



POLITECNICO
MILANO 1863

SCUOLA DI INGEGNERIA INDUSTRIALE
E DELL'INFORMAZIONE

Sviluppo di un protocollo di prova per la caratterizzazione sperimentale delle proprietà meccaniche e adesive di sigillanti per la chirurgia pancreatica

TESI DI LAUREA MAGISTRALE IN
BIOMEDICAL ENGINEERING - INGEGNERIA BIOMEDICA

Autori: Matteo Natale, Lorenzo Picerno

ID Studente: 975312, 976302

Relatore: Prof.ssa Maria Laura Costantino

Correlatori: Prof. Francesco De Gaetano, Prof. Francesco Cellesi, Dott.
Arianna Callera

Anno Accademico: 2022-2023

Sommario

Il pancreas rappresenta una delle ghiandole fondamentali dell'organismo umano, svolgendo sia funzioni esocrine che endocrine per consentire e migliorare l'attività svolta dal sistema digerente. Questa ghiandola può essere soggetta a diverse patologie, sia non neoplastiche come la pancreatite e il diabete, sia neoplastiche come il cancro pancreatico, che costituisce il tumore più letale dell'apparato digerente essendo caratterizzato da una bassa sopravvivenza nei pazienti.

Interventi chirurgici come la pancreatico-duodenectomia contribuiscono a migliorare l'efficacia del trattamento; tuttavia, non sono privi di rischi di complicanze post-operatorie. La complicanza più comune è rappresentata dalla fistola pancreatica (POPF), la cui principale problematica deriva dalla mancanza di studi approfonditi su di essa, comportando una carenza di dispositivi appositamente progettati per questa procedura.

Allo scopo di superare le problematiche presentate è nata una collaborazione tra l'Istituto Clinico Humanitas e il Politecnico di Milano. La finalità principale è quella di realizzare un sigillante, specifico per il tessuto pancreatico, che possa sostituire la classica anastomosi con fili di sutura.

La caratterizzazione meccanica di colle e adesivi utilizzati nella chirurgia pancreatica rappresenta però ancora oggi una lacuna nella letteratura scientifica, poiché non esiste un protocollo standardizzato per tale scopo. Pertanto, al fine di colmare questa mancanza, è stata sviluppata la seguente trattazione, con l'obiettivo principale di ideare una procedura *ad hoc*.

La procedura proposta ha coinvolto l'utilizzo di porzioni di tessuto prelevate dal pancreas di suino, scelta mirata poiché questo tessuto presenta notevoli analogie in termini di proprietà meccaniche rispetto a quello umano. Tali porzioni di tessuto sono state unite utilizzando colle e adesivi chirurgici comunemente disponibili in commercio.

Attraverso questo approccio innovativo, è stato possibile analizzare e valutare lo sforzo di adesione per ciascuna colla e adesivo tramite prove di trazione monoassiale e lap-shear. A tal fine sono state utilizzate le norme "ASTM F2258-05: Standard test method for strength properties of tissue adhesives in tension" e "ASTM F2255-05: Standard test method for strength properties of tissue adhesives in lap-shear by tension loading", ap-

portando alcune modifiche per adattarle allo scopo di questo progetto.

Il primo interesse di questo studio è quello di realizzare un set-up sperimentale in grado di consentire il corretto svolgimento di prove di trazione monoassiale e lap-shear tramite l'utilizzo della stessa macchina di prova.

È stato dunque definito un protocollo di caratterizzazione che consentisse l'ottenimento di curve forza-spostamento e sforzo-tempo il più corrette possibili, insieme a valori di sforzo di adesione per ciascuna colla e adesivo chirurgico, calcolati tramite il rapporto fra la forza massima raggiunta all'interno di ciascuna prova e la rispettiva area di contatto.

In particolare, le colle chirurgiche impiegate sono state BioGlue[®] (CryoLife, Inc., Kennebec, USA), colla a base di cianoacrilato (Super Attak[®], Loctite Corporation, Düsseldorf, Germany), Tisseel[®] (Baxter Healthcare, Zurich, Switzerland) e Floseal[®] (Baxter Healthcare, Zurich, Switzerland). Per queste il valore di sforzo di adesione medio ottenuto per le prove di trazione monoassiale è di 0.24 ± 0.04 kPa, 0.13 ± 0.04 kPa, 0.19 ± 0.04 kPa e 0.11 ± 0.02 kPa, mentre per le prove di lap-shear i valori ottenuti risultano rispettivamente 0.11 ± 0.05 kPa, 0.16 ± 0.03 kPa, 0.05 ± 0.02 kPa e 0.08 ± 0.03 kPa. Allo stesso modo, gli adesivi chirurgici studiati sono stati TachoSil[®] (Corza Health, San Diego, USA), Hemopatch[®] (Baxter Healthcare, Zurich, Switzerland), Tabotamp Emostatico[®] (Ethicon SARL, Neuchâtel, Switzerland) e Tabotamp Fibrillar[™] (Ethicon, Inc., San Lorenzo, Puerto Rico). I valori di sforzo medio di adesione ottenuti durante le prove di trazione monoassiale risultano rispettivamente 0.10 ± 0.04 kPa, 0.16 ± 0.02 kPa, 0.44 ± 0.05 kPa e 0.37 ± 0.06 kPa. Le prove di lap-shear ad essi associate hanno invece restituito valori di sforzo medio di adesione pari a 0.04 ± 0.02 kPa, 0.17 ± 0.07 kPa, 0.40 ± 0.11 kPa e 0.17 ± 0.07 kPa.

Da tali risultati, emerge come Tabotamp Emostatico mostri la maggior resistenza meccanica sia nelle prove di trazione monoassiale che di lap-shear. D'altra parte, fra le colle chirurgiche analizzate BioGlue e Cianoacrilato hanno mostrato una miglior capacità adesiva al tessuto pancreatico. In particolare, BioGlue presenta maggior resistenza meccanica nelle prove di trazione monoassiale, Cianoacrilato nelle prove di lap-shear.

Parole chiave: pancreas, afferraggi polimerici, colle e adesivi chirurgici, prove di trazione monoassiale, prove di lap-shear, caratterizzazione meccanica.

Abstract

The pancreas represents one of the fundamental glands in the human body, performing both exocrine and endocrine functions to enable and enhance digestive system activity. This gland can be subject to various pathologies, including non-neoplastic conditions like pancreatitis and diabetes, as well as neoplastic conditions like pancreatic cancer, which constitutes the most lethal tumor of the digestive system, characterized by low patient survival rates.

Surgical procedures like pancreaticoduodenectomy contribute to improving the effectiveness of treatment; however, they are not without risks of post-operative complications. The most common complication is represented by pancreatic fistula (POPF), whose main issue stems from the lack of in-depth studies on it, resulting in a shortage of devices specifically designed for this procedure.

In order to address these issues, a collaboration was established between the Humanitas Clinical Institute and the Politecnico of Milan. The main purpose was to develop a tissue-specific sealant for the pancreas that could replace the traditional suturing anastomosis. However, the mechanical characterization of glues and adhesives used in pancreatic surgery still remains a gap in scientific literature, as there is no standardized protocol for this purpose. Therefore, to address this lack, the following study was conducted with the main objective of devising an *ad hoc* procedure.

The proposed procedure involved the use of portions of swine pancreas tissue, a deliberate choice as this tissue exhibits significant similarities in terms of mechanical properties compared to the human counterpart. These tissue portions were bonded using commonly available surgical glues and adhesives.

Through this innovative approach, the adhesion strength of each adhesive was analyzed and evaluated through uniaxial tensile and lap-shear tests. For this purpose, the "ASTM F2258-05: Standard test method for strength properties of tissue adhesives in tension" and "ASTM F2255-05: Standard test method for strength properties of tissue adhesives in lap-shear by tension loading" standards were adapted with modifications to suit the project's objectives.

The primary aim of this study was to create an experimental setup capable of enabling

the proper execution of both uniaxial tensile and lap-shear tests using the same testing machine.

A characterization protocol was defined to obtain load-crosshead and stress-time curves as accurately as possible, along with adhesive stress values for each surgical glue and adhesive, calculated by the ratio of the maximum force reached within each test and the corresponding contact area.

Specifically, the surgical glues employed included BioGlue[®] (CryoLife, Inc., Kennesaw, USA), a cyanoacrylate-based adhesive (Super Attak[®], Loctite Corporation, Düsseldorf, Germany), Tisseel[®] (Baxter Healthcare, Zurich, Switzerland), and Floseal[®] (Baxter Healthcare, Zurich, Switzerland). The mean adhesive stress values obtained for the uniaxial tensile tests were 0.24 ± 0.04 kPa, 0.13 ± 0.04 kPa, 0.19 ± 0.04 kPa, and 0.11 ± 0.02 kPa, respectively. For the lap-shear tests, the corresponding values were 0.11 ± 0.05 kPa, 0.16 ± 0.03 kPa, 0.05 ± 0.02 kPa, and 0.08 ± 0.03 kPa.

Similarly, the studied surgical adhesives were TachoSil[®] (Corza Health, San Diego, USA), Hemopatch[®] (Baxter Healthcare, Zurich, Switzerland), Tabotamp Hemostatic[®] (Ethicon SARL, Neuchâtel, Switzerland), and Tabotamp Fibrillar[™] (Ethicon, Inc., San Lorenzo, Puerto Rico). The mean adhesive stress values obtained for the uniaxial tensile tests were 0.10 ± 0.04 kPa, 0.16 ± 0.02 kPa, 0.44 ± 0.05 kPa, and 0.37 ± 0.06 kPa, respectively. The corresponding lap-shear tests yielded instead mean adhesive stress values of 0.04 ± 0.02 kPa, 0.17 ± 0.07 kPa, 0.40 ± 0.11 kPa, and 0.17 ± 0.07 kPa.

From these results, it emerges that Tabotamp Hemostatic exhibits the highest mechanical resistance in both uniaxial tensile and lap-shear tests. On the other hand, among the surgical adhesives analyzed, BioGlue and Cyanoacrylate have demonstrated better adhesive capability to pancreatic tissue. Specifically, BioGlue shows higher mechanical resistance in uniaxial tensile tests, while Cyanoacrylate excels in lap-shear tests.

Keywords: pancreas, polymeric grips, surgical glues and adhesives, uniaxial tensile tests, lap-shear tests, mechanical characterization.

Indice

Sommario	i
Abstract	iii
Indice	v
Introduzione	1
1 Anatomia e fisiologia del pancreas	3
1.1 Anatomia del pancreas	3
1.2 Fisiologia del pancreas	6
1.2.1 Funzione esocrina	6
1.2.2 Funzione endocrina	7
1.3 Patologie del pancreas	8
1.3.1 Patologie non neoplastiche	8
1.3.2 Patologie neoplastiche	9
1.3.3 Trattamento per il cancro	11
1.4 Chirurgia pancreaticata	12
1.4.1 Pancreatico-duodenectomia	13
1.4.2 Complicanze post-operatorie	17
1.5 Confronto tra pancreas umano e pancreas animale	19
1.5.1 Confronto tra pancreas umano e pancreas suino	20
2 Stato dell'arte	25
2.1 Fili di sutura in chirurgia pancreaticata	25
2.2 Colle impiegate in ambito pancreaticata	27
2.2.1 Ethibloc	27
2.2.2 TachoSil	28
2.2.3 Dermabond (2-OCA)	29

2.2.4	Neoprene	29
2.2.5	Glubran2	31
2.2.6	BioGlue	31
2.3	Studi riguardanti sigillanti chirurgici su tessuto animale	32
3	Materiali e metodi	35
3.1	Fondamenti Teorici	35
3.1.1	Prove di trazione monoassiale	35
3.1.2	Prove di lap-shear	36
3.2	Normative di riferimento	36
3.3	Ottenimento e preparazione dei campioni	37
3.4	Macchina di prova e afferraggi	40
3.5	Scelta della resina e dimensionamento degli afferraggi: prove preliminari . .	43
3.6	Scelta della colla per consentire l'adesione di tessuto pancreatico agli afferraggi polimerici	47
3.7	Prove di trazione monoassiale	50
3.7.1	Realizzazione dei modelli 3D ed ottenimento degli afferraggi polimerici	50
3.7.2	Procedura di prova	52
3.7.3	Misura dello spostamento e verifica del set-up sperimentale	56
3.8	Prove di lap-shear	57
3.8.1	Realizzazione dei modelli 3D ed ottenimento dei componenti polimerici	57
3.8.2	Procedura di prova	59
3.8.3	Misura dello spostamento e verifica del set-up sperimentale	65
3.9	Adesivi chirurgici	66
3.9.1	TachoSil	66
3.9.2	Hemopatch	68
3.9.3	Tabotamp Emostatico	69
3.9.4	Tabotamp Fibrillar	71
3.10	Colle chirurgiche	73
3.10.1	BioGlue	73
3.10.2	Cianoacrilato	74
3.10.3	Tisseel	76
3.10.4	Floseal	77
3.11	Analisi statistica	79
4	Risultati	83
4.1	Prove preliminari	83

4.2	Prove di trazione monoassiale	85
4.2.1	Adesivi chirurgici	85
4.2.2	Colle chirurgiche	92
4.2.3	Misura dello spostamento e verifica del set-up sperimentale	99
4.3	Prove di lap-shear	102
4.3.1	Adesivi chirurgici	102
4.3.2	Colle chirurgiche	108
4.3.3	Misura dello spostamento e verifica del set-up sperimentale	115
4.4	Confronto tra adesivi chirurgici in trazione monoassiale	118
4.5	Confronto tra colle chirurgiche in trazione monoassiale	119
4.6	Confronto tra adesivi chirurgici in lap-shear	120
4.7	Confronto tra colle chirurgiche in lap-shear	122
5	Discussioni	123
5.1	Scelta della forza per lo svolgimento delle prove preliminari	123
5.2	Confronto tra adesivi chirurgici in trazione monoassiale	124
5.3	Confronto tra colle chirurgiche in trazione monoassiale	125
5.4	Confronto tra adesivi chirurgici in lap-shear	126
5.5	Confronto tra colle chirurgiche in lap-shear	127
5.6	Limitazioni delle prove sperimentali	127
6	Conclusioni e sviluppi futuri	131
	Bibliografia	135
A	Appendice A	147
A.1	Quote afferraggi polimerici per prove preliminari	147
A.2	Quote afferraggi polimerici per prove di trazione monoassiale	152
A.3	Quote afferraggi polimerici per prove di lap-shear	155
A.4	Quote afferraggi polimerici utili per la valutazione dell'influenza degli afferraggi polimerici sulla misura dello spostamento e verifica statica del set up sperimentale nelle prove di trazione monoassiale e di lap-shear	159
	Elenco delle figure	163
	Elenco delle tabelle	167

Introduzione

Il pancreas rappresenta una delle ghiandole fondamentali dell'organismo umano, svolgendo sia funzioni esocrine che endocrine per consentire e migliorare l'attività svolta dal sistema digerente. Questa ghiandola può essere soggetta a diverse patologie, sia non neoplastiche come la pancreatite e il diabete, sia neoplastiche come il cancro pancreatico, che costituisce il tumore più letale dell'apparato digerente essendo caratterizzato da una bassa sopravvivenza nei pazienti.

Interventi chirurgici come la pancreatico-duodenectomia contribuiscono a migliorare il successo del trattamento; tuttavia, sono tutt'altro che esenti da rischi di complicanze post-operatorie. La complicanza più frequente è rappresentata dalla fistola pancreatica (POPF), che presenta una problematica principale legata all'assenza di studi approfonditi in merito, il che implica la mancanza di dispositivi specificamente progettati per tale procedura.

Una possibile soluzione potrebbe consistere nello sviluppo di nuovi materiali, tecniche e dispositivi mirati per la chirurgia pancreatica, concepiti appositamente per l'ambiente del pancreas.

In quest'ottica, è stata avviata un'iniziativa collaborativa tra l'Istituto Clinico Humanitas e il Politecnico di Milano volta allo sviluppo di colle e adesivi chirurgici specifici per il pancreas come valide alternative al classico metodo di sutura. Ad oggi, infatti, tutti i tipi di sigillanti utilizzati sono nati per facilitare la chirurgia ma in ambiti medici diversi quali cardiaco, vascolare ed ortopedico. Al fine di sviluppare in futuro questo tipo di colla o adesivo per tessuto pancreatico occorre necessariamente essere in possesso di un valido protocollo di prova per testarne le caratteristiche meccaniche.

In questo contesto si inserisce la trattazione, attraverso la quale verranno descritte le procedure che hanno permesso la creazione di un protocollo di prova efficace per misurare le proprietà meccaniche di colle e adesivi chirurgici e verificarne l'aderenza al tessuto pancreatico prelevato da suino. Considerando che, allo stato attuale, non esiste un protocollo di test ben definito per l'analisi meccanica di sigillanti per la chirurgia pancreatica, l'obiettivo principale di questo progetto è identificare due principali tipologie di test in modo da tenere in considerazione ogni singolo particolare che possa influenzare le carat-

teristiche delle componenti biologiche tenute insieme attraverso varie tipologie di colle e adesivi chirurgici ad oggi in commercio.

Questi sforzi saranno utili in futuro a coloro che svilupperanno un tale dispositivo specifico per il tessuto pancreatico umano.

1 | Anatomia e fisiologia del pancreas

1.1. Anatomia del pancreas

Il pancreas è la seconda ghiandola extramurale più grande del corpo umano: essa misura, in media, 17-20 cm in lunghezza, 4-5 cm in altezza e 2-3 cm in spessore. Il suo peso si colloca in un range di 70-120 g, presenta una consistenza nodulare ed un colore tendente al rosato, dovuto alla sua abbondante micro-vascolarizzazione.

È situato nel retroperitoneo, anteriormente alle prime due vertebre lombari e dietro allo stomaco [18].

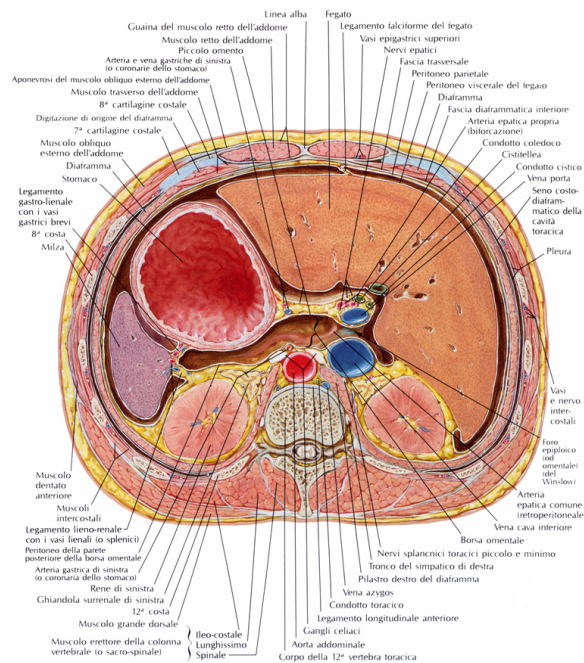


Figura 1.1: Sezione trasversale dell'addome [36].

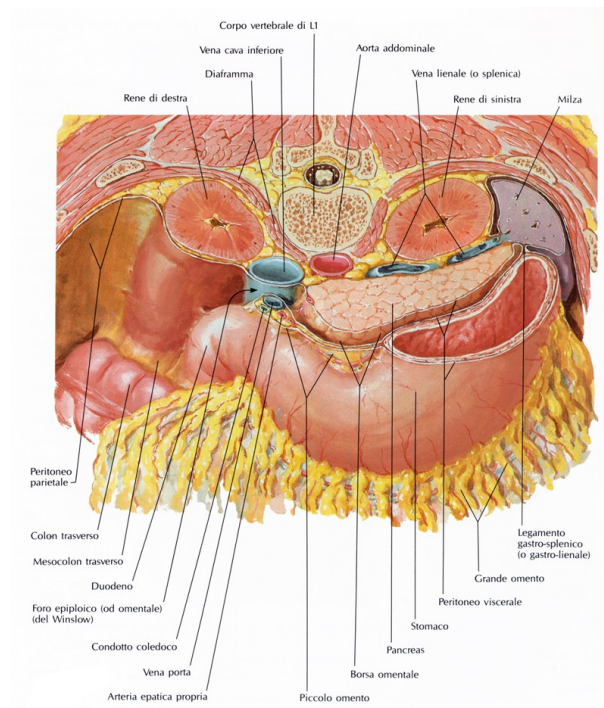


Figura 1.2: Sezione fronte-trasversale dell'addome [36].

Il pancreas è suddiviso in quattro parti anatomiche: la testa, il collo, il corpo e la coda. La testa si trova a destra della linea mediana all'interno dell'ansa C del duodeno, subito davanti alla vena cava, dove si uniscono le vene renali. Il processo uncinato si estende dalla testa del pancreas dietro la vena mesenterica superiore (SMV) e termina vicino all'arteria mesenterica superiore (SMA). Il collo è una breve porzione del pancreas che sovrasta la vena mesenterica superiore. Il corpo e la coda attraversano la linea mediana, si trovano anteriormente alla fascia del Gerota e al rene sinistro e terminano generalmente nell'ilo splenico.

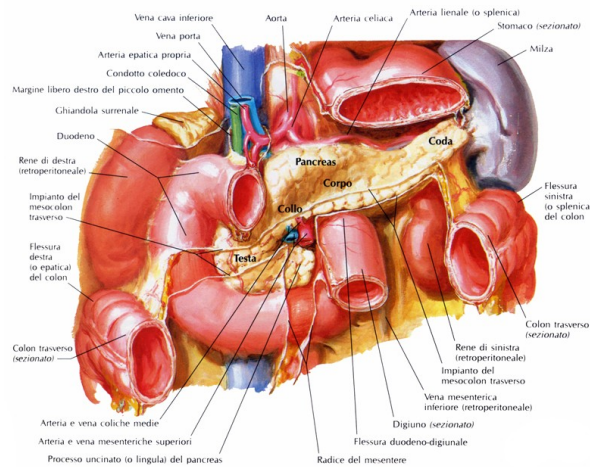


Figura 1.3: Anatomia del pancreas e relazione con le strutture adiacenti [36].

Il pancreas è irrorato da una complessa rete di arterie, che hanno origine dal tronco celiaco e dall'arteria mesenterica superiore. La testa e il processo uncinato ricevono il loro apporto sanguigno dalle arterie pancreaticoduodenali (anteriore e posteriore), che derivano superiormente dall'arteria epatica attraverso l'arteria gastroduodenale (GDA) e inferiormente dall'arteria mesenterica superiore (SMA).

Il collo, il corpo e la coda ricevono sangue arterioso dal sistema arterioso splenico. Numerose diramazioni si originano lungo l'arteria splenica, fornendo flusso sanguigno arterioso alla parte superiore dell'organo.

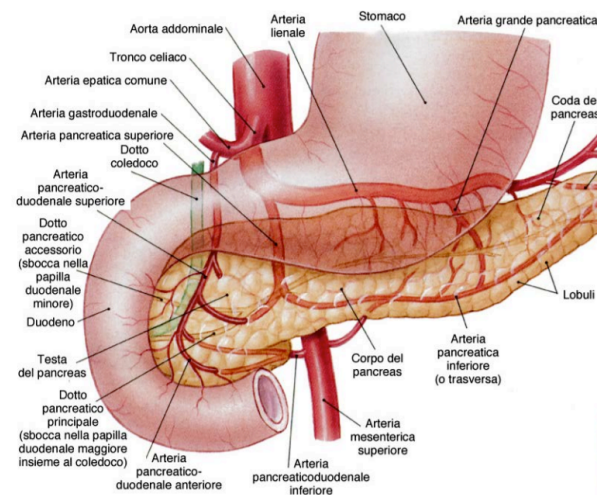


Figura 1.4: Schematizzazione dei vasi che circondano il pancreas [36].

Il drenaggio venoso avviene in modo simile all'apporto arterioso, con flusso sanguigno dalla testa del pancreas che confluisce nella vena mesenterica superiore (SMV), mentre il corpo e la coda drenano attraverso il sistema venoso splenico.

1.2. Fisiologia del pancreas

Il pancreas nell'essere umano è una ghiandola complessa che svolge sia funzioni esocrine che endocrine. Principalmente è composto da cellule acinose (85%) che svolgono un ruolo esocrino e da cellule insulari (2%) che svolgono un ruolo endocrino. Queste cellule sono immerse in una matrice extracellulare complessa che costituisce il 10% della ghiandola. Il restante 3-4% del pancreas è formato da un sistema di dotti epiteliali e vasi sanguigni [56].

1.2.1. Funzione esocrina

La parte esocrina del pancreas è coperta da una sottile capsula che forma numerosi lobuli, separati da setti di tessuto connettivo, che dividono ciascun lobulo in gruppi di adenomeri (acini), composti da una singola fila di cellule acinose o zimogeniche.

Il lume degli acini rappresenta l'inizio dei dotti intralobulari, che si uniscono al dotto pancreatico principale di Wirsung o al dotto pancreatico accessorio di Santorini. Il dotto pancreatico principale si collega al dotto biliare, che trasporta la bile dalla cistifellea. Qui, la bile e gli enzimi pancreatici entrano nel duodeno, in un punto chiamato "ampolla di Vater", consentendo così la digestione [18].

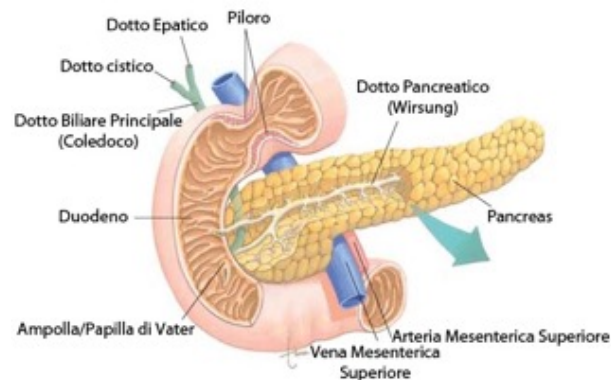


Figura 1.5: Rappresentazione schematica dei dotti pancreatici [6].

Le cellule acinose del pancreas producono quotidianamente da 1 a 2 litri di succo pancreatico, che ha un aspetto limpido e incolore. Questo succo è composto per il 70% di acqua e il 30% di enzimi, ha una pressione osmotica simile a quella dei fluidi extracellulari ed è alcalino, grazie alla presenza di bicarbonato di sodio. Il succo pancreatico fluisce nella seconda porzione del duodeno attraverso i dotti pancreatici in risposta a vari stimoli, sia nervosi che umorali, come la fame, la masticazione o gli odori del cibo.

Il succo pancreatico contiene enzimi responsabili della digestione, che possono essere suddivisi in tre gruppi principali a seconda del tipo di sostanze che digeriscono:

- L'amilasi per i carboidrati
- La lipasi per i grassi
- Le proteasi per le proteine

Le proteasi sono secrete come enzimi inattivi e diventano attivi in seguito all'ingresso nel duodeno, mentre le amilasi e le lipasi sono secrete come proteine attive.

1.2.2. Funzione endocrina

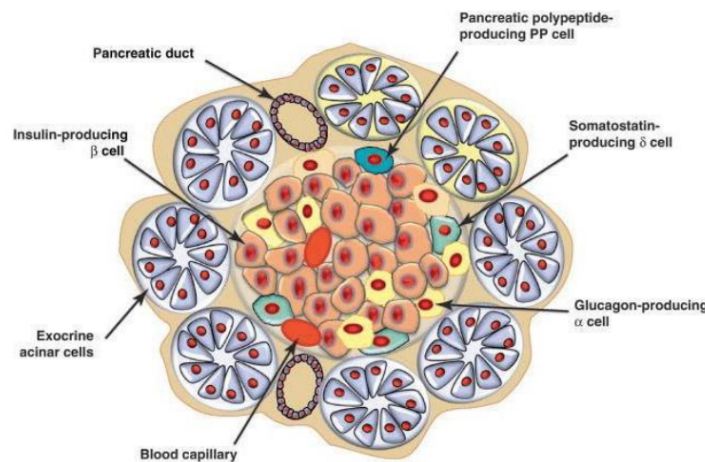


Figura 1.6: Distribuzione delle cellule pancreatiche endocrine [17].

Le cellule endocrine del pancreas si aggregano per formare le "isole di Langerhans", che sono sferoidali e sono incorporate nel tessuto esocrino.

Le cellule presenti in queste isole includono:

- Le cellule β (B), che rappresentano l'80% delle cellule totali e producono l'insulina, un ormone che riduce il livello di glucosio nel sangue.
- Le cellule α (A o A2), che costituiscono il 15% delle cellule totali e producono il glucagone, un ormone che aumenta il livello di glucosio nel sangue.
- Le cellule δ (D o A1), che rappresentano il 5% delle cellule totali e secernono la somatostatina, un ormone che riduce l'assimilazione di nutrienti da parte del sistema gastrointestinale. Le cellule δ svolgono anche un ruolo di inibizione nella produ-

zione di insulina, glucagone e polipeptide pancreatico (meno dell'1%), che influisce principalmente sulla secrezione pancreatico esocrina gastrointestinale.

I diversi tipi cellulari sono disposti in uno schema ben definito: le cellule β occupano il centro dell'isola, mentre le cellule α e δ si trovano nella periferia [51].

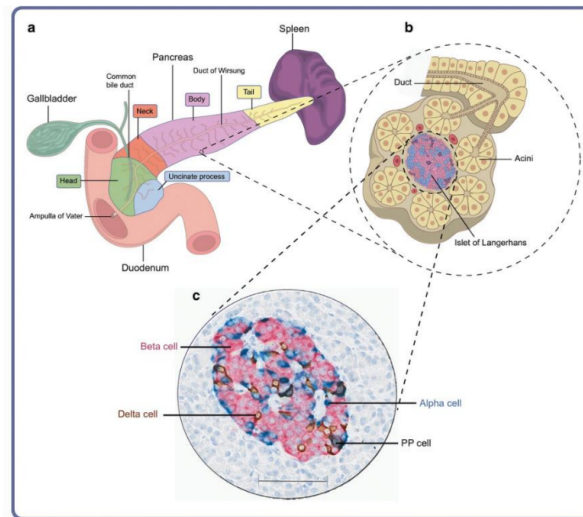


Figura 1.7: Struttura anatomica del pancreas umano: a) pancreas e area circostante; b) organizzazione del pancreas endocrino ed esocrino; c) isole pancreatiche e le quattro cellule endocrine [19].

1.3. Patologie del pancreas

Le patologie più comuni che interessano il pancreas possono essere suddivise in neoplastiche e non neoplastiche.

1.3.1. Patologie non neoplastiche

- **Pancreatite:** l'infiammazione del pancreas causata da un'eccessiva secrezione di enzimi pancreatici che si attivano prima di raggiungere l'intestino e che possono danneggiare il tessuto dell'organo stesso. La causa più comune è la litiasi biliare, ma possono esserci diverse altre cause. La pancreatite viene generalmente trattata con approcci medici, ma in alcuni casi può essere grave al punto da richiedere cure intensive. Solitamente, si evita l'intervento chirurgico e si preferisce un trattamento che includa la rianimazione fluida e il supporto nutrizionale. La pancreatite può risolversi formando pseudocisti [23].

- **Diabete:** è una condizione in cui le cellule β del pancreas non sono in grado di produrre una quantità sufficiente di insulina o in cui il corpo umano non riesce ad utilizzare adeguatamente l'insulina prodotta. Non esiste un trattamento chirurgico per questa patologia, quindi è necessario assumere farmaci ipoglicemizzanti o insulina sintetica per controllare il livello di zucchero nel sangue.

1.3.2. Patologie neoplastiche

Le neoplasie del pancreas possono originare sia dalle cellule endocrine che da quelle esocrine, e sono suddivise in lesioni cistiche o solide.

- **Tumori neuroendocrini (NETs):**

Essi generano da cellule neuroendocrine che sono diffuse in diversi organi del corpo umano e controllano la comunicazione tra il sistema neurologico e quello endocrinologico attraverso la serotonina.

- NET non funzionanti (NF): la maggior parte dei NET del tratto gastrointestinale sono NF-NET perché non causano sintomi clinici di ipersecrezione ormonale.
- NET funzionanti (F): si trovano principalmente nei polmoni e nei bronchi, e causano la cosiddetta "sindrome carcinoide", caratterizzata tipicamente da arrossamento e diarrea. Gli F-NET vengono di solito rimossi chirurgicamente, mentre gli NF-NET possono essere monitorati se non presentano caratteristiche aggressive.

I tumori neuroendocrini (NET) sono categorizzati in due gruppi: i tumori neuroendocrini ben differenziati (NET) e i carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati (NEC). I tumori neuroendocrini (NET) sono ulteriormente suddivisi in base all'attività mitotica come segue:

- Grado G1: indice di Ki-67 inferiore al 2%
- Grado G2: indice di Ki-67 compreso tra il 3% e il 20%
- Grado G3: indice di Ki-67 superiore al 20%

I tumori neuroendocrini di grado G1 con dimensioni inferiori a 2 cm possono essere monitorati tramite follow-up, mentre i tumori neuroendocrini di grado G2 o G3 con dimensioni superiori a 2 cm devono essere rimossi chirurgicamente [37].

- **Neoplasie cistiche:**

I tumori cistici rappresentano la seconda tipologia più comune di tumori pancreatici

esocrini, subito dopo gli adenocarcinomi pancreatici. Essi possono essere classificati come segue:

- Neoplasie cistiche mucinose: sono più frequenti nelle giovani donne a causa della presenza di recettori per estrogeni e progesterone, e possono variare da lesioni benigne a carcinomi invasivi. Vengono sempre rimossi chirurgicamente.
- Neoplasie cistiche sierose: sono quasi sempre benigne e sono caratterizzate dal punto di vista radiografico dalla presenza di setti interni e calcificazione centrale. Generalmente vengono monitorate e rimosse in caso di rapida crescita o comparsa di sintomi.
- Neoplasie mucinose papillari intraduttali (IPMN): sono le neoplasie cistiche del pancreas più comuni, e possono coinvolgere il dotto principale di Wirsung (MD-IPMN) o i dotti periferici (BD-IPMN) [75]. Queste neoplasie presentano una vasta gamma di mutamenti epiteliali che sono correlate alla possibilità di una degenerazione maligna in tumori pancreatici, come i “segni morfologici preoccupanti (Worrisome Features, WF)”, o le “stimmate ad alto rischio (High Risk Stigmata, HRS)”. Di conseguenza, IPMN con elevati fattori di rischio vengono sempre rimossi chirurgicamente [74].

- **Tumore del pancreas:**

Secondo le più recenti indagini statistiche americane, l'Adenocarcinoma Pancreatico Duttale (PDAC) è tra i principali tumori letali che interessano l'apparato digerente. Sebbene l'incidenza del PDAC sia inferiore a quella del cancro al colon e al retto, il numero di decessi correlati al PDAC è destinato ad aumentare, superando ogni altra neoplasia gastrointestinale maligna, con un tasso effettivo di sopravvivenza globale (OS) a 5 anni di circa il 9% [24].

In Italia, secondo i dati dell'Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM), nel 2020 si è registrata una crescita significativa dell'incidenza dell'adenocarcinoma del pancreas tra gli uomini, sebbene si manifesti senza grandi differenze in entrambi i sessi. Il carcinoma pancreatico è una delle neoplasie a prognosi più infausta, rappresentando la quarta causa di morte nel sesso femminile (7%) e la sesta nel sesso maschile (5%), con una sopravvivenza a 5 anni dell'8% e a 10 anni del 3% [12].

Attualmente, la resezione chirurgica associata alla chemioterapia rimane l'unico percorso per raggiungere la completa eradicazione del PDAC, ma, sfortunatamente, la maggior parte dei pazienti non risulta essere subito operabile dalla diagnosi.

Inoltre, la chirurgia pancreatica non è esente da rischi in termini di morbilità e mortalità e, di conseguenza, lo stato di resecabilità dovrebbe essere effettuata da un

team multidisciplinare dopo una completa valutazione radiologica ed endoscopica, allo scopo di escludere un'infiltrazione vascolare locale e la presenza di metastasi a distanza [58].

Tra i fattori che possono aumentare il rischio di sviluppare patologie neoplastiche a carico del tessuto pancreatico si includono [12]:

- Età avanzata, con un aumento del rischio dopo i 60 anni;
- Sovrappeso e obesità, insieme a una ridotta attività fisica, un'elevata assunzione di grassi saturi e una dieta povera di verdure e frutta fresca;
- Pancreatiti, ovvero infiammazioni croniche del pancreas, in particolare forme ereditarie di pancreatite cronica;
- Diabete;
- Fumo di sigaretta: i fumatori hanno un rischio 2-3 volte superiore rispetto ai non fumatori, ma tale rischio diminuisce con l'interruzione del fumo;
- Presenza di casi di tumore al pancreas nella famiglia;
- Familiarità con malattie genetiche che aumentano il rischio di cancro, come la mutazione del gene BRCA2 (associato a specifiche forme di tumore al seno), la sindrome di Peutz-Jeghers, la sindrome di Lynch e il melanoma-nevo multiplo atipico familiare.

1.3.3. Trattamento per il cancro

Le più recenti linee guida NCCN 2021 classificano i PDAC in quattro categorie distinte in base a una valutazione radiologica ben definita: resecabile, resecabile borderline (BR), localmente avanzato (LA) e metastatico [16].

I PDAC resecabili sono tutti tumori che non presentano contatti con nessuna delle principali arterie e vene locali e non si diffondono ad organi adiacenti o distanti. Questa situazione è rara considerando la posizione retroperitoneale del pancreas e la mancanza di sintomi caratteristici che faciliterebbero una diagnosi precoce. Questi casi possono essere candidati per un intervento chirurgico iniziale, anche se le evidenze scientifiche suggeriscono l'utilizzo di una terapia neoadiuvante anche per i PDAC localizzati operabili [14].

Dal punto di vista radiologico, i PDAC resecabili borderline e localmente avanzati sono tumori localizzati nel pancreas, senza segni di lesioni secondarie, che presentano un contatto più o meno esteso con i principali vasi sanguigni della regione: vena mesenterica superiore (SMV), vena porta (PV), vena cava inferiore (IVC), arteria mesenterica superiore (SMA), asse celiaco (CA) arteria epatica comune (CHA).

I tumori BR sono essenzialmente tutte le lesioni pancreatiche il cui contatto vascolare consente di eseguire una resezione sicura del vaso interessato. In particolare, i BR-PDAC presentano un contatto con la vena mesenterica superiore o la vena porta superiore a 180° , con irregolarità del contorno o trombosi della vena, ma con idoneità del vaso prossimale e distale alle estremità, il che consente di ottenere una sicura ricostruzione. Inoltre, in caso di contatti arteriosi, i PDAC borderline resecabili della testa o del processo uncinato sono quelli che presentano un contatto con l'arteria mesenterica superiore minore di 180° e con l'arteria epatica comune senza estensione all'asse celiaco; i PDAC del corpo e della coda sono invece i tumori che hanno contatto con l'asse celiaco inferiore a 180° senza coinvolgimento dell'aorta e dell'arteria gastroduodenale.

Qualsiasi altra tipologia di estensione vascolare viene classificata come tumore localmente avanzato, che non può essere rimosso chirurgicamente al momento della diagnosi, e necessita quindi di un trattamento chemioterapico prima di prendere in considerazione qualsiasi approccio chirurgico. D'altra parte, i PDAC che presentano metastasi al momento della diagnosi non sono affatto indicati per la chirurgia resettiva, in quanto questa non sarebbe risolutiva considerata la natura altamente aggressiva della malattia primitiva con diffusione sistemica. Tuttavia, ad oggi, diversi studi in letteratura hanno dimostrato che in particolari casi di PDAC oligometastatico con risposta locale e sistemica alta o completa alla chemioterapia primaria multiagente, la chirurgia potrebbe essere presa in considerazione con buoni risultati [31].

Nell'ultimo decennio, diversi studi hanno dimostrato i benefici della terapia neoadiuvante sui BR-PDAC nel ridurre la dimensione del tumore, il rischio di resezioni e il numero di linfonodi coinvolti. [68], [60]. Inoltre, la chemioterapia prechirurgica e la chemioradioterapia hanno dimostrato di influenzare direttamente la "sopravvivenza libera da malattia (DFS) o da progressione (PFS)", la percentuale di "sopravvivenza alla patologia specifica (DSS)" e di "sopravvivenza complessiva (OS)" [63]. Al contrario, il trattamento adiuvante consiste in chemio/chemioradioterapia applicata subito dopo il periodo post-operatorio, preferibilmente tra 28 e 59 giorni dalla resezione chirurgica, con l'obiettivo di completare e rafforzare il ruolo della chirurgia.

1.4. Chirurgia pancreatica

Per quanto riguarda l'approccio chirurgico, di solito i tumori nella testa del pancreas vengono rimossi tramite pancreatico-duodenectomia (PD), procedura di Whipple o tecnica conservativa del piloro. Questa procedura comporta la rimozione della testa del pancreas, del duodeno, del digiuno prossimale, del dotto biliare comune, della cistifellea e, in alcuni casi, di parte dello stomaco [58]. Tradizionalmente, si tratta di un intervento laparotomi-

co, anche se ci sono studi retrospettivi che dimostrano che un approccio laparoscopico e un approccio robotico-assistito hanno risultati simili in termini di sicurezza e sono anche migliori per quanto riguarda la perdita di sangue e la durata del ricovero ospedaliero [32]. Per quanto riguarda i tumori localizzati nel corpo pancreatico o nella testa, possono essere trattati con una pancreatectomia distale combinata con la splenectomia, che oggi viene eseguita quasi sempre in modo minimamente invasivo.

In caso di infiltrazioni vascolari, potrebbero essere necessarie delle resezioni vascolari durante la pancreatectomia, per ottenere dei margini chirurgici. Tuttavia, anche se al giorno d'oggi le resezioni venose non sono più ritenute delle controindicazioni per la chirurgia pancreatica, le resezioni con coinvolgimento arterioso esteso sono ancora discusse, poiché sono associate a morbilità e mortalità post-operatorie molto elevate [61].

1.4.1. Pancreatico-duodenectomia

Un'esaminazione della cavità addominale è utile per escludere la diffusione metastatica del tumore al peritoneo, al fegato e ai linfonodi situati attorno all'asse celiaco e al pancreas. Innanzitutto, viene eseguita una mobilizzazione del duodeno e della testa del pancreas (manovra di Kocher). Trattandosi di un piano di scissione avascolare, non vi è necessità di suturare vasi in quell'area. Questa procedura viene estesa fino a che non si ottiene una visualizzazione della vena cava, di entrambe le vene renali e del legamento di Treit. È importante prestare attenzione per evitare una lesione di un'eventuale arteria epatica destra aberrante che, se presente, origina dall'arteria mesenterica superiore e attraversa il legamento epatoduodenale posteriore. Una tale procedura, dunque, consente di confermare l'operabilità del tumore.

La cistifellea viene resa non funzionale, al fine di procedere alla sua rimozione. Per garantire una linfoadenectomia adeguata, il dotto epatico comune deve essere diviso non lontano dalla confluenza sopra la giunzione del dotto cistico.

L'arteria epatica comune e le sue diramazioni devono essere accuratamente individuate. A volte può essere necessario dividere l'arteria gastrica destra, anche quando è pianificata la conservazione del piloro. L'arteria gastroduodenale (GDA) viene isolata mediante sutura e viene eseguito un test di occlusione per verificare che il flusso dell'arteria epatica distale non dipenda da rami collaterali originati dall'arteria mesenterica superiore (SMA).

È necessario eseguire una linfoadenectomia completa di quest'area per avere un prelievo linfonodale adeguato.

Questa manovra fornisce accesso alla regione della vena porta appena sopra il collo del pancreas, nel punto in cui la vena splenica si unisce alla mesenterica superiore, formando la vena porta stessa. Questo punto è il più appropriato per dividere la testa del pancreas

dal corpo e dalla coda, in quanto a questo livello nessun vaso confluisce anteriormente alla vena porta.

Nel caso in cui sia prevista un'anastomosi con risparmio del piloro, lo stomaco viene isolato proprio al termine di quest'ultimo, e il taglio viene eseguito a questo livello. Al contrario, in caso di emigastrectomia associata, il punto di divisione dello stomaco è situato dove i vasi epiploici destro e sinistro si incontrano sulla parete gastrica.

Dopo il suo isolamento vascolare, si fissano i limiti superiore e inferiore del pancreas tramite fili di sutura riassorbibili (es. Monocryl 4-0) e successivamente si effettua la sezione del parenchima pancreatico poco prima dei punti di sutura. Inoltre, viene eseguita un'analisi del margine di resezione distale del pancreas (sezione trasversale di 2 mm), per dimostrare la radicalità microscopica locale. Se il margine è positivo, può essere rimosso altro tessuto pancreatico e non si può escludere una pancreatectomia totale. È necessario inoltre ottenere una completa emostasi locale attraverso punti di sutura (Prolene 5-0), in modo da evitare emorragie post-operatorie.

Per garantire una libera mobilizzazione del braccio digiunale, dovrebbe essere rimossa una parte del digiuno superiore insieme al duodeno, in modo che esso venga portato a destra dei vasi colici medi attraverso un'apertura del mesocolon. Quest'ansa intestinale deve essere sufficientemente lunga affinché l'anastomosi pancreatica e biliare possa essere eseguita senza eccessiva tensione, che potrebbe compromettere l'afflusso di sangue.

La dimensione del dotto pancreatico principale può variare notevolmente, a seconda del grado di ostruzione che potrebbe essersi verificata a seguito di una stenosi prolungata dovuta al tumore o alla presenza di calcoli.

Il campione, completamente mobilitato dalle sue connessioni arteriose e venose con i vasi mesenterici, viene afferrato dalla destra e tutte le piccole arterie e vene residue vengono accuratamente suturate. A questo punto, il campione viene quindi rimosso.

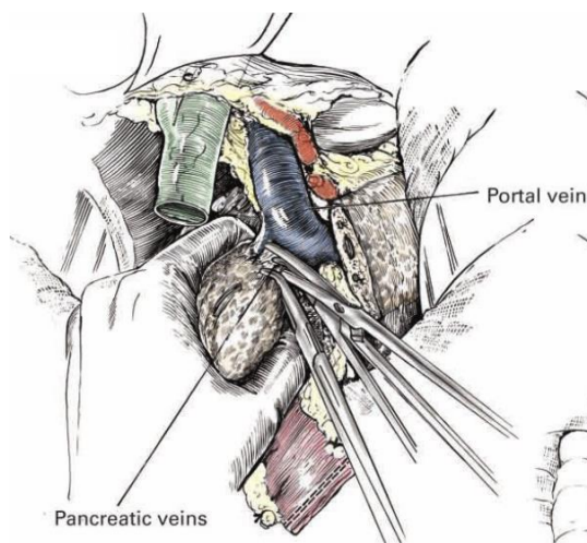


Figura 1.8: Esecuzione di una resezione pancreatica [13].

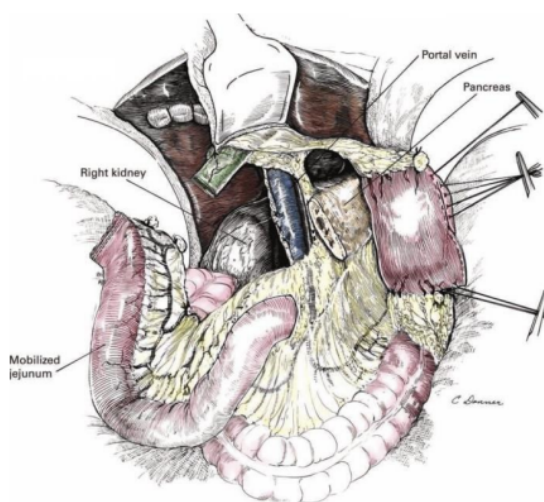


Figura 1.9: Preparazione del loop digiunale [13].

Esistono diverse tecniche di anastomosi. Generalmente, vengono eseguite come segue:

- **Pancreatico-digiunostomia:**

Si tratta solitamente di un'anastomosi interrotta termino-laterale tra il principale dotto pancreatico e la mucosa del digiuno nel suo margine antimesenterico. Questa procedura viene eseguita utilizzando un filo assorbibile monofilamento 5-0 (es. PDS II). La capsula posteriore e quella anteriore del pancreas vengono fissate alla sierosa del digiuno attraverso suture riassorbibili monofilamento 4-0 (es. Monocryl), per ridurre il rischio di fuoriuscita di succo pancreatico. Vengono posizionati uno o due

drenaggi anteriormente e posteriormente.

Nel caso in cui si abbia un dotto pancreatico principale molto piccolo, le alternative sono:

- pancreatico-digiunostomia termino-terminale con anastomosi telescopica del digiuno sopra il pancreas;
- pancreatico-gastrotomia.

- **Digiunostomia epatica / coledoco-digiunostomia:**

Si tratta generalmente di un'anastomosi termino-laterale tra il coledoco e la mucosa del digiuno nel suo margine antimesenterico, approssimativamente situata in posizione distale rispetto al caso precedente, di circa 10-15 cm. Può essere un'anastomosi interrotta o continua, eseguita con filo assorbibile monofilamento 5-0 (es. PDS II). Il drenaggio è posizionato posteriormente rispetto all'anastomosi.

- **Gastro-digiunostomia / digiuno-digiunostomia:**

Si tratta di solito di un'anastomosi termino-terminale tra lo stomaco o il primo tratto duodenale e l'ansa digiunale nel suo margine mesenterico, in posizione distale di approssimativamente 40-50 cm al caso precedente. Può trattarsi di un'anastomosi continua doppia, eseguita con filo riassorbibile monofilamento (es. Monocryl), 4-0 per lo strato interno e 3-0 per lo strato esterno. Nel caso in cui l'anastomosi sia invece eseguita con punti di sutura interrotti, viene generalmente usato un filo assorbibile intrecciato 3-0 (es. Vicryl) [13].

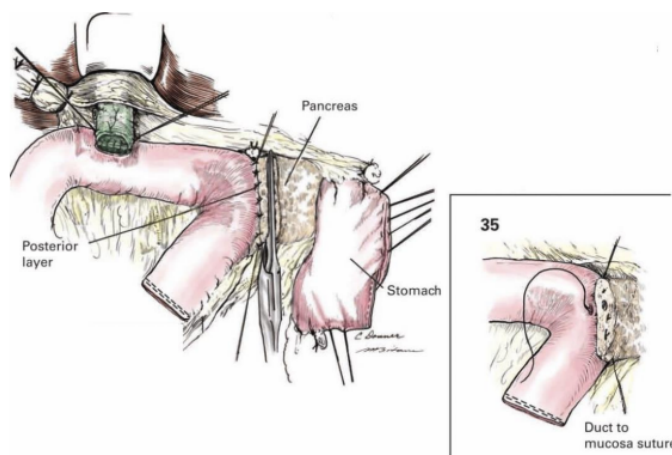


Figura 1.10: Pancreatico-digiunostomia e coledoco-digiunostomia [13].

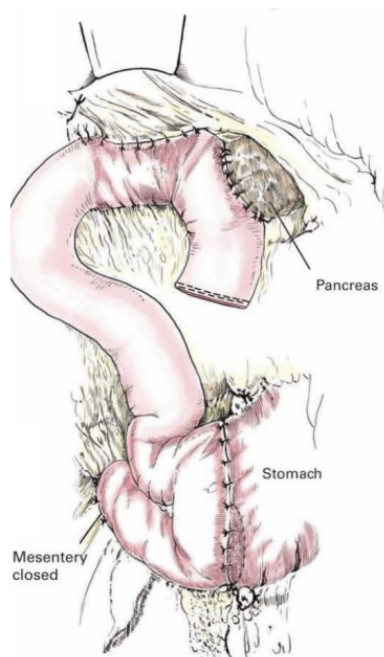


Figura 1.11: Tre anastomosi eseguite [13].

1.4.2. Complicanze post-operatorie

La pancreatico-duodenectomia è uno degli interventi chirurgici più complessi della chirurgia generale, non soltanto per gli aspetti tecnici, ma anche per una serie di possibili complicanze post-operatorie, come:

- **Fistola pancreatica post-operatoria (POPF) [22]:**

Consiste nella fuoriuscita di un volume di fluido, con un livello di amilasi tre volte superiore al limite della normale attività dell'amilasi sierica, associata ad una condizione clinicamente rilevante. Questo fenomeno si verifica nel 22-26% dei casi e può determinare differenti ulteriori complicazioni infettive, cliniche o chirurgiche. Secondo l'International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS), vi sono tre diversi gradi di gravità del fenomeno:

- Perdita biochimica (BL): non ha una rilevanza clinica, e non è associata ad una vera e propria fistola pancreatica;
- Grado B: richiede un cambiamento nella gestione post-operatoria, in quanto i drenaggi vengono lasciati in sede per più di 3 settimane, oppure riposizionati mediante procedure endoscopiche o percutanee;
- Grado C: rende necessario un reintervento o porterebbe a fallimento d'organo e/o mortalità.

- **Svuotamento gastrico posticipato (DGE) [78]:**

Rappresenta l'incapacità del fisico di ritornare ad una dieta standard entro la fine della prima settimana post-operazione e comporta un'intubazione nasogastrica prolungata (NGT) per il paziente. A seconda dell'impatto sul decorso clinico e sulla gestione post-operatoria, viene classificata in tre diversi gradi:

- Grado A: l'intubazione nasogastrica è richiesta tra il giorno post-operatorio 4 e 7, oppure il suo reinserimento è reso necessario a causa di nausea e vomito a seguito della rimozione nel giorno post-operatorio 3. Il paziente non è in grado di tollerare una dieta solida al giorno post-operatorio 7, ma riesce a riprenderla prima del giorno 14. Di solito questo non determina un cambiamento marcato nella gestione post-operatoria, se non dei lievi disagi nel ritorno all'assunzione di cibi solidi.
- Grado B: l'intubazione nasogastrica viene richiesta tra il giorno post-operatorio 8 e il 14, oppure diviene necessario il suo reinserimento dopo 7 giorni dall'operazione. Il paziente è comunque in grado di ricominciare una dieta orale solida entro il giorno post-operatorio 21. Ciò richiede l'uso di farmaci procinetici e di un supporto nutrizionale parenterale o enterale.
- Grado C: l'intubazione nasogastrica non può essere interrotta oppure deve essere reinserita dopo 14 giorni dall'operazione. A 21 giorni dall'operazione, il paziente non è in grado di mantenere un'assunzione orale continuativa. Questo comporta un prolungamento della degenza ospedaliera, un ulteriore disagio per il paziente, ed è associato ad un maggior rischio di insorgenza di complicazioni.

- **Emorragia post-pancreatectomia (PPH) [79]:**

È definita da tre parametri:

- Insorgenza:
 - * Precoce: 24 ore dopo la fine dell'operazione;
 - * Tardiva: dopo più di 24 ore dal termine dell'operazione.
- Posizione:
 - * Intraluminale
 - * Extraluminale
- La severità è classificata in tre differenti gradi:

- * Grado A: viene trattata tramite osservazione, misura della conta ematica, ecografia e, qualora necessario, tomografia computerizzata;
- * Grado B: viene trattata con trasfusione di fluidi/ sangue, endoscopia terapeutica, embolizzazione e relaparotomia;
- * Grado C: viene trattata con localizzazione radiologica del sanguinamento, angiografia ed embolizzazione, endoscopia o relaparotomia, trasfusione, terapia intensiva.

Non è raro che lo sviluppo della fistola pancreatica influenzi l'insorgenza di altre complicazioni maggiori.

1.5. Confronto tra pancreas umano e pancreas animale

I tessuti molli hanno una struttura complessa, con comportamento non lineare, non elastico, eterogeneo, anisotropo, variabile nello spazio, nel tempo e da individuo a individuo [3]. In particolare, il tessuto pancreatico mostra un comportamento non isotropo ed è rappresentabile con un modello bifasico in cui si ha una matrice solida con comportamento lineare elastico incomprimibile e una fase fluida incomprimibile. Non esiste una normativa standard specifica per la caratterizzazione del pancreas, né tantomeno per la caratterizzazione di colle o adesivi nella chirurgia pancreatica. Inoltre, non sono mai state condotte prove complete di caratterizzazione che consentano di sviluppare un modello dettagliato che tenga conto dell'interazione colla/adesivo-pancreas. La principale ragione per la carenza di dati è la difficoltà nel reperire tessuto pancreatico umano sano, che presenta caratteristiche diverse rispetto a quello patologico [80] e a quello degli animali [38]. Il tessuto animale più comunemente utilizzato è quello di suino, che presenta una similitudine istologica con quello umano, ma differisce a livello macroscopico (Figura 1.12) in quanto è costituito da lobi.



Figura 1.12: Confronto macroscopico della morfologia di pancreas umano (a sinistra) e suino (a destra), adattata da [8],[38].

Sono stati condotti studi al fine di determinare quale animale avesse un pancreas comparabile a livello sia macroscopico che microscopico con quello umano. Queste ricerche hanno dimostrato che l'unica specie animale che presenta una ghiandola pancreatica simile a quella umana è la scimmia, mentre il topo, il cane e il porcellino d'India mostrano una struttura microscopica simile a quella umana, ma la loro conformazione a livello macroscopico è disomogenea, proprio come nel caso del maiale (Figura 1.13) [76].



Figura 1.13: Confronto tra pancreas di diverse specie: A. pancreas di topo, B. pancreas di cane, C. pancreas di scimmia, D. pancreas di porcellino d'India. Adattata da [76].

Dato il limitato accesso alle informazioni sulle caratteristiche meccaniche di colle e adesivi chirurgici per tessuto pancreatico, molti degli esperimenti condotti fino ad ora si basano su approcci analoghi a quelli utilizzati per gli altri tessuti [65].

1.5.1. Confronto tra pancreas umano e pancreas suino

Il confronto anatomico, funzionale, biologico e morfologico tra il pancreas umano e suino rivela una serie di differenze e similitudini significative che influenzano il loro funzionamento e la loro capacità di svolgere le funzioni fisiologiche [44]. Entrambi gli organi sono costituiti da una combinazione di tessuto endocrino e tessuto esocrino, ma possono differire nella loro anatomia e nella disposizione delle cellule pancreatiche. Dal punto di vista anatomico, sia il pancreas umano che quello suino presentano una struttura simile, con una testa, un corpo e una coda. Un'ulteriore similitudine tra il pancreas umano e quello porcino riguarda la suddivisione anatomica in due parti principali: la testa e la coda. Entrambi gli organi sono situati nella regione addominale retroperitoneale, dietro

lo stomaco, e sono collegati all'intestino tenue tramite il dotto pancreatico. Questa suddivisione anatomica permette una corretta posizione e connessione con gli altri organi del sistema digestivo. Tuttavia, ci sono alcune differenze nella forma e nelle dimensioni di questi tessuti. Nel pancreas umano, infatti, la testa è più grande rispetto alla coda e presenta una forma a cono, mentre nel pancreas porcino la testa è meno pronunciata e la coda è relativamente più lunga. Questa differenza può essere attribuita alle variazioni anatomiche tra le due specie. Inoltre, la disposizione dei dotti pancreatici e delle cellule endocrine può variare tra le due specie [44], [67].

Dal punto di vista funzionale, entrambi i pancreas svolgono ruoli cruciali nella digestione e nel metabolismo. Producono enzimi digestivi come amilasi, lipasi e proteasi, responsabili della scissione dei nutrienti. Inoltre, producono importanti ormoni come l'insulina e il glucagone, che regolano i livelli di zucchero nel sangue. Tuttavia, possono esserci differenze nella regolazione e nel metabolismo del glucosio tra le due specie. Ad esempio, i suini possono avere una maggiore tolleranza al glucosio rispetto agli esseri umani [26].

Dal punto di vista biologico, il confronto tra il pancreas umano e quello suino rivela una serie di differenze dettagliate che influenzano il funzionamento e la fisiologia di questi organi [67]. Le differenze possono riguardare la distribuzione delle cellule endocrine, la produzione di ormoni, la regolazione del metabolismo del glucosio e altri aspetti cruciali. Le cellule pancreatiche nelle due specie sono simili, ma possono differire nella loro distribuzione e abbondanza relativa. Nel pancreas umano, le cellule endocrine rappresentano solo una piccola percentuale delle cellule pancreatiche totali, mentre le cellule acinose, che producono gli enzimi digestivi, sono più numerose [39]. Al contrario, nel pancreas suino, le cellule endocrine possono essere più abbondanti rispetto a quelle umane [40]. Questa discrepanza nella distribuzione delle cellule endocrine può influire sulla produzione e sulla secrezione degli ormoni pancreatici e sull'efficacia delle funzioni digestive.

Una delle differenze più rilevanti riguarda la distribuzione delle cellule endocrine nel pancreas. Nel pancreas umano, le cellule delle isole di Langerhans, responsabili della produzione di insulina, glucagone e altri ormoni, sono distribuite in modo più uniforme rispetto a quelle del pancreas suino [25]. Questa distribuzione uniforme nel pancreas umano potrebbe indicare una maggiore regolazione e un equilibrio nel metabolismo del glucosio rispetto a quello suino.

In termini di produzione di ormoni, sia il pancreas umano che quello suino producono insulina e glucagone, che sono fondamentali per il controllo dei livelli di zucchero nel sangue. Tuttavia, possono esserci differenze nelle quantità e nella proporzione di questi ormoni prodotti tra le due specie [45]. Ad esempio, i suini possono mostrare una maggiore tolleranza al glucosio rispetto agli esseri umani, il che potrebbe essere attribuito a una diversa regolazione dell'insulina e del glucagone nel pancreas suino rispetto a quello umano.

Dal punto di vista morfologico, possono esserci differenze anche nella struttura microscopica del pancreas umano e suino. Gli studi istologici hanno evidenziato variazioni nella distribuzione delle cellule endocrine nelle isole di Langerhans tra le due specie [42]. Oltre a ciò, possono esserci differenze nelle dimensioni e nella disposizione dei lobuli pancreatici, che sono le unità strutturali fondamentali del pancreas.

Passando al confronto dal punto di vista meccanico dei tessuti pancreatici umani e suini, è importante considerare le proprietà meccaniche dei tessuti stessi. La resistenza, l'elasticità e la capacità di adattamento dei tessuti pancreatici possono influire sulla manipolazione chirurgica e sulla riuscita di trapianti o procedure invasive. Tuttavia, le ricerche specifiche sul confronto meccanico dei tessuti pancreatici umani e suini sono limitate [44].

La caratterizzazione meccanica del pancreas porcino è un ambito di studio che mira a comprendere le proprietà meccaniche di questo organo animale ampiamente utilizzato come modello per la ricerca biomedica [52]. Uno studio condotto da Liao et al. (2011) ha investigato le proprietà meccaniche del pancreas di suini giovani, rilevando un modulo elastico a trazione medio di circa 0.8 MPa [52]. Tuttavia, è importante sottolineare come i valori del modulo elastico possano variare a seconda dell'età del suino, della regione anatomica considerata e delle metodologie sperimentali utilizzate. Altri studi hanno riportato valori del modulo elastico a trazione compresi tra 0.03 MPa e 0.42 MPa per diverse regioni del pancreas porcino [30], dimostrandone ancora una volta la grande variabilità relativa a questa tipologia di tessuto biologico.

Per quanto riguarda le deformazioni a rottura del pancreas porcino, è stato rilevato che può subire una deformazione massima a rottura del 20-35% [85]. Questo indica la capacità del tessuto pancreatico di deformarsi significativamente prima di raggiungere il punto di rottura. Wex et al. [80] ha eseguito, inoltre, delle prove reologiche con l'obiettivo di confrontare pancreas suino con quello umano in condizioni fisiologiche e patologiche. Da questa analisi emerge che i tessuti animale e umano non presentano differenze statisticamente significative nelle prove di deformazione a taglio e che l'irrigidimento del tessuto è sintomo di patologia perché dovuto all'aumento del contenuto di collagene.

Per quanto riguarda lo sforzo meccanico, la resistenza allo sforzo del tessuto pancreatico di suini è stata valutata in uno studio che ha mostrato che esso possa arrivare a sopportare uno sforzo medio di circa 0.5-2 MPa [84]. Tuttavia, è importante notare che la resistenza allo sforzo può variare ancora una volta a seconda della metodologia sperimentale, delle condizioni fisiologiche degli animali e delle regioni anatomiche considerate.

La caratterizzazione meccanica del pancreas umano, d'altra parte, è un ambito di studio ancora poco indagato. Non esistono molti dati specifici sulla caratterizzazione meccanica del pancreas umano, ma è risaputo come il modulo elastico di tessuti biologici possa variare considerevolmente a seconda delle condizioni fisiologiche, dell'età e della regione

anatomica considerata [49]. Non sono disponibili dati specifici sul pancreas umano riguardo alle deformazioni a rottura. Tuttavia, è noto che i tessuti biologici possono sopportare deformazioni significative prima di rompersi [82]. Per quanto riguarda lo sforzo meccanico, i dati specifici per il pancreas umano sono ancora limitati, ma si sa che i tessuti biologici possono variare significativamente in base al tipo di sforzo applicato ed alla sua direzione [64].

Un ulteriore aspetto da tenere in considerazione riguarda poi la variazione delle proprietà meccaniche che il tessuto può subire a seguito dell'asportazione da cadavere. La rigidità del tessuto biologico può variare dopo la morte a causa di diversi fattori, come l'essiccamento, la decomposizione e i processi biochimici che avvengono nel tessuto. Per quanto riguarda il pancreas porcino, non si hanno informazioni specifiche sulla variazione della sua rigidità post-mortem se non alcuni studi istologici che dimostrano come una maggiore quantità di collagene coincida con l'irrigidimento del tessuto pancreatico post-mortem. Tuttavia, è risaputo come dopo la morte, il processo di autolisi, ossia la decomposizione del tessuto causata dagli enzimi presenti nelle cellule, inizia a verificarsi. Questo processo, così come la disidratazione ad esso associata, può portare a una consistente alterazione della struttura e delle proprietà meccaniche del tessuto [80].

In conclusione, il confronto anatomico, funzionale, biologico e morfologico tra il pancreas umano e suino rivela sia similitudini che differenze significative che influenzano il loro funzionamento e la loro capacità di svolgere le funzioni fisiologiche. È importante considerare queste disparità per la ricerca scientifica e lo sviluppo di terapie mirate alle malattie pancreatiche. Ulteriori studi sul confronto meccanico dei tessuti pancreatici umani e suini sono necessari per comprendere come le proprietà meccaniche dei tessuti possano influire sulla pratica chirurgica e sulle procedure invasive. La caratterizzazione meccanica del pancreas porcino è un campo di studio che fornisce informazioni utili sulla struttura e le proprietà meccaniche di questo organo animale, che viene ampiamente utilizzato come modello per la ricerca biomedica. Studi specifici hanno rilevato valori del modulo elastico, deformazioni a rottura e resistenza allo sforzo per il pancreas porcino, anche se tali valori possono variare a seconda dei fattori considerati. La caratterizzazione meccanica del pancreas umano è ancora poco indagata, ma si ritiene che il modulo elastico, le deformazioni a rottura e lo sforzo meccanico possano presentare variazioni simili a quelle riscontrate in altri tessuti biologici. Ulteriori sforzi sono necessari per ottenere dati più precisi e completi sulla caratterizzazione meccanica del pancreas umano e porcino, al fine di comprendere meglio le loro proprietà meccaniche e il loro impatto nella pratica medica e nella ricerca biomedica.

2 | Stato dell'arte

2.1. Fili di sutura in chirurgia pancreatica

Per sutura si definisce un dispositivo medico composto da un qualsiasi materiale in grado di legare assieme vasi sanguigni o avvicinare tessuti tra loro. Le caratteristiche fondamentali che ogni filo di sutura dovrebbe garantire sono: sterilità, anallergia, non possedere proprietà elettrolitiche, non cancerogenicità, non essere ferromagnetico (per suture composte da acciaio inossidabile), facile da maneggiare, inerte, evitare la crescita batterica, capacità di mantenere i lembi di tessuto in posizione fino alla guarigione senza sfilacciarsi o rompersi, resistenza al restringimento del tessuto, completamente assorbibile dopo il tempo necessario con reazione tissutale minima. Un aspetto fondamentale rimane però la dimensione del filo che deve essere la minore possibile per minimizzare i traumi e la quantità di materiale estraneo presente nel corpo.

In seguito a pancreaticoduodenectomia sono molto utilizzati i fili di sutura, che possono essere classificati in base alla modalità di degradazione (assorbibili e non assorbibili) alla struttura (monofilamento o multifilamento), e in base alla composizione (materiale di origine naturale o sintetica); nell'ambito della chirurgia pancreatica vengono preferite suture riassorbibili, in modo tale da non ostruire permanentemente il lume del condotto trattato e avere il ripristino della continuità dei tessuti entro 14 giorni [57].

Come dimostrato nello studio di Xiang Y et al. [83], il pancreas è un tessuto piuttosto unico e diverso dagli altri organi intra-addominali. Infatti, le suture possono fallire nella ricostruzione pancreatica a causa della consistenza morbida e fragile del pancreas. Inoltre, il pancreas è fissato nello spazio retroperitoneale; quindi, il movimento intestinale può indurre la rottura anastomotica. Oltre a ciò, la posizione profonda del pancreas e la sua vicinanza a molti organi e vasi importanti rendono la chirurgia pancreatica più difficile e rischiosa. Infine, il pancreas può secernere grandi quantità di enzimi digestivi che possono causare una fistola pancreatica postoperatoria quando attivati [53].

La precoce degradazione dei punti di sutura ad opera del succo pancreatico risulta essere però il principale problema legato ai fili in chirurgia pancreatica: il fallimento dell'anasto-

mosi può portare alla formazione della fistola pancreatica, che rappresenta la complicanza più comune e significativa dopo l'intervento di resezione pancreatica [57].

Come accennato precedentemente, la fistola pancreatica consiste nella fuoriuscita di un volume di fluido, con un livello di amilasi tre volte superiore al limite della normale attività dell'amilasi sierica, associata ad una condizione clinicamente rilevante. Questo fenomeno si verifica nel 22-26% dei casi e può determinare differenti ulteriori complicazioni infettive, cliniche o chirurgiche. Questa complicanza si sviluppa a causa di una perdita di succo pancreatico a livello di una delle tre anastomosi: anastomosi bilio-digestiva, anastomosi gastro-digestiva e anastomosi pancreatico-digestiva. Quest'ultima è quella che più comunemente presenta problemi di tenuta.

È bene ricordare però che la fuoriuscita di liquido dall'anastomosi dipende non solo dalla scelta del materiale di sutura, ma anche da altri fattori come l'esperienza del chirurgo, il metodo di esecuzione della procedura e le condizioni del paziente e del pancreas. Riguardo a quest'ultimo punto, la consistenza del tessuto pancreatico gioca un ruolo importante poiché un pancreas morbido risulta più complesso da suturare [57].

Da ciò nasce dunque la necessità di sviluppare un metodo che possa sostituire completamente, o parzialmente, l'utilizzo dei fili di sutura: non solo l'impiego di un approccio combinato di collante e punti di sutura, ma idealmente l'uso di solo collante.

Nello studio condotto da Suzuki Y et al. [72], sono stati valutati entrambi i metodi, utilizzando come colla un composto a base di fibrina per la chiusura del moncone pancreatico al fine di prevenire la formazione della fistola pancreatica post-operatoria: 26 su 56 pazienti che erano andati incontro a pancreatectomia sono stati casualmente assegnati al gruppo di colla di fibrina. L'incidenza totale della fistola è stata del 26.8%; in particolare si è verificata in quattro pazienti (15.4%) nel gruppo in cui è stato utilizzato l'approccio combinato di colla e punti di sutura, e in 12 pazienti (40.0%) nel gruppo di controllo (metodo classico tramite punti di sutura). Ciò testimonia come l'impiego di colla di fibrina durante la chirurgia pancreatica possa prevenire la formazione della fistola.

Idealmente, lo sviluppo di una colla per la chirurgia pancreatica dovrebbe pertanto soddisfare determinati requisiti:

- Garantire la continuità e la pervietà dell'anastomosi;
- Assicurarsi che l'apporto di sangue all'anastomosi sia forte;
- Garantire l'emostasi completa dei monconi pancreatici e digiunali;
- La distribuzione dei carichi nel sito dell'anastomosi dovrebbe essere omogenea;
- Garantire un drenaggio postoperatorio senza ostruzioni.

2.2. Colle impiegate in ambito pancreatico

Il fattore determinante più critico dell'insorgenza di complicazioni dopo l'intervento chirurgico di asportazione del pancreas è noto come fistola pancreatica postoperatoria (POPF), che rappresenta la causa di mortalità in una percentuale compresa tra lo 0% e il 5% dei pazienti sottoposti a questa procedura [50], [71]. Si tratta di una condizione caratterizzata dalla presenza di una comunicazione anomala tra il tessuto duttale del pancreas e una superficie epiteliale contenente fluido enzimatico pancreatico [21]. L'incidenza della fistola pancreatica postoperatoria (POPF) varia tra il 5% e il 30%, e sono stati identificati diversi fattori di rischio come la struttura, il diametro e la posizione del dotto di Wirsung, la perdita di sangue, l'indice di massa corporea e l'eziologia della malattia pancreatico. In genere, la POPF si verifica nel moncone pancreatico dopo l'asportazione del pancreas e l'anastomosi tra il pancreas e l'intestino durante la pancreaticoduodenectomia. Questa complicanza può avere gravi conseguenze come sepsi, ascesso ed emorragia, che a loro volta causano una prolungata degenza ospedaliera, un aumento dei costi sanitari e un potenziale rischio di mortalità. Di conseguenza, si è suggerito di ridurre l'incidenza di POPF attraverso l'implementazione di diverse tecniche chirurgiche per l'anastomosi pancreatica e l'utilizzo di adesivi vicino al sito dell'anastomosi pancreatoenterica [50]. L'anastomosi tra il residuo del pancreas e il tratto intestinale rimane ancora una delle sfide principali dopo l'asportazione della testa del pancreas, dato che oltre il 27% dei pazienti sviluppa una POPF clinicamente significativa [70]. In letteratura sono descritte diverse tecniche per anastomosi pancreo-digiunale, come la tecnica dotto-mucosa e l'invaginazione dell'estremità dell'intero pancreas nel tratto del digiuno. Sulla base di diversi studi, non vi è alcuna differenza significativa tra le due tecniche per quanto riguarda il tasso di insorgenza della POPF. Tuttavia, c'è stata una leggera diminuzione della fistola clinicamente rilevante con il secondo approccio [41].

Nel corso degli anni '80, l'occlusione del condotto pancreatico è stata studiata come un'alternativa all'anastomosi tra il pancreas e il digiuno [54], [47], [62]. L'utilizzo di adesivi medicali adatti ai tessuti costituisce un'interessante opzione per la sutura, poiché questi possono svolgere diverse funzioni come, ad esempio, il controllo dell'emorragia e la chiusura di eventuali perdite d'aria. Inoltre, essi sarebbero in grado anche di eliminare il rischio di lesioni da aghi per il personale medico.

2.2.1. Ethibloc

Uno dei primi tentativi di utilizzo di sigillante in ambito pancreatico è stato proposto per la prima volta nel 1978 da Gebhardt [34] per la chiusura del dotto pancreatico. In uno

studio condotto su pazienti affetti da pancreatite cefalica cronica grave, il dotto pancreatico è stato occluso utilizzando **Ethibloc** (Ethicon, Norderstedt, Germania). Ethibloc è una soluzione alcolica di amminoacidi nota come prolamina, che presenta diversi vantaggi come gel occlusivo. Questo materiale ha la capacità di solidificarsi rapidamente, è inerte dal punto di vista microbiologico, si dissolve entro due settimane e provoca solo un leggero edema [22], [34]. Tuttavia, nonostante questi risultati, sembra che la prolamina, a causa della sua viscosità, non garantisca risultati uniformemente positivi a lungo termine. Inoltre, potrebbe portare alla formazione di fibrosi interstiziale con conseguente sclerosi del tessuto parenchimale pancreatico esocrino e un'alterazione significativa della funzione delle cellule endocrine [4]. Inoltre, l'occlusione del dotto principale potrebbe essere incompleta o di breve durata [66]. Studi sperimentali precedenti [35] hanno evidenziato che l'uso di Ethibloc potrebbe causare pancreatite emorragica acuta fulminante, con rottura delle cellule epiteliali che rivestono i dotti pancreatici e infiltrazione di leucociti nel tessuto circostante 15 giorni dopo l'applicazione del prodotto. Questo studio ha mostrato danni tissutali significativi, una risposta infiammatoria acuta e un aumento significativo dei livelli sierici di p-amilasi in seguito all'utilizzo di Ethibloc [59].

2.2.2. TachoSil

Uno dei sigillanti a base di fibrina più noti è il **TachoSil** (Corza Health, San Diego, USA), una patch sigillante di fibrina assorbibile per uso topico composta da un sottile strato di collagene ricoperto da fibrinogeno umano e trombina. È stato dimostrato che TachoSil, in aggiunta alle tecniche chirurgiche standard, è utile per organi come il fegato, i reni, i polmoni e il sistema cardiovascolare. Uno studio in vitro ha mostrato che la patch mantiene una forza adesiva adeguata anche dopo un prolungato contatto con il succo pancreatico, che è ricco di amilasi, suggerendo la sua possibile applicazione al tessuto pancreatico [29]. Nonostante i vari aspetti positivi associati all'uso di TachoSil in ambito chirurgico, diversi studi hanno evidenziato importanti problematiche legate all'insorgenza di fistole pancreatiche postoperatorie (POPF). Lo studio di Montorsi et al. [55] sull'applicazione di TachoSil sul moncone di pancreas dopo pancreatectomia distale (DP) ha dimostrato che l'utilizzo del sigillante non ha comportato una significativa riduzione del tasso complessivo di fistole pancreatiche dopo DP. Il tasso di fistole clinicamente rilevanti è risultato simile a quello riportato in altri studi, con una riduzione non significativa nel gruppo di pazienti trattati con TachoSil. L'aumento successivo dell'amilasi nel fluido di drenaggio probabilmente riflette la degradazione del TachoSil da parte degli enzimi pancreatici [55]. Cunha et al. [77] hanno dimostrato che l'applicazione della spugna TachoSil sul residuo prossimale dopo pancreatectomia distale non ha ridotto né il tasso né la gravità delle

fistole pancreatiche postoperatorie.

La mancanza di successo associata ai sigillanti a base di fibrina utilizzati nella pancreatodigiunostomia può essere spiegata dalla scoperta che sia le forme di fibrina liquida che quelle mediate da patch vengono rapidamente e grossolanamente degradate dall'attività enzimatica del succo pancreatico che fuoriesce, compromettendo la forza adesiva del sigillante e favorendo l'insorgenza di fistole pancreatiche postoperatorie, indipendentemente dall'utilizzo della patch [70].

2.2.3. Dermabond (2-OCA)

Nella categoria dei sigillanti a base di cianoacrilato rientra la ben nota colla medica **Dermabond** (Ethicon, Inc., Somerville, NJ, USA) [20], che si differenzia dai sigillanti di fibrina per la sua facile applicazione sulla superficie di resezione. Il composto 2-ottilcianoacrilato (2-OCA) è una colla medica non tossica e batteriostatica ampiamente impiegata per suturare i margini cutanei. Come gli altri composti a base di cianoacrilato, si tratta di una resina acrilica che polimerizza rapidamente in presenza di acqua, creando legami forti e duraturi tra le superfici. Grazie alla sua resistenza ai tessuti, gli enzimi pancreatici aggressivi non sono in grado di degradarla nelle prime fasi dopo l'applicazione. Inoltre, dopo la polimerizzazione, il sigillante si mostra flessibile e si adatta alla fisiologia del pancreas, un'importante caratteristica per ridurre l'incidenza delle fistole pancreatiche postoperatorie (POPF) dopo l'applicazione del sigillante.

Nel 2013, Barakat et al. [20] hanno pubblicato i risultati preliminari dell'applicazione topica del 2-OCA sull'anastomosi pancreaticodigiunale dopo pancreatoduodenectomia. I risultati hanno mostrato una significativa riduzione delle fistole pancreatiche postoperatorie nel gruppo trattato con il 2-OCA rispetto ai pazienti senza l'applicazione del sigillante.

2.2.4. Neoprene

Come alternativa ai sigillanti precedentemente menzionati, nel corso del tempo è stato proposto l'utilizzo del **neoprene** in ambito chirurgico. Il neoprene è una gomma liquida a bassa viscosità con un pH di 12.4. Quando viene a contatto con il succo pancreatico più acido, si polimerizza e precipita [33]. Una caratteristica peculiare del sigillante a base di neoprene è la sua capacità di depolimerizzarsi in presenza del pH basico del succo pancreatico, solidificandosi come una struttura semisolida all'interno del dotto di Wirsung [4], [34]. Questo materiale è stato scelto principalmente per le sue proprietà chimico-fisiche: può essere sterilizzato con i metodi tradizionali, è stabile nel tempo, facilmente manegge-

vole e permette un riempimento più uniforme dei condotti principali e secondari rispetto ad altre sostanze.

Con l'obiettivo di sopprimere la secrezione pancreatica esocrina, nel 1989 Di Carlo et al. [47] hanno introdotto per la prima volta l'iniezione di neoprene nel dotto di Wirsung per indurre la fibrosi progressiva del tessuto esocrino senza danneggiare le isole di Langerhans. Questo approccio si è dimostrato più rapido rispetto alla procedura classica di Whipple. L'iniezione di neoprene nel dotto di Wirsung tramite un catetere deve essere eseguita evitando il contatto diretto con il tessuto circostante a causa delle sue proprietà caustiche dovute al pH elevato. Lo studio ha evidenziato una riduzione dell'incidenza di fistole pancreatiche, con soltanto due casi (4%) che si sono risolti spontaneamente in breve tempo [47].

Inoltre, non sono state segnalate complicanze infiammatorie pancreatiche dopo l'iniezione di neoprene, confermando che questo agente induce solamente la fibrosi del tessuto esocrino, alleviando completamente il dolore e rendendo improbabile la ricorrenza della malattia [47].

Nonostante queste caratteristiche interessanti, mancano prove scientifiche sull'efficacia dell'occlusione del dotto pancreatico (PDO) con il neoprene e, soprattutto, esistono studi che dimostrano come l'utilizzo di neoprene dopo interventi chirurgici pancreatici possa causare lesioni alle isole di Langerhans e la progressiva perdita della funzionalità esocrina [34].

Riguardo a questa importante conseguenza, l'impiego del neoprene come sigillante è stato oggetto di studio anche da parte di Mazzaferro et al. [54]. Lo studio ha coinvolto 100 pazienti sottoposti a pancreatoduodenectomia radicale per tumori della regione pancreaticoduodenale. I pazienti ad alto rischio di fistola pancreatica postoperatoria (POPF) sono stati trattati con l'occlusione del dotto pancreatico (DOP) utilizzando una colla a base di neoprene, mentre una coorte di pazienti di controllo operati nello stesso periodo e considerati a basso rischio di POPF ha ricevuto ricostruzioni pancreatico-digiunali convenzionali (PJA). Sebbene l'efficacia dell'occlusione del dotto con il neoprene sia stata confermata, si è osservata un'incidenza più elevata di diabete di nuova insorgenza post-operatoria nei pazienti con neoprene-DOP rispetto alla coorte con anastomosi PJ. Molto probabilmente, la fibrosi indotta dal neoprene è stata responsabile di una significativa riduzione dei livelli di insulina e peptide C preoperatori rispetto a quelli post-operatori nei pazienti occlusi con neoprene rispetto al gruppo di controllo. Questi risultati hanno portato nel tempo all'abbandono del neoprene come sigillante in ambito pancreatico.

2.2.5. Glubran2

Glubran2 (GEM s.r.l., Viareggio, Italy) è un composto di 2-ottil cianoacrilato, utilizzata come colla medica batteriostatica non tossica a base di cianoacrilato. Questa colla si polimerizza rapidamente quando entra in contatto con i tessuti viventi, formando un sottile strato che garantisce un'adesione immediata ai tessuti e un'adesione vascolare parietale che aumenta nel tempo. Glubran2 presenta inoltre una minore tossicità per le cellule, rendendolo una scelta attraente per diverse applicazioni mediche. Le sue proprietà adesive ed emostatiche sono eccellenti, contribuendo a una chiusura efficace delle ferite e alla riduzione del rischio di sanguinamento. Inoltre, essendo non riassorbibile, mantiene la sua integrità a lungo termine, fornendo un supporto strutturale durevole [27].

Nonostante i molteplici vantaggi associati all'utilizzo di questa biocollo, è importante notare che non sono stati ancora condotti studi completi sulle proprietà adesive e meccaniche di Glubran2, pertanto ulteriori ricerche potrebbero essere necessarie per comprendere appieno il suo comportamento e le sue potenziali applicazioni nel contesto medico. Tuttavia, Glubran2 rappresenta una prospettiva promettente per la chiusura delle ferite e l'adesione dei tessuti, offrendo una soluzione sicura e potenzialmente efficace in diversi ambiti clinici.

2.2.6. BioGlue

BioGlue (CryoLife, Inc., Kennesaw, USA) è stata ampiamente utilizzata per ridurre il tasso e la gravità delle fistole pancreatiche postoperatorie dopo la pancreatoduodenectomia. Questo tipo di sigillante è stato principalmente impiegato nella chirurgia cardiovascolare e toracica per sigillare le anastomosi dei bypass vascolari e per la chiusura dei bronchi. BioGlue è composto da glutaraldeide e molecole di albumina del siero bovino che si legano tra di loro e con le proteine dei tessuti. Studi in vivo e in vitro [1] hanno dimostrato che questa sostanza, in presenza di enzimi proteolitici pancreatici attivi, è duratura fino a 7 giorni grazie alla sua reazione di reticolazione chimica. Sfortunatamente, gli animali trattati con questa tipologia di biocollo hanno manifestato un'inflammatione sistemica più frequente, forse a causa dei composti rilasciati dal prodotto polimerizzato e dell'interazione diretta con le cellule del sistema immunitario [48].

Al termine di questa panoramica sull'impiego di colle in ambito di chirurgia pancreatico, risulta evidente come l'uso di innumerevoli metodi per proteggere il residuo pancreatico attesti la controversia in corso su quale sia il metodo più efficace per sigillare correttamente il dotto pancreatico a seguito di malattie che colpiscono il pancreas. L'intervento di DCP (DuodenoCefaloPancreasectomia) con anastomosi pancreatico-digiunale rimane quindi ad tutt'oggi la procedura di scelta nel trattamento delle lesioni neoplastiche del

pancreas. Comunque, in alcuni casi selezionati, in presenza di monconi pancreatici residui soffici, friabili, con dotto principale pancreatico di piccolo calibro ($< 3\text{-}4\text{ mm}$), tale ricostruzione può risultare ad alto rischio di complicanze post-operatorie. In queste circostanze, l'occlusione del dotto pancreatico con resine polimeriche può risultare una valida alternativa grazie alla sua semplice esecuzione e alla sua relativa sicurezza. La maggiore incidenza di fistola pancreatica rispetto alla metodica di prima scelta è, infatti, compensata dalla sua maggiore gestibilità dal punto di vista clinico e terapeutico [27].

2.3. Studi riguardanti sigillanti chirurgici su tessuto animale

In uno studio condotto da Di Carlo et al. [34], viene presentata un'alternativa all'anastomosi pancreato-digiunale mediante l'utilizzo di una sostanza adesiva a base di neoprene per occludere il moncone pancreatico residuo. Durante il periodo compreso tra marzo 1981 e agosto 1987, sono state eseguite 51 pancreatoduodenectomie utilizzando l'iniezione di neoprene nel dotto di Wirsung per trattare carcinoma della testa del pancreas (28 casi), carcinoma della papilla (12 casi), carcinoma delle cellule delle isole pancreatiche (5 casi) e pancreatite cronica (6 casi). La morbilità complessiva è stata del 33.3%, con un tasso di mortalità operatoria del 5.8%. Le complicazioni riscontrate sembravano non essere correlate alla tecnica di occlusione del moncone pancreatico, ad eccezione di due casi di fistole pancreatiche che si sono risolte spontaneamente. Durante il follow-up, l'ecografia addominale e la tomografia computerizzata non hanno mostrato significative alterazioni morfologiche nel moncone residuo. La funzione endocrina del pancreas è stata valutata in 10 pazienti attraverso la misurazione dei livelli di glucosio nel sangue, insulina plasmatica e glucagone plasmatico sia a digiuno che dopo somministrazione di glucosio orale e infusione endovenosa di arginina. Questi test sono stati effettuati prima dell'intervento chirurgico e a intervalli di 15 giorni, 6 mesi, 1, 2 e 3 anni dopo l'intervento. I risultati hanno mostrato che il 60% dei pazienti presentava una compromessa tolleranza al glucosio prima dell'intervento e tale percentuale non è significativamente cambiata fino a 3 anni dopo l'intervento (75%). Nessun paziente ha sviluppato il diabete mellito e solo un paziente è passato da una tolleranza normale a una compromessa tolleranza al glucosio. In conclusione, come affermato da Di Carlo et al., l'iniezione intraduttale di neoprene dopo la pancreatoduodenectomia sembra essere un procedimento più sicuro rispetto all'anastomosi pancreato-digiunale e non induce il diabete postoperatorio.

Nello studio di Kull et al. [46] viene presentata, invece, una valutazione in vitro delle proprietà adesive e meccaniche della colla chirurgica Glubran2. Nello studio sono stati

condotti diversi test al fine di valutare l'efficacia e le caratteristiche di questa colla utilizzando pelle di maiale.

I test eseguiti comprendono valutazioni delle proprietà adesive della colla, come la resistenza alla trazione e l'adesione al tessuto biologico. L'obiettivo era determinare la capacità della colla di fornire una forte adesione e supporto meccanico nei contesti chirurgici. Per farlo, sono state seguite le norme "ASTM F2255-05: Standard test method for strength properties of tissue adhesives in lap-shear by tension loading" e "ASTM F2258-05: Standard test method for strength properties of tissue adhesives in tension".

I risultati ottenuti nello studio hanno indicato come la colla chirurgica Glubran2 abbia dimostrato una forte capacità adesiva, con elevata resistenza alla trazione e buona adesione al tessuto biologico.

La colla Glubran2 riesce a creare una barriera ermetica efficace, prevenendo eventuali perdite o sanguinamenti nel sito chirurgico. La sua elevata adesività consente una rapida e solida fissazione dei tessuti, riducendo il tempo di sutura e favorendo una rapida guarigione. Inoltre, la colla si è dimostrata facile da applicare e manipolare durante le procedure chirurgiche.

In termini di sforzo medio, calcolato per ciascuna prova come il valore massimo di sforzo rispetto all'area di contatto sono stati ottenuti valori diversi in base alla norma seguita ed alla colla utilizzata come confronto. In questo studio quest'ultima scelta è ricaduta sulla colla di fibrina conosciuta commercialmente con il nome di Tissucol. Seguendo la norma ASTM F2255-05 è stato ottenuto un valore di sforzo pari a $0.0326 \text{ MPa} \pm 0.089$ per Glubran 2 e $0.0022 \text{ MPa} \pm 0.0013$ per Tissucol. Relativamente alla norma ASTM F2258-05 è stato, invece, ottenuto un valore di sforzo pari a $0.021 \text{ MPa} \pm 0.06$ per Glubran2 e $0.0007 \text{ MPa} \pm 0.0006$ per Tissucol.

Infine, nello studio di Xi Chen et al. [28], preso come riferimento principale all'interno della trattazione, ci si focalizza sull'indagine di adesivi chirurgici per la chiusura di ferite sulle corde vocali con l'obiettivo di migliorare la pratica clinica di fonochirurgia ed ottenere una guarigione più rapida ed efficace delle ferite vocali. Sono stati eseguiti test in vitro e in vivo per valutare le proprietà degli adesivi chirurgici, compresa l'adesione, la resistenza meccanica e la biocompatibilità. Ancora una volta sono state prese come riferimento le norme "ASTM F2255-05: Standard test method for strength properties of tissue adhesives in lap-shear by tension loading" e "ASTM F2258-05: Standard test method for strength properties of tissue adhesives in tension". Per l'esecuzione dei test sono state utilizzate corde vocali porcine come tessuto biologico e Tisseel, BioGlue and Glubran 2 come colle chirurgiche.

I risultati ottenuti hanno mostrato come la resistenza media all'adesione delle colle quando sottoposte a sforzo di taglio era di $13.86 \pm 5.03 \text{ kPa}$, $40.92 \pm 17.94 \text{ kPa}$ e 68.79 ± 13.29

kPa rispettivamente per Tisseel, BioGlue e Glubran 2. Per quanto riguarda la resistenza all'adesione in trazione, i valori medi per Tisseel, BioGlue e Glubran 2 sono stati di 10.70 ± 6.42 kPa, 34.27 ± 12.59 kPa e 46.67 ± 12.13 kPa. I test di vitalità cellulare hanno poi evidenziato una sopravvivenza delle cellule delle corde vocali negli estratti di Tisseel, BioGlue e Glubran 2 rispettivamente del 99.27%, 43.05% e 1.79%.

Un altro aspetto da considerare è l'effetto della conservazione di campioni biologici sulle proprietà meccaniche; Woo et al. [81] ha dimostrato che il congelamento dei tendini di cane non provoca differenze significative nelle loro proprietà di trazione, mentre Tamura et al. [73] ha osservato che non ci sono differenze nella risposta alla compressione tra tessuto epatico fresco e precedentemente congelato. Tuttavia, Santago et al. [69] ha notato che i campioni di fegato congelati presentano una minore deformazione in caso di rottura rispetto ai campioni freschi. Pertanto, l'effetto del congelamento sulle proprietà meccaniche dei tessuti biologici rimane ancora oggetto di dibattito. Per quanto riguarda la pratica clinica, attualmente non esistono valori oggettivi per quantificare la consistenza del tessuto pancreatico. Prima dell'intervento chirurgico, la risonanza magnetica può fornire informazioni sulla fibrosi e sull'infiltrazione del tessuto adiposo. Durante l'intervento, il chirurgo si affida alla palpazione per valutare se il tessuto è morbido o duro. Inoltre, è possibile utilizzare un durometro per valutare la consistenza in modo più oggettivo, ma esso fornisce solo un valore compreso tra 0 e 100 che deve essere correlato all'esame tattile e alle sensazioni del medico [43].

3 | Materiali e metodi

3.1. Fondamenti Teorici

3.1.1. Prove di trazione monoassiale

Le relazioni teoriche utilizzate sono le equazioni per il calcolo di sforzo, deformazione e modulo elastico. Lo sforzo nominale σ è ricavato tramite la forza F restituita dalla macchina di prova e l'area di contatto fra il provino e la colla nel caso in cui si consideri una colla, o l'area dell'adesivo nel caso in cui si valuti un adesivo chirurgico:

$$\sigma = \frac{F}{A} \quad (3.1)$$

La deformazione ϵ è calcolata tramite lo spostamento dell'attuatore della macchina di prova ΔL e la lunghezza iniziale del tratto utile del provino L_0 :

$$\epsilon = \frac{\Delta L}{L_0} = \frac{L - L_0}{L_0} \quad (3.2)$$

Il modulo elastico è calcolato attraverso il rapporto tra sforzo e deformazione:

$$E = \frac{\sigma}{\epsilon} \quad (3.3)$$

È importante ricordare che il modulo elastico sarà calcolato solamente nei tratti in cui i provini rispondono con un comportamento elastico. La forza di adesione viene presa come la forza massima raggiunta durante la prova; lo sforzo ad essa associato è calcolato come il rapporto fra questa forza e la rispettiva area di contatto. Inoltre, si può considerare la rigidità della macchina di prova decisamente maggiore rispetto a quella associata agli elementi polimerici e biologici che costituiscono il banco di prova. Per questo motivo lo spostamento misurato durante i test ed associato alla macchina di prova viene considerato trascurabile.

3.1.2. Prove di lap-shear

Lo sforzo nominale τ è ricavato tramite la forza F variabile restituita dalla macchina di prova e l'area di contatto A fra il provino e la colla nel caso in cui si consideri una colla, o l'area dell'adesivo nel caso in cui si valuti un adesivo chirurgico:

$$\tau = \frac{F}{A} = \frac{F}{l * w} \quad (3.4)$$

dove nel caso di test effettuati su adesivi l e w sono lunghezza e larghezza relative al campione di adesivo; nel caso di test su colle chirurgiche esse sono associate a lunghezza e larghezza del campione di pancreas ricoperto dalla colla stessa. La forza di adesione viene presa come la forza massima raggiunta durante la prova; lo sforzo ad essa associato è calcolato come il rapporto fra questa forza e la rispettiva area di contatto. Di nuovo, si può considerare la rigidità della macchina di prova decisamente maggiore rispetto a quella associata agli elementi polimerici e biologici che costituiscono il banco di prova. Per questo motivo lo spostamento misurato durante i test ed associato alla macchina di prova viene considerato trascurabile.

3.2. Normative di riferimento

Per lo svolgimento delle prove meccaniche volte a caratterizzare colle e adesivi chirurgici si è resa necessaria la realizzazione degli afferraggi che potessero consentire un efficace bloccaggio dei monconi di tessuto.. Lo studio è cominciato verificando se in letteratura fossero già presenti dei protocolli di prova che descrivessero quali fossero i test più efficaci per caratterizzare colle e adesivi utilizzabili in ambito medico. L'attenzione è ricaduta in particolare su due tipi di normative:

- **ASTM F2255-05**: Standard test method for strength properties of tissue adhesives in lap-shear by tension loading;
- **ASTM F2258-05**: Standard test method for strength properties of tissue adhesives in tension.

In particolare, la prima norma definisce un metodo per sottoporre il provino ad uno sforzo di taglio mentre la seconda descrive una prova di trazione monoassiale. Di seguito, in figura, vengono mostrati degli schemi esemplificativi di ciascun tipo di prova [46]:

Normative designation	Type of solicitation
F2255-05: Standard test method for strength properties of tissue adhesives in lap-shear by tension loading	
F2258-05: Standard test method for strength properties of tissue adhesives in tension	

Figura 3.1: Tabella delle normative F2255-05 e F225805 per la caratterizzazione di colle e adesivi chirurgici [46].

Per lo svolgimento delle prove è stato preso in considerazione il lavoro svolto da Chen et al. [28]; all'interno di questo studio infatti venivano utilizzate le norme ASTM F2255-05 e ASTM F2258-05 per la caratterizzazione meccanica di colle chirurgiche per la chiusura di corde vocali porcine. Nonostante si tratti di tessuti diversi rispetto al pancreas suino, si possono ritenere opportune queste norme in quanto dimostratesi corrette per effettuare test su colle e adesivi per tessuti viscoelastici di origine porcina.

3.3. Ottenimento e preparazione dei campioni

Il tessuto biologico preso in considerazione all'interno di questa trattazione riguarda, come anticipato in precedenza, pancreas prelevato da maiali di sesso maschile con 11 mesi di età al momento dell'abbattimento. Ciascun tessuto è stato fornito dallo stesso macello ed il pancreas una volta prelevato dalla carcassa è stato congelato a -20 gradi. 24 ore prima dello svolgimento di ogni singola prova la porzione di tessuto da utilizzare è stata disposta in frigorifero a 6 gradi, quella rimanente è stata riposizionata in congelatore in attesa della prova successiva.

Prima di eseguire il taglio dei campioni per le prove meccaniche ciascun tessuto ha richiesto una pulizia da tutte le componenti diverse dal pancreas stesso come: tessuto adiposo, tessuto fibrotico e organi differenti dal pancreas. In questo modo si cerca di evitare un'alterazione delle prove data dalla differenza tra i diversi tessuti utilizzati. Data la scarsità di informazioni in letteratura riguardanti test su tessuto pancreatico, è stato necessario creare un protocollo di ottenimento dei campioni, in modo tale da effettuare prove il più possibile ripetibili e di conseguenza avere risultati confrontabili fra loro.

Dopo aver rimosso i campioni dal congelatore a -20 gradi sono stati disposti in frigorifero per 24 ore a -6 gradi. Dopodichè i campioni biologici sono stati prelevati dal frigorifero e tagliati tramite bisturi, a temperatura ambiente, con una dimensione variabile in relazione alla prova effettuata (Figura 3.3), ovvero l'area di contatto utile tra gli afferraggi polimerici. Per fare ciò si dispone di volta in volta un provino polimerico come guida e,

seguendo il perimetro di tale provino, si è cercato di tagliare i campioni con area utile il più confrontabile possibile, come visibile in Figura 3.3.

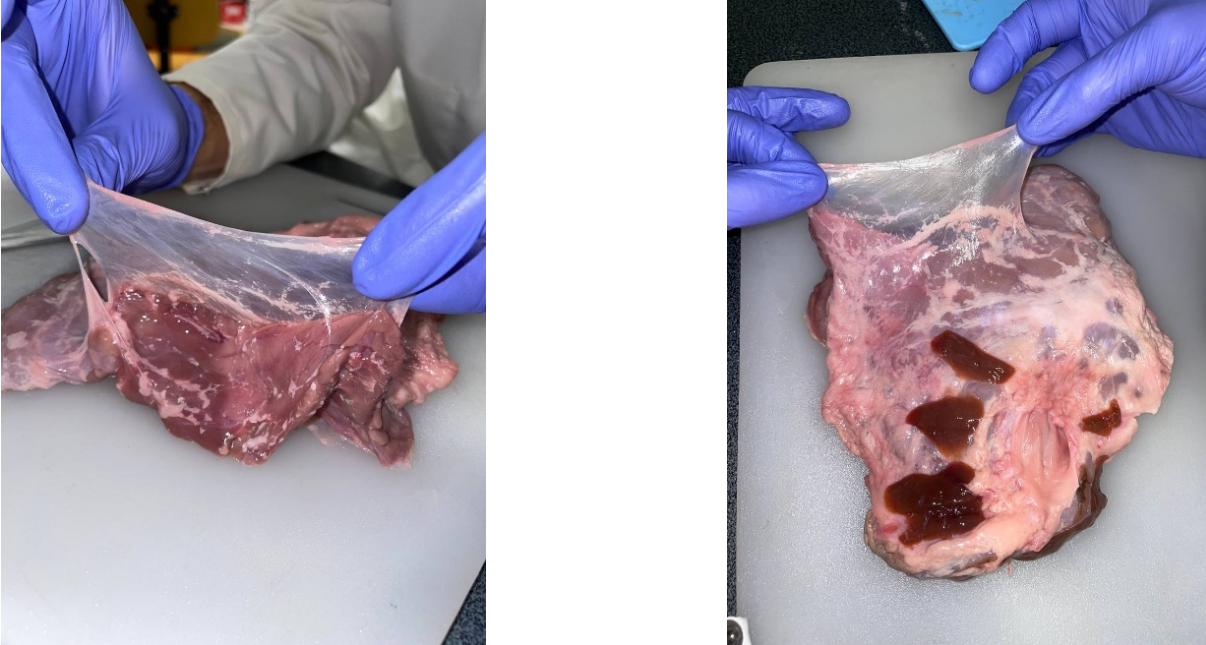


Figura 3.2: Tessuto fibrotico prima di essere rimosso (a sinistra), tessuto epatico prima di essere rimosso (a destra).



Figura 3.3: Guida per il taglio del campione tramite bisturi.

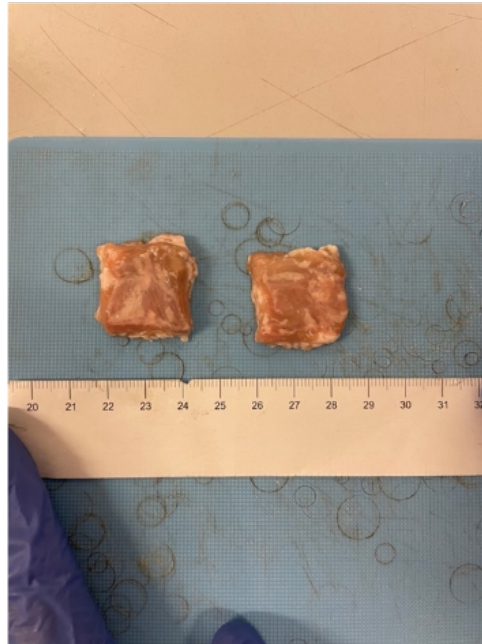


Figura 3.4: Campioni di pancreas suino dopo il taglio.

Al fine di caratterizzare la tenuta dei soli adesivi o colle chirurgiche è necessario mantenere ben saldi i provini biologici ai supporti polimerici. Per fare ciò si è scelto di utilizzare una colla a base di cianoacrilato (Super Attak[®], Loctite Corporation, Düsseldorf, Germany).



Figura 3.5: Campioni biologici disposti sullo strato di colla a base di cianoacrilato.



Figura 3.6: Vista latero-frontale (a sinistra) e frontale (a destra) del campione biologico durante l'incollaggio al supporto polimerico. Sono visibili dal basso verso l'alto rispettivamente: pancreas, Parafilm e peso.

In relazione al tipo di materiale usato durante i test i campioni biologici una volta incollati ai supporti possono andare incontro a due differenti passaggi:

- **A secco:** alloggiamento sui supporti polimerici e svolgimento della prova senza utilizzo di soluzione fisiologica. Questa procedura viene impiegata laddove la colla o l'adesivo non richiedano umidità per attivare il processo di legame con il tessuto pancreatico;
- **In umido:** immersione dei campioni biologici all'interno di soluzione fisiologica per 1 minuto prima di essere montati sul banco di prova. Per tutta la durata della prova i campioni verranno continuamente mantenuti umidi tramite l'utilizzo di uno spray contenente soluzione fisiologica.

Prima di ogni prova verrà specificata quale delle due procedure viene utilizzata.

3.4. Macchina di prova e afferraggi

Per effettuare le prove sperimentali è stato scelto l'utilizzo della macchina ad attuazione elettromagnetica monoassiale **MTS Synergie 200H** (MTS System Corporation, Eden Prairie, MN, USA), dotata di cella di carico da 100 N o 1 kN. Tutte le prove sono state

eseguite in controllo di spostamento, visualizzandole ed impostandole tramite software **TestWorks**. Tutti i dati in uscita sono stati successivamente elaborati tramite software **Microsoft Excel**.



Figura 3.7: MTS Synergie 200H (a sinistra), software collegato alla macchina (a destra).

Per lo svolgimento delle prove la macchina è dotata di due afferraggi collegati rispettivamente nella parte inferiore, fissa, e nella parte superiore, mobile. Questi afferraggi dotati ciascuno di due viti consentono di mantenere in posizione il campione che si vuole testare.



Figura 3.8: Afferraggi in acciaio specifici della MTS Synergie 200H.

Come si vede in figura ciascun afferraggio è dotato di tre componenti:

- Corpo in acciaio composto da due componenti mantenuti insieme tramite due viti;

- Cilindro in acciaio forato per consentire l'aggancio del corpo alla base e al pistone della macchina di prova;
- Barra in acciaio per vincolare il cilindro alla macchina e mantenerlo fisso in posizione.

Risulta evidente la necessità di realizzare a questo punto degli ulteriori afferraggi con particolari requisiti:

1. Consentire l'aggancio e lo sgancio in maniera efficace agli afferraggi della macchina stessa;
2. Consentire l'alloggiamento di tessuto pancreatico per lo svolgimento dei test;
3. Rispettare il più possibile le norme per lo svolgimento di prove in trazione monoassiale e lap-shear in termini di forma, dimensione e applicazione del carico;
4. Realizzare componenti modulari per favorirne la sostituzione in caso di rottura, usura o danneggiamento in maniera semplice e a basso costo;
5. Resistere ai carichi applicati dalla macchina di prova.

Per farlo è stata impiegata la stampante 3D stereolitografica Form 3B+ (Formlab, Massachusetts, US) utilizzando resine in base alla disponibilità del laboratorio.

Per il disegno delle componenti polimeriche è stato utilizzato il software **Solidworks 2022** che, restituendo in uscita un file.STL, è in grado a sua volta di comunicare con la stampante 3D stereolitografica Form 3B+ (Formlab, Massachusetts, US) e consentirne stampa.

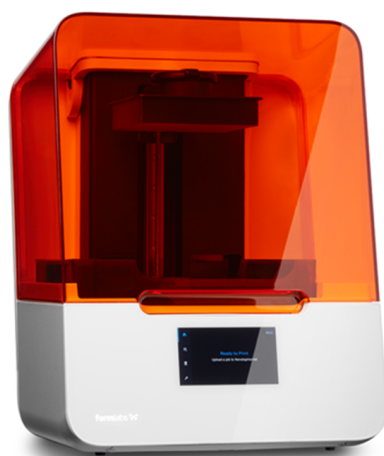


Figura 3.9: Stampante 3D stereolitografica Formlab Form 3B+.

3.5. Scelta della resina e dimensionamento degli afferraggi: prove preliminari

Come materiale per la realizzazione degli afferraggi per la prova di trazione monoassiale è stata impiegata la resina Grey Pro. Essa presenta un modulo elastico ed un carico di rottura a trazione a seguito del processo di polimerizzazione rispettivamente pari a 2.6 GPa e 61 MPa.

Come detto nel precedente paragrafo i componenti degli afferraggi da realizzare devono soddisfare il requisito di modularità. Per questo motivo, sottoponendo ad una forza di trazione i campioni biologici e le colle o gli adesivi chirurgici anche gli afferraggi stessi subiranno una forza di trazione ed il primo criterio che devono rispettare è quello di sopportare efficacemente questi carichi rimanendo al di sotto del punto di snervamento del materiale.

Per verificare questo requisito sono stati stampati inizialmente due elementi, con una tolleranza relativa all'accoppiamento pari a 0.20 mm, per poi sottoporli ad una prova di trazione monoassiale. Le quote relative a questi afferraggi sono presenti all'interno della sezione Appendice A, in particolare in Figura A.1 e Figura A.2.



Figura 3.10: Primo prototipo di afferraggi in resina Grey Pro.

A questo punto, il prototipo è stato inserito in macchina di prova con cella di carico da 1 kN per eseguire un test a trazione impostando come forza massima raggiungibile 100 N. La velocità di spostamento del pistone è stata fissata a 0.4 mm/min. Le superfici degli afferraggi in resina sono state ricoperte di carta vetrata per aumentarne l'aderenza con gli afferraggi della macchina di prova. In questo modo si cerca di ridurre gli scivolamenti associati agli elementi polimerici.

Per tutti i test che non coinvolgono materiale biologico di origine pancreatica la cella di carico montata nella macchina di prova MTS Synergie 200H è da 1 kN. Per i restanti verrà utilizzata quella con 100 N di range misurabile.



Figura 3.11: Primo prototipo di afferraggi in resina Grey Pro ricoperti di carta abrasiva.



Figura 3.12: Primo prototipo di afferraggi in resina Grey Pro all'interno del banco di prova per test a trazione.

Purtroppo, nonostante l'impiego di carta abrasiva i continui scivolamenti dei provini polimerici hanno portato al fallimento delle prove. La forza massima di 100 N non è mai stata

raggiunta in quanto l'elemento inizialmente afferrato alla base della macchina fuoriusciva dall'alloggiamento costringendo l'interruzione manuale della prova.

Per risolvere queste problematiche, si è deciso di procedere alla modifica dei precedenti afferraggi: vengono realizzati due fori sulla superficie di entrambi i provini polimerici a contatto diretto con la macchina di prova. In questo modo entrambi potevano essere vincolati saldamente al banco di prova evitando completamente scivolamenti durante il test. Per ridurre maggiormente questi fenomeni di scivolamento è stata inoltre ridotta la tolleranza fra gli accoppiamenti portandola da 0.20 mm a 0.10 mm. Le quote relative ai nuovi afferraggi sono presenti all'interno della sezione Appendice A, in particolare in Figura A.3 e Figura A.4.

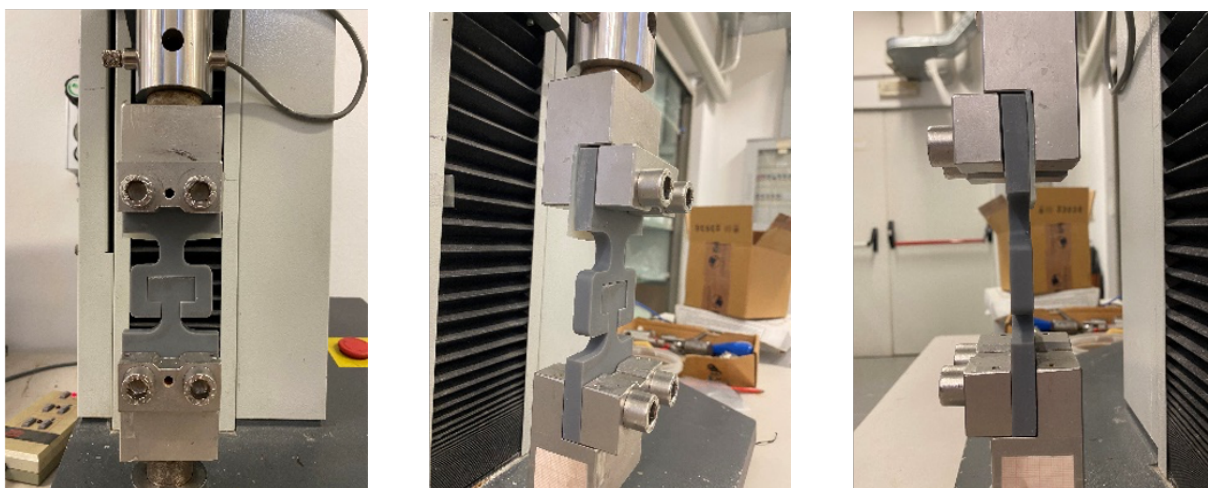


Figura 3.13: Vista frontale, antero-laterale e laterale del secondo prototipo di afferraggi in resina Grey Pro all'interno del banco di prova per test a trazione.

Prima di procedere con la prova di trazione era necessario stabilire quale fosse la migliore coppia di serraggio da utilizzare per avvitare entrambi gli elementi polimerici all'interno della macchina di prova. Al fine di applicare una coppia di serraggio con precisione è stata impiegata una chiave dinamometrica; una brugola esagonale appositamente tagliata ha consentito poi di convertire la coppia applicata dalla chiave ad una coppia di serraggio per le viti della macchina di prova.



Figura 3.14: Brugola esagonale e chiave dinamometrica per l'applicazione della corretta coppia di serraggio durante i test.

Per farlo sono stati condotti sei diversi test di trazione monoassiale, ciascuno di essi ad una velocità di spostamento dell'attuatore pari a 0.4 mm/min ed impostando come parametro di fine prova una forza pari a 100 N. La prima prova è stata eseguita avvitando i campioni con una coppia pari a 10 Nm. Successivamente ogni prova veniva ripetuta aumentando la coppia di serraggio di 2 Nm fino ad un valore associato all'ultima prova pari a 20 Nm. Tutti i campioni sottoposti a trazione sono rimasti all'interno della zona lineare elastica senza giungere a snervamento né tantomeno a rottura. Ciò accerta la possibilità di utilizzo della resina Grey Pro per lo svolgimento delle prove.

3.6. Scelta della colla per consentire l'adesione di tessuto pancreatico agli afferraggi polimerici

Prima di verificare le caratteristiche meccaniche di colle e adesivi chirurgici sul tessuto pancreatico occorre identificare una colla in grado di far aderire il campione di pancreas all'afferraggio polimerico. Per primo si è tentato l'impiego di cemento per ossa a (Technovit ® 6091, Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Germania).



Figura 3.15: Cemento per ossa utilizzato per valutare l'aderenza fra tessuto biologico e tessuto polimerico.

Il cemento per ossa è una resina acrilica a base di polimetilmetacrilato (PMMA) che viene commercializzata sotto forma di polvere che deve essere miscelata, al momento dell'uso, con metacrilato di metile (MMA) liquido per formare una pasta che solidifica gradualmente. Il tempo di indurimento del cemento dipende dalla quantità di componente liquida (maggiore quantità implica tempi più lunghi). La reazione tra queste due componenti è esotermica.

Una volta cosparso il provino polimerico di cemento per ossa e adagiato il campione di pancreas porcino su di esso si sono attesi cinque minuti per far avvenire la polimerizzazione. Tuttavia, questo tipo di alternativa si è dimostrata inefficace. Il campione biologico, infatti, è scivolato dal supporto polimerico senza mostrare alcuna aderenza e dunque il cemento per ossa è stato scartato come opzione.

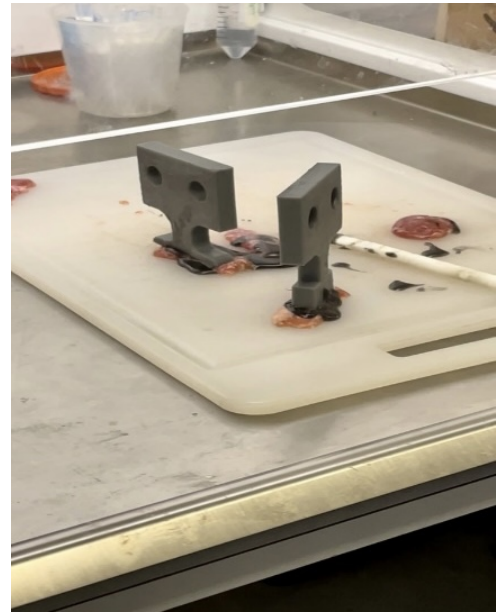
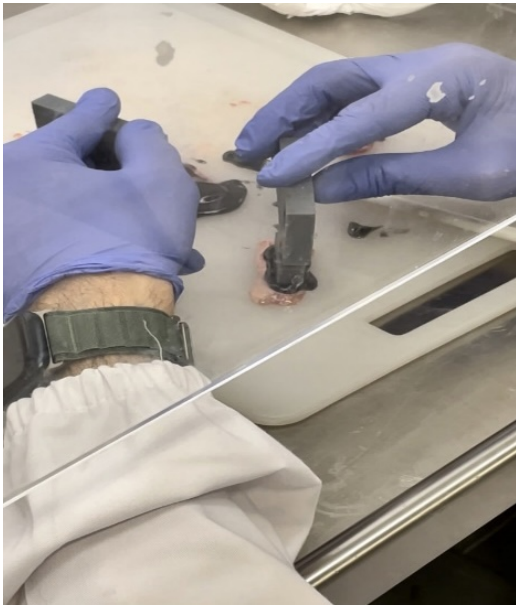


Figura 3.16: Tentativo di incollaggio del campione biologico sul provino polimerico.

Come annunciato precedentemente, a questo punto la scelta è ricaduta sulla colla “Attak”, nome commerciale per identificare un adesivo a base di cianoacrilato in formulazione gel. Una volta posizionata la colla sulla superficie superiore di ciascun afferraggio in resina polimerica si è adagiato il tessuto pancreatico al di sopra lasciando passare due minuti affinché la colla polimerizzasse. In questo modo i campioni biologici rimanevano correttamente adesi, consentendo l’avvio dei test. Perciò, tutti i campioni biologici sono stati incollati agli afferraggi polimerici usando la colla a base di cianoacrilato.

3.7. Prove di trazione monoassiale

3.7.1. Realizzazione dei modelli 3D ed ottenimento degli afferraggi polimerici

Per lo svolgimento di test in trazione monoassiale è stata presa come riferimento la norma "ASTM F2258-05: Standard test method for strength properties of tissue adhesives in tension". Essa prevede l'applicazione di due campioni di forma rettangolare sulla superficie superiore e inferiore di supporti e la successiva applicazione dell'adesivo o della colla chirurgica fra di essi. Per adattare la morfologia degli attuatori meccanici alla norma sono stati sviluppati degli appositi afferraggi polimerici in resina Grey Pro tenendo conto di alcuni requisiti:

1. Pezzi facilmente inseribili all'interno del set up sperimentale tramite serraggio con vite dinamometrica.
2. Modularità dei pezzi per facilitarne la sostituzione in caso di danneggiamento o rottura di alcune parti meccaniche.
3. Possibilità di alloggiamento dei campioni biologici di tessuto pancreatico.
4. Presenza di un'apposita superficie per la deposizione della colla necessaria all'adesione afferraggio-tessuto.
5. Presenza di elementi che limitino la fuoriuscita di colla dalla zona di applicazione.
6. Pezzi di dimensioni tali da evitare costi e tempi di stampa elevati.

Con l'obiettivo di rispondere a questi requisiti è stato realizzato un CAD tramite software Solidworks 2022 per la stampa degli afferraggi. Le quote relative a ciascun afferraggio utile per le prove di trazione monoassiale sono presenti all'interno della sezione Appendice A, in particolare in Figura A.5 e Figura A.6.

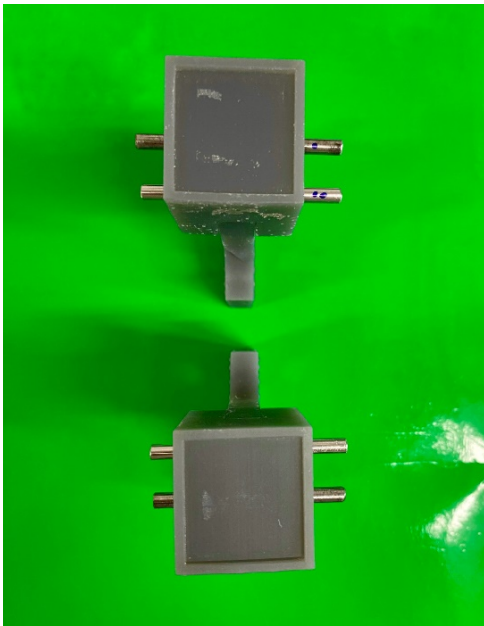


Figura 3.17: Provini polimerici per test di trazione monoassiale assemblati dopo la stampa in 3D con resina Grey Pro. Vista superiore (a sinistra), vista frontale (a destra).

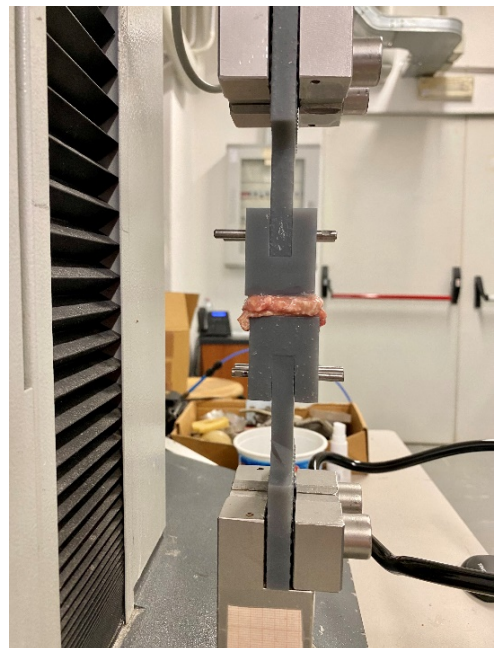


Figura 3.18: Afferraggi polimerici inseriti all'interno del set-up sperimentale, vista latero-frontale (a sinistra), vista laterale (a destra).

Come è possibile osservare in Figura 3.17 e Figura 3.18 ciascun pezzo è composto a sua volta da due elementi, la "base" ed il "cappuccio". In questo modo il requisito di modularità viene soddisfatto: il "cappuccio", che durante le prove sperimentali risulta

l'elemento più soggetto a sollecitazioni, può essere facilmente sostituito semplicemente rimuovendo i due pin in acciaio in maniera tale da consentirne lo sgancio dalla "base". I due elementi polimerici rappresentati in Figura 3.17 e Figura 3.18 ed utilizzati durante le prove sono identici tra loro.

3.7.2. Procedura di prova

Gli step da eseguire per il corretto svolgimento delle prove sperimentali prevedono passaggi differenti in relazione alle tipologie di colle e adesivo chirurgici testati. Man mano che si procede nella descrizione di ciascuna prova verranno specificate le differenti strategie impiegate. In termini generali però è possibile suddividere i protocolli di prova in relazione a due macrogruppi: colle chirurgiche e adesivi chirurgici.

La procedura di test per le colle chirurgiche prevede i seguenti passaggi:

1. Misura dell'area di contatto

Tramite calibro digitale (Absolute Digimatic Mitutoyo, Code No. 500-181-20, Serial No. 06081911, con risoluzione 0.01 mm e fondoscala 150 mm) vengono effettuate 3 misure relative alla larghezza e 3 misure relative alla lunghezza del campione pancreatico precedentemente tagliato. Facendo la media fra le tre misurazioni è possibile conoscere lunghezza e larghezza del campione; moltiplicando fra loro questi valori si ottiene l'area di contatto.

2. Deposizione di colla a base di cianoacrilato sugli afferraggi polimerici

Al fine di consentire un'adesione sicura e prolungata dei campioni di tessuto pancreatico porcino agli afferraggi polimerici viene deposta la colla in cianoacrilato sulla superficie superiore del "Cappuccio" facendo attenzione a coprirne uniformemente l'area.

3. Incollaggio dei campioni di pancreas sugli afferraggi polimerici

Si posiziona il campione di tessuto pancreatico precedentemente tagliato al di sopra della colla in cianoacrilato. Si appoggia sulla superficie superiore di quest'ultimo uno strato di Parafilm ed un peso di circa 60 g per la durata di 5 minuti.

4. Scelta dell'ambiente di prova

Nel momento in cui viene scelto come svolgimento della prova un ambiente secco si passa direttamente al passo 5, se invece si opta per un ambiente umido si immerge il campione biologico per 1 minuto all'interno di una soluzione fisiologica a temperatura ambiente.

5. Regolazione del pistone superiore della macchina di prova

I due afferraggi (ciascuno composto da “Supporto” e “Cappuccio” vincolati assieme) vengono disposti sulla ganascia inferiore e su quella superiore. Essi verranno vincolati alla macchina di prova applicando una coppia di serraggio di 20 Nm. Successivamente l’attuatore viene mosso verso il basso in modo tale da lasciare uno spazio sufficiente per la deposizione della colla tra i due campioni biologici.

6. Impostazione dei parametri della prova di trazione

I parametri settati in ingresso al software sono:

- Velocità di prova: velocità tramite la quale l’attuatore si muoverà durante tutta la durata della prova. Tutte le prove sono state eseguite ad una velocità di spostamento dell’attuatore pari a 5 mm/min.
- Condizione di arresto automatico della prova: per ciascuna prova viene impostato un valore di spostamento massimo raggiungibile pari a 10 cm. Nella maggior parte dei casi questo valore non viene mai raggiunto e la prova viene fermata manualmente nel momento in cui i due campioni di pancreas risultano completamente separati fra loro.
- Frequenza di campionamento: per ogni prova pari a 10 Hz.

7. Deposizione della colla chirurgica

Viene depositata la colla chirurgica sulla superficie superiore del tessuto pancreatico disposto inferiormente all’interno del set up sperimentale. Si cerca di applicare sempre lo stesso quantitativo di colla per ciascuna prova.

8. Incollaggio dei campioni biologici tramite colla chirurgica

L’attuatore viene spostato in compressione fino a raggiungere un valore di forza pari a -0.5 N e viene lasciato in posizione per un tempo di adesione pari a 5 minuti (ad eccezione della colla Floseal, la quale richiede un tempo di adesione di 10 minuti). Trascorso questo tempo il valore di spostamento misurato dalla macchina di prova viene azzerato.

9. Impiego della videocamera

Viene disposta una videocamera frontalmente rispetto alla macchina di prova e mantenuta fissa per tutta la durata dell’esperimento. Il video viene eseguito partendo contemporaneamente allo svolgimento del test. Esso è utile poiché, istante per istante, si riesce a tenere traccia visiva del comportamento degli elementi che compongono il set-up sperimentale.

10. Esecuzione della misura

Prevede lo svolgimento dell'intera prova di trazione monoassiale. Qualora le condizioni della prova prevedano un ambiente umido viene utilizzato uno spray contenente soluzione fisiologica per mantenere i campioni umidi per l'intera durata del test.

11. Analisi dei risultati

- Grafico forza-spostamento: dal quale si ricava la forza massima raggiunta durante la prova. Essa viene utilizzata per calcolare lo sforzo massimo di adesione della colla rapportandola all'area di contatto.

La procedura di test per gli adesivi chirurgici prevede, invece, i seguenti passaggi:

1. Misura dell'area di contatto

Tramite calibro digitale (Absolute Digimatic Mitutoyo, Code No. 500-181-20, Serial No. 06081911, con risoluzione 0.01 mm e fondoscala 150 mm) vengono effettuate 3 misure relative alla larghezza e 3 misure relative alla lunghezza del campione di adesivo precedentemente tagliato. Facendo la media fra le tre misurazioni è possibile conoscere lunghezza e larghezza del campione; moltiplicando fra loro questi valori si ottiene l'area di contatto.

2. Deposizione di colla a base di cianoacrilato sugli afferraggi polimerici

Al fine di consentire un'adesione sicura e prolungata dei campioni di tessuto pancreatico porcino agli afferraggi polimerici viene deposta la colla in cianoacrilato sulla superficie superiore del "Cappuccio" facendo attenzione a coprirne uniformemente l'area.

3. Incollaggio dei campioni di pancreas sugli afferraggi polimerici

Si posiziona il campione di tessuto pancreatico precedentemente tagliato al di sopra della colla in cianoacrilato. Si appoggia sulla superficie superiore di quest'ultimo uno strato di Parafilm ed un peso di circa 60 g per la durata di 5 minuti.

4. Scelta dell'ambiente di prova

Per tutti i test che coinvolgono adesivi chirurgici si opta per un ambiente umido. Si immerge perciò il campione biologico per 1 minuto all'interno di una soluzione fisiologica a temperatura ambiente.

5. Regolazione del pistone superiore della macchina di prova

I due afferraggi (ciascuno composto da "Supporto" e "Cappuccio" vincolati assieme) vengono disposti sulla ganascia inferiore e su quella superiore. Essi verranno vincolati alla macchina di prova applicando una coppia di serraggio di 20 Nm. Suc-

cessivamente l'attuatore viene mosso verso il basso in modo tale da lasciare uno spazio sufficiente per la deposizione dell'adesivo tra i due campioni biologici.

6. **Impostazione dei parametri della prova di trazione**

I parametri settati in ingresso al software sono:

- Velocità di prova: velocità tramite la quale l'attuatore si muoverà durante tutta la durata della prova. Tutte le prove sono state eseguite ad una velocità di spostamento dell'attuatore pari a 5 mm/min.
- Condizione di arresto automatico della prova: per ciascuna prova viene impostato un valore di spostamento massimo raggiungibile pari a 10 cm. Nella maggior parte dei casi questo valore non viene mai raggiunto e la prova viene fermata manualmente nel momento in cui i due campioni di pancreas risultano completamente separati fra loro.
- Frequenza di campionamento: per ogni prova pari a 10 Hz.

7. **Deposizione dell'adesivo chirurgico**

Viene depositato l'adesivo chirurgico sulla superficie superiore del tessuto pancreatico disposto inferiormente all'interno del set up sperimentale. Si cerca di applicare sempre lo stesso quantitativo di adesivo per ciascuna prova.

8. **Incollaggio dei campioni biologici tramite adesivo chirurgico**

L'attuatore viene spostato in compressione fino a raggiungere un valore di forza pari a -0.5 N e viene lasciato in posizione per un tempo di adesione pari a 5 minuti. Trascorso il tempo di adesione il valore di spostamento misurato dalla macchina di prova viene azzerato.

9. **Impiego della videocamera**

Viene disposta una videocamera frontalmente rispetto alla macchina di prova e mantenuta fissa per tutta la durata dell'esperimento. Il video viene eseguito partendo contemporaneamente allo svolgimento del test. Esso è utile poiché, istante per istante, si riesce a tenere traccia visiva del comportamento degli elementi che compongono il set-up sperimentale.

10. **Esecuzione della misura**

Prevede lo svolgimento dell'intera prova di trazione monoassiale. Viene utilizzato uno spray contenente soluzione fisiologica per mantenere i campioni umidi per l'intera durata del test.

11. **Analisi dei risultati**

- Grafico forza-spostamento: dal quale si ricava la forza massima raggiunta durante la prova. Essa viene utilizzata per calcolare lo sforzo massimo di adesione dell'adesivo rapportandola all'area di contatto.

3.7.3. Misura dello spostamento e verifica del set-up sperimentale

Al fine di valutare il contributo dato dai componenti del set-up sperimentale sulla misura dello spostamento restituito dalla macchina di prova è stato appositamente disegnato e stampato un nuovo "Cappuccio". Le quote associate a quest'ultimo sono rappresentate nella sezione Appendice A, in particolare in Figura A.11. In questo modo, come visibile in Figura 3.19 è possibile sottoporre tutti gli elementi utilizzati durante le prove con i provini biologici ad un test di trazione monoassiale nelle medesime condizioni, eliminando però la componente di tessuto pancreatico così come quella di colle e adesivi chirurgici. Così facendo è possibile valutare l'entità degli spostamenti relativi fra gli afferraggi polimerici imputabili alle tolleranze presenti fra ciascun componente.

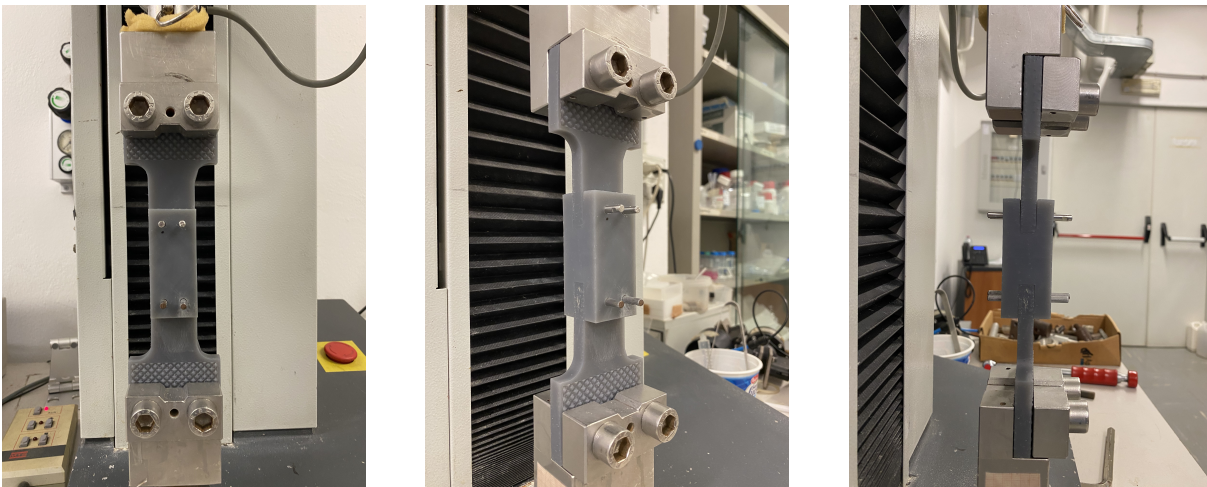


Figura 3.19: Vista frontale, antero-laterale e laterale del set up sperimentale per misure di spostamento e verifica statica degli afferraggi polimerici in resina Grey Pro per prove di trazione monoassiale.

In totale sono state svolte tre prove a velocità 5 mm/min impostando come massimo valore di forza raggiungibile un valore di 10 N con una frequenza di campionamento di 10 Hz. Solo per questo tipo di prove, i test sono stati svolti in controllo di forza.

Per ciascuna prova è stato possibile riconoscere per ogni time step lo stesso valore di spostamento ma non di forza. Effettuando la media delle forze per ciascun valore di spostamento è stata perciò ottenuta la curva media associata alle tre prove effettuate.

Successivamente, tramite software Microsoft Excel è stata calcolata l'equazione della retta interpolante relativa alla curva media.

A questo punto è stata presa in considerazione la forza massima misurata durante le prove sperimentali di trazione monoassiale con tessuto biologico e, tramite l'equazione della retta interpolante sopra menzionata, è stato possibile calcolare lo spostamento ad essa associato. Quest'ultimo è stato confrontato con lo spostamento misurato durante la prova sperimentale con tessuto biologico.

Quel che ci si aspetta è che lo spostamento imputabile ai movimenti interni degli afferraggi, a parità di forza e di condizioni di prova, sia molto minore rispetto allo spostamento relativo alle colle o agli adesivi chirurgici interposti fra i tessuti biologici. Questa ipotesi è stata effettivamente verificata all'interno del Paragrafo 4.2.3.

In parallelo alle misure di spostamento appena citate è stato possibile, utilizzando le medesime tre prove precedentemente indicate all'interno di questo paragrafo, verificare la resistenza meccanica di ciascuna componente presente all'interno del set up sperimentale per le prove di trazione monoassiale.

3.8. Prove di lap-shear

3.8.1. Realizzazione dei modelli 3D ed ottenimento dei componenti polimerici

Per lo svolgimento di test in lap-shear è stata presa come riferimento la norma "ASTM F2255-05: Standard test method for strength properties of tissue adhesives in lap-shear by tension loading". Essa prevede l'applicazione di due campioni di forma rettangolare sulla superficie laterale di supporti e la successiva applicazione dell'adesivo o della colla chirurgica fra di essi. Per adattare la morfologia degli attuatori meccanici alla norma sono stati sviluppati degli appositi afferraggi polimerici in resina Clear tenendo conto di alcuni requisiti:

1. Pezzi facilmente inseribili all'interno del set up sperimentale tramite serraggio con vite dinamometrica;
2. Modularità dei pezzi per facilitarne la sostituzione in caso di danneggiamento o rottura di alcune parti meccaniche;
3. Possibilità di alloggiamento dei campioni biologici di tessuto pancreatico;
4. Presenza di un'apposita superficie per la deposizione della colla necessaria all'adesione afferraggio-tessuto;

5. Presenza di elementi che limitino la fuoriuscita di colla dalla zona di applicazione;
6. Pezzi di dimensioni tali da evitare costi e tempi di stampa elevati;
7. Trasparenza del materiale utilizzato per consentirne la vista interna utile all'inserimento di componenti meccaniche.

Con l'obiettivo di rispondere a questi requisiti è stato realizzato un CAD tramite software Solidworks 2022 per la stampa degli afferraggi. Le quote relative a ciascun afferraggio utile per le prove di lap-shear sono presenti all'interno della sezione Appendice A, in particolare in Figura A.7, Figura A.8 e Figura A.9.

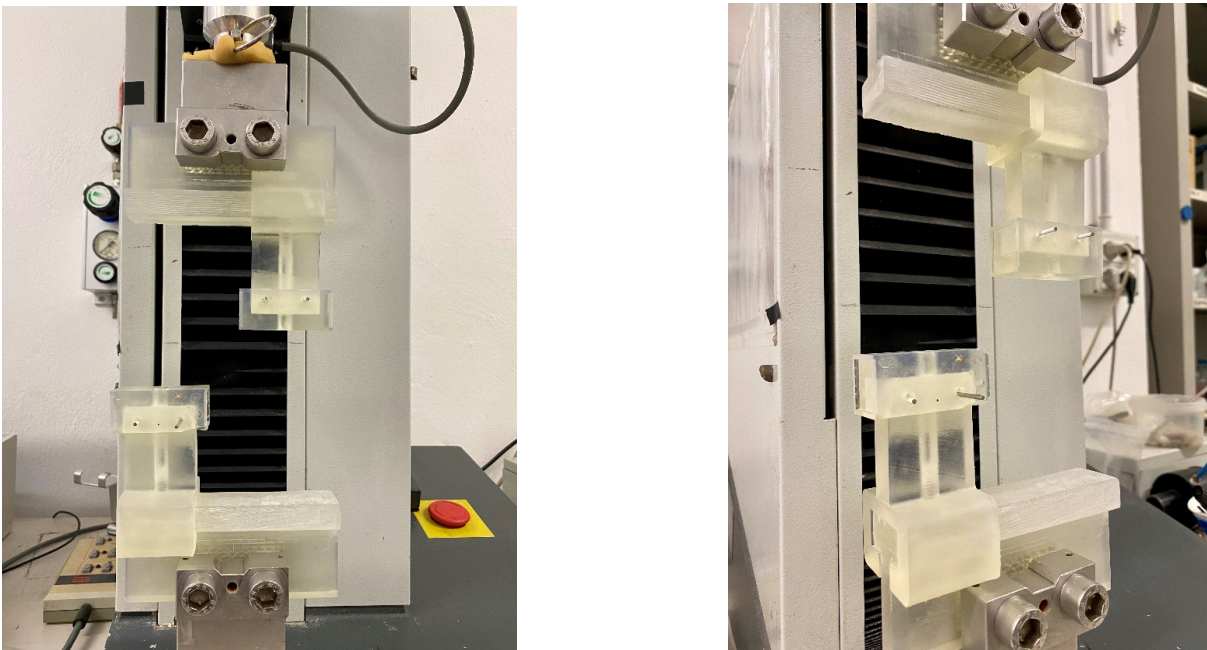


Figura 3.20: Provini polimerici in resina Clear per prove di lap-shear assemblati dopo la stampa in 3D e montati all'interno della macchina di prova. Vista frontale (a sinistra), vista latero-frontale (a destra).

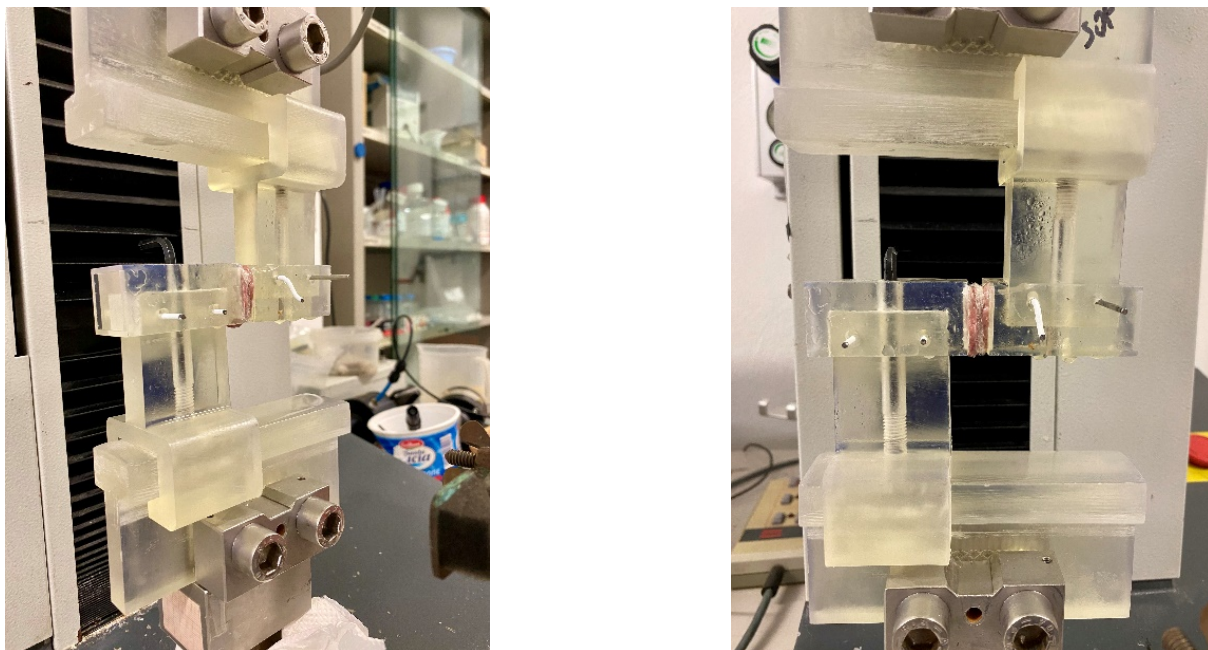


Figura 3.21: Esempio di campioni biologici durante la fase di adesione prima dello svolgimento di una prova di lap-shear. Vista frontale (a destra), vista latero-frontale (a sinistra).

Come è possibile osservare in Figura 3.20 e Figura 3.21 ciascun pezzo è composto a sua volta da tre elementi, il cappuccio, l'afferraggio ed il binario. Così facendo, il cappuccio, che durante le prove sperimentali risulta più soggetto a sollecitazioni, può essere facilmente sostituito semplicemente rimuovendo i due pin in acciaio in maniera tale da consentirne lo sgancio dalla base. I due elementi polimerici rappresentati in Figura 3.20 e Figura 3.21 ed utilizzati durante le prove sono identici tra loro.

La scelta di utilizzare la resina Clear invece della resina Grey Pro vista per la prova di trazione monoassiale è associata alla necessità di avere una vista interna dei pezzi per consentire il corretto alloggiamento di elementi meccanici quali viti e brugole per il fissaggio dei binari ai rispettivi afferraggi. Inoltre, quanto detto in merito alla resistenza meccanica dei provini in resina Grey Pro può essere assunto valido anche per la resina Clear. Quest'ultima, infatti, presenta un modulo elastico ed un carico di rottura a trazione a seguito del processo di polimerizzazione rispettivamente pari a 2.6 GPa e 65 MPa. Questi valori risultano pari o maggiori rispetto a quelli relativi alla resina Grey Pro.

3.8.2. Procedura di prova

Ancora una volta, come nel caso di trazione monoassiale, gli step da eseguire per il corretto svolgimento delle prove sperimentali prevedono passaggi differenti in relazione alle

tipologie di colle e adesivo chirurgici testati. Man mano che si procede nella descrizione di ciascuna prova verranno specificate le differenti strategie impiegate. In termini generali però è possibile suddividere i protocolli di prova in relazione a due macrogruppi: colle chirurgiche e adesivi chirurgici.

La procedura di test per le colle chirurgiche prevede i seguenti passaggi:

1. Misura dell'area di contatto

Tramite calibro digitale (Absolute Digimatic Mitutoyo, Code No. 500-181-20, Serial No. 06081911, con risoluzione 0.01 mm e fondoscala 150 mm) vengono effettuate 3 misure relative alla larghezza e 3 misure relative alla lunghezza del campione pancreatico precedentemente tagliato. Facendo la media fra le tre misurazioni è possibile conoscere lunghezza e larghezza del campione; moltiplicando fra loro questi valori si ottiene l'area di contatto.

2. Deposizione di colla a base di cianoacrilato sugli afferraggi polimerici

Al fine di consentire un'adesione sicura e prolungata dei campioni di tessuto pancreatico porcino ai componenti polimerici viene deposta colla "Attak" sulla superficie laterale del "Cappuccio" facendo attenzione a coprirne uniformemente l'area.

3. Incollaggio dei campioni di pancreas sugli afferraggi polimerici

Si posiziona il campione di tessuto pancreatico precedentemente tagliato al di sopra della colla "Attack". Si appoggia sulla superficie superiore di quest'ultimo uno strato di Parafilm ed un peso di circa 60 g per la durata di 5 minuti.

4. Scelta dell'ambiente di prova

Nel momento in cui viene scelto come svolgimento della prova un ambiente secco si passa direttamente al passo successivo, se invece si opta per un ambiente umido si immerge il campione biologico per 1 minuto all'interno di una soluzione fisiologica a temperatura ambiente.

5. Serraggio in macchina degli afferraggi superiore ed inferiore

I due afferraggi vengono disposti sulla ganascia inferiore e su quella superiore. Essi verranno vincolati alla macchina di prova applicando una coppia di serraggio di 20 Nm.

6. Fissaggio del binario superiore al rispettivo afferraggio

Viene inserito il binario superiore sul quale è alloggiato il cappuccio con il campione biologico adeso al rispettivo afferraggio, cercando di mantenere assialità rispetto alla direzione di applicazione della forza da parte della macchina di prova. Una volta

raggiunta la posizione corretta si procede bloccando i due elementi polimerici tra loro mediante l'uso di una vite ed una brugola.

7. Regolazione del pistone superiore della macchina di prova

A questo punto viene inserito il binario inferiore, sul quale è presente il cappuccio con il campione biologico adesivo, al corrispondente afferraggio. L'attuatore viene mosso verso il basso in modo tale da verificare il corretto parallelismo fra i campioni biologici ed il corretto posizionamento degli elementi polimerici. Dopodichè si estrae nuovamente il binario inferiore insieme al relativo cappuccio.

8. Impostazione dei parametri della prova di lap-shear

I parametri settati in ingresso al software sono:

- Velocità di prova: velocità tramite la quale l'attuatore si muoverà durante tutta la durata della prova. Tutte le prove sono state eseguite ad una velocità di spostamento dell'attuatore pari a 5 mm/min.
- Condizione di arresto automatico della prova: per ciascuna prova viene impostato un valore di spostamento massimo raggiungibile pari a 10 cm. Nella maggior parte dei casi questo valore non viene mai raggiunto e la prova viene fermata manualmente nel momento in cui i due campioni di pancreas risultano completamente separati fra loro.
- Frequenza di campionamento: per ogni prova pari a 10 Hz.

9. Deposizione della colla chirurgica

Viene depositata la colla chirurgica sulla superficie superiore del tessuto pancreatico disposto sul cappuccio inferiore. Si cerca di applicare sempre lo stesso quantitativo di colla per ciascuna prova.

10. Incollaggio dei campioni biologici tramite colla chirurgica

Viene reinserito il binario inferiore nel corrispondente afferraggio in modo tale da effettuare una compressione sufficiente affinché la colla chirurgica possa aderire fra i due campioni biologici. Il binario inferiore viene a questo punto bloccato al rispettivo afferraggio mediante una vite ed una brugola. Non è stato possibile controllare con precisione la compressione esercitata per consentire l'aderenza tra i campioni; tuttavia, questa operazione è sempre stata svolta dallo stesso operatore nel tentativo di mantenere uniformità fra le prove. I campioni vengono lasciati in posizione per un tempo di adesione pari a 5 minuti (ad eccezione della colla Floseal, la quale richiede un tempo di adesione di 10 minuti). A seguito di ciò si procede con l'azzeramento

manuale del canale di forza e del canale di spostamento misurato dalla macchina di prova.

11. Impiego della videocamera

Viene disposta una videocamera frontalmente rispetto alla macchina di prova e mantenuta fissa per tutta la durata dell'esperimento. Il video viene eseguito partendo contemporaneamente allo svolgimento del test. Esso è utile poiché, istante per istante, si riesce a tenere traccia visiva del comportamento degli elementi che compongono il set-up sperimentale.

12. Esecuzione della misura

Prevede lo svolgimento dell'intera prova di lap-shear. Qualora le condizioni della prova prevedano un ambiente umido viene utilizzato uno spray contenente soluzione fisiologica per mantenere i campioni umidi per l'intera durata del test.

13. Analisi dei risultati

- Grafico forza-spostamento: dal quale si ricava la forza massima raggiunta durante la prova. Essa viene utilizzata per calcolare lo sforzo massimo di adesione della colla rapportandola all'area di contatto misurata.

La procedura di test per gli adesivi chirurgici prevede i seguenti passaggi:

1. Misura dell'area di contatto

Tramite calibro digitale (Absolute Digimatic Mitutoyo, Code No. 500-181-20, Serial No. 06081911, con risoluzione 0.01 mm e fondoscala 150 mm) vengono effettuate 3 misure relative alla larghezza e 3 misure relative alla lunghezza del campione di adesivo chirurgico precedentemente tagliato. Facendo la media fra le tre misurazioni è possibile conoscere lunghezza e larghezza del campione; moltiplicando fra loro questi valori si ottiene l'area di contatto.

2. Deposizione di colla a base di cianoacrilato sugli afferraggi polimerici

Al fine di consentire un'adesione sicura e prolungata dei campioni di tessuto pancreatico porcino ai componenti polimerici viene deposta colla "Attak" sulla superficie laterale del "Cappuccio" facendo attenzione a coprirne uniformemente l'area.

3. Incollaggio dei campioni di pancreas sugli afferraggi polimerici

Si posiziona il campione di tessuto pancreatico precedentemente tagliato al di sopra della colla "Attack". Si appoggia sulla superficie superiore di quest'ultimo uno strato di Parafilm ed un peso di circa 60 g per la durata di 5 minuti.

4. Scelta dell'ambiente di prova

Nel momento in cui viene scelto come svolgimento della prova un ambiente secco si passa direttamente al passo successivo, se invece si opta per un ambiente umido si immerge il campione biologico per 1 minuto all'interno di una soluzione fisiologica a temperatura ambiente.

5. Serraggio in macchina degli afferraggi superiore ed inferiore

I due afferraggi vengono disposti sulla ganascia inferiore e su quella superiore. Essi verranno vincolati alla macchina di prova applicando una coppia di serraggio di 20 Nm.

6. Fissaggio del binario superiore al rispettivo afferraggio

Viene reinserito il binario superiore sul quale è alloggiato il cappuccio con il campione biologico adeso al rispettivo afferraggio, cercando di mantenere assialità rispetto alla direzione di applicazione della forza da parte della macchina di prova. Una volta raggiunta la posizione corretta si procede bloccando i due elementi polimerici tra loro mediante l'uso di una vite ed una brugola.

7. Regolazione del pistone superiore della macchina di prova

A questo punto viene inserito il binario inferiore, sul quale è presente il cappuccio con il campione biologico adeso, al corrispondente afferraggio. L'attuatore viene mosso verso il basso in modo tale da verificare il corretto parallelismo fra i campioni biologici ed il corretto posizionamento degli elementi polimerici. Dopodichè si estrae nuovamente il binario inferiore insieme al relativo cappucci.

8. Impostazione dei parametri della prova di lap-shear

I parametri settati in ingresso al software sono:

- Velocità di prova: velocità tramite la quale l'attuatore si muoverà durante tutta la durata della prova. Tutte le prove sono state eseguite ad una velocità di spostamento dell'attuatore pari a 5 mm/min.
- Condizione di arresto automatico della prova: per ciascuna prova viene impostato un valore di spostamento massimo raggiungibile pari a 10 cm. Nella maggior parte dei casi questo valore non viene mai raggiunto e la prova viene fermata manualmente nel momento in cui i due campioni di pancreas risultano completamente separati fra loro.
- Frequenza di campionamento: per ogni prova pari a 10 Hz.

9. Deposizione dell'adesivo chirurgico

Viene disposto l'adesivo chirurgico sulla superficie superiore del tessuto pancreatico

disposto sul cappuccio inferiore. Si cerca di applicare sempre lo stesso quantitativo di adesivo per ciascuna prova.

10. Incollaggio dei campioni biologici tramite adesivo chirurgico

Viene inserito il binario inferiore nel corrispondente afferraggio in modo tale da effettuare una compressione sufficiente affinché l'adesivo possa aderire fra i due campioni biologici. Il binario inferiore viene a questo punto bloccato al rispettivo afferraggio mediante una vite ed una brugola. Non è stato possibile controllare con precisione la compressione esercitata per consentire l'aderenza tra i campioni; tuttavia, questa operazione è sempre stata svolta dallo stesso operatore nel tentativo di mantenere uniformità fra le prove. I campioni vengono lasciati in posizione per un tempo di adesione pari a 5 minuti. A seguito di ciò si procede con l'azzeramento manuale del canale di forza e del canale di spostamento misurato dalla macchina di prova.

11. Impiego della videocamera

Viene disposta una videocamera frontalmente rispetto alla macchina di prova e mantenuta fissa per tutta la durata dell'esperimento. Il video viene eseguito partendo contemporaneamente allo svolgimento del test. Esso è utile poiché, istante per istante, si riesce a tenere traccia visiva del comportamento degli elementi che compongono il set-up sperimentale.

12. Esecuzione della misura

Prevede lo svolgimento dell'intera prova di lap-shear. Qualora le condizioni della prova prevedano un ambiente umido viene utilizzato uno spray contenente soluzione fisiologica per mantenere i campioni umidi per l'intera durata del test.

13. Analisi dei risultati

- Grafico forza-spostamento: dal quale si ricava la forza massima raggiunta durante la prova. Essa viene utilizzata per calcolare lo sforzo massimo di adesione della colla rapportandola all'area di contatto misurata.

3.8.3. Misura dello spostamento e verifica del set-up sperimentale

Al fine di valutare il contributo dato dai componenti del set-up sperimentale sulla misura dello spostamento restituito dalla macchina di prova è stato appositamente disegnato e stampato un nuovo "Cappuccio". Le quote associate a quest'ultimo sono rappresentate nella sezione Appendice A, in particolare in Figura A.10. In questo modo, come visibile in Figura 3.22 è possibile sottoporre tutti gli elementi utilizzati durante le prove con i provini biologici ad un test di lap-shear nelle medesime condizioni, eliminando però la componente di tessuto pancreatico così come quella di colle e adesivi chirurgici. Così facendo è possibile valutare l'entità degli spostamenti relativi fra gli afferraggi polimerici imputabili alle tolleranze presenti fra ciascun componente.

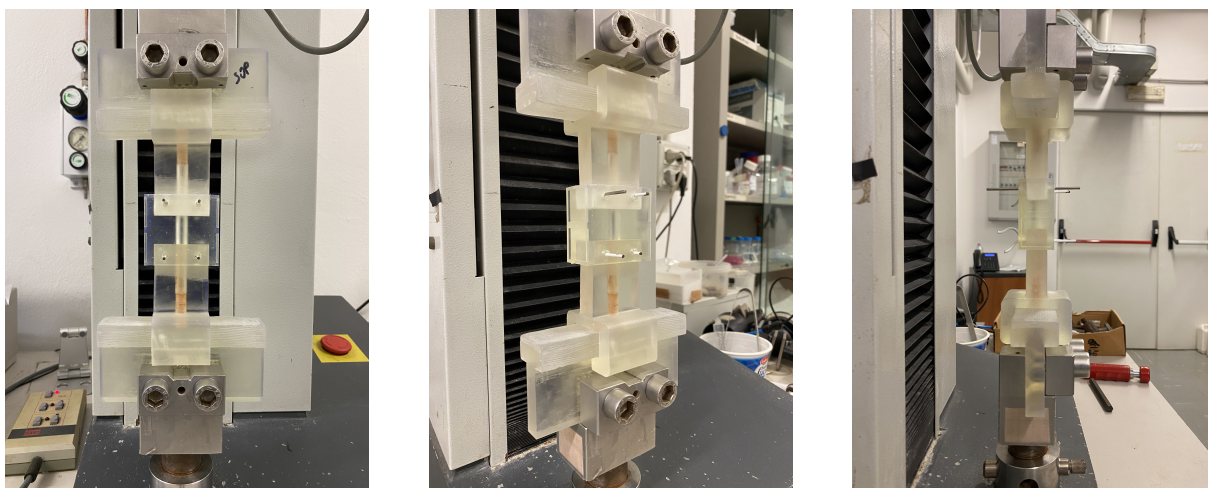


Figura 3.22: Vista frontale, antero-laterale e laterale del set up sperimentale per misure di spostamento e verifica statica degli afferraggi polimerici in resina Clear per prove di lap-shear.

In totale sono state svolte tre prove a velocità 5 mm/min impostando come massimo valore di forza raggiungibile un valore di 10 N con una frequenza di campionamento di 10 Hz. Solo per questo tipo di prove, i test sono stati svolti in controllo di forza.

Per ciascuna prova è stato possibile riconoscere per ogni time step lo stesso valore di spostamento ma non di forza. Effettuando la media delle forze per ciascun valore di spostamento è stata perciò ottenuta la curva media associata alle tre prove effettuate. Successivamente, tramite software Microsoft Excel è stata calcolata l'equazione della retta interpolante relativa alla curva media.

A questo punto è stata presa in considerazione la forza massima misurata durante le prove sperimentali di lap-shear con tessuto biologico e, tramite l'equazione della retta

interpolante sopra menzionata, è stato possibile calcolare lo spostamento ad essa associato. Quest'ultimo è stato confrontato con lo spostamento misurato durante la prova sperimentale con tessuto biologico.

Quel che ci si aspetta è che lo spostamento imputabile ai movimenti interni degli afferraggi, a parità di forza e di condizioni di prova, sia molto minore rispetto allo spostamento relativo alle colle o agli adesivi chirurgici interposti fra i tessuti biologici. Questa ipotesi è stata effettivamente verificata all'interno del Paragrafo 4.3.3

In parallelo alle misure di spostamento appena citate è stato possibile, utilizzando le medesime tre prove precedentemente indicate all'interno di questo paragrafo, verificare la resistenza meccanica di ciascuna componente presente all'interno del set up sperimentale per le prove di lap-shear.

3.9. Adesivi chirurgici

Di seguito vengono descritti e riportati gli adesivi chirurgici utilizzati all'interno della seguente trattazione.

3.9.1. TachoSil

TachoSil[®] (Corza Health, San Diego, USA) contiene fibrinogeno e trombina come rivestimento secco della superficie di una matrice di collagene. In contatto con fluidi fisiologici, quali sangue, linfa o soluzione fisiologica salina, i componenti del rivestimento si dissolvono e si diffondono parzialmente nella superficie della ferita. A questo segue la reazione fibrinogeno-trombina che dà inizio all'ultima fase della normale coagulazione del sangue. Il fibrinogeno viene convertito in monomeri di fibrina che polimerizzano spontaneamente in coaguli di fibrina, che fanno aderire saldamente la matrice di collagene alla superficie della ferita. Si costituisce quindi un legame incrociato tra le molecole della fibrina per azione del fattore endogeno XIII, creando un reticolo saldo e meccanicamente stabile con buone proprietà adesive e perciò anche sigillanti [10].

Sono state effettuate tre prove con l'adesivo Tachosil, sia in trazione monoassiale che in lap-shear, eseguite tutte in ambiente umido secondo il protocollo precedentemente descritto.

TachoSil per trazione monoassiale			
	Area di contatto (mm ²)	Tempo di adesione (min)	Velocità (mm/min)
Prova 1	557.66	5	5.00
Prova 2	583.19	5	5.00
Prova 3	539.06	5	5.00

Tabella 3.1: Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per l'adesivo TachoSil per la prova di trazione monoassiale.

TachoSil per lap-shear			
	Area di contatto (mm ²)	Tempo di adesione (min)	Velocità (mm/min)
Prova 1	456.11	5	5.00
Prova 2	473.15	5	5.00
Prova 3	474.79	5	5.00

Tabella 3.2: Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per l'adesivo TachoSil per la prova di lap-shear.

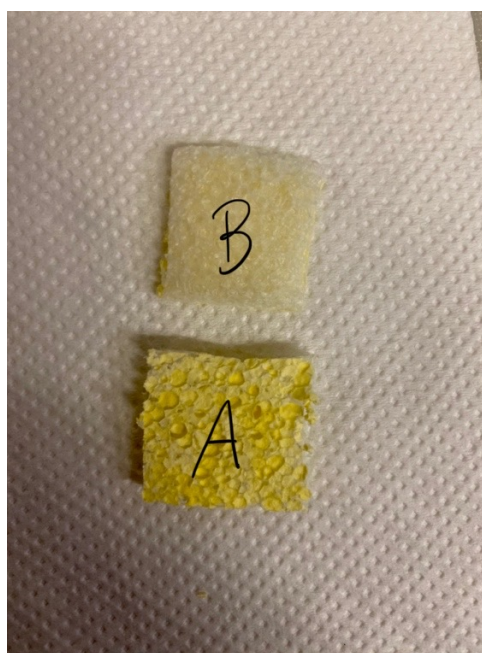


Figura 3.23: Campioni di TachoSil.

TachoSil presenta solo un lato attivo (A). Per tale motivo è stato necessario incollare i due lati non attivi (B) dei campioni di adesivo tramite colla a base di cianoacrilato; sono stati attesi quindi due minuti affinché avvenisse la polimerizzazione della colla, applicando una leggera pressione.

3.9.2. Hemopatch

Hemopatch Sigillante Emostatico[®] (Baxter Healthcare, Zurich, Switzerland) è formato da un patch morbido, sottile, pieghevole e flessibile di collagene derivante da derma bovino, rivestito con NHS-PEG (pentaerythritol polyethylene glycol ether tetra-succinimidyl glutarate).

Le prestazioni di Hemopatch sono il risultato dell'interazione tra due componenti che produce un'emostasi rapida e duratura sigillando la superficie emorragica.

Il lato bianco di Hemopatch, che deve essere rivolto verso i tessuti, è ricoperto da un sottile strato di NHS-PEG. A contatto con il sangue o con altri liquidi corporei, NHS-PEG forma un idrogel che attiva le proprie proprietà di adesione tissutale e sigilla la superficie tissutale.

A contatto con il sangue, il collagene induce l'aggregazione piastrinica. Le piastrine si depositano in gran numero sulla struttura di collagene, degranulano e rilasciano i fattori della coagulazione che, insieme ai fattori plasmatici, attivano la formazione di fibrina. La struttura di Hemopatch offre una matrice tridimensionale che assorbe rapidamente i liquidi e fornisce un ulteriore rinforzo meccanico del coagulo [7].

Sono state effettuate tre prove con l'adesivo Hemopatch, sia in trazione monoassiale che in lap-shear, eseguite tutte in ambiente umido secondo il protocollo precedentemente descritto.

Hemopatch per trazione monoassiale			
	Area di contatto (mm²)	Tempo di adesione (min)	Velocità (mm/min)
Prova 1	508.30	5	5.00
Prova 2	481.80	5	5.00
Prova 3	461.25	5	5.00

Tabella 3.3: Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per l'adesivo Hemopatch per la prova di trazione monoassiale.

Hemopatch per lap-shear			
	Area di contatto (mm ²)	Tempo di adesione (min)	Velocità (mm/min)
Prova 1	495.95	5	5.00
Prova 2	487.20	5	5.00
Prova 3	481.98	5	5.00

Tabella 3.4: Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per l'adesivo Hemopatch per la prova di lap-shear.



Figura 3.24: Campioni di Hemopatch.

Come per l'adesivo TachoSil, anche Hemopatch presenta solo un lato attivo. Anche in questo caso è stato necessario incollare i due lati non attivi dei campioni di adesivo tramite colla a base di cianoacrilato; sono stati attesi quindi due minuti affinché avvenisse la polimerizzazione della colla, applicando una leggera pressione.

3.9.3. Tabotamp Emostatico

Tabotamp Emostatico[®] (Ethicon SARL, Neuchâtel, Switzerland) è un emostatico riassorbibile a base di cellulosa ossidata rigenerata e ad azione battericida. L'adesivo Tabotamp viene utilizzato quando le procedure tradizionali di emostasi sono inefficaci o non praticabili. Come detto, è un prodotto a base di cellulosa, ossidata e rigenerata, aspetto

quest'ultimo che lo rende peculiare. Infatti, il doppio processo di ossidazione e rigenerazione a cui viene sottoposta l'alfacellulosa, conferisce al prodotto una struttura molecolare chimico-fisica uniforme (Rayon) ed affine all'emoglobina. Tabotamp viene usato quale coadiuvante negli interventi chirurgici per facilitare il controllo dell'emorragia capillare, venosa e delle piccole arterie nei casi in cui la legatura o altri metodi di controllo convenzionale si dimostrino poco pratici o inefficaci [9].

Sono state effettuate tre prove con l'adesivo Tabotamp Emostatico, sia in trazione monoassiale che in lap-shear, eseguite tutte in ambiente umido secondo il protocollo precedentemente descritto.

Tabotamp Emostatico per trazione monoassiale			
	Area di contatto (mm²)	Tempo di adesione (min)	Velocità (mm/min)
Prova 1	649.39	5	5.00
Prova 2	642.60	5	5.00
Prova 3	490.59	5	5.00

Tabella 3.5: Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per l'adesivo Tabotamp Emostatico per la prova di trazione monoassiale.

Tabotamp Emostatico per lap-shear			
	Area di contatto (mm²)	Tempo di adesione (min)	Velocità (mm/min)
Prova 1	408.15	5	5.00
Prova 2	374.50	5	5.00
Prova 3	406.50	5	5.00

Tabella 3.6: Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per l'adesivo Tabotamp Emostatico per la prova di lap-shear.

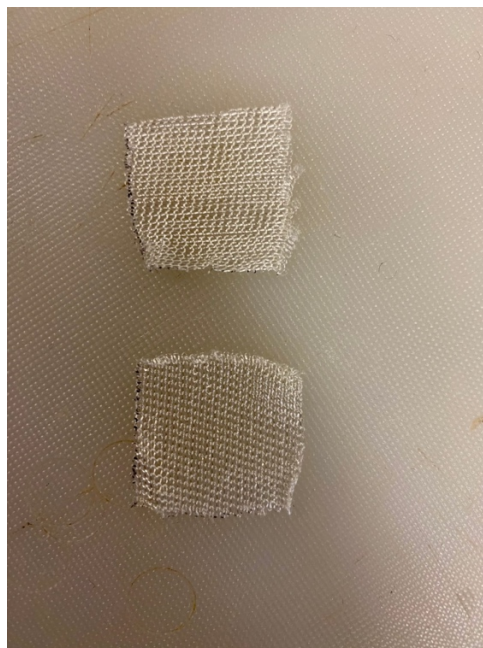


Figura 3.25: Campioni di Tabotamp Emostatico.

3.9.4. Tabotamp Fibrillar

Tabotamp Fibrillar™ (Ethicon, Inc., San Lorenzo, Puerto Rico) è un adesivo chirurgico che viene utilizzato per controllare le emorragie e favorire la guarigione dei tessuti durante interventi chirurgici. È costituito da una garza di cellulosa emostatica fibrillare e collagene estratto da tendini di bovino.

Quando Tabotamp Fibrillar viene applicato sulla zona di sanguinamento, le fibre di cellulosa fibrillare e il collagene presenti nella garza favoriscono l'adesione del prodotto ai tessuti circostanti. Le fibre di cellulosa emostatica assorbono il sangue e contribuiscono a creare una barriera meccanica per controllare l'emorragia.

Allo stesso tempo, il collagene presente in Tabotamp Fibrillar stimola la cascata di coagulazione del sangue, favorendo la formazione di fibrina. La fibrina è una proteina che forma una rete tridimensionale intrappolando piastrine e cellule del sangue, creando un coagulo stabile che aiuta a bloccare l'emorragia.

Sono state effettuate tre prove con l'adesivo Tabotamp Fibrillar, sia in trazione monoassiale che in lap-shear, eseguite tutte in ambiente umido secondo il protocollo precedentemente descritto.

Tabotamp Fibrillar per trazione monoassiale			
	Area di contatto (mm²)	Tempo di adesione (min)	Velocità (mm/min)
Prova 1	573.51	5	5.00
Prova 2	599.44	5	5.00
Prova 3	589.87	5	5.00

Tabella 3.7: Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per l'adesivo Tabotamp Fibrillar per la prova di trazione monoassiale.

Tabotamp Fibrillar per lap-shear			
	Area di contatto (mm²)	Tempo di adesione (min)	Velocità (mm/min)
Prova 1	477.86	5	5.00
Prova 2	486.63	5	5.00
Prova 3	483.76	5	5.00

Tabella 3.8: Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per l'adesivo Tabotamp Fibrillar per la prova di lap-shear.



Figura 3.26: Campioni di Tabotamp Fibrillar.

3.10. Colle chirurgiche

Di seguito vengono descritte e riportate le colle chirurgiche utilizzate all'interno della seguente trattazione.

3.10.1. BioGlue

La colla BioGlue[®] (CryoLife, Inc., Kennesaw, USA) è un adesivo chirurgico utilizzato per collegare e sigillare i tessuti durante interventi chirurgici. È composta principalmente da una miscela di albumina di siero bovino e glutaraldeide.

Quando la colla BioGlue viene applicata sulla superficie dei tessuti, la glutaraldeide reagisce con l'acqua presente nei tessuti e forma dei legami chimici con le proteine. Questo processo di cross-linking crea una connessione solida tra i tessuti e sigilla la ferita.

L'albumina di siero bovino presente nella BioGlue fornisce una base proteica che facilita l'adesione della colla ai tessuti e contribuisce alla sua stabilità.

Sono state effettuate tre prove con la colla BioGlue, sia in trazione monoassiale che in lap-shear, eseguite tutte in ambiente secco secondo il protocollo precedentemente descritto. La scelta di effettuare tali prove in ambiente secco e non umido deriva dal fatto che BioGlue ha una migliore adesione quando opera in un ambiente asciutto: di fatti, l'applicazione di BioGlue in ambiente eccessivamente umido causa l'assenza di aderenza della colla stessa [2].

BioGlue per trazione monoassiale			
	Area di contatto (mm²)	Tempo di adesione (min)	Velocità (mm/min)
Prova 1	897.82	5	5.00
Prova 2	896.72	5	5.00
Prova 3	897.86	5	5.00

Tabella 3.9: Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per la colla BioGlue per la prova di trazione monoassiale.

BioGlue per lap-shear			
	Area di contatto (mm ²)	Tempo di adesione (min)	Velocità (mm/min)
Prova 1	365.30	5	5.00
Prova 2	415.00	5	5.00
Prova 3	374.15	5	5.00

Tabella 3.10: Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per la colla BioGlue per la prova di lap-shear.



Figura 3.27: Colla BioGlue.

3.10.2. Cianoacrilato

Le colle in cianoacrilato sono adesivi a presa rapida e alta resistenza. Queste colle lavorano attraverso un processo di polimerizzazione esotermica.

Quando una colla in cianoacrilato viene applicata su una superficie, entra in contatto con l'umidità presente nell'aria o sulla superficie stessa. Questa umidità attiva il processo di polimerizzazione, che causa una reazione chimica rapida e produce un legame solido.

Durante la polimerizzazione, le molecole di cianoacrilato si uniscono tra loro formando una rete polimerica. Questo processo avviene molto velocemente, spesso in pochi secondi, e crea un legame forte tra le superfici incollate.

Sono state effettuate tre prove con la colla in cianoacrilato (Super Attak[®], Loctite Corporation, Düsseldorf, Germany), sia in trazione monoassiale che in lap-shear, eseguite tutte in ambiente umido secondo il protocollo precedentemente descritto.

Cianoacrilato per trazione monoassiale			
	Area di contatto (mm ²)	Tempo di adesione (min)	Velocità (mm/min)
Prova 1	509.40	5	5.00
Prova 2	457.38	5	5.00
Prova 3	536.12	5	5.00

Tabella 3.11: Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per la colla in cianoacrilato per la prova di trazione monoassiale.

Cianoacrilato per lap-shear			
	Area di contatto (mm ²)	Tempo di adesione (min)	Velocità (mm/min)
Prova 1	443.73	5	5.00
Prova 2	415.92	5	5.00
Prova 3	414.55	5	5.00

Tabella 3.12: Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per la colla in cianoacrilato per la prova di lap-shear.



Figura 3.28: Colla in cianoacrilato.

3.10.3. Tisseel

Tisseel® (Baxter Healthcare, Zurich, Switzerland) è un medicinale composto da due componenti in soluzione, fibrinogeno (proteina sigillante) e trombina. Queste due proteine del sangue sono molto importanti per la coagulazione e quando vengono miscelate, formano un coagulo nel sito di applicazione. Il coagulo formato da Tisseel è molto simile a quello che si forma normalmente durante la coagulazione del sangue e come questo viene degradato senza lasciare alcuna traccia. Per prevenire la prematura eliminazione del coagulo in Tisseel è stata aggiunta una terza proteina sintetica, l'aprotinina.

Per questa trattazione è stata utilizzata una confezione da 2 mL. Quest'ultima è stata conservata in frigorifero a -20 gradi fino al giorno del suo utilizzo. Prima della prova la siringa contenente in due scompartimenti separati (la soluzione di proteine coagulabili e la soluzione di trombina) è stata tolta dal frigorifero ed inserita all'interno di un becker contenente acqua a 37 gradi. Durante tutta la durata della prova la temperatura della soluzione è stata mantenuta nel range 33-37 gradi mediante una piastra riscaldante. Per lo svolgimento delle prove è stato collegato alla siringa il connettore e l'ago applicatore per consentire la deposizione della colla [11].

Sono state effettuate tre prove con la colla Tisseel, sia in trazione monoassiale che in lap-shear, eseguite tutte in ambiente secco secondo il protocollo precedentemente descritto.

Tisseel per trazione monoassiale			
	Area di contatto (mm²)	Tempo di adesione (min)	Velocità (mm/min)
Prova 1	439.67	5	5.00
Prova 2	415.09	5	5.00
Prova 3	367.18	5	5.00

Tabella 3.13: Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per la colla Tisseel per la prova di trazione monoassiale.

Tisseel per lap-shear			
	Area di contatto (mm ²)	Tempo di adesione (min)	Velocità (mm/min)
Prova 1	430.38	5	5.00
Prova 2	448.54	5	5.00
Prova 3	384.35	5	5.00

Tabella 3.14: Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per la colla Tisseel per la prova di lap-shear.

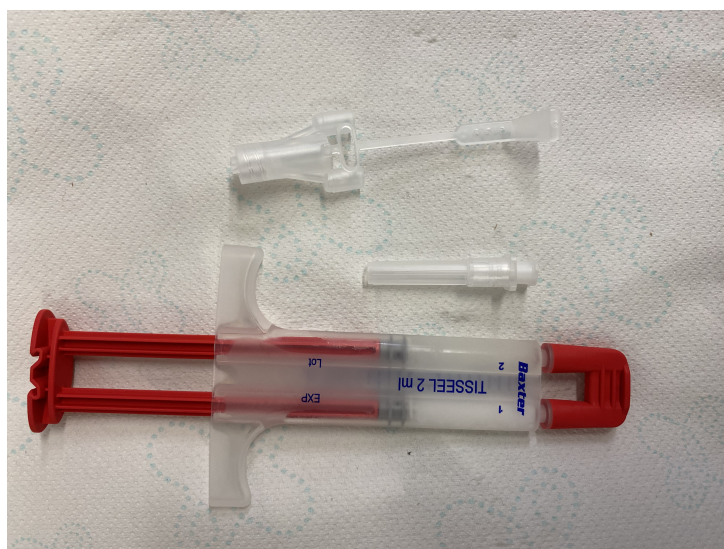


Figura 3.29: Colla Tisseel.

3.10.4. Floseal

Il kit Floseal[®] (Baxter Healthcare, Zurich, Switzerland) è composto da una matrice di gelatina di origine bovina, trombina di derivazione umana, punte applicatrici e vari accessori di miscelazione. La matrice di gelatina, prodotta da Baxter Healthcare Corporation, è costituita da granuli di gelatina uniti da legami crociati ed è fornita sterile e apirogena in una siringa monouso standard. La trombina (umana) derivata da un pool di campioni di plasma umano è una preparazione in polvere sterile, apirogena, liofilizzata, sottoposta a trattamento con vapore e a trattamento solvente-detergente (VH S/D). La soluzione di cloruro di sodio è una soluzione sterile e apirogena. La soluzione di trombina risultante dalla ricostituzione della trombina liofilizzata nella soluzione di cloruro di sodio contiene 500 UI/mL di trombina (umana). Floseal è una combinazione di matrice di gelatina e trombina. La trombina deve essere aggiunta alla matrice di gelatina prima dell'uso. In

questo caso è stata utilizzata una confezione da 5mL.

Innanzitutto, si è rimosso il tappo a vite dalla fiala di cloruro di sodio. Tenendo in mano la confezione dell'adattatore per flaconcino, si è attaccata la fiala pre-riempita di cloruro di sodio al connettore Luer dell'adattatore per flaconcino e si è rimossa dal resto della confezione. Anche il tappo a scatto in plastica dal flaconcino di trombina è stato rimosso. Tenendo in mano l'adattatore per flaconcino, si è poi forato il tappo di gomma del flaconcino di trombina. Si è trasferito tutto il contenuto della fiala di cloruro di sodio nel flaconcino di trombina. Si è agitato delicatamente il flaconcino di trombina con l'adattatore e la fiala attaccati fino a quando la trombina si è completamente sciolta. La fiala è stata rimossa, si è attaccata la siringa vuota da 5 mL con il connettore Luer femmina all'adattatore per flaconcino e si è aspirata la soluzione di trombina dal flaconcino fino al segno indicato (4 mL). Successivamente, si è rimossa con cautela il cappuccio Luer dalla siringa con la matrice di gelatina per evitare di disperdere i granuli di matrice di gelatina per poi collegare questa siringa a quella contenente la soluzione di trombina. Si è spinto lo stantuffo della siringa con la soluzione di trombina per trasferire rapidamente la soluzione nella siringa contenente la matrice di gelatina. Infine, si è trasferito da una siringa all'altra la soluzione di matrice di gelatina e trombina per un totale di 10 passaggi avanti e indietro [5].

Sono state effettuate tre prove con la colla Floseal, sia in trazione monoassiale che in lap-shear, eseguite tutte in ambiente umido secondo il protocollo precedentemente descritto.

Floseal per trazione monoassiale			
	Area di contatto (mm²)	Tempo di adesione (min)	Velocità (mm/min)
Prova 1	527.68	10	5.00
Prova 2	412.65	10	5.00
Prova 3	534.11	10	5.00

Tabella 3.15: Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per la colla Floseal per la prova di trazione monoassiale.

Flo seal per lap-shear			
	Area di contatto (mm ²)	Tempo di adesione (min)	Velocità (mm/min)
Prova 1	385.29	10	5.00
Prova 2	419.89	10	5.00
Prova 3	370.79	10	5.00

Tabella 3.16: Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per la colla Flo seal per la prova di lap-shear.

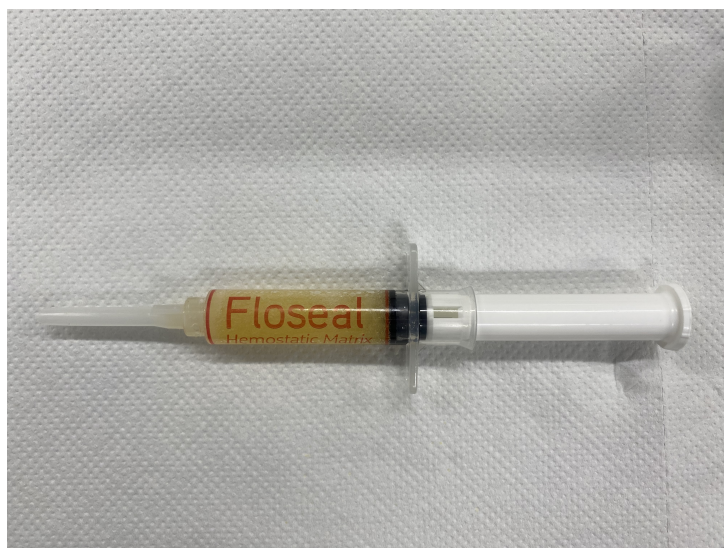


Figura 3.30: Colla Flo seal.

3.11. Analisi statistica

Per la validazione dei test effettuati, è stata eseguita un'analisi statistica dei risultati ottenuti. Tramite il software Excel, sono stati definiti il valor medio (m , 3.5) e la deviazione standard (d , 3.6) dei dati raccolti, come segue:

$$m = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i \quad (3.5)$$

$$d = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - m)^2}{N - 1}} \quad (3.6)$$

in cui N è il numero di campioni considerati.

Successivamente, per ottenere un'analisi accurata dei dati attraverso test statistici, è stato impiegato il software IBM SPSS Statistics.

Come primo passo, è stato fondamentale condurre un'analisi sulla normalità dei dati al fine di selezionare il test statistico appropriato. I dati sono considerati normalmente distribuiti quando presentano una densità di probabilità continua in cui media, mediana e moda coincidono e si trovano al centro del grafico. Questo tipo di distribuzione, noto anche come distribuzione Gaussiana, assume una caratteristica forma a campana, con le medie posizionate nel mezzo. Inoltre, una distribuzione di questo tipo è completamente definita da due parametri: media e deviazione standard.

Per valutare la normalità dei dati, è stato eseguito il test di Shapiro-Wilk con un intervallo di confidenza del 95% (significatività statistica $\alpha = 5\%$). In questo test, l'ipotesi nulla (H_0) sostiene che una variabile sia distribuita in modo normale. Dopo aver effettuato il test, viene restituito un valore chiamato valore p (p-value). Se il valore p è inferiore a 0.05, l'ipotesi nulla viene respinta, indicando che i dati non sono distribuiti normalmente. Se, al contrario, il valore p è superiore a 0.05, l'ipotesi nulla viene accettata, indicando che i dati seguono una distribuzione normale.

Una volta stabilita la normalità o la sua assenza nei dati, è possibile scegliere il test statistico appropriato: se i dati presentano una distribuzione normale, può essere utilizzato un test parametrico, altrimenti viene selezionato un test non parametrico. In generale, i test parametrici sono più potenti (richiedono un minor numero di campioni) rispetto ai test non parametrici, che presentano una minore potenza.

In questo caso, il test parametrico scelto è l'ANOVA a una via, utilizzato per verificare se tre o più medie della popolazione hanno valori uguali. L'ipotesi nulla (H_0) nell'ANOVA afferma che tutte le medie della popolazione siano esattamente uguali. Il risultato ottenuto da questo test è anch'esso un valore p, che, come nel test di Shapiro-Wilk, se $p > 0.05$, indica che l'ipotesi nulla viene accettata e non vi è una differenza statistica tra le medie. Al contrario, se $p < 0.05$, l'ipotesi nulla viene respinta, indicando l'esistenza di una differenza statisticamente significativa tra i valori medi considerati.

Nel caso in cui i dati raccolti non seguano una distribuzione normale, è necessario utilizzare un test non parametrico come il test di Kruskal-Wallis, il quale presenta un principio simile a quello dell'ANOVA. La principale differenza è che mentre l'ANOVA si basa sulle medie, il test di Kruskal-Wallis prende in considerazione le mediane. L'ipotesi nulla afferma che non ci siano differenze significative tra le mediane dei diversi gruppi di dati considerati. Analogamente a quanto visto in precedenza, il test restituisce un p-value che, assumendo sempre $\alpha = 5\%$, conduce ai seguenti risultati: se $p > 0.05$ l'ipotesi nulla viene accettata,

quindi tutti i dati originano dalla medesima distribuzione, se invece $p < 0.05$ l'ipotesi nulla viene rigettata e si può assumere che almeno uno dei gruppi origini da una distribuzione differente.

In entrambi i casi, dopo aver eseguito il test ANOVA o il test di Kruskal-Wallis, al fine di identificare i gruppi che presentano differenze statisticamente significative tra di loro, è necessario condurre un test post-hoc, che può essere di tipo parametrico o non parametrico. In questo caso si sceglie il test post-hoc di Bonferroni.

Esso è un metodo utilizzato nell'ambito delle analisi statistiche per confrontare tutte le possibili coppie di gruppi dopo aver eseguito un test di significatività globale come l'ANOVA (Analysis of Variance) o il test di Kruskal-Wallis.

L'obiettivo del test post-hoc di Bonferroni è determinare se esistono differenze significative tra le medie dei gruppi confrontati. Questo test si basa sulla correzione di Bonferroni, che viene applicata per compensare l'aumento del rischio di errore di tipo I (falso positivo) dovuto alla conduzione di più confronti.

Nel test post-hoc di Bonferroni, viene calcolato un valore di significatività corretto (generalmente chiamato valore p corretto) per ciascuna coppia di gruppi confrontati. Questo valore p corretto viene ottenuto dividendo il valore di significatività (valore p) critico per il test globale (come l'ANOVA) per il numero totale di confronti effettuati.

Se il valore p corretto per una coppia di gruppi è inferiore o uguale al livello di significatività prefissato (solitamente 0.05), si può concludere che esiste una differenza significativa tra le medie dei due gruppi confrontati. Al contrario, se il valore p corretto è superiore al livello di significatività, si può concludere che non ci sono differenze significative tra le medie dei gruppi confrontati.

4 | Risultati

Allo scopo di valutare la capacità adesiva al tessuto pancreatico porcino di colle e adesivi chirurgici attualmente in commercio sono state condotte diverse tipologie di test, necessarie per valutare il comportamento meccanico in differenti condizioni controllate. Ciascun tipo di prova è stato ripetuto su almeno tre campioni sia di colla che di adesivo in merito alla disponibilità del materiale fornito dall'Istituto Humanitas. Prima di eseguire le prove di trazione monoassiale e di lap-shear sugli afferraggi polimerici finali sono stati condotti alcuni test preliminari per avvicinarsi alle condizioni ideali di prova in termini di: forma e dimensione degli afferraggi, tipologia di colla utilizzata per il fissaggio dei campioni biologici ai tessuti polimerici, condizioni di prova e metodo di inserimento degli afferraggi all'interno della macchina di prova.

4.1. Prove preliminari

Le prime prove sono state svolte per conoscere quale coppia di serraggio fosse la migliore al fine di serrare gli afferraggi polimerici stampati alla macchina di prova. Sono state effettuate rispettivamente 6 prove di trazione monoassiale sullo stesso afferraggio polimerico.

	Prova 1	Prova 2	Prova 3	Prova 4	Prova 5	Prova 6
Coppia di serraggio (Nm)	10	12	14	16	18	20

Tabella 4.1: Coppie di serraggio applicate ai provini polimerici

Di seguito vengono riportati i grafici forza-spostamento e sforzo-deformazione associati ad ogni prova ed una tabella comprendente i valori di modulo elastico calcolati nel tratto lineare di ciascuna curva, ovvero a partire dalla fine della fase iniziale di assestamento di ciascuna coppia di provini.

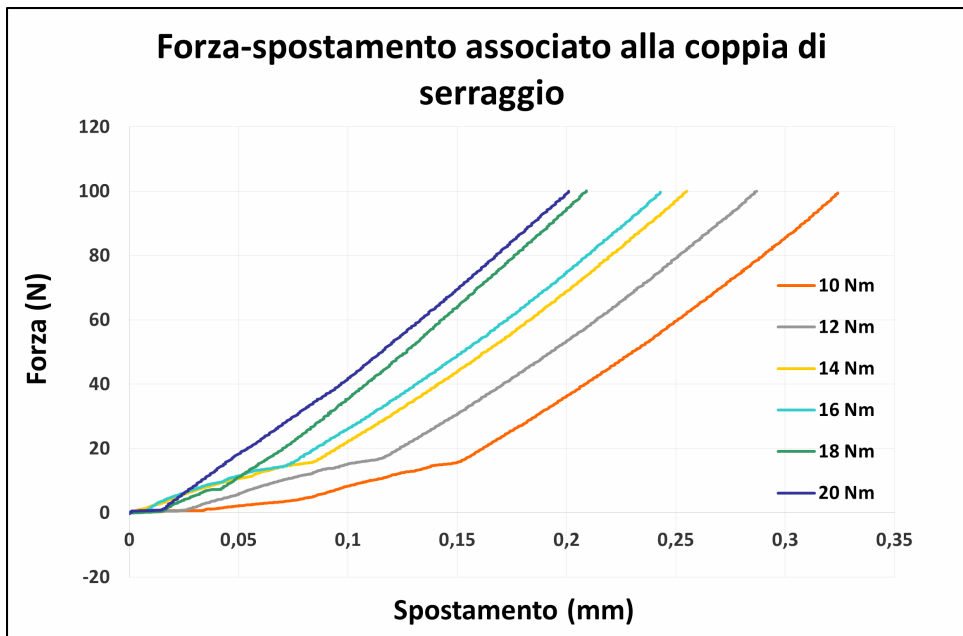


Figura 4.1: Grafici Forza-Spostamento a diverse coppie di serraggio.

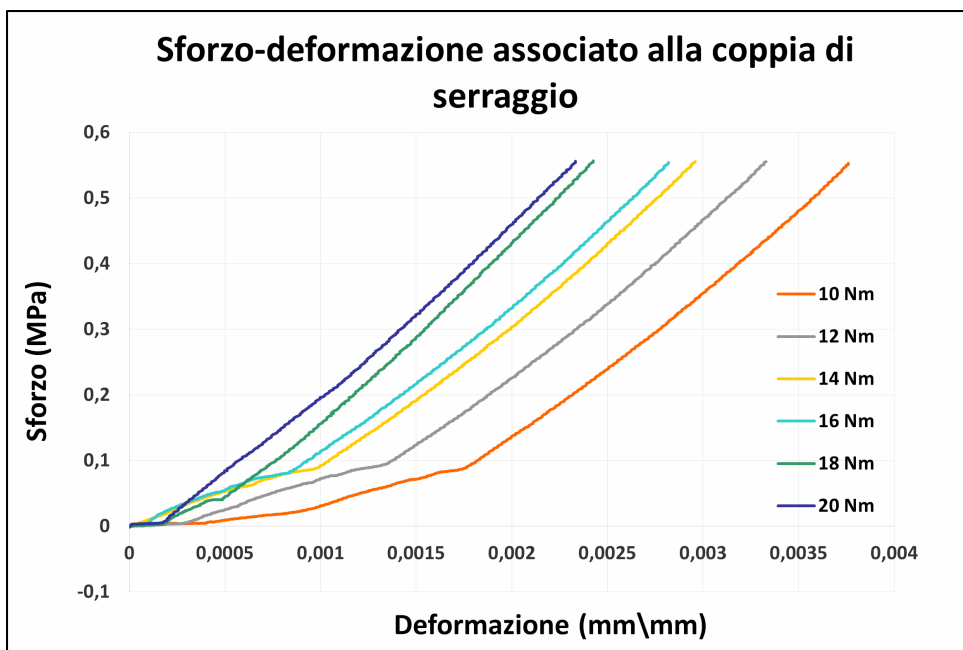


Figura 4.2: Grafici Sforzo-Deformazione a diverse coppie di serraggio.

	10 Nm	12 Nm	14 Nm	16 Nm	18 Nm	20 Nm
Modulo elastico (MPa)	245.08	231.34	234.85	237.17	239.17	270.34

Tabella 4.2: Modulo elastico dei provini in relazione alla coppia di serraggio applicata.

Come osservabile in Figura 4.1 ciascuna curva presenta una fase iniziale di assestamento. Esso è verosimilmente dovuto a piccoli movimenti provocati da giochi presenti nelle zone di accoppiamento fra i due elementi polimerici. I valori di modulo elastico, calcolati in corrispondenza dell'ultimo tratto lineare di ciascuna curva, non presentano variazioni significative fra loro. La scelta di utilizzare 20 Nm come coppia di serraggio per le prove successive deriva dal fatto che non solo la fase di assestamento iniziale si riduce all'aumentare della coppia di serraggio, ma anche perché il modulo elastico risulta essere quello maggiore. Inoltre, le prove mostrano come la resina Grey Pro sia in grado di resistere efficacemente a valori di forza in trazione fino a 100 N garantendo un utilizzo sicuro dei provini polimerici durante le successive prove. Infine, durante ciascuna prova effettuata ogni provino polimerico ha mostrato un comportamento elastico.

4.2. Prove di trazione monoassiale

Di seguito si riportano i risultati ottenuti in merito allo svolgimento di prove di trazione monoassiale sui diversi adesivi chirurgici impiegati.

4.2.1. Adesivi chirurgici

TachoSil

Sono riportati di seguito i risultati relativi alle tre prove effettuate con l'adesivo TachoSil, eseguite tutte in ambiente umido secondo il protocollo precedentemente descritto, ad una velocità di spostamento dell'attuatore pari a 5 mm/min.

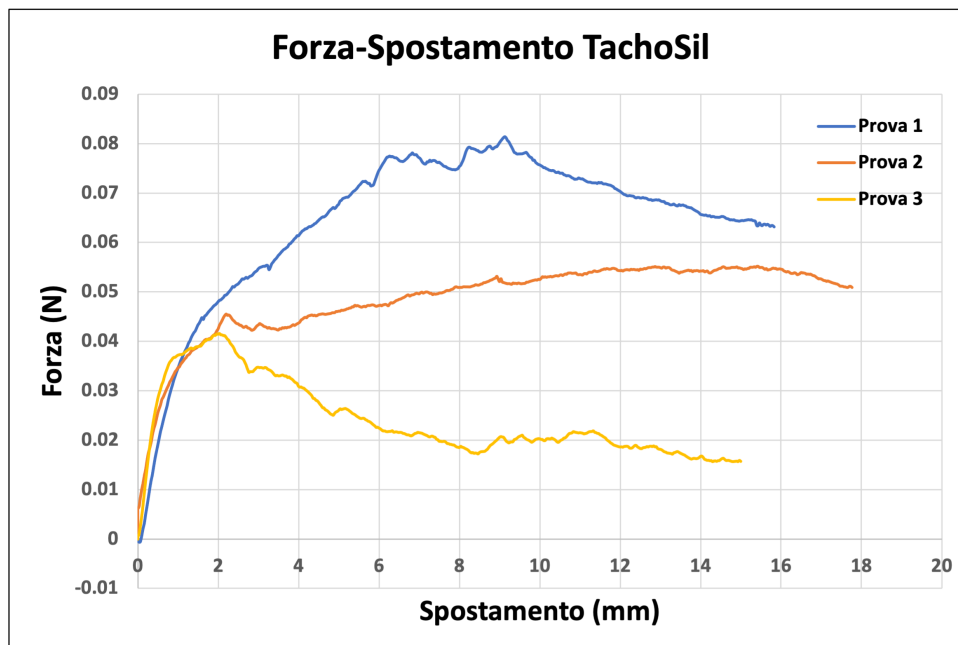


Figura 4.3: Grafici Forza-Spostamento per l'adesivo TachoSil in trazione monoassiale.

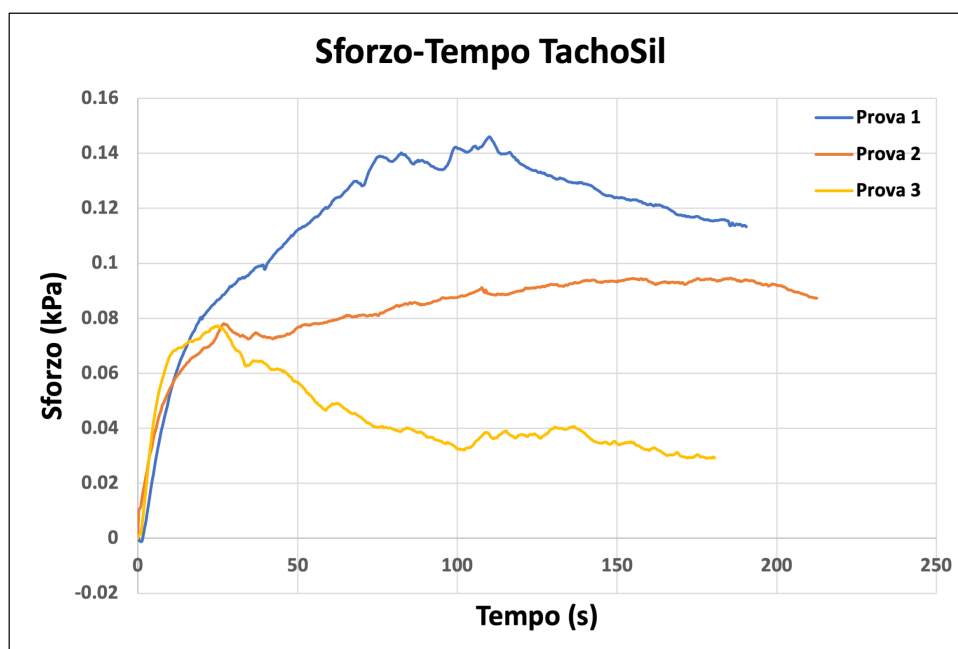


Figura 4.4: Grafici Sforzo-Tempo per l'adesivo TachoSil in trazione monoassiale.

	TachoSil		
	Area di contatto (mm ²)	Sforzo di adesione (kPa)	Forza di adesione (N)
Prova 1	557.66	0.14	0.08
Prova 2	583.19	0.10	0.06
Prova 3	539.06	0.07	0.04

Tabella 4.3: Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per l'adesivo TachoSil in trazione monoassiale.

Le tre prove mostrano dei picchi di forza e sforzo di adesione diversi tra loro; tuttavia, esse presentano un tratto lineare iniziale in comune.

In particolare, la Prova 1 presenta due picchi: il primo è associato a un parziale distacco di tessuto biologico dall'adesivo, mentre il secondo è relativo alla separazione, in un punto diverso rispetto al precedente, del tessuto pancreatico dall'adesivo. Quest'ultimo picco di forza è quello utilizzato per il calcolo dello sforzo massimo di adesione.

Per quanto riguarda la Prova 2, il tempo impiegato affinché si raggiunga la massima adesione fra il TachoSil e il campione biologico è motivato dallo spessore del provino, maggiore rispetto a quello delle restanti due prove. Per questo motivo, affinché l'adesivo risenta della trazione trasmessa dalla macchina di prova, è necessario un tempo utile affinché l'intero provino superiore si deformi completamente.

Il contrario accade invece nella Prova 3, nella quale il ridotto spessore del provino superiore consente all'adesivo di essere sottoposto a trazione in un tempo minore.

Tuttavia, TachoSil mostra una scarsa aderenza ai provini biologici, come dimostrato dai bassi valori di forza e sforzo di adesione raggiunti.

Hemopatch

Sono riportati di seguito i risultati relativi alle tre prove effettuate con l'adesivo Hemopatch, eseguite tutte in ambiente umido secondo il protocollo precedentemente descritto, ad una velocità di spostamento dell'attuatore pari a 5 mm/min.

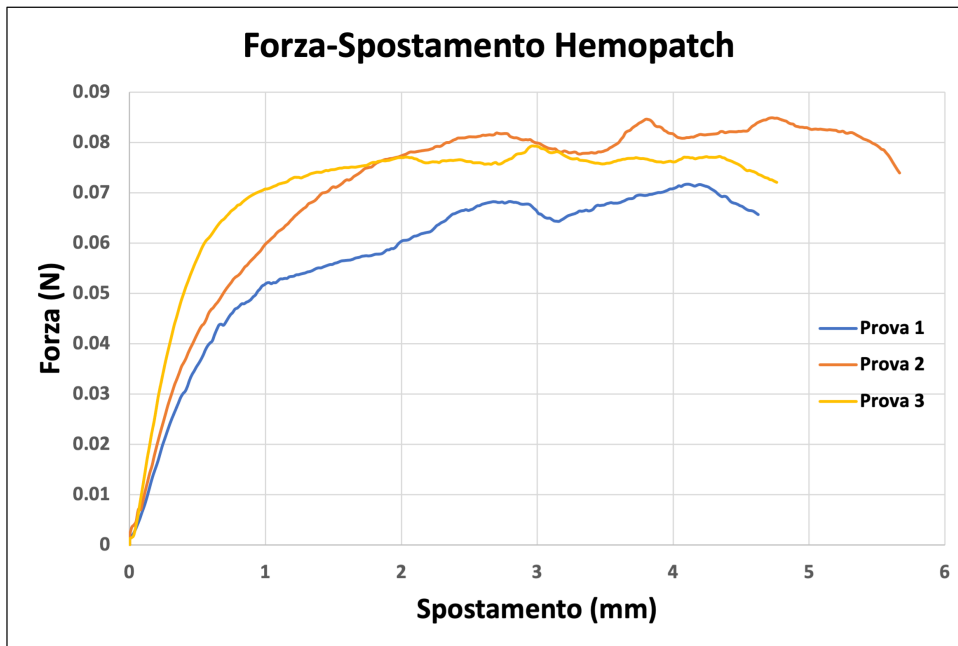


Figura 4.5: Grafici Forza-Spostamento per l'adesivo Hemopatch in trazione monoassiale.

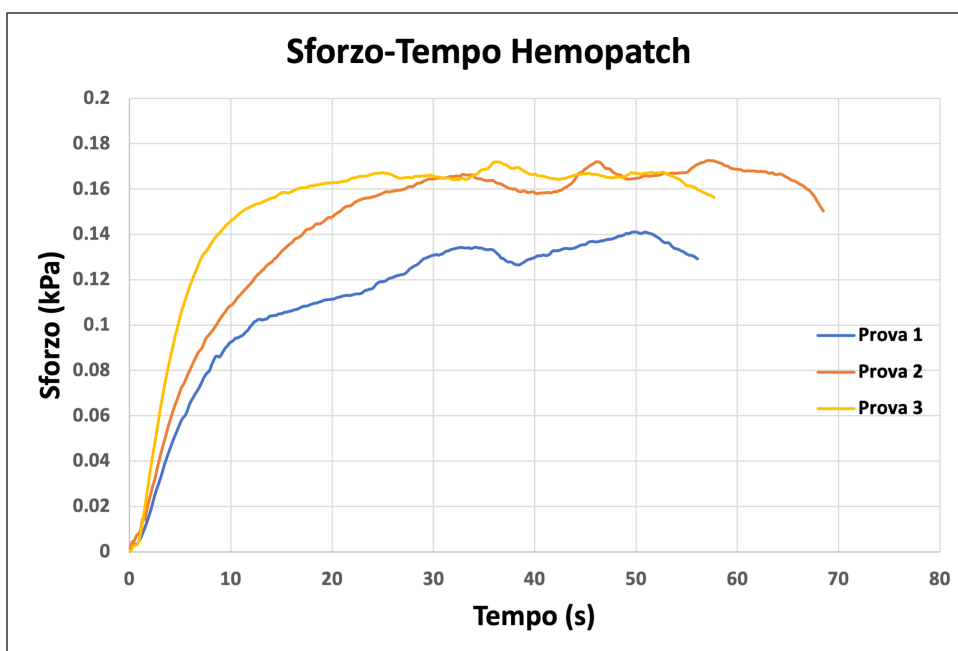


Figura 4.6: Grafici Sforzo-Tempo per l'adesivo Hemopatch in trazione monoassiale.

	Hemopatch		
	Area di contatto (mm ²)	Sforzo di adesione (kPa)	Forza di adesione (N)
Prova 1	508.30	0.14	0.07
Prova 2	481.80	0.17	0.08
Prova 3	461.25	0.17	0.08

Tabella 4.4: Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per l'adesivo Hemopatch in trazione monoassiale.

Le prove presentano un andamento confrontabile tra loro: difatti, gli sforzi di adesione raggiunti nelle tre prove risultano essere paragonabili fra loro. Prima del raggiungimento della forza massima sono presenti alcuni picchi di forza, dovuti anche in questo caso a minimi distaccamenti dei campioni biologici superiori dall'adesivo.

Tabotamp Emostatico

Sono riportati di seguito i risultati relativi alle tre prove effettuate con l'adesivo Tabotamp Emostatico, eseguite tutte in ambiente umido secondo il protocollo precedentemente descritto, ad una velocità di spostamento dell'attuatore pari a 5 mm/min.

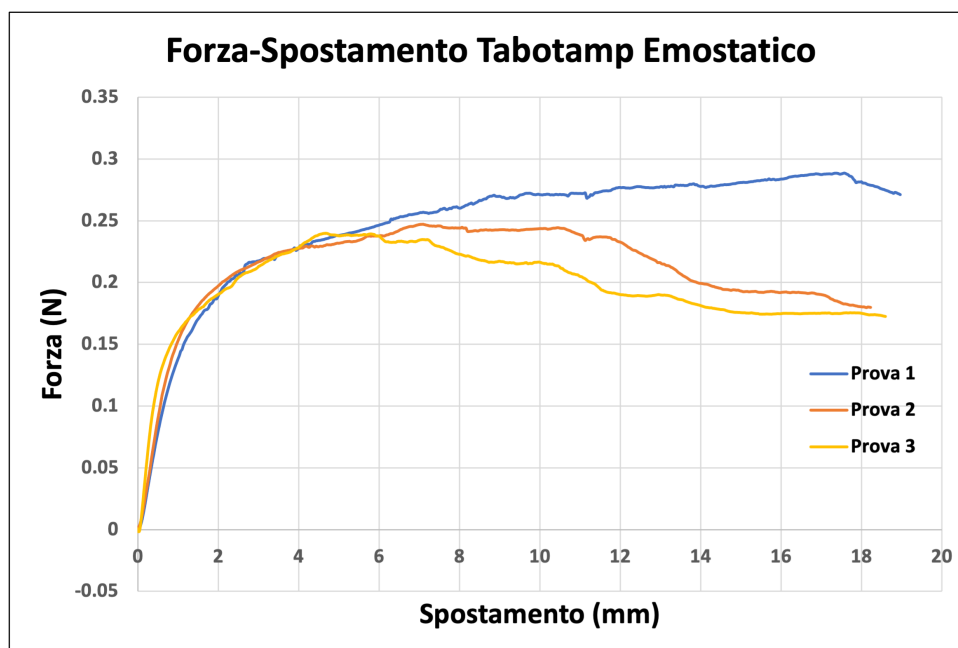


Figura 4.7: Grafici Forza-Spostamento per l'adesivo Tabotamp Emostatico in trazione monoassiale.

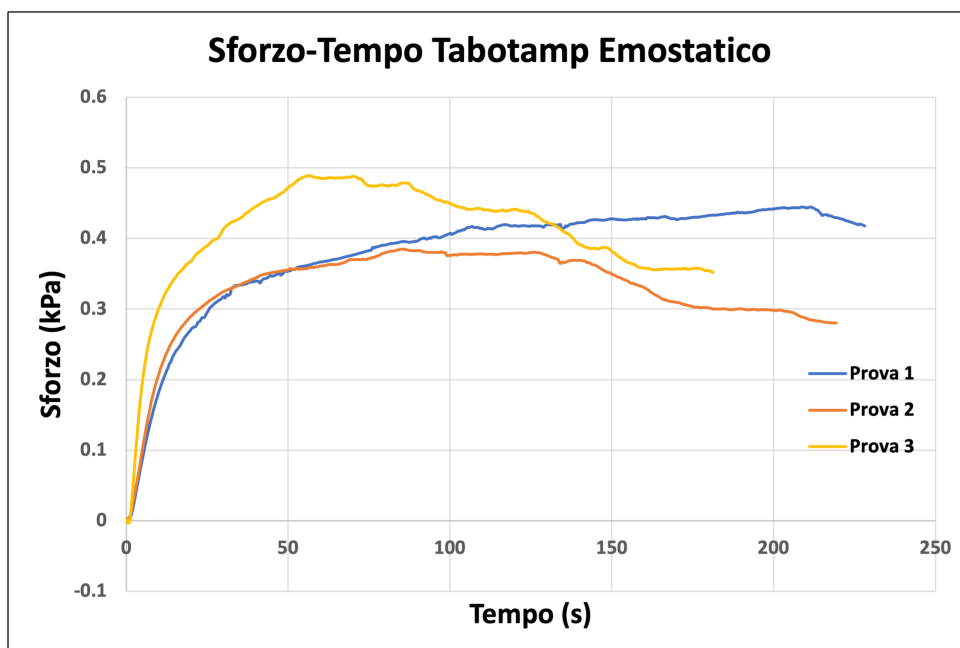


Figura 4.8: Grafici Sforzo-Tempo per l'adesivo Tabotamp Emostatico in trazione monoassiale.

	Tabotamp Emostatico		
	Area di contatto (mm ²)	Sforzo di adesione (kPa)	Forza di adesione (N)
Prova 1	649.39	0.45	0.29
Prova 2	642.60	0.39	0.25
Prova 3	490.59	0.49	0.24

Tabella 4.5: Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per l'adesivo Tabotamp Emostatico in trazione monoassiale.

Come osservabile dal grafico, le prove presentano un andamento molto simile. Le forze di adesione, così come gli sforzi di adesione, risultano confrontabili. Tuttavia, nella Prova 1 si ha il raggiungimento di valori di forza maggiori nella fase finale della curva rispetto alle altre prove; ciò è attribuibile al fatto che la superficie dell'adesivo ha aderito maggiormente ai campioni biologici.

Tabotamp Fibrillar

Sono riportati di seguito i risultati relativi alle tre prove effettuate con l'adesivo Tabotamp Fibrillar, eseguite tutte in ambiente umido secondo il protocollo precedentemente

descritto, ad una velocità di spostamento dell'attuatore pari a 5 mm/min.

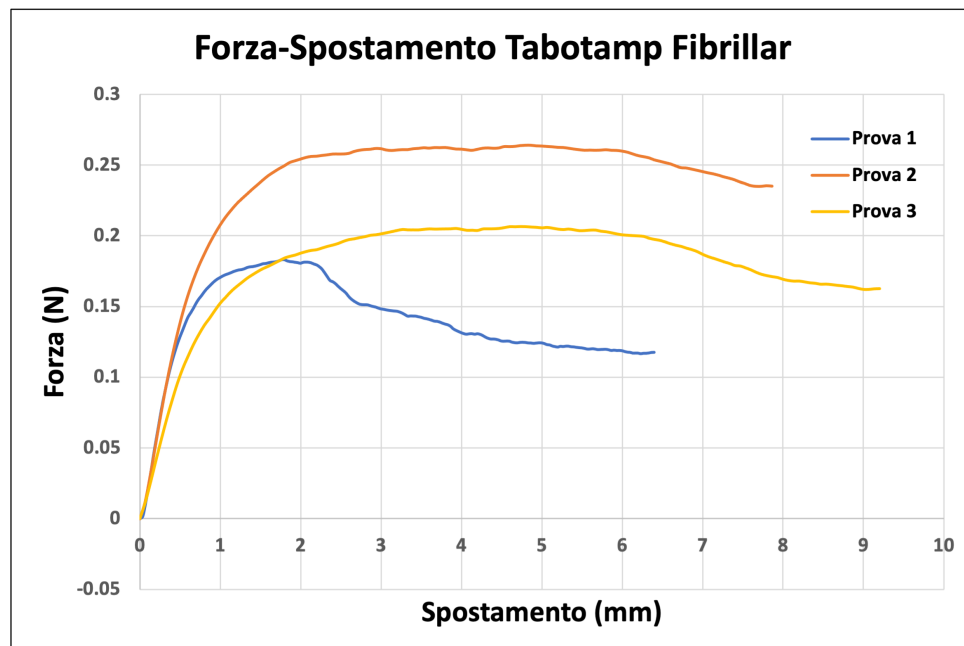


Figura 4.9: Grafici Forza-Spostamento per l'adesivo Tabotamp Fibrillar in trazione monoassiale.

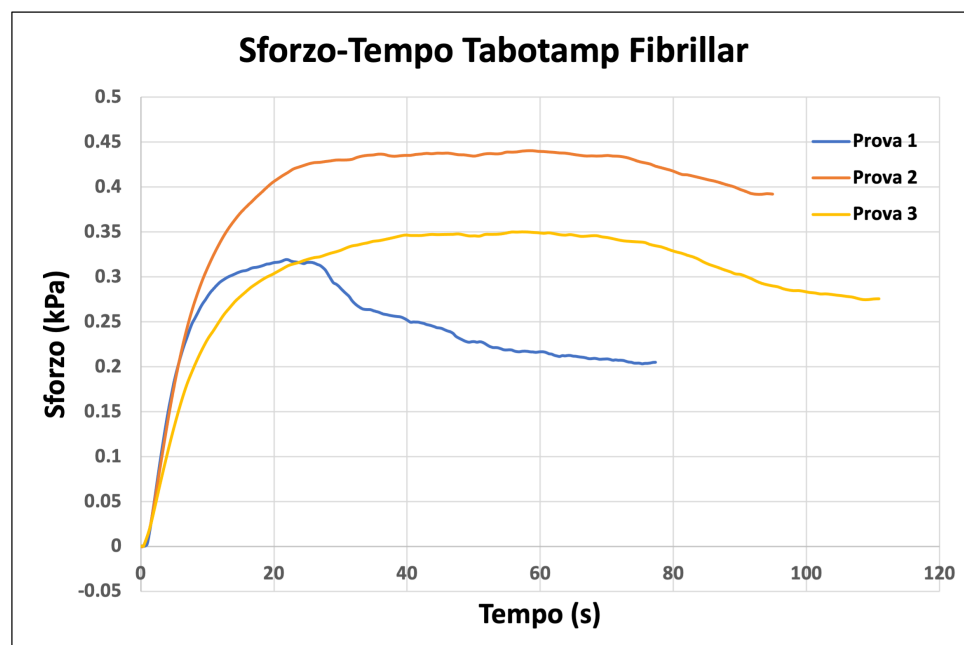


Figura 4.10: Grafici Sforzo-Tempo per l'adesivo Tabotamp Fibrillar in trazione monoassiale.

	Tabotamp Fibrillar		
	Area di contatto (mm ²)	Sforzo di adesione (kPa)	Forza di adesione (N)
Prova 1	573.51	0.31	0.18
Prova 2	599.44	0.43	0.26
Prova 3	589.87	0.36	0.21

Tabella 4.6: Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per l'adesivo Tabotamp Fibrillar in trazione monoassiale.

Le tre prove mostrano un andamento simile. Per la Prova 2 e la Prova 3 sono visibili delle fasi in cui i valori massimi di forza e sforzo vengono mantenuti per un intervallo di spostamento e tempo piuttosto lungo, dimostrando una corretta tenuta fra il campione biologico e l'adesivo.

L'adesivo testato nella Prova 1 mostra un'aderenza minore al campione biologico, sia in termini di durata che in termini di valori di forza e sforzo di adesione raggiunti.

4.2.2. Colle chirurgiche

Di seguito si riportano i risultati ottenuti in merito allo svolgimento di prove di trazione monoassiale sulle diverse colle chirurgiche impiegate.

BioGlue

Sono riportati di seguito i risultati relativi alle tre prove effettuate con la colla BioGlue, eseguite tutte in ambiente secco secondo il protocollo precedentemente descritto, ad una velocità di spostamento dell'attuatore pari a 5 mm/min.

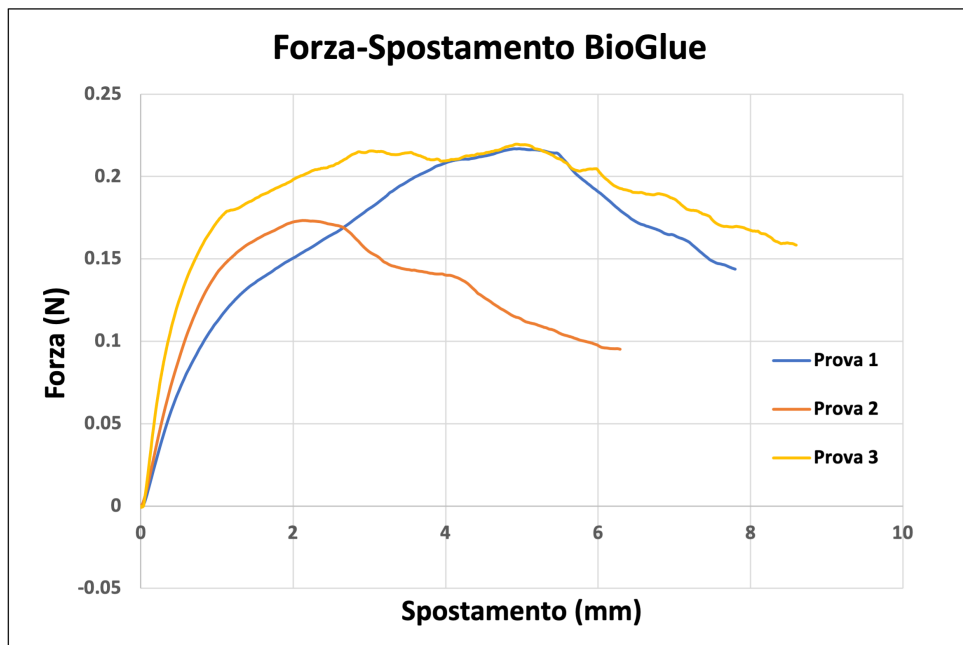


Figura 4.11: Grafici Forza-Spostamento per la colla BioGlue in trazione monoassiale.

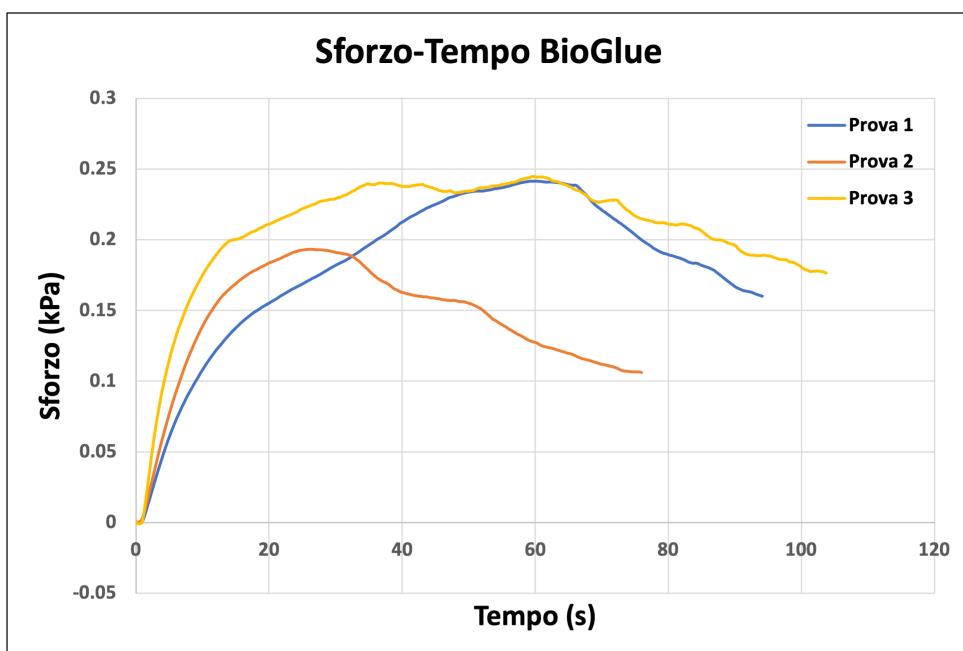


Figura 4.12: Grafici Sforzo-Tempo per la colla BioGlue in trazione monoassiale.

	BioGlue		
	Area di contatto (mm ²)	Sforzo di adesione (kPa)	Forza di adesione (N)
Prova 1	897.82	0.25	0.22
Prova 2	896.72	0.19	0.17
Prova 3	897.86	0.27	0.24

Tabella 4.7: Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per la colla BioGlue in trazione monoassiale.

Nella Prova 3 il valore massimo di forza viene raggiunto dopo una fase in cui le forze stesse assumono valori confrontabili con esso. Nelle restanti due prove, nonostante si abbia il raggiungimento di valori di forza e sforzo di adesione confrontabili con la Prova 3, vi è una rapida salita della forza prima del raggiungimento del valore massimo.

Cianoacrilato

Sono riportati di seguito i risultati relativi alle tre prove effettuate con la colla in cianoacrilato, eseguite tutte in ambiente umido secondo il protocollo precedentemente descritto, ad una velocità di spostamento dell'attuatore pari a 5 mm/min.

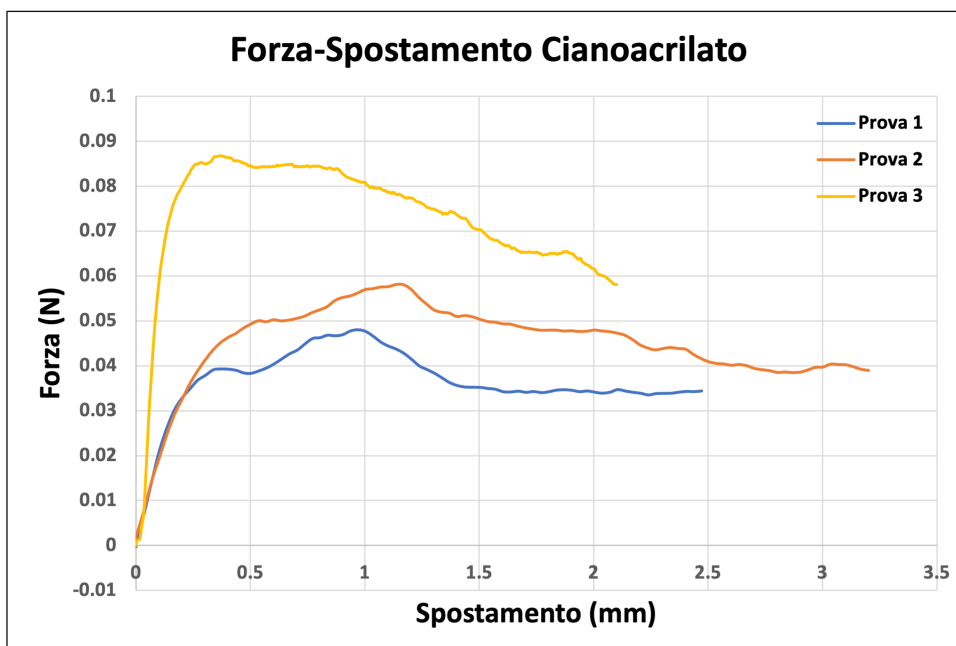


Figura 4.13: Grafici Forza-Spostamento per la colla in cianoacrilato in trazione monoassiale.

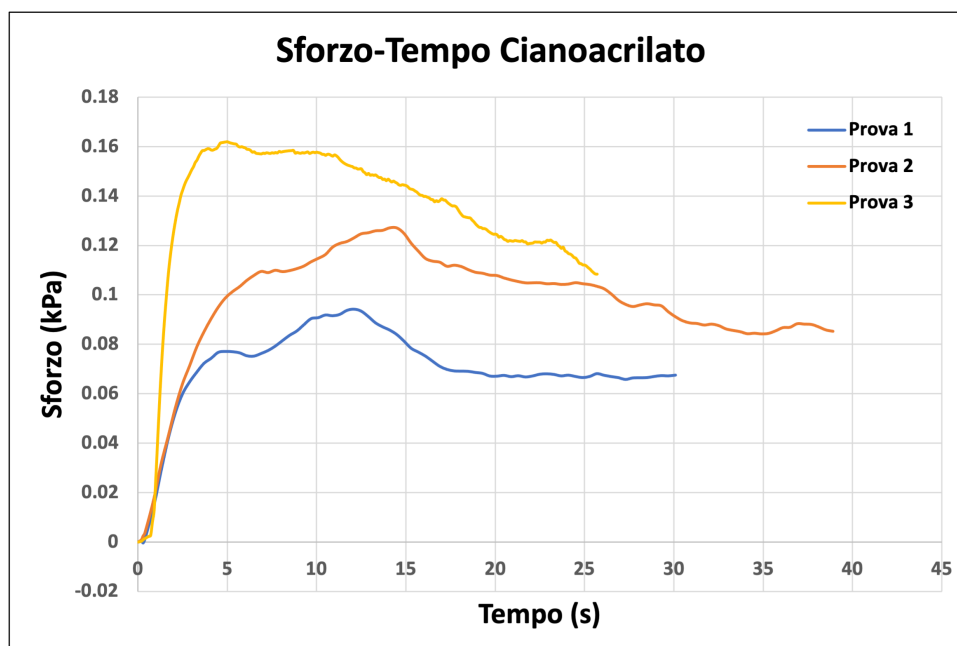


Figura 4.14: Grafici Sforzo-Tempo per la colla in cianoacrilato in trazione monoassiale.

	Cianoacrilato		
	Area di contatto (mm ²)	Sforzo di adesione (kPa)	Forza di adesione (N)
Prova 1	509.40	0.10	0.05
Prova 2	457.38	0.13	0.06
Prova 3	536.12	0.17	0.09

Tabella 4.8: Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per la colla in cianoacrilato in trazione monoassiale.

Le tre prove presentano un andamento lineare nel primo tratto. La Prova 3 raggiunge uno sforzo di adesione maggiore rispetto alle altre due in quanto è avvenuta un'ottima adesione tra i provini biologici e i rispettivi afferraggi polimerici; per tale motivo, la forza esercitata dalla macchina di prova viene trasmessa alla colla nella sua interezza. La capacità adesiva mostrata dalla colla in cianoacrilato è verosimilmente associata alla sua penetrazione all'interno del tessuto biologico: ciò instaura forti legami chimici tra la colla ed il pancreas.

La Prova 1 e la Prova 2 mostrano un comportamento piuttosto simile: al termine della fase lineare iniziale vi è un minimo distaccamento tra il provino biologico superiore e il relativo afferraggio polimerico. Ciò spiega la breve fase di assestamento prima del raggiungimento del valore di forza massima di adesione, imputabile direttamente all'azione della colla.

Tisseel

Sono riportati di seguito i risultati relativi alle tre prove effettuate con la colla Tisseel, eseguite tutte in ambiente secco secondo il protocollo precedentemente descritto, ad una velocità di spostamento dell'attuatore pari a 5 mm/min.

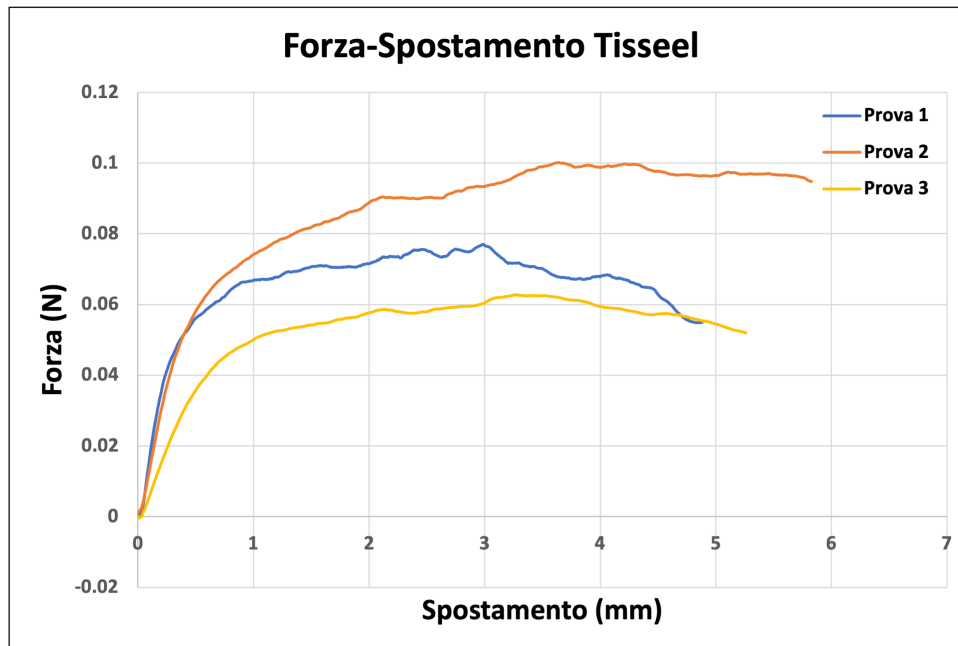


Figura 4.15: Grafici Forza-Spostamento per la colla Tisseel in trazione monoassiale.

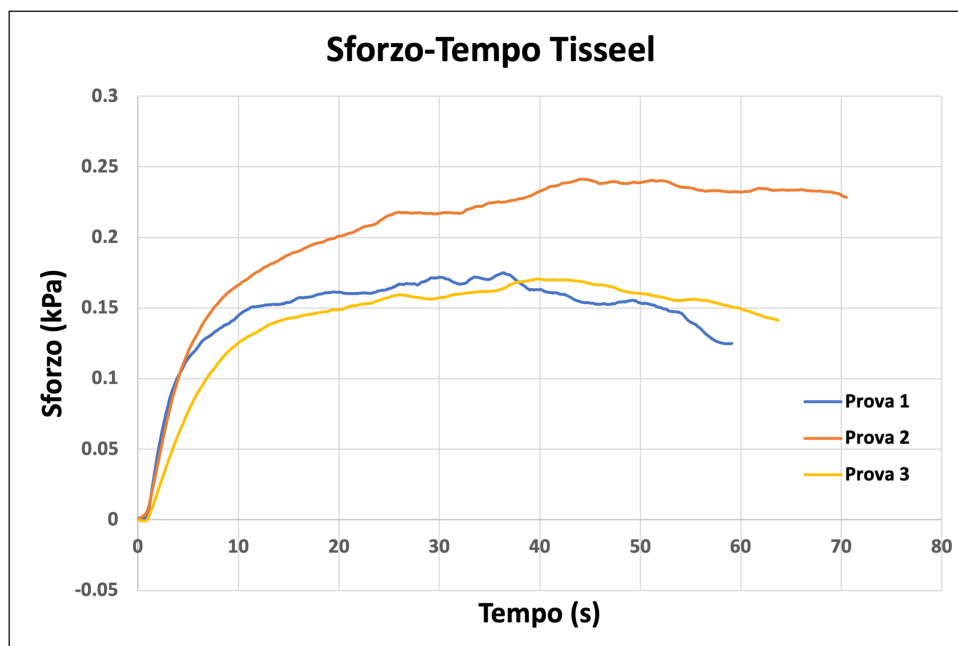


Figura 4.16: Grafici Sforzo-Tempo per la colla Tisseel in trazione monoassiale.

	Tisseel		
	Area di contatto (mm ²)	Sforzo di adesione (kPa)	Forza di adesione (N)
Prova 1	439.67	0.18	0.08
Prova 2	415.10	0.24	0.10
Prova 3	367.18	0.16	0.06

Tabella 4.9: Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per la colla Tisseel in trazione monoassiale.

Tutte le prove presentano un andamento simile; tuttavia, la Prova 2 raggiunge valori maggiori di forza: ciò è attribuibile al fatto che la colla ha aderito maggiormente ai campioni biologici rispetto alle altre prove.

Floseal

Sono riportati di seguito i risultati relativi alle tre prove effettuate con la colla Floseal, eseguite tutte in ambiente umido secondo il protocollo precedentemente descritto, ad una velocità di spostamento dell'attuatore pari a 5 mm/min.

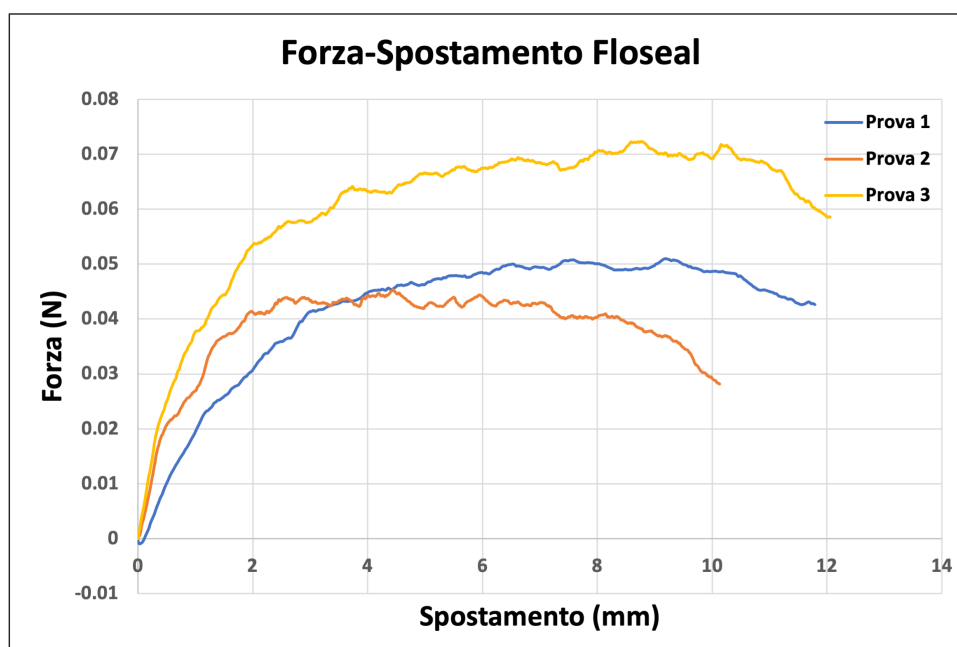


Figura 4.17: Grafici Forza-Spostamento per la colla Floseal in trazione monoassiale.

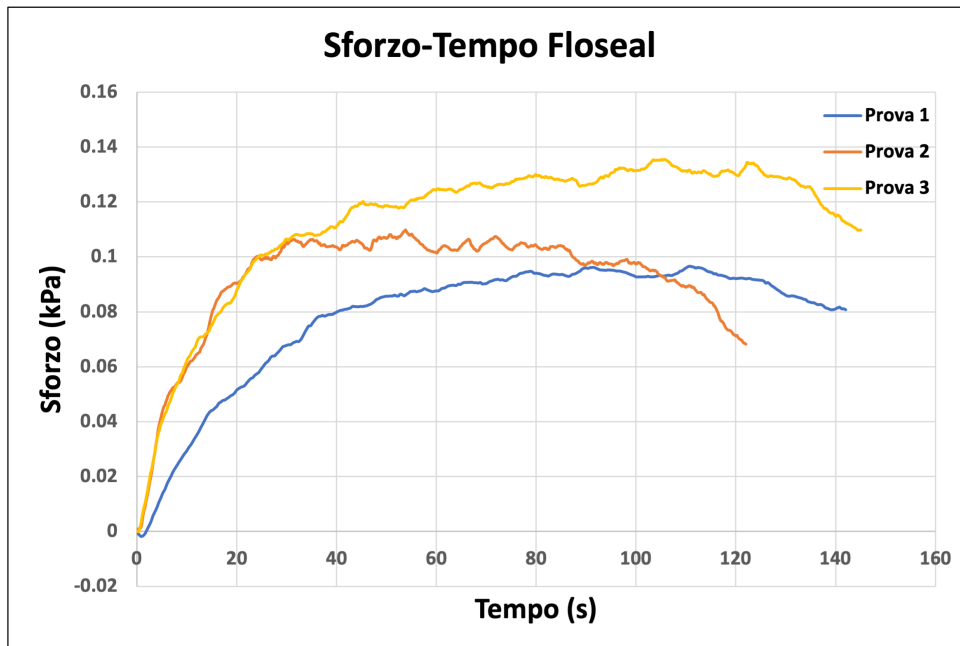


Figura 4.18: Grafici Sforzo-Tempo per la colla Floseal in trazione monoassiale.

	Floseal		
	Area di contatto (mm ²)	Sforzo di adesione (kPa)	Forza di adesione (N)
Prova 1	527.68	0.09	0.05
Prova 2	412.65	0.12	0.05
Prova 3	534.11	0.13	0.07

Tabella 4.10: Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per la colla Floseal in trazione monoassiale.

Le prove rappresentate mostrano un comportamento simile tra loro; la Prova 3 raggiunge valori di forza maggiori rispetto alle altre due, ancora una volta dovuto al fatto che la colla ha aderito maggiormente ai campioni biologici rispetto alle altre prove.

4.2.3. Misura dello spostamento e verifica del set-up sperimentale

Di seguito si riportano i grafici associati alle tre prove svolte per valutare lo spostamento associato agli afferraggi polimerici.

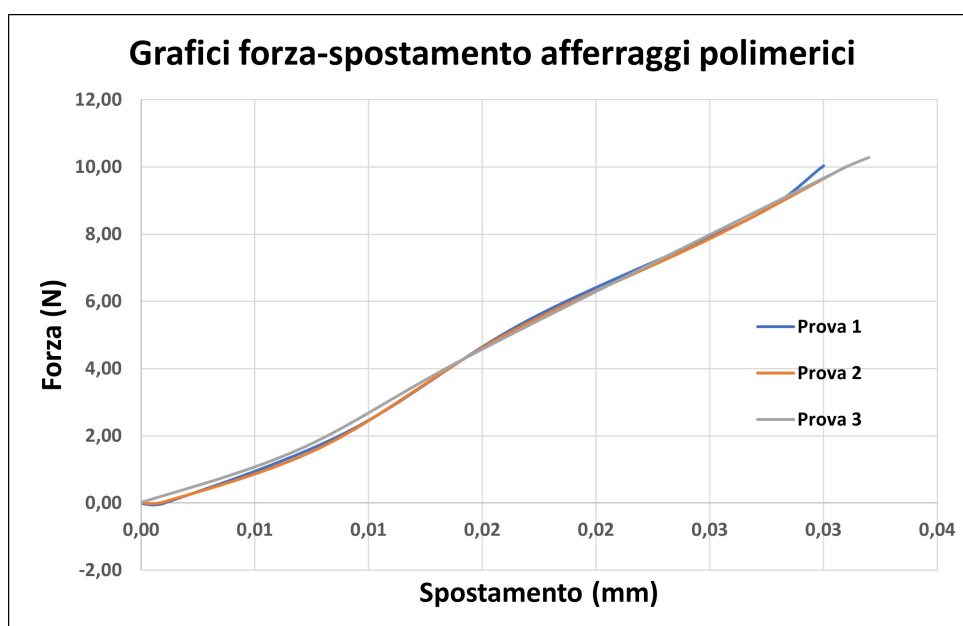


Figura 4.19: Grafici Forza-Spostamento relativi ai soli afferraggi polimerici in resina Grey Pro per prove di trazione monoassiale.

Ciascuna delle tre prove mostra un comportamento estremamente ripetibile coprendo un intervallo di spostamento piuttosto ristretto. La forza massima raggiungibile per ciascuna prova è stata impostata pari a 10 N, valore ben al di sopra delle forze raggiunte durante le prove di trazione monoassiale con tessuti biologici, colle e adesivi chirurgici. La curva media ottenuta da queste tre prove e la retta interpolante ad essa associata vengono mostrate in Figura 4.20.

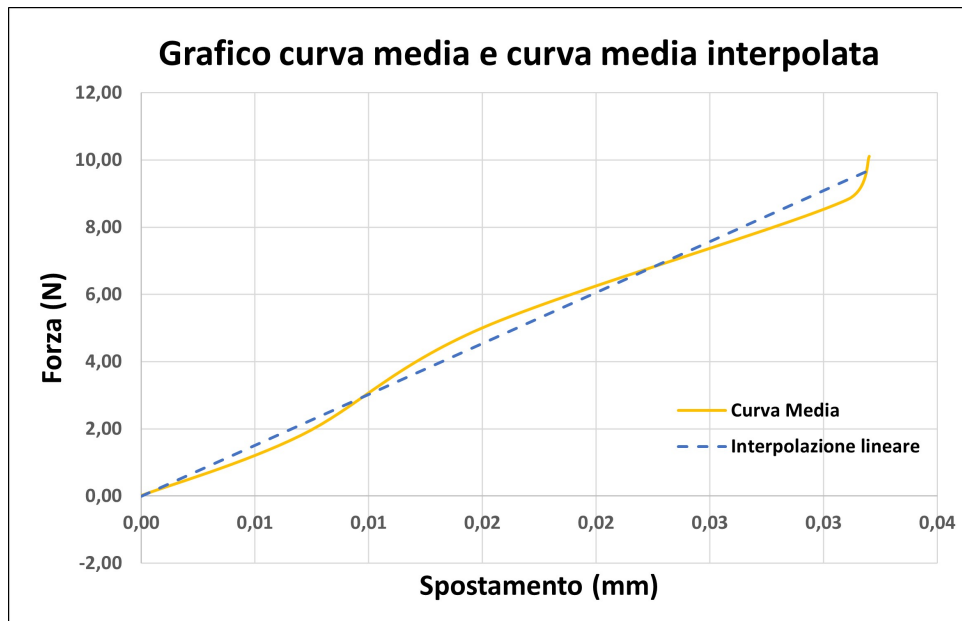


Figura 4.20: Curva media (in giallo) e retta interpolante (in blu) relative alle prove mostrate in Figura 4.19.

Come osservabile in Tabella 4.5 il massimo valore di forza nelle prove di trazione monoassiale è relativo all'adesivo Tabotamp Emostatico (Prova 1) pari a 0.29 N a cui corrisponde uno spostamento di 17.56 mm. Sfruttando l'equazione della retta lineare associata alla curva media è possibile determinare come a questo valore di forza corrisponda uno spostamento di 0.001 mm, quindi un valore più di diecimila volte inferiore rispetto allo spostamento imputabile all'adesivo Tabotamp Emostatico. Ciò testimonia come l'insieme dei componenti utilizzati durante la prova di trazione monoassiale non introduca spostamenti di entità tale da alterare la misura degli spostamenti associati a colle e adesivi da parte della macchina di prova.

Allo stesso modo, se la retta interpolante viene calcolata direttamente all'interno di un intervallo nell'intorno della massima forza raggiunta nelle prove di trazione monoassiale (fra 0 e 2 N), utilizzando l'equazione della retta lineare associata alla curva media è possibile determinare come a questo valore di forza corrisponda ancora una volta uno spostamento di 0.001 mm. Per tale motivo, le conclusioni suddette rimangono valide.

Le tre prove mostrate in Figura 4.19 consentono, inoltre, di verificare la resistenza meccanica dei componenti del set up sperimentale per le prove di trazione monoassiale. La forza massima raggiungibile per ciascuna prova, come anticipato, è di 10 N. Questo valore è stato scelto come margine di sicurezza, in quanto maggiore di oltre dieci volte la forza massima raggiunta durante le prove di trazione uniassiale. Ciascuna prova raggiunge il valore impostato di forza pari a 10 N senza notare alcun danneggiamento o rottura

dei componenti del set up sperimentale testimoniandone l'utilizzo in maniera corretta e affidabile.

4.3. Prove di lap-shear

4.3.1. Adesivi chirurgici

Di seguito si riportano i risultati ottenuti in merito allo svolgimento di prove di lap-shear sui diversi adesivi chirurgici impiegati.

TachoSil

Sono riportati di seguito i risultati relativi alle tre prove effettuate con l'adesivo TachoSil, eseguite tutte in ambiente umido secondo il protocollo precedentemente descritto, ad una velocità di spostamento dell'attuatore pari a 5 mm/min.

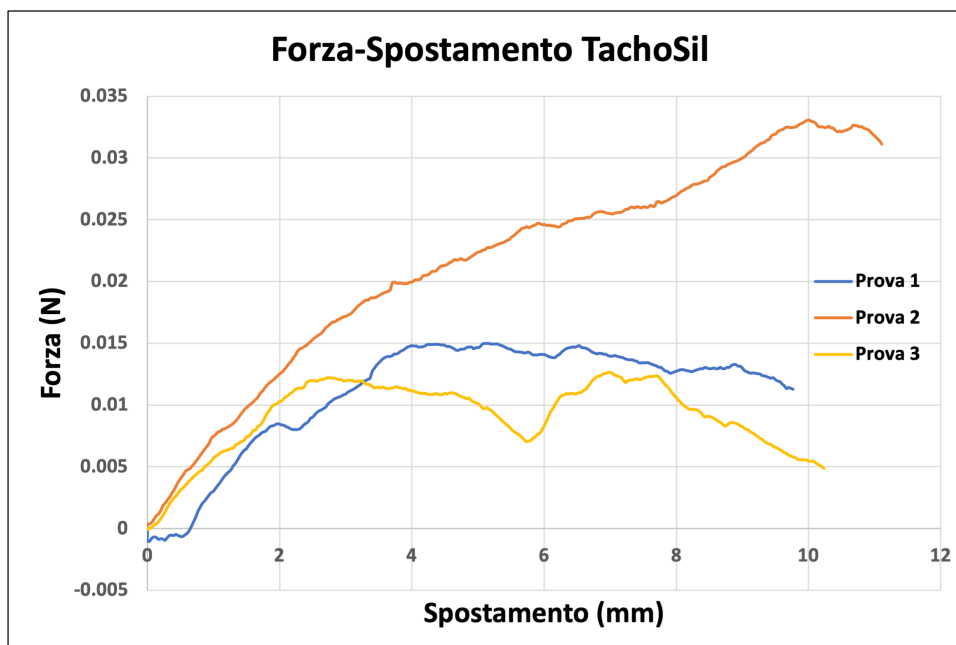


Figura 4.21: Grafici Forza-Spostamento per l'adesivo TachoSil in lap-shear.

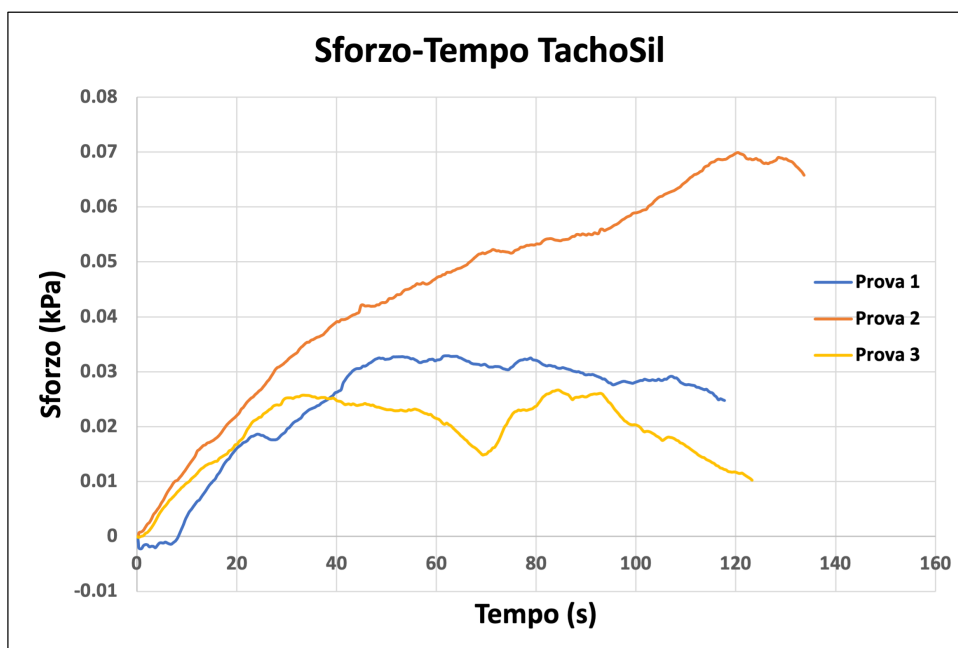


Figura 4.22: Grafici Sforzo-Tempo per l'adesivo TachoSil in lap-shear.

	TachoSil		
	Area di contatto (mm ²)	Sforzo di adesione (kPa)	Forza di adesione (N)
Prova 1	456.11	0.04	0.02
Prova 2	473.15	0.06	0.03
Prova 3	474.79	0.02	0.01

Tabella 4.11: Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per l'adesivo TachoSil in lap-shear.

Le tre prove mostrano un comportamento molto diverso tra loro. I valori di forza e sforzo di adesione raggiunti nelle tre prove risultano essere confrontabili fra loro; nonostante ciò, TachoSil mostra una scarsa aderenza ai provini biologici, come dimostrato dai bassi valori di forza e sforzo di adesione raggiunti.

Infine, nella Prova 1 si osserva un iniziale tratto di assestamento: ciò è dovuto ad un leggero scivolamento fra i provini di pancreas e dunque non imputabile all'azione diretta dell'adesivo TachoSil.

Hemopatch

Sono riportati di seguito i risultati relativi alle tre prove effettuate con l'adesivo Hemopatch, eseguite tutte in ambiente umido secondo il protocollo precedentemente descritto, ad una velocità di spostamento dell'attuatore pari a 5 mm/min.

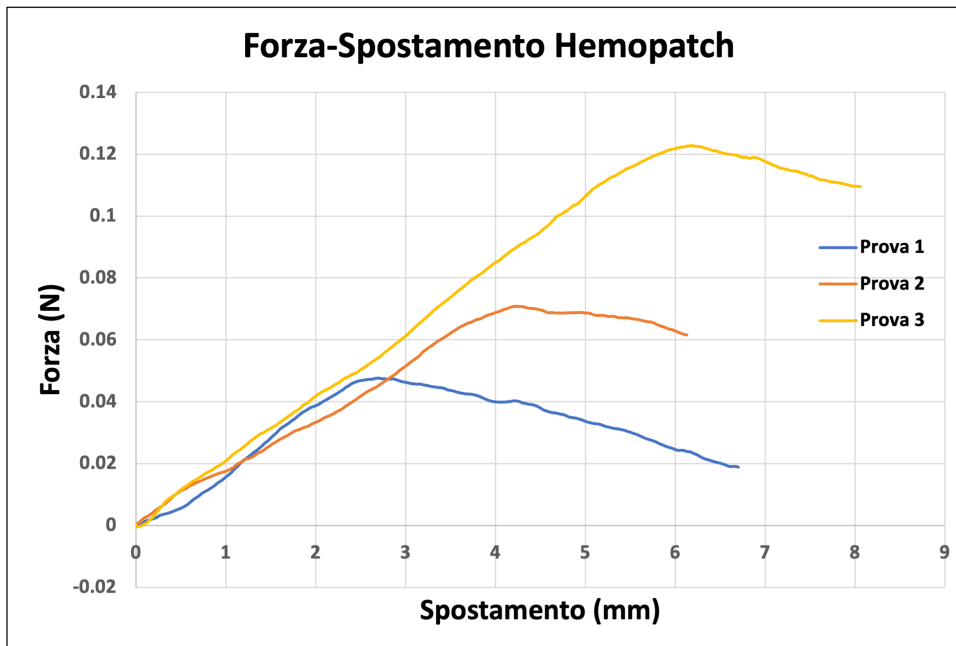


Figura 4.23: Grafici Forza-Spostamento per l'adesivo Hemopatch in lap-shear.

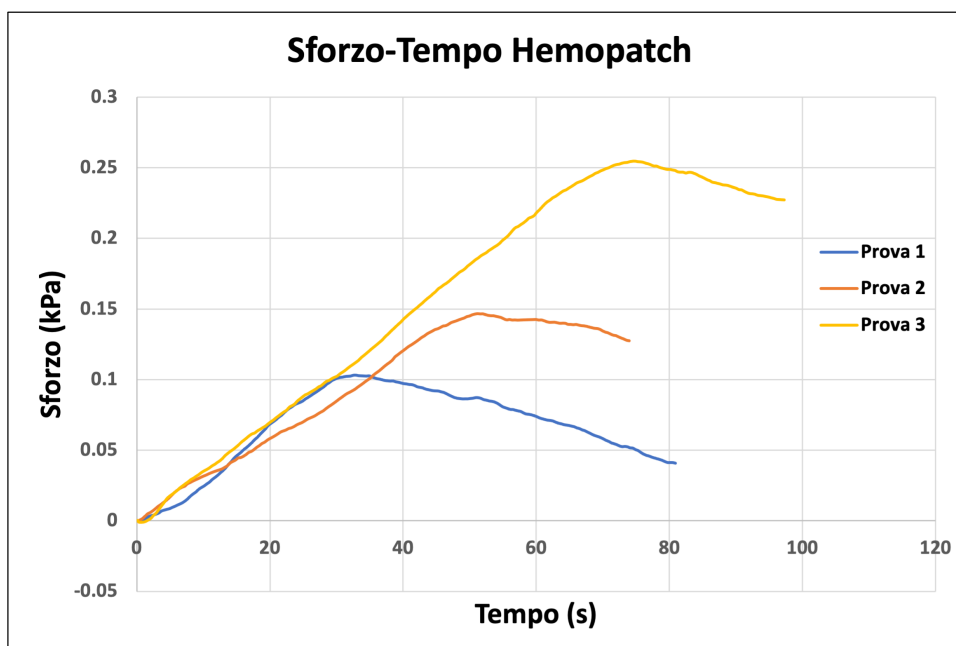


Figura 4.24: Grafici Sforzo-Tempo per l'adesivo Hemopatch in lap-shear.

	Hemopatch		
	Area di contatto (mm²)	Sforzo di adesione (kPa)	Forza di adesione (N)
Prova 1	462.10	0.11	0.05
Prova 2	482.73	0.15	0.07
Prova 3	481.98	0.25	0.12

Tabella 4.12: Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per l'adesivo Hemopatch in lap-shear.

Gli andamenti delle tre prove sono confrontabili: una volta raggiunto il picco di forza e sforzo di adesione si ha una progressiva decrescita dei valori ad essi associati, con successivo distacco dei campioni biologici tra loro.

Il raggiungimento di valori di forza e sforzo di adesione quasi doppi nella Prova 3 rispetto alle restanti due prove è riconducibile ad una maggiore adesione avvenuta fra il tessuto pancreatico e l'adesivo chirurgico. Ciò è verosimilmente associato ad una maggiore compressione applicata nella fase iniziale di adesione dei provini biologici all'adesivo.

Tabotamp Emostatico

Sono riportati di seguito i risultati relativi alle tre prove effettuate con l'adesivo Tabotamp Emostatico, eseguite tutte in ambiente umido secondo il protocollo precedentemente descritto, ad una velocità di spostamento dell'attuatore pari a 5 mm/min.

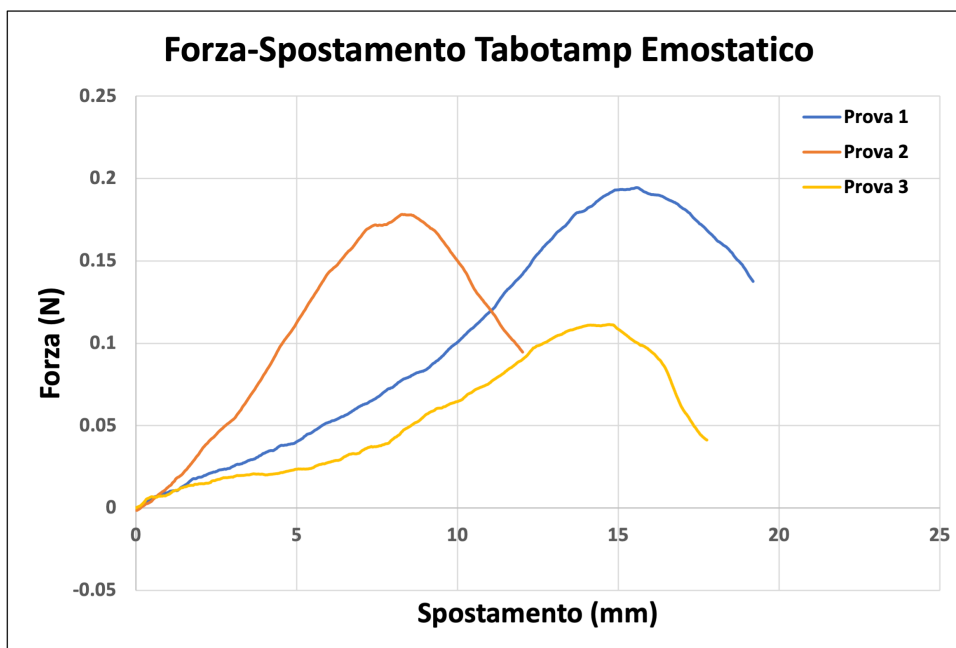


Figura 4.25: Grafici Forza-Spostamento per l'adesivo Tabotamp Emostatico in lap-shear.

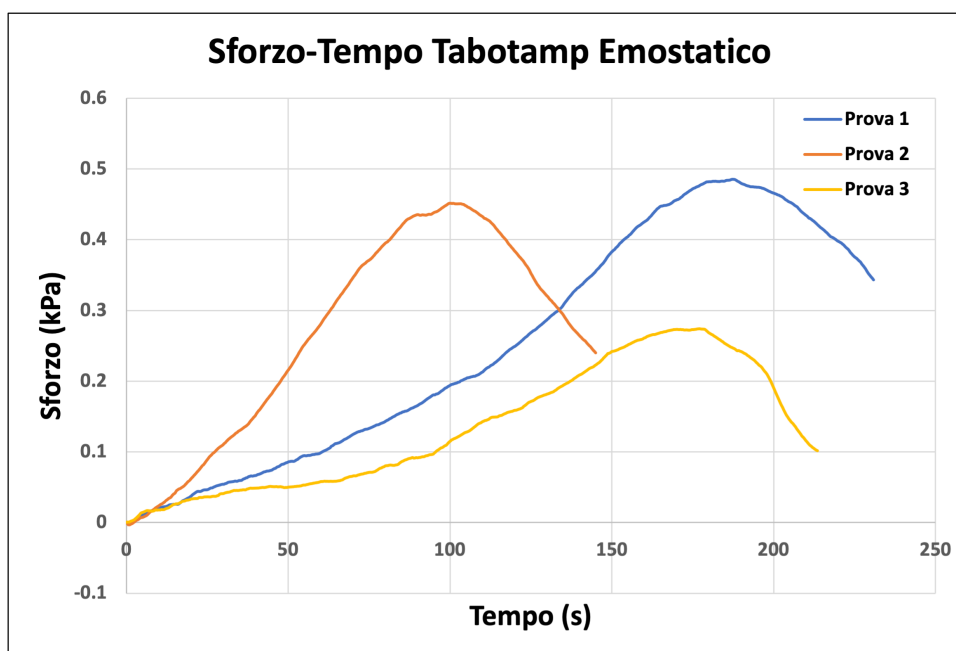


Figura 4.26: Grafici Sforzo-Tempo per l'adesivo Tabotamp Emostatico in lap-shear.

	Tabotamp Emostatico		
	Area di contatto (mm ²)	Sforzo di adesione (kPa)	Forza di adesione (N)
Prova 1	400.60	0.47	0.19
Prova 2	394.62	0.46	0.18
Prova 3	406.50	0.27	0.11

Tabella 4.13: Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per l'adesivo Tabotamp Emostatico in lap-shear.

Le prove evidenziano un comportamento simile.

Nella Prova 3 vengono raggiunti valori di forza e sforzo di adesione minori rispetto alle restanti due prove, dovuto ad una minore adesione dei provini pancreatici all'adesivo chirurgico; anche in questo caso ciò è associabile ad una minore compressione applicata nella fase di incollaggio tra i campioni biologici e l'adesivo.

Tabotamp Fibrillar

Sono riportati di seguito i risultati relativi alle tre prove effettuate con l'adesivo Tabotamp Fibrillar, eseguite tutte in ambiente umido secondo il protocollo precedentemente descritto, ad una velocità di spostamento dell'attuatore di 5 mm/min.

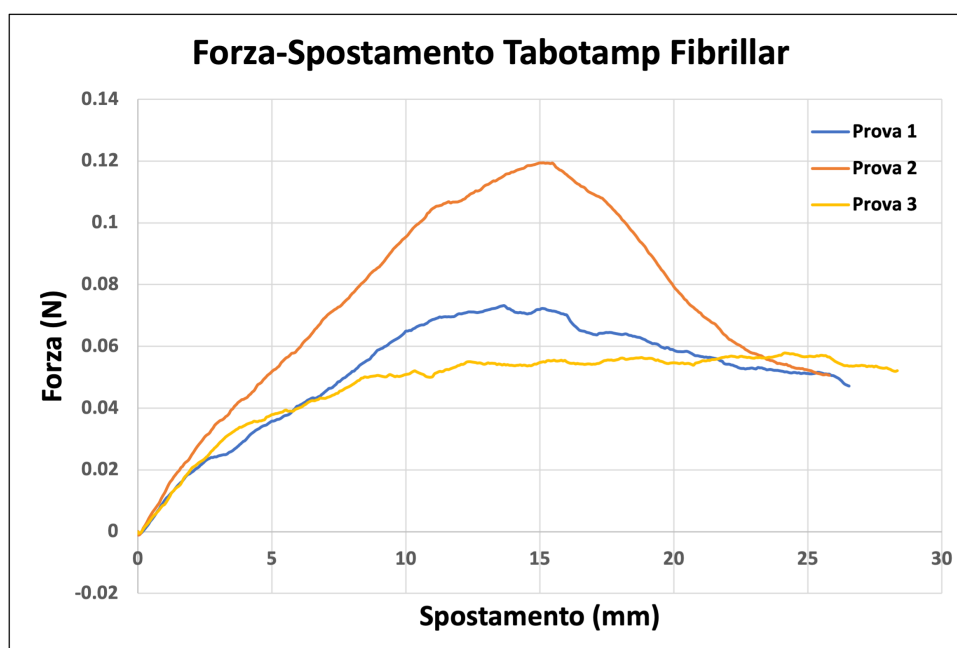


Figura 4.27: Grafici Forza-Spostamento per l'adesivo Tabotamp Fibrillar in lap-shear.

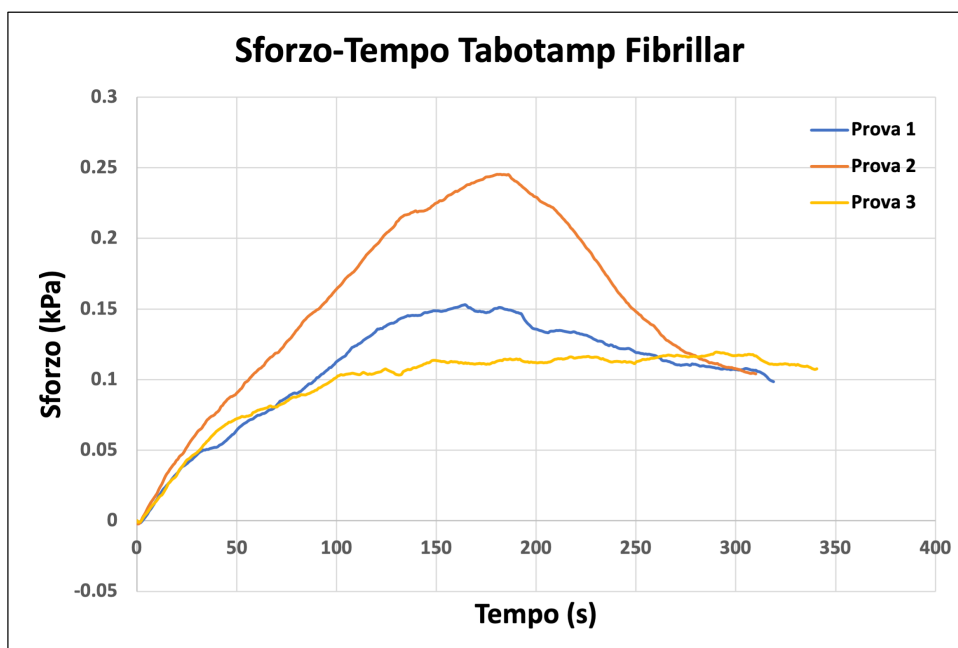


Figura 4.28: Grafici Sforzo-Tempo per l'adesivo Tabotamp Fibrillar in lap-shear.

	Tabotamp Fibrillar		
	Area di contatto (mm ²)	Sforzo di adesione (kPa)	Forza di adesione (N)
Prova 1	477.86	0.15	0.07
Prova 2	486.63	0.25	0.12
Prova 3	483.76	0.12	0.06

Tabella 4.14: Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per l'adesivo Tabotamp Fibrillar in lap-shear.

Come già accaduto per le precedenti prove di lap-shear svolte su adesivi chirurgici, anche in questo caso il raggiungimento di valori di forza e sforzo di adesione maggiori per la Prova 2 è imputabile ad una maggior compressione applicata nella fase di incollaggio iniziale tra i provini pancreatici e l'adesivo.

4.3.2. Colle chirurgiche

Di seguito si riportano i risultati ottenuti in merito allo svolgimento di prove di lap-shear sulle diverse colle chirurgiche impiegate.

BioGlue

Sono riportati di seguito i risultati relativi alle tre prove effettuate con la colla BioGlue, eseguite tutte in ambiente secco secondo il protocollo precedentemente descritto, ad una velocità di spostamento dell'attuatore pari a 5 mm/min.

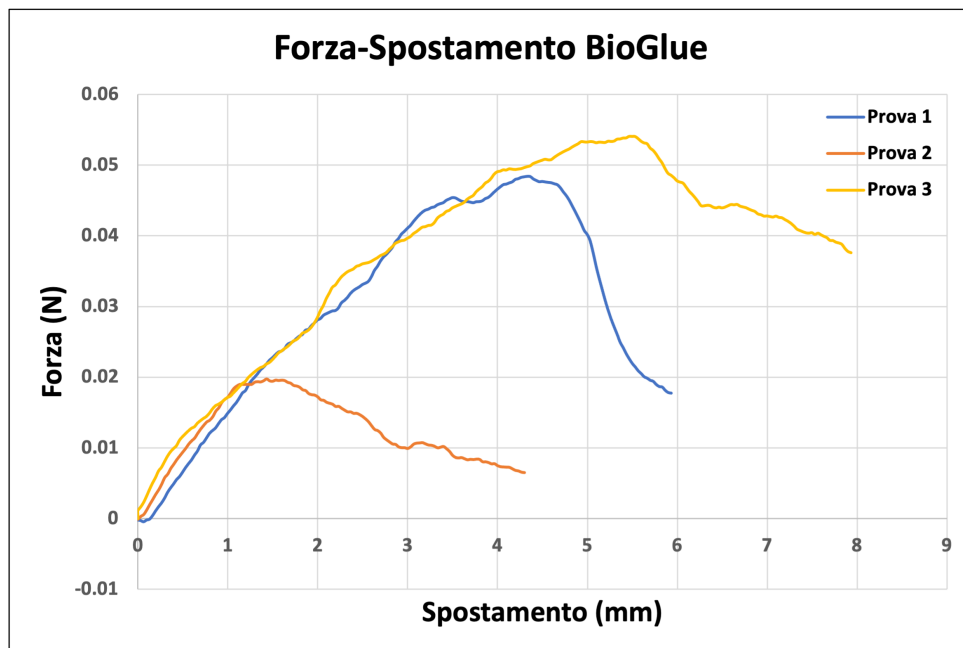


Figura 4.29: Grafici Forza-Spostamento per la colla BioGlue in lap-shear.

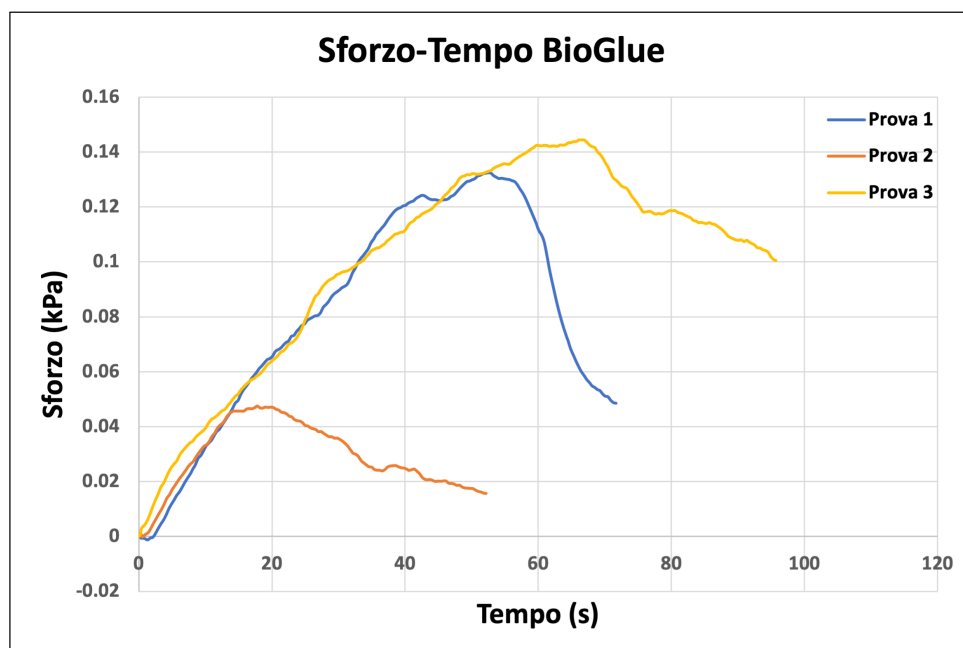


Figura 4.30: Grafici Sforzo-Tempo per la colla BioGlue in lap-shear.

	BioGlue		
	Area di contatto (mm ²)	Sforzo di adesione (kPa)	Forza di adesione (N)
Prova 1	365.30	0.14	0.05
Prova 2	415.00	0.05	0.02
Prova 3	374.15	0.13	0.05

Tabella 4.15: Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per la colla BioGlue in lap-shear.

Le tre prove mostrano un andamento confrontabile; in particolare, nella Prova 1 e nella Prova 3 si ha il raggiungimento di valori di forza e sforzo di adesione paragonabili. Nella Prova 2, invece, il raggiungimento di valori più bassi è imputabile ad una minor adesione della colla ai campioni biologici, verosimilmente dovuta ad una compressione minore applicata tra i provini polimerici durante la fase di incollaggio.

Cianoacrilato

Sono riportati di seguito i risultati relativi alle tre prove effettuate con la colla in cianoacrilato, eseguite tutte in ambiente umido secondo il protocollo precedentemente descritto, ad una velocità di spostamento dell'attuatore pari a 5 mm/min.

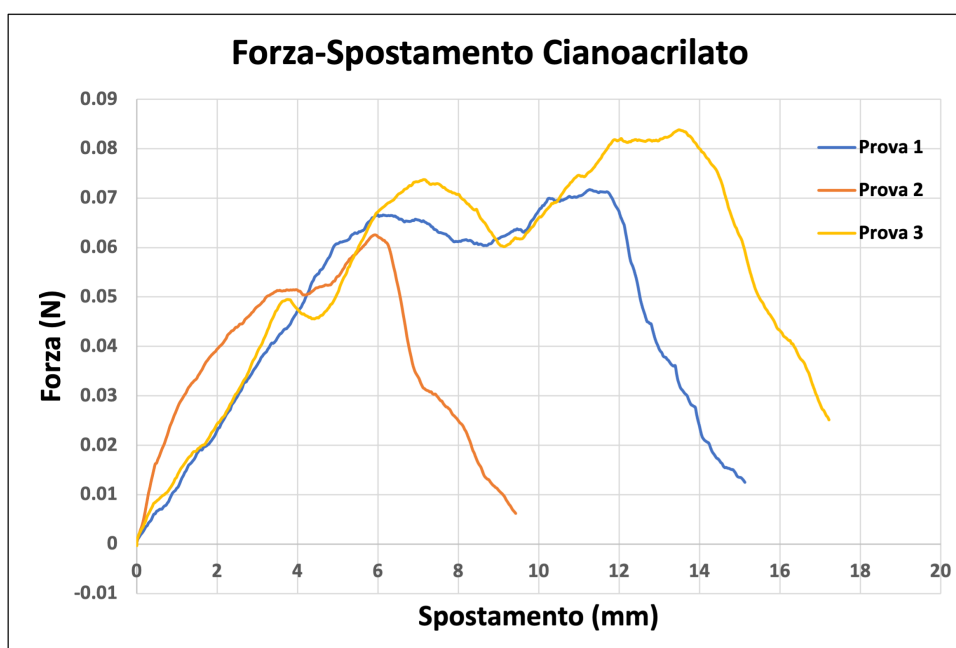


Figura 4.31: Grafici Forza-Spostamento per la colla in cianoacrilato in lap-shear.

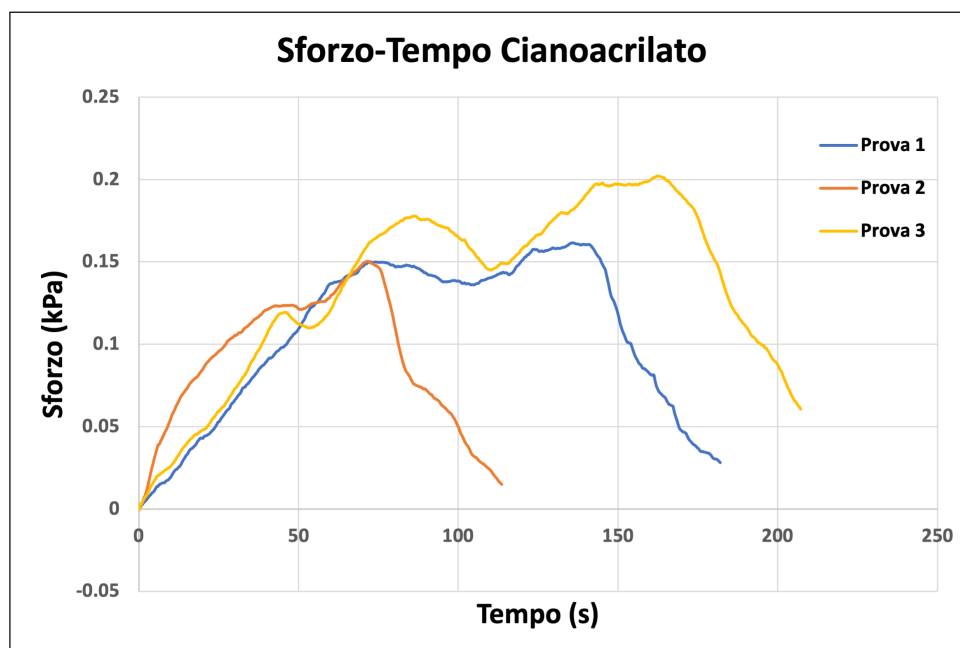


Figura 4.32: Grafici Sforzo-Tempo per la colla in cianoacrilato in lap-shear.

	Cianoacrilato		
	Area di contatto (mm ²)	Sforzo di adesione (kPa)	Forza di adesione (N)
Prova 1	443.73	0.16	0.07
Prova 2	415.92	0.14	0.06
Prova 3	414.55	0.19	0.08

Tabella 4.16: Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per la colla in cianoacrilato in lap-shear.

Le tre prove presentano un comportamento simile, sia in termini di forza che di sforzo di adesione. In particolare, le curve sono tutte contraddistinte da due picchi: il primo è dovuto ad un parziale distaccamento tra i campioni biologici e i provini polimerici, mentre il secondo picco è dovuto all'effettiva separazione tra i campioni di pancreas. Quest'ultimo picco è stato quello preso in considerazione per il calcolo dello sforzo di adesione.

Tisseel

Sono riportati di seguito i risultati relativi alle tre prove effettuate con la colla Tisseel, eseguite tutte in ambiente secco secondo il protocollo precedentemente descritto, ad una velocità di spostamento dell'attuatore pari a 5 mm/min.

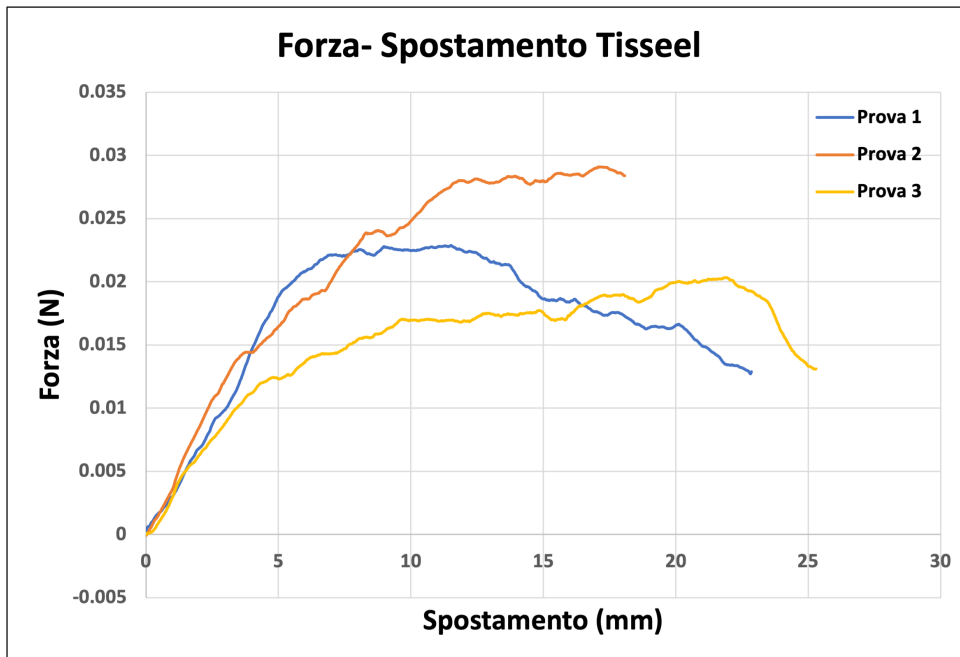


Figura 4.33: Grafici Forza-Spostamento per la colla Tisseel in lap-shear.

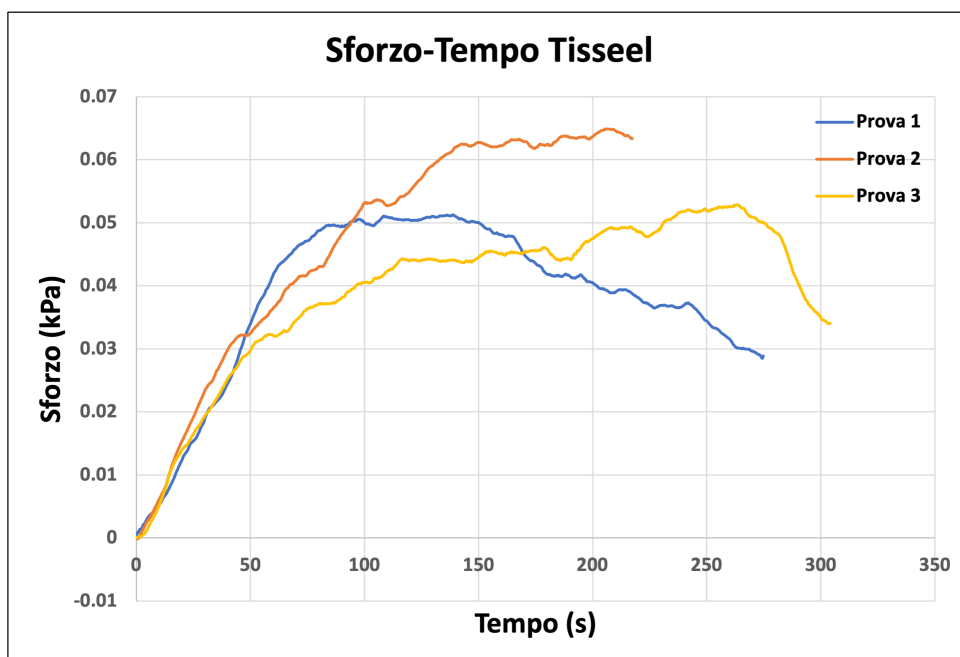


Figura 4.34: Grafici Sforzo-Tempo per la colla Tisseel in lap-shear.

	Tisseel		
	Area di contatto (mm ²)	Sforzo di adesione (kPa)	Forza di adesione (N)
Prova 1	430.38	0.05	0.02
Prova 2	448.54	0.07	0.03
Prova 3	384.35	0.05	0.02

Tabella 4.17: Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per la colla Floseal in lap-shear.

Le prove evidenziano un andamento simile. In particolare, nella prime due si giunge al picco di forza di adesione in un intervallo di spostamento minore rispetto alla terza prova. Quest'ultima presenta, infatti, un periodo di stabilizzazione precedente al raggiungimento del valore di forza massima, dovuto ad un assestamento interno del provino biologico.

Floseal

Sono riportati di seguito i risultati relativi alle tre prove effettuate con la colla Floseal, eseguite tutte in ambiente umido secondo il protocollo precedentemente descritto, ad una velocità di spostamento dell'attuatore pari a 5 mm/min.

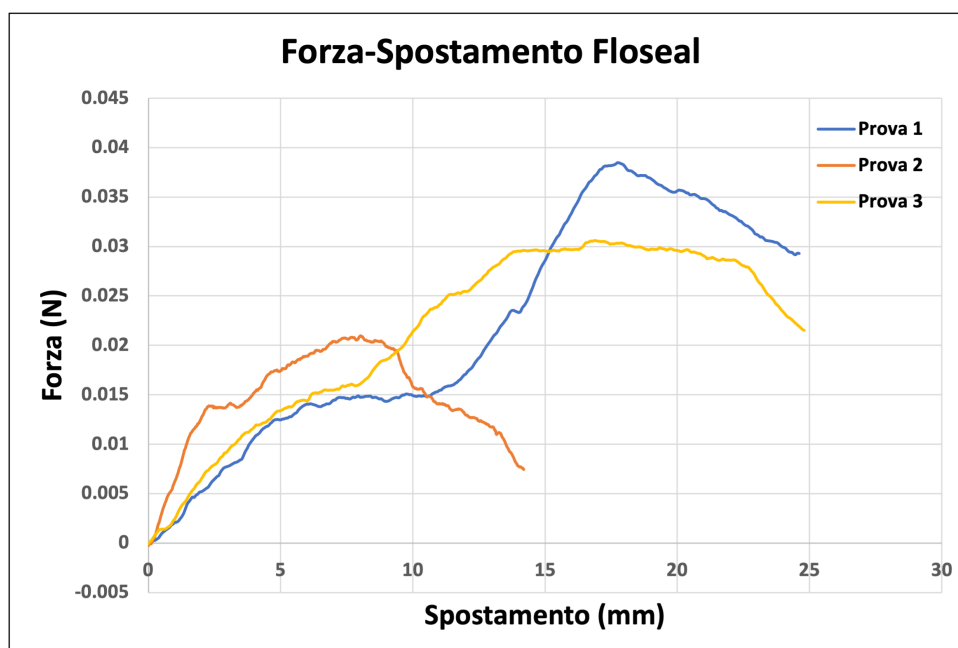


Figura 4.35: Grafici Forza-Spostamento per la colla Floseal in lap-shear.

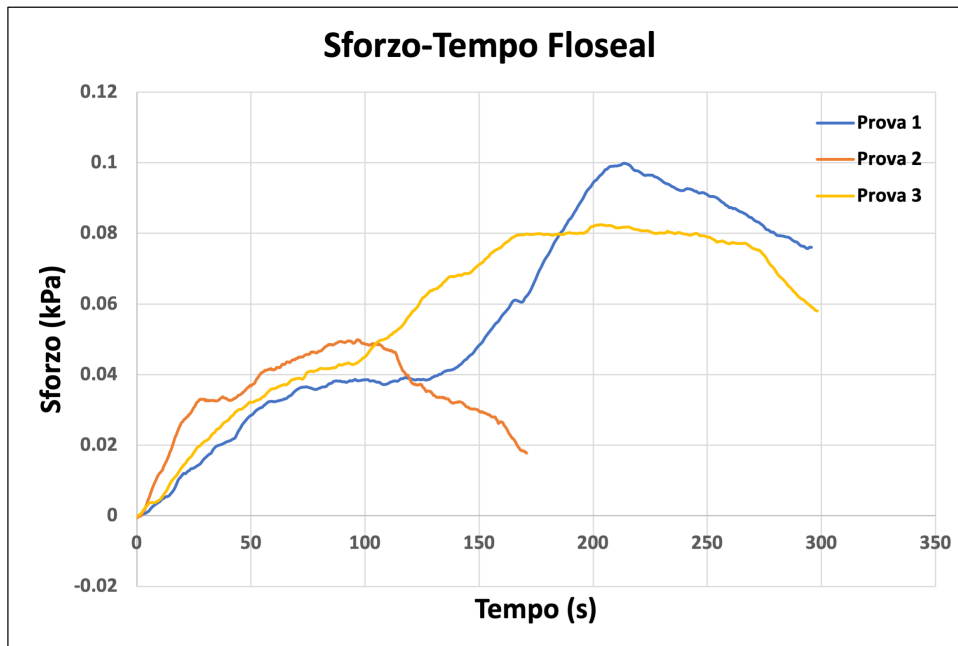


Figura 4.36: Grafici Sforzo-Tempo per la colla Floseal in lap-shear.

	Floseal		
	Area di contatto (mm ²)	Sforzo di adesione (kPa)	Forza di adesione (N)
Prova 1	385.29	0.10	0.04
Prova 2	419.89	0.05	0.02
Prova 3	370.79	0.08	0.03

Tabella 4.18: Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per la colla Floseal in lap-shear.

Durante la fase iniziale, le tre prove mostrano un comportamento confrontabile. Se ciò è maggiormente visibile per la Prova 1 e la Prova 3, nella seconda prova vengono raggiunti valori di forza e sforzo di adesione minori a causa di una minore adesione della colla ai provini di pancreas. Anche in questo caso, durante le prove, sono chiaramente visibili due picchi di forza: uno nella fase iniziale ed uno nella fase finale. Il raggiungimento del primo picco è dovuto ad un iniziale distacco dei campioni biologici ai provini polimerici. Per il calcolo dello sforzo di adesione è stato preso in considerazione il secondo picco, associato all'effettivo distacco fra le due superfici di pancreas.

4.3.3. Misura dello spostamento e verifica del set-up sperimentale

Di seguito si riportano i grafici associati alle tre prove svolte per valutare lo spostamento associato agli afferraggi polimerici.

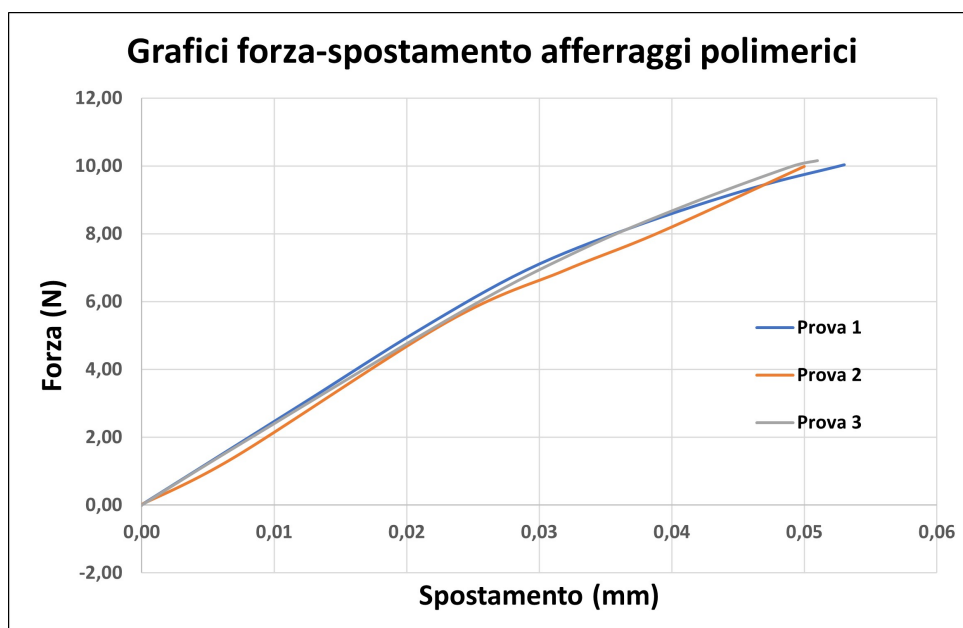


Figura 4.37: Grafici Forza-Spostamento relativi ai soli afferraggi polimerici in resina Clear per prove di lap-shear.

Ciascuna delle tre prove mostra un comportamento estremamente ripetibile coprendo un intervallo di spostamento piuttosto ristretto. La forza massima raggiungibile per ciascuna prova è stata impostata pari a 10 N, valore ben al di sopra delle forze raggiunte durante le prove di lap-shear con tessuti biologici, colle e adesivi chirurgici. La curva media ottenuta da queste tre prove e la retta interpolante ad essa associata vengono mostrate in Figura 4.38.

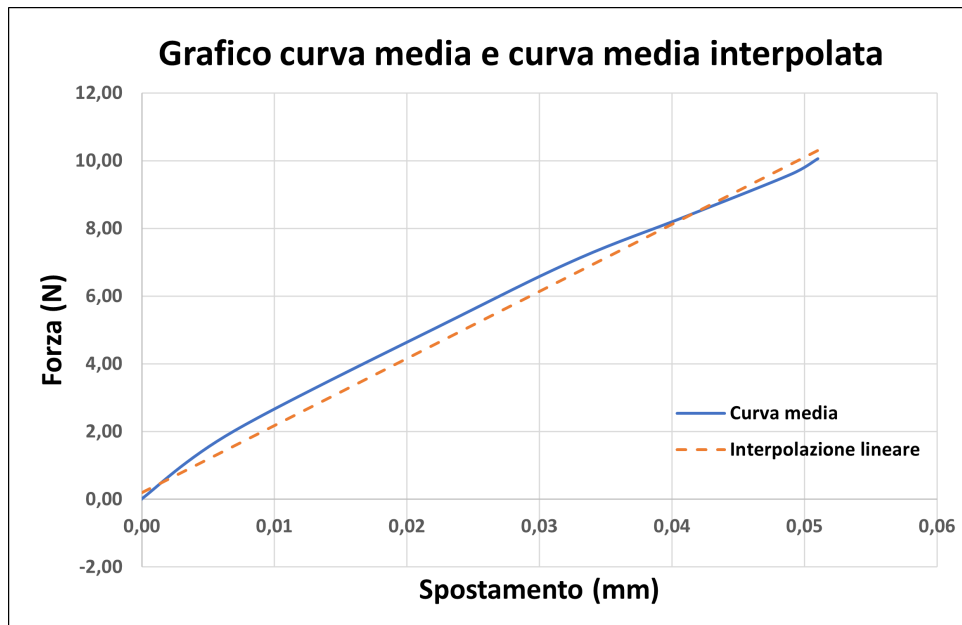


Figura 4.38: Curva media (in blu) e retta interpolante (in arancione) relative alle prove mostrate in Figura 4.37.

Come osservabile in Tabella 4.13 il massimo valore di forza nelle prove di lap-shear è relativo all'adesivo Tabotamp Emostatico (Prova 1) pari a 0.19 N a cui corrisponde uno spostamento di 15.57 mm. Sfruttando l'equazione della retta lineare associata alla curva media è possibile determinare come a questo valore di forza corrisponda uno spostamento di 0.00002 mm, quindi un valore più di centomila volte inferiore rispetto allo spostamento imputabile all'adesivo Tabotamp Emostatico. Ciò testimonia come l'insieme dei componenti utilizzati durante la prova di lap-shear non introduca spostamenti di entità tale da alterare la misura degli spostamenti associati a colle ed adesivi da parte della macchina di prova.

Allo stesso modo, se la retta interpolante viene calcolata direttamente all'interno di un intervallo nell'intorno della massima forza raggiunta nelle prove di lap-shear (fra 0 e 2 N), utilizzando l'equazione della retta lineare associata alla curva media è possibile determinare come a questo valore di forza corrisponda uno spostamento di 0.0006 mm. Quindi, ancora una volta, si ottiene un valore di spostamento relativo all'insieme dei componenti utilizzati durante la prova più di diecimila volte inferiore rispetto allo spostamento imputabile all'adesivo Tabotamp Emostatico.

Le tre prove mostrate in Figura 4.37 consentono, inoltre, di verificare la resistenza meccanica dei componenti del set up sperimentale per le prove di lap-shear. La forza massima raggiungibile per ciascuna prova, come anticipato, è di 10 N. Questo valore è stato scelto come margine di sicurezza, in quanto maggiore di oltre dieci volte la forza massima

raggiunta durante le prove di lap-shear. Ciascuna prova raggiunge il valore impostato di forza pari a 10 N senza notare alcun danneggiamento o rottura dei componenti del set up sperimentale testimoniandone l'utilizzo in maniera corretta e affidabile.

4.4. Confronto tra adesivi chirurgici in trazione monoassiale

Successivamente alle prove di trazione monoassiale svolte sugli adesivi chirurgici a contatto col tessuto biologico, è stato eseguito un confronto per valutare la capacità da parte degli adesivi stessi nel mantenere fra loro adesi i campioni di pancreas. In particolare, si è andati a confrontare il valore di sforzo di adesione medio risultante dalle tre prove di trazione monoassiale eseguite su ciascuna tipologia di adesivo chirurgico. Lo sforzo di adesione medio calcolato su ciascun adesivo viene riportato nella Tabella 4.19 e in Figura 4.39.

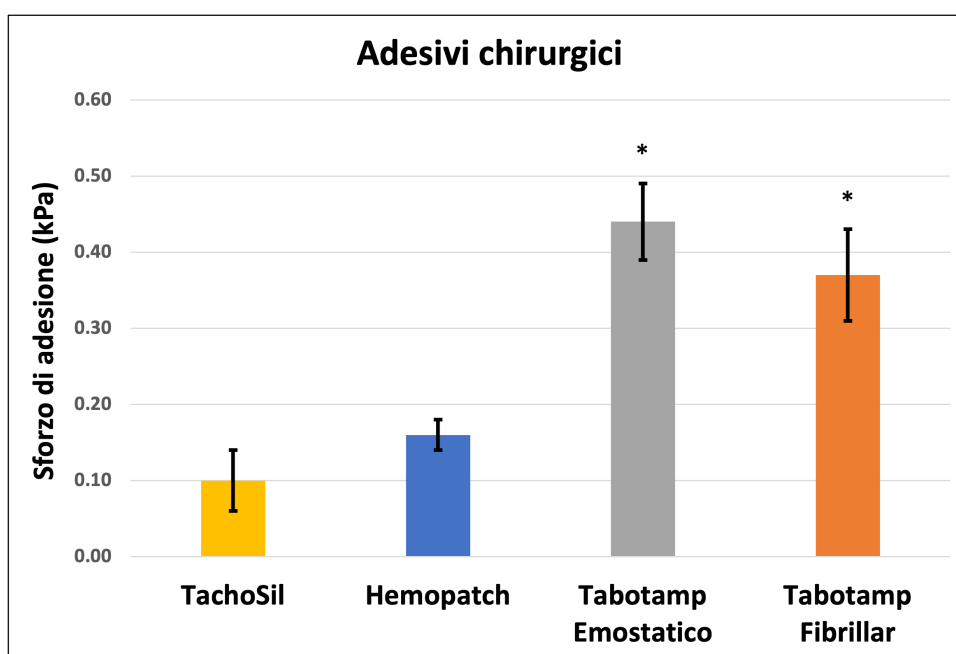


Figura 4.39: Istogramma dello sforzo di adesione medio calcolato per ciascun adesivo chirurgico sottoposto a prova di trazione monoassiale. * Rappresenta adesivi chirurgici con uno sforzo di adesione statisticamente diverso ($p < 0.001$).

Adesivi chirurgici	Sforzo di adesione medio (kPa)
TachoSil	0.10 ± 0.04
Hemopatch	0.16 ± 0.02
Tabotamp Emostatico	0.44 ± 0.05
Tabotamp Fibrillar	0.37 ± 0.06

Tabella 4.19: Valori di sforzo di adesione medio e deviazione standard relativi agli adesivi chirurgici in trazione monoassiale.

A seguito di un'analisi statistica, i test post-hoc con correzione di Bonferroni del test ANOVA hanno indicato che i valori di sforzo adesivo non variavano significativamente fra TachoSil ed Hemopatch ($p > 0.05$) e fra Tabotamp Fibrillar e Tabotamp Emostatico ($p > 0.05$). Questi ultimi due adesivi mostrano, inoltre, differenze statisticamente significative rispetto ai primi due ($p < 0.001$).

4.5. Confronto tra colle chirurgiche in trazione monoassiale

In seguito alle prove di trazione monoassiale svolte sulle colle chirurgiche a contatto col tessuto biologico, come per gli adesivi è stato eseguito un confronto per valutare la capacità da parte delle colle stesse nel mantenere fra loro adesi i campioni di pancreas. In particolare, si è andati a confrontare il valore di sforzo di adesione medio risultante dalle tre prove di trazione monoassiale eseguite su ciascuna tipologia di colla chirurgica. Lo sforzo di adesione medio calcolato su ciascun adesivo viene riportato nella Tabella 4.20 e in Figura 4.40.

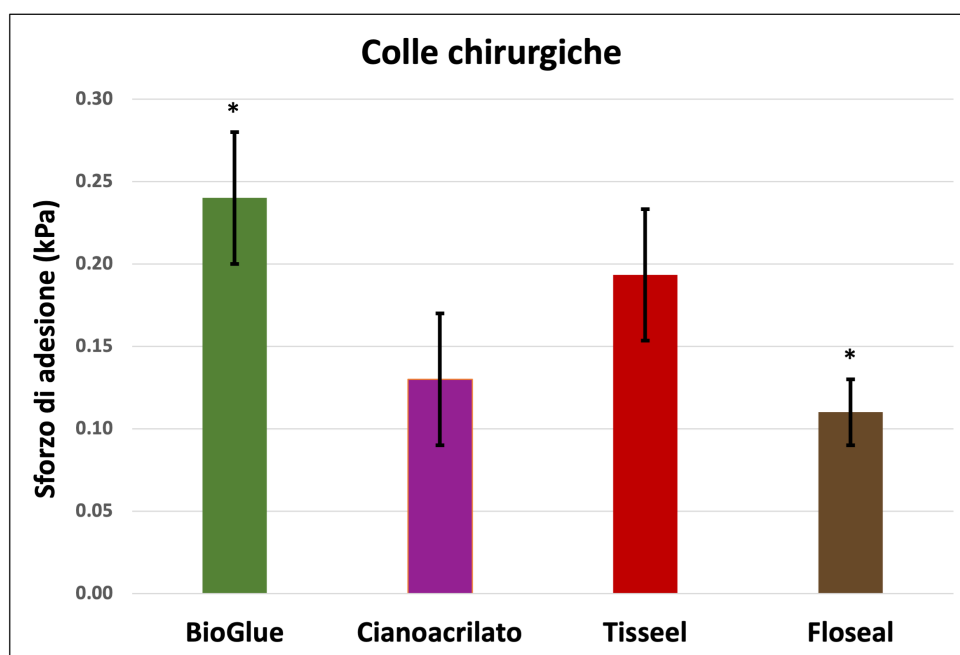


Figura 4.40: Istogramma dello sforzo di adesione medio calcolato per ciascuna colla chirurgica sottoposta a prova di trazione monoassiale. * Rappresenta colle chirurgiche con uno sforzo di adesione statisticamente diverso ($p < 0.05$).

Colle chirurgiche	Sforzo di adesione medio (kPa)
BioGlue	0.24 ± 0.04
Cianoacrilato	0.13 ± 0.04
Tisseel	0.19 ± 0.04
Floseal	0.11 ± 0.02

Tabella 4.20: Valori di sforzo di adesione medio e deviazione standard relativi alle colle chirurgiche in trazione monoassiale.

A seguito di un'analisi statistica, i test post-hoc con correzione di Bonferroni del test ANOVA hanno indicato che i valori di sforzo adesivo non variavano significativamente fra BioGlue, Cianoacrilato e Tisseel ($p > 0.05$). L'unica differenza statisticamente significativa fra i valori di sforzo di adesione è stata evidenziata fra BioGlue e Floseal ($p < 0.05$).

4.6. Confronto tra adesivi chirurgici in lap-shear

Al termine delle prove di lap-shear svolte sugli adesivi chirurgici a contatto col tessuto biologico, è stato eseguito un confronto per valutare la capacità da parte degli adesivi stessi nel mantenere fra loro adesi i campioni di pancreas. In particolare, si è andati a confrontare il valore di sforzo di adesione medio risultante dalle tre prove di lap-shear eseguite su ciascuna tipologia di adesivo chirurgico. Lo sforzo di adesione medio calcolato su ciascun adesivo viene riportato nella Tabella 4.21 e in Figura 4.41.

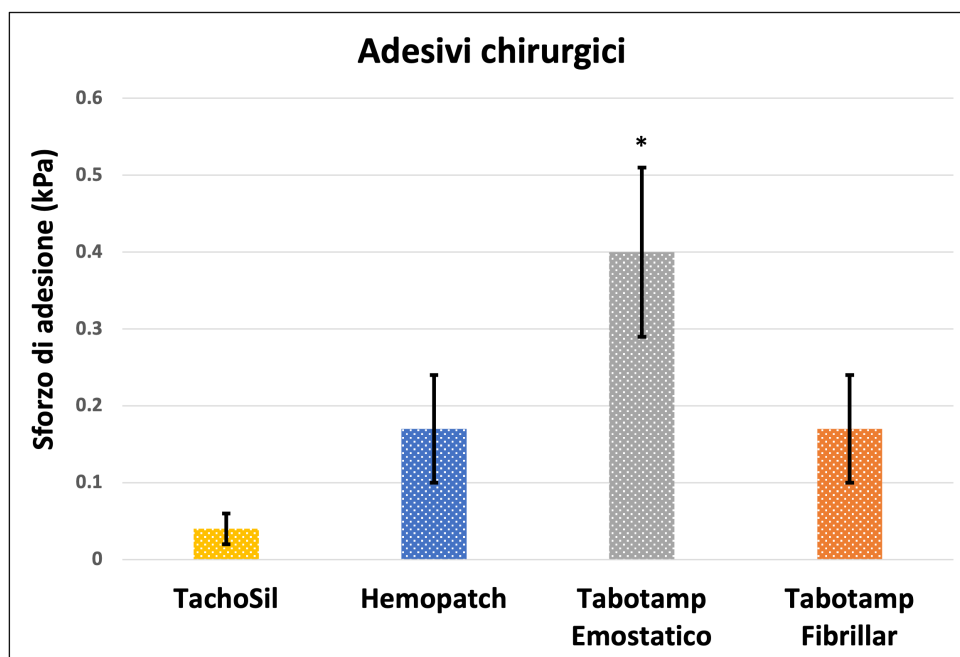


Figura 4.41: Istogramma dello sforzo di adesione medio calcolato per ciascun adesivo chirurgico sottoposto a prova di lap-shear. * Rappresenta adesivi chirurgici con uno sforzo di adesione statisticamente diverso ($p < 0.01$).

Adesivi chirurgici	Sforzo di adesione medio (kPa)
TachoSil	0.04 ± 0.02
Hemopatch	0.17 ± 0.07
Tabotamp Emostatico	0.40 ± 0.11
Tabotamp Fibrillar	0.17 ± 0.07

Tabella 4.21: Valori di sforzo di adesione medio e deviazione standard relativi agli adesivi chirurgici in lap-shear.

A seguito di un'analisi statistica, i test post-hoc con correzione di Bonferroni del test ANOVA hanno mostrato che i valori di sforzo adesivo non variavano significativamente fra TachoSil, Hemopatch e Tabotamp Fibrillar ($p > 0.05$). Al contrario, Tabotamp Emostatico evidenzia differenze statisticamente significative con ciascuno degli altri tre adesivi ($p < 0.01$).

4.7. Confronto tra colle chirurgiche in lap-shear

Di nuovo, a seguito delle prove di lap-shear svolte sulle colle chirurgiche a contatto col tessuto biologico, è stato eseguito un confronto per valutare la capacità da parte delle colle stesse nel mantenere fra loro adesi i campioni di pancreas. In particolare, si è andati a confrontare il valore di sforzo di adesione medio risultante dalle tre prove di lap-shear eseguite su ciascuna tipologia di colla chirurgica. Lo sforzo di adesione medio calcolato su ciascun adesivo viene riportato nella Tabella 4.22 e Figura 4.42.

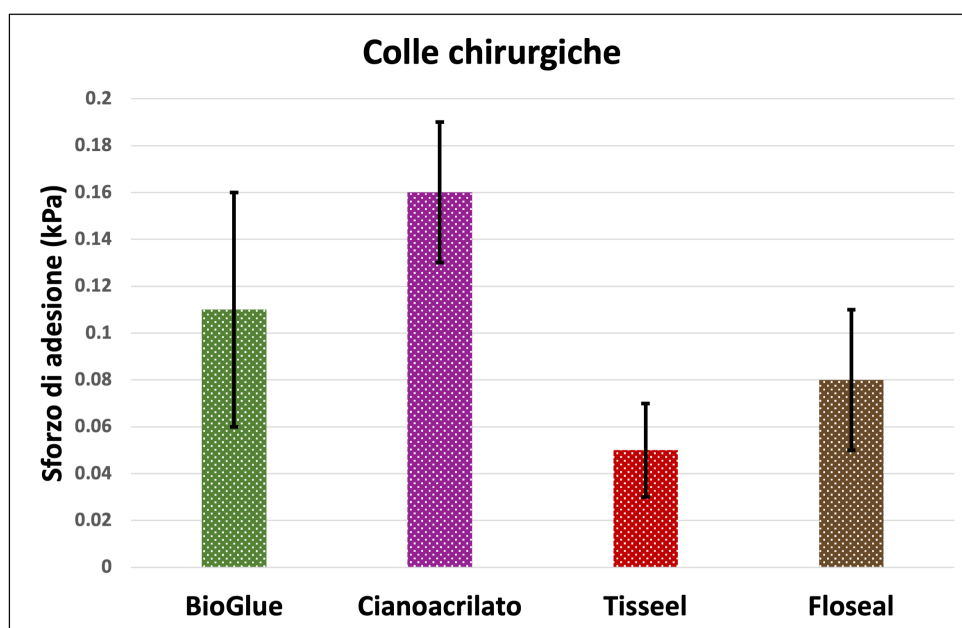


Figura 4.42: Istogramma dello sforzo di adesione medio calcolato per ciascuna colla chirurgica sottoposta a prova di lap-shear.

Colle chirurgiche	Sforzo di adesione medio (kPa)
BioGlue	0.11 ± 0.05
Cianoacrilato	0.16 ± 0.03
Tisseel	0.05 ± 0.02
Floseal	0.08 ± 0.03

Tabella 4.22: Valori di sforzo di adesione medio e deviazione standard relativi alle colle chirurgiche in lap-shear.

A seguito di un'analisi statistica, i test post-hoc con correzione di Bonferroni del test ANOVA non hanno evidenziato differenze statisticamente significative fra le quattro colle chirurgiche ($p > 0.05$).

5 | Discussioni

5.1. Scelta della forza per lo svolgimento delle prove preliminari

Per sottoporre ad una prova di trazione i pezzi in Figura 3.10, sono stati presi come riferimento due articoli presenti in letteratura in cui vengono caratterizzati diversi tipi di sigillanti chirurgici volti ad incollare fra di loro campioni di pelle porcina [46] e corde vocali porcine [28]. L'assenza di prove analoghe associate al tessuto pancreatico porcino spiega la scelta di prendere come riferimento tessuti di diversa provenienza. Entrambi gli articoli seguono le normative per test in lap-shear ed in trazione monoassiale ASTM F2255-05 e ASTM F2258-05. In particolare, per considerare il caso critico, è stato analizzato come sigillante soltanto il Glubran2 essendo quest'ultimo quello con maggiori modulo elastico e sforzo a trazione.

I risultati ottenuti da Kull et al. su pelle di maiale [46] evidenziano come Glubran 2 raggiunga rispettivamente durante le prove di lap-shear e trazione uno sforzo massimo pari a 0.12 MPa e 0.09 MPa, considerando una superficie di contatto pari a 250.00 mm² e 625.00 mm² ed una forza massima agente di 30.40 N e 50.63 N.

In secondo luogo, i risultati ottenuti da Chen et al. su corde vocali porcine [28] mostrano come Glubran 2 raggiunga rispettivamente durante le prove di lap-shear e trazione uno sforzo massimo pari a 82.08 kPa e 47.80 MPa, considerando una superficie di contatto pari a 118.45 mm² e 80.00 mm² ed una forza massima agente di 9.71 N e 4.72 N.

Per considerare pertanto il caso peggiore, ossia quello associato ad una forza massima agente sugli afferraggi pari a $F_{max}=50.63$ N, si è scelta per i test una forza massima raggiungibile durante le prove corrispondente a circa $2 * F_{max} \simeq 100$ N. Quest'ultima garantisce, se raggiunta senza rottura o danneggiamento degli afferraggi stampati in 3D, di eseguire tutte le prove di trazione e lap-shear tra colle o adesivi e tessuto connettivo senza incorrere in alterazioni inaspettate degli elementi meccanici.

5.2. Confronto tra adesivi chirurgici in trazione monoassiale

Come osservabile nel Paragrafo 4.4, in particolare in Tabella 4.19, lo sforzo medio di adesione associato all'adesivo TachoSil risulta essere quello minore (0.10 ± 0.04 kPa): ciò può essere giustificato dall'assenza di sangue durante lo svolgimento della prova. Difatti, in assenza di sangue, il processo di coagulazione potrebbe non essere completamente innescato. Il sangue contiene fattori di coagulazione e piastrine che sono fondamentali per formare la fibrina e stabilizzare il coagulo. Senza il sangue, l'azione della trombina su fibrinogeno e l'interazione con il collagene potrebbe essere meno efficace.

Inoltre, l'attività della trombina, uno degli ingredienti chiave di TachoSil ed enzima responsabile della conversione del fibrinogeno in fibrina, potrebbe essere ridotta o alterata in assenza di sangue, influenzando la formazione del coagulo.

Al contrario, lo sforzo medio di adesione raggiunto durante le prove con l'adesivo Tabotamp Emostatico risulta essere quello maggiore (0.44 ± 0.05 kPa). Ciò può essere imputabile a tre fattori: in primis, al doppio processo di ossidazione e rigenerazione a cui viene sottoposta l'alfacellulosa [9], secondariamente alla riduzione del pH locale innescata dall'adesivo [15], ed infine alla sua struttura geometrica definita e uniforme.

La cellulosa del Tabotamp subisce il processo produttivo della rigenerazione durante la quale si ha la creazione di fibre con la stessa lunghezza e lo stesso identico diametro, ottimizzandone il processo di ossidazione e quindi le proprietà. La cellulosa diventa quindi pura e permette di avere un maggior numero di gruppi carbossilici – COOH alla base del meccanismo d'azione delle cellulose; ciò attribuisce all'adesivo ottime proprietà emostatiche.

In secondo luogo, Tabotamp Emostatico è in grado di favorire l'assorbimento di fluidi biologici e gli ioni in esso contenuti. In questo modo, esso favorisce la riduzione del pH locale con conseguente innescamento di uno stato di necrosi del tessuto e formazione di un coagulo artificiale.

L'aspetto più importante riguarda infine la complessa anatomia del pancreas. Infatti, nonostante quest'ultima particolarità, Tabotamp Emostatico è l'unico tra i quattro adesivi testati a presentare una precisa geometria. Questa caratteristica favorisce una distribuzione uniforme dell'adesivo sulla superficie del tessuto biologico, garantendo così una resistenza superiore.

Infine, come riportato in Figura 4.39, gli adesivi Tabotamp Emostatico e Tabotamp Fibrillar mostrano sforzi di adesione medi comparabili; quest'ultimi infatti non mostrano differenze statisticamente significative ($p > 0.05$) tra loro. Ciò può essere associato al fat-

to che entrambi questi adesivi chirurgici possiedono cellulosa come elemento costituente principale, ed è per questo motivo che si differenziano dagli altri due adesivi in termini di sforzo medio di adesione raggiunto.

5.3. Confronto tra colle chirurgiche in trazione monoassiale

Nel Paragrafo 4.5, e in particolare in Tabella 4.20, si nota che lo sforzo medio di adesione maggiore è associato alla colla BioGlue (0.24 ± 0.04 kPa).

Quest'ultima, come accennato in precedenza, è composta da glutaraldeide e albumina di siero bovino. La combinazione di questi ingredienti forma una matrice adesiva che è compatibile con i tessuti biologici e può formare legami stabili. Quando la glutaraldeide e l'albumina di siero bovino vengono combinati per formare BioGlue, avviene una reazione chimica nota come "reticolazione". Durante questa reazione, la glutaraldeide reagisce con i gruppi funzionali delle proteine dell'albumina, formando legami covalenti tra le molecole. Questi legami creano una struttura tridimensionale, simile a una rete, che costituisce la matrice adesiva di BioGlue. La formazione di questa matrice adesiva è ciò che consente a BioGlue di aderire ai tessuti. Ciò potrebbe giustificare la maggior forza di adesione ottenuta durante le prove di trazione monoassiale rispetto alle altre colle chirurgiche impiegate.

La colla Floseal mostra i valori di sforzo di adesione medi minori (0.11 ± 0.02 kPa). Come accennato precedentemente, Floseal è composta da una matrice di gelatina di origine bovina e trombina di derivazione umana. Quando essa viene utilizzata in un ambiente privo di sangue, la presenza di trombina potrebbe non essere altrettanto efficace. In assenza di sangue, e dunque in assenza di fibrinogeno in esso contenuto, la trombina presente all'interno di Floseal non è in grado di garantirne la conversione in fibrina come fisiologicamente accade durante la formazione del coagulo. Senza la rete di fibrina per stabilizzare l'adesione, dunque, Floseal potrebbe non essere altrettanto efficace nel mantenere i tessuti adesi insieme. Ciò giustifica i bassi valori di sforzo medio di adesione ottenuti da parte della colla chirurgica Floseal rispetto alle restanti colle utilizzate.

Come riportato nel Paragrafo 4.5, le colle BioGlue, Cianoacrilato e Tisseel non mostrano differenze statisticamente significative ($p > 0.05$). Difatti, come precedentemente descritto, per BioGlue la reazione chimica di reticolazione porta alla formazione di una matrice adesiva che consente a tale colla di aderire ai tessuti. Per quanto riguarda Tisseel, composta da fibrinogeno e trombina, il coagulo da essa formato è molto simile a quello che si

forma normalmente durante la coagulazione del sangue. Infine, la colla a base di cianoacrilato quando viene applicata al tessuto pancreatico, reagisce con il contenuto di acqua presente nei tessuti o con l'umidità ambientale, indurendosi quasi istantaneamente. Questa rapida polimerizzazione crea una solida barriera adesiva tra i tessuti, contribuendo a tenerli insieme. La caratteristica principale di quest'ultima colla è, però, la capacità di penetrare nei piccoli spazi e fessure presenti tra i tessuti. Ciò le consente di raggiungere aree che normalmente non verrebbero coinvolte, garantendo un riempimento efficace dei vuoti tra i tessuti e contribuendo a migliorare la tenuta adesiva. Pertanto, nonostante la composizione di BioGlue, Tisseel e Cianoacrilato sia differente, lo sforzo adesivo rilevato durante le prove di trazione monoassiale risulta confrontabile grazie alla stabilità ottenuta da parte dei legami chimici.

5.4. Confronto tra adesivi chirurgici in lap-shear

Come osservabile nel Paragrafo 4.6, in particolare in Tabella 4.21, lo sforzo medio di adesione associato all'adesivo TachoSil risulta essere quello minore (0.04 ± 0.02 kPa): questo potrebbe essere giustificato dalla mancanza di sangue durante il test. Infatti, senza sangue, il processo di coagulazione potrebbe non essere completamente avviato. Il sangue contiene fattori di coagulazione e piastrine essenziali per la formazione della fibrina e la stabilità del coagulo. L'assenza di sangue potrebbe influenzare negativamente l'azione della trombina sul fibrinogeno e la sua interazione con il collagene, rendendola meno efficace.

Inoltre, l'attività della trombina, uno degli ingredienti principali di TachoSil e un enzima responsabile della conversione del fibrinogeno in fibrina, potrebbe essere compromessa in assenza di sangue, influenzando la formazione del coagulo.

D'altra parte, lo sforzo medio di adesione raggiunto durante le prove con l'adesivo Tabotamp Emostatico risulta essere quello maggiore (0.40 ± 0.11 kPa). Come anticipato precedentemente ciò può essere imputabile essenzialmente a tre fattori: al processo di ossidazione e rigenerazione dell'alfacellulosa, che ottimizza le sue proprietà grazie a una struttura uniforme [9]. In secondo luogo, all'abbassamento del pH locale causato dall'adesivo [15], che favorisce la necrosi del tessuto e la formazione di un coagulo artificiale attraverso l'assorbimento di fluidi biologici e ioni. Infine, la geometria precisa dell'adesivo Tabotamp Emostatico, unica tra i quattro adesivi testati, assicura una distribuzione omogenea sulla superficie del tessuto biologico, garantendo una maggiore resistenza. Infatti, come indicato nel Paragrafo 4.6, Tabotamp Emostatico presenta differenze statisticamente significative con ciascuno degli altri adesivi chirurgici sottoposti a prove di lap-shear

($p < 0.01$).

Infine, come riportato in Figura 4.41, gli adesivi Tabotamp Fibrillar ed Hemopatch raggiungono gli stessi sforzi medi di adesione; quest'ultimi infatti non mostrano differenze statisticamente significative tra loro ($p > 0.05$). Ciò può essere connesso al fatto che entrambi gli adesivi chirurgici presentano una matrice composta da fibre di collagene, il che rende quindi il loro comportamento meccanico paragonabile quando sottoposti a prove di lap-shear.

5.5. Confronto tra colle chirurgiche in lap-shear

Come riportato in precedenza nel Paragrafo 4.7, le differenze tra le colle chirurgiche non risultano statisticamente significative ($p > 0.05$). Tuttavia, come riportato in Figura 4.42 e Tabella 4.22, si evince come ciascuna colla presenti un valore di sforzo medio di adesione con una deviazione standard piuttosto ampia. Questa potrebbe essere attribuita alla mancanza di ripetibilità nella forza di compressione iniziale applicata durante il processo di adesione ai tessuti biologici.

Ci si aspettava che la colla Floseal avesse un valore di sforzo medio di adesione inferiore rispetto alle altre colle, poiché non è presente sangue durante le prove. Questo limita l'azione della trombina, che normalmente reagisce con il fibrinogeno presente nel sangue, riducendo la sua capacità di trasformarsi in fibrina e formare legami chimici stabili.

Allo stesso modo, i risultati ottenuti con la colla Tisseel sono in contrasto con le aspettative. Infatti, si prevedeva che Tisseel avrebbe mostrato valori di sforzo di adesione superiori rispetto a Floseal perché contiene fibrinogeno. La trombina presente in Tisseel avrebbe, infatti, dovuto convertire il fibrinogeno in fibrina, facilitando la formazione di legami chimici stabili.

Inoltre, i valori di sforzo medio di adesione per le colle BioGlue e Cianoacrilato risultano maggiori rispetto a quelli di Floseal e Tisseel. Ancora una volta, ciò è imputabile ai legami chimici instaurati tra le colle e il tessuto pancreatico; per BioGlue essi sono garantiti dalla reazione di reticolazione tra albumina e gluteraldeide, mentre per la colla in cianoacrilato dalla penetrazione della colla stessa in profondità nel tessuto biologico.

5.6. Limitazioni delle prove sperimentali

Nel corso di questa trattazione, come accennato più volte, è stata condotta un'analisi sulle prestazioni degli adesivi e delle colle chirurgiche su tessuto pancreatico per valutarne le caratteristiche meccaniche di adesione. Tuttavia, il lavoro di ricerca ha presentato

alcune limitazioni significative che devono essere prese in considerazione per interpretare correttamente i risultati ottenuti. Di seguito sono elencate quelle principali:

1. **Disponibilità limitata dei materiali**

Una delle limitazioni principali è stata la disponibilità delle colle e degli adesivi. Questo ha comportato una limitazione nel numero di prove effettuabili, poiché il campione di materiali era limitato. La disponibilità ristretta dei materiali può aver influenzato i calcoli statistici, poiché il numero di prove effettuate potrebbe non essere stato sufficiente per ottenere risultati significativi o rappresentativi della popolazione generale.

2. **Mancanza di precisione nella quantità di colla utilizzata**

Durante ciascuna prova, non è stato possibile valutare con precisione la quantità esatta di colla utilizzata. Questo è dovuto al fatto che la responsabilità di rendere uniformi i test è stata lasciata all'operatore incaricato della deposizione della colla. L'assenza di una misurazione accurata e standardizzata della quantità di colla applicata può aver introdotto variabilità nei risultati. Tale mancanza di precisione potrebbe aver influenzato la coerenza dei test e la riproducibilità dei risultati.

3. **Disomogeneità fra i campioni biologici**

Risulta evidente che il tessuto pancreatico di maiale presenti diverse irregolarità morfologiche, dimensionali e di composizione. Queste variazioni possono rendere difficile mantenere una stretta riproducibilità fra le prove. Le irregolarità morfologiche si riferiscono alle differenze nella forma e nella struttura del tessuto pancreatico osservate tra diversi campioni. Le irregolarità dimensionali riguardano le variazioni nelle dimensioni dei campioni di tessuto pancreatico soprattutto in termini di spessore, che possono influenzare i risultati sperimentali. Infine, le irregolarità di composizione si riferiscono alle differenze nella composizione chimica del tessuto pancreatico tra i campioni. Queste variazioni possono essere causate da fattori come l'età degli animali, la dieta o le condizioni di allevamento.

4. **Compressione non controllabile nella fase di adesione nelle prove di lap-shear**

A differenza delle prove di trazione monoassiale in cui l'aderenza fra i campioni biologici è garantita da una compressione della macchina di -0.5 N, durante le prove di lap-shear, nella fase di incollaggio dei campioni biologici, non è stato possibile controllare con precisione la compressione esercitata. Ciò è associato al set-up della prova di lap-shear, in cui non vi è la possibilità di controllare direttamente la compressione esercitata trasversalmente rispetto alla direzione di spostamento

dell'attuatore.

È importante perciò considerare queste limitazioni al fine di evitare interpretazioni errate e di stabilire eventuali direzioni future per migliorare la ricerca in questo settore.

6 | Conclusioni e sviluppi futuri

A causa del numero sempre maggiore di casi di tumore al pancreas, in ambito chirurgico vi è la necessità di trovare nuovi metodi di anastomosi alternativi rispetto al comune impiego dei fili di sutura; la rottura di questi, infatti, può portare all'insorgenza della fistola pancreatica postoperatoria. Una promettente alternativa potrebbe essere quella dell'utilizzo di nuovi sigillanti quali colle e adesivi specificatamente progettati per la chirurgia pancreatica. Ad oggi, infatti, tutti i sigillanti chirurgici in commercio sono stati realizzati principalmente per l'ambito cardiaco, ortopedico e vascolare.

Risulta fondamentale lo sviluppo di un protocollo sperimentale per la corretta caratterizzazione meccanica di colle e adesivi chirurgici a contatto diretto con tessuto pancreatico, a causa dell'assenza in letteratura di studi in merito.

Il seguente lavoro di tesi si inserisce pertanto in questo contesto, e mira a sviluppare un protocollo di caratterizzazione meccanica affidabile utilizzando colle e adesivi chirurgici disponibili in commercio. In particolare, le colle chirurgiche impiegate sono state BioGlue® (CryoLife, Inc., Kennesaw, USA), colla a base di cianoacrilato (Super Attak®, Loctite Corporation, Düsseldorf, Germany), Tisseel® (Baxter Healthcare, Zurich, Switzerland) e Floseal® (Baxter Healthcare, Zurich, Switzerland). Allo stesso modo, gli adesivi chirurgici studiati sono stati TachoSil® (Corza Health, San Diego, USA), Hemopatch® (Baxter Healthcare, Zurich, Switzerland), Tabotamp Emostatico® (Ethicon SARL, Neuchâtel, Switzerland) e Tabotamp Fibrillar™ (Ethicon, Inc., San Lorenzo, Puerto Rico).

Lo studio è cominciato prendendo come riferimento le norme "ASTM F2258-05: Standard test method for strength properties of tissue adhesives in tension" e "ASTM F2255-05: Standard test method for strength properties of tissue adhesives in lap-shear by tension loading", effettuando delle variazioni per adattarle allo scopo di questo progetto.

Tramite l'ausilio di queste norme sono state effettuate prove di trazione monoassiale e lap-shear utilizzando pancreas prelevato da suino, tessuto che presenta proprietà meccaniche simili a quello umano. In questo modo è stato possibile valutare le differenze e le analogie in termini di forza e sforzo medio di adesione raggiunti durante le prove di trazione monoassiale e di lap-shear per ciascun tipo di colla e adesivo chirurgico.

Durante la ricerca, come accennato nel precedente capitolo, sono state identificate alcune

importanti limitazioni che possono influenzare l'accuratezza e la riproducibilità dei risultati.

Nonostante le suddette limitazioni, è importante sottolineare che il protocollo di prova sviluppato rappresenta un fondamentale punto di partenza per ulteriori ricerche nel campo della chirurgia pancreaticata e delle nuove tecnologie adesive.

L'assenza di sangue durante le prove sperimentali effettuate potrebbe aver inibito la formazione dei legami chimici fra tessuto pancreatico e sigillante. In particolare, per gli adesivi caratterizzati e per la colla Floseal la presenza di sangue potrebbe innescare un processo di coagulazione molto simile a quello fisiologico, aumentandone la forza di adesione; a tal fine si suggerisce l'impiego di sangue di origine animale durante lo svolgimento delle prove meccaniche.

Per migliorare l'efficacia e l'affidabilità del protocollo, sarebbe consigliabile implementare un metodo più preciso per misurare la quantità di colla utilizzata, ad esempio attraverso l'uso di dispositivi di dosaggio controllati.

Inoltre, per affrontare le differenze riscontrabili tra i campioni biologici di origine umana e porcina, si potrebbe considerare l'utilizzo diretto di tessuto pancreatico umano donato per scopi di ricerca. Questo permetterebbe di avvicinarsi maggiormente alle condizioni cliniche reali.

È altresì consigliato l'utilizzo di una cella di carico con una scala adeguata ai valori di forza ottenuti all'interno di questa trattazione, ad esempio una cella di carico da 10 N compatibile con la macchina di prova MTS Synergie 200H. Durante le prove svolte, infatti, le forze massime raggiunte sono risultate estremamente basse rispetto alla scala di misurazione della cella di carico impiegata, pari a 100 N.

Si suggerisce, inoltre, lo sviluppo di un set-up di prova che consenta una migliore gestione e controllo della compressione trasversale esercitata durante l'adesione dei campioni nelle prove di lap-shear. Potrebbe essere progettata una guida regolabile in grado di esercitare una forza controllabile sui campioni biologici alloggiati all'interno degli afferraggi polimerici, durante la fase di incollaggio. Questa guida dovrebbe consentire di regolare la compressione esercitata trasversalmente rispetto alla direzione di spostamento dell'attuatore. Potrebbe essere dotata di un sistema di viti o di altre modalità di regolazione per stabilire con precisione la forza di compressione desiderata.

Questo lavoro di tesi ha dunque gettato le basi per il progresso nella caratterizzazione meccanica di colle e adesivi per la chirurgia pancreaticata. Affrontando le limitazioni rilevate e considerando gli sviluppi futuri suggeriti, è possibile migliorare la qualità del protocollo di prova e fornire una migliore comprensione delle prestazioni adesive in ambito clinico. Questo potrebbe avere importanti implicazioni per il miglioramento delle tecniche

chirurgiche pancreatiche e, di conseguenza, per il beneficio dei pazienti sottoposti a tali interventi.

Bibliografia

- [1] AMSTAR - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews, . URL https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php.
- [2] BioGlue Information Leaflet, . URL <https://www.cryolife.com/information-leaflet/bioglue/>.
- [3] Biomechanics of Soft Tissues: Principles and Applications, . URL <https://www.routledge.com/Biomechanics-of-Soft-Tissues-Principles-and-Applications/Mayah/p/book/9781498766227>.
- [4] Browse the Registry, . URL <https://www.researchregistry.com/browse-the-registry>.
- [5] Floseal, . URL https://advancedsurgery.baxteritalia.it/sites/g/files/ebysai2941/files/2021-07/IFU_Floseal_2016.pdf.
- [6] Guidelines for Patients, . URL <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients>.
- [7] Hemopatch, . URL https://advancedsurgery.baxteritalia.it/sites/g/files/ebysai2941/files/2021-07/IFU_Hemopatch_Bic_2017.pdf.
- [8] The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery, 3rd Edition | Wiley, . URL <https://www.wiley.com/en-sg/The+Pancreas%3A+An+Integrated+Textbook+of+Basic+Science%2C+Medicine%2C+and+Surgery%2C+3rd+Edition-p-9781119188391>.
- [9] TABOTAMP 1 GARZA 5X1.25CM, . URL <https://www.elidentgroup.it/anestetici-e-farmaci/4209-tabotamp-1-garza-5x1-25cm.html>.
- [10] TachoSil, . URL https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tachosil-epar-product-information_it.pdf.

- [11] Tisseel, . URL https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_006515_025243_FI.pdf&sys=m0b113.
- [12] Tumore del pancreas, . URL <https://www.humanitas.it/malattie/tumore-del-pancreas/>.
- [13] Zollinger's Atlas of Surgical Operations, 10e | AccessSurgery | McGraw Hill Medical, . URL <https://accesssurgery.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1755>.
- [14] R. A. Abrams, A. M. Lowy, E. M. O'Reilly, R. A. Wolff, V. J. Picozzi, and P. W. T. Pisters. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Annals of Surgical Oncology*, 16(7):1751–1756, July 2009. ISSN 1534-4681. doi: 10.1245/s10434-009-0413-9.
- [15] H. E. Achneck, B. Sileshi, R. M. Jamiolkowski, D. M. Albala, M. L. Shapiro, and J. H. Lawson. A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use. *Annals of Surgery*, 251(2):217–228, Feb. 2010. ISSN 1528-1140. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c3bcca.
- [16] M. M. Al-Hawary, I. R. Francis, S. T. Chari, E. K. Fishman, D. M. Hough, D. S. Lu, M. Macari, A. J. Megibow, F. H. Miller, K. J. Mortele, N. B. Merchant, R. M. Minter, E. P. Tamm, D. V. Sahani, and D. M. Simeone. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the american pancreatic association. *Gastroenterology*, 146(1):291–304.e1, Jan. 2014. ISSN 1528-0012. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.004.
- [17] H. Alabadlah. *DISTRIBUTION OF GHRELIN IN PANCREATIC ISLET CELLS OF NORMAL AND DIABETIC RATS AND ITS EFFECT ON DIABETES MELLITUS Recommended Citation*. PhD thesis, May 2015.
- [18] ANASTASI. *TRATTATO DI ANATOMIA UMANA VOLUME 2°*. EDI ERMES, edi ermes - zanichelli edizione edition, Jan. 2010.
- [19] M. A. Atkinson, M. Campbell-Thompson, I. Kusmartseva, and K. H. Kaestner. Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia*, 63(10):1966–1973, Oct. 2020. ISSN 1432-0428. doi: 10.1007/s00125-020-05203-7. URL <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05203-7>.
- [20] O. Barakat, C. F. Ozaki, and R. P. Wood. Topically applied 2-octyl cyanoacrylate (Dermabond) for prevention of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for*

- Surgery of the Alimentary Tract*, 16(8):1499–1507, Aug. 2012. ISSN 1873-4626. doi: 10.1007/s11605-012-1908-4.
- [21] C. Bassi, C. Dervenis, G. Butturini, A. Fingerhut, C. Yeo, J. Izbicki, J. Neoptolemos, M. Sarr, W. Traverso, M. Buchler, and International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*, 138(1):8–13, July 2005. ISSN 0039-6060. doi: 10.1016/j.surg.2005.05.001.
- [22] C. Bassi, G. Marchegiani, C. Dervenis, M. Sarr, M. Abu Hilal, M. Adham, P. Allen, R. Andersson, H. J. Asbun, M. G. Besselink, K. Conlon, M. Del Chiaro, M. Falconi, L. Fernandez-Cruz, C. Fernandez-Del Castillo, A. Fingerhut, H. Friess, D. J. Gouma, T. Hackert, J. Izbicki, K. D. Lillemoe, J. P. Neoptolemos, A. Olah, R. Schulick, S. V. Shrikhande, T. Takada, K. Takaori, W. Traverso, C. R. Vollmer, C. L. Wolfgang, C. J. Yeo, R. Salvia, M. Buchler, and International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*, 161(3):584–591, Mar. 2017. ISSN 1532-7361. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.014.
- [23] H. G. Beger and B. M. Rau. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World Journal of Gastroenterology*, 13(38):5043–5051, Oct. 2007. ISSN 1007-9327. doi: 10.3748/wjg.v13.i38.5043.
- [24] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6):394–424, Nov. 2018. ISSN 1542-4863. doi: 10.3322/caac.21492.
- [25] M. Brereton, E. Vergari, Q. Zhang, and et al. Noninvasive Quantification of Pancreatic -Cell Mass by SPECT with 111In-Exendin Imaging. *J Nucl Med*. 2014;55(6):102–108.
- [26] P. C. Butler and et al. The evolution of diabetes therapy: A perspective on the implications of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*, 62(6), 1781–1789.
- [27] M. Capaldi, L. Alessandrini, M. Barreca, and A. Campanelli. Trattamento del moncone pancreatico residuo con cianoacrilato dopo duodeno-cefalopancreasectomia. *Osp Ital Chir*, 12(1), 2006.
- [28] L. X. Chen, M. Coulombe, F. Barthelat, A. Rammal, L. Mongeau, and K. Kost.

- Investigation of surgical adhesives for vocal fold wound closure. *The Laryngoscope*, 129(9):2139–2146, Sept. 2019. ISSN 1531-4995. doi: 10.1002/lary.27769.
- [29] P. Chirletti, R. Caronna, G. Fanello, M. Schiratti, F. Stagnitti, N. Peparini, M. Benedetti, and G. Martino. Pancreaticojejunostomy with application of fibrinogen/thrombin-coated collagen patch (TachoSil) in Roux-en-Y reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 13(7):1396–1398; author reply 1399–1400, July 2009. ISSN 1873-4626. doi: 10.1007/s11605-009-0894-7.
- [30] S. Choi, S. Lim, and S. & Lee. Characterization of viscoelastic and anisotropic mechanical properties of porcine pancreas tissue. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 99, 182-190. 2019.
- [31] S. Crippa, A. Bittoni, E. Sebastiani, S. Partelli, S. Zanon, A. Lanese, K. Andrikou, F. Muffatti, G. Balzano, M. Reni, S. Cascinu, and M. Falconi. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy? *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 42(10):1533–1539, Oct. 2016. ISSN 1532-2157. doi: 10.1016/j.ejso.2016.06.398.
- [32] K. P. Croome, M. B. Farnell, F. G. Que, K. M. Reid-Lombardo, M. J. Truty, D. M. Nagorney, and M. L. Kendrick. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: oncologic advantages over open approaches? *Annals of Surgery*, 260(4):633–638; discussion 638–640, Oct. 2014. ISSN 1528-1140. doi: 10.1097/SLA.0000000000000937.
- [33] Y. Deng, S. He^a, Y. Cheng, N. Cheng, J. Gong, J. Gong, Z. Zeng, and L. Zhao. Fibrin sealants for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreatic surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), 2020. ISSN 1465-1858. doi: 10.1002/14651858.CD009621.pub4. URL <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009621.pub4/full>. Publisher: John Wiley & Sons, Ltd.
- [34] V. Di Carlo, R. Chiesa, A. E. Pontiroli, M. Carlucci, C. Staudacher, A. Zerbi, M. Cristallo, M. Braga, and G. Pozza. Pancreatoduodenectomy with occlusion of the residual stump by Neoprene injection. *World Journal of Surgery*, 13(1):105–110; discussion 110–111, 1989. ISSN 0364-2313. doi: 10.1007/BF01671167.
- [35] D. Eshmuminov, M. A. Schneider, C. Tschuor, D. A. Raptis, P. Kambakamba, X. Muller, M. Lesurtel, and P.-A. Clavien. Systematic review and meta-analysis

- of postoperative pancreatic fistula rates using the updated 2016 International Study Group Pancreatic Fistula definition in patients undergoing pancreatic resection with soft and hard pancreatic texture. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 20(11):992–1003, Nov. 2018. ISSN 1477-2574. doi: 10.1016/j.hpb.2018.04.003.
- [36] C. P. D. M. P. F. FACS. *Netter's Surgical Anatomy and Approaches, 1e*. Saunders, Philadelphia, 1st edition edition, Sept. 2013. ISBN 978-1-4377-0833-2.
- [37] M. Falconi, D. K. Bartsch, B. Eriksson, G. Klöppel, J. M. Lopes, J. M. O'Connor, R. Salazar, B. G. Taal, M. P. Vullierme, D. O'Toole, and Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology*, 95(2):120–134, 2012. ISSN 1423-0194. doi: 10.1159/000335587.
- [38] J. Ferrer, W. E. Scott, B. P. Weegman, T. M. Suszynski, D. E. R. Sutherland, B. J. Hering, and K. K. Papas. Pig Pancreas Anatomy: Implications for Pancreas Procurement, Preservation, and Islet Isolation. *Transplantation*, 86(11):1503–1510, Dec. 2008. ISSN 0041-1337. doi: 10.1097/TP.0b013e31818bfda1. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2704055/>.
- [39] V. Gmyr and et al. Differentiation, expansion, and homeostasis of the adult β -cell. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(Suppl 2), 3-9.
- [40] A. Grupe, B. Hultgren, A. Ryan, Y. H. Ma, M. Bauer, and T. A. Stewart. Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic beta cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis. *Cell*, 83(1):69–78, Oct. 1995. ISSN 0092-8674. doi: 10.1016/0092-8674(95)90235-x.
- [41] A. Guzowski, J. N. Gabra, and N. Ali. Barbed Suture for Pancreatic Anastomosis during Pancreaticoduodenectomy Decreases Incidence of Clinically Significant Pancreatic Fistula. *Journal of the Pancreas*, 21(2):0–0, 0. ISSN 1590-8577. URL <https://www.primescholars.com/>. Publisher: Prime Scholars.
- [42] P. L. Herrera. Adult insulin- and glucagon-producing cells differentiate from two independent cell lineages. *Development (Cambridge, England)*, 127(11):2317–2322, June 2000. ISSN 0950-1991. doi: 10.1242/dev.127.11.2317.
- [43] T. H. Hong, J.-I. Choi, M. Y. Park, S. E. Rha, Y. J. Lee, Y. K. You, and M. H. Choi. Pancreatic hardness: Correlation of surgeon's palpation, durometer measurement and preoperative magnetic resonance imaging features. *World*

- Journal of Gastroenterology*, 23(11):2044–2051, Mar. 2017. ISSN 2219-2840. doi: 10.3748/wjg.v23.i11.2044.
- [44] F. Iberer and et al. Anatomic and histologic characterization of the porcine pancreas for xenotransplantation with particular consideration of age. *Transplantation Proceedings*, 35(2), 793-795. 2003.
- [45] T. J. Kieffer, R. S. Heller, C. A. Leech, G. G. Holz, and J. F. Habener. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic beta-cells. *Diabetes*, 46(6):1087–1093, June 1997. ISSN 0012-1797. doi: 10.2337/diab.46.6.1087.
- [46] S. Kull, I. Martinelli, E. Briganti, P. Losi, D. Spiller, S. Tonlorenzi, and G. Soldani. Glubran2 surgical glue: in vitro evaluation of adhesive and mechanical properties. *The Journal of Surgical Research*, 157(1):e15–21, Nov. 2009. ISSN 1095-8673. doi: 10.1016/j.jss.2009.01.034.
- [47] M. Kuramoto, S. Ikeshima, S. Shimada, K. Yamamoto, T. Masuda, K. Nakamura, T. Takeguchi, and H. Baba. Pancreaticojejunostomy by reinforcing the pancreas without covering the anastomotic line reduces pancreatic fistula. *International Journal of Surgery (London, England)*, 11(9):909–913, 2013. ISSN 1743-9159. doi: 10.1016/j.ijssu.2013.07.007.
- [48] C. M. Kühlbrey, S. Kasper, S. Chikhladze, G. Seifert, U. T. Hopt, S. Fichtner-Feigl, and U. A. Wittel. Bio-absorbable sealants for reinforcing the pancreatic stump after distal pancreatectomy are critical. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 26(3):96–103, Mar. 2019. ISSN 1868-6982. doi: 10.1002/jhbp.604.
- [49] R. Lakes. Materials with structural hierarchy. *Nature*, 361(6412):511–515, Feb. 1993. ISSN 1476-4687. doi: 10.1038/361511a0. URL <https://www.nature.com/articles/361511a0>. Number: 6412 Publisher: Nature Publishing Group.
- [50] S. C. Lee, T. H. Hong, O.-H. Kim, S. J. Cho, K.-H. Kim, J. S. Song, K.-S. Hwang, J.-K. Jung, H.-E. Hong, H. Seo, H. J. Choi, J. Ahn, T. Y. Lee, E. Rim, K.-Y. Jung, and S.-J. Kim. A Novel Way of Preventing Postoperative Pancreatic Fistula by Directly Injecting Profibrogenic Materials into the Pancreatic Parenchyma. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5):1759, Mar. 2020. ISSN 1422-0067. doi: 10.3390/ijms21051759.
- [51] P. S. Leung. Physiology of the pancreas. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 690:13–27, 2010. ISSN 0065-2598. doi: 10.1007/978-90-481-9060-7_2.

- [52] Q. Liao, D. Li, Z. Zhang, B. Liu, and W. & Sun. Biaxial mechanical properties of porcine pancreas tissue. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 4(8), 1767-1776. 2011.
- [53] S. G. Marcus, H. Cohen, and J. H. Ranson. Optimal management of the pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy. *Annals of Surgery*, 221(6):635–648, June 1995. ISSN 0003-4932. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1234686/>.
- [54] A. P. Marczell and M. Stierer. Partial pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure) for pancreatic malignancy: occlusion of a non-anastomosed pancreatic stump with fibrin sealant. *HPB surgery: a world journal of hepatic, pancreatic and biliary surgery*, 5(4):251–259; discussion 259–260, June 1992. ISSN 0894-8569. doi: 10.1155/1992/48946.
- [55] I. Martin and K. Au. Does fibrin glue sealant decrease the rate of anastomotic leak after a pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 15(8): 561–566, Aug. 2013. ISSN 1477-2574. doi: 10.1111/hpb.12018.
- [56] C. M. T. J. J. MD, editor. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. Elsevier, St. Louis, Missouri, 21st edition edition, Mar. 2021. ISBN 978-0-323-64062-6.
- [57] E. Meletti and C. Mismirigo. *Caratterizzazione meccanica di tessuto pancreatico per la creazione di un phantom per il training chirurgico*. Tesi di laurea magistrale, Politecnico di Milano, Milano, 2019.
- [58] J. D. Mizrahi, R. Surana, J. W. Valle, and R. T. Shroff. Pancreatic cancer. *Lancet (London, England)*, 395(10242):2008–2020, June 2020. ISSN 1474-547X. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
- [59] D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D. G. Altman, and PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7):e1000097, July 2009. ISSN 1549-1676. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- [60] A. A. Mokdad, R. M. Minter, H. Zhu, M. M. Augustine, M. R. Porembka, S. C. Wang, A. C. Yopp, J. C. Mansour, M. A. Choti, and P. M. Polanco. Neoadjuvant Therapy Followed by Resection Versus Upfront Resection for Resectable Pancreatic Cancer: A Propensity Score Matched Analysis. *Journal of Clinical Oncology: Official*

- Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(5):515–522, Feb. 2017. ISSN 1527-7755. doi: 10.1200/JCO.2016.68.5081.
- [61] N. Mollberg, N. N. Rahbari, M. Koch, W. Hartwig, Y. Hoeger, M. W. Büchler, and J. Weitz. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgery*, 254(6):882–893, Dec. 2011. ISSN 1528-1140. doi: 10.1097/SLA.0b013e31823ac299.
- [62] M. Montorsi, A. Zerbi, C. Bassi, L. Capussotti, R. Coppola, M. Sacchi, and Italian Tachosil Study Group. Efficacy of an absorbable fibrin sealant patch (TachoSil) after distal pancreatectomy: a multicenter, randomized, controlled trial. *Annals of Surgery*, 256(5):853–859; discussion 859–860, Nov. 2012. ISSN 1528-1140. doi: 10.1097/SLA.0b013e318272dec0.
- [63] J. E. Murphy, J. Y. Wo, D. P. Ryan, W. Jiang, B. Y. Yeap, L. C. Drapek, L. S. Blaszkowsky, E. L. Kwak, J. N. Allen, J. W. Clark, J. E. Faris, A. X. Zhu, L. Goyal, K. D. Lillemoe, T. F. DeLaney, C. Fernández-del Castillo, C. R. Ferrone, and T. S. Hong. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. *JAMA Oncology*, 4(7):963–969, July 2018. ISSN 2374-2437. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0329. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6145728/>.
- [64] I. Naylor and et al. Mechanical properties of human skin in vivo. *Skin Research and Technology*. 2002.
- [65] S. Nicolle, L. Noguer, and J.-F. Paliarne. Shear mechanical properties of the porcine pancreas: experiment and analytical modelling. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 26:90–97, Oct. 2013. ISSN 1878-0180. doi: 10.1016/j.jmbbm.2013.05.029.
- [66] S. Ohwada, T. Ogawa, Y. Tanahashi, S. Nakamura, I. Takeyoshi, T. Ohya, T. Ikeya, K. Kawashima, Y. Kawashima, and Y. Morishita. Fibrin glue sandwich prevents pancreatic fistula following distal pancreatectomy. *World Journal of Surgery*, 22(5): 494–498, May 1998. ISSN 0364-2313. doi: 10.1007/s002689900423.
- [67] T. S. Olsen and et al. Comparative aspects of human and porcine pancreatic islets. *Anatomical Record*, 302(6), 896-909. 2019.
- [68] N. Pecorelli, M. Pagnanelli, L. Cinelli, F. Di Salvo, S. Partelli, S. Crippa, D. Tamburino, R. Castoldi, G. Belfiori, M. Reni, M. Falconi, and G. Balzano. Postoperative Outcomes and Functional Recovery After Preoperative Combination Chemotherapy for Pancreatic Cancer: A Propensity Score-Matched Study. *Frontiers in Oncology*, 9,

2019. ISSN 2234-943X. URL <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.01299>.
- [69] A. C. Santago. CHARACTERIZING THE BIOMECHANICAL RESPONSE OF THE LIVER. 2010.
- [70] M. Schindl, R. Függer, P. Götzinger, F. Längle, M. Zitt, S. Stättner, P. Kornprat, K. Sahora, D. Hlauschek, M. Gnant, and Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Randomized clinical trial of the effect of a fibrin sealant patch on pancreatic fistula formation after pancreatoduodenectomy. *The British Journal of Surgery*, 105(7):811–819, June 2018. ISSN 1365-2168. doi: 10.1002/bjs.10840.
- [71] M. Schäfer, B. Müllhaupt, and P.-A. Clavien. Evidence-Based Pancreatic Head Resection for Pancreatic Cancer and Chronic Pancreatitis. *Annals of Surgery*, 236(2): 137–148, Aug. 2002. ISSN 0003-4932. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1422559/>.
- [72] Y. Suzuki, Y. Kuroda, A. Morita, Y. Fujino, Y. Tanioka, T. Kawamura, and Y. Saitoh. Fibrin glue sealing for the prevention of pancreatic fistulas following distal pancreatectomy. *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*, 130(9):952–955, Sept. 1995. ISSN 0004-0010. doi: 10.1001/archsurg.1995.01430090038015.
- [73] A. Tamura, K. Omori, K. Miki, J. B. Lee, K. H. Yang, and A. I. King. Mechanical characterization of porcine abdominal organs. *Stapp Car Crash Journal*, 46:55–69, Nov. 2002. ISSN 1532-8546. doi: 10.4271/2002-22-0003.
- [74] M. Tanaka, C. Fernández-Del Castillo, T. Kamisawa, J. Y. Jang, P. Levy, T. Ohtsuka, R. Salvia, Y. Shimizu, M. Tada, and C. L. Wolfgang. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 17(5):738–753, 2017. ISSN 1424-3911. doi: 10.1016/j.pan.2017.07.007.
- [75] H. S. Tran Cao, B. Kellogg, A. M. Lowy, and M. Bouvet. Cystic neoplasms of the pancreas. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 19(2):267–295, Apr. 2010. ISSN 1558-5042. doi: 10.1016/j.soc.2009.11.004.
- [76] M. Tsuchitani, J. Sato, and H. Kokoshima. A comparison of the anatomical structure of the pancreas in experimental animals. *Journal of Toxicologic Pathology*, 29(3): 147–154, July 2016. ISSN 0914-9198. doi: 10.1293/tox.2016-0016. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4963614/>.

- [77] U. Wellner, F. Makowiec, E. Fischer, U. T. Hopt, and T. Keck. Reduced postoperative pancreatic fistula rate after pancreatogastrostomy versus pancreaticojejunostomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 13(4):745–751, Apr. 2009. ISSN 1873-4626. doi: 10.1007/s11605-008-0763-9.
- [78] M. N. Wente, C. Bassi, C. Dervenis, A. Fingerhut, D. J. Gouma, J. R. Izbicki, J. P. Neoptolemos, R. T. Padbury, M. G. Sarr, L. W. Traverso, C. J. Yeo, and M. W. Büchler. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*, 142(5):761–768, Nov. 2007. ISSN 0039-6060. doi: 10.1016/j.surg.2007.05.005.
- [79] M. N. Wente, J. A. Veit, C. Bassi, C. Dervenis, A. Fingerhut, D. J. Gouma, J. R. Izbicki, J. P. Neoptolemos, R. T. Padbury, M. G. Sarr, C. J. Yeo, and M. W. Büchler. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*, 142(1):20–25, July 2007. ISSN 0039-6060. doi: 10.1016/j.surg.2007.02.001.
- [80] C. Wex, M. Fröhlich, K. Brandstädter, C. Bruns, and A. Stoll. Experimental analysis of the mechanical behavior of the viscoelastic porcine pancreas and preliminary case study on the human pancreas. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 41:199–207, Jan. 2015. ISSN 1878-0180. doi: 10.1016/j.jmbbm.2014.10.013.
- [81] S. L. Woo, T. Q. Lee, M. A. Gomez, S. Sato, and F. P. Field. Temperature dependent behavior of the canine medial collateral ligament. *Journal of Biomechanical Engineering*, 109(1):68–71, Feb. 1987. ISSN 0148-0731. doi: 10.1115/1.3138645.
- [82] S. L. Woo, J. M. Hollis, D. J. Adams, R. M. Lyon, and S. Takai. Tensile properties of the human femur-anterior cruciate ligament-tibia complex. The effects of specimen age and orientation. *The American Journal of Sports Medicine*, 19(3):217–225, 1991. ISSN 0363-5465. doi: 10.1177/036354659101900303.
- [83] Y. Xiang, J. Wu, C. Lin, Y. Yang, D. Zhang, Y. Xie, X. Yao, and X. Zhang. Pancreatic reconstruction techniques after pancreaticoduodenectomy: a review of the literature. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 13(8):797–806, Aug. 2019. ISSN 1747-4132. doi: 10.1080/17474124.2019.1640601.
- [84] C. Xu, J. Zhang, Q. Ma, L. Xu, Z. Wang, J. Wu, and W. & Huang. A mechanical study of porcine pancreatic tissue. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 7, 16-24. 2012.

- [85] D. Yu, J. He, J. Liu, J. Li, W. & Huang, and C. Xu. Mechanical properties of porcine pancreas under compression and tension loading. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 37, 226-236. 2014.

A | Appendice A

A.1. Quote afferraggi polimerici per prove preliminari

Di seguito si riportano le quote associate ai provini polimerici utilizzati durante le fasi preliminari di test.

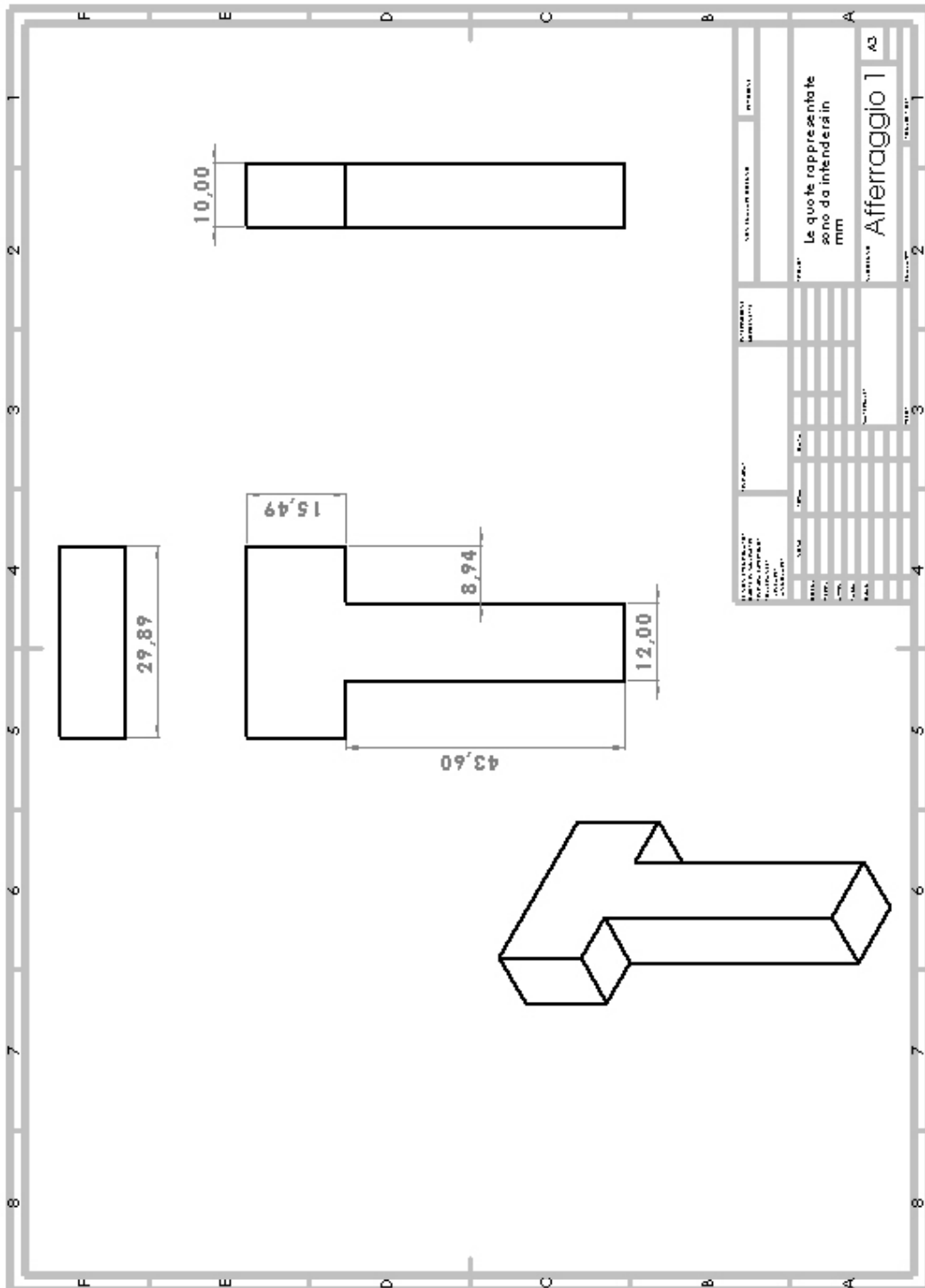


Figura A.1: Quote associate al primo afferraggio.

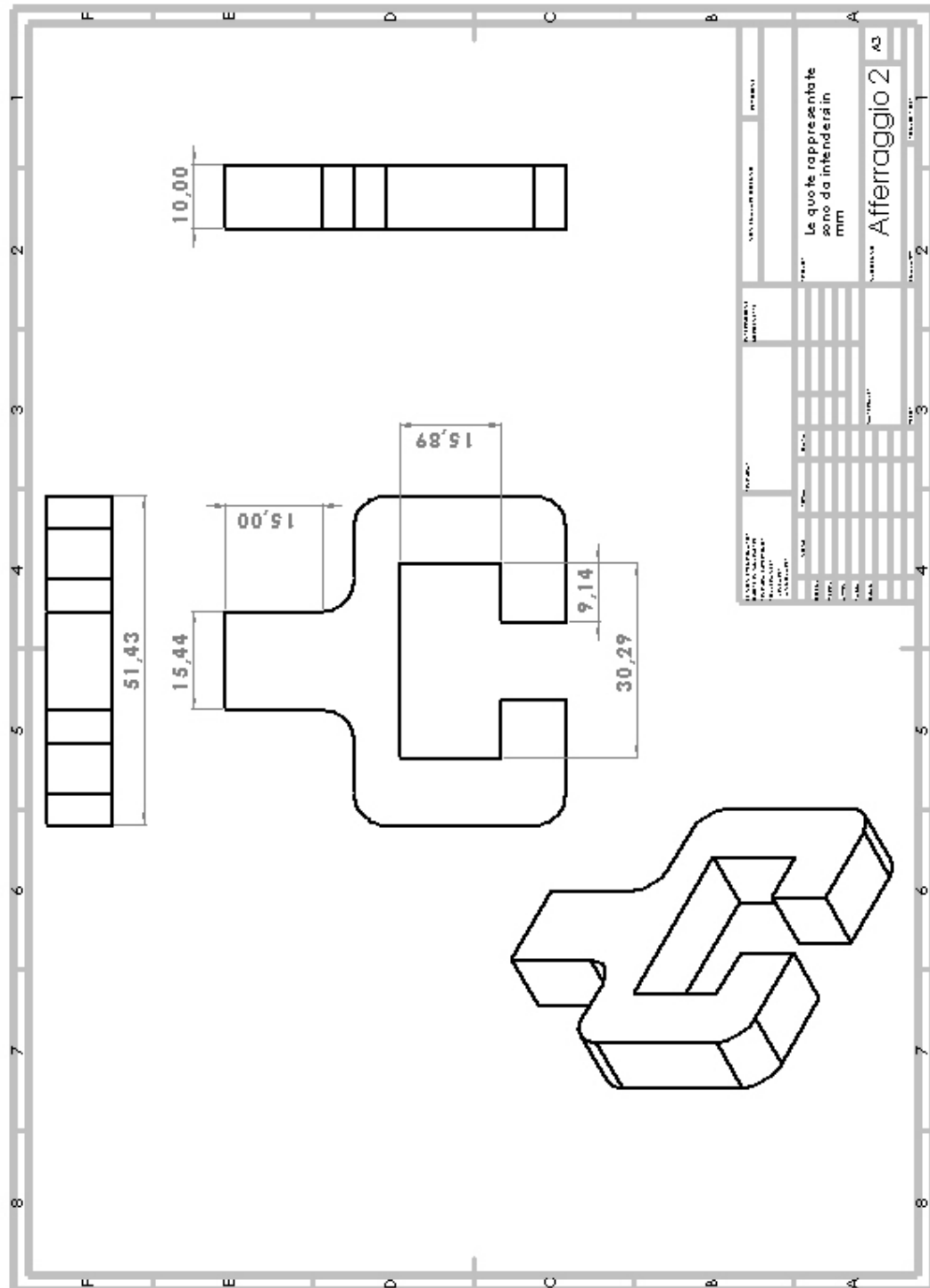


Figura A.2: Quote associate al secondo afferraggio.

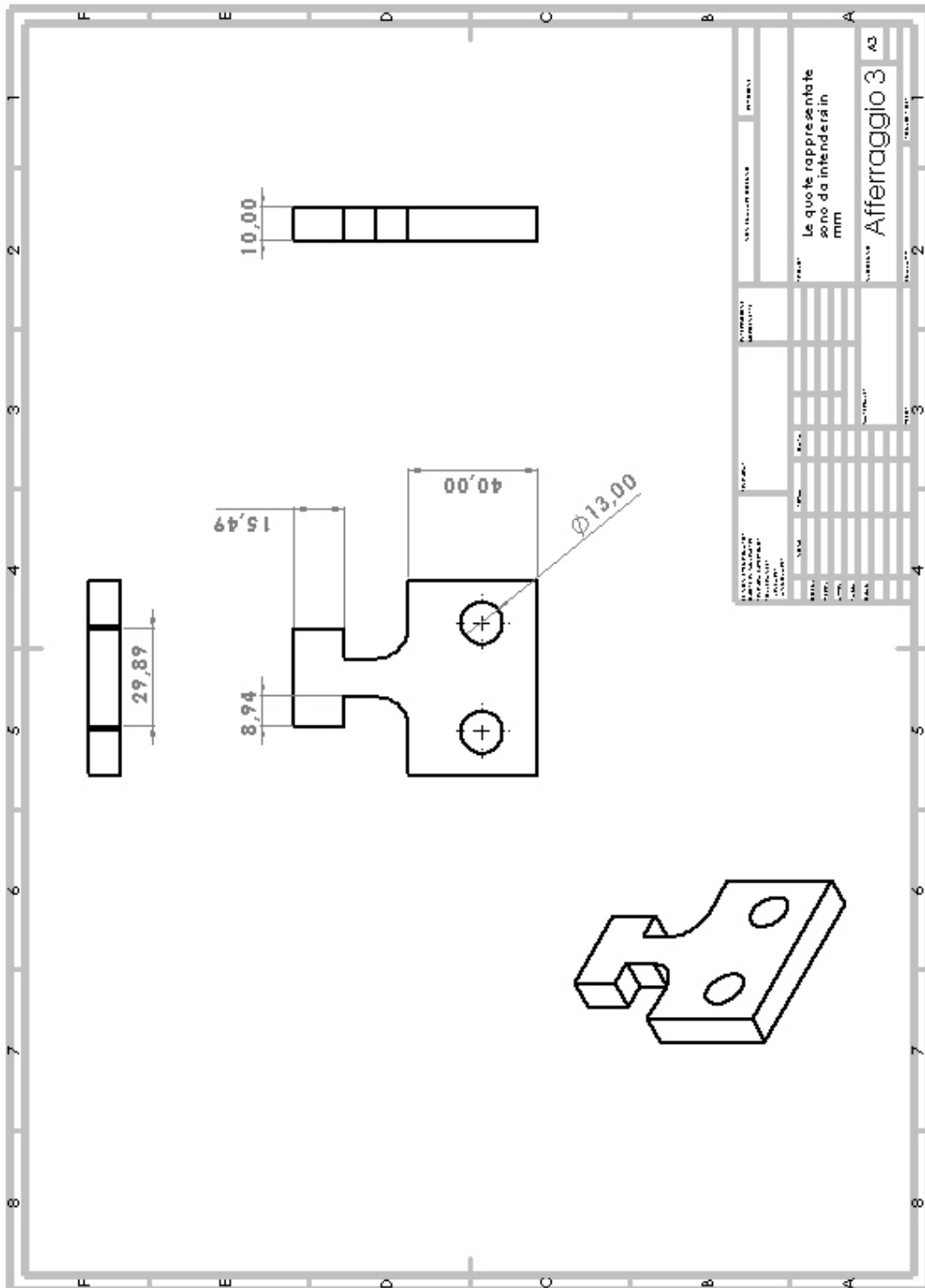


Figura A.3: Quote associate al terzo afferraggio.

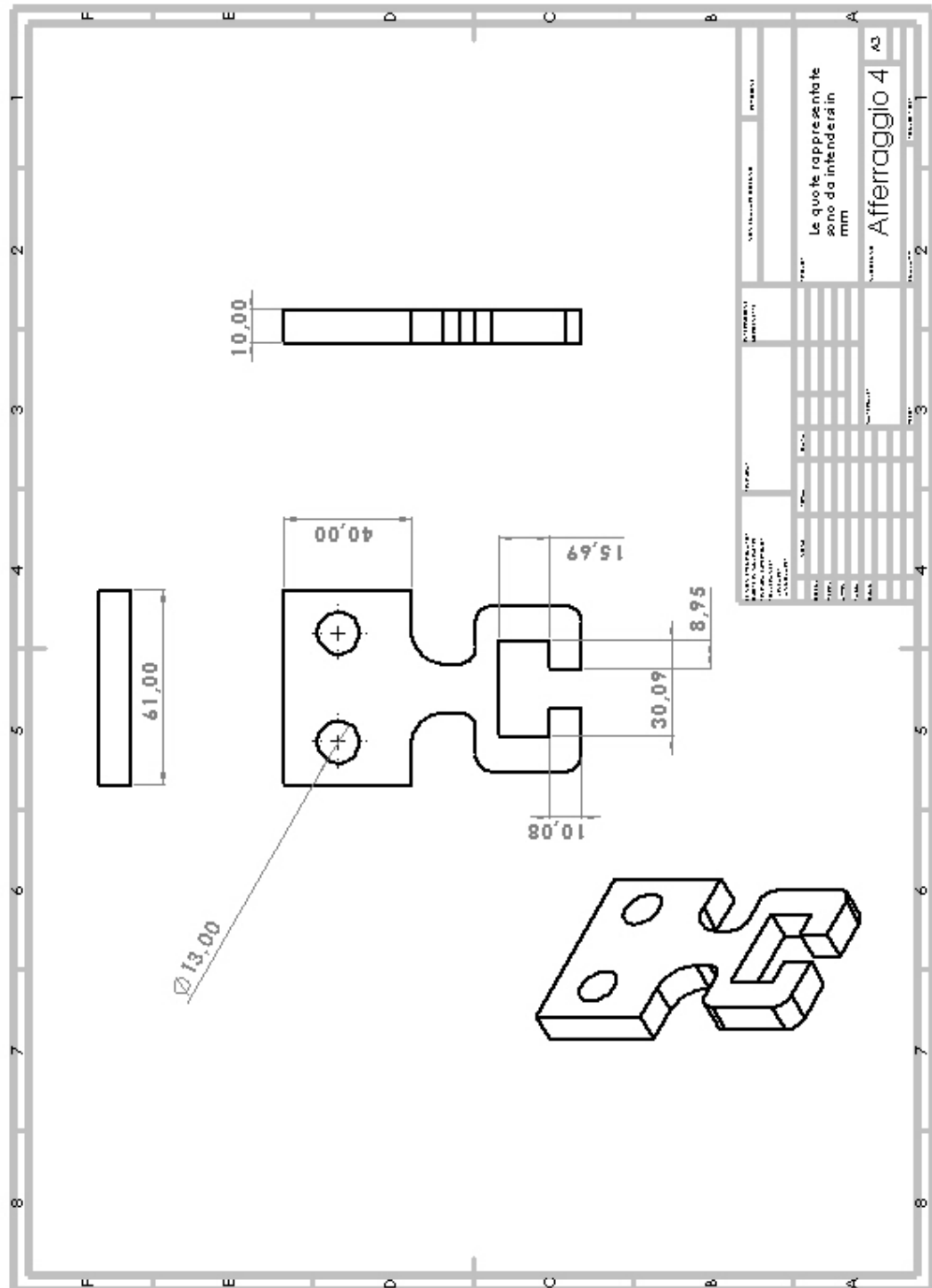


Figura A.4: Quote associate al quarto afferraggio.

A.2. Quote afferraggi polimerici per prove di trazione monoassiale

Di seguito si riportano le quote associate ai provini polimerici utilizzati durante le prove di trazione monoassiale su colle e adesivi chirurgici a contatto con tessuto pancreatico.

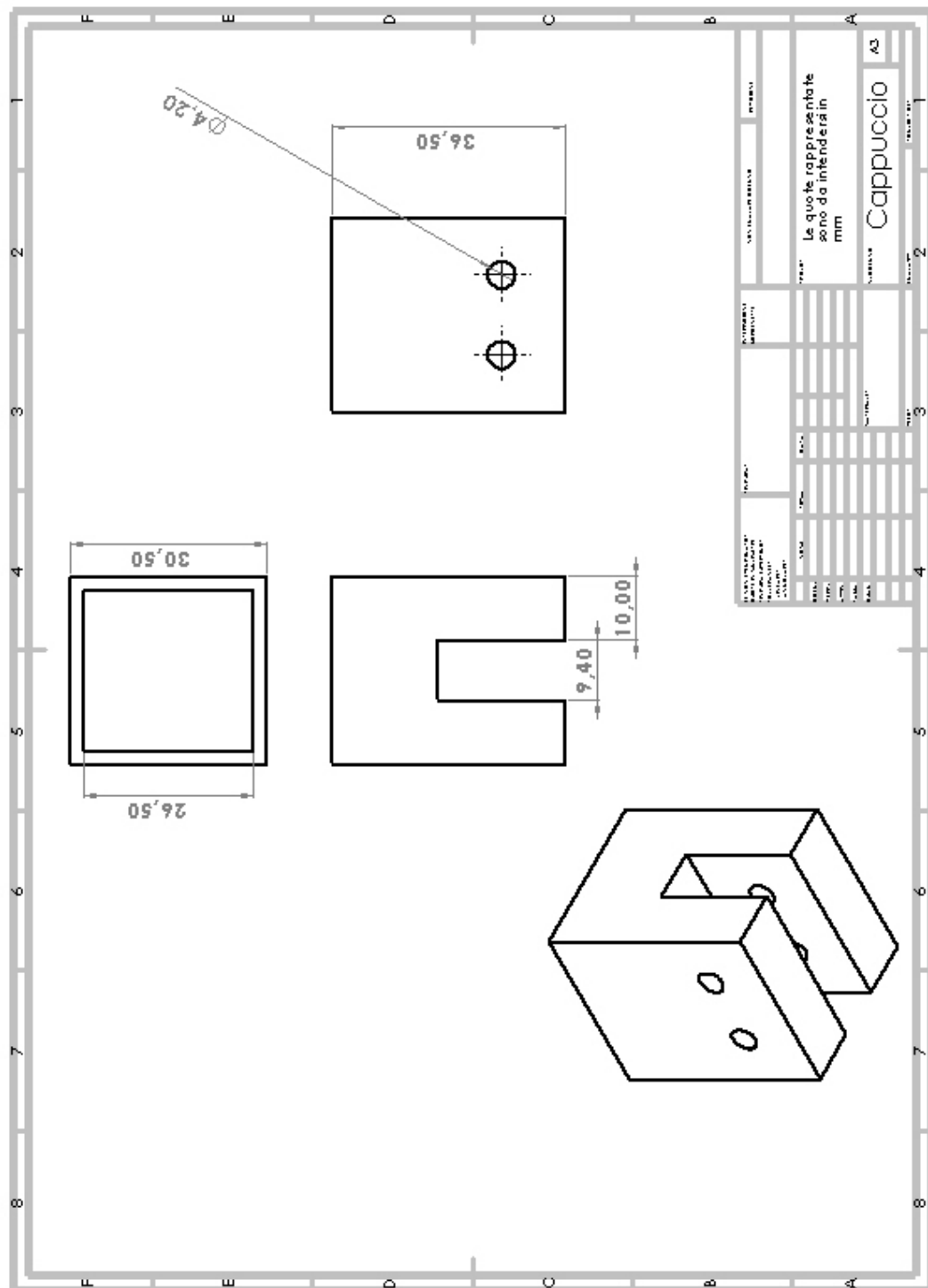


Figura A.5: Quote "Cappuccio" per prove di trazione monoassiale.

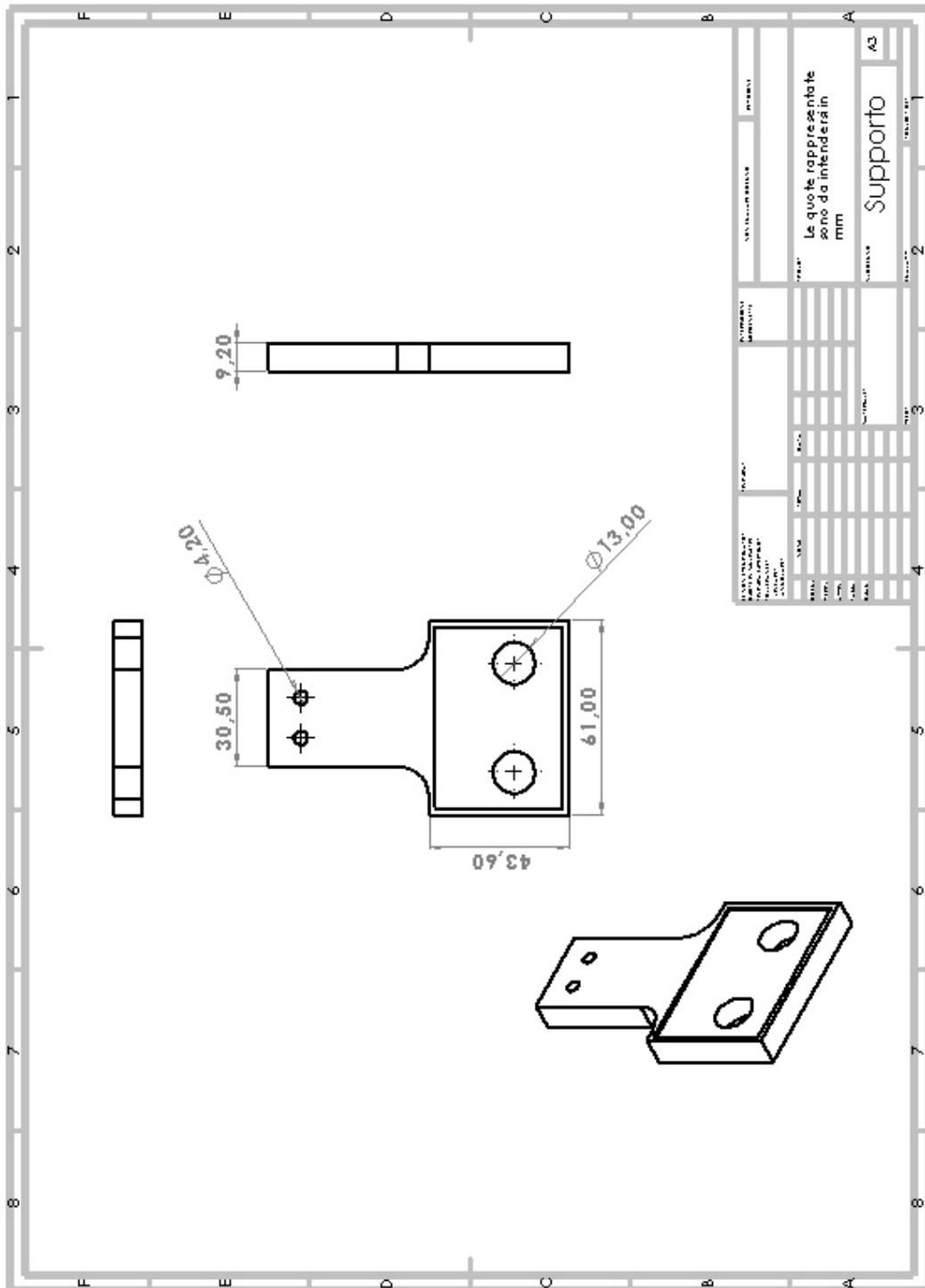


Figura A.6: Quote “Supporto” per prove di trazione monoassiale.

A.3. Quote afferraggi polimerici per prove di lap-shear

Di seguito si riportano le quote associate ai provini polimerici utilizzati durante le prove di lap-shear su colle e adesivi chirurgici a contatto con tessuto pancreatico.

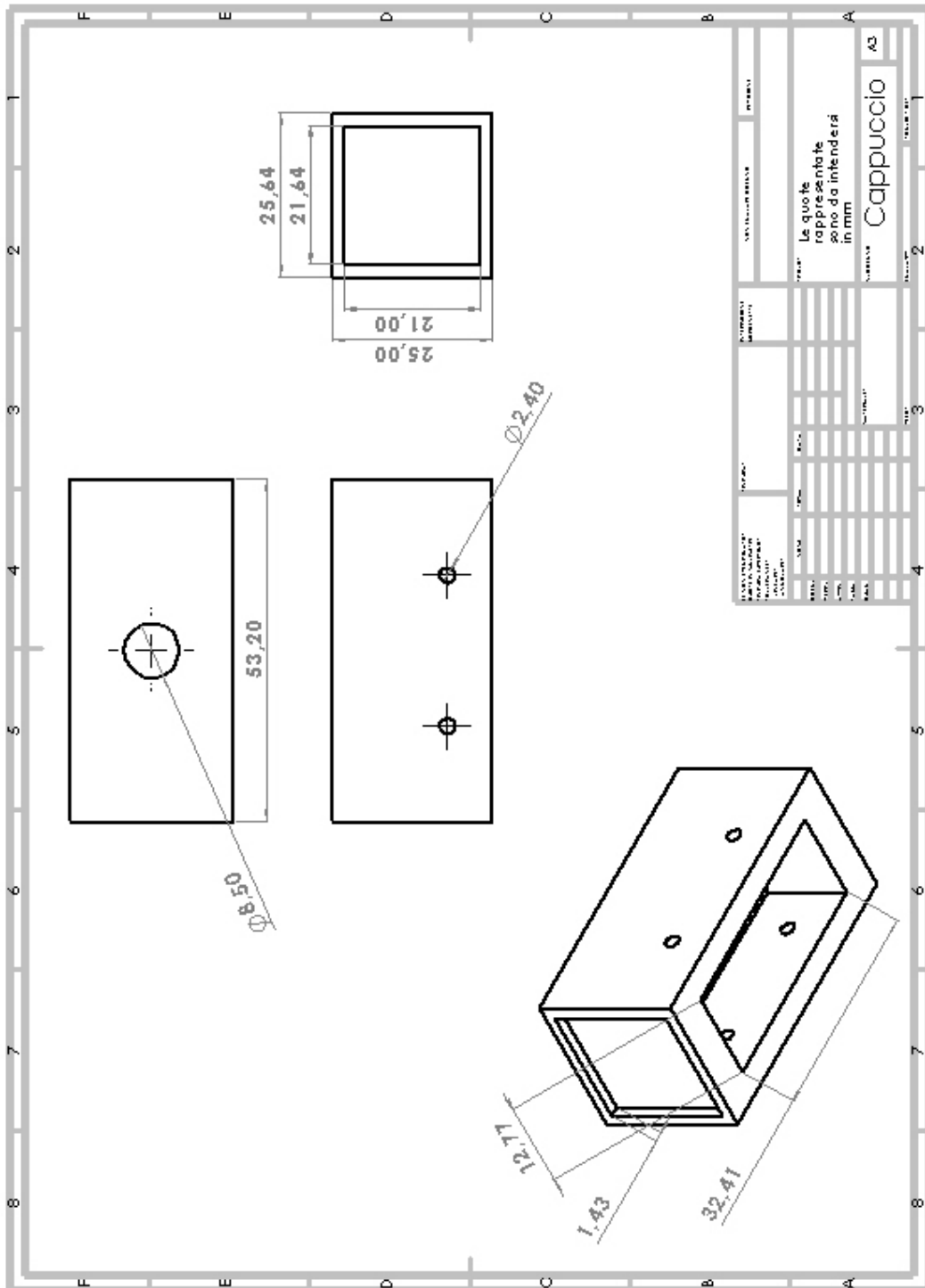


Figura A.7: Quote "Cappuccio" per prove di lap-shear.

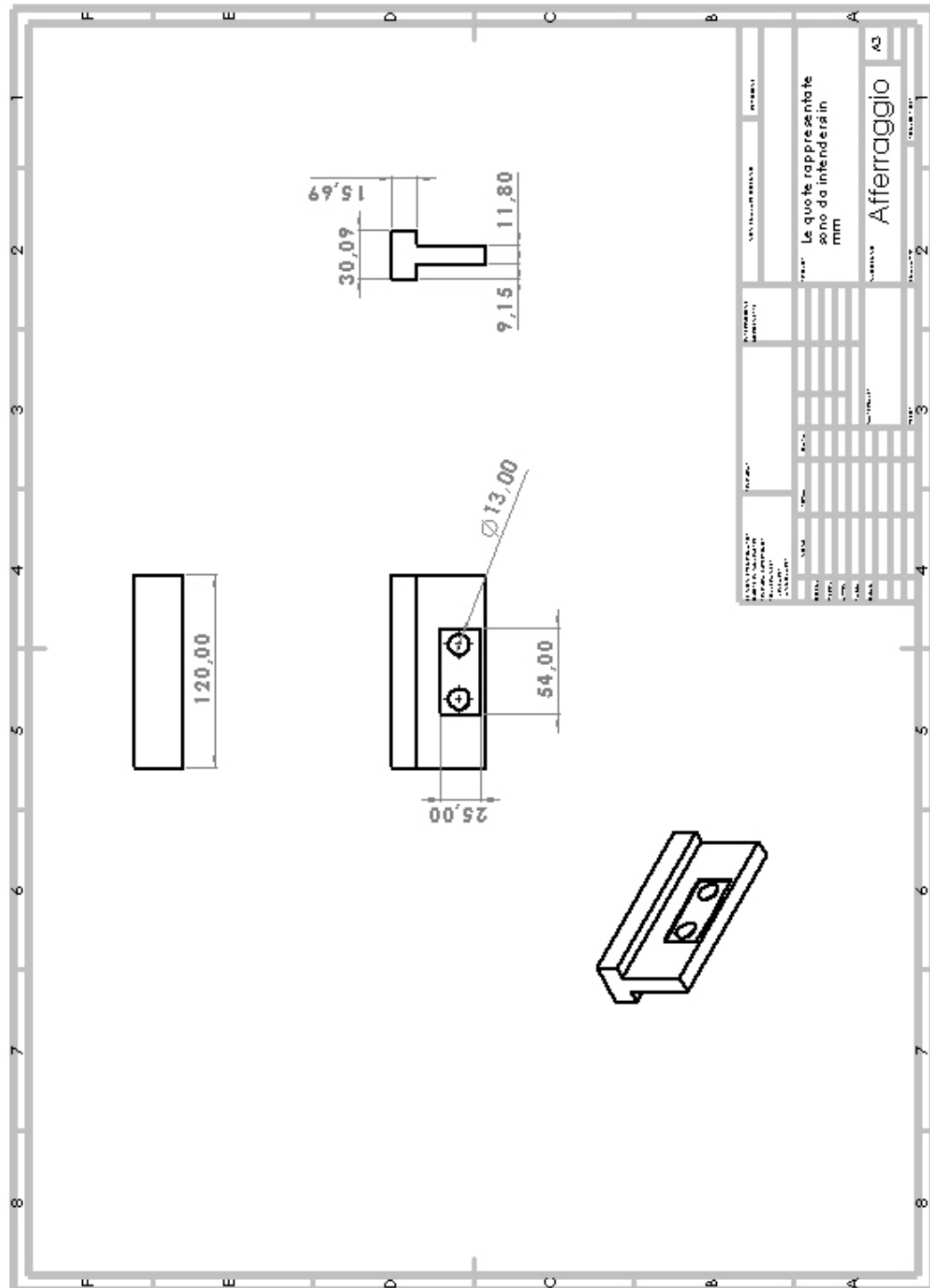


Figura A.8: Quote “Afferraggio” per prove di lap-shear.

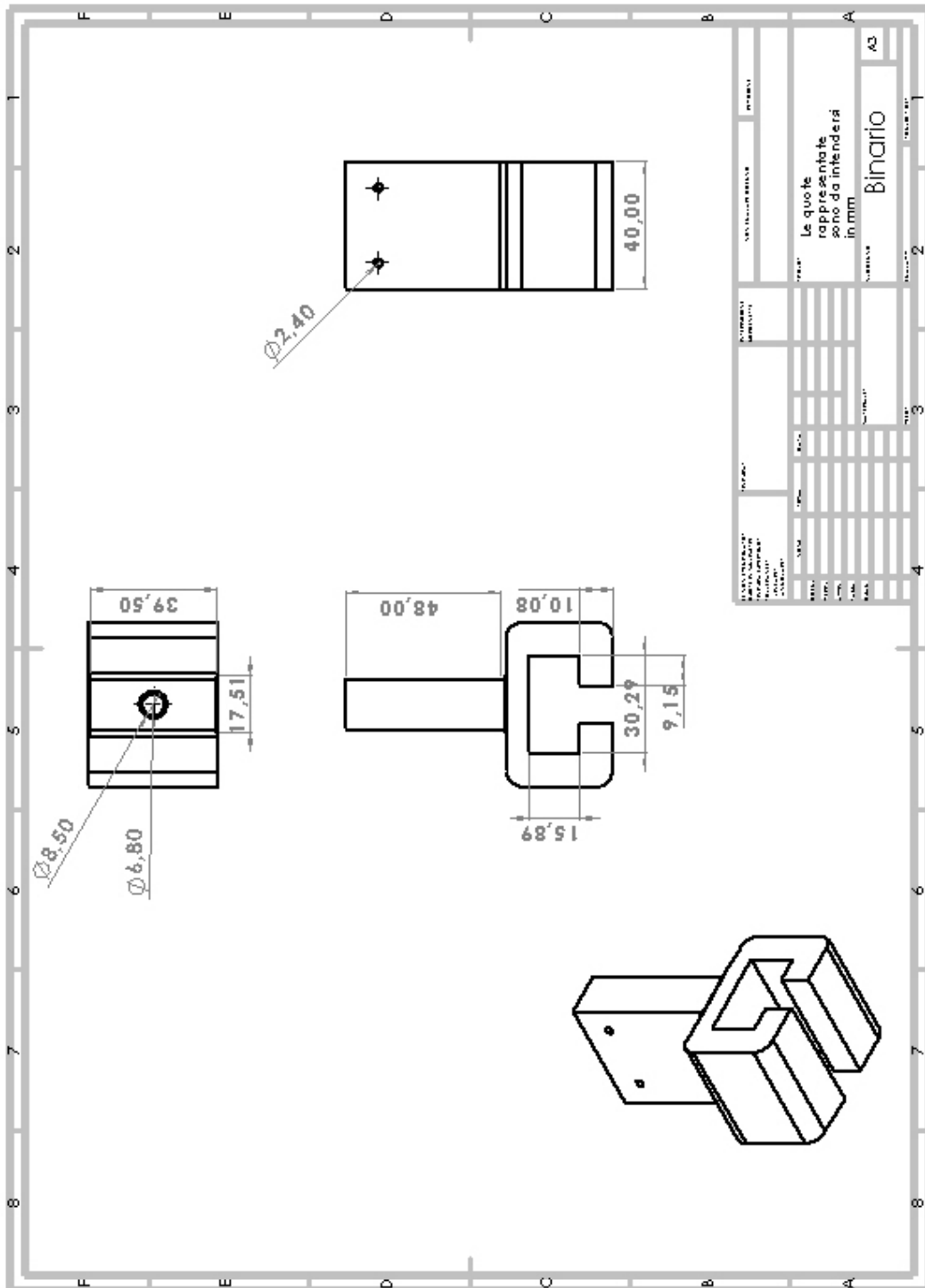


Figura A.9: Quote "Binario" per prove di lap-shear.

A.4. Quote afferraggi polimerici utili per la valutazione dell'influenza degli afferraggi polimerici sulla misura dello spostamento e verifica statica del set up sperimentale nelle prove di trazione monoassiale e di lap-shear

Di seguito vengono riportate le quote relative ai "Cappucci" per le prove di lap-shear ("Cappuccio L-S") e di trazione monoassiale ("Cappuccio T") utili per lo svolgimento dei test volti ad effettuare la verifica statica e l'influenza degli afferraggi nel calcolo dello spostamento.

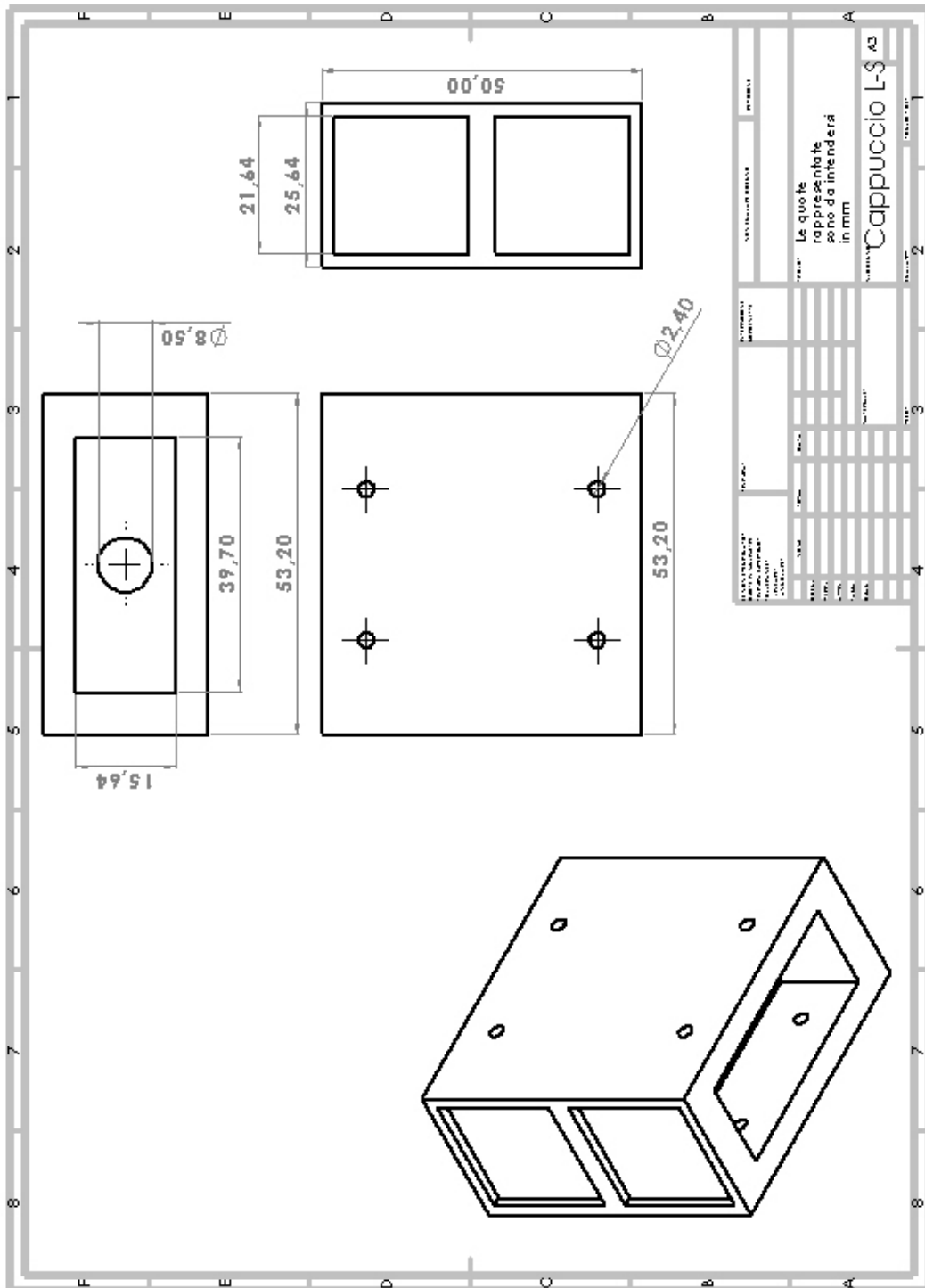


Figura A.10: Quote "Cappuccio" del set up per prova di lap-shear.

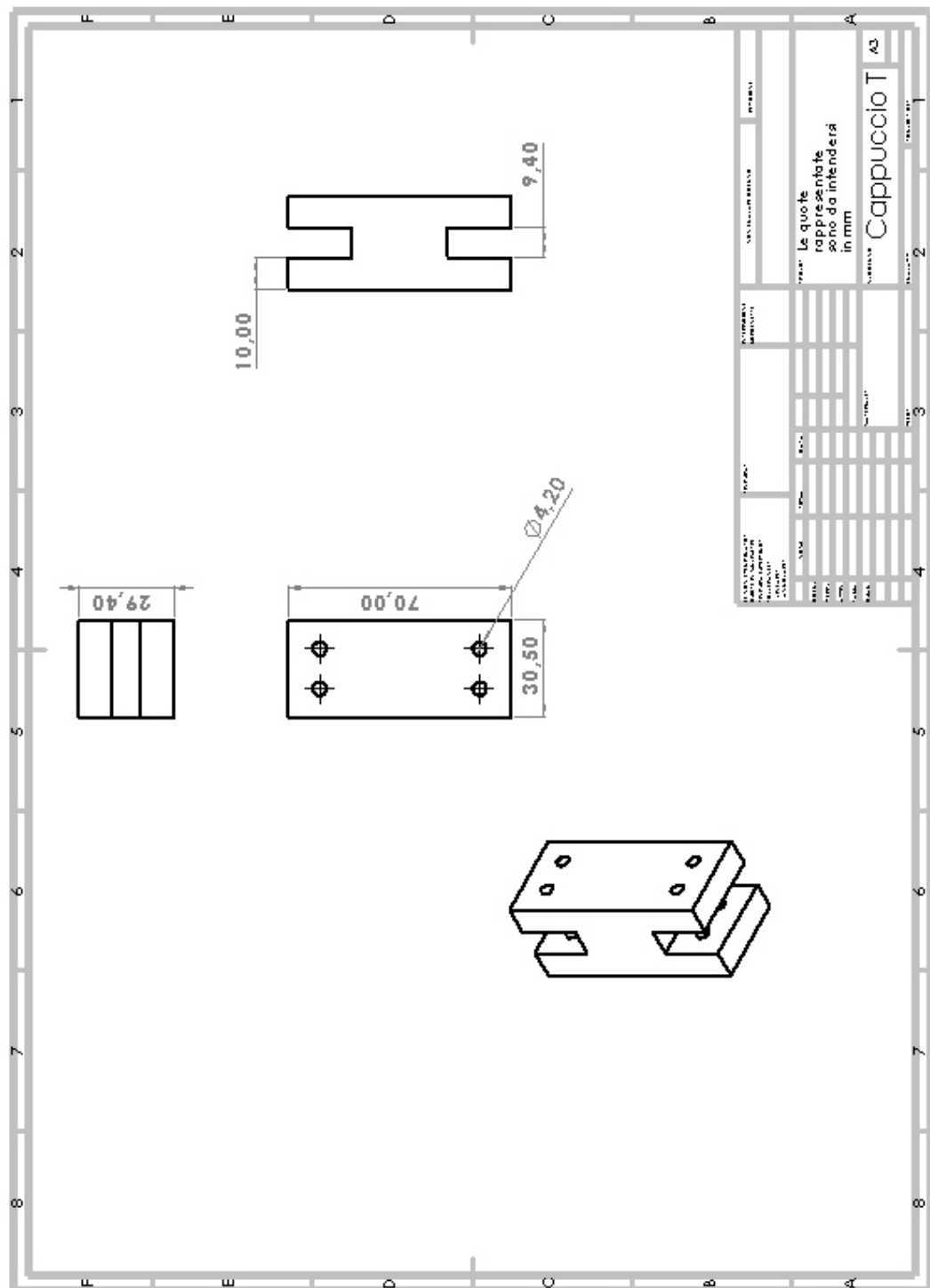


Figura A.11: Quote "Cappuccio" del set up per prova di trazione monoassiale.

Elenco delle figure

1.1	Sezione trasversale dell'addome [36].	3
1.2	Sezione fronte-trasversale dell'addome [36].	4
1.3	Anatomia del pancreas e relazione con le strutture adiacenti [36].	5
1.4	Schematizzazione dei vasi che circondano il pancreas [36].	5
1.5	Rappresentazione schematica dei dotti pancreatici [6].	6
1.6	Distribuzione delle cellule pancreatiche endocrine [17].	7
1.7	Struttura anatomica del pancreas umano: a) pancreas e area circostante; b) organizzazione del pancreas endocrino ed esocrino; c) isole pancreatiche e le quattro cellule endocrine [19].	8
1.8	Esecuzione di una resezione pancreaticata [13].	15
1.9	Preparazione del loop digiunale [13].	15
1.10	Pancreatico-digiunostomia e coledoco-digiunostomia [13].	16
1.11	Tre anastomosi eseguite [13].	17
1.12	Confronto macroscopico della morfologia di pancreas umano (a sinistra) e suino (a destra), adattata da [8],[38].	19
1.13	Confronto tra pancreas di diverse specie: A. pancreas di topo, B. pancreas di cane, C. pancreas di scimmia, D. pancreas di porcellino d'India. Adattata da [76].	20
3.1	Tabella delle normative F2255-05 e F225805 per la caratterizzazione di colle e adesivi chirurgici [46].	37
3.2	Tessuto fibrotico prima di essere rimosso (a sinistra), tessuto epatico prima di essere rimosso (a destra).	38
3.3	Guida per il taglio del campione tramite bisturi.	38
3.4	Campioni di pancreas suino dopo il taglio.	39
3.5	Campioni biologici disposti sullo strato di colla a base di cianoacrilato.	39
3.6	Vista latero-frontale (a sinistra) e frontale (a destra) del campione biologico durante l'incollaggio al supporto polimerico. Sono visibili dal basso verso l'alto rispettivamente: pancreas, Parafilm e peso.	40
3.7	MTS Synergie 200H (a sinistra), software collegato alla macchina (a destra).	41

3.8	Afferraggi in acciaio specifici della MTS Synergie 200H.	41
3.9	Stampante 3D stereolitografica Formlab Form 3B+.	43
3.10	Primo prototipo di afferraggi in resina Grey Pro.	44
3.11	Primo prototipo di afferraggi in resina Grey Pro ricoperti di carta abrasiva.	45
3.12	Primo prototipo di afferraggi in resina Grey Pro all'interno del banco di prova per test a trazione.	45
3.13	Vista frontale, antero-laterale e laterale del secondo prototipo di afferraggi in resina Grey Pro all'interno del banco di prova per test a trazione.	46
3.14	Brugola esagonale e chiave dinamometrica per l'applicazione della corretta coppia di serraggio durante i test.	47
3.15	Cemento per ossa utilizzato per valutare l'aderenza fra tessuto biologico e tessuto polimerico.	48
3.16	Tentativo di incollaggio del campione biologico sul provino polimerico.	49
3.17	Provini polimerici per test di trazione monoassiale assemblati dopo la stampa in 3D con resina Grey Pro. Vista superiore (a sinistra), vista frontale (a destra).	51
3.18	Afferraggi polimerici inseriti all'interno del set-up sperimentale, vista latero-frontale (a sinistra), vista laterale (a destra).	51
3.19	Vista frontale, antero-laterale e laterale del set up sperimentale per misure di spostamento e verifica statica degli afferraggi polimerici in resina Grey Pro per prove di trazione monoassiale.	56
3.20	Provini polimerici in resina Clear per prove di lap-shear assemblati dopo la stampa in 3D e montati all'interno della macchina di prova. Vista frontale (a sinistra), vista latero-frontale (a destra).	58
3.21	Esempio di campioni biologici durante la fase di adesione prima dello svolgimento di una prova di lap-shear. Vista frontale (a destra), vista latero-frontale (a sinistra).	59
3.22	Vista frontale, antero-laterale e laterale del set up sperimentale per misure di spostamento e verifica statica degli afferraggi polimerici in resina Clear per prove di lap-shear.	65
3.23	Campioni di TachoSil.	67
3.24	Campioni di Hemopatch.	69
3.25	Campioni di Tabotamp Emostatico.	71
3.26	Campioni di Tabotamp Fibrillar.	72
3.27	Colla BioGlue.	74
3.28	Colla in cianoacrilato.	75
3.29	Colla Tisseel.	77

3.30	Colla Floseal.	79
4.1	Grafici Forza-Spostamento a diverse coppie di serraggio.	84
4.2	Grafici Sforzo-Deformazione a diverse coppie di serraggio.	84
4.3	Grafici Forza-Spostamento per l'adesivo TachoSil in trazione monoassiale.	86
4.4	Grafici Sforzo-Tempo per l'adesivo TachoSil in trazione monoassiale.	86
4.5	Grafici Forza-Spostamento per l'adesivo Hemopatch in trazione monoassiale.	88
4.6	Grafici Sforzo-Tempo per l'adesivo Hemopatch in trazione monoassiale.	88
4.7	Grafici Forza-Spostamento per l'adesivo Tabotamp Emostatico in trazione monoassiale.	89
4.8	Grafici Sforzo-Tempo per l'adesivo Tabotamp Emostatico in trazione monoassiale.	90
4.9	Grafici Forza-Spostamento per l'adesivo Tabotamp Fibrillar in trazione monoassiale.	91
4.10	Grafici Sforzo-Tempo per l'adesivo Tabotamp Fibrillar in trazione monoassiale.	91
4.11	Grafici Forza-Spostamento per la colla BioGlue in trazione monoassiale.	93
4.12	Grafici Sforzo-Tempo per la colla BioGlue in trazione monoassiale.	93
4.13	Grafici Forza-Spostamento per la colla in cianoacrilato in trazione monoassiale.	94
4.14	Grafici Sforzo-Tempo per la colla in cianoacrilato in trazione monoassiale.	95
4.15	Grafici Forza-Spostamento per la colla Tisseel in trazione monoassiale.	96
4.16	Grafici Sforzo-Tempo per la colla Tisseel in trazione monoassiale.	96
4.17	Grafici Forza-Spostamento per la colla Floseal in trazione monoassiale.	97
4.18	Grafici Sforzo-Tempo per la colla Floseal in trazione monoassiale.	98
4.19	Grafici Forza-Spostamento relativi ai soli afferraggi polimerici in resina Grey Pro per prove di trazione monoassiale.	99
4.20	Curva media (in giallo) e retta interpolante (in blu) relative alle prove mostrate in Figura 4.19.	100
4.21	Grafici Forza-Spostamento per l'adesivo TachoSil in lap-shear.	102
4.22	Grafici Sforzo-Tempo per l'adesivo TachoSil in lap-shear.	103
4.23	Grafici Forza-Spostamento per l'adesivo Hemopatch in lap-shear.	104
4.24	Grafici Sforzo-Tempo per l'adesivo Hemopatch in lap-shear.	104
4.25	Grafici Forza-Spostamento per l'adesivo Tabotamp Emostatico in lap-shear.	106
4.26	Grafici Sforzo-Tempo per l'adesivo Tabotamp Emostatico in lap-shear.	106
4.27	Grafici Forza-Spostamento per l'adesivo Tabotamp Fibrillar in lap-shear.	107
4.28	Grafici Sforzo-Tempo per l'adesivo Tabotamp Fibrillar in lap-shear.	108

4.29	Grafici Forza-Spostamento per la colla BioGlue in lap-shear.	109
4.30	Grafici Sforzo-Tempo per la colla BioGlue in lap-shear.	109
4.31	Grafici Forza-Spostamento per la colla in cianoacrilato in lap-shear.	110
4.32	Grafici Sforzo-Tempo per la colla in cianoacrilato in lap-shear.	111
4.33	Grafici Forza-Spostamento per la colla Tisseel in lap-shear.	112
4.34	Grafici Sforzo-Tempo per la colla Tisseel in lap-shear.	112
4.35	Grafici Forza-Spostamento per la colla Floseal in lap-shear.	113
4.36	Grafici Sforzo-Tempo per la colla Floseal in lap-shear.	114
4.37	Grafici Forza-Spostamento relativi ai soli afferraggi polimerici in resina Clear per prove di lap-shear.	115
4.38	Curva media (in blu) e retta interpolante (in arancione) relative alle prove mostrate in Figura 4.37.	116
4.39	Istogramma dello sforzo di adesione medio calcolato per ciascun adesivo chi- rurgico sottoposto a prova di trazione monoassiale. * Rappresenta adesivi chirurgici con uno sforzo di adesione statisticamente diverso ($p < 0.001$).	118
4.40	Istogramma dello sforzo di adesione medio calcolato per ciascuna colla chi- rurgica sottoposta a prova di trazione monoassiale. * Rappresenta colle chirurgiche con uno sforzo di adesione statisticamente diverso ($p < 0.05$).	119
4.41	Istogramma dello sforzo di adesione medio calcolato per ciascun adesivo chirurgico sottoposto a prova di lap-shear. * Rappresenta adesivi chirurgici con uno sforzo di adesione statisticamente diverso ($p < 0.01$).	121
4.42	Istogramma dello sforzo di adesione medio calcolato per ciascuna colla chirurgica sottoposta a prova di lap-shear.	122
A.1	Quote associate al primo afferraggio.	148
A.2	Quote associate al secondo afferraggio.	149
A.3	Quote associate al terzo afferraggio.	150
A.4	Quote associate al quarto afferraggio.	151
A.5	Quote "Cappuccio" per prove di trazione monoassiale.	153
A.6	Quote "Supporto" per prove di trazione monoassiale.	154
A.7	Quote "Cappuccio" per prove di lap-shear.	156
A.8	Quote "Afferraggio" per prove di lap-shear.	157
A.9	Quote "Binario" per prove di lap-shear.	158
A.10	Quote "Cappuccio" del set up per prova di lap-shear.	160
A.11	Quote "Cappuccio" del set up per prova di trazione monoassiale.	161

Elenco delle tabelle

3.1	Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per l'adesivo TachoSil per la prova di trazione monoassiale.	67
3.2	Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per l'adesivo TachoSil per la prova di lap-shear.	67
3.3	Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per l'adesivo Hemopatch per la prova di trazione monoassiale.	68
3.4	Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per l'adesivo Hemopatch per la prova di lap-shear.	69
3.5	Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per l'adesivo Tabotamp Emostatico per la prova di trazione monoassiale.	70
3.6	Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per l'adesivo Tabotamp Emostatico per la prova di lap-shear.	70
3.7	Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per l'adesivo Tabotamp Fibrillar per la prova di trazione monoassiale.	72
3.8	Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per l'adesivo Tabotamp Fibrillar per la prova di lap-shear.	72
3.9	Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per la colla BioGlue per la prova di trazione monoassiale.	73
3.10	Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per la colla BioGlue per la prova di lap-shear.	74
3.11	Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per la colla in cianoacrilato per la prova di trazione monoassiale.	75
3.12	Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per la colla in cianoacrilato per la prova di lap-shear.	75
3.13	Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per la colla Tisseel per la prova di trazione monoassiale.	76
3.14	Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per la colla Tisseel per la prova di lap-shear.	77

3.15	Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per la colla Floseal per la prova di trazione monoassiale.	78
3.16	Valori di area di contatto, tempo di adesione e velocità di prova per la colla Floseal per la prova di lap-shear.	79
4.1	Coppie di serraggio applicate ai provini polimerici	83
4.2	Modulo elastico dei provini in relazione alla coppia di serraggio applicata. .	85
4.3	Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per l'adesivo TachoSil in trazione monoassiale.	87
4.4	Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per l'adesivo Hemopatch in trazione monoassiale.	89
4.5	Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per l'adesivo Tabotamp Emostatico in trazione monoassiale.	90
4.6	Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per l'adesivo Tabotamp Fibrillar in trazione monoassiale.	92
4.7	Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per la colla BioGlue in trazione monoassiale.	94
4.8	Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per la colla in cianoacrilato in trazione monoassiale.	95
4.9	Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per la colla Tisseel in trazione monoassiale.	97
4.10	Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per la colla Floseal in trazione monoassiale.	98
4.11	Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per l'adesivo TachoSil in lap-shear.	103
4.12	Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per l'adesivo Hemopatch in lap-shear.	105
4.13	Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per l'adesivo Tabotamp Emostatico in lap-shear.	107
4.14	Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per l'adesivo Tabotamp Fibrillar in lap-shear.	108
4.15	Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per la colla BioGlue in lap-shear.	110
4.16	Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per la colla in cianoacrilato in lap-shear.	111
4.17	Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per la colla Floseal in lap-shear.	113

4.18	Valori di area di contatto, sforzo di adesione e forza di adesione per la colla Floseal in lap-shear.	114
4.19	Valori di sforzo di adesione medio e deviazione standard relativi agli adesivi chirurgici in trazione monoassiale.	118
4.20	Valori di sforzo di adesione medio e deviazione standard relativi alle colle chirurgiche in trazione monoassiale.	120
4.21	Valori di sforzo di adesione medio e deviazione standard relativi agli adesivi chirurgici in lap-shear.	121
4.22	Valori di sforzo di adesione medio e deviazione standard relativi alle colle chirurgiche in lap-shear.	122

