

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

Δ΄ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΑΤΤΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

Διευθυντής: Καθηγητής Ν. Αρκαδόπουλος

**Η ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΠΡΙΝ ΑΠΟ
ΜΕΙΖΟΝΕΣ ΗΠΑΤΕΚΤΟΜΕΣ**

Δουκάκης Γ. Παραδέλλης

Χειρουργός

Διδακτορική Διατριβή

Αθήνα

Δεκέμβριος 2020

Στους γονείς μου, στον αδελφό μου και στην Άντα
με αγάπη και ευγνωμοσύνη

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΕΣ

1. **Ημερομηνία αίτησης:** 20/07/2016 αρ. πρωτ.: 1516033314
2. **Ημερομηνία ορισμού 3μελούς συμβουλευτικής επιτροπής:**
11/10/2016 αρ. πρωτ.: 1617005156
3. **Ημερομηνία δήλωσης θέματος:**
06/10/2017 αρ. πρωτ.: 1718003915
4. **Ημερομηνίες κατάθεσης προόδων:**
 - 1η Πρόοδος: 20/10/2017 αρ. πρωτ.: 1718005490
 - 2η Πρόοδος: 26/09/2018 αρ. πρωτ.: 1819002909
 - 3η Πρόοδος: 18/10/2019 αρ. πρωτ.: 1920005864
5. **Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής:**
02/12/2020 αρ. πρωτ.: 57614
6. **Ημερομηνία ορισμού 7μελούς εξεταστικής επιτροπής:**
18/12/2020 αρ. πρωτ.: 61757
7. **Ημερομηνία παρουσίασης διδακτορικής διατριβής:**
18/05/2021 αρ. πρωτ.: 31961

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γεώργιος Γκιόκας

Καθηγητής Χειρουργικής

Ιατρικής Σχολής

Πανεπιστημίου Αθηνών

(Επιβλέπων Διδακτορικής Διατριβής)

Σταμάτης Θεοχάρης

Καθηγητής Παθολογοανατομίας

Ιατρικής Σχολής

Πανεπιστημίου Αθηνών

Νικόλαος Αρκαδόπουλος

Καθηγητής Χειρουργικής

Ιατρικής Σχολής

Πανεπιστημίου Αθηνών


ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Πέτρος Σφηκάκης

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αθηνών

Ὁρκος Ἱπποκράτη

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 ἨΓΗΣΑΣΘΕ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ἸΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΜΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΛΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ἸΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
ἮΝ 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 ἸΡ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ἸΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΨΕΙΝ, ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὈΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ, ἸΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΛ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΛΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΕΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ἸΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
Ἦ ἸΔΩ, Ἦ ΔΚΟΥΣΩ, Ἦ ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ, ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΛΩ.

Περιεχόμενα

| | |
|--------------------------------|-----------|
| Τίτλος | 1 |
| Ημερομηνίες | 5 |
| Τριμελής Επιτροπή | 7 |
| Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής | 9 |
| Όρκος Ιπποκράτη | 11 |
| Περιεχόμενα | 12 |
| Βιογραφικό Σημείωμα | 16 |
| Ευχαριστίες | 19 |
| Σκοπός Εργασίας | 21 |
| Γενικό Μέρος | 23 |
| Εμβρυολογία | 25 |
| Ήπαρ χοληφόρα | 25 |
| Σχέσεις Ήπατος και Περιτοναίου | 25 |
| Εμβρυϊκή Ηπατική Λειτουργία | 26 |
| Ανατομία Ήπατος Ανθρώπου | 27 |
| Εισαγωγή | 27 |
| Επιφάνειες του Ήπατος | 27 |
| Ηπατικό Παρέγχυμα | 28 |
| Αιμάτωση Ήπατος | 29 |
| Ηπατική Αρτηρία | 30 |
| Πυλαία Φλέβα | 31 |
| Ηπατικές Φλέβες | 32 |
| Χοληφόρα Αγγεία | 34 |

| | |
|-----------------------------------------|----|
| Λεμφαγγεία | 35 |
| Νεύρωση Ήπατος | 35 |
| Ιστολογία Ήπατος Ανθρώπου | 36 |
| Φυσιολογία Ήπατος Ανθρώπου | 39 |
| Λειτουργία Ήπατος | 39 |
| Παραγωγή Χολής | 39 |
| Μεταβολισμός Λιπιδίων | 40 |
| Μεταβολισμός Υδατανθράκων και Πρωτεϊνών | 40 |
| Ο Χοίρος ως Πειραματόζωο | 42 |
| Γενικά Στοιχεία | 42 |
| Ανατομία Ήπατος Χοίρου | 42 |
| Επιφανειακή Ανατομία | 42 |
| Αγγείωση Ήπατος Χοίρου | 43 |
| Ήπατικές Αρτηρίες | 43 |
| Πυλαία Φλέβα | 44 |
| Ήπατικές Φλέβες | 44 |
| Χοληφόρα Αγγεία | 44 |
| Ισχαιμία Επαναιμάτωση | 45 |
| Εισαγωγή | 45 |
| Παθοφυσιολογία | 45 |
| Δεφεροξαμίνη | 49 |
| Εισαγωγή | 49 |
| Μηχανισμός Δράσης | 50 |
| Φαρμακοδυναμική | 50 |
| Φαρμακοκινητική | 51 |

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| Ειδικό Μέρος | 53 |
| Εισαγωγή | 55 |
| Πειραματόζωα | 58 |
| Συνθήκες Διαβίωσης | 59 |
| Ομάδες Μελέτης | 59 |
| Προνάρκωση | 60 |
| Αναισθησία | 60 |
| Πρωτόκολλο Χορήγησης Αντιοξειδωτικών | 61 |
| Αιμοδυναμική Παρακολούθηση | 61 |
| Χειρουργικό Πρωτόκολλο | 62 |
| Μετρήσεις | 63 |
| Στατιστική Ανάλυση | 64 |
| Αποτελέσματα | 66 |
| Παρουσίαση των Δεικτών Διαχρονικά: | |
| Βάρος Πειραματόζωων & Ιστός | 66 |
| Μέση Αρτηριακή Πίεση | 67 |
| Καρδιακός Παλμός | 68 |
| Κεντρική Φλεβική Πίεση | 69 |
| Θερμοκρασία | 70 |
| Λευκά Αιμοσφαίρια | 71 |
| Σύγκριση της Μεταβολής: | |
| Γαλακτικού Οξέος | 72 |
| Αλανινική Αμινοτρανσφεράση | 76 |
| Ασπαρτική Αμινοτρανσφεράση | 80 |
| Αλκάλικη Φωσφατάση | 84 |

| | |
|------------------------------------------------|-----|
| Γαλακτική Αφυδρογονάση | 88 |
| γ-Γλουταμυλοτρανσφεράση | 92 |
| Αλβουμίνη | 96 |
| Πρωτεϊνικά Καρβονύλια | 100 |
| Ουσίες Αντιδρώσες με Θειοβαρβιτουρικό Οξύ | 104 |
| Σύγκριση των Αντιοξειδωτικών Δεικτών στον Ήπαρ | 108 |
| Σύγκριση των Ιστολογικών Δεικτών | 111 |
| Συζήτηση | 115 |
| Συμπέρασμα | 121 |
| Περίληψη | 123 |
| Abstract | 125 |
| Βιβλιογραφία | 127 |

Βιογραφικό Σημείωμα

Όνομα: Δουκάκης Παραδέλλης
Ημερομηνία γεν.: 25.12.1985
Τόπος γεν.: Αθήνα
Διεύθυνση: Όθωνος 4 Χαλάνδρι
15231 Αττικής

Δευτεροβάθμια εκπαίδευση:

09.1991 - 06.2003 Δημοτικό - Γυμνάσιο - Λύκειο, Ελληνογερμανική Αγωγή, Αθήνα

Τριτοβάθμια εκπαίδευση:

09.2003 - 07.2005 Προκλινικές Σπουδές στην Ιατρική Σχολή του Ludwig-Maximilians-Universität, Μόναχο
09.2006 - 07.2010 Κλινικές Σπουδές στην Ιατρική Σχολή του Technische Universität, Μόναχο
12.2010 Approbation als Arzt, Regierung Oberbayern, Μόναχο
03.2011 Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος, Περιφέρεια Αττικής

Κλινική Εμπειρία:

02.2008 - 04.2008 Πρακτική εξάσκηση στην Ορθοπαιδική Κλινική του νοσοκομείου Ερυθρός Σταυρός, Αθήνα
07.2011 - 12.2011 Ειδικότητα στη Χειρουργική, Maria-Theresia-Klinik, Μόναχο
Ακαδημαϊκό νοσοκομείο του Ludwig-Maximilians-Universität
04.2012 - 06.2012 Ειδικότητα στη Χειρουργική, Krankenhaus Mainburg
Ακαδημαϊκό νοσοκομείο του Technische Universität München
08.2012 - 10.2012 Ειδικότητα στην Γενική Χειρουργική, Schreiber Klinik, Μόναχο
Ακαδημαϊκό νοσοκομείο του Technische Universität München
12.2012 - 08.2017 Ειδικότητα στην Α' Χειρουργική Κλινική & Μονάδα Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής, Κοργιαλένιο Μπενάκειο – Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός
10.2017 Τίτλος Ιατρικής Ειδικότητας στη Χειρουργική, Περιφέρεια Αττικής
03.2018 - σήμερα Επιμελητής στην ΣΤ' Χειρουργική Κλινική, ΔΘΚΑ Υγεία

04.2018 Facharzt für Allgemeine Chirurgie,
Bayerische Landesärztekammer, Μόναχο

Πτυχία Γλωσσών

06.1999 Zertifikat Deutsch als Fremdsprache, Goethe Institut Athen

06.2001 Zentrale Mittelstufe Prüfung Deutsch, Goethe Institut Athen

06.2001 Lower Certificate of English/ Cambridge,
British Council Athens

06.2003 Deutsches Sprachdiplom der KMK, Stufe 2

Επιστημονικές Παρουσιάσεις:

Παραδέλλης Δ, Νάζαρι Ε, Μαθιουλάκη Α, Κρητικός Ε, Τζαρδής Π.: **Η επίδραση της μάσησης τσίχλας στη λύση του μετεγχειρητικού ειλεού μετά από λαπαροτομές για μεγάλης και μεσαίας βαρύτητας επεμβάσεις**. Α' Χειρουργική Κλινική & Μονάδα Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής, Κοργιαλένιο Μπενάκειο Νοσοκομείο Ε.Ε.Σ. - Αθήνα, *29ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ 2014 12-15 Νοεμβρίου 2014 Αθήνα*

Παραδέλλης Δ, Κούγια Η, Θεοδωρολέας Γ, Θεοχάρης Σ, Παπαλόης Α, Γκιόκας Γ, Αρκαδόπουλος Ν: **Ο ρόλος της προεγχειρητικής δέσμευσης σιδήρου σε πειραματικό μοντέλο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης-ηπατεκτομής**. Δ' Χειρουργική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αττικών, *31ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ 2018 με διεθνή συμμετοχή 21-24 Νοεμβρίου 2018 Αθήνα*

Μαυραντώνης Κ, Πανουσόπουλος Γ, Πανούσης Γ, **Παραδέλλης Δ**, Κουτσογούλας Ν, Μπολτσής Ν, Λαζαρίδης Π: **Σύγκριση επάρκειας παθολογοανατομικών παρασκευασμάτων της διαπρωκτικής ΤΜΕ (ΤΑΤΜΕ) και της λαπαροσκοπικής ΤΜΕ με διαπρωκτική αφαίρεση παρασκευάσματος (ΤΑΣΕ)**. Στ' Χειρουργική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. Υγεία, *31ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ 2018 με διεθνή συμμετοχή 21-24 Νοεμβρίου 2018 Αθήνα*

Μαυραντώνης Κ, Μπολτσής Ν, **Παραδέλλης Δ**, Πανουσόπουλος Γ, Πανούσης Γ, Κουτσογούλας Ν, Λαζαρίδης Π: **TaTME για ΤΜΕ Μέθοδος και τεχνική**. Στ'

Χειρουργική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. Υγεία, 31ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ 2018 με διεθνή συμμετοχή 21-24 Νοεμβρίου 2018 Αθήνα

Μαυραντώνης Κ, Λαζαρίδης Π, Πανουσόπουλος Γ, Πανούσης Γ, **Παραδέλλης Δ**, Κουτσογούλας Ν, Μπολτσής Ν: **Σύγκριση αναστομωτικών επιπλοκών της διαπρωκτικής ΤΜΕ (ΤΑΤΜΕ) και της λαπαροσκοπικής ΤΜΕ με διαπρωκτική αφαίρεση παρασκευάσματος (ΤΑΣΕ)**. Στ' Χειρουργική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. Υγεία, 31ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ 2018 με διεθνή συμμετοχή 21-24 Νοεμβρίου 2018 Αθήνα

Παραδέλλης Δ, Πανουσόπουλος Γ, Πανούσης Γ, Κουτσογούλας Ν, Λαζαρίδης Π, Μπολτσής Ν, Μαυραντώνης Κ: **Χειρουργική αντιμετώπιση στη νόσο Crohn: πρώτο ή τελευταίο βήμα;** Στ' Χειρουργική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. Υγεία, 31ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ 2018 με διεθνή συμμετοχή 21-24 Νοεμβρίου 2018 Αθήνα

Παραδέλλης Δ: Η ΡΟΜΠΟΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ, υπάρχουν όρια; Στ' Χειρουργική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. Υγεία, 50 Επιστημονικό Συμπόσιο – Η Δράμα ενάντια στον καρκίνο 5-7 Απριλίου 2019 Δράμα

Παραδέλλης Δ, Πανουσόπουλος Γ, Λαζαρίδης Π, Μπολτσής Ν, Κουτσογούλας Ν, Πανούσης Ν, Μαυραντώνης Κ: **TaTME: Ro-bottom up**. Στ' Χειρουργική Κλινική, Δ.Θ.Κ.Α. Υγεία, 13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λαπαροενδοσκοπικής Χειρουργικής και στο 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής της Παχυσαρκίας 12-14 Απριλίου 2019 Αθήνα

Ευχαριστίες

Η διατριβή εκπονήθηκε στη τη Δ΄ Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν στο Ερευνητικό και Πειραματικό Κέντρο της ΕΛΠΕΝ.

Θέλω να εκφράσω το σεβασμό μου και τις θερμότερες ευχαριστίες μου στον Καθηγητή κ. Νικόλαο Αρκαδόπουλο και στον Καθηγητή κ. Γεώργιο Γκικόκα για την αμέριστη συμπαράσταση και τις πολύτιμες συμβουλές τους καθόλη τη διάρκεια της πραγματοποίησης των πειραμάτων και της ακόλουθης ανάλυσης και επεξεργασίας των ευρημάτων.

Τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη θέλω να εκφράσω στο διευθυντή του Ερευνητικού και Πειραματικού Κέντρου της ΕΛΠΕΝ κ. Απόστολο Παπαλόη καθώς και στο σύνολο του προσωπικού του εργαστηρίου για την πολύτιμη και ουσιαστική βοήθεια τους στη διεξαγωγή των πειραμάτων.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τον Καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής κ. Σταμάτη Θεοχάρη για την παθολογοανατομική εξέταση των παρασκευασμάτων και την επιμέλεια των ιστολογικών εικόνων. Θερμές ευχαριστίες στον Καθηγητή του Τμήματος Επιστήμης Διατροφολογίας & Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου κ. Τζώρτζη Νομικό για την μέτρηση και ανάλυση των αντοξειδωτικών δεικτών καθώς και το βιοστατιστικό κ. Αντώνη Γαλανό για τη στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

Τέλος, ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω τους φίλους και συναδέλφους Αντωνία Μαθιουλάκη, Ηλιάννα Κούγια, Άκη Πανουσόπουλο, Παναγιώτη Αθανασόπουλο, Νικόλαο Ορφανό και Αναστάσιο Μυλωνά που συμμετείχαν στα πειράματα και στην ανάλυση των δεδομένων της παρούσας διατριβής.

Σκοπός

Η ισχαιμία-επαναιμάτωση κατά τη διάρκεια μείζονων ηπατεκτομών, όπου η περίοδος ισχαιμίας του οργάνου συχνά είναι ιδιαίτερα παρατεταμένη, μπορεί να αποβεί επιζήμια όχι μόνο για το ήπαρ, αλλά μπορεί να επηρεάσει αρνητικά και τη λειτουργία άλλων οργάνων όπως οι νεφροί.

Διάφοροι παράγοντες έχουν μελετηθεί, οι οποίοι θα μπορούσαν ενδεχομένως να αποτρέψουν ή να ελαχιστοποιήσουν τόσο τις τοπικές όσο και τις συστηματικές βλάβες από την ισχαιμία-επαναιμάτωση παρεμβαίνοντας στους μηχανισμούς οξειδωσης και κυτταρικής απόπτωσης. Σκοπός του πειράματος που ακολουθώς περιγράφεται είναι να μελετηθεί κατά πόσο η αντιοξειδωτική προετοιμασία πριν από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις στο ήπαρ, μπορεί να αποβεί ωφέλιμη.

Τα κριτήρια επιτυχίας του πειράματος (primary outcomes) αποτελούν η στατιστικά σημαντική μείωση στους οξειδωτικούς δείκτες του stress και η μικρότερη αύξηση της ηπατικής βιοχημείας στην ομάδα των πειραματόζων, όπου χορηγήθηκαν αντιοξειδωτικά φάρμακα (δεφεροξαμίνη), σε σύγκριση με την ομάδα που δεν έγινε χορήγηση. Θα αναλυθούν οι μηχανισμοί σε βιοχημικό και κυτταρικό επίπεδο.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εμβρυολογία

Ήπαρ και Χοληφόρα

Την 3^η εβδομάδα της εμβρυικής ανάπτυξης ξεκινάει η καταβολή του ήπατος με προσεκβολή του ενδοδερμικού επιθηλίου από την αγκύλη του δωδεκαδακτύλου. Η πρώιμη δομή ονομάζεται ηπατικό εκκόλπωμα αποτελούμενο από δοκίδες κυττάρων με έντονη ανάπτυξη στο κοιλιακό διάφραγμα. Το ήπαρ διακλαδίζεται σε αριστερό και δεξιό τμήμα. Ο χοληδόχος πόρος δημιουργείται ως ένας σχηματισμός μεταξύ του ηπατικού εκκολπώματος και του δωδεκαδακτύλου την 5^η εμβρυική εβδομάδα. Η ανάπτυξη των έσω και έξω ηπατικών χοληφόρων πραγματοποιείται με αυλοποίηση του ηπατικού παρεγχύματος.[1]

Η χοληδόχος κύστη δημιουργείται από εκκόλπωμα στο κοιλιακό τοίχωμα του χοληδόχου πόρου. Οι επιθυλιακές ηπατικές δοκίδες σε συνεργασία με τις ομφαλικές και τις λεκιθικές φλέβες μορφοποιούν κολποειδή του ήπατος. Το ηπατικό παρέγχυμα δημιουργείται από τη διαφοροποίηση των ηπατικών δοκίδων, όπως και το επιθήλιο των χολαγγείων. Το μεσόδερμα του εγκάρσιου διαφράγματος μορφοποιεί τα κύτταρα Kupffer, τον ηπατικό συνδετικό ιστό και τα αιμοποιητικά κύτταρα.[2]

Σχέσεις Ήπατος και Περιτοναίου

Η αύξηση διαστάσεων του ήπατος πραγματοποιείται προς την περιτοναϊκή κοιλότητα έξω από τα όρια του εγκάρσιου διαφράγματος, λαμβάνοντας το χαρακτηρισμό του αληθούς ενδοπεριτοναϊκού οργάνου.[3] Ο δρεπανοειδής σύνδεσμος σχηματίζεται ως υμένας προερχόμενος από το

μεσόδερμα του εγκαρσίου διαφράγματος μεταξύ του ήπατος και του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος και στο κάτω χείλος αυτού διέρχεται η ομφαλική φλέβα. Παρομοίως σχηματίζεται από το μεσόδερμα του εγκαρσίου διαφράγματος το έλασσον επίπλουν. Η άνω επιφάνεια του ήπατος έχει προέλευση από το εγκάρσιο διάφραγμα, ενώ η λοιπή επιφάνεια καλύπτεται από σπλαχνικό περιτόναιο προερχόμενο από το μεσόδερμα.

Εμβρυϊκή Ηπατική Λειτουργία

Το 10% του βάρους του εμβρύου αποτελεί το ήπαρ τη 10^η εβδομάδα. Η έντονη αιμοποιητική του λειτουργία και ο αυξημένος αριθμός κολποειδών αυξάνουν τις διαστάσεις του ήπατος σε σύγκριση με λοιπά όργανα του εμβρύου. Από την 12^η έως 24^η εβδομάδα το ήπαρ αναλαμβάνει το πρωτεύον αιμοποιητικό ρόλο στο έμβρυο από το λεκιθικό σύστημα και τους δυο τελευταίους εμβρυικούς μήνες περιορίζεται η αιμοποιητική δραστηριότητα σημαντικά. Τον 3^ο εμβρυϊκό μήνα ξεκινάει η παραγωγή χολής και παροχετεύεται στο δωδεκαδάκτυλο μέσα από το χοληδόχο πόρο.

Ανατομία Ήπατος Ανθρώπου

Εισαγωγή

Το ήπαρ αποτελεί το μεγαλύτερο αδενικό όργανο του ανθρώπινου σώματος με βάρος 1400-1800 g στον ενήλικα. Καταλαμβάνει το δεξιό υποχόνδριο και το άνω επιγάστριο έως το έσω αριστερό υποχόνδριο. Η οπίσθια επιφάνεια του αντιστοιχεί στον δωδέκατο θωρακικό σπόνδυλο. Το ήπαρ βρίσκεται κάτω από το διάφραγμα με το μεγαλύτερο μέρος της πλάγιας επιφάνειας καλυπτόμενο από πλευρές. Η αγγειακή του χωρητικότητα είναι δεκαπλάσια της χωρητικότητας όλων των υπολοίπων οργάνων μαζί και η συνολική του αιμάτωση είναι 1500 ml/min.

Επιφάνειες του Ήπατος

Η άνω πρόσθια επιφάνεια του ήπατος έρχεται σε επαφή και με τα δύο ημιδιαφράγματα, καλύπτεται από το πλευρικό τόξο, εκτός από την υποδιαφραγματική γωνία, όπου είναι ψηλαφητή και εφάπτεται με το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Η κυρτή επιφάνεια του δεξιού λοβού γεινιάζει με το δεξιό πνεύμονα και υπεζοκώτα, ενώ η κυρτή επιφάνεια του αριστερού λοβού γεινιάζει με το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Η δεξιά πλάγια επιφάνεια βρίσκεται κάτω από το πλευρικό τόξο, στη μέση μασχαλιαία γραμμή. Εφάπτεται στο διάφραγμα, καλύπτεται από περιτόναιο και γεινιάζει έμμεσα με τη βάση του δεξιού πνεύμονα και το θωρακικό τοίχωμα από την έβδομη ως την ενδέκατη πλευρά.

Το περιτόναιο της πρόσθιας επιφανείας του ήπατος, δεν συνεχίζεται και στην οπίσθια επιφάνεια, αλλά ανακάμπει στο διάφραγμα για να σχηματίσει το

στεφαναίο σύνδεσμο. Το περιτόναιο της κάτω επιφάνειας του δεξιού λοβού, ανακάμπτει στο νεφρό, και έτσι το δεξιό ήμισυ της οπίσθιας επιφάνειας του ήπατος στερείται περιτοναϊκής κάλυψης και έρχεται σε άμεση επαφή με το διάφραγμα. Το ήπαρ περιλαμβάνεται μεταξύ των ανακάμψεων του στεφαναίου συνδέσμου, του οποίου τα πλάγια άκρα σχηματίζουν τους τρίγωνους συνδέσμους.

Ο δρεπανοειδής σύνδεσμος συνδέει το ήπαρ με το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα από το διάφραγμα έως τον ομφαλό και ενσωματώνει στο οπίσθιο τμήμα του το στρογγύλο σύνδεσμο, υπόλειμμα της ομφαλικής φλέβας, και συνδέει το περιομφαλικό φλεβικό δίκτυο με το σύστημα της πυλαίας φλέβας.[4]

Ο γαστροηπατικός και ηπατοδωδεκαδακτυλικός σύνδεσμος σχηματίζονται από την πρόσθια στιβάδα του ελάσσονος επιπλόου και είναι συνέχεια του αριστερού τρίγωνου συνδέσμου. Ο ηπατοδωδεκαδακτυλικός σύνδεσμος περιέχει τις ηπατικές αρτηρίες, την πυλαία φλέβα και τους εξηπατικούς κλάδους των χοληφόρων και σχηματίζει το πρόσθιο όριο του τμήματος του Winslow.[5]

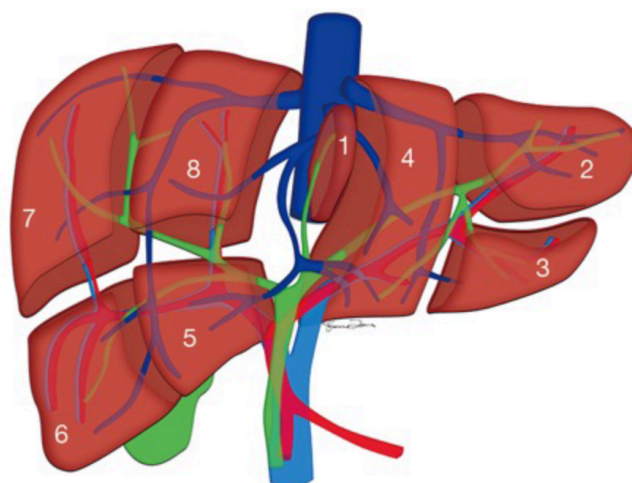
Ηπατικό Παρέγχυμα

Το ήπαρ χωρίζεται σε δεξιό και αριστερό λοβό από τη κύρια σχισμή μέσα στην οποία βρίσκεται η μέση ηπατική φλέβα. Ο δεξιός λοβός χωρίζεται σε δεξιό και αριστερό τμήμα, από τη δεξιά πυλαία σχισμή μέσα στην οποία βρίσκεται η δεξιά ηπατική φλέβα. Το δεξιό οπισθοπλάγιο τμήμα περιλαμβάνει τα τμήματα VI προσθίως και VII οπισθίως. Το δεξιό προσθιοπλάγιο τμήμα περιλαμβάνει τα τμήματα V προσθίως και VIII οπισθίως. Ο αριστερός λοβός χωρίζεται σε δύο τμήματα από την επικουρική σχισμή, που περιλαμβάνει την αριστερή ηπατική

φλέβα. Το αριστερό πρόσθιο τμήμα χωρίζεται από την ομφαλική σχισμή στα τμήματα IV, το πρόσθιο τμήμα της οποίας αποτελεί το τετράπλευρο λοβό, και III που αποτελεί το έξω πρόσθιο τμήμα του αριστερού λοβού. Το έξω οπίσθιο τμήμα είναι, το τμήμα II. Το τμήμα I, αποτελεί το έσω-άνω τμήμα.

Το πιο διαδεδομένο σύστημα περιγραφής για την εσωτερική ανατομία του ήπατος αποτελεί η κατηγοριοποίηση κατά Couinaud[6], όπως περιγράφηκε παραπάνω, βασίζεται στην κατανομή της πυλαίας φλέβας. Η κατηγοριοποίηση κατά Couinaud κατανέμει το ήπαρ σε 8 τμήματα και πιο συγκεκριμένα τον κερκοφόρο λοβό στο τμήμα I,

τρία τμήματα για το αριστερό ημιμόριο (II, III, IV) και για το δεξιό ημιμόριο (V, VI, VII, VIII). Η αρίθμηση των τμημάτων στη διαφραγματική επιφάνεια



πραγματοποιείται δεξιόστροφα κυκλικά αρχίζοντας από το τμήμα II και στην σπλαχνική επιφάνεια αριστερόστροφα αρχόμενη από τον κερκοφόρο λοβό (I) όπως παρατηρείται στην εικόνα 1.[7]

Εικόνα 1 – Τμηματική Ανατομία Ήπατος κατά Couinaud. Παρουσιάζεται ο διαχωρισμός των τμημάτων σε σχέση με την πυλαία φλέβα (γαλάζιο) και την ηπατική αρτηρία (κόκκινο), όπως και με τις ηπατικές φλέβες (μπλε) και το χοληφόρο σύστημα (πράσινο).

Αιμάτωση Ήπατος

Η αιμάτωση του ήπατος καταλαμβάνει το 25% της καρδιακής παροχής (1500 ml/min). Η αρτηριακή κυκλοφορία προσδίδει το 25% της αιμάτωσης και το 30% - 50% της οξυγόνωσης, ενώ η πυλαία φλέβα το 75% της αιμάτωσης και

το 50% - 70% της οξυγόνωσης στο ήπαρ. Η ροή αίματος στην ηπατική αρτηρία ρυθμίζεται από το συμπαθητικό σύστημα με δυνατότητα αύξησης ή μείωσης της ροής ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες. Η λειτουργία του πυλαίου φλεβικού συστήματος καθορίζεται από τη σπλαχνική αγγειοδιαστολή ή αγγειοσύσπαση. Η φλεβική αποχέτευση πραγματοποιείται από τρεις ηπατικές φλέβες στην κάτω κήλη φλέβα.

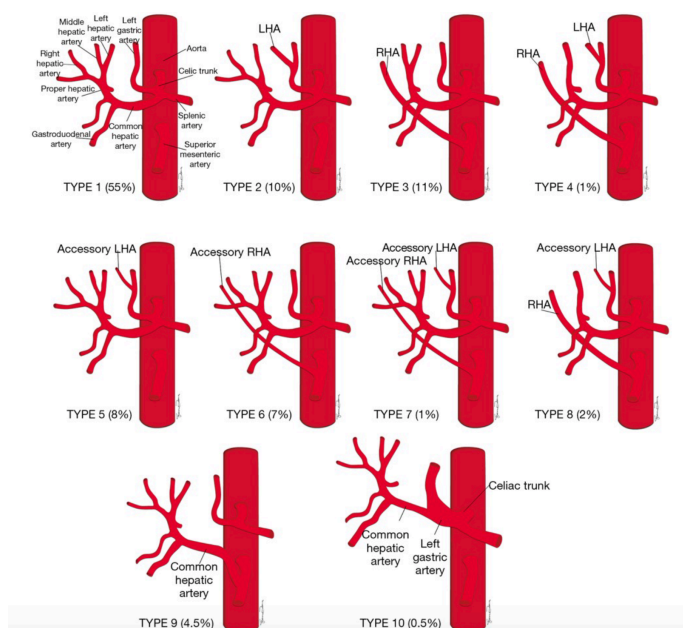
Ηπατική Αρτηρία

Η κοινή ηπατική αρτηρία είναι κλάδος της κοιλιακής αρτηρίας μαζί με την αριστερή γαστρική και σπληνική αρτηρία, η οποία εκβάλλει από την κοιλιακή αορτή κάτωθεν του αορτικού τρήματος του διαφράγματος. Η κοινή ηπατική αρτηρία συναντά δεξιά της τον κοινό χοληδόχο πόρο και όπισθεν της την πυλαία φλέβα κατά την είσοδο της στο ηπατοδωδεκαδακτυλικό σύνδεσμο.

Η κοινή ηπατική χορηγεί τρεις κλάδους, την ιδίως ηπατική, την γαστροδωδεκαδακτυλική και την δεξιά γαστρική αρτηρία.

Η ιδίως ηπατική αρτηρία αιματώνει τον δεξιό και αριστερό λοβό του ήπατος με τις συνώνυμες αρτηρίες (δεξιά και αριστερή ηπατική αρτηρία). Η δεξιά ηπατική αρτηρία έχει πορεία πίσω από τον κοινό ηπατικό πόρο και αφού δώσει την κυστική αρτηρία εισέρχεται στο δεξιό ηπατικό παρέγχυμα. Η αριστερή ηπατική αρτηρία διχάζεται σε μέσο και πλάγιο κλάδο. Ο μέσος κλάδος είναι υπεύθυνος για την αιμάτωση του τμήματος IV και ο πλάγιος για τα τμήματα I, II και III.[8] Οι ανατομικές παραλλαγές των ηπατικών αρτηριών συναντώνται

σε ποσοστό 40% και συνοψίζονται στην εικόνα 2.[9] Περιγράφονται αρκετές ανώμαλες ή επικουρικές αρτηρίες, η αριστερή ηπατική αρτηρία πιθανώς να προέρχεται σε ποσοστό 7-18% από την αριστερή γαστρική αρτηρία. Η προέλευση της δεξιάς αρτηρίας περιγράφεται σε ποσοστό 10-20% από την άνω μεσεντέριο αρτηρία.[10]



Εικόνα 2 – Κατηγοριοποίηση κατά Michels των παραλλαγών της ηπατικής αρτηρίας και της συχνότητας εμφάνισης. (Michels, 1966) LHA: αριστερή ηπατική αρτηρία, RHA: δεξιά ηπατική αρτηρία

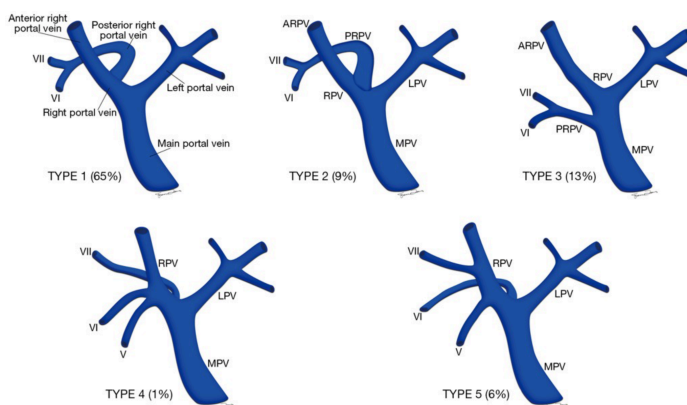
Πυλαία Φλέβα

Η συμβολή της άνω μεσεντέριας και της σπληνικής φλέβας σχηματίζει την πυλαία πίσω από τον αυχένα του παγκρέατος. Στη συνέχεια η πυλαία διέρχεται άνωθεν και πίσω από το πρώτο τμήμα του δωδεκαδακτύλου στο ύψος του δεύτερου οσφυϊκού σπονδύλου. Η πυλαία φλέβα διέρχεται πίσω από το χοληδόχο πόρο και την ηπατική αρτηρία στον ηπατοδωδεκαδακτυλικό σύνδεσμο και εισέρχεται στο ήπαρ από την πύλη του ήπατος και διακλαδίζεται σε δεξιά και αριστερή πυλαία.[11] Η αριστερή πυλαία αιματώνει τα τμήματα II, III και IV του ήπατος. Η δεξιά πυλαία αιματώνει με πρόσθιο κλάδο τα τμήματα V και VIII και με οπίσθιο κλάδο τα τμήματα VI και VII, όπως και τον κερκοφόρο λοβό με αυτόνομο κλάδο.

Η πυλαία παρέχει το 75% της αιμάτωσης του ήπατος και έχει φυσιολογική πίεση 6 έως 10 mmHg. Εξαιτίας της απουσίας φλεβικών βαλβίδων η πίεση μεταφέρεται στη σπλαγχνικές φλέβες και προκύπτουν σε περίπτωση πυλαίας υπέρτασης πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις. Οι πιο σύνηθες είναι η δημιουργία κίρσων στο κατώτερο οισοφάγο, αποτέλεσμα παράπλευρου φλεβικού δικτύου μέσω της αριστερής γαστρικής και των βραχέων γαστρικών φλεβών, επίσης η διάταση των φλεβών του κοιλιακού τοιχώματος διαμέσου της ομφαλικής φλέβας και η συμφόρηση των αιμορροϊδικών φλεβών διαμέσου της κάτω μεσεντερίου φλέβας.

Η πυλαία φλέβα σε ποσοστό 65% διακλαδίζεται, όπως έχει περιγραφεί παραπάνω. Περιγράφεται όπως φαίνεται στην εικόνα 3 [12] σε ποσοστό 13%

ως πρώτος κλάδος της ο δεξιός οπίσθιος, σε ποσοστό 9% τριχασμός σε αριστερό, δεξιό πρόσθιο και οπίσθιο κλάδο, σε ποσοστό 6% απευθείας κλάδος από την πυλαία για το τμήμα IV και σε 1% απευθείας κλάδος για το τμήμαVII.[13]



Εικόνα 3 – Οι συχνότερες ανατομικές παραλλαγές της πυλαίας φλέβας (Covey et al, 2004) MPV: πυλαία φλέβα, LPV: αριστερός κλάδος πυλαίας, RPV: δεξιός κλάδος πυλαίας, ARPV: πρόσθιος κλάδος δεξιάς πυλαίας, PRRPV: οπίσθιος κλάδος δεξιάς πυλαίας

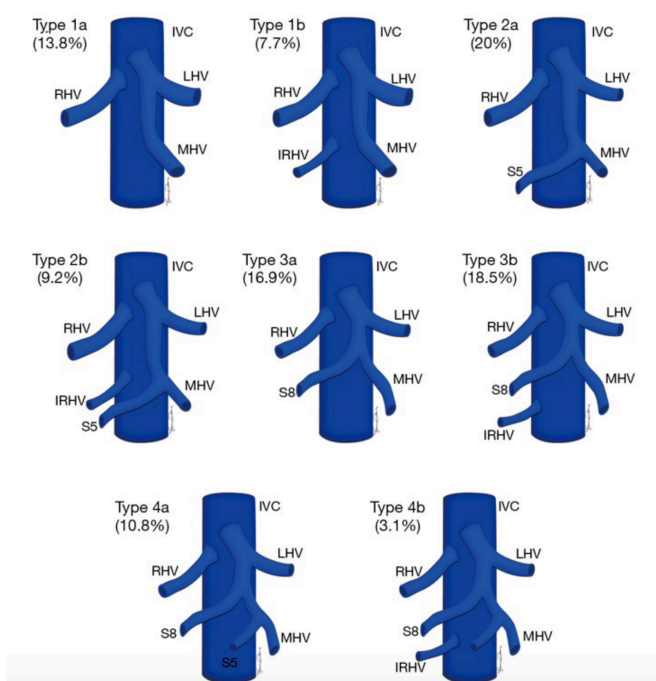
Ηπατικές Φλέβες

Το ήπαρ αποχετεύει το φλεβικό αίμα στην κάτω κοίλη φλέβα με τρεις κύριες ηπατικές φλέβες (δεξιά, μέση και αριστερή) και δύο ομάδες βραχίων.

[14] Η δεξιά ηπατική φλέβα παροχετεύει το μεγαλύτερο μέρος του δεξιού λοβού και καταλήγει στο δεξιό τμήμα της κάτω κοίλης φλέβας με μικρή εξωηπατική πορεία. Η αριστερή ηπατική φλέβα αποχετεύει τα τμήματα II και III του αριστερού λοβού και ύστερα από ένωση με την μέση ηπατική φλέβα ενδοηπατικά απορρέουν κοινά στην αριστερή πλευρά της κάτω κοίλης φλέβας. Η μέση ηπατική φλέβα παροχετεύει τα τμήματα IV, V και VIII και μετά την ένωση με την αριστερή φλέβα απορρέει στην κάτω κοίλη φλέβα.

Η πρώτη ομάδα βραχέων φλεβών αποτελεί την απορροή του κερκοφόρου απευθείας στην κάτω κοίλη φλέβα. Η δεύτερη ομάδα πρόκειται για την φλεβική αποχέτευση των τμημάτων VI και VII, όπου συχνά εκβάλλουν στην πρόσθια επιφάνεια της κάτω κοίλης φλέβας με βραχείες ηπατικές φλέβες.

Αρκετές παραλλαγές στην ανατομία των ηπατικών φλεβών έχουν περιγραφεί, οι πιο συχνές από αυτές παρουσιάζονται στην εικόνα 4 [15]. Οι πιο συνήθεις αποτελούν την αυτόνομη απορροή των τμημάτων VI και VIII απευθείας στην κάτω κοίλη φλέβα, όπως και η ξεχωριστή απορροή του κερκοφόρου λοβού.



Εικόνα 4 – Οι συχνότερες παραλλαγές των ηπατικών φλεβών (Varotti et al, 2004) IRHV: κάτω δεξιά ηπατική φλέβα, S5:φλεβική απορροή τμήματος V, S8: φλεβική απορροή τμήματος VIII

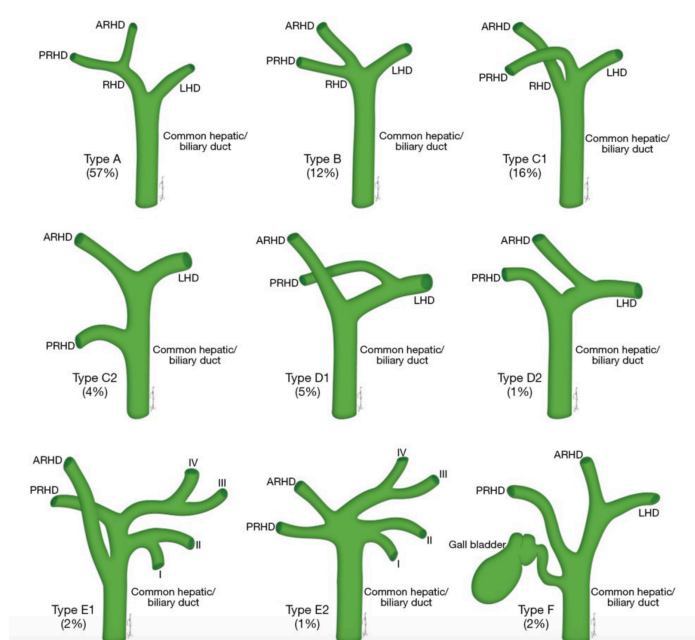
[16]

Χοληφόρα Αγγεία

Ενδοηπατικά χοληφόρα: Τα χοληφόρα πορεύονται μαζί με τις ηπατικές αρτηρίες και το πυλαίο σύστημα και σχηματίζουν την πυλαία τριάδα. Ο αριστερός και δεξιός ηπατικός πόρος συνενώνονται ενδοηπατικά μπροστά από το διχασμό της πυλαίας. Ο αριστερός ηπατικός πόρος παροχετεύει τα τμήματα II, III και IV και έχει πορεία κάθετη στον κοινό ηπατικό. Ο δεξιός ηπατικός παροχετεύει τα πρόσθια τμήματα V και VIII και τα οπίσθια τμήματα VI και VII. Ο κερκοφόρος λοβός παροχετεύεται στο 80% και στους δύο χοληφόρους πόρους, ενώ σε ποσοστό 5% μόνο στο δεξιό και 15% στον αριστερό. [17]

Εξωηπατικά χοληφόρα: Ο κοινός ηπατικός πόρος δημιουργείται από την συμβολή του αριστερού και δεξιού ηπατικού πόρου και μετά τη συνένωση με τον κυστικό πόρο ονομάζεται κοινός χοληδόχος πόρος. Ο κοινός χοληδόχος

πόρος διασταυρώνεται οπισθίως της πρώτης μοίρας του δωδεκαδακτύλου και πορεύεται μέσα από την κεφαλή του παγκρέατος, όπου συμβάλλει με τον παγκρεατικό πόρο και εκβάλλει με το φύμα του Vater στη δεύτερη μοίρα του δωδεκαδακτύλου. Η δεξιά ηπατική αρτηρία ή η κυστική αρτηρία αιματώνουν το ανώτερο τμήμα του χοληδόχου



Εικόνα 5 – Οι πιο κοινές παραλλαγές των χολαγγείων (Brunicardi et al, 2014) RHD: δεξιός ηπατικός πόρος, LHD: αριστερός ηπατικός πόρος, PRHD: οπισθίος ηπατικός πόρος, ARHD: πρόσθιος ηπατικός πόρος

πόρου, ενώ η παγκρεατοδωδεκαδακτυλική το κατώτερο τμήμα του. Αρκετές

παραλλαγές στην ανατομία του χοληφόρου συστήματος έχουν περιγραφεί και οι συχνότερες παρουσιάζονται στην εικόνα 5 [18].

Λεμφαγγεία

Η ηπατική λέμφος σχηματίζεται στους περικολποειδικούς χώρους του Disse και στις σχισμές του Mall και αποχετεύεται στα λεμφικά αγγεία στην πύλη του ήπατος. Η λέμφος μέσω της χυλοφόρου δεξαμενής προωθείται στο θωρακικό πόρο. Η λεμφική παροχέτευση του ήπατος γίνεται μέσω του επιπολής ή υποκάψιου και του εν τω βάθει ή πυλαίου λεμφικού δικτύου, το οποίο παροχετεύει τη μεγαλύτερη ποσότητα της ηπατικής λέμφου. Οι λεμφαδένες του ήπατος βρίσκονται στην πύλη του, στην κοιλιακή περιοχή και κοντά στην κάτω κοίλη φλέβα. [19]

Νεύρωση Ήπατος

Η νεύρωση του ήπατος πραγματοποιείται από συμπαθητικές ίνες από τα κοιλιακά γάγγλια, παρασυμπαθητικές ίνες μέσω κλάδου του πρόσθιου πνευμονογαστρικού και από το δεξιό φρενικό νεύρο για τη διαφραγματική μοίρα του τοιχωματικού περιτοναίου. Οι νευρικές ίνες φτάνουν στο ήπαρ μέσω του εκτεταμένου ηπατικού πλέγματος, το οποίο συνεχεται με το κοιλιακό πλέγμα. Η νεύρωση της κάψας του ήπατος από το φρενικό νεύρο προκαλεί άλγος με προβολή στο δεξιό ώμο (σημείο Kehr) κατά τη διάτασή της.

Ιστολογία Ήπατος Ανθρώπου

Κάθε ηπατικός λοβός αποτελείται σε μικροσκοπικό επίπεδο από τα ηπατικά λοβία. Τα ηπατικά λοβία είναι εξαγωνικές δομές που αποτελούνται από δοκίδες ηπατοκυττάρων και στο κέντρο τους περιέχουν τη κεντρική φλέβα. Η κεντρική φλέβα ενώνεται με την ηπατική φλέβα για να μεταφέρει αίμα από το ήπαρ, όπως φαίνεται στην εικόνα 6. [20] Χαρακτηριστικό συστατικό ενός λοβίου

είναι 3-6 πυλαίες

τριάδες, οι οποίες

περιγράφονται στις

εξωτερικές γωνίες

του. Η πυλαία τριάδα

αποτελείται από

πέντε δομές: κλάδο

της ηπατικής

αρτηρίας, κλάδο της

ηπατικής πυλαίας

φλέβας, ένα

χοληφόρο αγγείο,

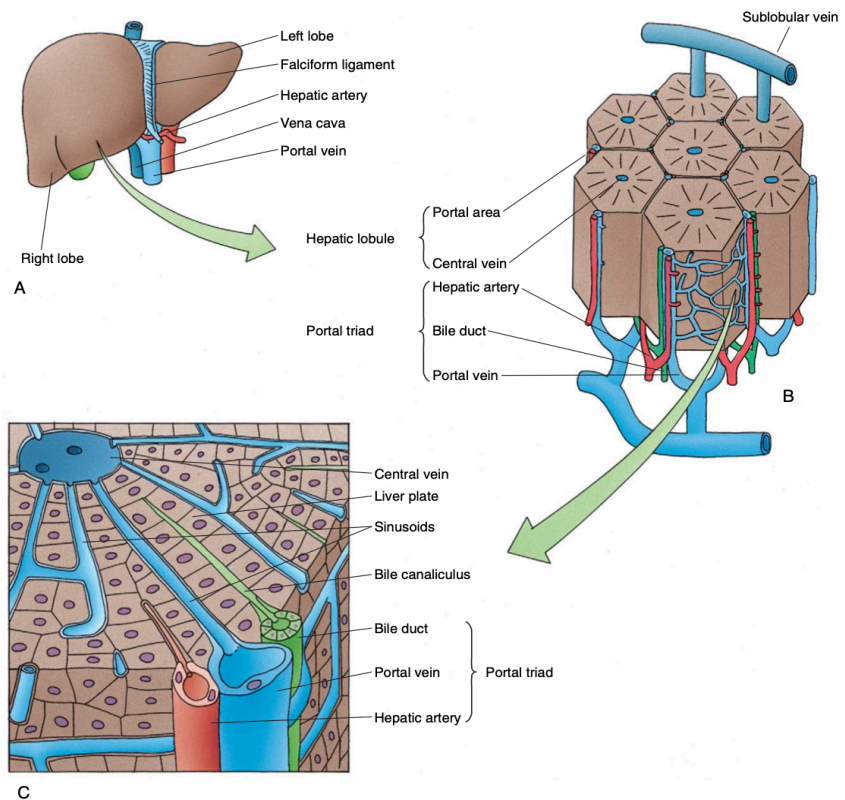
καθώς και λεμφικά

αγγεία και κλάδο του

πνευμονογαστρικού νεύρου. Μεταξύ των δοκίδων ηπατοκυττάρων υπάρχουν

τα κολποειδή του ήπατος, τα οποία είναι διευρυμένα τριχοειδή αγγεία μέσω των

οποίων εισέρχεται αίμα από την ηπατική πυλαία φλέβα και την ηπατική αρτηρία



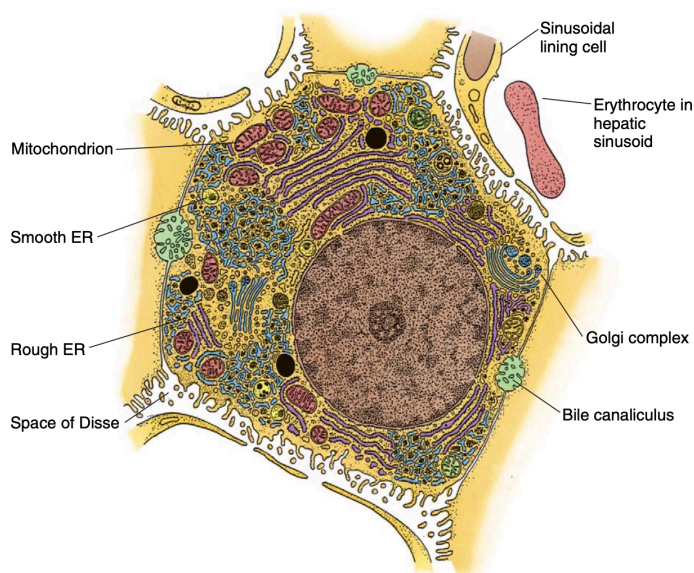
Εικόνα 6 – A: Μακροσκοπική ανατομία του ήπατος, B: Το ηπατικό λοβίο με την κεντρική φλέβα και την πυλαία τριάδα, C: Τμήμα του λοβίου με τριχοειδή αγγεία και χοληφόρους σωληνίσκους

μέσω της πυλαίας τριάδας και στη συνέχεια κατευθύνεται προς την κεντρική φλέβα. [21]

Η ιστολογική ανάλυση του ήπατος περιγράφει δύο κύριους τύπους ηπατικών κυττάρων: παρεγχυματικά κύτταρα όπως τα ηπατοκύτταρα και μη παρεγχυματικά κύτταρα όπως τα κύτταρα του Ito και τα φαγοκύτταρα Kupffer. Περίπου το 70-85% του όγκου του ήπατος καταλαμβάνεται από παρεγχυματικά ηπατοκύτταρα. Τα μη παρεγχυματικά κύτταρα αποτελούν το 40% του συνολικού αριθμού των ηπατικών κυττάρων αλλά μόνο το 6,5% του όγκου του. [22]

Τα ηπατοκύτταρα είναι πολυγωνικά κύτταρα με 5 - 12 πλευρές, με 20 - 30 μm διάμετρο και ακτινωτή διάταξη στο ηπατικό λοβίο. (Εικόνα 7) Σχηματίζουν της ηπατικές δοκίδες με στιβάδες πάχους ενός ή δύο κυττάρων. Τα ηπατοκύτταρα γύρω από το φλεβίδιο της πυλαίας κατηγοριοποιούνται σε τρεις ζώνες. Η 1^η είναι η πιο κοντινή στο φλεβίδιο της πυλαίας ενώ η 3^η είναι η πιο απομακρυσμένη και πιο ευαίσθητη στην υποξία. [23] Τα ηπατοκύτταρα

εμφανίζουν μεταβολές στις δομικές, ιστοχημικές και βιοχημικές τους ιδιότητες, ανάλογα με τη θέση τους εντός των ηπατικών λοβίων. Οι χολαγγειακές επιφάνειες τους είναι υπεύθυνες για το σχηματισμό των χοληφόρων σωληνίσκων. Οι κολποειδικές επιφάνειες τους σχηματίζουν μικρολάχνες που προεξέχουν στον περικολποειδικό



Εικόνα 7 – Ηπατοκύτταρο με τις κολποειδικές και χολαγγειακές επιφάνειες του. ER: ενδοπλασματικό δίκτυο (Lentz TL. 1971)

χώρο του Disse, αυξάνοντας την λειτουργική τους επιφάνεια.[24,25] Τα ηπατοκύτταρα είναι μεγάλα, πλούσια σε οργανίδια κύτταρα που παράγουν την χολή καθώς και μεγάλο αριθμό ενδοκρινικών εκκρίσεων. Επιπλέον, αυτά τα κύτταρα μπορούν να εκτελέσουν μια μεγάλη ποικιλία μεταβολικών λειτουργιών.

[26]

Τα κολποειδή του ήπατος περιέχουν τα κολποειδή ενδοθηλιακά κύτταρα και τα φαγοκύτταρα Kupffer. Τα ηπατικά κύτταρα Ito είναι μη παρεγχυματικά κύτταρα, που βρίσκονται στον περικολποειδικό χώρο του Disse, μεταξύ ενός κολποειδούς και ενός ηπατοκυττάρου και συμβάλλουν στην σύνθεση της βιταμίνης A. Επιπλέον, τα ενδοηπατικά λεμφοκύτταρα είναι συχνά παρόντα στους κολποειδής αυλούς.[27,28]

Φυσιολογία Ήπατος Ανθρώπου

Λειτουργία Ήπατος

Το ήπαρ έχει έως και 100 διαφορετικές λειτουργίες, οι περισσότερες από τις οποίες πραγματοποιούνται από τα ηπατοκύτταρα. Τα ηπατικά κύτταρα έχουν ενδοκρινή και εξωκρινή λειτουργία, όπως η παραγωγή χολής και η σύνθεση πρωτεϊνών, μεταβολίζουν τα τελικά προϊόντα απορρόφησης από το εντερικό αυλό, αποθηκεύουν τα λιπίδια, τους υδατάνθρακες, τα ιχνοστοιχεία, τις βιταμίνες και τις πρωτεΐνες. Τα ηπατικά κύτταρα αποβάλλουν επίσης τις χημικές ουσίες των φαρμάκων και των τοξινών και συνθέτουν τους παράγοντες πήξης. Επιπλέον, τα κύτταρα Kupffer καθαρίζουν την πυλαία κυκλοφορία από βακτήρια, άλλα παθογόνα και γηρασμένα ερυθροκύτταρα. Τέλος το ήπαρ έχει μεγάλη ικανότητα αναγέννησης μετά από ηπατοτοξικότητα ή ακόμα και μετά από μείζονα ηπατεκτομή.

Παραγωγή Χολής

Το ήπαρ παράγει περίπου 600 έως 1200 mL χολής / ημέρα. Τα συστατικά της είναι κυρίως νερό, χολικά οξέα, χολερυθρίνη, φωσφολιπίδια, λεκιθίνη, χοληστερόλη, ηλεκτρολύτες και IgA. Μεταβολίζει το λίπος και τη χοληστερόλη, που συντίθεται στο ήπαρ και αποτελεί οδό αποβολής της χολερυθρίνης. Τα χολικά άλατα αποτελούν σχεδόν το ήμισυ των οργανικών συστατικών της χολής. Η πλειονότητα των χολικών αλάτων απορροφούνται στο τελικό ειλεό, εισέρχονται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας, εισέρχονται στα ηπατοκύτταρα και επανεκρίνονται στα χολαγγεία.

Η χολερυθρίνη είναι το προϊόν τοξικής αποδόμησης της αιμοσφαιρίνης. Καθώς τα ερυθρά αιμοσφαίρια καταστρέφονται από τα μακροφάγα στο σπλήνα και από τα κύτταρα Kupffer στο ήπαρ, η χολερυθρίνη απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος και συνδέεται με την αλβουμίνη του πλάσματος. Σε αυτή τη μορφή, γνωστή ως ελεύθερη χολερυθρίνη, προσλαμβάνεται από τα ηπατοκύτταρα και μετατρέπεται σε συνδεδεμένη χολερυθρίνη. Στη συνέχεια απεκκρίνεται στα χοληφόρα σωληνάρια και περνάει στο πεπτικό σωλήνα για μετέπειτα εξάλειψη της με τα κόπρανα. [29]

Μεταβολισμός Λιπιδίων

Τα χυλομικρά που απελευθερώνονται από κύτταρα του λεπτού εντέρου εισέρχονται στο λεμφικό σύστημα και φτάνουν στο ήπαρ μέσω της ηπατικής αρτηρίας. Μέσα στα ηπατοκύτταρα διασπώνται σε λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Τα λιπαρά οξέα είναι ακόρεστα και χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση φωσφολιπιδίων και χοληστερόλης ή αποικοδομούνται σε ακετυλο-συνένζυμο Α, το οποίο μέσα από τον κύκλο του κιτρικού οξέος συμβάλλει στην παραγωγή ενέργειας. Ακόμη για το μεταβολισμό των λιπιδίων παράγεται στο ήπαρ η χοληστερόλη, η οποία απεκκρίνεται με τη μορφή χολικών αλάτων. Τα φωσφολιπίδια, η χοληστερόλη και τα κετόνια αποθηκεύονται στα ηπατοκύτταρα μέχρι την απελευθέρωσή τους στο χώρο του Disse.

Μεταβολισμός Υδατανθράκων και Πρωτεϊνών

Το ήπαρ διατηρεί φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα με τη μεταφορά γλυκόζης από το αίμα στα ηπατοκύτταρα και την αποθήκευση με τη μορφή γλυκογόνου. Εάν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα πέσουν κάτω από το

φυσιολογικό, τα ηπατοκύτταρα υδρολύουν το γλυκογόνο (γλυκογονόλυση) σε γλυκόζη και τη μεταφέρουν από τα κύτταρα στο χώρο του Disse. Τα ηπατοκύτταρα μπορούν επίσης να συνθέσουν γλυκόζη από άλλα σάκχαρα (όπως φρουκτόζη και γαλακτόζη) ή από πηγές που δεν προέρχονται από υδατάνθρακες (όπως αμινοξέα), μια διαδικασία γνωστή ως γλυκονεογένεση. Ακόμα το ήπαρ μπορεί να συνθέσει γλυκόζη με τη χρήση του γαλακτικού οξέος μέσα από τον αερόβιο μυϊκό μεταβολισμό. [30]

Οι πρωτεΐνες αποθηκεύονται στο ήπαρ σε μορφή αμινοξέων. Το 90% των πρωτεϊνών του αίματος παρασκευάζονται από το ήπαρ, οι πιο σημαντικές από αυτές είναι:

- Οι παράγοντες που είναι απαραίτητοι για την πήξη (όπως ινωδογόνο, παράγοντας III, σφαιρίνη και προθρομβίνη)
- Οι πρωτεΐνες που απαιτούνται για τις συμπληρωματικές αντιδράσεις
- Πρωτεΐνες για τη δέσμευση και μεταφορά άλλων ουσιών (Αλβουμίνη)
- Όλες οι σφαιρίνες εκτός από γάμα (γ) σφαιρίνες [31]

Ο Χοίρος ως Πειραματόζωο

Γενικά Στοιχεία

Οι χοίροι του είδους Landrace χρησιμοποιούνται ως πειραματόζωα και ως πηγή ιστών για ιατρικές μελέτες. Το καρδιαγγειακό, το πεπτικό, το ουροποιητικό και το αναπαραγωγικό σύστημα παρουσιάζουν σημαντικές ομοιότητες τόσο ανατομικές, όσο και λειτουργικές με τον ανθρώπινο οργανισμό. Ακόμη ιδιαίτερως δημοφιλή σε πειραματικά πρωτόκολλα τους καθιστά το χαμηλό κόστος ανάπτυξης και εκτροφής τους και απουσία συναισθηματικών δεσμών με τον άνθρωπο.

Οι θηλυκοί χοίροι μπορούν να τεκνοποιήσουν κατά μέσο όρο από 6 μηνών και ο κύκλος τους διαρκεί 18-24 ημέρες. Τέσσερις μήνες διάρκεια έχει κατά μέσο όρο η περίοδος κύησης του χοίρου. Κατά την γέννηση του ζυγίζουν 1-2 kg, σε ηλικία ενός έτους φτάνουν τα 100 kg και αυξάνουν το βάρος έως τα 350 kg κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Συνήθως στα πειραματικά πρωτόκολλα χρησιμοποιούνται είδη χοίρων μέσα από γενετική επιλογή, τα οποία δε ξεπερνούν τα 40 kg μέχρι την ηλικία του ενός έτους.

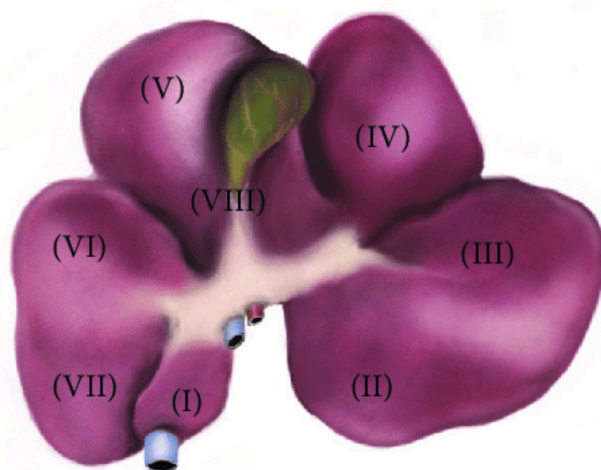
Ανατομία Ήπατος Χοίρου

Επιφανειακή Ανατομία

Το ήπαρ του χοίρου έχει βάρος 1500-2000 g και ανατομικά καταλαμβάνει το χώρο της άνω κοιλίας κυρίως δεξιά της μέσης γραμμής. Αποτελείται από 6 λοβούς (αριστερό, αριστερό μέσο, δεξιό μέσο, δεξιό, τετράπλευρο και κερκοφόρο), έχει πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια, ραχιαίο και

κοιλιακό χείλος. Το ραχιαίο χείλος είναι βραχύ και φέρει βαθιά εντομή για τον οισοφάγο. Το κοιλιακό χείλος είναι λεπτότερο με επέκταση έως το ύψος της ξιφοειδούς απόφυσης. [32] Αντίστοιχη με τη τμηματική ανατομία του Couinaud

για τον άνθρωπο αποτελεί και η ανατομία του χοίρου για το ήπαρ. Ο αριστερός λοβός αποτελείται από τα τμήματα II και III, ο μέσος αριστερός από το IV, ο μέσος δεξιός από τα V και VIII και ο δεξιός από τα τμήματα I, VI και VII. (Εικόνα 8) Το ήπαρ



Εικόνα 8 – Αντιστοίχιση Ηπατικών λοβών και τμημάτων σε χοίρειο ήπαρ κατά Couinaud

διαιρείται με χρήση των λοβών του

εύκολα σε αριστερό και δεξιό ήπαρ, γεγονός που καθιστά την αριστερή ηπατεκτομή τεχνικά απλή επέμβαση, σε σύγκριση με την δεξιά ηπατεκτομή, οποία απαιτεί την παρασκευή της κάτω κοίλης φλέβας και συχνή απαγγείωση μέσου και αριστερού λοβού. Ο κοινός χοληδόχος πόρος δεν συμπεριλαμβάνει τον παγκρεατικό πόρο πριν την ενσωμάτωση του στο δωδεκαδάκτυλο, με τον παγκρεατικό πόρο να εκβάλλει σε άλλη ανατομική θέση από τον κοινό χοληδόχο πόρο στο δωδεκαδάκτυλο.

Αγγείωση Ήπατος Χοίρου

Ηπατικές Αρτηρίες: Η ιδίως ηπατική αρτηρία, που αποτελεί κλάδο της κοιλιακής αρτηρίας διαιρείται σε τρεις κλάδους: τη δεξιά μέση και αριστερή ηπατική αρτηρία. Όλοι οι κλάδοι είναι ορατοί έμπροσθεν της πυλαίας φλέβας. Η δεξιά αρτηρία πορεύεται οπισθίως του δεξιού χοληδόχου πόρου προς το

δεξιό ηπατικό λοβό. Η ενδοηπατική πορεία των αρτηριών ακολουθεί τους κλάδους της πυλαίας φλέβας. [33]

Πυλαία φλέβα: Η πυλαία φλέβα βρίσκεται πίσω από την κεφαλή του παγκρέατος και δημιουργείται από την συμβολή της άνω μεσεντερίου με την σπληνική φλέβα. Η πυλαία φλέβα διχάζεται στη δεξιά και αριστερή πυλαία φλέβα στην πύλη του ήπατος. ο δεξιός κλάδος τροφοδοτεί το δεξιό και μέσο δεξιό λοβό, ενώ ο αριστερός κλάδος το μέσο αριστερό και αριστερό λοβό. Παρατηρείται συνήθως η ύπαρξη επικοινωνίας μεταξύ του δεξιού και του μέσου δεξιού λοβού του πυλαίου συστήματος στο ύψος της ηπατικής σχισμής.

Ηπατικές Φλέβες: Από τέσσερις κυρίως κλάδους (δεξιά, μέση δεξιά, μέση αριστερή και αριστερή) αποτελούνται οι ηπατικές φλέβες, εκβάλλοντας σε ξεχωριστά στόμια στην κάτω κοίλη φλέβα για την αποχέτευση των αντίστοιχων λοβών και καλύπτονται τελείως από ηπατικό παρέγχυμα. [34]

Χοληφόρα Αγγεία

Ο κοινός ηπατικός πόρος σχηματίζεται από την συμβολή του δεξιού και αριστερού ηπατικού πόρου που εκβάλλουν από τους συνονόματους λοβούς. Ο αριστερός πόρος έχει μεγαλύτερη διάμετρο συγκριτικά με το δεξιό, οι οποίοι πορεύονται στα γλισσόνηια έλυτρα μαζί με τα πυλαία και αρτηριακά αγγεία.

Ισχαιμία – Επαναιμάτωση

Εισαγωγή

Η βλάβη ισχαιμίας επαναιμάτωσης περιγράφηκε το 1975 για το ήπαρ και παρατηρείται σε πλήθος διαδικασιών όπως ηπατεκτομές υπό αγγειακό αποκλεισμό, ηπατικό τραύμα, στην αιμορραγική καταπληξία και μεταμοσχεύσεις ήπατος.[35-40] Η κυτταρική βλάβη που λαμβάνει χώρα σε ένα όργανο, η οποία ενώ ξεκινάει στην περίοδο της ισχαιμίας-υποάρδευσης και συνεπώς μειωμένης παροχής οξυγόνου, ακολουθεί να εξελίσσεται και να επιδεινώνεται και μετά την αποκατάσταση της αιματικής παροχής του ήπατος. Η ισχαιμία επαναιμάτωση διακρίνεται σε θερμή κατά την αιμορραγική καταπληξία και ψυχρή σε περιπτώσεις ηπατικής μεταμόσχευσης.

Η βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης έχει επισημανθεί ως η κύρια αιτία μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας, η οποία αφορά τόσο στις ηπατεκτομές υπό αγγειακό αποκλεισμό αλλά και στις μεταμοσχεύσεις. Η αιτία που προκαλεί τη νοσηρότητα δεν περιορίζεται στην ηπατική δυσλειτουργία ή τη σπανιότερη ηπατική ανεπάρκεια αλλά επεκτείνεται μέχρι το σύνδρομο ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων.[41-44]

Παθοφυσιολογία

Το πρώτο στάδιο της βλάβης του ηπατοκυττάρου στην περίοδο της ισχαιμίας είναι η έλλειψη οξυγόνου λόγω της υποάρδευσης, που οδηγεί σε αναστολή της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στα μιτοχόνδρια, με ακόλουθο την

αναστολή της παραγωγής ATP για τις ενεργειακές ανάγκες του κυττάρου. Ως αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η εξάντληση των ενεργειακών αποθεμάτων ATP στο ηπατοκύτταρο και επίσης διαταραχή στην ομοίωση του ασβεστίου.[45,46] Η απουσία του ATP επηρεάζει τη λειτουργία διαμεμβρανικών καναλιών ιόντων. Η αναστολή της λειτουργίας της Na-K-ATPάσης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου ενδοκυτταρικά. Προκαλώντας οίδημα στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα κυττάρá Kupffer των κολποειδών του ήπατος.[47]

Παράλληλα παρατηρείται διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ νιτρικού οξειδίου (NO) και ενδοθηλίνης-1 με ακόλουθο τη στένωση του αυλού των κολποειδών και διαταραχή στη μικροκυκλοφορία. Το NO σχηματίζεται ενδοθηπιακά και χαρακτηρίζεται ως ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας ενώ η ενδοθηλίνη-1 αποτελεί ισχυρό αγγειοσυσπαστικό παράγοντα. Στο στάδιο της επαναιμάτωσης είναι πολύ χαμηλή η συγκέντρωση του NO. Αιτία αυτού είναι τα χαμηλά επίπεδα NADPH και οξυγόνου ως ακόλουθο της προηγηθείσας ισχαιμίας αλλά και του μεταβολισμού της L-αργινίνης από την αργινάση. Το NO προέρχεται από την L-αργινίνη και στην περίοδο της ισχαιμίας η αργινάση παρατηρείται σε μεγάλες ποσότητες. [48-54] Μετά την επαναιμάτωση η αύξηση της συγκέντρωσης του NO στα φυσιολογικά επίπεδα απαιτεί έως και έξι ώρες, οπότε παράγεται μετά από την επαναλειτουργία της επαγόμενης συνθετάσης του NO (iNOS). Η πρόωμη παραγωγή του NO όπως και η αναστολή της δράσης της ενδοθηλίνης-1 δρουν προστατευτικά για το ηπατοκύτταρο, ελαττώνοντας τη βλάβη επαναιμάτωσης.[55,56]

Η θερμή ισχαιμία προκαλείται από διεγχειρητικούς ισχαιμικούς χειρισμούς ή κατά την αιμορραγική καταπληξία. Το οξειδωτικό stress και η

μιτοχονδριακή δυσλειτουργία θεωρούνται οι πρωτεύοντες παθογόνοι παράγοντες και η βλάβη εστιάζεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα. Σε αντίθεση στην ψυχρή ισχαιμία, που περιγράφεται στις μεταμοσχεύσεις, περιγράφεται δυσλειτουργία των κυττάρων Kuppfer, Ito και ενδοθηλιακών κυττάρων στα κολποειδή και χοληφόρα.

Στα αρχικά στάδια της επαναιμάτωσης συνεπώς, εξαιτίας της υψηλής συγκέντρωσης ενδοθηλίνης-1 και της χαμηλής συγκέντρωσης NO, παρατηρείται σημαντικό βαθμού τριχοειδικός αγγειόσπασμος με επακόλουθο την αύξηση του χρόνου διέλευσης από τα τριχοειδή των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων. Με αποτέλεσμα δημιουργία διαταραχών στη μικροκυκλοφορία και παρουσία ηπατικών περιοχών με ισχαιμικές αλλοιώσεις, εξαιτίας της απουσίας αιματικής ροής.[57-59].

Στο επόμενο στάδιο της επαναιμάτωσης ακολουθεί έντονη φλεγμονώδης απάντηση που ενισχύεται από την ισχαιμική βλάβη. Η ενεργοποίηση των κυττάρων Kuppfer προκαλεί [60] τη δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου και κυτταροκίνες, ιδιαίτερα τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF-α και IL-1 και IL-6 [61]. Σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την επαναιμάτωση παρατηρείται ανοσοϊστοχημική έκφραση της IL-6 [62,63]. Στα ηπατοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγονται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.[64]. Ουδετερόφιλα, T-λεμφοκύτταρα και αιμοπετάλια ενεργοποιούνται από τις παραγόμενες κυτταροκίνες. Με αποτέλεσμα έντονη φλεγμονώδη αντίδραση με επίδραση στην αγγειοσύσπαση, άρα και την ισχαιμία που συνεπώς επανατροφοδοτεί το φαύλο κύκλο της παραγωγής κυτταροκινών και ελευθέρων ριζών, δηλαδή της οξειδωτικής βλάβης του κυττάρου [65]

Ο κυτταρικός θάνατος εξαιτίας της απόπτωσης και της μαζικής νέκρωσης είναι ακόλουθο αποτέλεσμα όλων των ανωτέρω. [66-68] Τα ενεργειακά αποθέματα του ηπατοκυττάρου και ο βαθμός λιπώδους εκφύλισης του παρεγχύματος σε συνδυασμό με τη διάρκεια της ισχαιμίας είναι οι παράγοντες που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην κυτταρική απόπτωση.[69]

Δεφεροξαμίνη

Εισαγωγή

Η δεφεροξαμίνη (DFO) είναι δεσμευτής σιδήρου και αλουμινίου και χρησιμοποιείται ειδικά σε υπερδοσολογία σιδήρου, αιμοχρωμάτωση και τοξικότητας αλουμινίου σε αιμοκαθαρόμενους. Η DFO είναι μια σιδηροφόρα ουσία προερχόμενη από τα βακτήρια *Streptomyces pilosus*.[\[70\]](#)

Η αιμοχρωμάτωση σιδήρου διαχωρίζεται σε γενετική και επίκτητη. Η επίκτητη αιμοχρωμάτωση παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με χρόνια αναιμία (π.χ. θαλασσαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο) που λαμβάνουν πολλές μεταγγίσεις αίματος, οι οποίες μπορούν να αυξήσουν σημαντικά την ποσότητα σιδήρου στον οργανισμό. Η θεραπεία με χηλικούς παράγοντες όπως η DFO μειώνει τη θνησιμότητα σε άτομα με δρεπανοκυτταρική νόσο ή β-θαλασσαιμία που εξαρτώνται από τη μετάγγιση. [\[71\]](#) Η DFO χρησιμοποιείται επίσης για την ελαχιστοποίηση των καρδιοτοξικών παρενεργειών της δοξορουβικίνης, στη θεραπεία ασθενών με ασερουλοπλασμιναιμία [\[72\]](#) και δοκιμάζεται σε κλινικές μελέτες σε βλάβες ισχαιμίας-επαναιμάτωσης στο ήπαρ, όπως και σε ασθενείς ενδοκρανική αιμορραγία με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. [\[73\]](#)

Η DFO παράγεται με την απομάκρυνση του τρισθενούς σιδήρου από τη φερροξαμίνη Β, μια σιδεραμίνη που φέρει σίδηρο και παράγεται από τους ακτινομύκητες *Streptomyces pilosus*. Η ανακάλυψη προήλθε από αποτέλεσμα έρευνας επιστημόνων της Ciba σε συνεργασία με το Ελβετικό Ομοσπονδιακό Ινστιτούτο Τεχνολογίας στη Ζυρίχη και το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Φράιμπουργκ της Γερμανίας [\[74,75\]](#)

Μηχανισμός δράσης

Η DFO χρησιμοποιείται για την αφαίρεση πλεονάσματος σιδήρου και αργιλίου από τον οργανισμό. Αυτό μπορεί να είναι απαραίτητο σε ασθενείς με ορισμένους τύπους αναιμίας, που συχνά χρειάζονται μετάγγιση αίματος (που μπορεί να οδηγήσει σε πλεόνασμα σιδήρου) και σε ασθενείς με σοβαρές νεφροπάθειες, που κάνουν τακτική διάλυση (που μπορεί να οδηγήσει σε πλεόνασμα αργιλίου). Η DFO μειώνει τη βλάβη που προκαλείται σε διάφορα όργανα και ιστούς, όπως το ήπαρ. Επίσης, επιταχύνει την επούλωση των νευρικών βλαβών. Η DFO μπορεί να ρυθμίσει την έκφραση[76] και την απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών από συγκεκριμένους τύπους κυττάρων. [77]

Φαρμακοδυναμική

Η DFO είναι ένας χηλικός παράγοντας για ιόντα τρισθενούς σιδήρου και αλουμινίου. Τα προκύπτοντα χηλικά σύμπλοκα (φερριοξαμίνη και αλουμινοξαμίνη) είναι σταθερά και μη τοξικά. Κανένα από τα δύο χηλικά σύμπλοκα δεν απορροφάται από το έντερο και οποιοδήποτε χηλικό σύμπλοκο σχηματιστεί συστηματικά ως αποτέλεσμα της παρεντερικής χορήγησης, απεκκρίνεται ταχέως μέσω των νεφρών χωρίς βλαβερές επιδράσεις. Η DFO προσλαμβάνει το σίδηρο είτε ελεύθερο είτε δεσμευμένο στη φερριτίνη και την αιμοσιδερίνη. Παρομοίως, κινητοποιεί και δημιουργεί χηλικά σύμπλοκα με το αλουμίνιο που δεσμεύεται στους ιστούς. Δεν απομακρύνει το σίδηρο από ουσίες που περιέχουν αιμίνη, περιλαμβανομένης της αιμοσφαιρίνης και της τρανσφερρίνης. Καθώς και η φερριοξαμίνη και η αλουμινοξαμίνη απεκκρίνονται

πλήρως, ενώ η δεσφερριοξαμίνη προάγει την απέκκριση του σιδήρου και του αλουμινίου στα ούρα και τα κόπρανα, μειώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τα παθολογικά αποθέματα σιδήρου ή αλουμινίου στα όργανα και τους ιστούς.

Φαρμακοκινητική

Η DFO απορροφάται ταχέως μετά από ενδομυϊκή ταχεία ένεση ή αργή υποδόρια έγχυση, ωστόσο απορροφάται ελάχιστα από το γαστρεντερικό σύστημα, όταν υπάρχει άθικτος βλεννογόνος. Ακόμα μπορεί να χορηγηθεί και μέσω περιτοναϊκής αυτοδιάλυσης. Η μέγιστη συγκέντρωση της δεφεροξαμίνης στο πλάσμα (15,5 $\mu\text{mol/L}$ (87 $\mu\text{g/mL}$)) επιτυγχάνεται σε 30 λεπτά μετά από ενδομυϊκή ένεση 10 mg/kg DFO. Μία ώρα μετά τη χορήγηση η μέγιστη συγκέντρωση φεριοξαμίνης είναι 3,7 $\mu\text{mol/L}$ (2,3 $\mu\text{g/mL}$). Το 10% DFO δεσμεύεται στις πρωτεΐνες ορού *in vitro*.

Τέσσερις μεταβολίτες της DFO απομονώνονται στα ούρα με υπερφόρτωση σιδήρου. Οι ακόλουθες αντιδράσεις βιομετατροπής προκαλούνται με τη DFO: τρανσαμίνωση και οξειδωση, από τις οποίες προκύπτει όξινος μεταβολίτης, β -οξειδωση, από την οποία επίσης προκύπτει όξινος μεταβολίτης, αποκαρβοξυλίωση και N-υδροξυλίωση, από τις οποίες προκύπτουν ουδέτεροι μεταβολίτες.

Η DFO και η φερριοξαμίνη αποβάλλονται με διφασική διαδικασία. Για τη DFO ο χρόνος ημίσειας ζωής της κατανομής είναι 1 ώρα και για τη φερριοξαμίνη 2,4 ώρες. Ο φαινομενικός χρόνος τελικής ημίσειας ζωής είναι 6 ώρες και για τις

δύο. Μέσα σε έξι ώρες από την παρεντερική χορήγηση, το 22% της δόσης εμφανίζεται στα ούρα ως δεφεροξαμίνη και το 1% ως φερριοξαμίνη.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Η ισχαιμία/επαναιμάτωση (I/E) παρουσιάζεται σε μείζονες ηπατεκτομές, όπου η περίοδος ισχαιμίας του οργάνου είναι συχνά περισσότερη από 15 λεπτά. Αυτό μπορεί να είναι επιβλαβές όχι μόνο για το ήπαρ, αλλά μπορεί να επηρεάσει και άλλα όργανα (μυοκάρδιο, πνεύμονα, νεφρά, επινεφρίδια, πάγκρεας & έντερο)[78,79]. Οι δραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS) είναι ουσίες που εμφανίζονται στην ηπατική βλάβη κατά τη διάρκεια της υποξικής φάσης που σχετίζεται με I/E στη χειρουργική του ήπατος. Τα αντιοξειδωτικά φάρμακα, όπως η δεφεριπρόνη με ευρεία χρήση στην μεσογειακή αναιμία [80], μπορούν να περιορίσουν την ηπατοκυτταρική βλάβη, που προκαλείται από τα ROS κατά την υποξία και την επαναιμάτωση.

Η ενδογενής παραγωγή ROS από τα μιτοχόνδρια και τη νικοτιναμιδική αδενίνη δινουκλεοτιδική φωσφορική οξειδάση οδηγεί σε απόπτωση και νέκρωση των ηπατοκυττάρων κατά τη διάρκεια της I/E και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε οποιαδήποτε ηπατική νόσο, που χαρακτηρίζεται από έστω και ήπια υποξία. Η χορήγηση αντιοξειδωτικών συμβάλλει σημαντικά στον περιορισμό των επιβλαβών επιπτώσεων από την παρουσία των ROS στο ήπαρ κατά τη διάρκεια I/E.[81]

Ο χρόνος ημίσειας ζωής των ROS είναι αρκετά σύντομος και είναι τεχνικά δύσκολο να μετρηθεί η συγκέντρωσή τους. Εξαιτίας αυτού πραγματοποιούνται μετρήσεις των διάφορων παραγώγων του οξειδωτικού στρες. [82] Για την αξιολόγηση της επίδρασης των αντιοξειδωτικών μετρήθηκαν τα επίπεδα δεικτών οξειδωτικού στρες, όπως τα πρωτεϊνικά καρβονύλια (PC)

και οι δραστικές ουσίες θειοβαρβιτουρικού οξέος (TBARS) και αξιολογήσαμε τον ηπατικό ιστό για νέκρωση και πολλαπλασιασμό.

Η πρωτεϊκή καρβονυλίωση είναι οξείδωση πρωτεϊνών η οποία προκαλείται από ROS. Συνήθως αναφέρεται σε μια διαδικασία που σχηματίζονται αδρανές κετόνες ή αλδεΐδες που μπορούν να αντιδράσουν με 2,4-δινιτροφαινυλδραζίνη (DNPH) για να σχηματίσουν υδραζόνες. Η οξείδωση των πλευρικών αλυσίδων των αμινοξέων στην πρώιμη πρωτεϊνική καρβονυλίωση παράγει ανιχνεύσιμα προϊόντα πρωτεΐνης DNPH.[83-87]

Τα παράγωγα της πρωτεϊνικής καρβονυλίωσης (Protein Carbonyls, PCs) είναι αντιπροσωπευτικός δείκτης για το οξειδωτικό στρες. Η αξιολόγηση των PCs ως δείκτη οξειδωτικής βλάβης πηγάζει από τις μελέτες για τη συνθετάση γλουταμίνης των βακτηρίων, η οποία στοχεύει στην πρωτεολυτική αποδόμηση κατά την οξείδωση των πλευρικών αλυσίδων αμινοξέων της.[88] Μελέτες σε υπερήλικα ζώα αποκάλυψαν παρόμοιες επιδράσεις των καρβονυλικών τροποποιήσεων στο μεταβολισμό και την αποσύνθεση των πρωτεϊνών.[84] Τα καρβονυλικά παράγωγα σχηματίζονται από οξείδωση των πλευρικών αλυσίδων των αμινοξέων, όπως θρεονίνη, λυσίνη, προλίνη και αργινίνη.[89] Η ανίχνευση πρωτεϊνικών καρβονυλίων επιτυγχάνεται συνήθως μέσω πολλαπλασιασμού των καρβονυλικών ομάδων της 2,4-δινιτροφαινόλης υδραζίνης (DNP) και με τη χρήση χρωματομετρικών ή ανοσολογικών προσδιορισμών.[88]

Οι ουσίες που αντιδρούν με το θειοβαρβιτουρικό οξύ (Thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) σχηματίζονται ως παραπροϊόντα της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων (δηλαδή ως προϊόντα διάσπασης των λιπών) που

μπορεί να ανιχνευθούν με την μέθοδο TBARS, χρησιμοποιώντας θειοβαρβιτουρικό οξύ ως αντιδραστήριο. Οι δραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS) έχουν εξαιρετικά σύντομο χρόνο ημιζωής και ως συνάρτηση αυτού υπολογίζονται τα προϊόντα της βλάβης του οξειδωτικό στρες, όπως τα TBARS[90]. Η περιεκτικότητα της μηλονικής διαλδεΐδης (μαλονδιαλδεΐδη, MDA) χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό των TBARS, καθώς και της MDA που δημιουργείται από τις λιπιδικές υδροπεροξειδάσες κατά την υδρόλυση.[82] Η MDA είναι ένα από τα πολλά χαμηλού μοριακού βάρους προϊόντα, που σχηματίζονται μέσω της αποσύνθεσης συγκεκριμένων προϊόντων της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων. Η μέτρηση της MDA για τον προσδιορισμό του βαθμού υπεροξειδωσίας των λιπιδίων πραγματοποιείται με χρήση φωτομετρίας. Ωστόσο, ορισμένα μόνο προϊόντα της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων παράγουν MDA. Η MDA δεν αποτελεί το μοναδικό τελικό προϊόν της σύνθεσης και αποσύνθεσης υπεροξειδίων των λιπιδίων, ούτε είναι μια ουσία που παράγεται αποκλειστικά μέσω της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων. Ακόμα η δραστικότητα του θειοβαρβιτουρικού και η οξειδωτική αποικοδόμηση των λιπιδίων οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ο προσδιορισμός της MDA και η μέθοδος του θειοβαρβιτουρικού αποτελεί μια εμπειρική μέθοδο για τη μελέτη της πολύπλοκης διαδικασίας της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων.[91,92] Τέλος τα TBARS έχουν μετρηθεί σε αυξημένες συγκεντώσεις κατά την ισχαιμία του μυοκαρδίου, γεγονός που δε τα καθιστά εξειδικευμένο δείκτη για το οξειδωτικό στρες προερχόμενο αποκλειστικά από νέκρωση ηπατικού ιστού.[93,94]

Έχουν μελετηθεί διάφοροι παράγοντες που θα μπορούσαν ενδεχομένως να αποτρέψουν ή να ελαχιστοποιήσουν τόσο την τοπική όσο και τη συστηματική βλάβη από την I/E με παρέμβαση στους μηχανισμούς

οξειδωσης και απόπτωσης των κυττάρων[95-97]. Ο σκοπός του πειράματος που περιγράφεται παρακάτω είναι να μελετηθεί κατά πόσο η αντιοξειδωτική προετοιμασία πριν από την κύρια χειρουργική του ήπατος μπορεί να είναι ευεργετική.[98,99]

Πειραματόζωα

Το πείραμα εγκρίθηκε από τις Ελληνικές Κτηνιατρικές Υπηρεσίες (2046/05-04-2017), την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αττικών (2328/05-05-2017) και ήταν σύμφωνο με τις κατευθυντήριες οδηγίες ARRIVE για ερευνητικά ζώα. Χρησιμοποιήθηκαν 18 αρσενικοί χοίροι του είδους Landrace / Large White ηλικίας 3 μηνών και βάρους 30 +/- 5kg. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν τα πειραματόζωα (Cutoffs) τα οποία κατά την κλινικοεργαστηριακή εξέταση εμφάνισαν ταχυκαρδία (HR>140), υπόταση (ΑΠ<80/40, ΜΑΠ<60), υπερθερμία (T>39°C), έλλειμμα βάσης στο αρτηριακό αίμα (BE>5), γαλακτικό οξύ (Lac>2) και λευκοκυττάρωση (Leu>20000) στις μετρήσεις πριν τη διασωλήνωση.

Καθώς πρόκειται για οξύ πείραμα διάρκειας 6 ωρών και δεν περιλαμβάνει ανάνηψη του πειραματόζωου ως τελικό σημείο (Endpoint) ήταν το σημείο εκείνο πέρα από το οποίο δεν δικαιολογείται οποιαδήποτε ταλαιπωρία ή πόνος. Το πείραμα τερματίστηκε ή πραγματοποιήθηκε ευθανασία, ακόμα ως τέλος του πειράματος καθορίστηκε και η πιθανή ανακοπή κατά την διάρκειά του.

Συνθήκες Διαβίωσης

Τα εργαστηριακά ζώα παρέμειναν για περίοδο δύο ημερών σε ειδική αίθουσα του πειραματικού χειρουργείου με ελεγχόμενες συνθήκες κλιματισμού, στην οποία υπήρχε ελεύθερη πρόσβαση σε τροφή και νερό. Υποβλήθηκαν σε δίαιτα 12:12 ωρών ανά ημερονύκτιο κύκλο σε ατσάλινους κλωβούς με σταθερή θερμοκρασία (22°C).

Η φροντίδα τους ήταν σύμφωνη με τους διεθνείς κανονισμούς που καθορίζουν τα εργαστηριακά πειράματα σε ζώα (Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals, U.S. National Institutes of Health publication No. 85-23, revised 1996) καθώς και το Προεδρικό Διάταγμα 56/2013 και το νόμο 2015/2001, που ενσωματώνουν στην εθνική μας νομοθεσία την οδηγία 2010/63/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 22ας Σεπτεμβρίου 2010 (L 276/33/20.10.2010) σχετικά με την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για επιστημονικούς σκοπούς.

Ομάδες Μελέτης

Τα 18 πειραματοζώα κατανεμηθήκαν τυχαία σε ομάδες σύμφωνα με το ερευνητικό πρωτόκολλο: Ομάδα Α' – Ελέγχου (λαπαροτομία, τοποθέτηση κυστεοτομίας και σύγκλιση κοιλιακού τοιχώματος 20 λεπτά μετά την λαπαροτομία), Ομάδα Β' - Χορήγησης αντιοξειδωτικών παραγόντων πριν και μετά από την χειρουργική παρέμβαση (λαπαροτομία, τοποθέτηση κυστεοτομίας 60 λεπτά αποκλεισμός δεξιών και μέσων ηπατικών αγγείων αριστερή ηπατεκτομή και σύγκλιση κοιλιακού τοιχώματος 70 λεπτά μετά την

λαπαροτομία) και Ομάδα Γ' - Χειρουργική παρέμβαση χωρίς αντιοξειδωτική προετοιμασία.

Προνάρκωση

Τα εργαστηριακά ζώα παρέμειναν 12 ώρες χωρίς τροφή πριν το χειρουργείο και 1 ώρα πριν από την έναρξη του πειράματος υποβλήθηκαν σε προνάρκωση με ενδομυϊκή χορήγηση διαλύματος Μιδαζολάμης (Dormicum) 0,6 mg/kg B.W. και Κεταμίνης (Ketalar) 20 mg/kg B.W. Περίπου 10 λεπτά προ της διασωλήνωσης χορηγήθηκε 0,05 mg/kg B.W. θειικής ατροπίνης (Atropine). Τοποθέτηση στο χειρουργικό τραπέζι σε ύπτια θέση και σταθεροποίηση των τεσσάρων άκρων με χρήση ελαστικών ιμάντων.

Αναισθησία

Τοποθέτηση περιφερικής φλέβας στην εξωτερική επιφάνεια του ωτός του πειραματόζωου με φλεβικό καθετήρα 20 Gauge. Εισαγωγή στη γενική αναισθησία έγινε με ενδοφλέβια χορήγηση προποφόλης 1-3mg/kg Φεντανύλης 0,0025mg/kg και Cisatracuriumbesylate 0,5mg/kg. Η διασωλήνωση έγινε με ενδοτραχειακό σωλήνα No 6,5.

Ακολούθως τα πειραματόζωα υποστηρίχθηκαν με μηχανικό αερισμό ελεγχόμενου όγκου μέσω αναπνευστήρα, με αρχικές συνθήκες αερισμού: εισπνεόμενη πυκνότητα οξυγόνου σε μείγμα αέρος (FiO₂) 40%, αναπνεόμενος όγκος (TidalVolume) 10-15 ml/kg και αναπνευστική συχνότητα

(RespiratoryRate) 18/min, οι οποίες προσαρμόστηκαν με στόχο τη διατήρηση φυσιολογικών αερίων αίματος και τελοεκπνευστικού διοξειδίου του άνθρακα (EtCO₂) στο επίπεδο των 30-40 mmHg. Διατήρηση της αναισθησίας πραγματοποιήθηκε με ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος προποφόλης 1% (10-20 mg/kg/h), φεντανύλης 6-10 μg/kg/h και Cisatracuriumbesylate 1-2 mg/kg/h.

Πρωτόκολλο Χορήγησης Αντιοξειδωτικών

Η δεφεροξαμίνη (Desferal) χορηγήθηκε IV 100 mg/kg σε διάλυμα 250 ml D/W 5% με αντλία συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης με σταθερό ρυθμό, πριν την λαπαροτομία μέσης τομής. Η χορήγηση δεφεροξαμίνης πραγματοποιήθηκε στα ζώα της ομάδας Β. Στις ομάδες Α και Γ έγιναν όμοιοι χειρισμοί και χορήγηση μόνο του διαλύτη.

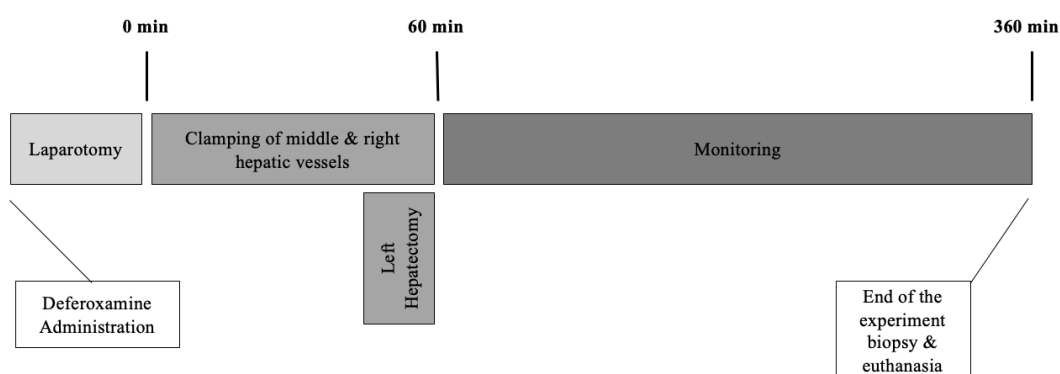
Αιμοδυναμική Παρακολούθηση

Με χρήση παλμικού οξυμέτρου πραγματοποιήθηκε η παρακολούθηση του κορεσμού του οξυγόνου και του καρδιακού ρυθμού. Χρήση ψηφιακού θερμομέτρου στο ορθό για την παρακολούθηση της θερμοκρασίας. Αποκάλυψη της δεξιάς (ΔΕ) έσω σφαγίτιδας φλέβας και παρακέντηση αυτής με καθετήρα μονού αυλού για τη χορήγηση υγρών και φαρμάκων και τη λήψη δειγμάτων αίματος. Στη συνέχεια καθετηριασμός της δεξιάς (ΔΕ) κοινής καρωτίδας με αρτηριακό καθετήρα 20G (Leadercath 115.09, Vygon) για μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και λήψη αίματος για μέτρηση αερίων αίματος.

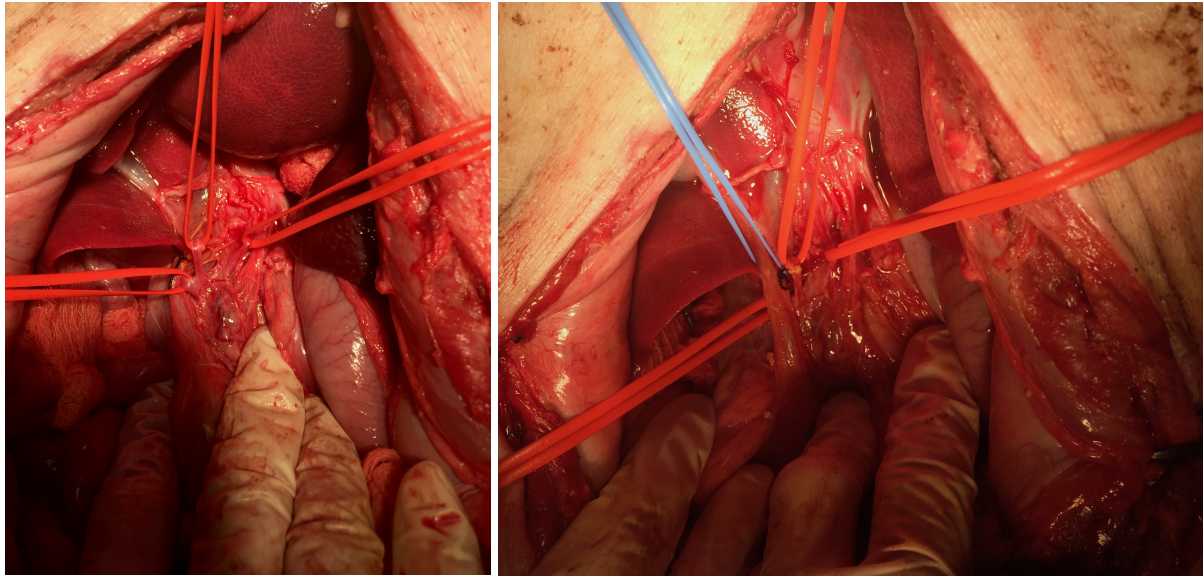
Με χρήση κυστεοστομίας πραγματοποιήθηκε η παρακολούθηση της ωριαίας διούρησης και της ενδοκοιλιακής πίεσης.

Χειρουργικό Πρωτόκολλο

Τα πειραματόζωα υποβλήθηκαν σε μέσης τομής λαπαροτομία. Πραγματοποιήθηκε κυστεοστομία όπου τοποθετήθηκε καθετήρας Folley No16. Αναγνωρίστηκαν και παρασκευάστηκαν τα στοιχεία της πύλης του ήπατος. Προκλήθηκε ισχαιμίας στο μεγαλύτερο μέρος του ηπατικού παρεγχύματος (60% του συνολικού όγκου του οργάνου) με αποκλεισμό των δεξιών και μέσων ηπατικών αγγείων και χολαγγείων με χρήση αγγειολαβίδων, για 60 λεπτά. Στη συνέχεια μετά το πέρας των 60 λεπτών ο αριστερός κλάδος της ηπατικής αρτηρίας και φλέβας και της πυλαίας απολινώθηκαν και πραγματοποιήθηκε εκτομή του αριστερού λοβού. Εν συνεχεία έγινε σύγκλιση του κοιλιακού τοιχώματος σε ένα στρώμα με Prolene No 1 σε συνεχή ραφή. Στην ομάδα Α περίπου 20 λεπτά μετά την κυστεοστομία διενεργήθηκε σύγκλιση του κοιλιακού τοιχώματος. (Εικόνες 9,10)



Εικόνα 9 – Χρονοδιάγραμμα και βασικά στάδια του πειράματος



Εικόνα 10 – Παρασκευή στοιχείων ηπατικής πύλης σε χοίρειο πειραματόζωο (κόκκινο: ηπατικές αρτηρίες, μπλέ: χοληδόχος πόρος)

Μετρήσεις

Το monitoring περιέλαβε συνεχή μέτρηση και καταγραφή των ακόλουθων παραμέτρων: ETCO₂, SPO₂, AP, CVP, FIO₂, TV, RR, I/E, HR, και θερμοκρασίας ορθού. Επίσης μέτρηση της διούρησης ανά μια ώρα.

Δείγματα αρτηριακού και φλεβικού αίματος λήφθηκαν στην αρχή του πειράματος (0 min), στο τέλος της ηπατεκτομής (60 min) και στο τέλος του πειράματος (360 min). Το αίμα συλλέχθηκε για την ανάλυση γενικής αίματος, γαλακτικού οξέος (LAC) σε δοκιμαστικούς σωλήνες κενού. Ο ορός του αίματος μετά την φυγοκέντρηση στις 4000 rpm για 10 λεπτά χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση ηπατικών βιοχημικών (ALT, AST, ALP, LDH, γGT, Albumin) και αντιοξειδωτικών δεικτών (PCs, TBARS).

Στο τέλος του πειράματος, πραγματοποιήθηκε βιοψία από το δεξιό λοβό του ήπατος για τη μέτρηση οξειδωτικών δεικτών και ιστολογική ανάλυση. Μέρος της βιοψίας καταψύχθηκε και χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό του υπεροξειδίου των λιπιδίων του ηπατικού ιστού με TBARS και PCs μετά την εξάλειψη των νουκλειικών οξέων με τη μέθοδο των Levine et al.[100]

Το άλλο μέρος σταθεροποιήθηκε σε διάλυμα φορμαλδεΰδης 4% και ενσωματώθηκε σε κύβους παραφίνης. Σε τομές πάχους 3-4 μm έγινε χρώση με αιματοξυλίνη-ηωσίνη, και αξιολογήθηκε σε μεγέθυνση $\times 100$ με χρήση μικροσκοπίου Zeiss. Το κάθε ιστολογικό παρασκεύασμα αξιολογήθηκε για τις κατηγορίες περιπυλαία ίνωση, φλεγμονή κεντρικής φλέβας, φλεγμονή κοιλώδη τριχοειδών και υδροποιός εκφύλιση ηπατοκυττάρων με τη χρήση ποιοτικού συστήματος αξιολόγησης τριών σταδίων. (Εικόνα 11)

| Εικόνα 11 – Ιστοπαθολογικό Σύστημα Αξιολόγησης | | | | |
|-------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| | Περιπυλαία ίνωση | Φλεγμονή κεντρικής φλέβας | Φλεγμονή κοιλώδη τριχοειδών | Υδροποιός εκφύλιση ηπατοκυττάρων |
| 0 | - | - | - | - |
| 1 | + | + | + | - |
| 2 | ++ | ++ | + | + |
| 3 | +++ | +++ | ++ | + |

(+) mild, (++) moderate, (+++) severe injury.

Στατιστική Ανάλυση

Οι τιμές των μεταβλητών παρουσιάστηκαν χρησιμοποιώντας τον αριθμό των συμμετεχόντων (N), τις μέσες τιμές (μ .T), τις τυπικές αποκλίσεις (σ .α). Στις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν οι συχνότητες (ν) και τα αντίστοιχα ποσοστά (%).

Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των μετρήσεων έγινε

χρησιμοποιώντας το Kolmogorov-Smirnov test και το normal probability plot. Χρησιμοποιήθηκε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά 2 παράγοντες έχοντας ως παράγοντες την παρέμβαση (Ομάδα Α vs Ομάδα Β vs Ομάδα Γ) και το χρόνο (0' vs 60' vs 360') για τον έλεγχο της αλληλεπίδρασης ανάμεσα στους παραπάνω παράγοντες. Η σύγκριση των απόλυτων τιμών των μεταβλητών ανάμεσα στις ομάδες σε κάθε χρονική εκτίμηση έγινε χρησιμοποιώντας το μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα χωρίς επαναληπτικές μετρήσεις (one-way ANOVA). Η σύγκριση κατά ζεύγη έγινε χρησιμοποιώντας το Bonferroni τεστ.

Για την διαχρονική σύγκριση των μεταβλητών ανά ομάδα χρησιμοποιήσαμε το μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα με επαναληπτικές μετρήσεις (one-way ANOVA repeated measures). Η σύγκριση κατά ζεύγη έγινε χρησιμοποιώντας το Bonferroni τεστ. Για την ανάλυση των διαφορών ανάμεσα στις ομάδες διαχρονικά, υπολογίσαμε την ποσοστιαία μεταβολή των μεταβλητών από τον χρόνο 0' σε κάθε άλλη χρονική εκτίμηση.

Οι συγκρίσεις των ποσοστιαίων αυτών μεταβολών των μεταβλητών ανάμεσα στις ομάδες πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα και οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν με το Bonferroni test. Σε περίπτωση που δεν ικανοποιήθηκε η προϋπόθεση της κανονικής κατανομής των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν τα μη παραμετρικά τεστ Kruskal-Wallis και Mann-Whitney test.

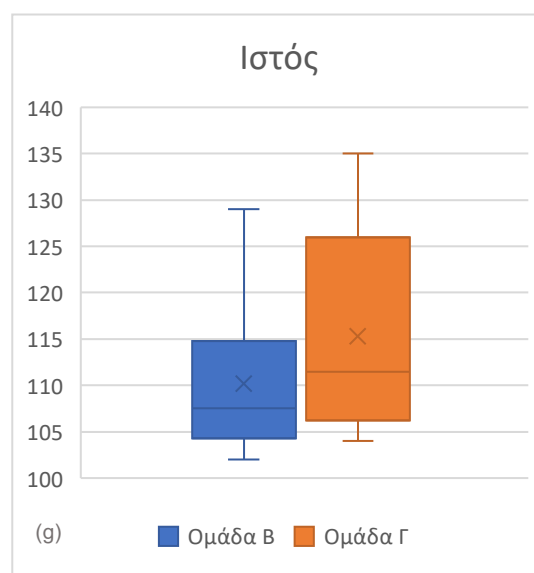
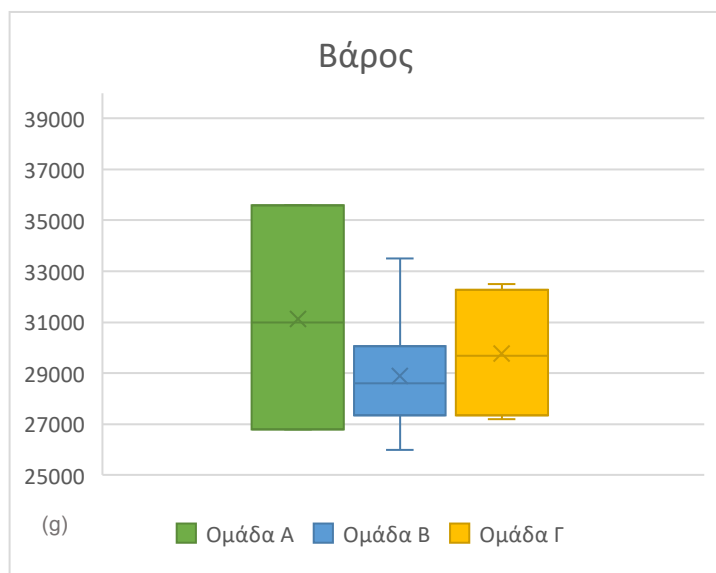
Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS nr 21.00 (IBM Corporation, Somers, NY, USA). Όλα τα τέστ είναι διπλής κατεύθυνσης (two-sided). Η τιμή p-value <0.05 καθορίστηκε ως επίπεδο στατιστικά σημαντικής διαφοράς.

Αποτελέσματα

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΤΩΝ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ ΚΑΙ ΕΞΑΙΡΕΘΕΝΤΟΣ ΗΠΑΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ

| (g) | Α | | Β | | Γ | | p-value |
|-------|---------|------|-------|------|-------|------|---------|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | |
| ΒΑΡΟΣ | 31133.3 | 3964 | 28900 | 2489 | 29766 | 2434 | 0,457 |
| ΙΣΤΟΣ | - | - | 110 | 9,7 | 115 | 11,6 | 0,422 |

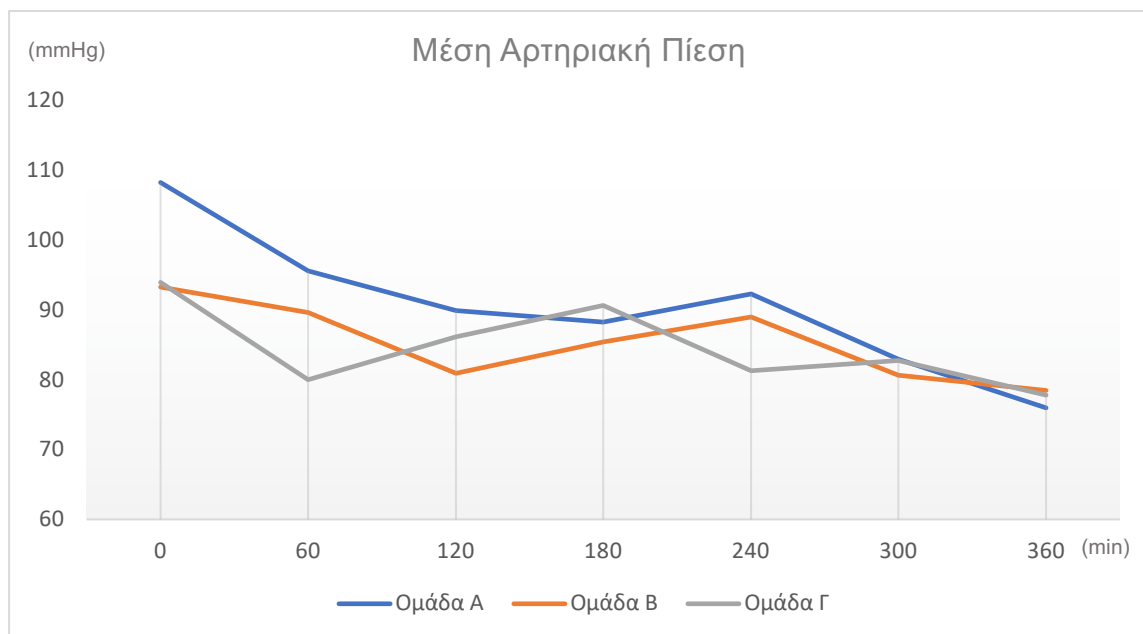
Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του βάρους των ζώων και του εξαιρεθέντος ηπατικού ιστού ανάμεσα στις ομάδες.



**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΜΕΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ
ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ**

| | Α | | Β | | Γ | | p-value |
|----------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|---------|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | |
| ΜΑΠ 0' | 108,33 | 2,73 | 93,33 | 24,69 | 94,00 | 19,40 | 0,301 |
| ΜΑΠ 60' | 95,67 | 19,62 | 89,67 | 16,21 | 80,00 | 19,20 | 0,356 |
| ΜΑΠ 120' | 90,00 | 13,97 | 81,00 | 11,90 | 86,17 | 9,35 | 0,441 |
| ΜΑΠ 180' | 88,33 | 18,90 | 85,50 | 8,83 | 90,67 | 11,52 | 0,811 |
| ΜΑΠ 240' | 92,33 | 13,54 | 89,00 | 11,03 | 81,33 | 9,89 | 0,272 |
| ΜΑΠ 300' | 83,00 | 1,15 | 80,67 | 9,77 | 82,83 | 12,58 | 0,909 |
| ΜΑΠ 360' | 76,00 | 8,08 | 78,50 | 6,25 | 77,83 | 19,19 | 0,956 |

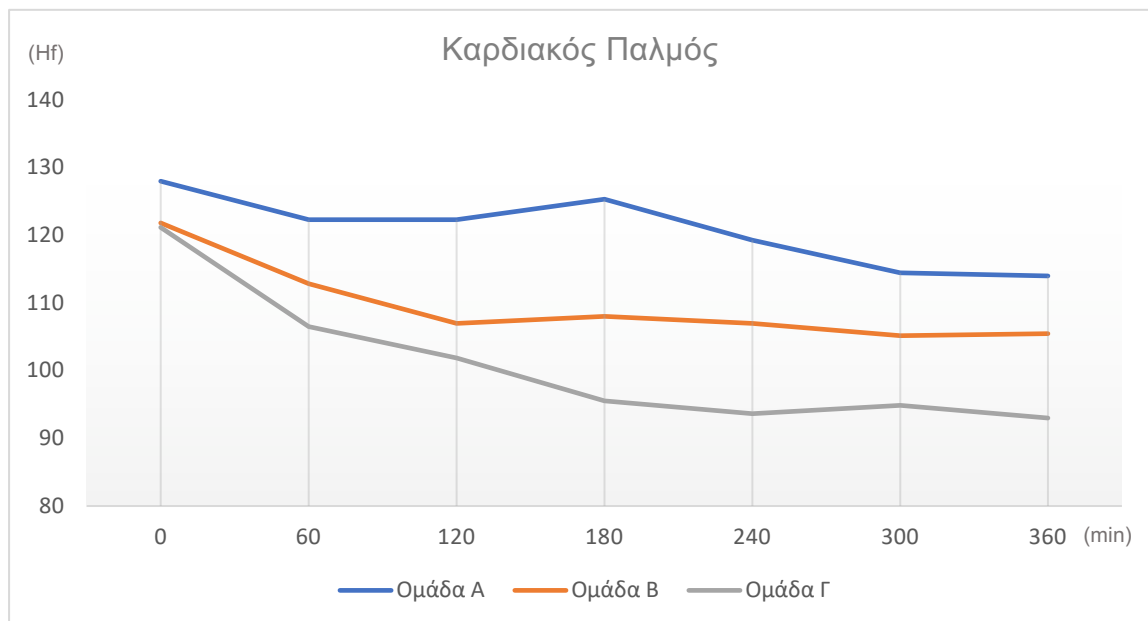
Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ΜΑΠ ανάμεσα στις ομάδες σε κάθε χρονική στιγμή.



**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΠΑΛΜΟΥ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ
ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ**

| | Α | | Β | | Γ | | p-value |
|---------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|---------|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | |
| ΚΠ 0' | 128,00 | 18,48 | 121,83 | 34,53 | 121,17 | 35,37 | 0,885 |
| ΚΠ 60' | 122,33 | 28,79 | 112,83 | 10,93 | 106,50 | 30,74 | 0,674 |
| ΚΠ 120' | 122,33 | 30,28 | 107,00 | 12,18 | 101,83 | 20,85 | 0,448 |
| ΚΠ 180' | 125,33 | 24,17 | 108,00 | 13,78 | 95,50 | 18,29 | 0,115 |
| ΚΠ 240' | 119,33 | 20,32 | 107,00 | 10,56 | 93,67 | 15,78 | 0,103 |
| ΚΠ 300' | 114,50 | 25,98 | 105,17 | 11,72 | 94,83 | 14,20 | 0,331 |
| ΚΠ 360' | 114,00 | 30,02 | 105,50 | 11,84 | 93,00 | 17,20 | 0,344 |

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ΚΠ ανάμεσα στις ομάδες σε κάθε χρονική στιγμή.

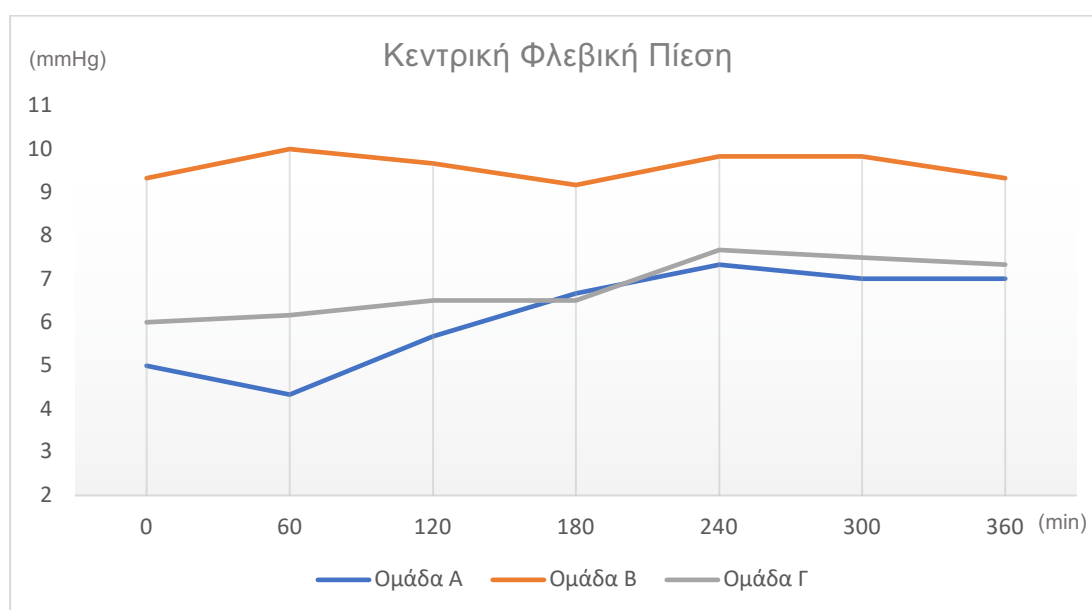


ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΦΛΕΒΙΚΗ ΠΙΕΣΗ (ΚΦΠ)

ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ

| | Α | | Β | | Γ | | p-value |
|----------|------|------|-------|------|------|------|---------|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | |
| ΚΦΠ 0' | 5,00 | ,89 | 9,33 | 2,34 | 6,00 | 1,90 | 0,010* |
| ΚΦΠ 60' | 4,33 | 1,86 | 10,00 | 2,53 | 6,17 | 1,17 | 0,007* |
| ΚΦΠ 120' | 5,67 | 2,25 | 9,67 | 2,16 | 6,50 | ,55 | 0,027* |
| ΚΦΠ 180' | 6,67 | 2,07 | 9,17 | 3,31 | 6,50 | 1,38 | 0,260 |
| ΚΦΠ 240' | 7,33 | 2,73 | 9,83 | 2,79 | 7,67 | 1,86 | 0,280 |
| ΚΦΠ 300' | 7,00 | 2,31 | 9,83 | 3,43 | 7,50 | 1,87 | 0,339 |
| ΚΦΠ 360' | 7,00 | 2,31 | 9,33 | 3,33 | 7,33 | 1,37 | 0,433 |

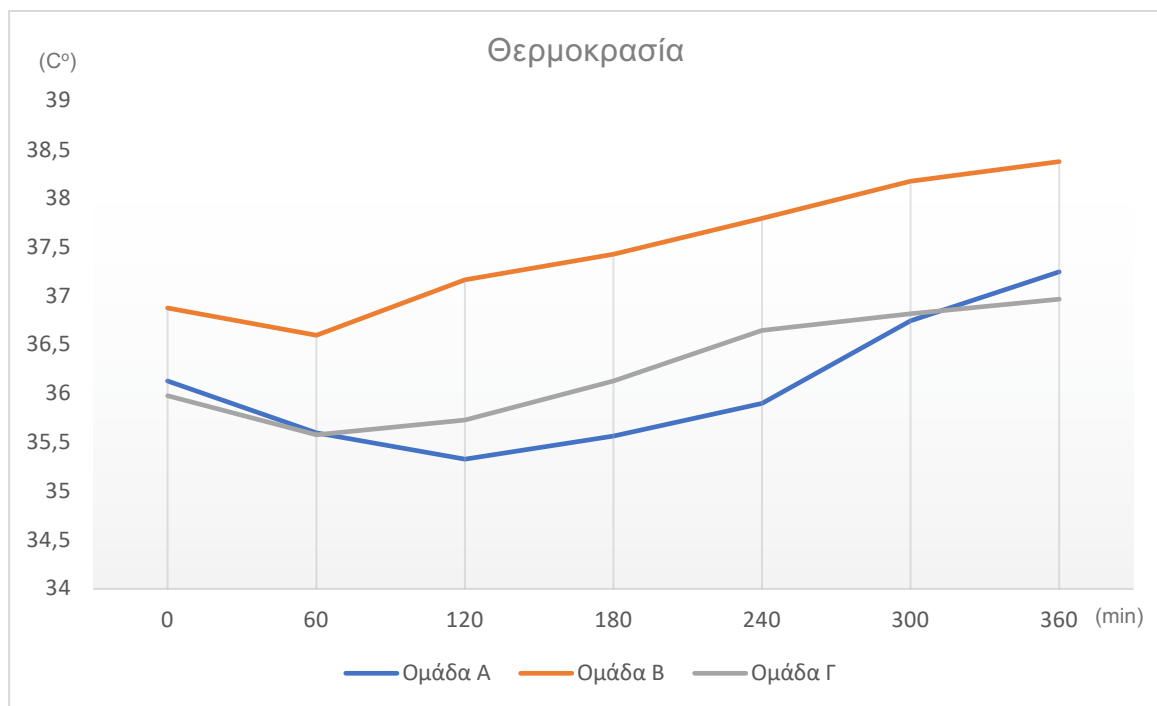
Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά του ΚΦΠ ανάμεσα στις ομάδες στις χρονικές στιγμές 0' ($p=0,010$), 60' ($p=0,007$), 120' ($p=0,027$) όπου και στις 3 περιπτώσεις η ομάδα Β είχε υψηλότερη τιμή από τις άλλες ομάδες.



**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ
ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ**

| | Α | | Β | | Γ | | p-value |
|-----------|-------|------|-------|------|-------|------|---------|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | |
| ΘΕΡΜ 0' | 36,13 | ,49 | 36,88 | ,78 | 35,98 | 1,34 | 0,240 |
| ΘΕΡΜ 60' | 35,60 | ,54 | 36,60 | 1,06 | 35,58 | 1,52 | 0,228 |
| ΘΕΡΜ 120' | 35,33 | ,69 | 37,17 | ,86 | 35,73 | 1,77 | 0,045* |
| ΘΕΡΜ 180' | 35,57 | 1,07 | 37,43 | ,89 | 36,13 | 1,91 | 0,083 |
| ΘΕΡΜ 240' | 35,90 | ,86 | 37,80 | ,83 | 36,65 | 2,02 | 0,082 |
| ΘΕΡΜ 300' | 36,75 | ,87 | 38,18 | ,89 | 36,82 | 1,89 | 0,180 |
| ΘΕΡΜ 360' | 37,25 | ,75 | 38,38 | ,77 | 36,97 | 1,75 | 0,157 |

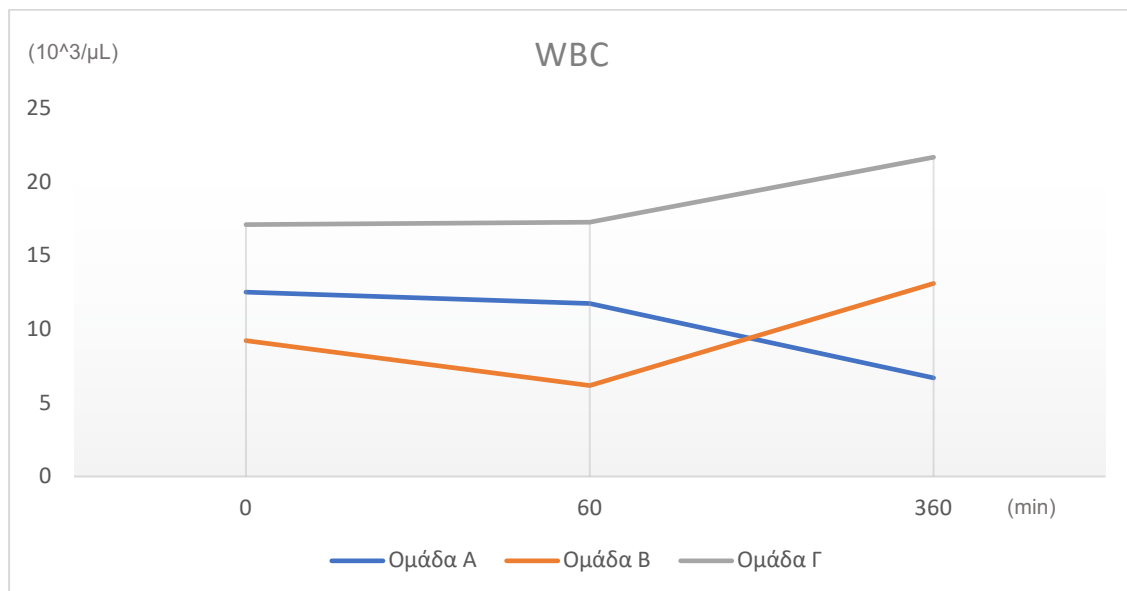
Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της Θερμοκρασίας ανάμεσα στις ομάδες σε κάθε χρονική στιγμή εκτός από τα 120' ($p=0,045$).



**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ (WBC) ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ
ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ**

| | Α | | Β | | Γ | | p-value |
|----------|-------|------|-------|------|-------|------|---------|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | |
| WBC 0' | 12,53 | 2,55 | 9,23 | 4,84 | 17,12 | 6,57 | 0,045* |
| WBC 60' | 11,77 | 6,22 | 6,18 | 3,27 | 17,27 | 7,08 | 0,016* |
| WBC 360' | 6,70 | 3,95 | 13,12 | 8,79 | 21,70 | 7,71 | 0,008* |

Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά των WBC ανάμεσα στις ομάδες σε όλες τις χρονικές στιγμές 0' (p=0,045) , 60' (p=0,0016) , 120' (p=0,008) όπου και στις τρεις περιπτώσεις η ομάδα Γ είχε υψηλότερη τιμή από τις άλλες ομάδες.



ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ (LAC)

ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ

Χρησιμοποιούμε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες για να ελέγξουμε την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα παρέμβαση και τον παράγοντα χρόνο για την μεταβλητή LAC (δηλαδή αν η μεταβλητή LAC μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες). Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση $\{F(4,30)=6.14$ $p = 0.001\}$ άρα η μεταβλητή LAC μεταβάλλεται διαχρονικά με διαφορετικό τρόπο ανάμεσα στις ομάδες. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) συγκρίνουμε τον δείκτη LAC ανάμεσα στις ομάδες για κάθε χρονική στιγμή ξεχωριστά. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni.

| | | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
|--------------|---------|-----------|-----------------|---------|
| Χρόνος 0 | Ομάδα Α | ,973 | ,323 | 0,058* |
| | Ομάδα Β | 1,510 | ,527 | |
| | Ομάδα Γ | 1,592 | ,450 | |
| Χρόνος 60 ' | Ομάδα Α | ,860 | ,217 | <0,005* |
| | Ομάδα Β | 1,688 | ,425 | |
| | Ομάδα Γ | 1,835 | ,286 | |
| Χρόνος 360 ' | Ομάδα Α | ,933 | ,372 | 0,030* |
| | Ομάδα Β | ,597 | ,189 | |
| | Ομάδα Γ | 1,188 | ,425 | |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τον χρόνο 0' ($p=0,058$), τον χρόνο 60' ($p<0,005$) και τον χρόνο 360' ($p=0,030$).

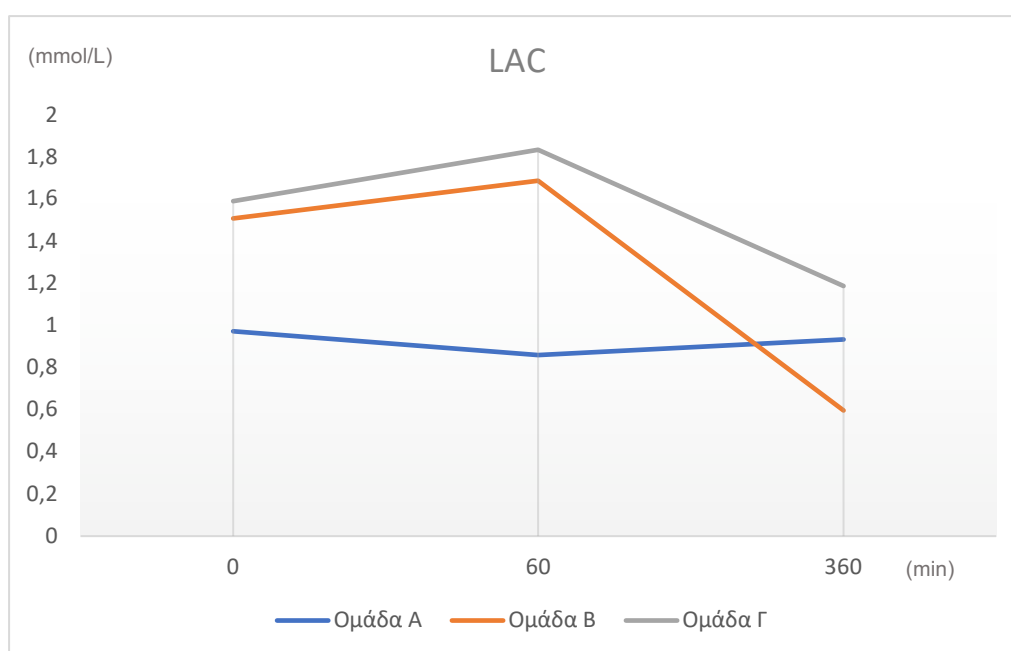
Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στις ομάδες Α και Γ ($p=0,054$) για τον χρόνο 0', ανάμεσα στην ομάδα Α με τις ομάδες Β ($p=0,001$) και Γ ($p<0,005$) για τον χρόνο 60', ανάμεσα στην ομάδα Α και Β ($p=0,028$ για τον χρόνο 360'.

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή LAC κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης της μελέτης για κάθε ομάδα ξεχωριστά.

| | Ομάδα Α | | Ομάδα Β | | Ομάδα Γ | |
|-------------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|
| | Μέση τιμή | TA | Μέση τιμή | TA | Μέση τιμή | TA |
| Χρόνος 0 | ,973 | ,323 | 1,510 | ,527 | 1,592 | ,450 |
| Χρόνος 60 ' | ,860 | ,217 | 1,688 | ,425 | 1,835 | ,286 |
| Χρόνος 360' | ,933 | ,372 | ,597 | ,189 | 1,188 | ,425 |
| p-value | 0,788 | | 0.002* | | 0,003* | |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές στιγμές του δείκτη LAC για τις ομάδες Β ($p=0.002$) και Γ ($p=0.003$) ενώ δεν υπάρχει για την ομάδα Α ($p=0.788$)

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά, για την ομάδα Β, του χρόνου 360' με τις χρονικές στιγμές 0 ' ($p=0.046$) και 60' ($p=0,005$), για την ομάδα Γ, του χρόνου 60' με τον 360' ($p=0,001$)



Χρησιμοποιούμε το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 σε κάθε χρονική στιγμή του δείκτη LAC. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni. Σε περίπτωση που τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή χρησιμοποιούμε τα τεστ Kruskal-Wallis και Mann-Whitney

| % μεταβολή από τον χρόνο 0 | | Μέση τιμή | TA | p-value | Διάμεσος | IQR | p-value |
|----------------------------|---------|-----------|-------|---------|----------|--------|---------|
| 60' | Ομάδα A | 3,54 | 54,95 | | ,00 | 122,73 | |
| | Ομάδα B | 18,91 | 33,52 | 0,731 | 21,02 | 42,92 | 0,600 |
| | Ομάδα Γ | 20,20 | 26,21 | | 6,79 | 50,85 | |
| 360' | Ομάδα A | ,20 | 35,51 | | ,00 | 79,39 | |
| | Ομάδα B | -55,30 | 24,00 | 0,015* | -59,99 | 47,10 | 0,038* |
| | Ομάδα Γ | -24,50 | 25,44 | | -29,47 | 24,69 | |

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 στην χρονική εκτίμηση 60' ($p=0,731$), ενώ υπάρχει στην χρονική εκτίμηση 360' ($p=0,015$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στην ομάδα B με τις ομάδες A ($p=0,013$) και Γ ($p=0,065$)

Ακολουθώντας μη παραμετρική ανάλυση παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 στην χρονική εκτίμηση 60' ($p=0,600$) ενώ υπάρχει στην χρονική εκτίμηση 360' ($p=0,038$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στην ομάδα B με τις ομάδες A ($p=0,026$) και Γ ($p=0,055$)

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΑΛΑΝΙΝΙΚΗ
ΑΜΙΝΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΗ (ALT) ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ**

Χρησιμοποιούμε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες για να ελέγξουμε την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα παρέμβαση και τον παράγοντα χρόνο για την μεταβλητή ALT (δηλαδή αν η μεταβλητή ALT μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες) Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση { $F(4,30)=1,94$ $p=0.130$ } άρα η μεταβλητή ALT μεταβάλλεται διαχρονικά με τον ίδιο διαφορετικό τρόπο ανάμεσα στις ομάδες. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) συγκρίνουμε τον δείκτη ALT ανάμεσα στις ομάδες για κάθε χρονική στιγμή ξεχωριστά. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni.

| | | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
|--------------|---------|-----------|-----------------|---------|
| Χρόνος 0 | Ομάδα Α | 37,50 | 4,67 | 0,709 |
| | Ομάδα Β | 37,98 | 3,42 | |
| | Ομάδα Γ | 39,43 | 4,28 | |
| Χρόνος 60 ' | Ομάδα Α | 35,30 | 5,43 | 0,267 |
| | Ομάδα Β | 35,43 | 2,30 | |
| | Ομάδα Γ | 38,90 | 4,14 | |
| Χρόνος 360 ' | Ομάδα Α | 30,10 | 4,84 | 0,032* |
| | Ομάδα Β | 29,43 | 4,64 | |
| | Ομάδα Γ | 35,85 | 2,56 | |

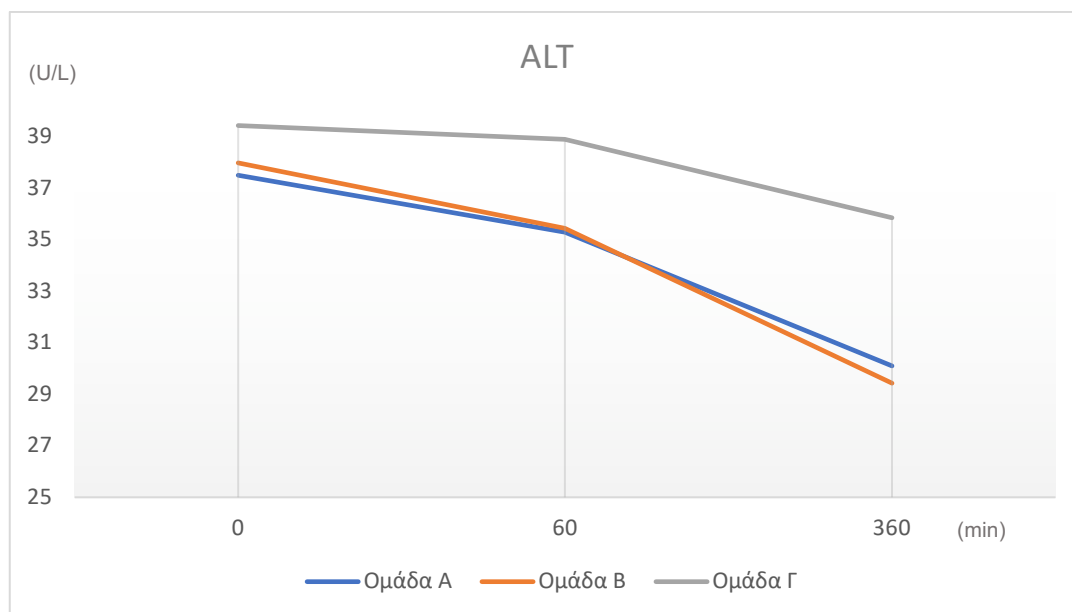
Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τον χρόνο 0 ($p=0,709$) και χρόνο 60' ($p=0,267$) ενώ υπάρχει για τον χρόνο 360' ($p=0,032$) . Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στις ομάδες Β και Γ ($p=0,051$).

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή ALT κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης της μελέτης για κάθε ομάδα ξεχωριστά.

| | Ομάδα Α | | Ομάδα Β | | Ομάδα Γ | |
|-------------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|
| | Μέση τιμή | ΤΑ | Μέση τιμή | ΤΑ | Μέση τιμή | ΤΑ |
| Χρόνος 0 | 37,50 | 4,67 | 37,98 | 3,42 | 39,43 | 4,28 |
| Χρόνος 60 ' | 35,30 | 5,43 | 35,43 | 2,30 | 38,90 | 4,14 |
| Χρόνος 360' | 30,10 | 4,84 | 29,43 | 4,64 | 35,85 | 2,56 |
| p-value | <0,005* | | 0.001* | | 0,101 | |

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές στιγμές του δείκτη ALT για την την ομάδα Γ ($p=0.101$) ενώ υπάρχει για την ομάδα Α ($p<0.005$) και την ομάδα Β ($p=0.001$).

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά, για την ομάδα Α, του χρόνου 360' με τις χρονικές στιγμές 0 ' ($p<0.005$) και 60' ($p=0,009$) και για την ομάδα Β του χρόνου 360' με τις χρονικές στιγμές 0 ' ($p=0.009$) και 60' ($p=0,029$)



Χρησιμοποιούμε το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 σε κάθε χρονική στιγμή του δείκτη ALT . Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni. Σε περίπτωση που τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή χρησιμοποιούμε τα τεστ Kruskal-Wallis και Mann-Whitney

| % μεταβολή από τον χρόνο 0 | Μέση τιμή | ΤΑ | p-value | Διάμεσος | IQR | p-value | |
|----------------------------|-----------|--------|---------|----------|--------|---------|--------|
| 60' | Ομάδα Α | -5,92 | 6,96 | 1,63 | 13,68 | | |
| | Ομάδα Β | -6,07 | 10,20 | 0,549 | -1,76 | 11,86 | 0,687 |
| | Ομάδα Γ | -,90 | 9,86 | | -3,80 | 19,45 | |
| 360' | Ομάδα Α | -20,03 | 2,84 | | -20,87 | 6,19 | |
| | Ομάδα Β | -22,55 | 10,42 | 0,009* | -21,17 | 15,40 | 0,011* |
| | Ομάδα Γ | -8,47 | 8,80 | | -11,83 | 11,90 | |

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 στην χρονική στιγμή 60' ($p=0,549$) ενώ υπάρχει για την χρονική στιγμή 360' ($p=0,009$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στις ομάδες Β και Γ ($p=0,025$)

Ακολουθώντας μη παραμετρική ανάλυση παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 στην χρονική στιγμή 60' ($p=0,687$), ενώ υπάρχει για την χρονική στιγμή 360' ($p=0,011$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Γ με τις ομάδες Α ($p=0,026$) και Β ($p=0,002$)

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΑΣΠΑΡΤΙΚΗ
ΑΜΙΝΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΗ (AST) ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ**

Χρησιμοποιούμε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες για να ελέγξουμε την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα παρέμβαση και τον παράγοντα χρόνο για την μεταβλητή AST (δηλαδή αν η μεταβλητή AST μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες) Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση { $F(4,30)=4.12$ $p=0.009$ } άρα η μεταβλητή AST μεταβάλλεται διαχρονικά με τον διαφορετικό τρόπο ανάμεσα στις ομάδες. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) συγκρίνουμε τον δείκτη AST ανάμεσα στις ομάδες για κάθε χρονική στιγμή ξεχωριστά. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni.

| | | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
|--------------|---------|-----------|-----------------|---------|
| Χρόνος 0 | Ομάδα Α | 26,73 | 7,97 | 0,002* |
| | Ομάδα Β | 57,90 | 18,27 | |
| | Ομάδα Γ | 44,48 | 8,08 | |
| Χρόνος 60 ' | Ομάδα Α | 39,03 | 1,71 | 0,003* |
| | Ομάδα Β | 110,55 | 40,94 | |
| | Ομάδα Γ | 100,60 | 38,74 | |
| Χρόνος 360 ' | Ομάδα Α | 53,43 | 21,46 | <0,005* |
| | Ομάδα Β | 123,90 | 16,62 | |
| | Ομάδα Γ | 96,55 | 24,24 | |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τον χρόνο 0 ($p=0,002$) , τον χρόνο 60' ($p=0,003$) και τον χρόνο 360' ($p<0,005$).

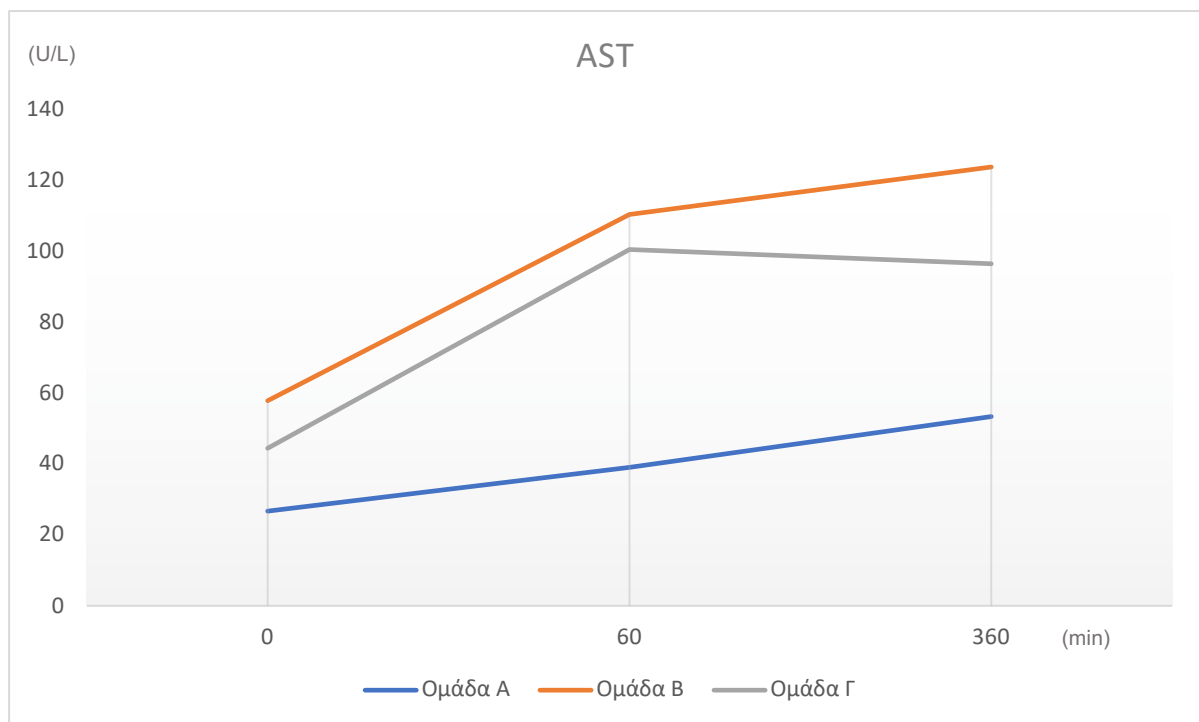
Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στις ομάδες Α και Β ($p=0,002$) για τον χρόνο 0', ανάμεσα στην ομάδα Α με τις ομάδες Β ($p=0,005$) και Γ ($p=0,015$) για τον χρόνο 60', ανάμεσα στην ομάδα Α με τις ομάδες Β ($p<0,005$) και Γ ($p=0,009$) για τον χρόνο 360'

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή AST κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης της μελέτης για κάθε ομάδα ξεχωριστά.

| | Ομάδα Α | | Ομάδα Β | | Ομάδα Γ | |
|-------------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | Μέση τιμή | TA | Μέση τιμή | TA | Μέση τιμή | TA |
| Χρόνος 0 | 26,73 | 7,97 | 57,90 | 18,27 | 44,48 | 8,08 |
| Χρόνος 60' | 39,03 | 1,71 | 110,55 | 40,94 | 100,60 | 38,74 |
| Χρόνος 360' | 53,43 | 21,46 | 123,90 | 16,62 | 96,55 | 24,24 |
| p-value | 0,028* | | 0,002* | | 0,003* | |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές στιγμές του δείκτη AST για όλες τις ομάδες, ομάδα Α ($p=0.028$) , ομάδα Β ($p=0.002$) την ομάδα Γ ($p=0.003$)

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά, για την ομάδα Α , του χρόνου 0' με τις χρονικές στιγμές 60' ($p=0.031$) και 360' ($p=0,014$) , για την ομάδα Β , του χρόνου 0' με τις χρονικές στιγμές 60' ($p=0.022$) και 360' ($p<0,005$) , για την ομάδα Γ , του χρόνου 0' με τις χρονικές στιγμές 60' ($p=0.030$) και 360' ($p=0,004$)



Χρησιμοποιούμε το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 σε κάθε χρονική στιγμή του δείκτη AST . Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni. Σε περίπτωση που τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή χρησιμοποιούμε τα τεστ Kruskal-Wallis και Mann-Whitney

| % μεταβολή από τον χρόνο 0 | | Μέση τιμή | TA | p-value | Διάμεσος | IQR | p-value |
|----------------------------|---------|-----------|-------|---------|----------|--------|---------|
| 60' | Ομάδα Α | 58,58 | 50,62 | 0,191 | 43,55 | 110,16 | 0,202 |
| | Ομάδα Β | 89,82 | 52,65 | | 77,35 | 78,61 | |
| | Ομάδα Γ | 123,32 | 69,54 | | 126,41 | 78,42 | |
| 360' | Ομάδα Α | 93,84 | 24,42 | 0,406 | 96,52 | 54,42 | 0,384 |
| | Ομάδα Β | 129,64 | 60,82 | | 123,66 | 75,33 | |
| | Ομάδα Γ | 117,83 | 44,36 | | 102,16 | 84,06 | |

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 στην χρονική στιγμή 60' ($p=0,191$) και 360' ($p=0,406$)

Ακολουθώντας μη παραμετρική ανάλυση παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 στην χρονική στιγμή 60' ($p=0,202$) και 360' ($p=0,384$)

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΑΛΚΑΛΙΚΗ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗ
(ALP) ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ**

Χρησιμοποιούμε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες για να ελέγξουμε την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα παρέμβαση και τον παράγοντα χρόνο για την μεταβλητή ALP (δηλαδή αν η μεταβλητή ALP μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες. Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση { $F(4,30)=0.06$ $p=0.984$ } άρα η μεταβλητή ALP μεταβάλλεται διαχρονικά με τον ίδιο τρόπο ανάμεσα στις ομάδες. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) συγκρίνουμε τον δείκτη ALP ανάμεσα στις ομάδες για κάθε χρονική στιγμή ξεχωριστά. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni.

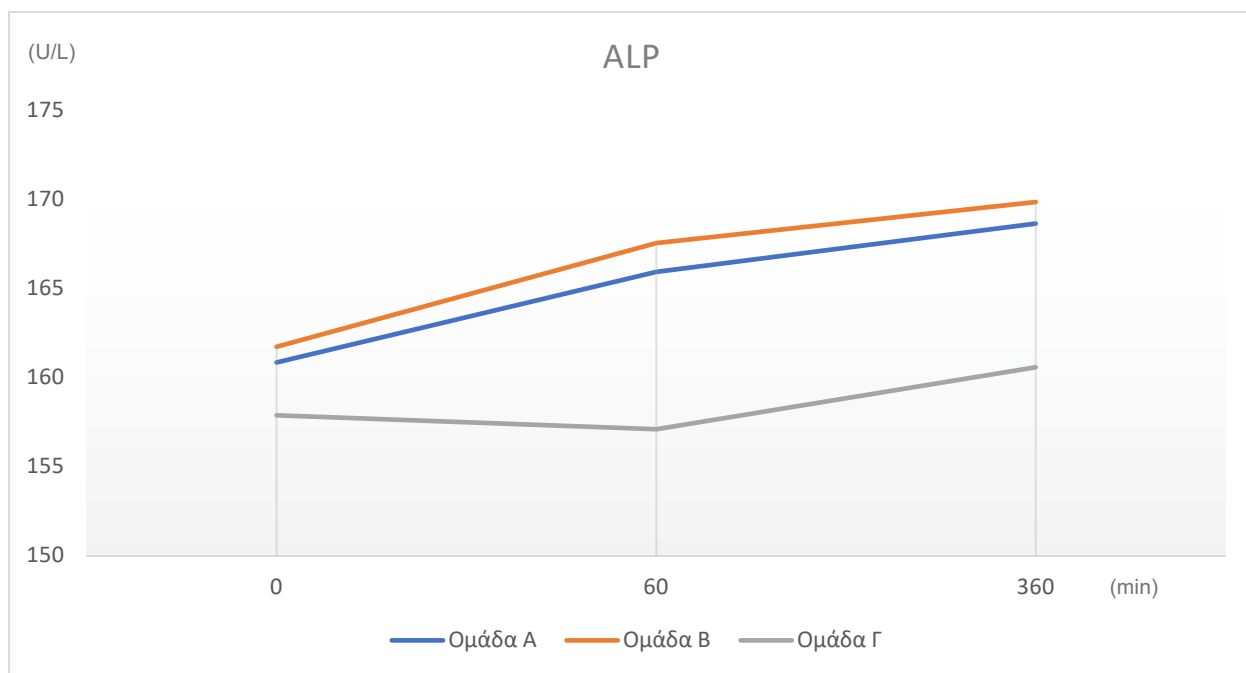
| | | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
|--------------|---------|-----------|-----------------|---------|
| Χρόνος 0 | Ομάδα Α | 160,87 | 39,00 | 0,985 |
| | Ομάδα Β | 161,75 | 54,69 | |
| | Ομάδα Γ | 157,90 | 17,27 | |
| Χρόνος 60 ' | Ομάδα Α | 165,97 | 42,87 | 0,921 |
| | Ομάδα Β | 167,58 | 69,60 | |
| | Ομάδα Γ | 157,12 | 14,62 | |
| Χρόνος 360 ' | Ομάδα Α | 168,67 | 85,57 | 0,961 |
| | Ομάδα Β | 169,88 | 59,44 | |
| | Ομάδα Γ | 160,60 | 27,78 | |

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τον χρόνο 0' ($p=0,985$) , τον χρόνο 60' ($p=0,921$) και τον χρόνο 360' ($p=0,961$).

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή ALP κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης της μελέτης για κάθε ομάδα ξεχωριστά.

| | Ομάδα Α | | Ομάδα Β | | Ομάδα Γ | |
|-------------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | Μέση τιμή | TA | Μέση τιμή | TA | Μέση τιμή | TA |
| Χρόνος 0 | 160,87 | 39,00 | 161,75 | 54,69 | 157,90 | 17,27 |
| Χρόνος 60' | 165,97 | 42,87 | 167,58 | 69,60 | 157,12 | 14,62 |
| Χρόνος 360' | 168,67 | 85,57 | 169,88 | 59,44 | 160,60 | 27,78 |
| p-value | 0,759 | | 0.542 | | 0,849 | |

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές στιγμές του δείκτη ALP για όλες τις ομάδες, ομάδα Α ($p=0.759$) , ομάδα Β ($p=0.542$) την ομάδα Γ ($p=0.849$)



Χρησιμοποιούμε το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 σε κάθε χρονική στιγμή του δείκτη ALP. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni. Σε περίπτωση που τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή χρησιμοποιούμε τα τεστ Kruskal-Wallis και Mann-Whitney

| | % μεταβολή από τον χρόνο 0 | Μέση τιμή | ΤΑ | p-value | Διάμεσος | IQR | p-value |
|------|----------------------------|-----------|-------|---------|----------|-------|---------|
| 60' | Ομάδα Α | 2,88 | 2,52 | 0,839 | 2,11 | 5,48 | 0,611 |
| | Ομάδα Β | 1,88 | 12,71 | | 6,67 | 17,23 | |
| | Ομάδα Γ | -0,09 | 8,07 | | 0,75 | 15,49 | |
| 360' | Ομάδα Α | 0,53 | 29,62 | 0,910 | -6,09 | 59,64 | 0,483 |
| | Ομάδα Β | 5,44 | 13,21 | | 3,03 | 18,08 | |
| | Ομάδα Γ | 1,67 | 14,42 | | 2,76 | 23,08 | |

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 στην χρονική στιγμή 60' ($p=0,839$) και 360' ($p=0,910$).

Ακολουθώντας μη παραμετρική ανάλυση παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 στην χρονική στιγμή 60' ($p=0,611$) και 360' ($p=0,483$).

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΓΑΛΑΚΤΙΚΗ
ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗ (LDH) ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ**

Χρησιμοποιούμε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες για να ελέγξουμε την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα παρέμβαση και τον παράγοντα χρόνο για την μεταβλητή LDH (δηλαδή αν η μεταβλητή LDH μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες) Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση { $F(4,30)=1.26$ $p=0.307$ } άρα η μεταβλητή LDH μεταβάλλεται διαχρονικά με τον ίδιο τρόπο ανάμεσα στις ομάδες. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) συγκρίνουμε τον δείκτη LDH ανάμεσα στις ομάδες για κάθε χρονική στιγμή ξεχωριστά. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το t-τέστ Bonferroni.

| | | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
|--------------|---------|-----------|-----------------|---------|
| Χρόνος 0 | Ομάδα Α | 382,80 | 55,98 | 0,142 |
| | Ομάδα Β | 493,40 | 135,29 | |
| | Ομάδα Γ | 438,05 | 49,35 | |
| Χρόνος 60 ' | Ομάδα Α | 406,03 | 49,04 | 0,421 |
| | Ομάδα Β | 483,27 | 138,14 | |
| | Ομάδα Γ | 436,63 | 90,96 | |
| Χρόνος 360 ' | Ομάδα Α | 304,67 | 79,88 | 0,291 |
| | Ομάδα Β | 365,27 | 81,42 | |
| | Ομάδα Γ | 369,13 | 67,46 | |

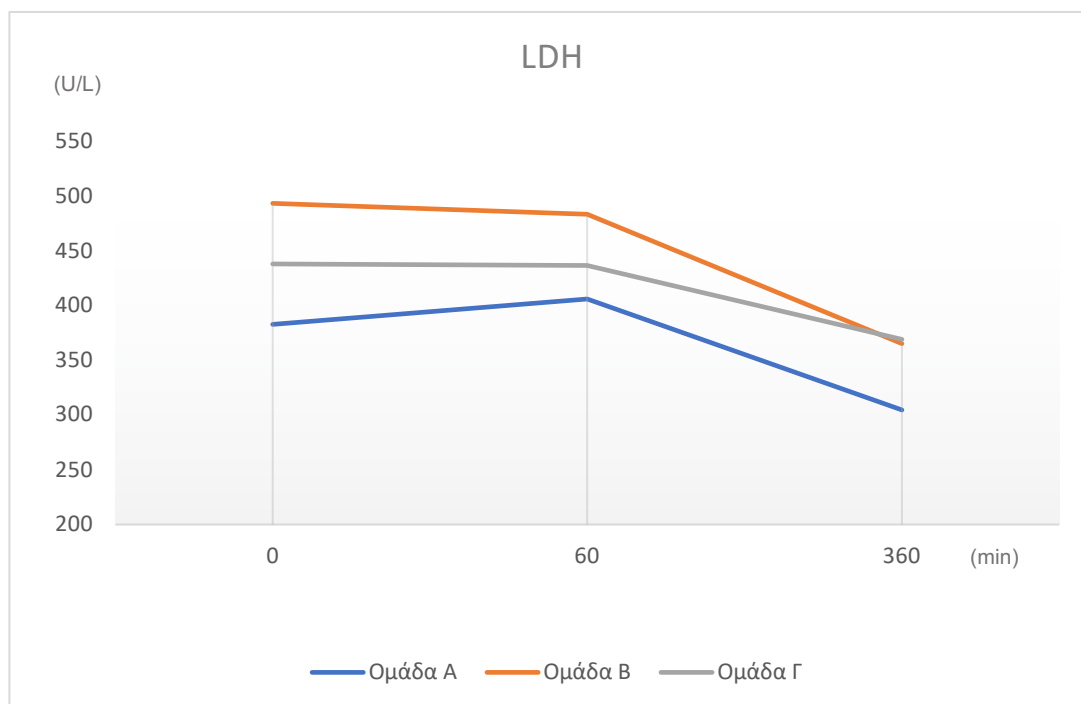
Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τον χρόνο 0' ($p=0,142$) , τον χρόνο 60' ($p=0,421$) και τον χρόνο 360' ($p=0,291$) .

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή LDH κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης της μελέτης για κάθε ομάδα ξεχωριστά.

| | Ομάδα Α | | Ομάδα Β | | Ομάδα Γ | |
|--------------|-----------|-------|-----------|--------|-----------|-------|
| | Μέση τιμή | TA | Μέση τιμή | TA | Μέση τιμή | TA |
| Χρόνος 0 | 382,80 | 55,98 | 493,40 | 135,29 | 438,05 | 49,35 |
| Χρόνος 60 ' | 406,03 | 49,04 | 483,27 | 138,14 | 436,63 | 90,96 |
| Χρόνος 360 ' | 304,67 | 79,88 | 365,27 | 81,42 | 369,13 | 67,46 |
| p-value | 0,004* | | 0,003* | | 0,045* | |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές στιγμές 0', 60' και 360' του δείκτη LDH για όλες τις ομάδες, ομάδα Α ($p=0.004$) , ομάδα Β ($p=0.003$) την ομάδα Γ ($p=0.045$)

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά για την ομάδα Α του χρόνου 360' με τις χρονικές στιγμές 0' ($p=0.060$) και 60' ($p=0,002$) , για την ομάδα Β , του χρόνου 360' με τις χρονικές στιγμές 0' ($p=0.013$) και 60' ($p=0,026$) , για την ομάδα Γ , του χρόνου 360' με τις χρονικές εκτιμήσεις 0' ($p=0.027$) και 60' ($p=0,052$)



Χρησιμοποιούμε το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 σε κάθε χρονική στιγμή του δείκτη LDH. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni. Σε περίπτωση που τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή χρησιμοποιούμε τα τεστ Kruskal-Wallis και Mann-Whitney

| % μεταβολή από τον χρόνο 0 | Μέση τιμή | ΤΑ | p-value | Διάμεσος | IQR | p-value | |
|----------------------------|-----------|--------|---------|----------|--------|---------|-------|
| 60' | Ομάδα Α | 6,80 | 9,68 | 6,56 | 21,65 | | |
| | Ομάδα Β | -2,15 | 7,73 | 0,452 | 1,16 | 11,29 | 0,330 |
| | Ομάδα Γ | -0,04 | 17,81 | 2,22 | 23,27 | | |
| 360' | Ομάδα Α | -20,63 | 14,35 | -15,69 | 30,91 | | |
| | Ομάδα Β | -24,78 | 7,97 | 0,401 | -27,16 | 13,96 | 0,365 |
| | Ομάδα Γ | -16,02 | 9,27 | -21,26 | 17,74 | | |

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0' στην χρονική στιγμή 60' ($p=0,452$) και 360' ($p=0,401$)

Ακολουθώντας μη παραμετρική ανάλυση παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0' στην χρονική στιγμή 60' ($p=0,330$) και 360' ($p=0,365$)

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ
γ-ΓΛΟΥΤΑΜΥΛΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΗ (γGT) ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ
ΟΜΑΔΕΣ**

Χρησιμοποιούμε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες για να ελέγξουμε την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα παρέμβαση και τον παράγοντα χρόνο για την μεταβλητή γGT (δηλαδή αν η μεταβλητή γGT μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες). Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση { $F(4,30)=1,24$ $p=0.317$ } άρα η μεταβλητή γGT μεταβάλλεται διαχρονικά με τον ίδιο τρόπο ανάμεσα στις ομάδες. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) συγκρίνουμε τον δείκτη γGT ανάμεσα στις ομάδες για κάθε χρονική στιγμή ξεχωριστά. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni.

| | | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
|--------------|---------|-----------|-----------------|---------|
| Χρόνος 0 | Ομάδα Α | 41,67 | 15,22 | 0,820 |
| | Ομάδα Β | 36,80 | 10,03 | |
| | Ομάδα Γ | 37,38 | 17,32 | |
| Χρόνος 60 ' | Ομάδα Α | 38,87 | 9,07 | 0,724 |
| | Ομάδα Β | 37,33 | 12,73 | |
| | Ομάδα Γ | 33,25 | 14,68 | |
| Χρόνος 360 ' | Ομάδα Α | 17,73 | 4,39 | 0,561 |
| | Ομάδα Β | 22,10 | 8,33 | |
| | Ομάδα Γ | 21,70 | 9,28 | |

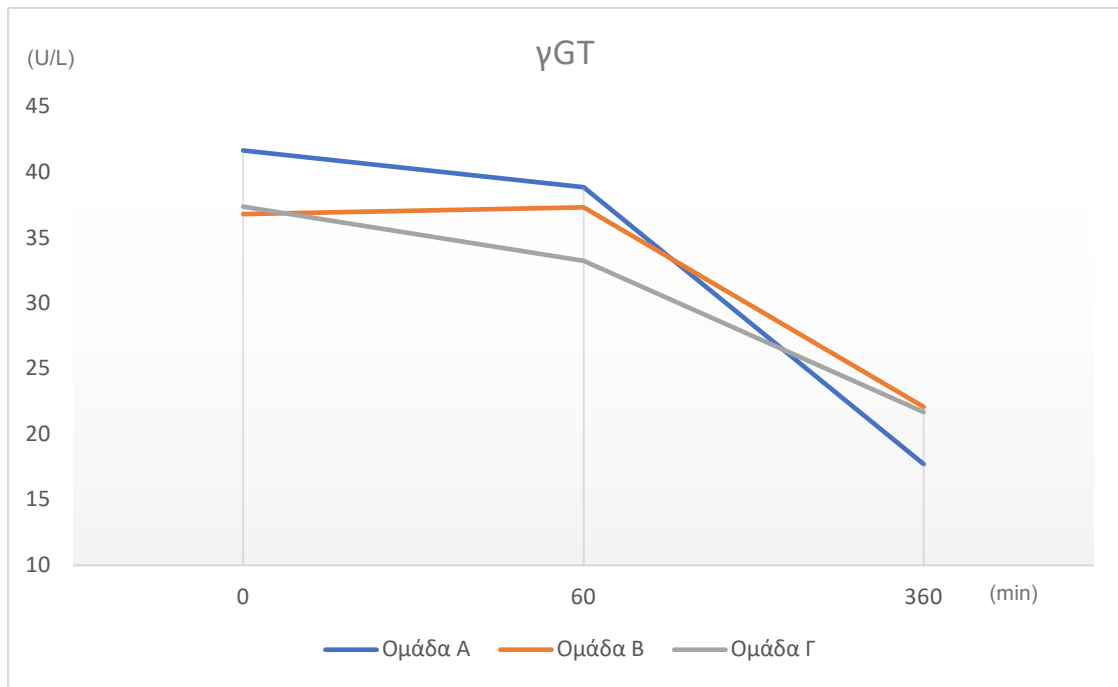
Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τον χρόνο 0 ($p=0,820$) , χρόνο 60' ($p=0,724$) και τον χρόνο 360' ($p=0,561$).

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή γGT κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης της μελέτης για κάθε ομάδα ξεχωριστά.

| | Ομάδα Α | | Ομάδα Β | | Ομάδα Γ | |
|-------------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | Μέση τιμή | TA | Μέση τιμή | TA | Μέση τιμή | TA |
| Χρόνος 0 | 41,67 | 15,22 | 36,80 | 10,03 | 37,38 | 17,32 |
| Χρόνος 60 ' | 38,87 | 9,07 | 37,33 | 12,73 | 33,25 | 14,68 |
| Χρόνος 360' | 17,73 | 4,39 | 22,10 | 8,33 | 21,70 | 9,28 |
| p-value | 0,008* | | <0,005* | | 0,006* | |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές στιγμές του δείκτη γGT για όλες τις ομάδες, ομάδα Α ($p=0.008$) , ομάδα Β ($p<0.005$) την ομάδα Γ ($p=0.006$)

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά, για την ομάδα Α, του χρόνου 360' με τις χρονικές στιγμές 0 ' ($p=0.040$) και 60' ($p=0,014$) , για την ομάδα Β, του χρόνου 360' με τις χρονικές στιγμές 0 ' ($p=0.011$) και 60' ($p=0,006$) , για την ομάδα Γ , του χρόνου 360' με τις χρονικές στιγμές 0 ' ($p=0.038$) και 60' ($p=0,053$) .



Χρησιμοποιούμε το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 σε κάθε χρονική στιγμή του δείκτη γGT . Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni. Σε περίπτωση που τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή χρησιμοποιούμε τα τεστ Kruskal-Wallis και Mann-Whitney

| % μεταβολή από τον χρόνο 0 | Μέση τιμή | TA | p-value | Διάμεσος | IQR | p-value |
|----------------------------|-----------|--------|---------|----------|-------|---------|
| 60' | Ομάδα Α | -1,66 | 18,22 | -12,03 | 36,56 | 0,737 |
| | Ομάδα Β | 1,26 | 17,98 | 5,14 | 20,50 | |
| | Ομάδα Γ | -3,79 | 28,90 | -13,13 | 43,33 | |
| 360' | Ομάδα Α | -52,65 | 17,10 | -44,81 | 35,76 | 0,556 |
| | Ομάδα Β | -40,16 | 15,32 | -45,06 | 27,08 | |
| | Ομάδα Γ | -36,26 | 20,39 | -37,37 | 32,37 | |

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0' στην χρονική στιγμή 60' ($p=0,926$) και 360' ($p=0,277$)

Ακολουθώντας μη παραμετρική ανάλυση παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0' στην χρονική στιγμή 60' ($p=0,737$) και 360' ($p=0,556$)

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ (ALB)

ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ

Χρησιμοποιούμε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες για να ελέγξουμε την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα παρέμβαση και τον παράγοντα χρόνο για την μεταβλητή ALB (δηλαδή αν η μεταβλητή ALB μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες). Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση { $F(4,30)=2.32$ $p=0.080$ } άρα η μεταβλητή ALB μεταβάλλεται διαχρονικά με τον ίδιο τρόπο ανάμεσα στις ομάδες. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) συγκρίνουμε τον δείκτη ALB ανάμεσα στις ομάδες για κάθε χρονική στιγμή ξεχωριστά. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το test Bonferroni.

| | | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
|--------------|---------|-----------|-----------------|---------|
| Χρόνος 0 | Ομάδα Α | 1,47 | ,88 | 0,066 |
| | Ομάδα Β | ,65 | ,05 | |
| | Ομάδα Γ | 1,17 | ,63 | |
| Χρόνος 60 ' | Ομάδα Α | 1,37 | ,65 | 0,037* |
| | Ομάδα Β | ,58 | ,10 | |
| | Ομάδα Γ | 1,05 | ,59 | |
| Χρόνος 360 ' | Ομάδα Α | ,90 | ,24 | 0,015* |
| | Ομάδα Β | ,52 | ,04 | |
| | Ομάδα Γ | ,95 | ,61 | |

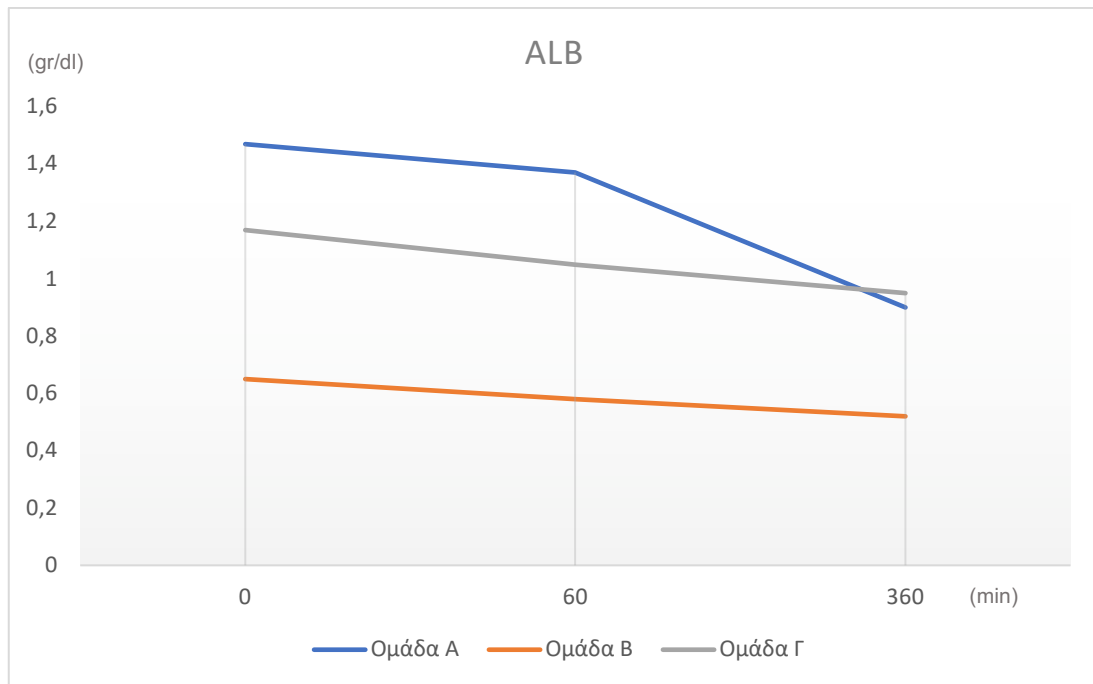
Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τον χρόνο 60' ($p=0,037$) και τον χρόνο 360' ($p=0,015$) ενώ δεν υπάρχει για τον χρόνο 0' ($p=0,066$).

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στις ομάδες Α και Β ($p=0,068$) για τον χρόνο 60', ανάμεσα στην ομάδα Β με τις ομάδες Β ($p=0,023$) και Γ ($p=0,035$) για τον χρόνο 360'

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή ALB κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης της μελέτης για κάθε ομάδα ξεχωριστά.

| | Ομάδα Α | | Ομάδα Β | | Ομάδα Γ | |
|--------------|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|
| | Μέση τιμή | TA | Μέση τιμή | TA | Μέση τιμή | TA |
| Χρόνος 0 | 1,47 | ,88 | 0,65 | ,05 | 1,17 | ,63 |
| Χρόνος 60 ' | 1,37 | ,65 | 0,58 | ,10 | 1,05 | ,59 |
| Χρόνος 360 ' | 0,90 | ,24 | 0,52 | ,04 | 0,95 | ,61 |
| p-value | 0,073 | | 0,022* | | 0,120 | |

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές στιγμές του δείκτη ALB για τις ομάδες Α ($p=0.073$) και Γ ($p=0.120$) ενώ υπάρχει για την ομάδα Β ($p=0.022$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά του χρόνου 0' με τον 360' ($p=0,023$)



Χρησιμοποιούμε το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 σε κάθε χρονική στιγμή του δείκτη ALB. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni. Σε περίπτωση που τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή χρησιμοποιούμε τα τεστ Kruskal-Wallis και Mann-Whitney.

| % μεταβολή από τον χρόνο 0 | Μέση τιμή | TA | p-value | Διάμεσος | IQR | p-value | |
|----------------------------|-----------|--------|---------|----------|--------|---------|-------|
| 60' | Ομάδα Α | 1,42 | 11,90 | ,00 | 26,50 | | |
| | Ομάδα Β | -10,32 | 13,27 | 0,422 | -7,14 | 19,05 | 0,570 |
| | Ομάδα Γ | -10,15 | 13,85 | | -13,39 | 22,42 | |
| 360' | Ομάδα Α | -29,06 | 19,83 | | -22,22 | 42,74 | |
| | Ομάδα Β | -20,24 | 6,52 | 0,542 | -16,67 | 12,50 | 0,734 |
| | Ομάδα Γ | -21,65 | 14,05 | | -26,79 | 16,15 | |

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0' στην χρονική στιγμή 60' ($p=0,422$) και 360' ($p=0,542$)

Ακολουθώντας μη παραμετρική ανάλυση παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0 στην χρονική στιγμή 60' ($p=0,570$) και 360' ($p=0,734$)

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΑ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΑ
(PCs) ΟΡΟΥ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ**

Χρησιμοποιούμε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες για να ελέγξουμε την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα παρέμβαση και τον παράγοντα χρόνο για την μεταβλητή Serum PC (δηλαδή αν η μεταβλητή Serum PC μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες). Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση { $F(4,30)=3.09$ $p=0.030$ } άρα η μεταβλητή Serum PC μεταβάλλεται διαχρονικά με διαφορετικό τρόπο ανάμεσα στις ομάδες. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) συγκρίνουμε τον δείκτη Serum PC ανάμεσα στις ομάδες για κάθε χρονική στιγμή ξεχωριστά. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni.

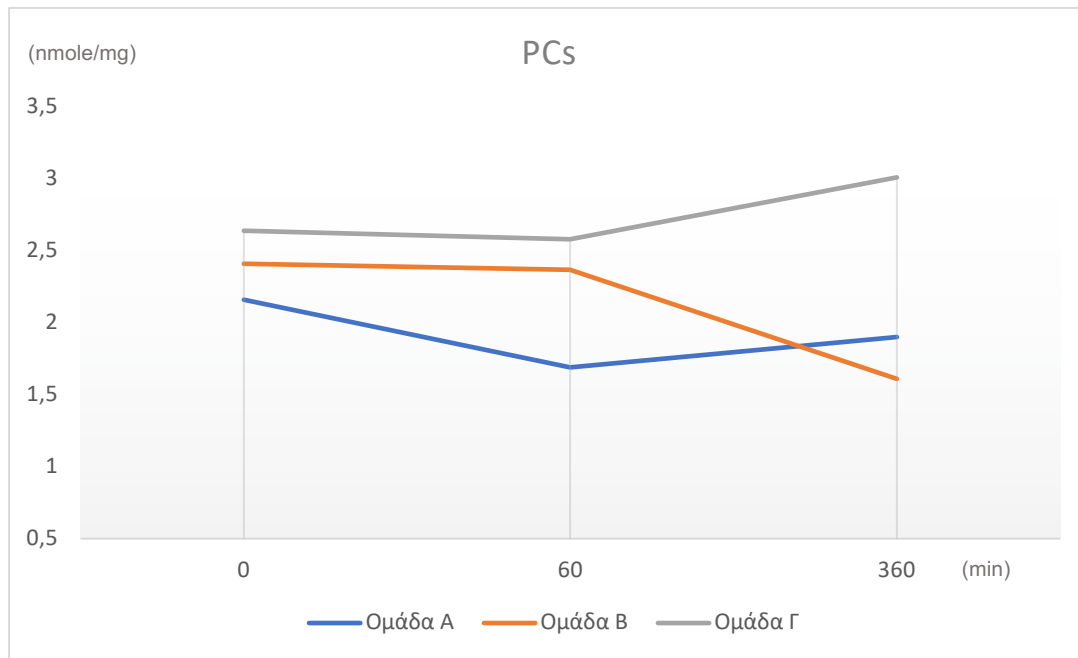
| | | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
|--------------|---------|-----------|-----------------|---------|
| Χρόνος 0 | Ομάδα Α | 2,16 | 1,64 | 0,856 |
| | Ομάδα Β | 2,41 | 1,40 | |
| | Ομάδα Γ | 2,64 | 1,37 | |
| Χρόνος 60 ' | Ομάδα Α | 1,69 | ,68 | 0,286 |
| | Ομάδα Β | 2,37 | ,95 | |
| | Ομάδα Γ | 2,58 | 1,22 | |
| Χρόνος 360 ' | Ομάδα Α | 1,90 | 1,06 | 0,041* |
| | Ομάδα Β | 1,61 | ,62 | |
| | Ομάδα Γ | 3,01 | ,97 | |

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τον χρόνο 0' ($p=0,856$) και χρόνο 60' ($p=0,286$) ενώ υπάρχει για τον χρόνο 360' ($p=0,041$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στις ομάδες Β και Γ ($p=0,050$)

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή Serum PC κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης της μελέτης για κάθε ομάδα ξεχωριστά.

| | Ομάδα Α | | Ομάδα Β | | Ομάδα Γ | |
|--------------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|
| | Μέση τιμή | TA | Μέση τιμή | TA | Μέση τιμή | TA |
| Χρόνος 0 | 2,16 | 1,64 | 2,41 | 1,40 | 2,64 | 1,37 |
| Χρόνος 60 ' | 1,69 | ,68 | 2,37 | ,95 | 2,58 | 1,22 |
| Χρόνος 360 ' | 1,90 | 1,06 | 1,61 | ,62 | 3,01 | ,97 |
| p-value | 0,388 | | 0,043* | | 0,194 | |

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές στιγμές του δείκτη Serum PC για την ομάδα Α ($p=0.388$) και την ομάδα Γ ($p=0.194$) ενώ υπάρχει για την ομάδα Β ($p=0.043$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά, για την ομάδα Β, του χρόνου 360' με τις χρονικές εκτιμήσεις 0' ($p=0.055$) και 60' ($p=0,047$)



Χρησιμοποιούμε το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0' σε κάθε χρονική στιγμή του δείκτη Serum PC. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni. Σε περίπτωση που τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή χρησιμοποιούμε τα τεστ Kruskal-Wallis και Mann-Whitney

| % μεταβολή από τον χρόνο 0 | Μέση τιμή | ΤΑ | p-value | Διάμεσος | IQR | p-value | |
|----------------------------|-----------|--------|---------|----------|--------|---------|--------|
| 60' | Ομάδα Α | -1,03 | 37,31 | 10,48 | 81,02 | | |
| | Ομάδα Β | 5,93 | 29,04 | 0,926 | 3,70 | 41,32 | 0,927 |
| | Ομάδα Γ | 1,83 | 24,38 | | -,18 | 47,99 | |
| 360' | Ομάδα Α | 1,17 | 22,73 | 5,68 | 39,07 | | |
| | Ομάδα Β | -28,63 | 14,81 | 0,008* | -27,19 | 29,80 | 0,011* |
| | Ομάδα Γ | 25,75 | 34,92 | | 18,18 | 45,79 | |

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0' στην χρονική στιγμή 60' ($p=0,926$) ενώ υπάρχει για την χρονική στιγμή 360' ($p=0,008$)

Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στις ομάδες Β και Γ ($p=0,025$)

Ακολουθώντας μη παραμετρική ανάλυση παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0' στην χρονική στιγμή 60' ($p=0,927$) ενώ υπάρχει για την χρονική στιγμή 360' ($p=0,011$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στις ομάδες Β και Γ ($p=0,004$)

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ
TBARS ΟΡΟΥ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΑ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ**

Χρησιμοποιούμε το μικτό μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά δύο παράγοντες για να ελέγξουμε την αλληλεπίδραση ανάμεσα στον παράγοντα παρέμβαση και τον παράγοντα χρόνο για την μεταβλητή Serum TBARS (δηλαδή αν η μεταβλητή Serum TBARS μεταβάλεται με τον ίδιο τρόπο διαχρονικά για όλες τις ομάδες). Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση $\{F(4,30)=1,51 \text{ } p=0.225\}$ άρα η μεταβλητή Serum TBARS μεταβάλλεται διαχρονικά με τον ίδιο τρόπο ανάμεσα στις ομάδες. Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) συγκρίνουμε τον δείκτη Serum TBARS ανάμεσα στις ομάδες για κάθε χρονική στιγμή ξεχωριστά. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni.

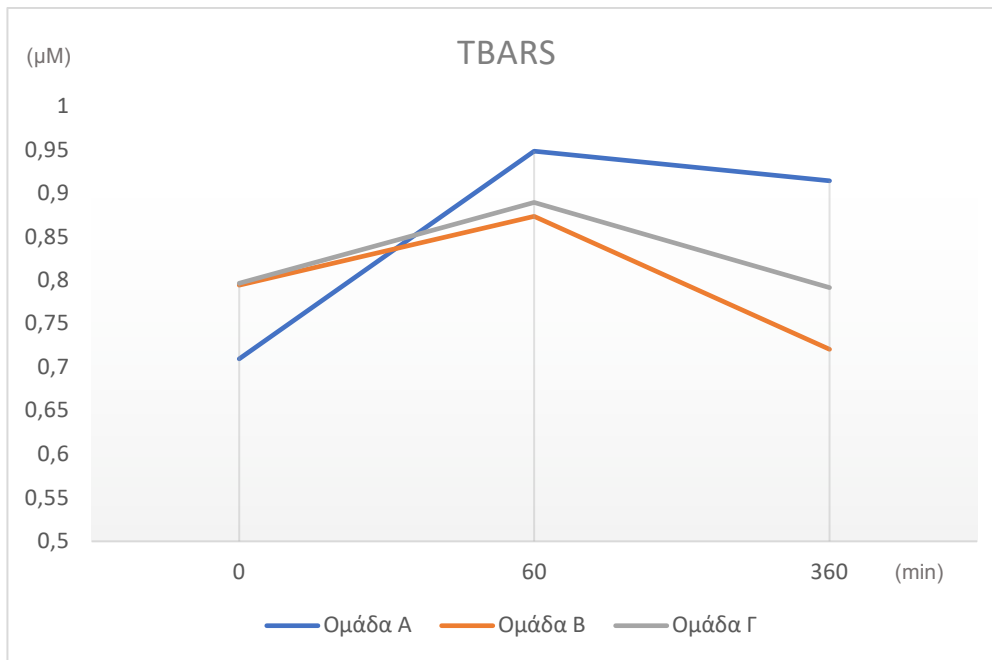
| | | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
|--------------|---------|-----------|-----------------|---------|
| Χρόνος 0 | Ομάδα Α | ,710 | ,118 | 0,434 |
| | Ομάδα Β | ,795 | ,116 | |
| | Ομάδα Γ | ,797 | ,150 | |
| Χρόνος 60 ' | Ομάδα Α | ,949 | ,115 | 0,724 |
| | Ομάδα Β | ,874 | ,230 | |
| | Ομάδα Γ | ,890 | ,141 | |
| Χρόνος 360 ' | Ομάδα Α | ,915 | ,110 | 0,449 |
| | Ομάδα Β | ,721 | ,222 | |
| | Ομάδα Γ | ,792 | ,380 | |

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τον χρόνο 0 ($p=0,434$), χρόνο 60' ($p=0,724$) και τον χρόνο 360' ($p=0,449$).

Το επόμενο βήμα είναι να εξετάσουμε την μεταβλητή Serum TBARS κατά την διάρκεια της περιόδου εκτέλεσης της μελέτης για κάθε ομάδα ξεχωριστά.

| | Ομάδα Α | | Ομάδα Β | | Ομάδα Γ | |
|--------------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | Μέση τιμή | TA | Μέση τιμή | TA | Μέση τιμή | TA |
| Χρόνος 0 | ,710 | ,1179 | ,795 | ,1161 | ,797 | ,1495 |
| Χρόνος 60 ' | ,949 | ,1151 | ,874 | ,2298 | ,890 | ,1414 |
| Χρόνος 360 ' | ,915 | ,1102 | ,721 | ,2217 | ,792 | ,3797 |
| p-value | <0,005* | | 0,120 | | 0,583 | |

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις χρονικές στιγμές του δείκτη Serum TBARS για την ομάδα Β ($p=0.120$) και την ομάδα Γ ($p=0.583$) ενώ υπάρχει για την ομάδα Α ($p<0,005$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά, για την ομάδα Α, του χρόνου 0' με τις χρονικές στιγμές 60' ($p<0,005$) και 360' ($p<0,005$).



Χρησιμοποιούμε το μοντέλο της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) για να μελετήσουμε τις διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0' σε κάθε χρονική στιγμή του δείκτη Serum TBARS. Οι συγκρίσεις κατά ζεύγη έγιναν χρησιμοποιώντας το τεστ Bonferroni. Σε περίπτωση που τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή χρησιμοποιούμε τα τεστ Kruskal-Wallis και Mann-Whitney.

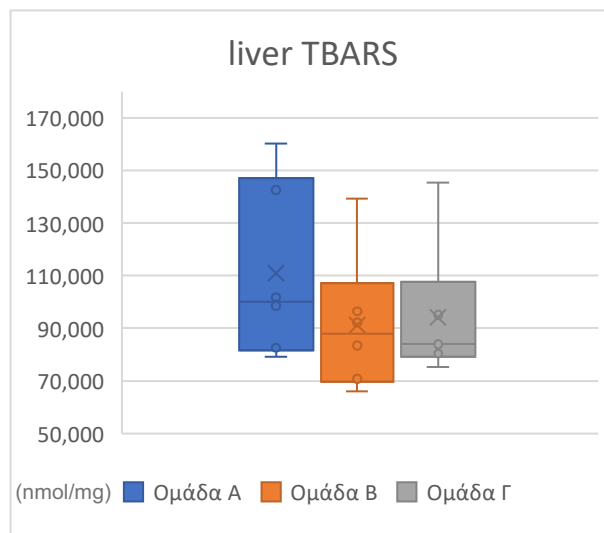
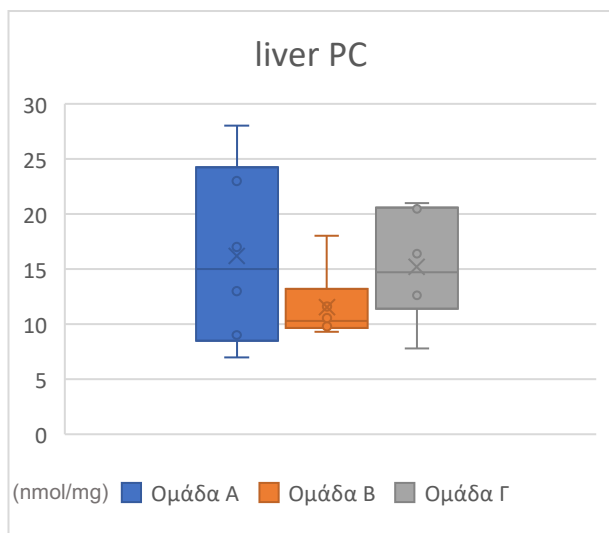
| % μεταβολή από τον χρόνο 0 | Μέση τιμή | TA | p-value | Διάμεσος | IQR | p-value | |
|----------------------------|-----------|--------|---------|----------|--------|---------|--------|
| 60' | Ομάδα Α | 34,52 | 6,56 | | 35,76 | 14,51 | |
| | Ομάδα Β | 9,69 | 21,71 | 0,002* | 10,39 | 36,51 | 0,011* |
| | Ομάδα Γ | 12,46 | 8,65 | | 13,05 | 16,74 | |
| 360' | Ομάδα Α | 29,78 | 8,03 | | 25,45 | 16,31 | |
| | Ομάδα Β | -10,31 | 18,64 | 0,005* | -14,98 | 35,24 | 0,048* |
| | Ομάδα Γ | 0,64 | 49,04 | | -5,81 | 75,90 | |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0' στην χρονική στιγμή 60' ($p=0,002$) και την χρονική στιγμή 360' ($p=0,005$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στην ομάδα A και τις ομάδες B ($p=0,023$) και Γ ($p=0,047$) για τον χρόνο 60' και ανάμεσα στις ομάδες A και B ($p=0,005$) για τον χρόνο 360'

Ακολουθώντας μη παραμετρική ανάλυση παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά της ποσοστιαίας μεταβολής από τον χρόνο 0' στην χρονική στιγμή 60' ($p=0,011$) και την χρονική στιγμή 360' ($p=0,048$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στην ομάδα A και τις ομάδες B ($p=0,026$) και Γ ($p=0,002$) για τον χρόνο 60' και ανάμεσα στις ομάδες A και B ($p=0,002$) για τον χρόνο 360'

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ PCs & TBARS

ΣΤΟ ΗΠΑΡ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ

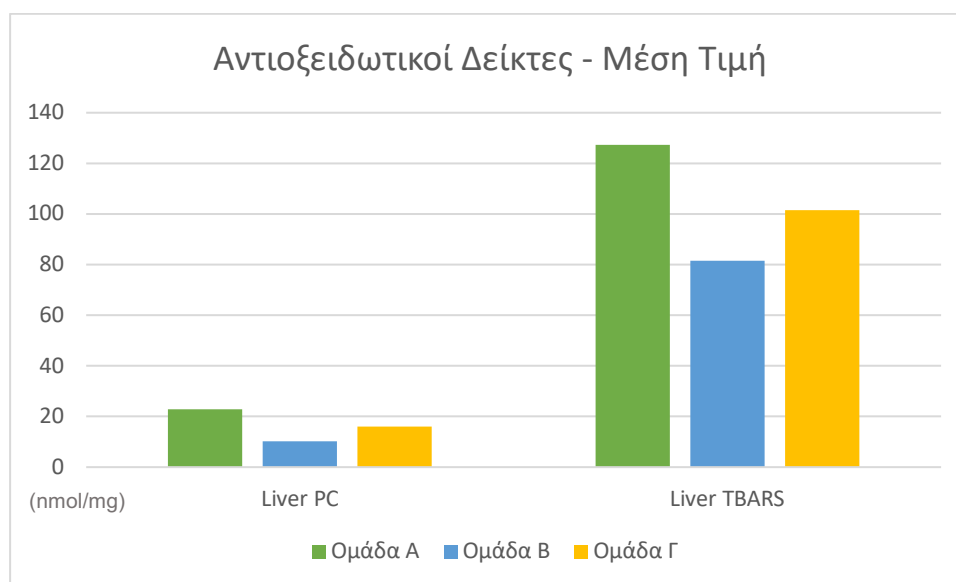


Παραμετρική ανάλυση

| | | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
|-------------|---------|-----------|-----------------|---------|
| liver PC | Ομάδα Α | 22,83 | 5,49 | <0,005* |
| | Ομάδα Β | 10,24 | ,79 | |
| | Ομάδα Γ | 16,08 | 2,98 | |
| liver TBARS | Ομάδα Α | 127,36 | 26,74 | 0,011* |
| | Ομάδα Β | 81,46 | 11,81 | |
| | Ομάδα Γ | 101,46 | 25,93 | |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τους δείκτες Liver PC ($p < 0.005$), Liver TBARS ($p = 0,011$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Α και τις ομάδες

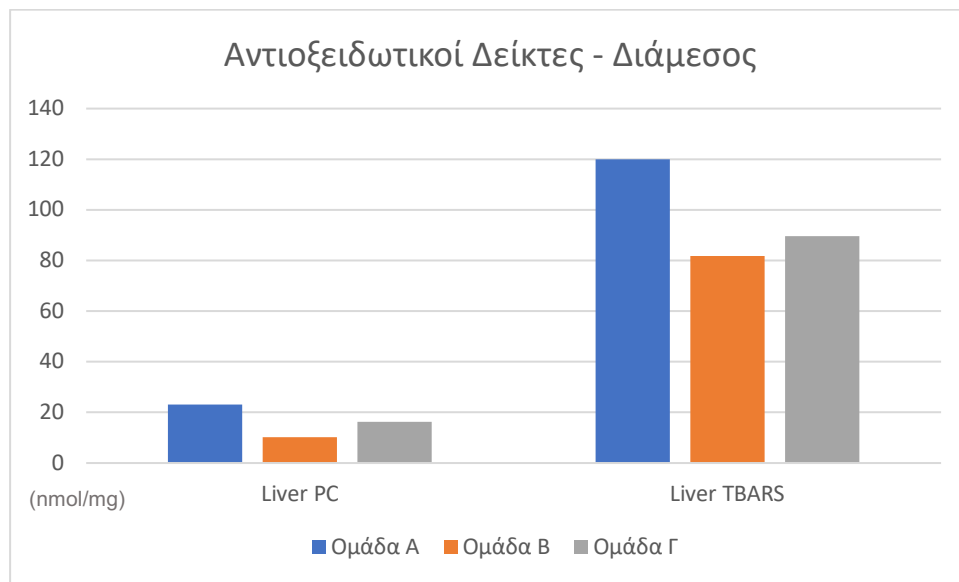
B ($p < 0,005$) και Γ ($p = 0,017$) και ανάμεσα στις Β και Γ ($p = 0,042$) για τον δείκτη Liver PC. Σχετικά με τον δείκτη Liver TBARS υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις ομάδες Α και Β ($p = 0,009$).



Μη Παραμετρική ανάλυση

| | | Διάμεσος | IQR | p-value |
|-------------|---------|----------|-------|---------|
| liver PC | Ομάδα Α | 23,00 | 8,25 | 0,001* |
| | Ομάδα Β | 10,10 | 1,14 | |
| | Ομάδα Γ | 16,20 | 5,71 | |
| liver TBARS | Ομάδα Α | 120,00 | 58,42 | 0,008* |
| | Ομάδα Β | 81,73 | 23,61 | |
| | Ομάδα Γ | 89,60 | 43,30 | |

Παρατηρούμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τους δείκτες Liver PC ($p=0.001$), Liver TBARS ($p=0,008$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στην ομάδα A και τις ομάδες B ($p=0,002$) και Γ ($p=0,026$) και ανάμεσα στις B και Γ ($p=0,002$) για τον δείκτη Liver PC. Σχετικά με τον δείκτη Liver TBARS υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις ομάδες A και B ($p=0,002$)

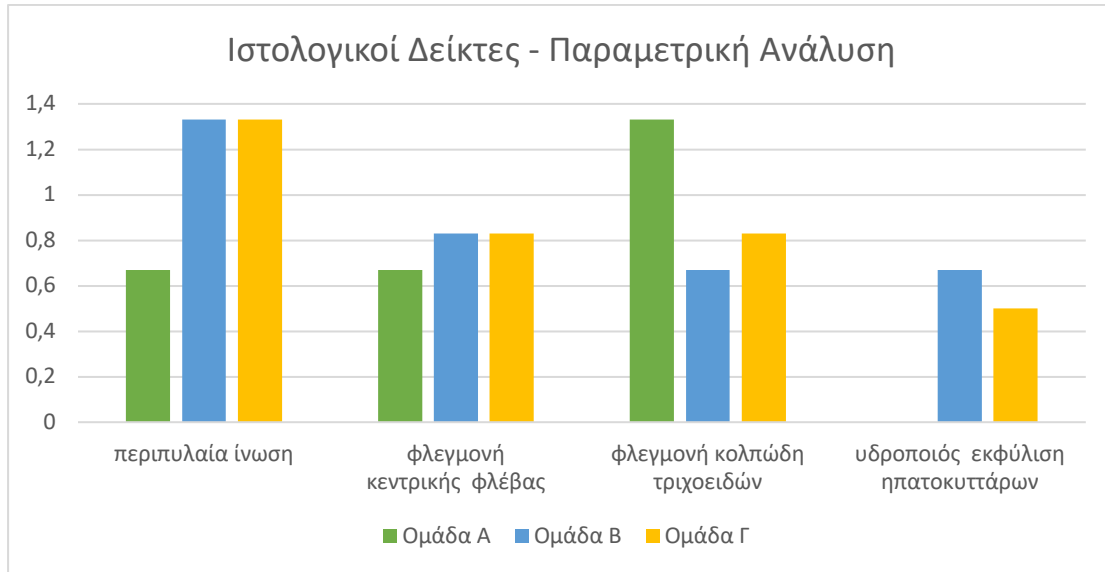


ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΙΣ ΟΜΑΔΕΣ

Παραμετρική ανάλυση

| | | Μέση τιμή | Τυπική Απόκλιση | p-value |
|----------------------------------|---------|-----------|-----------------|---------|
| Περιπυλαία ίνωση | Ομάδα Α | ,67 | ,52 | 0,083 |
| | Ομάδα Β | 1,33 | ,52 | |
| | Ομάδα Γ | 1,33 | ,52 | |
| Φλεγμονή κεντρικής φλέβας | Ομάδα Α | ,67 | ,52 | 0,912 |
| | Ομάδα Β | ,83 | ,75 | |
| | Ομάδα Γ | ,83 | ,98 | |
| Φλεγμονή κολπώδη τριχοειδή | Ομάδα Α | 1,33 | 1,03 | 0,346 |
| | Ομάδα Β | ,67 | ,52 | |
| | Ομάδα Γ | ,83 | ,75 | |
| Υδροποιός εκφύλιση ηπατοκυττάρων | Ομάδα Α | ,00 | ,00 | 0,046* |
| | Ομάδα Β | ,67 | ,52 | |
| | Ομάδα Γ | ,50 | ,55 | |

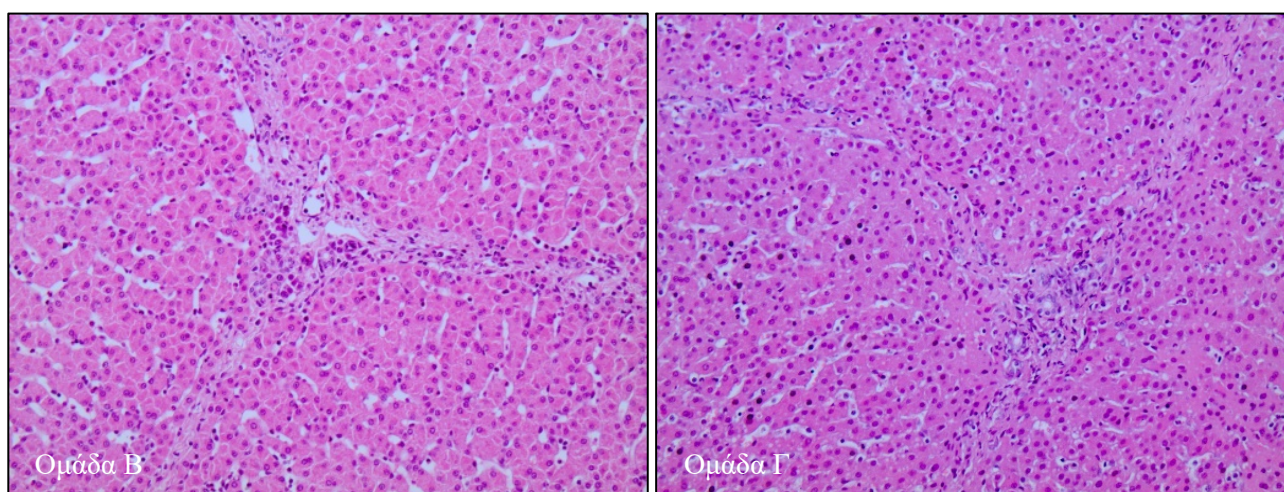
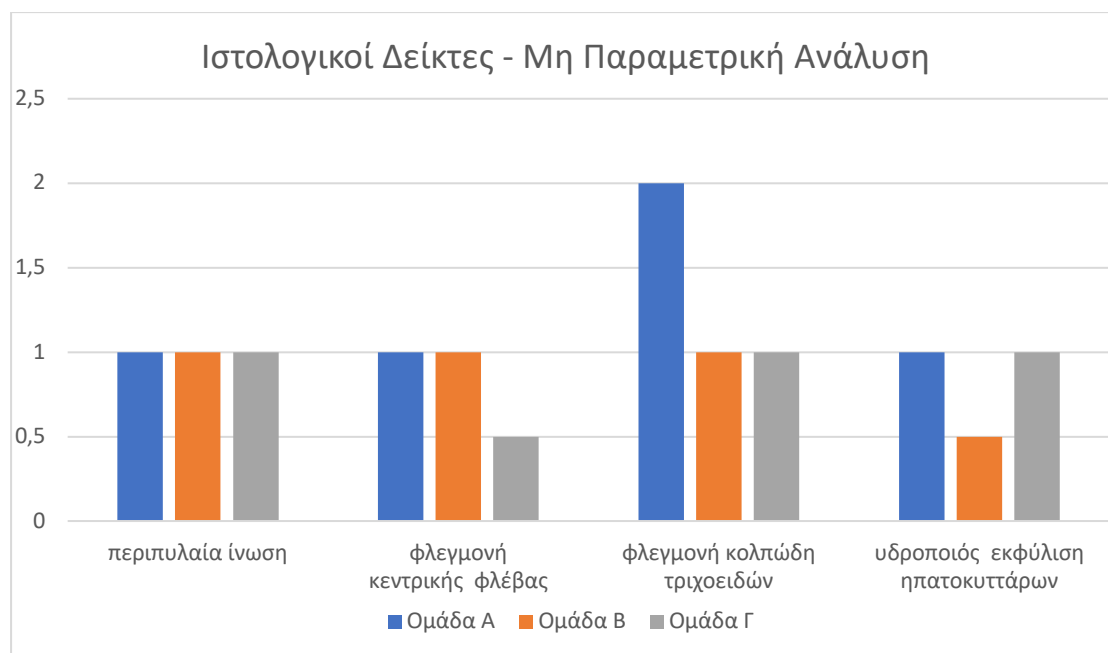
Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τους ιστολογικούς δείκτες περιπυλαία ίνωση ($p=0,073$), φλεγμονή κεντρικής φλέβας ($p=0,912$), φλεγμονή κολπώδη τριχοειδή ($p=0,346$) ενώ υπάρχει για τον δείκτη υδροποιός εκφύλιση ηπατοκυττάρων ($p=0,046$). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στις ομάδες Α και Β ($p=0,051$)



Μη Παραμετρική ανάλυση

| | | Διάμεσος | IQR | p-value |
|----------------------------------|---------|----------|-----|---------|
| Περιπυλαία ίνωση | Ομάδα Α | 1,0 | 1,0 | 0,080 |
| | Ομάδα Β | 1,0 | 1,0 | |
| | Ομάδα Γ | 1,0 | 1,0 | |
| Φλεγμονή κεντρικής φλέβας | Ομάδα Α | 1,0 | 1,0 | 0,948 |
| | Ομάδα Β | 1,0 | 1,3 | |
| | Ομάδα Γ | 0,5 | 2,0 | |
| Φλεγμονή κοιλώδη τριχοειδή | Ομάδα Α | 2,0 | 2,0 | 0,357 |
| | Ομάδα Β | 1,0 | 1,0 | |
| | Ομάδα Γ | 1,0 | 1,3 | |
| Υδροποιός εκφύλιση ηπατοκυττάρων | Ομάδα Α | 1,0 | 1,0 | 0,062 |
| | Ομάδα Β | 0,5 | 1,0 | |
| | Ομάδα Γ | 1,0 | 1,0 | |

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τους ιστολογικούς δείκτες περιπυλαία ίνωση ($p=0,073$), φλεγμονή κεντρικής φλέβας ($p=0,912$), φλεγμονή κοιλώδη τριχοειδή ($p=0,346$) και υδροποιός εκφύλιση ηπατοκυττάρων ($p=0,062$) (Εικόνα 12)



Εικόνα 12 - Ιστολογικά παρασκευάσματα ηπατικού παρεγχύματος με χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης που εμφανίζουν μικρότερου βαθμού φλεγμονής και νέκρωσης στην ομάδα Β σε σύγκριση με την ομάδα Γ (Zeiss Microscope - Μεγέθυνση x 100)

Συζήτηση

Ο χειρισμός Pringle περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1908 από τον Pringle και αναφερόταν στη διενέργεια ηπατεκτομής για την αντιμετώπιση ηπατικού τραύματος με έλεγχο αιμορραγίας με προσωρινό αποκλεισμό της αιμάτωσης του οργάνου.[101] Έκτοτε η τεχνική Pringle είναι ένας ευρέως διαδεδομένος χειρισμός στη χειρουργική του ήπατος με σκοπό τον έλεγχο της διεγχειρητικής αιμορραγίας.[102] Ωστόσο ένα κύριο μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η πρόκληση βλάβης I/E, με τον κίνδυνο πρόκλησης ασυνήθιστα υψηλών τιμών ηπατικών ενζύμων, ικτέρου, υπεραμμωναιμίας, γαλακτικής οξέωσης, υπεζωκοτικής και ασκίτικης συλλογής μετεγχειρητικά. Επιπλέον αναφέρονται διαταραχές της αρτηριακής πίεσης, εξαιτίας μείωσης του καρδιακού προφορτίου ως συνέπεια της μειωμένης φλεβικής επιστροφής. Ακόμη η βλάβη I/E που σχετίζεται με τον ηπατικό αποκλεισμό (Pringle maneuver) δύναται να επηρεάσει την έκβαση της ηπατεκτομής με μακρά διάρκεια ισχαιμίας ή σε κίρρωτικό ή λιπώδες ήπαρ. Παρατεταμένες περίοδοι χειρισμού Pringle έχουν πιθανώς συσχετιστεί με υποτροπή όγκου σε κακοήθειες του ήπατος. [107,108]

Σε κυτταρικό επίπεδο λαμβάνουν χώρα αλυσιδωτές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της I/E, με αποτέλεσμα την ισχαιμία και νέκρωση του ηπατικού ιστού.[103] Η ισχαιμία οδηγεί σε υποξία που επηρεάζει την οξειδωτική φωσφορυλίωση των μιτοχονδρίων προκαλώντας εκφυλισμό του ιστού. [104] Αυτή η βλάβη των ιστών επιδεινώνεται με την επαναιμάτωση που προκαλεί περαιτέρω κυτταρική βλάβη προκαλώντας την παραγωγή ROS, ενεργοποιώντας αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως IL-10 και TNF-a και

προκαλώντας αυξημένη συγκέντρωση παραγόντων κυτταρικής προσκόλλησης όπως P-, E- και L-selectins, με αποτέλεσμα ηπατοκυτταρική νέκρωση. [105,106]

Βιβλιογραφικά αναφέρονται αρκετές προσπάθειες ελάττωσης της βλάβης I/E τόσο χειρουργικές, όπως μερικός χειρισμός Pringle [109,110], χρονικός περιορισμός του χειρισμού Pringle ή χρήση ενδιαμέσων διαλειμμάτων επαναιμάτωσης, όσο και με τη χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών ως προετοιμασία, όπως ακετυλοκυστεΐνη, στερεοειδή, προσταγλανδίνη E1, edarabone, ερυθροποιητίνη και αντιοξειδωτικά σκευάσματα.[111-119] Ωστόσο, η δυνατότητα αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των παραπάνω τεχνικών είναι σημαντικά περιορισμένη, εξαιτίας της άμεσης εφαρμογής τους στον άνθρωπο. Θεωρήσαμε ότι η αποσαφήνιση των αποτελεσμάτων των τεχνικών βελτίωσης της βλάβης I/E, και πιο συγκεκριμένα του αντιοξειδωτικού σκευάσματος δεφεροξαμίνης, θα ήταν ιδανικό να δοκιμασθεί μέσω μελετών σε πειραματόζωα παρόμοιου μεγέθους με τον άνθρωπο.

Η παρούσα μελέτη πραγματοποίησε ανάλυση της επίδρασης της δεφεροξαμίνης, ενός αντιοξειδωτικού παράγοντα, σε μείζονες ηπατεκτομές, με παρατεταμένο χρόνο I/E (60 λεπτά), σε χοίρειο πειραματικό μοντέλο. Η δεφεροξαμίνη είναι ένας χηλικός παράγοντας σιδήρου ο οποίος εξουδετερώνει το σίδηρο, περιορίζοντας έτσι την υπεροξειδωση των λιπιδίων και στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται ως θεραπεία των καρδιαγγειακών επιπλοκών της μεσογειακής αναιμίας. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν και ωφέλιμη δράση στην αιμορραγική καταπληξία.[120,121]

Το ερευνητικό μας πρωτόκολλο ανέδειξε τη θετική επίδραση των αντιοξειδωτικών στην βλάβη I/E, στους χοίρους που υποβλήθηκαν σε ηπατικό αποκλεισμό και ηπατεκτομή. Τα λευκά αιμοσφαίρια (WBC), τα οποία παρουσίασαν μικρότερη αύξηση στην ομάδα της δεφεροξαμίνης 13.12 ± 8.79 έναντι $21.70 \pm 7.71 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ ($P=0.008$), σε αντιστοιχία και με τις μετρήσεις του γαλακτικού οξέος (LAC) $0,59 \pm 0,18$ έναντι $1,18 \pm 0,42 \text{ mmol/L}$ με ($P=0,033$), είναι δείκτες που τεκμηριώνουν βελτίωση της φλεγμονής στα πειραματόζωα με χορήγηση αντιοξειδωτικών, με στατιστικά σημαντικές διαφορές. Η αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT), η οποία αποτελεί λιγότερο ευαίσθητο δείκτη εκτίμησης της ηπατοκυτταρικής βλάβης, είχε μικρότερη αύξηση στην ομάδα της δεφεροξαμίνης $29,4 \pm 4,6$ έναντι $35,8 \pm 2,5 \text{ U/L}$ ($P=0,032$) με στατιστικά σημαντική διαφορά. Αντιθέτως η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) που αποτελεί πιο ευαίσθητο δείκτη, αλλά λιγότερο ειδικό, παρουσίασε μεγαλύτερη αύξηση της τελικής τιμής στη ομάδα δεφεροξαμίνης $123,9 \pm 16,6$ έναντι $96,5 \pm 24,2 \text{ U/L}$ ($P=0,005$), παρατήρηση που αναδεικνύει πιθανή ηπατοτοξική παρενέργεια της δεφεροξαμίνης. Η μέτρηση των οξειδωτικών δεικτών Protein Carbonyls (PCs) στην ομάδα της δεφεροξαμίνης, τόσο στον ορό $1,6 \pm 0,6$ έναντι $3,0 \pm 0,9 \text{ nmole/mg}$ ($P=0,041$), όσο και στον ιστό $10,2 \pm 0,7$ έναντι $16 \pm 2,9 \text{ nmol/mg prot}$ ($P=0,043$), με στατιστικά σημαντικές διαφορές, τεκμηριώνει τα οφέλη των αντιοξειδωτικών στη βλάβη I/E. Τα ίδια οφέλη επιβεβαιώνει και η μέτρηση των Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) στην ομάδα της δεφεροξαμίνης, τόσο στον ορό $0,72 \pm 0,22$ έναντι $0,79 \pm 0,38 \mu\text{M}$ ($P=0,083$), όσο και στον ιστό 81 ± 12 έναντι $101 \pm 26 \text{ nmol/mg prot}$ ($P=0,011$).

Ο Omar et al μελέτησε τη χορήγηση δεφεροξαμίνης (60 mg/kg) σε αρουραίους που υποβλήθηκαν σε ολική ηπατική ισχαιμία/επαναιμάτωση και

κατέγραψε χαμηλότερα επίπεδα MDA και μειωμένη ηπατοκυτταρική νέκρωση, συμπεραίνοντας ότι η δεφεροξαμίνη έχει προστατευτική δράση σε συνθήκες I/E του ήπατος. [122] Στο πείραμά μας, πραγματοποιήθηκε αντιοξειδωτική προετοιμασία των χοίρων με 100 mg/kg δεφεροξαμίνης, με αποτέλεσμα σημαντική ελάττωση στην υπεροξειδωση των λιπιδίων. Αυτό το όφελος αποδεικνύεται από τα ιστοπαθολογικά ευρήματα στο ήπαρ καθώς και από τα επίπεδα δεικτών οξειδωτικού στρες. Ο Tokyoi et al επίσης μελέτησε την προετοιμασία με δεφεροξαμίνη σε συνδυασμό με κερσετίνη πριν την πρόκληση I/E σε ποντίκια. Αξιολογήθηκαν τα δείγματα ηπατικού ιστού και τα επίπεδα MDA και συμπέρανε βελτίωση στην ηπατική βλάβη τόσο στις ομάδες με χρήση δεφεροξαμίνης όσο και στις ομάδες με χρήση κερσετίνης. [123]

Ο Smyrniotis et al ανέπτυξε ένα μοντέλο μελέτης της αντιοξειδωτικής επίδρασης της ακετυλοκουστεΐνης σε μεγάλο αριθμό ποντικών σε εκτεταμένη I/E, συμπεραίνοντας βελτίωση των λειτουργικών τεστ του ήπατος και της ηπατικής βλάβης σε ιστολογικό επίπεδο. [124] Η μελέτη μας ανέδειξε παρόμοια αποτελέσματα σε ένα μεγαλύτερο μοντέλο χοίρου που φαίνεται να είναι καλύτερα συγκρίσιμο με τη ανατομία και φυσιολογία του ανθρώπινου οργανισμού. Ο Arkadopoulos et al παρατήρησε βελτίωση της ηπατικής βλάβης από I/E κατά τη διάρκεια εκτεταμένων ηπατεκτομών σε χοίρους με τη χρήση δεφεροξαμίνης. Η συγκεκριμένη μελέτη περιελάμβανε μια πυλαιο-συστηματική παράκαμψη πριν από τη πρόκληση ισχαιμίας, ώστε να αποφευχθεί η σπλαχνική φλεβική συμφόρηση κατά τη διάρκεια του παρατεταμένου ελιγμού Pringle. Τα ζώα που έλαβαν δεφεροξαμίνη είχαν μειωμένη βλάβη I/E στο ήπαρ, τόσο σε βιοχημικό, όσο και σε ιστολογικό επίπεδο. [125] Στο πείραμά μας αποφύγαμε την πυλαιο-συστηματική παράκαμψη και τις επιπλοκές της

χρησιμοποιώντας τα αριστερά ηπατικά αγγεία σαν μια πυλαιο-συστηματική παράκαμψη.

Ο Shimoda et al διερεύνησε την επίδραση της σιβελεστάτης, ενός αναστολέα ελασάσης των ουδετεροφίλων λευκών αιμοσφαιρίων, που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της οξείας πνευμονικής βλάβης (ALI), σχετιζόμενης με το σύνδρομο της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) σε ερευνητικό πειραματικό μοντέλο ηπατικού τραυματισμού από I/E σε χοίρεια πειραματόζωα. Το παραπάνω πειραματικό μοντέλο αποτελείται από παρόμοιο χειρουργικό πρωτόκολλο με το δικό μας και περιελάμβανε την προεγχειρητική χορήγηση σιβελεστάτης, δοσολογίας 10 mg/kg/h και ακολούθως την πρόκληση ηπατικού αποκλεισμού διάρκειας 60 λεπτών σε χοίρεια πειραματόζωα. Με σκοπό την αποφυγή της σπλαχνικής φλεβικής συμφόρησης πραγματοποιήθηκε αποκλεισμός μόνο των δεξιών και μέσων ηπατικών αγγείων και του χοληδόχου πόρου, ενώ τα αριστερά ηπατικά αγγεία χρησιμοποιήθηκαν ως παράκαμψη της φλεβικής σπλαχνικής ροής. [126] Τα αποτελέσματα της ηπατικής βιοχημείας, και συγκεκριμένα οι μετρήσεις ALT και AST μετά την άρση του αποκλεισμού, παρουσίασαν τελικές τιμές εγγύτερες στις φυσιολογικές στις ομάδες της σιβελεστάτης και της δεφεροξαμίνης συγκριτικά με τις ομάδες χωρίς τη χορήγηση φαρμακευτικού σκευάσματος. Ακόμα οι μετρήσεις του γαλακτικού οξέος πριν και μετά το χειρουργικό πρωτόκολλο παρουσιάζουν βελτιωμένες τιμές πλησίον των ανωτέρων φυσιολογικών ορίων και στα δυο πρωτόκολλα στις ομάδες με χρήση αναστολέα της ελασάσης των ουδετεροφίλων και στις ομάδες με χορήγηση αντιοξειδωτικών. Σημαντική διαφοροποίηση του πειραματός μας από το ερευνητικό πρωτόκολλο του Shimoda et al είναι το γεγονός ότι η μελέτη μας περιλαμβάνει και ιστολογικές

παρατηρήσεις. Αναλυτικότερα, στα ιστολογικά δείγματα 360' λεπτών μετά την πρόκληση βλάβης I/E, παρατηρήθηκε μικρότερου βαθμού φλεγμονή των κολπιδών τριχοειδών, και υδροποιός εκφύλιση των ηπατοκυττάρων στην ομάδα της δεφεροξαμίνης, ενώ στις ιστολογικές αξιολογήσεις για περιπυλαία ίνωση και φλεγμονή της κεντρικής φλέβας δεν παρατηρήθηκε πρόσθετη θετική επίδραση της δεφεροξαμίνης.

Τα κύρια ευρήματά της ερευνητικής μελέτης μας αποτελούν η ελάττωση των δεικτών οξειδωτικού στρες (PCs και TBARS) και η βελτίωση των βιοχημικών δεικτών που σχετίζονται με ηπατοκυτταρική βλάβη (ALT και AST), σε πειραματόζωα με αντιοξειδωτική προετοιμασία με χρήση δεφεροξαμίνης. Επιπροσθέτως, παρατηρήσαμε μικρότερη βλάβη των ηπατικών ιστών στην ομάδα της δεφεροξαμίνης, που εκφράζεται τόσο με ιστοπαθολογικά ευρήματα, όσο και με τα αποτελέσματα των μετρήσεων των αντιοξειδωτικών δεικτών στον ηπατικό ιστό. Ο περιορισμός της μελέτης είναι η σύντομη περίοδος παρακολούθησης των 6 ωρών. Παρόλο που έχει προκληθεί επαρκής βλάβη I/E στο χρονικό σημείο της επαναιμάτωσης του παρεγχύματος του ήπατος και αρκετές από την επιδράσεις της μπορούν να αξιολογηθούν στο χρόνο παρακολούθησης του πειράματος, η I/E προκαλεί επίδραση στη φυσιολογία του ήπατος που εκτείνεται 24-48 ώρες μετά την επαναιμάτωση. Πιστεύουμε ότι μια μεγαλύτερη περίοδος παρακολούθησης, θα μπορούσε πιθανώς να διερευνήσει εάν οι παρατηρούμενες αρχικές επιδράσεις της αντιοξειδωτικής προετοιμασίας με δεφεροξαμίνη παρέχουν ένα ευρύτερο μακροχρόνιο όφελος στο ήπαρ.

Συμπέρασμα

Η παρούσα μελέτη καταλήγει ότι η προετοιμασία με δεφεροξαμίνη σε μείζονες ηπατεκτομές με παρατεταμένη I/E βελτιώνει την ηπατική βλάβη. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι η δεφεροξαμίνη συσχετίζεται με αντιοξειδωτική προστατευτική επίδραση στη βλάβη I/E στο ήπαρ, πιο συγκεκριμένα βελτίωση των αντιοξειδωτικών δεικτών PCs και TBARS τόσο στον ορό, όσο και στον ηπατικό ιστό στο τέλος του πειράματος. Ακόμη παρατηρήθηκαν ελαττωμένη ιστολογική ηπατική νέκρωση στην ποιοτική αξιολόγηση, βελτιωμένοι βιοχημικοί ηπατικοί δείκτες και καλύτερες τελικές τιμές γαλακτικής οξύωσης στις ηπατεκτομές με συνοδό βλάβη I/E με προεγχειρητική χορήγηση δεφεροξαμίνης. Τα παραπάνω αποτελέσματα μπορούν να μεταφραστούν σε κλινικό όφελος σε ανθρώπινες μελέτες. Με αρκετές χειρουργικές επεμβάσεις που απαιτούν ακόμα χειρουργική παρέμβαση Pringle, πρέπει να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες προκειμένου να τυποποιηθεί το πρωτόκολλο χορήγησης δεφεροξαμίνης σε κλινικό επίπεδο και να διασαφηνιστούν οι μηχανισμοί λειτουργίας της αντιοξειδωτικής επίδρασης.

Περίληψη

Σκοπός: Σκοπός του πειράματος είναι να εκτιμηθεί κατά πόσον η αντιοξειδωτική προετοιμασία με δεφεροξαμίνη μπορεί να ελαττώσει τον τραυματισμό της ισχαιμίας/επαναιμάτωσης του ήπατος που σχετίζεται με εκτεταμένη ηπατεκτομή σε χοίρους.

Μέθοδοι: Δεκαοκτώ χοίροι χωρίστηκαν τυχαία σε ομάδες: Δεφεροξαμίνης (DFO) και Χειρουργείου μόνο (SO). Οι χοίροι υποβλήθηκαν σε λαπαροτομία, προσωρινό αποκλεισμό των δεξιών και μέσων ηπατικών αγγείων και ηπατικού πόρου και ακολούθως σε αριστερή ηπατεκτομή. Η ομάδα DFO έλαβε IV δεφεροξαμίνη πριν από την πρόκληση ισχαιμίας του ήπατος. Η παρακολούθηση πραγματοποιήθηκε για 6 ώρες και τα δείγματα (Protein carbonyls (PC), Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), Ιστολογία, ALT, AST, Lactic acid και WBC) συλλέχθηκαν στα 0, 60 και 360 λεπτά.

Αποτελέσματα: Οι αντιοξειδωτικοί δείκτες PC και TBARS είχαν σημαντικά χαμηλότερη συγκέντρωση και υψηλότερα ποσοστά μείωσης στον ορό και τον ηπατικό ιστό της ομάδας DFO. Η ιστολογική εξέταση του ήπατος έδειξε λιγότερη φλεγμονή και νέκρωση στην ομάδα DFO. Τα ηπατικά ένζυμα και οι μετρήσεις γαλακτικού οξέος έδειξαν υψηλότερο ρυθμό μείωσης στην ομάδα DFO στο τέλος του πειράματος.

Συμπεράσματα: Αυτή η πειραματική μελέτη τεκμηριώνει ένα πρώιμο προστατευτικό αποτέλεσμα της χορήγησης δεφεροξαμίνης σε μείζονες ηπατεκτομές έναντι της βλάβης ισχαιμίας/επαναιμάτωσης στο ήπαρ.

Abstract

Purpose: The purpose of the experiment is to evaluate whether antioxidant preconditioning with Deferoxamine can attenuate liver ischemia reperfusion injury associated with extended hepatectomy in swine.

Methods: Eighteen swine were randomly assigned to two groups: Deferoxamine (DFO) and Surgery Only (SO). The porcine in both groups were subjected to laparotomy, prolonged temporary occlusion of right and middle hepatic pedicles and subsequent left hepatectomy. DFO group received IV deferoxamine prior to induction of liver ischemia. Monitoring was performed for 6 hours and samples (Protein carbonyls, Thiobarbituric acid reactive substances, Histology, ALT, AST, Lactic acid and WBC) were drawn at 0, 60 and 360 mins.

Results: Protein carbonyls and Thiobarbituric acid reactive substances had significantly lower concentration and higher reduction rates in serum and liver tissue of DFO group. The histological examination of liver tissue showed less inflammation and necrosis in DFO group. Hepatic enzymes and lactic acid measurements showed higher reduction rate in DFO group by the end of the experiment.

Conclusions: This experimental study documents an early protective effect of deferoxamine administration in major hepatectomies against liver ischemia/reperfusion injury.

Βιβλιογραφία

1. Angelopoulou R. Embryology: Pashalidis P.; 1993
2. Sadler TW. Langman's Medical Embryology: Williams & Wilkins; 1994
3. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, et al. Skandalakis' Surgical anatomy the embryologic and anatomic basis of modern surgery. New York, N.Y.: McGraw Hill Medical; 2004
4. Snell RS. Clinical anatomy for medical students. 5th ed. Boston ; London: Little, Brown; 1995. x, 898 p. p.
5. Longmire WPJ, Tompkins RK :Anatomy. In Longmire WPJ, Tompkins RK (eds): Manual of Liver Surgery New York, Springer-Verlag, 1981,pp.13-25
6. Couinaud C. Le Foie: Etudes anatomiques et chirurgicales.: Paris: Masson; 1957
7. Couinaud C. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. Dig Surg. 1999;16(6):459-67.
8. Healey JE, Jr., Schroy PC, Sorensen RJ. The intrahepatic distribution of the hepatic artery in man. J Int Coll Surg. 1953;20(2):133-48.
9. Michels NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. Am J Surg 1966;112:337-47
10. Hiatt JR, Gabbay J, Busuttil RW. Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases. Ann Surg. 1994;220(1):50-2.
11. Karaliotas CC, Broelsch CE, Habib NA, SpringerLink (Online service). Liver and Biliary Tract Surgery Embryological Anatomy to 3D-Imaging and Transplant Innovations. Vienna: Springer-Verlag/Wien; 2006

12. Covey AM, Brody LA, Getrajdman GI, et al. Incidence, patterns, and clinical relevance of variant portal vein anatomy. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1055-64
13. Sureka B, Patidar Y, Bansal K, Rajesh S, Agrawal N, Arora A. Portal vein variations in 1000 patients: surgical and radiological importance. *Br J Radiol*. 2015;88(1055):20150326.
14. Lauth WW, Greenway CV. Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology*. 1987;7(5):952-63.
15. Varotti G, Gondolesi GE, Goldman J, et al. Anatomic variations in right liver living donors. *J Am Coll Surg* 2004;198:577-82.
16. Soyer P, Bluemke DA, Choti MA, Fishman EK. Variations in the intrahepatic portions of the hepatic and portal veins: findings on helical CT scans during arterial portography. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164(1):103-8.
17. Townsend CM. *Sabiston textbook of surgery : the biological basis of modern surgical practice*. 19th ed. Philadelphia, Pa. ; London: Saunders; 2012. xxv, 2124 p. P
18. Brunicaudi FAD, Billiar TR, Dunn DL, et al. Liver. In: *Principles of Surgery*. McGraw-Hill Professional Publishing, 2014
19. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, et al. 'Skandalakis' *Surgical anatomy the embryologic and anatomic basis of modern surgery*. New York, N.Y.: McGraw Hill Medical; 2004.
20. Gartner LP, Hiatt JL. *Color textbook of histology*. 2nd ed. Philadelphia ; London: Saunders; 2001. 577 p. p

21. Human Anatomy & Physiology + New MasteringA&P with Pearson etext. Benjamin-Cummings Pub Co. 2012
22. Kmiec Z (2001). Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol. Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology.* 161. pp. iii–xiii, 1–151
23. Gebhardt R :Metabolic zonation of the liver: Regulation and implications for liver function. *Pharmacol Ther* 53:275,1992
24. Lentz TL: *Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure.* Philadelphia, WB Saunders, 1971
25. Wisse E, Braet F, Luo D, et al. Structure and function of sinusoidal lining cells in the liver. *Toxicol Pathol* 1996; 24:100
26. Molino G: The functioning liver mass. *Rie Clin Lab* 21:9, 1991
27. Pocock, Gillian (2006). *Human Physiology (Third ed.)*. Oxford University Press. p. 404
28. Smedsrod B, De Bleser PJ, Braet F, et al. Cell biology of liver endothelial and Kupffer cells. *Gut* 1994;35:1509
29. Boyer JL. Bile formation and secretion. *Compr Physiol.* 2013;3(3):1035-78
30. Hall JE, Guyton AC. *Guyton and Hall textbook of medical physiology.* 12th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2011. xix, 1091 p. p.
31. Zuidema GD, Yeo CJ, Orringer MB, Heitmiller R, Dempsey DT, Turcotte JG, et al. *Shackelford's surgery of the alimentary tract.* 5th ed. Philadelphia ; London: Saunders; 2002.

32. Martins AC, Machado MA, Ferraz AA. Porcine liver : experimental model for the intrahepatic glissonian approach. *Acta Cir Bras* 2008;23(2):204-207.
33. Court FG, Wemyss-Holden SA, Morrison CP et al. Segmental nature of the porcine liver and its potential as a model for experimental partial hepatectomy. *Br J Surg*. 2003;90(4):440-4.
34. Dyce DVM, Sack, W.O., Wensing, C.J. *Textbook of veterinary Anatomy* 4th edition, Saunders 2010.
35. Teoh NC , Farrell GC. Hepatic ischemia reperfusion injury : pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 891-902
36. Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: 15-26
37. Jaeschke H. Mechanisms of reperfusion injury after warm ischemia of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5: 402-8.
38. Toledo-Pereyra LH, Simmons RL, Najarian JS. Protection of the ischemic liver by donor pretreatment before transplantation. *Am J Surg* 1975; 129:513-17
39. E.E.Douzinas, O. Livaditi, M.K. Tasoulis et al., Nitrosative and oxidative stresses contribute to post ischemic liver injury following severe hemorrhagic shock: the role of hypoxemic resuscitation , *PloS ONE*, vol 7, no. 3, Article ID e32968, 2012

40. N. Arkadopoulos, G.Defterevos, C.Nastos et al., Development of a porcine model of post-hepatectomy liver failure, *Journal of Surgical Research*, vol. 170, no.2, pp. e233- e242,2011
41. F. Serracino-Inglott, N. A. Habib, and R.T. Mathie, Hepatic ischemia reperfusion injury, *American Journal of Surgery*, vol.181, no.2, 160-166, 2001
42. Y. Chen and X. Xie, Tacrolimus attenuates myocardium damage to the total hepatic ischemia-reperfusion via regulation of the mitochondrial function, *Journal of Surgical Research*, vol.172, no.1, 47-54, 2012
43. Nastos, K. Kalimeris, N. Papoutsidakis et al., Antioxidant treatment attenuates intestinal mucosal damage and gut barrier dysfunction after major hepatectomy. Study in a porcine model, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol.15, no.5, 809-817, 2011
44. K. Kalimeris, C. Nastos, N. Papoutsidakis et al., Iron chelation prevents lung injury after major hepatectomy, *Hepatology Research*, vol.40, no.8,841-850, 2010.
45. Gonzalez-Flecha B., Cutrin JC, BoverisA. Time course and mechanism of oxidative stress and tissue damage in rat liver subjected to in vivo ischemia-reperfusion. *J Clin Invest* 1993; 91:456-464
46. Dhar DK., Takemoto Y., Nagasue N., Uchida M., Ono T., Nakamura T., FK-506 maintains cellular calcium homeostasis in ischemia-reperfusion injury of the canine liver . *J Surg Res* 1996; 60:142-146

47. Blum H., Osbakken MD, Johnson RG, Jr. Sodium flux and bioenergetics in the ischemic rat liver. *Magn Reson Med* 1991; 18:348-357
48. Vollmar B., Menger MD., Glasz J., Leiderer R, Messmer K., Impact of leukocyte- endothelial cell interaction in hepatic ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 1994; 267:786-93
49. Zhang B., Borderie D, Sogni P, Soubrane O, Houssin D, Calmus Y., NO mediated vasodilation in the rat liver. Role of hepatocytes and liver endothelial cells. *J Hepatol* 26:1348-1355, 1997
50. Mc Cuskey RS., Morphological mechanisms for regulating blood flow through hepatic sinusoids. *Liver* 20:3-7, 2000
51. Ming Z, Han C, Lauth WW. Nitric oxide mediates hepatic arterial vascular escape from norepinephrine-induced constriction. *Am J Physiol Gastrointest liver Physiol* 277:1200- 1206,1999
52. Wiest R., Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension:too much,not enough. *Hepatology* 35:478-491, 2002
53. Stewart AG, Barker JE, Hickey MJ. Nitric oxide in ischemia reperfusion injury. In:Grace PA, Mathie RT, editors. *Ischemia reperfusion injury*. 1st ed. Oxford:Blackwell Science,1999,180-195
54. Shiraishi M, Hiroyasu S, Nagahama M, et al. Role of exogenous L-arginine in hepatic ischemia reperfusion injury. *J Surg Res* 1997; 69:429-34

55. Koeppel TA, Thies JC, Schemmer P, Trauner M, Gebhard MM, Otto G, et al., Inhibition of nitric oxide synthesis in ischemia-reperfusion of the rat liver is followed by impairment of hepatic microvascular blood flow. *Journal of hepatology* 1997; 27:163-69
56. Scommotau S, Uhlmann D, Loffler BM, Breu V, Spiegel HU. Involvement of endothelin-nitric oxide balance in hepatic ischemia- reperfusion injury. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384:65-70
57. Goto M, Takei Y, Kawano S, Nagano K, Tsuji S, Masuda E, Nishimura Y, Okumura S, Kashiwagi T, Fusamoto H, Kamada T. Endothelin-1 involved in the pathogenesis of ischemia-reperfusion liver injury by hepatic microcirculatory disturbances. *Hepatology* 19:675-81,1994
58. Pannen BH, Bauer M, Noldge-Schomburg GF, Zhang JX, Robotham JL, ClemensMG, Geiger KK. Regulation of hepatic blood flow during resuscitation from hemorrhagic shock:role of NO and endothelins. *Am J Physiol* 1997;272:2736-45
59. Vollmar B, Richter S, Menger MD, Leukocyte stasis in hepatic sinusoids. *Am J Physiol* 1996;270:798-803.
60. Jaeschke H. Preservation injury: mechanisms, prevention and consequences. *J Hepatol*25:774-780,1996
61. Liu TZ, Lee KT, Chern CL, Cheng JT, Stern A, Tsai LY. Free radical-triggered hepatic injury of experimental obstructive jaundice of rats involves overproduction of proinflammatory cytokines and enhanced activation of nuclear factor kappaB. *Ann Clin Lab Sci* 2001; 31:383-390

62. Arii S, Monden K, Adachi Y, Zwang W, Higashitsuji H, Furutani M, et al. Pathogenic role of kupffer cell activation in the reperfusion injury of cold-preserved liver. *Transplantation* 1994;58:1072-7
63. Kiuchi T, Oldhafer KJ, Schlitt HJ, Nashan B, Deiwick A, Wonigeit K, et al. Background and prognostic implications of perireperfusion tissue injuries in human liver transplants: a panel histochemical study. *Transplantation*. 1998;66:737-47
64. Li JM and Shah AM. Differential NADPH versus NADHdependent superoxide production by phagocyte-type endothelial cell NADPH oxidase. *Cardiovasc Res* 52:477- 486, 2001
65. M. Mendes Braz, M. Elias-Miro, M.B. Jimenez-Castro, A. Casillas-Ramirez, F.S. Ramalho and C. Peralta, The current state of knowledge of hepatic ischemia- reperfusion injury based on its study in experimental models. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 2012
66. Montalvo Jave EE, Escalante-Tattersfield T, Ortega-Salgado JA, Pina E, Geller DA. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 2008 Jun 1;147(1):153-9. Epub 2007 Jul 27
67. Bilbao G, Contreras JL, Eckhoff DE, Mikheeva G, Krasnykh V, Douglas JT, Thomas FT, Thomas JM, Curiel DT. Reduction of ischemia-reperfusion injury of the liver by in vivo adenovirusmediated gene transfer of the antiapoptotic Bcl-2 gene. *Ann Surg* 1999;230:185-93

68. Gujral JS, Bucci TJ, Farhood A, Jaeschke H. Mechanism of cell death during warm hepatic ischemia- reperfusion in rats:apoptosis or necrosis? *Hepatology* 2001;33:397-405
69. Lemasters JJV. Necrapoptosis and the mitochondrial permeability transition:shared pathways to necrosis and apoptosis. *Am J Physiol* 1999;276:1-6
70. Hoffman, Ronald; Jr, Edward J. Benz; Silberstein, Leslie E.; Heslop, Helen; Weitz, Jeffrey; Anastasi, John (2012). *Hematology: Diagnosis and Treatment* (6 ed.). Elsevier Health Sciences. p. 515
71. Ballas SK, Zeidan AM, Duong VH, DeVeaux M, Heeney MM (July 2018). "The effect of iron chelation therapy on overall survival in sickle cell disease and β -thalassemia: A systematic review". *Am. J. Hematol.* 93 (7): 943–952
72. Miyajima, Hiroaki; Takahashi, Yoshitomo; Kamata, Tadashi; Shimizu, Hideaki; Sakai, Naoki; Gitlin, Jonathan D. (1997). "Use of desferrioxamine in the treatment of aceruloplasminemia". *Annals of Neurology.* 41 (3): 404–7
73. Zeng L, Tan L, Li H, Zhang Q, Li Y, Guo J (2018). "Deferoxamine therapy for intracerebral hemorrhage: A systematic review". *PLoS ONE.* 13 (3): e0193615
74. Yawalkar SJ (1993). "Milestones in the research and development of desferrioxamine". *Nephrol. Dial. Transplant.* 8 Suppl 1: 40–2

75. Hoffman, Ronald; Jr, Edward J. Benz; et al. Hematology: Diagnosis and Treatment (6 ed.). Elsevier Health Sciences. p. 515 (2012)
76. Lee, Hwa-Jeong; Lee, Jun; Lee, Sun-Kyung; et al. "Differential regulation of iron chelator-induced IL-8 synthesis via MAP kinase and NF- κ B in immortalized and malignant oral keratinocytes". BMC Cancer. 7: 176 (2007)
77. Choi, E. Y.; Kim, E. C.; Oh, H. M.; et al. "Iron chelator triggers inflammatory signals in human intestinal epithelial cells: Involvement of p38 and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways". Journal of Immunology. 172 (11): 7069–77 (2004)
78. Serracino-Inglott F, Habib NA, Mathie RT. Hepatic ischemia-reperfusion injury. Am J Surg. 2001;181(2):160–166
79. Nastos C, Kalimeris K, Papoutsidakis N, et al. Global Consequences of Liver Ischemia/Reperfusion Injury. Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2014
80. Gillian C Smith, Francisco Alpendurada, John Paul Carpenter, et al. Effect of deferiprone or deferoxamine on right ventricular function in thalassemia major patients with myocardial iron overload. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2011, 13:34
81. Liu P, McGuire GM, Fisher MA, et al. Activation of Kupffer cells and neutrophils for reactive oxygen formation is responsible for endotoxin-enhanced liver injury after hepatic ischemia. Shock 01 Jan 1995, 3(1):56-62

82. Trevisan, M. (2001). "Correlates of Markers of Oxidative Status in the General Population". *American Journal of Epidemiology*. 154 (4): 348–356
83. Butterfield DA, and Stadtman ER. Protein oxidation processes in aging brain. *Advances in Cell Aging and Gerontology Volume 2*, edited by Timiras PS and Bittar EE. Greenwich, CT: JAI Press, 1997, pp. 161–191.
84. Levine RL. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radic Biol Med* 32: 790–796, 2002.
85. Stadtman ER and Levine RL. Protein oxidation. *Ann NY Acad Sci* 899: 191–208, 2000
86. Ricky Harminder Bhogal, Stuart M. Curbishley, Christopher J. Weston, David H. Adams and Simon C. Afford Reactive Oxygen Species Mediate Human Hepatocyte Injury During Hypoxia/Reoxygenation *LIVER TRANSPLANTATION* 16:1303-1313, 2010
87. Yuichiro J. Suzuki, Marina Carini and D. Allan Butterfield Protein Carbonylation *ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING* Volume 12, Number 3, 2010
88. Stadtman ER. Protein oxidation in aging and age-related diseases. *Ann NY Acad Sci*. 2001 Apr; 928:22-38.
89. Nystrom T, Role of oxidative carbonylation in protein quality control and senescence *EMBO Journal* (2005) 24, 1311–1317)

90. Pryor, William (1991). «The antioxidant nutrients and disease prevention— what, do we know and what, do we need to find out?». *Am J Clin Nutr* 53 (1 Suppl): 391–393
91. Janero (1990). «Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury». *Free Radic Biol Med* 9 (6): 515–40.
92. Jardine, Daniel; Antolovich, Michael; Prenzler, Paul D.; Robards, Kevin (2002). "Liquid Chromatography–Mass Spectrometry (LC-MS) Investigation of the Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS) Reaction". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 50 (6): 1720–1724.
93. Nai-Wen T, Ya-Ting C, Chi-Ren H, et al. "Association between Oxidative Stress and Outcome in Different Subtypes of Acute Ischemic Stroke". *BioMed Research International*. 2014: 1–7
94. Schimke, I.; Kahl, P. E.; Romaniuk, P.; Papias, B. "Concentration of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) in serum following myocardial infarct". *Klinische Wochenschrift*. 64 (23): 1237–9.
95. Gujral JS, Bucci TJ, Farhood A, Jaeschke H. Mechanism of cell death during warm hepatic ischemia-reperfusion in rats: apoptosis or necrosis? *Hepatology*. 2001;33(2):397–405
96. DeBoer DA, Clark RE. Iron chelation in myocardial preservation after ischemia-reperfusion injury: the importance of pretreatment and toxicity. *Ann Thorac Surg*. 1992;53(3):412–418

97. Rana MW, Shapiro MJ, Ali MA, Chang YJ, Taylor WH. Deferoxamine and hespan complex as a resuscitative adjuvant in hemorrhagic shock rat model. *Shock*. Apr;17(4):339-42 2002.
98. Glantzounis GK, Salacinski HJ, Yang W, Davidson BR, Seifalian AM. The contemporary role of antioxidant therapy in attenuating liver ischemia-reperfusion injury: a review. *Liver Transpl* 2005;11:1031.
99. Pryor, W. A. (1991). "The antioxidant nutrients and disease prevention-what do we know and what do we need to find out?". *The American Journal of Clinical Nutrition*. 53 (1 Suppl): 391–393
100. Levine RL, Williams JA, Stadtman ER, Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Meth Enzymol* 1994; 233:346
101. Pringle JH. V. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg* 1908;48(4):541–549
102. Dixon E, Vollmer CM Jr, Bathe OF, Sutherland F. Vascular occlusion to decrease blood loss during hepatic resection. *Am J Surg*. Jul;190(1):75-86 2005.
103. Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev* 2009;89:1269.
104. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994;81(5): 637–647
105. Clavien PA, Harvey PR, Sanabria JR, et al. Lymphocyte adherence in the reperfused rat liver: mechanisms and effects. *Hepatology* 1993;17(1):131–142

106. Tsuchihashi S, Fondevila C, Shaw GD, et al. Molecular characterization of rat leukocyte P- selectin glycoprotein ligand-1 and effect of its blockade: protection from ischemia-reperfusion injury in liver transplantation. *J Immunol* 2006;176(1):616–624
107. Liu S, Li X, Li H, Guo L, Zhang B, Gong Z et al. Longer duration of the Pringle maneuver is associated with hepatocellular carcinoma recurrence following curative resection. *J Surg Oncol* 2016;114(1):112-118
108. Yang Y, Fu SY, Lau WY, Lai E, Li AJ, Pan ZY et al. Selective main portal vein clamping to minimize the risk of recurrence after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2012;59(117):1560–1565
109. Makuuchi M, Mori T, Gunven P, Yamazaki S, Hasegawa H. Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164(2):155–158
110. Elie K Chouillard , Andrew A Gumbs , Daniel Cherqui Vascular clamping in liver surgery: physiology, indications and techniques *Annals of Surgical Innovation and Research* 2010, 4:2
111. Huang J, Tang W, Hernandez-Alejandro R, Bertens KA, et al. Intermittent hepatic inflow occlusion during partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma does not shorten overall survival or increase the likelihood of tumor recurrence. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(28):e288
112. Shimoda M, Iwasaki Y, Sawada T, Kubota K. Protective effect of ischemic preconditioning against liver injury after major hepatectomy

- using the intermittent pringle maneuver in swine. *Pathobiology*. 2007;74(1):42–49
113. Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg* 2000;232(2):155–162
 114. Makuuchi M, Mori T, Gunven P, et al. Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164(2):155–158
 115. Shimoda M, Iwasaki Y, Okada T, Kubota K. Edaravone inhibits apoptosis caused by ischemia/reperfusion injury in a porcine hepatectomy model. *World J Gastroenterol* 2012;18(27):3520– 3526
 116. Kato M, Sawada T, Kita J, et al. Erythropoietin ameliorates early ischemia-reperfusion injury following the Pringle maneuver. *World J Gastroenterol* 2010;16(38):4838– 4845
 117. Shimoda M, Sawada T, Iwasaki Y, et al. Erythropoietin strongly protects the liver from ischemia- reperfusion injury in a pig model. *Hepatogastroenterology* 2009; 56(90):470–475
 118. Bulucu F, Ocal R, Karadurmus N, Sahin M, et al. Effects of N-acetylcysteine, deferoxamine and selenium on doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Biol Trace Elem Res*. 2009; 132:184Y196.
 119. Fraga CM, Tomasi CD, Biff D, Topanotti MF et al. The effects of N-acetylcysteine and deferoxamine on plasma cytokine and oxidative damage parameters in critically ill patients with prolonged hypotension: a randomized controlled trial. *J Clin Pharmacol*. 2012; 52:1365Y1372

120. Jacobs DM, Julsrud JM, Bubrick MP. Iron chelation with a deferoxamine conjugate in hemorrhagic shock. *J Surg Res.* 1991 Dec;51(6):484-90
121. Bauer M, Feucht K, Ziegenfuss T, Marzi I. Attenuation of shock-induced hepatic microcirculatory disturbances by the use of a starch-deferoxamine conjugate for resuscitation. *Crit Care Med.* Feb;23(2):316-22 1995
122. Omar R, Nomikos I, Piccorelli G, et al. Prevention of postischaemic lipid peroxidation and liver cell injury by iron chelation. *Gut.* 1989;30(4):510–514
123. Tokyol C, Yilmaz S, Kahraman A, et al. The Effects of Desferrioxamine and Quercetin on Liver Injury Induced by Hepatic Ischaemia-Reperfusion in Rats. *Acta chirurgica belgica*, 2006, 106, 68-72
124. Smyrniotis V, Arkadopoulos N, Kostopanagiotou G et al. Attenuation of ischemic injury by N-acetylcysteine preconditioning of the liver. *J Surg Res.* 2005; 129:31Y37
125. Arkadopoulos N, Nastos C, Kalimeris K, et al. Iron Chelation for Amelioration of Liver Ischemia- Reperfusion Injury. *Hemoglobin*, 34:3, 265-277
126. Shimoda M, Yoshimi I, Suzuki S. A Protective Effect of Silvelestat From Ischemia/Reperfusion Injury in a Porcine Hepatectomy Model. *Int Surg* 2018;103:191-198