136/gut.2004.061440.
- [105] Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, *et al.* *Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. Gastroenterology* 2012;143(6) [1473e3–81e3]. .
- [106] D. L. Seidner, F. Joly, and N. N. Youssef, “Effect of Teduglutide, a Glucagon-like Peptide 2 Analog, on Citrulline Levels in Patients With Short Bowel Syndrome in Two Phase III Randomized Trials,” *Clin. Transl. Gastroenterol.*, vol. 6, no. 6, p. e93, Jun. 2015, doi: 10.1038/ctg.2015.15.
- [107] L. Pironi *et al.*, “ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults,” *Clin. Nutr.*, vol. 35, no. 2, pp. 247–307, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.clnu.2016.01.020.
- [108] D. L. Sigalet, V. Lam, and D. Boctor, “The assessment, and glucagon-like peptide-2 modulation, of intestinal absorption and function,” *Semin. Pediatr. Surg.*, vol. 19, no. 1, pp. 44–49, Feb. 2010, doi: 10.1053/j.sempedsurg.2009.11.005.
- [109] D. Sudan *et al.*, “Comparison of intestinal lengthening procedures for patients with short bowel syndrome,” *Ann. Surg.*, vol. 246, no. 4, pp. 593–594, Oct. 2007, doi: 10.1097/SLA.0b013e318155aa0c.
- [110] A. Bianchi, “From the cradle to enteral autonomy: the role of autologous gastrointestinal reconstruction,” *Gastroenterology*, vol. 130, no. 2 Suppl 1, pp. S138-46, Feb. 2006, doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.070.

- [111] B. A. Jones *et al.*, “Report of 111 consecutive patients enrolled in the International Serial Transverse Enteroplasty (STEP) Data Registry: a retrospective observational study.,” *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 216, no. 3, pp. 438–446, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.018.
- [112] B. A. Jones, M. A. Hull, and H. B. Kim, “Autologous intestinal reconstruction surgery for intestinal failure management.,” *Curr. Opin. Organ Transplant.*, vol. 15, no. 3, pp. 341–345, Jun. 2010, doi: 10.1097/MOT.0b013e328338c2c0.
- [113] L. Beyer-Berjot *et al.*, “Segmental reversal of the small bowel can end permanent parenteral nutrition dependency: an experience of 38 adults with short bowel syndrome.,” *Ann. Surg.*, vol. 256, no. 5, pp. 735–739, Nov. 2012, doi: 10.1097/SLA.0b013e31827387f5.
- [114] S. Layec *et al.*, “Increased intestinal absorption by segmental reversal of the small bowel in adult patients with short-bowel syndrome: a case-control study.,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 97, no. 1, pp. 100–108, Jan. 2013, doi: 10.3945/ajcn.112.042606.
- [115] Y. Panis *et al.*, “Segmental reversal of the small bowel as an alternative to intestinal transplantation in patients with short bowel syndrome.,” *Ann. Surg.*, vol. 225, no. 4, pp. 401–407, Apr. 1997, doi: 10.1097/00000658-199704000-00009.
- [116] D. Grant *et al.*, “Intestinal transplant registry report: global activity and trends.,” *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, vol. 15, no. 1, pp. 210–219, Jan. 2015, doi: 10.1111/ajt.12979.
- [117] “<http://www.intestinaltransplant.org>.”
- [118] H.-M. Xu, J.-G. Han, S.-Z. Ma, B. Zhao, G.-Y. Pang, and Z.-J. Wang, “Treatment of massive desmoid tumour and abdominal wall reconstructed with meshes in Gardner’s Syndrome.,” *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*, vol. 63, no. 6. Netherlands, pp. 1058–1060, Jun. 2010, doi: 10.1016/j.bjps.2009.04.013.
- [119] T. Takenaka, N. Harada, J. Kuze, M. Chiba, T. Iwao, and T. Matsunaga, “Human small intestinal epithelial cells differentiated from adult intestinal stem cells as a novel system for predicting oral drug absorption in humans.,” *Drug Metab. Dispos.*, vol. 42, no. 11, pp. 1947–1954, Nov. 2014, doi: 10.1124/dmd.114.059493.
- [120] T. R. Weber, “Isoperistaltic bowel lengthening for short bowel syndrome in children.,” *Am. J. Surg.*, vol. 178, no. 6, pp. 600–604, Dec. 1999, doi: 10.1016/s0002-9610(99)00218-4.
- [121] Y. Takami, T. Matsuda, M. Yoshitake, M. Hanumadass, and R. J. Walter, “Dispase/detergent treated dermal matrix as a dermal substitute.,” *Burns*, vol. 22, no. 3, pp. 182–190, May 1996, doi: 10.1016/0305-4179(95)00123-9.
- [122] G. Huisman-de Waal, L. Schoonhoven, J. Jansen, G. Wanten, and T. van Achterberg, “The impact of home parenteral nutrition on daily life—a review.,” *Clin. Nutr.*, vol. 26, no. 3, pp. 275–288, Jun. 2007, doi: 10.1016/j.clnu.2006.10.002.
- [123] G. Adas *et al.*, “Effect of growth hormone, hyperbaric oxygen and combined therapy on the gastric serosa.,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 19, no. 19, pp. 2904–2912, May 2013, doi: 10.3748/wjg.v19.i19.2904.
- [124] B. Wulkersdorfer, K. K. Kao, V. G. Agopian, J. C. Dunn, B. M. Wu, and M. Stelzner, “Growth factors adsorbed on polyglycolic acid mesh augment growth of bioengineered intestinal neomucosa.,” *J. Surg. Res.*, vol. 169, no. 2, pp. 169–178, Aug. 2011, doi: 10.1016/j.jss.2009.11.719.

- [125] A. Yoshida *et al.*, “The role of basic fibroblast growth factor to enhance fetal intestinal mucosal cell regeneration in vivo.,” *Pediatr. Surg. Int.*, vol. 25, no. 8, pp. 691–695, Aug. 2009, doi: 10.1007/s00383-009-2405-z.
- [126] V. G. Agopian, D. C. Chen, J. R. Avansino, and M. Stelzner, “Intestinal stem cell organoid transplantation generates neomucosa in dogs.,” *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract*, vol. 13, no. 5, pp. 971–982, May 2009, doi: 10.1007/s11605-009-0806-x.
- [127] J. R. Avansino, D. C. Chen, V. D. Hoagland, J. D. Woolman, and M. Stelzner, “Orthotopic transplantation of intestinal mucosal organoids in rodents.,” *Surgery*, vol. 140, no. 3, pp. 423–434, Sep. 2006, doi: 10.1016/j.surg.2006.03.012.
- [128] M. Stelzner and D. C. Chen, “To make a new intestinal mucosa.,” *Rejuvenation Res.*, vol. 9, no. 1, pp. 20–25, 2006, doi: 10.1089/rej.2006.9.20.
- [129] D. A. J. Lloyd *et al.*, “A pilot study investigating a novel subcutaneously implanted pre-cellularised scaffold for tissue engineering of intestinal mucosa.,” *Eur. Cell. Mater.*, vol. 11, pp. 27–33; discussion 34, Jan. 2006, doi: 10.22203/ecm.v011a04.
- [130] H.-M. Xu, Z.-J. Wang, J.-G. Han, H.-C. Ma, B. Zhao, and B.-C. Zhao, “Application of acellular dermal matrix for intestinal elongation in animal models.,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 16, no. 16, pp. 2023–2027, Apr. 2010, doi: 10.3748/wjg.v16.i16.2023.
- [131] Z. Q. Wang, Y. Watanabe, T. Noda, A. Yoshida, T. Oyama, and A. Toki, “Morphologic evaluation of regenerated small bowel by small intestinal submucosa.,” *J. Pediatr. Surg.*, vol. 40, no. 12, pp. 1898–1902, Dec. 2005, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2005.08.031.
- [132] C. Günşar *et al.*, “The maturity of intestinal neomucosa: integrin expression and ultrastructural aspects.,” *J. Pediatr. Surg.*, vol. 39, no. 9, pp. 1368–1375, Sep. 2004, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2004.05.008.
- [133] A. Aslan, C. Boneval, O. Elpek, T. Gelen, and M. Melikoglu, “Omentum pediculed musculo-peritoneal flap (OPMP) for growing intestinal neomucosa in a rat model.,” *Swiss Med. Wkly.*, vol. 133, no. 27–28, pp. 392–397, Jul. 2003, doi: 10.4414/smw.2003.10207.
- [134] A. Tavakkolizadeh *et al.*, “Tissue-engineered neomucosa: morphology, enterocyte dynamics, and SGLT1 expression topography.,” *Transplantation*, vol. 75, no. 2, pp. 181–185, Jan. 2003, doi: 10.1097/01.TP.0000044101.03656.9F.
- [135] S. Kaihara, S. S. Kim, B. S. Kim, D. Mooney, K. Tanaka, and J. P. Vacanti, “Long-term follow-up of tissue-engineered intestine after anastomosis to native small bowel.,” *Transplantation*, vol. 69, no. 9, pp. 1927–1932, May 2000, doi: 10.1097/00007890-200005150-00031.
- [136] S. S. Kim *et al.*, “Effects of anastomosis of tissue-engineered neointestine to native small bowel.,” *J. Surg. Res.*, vol. 87, no. 1, pp. 6–13, Nov. 1999, doi: 10.1006/jsre.1999.5743.
- [137] S. Kaihara *et al.*, “End-to-end anastomosis between tissue-engineered intestine and native small bowel.,” *Tissue Eng.*, vol. 5, no. 4, pp. 339–346, Aug. 1999, doi: 10.1089/ten.1999.5.339.
- [138] S. S. Kim *et al.*, “Regenerative signals for intestinal epithelial organoid units transplanted on biodegradable polymer scaffolds for tissue engineering of small intestine.,” *Transplantation*, vol. 67, no. 2, pp. 227–233, Jan. 1999, doi: 10.1097/00007890-199901270-00007.

- [139] S. Kaihara *et al.*, “Successful anastomosis between tissue-engineered intestine and native small bowel,” *Transplantation*, vol. 67, no. 2, pp. 241–245, Jan. 1999, doi: 10.1097/00007890-199901270-00009.
- [140] R. S. Choi *et al.*, “Studies of brush border enzymes, basement membrane components, and electrophysiology of tissue-engineered neointestine,” *J. Pediatr. Surg.*, vol. 33, no. 7, pp. 991–997, Jul. 1998, doi: 10.1016/s0022-3468(98)90520-6.
- [141] J. G. Han *et al.*, “Histologic analysis of acellular dermal matrix in the treatment of anal fistula in an animal model,” *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 208, no. 6, pp. 1099–1106, Jun. 2009, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.02.052.
- [142] C. Saday and E. Mir, “A surgical model to increase the intestinal absorptive surface: intestinal lengthening and growing neomucosa in the same approach,” *J. Surg. Res.*, vol. 62, no. 2, pp. 184–191, May 1996, doi: 10.1006/jsre.1996.0193.
- [143] W. Sigge, “Expansion of mucosal surface by intestinal patching in experimental cases of short bowel,” *Eur. J. Pediatr. Surg. Off. J. Austrian Assoc. Pediatr. Surg. ... [et al] = Zeitschrift für Kinderchirurgie*, vol. 5, no. 6, pp. 327–337, Dec. 1995, doi: 10.1055/s-2008-1066237.
- [144] I. S. Tait, J. I. Penny, and F. C. Campbell, “Does neomucosa induced by small bowel stem cell transplantation have adequate function?,” *Am. J. Surg.*, vol. 169, no. 1, pp. 120–125, Jan. 1995, doi: 10.1016/s0002-9610(99)80119-6.
- [145] I. S. Tait, N. Flint, F. C. Campbell, and G. S. Evans, “Generation of neomucosa in vivo by transplantation of dissociated rat postnatal small intestinal epithelium,” *Differentiation.*, vol. 56, no. 1–2, pp. 91–100, Apr. 1994, doi: 10.1046/j.1432-0436.1994.56120091.x.
- [146] J. D. Dadoukis, S. T. Papavramidis, G. N. Karkavelas, A. P. Aidonopoulos, and H. A. Aletras, “Pedicle grafts of peritoneum and transversalis muscle for the repair of large defects in the duodenal wall,” *Eur. J. Surg.*, vol. 159, no. 1, pp. 31–33, Jan. 1993.
- [147] M. Barlas, H. Gökçora, S. Ereku, H. Dindar, and S. Yücesan, “Human amniotic membrane as an intestinal patch for neomucosal growth in the rabbit model,” *J. Pediatr. Surg.*, vol. 27, no. 5, pp. 597–601, May 1992, doi: 10.1016/0022-3468(92)90456-h.
- [148] J. S. Thompson, S. K. Saxena, and J. G. Sharp, “Difluoromethylornithine inhibits urogastrone stimulation of neomucosal growth,” *J. Surg. Res.*, vol. 44, no. 5, pp. 589–595, May 1988, doi: 10.1016/0022-4804(88)90166-7.
- [149] J. S. Thompson, R. J. Harty, J. A. Saigh, and D. K. Giger, “Morphologic and nutritional responses to intestinal patching following intestinal resection,” *Surgery*, vol. 103, no. 1, pp. 79–86, Jan. 1988.
- [150] J. S. Thompson, M. A. Tempero, J. L. Haun, and J. A. Vanderhoof, “The importance of luminal factors in neomucosal growth,” *J. Surg. Res.*, vol. 40, no. 2, pp. 126–132, Feb. 1986, doi: 10.1016/0022-4804(86)90113-7.
- [151] J. S. Thompson, J. A. Vanderhoof, S. J. Davis, and C. J. Grandjean, “Effect of intestinal location on growth and function of neomucosa,” *J. Surg. Res.*, vol. 39, no. 1, pp. 68–75, Jul. 1985, doi: 10.1016/0022-4804(85)90163-5.
- [152] M. P. Pahari *et al.*, “A novel approach for intestinal elongation using acellular dermal matrix: an experimental study in rats,” *Transplant. Proc.*, vol. 38, no. 6, pp. 1849–1850, 2006, doi: 10.1016/j.transproceed.2006.05.052.
- [153] J. S. Scolapio, C. R. Fleming, D. G. Kelly, D. M. Wick, and A. R. Zinsmeister, “Survival of home parenteral nutrition-treated patients: 20 years of experience

- at the Mayo Clinic.," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 74, no. 3, pp. 217–222, Mar. 1999, doi: 10.4065/74.3.217.
- [154] F. W. Guglielmi *et al.*, "Total parenteral nutrition-related gastroenterological complications.," *Dig. liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver*, vol. 38, no. 9, pp. 623–642, Sep. 2006, doi: 10.1016/j.dld.2006.04.002.
- [155] E. Zakhem, R. Tamburrini, G. Orlando, K. L. Koch, and K. N. Bitar, "Transplantation of a Human Tissue-Engineered Bowel in an Athymic Rat Model.," *Tissue Eng. Part C. Methods*, vol. 23, no. 11, pp. 652–660, Nov. 2017, doi: 10.1089/ten.tec.2017.0113.
- [156] B. P. Cromeens, Y. Liu, J. Stathopoulos, Y. Wang, J. Johnson, and G. E. Besner, "Production of tissue-engineered intestine from expanded enteroids.," *J. Surg. Res.*, vol. 204, no. 1, pp. 164–175, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.jss.2016.02.030.
- [157] A. Gupta, A. Dixit, K. M. Sales, M. C. Winslet, and A. M. Seifalian, "Tissue engineering of small intestine--current status.," *Biomacromolecules*, vol. 7, no. 10, pp. 2701–2709, Oct. 2006, doi: 10.1021/bm060383e.
- [158] D. C. Chen, V. G. Agopian, J. R. Avansino, J. K. Lee, S. M. Farley, and M. Stelzner, "Optical tissue window: a novel model for optimizing engraftment of intestinal stem cell organoids.," *J. Surg. Res.*, vol. 134, no. 1, pp. 52–60, Jul. 2006, doi: 10.1016/j.jss.2006.03.029.
- [159] E. Freud and R. Eshet, "Insights from animal models for growing intestinal neomucosa with serosal patching--a still untapped technique for the treatment of short bowel syndrome.," *Lab. Anim.*, vol. 35, no. 2, pp. 180–187, Apr. 2001, doi: 10.1258/0023677011911453.
- [160] B. L. Nguyen and J. S. Thompson, "Growing small-intestinal neomucosa in serosa-lined pouches.," *Curr. Surg.*, vol. 47, no. 4, pp. 269–271, 1990.
- [161] J. S. Thompson, "Neomucosal growth in serosa lined intestinal tunnels.," *J. Surg. Res.*, vol. 49, no. 1, pp. 1–7, Jul. 1990, doi: 10.1016/0022-4804(90)90101-7.
- [162] J. S. Thompson, S. K. Saxena, and J. G. Sharp, "Effect of the duration of infusion of urogastrone on intestinal regeneration in rabbits.," *Cell Tissue Kinet.*, vol. 22, no. 4, pp. 303–309, Jul. 1989, doi: 10.1111/j.1365-2184.1989.tb00215.x.
- [163] S. F. Badylak *et al.*, "Esophageal reconstruction with ECM and muscle tissue in a dog model.," *J. Surg. Res.*, vol. 128, no. 1, pp. 87–97, Sep. 2005, doi: 10.1016/j.jss.2005.03.002.
- [164] L. E. Bragg and J. S. Thompson, "The influence of intestinal resection on the growth of intestinal neomucosa.," *J. Surg. Res.*, vol. 46, no. 4, pp. 306–310, Apr. 1989, doi: 10.1016/0022-4804(89)90192-3.
- [165] J. S. Thompson, S. K. Saxena, and J. G. Sharp, "Effect of eflorithine on intestinal regeneration.," *Arch. Surg.*, vol. 124, no. 4, pp. 454–457, Apr. 1989, doi: 10.1001/archsurg.1989.01410040064014.
- [166] J. S. Thompson, S. K. Saxena, and J. G. Sharp, "Effect of urogastrone on intestinal regeneration is dose-dependent.," *Cell Tissue Kinet.*, vol. 21, no. 3, pp. 183–191, May 1988, doi: 10.1111/j.1365-2184.1988.tb00856.x.
- [167] J. S. Thompson, T. C. Hollingsed, and S. K. Saxena, "Prevention of contraction of patched intestinal defects.," *Arch. Surg.*, vol. 123, no. 4, pp. 428–430, Apr. 1988, doi: 10.1001/archsurg.1988.01400280034006.
- [168] J. S. Thompson, J. G. Sharp, S. K. Saxena, and K. G. McCullagh, "Stimulation

- of neomucosal growth by systemic urogastrone.," *J. Surg. Res.*, vol. 42, no. 4, pp. 402–410, Apr. 1987, doi: 10.1016/0022-4804(87)90175-2.
- [169] J. S. Thompson, "Growth of neomucosa after intestinal resection.," *Arch. Surg.*, vol. 122, no. 3, pp. 316–319, Mar. 1987, doi: 10.1001/archsurg.1987.01400150070014.
- [170] J. S. Thompson, S. P. Moessner, and T. Hollingsed, "In vivo glucose absorption by neomucosa.," *Surgery*, vol. 101, no. 3, pp. 297–303, Mar. 1987.
- [171] J. S. Thompson, P. W. Kampfe, J. R. Newland, and J. A. Vanderhoof, "Growth of intestinal neomucosa on prosthetic materials.," *J. Surg. Res.*, vol. 41, no. 5, pp. 484–492, Nov. 1986, doi: 10.1016/0022-4804(86)90166-6.
- [172] L. E. Bragg and J. S. Thompson, "The influence of serosal patch size on the growth of small intestinal neomucosa.," *J. Surg. Res.*, vol. 40, no. 5, pp. 426–431, May 1986, doi: 10.1016/0022-4804(86)90210-6.
- [173] J. S. Thompson, J. A. Vanderhoof, D. L. Antonson, J. R. Newland, and P. E. Hodgson, "Comparison of techniques for growing small bowel neomucosa.," *J. Surg. Res.*, vol. 36, no. 4, pp. 401–406, Apr. 1984, doi: 10.1016/0022-4804(84)90118-5.
- [174] W.-L. Song, Z.-J. Wang, Y. Zheng, X.-Q. Yang, and Y.-P. Peng, "An anorectal fistula treatment with acellular extracellular matrix: a new technique.," *World J. Gastroenterol.*, vol. 14, no. 30, pp. 4791–4794, Aug. 2008, doi: 10.3748/wjg.14.4791.
- [175] K. D. Lillemoe, W. R. Berry, J. W. Harmon, Y. H. Tai, R. H. Weichbrod, and M. A. Cogen, "Use of vascularized abdominal wall pedicle flaps to grow small bowel neomucosa.," *Surgery*, vol. 91, no. 3, pp. 293–300, Mar. 1982.
- [176] E. Gaton *et al.*, "The neomucosa and its surroundings after jejunoserosal patching in dogs.," *J. Surg. Res.*, vol. 29, no. 5, pp. 451–465, Nov. 1980, doi: 10.1016/0022-4804(80)90059-1.
- [177] L. C. Watson, H. I. Friedman, D. G. Griffin, L. W. Norton, and P. W. Mellick, "Small bowel neomucosa.," *J. Surg. Res.*, vol. 28, no. 3, pp. 280–291, Mar. 1980, doi: 10.1016/0022-4804(80)90127-4.
- [178] H. B. Binnington, M. E. Tumbleson, and J. L. Ternberg, "Use of jejunal neomucosa in the treatment of the short gut syndrome in pigs.," *J. Pediatr. Surg.*, vol. 10, no. 5, pp. 617–621, Oct. 1975, doi: 10.1016/0022-3468(75)90364-4.
- [179] H. B. Binnington, H. Sumner, P. Lesker, D. A. Alpers, and J. L. Ternberg, "Functional characteristics of surgically induced jejunal neomucosa.," *Surgery*, vol. 75, no. 6, pp. 805–810, Jun. 1974.
- [180] A. H. Vernon and K. E. Georgeson, "Surgical options for short bowel syndrome.," *Semin. Pediatr. Surg.*, vol. 10, no. 2, pp. 91–98, May 2001, doi: 10.1053/spsu.2001.22855.
- [181] K. Abhinav, M. Shaaban, T. Raymond, T. Oke, R. Gullan, and A. C. V Montgomery, "Primary reconstruction of pelvic floor defects following sacrectomy using Permacol graft.," *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.*, vol. 35, no. 4, pp. 439–443, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.ejso.2008.03.007.
- [182] P. J. le Roux, "Endoscopic urethroplasty with unseeded small intestinal submucosa collagen matrix grafts: a pilot study.," *J. Urol.*, vol. 173, no. 1, pp. 140–143, Jan. 2005, doi: 10.1097/01.ju.0000146554.79487.7f.
- [183] D. J. Wainwright, "Use of an acellular allograft dermal matrix (AlloDerm) in the management of full-thickness burns.," *Burns*, vol. 21, no. 4, pp. 243–248,

- Jun. 1995, doi: 10.1016/0305-4179(95)93866-i.
- [184] V. C. Cohran, J. D. Prozialeck, and C. R. Cole, “Redefining short bowel syndrome in the 21st century.,” *Pediatr. Res.*, vol. 81, no. 4, pp. 540–549, Apr. 2017, doi: 10.1038/pr.2016.265.
- [185] R. Sinha, D. Trivedi, P. D. Murphy, and S. Fallis, “Small-intestinal length measurement on MR enterography: comparison with in vivo surgical measurement.,” *AJR. Am. J. Roentgenol.*, vol. 203, no. 3, pp. W274-9, Sep. 2014, doi: 10.2214/AJR.13.11944.
- [186] S. J. D. O’Keefe, A. L. Buchman, T. M. Fishbein, K. N. Jeejeebhoy, P. B. Jeppesen, and J. Shaffer, “Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview.,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.*, vol. 4, no. 1, pp. 6–10, Jan. 2006, doi: 10.1016/j.cgh.2005.10.002.
- [187] D. Duro, D. Kamin, and C. Duggan, “Overview of pediatric short bowel syndrome.,” *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 47 Suppl 1, pp. S33--6, Aug. 2008, doi: 10.1097/MPG.0b013e3181819007.
- [188] A. J. W. Millar, “Non-transplant surgery for short bowel syndrome.,” *Pediatr. Surg. Int.*, vol. 29, no. 10, pp. 983–987, Oct. 2013, doi: 10.1007/s00383-013-3390-9.
- [189] P. B. Jeppesen, “Spectrum of short bowel syndrome in adults: intestinal insufficiency to intestinal failure.,” *JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr.*, vol. 38, no. 1 Suppl, pp. 8S-13S, May 2014, doi: 10.1177/0148607114520994.
- [190] K. M. Abu-Elmagd, “Intestinal transplantation for short bowel syndrome and gastrointestinal failure: current consensus, rewarding outcomes, and practical guidelines.,” *Gastroenterology*, vol. 130, no. 2 Suppl 1. pp. S132--7, Feb. 2006, doi: 10.1053/j.gastro.2005.09.069.
- [191] K. Georgeson, D. Halpin, R. Figueroa, Y. Vincente, and W. J. Hardin, “Sequential intestinal lengthening procedures for refractory short bowel syndrome.,” *J. Pediatr. Surg.*, vol. 29, no. 2, pp. 311–316, Feb. 1994, doi: 10.1016/0022-3468(94)90339-5.
- [192] P. W. Wales, “Surgical therapy for short bowel syndrome.,” *Pediatr. Surg. Int.*, vol. 20, no. 9, pp. 647–657, Sep. 2004, doi: 10.1007/s00383-004-1268-6.
- [193] A. Bianchi, “Autologous gastrointestinal reconstruction.,” *Semin. Pediatr. Surg.*, vol. 4, no. 1, pp. 54–59, Feb. 1995.
- [194] K. J. Yoo, “Assesment Of Serial Transverse Enteroplasty: Systematic Review.,” *Value Health*, vol. 17, no. 7, p. A372, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.jval.2014.08.850.
- [195] A. Bianchi, “Longitudinal intestinal lengthening and tailoring: results in 20 children.,” *J. R. Soc. Med.*, vol. 90, no. 8, pp. 429–432, Aug. 1997, doi: 10.1177/014107689709000804.
- [196] G. A. Grieco, H. M. Reyes, and E. Ostrovsky, “The role of a modified intussusception jejunocolic valve in short-bowel syndrome.,” *J. Pediatr. Surg.*, vol. 18, no. 4, pp. 354–358, Aug. 1983, doi: 10.1016/s0022-3468(83)80180-8.
- [197] R. H. Dosh, N. Jordan-Mahy, C. Sammon, and C. L. Le Maitre, “Tissue Engineering Laboratory Models of the Small Intestine.,” *Tissue Eng. Part B. Rev.*, vol. 24, no. 2, pp. 98–111, Apr. 2018, doi: 10.1089/ten.teb.2017.0276.
- [198] S. J. Dudrick, D. W. Wilmore, H. M. Vars, and J. E. Rhoads, “Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance.,” *Surgery*, vol. 64, no. 1, pp. 134–142, Jul. 1968.
- [199] R. E. Carroll, E. Benedetti, J. P. Schowalter, and A. L. Buchman,



- “Management and Complications of Short Bowel Syndrome: an Updated Review.,” *Curr. Gastroenterol. Rep.*, vol. 18, no. 7, p. 40, Jul. 2016, doi: 10.1007/s11894-016-0511-3.
- [200] J. K. DiBaise, “Short bowel syndrome and small bowel transplantation.,” *Curr. Opin. Gastroenterol.*, vol. 30, no. 2, pp. 128–133, Mar. 2014, doi: 10.1097/MOG.0000000000000035.
- [201] J. W. Harmon, J. A. Wright, J. Noel, and M. Cogan, “Fate of Dacron prostheses in the small bowel of rabbits.,” *Surg. Forum*, vol. 30, pp. 365–366, 1979.
- [202] A. K. Banerjee, S. J. Chadwick, and T. J. Peters, “Adaptation of jejunal to colonic mucosal autografts in experimentally induced short bowel syndrome.,” *Dig. Dis. Sci.*, vol. 35, no. 3, pp. 340–348, Mar. 1990, doi: 10.1007/BF01537412.
- [203] F. C. Campbell *et al.*, “Mucosal function after ileal mucosal fenestration and colonic autotransplantation.,” *Br. J. Surg.*, vol. 78, no. 11, pp. 1309–1312, Nov. 1991, doi: 10.1002/bjs.1800781111.
- [204] E. Ring-Mrozik, “[Experimental studies of the small intestine mucosa].,” *Zeitschrift für Kinderchirurgie organ der Dtsch. der Schweizerischen und der Osterr. Gesellschaft für Kinderchirurgie = Surg. infancy Child.*, vol. 44, no. 6, pp. 363–369, Dec. 1989, doi: 10.1055/s-2008-1043274.
- [205] F. Nöthiger, I. Oesch, and A. Zimmermann, “[Development of small intestinal neomucosa].,” *Schweiz. Med. Wochenschr.*, vol. 112, no. 15, pp. 530–531, Apr. 1982.