



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική

Διευθυντής: Καθηγητής Γεώργιος Ζωγράφος

Ερευνητικό, Εκπαιδευτικό και Πειραματικό Κέντρο ELPEN

Διευθυντής: Δρ. Α.Ε. Παπαλόης

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΗΠΑΤΕΚΤΟΜΗΣ ΣΕ ΧΟΙΡΟΥΣ.

ΜΕΛΕΤΗ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΜΟΡΙΟΥ

U-74389G (21 – AMINOSTEROID) ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΤΟΥ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΥ

ΠΕΡΙΚΛΗ ΖΑΒΡΙΑΔΗ

ΑΘΗΝΑ 2019



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική

Διευθυντής: Καθηγητής Γεώργιος Ζωγράφος

Ερευνητικό, Εκπαιδευτικό και Πειραματικό Κέντρο ELPEN

Διευθυντής: Δρ. Α.Ε. Παπαλόης

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΗΠΑΤΕΚΤΟΜΗΣ ΣΕ ΧΟΙΡΟΥΣ.

ΜΕΛΕΤΗ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΜΟΡΙΟΥ

U-74389G (21 – AMINOSTEROID) ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΤΟΥ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΥ

ΠΕΡΙΚΛΗ ΖΑΒΡΙΑΔΗ

ΑΘΗΝΑ 2019

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ (Επιβλέπων)

Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΑΛΕΞΑΚΗΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΛΕΑΝΔΡΟΣ

Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΖΩΓΡΑΦΟΣ

Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΛΕΑΝΔΡΟΣ

Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ

ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΜΕΝΕΝΑΚΟΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΑΛΕΞΑΚΗΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ

ΦΛΩΡΑ ΖΑΓΟΥΡΗ

Αναπληρώτρια καθηγήτρια στη Θεραπευτική κλινική της Ιατρικής σχολής Αθηνών του ΕΚΠΑ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ ΠΑΠΑΛΟΗΣ

Διευθυντής Ερευνητικού, Εκπαιδευτικού και Πειραματικού Κέντρου ELPEN

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: Καθηγητής Πέτρος Π. Σφηκάκης

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα (Ν. 5343/32, άρθρο 202)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	1
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	4
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ	6
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	7
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	26
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	29
ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ – ABSTRACT	32
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	35
Ο ΜΥΘΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΜΗΘΕΑ	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι: ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	38
1.1 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΠΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ	38
1.2.ΑΙΜΑΤΩΣΗ	39
1.3. ΤΟ ΧΟΛΗΦΟΡΟ ΔΕΝΤΡΟ	42
1.4. ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	42
1.5. Η ΝΕΥΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	42
1.6. ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ	43
1.7. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ:ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	47
2.1. ΗΠΑΤΕΚΤΟΜΗ	47
2.2. ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ PRINGLE	50
2.3. ΟΛΙΚΟΣ ΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ	52
2.4. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗ	53
2.5. Η ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ, ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΙΣΤΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΗΠΑΤΕΚΤΟΜΗ	54
2.6. Η ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΗΠΑΤΕΚΤΟΜΗ	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ: ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ – ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ	58

3.1.ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΔΙΕΡΓΑΣΙΩΝ	58
3.2. ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΡΙΖΕΣ ΟΞΥΓΟΝΟΥ ΚΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ	62
3.3. ΑΝΑΕΡΟΒΙΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΔΟΞΟ ΡΗ	66
3.4. ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΑ ΑΥΞΗΣΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ	66
3.5. ΚΥΤΤΑΡΑ KUPFFER ΚΑΙ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ	67
3.6. TUMOR NECROSIS FACTOR – α (TNF- α)	69
3.7. ΟΞΕΙΔΩΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΩΝ	71
3.8. ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ – ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ	73
ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV: Η ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΛΑΖΑΡΟΕΙΔΩΝ	81
4.1. ΤΟ ΛΑΖΑΡΟΕΙΔΕΣ U-74389G	84
ΚΕΦΑΛΑΙΟ V: Ο ΧΟΙΡΟΣ ΩΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ-ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ	89
5.1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΤΟΥ ΧΟΙΡΕΙΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	90
5.2. ΑΓΓΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΧΟΙΡΕΙΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	92
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	96
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	97
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	99
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	100
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	111
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	116
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	122
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	124



ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ
ΟΡΚΟΣ.
HIPPOCRATIS
IUSIVRANDVM.



Θ' ΜΝΥΜΙ' Απόλλωνα ἰητρῶν καὶ
Ἀσκληπίου καὶ Ὑγίας καὶ Παιά-
κιδαν, καὶ θεοὺς πάντας καὶ πάσας, ἰσο-
ραας ποιδήμιος, ἑπιτελέα ποιήσῃ
καὶ δυνάμει καὶ κρίσει ἐμεῖν, ὄρκον
τοῖς θεοῖς καὶ ἑυχραφίῳ τίωδε. ἢ ἡσά-

δαμῶν τ' διδάξαστά με τ' τίχλειν αὐτίκω, ἴσα ἡμέ-
τεροι ἐμῶσι, καὶ βίου κρατώσαστά καὶ χρεῶν χρεῖζοντι
μετάδοσι ποιήσαστά. καὶ ἥρος ὁ δὲ ἐνωτέου, ἀδελ-
φοῖς ἴσοι ἐπιπρήν ἄρροι. καὶ διδάξῃ πῶ τίχλειν αὐ-
τίκω, ἐὼ χρεῖζωσι μεταθάψῃ, ἄδω μεσθὸ καὶ ἑυχρα-
φῆ. ἢ ὄρκου γελῆσι τὴ καὶ ἀκροήσι, καὶ τῆς λοιπῆς ἀ-
πάσης μαθήσι, μετὰδοσι ποιήσαστά ἡσῶσι τε ἐμοῖσι,
καὶ τοῖσι πῶ ἐμῆ διδάξαστά. καὶ μαθήσι σιγησάμε-
νῶσι τε, καὶ ἀκροήσι νόμοι ἰτρικῶ. ἄλλω δὲ σὸ δὲ
ἢ, διατήμασι τε χρεῖσῶσι, ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων καὶ
δυνάμει καὶ κρίσει ἐμεῖν. ἢ ὅτι δηλήσῃ δὲ καὶ ἀδική ἐρ-
ξῃ. ἢ οὐ δύνω δὲ σὸ δὲ φάρμακα καὶ σὸ δὲ ἀιτησί, θα-
λάσῃσι. σὸ δὲ ὑψηλῶσι καὶ συμβουλίῳ τίωδε. ἡμῶσι
δὲ σὸ δὲ γυναικῶν φροσῶν δύνωσι. ἀγνοῶ δὲ καὶ ὁ
σίως ἀφ' ἑτέρῳ βίον τὸν ἐμῶν καὶ τίχλειν πῶ ἐμεῖν.
εὐ πῶ δὲ σὸ δὲ μὲν λιθῶντα. ἢ ἑργά-
ταισι αἰδράσι φροσῶσι τῆσι δὲ. εἰς οἰκίαν δὲ ὄρκου ἀέ-
σω, ἐπὶ ἀδύσῳσι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ὁκτὸς ἐὼν
πάσης ἀδικίης ἐκροήσι καὶ φροσῶσι τῆσι τε ἄλλῃσι " καὶ
ἀφροσῶσι ἐργῶσι, ὅτι τὴ γυναικῶν σῶσι " καὶ ἀ-
δύσῳσι, ἐλδῶσι τὴ καὶ δύνωσι. ἢ δὲ αὐτὸς ἐν θεοπέσι
ἢ ἴδω, ἢ ἀκροήσι, ἢ καὶ ἀδύσῳσι καὶ βίον ἀφρο-
σῶσι, ἢ μὴ χρεῖ πῶς ἐκ καλέσαστά ἑξω, σιγησῶσι, ἢ ἄ-
ρροι τῶν ἀμῶν ἢ τῶν ἑαυτῶν. ὄρκον μὲν οὖν αὐτῶν τοῖς θεοῖς
ἐπιτελέα ποιήσῃ, " καὶ μὴ ἑυχρῶσι, εἴῃ ἐπαύσαστά,
καὶ βίου καὶ τίχλης, δόξα ζῶσῶσι καὶ πῶσι ἀφροσῶσι,
εἰς τοῖς ἀιτησίον. ἢ ὄρκου ἀιτησίον δὲ καὶ ὑπεροχῶσι, πῶ-
σῶσι τῶσι.



Rex Apollinem Medicum, & A-
sculapium, Hygiamque & Pana-
ceam iureiurando affirmo, & Deos
Deasque omnes testor, me quantum
viribus & iudicio valuerō, quod
nunc iuro, & ex scripto spondeo
planè obseruaturū. Præceptorem

quidem qui me hanc artem edocuit, parentum lo-
co habiturum, eiq̃ue cum ad victum, tum etiam ad
vsum necessaria, grato animo communicaturum &
suppeditaturum. Eiusque posteros apud me eodem
loco quo germanos fratres fore, eosque si hanc artem
addicere volent, absque mercede & syngrapha edo-
cturum. Præceptionum quoque & auditionum,
totiusque reliquæ disciplinæ, cum meos & eius qui
me edocuit liberos, tum discipulos qui Medico iu-
reiurando nomen fidemque dederint, participes fa-
cturum, aliorum præterea neminem. Vitus quoque
rationem, quantum facultate & iudicio consequi po-
terō, ægris vtilem me præscripturum, eosque ab omni
noxia & iniuria vindicaturum. Neque cuiusquam
prohibitus adductus, alicui medicamentum lethale propi-
nabo, neque huius rei author erō. Neque simili ra-
tione mulieri pessum subdititium ad factum corrumpen-
dum exhibebo: sed castam & ab omni scelere pu-
ram, tum vitam, tum ætatem meam perpetuò præsta-
bo. Neque verò calculo laborantes secabo, sed magi-
stris eius artis peritis id muneris concedam. In quan-
cunque autem domum ingressus fuero, ad ægrotan-
tium salutem ingrediar, omnem iniuriæ inferendæ &
corruptelæ suspicionem procul fugiens, tum vel ma-
ximè retum venerearum cupiditatem, erga mulieres
iuxta ac viros, tum ingenuos, tum seruos. Quæ verò
inter curandum, aut etiam Medicinam minimè faci-
ens, in communi hominum vita, vel videro, vel au-
diero, quæ minimè in vulgus efferrī oporteat, ea arca-
na esse ratus, silebo. Hoc igitur iusiurandum si reli-
giosè obseruaro, ac minimè irritum fecero, mihi li-
ceat cum summa apud omnes existimatione perpe-
tuò vitam fœlicem degere, & artis vberimum fru-
ctum percipere. Quòd si illud violauerō & peierauerō,
contraria mihi contingant.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνομα: Δρ. Περικλής Ζαβρίδης, MD, MSc

Διεύθυνση Γραφείου: -

Τηλέφωνο Γραφείου: -

Fax: -

E-mail: -

Προσωπικά στοιχεία:

Ημερομηνία Γέννησης: 27 Σεπτεμβρίου 1977

Οικογενειακή κατάσταση: Παντρεμένος

ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΘΕΣΕΙΣ

1. Επιστημονικός Συνεργάτης στο Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου,
Συντονιστής του μαθήματος της Αναισθησιολογίας
2. Ιδιωτικό ιατρείο χρόνιου πόνου “Nicosia Pain Clinic”
3. Επιμελητής αναισθησιολογίας στο American Medical Centre

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Μεταπτυχιακές σπουδές

- Δίπλωμα στην Επείγουσα Ιατρική, 2012, Αθήνα, Ελλάδα
- Μάστερ στη Διαχείριση Πόνου, 2012, University of Leicester, UK
- Υποψήφιος Διδάκτορας στο Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Προπτυχιακές σπουδές:

- **Πτυχίο Ιατρικής**, 2005, Semmelweis University of Medicine, Βουδαπέστη, Ουγγαρία
- **Απολυτήριο Λυκείου** Λύκειο Κύκκου, 1995, Πάφος, Κύπρος

ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2012 - Σήμερα **Επιμελητής αναισθησιολογίας**

American Medical Centre, Nicosia, Cyprus

2012 **Ειδικευόμενος Αναισθησιολογίας**

Αναισθησιολογική Κλινική του νοσοκομείου St. Pierre, Βρυξέλλες,

Βέλγιο (τρεις μήνες)

2008 - 2012 **Ειδικευόμενος Αναισθησιολογίας**

Αναισθησιολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών
«Ιπποκράτειο»

2008 **Ιατρός**

Ιατρικό κέντρο Φύτης Πάφος, Κύπρος (τέσσερις μήνες),

2008 **Ιατρός**

Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών Νοσοκομείου «Ιασις», Πάφος,
Κύπρος (τέσσερις μήνες)

2007 - 2008 **Ιατρός**

Γενικό Νοσοκομείο Πάφου, Χειρουργική Κλινική (έξι μήνες) και
Παθολογική Κλινική (τέσσερις μήνες), Πάφος, Κύπρος

2006 - 2007 **Ειδικευόμενος Αναισθησιολογίας και Μονάδας Εντατικής
Θεραπείας**

Τμήμα Αναισθησιολογίας και Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό
Νοσοκομείο Δράμας, Ελλάδα

ΜΕΛΟΣ ΣΕ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΣΥΛΛΟΓΟΥΣ

Ιατρικοί Σύλλογοι

2012	Ιατρικός Σύλλογος Βελγίου
2007	Παγκύπριος Ιατρικός Σύλλογος
2005	Ιατρικός Σύλλογος Ουγγαρίας
2005	Πανελλήνιος Ιατρικός Σύλλογος

Οργανισμοί

2018 - Σήμερα	Αναισθησιολογική Εταιρεία Κύπρου (ΑΕΚ)	Αντιπρόεδρος
2017 - Σήμερα	NASC (National Anaesthesiologist Societies Committee) της ESA	Εκπρόσωπος ΑΕΚ
2014 - 2018	Αναισθησιολογική Εταιρεία Κύπρου (ΑΕΚ)	Μέλος
2014 - 2016	Κυπριακό Συμβούλιο Αναζωογόνησης (ΚΥΣΑΝ)	Μέλος

ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ:

- Υποτροφία του Πειραματικού-Ερευνητικού Κέντρου ΕΛΠΕΝ S.A Pharmaceuticals για τη μελέτη με τίτλο "Πειραματικό μοντέλο ηπατεκτομής σε χοίρους. Η επίδραση του αντιοξειδωτικού μορίου U-74389g (21-αμινοστεροειδές) στο ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα", 2012

- Υποτροφία από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αναισθησιολογίας για το σεμινάριο “Teach the Teacher”, Κρήτη, Ελλάδα, Νοέμβριος 2017 & Βελιγράδι, Σερβία, Απρίλιος 2018

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ:

- 2008 & 2014 Advance Life Support (ALS), Κύπρος
- 2010 Δίπλωμα Ελληνικής Εταιρείας Διαχείρισης Αεραγωγού, Αθήνα
- 2009 Σχεδιασμός & Δημοσίευση Κλινικών Μελετών, Αθήνα
- 2008 Advance Trauma Life Support (ATLS), Αθήνα

ΓΛΩΣΣΕΣ:

- Ελληνικά – Μητρική Γλώσσα
- Αγγλικά – Πολύ καλή γνώση
- Ουγγρικά – Καλή γνώση

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ:

- Άσθμα παιδικής ηλικίας και παράγοντες πρόκλησης. **Διπλωματική Εργασία**, 2005
- Σύγκριση της συνδυασμένης γενικής-επισκληρίδιας αναισθησίας με συνεχή επισκληρίδια αναλγησία ελεγχόμενη από τον ασθενή έναντι γενικής αναισθησίας και ενδοφλέβιας αναλγησίας ελεγχόμενης από τον ασθενή στην αποκατάσταση του αορτικού ανευρύσματος. **Διπλωματική Εργασία**, 2012

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ:

1. U-74389G Significantly Reduced TNF- α in a Swine Model of Acute Liver Ischemia-Reperfusion Injury

Periklis Zavridis, Georgios Vlachos, Anthony Lisacek-Kiosoglous, Andrew Georgiou, Maria Tsitskari, Constantinos Hadjileontis, Ioannis Patrikios, Apostolos Papalois, George Zografos, Konstantinos Toutouzas
Biochem Physiol 8: 248. doi: 10.4172/2168- 9652.1000248

2. The role of interventional oncology in the treatment of colorectal cancer liver metastases - A review

Maria Tsitskari, Dimitris Filippiadis, Chrysostomos Kostantos, Kostantinos Palialexis, **Periklis Zavridis**, Nikolaos Kelekis, Elias Brountzos
Annals of Gastroenterology 2019; 32 (2): 1-9, DOI: <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0338>

3. Percutaneous, computed tomography guided neurolysis using continuous radiofrequency for pain reduction in oncologic patients.

Zavridis P, Tsitskari M, Mazioti A, Filippiadis D.
J. Cancer Metastasis Treat 2017;3:60-4

ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ:

1. CT-Guided percutaneous Radiofrequency Ablation of the Gasserian Ganglion for Trigeminal Neuralgia.

P. Zavridis¹, V. Panaretou¹, E. Anastasiou², M. Tsitskari³
doi:10.26226/MORRESIER.5D402FA08F2158D25EC125EC

2. Efficacy and Safety of Long-Term Administration of Different Agents via Implanted Intrathecal Pumps for the Treatment of Persistent Chronic Pain and Spasticity

A. Kolotoura¹, **P. Zavridis**², M. Kyritsa¹, C. Mpizios¹, V. Panaretou², E. Anastasiou¹

Doi:10.26226/MORRESIER.5D402FA08F2158D25EC125EC.

3. CT-Guided percutaneous Neurolysis with Continues or Pulse Radiofrequency for Pain Palliation in Oncologic Patients.

Zavridis P., Filippiadis D., Mazioti A., Ioannou A., Tsitskari M
Regional Anesthesia & Pain Medicine: September/October 2016 - Volume 41 - Issue 5 - p e1–e162. doi: 10.1097/AAP.0000000000000469

4. Safety And Early Results of Ct-Guided Intramuscular Injection Of Botulinum Toxin-A for the Management of Myofacial Pelvic Pain

Zavridis P., Moreland A., Minwell G., Kieger A., Yim D., Hong K.
Regional Anesthesia & Pain Medicine: September/October 2016 - Volume 41 -
Issue 5 - p e1–e162. doi: 10.1097/AAP.0000000000000469

5. The Effect of PEEP on Respiratory System Compliance and SpO₂ during laparoscopic procedures in morbidly Obese Patients

M. Perdiou, A. Louizos, T. Kupreou, **P. Zavrides**

European Journal of Anaesthesiology – Volume 26 – ISSN 0265-0215, June 2009

6. The Impact of an elevation pillow on the intubation conditions in morbidly Obese Patients

M. Perdiou, A. Louizos, **P. Zavrides**, T. Kupreou

European Journal of Anaesthesiology. Volume 26 – ISSN 0265-0215, June 2009

7. Ropivacaine 0.2% vs Levovupivacaine 0.125% combined with fentanyl for epidural analgesia after abdominal aortic aneurysm repair

V. Panaretou, C. Loizou, K. Filis, I. Papazoglou, V. Tsirtsiridou, F. Kostopoulou, **P. Zavridis**, M. Gouliami

European Journal of Pain 13(2009)S55-S285(S185)

8. Preoperative use of gabapentin in the management of postoperative pain in patients undergoing breast surgery

V. Panaretou, **P. Zavridis**, C. Panaretou, I. Kouroukli, A. Louizos

European Journal of Pain 13(2009)S55-S285(S194)

9. Comparison of two different concentrations of ropivacaine for postoperative patient-controlled lumbar epidural analgesia after major abdominal surgery

V. Panaretou, **P. Zavridis**, I. Papazoglou, I. Kouroukli, A. Louizos

European Journal of Pain 13(2009)S55-S285(S248)

10. Efficacy of chemical adhesiolysis in patients suffering from low back pain and low extremity pain: a retrograde analysis

I. Kouroukli, **P. Zavridis**, T. Kypraiou, M. Hatzis, I. Makri, V. Panaretou

European Journal of Pain, Supplements, vol. 4, issue 1, pages 16

ΣΥΝΕΔΡΙΑ - ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ - ΣΥΜΠΟΣΙΑ :

1. 2nd Seminar on Obstetric Anaesthesia and Analgesia, 18 February 2006,
Thessaloniki, Greece

2. 12th Meeting on Anaesthesiologist “Protocols of Preanaesthetic” 11 March 2006, Alexandroupoli, Greece
3. 8th Hellenic Congress of Regional Anaesthesia, Pain Therapy & Palliative Care, 19-21 May 2006, Olympian Village, Greece
4. 5th Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC) Pain in Europe, 13-16 September 2006 Istanbul, Turkey
5. 4th European Congress of Emergency Medicine, 4-8 October 2006, Heraklion, Greece
 - Workshop “Management of the Difficult Airway: From Bag-Value-Mask Ventilation to Fiberoptics”
 - Workshop “Basics of mechanical Ventilations Strategies in EM”
 - Workshop “Regional Blocks for the Emergency Physician I”
6. 6th Hellenic Congress of Pain, 19-22 October 2006, Chania, Greece
7. Scientific Symposium “New Trends on Resuscitation: Implementation and Increase of Survival”, 19-20 January 2007, Nicosia, Cyprus
8. Seminar on “Intensive Care”, 26 January 2007, Nicosia, Cyprus
9. Seminar on “New Treatment for Diabetes Mellitus Type II”, 4 October 2007, Limassol, Cyprus
10. Meeting on Paediatric Gastroenterology, 13 October 2007, Pafos, Cyprus
11. 3rd Meeting on Cardiology, 19-21 October 2007, Pafos, Cyprus
12. 12th Meeting on Surgery & Trauma, 6 November 2007, Pafos, Cyprus
13. Seminar on “Emergency Medicine”, 28 March 2008, Pafos, Cyprus
14. Meeting on Obstetric Anaesthesia & Analgesia, 1 November 2008, Athens,

Greece

15. Meeting on Emergency Medicine in a Modern Emergency Department, 13 December 2008, Trikala, Greece
16. Meeting of Anaesthesiology, 7 February 2009, Athens, Greece
17. 18th Hellenic Congress of Anaesthesiology, 6-10 May 2009, Rodos, Greece
18. 6th Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC) Pain in Europe, 9-12 September 2009 Lisbon, Portugal
19. Workshop “Radiology in Anaesthesiology”, 16 November 2009, Athens, Greece
20. 8th Meeting on “Cancer pain & Fibrinomyalgia”, 20-21 November 2009, Athens, Greece
21. 12th Meeting on “Intensive care and Emergency Medicine, Monitoring”, 27-28 November 2009, Athens, Greece
22. 5th Cyprus Congress of Anaesthesiology, 4-5 December 2009, Nicosia, Cyprus
23. Meeting on “Education is essential tool for improvement the quality in Anaesthesiology”, 25 February 2010, Thessaloniki, Greece
24. Workshop “New methods for Teaching and Learning. Experience Teaching in Anaesthesiology”, 26 February 2010, Thessaloniki, Greece
25. ESA Autumn Meeting, 5-6 November 2010, Budapest, Hungary
26. Meeting on “B” Blockers in Anaesthesiology today. 12 March 2011, Athens, Greece
27. 12th Cadaver Workshop of the BARA, 21 January 2012, Brussels, Belgium
28. Certificate of 32 hours clinical lesson for the diploma of European Society, 25-30 May 2012, Athens, Greece
29. 17th ESRA Cadaver Workshop, 22-23 February 2013, Innsbruck, Austria

30. 2nd Clinical Teachers Workshop for students, 4 September 2014, St George Medical School, Nicosia, Cyprus
31. 13th Congress of Anesthesiology and Intensive Medicine of North Greece, 25-28 September 2014, Thessaloniki, Greece
32. Introduction to WPBA (Work Place Based Assessment) Training, 02 October 2014, St George's Medical School, Nicosia, Cyprus
33. Meeting of Anaesthesiology Society of Cyprus, 22 November 2014, Nicosia, Cyprus
34. 2nd Congress on Pre-Hospital & Emergency Medicine, 14-15 March 2015, Nicosia, Cyprus
35. Euroanesthesia 2015, 28 May - 2 June 2015, Berlin, Germany
36. OSCE (Objective Structured Clinical Examination) Examiner Training, 29 June 2015, St George's Medical School, Nicosia, Cyprus
37. 9th Congress of the European Pain Federation (EFIC), 2-5 September 2015, Vienna, Austria
38. 3rd Clinical Teachers Workshop for CS and T Year Clinical Placements, St George's Medical School, Nicosia, Cyprus
39. 16th panhellenic congress of regional anaesthesia, pain management & palliative care, 1-4 October 2015, Kavala, Greece
40. ERC New Guidelines 2015, 14 November, Athens, Greece
41. Certificate of attendance to the Committee for the European Education in Anaesthesiology (CEEAA) Course for the diploma of European Society, 4-6 December 2015, Athens, Greece
42. Certificate of attendance to the Committee for the European Pain Federation. 1st

- Course for Continue Education in Algology. 12-13 February 2016, Athens, Greece
43. Certificate of attendance to the Committee for the European Education in Anaesthesiology (CEEA). Course for the diploma of European Society, 22-23 April 2016, Athens, Greece
 44. Meeting of Anaesthesiology Society of Cyprus, 7 May 2016, Limassol, Cyprus
 45. Certificate of attendance to the Committee for the European Pain Federation. 2nd Course for Continue Education in Algology. 10-11 June 2016, Athens, Greece
 46. 35th Annual ESRA Congress - State of the Art Safety Standards in Regional Anaesthesia. 7-10 September 2016, Maastricht, Netherlands
 47. 14th Congress of Anesthesiology and Intensive Medicine of North Greece, 15-18 September 2016, Thessaloniki, Greece
 48. Certificate of attendance to the Committee for the European Pain Federation. 3rd Course for Continue Education in Algology. 30th September & 1st October 2016, Athens, Greece
 49. Certificate of attendance to the Committee for the European Pain Federation. 2st Course for Continue Education in Algology. 25-26 November 2016, Athens, Greece
 50. Certificate of attendance to the Committee for the European Education in Anaesthesiology (CEEA) Course for the diploma of European Society, 2-3 December 2016, Athens, Greece
 51. 1st International Course Minimally Invasive Spine Surgery on Fresh Frozen Cadaveric Specimens”, 16-19 February 2017, Alexandroupoli, Greece
 52. Interventional Oncology Seminar, 13 May 2017, Nicosia, Cyprus

53. International Symposium Algos 2017, 25-28 May 2017, Rhodes, Greece
54. Euroanesthesia 2017, 3 - 5 June 2017, Geneva, Switzerland
55. 9th Panhellenic Congress of Interventional Radiology, 30 June-2 July, Thessaloniki, Greece
56. 36th Annual European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy Congress 13-16 September 2017, Lugano, Switzerland
57. Meeting of Specialists in Pain Medicine, 21-22 October 2017, Vitina, Arkadia, Greece
58. ESA Simulation Masterclass in Adult Procedural Sedation Analgesia – Simple and Safe, 23-24 October 2017, Mainz, Germany
59. ESA Teach the Teacher Course, 30 October - 3 November 2017, Creta, Greece
60. 8th Congress of Anaesthesiology Society of Cyprus, 3-4 November 2017, Larnaca, Cyprus
61. ESA Focus Meeting on Perioperative Medicine, 9-10 November 2017, Tel Aviv, Israel
62. Certificate of attendance to the Committee for the European Education in Anaesthesiology (CEEA) Course for the diploma of European Society, 8-9 December 2017, Athens, Greece
63. 10th Panhellenic Congress of Hellenic Headache Society, 15-17 March 2018, Athens, Greece
64. 2nd International Spinal Analgesic Drug Delivery Symposium, 6-7 April 2018, Rotterdam, Netherlands
65. ESA Teach the Teacher Course, 16 - 20 April 2018, Belgrade, Serbia
66. Meeting of Cyprus Resuscitation Council, 21 April 2018, Nicosia, Cyprus

67. 18th Panhellenic congress for regional, pain and palliative medicine, 17-20 May 2018, Corfu, Greece
68. Euroanesthesia 2018, 2 - 4 June 2018, Copenhagen, Denmark
69. Monothematic symposium - Perioperative Analgesia: Surgical wound catheter techniques & peripheral nerve blocks - current update, 28 September 2018, Athens, Greece
70. Patient blood management symposium, 2 November 2018, Iasi, Romania
71. 12th Panhellenic Congress of Algology, 8-10 November 2018, Athens, Greece
72. 6th International Bio-Medical Scientific Cyprus Congress, November 15 - 17, 2018, School of Medicine, European University Cyprus
73. Euroanesthesia 2019, 1 - 3 June 2019, Vienna, Austria
74. 11th Congress of the European Pain Federation EFIC®, 4 - 7 September 2019, Valencia, Spain

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΛΠΙΑ (POSTERS)

1. **Study of the role of U-74389G (21 – aminosteroid) antioxidant molecule in pig liver ischemia injury.** Zavridis P, Hadjileontis C, Yiallouris A, Stephanou A, Patrikios I, Toutouzas K. 4th International Multithematic Scientific Bio-Medical Congress 2017, Nicosia, Cyprus.
2. **Perioperative transfusion predicts poor prognosis after hepatectomy for colorectal metastases.** Zavridis P., Tsitskari M., Petrou A., Neofytou K. Euroanaesthesia 2017
3. **Percutaneous spinal infiltration review of different techniques and possible approaches.** P. Zavridis, D. Philippiadis, M. Tsitskari, A. Mazioti, D. Kelekis,

A. Kelekis.

9th Congress of the European Pain Federation, 2015

4. **Trans-foramina infiltration through the ipsilateral facet joint for pain relief in case of cervical radiculopathy: clinical experiences and results.** P. **Zavridis**, D. Filippiadis, M. Tsitskari, A. Mazioti, D. Kelekis, A. Kelekis. 9th Congress of the European Pain Federation, 2015

5. **Satisfaction of women after regional anesthesia for delivery with caesarian section.**

A Mpekiari, **P Zavridis**, N Tsaggaridou, X Alevra, M Karanikola, Chr Staikou. 14th Hellenic Congress of Regional Anesthesia & Chronic Pain, Kalamata, Greece, 2012

6. **Hemodynamics in patients with arterial hypertension with or without medication undergoing abdominal aortic surgery.** Panaretou V, Loizou C, **Zavridis P**, Sanidas G, Aleura X, Filis K, Gouliami M. 19th Congress of Anaesthesiology, Alexandroupoli, 12-15 May 2011

7. **Hemodynamics with impedance cardiography in patients undergoing abdominal aortic surgery. A comparison between combined general-epidural anesthesia and general anesthesia alone.** Panaretou V, Loizou C, **Zavridis P**, Gioni P, Filis K, Kremastinou F, Gouliami. 19th Congress of Anaesthesiology, Alexandroupoli, 12-15 May 2011

8. **Endoscopic Gastric Stenting in the Treatment of Staple Line Leakage following Laparoscopic Sleeve gastrectomy.** Papis C., Dardamanis D., Michalopoulos N.V., **Zavridis P.**, Stamou K.M., Menenakos E., Albanopoulos

K., Louizos A., Leandros E., Romanos A. New European Surgical Academy Congress 2009

9. **Surgical interventions in management of low back pain. Results after 6 months.** **Zavridis P**, Kypraiou T, Chatzis M, Pagonidou K, Panaretou V, Makri I, Kouroukli I, 8th Meeting of Hellenic Society of Algology

ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

1. **CT-Guided Gasserian Ganglion Continuous Radiofrequency Ablation for the Treatment of Trigeminal Neuralgia**

M. Tsitskari, **P. Zavridis**, D.K. Filippiadis

CIRSE 2019, 07 - 11 September 2019, Barcelona, Spain

2. **Epidural Hematoma after placement of epidural catheter for chronic pain**

Zavridis P, Tsitskari M

12th Panhellenic Congress of Algology, 8-10 November 2018, Athens, Greece

3. **The evaluation of the efficacy and the safety of percutaneous, CT guided neurolysis using continuous and pulse radiofrequency for pain reduction in oncologic patients**

Zavridis P, Panaretou V, Tsitskari M, Anastasiou E

12th Panhellenic Congress of Algology, 8-10 November 2018, Athens, Greece

4. **Implantable intrathecal pumps for chronic pain. Review of first ten cases in Cyprus**

Zavridis P, Panaretou V, Pitsilli St, Mina G, Anastasiou M

12th Panhellenic Congress of Algology, 8-10 November 2018, Athens, Greece

5. **Anaesthetist and Anaesthesia. What does the society know for these?**

Zavridis P, Kouroukli E, Gioni P, Gravia E, Alevra X, Bastas E, Stamos G,

Gouliami M 19th Congress of Anaesthesiology, Alexandroupoli, Greece, 2011

ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΣ ΟΜΙΛΗΤΗΣ

1. **Advance techniques for pain management**

6th International Bio-Medical Scientific Cyprus Congress, November 15 - 17,

2018, School of Medicine, European University Cyprus

2. Discussion of surgical wound catheter techniques

Monothematic symposium - Perioperative Analgesia: Surgical wound catheter techniques & peripheral nerve blocks - current update, 28 September 2018, Athens, Greece

3. Cardiac Arrest in the Operating Room, Diagnosis & Treatment

Meeting of Cyprus Resuscitation Council, 21 April 2018, Nicosia, Cyprus

4. Perioperative outcomes, diagnosis and management of patients with obstructive sleep apnea

8th Congress of Anaesthesiology Society of Cyprus, 3-4 November 2017, Larnaca, Cyprus

5. Cancer Pain - The role of Anaesthetist

9th Panhellenic Congress of Interventional Radiology, 30 June-2 July 2017, Thessaloniki, Greece

6. Pain control techniques

Interventional Oncology Seminar, 13 May 2017, Nicosia, Cyprus

7. Spinal Injections

1st International Course Minimally Invasive Spine Surgery on Fresh Frozen Cadaveric Specimens”, 16 February 2017, Alexandroupoli, Greece

8. Management of Neuropathic Pain

23rd Yearly Congress of Medical Chamber of Nicosia & Kyrineia “Hippokrates”, Nicosia, Cyprus

EΚΠΑΙΔΕΥΤΗΣ

1. Ankle Joint Block

Regional Anaesthesia Hands-On workshops, ESRA Hellas, 1 December 2018, Athens, Greece

2. ALS Instructor

CyRC Training Center, 8 June 2018, Nicosia, Cyprus

3. ILS Instructor

CyRC Training Center, 23 February 2018, Nicosia, Cyprus

4. Intravenous Regional Anesthesia

Regional Anaesthesia Hands-On workshops, ESRA Hellas, 18 November 2017
Athens, Greece

5. Spinal Injections. Hands on Cadaver Workshop

1st International Course Minimally Invasive Spine Surgery on Fresh Frozen
Cadaveric Specimens”, 16 February 2017, Alexandroupoli, Greece

ΜΕΛΟΣ ΣΕ ΣΤΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

1. Oral Presentations

12th Panhellenic Congress of Algology, 8-10 November 2018, Athens, Greece

2. Lessons learned from Quality Assessment and Safety Databases in RA. Lecturer:

Th. Volk, 18th Panhellenic congress for regional, pain and palliative medicine,
17-20 May 2018, Corfu, Greece

3. ERAS protocols (Enhanced Recovery after surgery protocols): The surgeon's experience Lecturer: Kyriakos Neophytou, 8th Congress of Anaesthesiology Society of Cyprus, 3-4 November 2017, Larnaca, Cyprus

4. Symposium “Chronic pain in chronic drug users”, Meeting of Specialists in Pain Medicine, 21-22 October 2017, Vitina, Arkadia, Greece

5. Satellite Lecture “Management of anticoagulant therapy for patients undergo elective surgeries” Lecturer: Eleni Arnaoutoglou, Meeting of Anaesthesiology Society of Cyprus, 7 May 2016, Limassol, Cyprus

6. ERC New Guidelines 2015, 14 November, Athens, Greece

7. 2nd Congress on Pre-Hospital & Emergency Medicine, 14-15 March 2015, Nicosia, Cyprus

ΜΕΛΟΣ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

- Coordinator for the Yearly Meeting (7/5/2016) of Anaesthesiology Society of Cyprus
- Member of scientific committee of 1st International Course Minimally Invasive Spine Surgery on Fresh Frozen Cadaveric Specimens”, Alexandroupoli, Greece
- Vice president of organising committee of 8th Congress of Anaesthesiology Society of Cyprus

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Διοίκηση

Εκπρόσωπος της Αναισθησιολογικής Εταιρίας Κύπρου στην ESRA Hellas

Διδασκαλία

- First Aid for Professional Drivers in White City College, Nicosia, Cyprus, 2014
- Εκπαιδευτής ALS από τον Μάιο του 2014
- Διδασκαλία στο St George’s Medical School of Nicosia από το Σεπτέμβριο του 2014

Σεμινάρια στο St George’s Medical University Nicosia

1. 2nd Clinical Teachers Workshop for students, 4 September 2014, St George Medical School, Nicosia, Cyprus
2. Introduction to WPBA (Work Place Based Assessment) Training, 02 October 2014, St George’s Medical School, Nicosia, Cyprus
3. OSCE (Objective Structured Clinical Examination) Examiner Training, 29

June 2015, St George's Medical School, Nicosia, Cyprus

4. 3rd Clinical Teachers Workshop for CS and T Year Clinical Placements, St George's Medical School, Nicosia, Cyprus
5. 4th Clinical Teachers Workshop for CS and T Year Clinical Placements. 1st September 2016, St George's Medical School, Nicosia, Cyprus

Άλλα σεμινάρια:

- Chronic Pain, 24/3/2018, Πόλη Χρυσοχούς, Paphos Lions Club
- Chronic Pain, 29/1/2016, Πάφος, Paphos Lions Club
- Diabetic Neuropathy, 4/12/2015, Πάφος, Cyprus Diabetes Association
- Cancer Pain, 4/2/2015, Πάφος, Neapolis University of Pafos
- Chronic Pain, 25/1/2014, Πάφος, Apollonion Private Hospital

Άρθρα στον τύπο:

- Κεφαλαλγίες η μάστιγα της εποχής μας (Headaches). www.newsbomb.com.cy
23.12.2016
- Χρόνιος Πόνος (Chronic Pain). www.newsbomb.com.cy 15.12.2015
- Εγρήγορση (Awareness) κατά την Γενική Αναισθησία. www.sigmalive.com
24.01.2015
- Ανώδυνος Τοκετός με Επισκληρίδιο Αναλγησία (Epidural Analgesia during delivery). www.ladytimes.com.cy

Στους γονείς μου και στην σύζυγο μου Δρ Μαρία Τσιτσάκη

ΠΡΟΛΟΓΟΣ – ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Το σύνδρομο ισχαιμίας – επαναιμάτωσης διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην χειρουργική του ήπατος, τόσο στις μεταμοσχεύσεις ήπατος, όσο και στις ηπατεκτομές που συνδυάζονται με αγγειακό αποκλεισμό για τον έλεγχο της αιμορραγίας. Στην δεύτερη περίπτωση, που είναι και το αντικείμενο της παρούσας διδακτορικής διατριβής, η δυσμενής επίδραση του συνδρόμου ισχαιμίας – επαναιμάτωσης στην αύξηση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας έχει μελετηθεί και αποδειχθεί σε πλήθος μελετών, όπως μπορεί να διαπιστωθεί μετά από μια ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που εξετάζουν την παθογένεση και τις επιπτώσεις του συνδρόμου αυτού στα διάφορα όργανα, όπως στην καρδιά, τον εγκέφαλο, το ήπαρ, το νεφρό και το έντερο. Ωστόσο, παρά τον μεγάλο βιβλιογραφικό όγκο σχετικά με το ρόλο του συνδρόμου ισχαιμίας – επαναιμάτωσης στο ήπαρ, δεν έχουν γίνει ακόμα σημαντικά βήματα προς την αντιμετώπιση ή καλύτερα την πρόληψη του, ενώ υπάρχουν ακόμα αρκετά αδιευκρίνιστα σημεία ως προς τους τρόπους, φαρμακευτικούς ή μη, που έχουν προταθεί στο παρελθόν ως προς αυτή τη κατεύθυνση.

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου ισχαιμίας - επαναιμάτωσης, όπως καταγράφεται στη βιβλιογραφία, προσανατολίζεται κυρίως σε δύο βασικές κατευθύνσεις: στον περιορισμό της παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου - ROS (Reactive Oxygen Species) και στην παρεμπόδιση της μεταφοράς των φλεγμονωδών σημάτων. Τα λαζαροειδή είναι αντιοξειδωτικά στεροειδικά μόρια τα οποία διαθέτουν την ιδιότητα μεμβρανικής σταθεροποίησης και επιπρόσθετα διαθέτουν κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες έναντι της σιδηροεξαρτώμενης λιπιδικής

υπεροξειδωσης. Επιπλέον, ενισχύουν την κυτταροπροστατευτική δράση τους αναστέλλοντας την απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος, μειώνοντας την ενεργοποίηση των κυττάρων Kupffer και αναστέλλοντας την παραγωγή και απελευθέρωση κυτοκινών οδηγώντας σε μείωση του οξειδωτικού stress.

Τα λαζαροειδή έχουν μελετηθεί σαν αντιοξειδωτικά μόρια σε πολλά ζωικά πρότυπα και οι περισσότερες μελέτες καταγράφουν την θετική επίδραση των λαζαροειδών στο σύνδρομο ισχαιμίας - επαναιμάτωσης. Ορισμένα αντικρουόμενα αποτελέσματα των δημοσιευμένων μελετών μπορούν να αποδοθούν στη χρήση διαφορετικών ζωικών προτύπων, τον πειραματικό σχεδιασμό, τον χρόνο για τον οποίο η ισχαιμία και επαναιμάτωση προκαλείται, στο αν χρησιμοποιείται ολική ή μερική απόφραξη αγγείων, στη δόση του λαζαροειδούς, και στην ακριβή χρονική περίοδο που χορηγείται αυτό. Σκοπός της παρούσας πειραματικής μελέτης είναι η δοκιμή του λαζαροειδούς U-74389G σε ζωικό πρότυπο χοίρου και συγκεκριμένα σε πρωτόκολλο ισχαιμίας - επαναιμάτωσης ήπατος μετά από αριστερή ηπατεκτομή με χειρισμό Pringle.

Τα πειράματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής πραγματοποιήθηκαν στο πρότυπο πειραματικό χειρουργείο του Ερευνητικού, Εκπαιδευτικού και Πειραματικού Κέντρου ELPEN, με την υποστήριξη της Α΄ Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Πρωτίστως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Χειρουργικής κ. Κωνσταντίνο Τούτουζα, επιβλέπον μέλος της διδακτορικής μου διατριβής, για την ευκαιρία που μου έδωσε να εργασθώ υπό την επίβλεψή του στο παρόν ερευνητικό πρωτόκολλο και την καθοδήγηση του μέχρι την ολοκλήρωση του. Οι εύστοχες

παρατηρήσεις του και η διαρκής προσήλωση του στην παρούσα έρευνα ήταν καθοριστικής σημασίας για την περαίωση της.

Ευχαριστώ από καρδιάς για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν τους Καθηγητές Χειρουργικής κ. Γεώργιο Ζωγράφο και κ. Εμμανουήλ Λέανδρο που μου εμπιστεύτηκαν την ανάθεση του συγκεκριμένου θέματος, για την καθοδήγηση τους και την καθοριστική συνεισφορά στην επιτυχή εκτέλεση του πειραματικού πρωτοκόλλου.

Επίσης, οφείλω να ευχαριστήσω εκ βαθέων τον Αναπληρωτή Καθηγητή και Διευθυντή του Ερευνητικού, Εκπαιδευτικού και Πειραματικού Κέντρου ELPEN κ. Απόστολο Παπαλόη για την καθοριστική του συμβολή στη διαμόρφωση του ερευνητικού πρωτοκόλλου και την ουσιαστική συμμετοχή του στην πραγματοποίηση των πειραμάτων.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω και όλους τους εργαζομένους του Ερευνητικού, Εκπαιδευτικού και Πειραματικού Κέντρου ELPEN, χωρίς την τεχνογνωσία των οποίων, δε θα είχαν πραγματοποιηθεί με επιτυχία τα πειράματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής

Τέλος, δε θα μπορούσα να παραλείψω να εκφράσω θερμές ευχαριστίες στον καθηγητή Ιωάννη Πατρίκιο για τις εύστοχες παρατηρήσεις του πάνω στη μεθοδολογία του ερευνητικού μέρους και τη συμβολή του στην αποπεράτωση της συγκεκριμένης μελέτης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το σύνδρομο ισχαιμίας - επαναιμάτωσης κατά τη διάρκεια μείζονων χειρουργικών επεμβάσεων στο ήπαρ έχει συσχετιστεί με μια ευρεία ποικιλία παθοφυσιολογικών αλλαγών που έχουν ως αποτέλεσμα την ηπατική δυσλειτουργία και την αυξημένη μετεγχειρητική νοσηρότητα. Η βλάβη ισχαιμίας - επαναιμάτωσης (IRI) είναι μια επιπλοκή που συμβαίνει όταν η ροή του αίματος σε ένα όργανο περιορίζεται, ακολουθούμενη αμέσως μετά από άρση του αποκλεισμού της αγγειακής κυκλοφορίας και νέα ροή αίματος, γεγονός που οδηγεί σε αλλοιώσεις της φυσιολογίας του οργάνου μέσω ενός πολύπλοκου μηχανισμού που περιλαμβάνει μικροαγγειακές βλάβες, αυξημένη παραγωγή δραστικών ενώσεων οξυγόνου από τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, φλεγμονώδη απόκριση κατά την οποία τα λευκά αιμοσφαίρια δεσμεύονται στο ενδοθήλιο των τριχοειδών αποφράσσοντας τα και παράγοντας φλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως ιντερλευκίνες και ελεύθερες ρίζες, καθώς και αυξημένη απόπτωση. Μεταξύ των φαρμακολογικών παρεμβάσεων για τη μείωση της βλάβης ισχαιμίας - επαναιμάτωσης σε διάφορα όργανα έχουν προταθεί τα λαζαροειδή, μια ομάδα συνθετικών αμινοστεροειδών χωρίς γλυκοκορτικοειδική δράση που αναστέλλουν την εξαρτώμενη από το σίδηρο υπεροξειδωση των λιπιδίων.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να προσδιοριστεί κατά πόσον η διεγχειρητική χορήγηση του λαζαροειδούς U-74389G μπορεί να μειώσει την επίδραση του συνδρόμου ισχαιμίας- επαναιμάτωσης του ήπατος σε χοίρους Landrace που υποβάλλονται σε αριστερή ηπατεκτομή με χειρισμό Pringle.

Μέθοδοι: Δεκατέσσερις χοίροι (30 ± 2 Kgr) τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: στην ομάδα A ($n = 7$) χορηγήθηκε το λαζαροειδές U-74389G αμέσως μετά την άρση του

αγγειακού αποκλεισμού Pringle και την έναρξη της επαναιμάτωσης, ενώ στην ομάδα B (ομάδα ελέγχου, n = 7) δεν χορηγήθηκε καμία ουσία. Δείγματα αίματος ελήφθησαν σε τέσσερις φάσεις: 1) πριν από τον αγγειακό αποκλεισμό 2) 30 λεπτά μετά τον αγγειακό αποκλεισμό και την έναρξη επαναιμάτωσης 3) δύο ώρες μετά την ηπατεκτομή και 4) 24 ώρες μετά την ηπατεκτομή. Πραγματοποιήθηκαν ποσοτικές αναλύσεις των φλεγμονωδών δεικτών IL-1β, IL-10, IFN-α, IFN-γ, TNF-α, IL-4 και IL-8. Για την ιστοπαθολογική αξιολόγηση του αριθμού των ουδετερόφιλων, των λεμφοκυττάρων, των μακροφάγων και των αποπτωτικών σωμάτων στο ήπαρ στις δύο ομάδες, λήφθηκαν δείγματα που περιλάμβαναν τουλάχιστον ένα μεγάλο αγγείο στις φάσεις 3 και 4.

Αποτελέσματα: Η ιστολογική ανάλυση αποκάλυψε την παρουσία φλεγμονής και απόπτωσης, της ίδιας έντασης και στις δύο ομάδες. Η βιοχημική ανάλυση αποκάλυψε στατιστικά σημαντική μείωση ($P < 0,01$) του TNF-α στις φάσεις 2,3 και 4 και της IFN-α ($P = 0,02$) στη φάση 4 στην ομάδα A σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Συμπεράσματα: Η προ-αποπτωτική χημειοκίνη TNF-α ήταν σημαντικά μειωμένη κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών μετά τη χορήγηση του αντιοξειδωτικού U-74389G στην ομάδα A ενώ η IFN-α παρουσίασε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα στη φάση 4 στην ίδια ομάδα, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, η επίδραση του U-74389G δεν φαίνεται να επηρεάζει τη φλεγμονή και την απόπτωση σε ιστολογικό επίπεδο. Με βάση τα αποτελέσματα από τα επίπεδα των κυτταροκινών TNF-α και IFN-α στον ορό αίματος των πειραματόζωων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι το λαζαροειδές U-74389G μπορεί να έχει θετική επίδραση στο σύνδρομο ισχαιμίας - επαναιμάτωση

του ήπατος, η οποία αντανakλάται στα χαμηλότερα επίπεδα αυτών των συγκεκριμένων κυτοκινών.

Λέξεις-κλειδιά: λαζαροειδή, U-74389G, ήπαρ, ισχαιμία, επαναιμάτωση, TNF-α.

ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ – ABSTRACT

Introduction: Ischemia and reperfusion of liver during hepatic surgery and trauma has been associated with a wide variety of pathophysiological changes resulting to hepatic dysfunction and increased postoperative morbidity. Ischemia reperfusion injury (IRI) is a complication that occurs when blood flow is restricted to an organ followed by reflow, which leads to alterations in the physiology of the organ through a complicated mechanism that includes microvascular injury, increased production of reactive oxygen species from activated endothelial cells, inflammatory response during which white blood cells bind to the endothelium of capillaries obstructing them and inflammatory factors such as interleukins and free radicals are produced in response to tissue damage, and increased apoptosis. Among the pharmacological interventions to reduce IRI in various organs are lazarets, a group of synthetic aminosteroids with no glucocorticoid action that inhibit iron-dependent lipid peroxidation

Aim: The aim of this study was to determine whether intraoperative administration of the lazaret U-74389G can reduce inflammatory activity in landrace pigs undergoing hepatectomy with Pringle maneuver.

Methods: Fourteen landrace pigs (30 ± 2 Kgr) were randomized into two groups: in group A (n =7) lazaret U-74389G was administrated immediately after the Pringle maneuver was removed while in group B (control group, n= 7) it was not. Blood samples were obtained at four phases: 1) before clamping 2) 30 minute after clamping removal and beginning of reperfusion 3) two hours after hepatectomy and 4) 24 hours after hepatectomy. Quantitative analyses of the inflammatory markers IL-1 β , IL-10,

IFN- α , IFN- γ , TNF- α , IL-4, and IL-8 were performed. In order to histopathologically evaluate the number of neutrophils, lymphocytes, macrophages and apoptotic bodies in liver in the two groups, samples which included at least one big vessel were taken at phases 3 and 4.

Results: Histological analysis revealed the presence of inflammation and apoptosis, of the same density, in both groups. Biochemical analysis revealed a statistically significant decrease ($P < 0.01$) of TNF- α at phases 2, 3 and 4 and of IFN- α ($p = 0.02$) at phase 4 in group A compared to control group.

Conclusion: Pro-apoptotic chemokine TNF α was significantly reduced for 24 hours after the administration of antioxidant U-74389G in group A while IFN- α was significantly reduced at phase 4 in group A. However, the effect of U-74389G did not appear to be obvious in terms of inflammation and apoptosis in histological evaluation. Based on the results from the serum levels of TNF- α and IFN- α in blood serum of the treated experimental animals we can possibly conclude that the lazaroid U-74389G could have a positive effect on liver IRI which is reflected by the lower levels of these specific cytokines.

Key Words: lazaroid; U-74389G; liver; swine; reperfusion; TNF- α .



Prometheus - Michelangelo Merisi da Caravaggio (1571–1610)

«κελαινόβρωτον δ' ἦπαρ ἐκθοινήσεται. τοιοῦδε μόχθου τέρμα μή τι προσδόκα,
πρὶν ἂν θεῶν τις διάδοχος τῶν σῶν πόνων φανῆ, θελήσῃ τ' εἰς ἀναύγητον μολεῖν
Ἴδην κνεφαῖά τ' ἀμφὶ Ταρτάρου βάθῃ.»

ΑΙΣΧΥΛΟΣ, ΠΡΟΜΗΘΕΥΣ ΔΕΣΜΩΤΗΣ

A

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ο ΜΥΘΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΜΗΘΕΑ



Εικόνα 1. 'Άτλας, Τύφων και Προμηθέας: Οι τρεις τιτάνες τιμωρημένοι από τον Δία εξαιτίας της ανυπακοής που έδειξαν. Ο Προμηθέας απεικονίζεται δεμένος σε πάσαλο, που αναπαριστά τον Καύκασο, την ώρα που ο αετός τρέφεται από το ήπαρ του. Λακωνικό αγγείο, 550 π.Χ..

Ο Προμηθέας, κατά την γνωστή τραγωδία του Αισχύλου, έλαβε μέρος στον πόλεμο μεταξύ των Τιτάνων και των Θεών, παίρνοντας το μέρος του Δία και βοηθώντας τον να νικήσει με τις συμβουλές του. Μετά τη νίκη των Θεών, ο Προμηθέας έκλεψε τη φωτιά και τη δώρισε στους ανθρώπους. Για την πράξη του αυτή θα πληρώσει βαρύ τίμημα. Οι Τιτάνες Κράτος και Βία, μαζί με τον απρόθυμο Ήφαιστο, εκτελώντας εντολές του Δία οδηγούν τον Προμηθέα σ' ένα έρημο μέρος της Σκυθίας και τον καθλώνουν πάνω σ' ένα βράχο. Κάθε βραδυ ένας αετός για τα επόμενα τρεις

χιλιάδες χρόνια θα τρέφεται από το ήπαρ του. Μέχρι το επόμενο βράδυ που ο αετός θα επισκεπτόταν ξανά τον αιχμάλωτο Τιτάνα, οι πληγές του θα είχαν επουλωθεί και η μαρτυρική τιμωρία θα ξανάρχιζε από την αρχή. Η ποινή κράτησε τελικά τριάντα χρόνια, μέχρι τη στιγμή που ο Ηρακλής απελευθέρωσε το ένδοξο θύμα το οποίο δέχτηκε θείες τιμές στη γη απ' τους ανθρώπους [1]. Η αναγεννητική ικανότητα του ήπατος επέτρεψε, σύμφωνα με τον μύθο, στον Προμηθέα να επιβιώνει αλυσοδεμένος στα βράχια του Καυκάσου, παρά το γεγονός ότι καθημερινά ένας αετός τρεφόταν από αυτό;

Η άποψη ότι οι αρχαίοι Έλληνες γνώριζαν ότι το ήπαρ έχει αναγεννητικές ιδιότητες έχει και υποστηρικτές και διαφωνούντες. Πιθανώς να μην οδηγηθούμε ποτέ σε ένα τελικό συμπέρασμα. Ωστόσο το ήπαρ, ήδη από παλαιότερες εποχές, αποτέλεσε θέμα μελέτης, κυρίως σε σχέση με τις λειτουργίες του, ενώ παράλληλα αναφέρεται σε πολλές μυστικιστικές θεωρίες και δοξασίες. Στη Βαβυλώνα του 3000 π.Χ. το ήπαρ θεωρούνταν τόπος κατοικίας της ψυχής και γι' αυτό το λόγο η λέξη που χρησιμοποιούταν για το εν λόγω όργανο σήμαινε «ζωή». Επιπλέον οι Έλληνες ιερείς στην αρχαιότητα χρησιμοποιούσαν την ηπατοσκοπία ως μέθοδο πρόβλεψης του μέλλοντος [2]. Ο Πλάτων και ο Αριστοτέλης πίστευαν πως το ήπαρ σχετιζόταν με τις φυσικές ορμές, την ψυχή και τη ρύθμιση των φυσιολογικών λειτουργιών. Ο Ιπποκράτης ισχυριζόταν ότι διαμέσου του πόρου της μέλαινας χολής αυτή αποβάλλεται από το σπλήνα προς το ήπαρ, και θεωρούσε την αποβολή της μέλαινας χολής από το στόμα κακό προγνωστικό δείκτη [3].

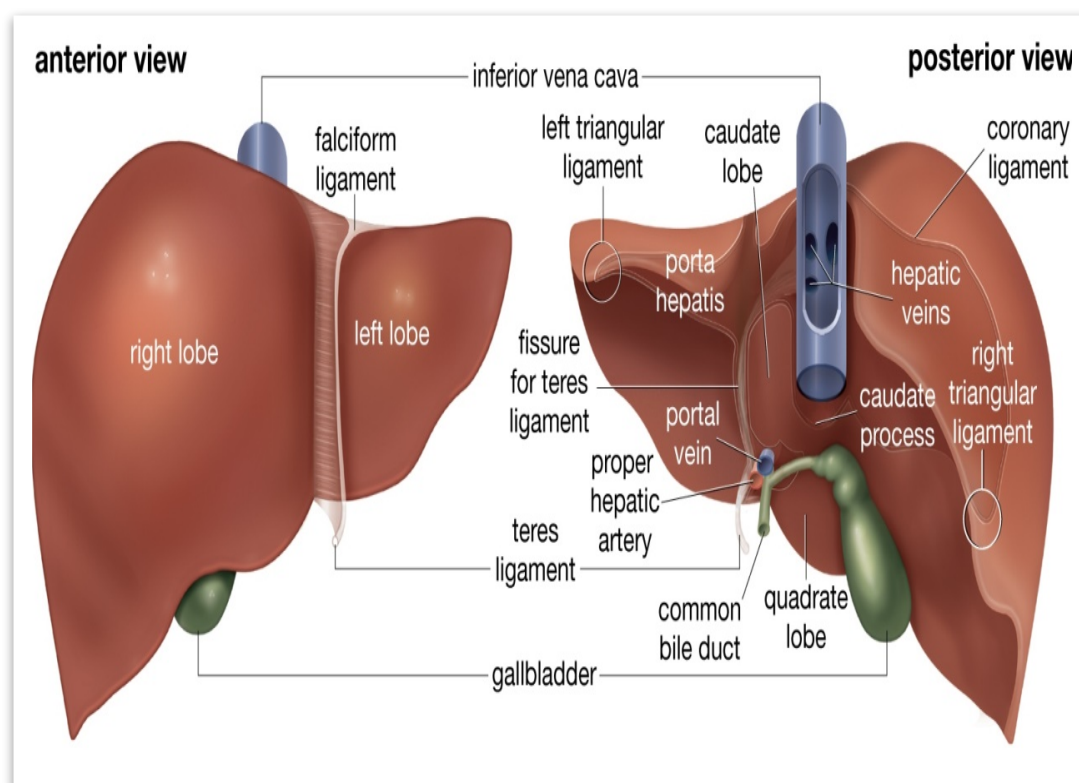
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Στοιχεία τοπογραφικής ανατομίας

Το ήπαρ βρίσκεται στην άνω κοιλία, κάτω από το δεξιό θόλο του διαφράγματος, και έχει, κατά μέσο όρο, βάρος 1200–1600gr, αποτελώντας το 2,5% του συνολικού βάρους του ανθρωπίνου οργανισμού. Εκτείνεται από το ύψος της θηλής του μαστού, στο τέταρτο μεσοπλεύριο διάστημα, έως το πλευρικό τόξο στη μεσοκλειδική γραμμή. Έχει πρόσθιο, δεξιό και αριστερό χείλος και τρεις επιφάνειες: την άνω, την κάτω και την οπίσθια. Το σχήμα του είναι πρισματικό τρίγωνο, με βάση προς τα δεξιά και κορυφή προς τα αριστερά. Το μεγαλύτερο μέρος του ήπατος περιβάλλεται από περιτόναιο εκτός από τμήμα του οπίσθιου μέρους της κάτω επιφάνειας που έρχεται σε άμεση επαφή με το διάφραγμα. Το περισπλάχνιο πέταλο του περιτοναίου ανακάμπτει σχηματίζοντας το πρόσθιο και το οπίσθιο πέταλο του **στεφανιαίου συνδέσμου**. Τα δύο πέταλα συναντώνται στα δύο άκρα τους αποτελώντας το δεξιό και τον αριστερό **τρίγωνο σύνδεσμο** του ήπατος. Το πρόσθιο πέταλο του στεφανιαίου συνδέσμου ανακάμπτει προς τα μπρος στη μεσότητα του σχηματίζοντας τον **δρεπανοειδή σύνδεσμο**, που διαιρεί μακροσκοπικά τη διαφραγματική επιφάνεια του ήπατος σε δεξιό και αριστερό λοβό. Ο δρεπανοειδής περιέχει τον **στρογγύλο σύνδεσμο** που είναι η αποφραχθείσα ομφαλική φλέβα του εμβρύου. Από την ανάκαμψη του οπίσθιου πετάλου του στεφανιαίου συνδέσμου σχηματίζεται ο **ηπατονεφρικός σύνδεσμος** [4].

Από την πύλη του ήπατος που βρίσκεται στην σπλαχνική επιφάνεια του οργάνου εισέρχονται η πυλαία φλέβα, η ηπατική αρτηρία και τα νεύρα, ενώ εξέρχονται οι χοληφόροι πόροι και τα λεμφαγγεία.



Εικόνα 1.1. Πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του ήπατος

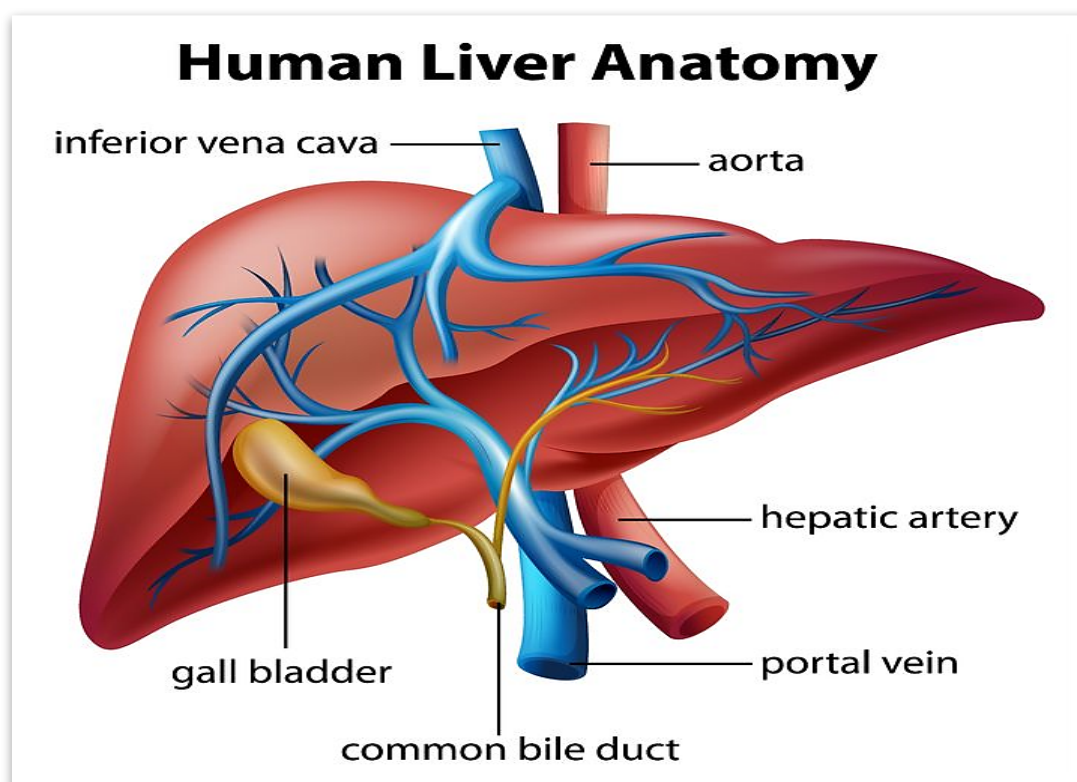
Αιμάτωση

Το ήπαρ είναι αγγειοβριθές όργανο που λαμβάνει περίπου το 27% της ολικής αιματικής ροής του οργανισμού. Αιματώνεται από το διπλό σύστημα της πυλαίας φλέβας που αντιστοιχεί στο 75% της ηπατικής ροής και των ηπατικών αρτηριών που αντιστοιχούν στο υπόλοιπο 25% της συνολικής ηπατικής ροής.

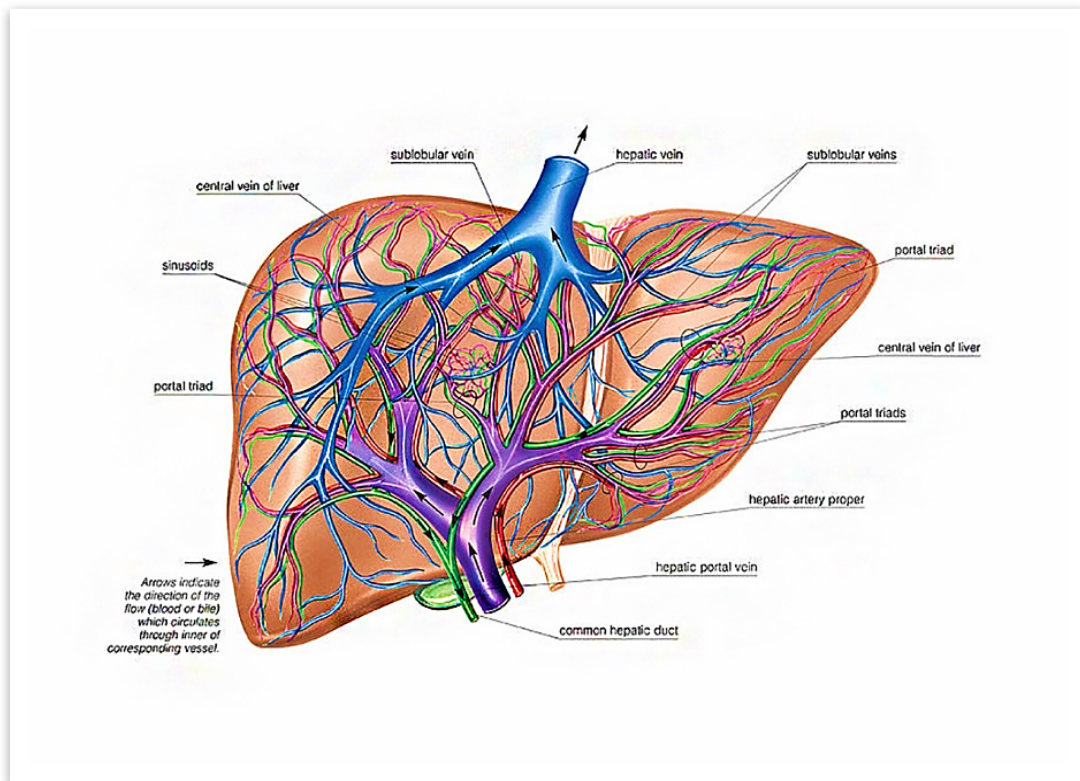
Οι ηπατικές αρτηρίες (δεξιά και αριστερή) είναι συνήθως οι τελικοί εξωηπατικοί κλάδοι της κοινής ηπατικής αρτηρίας (σε ποσοστό 60%). Ωστόσο, η δεξιά ηπατική

αρτηρία συχνά αποτελεί κλάδο της άνω μεσεντερίου αρτηρίας σε ποσοστό που κυμαίνεται από 11 έως 20% ή της μέσης ηπατικής σε ποσοστό περίπου 8%, που εκφύεται από την κοιλιακή αρτηρία ή την αορτή. Η αριστερή ηπατική αρτηρία ορισμένες φορές εκφύεται από την αριστερή γαστρική (ποσοστό 8%). Ενδοηπατικά, η δεξιά και αριστερή ηπατική αρτηρία διαιρούνται σε μικρότερους κλάδους.

Η πυλαία φλέβα, που σχηματίζεται από τη συμβολή της άνω μεσεντερίου και της σπληνικής φλέβας, διαιρείται αντίστοιχα σε δεξιό και αριστερό κλάδο στην πύλη του ήπατος, οι οποίοι με τη σειρά τους θα διαιρεθούν σε μικρότερους ενδοηπατικούς κλάδους.



Εικόνα 1.2. Αγγείωση του ήπατος στον άνθρωπο



Εικόνα 1.3. Η διακλάδωση των αγγείων του ήπατος εντός του παρεγχύματος

Ο μεγαλύτερος όγκος αίματος απάγεται από το ήπαρ μέσω των τριών ηπατικών φλεβών (δεξιά, αριστερή και μέση) που αποτελούν την κατάληξη των κεντρικών φλεβών των ηπατικών λοβιδίων. Η δεξιά ηπατική φλέβα απάγει το αίμα από τα τμήματα V, VI, VII και VIII του ήπατος, εκβάλλοντας απευθείας στην κάτω κοίλη φλέβα. Η μέση ηπατική φλέβα παροχετεύει το τμήμα IV και τον πρόσθιο τομέα του δεξιού ήπατος, ενώ η αριστερή ηπατική φλέβα παροχετεύει τα τμήματα II και III. Σημειώνεται ότι η μέση ηπατική φλέβα συνηθέστερα εκβάλλει στην αριστερή ηπατική φλέβα και ότι μπορεί να απάγει αίμα τόσο από τον αριστερό (τμήματα I και IV) όσο και από το δεξιό (τμήματα V και VIII) λοβό του ήπατος [7].

Το χοληφόρο δέντρο

Το χοληφόρο σύστημα αποτελεί ένα σύνολο αγγείων μέσω των οποίων η χολή που παράγεται στο ήπαρ αποχετεύεται. Τα χοληφόρα αγγεία μετά από πολλές συνενώσεις θα δώσουν δύο μεγάλα χολαγγεία, τον δεξιό και τον αριστερό ηπατικό πόρο που θα σχηματίσουν τον κοινό ηπατικό πόρο. Η χοληδόχος κύστη βρίσκεται στην κάτω επιφάνεια του ήπατος, στην αύλακα που χωρίζει το δεξιό από τον αριστερό λοβό και λειτουργεί σαν αποθηκευτικός χώρος της χολής που παράγεται στο ήπαρ. Συνδέεται με τη χοληδόχο κύστη μέσω του κοινού ηπατικού πόρου. Ο χοληδόχος πόρος σχηματίζεται από τη συνένωση του κοινού ηπατικού και του κυστικού πόρου και εκβάλλει στο φύμα του Vater στο δωδεκαδάχτυλο, μαζί με τον παγκρεατικό πόρο [8].

Λεμφαγγεία του ήπατος

Τα επιπολής λεμφαγγεία ξεκινούν από τα επιπολής τμήματα των λοβών και περνούν κάτω από την κάψα του ήπατος για να εισέλθουν τελικά στο οπίσθιο μεσοθωράκιο μέσω του διαφράγματος. Τα εν τω βάθει λεμφαγγεία ξεκινούν από τα εν τω βάθει ηπατικά λοβίδια και πορεύονται είτε με τις ηπατικές φλέβες ως την κάτω κοίλη φλέβα, είτε με την πυλαία φλέβα [8].

Η νεύρωση του ήπατος

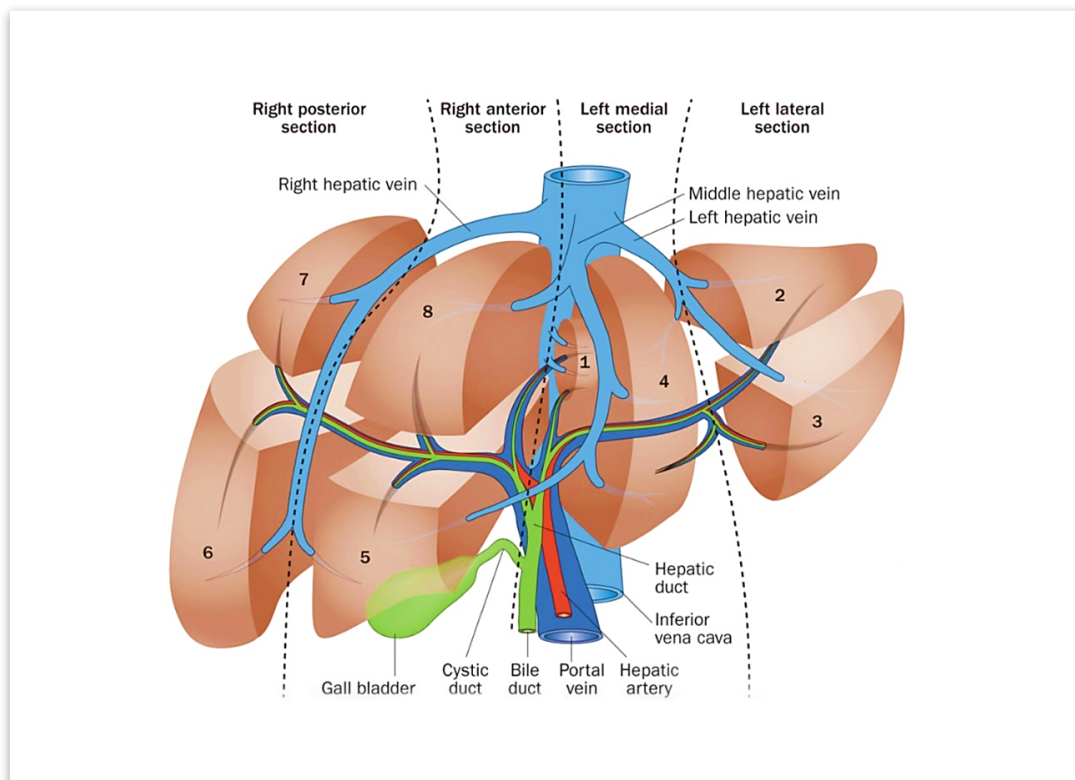
Η νεύρωση του ήπατος και της χοληδόχου κύστης πραγματοποιείται αφενός από παρασυμπαθητικές ίνες των ηπατικών κλάδων του πνευμονογαστρικού νεύρου και αφετέρου από τις παρασυμπαθητικές και συμπαθητικές ίνες του κοιλιακού πλέγματος. Οι τελευταίες παρουσιάζουν πορεία παράλληλη με τις ηπατικές αρτηρίες [9].

Μορφολογικός και λειτουργικός διαχωρισμός

Το ήπαρ αποτελείται μορφολογικά από τέσσερις λοβούς: το δεξιό, τον αριστερό, τον τετράπλευρο και τον κερκοφόρο. Ο δεξιός λοβός έχει όγκο περίπου έξι φορές μεγαλύτερο από τον αριστερό [6]. Ο τετράπλευρος λοβός σχηματίζεται μεταξύ των δυο οβελιαίων αυλάκων της σπλαχνικής επιφάνειας μπροστά από την πύλη, και πίσω από την πύλη σχηματίζεται ο κερκοφόρος λοβός. Ωστόσο, η λειτουργική διαίρεση του παρεγχύματος σε οκτώ τμήματα, που έγινε με βάση τις μελέτες των Couinaud [7], Tung [4] και Bismuth [6], βασίζεται στην διακλάδωση εντός του ηπατικού παρεγχύματος της πυλαίας φλέβας, της ηπατικής αρτηρίας και του ενδοηπατικού χοληφόρου δέντρου, που πορεύονται μαζί με τους κλάδους των ηπατικών φλεβών.

Η σύγχρονη χειρουργική του ήπατος βασίζεται στη λογική της ανατομικής και λειτουργικής αγγειακής διαίρεσης του Couinaud [7]. Με βάση αυτή τη διαίρεση, το ήπαρ αποτελείται από δύο λειτουργικούς λοβούς, καθένας εκ των οποίων παρουσιάζει ξεχωριστή αγγείωση και χολική παροχέτευση. Η βασική ιδέα του ανατομικού διαχωρισμού του ήπατος κατά τον Couinaud ήταν η αυτονομία των ηπατικών τμημάτων, που χειρουργικά μεταφράζεται στη δυνατότητα αφαίρεσης ενός ή περισσότερων τμημάτων, χωρίς να υπάρχει σημαντικό αντίκτυπο στη λειτουργικότητα του απομένοντος οργάνου. Ο αριστερός κλάδος της κοινής ηπατικής αρτηρίας και της πυλαίας φλέβας διανέμεται στον αριστερό λοβό του ήπατος, ενώ ο δεξιός κλάδος της κοινής ηπατικής αρτηρίας και της πυλαίας φλέβας διανέμεται στο δεξιό λοβό. Με βάση αυτήν την κατάταξη, ο τετράπλευρος και ο κερκοφόρος λοβός της μορφολογικής ανατομίας του ήπατος ανήκουν στον αριστερό λοβό. Ο αριστερός λοβός διαιρείται σε τέσσερα μικρότερα λειτουργικά τμήματα (I έως IV) και αντίστοιχα ο δεξιός λοβός σε άλλα τέσσερα (τμήματα V έως VIII).

Η παραπάνω λειτουργική διαίρεση βασίζεται στην οργάνωση της βασικής λειτουργικής μονάδας του ηπατικού παρεγχύματος, που είναι το ηπατικό λόβιο. Η κεντρική φλέβα σε κάθε λοβίο ανήκει στο σύστημα των ηπατικών φλεβών. Μεταξύ των ηπατικών λοβίων βρίσκονται τα μεσολόβια διαστήματα. Αυτά περιέχουν ένα μικρό κλάδο της ηπατικής αρτηρίας, ένα κλάδο της πυλαίας φλέβας και ένα χοληφόρο κλάδο (πυλαία τριάδα). Το αρτηριακό και το φλεβικό αίμα κυκλοφορεί ανάμεσα στα ηπατικά κύτταρα μέσα στα κολπώδη τριχοειδή, που εκβάλλουν σε μεγαλύτερες φλέβες που με τη σειρά τους εκβάλλουν στις τρεις ηπατικές φλέβες (δεξιά, μέση και αριστερή).



Εικόνα 1.4. Σύμφωνα με το σύστημα του Couinaud, το ήπαρ διαιρείται σε οκτώ τμήματα βάσει των διακλαδώσεων των πυλαίων τριάδων και των ηπατικών φλεβών.

Λειτουργίες του ήπατος

Οι σημαντικότερες λειτουργίες που επιτελούνται στο ήπαρ είναι συνοπτικά οι εξής:

Ρύθμιση του μεταβολισμού των υδατανθράκων.

Το ήπαρ αποτελεί αποθήκη γλυκογόνου στο σώμα και διατηρεί την ομοιόσταση της γλυκόζης. Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης ορού οδηγούν σε αποθήκευση γλυκογόνου στο ήπαρ, ενώ τα χαμηλά επίπεδα αντίστοιχα σε διάσπαση του γλυκογόνου του ήπατος ώστε να απελευθερωθεί γλυκόζη. Επίσης, στο ήπαρ συμβαίνει η γλυκονεογένεση, δηλαδή η μετατροπή των αμινοξέων, των λιπών και των υδατανθράκων σε γλυκόζη και επιπλέον στο ήπαρ λαμβάνει χώρα και ο μεταβολισμός το γαλακτικού οξέος.

Ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπών

Το ήπαρ συμμετέχει στη σύνθεση λιποπρωτεϊνών και τριγλυκεριδίων και παίζει σημαντικό ρόλο στη γλυκονεογένεση από τα λιπαρά οξέα και στον μεταβολισμό της χοληστερόλης

Ρύθμιση του μεταβολισμού των πρωτεϊνών

Στο ήπαρ πραγματοποιείται μετατροπή της αμμωνίας που προέρχεται από την διάσπαση των πρωτεϊνών σε ουρία και επίσης πραγματοποιείται η σύνθεση των μη απαραίτητων αμινοξέων. Επιπλέον στο ήπαρ λαμβάνει χώρα η σύνθεση των κύριων πρωτεϊνών του πλάσματος συμπεριλαμβανομένων των σφαιρινών, της αλβουμίνης, των λιποπρωτεϊνών, του ινωδογόνου και πρωτεϊνών που συμμετέχουν στον πήκτικό μηχανισμό.

Αποθήκη βιταμινών και σιδήρου

Στο ήπαρ αποθηκεύονται οι βιταμίνες A, D και B12 για να χρησιμοποιηθούν σε περίπτωση έλλειψης τους. Επίσης, το ήπαρ αποτελεί, μαζί με την αιμοσφαιρίνη, το σημαντικότερο αποθηκευτικό χώρο σιδήρου του οργανισμού.

Διάσπαση ορμονών και απέκκριση φαρμάκων

Το ήπαρ μετασχηματίζει πολλά φάρμακα και ορμόνες σε ανενεργές μορφές με τη βοήθεια ένζυμων που πραγματοποιούν χημικές μετατροπές πολλών ουσιών ή καταλύουν τη σύζευξή τους με γλυκουρονικό οξύ, γλυκίνη ή γλουταθειόνη, με αποτέλεσμα οι ουσίες να καθίστανται υδατοδιαλυτές και να απομακρύνονται ευκολότερα μέσω των νεφρών

Παραγωγή χολής

Το ήπαρ εκκρίνει περίπου 500ml χολής καθημερινά, χρησιμοποιώντας χολικά οξέα, χοληστερόλη, λεκιθίνες και χολικές χρωστικές, συστατικά που συντίθενται από τα ηπατοκύτταρα. Ο κύριος ρόλος της χολής είναι η μετατροπή μη διαλυτών ουσιών σε υδατοδιαλυτές ενώσεις μέσω της γαλακτοποίησης [10].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Η ηπατεκτομή

Η ηπατεκτομή, η αφαίρεση δηλαδή τμήματος του ήπατος, αποτελεί την πιο συνηθισμένη χειρουργική επέμβαση στο ήπαρ και την αποτελεσματικότερη, όταν επιτρέπει την διενέργεια της η εξαιρεσιμότητα του όγκου και η κλινική κατάσταση του ασθενούς, στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ήπατος. Εφαρμόζεται σε περιπτώσεις καρκίνου του ήπατος που περιλαμβάνουν τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, το χολλαγειοκαρκίνωμα, και σπανιότερα το αγγειοσάρκωμα και το ηπατοβλάστωμα. Επίσης ηπατεκτομή μπορεί να διενεργηθεί και σε περιπτώσεις μεταστατικού καρκίνου στο ήπαρ, ανάλογα με την πρωτοπαθή εστία, πχ σε καρκίνο παχέος εντέρου, όπου έχει αποδειχτεί ότι αυξάνει σημαντικά την 5-ετή επιβίωση των ασθενών.

Τα κριτήρια εξαιρεσιμότητας του όγκου στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, που αποτελεί και την πιο συνηθισμένη μορφή καρκίνου του ήπατος, είναι τα εξής:

- 1) Η ύπαρξη μονήρους όγκου με διάμετρο έως 5 εκατοστά ή η ύπαρξη έως τριών όγκων με μέγιστη διάμετρο έως 3 εκατοστά ο καθένας
- 2) όγκος που δε διηθεί μεγάλα αγγεία ή το χοληδόχο πόρο
- 3) η απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
- 4) γενική κατάσταση του ασθενούς που επιτρέπει τη διενέργεια μείζονος χειρουργικής επέμβασης

Δυστυχώς μόνο το 25-30% των ασθενών πληροί τις παραπάνω προϋποθέσεις όταν διαγιγνώσκεται ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος [11].

Σε ασθενείς με κίρρωση πριν το προγραμματισμό του χειρουργείου θα πρέπει να πραγματοποιείται αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας. Δύο συστήματα χρησιμοποιούνται ως επί το πλείστον στην κλινική πρακτική, το Child-Pugh score και το μοντέλο για την ηπατική νόσο τελικού σταδίου (MELD - model for end-stage liver disease).

Η αξιολόγηση κατά Child-Pugh χρησιμοποιεί τον ασκίτη και την εγκεφαλοπάθεια ως παραμέτρους, οι οποίες επηρεάζονται από την υποκειμενική εκτίμηση του ιατρού, ενώ η βαθμολογία MELD γίνεται μετά από μαθηματικό υπολογισμό, δεν περιλαμβάνει κλινικά χαρακτηριστικά όπως η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, η αιμορραγία των οισοφαγικών κίρσων και η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, οι οποίες είναι επιπλοκές της κίρρωσης, και επιπλέον είναι πιο πολύπλοκη από την βαθμολογία Child-Pugh. Ένα πλεονέκτημα όμως του MELD score είναι ότι λαμβάνει υπόψη τη νεφρική λειτουργία των ασθενών, πράγμα που δε συμβαίνει με το Child – Pugh score [12,13].

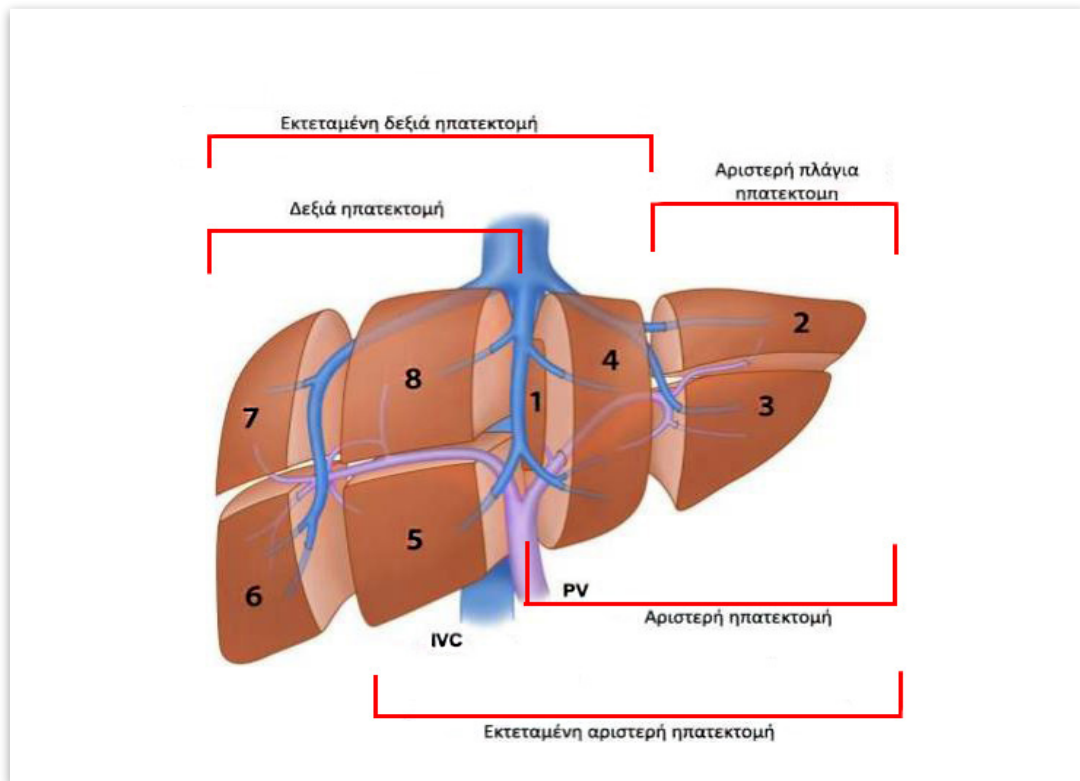
	1 βαθμός	2 βαθμοί	3 βαθμοί
Χολερυθρίνη (mg/dl)	< 2	2 – 3	> 3
Αλβουμίνη (g/dl)	< 3.5	2.8 – 3.5	> 2.8
PT ^b prolongation (sec)	1 – 3	4 – 6	> 6
Ασκίτης	Απών	Μέτριος	Ανθεκτικός
Εγκεφαλοπάθεια	Απούσα	Μέτρια	Σοβαρή

Child – Pugh score: A: 5 – 6 βαθμοί, B: 7 – 9 βαθμοί, C: 10 – 15 βαθμοί

Πίνακας 2.1. Το σύστημα αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας κατά Child-Pugh

Σε ασθενείς με υγιές ηπατικό παρέγχυμα και φυσιολογική ηπατική βιοχημεία είναι εφικτή η αφαίρεση ποσοστού έως και 80% του ήπατος. Ωστόσο σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία λόγω κίρρωση ή προχωρημένου σταδίου λιπώδους διήθησης, ο κίνδυνος μετεγχειρητικής ηπατικής ανεπάρκειας είναι μεγαλύτερος. Συγκεκριμένα, κίρρωτικοί ασθενείς σταδίου Child A ή B μπορούν να ανεχτούν τη χειρουργική αφαίρεση έως και 50% ή 25% του ήπατος αντίστοιχα.

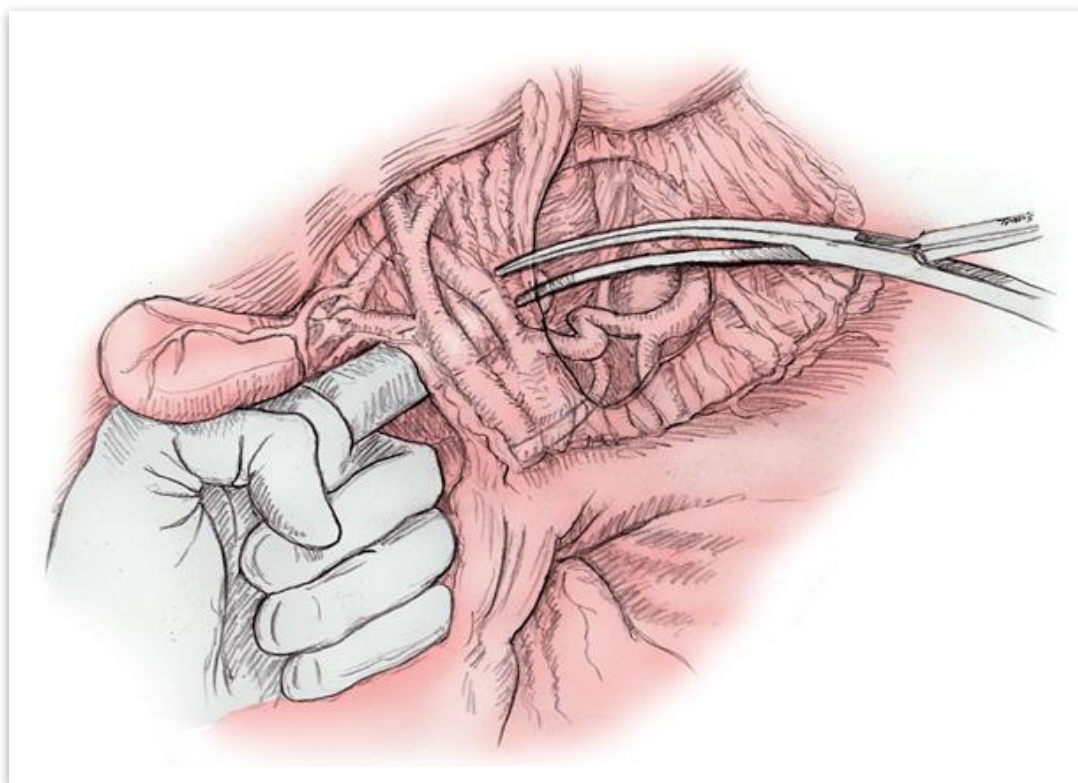
Στις μείζονες ηπατεκτομές αφαιρείται μεγάλο τμήμα ηπατικού παρεγχύματος. Η δεξιά ηπατεκτομή περιλαμβάνει εκτομή των τμημάτων V-VIII, ενώ η αριστερή ηπατεκτομή περιλαμβάνει την εκτομή των τμημάτων II-IV. Η εκτεταμένη δεξιά ηπατεκτομή περιλαμβάνει την εκτομή όλων των τμημάτων δεξιά του δρεπανοειδούς συνδέσμου (IV-VIII και μερικές φορές I), ενώ η εκτεταμένη αριστερή ηπατεκτομή περιλαμβάνει εκτομή του παρεγχύματος αριστερά του δρεπανοειδούς συνδέσμου και αφαίρεση τμήματος του δεξιού λοβού (τμήματα II-IV, V και VII). Η αριστερή λοβεκτομή περιλαμβάνει μόνο τα τμήματα II και III, που βρίσκονται αριστερά του δρεπανοειδούς συνδέσμου, ενώ η κεντρική ηπατεκτομή περιλαμβάνει την εκτομή των τμημάτων IV, V, VIII και εφαρμόζεται σε κεντρικούς όγκους του ήπατος. Τέλος η σφηνοειδής εκτομή γίνεται για μικρή περιφερική βλάβη του ήπατος, η οποία μπορεί να είναι μονήρης ή να συνυπάρχουν πολλαπλές μικρές βλάβες. Το είδος της ηπατεκτομής εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου, τη θέση, τον αριθμό και την σχέση των μεταστάσεων με τα μεγάλα αγγεία του ήπατος, ενώ πολλές φορές πραγματοποιείται συνδυασμός μείζονος ηπατεκτομής και σφηνοειδών εκτομών στο παρέγχυμα που απομένει [14].



Εικόνα 2.1. Τύποι ηπατεκτομής

Χειρισμός Pringle

Ο χειρισμός Pringle ή αποκλεισμός του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου διακόπτει την εισερχόμενη ροή στο ήπαρ με σκοπό τον καλύτερο έλεγχο της αιμορραγίας κατά την διάρκεια της ηπατεκτομής. Κατά τη διάρκεια του χειρισμού Pringle αποκλείεται ο ηπατοδωδεκαδακτυλικός σύνδεσμος, ενώ σε περίπτωση ανατομικής παραλλαγής, όπως στην περίπτωση έκφυσης της αριστερής ηπατικής αρτηρίας από την αριστερά γαστρική, θα πρέπει και αυτή επίσης να αποκλεισθεί. Ο συγκεκριμένος χειρισμός δεν έχει άμεσο αποτέλεσμα στην παλίνδρομη αιμορραγία από τις ηπατικές φλέβες [15].



Εικόνα 2.2. Χειρισμός Pringle μετά την παρασκευή του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου

Κατά τη διάρκεια του χειρισμού μειώνεται το προφορτίο, γεγονός που καταγράφεται με μείωση της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του καρδιακού δείκτη και την αύξηση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης. Επειδή συνεχίζεται η ροή στην κάτω κοίλη φλέβα δεν απαιτούνται ιδιαίτεροι αναισθησιολογικοί χειρισμοί, πέρα του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης. Όταν αρθεί ο αποκλεισμός, καταγράφεται πτώση της αρτηριακής πίεσης που διαρκεί συνήθως λίγο και οφείλεται αφενός στο γεγονός ότι ο οργανισμός δεν έχει προλάβει ακόμα να άρει την προηγούμενη αντιρρόπηση κατά τη διάρκεια της περιόδου του αποκλεισμού και αφετέρου στη βλάβη επαναιμάτωσης. Ιδιαίτερη φλεβική συμφόρηση στα υπόλοιπα σπλάχνα λόγω αποκλεισμού του συστήματος της πυλαίας φλέβας δεν παρατηρείται λόγω των πυλαιοσυστηματικών αναστομών [16].

Ο αποκλεισμός του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου μπορεί να είναι συνεχής ή διαλείπων. Ο διαλείπων αποκλεισμός χαρακτηρίζεται από 15-30 λεπτά ισχαιμίας και ακολούθως 5-15 λεπτά επαναιμάτωσης και υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές σύμφωνα με τις οποίες πιθανώς να θεωρείται ωφέλιμος, εάν η διάρκεια της ισχαιμίας υπερβεί τα 60 λεπτά. Ο διαλείπων αποκλεισμός μπορεί να παρατείνει την περίοδο ισχαιμίας αρκετά και κατά πολλούς θεωρείται ο ενδεικνυόμενος τρόπος αποκλεισμού ιδιαίτερα σε εκτεταμένη ηπατεκτομή και σε ασθενείς με κίρρωση [17]. Ωστόσο, άλλοι ερευνητές θεωρούν ότι πιθανώς αυξάνει την βλάβη επαναιμάτωσης, λόγω των πολλαπλών επεισοδίων ισχαιμίας και επαναιμάτωσης που προκαλεί [18].

Ολικός αγγειακός αποκλεισμός του ήπατος με αποκλεισμό ή μη της ροής της κάτω κοίλης φλέβας

Ο ολικός αγγειακός αποκλεισμός είναι η μέθοδος εκλογής όταν η παλίνδρομη φλεβική ροή από τις ηπατικές φλέβες προκαλεί μεγάλη αιμορραγία κατά τη διάρκεια του χειρισμού Pringle, ή στις περιπτώσεις όπου ο όγκος διηθεί την κάτω κοίλη φλέβα ή τη συμβολή της με τις ηπατικές φλέβες. Ο αποκλεισμός περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

- Ο ηπατοδωδεκαδακτυλικός σύνδεσμος περιβρογχίζεται. Αν υπάρχει παραλλαγή στην έκφυση ή τον διχασμό της ηπατικής αρτηρίας, θα πρέπει να περιβρογχιστούν και οι επιπλέον κλάδοι.
- Υποηπατικός αποκλεισμός κάτω κοίλης φλέβας
- Υπερηπατικός αποκλεισμός κάτω κοίλης φλέβας

Η υποηπατική κάτω κοίλη φλέβα αποκλείεται πάνω από τη συμβολή των νεφρικών φλεβών. Η απολίνωση της δεξιάς επινεφριδιακής φλέβας είναι αναγκαία. Η άρση του αποκλεισμού γίνεται κατά την αντίστροφη σειρά. Ο ολικός αγγειακός αποκλεισμός του ήπατος απαιτεί την πλήρης κινητοποίηση του οργάνου από τους συνδέσμους και τις συμφύσεις του, και οι αιμοδυναμικές διαταραχές που προκαλεί είναι μεγάλες.

Ο ολικός αγγειακός αποκλεισμός του ήπατος με διατήρηση της ροής της κάτω κοίλης φλέβας γίνεται με τον εξωπαρεγχυματικό αποκλεισμό των ηπατικών φλεβών. Πιο αναλυτικά, ο αποκλεισμός της δεξιάς ηπατικής φλέβας πραγματοποιείται μετά την παρασκευή της αύλακας μεταξύ της δεξιάς και της μέσης ηπατικής φλέβας στην πρόσθια επιφάνεια της κάτω κοίλης φλέβας. Ο αποκλεισμός της μέσης και αριστεράς ηπατικής φλέβας διενεργείται μετά την διατομή του περιτοναίου πάνω από τον κερκοφόρο λοβό και τη διατομή του φλεβώδους συνδέσμου. Η αριστερά φρενική φλέβα απολινώνεται. Ο αποκλεισμός της μέσης και αριστεράς ηπατικής στο επίπεδο μετά την ένωση τους γίνεται με είσοδο του εργαλείου από την παρασκευασθείσα αύλακα μεταξύ της μέσης και της δεξιάς ηπατικής φλέβας [19].

Μετεγχειρητική πρόγνωση

Η πενταετής επιβίωση των ασθενών θα εξαρτηθεί από τα όρια της εκτομής του όγκου, την παρουσία ή όχι ηπατικής νόσου (πχ κίρρωσης), την παρουσία ή όχι αγγειακής διήθησης, το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου, την ύπαρξη ενδοκαψικής διήθησης και την ύπαρξη θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας [8]. Το ASA score του ασθενούς μαζί με το Child – Pugh score ή το MELD score είναι παράγοντες που σχετίζονται με την άμεση μετεγχειρητική πορεία του ασθενούς. Η συνολική πενταετής επιβίωση των ασθενών κυμαίνεται από 15% έως 50%. Η χειρουργική

εκτομή ενός μονήρους όγκου με υγιή όρια επιτυγχάνει ποσοστά 5ετούς επιβίωσης της τάξης του 75%. Οι ασθενείς παρακολουθούνται μετεγχειρητικά με απεικονιστικές μεθόδους και παράλληλα γίνεται μέτρηση της α-εμβρυϊκής φετοπρωτεΐνης (AFP) στην περίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου [8,20,21].

Η αιματολογική, βιοχημική και ιστική αντίδραση στην ηπατεκτομή

Σε βιολογικό επίπεδο η ηπατεκτομή πυροδοτεί μία πληθώρα αντιδράσεων που αφενός προκαλούν τη συντονισμένη αιμοδυναμική, μεταβολική, νευροενδοκρινική και ανοσολογική απόκριση του οργανισμού και αφετέρου την κυτταρική αντίδραση στο εναπομένον όργανο ώστε να διατηρηθεί η ομοιόσταση του. Σε αυτή την αντίδραση περιλαμβάνονται νευρικές, ενδοκρινείς, ανοσολογικές, και κυτταρικές μοριακές οδοί που δρουν συγχρονισμένα και συνεργικά.

Σε ότι αφορά στις αιματολογικές και βιοχημικές μεταβολές, αυτές συνοπτικά είναι οι εξής:

- Πτώση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης (Hb) από την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα έως την έβδομη μετεγχειρητική ημέρα.
- Διπλασιασμός των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) συγκριτικά με τα προεγχειρητικά επίπεδα.
- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (PLT).
- Μείωση του χρόνου προθρομβίνης (PT) και αύξηση των επιπέδων ινωδογόνου άμεσα μετεγχειρητικά.
- Πτώση των επιπέδων γλυκόζης και καλίου άμεσα μετεγχειρητικά.
- Η συγκέντρωση του ενδοκυττάριου ασβεστίου, του συνδεδεμένου με πρωτεΐνη, αυξάνεται τις πρώτες 6–8 ώρες.

- Αύξηση των επιπέδων της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (SGOT/AST), της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (SGPT/ALT) και της ολικής και άμεσης χολερυθρίνης.
- Μείωση των επιπέδων των πρωτεϊνών του ορού.
- Αύξηση των επιπέδων της γλουταμικής τρανσπεπτιδάσης (γ -GT) και των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP).
- Μικρή αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης.
- Αύξηση των επιπέδων της γλυκαγόνης.
- Μείωση των επιπέδων της T3 και της T4 και αύξηση των επιπέδων της TSH.
- Αύξηση στα επίπεδα της ελεύθερης και της ολικής κορτιζόλης του πλάσματος, αύξηση των επιπέδων της οιστραδιόλης ορού και μείωση των κυκλοφορούντων ανδρογόνων [22-24].

Σε ότι αφορά στις ιστικές μεταβολές του ήπατος μετά από ηπατεκτομή, παρατηρείται υπερτροφία (αύξηση στο μέγεθος) και υπερπλασία (αύξηση στον αριθμό) των ηπατοκυττάρων του παρεγχύματος, των κυττάρων των κολποειδών και των κυττάρων Kupffer, φαινόμενο που φθάνει στη μέγιστη εξέλιξη του μετά από 24 έως 36 ώρες. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται σε ένα μηχανισμό κατά τον οποίο τα ηπατοκύτταρα λαμβάνουν σήματα κυτταρικού πολλαπλασιασμού από τα περιβάλλοντα κύτταρα καθώς και από το περιφερικό αίμα, τα οποία οδηγούν σε γρήγορες αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων και στην ενεργοποίηση των παραγόντων αντιγραφής. Επιπλέον, τα ίδια ηπατοκύτταρα παράγουν παρακρινώς και πρωτεΐνες με μιτογόνο δράση που δρουν ως αυξητικοί παράγοντες για τα υπόλοιπα ηπατικά κύτταρα.

Η διαδικασία του κυτταρικού πολλαπλασιασμού διαρκεί 5 με 6 ημέρες μετά από μερική ηπατεκτομή, ενώ το μέγεθος των νέων ηπατοκυττάρων αυξάνεται σταδιακά

από την 3^η έως την 6^η μετεγχειρητική ημέρα. Η αποκατάσταση της ηπατικής λειτουργίας, του πληθυσμού των ηπατικών κυττάρων και του όγκου του οργάνου, έχει χαρακτηριστεί και ως το φαινόμενο της ηπατικής αναγέννησης. Η ανοξία και η λοίμωξη μπορούν να διαταράξουν αυτή την διαδικασία [25].

Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση στην ηπατεκτομή

Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση περιλαμβάνει συνοπτικά

- Την απελευθέρωση προφλεγμονωδών μεσολαβητών από τα μαστοκύτταρα και τα ιστικά μακροφάγα σε τοπικό επίπεδο
- Την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, του συστήματος κίνινης-βραδυκινίνης και του συστήματος πήξης
- Την ενεργοποίηση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος που παράγουν κυτταροκίνες με φλεγμονώδεις ή αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες
- Την παραγωγή δευτερογενών μεσολαβητών της φλεγμονής που συμπεριλαμβάνουν το οξειδίου του αζώτου (NO), παράγοντες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), αντιδρώντα προϊόντα οξυγόνου (ROS), προσταγλανδίνες και λευκοτριένια.

Συνοπτικά, το φαινόμενο της φλεγμονώδους αντίδρασης μπορεί να διαιρεθεί σε δύο φάσεις: την οξεία φάση και την γενικευμένη συστηματική ανταπόκριση του οργανισμού.

Η οξεία φάση περιλαμβάνει τοπικές εκδηλώσεις, όπως η αγγειοδιαστολή, δευτερογενή φαινόμενα όπως η χημειοταξία των ουδετερόφιλων και συστηματικές αντιδράσεις όπως ο πόνος και ο πυρετός. Οι περισσότερες απ' αυτές παρατηρούνται

μέσα στις πρώτες ώρες ή ημέρες. Η πλήρης ανοσολογική απάντηση περιλαμβάνει την αύξηση των ηπατικών πρωτεϊνών οξείας φάσης, την λευκοκυττάρωση και την υπεργαμμασφαιριναιμία.

Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης ο σίδηρος και ο ψευδάργυρος του ορού μειώνονται, ενώ αυξάνονται τα επίπεδα της κερουλοπλασμίνης. Η κερουλοπλασμίνη απομακρύνει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που παράγονται από τα ουδετερόφιλα, όταν επιδρά σ' αυτά η ιντερλευκίνη IL-1. Η ιντερλευκίνη IL-1 συμβάλλει σημαντικά στη δημιουργία των ιστικών διαταραχών στους γύρω ιστούς και προκαλεί πυρετό μέσω αύξησης της σύνθεσης της προσταγλανδίνης PGE2 στον υποθάλαμο. Ο πυρετός και το αρνητικό ισοζύγιο αζώτου, αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά της αντίδρασης οξείας φάσης μετά από ηπατεκτομή.

Όταν δεν είναι δυνατή η αποκατάσταση της ομοιόστασης σε τοπικό επίπεδο, ενεργοποιούνται οι μηχανισμοί φλεγμονής σε συστηματικό επίπεδο. Η φλεγμονή σε συστηματικό επίπεδο αποτελεί μια από τις βασικές αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας, μαζί με το τραύμα και το σύνδρομο ισχαιμίας – επαναιμάτωσης, μετά από ηπατεκτομή, κυρίως λόγω των επιπλοκών της με μεγαλύτερη την εμφάνιση μετεγχειρητικών λοιμώξεων. Η γενικευμένη συστηματική ανταπόκριση χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση του συστήματος της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, την ενεργοποίηση των πολυμορφοπύρηνων, που προσκολλώνται στο ενδοθήλιο, και των μακροφάγων, την παραγωγή των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών TNF- α , IL-1 β , IF- γ που προάγουν την φλεγμονή και των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως των IL-4, IL-10, IL-13 και IL-6, που την καταστέλλουν [26].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

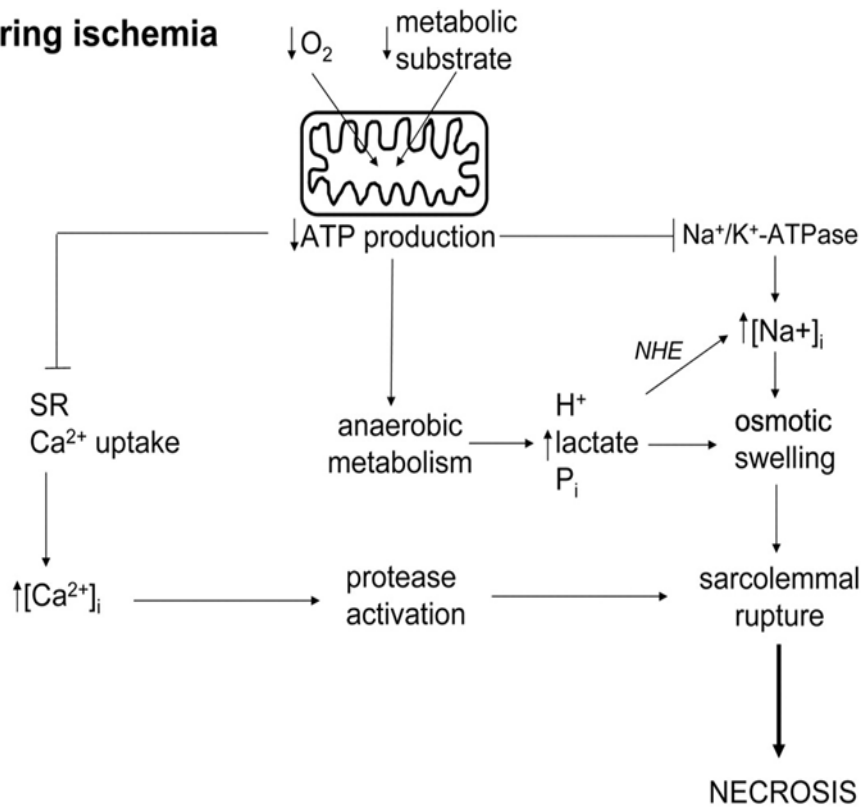
ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ – ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ

Σύνοψη των κυριότερων διεργασιών

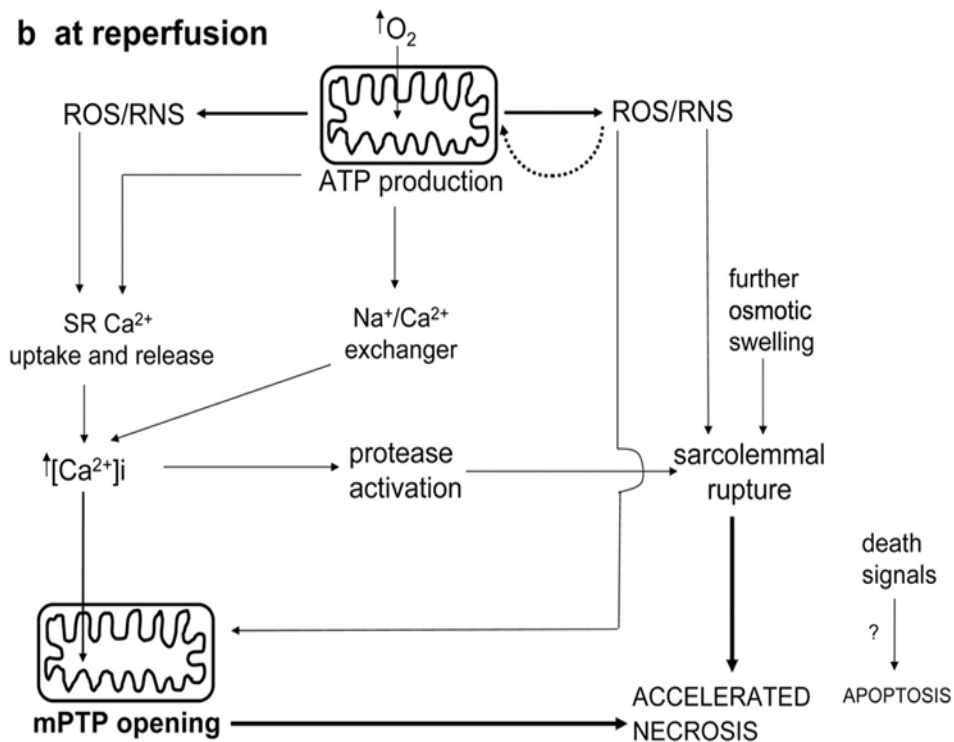
Το σύνδρομο ισχαιμίας - επαναιμάτωσης (Ischemia – Reperfusion Injury, IRI) είναι μία πολύπλοκη διαδικασία που χαρακτηρίζεται από την ανοξική κυτταρική βλάβη, καθώς και την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών και δραστικών μεταβολιτών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS), οδηγώντας σταδιακά στην απόπτωση και την νέκρωση. Είναι ύψιστης σημασίας όσον αφορά τη βιωσιμότητα του μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση ήπατος και μετά τη διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων που περιλαμβάνουν παροδική ισχαιμία, όπως η ηπατεκτομή. Η ηπατική ανεπάρκεια είναι μια από τις πιο σοβαρές επιπλοκές μετά από χειρισμό Pringle ή μεταμόσχευση ήπατος, και ορισμένες φορές πρόκειται για μια κλινική κατάσταση μη αναστρέψιμη. Μη λειτουργικό μόσχευμα καταγράφεται μετά από μεταμόσχευση ήπατος σε ποσοστό από 2% έως 6%, ενώ δυσλειτουργία μοσχεύματος σε ποσοστό από 20% έως 25% [27].

Η ανοξική βλάβη είναι το κυρίαρχο γεγονός κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας και τα μιτοχόνδρια είναι τα οργάνια που πρώτα θα επηρεαστούν από την έλλειψη O₂. Η μείωση της παραγωγή ενέργειας από τα μιτοχόνδρια μέσω της διαδικασίας της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης που παράγει το ενεργειακό νόμισμα ATP προκαλεί μεγάλη πτώση στα επίπεδα κυτταρικής ενέργειας, προκαλώντας έτσι ένα καταρράκτη γεγονότων όπως διαταραχές της κυτταρικής ομοιόστασης των ιόντων, ενεργοποίηση των υδρολάσεων και διαταραχή της διαπερατότητας των μιτοχονδρίων και της κυτταρικής μεμβράνης, που πλέον δεν λειτουργούν αποτελεσματικά ως φραγμοί.

a during ischemia



b at reperfusion



Εικόνα 3.1. Σύνοψη των κυριότερων διεργασιών που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της περιόδου ισχαιμίας και κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης

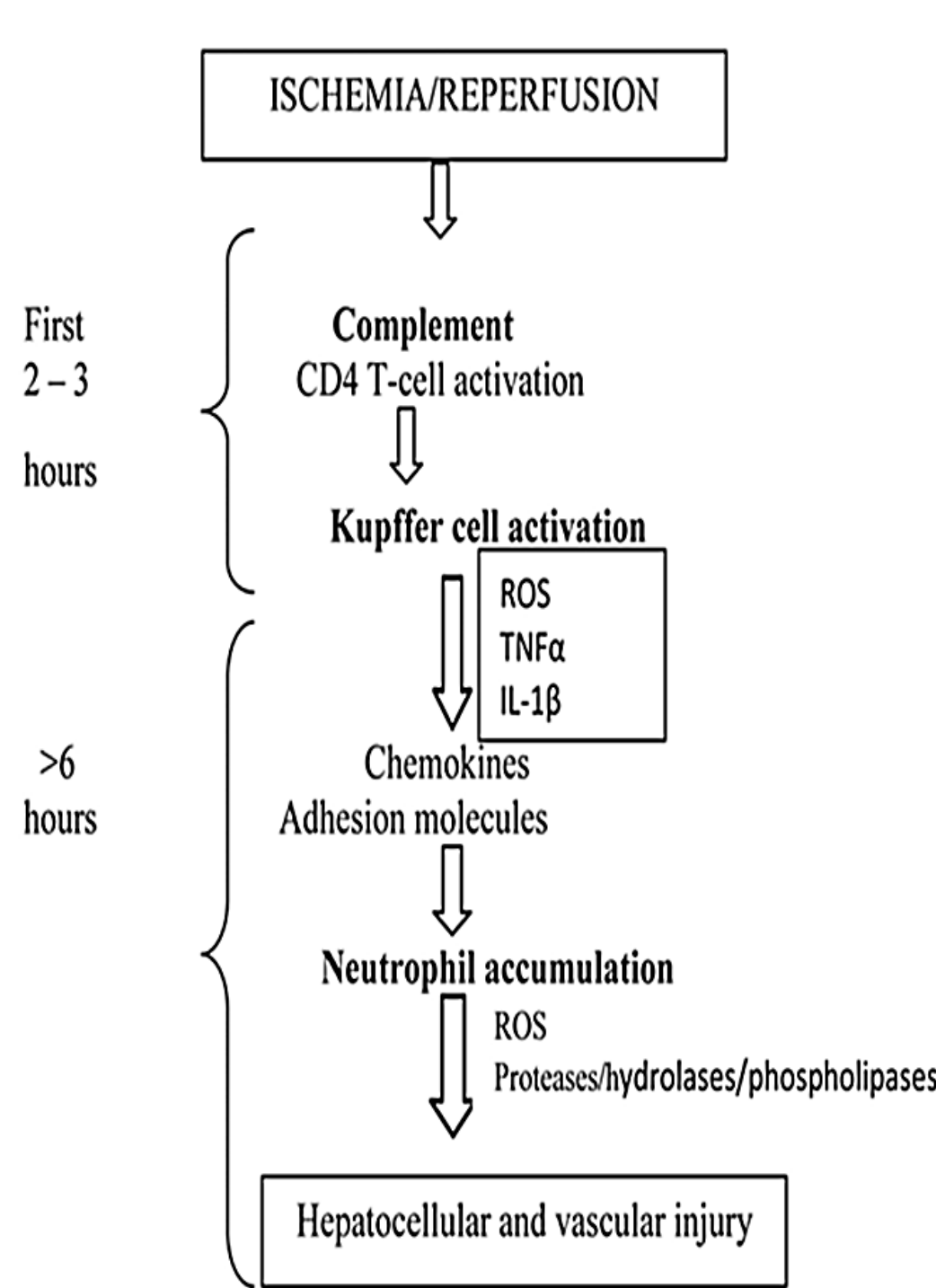
Η ενδοκυτταρική συγκέντρωση Ca^{+2} αυξάνει, οδηγώντας σε ενεργοποίηση φωσφολιπασών και πρωτεασών και τελικά σε διαταραχή της διαπερατότητας μιτοχονδριακής μεμβράνης, ενώ παράλληλα ενεργοποιεί το ένζυμο της οξειδοαναγωγής της ξανθίνης (XOD) η οποία είναι μία από τις κύριες πηγές παραγωγής δραστικών μεταβολιτών οξυγόνου μετά την επαναιμάτωση Σε μεταγενέστερο στάδιο, ιόντα Na^{+} συσσωρεύονται στο κυτοσόλιο προκαλώντας οσμωτική κυτταρική διόγκωση και αποδόμηση των μεμβρανών του πλάσματος και οδηγώντας τελικά σε νέκρωση και κυτταρικό θάνατο [28].

Αν και η ισχαιμία είναι υπεύθυνη για την κρίσιμη κυτταρική βλάβη, η επαναιμάτωση αποτελεί την πιο καταστροφική φάση. Είναι πλέον κοινά αποδεκτό ότι η επαναιμάτωση αποτελεί μια διφασική διαδικασία.

Κατά την πρώιμη φάση επαναιμάτωσης που καλύπτει τις πρώτες 2 - 3 ώρες, η ενεργοποίηση των κυττάρων Kupffer είναι το κύριο χαρακτηριστικό. Οι παράγοντες που ευθύνονται για αυτήν την ενεργοποίηση είναι η υποξία σε συνδυασμό με την αντίδραση του συμπληρώματος και την ενεργοποίηση των CD4 T- λεμφοκυττάρων.

Τα κύτταρα Kupffer είναι η πιο σημαντική πηγή παραγωγής των δραστικών μεταβολιτών οξυγόνου κατά τη διάρκεια αυτής της πρώιμης περιόδου. Άλλες πηγές πρώιμης παραγωγής ROS είναι το σύστημα οξειδάσης-ξανθίνης και τα μιτοχόνδρια.

Κατά την όψιμη φάση της επαναιμάτωσης μετά τις πρώτες 6 ώρες, οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές αυξάνουν την κυτταρική και την αγγειακή δυσλειτουργία με απελευθέρωση χημειοτακτικών ουσιών που θα έλξουν ουδετερόφιλα και θα προκαλέσουν την επαγωγή της έκφρασης μορίων προσκόλλησης. Η συσσώρευση ουδετερόφιλων αυξάνει το οξειδωτικό στρες μέσω επιπλέον παραγωγής δραστικών μεταβολιτών οξυγόνου και απελευθέρωση πρωτεάσης [29].



Εικόνα 3.2. Σύνοψη των κυριότερων διεργασιών που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια του συνδρόμου ισχαιμίας - επαναιμάτωσης στο πρώιμο και το όψιμο στάδιο.

Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και δραστικοί μεταβολικές

Οι ελεύθερες ρίζες είναι μόρια τα οποία φέρουν ένα μονήρες ηλεκτρόνιο στην εξωτερική στιβάδα, γεγονός που τα καθιστά εξαιρετικά ενεργά και ασταθή. Συμμετέχουν σε αντιδράσεις με διάφορες οργανικές και ανόργανες ουσίες, όπως πρωτεΐνες, λιπίδια, υδατάνθρακες και νουκλεϊκά οξέα, προκαλώντας καταστροφή σε κύτταρα και ιστούς. Οι ελεύθερες ρίζες που κυρίως συμμετέχουν στο σύνδρομο ισχαιμίας - επαναιμάτωσης είναι τρεις: το ανιόν υπεροξειδίου (O_2^-), η ρίζα υδροξυλίου (OH^-) και το μονοξειδίο του αζώτου (NO).

Υπάρχουν και άλλα πολύ δραστικά ενδιάμεσα προϊόντα του μεταβολισμού του O_2 και του NO , με κυριότερα το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), το υποχλωρικό οξύ, το υπεροξείδιο του αζώτου και προϊόντα του μεταβολισμού του O_2 που δεν μπορούν να χαρακτηριστούν ως ελεύθερες ρίζες διότι δεν περιέχουν ασύζευκτα ηλεκτρόνια. Αυτά τα μόρια, δηλαδή οι ελεύθερες ρίζες μαζί με τα άλλα προϊόντα του μεταβολισμού που δεν μπορούν να χαρακτηριστούν ως ρίζες αλλά εμφανίζουν έντονη δραστικότητα, ονομάζονται ανάλογα με το αν προέρχονται από το μεταβολισμό του O_2 ή του NO , δραστικοί μεταβολίτες οξυγόνου (Reactive Oxygen Species ή ROS) ή αζώτου (Reactive Nitrogen Species ή RNS) αντίστοιχα [30].

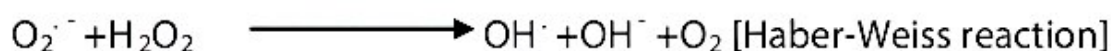
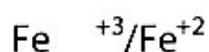
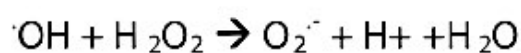
Οι δραστικοί μεταβολίτες του οξυγόνου και του αζώτου προκαλούν σημαντική βλάβη σε διάφορα οργανίδια του κυττάρου, στον κυτταρικό σκελετό, την κυτταρική μεμβράνη και σε μοριακό επίπεδο σε πρωτεΐνες, σε ένζυμα, στο DNA, στο RNA και σε λιπίδια. Οι δραστικοί μεταβολίτες του οξυγόνου παράγονται κυρίως στα κύτταρα Kupffer κατά την πρώιμη φάση της επαναιμάτωσης και στα πολυμορφοπύρηνα κατά την όψιμη φάση της επαναιμάτωσης (μετά τις πρώτες 6 ώρες) με τη συμμετοχή των ενδοθηλιακών κυττάρων και των ηπατοκυττάρων.

Επιπλέον, η NADPH οξειδάση και τα μιτοχόνδρια παίζουν σημαντικό ρόλο στο σύνδρομο ισχαιμίας - επαναιμάτωσης του ήπατος μέσω της πρόκλησης οξειδωτικού stress [31,32]. Αναλυτικότερα, η οξειδάση NADPH είναι μία μεμβρανική φλαβοπρωτεΐνη, που περιέχει FAD και μεταφέρει ηλεκτρόνια από το NADP στο μοριακό οξυγόνο με παραγωγή υπεροξειδικών ανιόντων (O_2). Τα υπεροξειδικά ανιόντα μετατρέπονται σε H_2O_2 και H_2O με τη βοήθεια της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD) και της καταλάσης (CAT) ενώ ιόντα υδροξυλίου (OH^-) απελευθερώνονται από την αντίδραση του H_2O_2 με ενδιάμεσα μεταλλικά ιόντα, όπως ιόντα Fe^{+3} και Cu^{+2} . Επιπλέον, στην έσω πλευρά της μιτοχονδριακής μεμβράνη λαμβάνει χώρα η διαδικασία της οξειδωτικής φωσφορλίωσης, κατά την οποία σε φυσιολογικές συνθήκες το μεγαλύτερο μέρος του O_2 μετατρέπεται σε H_2O με σκοπό την παραγωγή ενέργειας υπό μορφή ATP, ενώ ένα μικρό ποσοστό του O_2 της τάξεως του 4% μετατρέπεται σε υπεροξειδικό ανιόν (O_2^-).

Κατά την ισχαιμική φάση του συνδρόμου ισχαιμίας - επαναιμάτωσης, τα συστατικά της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας, και κυρίως το κυτόχρωμα C, καταστρέφονται, αντιοξειδωτικά όπως η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GSH) και η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD) ανάγονται και το ενδοκυττάριο Ca^{+2} αυξάνεται. Οι μεταβολές αυτές οδηγούν κατά την φάση της επαναιμάτωσης στην απώλεια ηλεκτρονίων από τα μιτοχόνδρια, στην αυξημένη παραγωγή δραστικών μεταβολιτών οξυγόνου, στην απώλεια του φραγμού της μιτοχονδριακής μεμβράνης και στην τελική καταστροφή της, με αποτέλεσμα την έλλειψη του ATP και τον κυτταρικό θάνατο [33].

Αναλυτικότερα, κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης, το οξυγόνο επανεισάγεται στο ήπαρ και αντιδρά με τη ξανθίνη και την οξειδάση της ξανθίνης παράγοντας ανιόν του

υπεροξειδίου. Το ανιόν του υπεροξειδίου μετατρέπεται σε υπεροξείδιο του υδρογόνου από το ένζυμο υπεροξειδίου της δυσμουτάσης (SOD). Σε παρουσία του σιδήρου το υπεροξείδιο του υδρογόνου θα υποστεί τις αντιδράσεις Haber-Weiss και Fenton που θα οδηγήσουν στη δημιουργία ελεύθερων ριζών υδροξυλίου (OH⁻), οι οποίες είναι ιδιαίτερος ενεργές και κυτταροτοξικές.



Εικόνα 3.3.. Οι αντιδράσεις Haber-Weiss και Fenton

Στην βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με το αν ο κυτταρικός θάνατος γίνεται μέσω του μηχανισμού της απόπτωσης ή μέσω της κυτταρικής νέκρωσης [34]. Οι Huet et al ωστόσο υποστηρίζουν ότι η νέκρωση των ενδοθηλιακών κολλοειδικών κυττάρων ακολουθείται στη συνέχεια από απόπτωση των ηπατοκυττάρων, με την απόπτωση και τη νέκρωση να αντιπροσωπεύουν εναλλακτικά μονοπάτια των ίδιων βιοχημικών οδών [35].

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αζώτου και το υπεροξείδιο του υδρογόνου προκαλούν τη φλεγμονώδη αντίδραση μέσω της ενεργοποίησης μεταγραφικών παραγόντων, όπως ο AP-115 και ο Nuclear Factor kB (NF-kB). Ο NF-kB ένα μικρό σύμπλοκο πρωτεΐνης, που αυξάνει δράση πολλών κυτταροπροστατευτικών γονιδίων και αποτρέπει το θάνατο των ηπατοκυττάρων κατά τη διάρκεια της φλεγμονής. Ο NF-kB μπορεί να παίζει διπλό ρόλο, δηλαδή και κυτταροτοξικό - προαποπτωτικό

αλλά και κυτταροπροστατευτικό - αντιαποπτωτικό, ανάλογα με το είδος των κυττάρων και την ενεργοποίηση και άλλων μεταγραφικών παραγόντων. Επιπλέον, ενεργοποιεί την έκφραση πολλών φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως του Tumor Necrosis Factor - α (TNF- α) που αναφέρθηκε νωρίτερα, της ιντερλευκίνης 1 (IL - 1), της ιντερφερόνης β (INF- β), χημειοκινών (CXC) και μορίων προσκόλλησης, όπως των μορίων ενδοκυτταρικής προσκόλλησης (Intercellular Adhesion Molecules, ICAM), των σελεκτινών P και E και του μόριο προσκόλλησης αγγειακού ενδοθηλίου (Vascular Adhesion Molecule, VCAM) [36]. Η αναστολή της λειτουργίας του NF- κ B συνεπάγεται την παρατεταμένη ενεργοποίηση της κινάσης-8 και της κινάσης JNK, η οποία είναι κρίσιμη στην ενεργοποίηση της κασπάσης 8, μιας πρωτεάσης με ρόλο «κλειδί» στην αποπτωτική οδό. Η κινάση 8 και η κινάση JKN παίζουν επίσης καθοριστικό ρόλο στη διαφοροποίηση των κυττάρων T. Παρομοίως, η ενεργοποίηση του NF- κ B μειώνει την ενεργοποίηση JNK και των αποπτωτικών μηχανισμών που σχετίζονται μαζί της. Ο TNF- α προκαλεί την ενεργοποίηση της κινάσης JNK, η οποία μερικώς επάγεται από την εξαρτώμενη από το ROS βιολογική οδό.

Ένας άλλος μηχανισμός δράσης των ελευθέρων ριζών στο σύνδρομο ισχαιμίας - επαναιμάτωσης είναι μέσω των πρωτεασών που ελευθερώνονται από τα κύτταρα Kupffer και τα ουδετερόφιλα. Φυσιολογικά, οι πρωτεάσες απενεργοποιούνται από τις αντιπρωτεάσες, οι οποίες όμως στο οξειδωτικό stress απενεργοποιούνται από τις ελεύθερες ρίζες, με αποτέλεσμα να είναι υπεύθυνες για την πρόκληση ενδοκυττάρου οξειδωτικού stress, πρωτεόλυσης, ηπατοκυτταρικού θανάτου και παρεγχυματικής βλάβης [37]. Επιπλέον, οι ROS και RNS μπορούν να προκαλέσουν απευθείας κυτταρική βλάβη μέσω της οξείδωσης των πρωτεϊνών και των λιπών και τη διάσπαση της αλυσίδας του DNA, η οποία μπορεί να είναι άμεση μέσω της δράσης των

ελευθέρων ριζών ή έμμεση μέσω των προϊόντων οξειδωσης των λιπών. Το αποτέλεσμα είναι η καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης, η τροποποίηση της λειτουργίας των πρωτεϊνών και των νουκλεϊκών οξέων και η απενεργοποίηση ενζύμων [38]

Αναερόβιος μεταβολισμός και παράδοξο pH

Σε όλη την διάρκεια της ηπατικής ισχαιμίας αναστέλλεται η οξειδωτική φωσφορυλίωση, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, και ο μεταβολισμός μετατρέπεται από αερόβιο σε αναερόβιο, οι μεταβολικές διεργασίες που εξαρτώνται από την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) αναστέλλονται προοδευτικά και η ενδοκυτταρική ATP δαπανάται γρήγορα. Η αναερόβια γλυκόλυση οδηγεί σε όξινους μεταβολίτες όπως οι κετόνες και σε συσσώρευση γαλακτικού οξέος. Επιπλέον, η χαμηλή παροχή ATP αυξάνει την τοξικότητα των όξινων μεταβολιτών, η οποία παρεμποδίζει τις κυτταρικές λειτουργίες της ομοιόστασης, την ATPάση νατρίου/καλίου (Na^+/K^+ ATPase) και την κυτταρική μετάδοση σημάτων, οδηγώντας σε περαιτέρω μιτοχονδριακές βλάβες και ανεπαρκή μικροκυκλοφορία και κυτταρική καταστροφή. Εντούτοις, μετά την επαναιμάτωση, παρατηρείται παράδοξο pH, οι τιμές pH επανέρχονται στο φυσιολογικό αλλά η ενεργοποίηση των ενζύμων που εξαρτώνται από το pH, όπως οι φωσφολιπάσες και οι πρωτεάσες, αυξάνει την ιστική βλάβη [39].

Ενδοκυττάρια αύξηση συγκέντρωσης ασβεστίου

Η ενδοκυττάρια αύξηση της συγκέντρωσης Ca^{+2} έχει αποδειχτεί ότι συμβάλλει στην δημιουργία του συνδρόμου ισχαιμίας - επαναιμάτωσης επάγοντας εξαρτώμενα από τη

συγκέντρωση Ca^{+2} ένζυμα όπως η φωσφολιπάση C, η πρωτεϊνική κινάση C και οι καλπαΐνες, με τελικό αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο ή την απόπτωση. Προηγούμενες μελέτες των Wang et al [40] και Ikeda et al [41] έδειξαν ότι η αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυτταρικού Ca^{+2} είναι τοπικό φαινόμενο και όχι συστηματικό. Η μείωση της κυτταρικής βλάβης που καταγράφεται με τη χρήση μη ειδικών αναστολέων διαύλων ασβεστίου, οι οποίοι αναστέλλουν την αύξηση του ενδοκυτταρικού Ca^{+2} , επιβεβαιώνουν ότι η αυξημένη συγκέντρωση Ca^{+2} μπορεί να διαδραματίσει βασικό ρόλο στο συνδρόμο ισχαιμίας - επαναιμάτωσης [41].

Κύτταρα Kupffer και ουδετερόφιλα

Τα κύτταρα Kupffer και τα ουδετερόφιλα έχει αποδειχθεί σε πλήθος μελετών ότι εμπλέκονται στην ηπατική βλάβη μετά από ισχαιμία και επαναιμάτωση. Τα κύτταρα Kupffer μεσολαβούν κατά κύριο λόγο στην ισχαιμική βλάβη του ήπατος μέσα στις πρώτες δύο ώρες (πρώιμο στάδιο) μέσω της σύνθεσης και της έκκρισης ενεργών μεταβολιτών οξυγόνου και των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1 β και TNF- α που διεγείρουν τα κολλοειδή ενδοθηλιακά κύτταρα (Sinusoidal endothelial cells) και αυξάνουν την έκφραση του μορίου VCAM-1, του μορίου ICAM-1 και της P-σελεκτίνης.

Η ιντερλευκίνη 1 β μπορεί επίσης να αυξήσει την σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) μέσω των μεταβολικών οδών του μορίου NF- κ B, της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (iNOS) και της πρωτεϊνικής κινάσης B. Το μονοξείδιο του αζώτου συντίθεται από μια οικογένεια ενζύμων, τις συνθάσες του NO (NOS) που μετατρέπουν την L-αργινίνη σε μονοξείδιο του αζώτου και κιτρουλίνη με τη βοήθεια της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH4) και της αναχθείσας μορφής του NADPH.

Το NO είναι ουσιαστικά ένα μόριο που σχετίζεται με πολλές λειτουργίες, το οποίο δημιουργείται από τα κύτταρα Kupffer και τα δενδριτικά κύτταρα και εμπλέκεται στην ανοσολογική ρύθμιση και στην εγγενή και επίκτητη ανοσία του ξενιστή. Το NO αναστέλλει τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, συμπεριλαμβανομένων των TNF-α, IL-1α, IL-1β και IL-12, οι οποίες θα μπορούσαν να ενθαρρύνουν τον φλεγμονώδη καταρράκτη στο ήπαρ κατά τη διάρκεια του συνδρόμου ισχαιμίας - επαναιμάτωσης [42].

Εκτός από τον παράγοντα TNF-α και την κυτταροκίνη IL-1β, τα κύτταρα Kupffer και τα ηπατοκύτταρα παράγουν επίσης τις κυτταροκίνες IL-6, IL-12 και IL-23. Η IL-12 και IL-23 αυξάνουν περαιτέρω την παραγωγή TNF-α. Εκτός από τους παραπάνω φλεγμονώδεις παράγοντες, οι άλλες βασικές κυτταροκίνες που εμπλέκονται στο ηπατικό σύνδρομο ισχαιμίας - επαναιμάτωσης είναι οι IL-10 και IL-13, η ιντερφερόνη γ, ο αυξητικός παράγοντας των ηπατοκυττάρων (HGF) και ο αυξητικός παράγοντας αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF).

Μετά την φάση της ισχαιμίας στο ήπαρ οι παραπάνω κυτταροκίνες διεγείρουν την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων μέσω διαφόρων οδών. Τα T κύτταρα και τα φυσικά φονικά κύτταρα (NK) παράγουν IFN-γ και ενεργοποιούνται από την κυτοκίνη IL-12 και τον toll-like υποδοχέα-4 (toll-like receptor-4). Οι υποδοχείς Toll εκφράζονται στα κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνα και διεγείρουν τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα και το συμπλήρωμα στη προφλεγμονώδη απάντηση. Επίσης, οι υποδοχείς αυτοί εκφράζονται και σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα ουδετερόφιλα, τα ηωσινόφιλα, τα βασεόφιλα, και τα μαστοκύτταρα. Η IFN-γ μπορεί είτε να μειώσει είτε να επιδεινώσει την ηπατική

βλάβη, αυξάνοντας ή μειώνοντας τη συσσώρευση ουδετερόφιλων και την ενεργοποίησή τους.

Οι χημειοκίνες ICAM-1 και VCAM-1 διεγείρουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα και την εξαγγείωση των ουδετερόφιλων και επίσης αυξάνουν τη συσσώρευση ουδετεροφίλων και την ενεργοποίησή τους προκαλώντας βλάβη στα κύτταρα του ήπατος με την απελευθέρωση πρωτεασών και οξειδωτικών μορίων, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αντιπρωτεάση ή η αντιοξειδωτική θεραπεία θα μπορούσε να συμβάλει στη μείωση της βλάβης μετά από ισχαιμία και επαναιμάτωση. Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η αναστολή της ενεργοποίησης των κυττάρων Kupffer χρησιμοποιώντας methyl-palmitate ή gadolinium chloride μπορεί να μειώσει σημαντικά την οξεία βλάβη των ηπατικών κυττάρων [43].

Tumor Necrosis Factor – α (TNF- α)

Ο TNF- α είναι μια κυτταροκίνη που παράγεται κυρίως από τα ενεργοποιημένα κύτταρα Kupffer, τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, τα NK κύτταρα (Natural killer cells), τα κερατινοκύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων σαν απάντηση σε κάποιο φλεγμονώδες ερέθισμα. Πρόκειται για έναν από τους κύριους μεσολαβητές της φλεγμονώδους αντίδρασης στο σύνδρομο ηπατικής ισχαιμίας - επαναιμάτωσης συμμετέχοντας καθοριστικά στην ηπατοκυτταρική βλάβη. Οι Wanner et al [44] έδειξαν ότι σε απομονωμένα κύτταρα Kupffer ποντικών μετά από ισχαιμία και επαναιμάτωση η απελευθέρωση TNF- α ήταν μέχρι 482% μεγαλύτερη σε σχέση με την ομάδα μαρτύρων. Επιπλέον, προϋπόθεση για την απελευθέρωση του TNF- α είναι η παρουσία άλλων κυτταροκινών και κυρίως της IL-12 [45]

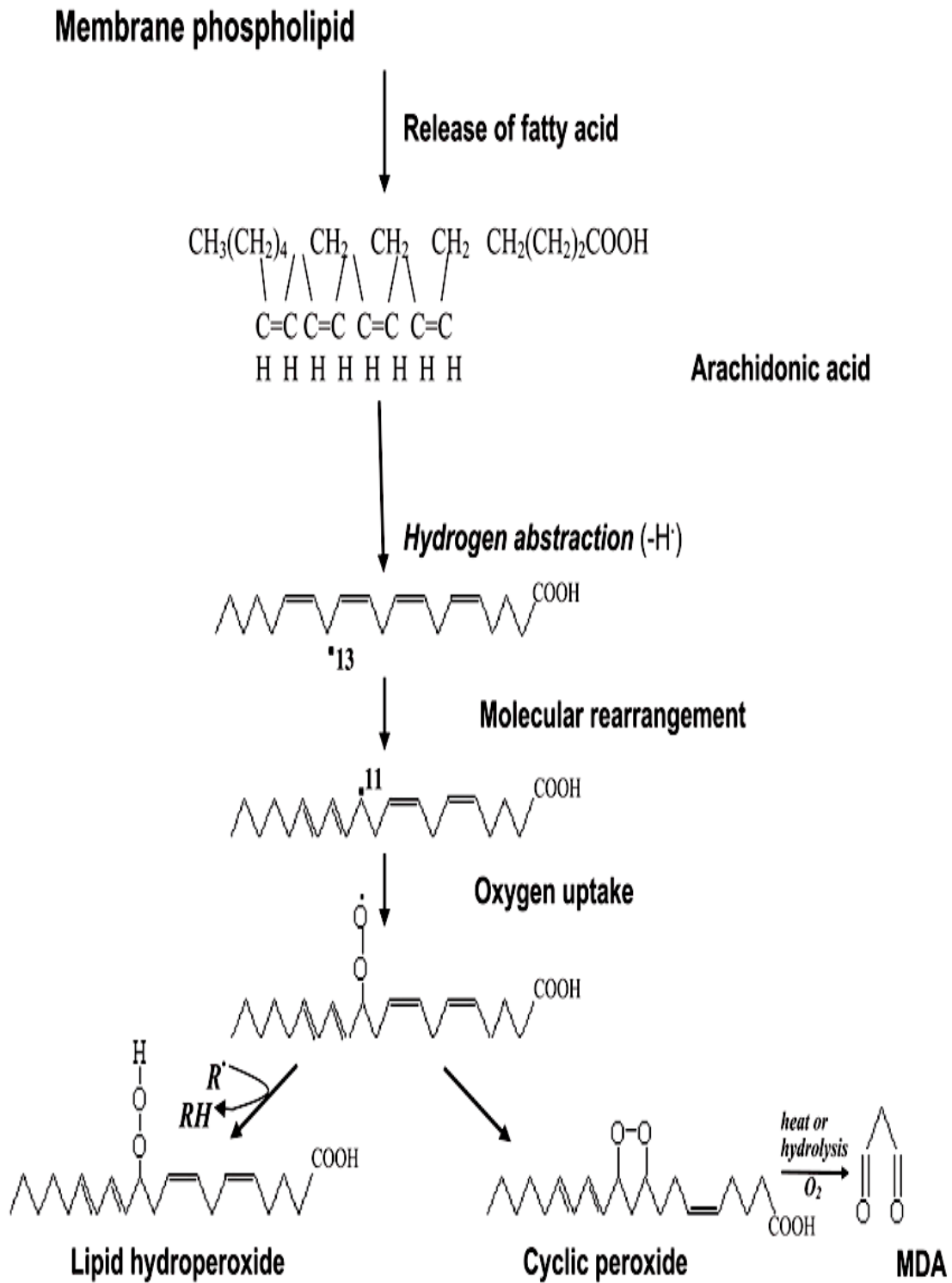
Ο TNF- α , που παράγεται και στην πρώιμη και στην όψιμη φάση του συνδρόμου ισχαιμίας – επαναιμάτωσης, σε κυτταρικό επίπεδο προκαλεί στην πρώτη περίπτωση κεντρολοβιώδη ηπατοκυτταρική νέκρωση μέσω της απελευθέρωσης ελευθέρων ριζών οξυγόνου και άλλων ROS, ενώ στην όψιμη φάση προάγει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση μονοκυττάρων και πολυμορφοπύρηνων και ενεργοποιεί τα CD4-λεμφοκύτταρα, με αποτέλεσμα την περαιτέρω παραγωγή TNF- α . Επιπρόσθετα, επάγει την παραγωγή ενός καταρράκτη κυτταροκινών και κυρίως των ιντερλευκινών IL-1 και IL-6, των πρωτεϊνών MIP-2 (Macrophage Inflammatory Protein- 2) και ENA-78 (Epithelial Neutrophil Activating Protein-78) καθώς επίσης και των χημειοκινών CXL-1, CXL-2 και CXL-3. Η ταυτόχρονη ενεργοποίηση των μορίων ICAM και P-σελεκτίνη διευκολύνει την φλεγμονή καθιστώντας πιο εύκολη την προσκόλληση των ουδετερόφιλων στα ενδοθηλιακά κύτταρα των ηπατικών κολποειδών.

Η απότομη αύξηση των επιπέδων του TNF- α σχετίζεται με το Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) και το Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας ενηλίκων (Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS), που επιβαρύνουν αμφότερα σε μεγάλο βαθμό την πρόγνωση του ασθενούς. Ωστόσο ο ρόλος του TNF- α στο σύνδρομο ισχαιμίας – επαναιμάτωσης του ήπατος δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, πιθανώς λόγω των πολλών και πολύπλοκων μηχανισμών που συμμετέχουν. Για παράδειγμα, σε πειραματικό μοντέλο παρατεταμένης ψυχρής ισχαιμίας - επαναιμάτωσης, τα χαμηλά επίπεδα του TNF- α συνοδεύονταν από μειωμένη ικανότητα ηπατικής αναγέννησης αφενός και αφετέρου χειρότερα ποσοστά επιβίωσης [46,47].

Οξείδωση των λιπών

Η οξείδωση των λιπών κατά την οποία λαμβάνει χώρα αφαίρεση ατόμων υδρογόνου από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα οδηγεί στην παραγωγή αλδεύδων και άλλων προϊόντων που έχουν την ικανότητα να επιτείνουν την οξειδωτική βλάβη, αντιδρώντας με τα νουκλεϊκά οξέα και τις πρωτεΐνες. Το πιο μελετημένο προϊόν της οξείδωσης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων είναι η μαλονδιαλδεύδη (MDA). Η μαλονδιαλδεύδη είναι τοξική ουσία για τα κύτταρα επειδή σχηματίζει ομοιοπολικούς δεσμούς με διάφορες κυτταρικές πρωτεΐνες ενώ έχει επίδραση και στο DNA του κυττάρου προκαλώντας μεταλλάξεις. Επίσης, είναι γνωστή η δράση της μαλονδιαλδεύδης στην αρτηριοσκλήρυνση, η οποία αντιδρά με τις πρωτογενείς αμίνες του apoB κλάσματος των οξειδωμένων (LDL), καθιστώντας τις αθηρωματογόνες. Επιπλέον η μαλονδιαλδεύδη και τα υδροξυαλκάνια, προϊόντα την οξείδωσης των λιπών με λιγότερους ακόρεστους δεσμούς σε σχέση με την μαλονδιαλδεύδη αποτελούν δείκτες υπολογισμού της οξείδωσης των λιπαρών οξέων με υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία [48].

Η μαλονδιαλδεύδη μπορεί να δημιουργηθεί *in vivo* με δυο τρόπους. Ο βασικός μηχανισμός περιλαμβάνει τη παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου και τη διάσπαση της αλυσίδας των λιπαρών οξέων που οδηγεί στον σχηματισμό υδροπεροξυαλδεύδης, η οποία διασπάται ή αντιδρά με ρίζα υδροξυλίου παράγοντας μαλονδιαλδεύδη. Ένας άλλος μηχανισμός παραγωγής μαλονδιαλδεύδης *in vivo* περιλαμβάνει τις προσταγλανδίνες και συγκεκριμένα το παραπροϊόν της σύνθεσης της θρομβοξάνης A₂ [49].



Εικόνα 3.4. Οξείδωση των λιπαρών οξέων σε μαλονδιαλδεϋδη

Τρόποι αντιμετώπισης του συνδρόμου ισχαιμίας - επαναιμάτωσης

Έχουν γίνει διάφορες προσπάθειες για τη μείωση της βλάβης επαναιμάτωσης που σχετίζεται με την παρατεταμένη διάρκεια του αγγειακού αποκλεισμού, συμπεριλαμβανομένων του διαλείποντα αποκλεισμού (intermittent clamping), της ισχαιμικής προετοιμασίας (ischemic preconditioning) και πιο πρόσφατα της φαρμακευτικής προετοιμασίας.

Ο διαλείπων αποκλεισμός όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο συνίσταται σε επαναλαμβανόμενες περιόδους αγγειακού αποκλεισμού ακολουθούμενες από σύντομες περιόδους επαναιμάτωσης. Ωστόσο, τα οφέλη του διαλείποντα αποκλεισμού είναι αμφισβητήσιμα, καθώς μπορεί να οδηγήσουν σε πολλαπλά επεισόδια βλάβης λόγω επαναιμάτωσης και πιθανή επαναλαμβανόμενη ηπατοκυτταρική βλάβη. Επιπλέον συχνά συνοδεύονται από αυξημένη αιμορραγία κατά τη διάρκεια των επεισοδίων επαναιμάτωσης και παρατεταμένο χειρουργικό χρόνο.

Η ισχαιμική προετοιμασία αποτελείται από μια σύντομη περίοδο ισχαιμίας και επαναιμάτωσης πριν από την παρατεταμένη ισχαιμία. Στα μέσα της δεκαετίας του '80, οι Murry et al [50] παρατήρησαν ότι σύντομες περιόδοι στεφανιαίας απόφραξης ακολουθούμενες από βραχεία επαναιμάτωση πριν την παρατεταμένη ισχαιμία οδήγησαν σε μειωμένο μέγεθος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Αυτός ο χειρισμός, που είναι παραπλήσιος της ισχαιμικής προετοιμασίας που αναφέρθηκε προηγουμένως, αύξησε την ανοχή της καρδιάς στη βλάβη επαναιμάτωσης μετά από παρατεταμένες περιόδους ισχαιμίας. Εφόσον το ήπαρ είναι επιρρεπές σε ισχαιμική βλάβη όταν εφαρμόζεται ο χειρισμός Pringle, ο λόγος για να διερευνηθεί παρόμοια μελέτη στο ήπαρ ήταν προφανές.

Ένα σύνηθες πρωτόκολλο στο ήπαρ αποτελείται από 10 λεπτά ισχαιμίας που ακολουθείται από 10 λεπτά επαναιμάτωσης πριν τον κυρίως αγγειακό αποκλεισμό κατά τη διάρκεια της ηπατεκτομής [51]. Οι Clavien et al [52] πραγματοποίησαν την πρώτη μελέτη στο ανθρώπινο ήπαρ. Καταγράφηκε διπλάσια μείωση των μετεγχειρητικών τρανσαμινασών στον ορό και μείωση των αποπτωτικών κυττάρων στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ισχαιμική προετοιμασία. Οι ασθενείς με ήπια έως μέτρια στεάτωση, με μικρότερη ανοχή στην ισχαιμική βλάβη φαινόταν να έχουν ακόμα μεγαλύτερο όφελος. Επιπρόσθετα, οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι το όφελος της ισχαιμικής προετοιμασίας ήταν το μέγιστο σε νέους ασθενείς ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με ηπατική στεάτωση και αγγειακό αποκλεισμό διάρκειας μεγαλύτερης των 40 λεπτών, η ισχαιμική προετοιμασία παρουσίασε ιδιαίτερα ισχυρή προστατευτική επίδραση.

Τέλος, η φαρμακευτική προετοιμασία με χρήση πτητικού αναισθητικού είναι μια νέα προσέγγιση στη χειρουργική του ήπατος. Έχει αποδειχθεί σε πειραματικό μοντέλο αρουραίων και σε μια κλινική μελέτη ότι η εφαρμογή του ισοφλουρανίου πριν από την πρόκληση ηπατικής ισχαιμίας μπορεί να προστατεύσει το ήπαρ από τη βλάβη ισχαιμίας - επαναιμάτωσης [18].

Δύο μελέτες συνέκριναν τον συνεχή με το διαλείποντα αγγειακό αποκλεισμό στη χειρουργική του ήπατος και συγκεκριμένα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ηπατεκτομή. Και στις δύο μελέτες, η διαλείπουσα περίδεση συνίστατο σε επαναλαμβανόμενες περιόδους 15 λεπτών ισχαιμίας ακολουθούμενες από επεισόδια επαναιμάτωσης 5 λεπτών. Στην αντίστοιχη μελέτη των Capussotti et al [53] όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν κίρρωση του ήπατος. Οι Belghiti et al [54] έδειξαν ότι η

απώλεια αίματος κατά την διάρκεια της ηπατεκτομής ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα διακοπτόμενης σύσφιγξης. Τα μετεγχειρητικά επίπεδα τρανσαμινασών ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα συνεχούς αποκλεισμού σε σχέση με την ομάδα διακοπτόμενου αποκλεισμού σε ασθενείς με ηπατοπάθεια, δηλαδή κίρρωση του ήπατος ή προχωρημένου βαθμού λιπώδους διήθησης. Τα μετεγχειρητικά επίπεδα χολερυθρίνης ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα συνεχούς αποκλεισμού. Το τελικό συμπέρασμα αυτής της μελέτης ήταν ότι ασθενείς με χρόνιες ασθένειες του ήπατος δεν ανέχονται τη συνεχή αγγειακή περιίδεση.

Μία μετα-ανάλυση Cochrane συγκέντρωσε τους ασθενείς από τις δύο τελευταίες μελέτες [55]. Αν και η απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια της διατομής ήταν σημαντικά μικρότερη στο συνεχή αποκλεισμό σε σύγκριση με την ομάδα διακοπτόμενου αποκλεισμού, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην ολική απώλεια αίματος και στον αριθμό των μεταγγίσεων στις δύο ομάδες. Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο διαλείπων αποκλεισμός δεν αυξάνει τη συνολική απώλεια αίματος, τον χρόνο του χειρουργείου και την ισχαιμική βλάβη του, φαίνεται να είναι καλύτερος από τη συνεχή αποκλεισμό τουλάχιστον σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο.

Συγγραφείς	Έτος	Ασθενείς	Διαλείπων αποκλεισμός
Belghiti <i>et al</i>	1999	86	15 min/5 min
Capussotti <i>et al</i>	2003	35	15 min/5 min (Cirrhotic liver)

Πίνακας 3.1. Τυχαιοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν τον συνεχή με το διαλείποντα αγγειακό αποκλεισμό.

Η τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Chouker *et al* [56] έδειξε, συγκρίνοντας την ισχαιμική προετοιμασία έναντι του συνεχούς αποκλεισμού, βελτιωμένη

καρδιαγγειακή σταθερότητα λόγω των μειωμένων επιπέδων των κατεχολαμίνων μετά από επαναιμάτωση του ήπατος στην ισχαιμική προετοιμασία. Αντίθετα, μια τρίτη τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Azoulay et al [57] που περιλάμβανε 30 άτομα ανά ομάδα δεν επιβεβαίωσε την ευεργετική επίδραση της ισχαιμικής προετοιμασίας. Οι συγγραφείς δεν διαπίστωσαν διαφορές στα μετεγχειρητικά επίπεδα τρανσαμινασών στον ορό και στη μετεγχειρητική νοσηρότητα. Επιπρόσθετα, σε μια ανάλυση Cochrane που πραγματοποιήθηκε δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα, την ηπατική ανεπάρκεια, την απώλεια αίματος ή τις αιμοδυναμικές παραμέτρους ανάμεσα στις δύο ομάδες [58]. Εντούτοις, η παραμονή στην μονάδα εντατικής θεραπείας και η παραμονή στο νοσοκομείο ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα της ισχαιμικής προετοιμασίας

Συγγραφείς	Έτος	Ασθενείς	Ισχαιμική προετοιμασία
Clavien <i>et al.</i>	2003	100	10 min/10 min/συνεχής
Chouker <i>et al</i>	2004	75	10 min/10 min/ συνεχής
Azoulay <i>et al</i>	2006	60	10 min/10 min/πλήρης αγγειακός αποκλεισμός με διατήρηση ροής στην κάτω κοίλη φλέβα

Πίνακας 3.2 Τυχαιοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν τον συνεχή αγγειακό αποκλεισμό με την ισχαιμική προετοιμασία

Η ισχαιμική προετοιμασία συγκρίθηκε επίσης με τον διαλείποντα αποκλεισμό. Μια τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Petrowsky et al [59] έδειξε ότι αυτές οι δύο προσεγγίσεις φαίνονται να είναι εξίσου αποτελεσματικές στη χειρουργική του ηπατικού τραύματος. Επιπλέον, στην ίδια μελέτη η ισχαιμική προετοιμασία

συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη απώλεια αίματος και χαμηλότερα ποσοστά μετάγγισης.

Το όφελος της ισχαιμικής προετοιμασίας κατά τη μεταμόσχευση ήπατος είναι διφορούμενο. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει μειωμένα επίπεδα μετεγχειρητικών τρανσαμινασών στον ορό και μείωση των δεικτών κυτταρικού θανάτου και των φλεγμονωδών διηθήσεων [60-61]. Ωστόσο, οι περισσότερες εξ' αυτών δεν παρουσιάζουν όφελος για την επιβίωση ασθενούς ή του μοσχεύματος [62].

Αντίθετα, μία μελέτη έδειξε μια παράδοξη αύξηση της ιστικής βλάβης από επαναιμάτωση σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ισχαιμική προετοιμασία [63]. Η πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Gurusamy et al [58] δεν διαπίστωσε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα ή στη καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος ανάμεσα στις δύο ομάδες. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν ή να αντικρούουν την ισχαιμική προετοιμασία κατά τη μεταμόσχευση ήπατος.

Συγγραφείς	Έτος	Ασθενείς	Αποκλεισμός
Petrowsky <i>et al</i>	2006	73	ΠΙ: 10 min/10 min/ συνεχής vs. διαλείπων: 15 min/5 min
Smyrniotis <i>et al</i>	2006	54	ΠΙ: 10 min/10 min/ συνεχής vs. διαλείπων: 15 min/5 min

ΠΙ, ισχαιμική προετοιμασία

Πίνακας 3.3. Τυχαιοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν τον διαλείποντα αγγειακό αποκλεισμό με την ισχαιμική προετοιμασία

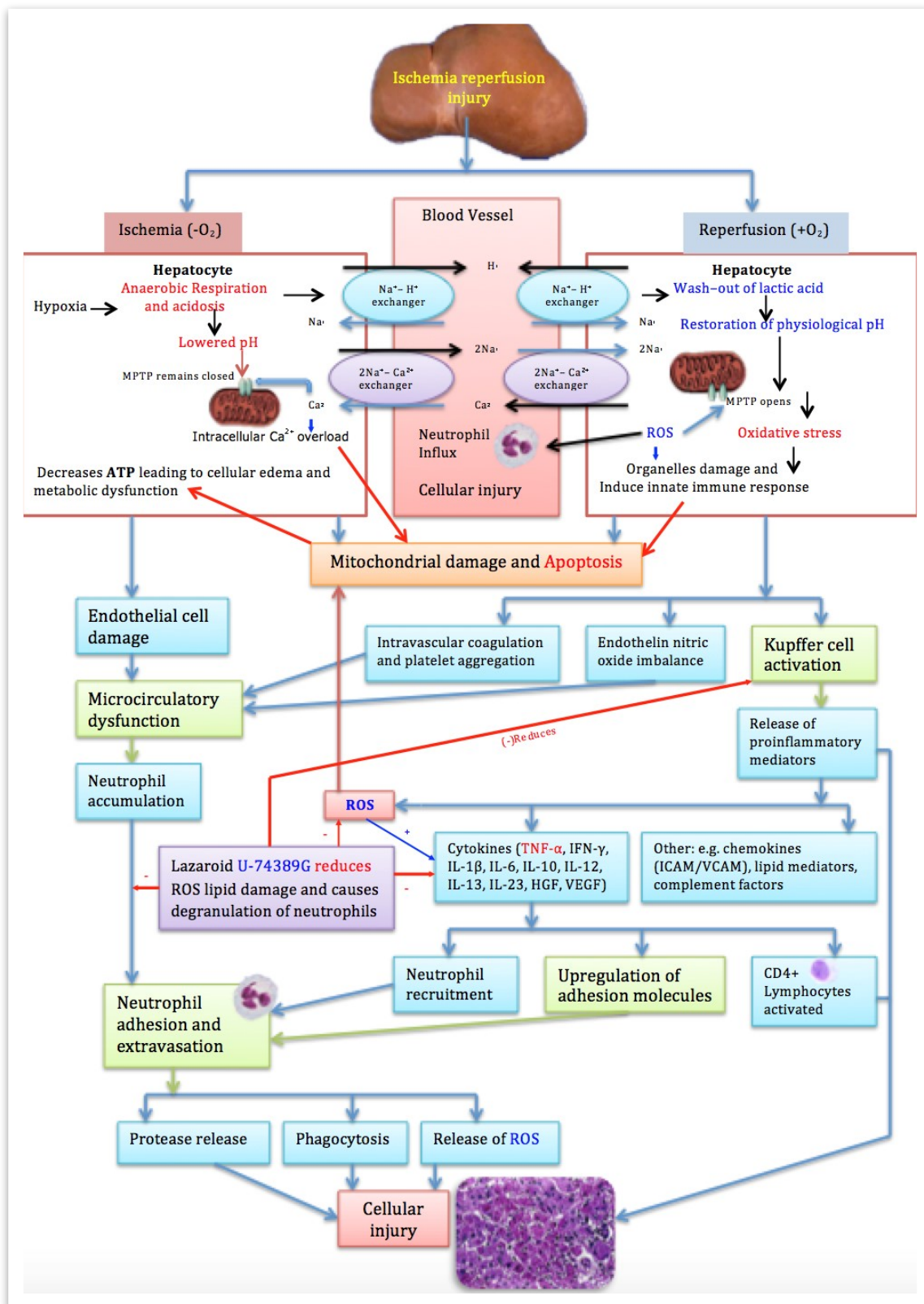
Η φαρμακευτική προετοιμασία είναι ένα υποσχόμενο πεδίο, καθώς μια πληθώρα φαρμακευτικών ουσιών αποδείχθηκε ότι έχει θετική επίδραση στην αντιμετώπιση του συνδρόμου ισχαιμίας επαναιμάτωσης σε διάφορα ζωικά μοντέλα. Ωστόσο, πολύ λίγες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί στον άνθρωπο. Σε μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη [64], 64 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ήπατος με χειρισμό Pringle μοιράστηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη έλαβαν 30 λεπτά προετοιμασίας με σεβοφλουράνιο και στη δεύτερη αναισθησία με προποφόλη. Η προετοιμασία με το σεβοφλουράνιο μείωσε σημαντικά τα μετεγχειρητικά επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) και τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT). Επιπλέον, η συνολική επίπτωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών μειώθηκε. Αυτό το ευεργετικό αποτέλεσμα ήταν ισχυρότερο σε ασθενείς με ηπατική στεάτωση. Ένας πιθανός μηχανισμός μπορεί να περιλαμβάνει την ανοδική ρύθμιση της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (iNOS) καθώς αυτό το ένζυμο αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα με σεβοφλουράνιο.

Μια άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Lang et al [65] υποστηρίζει την παραπάνω υπόθεση στην μεταμόσχευση ήπατος. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν υψηλή αλλά μη τοξική δόση νιτρικού οξειδίου (80 ppm). Το εισπνεόμενο νιτρικό οξείδιο μείωσε σημαντικά τη διάρκεια της διαμονής στο νοσοκομείο, βελτίωσε τα επίπεδα τρανσαμινασών στον ορό και τους χρόνους πήξης μετεγχειρητικά και μείωσε σε ιστολογικό επίπεδο τον αριθμό των αποπτωτικών ηπατοκυττάρων.

Ένας μικρός αριθμός κλινικών μελετών αφορά άλλες ουσίες που εμπλέκονται μέσω διαφορετικών μηχανισμών στην βλάβης ισχαιμίας επαναιμάτωσης. Ο αναστολέας πρωτεάσης gabexate mesilate αξιολογήθηκε σε τυχαιοποιημένους ασθενείς που

υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση στο ήπαρ [66]. Η ενδοφλέβια χορήγηση πριν από τη χειρουργική επέμβαση μείωσε τους δείκτες της ηπατικής βλάβης, τα επίπεδα τρανσαμινασών στον ορό και τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 6. Παρόμοιο αποτέλεσμα ανεδείχθη σε μια κλινική δοκιμή, αναλύοντας την επίδραση της προεγχειρητικής χορήγησης 500 mg μεθυλπρεδνιζολόνης [67]. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της ηπατεκτομής, η διεγχειρητική προετοιμασία με 600 mg άλφα-λιποϊκού οξέος επίσης μείωσε τους δείκτες της ηπατικής βλάβης που προκαλείται από την ισχαιμία και την επαναιμάτωση [68].

Σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση ήπατος, η χορήγηση 250 mg μεθυλπρεδνιζολόνης πριν από τη συλλογή των μοσχευμάτων μείωσε σημαντικά την βλάβη ισχαιμίας - επαναιμάτωσης και τη συχνότητα εμφάνισης οξείας απόρριψης [69]. Σε άλλες μελέτες, η συστηματική χορήγηση του αναστολέα pan-caspase IDN6556 μείωσε τα μετεγχειρητικά επίπεδα τρανσαμινάσης στον ορό, ενώ η συστηματική προεγχειρητική χορήγηση θυμοσφαιρίνης συνδέθηκε επίσης με μειωμένη βλάβη ισχαιμίας - επαναιμάτωσης [70,71].



Εικόνα 3.5. Απεικόνιση των βασικών επιμέρους οδών που συνιστούν το σύνδρομο ισχαιμίας – επαναιμάτωσης που όπως έγινε κατανοητό σε αυτό το κεφάλαιο είναι μία ιδιαίτερα πολύπλοκη διαδικασία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Η ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΛΑΖΑΡΟΕΙΔΩΝ

Τα λαζαροειδή ή αλλιώς 21-αμινοστεροειδή είναι μία οικογένεια από χημικές ενώσεις οι οποίες εμποδίζουν την οξείδωση της μεμβράνης των λιπιδίων. Όπως αναφέρθηκε στη προηγούμενη παράγραφο, οι ενεργοί μεταβολίτες οξυγόνου προκαλούν κυτταρική βλάβη με πολλούς μηχανισμούς, ένας εκ των οποίων είναι η οξείδωση των φωσφολιπιδικών μεμβρανών από τοξικά προϊόντα όπως η μαλονδιαλδεύδη (MDA), που είναι προϊόν αποσύνθεσης της υδροπεροξυαλδεύδης. Τα λαζαροειδή είναι παράγωγα της μεθυλπρεδνιζολόνης, χωρίς γλυκοκορτικοειδική και αλατοκορτικοειδική δράση. Ο άνθρακας 21 του στεροειδικού μορίου έχει αντικατασταθεί από μία αμινοαμάδα, με αποτέλεσμα το μόριο να διατηρεί τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του, αλλά να στερείται τις ανεπιθύμητες ενέργειες των στεροειδών. Τα λαζαροειδή δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες O₂⁻, OH⁻, NO, NO⁻ και τα ιόντα Fe⁺², εμποδίζοντας την εξαρτώμενη από τα ιόντα Fe οξείδωση των λιπών, μειώνοντας την παραγωγή μαλονδιαλδεύδης. Χάρη στο χαμηλό μοριακό τους βάρος, μπορούν να εξέλθουν από την συστηματική κυκλοφορία και να διαπεράσουν τις κυτταρικές μεμβράνες ή να ενσωματωθούν σε αυτές.

Αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι τα λαζαροειδή μπορούν να μειώσουν την βλάβη ισχαιμίας - επαναιμάτωσης σε πολλά όργανα. Η επίδραση των λαζαροειδών μελετήθηκε αρχικά στην ισχαιμική βλάβη του κεντρικού νευρικού συστήματος και κατόπιν στο σύνδρομο ισχαιμίας - επαναιμάτωσης σε διάφορα όργανα συμπεριλαμβανομένων των νεφρών, του στόμαχου, του πνεύμονα, της καρδιάς και του εντέρου, με αντικρουόμενα αποτελέσματα, αν και οι περισσότερες έρευνες

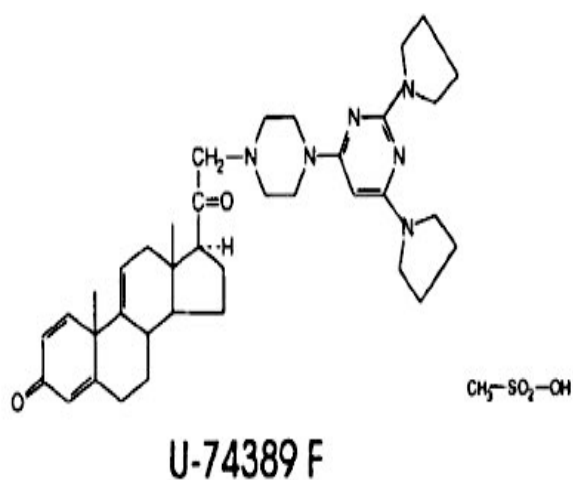
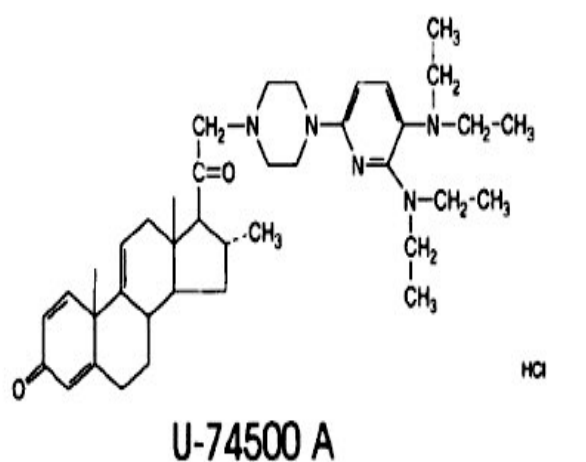
διαπιστώνουν θετική επίδραση των λαζαροειδών. Το πρωτότυπο μόριο είναι το U 74006F (trilazad mesylate) που μελετήθηκε στη βλάβη του κεντρικού νευρικού συστήματος, σε πολλά πειραματικά μοντέλα και αποτελεί το μόνο λαζαροειδές σε κλινική χρήση, λόγω των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων του και της αποδεδειγμένης ασφαλούς χορήγησης του σε ανθρώπους [72].

Η θετική δράση των λαζαροειδών στο σύνδρομο ισχαιμίας - επαναιμάτωσης έχουν επίσης αποδοθεί, πέρα από την μείωση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων, στην καταστολή των κυττάρων Kupffer, στην αναστολή της απελευθέρωσης αραχιδονικού οξέος, συνθέτασης NO (iNOS) και κυτταροκινών και στην σταθεροποίηση των κυτταρικών μεμβρανών. Η τελευταία δράση επιτυγχάνεται μέσω της διάλυσης των λαζαροειδών στο διπλό λιπιδικό στρώμα, με το υδρόφοβο τμήμα τους μέσα στη λιπιδική φάση και τον υδρόφιλο δακτύλιο τους κοντά στις κεφαλές των φωσφολιπιδίων. Με αυτό τον τρόπο εμποδίζουν την μετακίνηση των ριζών υπεροξειδίου μέσα στην κυτταρική μεμβράνη και την αντίδραση τους με τα λιπαρά οξέα. Επιπλέον, τα λαζαροειδή αναστέλλουν τη NADP οξειδάση των ουδετερόφιλων και τη μετανάστευση των τελευταίων. Ωστόσο η επίδραση στα τελευταία στάδια της κυτταρικής βλάβης είναι περιορισμένη, ενώ δεν μπορούν να αναστρέψουν την εξάντληση του ATP και τη βλάβη του DNA [73].

Οι Fisher et al μελετώντας το ρόλο του λαζαροειδούς U 74006F στη βλάβη ισχαιμίας - επαναιμάτωσης ήπατος σε επίμυες έδειξαν ότι το συγκεκριμένο 21-αμινοστεροειδές χορηγούμενο μισή ώρα πριν την ισχαιμία και στην αρχή της επαναιμάτωσης, μείωσε τα επίπεδα υαλουρονικού οξέος (HA) που αποτελεί ευαίσθητο δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Στην εργασία αυτή, το λαζαροειδές U 74006F είχε ευεργετικά αποτελέσματα στα κολποειδικά ενδοθηλιακά και στα παρεγχυματικά κύτταρα,

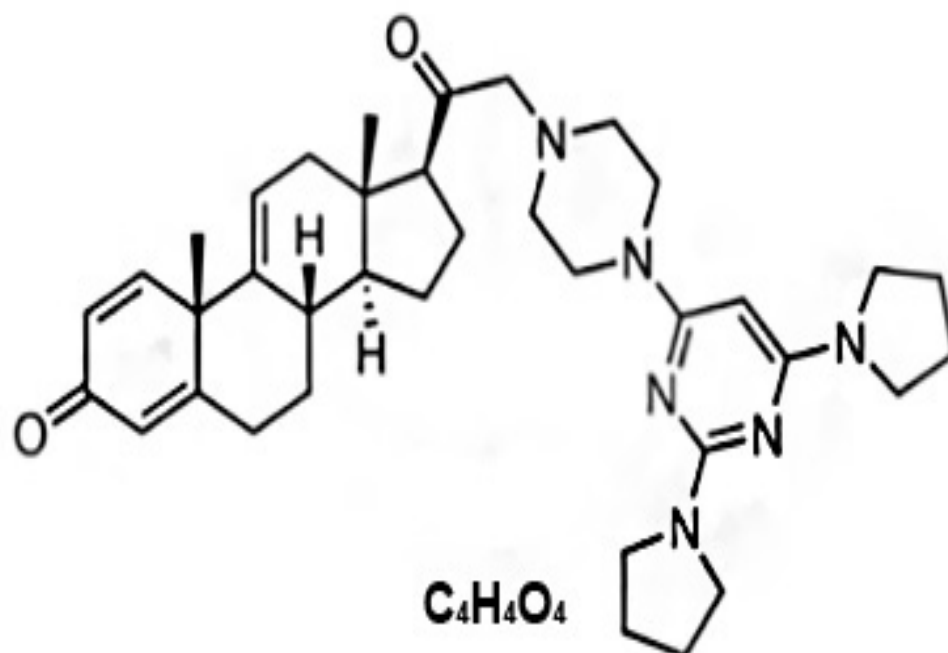
προκαλώντας σταθεροποίηση της κυτταρικής μεμβράνης, που αυξάνει την αντοχή των κυττάρων σε βλαπτικές επιδράσεις [74].

Επιπλέον, οι Plöchl et al μελέτησαν το λαζαροειδές U 74006F σε μεταμόσχευση ήπατος σε ανθρώπους. Τα επίπεδα μαλονδιαλδεΐδης, AST, ALT και ο χρόνος προθρομβίνης δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις ομάδες, ωστόσο τα υψηλότερα επίπεδα χολινεστεράσης τις πρώτες 48 ώρες μετεγχειρητικά στην ομάδα που χορηγήθηκε U74006F, ίσως υποδηλώνουν ταχύτερη επαναφορά της ηπατικής λειτουργίας, χωρίς να μπορεί αυτό να λεχθεί με βεβαιότητα [75].



Εικόνα 4.1. Η χημική δομή των λαζαροειδών U-74500 A και U-74389 F

Το λαζαροειδές U 74389G



Εικόνα 4.2. Χημική δομή του λαζαροειδούς U 74389G

Οι διαφορές στη δομή των λαζαροειδών και ο διαφορετικός μηχανισμός δράσης είναι υπεύθυνοι για τη διαφορετική αποτελεσματικότητα του κάθε μέλους αυτής της ομάδας. Η χρήση του λαζαροειδούς U-74389G έχει μελετηθεί σε διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις, οι οποίες όμως έχουν ως κοινό υπόβαθρο την οξειδωτική βλάβη. Οι Altavila et al [76] χορήγησαν το εν λόγω μόριο σε ένα μοντέλο σηπτικής καταπληξίας μετά από χορήγηση ενδοτοξίνης σε αρουραίους, διαπιστώνοντας μειωμένο οξειδωτικό στρες και διατήρηση σε μεγάλο βαθμό της λειτουργικότητας του αορτικού ενδοθηλίου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, τα πειραματόζωα της ομάδας του λαζαροειδούς επιβίωσαν σε ποσοστό 80% στις 72 ώρες έναντι 0% αυτών της ομάδας ελέγχου.

Οι Okada et al [77] σε ανάλογο μοντέλο σήψης αναφέρουν ότι η χορήγηση U-74389G είχε ως αποτέλεσμα τη μειωμένη έκφραση του παράγοντα φλεγμονής NF-κB και την έκκριση των παραγόντων TNF-α και IL-6 από τα ενεργοποιημένα κύτταρα Kupffer, γεγονός που μπορεί να σχετίζεται μηχανισμό της δράσης του σε σηπτικές καταστάσεις. Επιπλέον το λαζαροειδές U-74389G φαίνεται να μειώνει την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στα μονοκύτταρα του πνευμονικού παρεγχύματος μετά από πνευμονική αιμορραγία και ανάταξη της σε ποντίκια [78].

Μια από τις πρώτες μελέτες που εξέτασαν τη δράση του λαζαροειδούς U-74389G στην βλάβη ισχαιμίας – επαναιμάτωσης αφορούσε τη δράση του εν λόγω μορίου στον εγκέφαλο. Διενεργήθηκε από τους Tseng et al [79], οι οποίοι διαπίστωσαν σημαντικές μεταβολές στην μικροαρχιτεκτονική των νευρικών κυττάρων στα πειραματόζωα ελέγχου αλλά σημαντικά μειωμένες σε αυτά που έλαβαν το λαζαροειδές, εξετάζοντας με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο την ιστική βλάβη μετά από ισχαιμία και επαναιμάτωση του εγκεφάλου.

Οι Lehmann et al [80] μελέτησαν τη σχέση μεταξύ λαζαροειδούς και φλεγμονής σε μοντέλο ισχαιμίας - επαναιμάτωσης λεπτού εντέρου. Οι ερευνητές χορήγησαν ενδοτοξίνη, έναν εξαιρετικά ισχυρό επαγωγέα της φλεγμονώδους αντίδρασης, σε αρουραίους. Η μια ομάδα έλαβε ταυτόχρονα το μόριο U-74389G ενώ η άλλη δεν το έλαβε. Διαπιστώθηκε ότι τα πειραματόζωα που έλαβαν το μελετούμενο λαζαροειδές εμφάνισαν σημαντικά μικρότερο αριθμό προσκολλημένων λευκοκυττάρων στη μικροκυκλοφορία του λεπτού εντέρου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Οι Flessas et al [81] χρησιμοποίησαν πειραματικά μοντέλα χοίρου που χωρίστηκαν σε 4 ομάδες. Τα πειραματόζωα υπέστησαν ισχαιμία με αποκλεισμό της άνω μεσεντερίου αρτηρίας για 30 λεπτά και επαναιμάτωση για 60 ή 120 λεπτά, με ή χωρίς χορήγηση

του λαζαροειδούς U-74389G. Οι ερευνητές κατέγραψαν μείωση του οξειδωτικού στρες όπως εκφράζεται από τα επίπεδα του μαλονδιαλδεύδης και μείωση του TNF- α στον ιστό, γεγονός που αντικατοπτρίζει τη μειωμένη φλεγμονώδη αντίδραση στα πειραματόζωα που έλαβαν τη χορηγούμενη ουσία. Επίσης στην ίδια μελέτη τα πειραματόζωα που έλαβαν λαζαροειδές εμφάνισαν λιγότερες ιστικές αλλοιώσεις σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Οι Javier De Oca et al [82] μελέτησαν το ρόλο του λαζαροειδούς U-74389G σε τμήματα λεπτού εντέρου μετά από ετεροτοπική μεταμόσχευση λεπτού εντέρου σε επίμυες που μοιράστηκαν σε τρεις ομάδες. Στην πρώτη ομάδα ο δότης και ο λήπτης των πειραματόζωων έλαβε 3 και 6 mg/kg από το U-74389G με άμεση έγχυση στην κάτω κοίλη φλέβα, αμέσως πριν την επαναιμάτωση του έντερου. Η δεύτερη ομάδα έλαβε την ίδια δόση από το διαλύτη του φαρμάκου, χωρίς την δραστική ουσία. Η τρίτη ομάδα υπεβλήθη μόνον σε λαπαροτομία. Η μετακίνηση των βακτηριδίων μελετήθηκε με εξέταση των μεσεντέριων λεμφαδένων του ήπατος και του σπληνός εξήντα λεπτά μετά την επαναιμάτωση, ενώ τα επίπεδα της μυελοϋπεροξειδάσης, της MDA και της οξειδάσης της ξανθίνης μετρήθηκαν στο μεταμοσχευθέν τμήμα του εντέρου. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι το επίπεδο της δευδρογονάσης της ξανθίνης ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερο στην δεύτερη ομάδα μεταμοσχεύσεων. Η έρευνα συνέκρινε το ιστολογικό προφίλ όλων των ομάδων και παρατήρησε ότι στην πρώτη το επιθήλιο διατήρησε ένα μεγάλο αριθμό βλενωδών κυττάρων, ενώ παρουσίασε σε μικρό βαθμό διαχωρισμό της βασικής μεμβράνης από τα επιθηλιακά κύτταρα. Από την άλλη πλευρά, στη δεύτερη ομάδα καταγράφηκε σοβαρού βαθμού διαταραχή της αρχιτεκτονικής.

Οι Takeyoshi et al [83] μελέτησαν το ρόλο του του λαζαροειδούς U-74389G σε πειραματικό μοντέλο ισχαιμίας - επαναιμάτωσης σε πνεύμονα σε σκύλους. Οι ερευνητές υποστήριξαν ότι η χορήγηση του λαζαροειδούς U-74389G συνδέεται με σημαντικά βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης που συγκεκριμένα ήταν 83% στην ομάδα που έλαβε το λαζαροειδές έναντι 14% στην ομάδα ελέγχου, αλλά και βελτίωση στην ανταλλαγή των αέριων και τις πνευμονικές αντιστάσεις. Χρησιμοποιώντας ένα παρόμοιο πειραματικό μοντέλο, η ίδια ομάδα ερευνητών συνέκρινε τη χορήγηση του λαζαροειδούς U-74389G όχι μόνο με την ομάδα ελέγχου αλλά και με ομάδα η οποία έλαβε μεθυλπρεδνιζολόνη. Η χορήγηση λαζαροειδούς υπερείχε όσον αφορά την επιβίωση έναντι της ομάδας ελέγχου αλλά όχι έναντι της ομάδας που έλαβε μεθυλπρεδνιζολόνη [84].

Οι Garvin et al [85] πειραματίστηκαν στην ισχαιμία και επαναιμάτωση νεφρού σε επίμυες και στη μεταμόσχευση νεφρού σε χοίρους και διαπίστωσαν ότι το μόριο U-74389G χορηγούμενο μετά την ισχαιμία προσφέρει νεφροπροστασία τόσο σε επίμυες που έχουν υποβληθεί σε θερμή ισχαιμία διάρκειας μίας ώρας, όσο και σε μεταμόσχευση νεφρού σε χοίρους με 30 λεπτά θερμής ισχαιμίας και 24 ώρες κρύα συντήρηση, μέσω της αναστολής της οξειδωσης των λιπών. Επιπλέον, οι Shoskes et al [86] μελέτησαν τη χορήγηση του λαζαροειδούς U-74389G σε ένα μοντέλο ισχαιμίας - επαναιμάτωσης νεφρών και διαπίστωσαν βελτιωμένη νεφρική λειτουργία και μείωση της απόπτωσης, μετρούμενη με τη μέθοδο TUNEL.

Οι Tsaroucha et al [87] μελέτησαν τη δράση του λαζαροειδούς σε ένα χοίρειο μοντέλο οξείας ηπατικής ανεπάρκειας από ισχαιμία και επαναιμάτωση. Οι μετρήσεις που ελήφθησαν αφορούσαν ισχαιμία 30 λεπτών και επαναιμάτωση διάρκειας είτε 60 είτε 120 λεπτών, με η χωρίς χορήγηση του λαζαροειδούς U-74389G. Η δραστική

ουσία χορηγήθηκε μέσω της πυλαίας φλέβας, που επιτρέπει θεωρητικά υψηλότερες συγκεντρώσεις στο ήπαρ και ανευρέθηκε σημαντικά μικρότερη διήθηση από λευκοκύτταρα και χαμηλότερα επίπεδα οξειδωτικού στρες, όπως μετρήθηκαν με τα επίπεδα της μαλονδιαλδεΐδης, ενώ τα επίπεδα του TNF- α διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μόνο στα 60 λεπτά από την έναρξη της επαναιμάτωσης και όχι στα 120 λεπτά.

Αντίστοιχα, οι Bonatsos et al [88] χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο ισχαιμίας - επαναιμάτωσης σε πειραματικό μοντέλο αρουραίων με χορήγηση λαζαροειδούς U-74389G ή ασκορβικού οξέος κατέγραψαν μείωση της νέκρωσης ιστολογικά, αλλά δεν βρήκα διαφορά στα επίπεδα του TNF- α μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και ελέγχου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Ο ΧΟΙΡΟΣ ΩΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ-ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ

Τα πειραματόζωα που χρησιμοποιούνται με μεγαλύτερη συχνότητα στην ιατρική έρευνα είναι οι αρουραίοι και τα ποντίκια, κυρίως στην ανάπτυξη νέων θεραπειών και στην μελέτη της τοξικότητας των φαρμάκων. Στην χειρουργική έρευνα όμως, συνήθως χρησιμοποιούνται μεγαλύτερα ζώα όπως το πρόβατο, ο σκύλος και ο χοίρος, ώστε αφενός να είναι δυνατή η εφαρμογή των χειρουργικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται και στον άνθρωπο σε ζωικό μοντέλο το μέγεθος του οποίου το επιτρέπει, και αφετέρου εξαιτίας της μεγαλύτερης ομοιότητας των ανατομικών δομών και των μεταβολικών λειτουργιών.

Ο χοίρος έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς ως πειραματικό πρότυπο στη χειρουργική, όπως γίνεται κατανοητό και από τις μελέτες πάνω στη δράση των λαζαροειδών που δημοσιεύτηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο. Οι χοίροι που έχουν χρησιμοποιηθεί στη χειρουργική έρευνα και γενικότερα στην ιατρική ανήκουν στο γένος του οικόσιτου χοίρου (*Sus scrofa domestica*). Έχουν μελετηθεί διάφοροι τύποι χειρουργικών επεμβάσεων στο μοντέλο των χοίρων, για να ελεγχθεί η δυνατότητα εφαρμογής τους στον άνθρωπο, να δοκιμαστεί ο νέος εξοπλισμός ή να αναπτυχθούν οι απαραίτητες δεξιότητες των χειρουργών. Πιο πρόσφατα, μοντέλα ενδοσκοπικής, λαπαροσκοπικής και ρομποτικής χειρουργικής έχουν χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα στον χοίρο. Τα συστήματα, που έχουν μελετηθεί περισσότερο είναι το πεπτικό, το καρδιαγγειακό και το ουροποιητικό. Θα πρέπει να τονιστεί επίσης η ευρύτατη χρήση του χοίρου ως

πειραματικό μοντέλο στη χειρουργική του ήπατος, τόσο στην ηπατεκτομή, την ανοικτή ή την λαπαροσκοπική, όσο και στις μεταμοσχεύσεις ήπατος.

Οι βασικοί λόγοι, που επέτρεψαν την ευρεία εφαρμογή των πειραματικών προτύπων με χοίρους στην ιατρική έρευνα και γενικότερα στις επιστήμες υγείας συνοψίζονται στους εξής:

1) Η ομοιότητα με την ανατομία και τη φυσιολογία του ανθρώπου. Ειδικότερα σε ότι αφορά τα πειραματικά μοντέλα μελέτης του ήπατος, το μέγεθος του χοίρειου ήπατος είναι συγκρίσιμο με αυτό του ανθρώπου, γεγονός που το καθιστά ιδανικό μοντέλο για την εκπαίδευση στην ηπατική χειρουργική.

2) Το χαμηλό κόστος

3) Η διαθεσιμότητα του χοίρου σε όλα τα στάδια της ανάπτυξης του

4) Η περιορισμένη ανάπτυξη συναισθηματικών δεσμών με τον άνθρωπο, σε σχέση με άλλα οικόσιτα ζώα.

Οι χοίροι ζυγίζουν συνήθως κατά τη γέννηση 1 - 2 kg και μπορεί να φθάσουν κατά την σεξουαλική ωρίμανση, σε ηλικία περίπου 6 ετών δηλαδή, τα 100 kg, και κατά τη διάρκεια της ώριμης ζωής τους ακόμα και τα 200 kg. Επιπλέον, υπάρχουν διαθέσιμα είδη χοίρων που χαρακτηρίζονται από μικροσκοπικό μέγεθος κατά την ωρίμανσή τους και ονομάζονται miniature Pigs και micropigs που είναι οι ακόμα μικρότεροι χοίροι και δεν ξεπερνούν κατά την ενηλικίωση τους τα 40 kg [89].

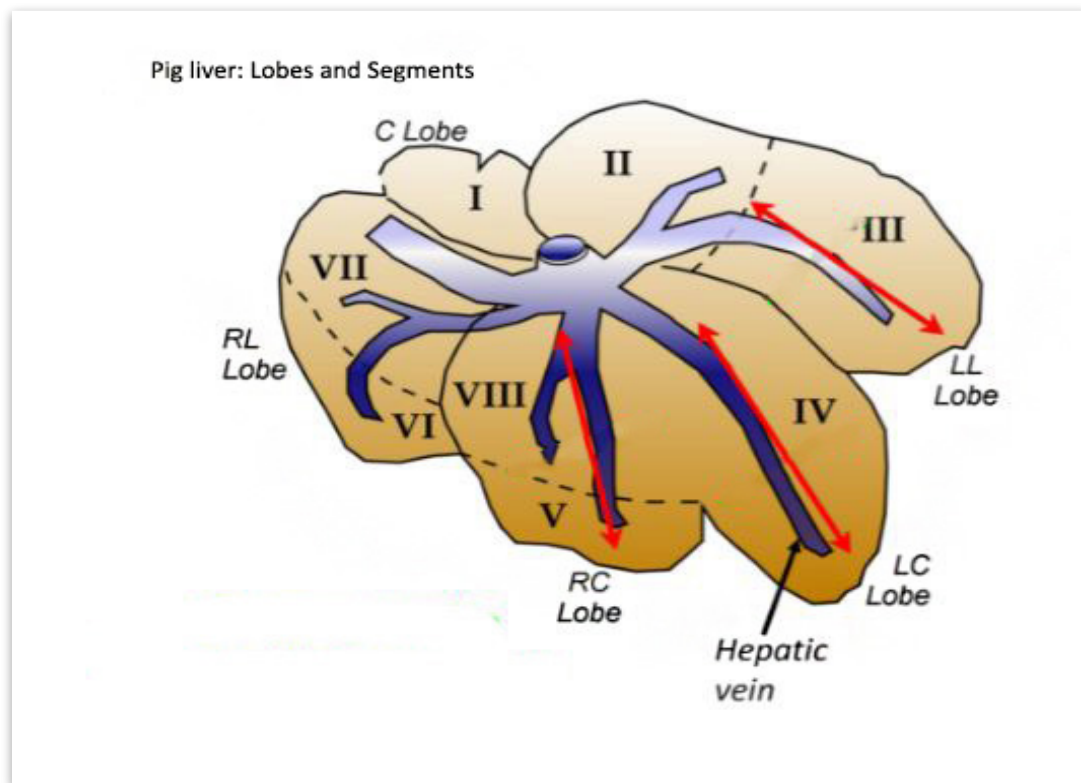
Στοιχεία ανατομίας του χοίρειου ήπατος

Ειδικότερα, σε ότι αφορά το ήπαρ του χοίρου, αυτό έχει μέσο βάρος 1500gr. Η πρόσθια επιφάνεια είναι υπόκυρτη και έρχεται σε επαφή με την ξιφοειδή απόφυση, μεταξύ δεξιού και αριστερού πλευρικού τόξου, ενώ η οπίσθια επιφάνεια είναι

υπόκοιλη και φέρει δύο εντυπώματα, το γαστρικό εντύπωμα και το κυστικό εντύπωμα. Δεδομένου ότι το ήπαρ του χοίρου δεν εφάπτεται με το δεξιό νεφρό, το νεφρικό εντύπωμα απουσιάζει. Το άνω χείλος φέρει δύο εντομές, την εντομή του οισοφάγου και την εντομή της κάτω κοίλης φλέβας [90].

Το χοίρειο ήπαρ διαιρείται με μεγάλες μεσολόβιες σχισμές σε τρεις κύριους λοβούς: τον δεξιό έξω, τον μέσο και τον αριστερό έξω. Ο μέσος λοβός υποδιαιρείται σε δύο έσω λοβούς, τον δεξιό και αριστερό έσω λοβό με την ομφαλική σχισμή. Μια σημαντική ανατομική διαφορά σε σχέση με τον άνθρωπο είναι ότι ο αριστερός έξω λοβός είναι ο μεγαλύτερος. Ο κερκοφόρος λοβός συνδέεται με τον δεξιό έξω λοβό με έναν σύνδεσμο. Εντός του κερκοφόρου λοβού διέρχεται η κάτω κοίλη φλέβα που είναι ενδοπαρεγχυματική.

Η χοληδόχος κύστη βρίσκεται στο δεξιό μέσο λοβό και διαθέτει έναν μακρύ κυστικό πόρο που διατρέχει την σπλαγχνική επιφάνεια του ήπατος μέχρι να ενωθεί με τον κοινό ηπατικό πόρο. Επιπλέον, το ήπαρ του χοίρου διαιρείται σε 8 τμήματα, παρόμοια με αυτά που περιέγραψε ο Couinaud για το ανθρώπινο ήπαρ. Όπως και στον άνθρωπο, το κάθε τμήμα έχει τη δική του αρτηριακή παροχή και φλεβική και χοληφόρα παροχέτευση. Τα τμήματα είναι σχεδόν πανομοιότυπα με αυτά του ανθρώπου με εξαίρεση το τμήμα I, δηλαδή τον κερκοφόρο λοβό, ο οποίος βρίσκεται στη σπλαγχνική επιφάνεια του δεξιού έξω λοβού και όπως προαναφέρθηκε περιέχει την κάτω κοίλη φλέβα. Ο έξω αριστερός λοβός χωρίζεται στα τμήματα II και III, ο έξω δεξιός λοβός στα τμήματα VI, VII και I, ο αριστερός έσω λοβός αποτελεί το τμήμα IV και ο δεξιός έσω λοβός χωρίζεται στα τμήματα V και VIII [91].



Εικόνα 5.1. Ανατομία ήπατος χοίρου: Λοβοί και τμήματα

Αγγείωση του χοίρειου ήπατος

Όπως και στον άνθρωπο, τα κυριότερα αγγεία του ήπατος είναι η πυλαία φλέβα, η ηπατική αρτηρία και οι ηπατικές φλέβες. Η πυλαία φλέβα σχηματίζεται από τη συμβολή της άνω μεσεντέριας φλέβας, της κάτω μεσεντέριας φλέβας και της σπληνικής φλέβας. Η συμβολή των τριών αγγείων βρίσκεται πίσω από το πάγκρεας και φέρεται λοξά στην πύλη του ήπατος, όπου και διαιρείται σε δύο κλάδους. Στη συνέχεια οι δύο κλάδοι μέσα στο ηπατικό παρέγχυμα διαιρούνται σε οκτώ επιμέρους κλάδους, που αιματώνουν τα οκτώ τμήματα του ήπατος.

Οι κύριες ηπατικές φλέβες είναι πέντε: αριστερή ηπατική φλέβα, αριστερή μέση ηπατική φλέβα, μέση ηπατική φλέβα, δεξιά μέση ηπατική φλέβα και δεξιά ηπατική φλέβα καθώς και δύο επικουρικές ηπατικές φλέβες μία δεξιά και μία αριστερά. Η

δεξιά κύρια, η δεξιά μέση και η δεξιά επικουρική ηπατική φλέβα εκβάλλουν με κοινό κορμό στα δεξιά της κάτω κοίλης φλέβας, ενώ οι υπόλοιπες ηπατικές φλέβες, δηλαδή η αριστερή, η αριστερή μέση και η αριστερή επικουρική εκβάλλουν με κοινό κορμό πιο ψηλά προς τα αριστερά. Σχηματίζονται έτσι πέντε τομείς φλεβικής παροχέτευσης:

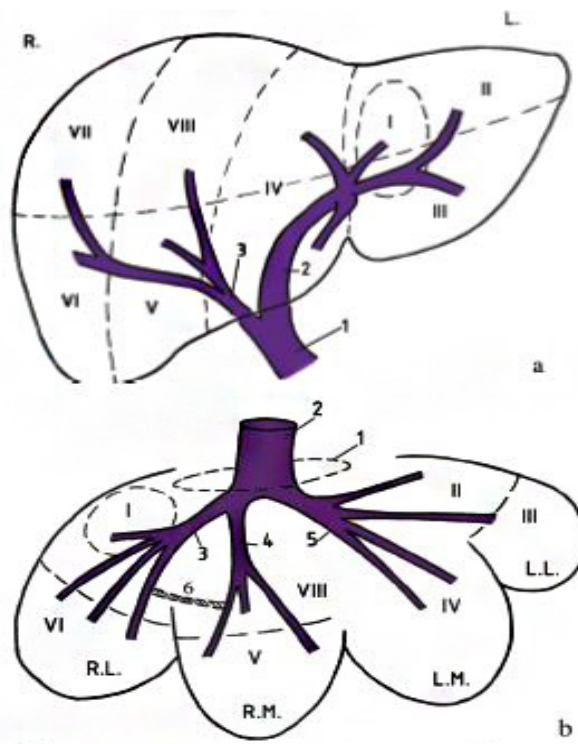
1) ο δεξιός φλεβικός τομέας, που αντιστοιχεί στο δεξιό ηπατικό λοβό και αποχετεύεται από την δεξιά κύρια φλέβα και τη δεξιά επικουρική ηπατική φλέβα

2) ο δεξιός μέσος, που αντιστοιχεί στο δεξιό μέσο λοβό και αποχετεύεται από τη δεξιά μέση ηπατική φλέβα

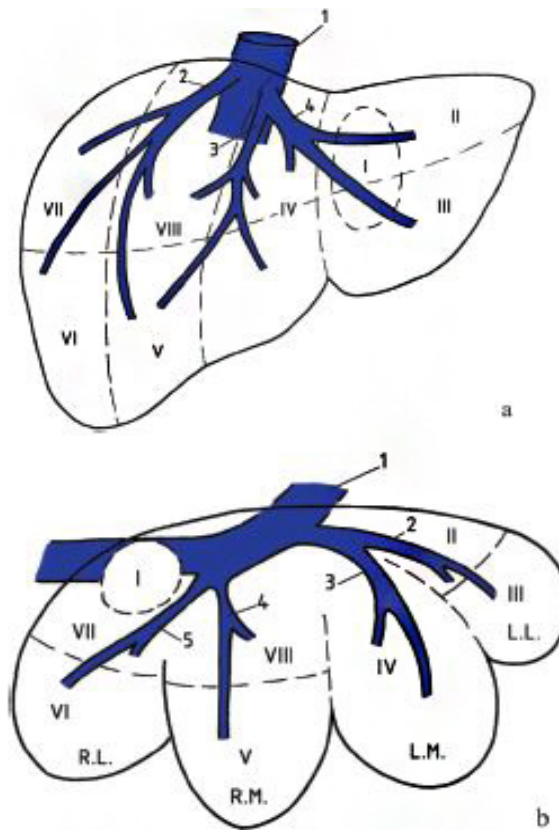
3) ο κερκοφόρος φλεβικός τομέας, που αντιστοιχεί στον κερκοφόρο λοβό και αποχετεύεται από πολλούς μικρούς κλάδους, που καταλήγουν απευθείας στην κάτω κοίλη φλέβα

4) ο αριστερός, που αντιστοιχεί στον αριστερό λοβό και αποχετεύεται από την αριστερή ηπατική φλέβα

5) ο αριστερός μέσος, που αντιστοιχεί στον αριστερό μέσο λοβό και αποχετεύεται από την αριστερή μέση ηπατική φλέβα [92].

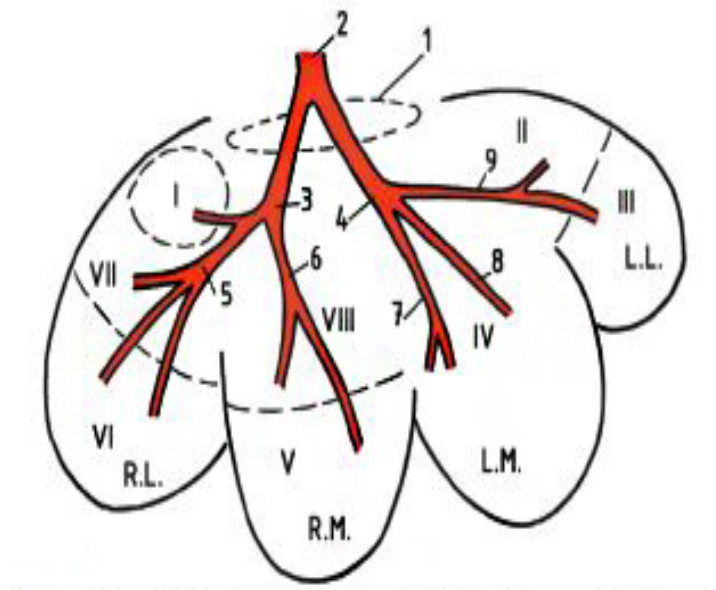


Εικόνα 5.2. Η πυλαία φλέβα στο ανθρώπινο και στο χοίρειο ήπαρ



Εικόνα 5.3. Η φλεβική παροχέτευση στο ανθρώπινο και στο χοίρειο ήπαρ

Η ηπατική αρτηρία, που αποτελεί κλάδο της κοιλιακής αρτηρίας, κατά την πορεία της χορηγεί παγκρεατικούς κλάδους, τον έξω δεξιό κλάδο και τον έσω δεξιό κλάδο και τον αριστερό κλάδο για το ήπαρ, τη γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία και τέλος καταλήγει στη δεξιά γαστρική αρτηρία. Η ηπατική αρτηρία θα ακολουθήσει ενδοηπατικά πορεία ανάλογη με την πυλαία φλέβα και θα δώσει αντίστοιχους κλάδους [93,94].



Εικόνα 5.4. Αρτηριακό δίκτυο ήπατος χοίρου

B

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ισχαιμία και η επαναιμάτωση του ήπατος τόσο κατά τη διάρκεια της ηπατικής χειρουργικής όσο και στο ηπατικό τραύμα έχουν συσχετιστεί με ένα εύρος παθοφυσιολογικών μεταβολών που έχουν ως τελικό αποτέλεσμα την ηπατική δυσλειτουργία και την αυξημένη μετεγχειρητική νοσηρότητα. Η βλάβη επαναιμάτωσης - ισχαιμίας (ischemia-reperfusion injury, IRI) είναι ένα παθοφυσιολογικό φαινόμενο που συμβαίνει όταν η ροή του αίματος περιορίζεται σε ένα όργανο και στη συνέχεια ακολουθεί επανέναρξη της ροής, μετά την άρση του αιτίου που προκάλεσε τη διακοπή της, γεγονός που οδηγεί σε αλλοιώσεις στη φυσιολογία του συγκεκριμένου οργάνου μέσω ενός πολύπλοκου μηχανισμού που συνοπτικά περιλαμβάνει

- μικροαγγειακές βλάβες
- αυξημένη παραγωγή δραστικών ενώσεων οξυγόνου από ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα
- φλεγμονώδη απόκριση κατά την οποία τα λευκά αιμοσφαίρια δεσμεύονται στο ενδοθήλιο των τριχοειδών αγγείων αποφράσσοντας τα
- φλεγμονώδεις παράγοντες όπως οι ιντερλευκίνες και οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται ως απάντηση στη βλάβης των ιστών
- αυξημένη απόπτωση [95]

Το σύνολο των επιμέρους μεταβολών που προκύπτουν μπορεί να επηρεάσει την μετεγχειρητική πορεία του ασθενούς, αυξάνοντας τις μετεγχειρητικές επιπλοκές και την νοσηρότητα [96].

Η βλάβη ισχαιμίας - επαναιμάτωσης κατά τη διάρκεια των ηπατεκτομών που προκαλείται μετά τον αγγειακό αποκλεισμό των αγγείων του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου στο επίπεδο της πύλης του ήπατος (χειρισμός Pringle) δεν επηρεάζει μόνο το ήπαρ, αλλά μπορεί επίσης να οδηγήσει σε διαταραχή της ροής και σε συμφόρηση του εντερικού φλεβικού δικτύου. Η έκταση της βλάβης ισχαιμίας - επαναιμάτωσης στην ηπατική χειρουργική καθορίζεται από τη διάρκεια της ισχαιμίας, αλλά και από άλλους κλινικούς παράγοντες, όπως η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, η παρουσία διεγχειρητικής πυλαίας υπέρτασης και η ύπαρξη σπλαχνικής ισχαιμίας [97]. Έχει αναφερθεί ότι περίοδοι έως 90 λεπτών ισχαιμίας σε φυσιολογικό ήπαρ δεν είναι επιβλαβείς [98]. Ωστόσο, σε ασθενείς με κίρρωτικό ή λιπώδες ήπαρ προχωρημένου σταδίου, η βλάβη που προκαλείται από το σύνδρομο ισχαιμίας - επαναιμάτωσης όταν η ισχαιμία διαρκεί πάνω από 60 λεπτά είναι αρκετά πιο επικίνδυνη για τον ασθενή [99].

Εκτός από την άμεση βλάβη από την ισχαιμία, η στάση του φλεβικού αίματος διεγείρει το σύστημα της ενδοαγγειακής πήξης και τα αιμοπετάλια και παράλληλα ενεργοποιεί τα κύτταρα Kupffer που απελευθερώνουν με τη σειρά τους προφλεγμονώδεις μεσολαβητές. Οι προφλεγμονώδεις μεσολαβητές αυτοί είναι κυρίως τριών ειδών: δραστικές ενώσεις οξυγόνου (ROS), κυτοκίνες και χημειοκίνες, που συμβάλλουν στην έκταση της ηπατικής βλάβης μόλις αρχίσει η επαναιμάτωση [97]. Η επανέναρξη ροής του φλεβικού αίματος επηρεάζει άμεσα τον μεταβολισμό του ήπατος και το φαινόμενο της ηπατικής αναγέννησης μετά από ηπατεκτομή, παρουσιάζοντας σημαντικές επιπτώσεις στην μετεγχειρητική πορεία των ασθενών, γεγονός που δικαιολογεί το αυξημένο ενδιαφέρον για την μελέτη του ρόλου νέων φαρμάκων που θα αποσκοπούν στη μείωση της ηπατικής βλάβης ισχαιμίας -

επαναιμάτωσης σε ασθενείς που υποβάλλονται μείζονες ηπατικές χειρουργικές επεμβάσεις.

Μεταξύ των φαρμακευτικών ουσιών που έχουν προταθεί για τη μείωση της βλάβης ισχαιμίας - επαναιμάτωσης σε όργανα όπως το ήπαρ, το πάγκρεας, το λεπτό και παχύ έντερο, ο εγκέφαλος και η καρδιά είναι τα λαζαροειδή, μια ομάδα συνθετικών αμινοστεροειδών, χωρίς γλυκοκορτικοειδική δράση, που αναστέλλουν την εξαρτώμενη από το σίδηρο υπεροξειδωση των λιπιδίων [100]. Τα λαζαροειδή «καταδιώκουν» τις ελεύθερες ρίζες και μπορούν να μειώσουν τις επιδράσεις του οξειδωτικού στρες στις λιπιδικές μεμβράνες και επιπλέον να προκαλέσουν αποκοκκίωση των ουδετερόφιλων [87]. Έχουν επίσης προστατευτική επίδραση στο σοκ που προκαλείται από ενδοτοξίνες, μειώνοντας την παραγωγή του παράγοντα της νέκρωσης των όγκων άλφα (TNF-α) [87,101]. Επιπλέον, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση του λαζαροειδούς U-74389G μειώνει τη βαρύτητα της βλάβης από την επανέναρξη αιματικής ροής μετά από περίοδο ισχαιμίας στο στομάχι [102], το λεπτό έντερο [103, 104], τον πνεύμονα [105], το πάγκρεας [106] και στην πολυοργανική ανεπάρκεια [100] σε διάφορα ζωικά μοντέλα.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να ερευνηθεί εάν και κατά πόσο η χορήγηση του αντιοξειδωτικού λαζαροειδούς U-74389G μπορεί να μειώσει την βλάβη ισχαιμίας επαναιμάτωσης σε ζωικό μοντέλο χοίρου που υποβάλλεται σε ηπατεκτομή με χειρισμό Pringle. Για να επιτευχθεί αυτό πραγματοποιήθηκε ποσοτική ανάλυση των φλεγμονωδών δεικτών του ορού του αίματος IL-1β, IL-4, IL-8, IL-10, IFN-α, IFN-γ,

TNF-α και παράλληλα έγινε ιστοπαθολογική αξιολόγηση των ουδετερόφιλων, των λεμφοκυττάρων, των μακροφάγων και των αποπτωτικών σωμάτων σε δείγματα ιστών ήπατος.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Τα πειραματόζωα που χρησιμοποιήθηκαν είναι χοίροι ράτσας Landrace βάρους 30 ± 2 Kg. Δώδεκα ώρες πριν το χειρουργείο, τα πειραματόζωα υποβάλλονταν σε στέρηση στερεάς τροφής, ενώ η πρόσληψη νερού ήταν ελεύθερη.

ΤΟΠΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ

Το πειραματικό μέρος της παρούσας μελέτης διενεργήθηκε στο Ερευνητικό, Εκπαιδευτικό και Πειραματικό Κέντρο ELPEN στο Πικέρμι Αττικής.

ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ

Όλα πειράματα πραγματοποιήθηκαν με απόλυτο σεβασμό στις ισχύουσες διατάξεις, με τρόπο που να διασφαλίζει ότι τα πειραματόζωα προστατεύονται από μη αναγκαίο πειραματισμό και επίσης ότι οι πρακτικές που ακολουθήθηκαν είναι σύμφωνες με τις διεθνείς οδηγίες σχετικά με τη χρήση πειραματόζωων καθώς και την ασφάλεια στη χρήση βιολογικών υλικών, με απώτερο σκοπό το σεβασμό στο περιβάλλον και τη Δημόσια Υγεία.

Συγκεκριμένα, οι οδηγίες και οι νόμοι που ελήφθησαν υπόψιν κατά τη διεξαγωγή της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι:

1. Ο Νόμος 1197/81 «Περί προστασίας των ζώων».
2. Το Π.Δ 160/91 με θέμα «Προστασία των πειραματόζωων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς, σε συμμόρφωση με την οδηγία 86/609/ΕΟΚ» που βασίστηκε σε οδηγία του Συμβουλίου των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.
3. Ο Νόμος 2015/92 με θέμα «Κύρωση της Ευρωπαϊκής Σύμβασης για την προστασία των σπονδυλωτών ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς» που αφορά κύρωση της Σύμβασης 123/86 του Συμβουλίου της Ευρώπης.
4. Ο Νόμος 2015/2001 που ενσωματώνει στο εθνικό δίκαιο τη Σύμβαση του Συμβουλίου της Ευρώπης για τα σπονδυλωτά ζώα που χρησιμοποιούνται για ερευνητικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς.

Επιπλέον, πριν την έναρξη του πειραματικού σκέλους της μελέτης ελήφθη έγκριση από το αρμόδιο τμήμα Υγείας Ζώων της Νομαρχίας Ανατολικής Αττικής, καθώς και από την επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Επιστημονικού Συμβουλίου του Ιπποκράτειου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Το πλήρες αναισθησιολογικό πρωτόκολλο που ακολουθήσαμε έχει ως ακολούθως :

Προνάρκωση

Midazolam 0,6 mg/kg B.W. (Dormicum 50mg/10ml → 4ml)

Ketamine 20 mg/kg B.W. (Ketaset / Ketalar 100mg/1ml → 6ml)

Atropine 0,045 mg/kg B.W. (1mg/1ml → 1amp) i.m. στον τράχηλο 10 λεπτά πριν τη διασωλήνωση

Καθετηριασμός δύο περιφερικών φλεβών (συγκεκριμένα των ωτιαίων φλεβών άμφω) με καθετήρες διαμέτρου 18G.

Εισαγωγή στην Αναισθησία

Διασωλήνωση με στοματοτραχειακό σωλήνα 6 ή 7 mm.

Propofol 3mg/kg (1% 10mg/ml → 2-6ml)

Fentanyl 0,0025mg/kg (0,05mg/ml → 6ml)

Cisatracurium besylate 0,5mg/kg (Nimbex 2mg/ml → 6ml) Bolus i.v. κατά τη διασωλήνωση

Διατήρηση της Αναισθησίας

FiO₂ 40% 20 αναπνοές / λεπτό

Propofol 1% (6-8 mg/kg/h)

Fentanyl χορηγούμενη με τη βοήθεια A-Flo flow Controller (6-20 μg/Kg/h)

Cisatracurium besylate (1–2 mg/Kg/h)

Μετά από 10 λεπτά, το FiO₂ αυξήθηκε έως ότου η ροή του να φτάσει το 60% με 14 αναπνοές ανά λεπτό και εισπνεόμενο όγκο 15 ml/Kg. Στο σημείο αυτό χορηγήθηκαν 750 mg κεφουροξίμης IV. Οι ρυθμίσεις στον αναπνευστήρα διορθώθηκαν με στόχο την επίτευξη αρτηριακής μερικής πίεσης CO₂ (PaCO₂) μεταξύ 35 και 45 mmHg, ενώ

το FiO₂ διατηρείτο στα χαμηλότερα δυνατά επίπεδα έτσι ώστε ο κορεσμός να παραμένει πάνω από 98%.

Τα πειραματόζωα τοποθετήθηκαν σε κατακεκλισμένη θέση επί της χειρουργικής τράπεζας, η οποία καλυπτόταν από ηλεκτρικά θερμαινόμενο υπόστρωμα, με σκοπό τη διατήρηση της θερμοκρασίας πυρήνα του ζώου στους 39 (\pm 0.5) °C. Εν συνεχεία, τοποθετήθηκε παλμικό οξύμετρο στην ουρά του πειραματόζωου και συγκεκριμένα στην κοκκυγική αρτηρία, απαγωγές συνεχούς ηλεκτροκαρδιογραφικής παρακολούθησης επί του θωρακικού τοιχώματος και ενδοοισοφαγικός αισθητήρας θερμοκρασίας.

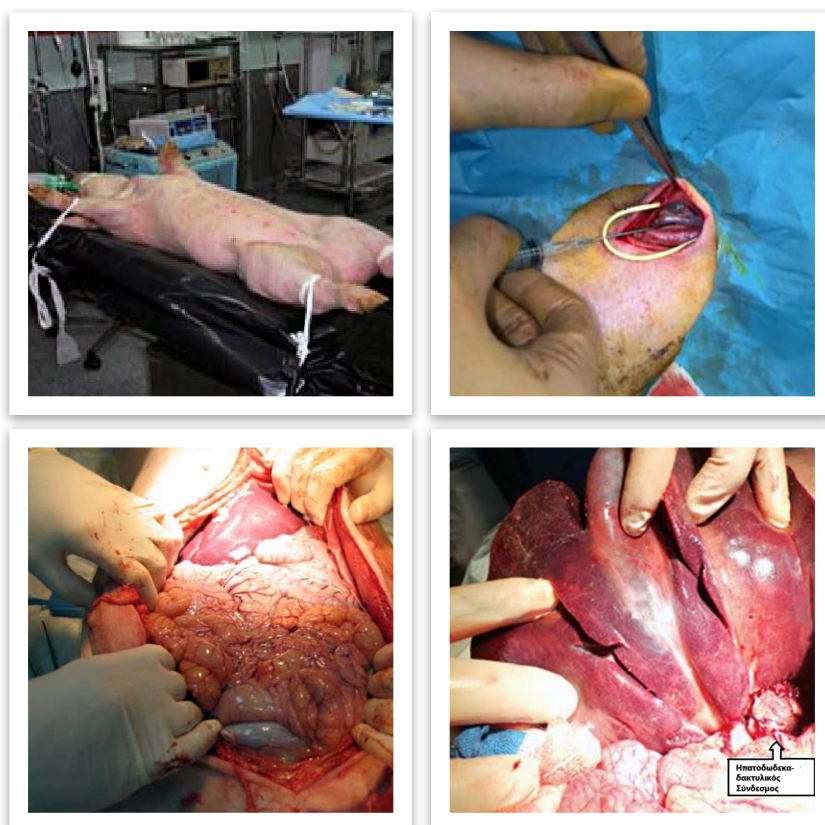
Στο αναισθητοποιημένο, υπό αναλγησία, μηχανικώς αεριζόμενο πειραματόζωο παρασκευάστηκε, υπό ανοιχτή χειρουργική μέθοδο, στην αριστερή πλάγια τραχηλική χώρα, αρχικά η αριστερή κοινή καρωτίδα, και εν συνεχεία η αριστερή έξω σφαγίτιδα φλέβα. Η πρώτη καθετηριάστηκε με καθετήρα 20G για τη συνεχή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και τη λήψη δειγμάτων για ανάλυση αερίων αίματος. Η αριστερή έξω σφαγίτιδα φλέβα καθετηριάστηκε με καθετήρα ευρείας διαμέτρου (7Fr), για τη χορήγηση υγρών.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Μετά την χορήγηση αναισθησίας και την παρασκευή της αριστερής κοινής καρωτίδας και της αριστερής έξω σφαγίτιδας φλέβας ακολουθούσε η προσπέλαση στην περιτοναϊκή κοιλότητα με μέση κοιλιακή τομή. Στην οποία ελάμβανε χώρα η διενέργεια χειρισμού Pringle ώστε να πραγματοποιηθεί αγγειακός αποκλεισμός των

αγγείων του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου στην πύλη του ήπατος και τυπική πλάγια αριστερή ηπατεκτομή με διατομή και απολίνωση των κλάδων της πυλαίας τριάδας που κατανέμονται στα τμήματα II και III του ήπατος. Η διατομή του παρεγχύματος γινόταν με διαθερμία, ψαλίδι και η απολίνωση χοληφόρων και αιμοφόρων αγγείων με ράμμα από μετάξι 3-0 ή / και με clips.

Μετά την ολοκλήρωση της ηπατεκτομής γινόταν άρση του χειρισμού Pringle και επιμελής αιμόσταση της τραυματικής επιφάνειας. Το ζώο αφυπνιζόταν και παρέμενε ζωντανό για 24 ώρες. Μετά από 24 ώρες το ζώο ναρκωνόταν με βάση το περιγραφέν πρωτόκολλο, γίνονταν η λήψη των ιστολογικών δειγμάτων όπως θα αναλυθεί εκτενέστερα παρακάτω και ακολουθούσε ευθανασία.



Εικόνα Ε1 1. Διασωλήνωση του χοίρου και προετοιμασία πριν το χειρουργείο. 2. Καθετηριασμός αριστερής έξω σφαγίτιδας φλέβας. 3. Προσπέλαση περιτοναϊκής κοιλότητας. 4. Κινητοποίηση ήπατος. Διακρίνεται ο ηπατοδωδεκαδακτυλικός σύνδεσμος όπου θα πραγματοποιηθεί ο χειρισμός Pringle.

ΟΜΑΔΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα πειραματόζωα μοιράστηκαν με τυχαία κατανομή σε δύο ομάδες:

- I. **Ομάδα Α** (n=7). Σε αυτήν την ομάδα χορηγήθηκε το αντιοξειδωτικό μόριο U-74389G
- II. **Ομάδα Β** ή ομάδα ελέγχου (n =7). Σε αυτήν την ομάδα δεν χορηγήθηκε το αντιοξειδωτικό μόριο U-74389G

Το μόριο U-74389G που χορηγήθηκε στην ομάδα Α φέρεται με τη μορφή σκόνης σε φιαλίδια των 500mg (SIGMA products – κωδικός προϊόντος U5882). Η σκόνη διαλύεται σε διάλυμα 200 ml buffer που παρασκευάζεται από Citric Acid (0.84 gr), Sodium Citrate Decahydrate (0.26gr) Sodium Chloride (0.9gr). Παρασκευάστηκε διάλυμα 500mg μορίου U-74389G / 60 ml που χορηγήθηκε στο ζώο με αργή ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 10 mg/Kg ΒΣ. Η χορήγηση πραγματοποιήθηκε αμέσως μετά την άρση του χειρισμού Pringle.

ΧΡΟΝΙΚΕΣ ΦΑΣΕΙΣ ΛΗΨΗΣ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Το πείραμα διαιρέθηκε σε 4 φάσεις κατά τις οποίες έγινε η λήψη αίματος και οι οποίες ήταν οι εξής:

Φάση 1. Πριν τον χειρισμό Pringle και την διενέργεια ηπατεκτομής

Φάση 2. 30 λεπτά μετά την άρση του χειρισμού Pringle που ακολούθησε την ολοκλήρωση της ηπατεκτομής και την επανέναρξη της αιμάτωσης

Φάση 3. 120 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της ηπατεκτομής και την άρση του χειρισμού Pringle

Φάση 4. 24 ώρες μετά την διενέργεια της ηπατεκτομής

Κατά τη διάρκεια του πειράματος, συνεχίστηκε η παρακολούθηση της διαστολικής και συστολικής αρτηριακής πίεσης (mmHg), του καρδιακού ρυθμού (beat/min), του κορεσμού του αρτηριακού οξυγόνου (%) και της αιμοσφαιρίνης (g/L). Οι τρανσαμινάσες SGOT και SGPT, η άμεση χολερυθρίνη και η γGT μετρήθηκαν πριν από τη χειρουργική επέμβαση και στις 24 ώρες.

Διεξήχθη δειγματοληψία των φλεγμονωδών δεικτών αίματος σε κάθε στάδιο του πειράματος. Δείγματα ήπατος που περιελάμβαναν τουλάχιστον ένα μεγάλο αγγείο ελήφθησαν στις φάσεις τρία και τέσσερα του πειράματος. Η δειγματοληψία αίματος και ιστών κατά τη διάρκεια της τέταρτης φάσης ακολουθήθηκε από ευθανασία. Όλα τα δείγματα αποθηκεύτηκαν στους 4 βαθμούς °C και δεν καταψύχθηκαν.

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΟΡΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

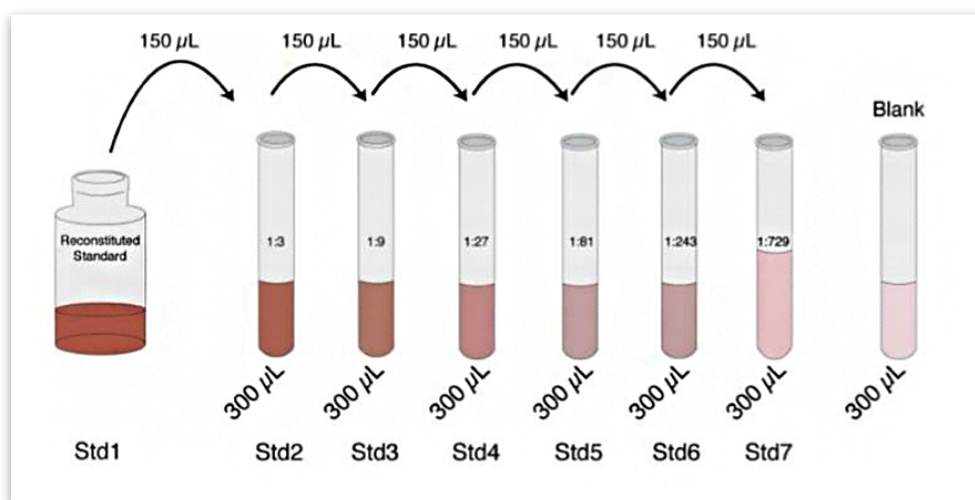
Διεξήχθη ανάλυση αίματος σύμφωνα με το πρωτόκολλο NOVEX swine Cytokine Magnetic 7-Plex Panel. Τα συστατικά του Kit που χρησιμοποιήθηκε συνοψίζονται τον παρακάτω πίνακα:

Components	Quantity
Swine Cytokine Magnetic 7-Plex Antibody Bead Concentrate (10X) (contains 0.05% sodium azide), light-sensitive	0.25 mL
Swine Cytokine Magnetic 7-Plex Biotinylated Antibody Concentrate (10X) (contains 0.1% Kathon CG/ICP II)	1 mL
Swine Cytokine 7-Plex Standard (contains 0.1% sodium azide)	2 vials
Wash Solution Concentrate (20X) (contains 0.1% sodium azide)	3 × 15 mL
Assay Diluent (contains 0.05% sodium azide)	30 mL
Biotin Diluent (contains 0.1% Kathon CG/ICP II)	12 mL
Streptavidin RPE Concentrate (10X) (contains 0.1% sodium azide)	1 mL
Streptavidin RPE Diluent (contains 0.1% Kathon CG/ICP II)	12 mL
96-well Flat Bottom Plate	1 × 96-well plate
Plate Cover	1 cover

Πίνακας Ε1 Συστατικά του Kit που χρησιμοποιήθηκε στα πειράματα.

Το Swine Cytokine Magnetic 7-Plex Panel έχει σχεδιαστεί για τον ποσοτικό προσδιορισμό των φλεγμονωδών παραγόντων IL-1β, IL-4, IL-8, IL-10, IFN-α, IFN-γ, TNF-α στον ορό και σε υπερκείμενο κυτταρικής καλλιέργειας.

Για κάθε παράγοντα που προσδιορίστηκε έγινε προετοιμασία τυπικών καμπυλών σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή κατά την οποία πραγματοποιήθηκε σειριακή αραίωση των ανασυσταθέντων προτύπων με προσθήκη 300 μl ρυθμιστικού διαλύματος ανάλυσης σε κάθε ένα από 6 δοκιμαστικούς σωλήνες, όπως απεικονίζεται στο παρακάτω σχήμα



Εικόνα Ε2 Το πρωτόκολλο διαδοχικών αραιώσεων που ακολουθήθηκε κατά τον προσδιορισμό των τυπικών καμπύλων

Το πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε για τον προσδιορισμό των παραπάνω φλεγμονωδών παραγόντων περιγράφεται εν συντομία παρακάτω:

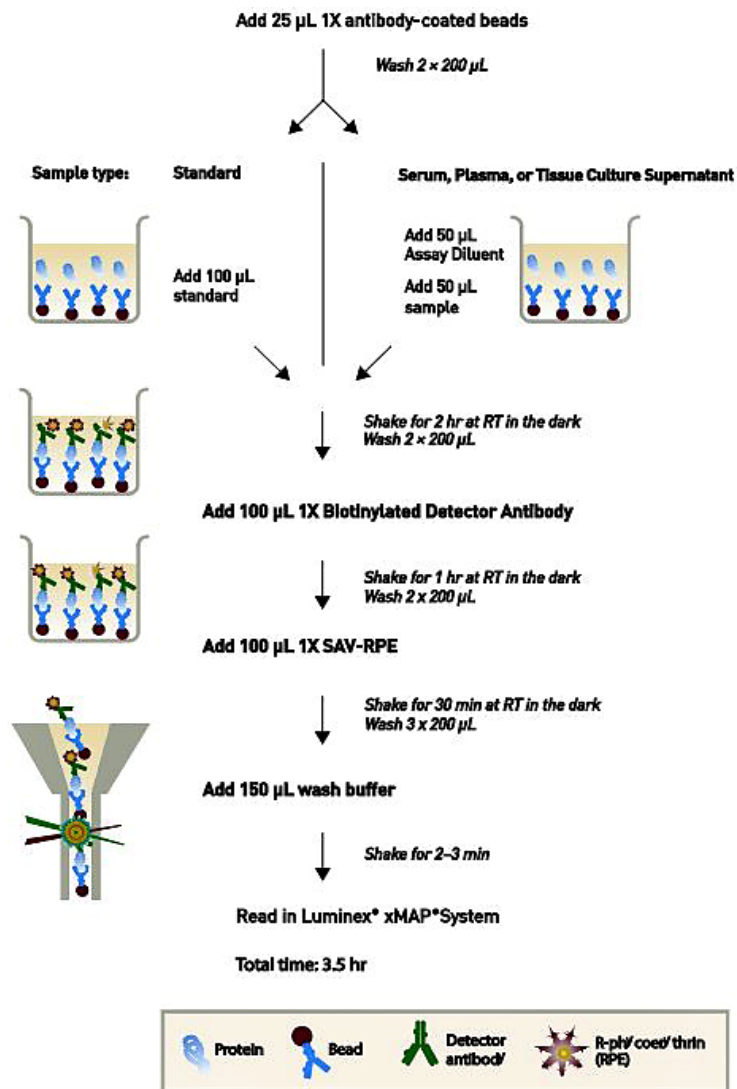
Στάδιο πρώτο: Ανάλυση αίματος: Το 1X διάλυμα πλύσης παρασκευάστηκε σύμφωνα με το πρωτόκολλο.

Στάδιο δεύτερο: Τα δείγματα παρασκευάστηκαν σε σωλήνες χωρίς πυρετογόνο ή ενδοτοξίνη και στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκαν χωριστά και μεταφέρθηκαν σε σωλήνες πολυπροπυλενίου για αποθήκευση.

Στάδιο τρίτο: Ανασυστάθηκαν τα λυοφιλοποιημένα πρότυπα σύμφωνα με το πρωτόκολλο.

Στάδιο τέταρτο: Η σειριακή αραίωση εκτελέστηκε καθαρά. Αν και ακολουθήθηκαν οι οδηγίες πιστά, η μόνη αλλαγή που πραγματοποιήθηκε ήταν ότι τα δείγματα έγιναν χωρίς αραίωση τη δεύτερη φορά, καθώς η συνιστώμενη αραίωση δείγματος 1: 2 κρίθηκε υπερβολική στην πρώτη δοκιμασία ανάλυσης.

Στάδιο πέμπτο: Η διαδικασία προσδιορισμού εκτελέστηκε εντός τρεισήμισι ωρών σύμφωνα με το πρωτόκολλο.



Εικόνα Ε3 . Συνοπτική περιγραφή των σταδίων που ακολουθήθηκαν στο πείραμα για τον ποσοτικό προσδιορισμό των παραγόντων *IL-1 β* , *IL-4*, *IL-8*, *IL-10*, *IFN- α* , *IFN- γ* , *TNF- α* στον ορό του αίματος των πειραματόζωων των δύο ομάδων.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Οι βιοψίες του ήπατος σταθεροποιήθηκαν σε ένα ρυθμιστικό διάλυμα φορμαλίνης 4%, στη συνέχεια ενσωματώθηκαν σε κύβους παραφίνης και κόπηκαν σε τμήματα πάχους 5 μm , πριν από την ιστοχημική χρώση τους. Η μελέτη διεξήχθη ποσοτικά με μέτρηση του αριθμού των φλεγμονωδών κυττάρων και συγκεκριμένα λεμφοκυττάρων, ουδετερόφιλων και μακροφάγων καθώς και αποπτωτικών σωμάτων σε χρώση ρουτίνας H & E και με μεγέθυνση 400X με χρήση της κλίμακας Feng L. [107]. Τα ιστολογικά δείγματα αριθμήθηκαν από το 1 έως το 14. Τα δείγματα εξετάστηκαν στη συνέχεια με την πλατφόρμα XY των Luminex® 100/200™, FLEXMAP 3D® και MAGPIX®. Η ιστολογική ανάλυση διεξήχθη ανεξάρτητα από δύο παθολόγους που δεν γνώριζαν το κάθε δείγμα ήπατος σε ποια ομάδα του πειράματος αντιστοιχούσε.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό στατιστικής επεξεργασίας SPSS έκδοση 22 (SPSS Inc®, Chicago, IL). Η μέση τιμή, η διάμεση και η σταθερή απόκλιση υπολογίστηκαν για κάθε μεταβλητή. Τιμές του P που ήταν μικρότερες του 0,05 ($P < 0,05$) θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Η δοκιμασία ANOVA χρησιμοποιήθηκε για τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Συμπληρωματικά προς την δοκιμασία ANOVA, για τον υπολογισμό των τιμών του P χρησιμοποιήθηκαν τα εξής τρία διαφορετικά conservative F-tests: 1) Huynh-Feldt, 2) Greenhouse-Geisser Epsilon and 3) Box's conservative Epsilon.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αιμοδυναμικά δεδομένα που καταγράφηκαν και που περιλάμβαναν την διαστολική και συστολική αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό ρυθμό, τον κορεσμό αρτηριακού οξυγόνου και τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μαζί με τα επίπεδα στον ορό της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, της αλκαλικής φωσφατάσης, της άμεσης χολερυθρίνης και της γGT δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Η μέση τιμή (\pm SD) του χρόνου που διήρκησε ο χειρισμός Pringle ήταν 37 (\pm 11) λεπτά.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΟ ΑΙΜΑ

Κατά τη διάρκεια της φάσης 1 τα επίπεδα όλων των παραμέτρων που εξετάστηκαν ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Όσον αφορά τον παράγοντα TNF- α , μία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας A και της ομάδας B καταγράφηκε 30 λεπτά μετά τη χειρουργική επέμβαση και την άρση του χειρισμού Pringle (119.06 έναντι 1027.95, $P < 0,01$), 120 λεπτά μετά τη χειρουργική επέμβαση (123.85 έναντι 652.17, $P < 0,01$) και 24 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση (62,73 έναντι 133,80, $P < 0,01$) (Εικόνα E4).

Επιπλέον, τα επίπεδα της IFN- α ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα A στη φάση 4 (1,06 έναντι 1,24 $P = 0,02$) (Εικόνα E5). Τα χαμηλότερα επίπεδα της IFN- α που παρατηρήθηκαν στις φάσεις 2 και 3 δεν έφτασαν το όριο της στατιστικής σημαντικότητας. Από τα υπόλοιπα αποτελέσματα δεν υπήρχαν στατιστικές σημαντικές διαφορές μεταξύ των χοίρων που έλαβαν U-74389G και της ομάδας

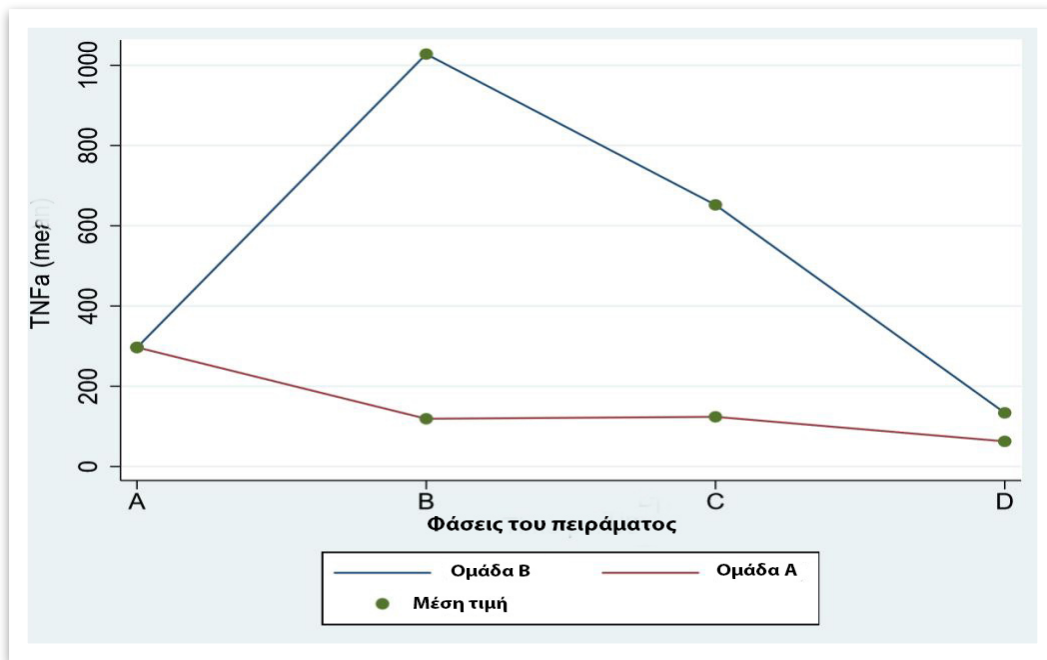
ελέγχου. Η IL-10 δεν συμπεριλήφθηκε στη στατιστική ανάλυση, αφού δεν υπήρξαν καταγραφόμενες μεταβολές μεταξύ των δύο ομάδων ή των διαφορετικών φάσεων του πειράματος.

Όλα τα αποτελέσματα της σύγκρισης των επιπέδων των φλεγμονωδών παραγόντων IL-1β, IL-10, IFN-α, IFN-γ, TNF-α, IL-4 και IL-8 μεταξύ των δύο ομάδων απεικονίζονται στον Πίνακα Ε2.

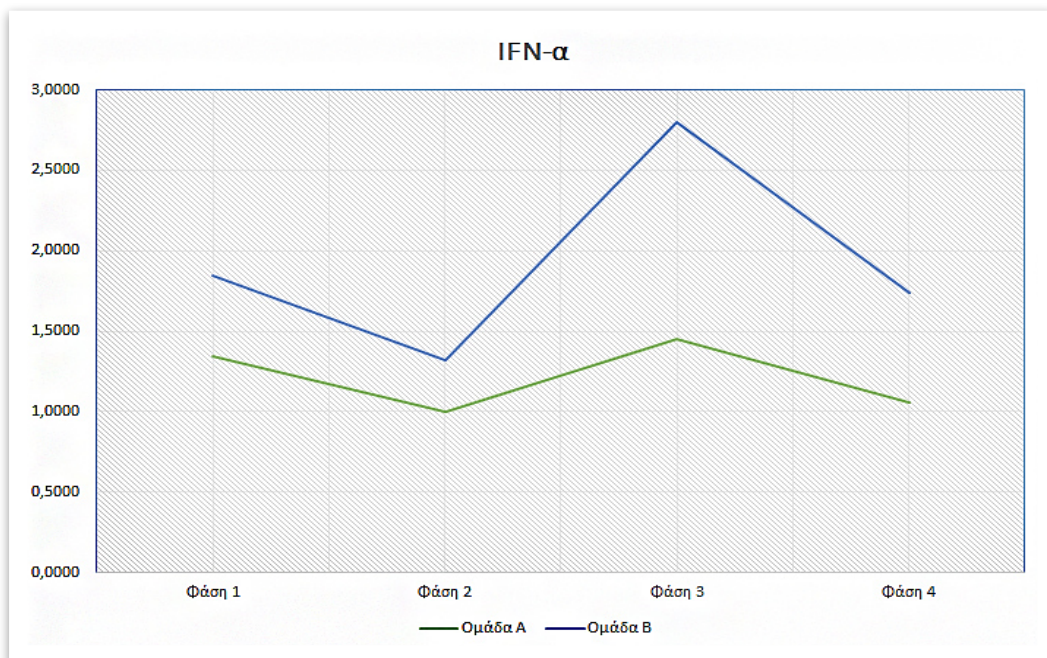
		IL-1β (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	IFN-α (pg/mL)	IFN-γ (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)	IL-4 (pg/ mL)	IL-8 (pg/ mL)
Φάση 1	A*	5 . 1 7 (0.16)‡	0 . 6 5 (0.00)	1 . 2 4 (0.26)	1.32 (1.05)	297.03 (15.04)	0.67 (0.06)	1.65 (0.79)
	B†	4 . 9 9 (0.19)	0 . 6 5 (0.00)	2 . 2 1 (1.20)	0.67 (0.19)	296.51 (14.38)	0.70 (0.06)	1.61 (1.14)
	P ¹	0.24		0.14	0.89	0.80	0.13	0.39
Φάση 2	A	5 . 2 1 (0.25)	0 . 6 5 (0.00)	1 . 0 0 (0.20)	0.48 (0.46)	119.06 (15.32)	0.68 (0.05)	1.77 (0.52)
	B	5 . 0 5 (0.09)	0 . 6 5 (0.00)	1 . 3 2 (1.18)	0.59 (0.29)	1027.95 (10.96)	0.70 (0.06)	2.03 (0.42)
	p	0.25		0.14	0.58	< 0.01	0.13	0.81
Φάση 3	A	5 . 1 6 (0.12)	0 . 6 5 (0.00)	1 . 2 8 (0.23)	0.51 (0.10)	123.85 (2.96)	0.67 (0.04)	1.60 (0.30)
	B	5 . 2 8 (0.26)	0 . 6 5 (0.00)	3 . 1 1 (2.01)	1.78 (1.79)	652.17 (115.50)	0.70 (0.08)	1.77 (0.55)
	p	0.58		0.24	0.49	< 0.01	0.69	0.81
Φάση 4	A	5 . 1 7 (0.16)	0 . 6 5 (0.00)	1 . 0 6 (0.11)	0.45 (0.02)	62.73 (2.25)	0.67 (0.08)	2.73 (2.01)
	B	5 . 0 1 (0.17)	0 . 6 5 (0.00)	1 . 2 4 (0.10)	0.45 (0.25)	133.80 (7.93)	0.67 (0.08)	1.21 (0.72)
	p	0.25		0.02	1.00	< 0.01	0.39	0.89

Πίνακας Ε2. Η σύγκριση των μέσων τιμών των φλεγμονωδών δεικτών IL-1β, IL-10, IPN-α, IPN-γ, TNF-α, IL-4 και IL-8 μεταξύ των ομάδων A (n = 7) και B (n = 7)

* Ομάδα A, † Ομάδα B (Ομάδα ελέγχου), 1 τιμή p, ‡ τα δεδομένα εκφράζονται ως μέσες τιμές (SD/σταθερή απόκλιση)



Εικόνα Ε4: Μέση τιμή των επιπέδων του παράγοντα *TNF-α* στο αίμα στις διαφορετικές φάσεις του πειράματος στις ομάδες *A* (χορήγηση λαζαροειδούς) και *B* (ομάδα ελέγχου) - *A* = φάση 1, *B* = φάση 2, *C* = φάση 3, *D* = φάση 4 όπως υποδεικνύεται από το πρωτόκολλο.



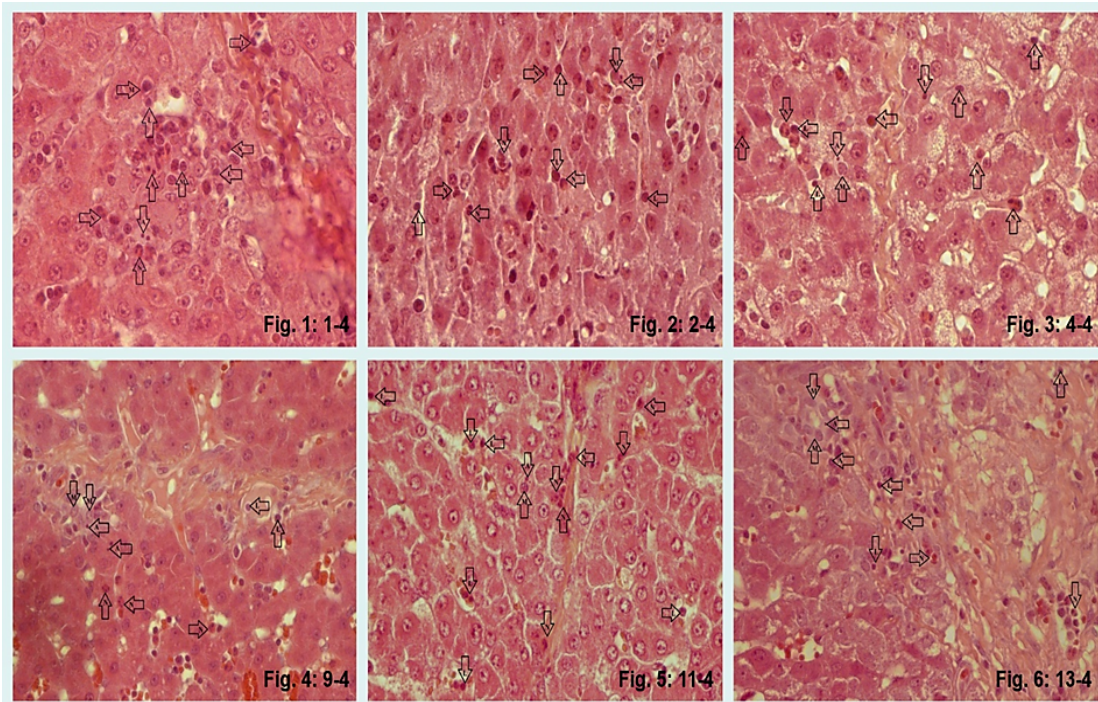
Εικόνα Ε5 Μέση τιμή των επιπέδων του παράγοντα *IFN-α* στο αίμα στις διαφορετικές φάσεις του πειράματος στις ομάδες *A* (χορήγηση λαζαροειδούς) και *B* (ομάδα ελέγχου).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Η ιστολογική αξιολόγηση κατέδειξε την παρουσία φλεγμονώδους αντίδρασης της ίδιας έντασης και πυκνότητας, όπως αυτή καταγράφηκε από τη συγκέντρωση λεμφοκυττάρων, ουδετερόφιλων και μακροφάγων, τόσο στην ομάδα ελέγχου (ομάδα Β) όσο και στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε το υπό μελέτη λαζαροειδές (ομάδα Α) στη διάρκεια των φάσεων 3 και 4 κατά τις οποίες έγινε και η λήψη των δειγμάτων.

Επιπλέον, τα επίπεδα της απόπτωσης ανάμεσα στις δύο ομάδες δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά, όπως αυτά καταγράφηκαν από τη συγκέντρωση των αποπτωτικών σωμάτων στα παθολογοανατομικά παρασκευάσματα. Συνεπώς, δεν τεκμηριώθηκε επίδραση του λαζαροειδούς U-74389G στον ιστό του ήπατος σε σχέση με την τοπική φλεγμονή και την απόπτωση έως και 24 ώρες μετά την χορήγησή του αμέσως μετά την άρση του χειρισμού Pringle.

Παρακάτω ακολουθούν εικόνες από τα παθολογοανατομικά παρασκευάσματα των βιοψιών ήπατος των δύο ομάδων.



Εικόνα Ε6. Ιστοπαθολογική εξέταση ηπατικού ιστού από πειραματικά μοντέλα των ομάδων A και B στη φάση 4, 24 ώρες μετά την ολοκλήρωση της ηπατεκτομής. Η εικόνα 1:1-4 αντιπροσωπεύει το ζώο 1 (ομάδα ελέγχου). Η εικόνα 2:2-4 αντιπροσωπεύει το ζώο 2 (ομάδα ελέγχου). Η εικόνα 3:4-4 αντιπροσωπεύει ζώο 4 (ομάδα ελέγχου). Η εικόνα 4:9-4 αντιπροσωπεύει το ζώο 9 (ομάδα A). Η εικόνα 5:11-4 αντιπροσωπεύει το ζώο 11 (ομάδα A). Η εικόνα 6:13-4 αντιπροσωπεύει το ζώο 13 (ομάδα A). Τα βέλη με γράμματα L, N, M και A στα βέλη, δείχνουν λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα, μακροφάγα και αποπτωτικά σώματα αντίστοιχα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ηπατεκτομή είναι μια αρκετά διαδεδομένη επέμβαση παγκοσμίως, καθώς μπορεί να προσφέρει υψηλά ποσοστά επιβίωσης σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή καρκίνο του ήπατος, συνήθως σε συνδυασμό με επικουρική θεραπεία. Ωστόσο, ο χειρισμός Pringle που συνήθως πραγματοποιείται αμέσως πριν την διενέργεια της ηπατεκτομής επειδή προσφέρει καλύτερο έλεγχο της αιμορραγίας έχει αρνητικό αντίκτυπο στην μετεγχειρητική νοσηρότητα εξαιτίας του συνδρόμου ισχαιμίας – επαναιμάτωσης που τον συνοδεύει, ιδιαίτερα όταν η διάρκεια του αγγειακού αποκλεισμού είναι παρατεταμένη. Τα τελευταία χρόνια η έρευνα εστίασε στη μείωση της βλάβης από ισχαιμία και επαναιμάτωση και στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της [39, 108-110].

Οι μέθοδοι που έχουν αναφερθεί ότι μειώνουν την βλάβη ισχαιμίας - επαναιμάτωσης περιλαμβάνουν την διαλείπουσα περίσφιξη και την ισχαιμική προετοιμασία. Η διαλείπουσα περίσφιξη συνίσταται σε επαναλαμβανόμενες περιόδους περίσφιξης, ακολουθούμενες από σύντομες περιόδους επαναιμάτωσης. Ωστόσο, τα οφέλη της όπως αναλύθηκε εκτενέστερα στο γενικό μέρος είναι αμφισβητήσιμα, καθώς μπορεί να οδηγήσουν σε πολλαπλά συμβάντα επαναιμάτωσης που μπορούν να προκαλέσουν δυνητικά επαναλαμβανόμενες ηπατοκυτταρικές βλάβες, αυξημένη απώλεια αίματος και σημαντική παράταση του χειρουργικού χρόνου.

Η ισχαιμική προετοιμασία συνίσταται σε μια σύντομη περίοδο ισχαιμίας και επαναιμάτωσης που εφαρμόζεται πριν από τη κανονική περίσφιξη των αγγείων στην πύλη του ήπατος. Παρά τα υποσχόμενα αποτελέσματα στην ηπατική εκτομή σε ασθενείς με λιπώδες ήπαρ, η επίδραση αυτής της μεθόδου στην μεταμόσχευση

ήπατος είναι ασαφής [18]. Τελευταία, υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για την φαρμακευτική προετοιμασία του ήπατος, που μπορεί να προσφέρει νέες θεραπευτικές επιλογές για την προστασία του οργάνου από τη βλάβη ισχαιμίας - επαναιμάτωσης μέσω της ρύθμισης της φλεγμονώδους αντίδρασης [111]. Ωστόσο, παρόλο που αυτό το νέο πεδίο έρευνας είναι ελπιδοφόρο, δεν έχει ακόμα προταθεί μια ιδανική ή τουλάχιστον μια αποτελεσματική λύση για την αντιμετώπιση της βλάβης ισχαιμίας - επαναιμάτωσης (39).

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η έγχυση του λαζαροειδούς U-74389G μετά την άρση του χειρισμού Pringle δεν επηρέασε άμεσα την φλεγμονώδη απόκριση και την απόπτωση στον ιστό του ήπατος σε μοντέλα χοίρων έως και 24 ώρες μετά την ηπατεκτομή. Αυτό ήταν εμφανές από τα ιστολογικά ευρήματα που δεν κατέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά στις μετρήσεις των λεμφοκυττάρων, ουδετερόφιλων, μακροφάγων και αποπτωτικών σωμάτων μεταξύ των δειγμάτων ιστών των δύο ομάδων στις φάσεις 3 και 4.

Ωστόσο, κατά τη διεξαγωγή της βιοχημικής ανάλυσης καταγράφηκε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων του παράγοντα TNF-α 30 λεπτά μετά την ηπατεκτομή και την άρση του χειρισμού Pringle, και επιπλέον στις 2 ώρες και στις 24 ώρες μετά την επέμβαση στην ομάδα που έλαβε το υπό μελέτη λαζαροειδές. Επιπλέον, τα επίπεδα της κυτταροκίνης IFN-α ήταν σημαντικά χαμηλότερα στις 24 ώρες στην ομάδα Α που έλαβε το λαζαροειδές.

Με βάση επομένως τα αποτελέσματα από τα επίπεδα στον ορό του αίματος των παραγόντων TNF-α και IFN-α στα πειραματόζωα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι το λαζαροειδές U-74389G θα μπορούσε να έχει

θετική επίδραση στο ηπατικό σύνδρομο ισχαιμίας – επαναιμάτωσης, η οποία αντανακλάται στα χαμηλότερα επίπεδα των παραπάνω κυτοκινών. Ο παράγοντας TNF-α που καταγράφεται σε μειωμένα επίπεδα σε όλες τις μετρήσεις στην ομάδα Α, όπως θα αναλυθεί και εκτενέστερα παρακάτω, είναι κυτοκίνη που λειτουργεί ως μόριο σήμα για το κύτταρο (cell signaling cytokine) και εμπλέκεται στη φλεγμονή οξείας φάσης, γεγονός που είναι συμβατό με την παραπάνω υπόθεση. Ωστόσο, από τα βιοχημικά και ιστολογικά αποτελέσματα αυτής της μελέτης μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι η μείωση του TNF-α και της IFN-α από μόνες τους δεν επαρκούν για την προστασία των ηπατοκυττάρων από την επαγόμενη από το σύνδρομο ισχαιμίας - επαναιμάτωσης απόπτωση.

Υπάρχει ένας ολοένα αυξανόμενος αριθμός δημοσιευμένων μελετών που εμπλέκουν τον TNF-α στο σύνδρομο ισχαιμίας – επαναιμάτωσης, οι οποίες επικεντρώνονται στο ρόλο του στην επαγωγή της απόπτωσης των ηπατοκυττάρων και στην ενεργοποίηση προ-φλεγμονωδών χημειοκινών που οδηγούν στη μετανάστευση πολυμορφοπύρηνων κυττάρων από τον αγγειακό αυλό στο ηπατικό παρεγχυματικό [39, 112]. Η ιντερφερόνη IFN-α, που παράγεται από τα μακροφάγα και τα Β κύτταρα, είναι ένα βασικό μόριο στην ανοσολογική ρύθμιση και εμπλέκεται κυρίως στις έμφυτες ανοσολογικές αντιδράσεις σε ιογενείς λοιμώξεις, σε αυτοάνοσες ασθένειες και στον καρκίνο [113]. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η κυτταροκίνη IFN-α παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεση του συνδρόμου ισχαιμίας - επαναιμάτωσης του ήπατος ενισχύοντας την απόπτωση ως επακόλουθο της επαγωγής της έκφρασης του μορίου IRF-1 στα ηπατοκύτταρα [114].

Ο TNF-α μεσολαβεί στην βλάβη ισχαιμίας επαναιμάτωσης του ήπατος κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο ωρών (πρώιμο στάδιο) της επαναιμάτωσης, και η σύνθεση και έκκριση του γίνεται από τα κύτταρα Kupffer [115, 101,102], μέσω της διέγερσης των ηπατικών ενδοθηλιακών κυττάρων και της έκφραση των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης VCAM-1, ICAM-1 και P-σελεκτίνης [39, 116-119]. Σύμφωνα με τους συγγραφείς Li και Jevnikar, [111], τα αντισώματα που στοχεύουν τον TNF-α και τον TNF-RI παρεμπόδισαν τη βλάβη ισχαιμίας επαναιμάτωσης του ήπατος σε ζωικά μοντέλα αρουραίου και ποντικού. Ο TNF-RI εκκρίνεται από τον TNF-α, αλλά μόνο ο TNF-α (χωρίς τον TNF-RI) δεν επαρκεί για την πρόκληση κυτταρικού θανάτου των ηπατοκυττάρων. Φαίνεται επομένως ότι ο TNF-α χρειάζεται την συμμετοχή και άλλων παραγόντων για να προκαλέσει κυτταρικό θάνατο στο ήπαρ, γεγονός που μπορεί να δικαιολογήσει τα ευρήματα αυτής της μελέτη, και συγκεκριμένα το γεγονός ότι η επίδραση του υπό μελέτη λαζαροειδούς στον TNF-α δεν συνοδεύτηκε από αλλαγή στην ιστολογική έκφραση την απόπτωσης. Επιπλέον, η φαρμακολογική θεραπεία με αναστολείς JNK που εμπλέκονται στη μετάδοση του κυτταρικού σήματος του TNF-α μείωσε την προκαλούμενη ηπατική βλάβη θερμής και ψυχρής ισχαιμίας - επαναιμάτωσης και τον ηπατοκυτταρικό θάνατο σε αρουραίους, και βελτίωσε την επιβίωση τους. Αυτό σε παθοφυσιολογικό επίπεδο επιτεύχθηκε μέσω του ανταγωνισμού των αναστολέων JNK με το σύμπλεγμα της αντι-αποπτωτικής πρωτεΐνης NF-κB, η οποία αποτρέπει τον ηπατοκυτταρικό θάνατο ως αποτέλεσμα της ηπατικής φλεγμονής [111].

Όσον αφορά τους άλλους φλεγμονώδεις δείκτες αίματος που μελετήθηκαν, η ιντερλευκίνη IL-1β είναι σημαντική στη φλεγμονώδη απόκριση, την κυτταρική

διαφοροποίηση, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την απόπτωση και μπορεί να αυξήσει τη συσσώρευση και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων μέσω της διέγερσης των φλεγμονωδών πρωτεϊνών (MIP)-2 και NF-κB, οδηγώντας σε κυτταρική βλάβη [43]

Η ιντερλευκίνη IL-4 έχει αναφερθεί ότι προστατεύει άμεσα τα ηπατοκύτταρα από τον κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από τις δραστικές ενώσεις οξυγόνου (ROS) και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων T και B και τη διαφοροποίηση των κυττάρων B σε κύτταρα πλάσματος. Επιπλέον, εμπλέκεται μαζί με την ιντερλευκίνη IL-10 στην καταστολή της φλεγμονής των ιστών και είναι και οι δύο αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες (111).

Η ιντερλευκίνη IL-8 παράγεται από τον TNF-α μέσω του NF-κB και έχει αντιαποπτωτική επίδραση στα ηπατοκύτταρα των ποντικών [115,120]. Η άμεση αντιαποπτωτική επίδραση της ιντερλευκίνης IL-8 στην επαγόμενη από τον παράγοντα TNF-α απόπτωση των ηπατοκυττάρων εξετάστηκε περαιτέρω σε ένα in vitro μοντέλο που απόδειξε ότι η προσθήκη ιντερλευκίνης IL-8 κατέστειλε την απόπτωση των ηπατοκυττάρων [121].

Η ιντερφερόνη IFN-γ είναι ένας σημαντικός ενεργοποιητής μακροφάγων και ένας επαγωγέας του κύριου συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας κατηγορίας 2 (MHC τάξης II). Η συγκεκριμένη ιντερφερόνη μπορεί είτε να μειώσει είτε να επιδεινώσει τη βλάβη του ήπατος, αυξάνοντας ή μειώνοντας τη συσσώρευση ουδετεροφίλων και την ενεργοποίησή τους με δόσοεξαρτώμενο τρόπο [39, 42]. Παρόμοια επίπεδα των προαναφερθέντων δεικτών καταγράφηκαν στις δύο ομάδες που μελετήσαμε, υποδηλώνοντας ότι το λαζαροειδές U-74389G δεν είχε καμία επίδραση σε αυτά.

Η παρούσα μελέτη υποστηρίζει την επίδραση του λαζαροειδούς U-74389G στο ηπατικό σύνδρομο ισχαιμίας επαναιμάτωσης μέσω της αναστολής του παράγοντα TNF-α πέραν των πρώτων 60 λεπτών που κατέγραψαν οι Tsaroucha et al [87]. Στη μελέτη των Tsaroucha et al. που χρησιμοποίησε 18 μοντέλα χοίρων χωρισμένα σε 3 ομάδες, η ιστοπαθολογική αξιολόγηση αποκάλυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στην φλεγμονώδη διήθηση σε δείγματα ιστών προερχόμενα από την πύλη του ήπατος μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας B (χρόνος ισχαιμίας 30 λεπτά, έγχυση εντός της πυλαίας φλέβας του λαζαροειδούς U-74389G και επανέναρξη αιματικής ροής για 60 λεπτά) στα 60 λεπτά ($P < 0.01$) και μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας C (χρόνος ισχαιμίας 30 λεπτά, έγχυση εντός της πυλαίας φλέβας του λαζαροειδούς U-74389G και επαναιμάτωση για 120 λεπτά) στα 120 λεπτά. Οι τιμές του TNF-α ήταν σημαντικά διαφορετικές μεταξύ των ομάδων A και B στα 60 λεπτά ($p = 0,02$), ωστόσο η στατιστική σημασία δεν επιτεύχθηκε στα 120 λεπτά, υποδεικνύοντας κατά τους συγγραφείς της μελέτης ότι η επίδραση της χορήγησης μόνο του λαζαροειδούς U-74389G μπορεί να μην είναι μακροχρόνια, σε αντίθεση με την μελέτη μας στην οποία η επίδραση της χορήγησης του λαζαροειδούς στον παράγοντα TNF-α φαίνεται να έχει μακροπρόθεσμη δράση, έως και 24 ώρες μετά την διενέργεια της ηπατεκτομής.

Αυτή η διαφορά μεταξύ των δύο μελετών θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι Tsaroucha et al δεν πραγματοποίησαν ηπατεκτομή, γεγονός που σημαίνει ότι το συνολικό χειρουργικό στρες και η βιολογική απάντηση στο τραύμα στη μελέτη μας είναι πιο έντονα και πιο ρεαλιστικά σε σχέση με τον χειρουργικό ασθενή. Οι Tsaroucha et al επίσης κατέδειξαν σημαντική μείωση των τιμών της μαλονδιαλδεύδης

(MDA), ενός υποπροϊόντος από την επίθεση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου στα κυτταρικά λιπίδια, που αποτελεί στόχο για το αντιοξειδωτικό U-74389G, μετά από την επανέναρξη της ροής του αίματος στις ομάδες που χορηγήθηκε το προαναφερθέν αντιοξειδωτικό.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η χορήγηση λαζαροειδούς U-74389G σε ζωικό μοντέλο χοίρου αμέσως μετά την άρση του αγγειακού αποκλεισμού των αγγείων της πύλης του ήπατος έχει θετική επίδραση στη βλάβη ισχαιμίας - επαναιμάτωσης, όπως καταγράφεται με τη μείωση των επιπέδων στο αίμα των παραγόντων TNF- α στις φάσεις 2, 3 και 4 και INF- α στη φάση 4 αντίστοιχα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε άλλους φλεγμονώδεις παράγοντες στον ορό του αίματος, ούτε κατά τη καταμέτρηση λεμφοκυττάρων, ουδετερόφιλων, μακροφάγων και αποπτωτικών σωμάτων σε δείγματα ηπατικού ιστού ανάμεσα στις δύο ομάδες. Ως εκ τούτου, η σημαντική μείωση του TNF- α ($P < 0,001$) θεωρούμε ότι θα μπορούσε να διερευνηθεί περαιτέρω σε συνδυασμένη χορήγηση με άλλους αντιαποπτωτικούς παράγοντες οι οποίοι δρώντας συνεργικά πιθανώς να μειώσουν ακόμα περισσότερο την αρνητική επίδραση του συνδρόμου ισχαιμίας - επαναιμάτωσης στην μετεγχειρητική νοσηρότητα.

Η συγκεκριμένη μελέτη έδωσε πολλές σημαντικές πληροφορίες για τις ιδιότητες του μορίου U-74389G, αλλά υπάρχουν περιορισμοί όπως ο μικρός αριθμός των χρησιμοποιούμενων πειραματόζωων αλλά και το πρωτόκολλο που σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της επίδρασης του εν λόγω μορίου κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ωρου. Για τους παραπάνω λόγους, πιστεύουμε ότι θα ήταν θεμιτό να σχεδιαστούν

νέες μεγαλύτερες μελέτες και με διαφορετικά τελικά σημεία αξιολόγησης. Επιπλέον, η αξιολόγηση του λαζαροειδούς U-74389G σε υψηλότερες δόσεις ή μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση του σε άλλες χρονικές στιγμές ή σε συνδυασμό με ισχαιμική προετοιμασία του ήπατος ή ακόμα και σε συνδυασμένη χορήγηση με άλλες ενώσεις λαζαροειδών, δεδομένου ότι το κάθε μέλος της οικογένειας των λαζαροειδών παρουσιάζει διαφορετικές ιδιότητες και επιδράσεις, θα μπορούσαν να αποτελέσουν αντικείμενο νέων μελετών και να οδηγήσουν σε ακόμα σημαντικότερη μείωση της βλάβης ισχαιμίας - επαναιμάτωσης και σε μεγαλύτερο κλινικό όφελος για τον ασθενή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αισχύλος, Προμηθεύς Δεσμώτης (μετάφραση Κ. Τοπούζης), Εκδόσεις Επικαιρότητα, Αθήνα. 1997.
2. Χατζηγιαννάκης Ε, Κωστάκης Α.: Μεταμοσχεύσεις. Στο: Σέχας ΜΝ. Χειρουργική. Εκδόσεις Πασχαλίδη. Αθήνα, 1996.
3. Knell AJ. Liver function and failure: the evolution of liver physiology. J Royal Coll Physicians of London 1980;14:205-8.
4. Tung T.T. Chirurgie d' exerece du foie. Ed Masson. Paris, 1962.
5. Κωστάκης Α. Σύγχρονη Χειρουργική. Διαγνωστική & Θεραπευτική. (Τόμος ΙΙ). Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης. Αθήνα, 2005.
6. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. World J Surg 1982;6:5.
7. Couinaud C. Le foie—etudes anatomiques et chirurgicales, Ed Masson, Paris, 1957.
8. Way L. & Doherty G. Current. Σύγχρονη Χειρουργική. Διάγνωση & Θεραπεία. (Τόμος Ι). Επιμέλεια: Κωστάκης Α. & Μπράμης Ι. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης. Αθήνα, 2006.
9. Brunicardi C., Andersen D., Billiar T., Dunn D., Hunter J., Pollock R. Swartz Αρχές Χειρουργικής (Τόμος Β). Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης: Χαλκιαδάκης Γ. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου. Αθήνα, 2010.
10. Berne R. & Levy M.. Αρχές Φυσιολογίας. (Τόμος ΙΙ). Επιστημονική επιμέλεια: Κουβέλας Η. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης. Ηράκλειο, 2004.

11. Rampone B, Schiavone B, Martino A, Viviano C, Confuorto G. Current management strategy of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2009;15(26):3210-6.
12. Cholongitas E, Senzolo M, Triantos C, Samonakis D, Patch D, Burroughs AK. MELD is not enough--enough of MELD? *Journal of hepatology.* 2005; 42(4): 475-477.
13. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E, Touloumi G, Sevastianos V, Archimandritis AJ. MELD vs Child-Pugh and creatininemodified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. *World journal of gastroenterology.* 2005; 11(20): 3099-3104.
14. Aragon RJ, Solomon NL. Techniques of hepatic resection. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(1):28-40.
15. Cunningham JD, Fong Y, Shriver C, et al. One hundred consecutive hepatic resections. Blood loss, transfusion, and operative technique. *Arch Surg.* 1994; 129(10):1050-6.
16. Belghiti J, Noun R, Malafosse R, et al. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. *Ann Surg.* 1999; 229(3):369-75.
17. Imamura H, Takayama T, Sugawara Y, et al. Pringle's manoeuvre in living donors. *Lancet.* 2002; 360(9350):2049-50.
18. Lesurtel M, Lehmann K, de Rougemont O, Clavien PA. Clamping techniques and protecting strategies in liver surgery. *HPB (Oxford).* 2009;11(4):290-5.
19. van Gulik TM, de Graaf W, Dinant S, et al. Vascular occlusion techniques during liver resection. *Dig Surg* 2007; 24(4):274-81.

20. Δημητροπούλου Δ. , Κυριακοπούλου Ο., Γώγος Χ.). Ηπατοκυτταρικός Καρκίνος: Παράγοντες Κινδύνου, Νεώτερα Διαγνωστικά Δεδομένα, Θεραπευτικές Προσεγγίσεις. Αχαϊκή Ιατρική. 2011. 30(1): 35-44.
21. Waxman K. Physiologic response to injury. In Textbook of Critical Care, Grenvik A senior ed. 4th edition, W.B. Saunders. London , 2000.
22. Bismuth H.,Gastaing D.,Garden OJ..Major hepatic resection under total vascular exclusion. Ann Surg. 1989 ;210:13.
23. Witek-Janusek L, Marcotta SF. Status of the pituitary–adrenocortical–liver axis following partial hepatectomy. Proceedings of the Society for experimental Biology and Medicine. 1981;166:210.
24. MacManus JP, Youdale, T and Braceland B.M.Evidence for the release of calcitonin and parathyroid hormone during liver regeneration in the rat. Hormone and Metabolic Research. 1975;7:83.
25. Braun L, Mead JE, Panzica M, et al. Transforming growth factor β mRNA increases during liver regeneration: A possible paracrine mechanisms of growth regulation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. 1988;85:1539.
26. Asimakopoulos G. Mechanisms of the systemic inflammatory response. Perfusion 1999;14:269.
27. Korontzi M, Papalois A, Kouerinis I, Lazaris AC, Theodoropoulos G, Zografos G. Redox state and the potential role of antioxidant compounds in liver ischemia reperfusion injury. Int J Med Med Sci. 2010;2:200-9.
28. Jassem W, Fuggle, Rela M, Koo DDH, Heaton ND. The role of mitochondria in ischemia/reperfusion injury. Transplantation. 2002;73: 493-499.

29. Farmer DG, Amersi F, Kupiec-Weglinski J, Busuttil R. "Current status of ischemia and reperfusion injury in the liver." *Transpl. Rev.* 2000;14: 106-126.
30. Abbrachio MP, Brunstock G. Purinergic signalling: pathophysiological Roles *Jpn J. Pharmacol.* 1998;78:113-145.
31. Jaeschke H. Reperfusion Injury after Warm Ischemia or Cold Storage of the Liver: Role of Apoptotic Cell Death *Transplantation Proceedings.* 2002,34 2656- 2658.
32. Farmer DG AF, Kupiec-Weglinski J, Busuttil R. Current status of ischemia and reperfusion injury in the liver. *Transpl Rev.* 2000;14:106-126.
33. Honda HM KP, Weiss JN. Mitochondria and ischemia/reperfusion injury. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1047:248-258.
34. Jaeschke H. Role of reactive oxygen species in hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *J Invest Surg* 2003;16:127-140.
35. Huet PM NM, Desbiens G, Tarrab E, Brault A, Bralet MP, Bilodeau M. Sinusoidal endothelial cell and hepatocyte death following cold ischemia-warm reperfusion of the rat liver. *Hepatology* 2004;39(4):1110-1119.
36. Ghosh S MM, Kopp EB. NF- κ B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol.* 1998;16 225-260.
37. Ernster L. Biochemistry of reoxygenation injury. *Crit Care Med* 1988;16: 947-953.
38. Jaeschke H HY-S, Fisher MA, Lawson JA, Farhood A. Glutathione peroxidase deficient mice are more susceptible to neutrophil-mediated hepatic parenchymal cell injury during endotoxemia: Importance of an intracellular oxidant stress. *Hepatology.* 1999;29: 443-450.

39. Guan, L.. Mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effects of nitric oxide. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2014;6(7), p.122.
40. Wang HG, Pathan N, Ethell IM, Krajewski S, Yamaguchi Y, Shibasaki F, McKeon F, Bobo T, Franke TF, Reed JC Ca²⁺- induced apoptosis through calcineurin dephosphorylation of BAD. *Science*. 1999; 284: 339-343.
41. Ikeda M, Ariyoshi H, Sakon M, Kambayashi J, Yoshikawa N, Shinoki N, Kawasaki T, Monden M A role for local calcium gradients upon hypoxic injury in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). *Cell Calcium*. 1998;24:49-57.
42. Schwabe RF, Brenner DA. Mechanisms of Liver Injury. I. TNF-alpha-induced liver injury: role of IKK, JNK, and ROS pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290: 583-589.
43. Oe S, Hiros T, Fujii H, Yasuchika K, Nishio T, Iimuro Y, Morimoto T, Nagao M, Yamaoka Y. Continuous intravenous infusion of deleted form of hepatocyte growth factor attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *J Hepatol*. 2001;34: 832-839.
44. Wanner GA, Ertel W, Muller P, Hofer Y, Leiderer R, Menger MD, Messmer K. Liver ischemia and reperfusion induces a systemic inflammatory response through Kupffer cell activation. *Shock*. 1996;5(1): 34-40.
45. Lentsch AB, Yoshidome H, Kato A, Warner RL, Cheadle WG, Ward PA, Edwards MJ. Requirement for interleukin-12 in the pathogenesis of warm hepatic ischemia/reperfusion injury in mice. *Hepatology*. 1999;30(6): 1448-1453.
46. Perry BC, Soltys D, Toledo AH, Toledo-Pereyra LH. Tumor necrosis factor-alpha in liver ischemia/reperfusion injury. *J Invest Surg*. 2011;24(4): 178-188.

47. Bradham CA, Plumpe J, Manns J. MP, Brenner DA, Trautwein C. Mechanisms of hepatic toxicity. I. TNF-induced liver injury. *Am J Physiol.* 1998;275(3 Pt 1): G387-392.
48. Del Rio D, Stewart, A., Pellegrini, N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2005;15: 316-328.
49. Hecker M, Ullrich V. On the mechanism of prostacyclin and thromboxane A2 biosynthesis. *J Biol Chem.* 1989;264(1): 141-150.
50. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74:1124–1136.
51. Yadav SS, Sindram D, Perry DK, Clavien PA. Ischemic preconditioning protects the mouse liver by inhibition of apoptosis through a caspase-dependent pathway. *Hepatology.* 1999;30:1223–1231.
52. Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg.* 2000;232:155–162.
53. Capussotti L, Nuzzo G, Polastri R, Giuliani F, Muratore A, Giovannini I. Continuous versus intermittent portal triad clamping during hepatectomy in cirrhosis. Results of a prospective, randomized clinical trial. *Hepatogastroenterology.* 2003;50:1073–1077
54. Belghiti J, Noun R, Malafosse R, Jagot P, Sauvanet A, Pierangeli F, et al. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. *Ann Surg.* 1999;229:369–375.

55. Gurusamy KS, Kumar Y, Sharma D, Davidson BR. Methods of vascular occlusion for elective liver resections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD006409
56. Chouker A, Schachtner T, Schauer R, Dugas M, Lohe F, Martignoni A, et al. Effects of Pringle manoeuvre and ischaemic preconditioning on haemodynamic stability in patients undergoing elective hepatectomy: a randomized trial. *Br J Anaesth.* 2004;93:204–211.
57. Azoulay D, Lucidi V, Andreani P, Maggi U, Sebah M, Ichai P, et al. Ischemic preconditioning for major liver resection under vascular exclusion of the liver preserving the caval flow: a randomized prospective study. *J Am Coll Surg.* 2006;202:203–211.
58. Gurusamy KS, Kumar Y, Sharma D, Davidson BR. Methods of vascular occlusion for elective liver resections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD006409
59. Petrowsky H, McCormack L, Trujillo M, Selzner M, Jochum W, Clavien PA. A prospective, randomized, controlled trial comparing intermittent portal triad clamping versus ischemic preconditioning with continuous clamping for major liver resection. *Ann Surg.* 2006;244:921–928.
60. Cescon M, Grazi GL, Grassi A, Ravaioli M, Vetrone G, Ercolani G, et al. Effect of ischemic preconditioning in whole liver transplantation from deceased donors. A pilot study. *Liver Transpl.* 2006;12:628–635.
61. Jassem W, Fuggle SV, Cerundolo L, Heaton ND, Rela M. Ischemic preconditioning of cadaver donor livers protects allografts following transplantation. *Transplantation.* 2006;81:169–174.

62. Koneru B, Fisher A, He Y, Klein KM, Skurnick J, Wilson DJ, et al. Ischemic preconditioning in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized clinical trial of safety and efficacy. *Liver Transpl.* 2005;11:196–202.
63. Koneru B, Shareef A, Dikdan G, Desai K, Klein KM, Peng B, et al. The ischemic preconditioning paradox in deceased donor liver transplantation-evidence from a prospective randomized single blind clinical trial. *Am J Transplant.* 2007;7:2788–2796.
64. Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Urech S, De Conno E, Wittlinger M, Puhan M, et al. A randomized controlled trial on pharmacological preconditioning in liver surgery using a volatile anesthetic. *Ann Surg.* 2008;248:909–918.
65. Lang JD, Jr, Teng X, Chumley P, Crawford JH, Isbell TS, Chacko BK, et al. Inhaled NO accelerates restoration of liver function in adults following orthotopic liver transplantation. *J Clin Invest.* 2007;117:2583–2591.
66. Kim YI, Hwang YJ, Song KE, Yun YK, Lee JW, Chun BY. Hepatocyte protection by a protease inhibitor against ischemia/reperfusion injury of human liver. *J Am Coll Surg.* 2002;195:41–50.
67. Aldrighetti L, Pulitano C, Arru M, Finazzi R, Catena M, Soldini L, et al. Impact of preoperative steroids administration on ischemia-reperfusion injury and systemic responses in liver surgery: a prospective randomized study. *Liver Transpl.* 2006;12:941–949.
68. Dunschede F, Erbes K, Kircher A, Westermann S, Seifert J, Schad A, et al. Reduction of ischemia reperfusion injury after liver resection and hepatic inflow occlusion by alpha-lipoic acid in humans. *World J Gastroenterol.* 2006;12:6812–6817.

69. Kotsch K, Ulrich F, Reutzel-Selke A, Pascher A, Faber W, Warnick P, et al. Methylprednisolone therapy in deceased donors reduces inflammation in the donor liver and improves outcome after liver transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2008;248:1042–1050.
70. Baskin-Bey ES, Washburn K, Feng S, Oltersdorf T, Shapiro D, Huyghe M, et al. Clinical trial of the pan-caspase inhibitor, IDN-6556, in human liver preservation injury. *Am J Transplant.* 2007;7:218–225.
71. Bogetti D, Sankary HN, Jarzembowski TM, Manzelli A, Knight PS, Thielke J, et al. Thymoglobulin induction protects liver allografts from ischemia/reperfusion injury. *Clin Transpl* 2005;19:507–511.
72. Flessas, II, Papalois AE, Toutouzas K, Zagouri F, Zografos GC. Effects of Lazaroids on Intestinal Ischemia and Reperfusion Injury in Experimental Models. *J Surg Res.* 2011 Apr;166(2):265-74.
73. Huang H, Patel PB, Salahudeen AK. Lazaroid compounds prevent early but not late stages of oxidant-induced cell injury: potential explanation for the lack of efficacy of lazarooids in clinical trials. *Pharmacol Res.* 2001;43(1): 55-61.
74. Fisher MA, Eversole, R. R., Beuving, L. J., Jaeschke, H. Sinusoidal endothelial cell and parenchymal cell injury during endotoxemia and hepatic ischemia-reperfusion: protection by the 21 aminosteroid trilazad mesylate. *International Hepatology Communications.* 1997;6: 121-129.
75. Plöchl W, Krenn CG, Pokorny H, Pezawas L, Pezawas T, Steltzer H. The use of the antioxidant tirilazad mesylate in human liver transplantation: is there a therapeutic benefit? *Intensive Care Med.* 1999 Jun;25(6):616-9.

76. Altavilla D, Squadrito F, Campo GM et al. The lazaroid, U-74389G, inhibits inducible nitric oxide synthase activity, reverses vascular failure and protects against endotoxin shock. *Eur J Pharmacol.* 1999;369:49-55. 233.
77. Okada K, Marubayashi S, Fukuma K, Yamada K, Dohi K. Effect of the 21-aminosteroid on nuclear factor-kappa B activation of Kupffer cells in endotoxin shock. *Surgery* 2000;127:79-86. 234.
78. Kuwaki K KK, Sohma H, Abe T. Improvement of Ischaemia-reperfusion injury by lazaroid U-74389G in rat lung transplantation model. *Scand Cardiovasc J.* 2000;34 209-212.
79. Tseng MT, Chan SA, Reid K, Lyer V. Post-ischemic treatment with a lazaroid (U74389G) prevents transient global ischemic damage in rat hippocampus. *Neurological research.* 1997;19:431-4.
80. Lehmann C, Georgiew A, Weber M, Birnbaum J, Kox WJ. Reduction in intestinal leukocyte adherence in rat experimental endotoxemia by treatment with the 21-aminosteroid U-74389G. *Intensive care med.* 2001;27:258-63.
81. Flessas I, Bramis I, Menenakos E et al. Effects of lazaroid U-74389G on intestinal ischemia and reperfusion injury in porcine experimental model. *International journal of surgery (London, En* 2015;13:42-8
82. De Oca J, Cuadrado S, Vallet J, et al. Protective effects of lazaroid U-74389G on intestinal graft after heterotopic small bowel transplantation in rats. *J Surg Res* 1998;75:18.
83. Takeyoshi I, Iwanami K, Ohwada S et al. Effect of lazaroid U-74389G on lung ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc.* 1998;30:3364-5.

84. Takeyoshi I, Iwanami K, Kamoshita N et al. Effect of lazaroïd U-74389G on pulmonary ischemia-reperfusion injury in dogs. *J Invest Surg.* 2001;14:83-92.
85. Garvin PJ, Niehoff ML, Robinson SM, Mistry B, Esterl R, Heisler T, Combs C, Berson A, Solomon H, Salinas-Madrigal L. Renoprotective effects of the 21-aminosteroid U-74389G in ischemia-reperfusion injury and cold storage preservation. *Transplantation.* 1997;63(2): 194-201.
86. Shoskes DA, Jones E, Garras N, Satyanarayana K. Effect of the lazaroïd U-74389G on chemokine gene expression and apoptosis in renal ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc.* 1998;30:974-5.
87. Tsaroucha AK, Papalois A, Vernadakis S et al. The effect of U-74389G on liver recovery after acute liver ischemia-reperfusion injury in a swine model. *J Surg Res.* 2009;151:10-4.216.].
88. Bonatsos V, Kappas I, Birbas K et al. Effects of U-74389G (21-Lazaroid) and Ascorbic Acid on Liver Recovery After Acute Ischemia and Reperfusion in Rats. *In vivo.* 2015;29:585-94.
89. Zanchet DJ, Montero, E.F.S. Pig liver sectorisation and segmentation and virtual reality depiction. *Acta Cir Bras.* 2002;16(6).
90. Dyce DVM, Sack, W.O., Wensing, C.J. *Textbook of Veterinary Anatomy-* 4th edition. Saunders, 2010.
91. Court FG, Wemyss-Holden SA, Morrison CP, et al. Segmental nature of the porcine liver and its potential as a model for experimental partial hepatectomy. *Br J Surg.* 2003;90(4):440-444.

92. Wang PJ, Li WC, Xi GM, et al. Biomechanical study of hepatic portal vein in humans and pigs and its value in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2009 Jun;41(5):1906-1910.
93. Zhang Y, Huang T, Wang P, Li W, Yu M. Comparison of morphology and microstructural components of hepatic portal vein between human and pig. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2005;25(4):419-422.
94. Nykonenko A1, Vávra P, Zonča P. Anatomic Peculiarities of Pig and Human Liver. *Exp Clin Transplant.* 2017 Feb;15(1):21-26.
95. Carden, DL, Granger, DN. "Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury". *The Journal of Pathology.* 2000;190 (3): 255–66.
96. Kanoria S, Glantzounis G, Quaglia A, Dinesh S, Fusai G, Davidson BR, Seifalian AM. Remote preconditioning improves hepatic oxygenation after ischaemia reperfusion injury. *Transpl Int.* 2012; 25: 783-91,
97. Siu, J, McCall J and Connor, S. Systematic review of pathophysiological changes following hepatic resection. *HPB.* 2014;16(5),407-421.
98. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2012;298:229-317.
99. Ezaki T, Seo Y, Tomoda H, Furusawa M, Kanematsu T, Sugimachi K. Partial hepatic resection under intermittent hepatic inflow occlusion in patients with chronic liver disease. *Br J Surg.* 1992;79:224–226.
100. Remmers D, Dwenger A, Grotz M, Seekamp A, Pape HC, Gruner A, Hafemann R, Regel G. Attenuation of multiple organ dysfunction in a chronic sheep model by the 21-aminosteroid U74389G. *J Surg Res.* 1996; 62(2):278-83.

101. Altavilla D, Squadrito F, Serrano M, et al. Inhibition of tumor necrosis factor and reversal of endotoxin-induced shock by U-83836E, a second generation lizaroids in rats. *Br J Pharmacol*. 1998;124:1293.
102. Cross JM, Smith GS, Russell DH, Nguyen PH, Mercer DW, Barreto JC, Miller TA. () Protective effect of a 21-aminosteroid against hemorrhage-induced ischemia-perfusion injury in the rat stomach; role of lipid peroxidation. *Shock*. 1995;3(5):385-90.
103. Andreadou I, Poussios D, Papalois A, Gavalakis N, Aroni K, Gazouli M, Gorgoulis VG, Fotiadis C Effect of U-74389G (21-lazaroid) on intestinal recovery after acute mesenteric ischemia and reperfusion in rats. *In Vivo*. 2003;17(5):463-8.
104. Bouboulis G, Bonatsos VG, Katsarou AI, Karameris A, Galanos A, Zacharioudaki A, Theodoropoulos G, Zografos G, Papalois AE, Toutouzas K. Experimental Hemorrhagic Shock Protocol in Swine Models: The Effects of 21-Aminosteroid on the Small Intestine. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2018 Mar 9;88:18-25.
105. Perlikos F, Lagiou M, Papalois A, Rizou T, Kroupis C, Toumpoulis IK. Lazaroid (U-74389G) ameliorates lung injury due to lipid peroxidation and nitric oxide synthase-dependent reactive oxygen species generation caused by remote systematic ischemia-reperfusion following thoracoabdominal aortic occlusion. *Int J Surg*. 2018 Jul;55:156-161.
106. Chrysikos DT, Sergentanis TN, Zagouri F, Psaltopoulou T, Theodoropoulos G, Flessas I, Agrogiannis G, Alexakis N, Lymperi M, Katsarou AI, Patsouris ES, Zografos CG, Papalois AE. Lazaroid U-74389G Administration in Pancreatic

- Ischemia-Reperfusion Injury: A Swine Model Encompassing Ischemic Preconditioning JOP. 2015; 20;16(2):176-84.
107. Yan Xu, Zhipeng Jia, Liang-Bo Wang, Yuqing Ai, Fang Zhang, Maode Lai and Eric I-Chao Chang BMC Large scale tissue histopathology image classification, segmentation, and visualization via deep convolutional activation features Bioinformatics. 2017;18: 281.
 108. Uhlmann D, Armann B, Gaebel G, et al. Endothelin A receptor blockade reduces hepatic ischaemia/reperfusion injury after warm ischaemia in a pig model. J Gastrointest Surg. 2003;7:331.
 109. Hillinger S, Schmid RA, Stammberger U, et al. Donor and recipient treatment with the Lazaroid U-74006F do not improve post-transplant lung function in swine. Eur J Cardiothorac Surg. 1999;15:475..
 110. Cosenza CA, Cramer DV, Cunneen SA, et al. Protective effect of the lazaroïd U74006F in cold ischaemia-reperfusion injury of the liver. Hepatology 1994;19:418.
 111. Xian C. Li and Anthony M. Jevnikar. Transplant Immunology. Ed Wiley-Blackwel, 2015,
 112. Zhou W, Zhang Y, Hosch MS, Lang A, Zwacka RM, Engelhardt JF () Subcellular site of superoxide dismutase expression differentially controls AP-1 activity and injury in mouse liver following ischemia/reperfusion. Hepatology. 2001,33: 902-914.
 113. Lövgren T1, Eloranta ML, Kastner B, Wahren-Herlenius M, Alm GV, Rönnblom L. Induction of interferon-alpha by immune complexes or liposomes containing systemic lupus erythematosus autoantigen- and Sjogren's syndrome

- autoantigen-associated RNA. *Arthritis and Rheumatism*.54;6, 1917–1927, 2006.
114. Castellaneta A, Yoshida O, Kimura S, et al. Plasmacytoid dendritic cell-derived IFN- α promotes murine liver ischemia/reperfusion injury by induction of hepatocyte IRF-1. *Hepatology*. 2014;60(1):267-77.
 115. Jaeschke H. Reactive oxygen and ischemia/reperfusion injury of the liver. *Chem Biol Interact*. 1991;79: 115-136.
 116. Nagendra AR, Mickelson JK, Smith CW () CD18 integrin and CD54-dependent neutrophil adhesion to cytokine-stimulated human hepatocytes. *Am J Physiol*. 1997, 272: 408-416.
 117. Kuraishy A., Karin M., Grivennikov S.I. Tumor promotion via injury- and death-induced inflammation. *Immunity*. 2011;35:467–477.
 118. Karin M., Greten F.R. NF- κ B: Linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat. Rev. Immunol*. 2005;5:749–759.
 119. Hoesel B., Schmid J.A. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *Mol. Cancer*. 2013;12:86.
 120. Osawa Y, Nagaki M, Banno Y, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via NF-kappaB and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathways inhibits cell apoptosis in human hepatocytes. *Infect Immun*. 2002;70(11):6294-301.
 121. Dunican AL1, Leuenroth SJ, Grutkoski P, Ayala A, Simms HH. TNF- α -induced suppression of PMN apoptosis is mediated through interleukin-8 production. *Shock*. 2000;14:284-289.