

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου  
Αθηνών

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ

**Η επίδραση της πυλαιοκοιλικής αναστόμωσης και της χορήγησης  
ρεγαδενοσόνης στη διηπατική κλίση γαλακτικού και στις  
συστηματικές αιμοδυναμικές μεταβλητές σε πειραματικό μοντέλο  
εκτεταμένης ηπατεκτομής. Πειραματική μελέτη σε οικόσιτους  
χοίρους.**

ΜΕΤΑΠΤ.ΦΟΙΤΗΤΗΣ:  
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΜΑΣΣΑΡΑΣ

ΑΘΗΝΑ  
ΜΑΙΟΣ,  
2024



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<i>ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΙΣΑΓΩΓΗ</i> .....	ΣΕΛ 4
<i>1 .ΜΕΡΟΣ 1<sup>ο</sup> ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</i> .....	ΣΕΛ 5-21
1.1 ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	ΣΕΛ 5-8
1.2 HEPATIC ARTERY BUFFER RESPONSE.....	ΣΕΛ 9-10
1.3 ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ.....	ΣΕΛ 11-14
1.4 ΔΙΗΠΑΤΙΚΗ ΚΛΙΣΗ ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ.....	ΣΕΛ 15-16
1.5 ΑΔΕΝΟΣΙΝΗ.....	ΣΕΛ 17-20
1.6 ΡΕΓΑΔΕΝΟΣΟΝΗ.....	ΣΕΛ 21
<i>2. ΜΕΡΟΣ 2<sup>ο</sup> ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</i> .....	ΣΕΛ 22-38
2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	ΣΕΛ 22-25
2.2 ΥΛΙΚΑ –ΜΕΘΟΔΟΙ.....	ΣΕΛ 26-29
2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	ΣΕΛ 30-35
2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	ΣΕΛ 36-37
2.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	ΣΕΛ 38
2.6 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	ΣΕΛ 39-42

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μετεγχειρητική ηπατική ανεπάρκεια είναι μία διαχρονική και σύγχρονη κλινική οντότητα της ηπατοχειρουργικής, η οποία έχει μελετηθεί και εξακολουθεί να μελετάται αναλυτικά λόγω της πολυπλοκότητας της αλλά και της σημαντικής θνητότητας που έχει. Βασικός αιτιολογικός παράγοντας της επιπλοκής αυτής όπως προκύπτει από την σύγχρονη έρευνα, είναι το φαινόμενο HABR (hepatic artery buffer response) με αγγειοσύσπαση της ηπατικής αρτηρίας ως αντίδραση της πυλαίας υπερροής και της έκπλυσης της αδενοσίνης από το εναπομείναν ήπαρ. Τρόποι αντιμετώπισης αυτού του φαινομένου και άρα αυτής της σοβαρής επιπλοκής της μετεγχειρητικής ηπατικής ανεπάρκειας, υπάρχουν τόσο χειρουργικοί όσο και φαρμακευτικοί. Οι χειρουργικές τεχνικές λόγω της πολυπλοκότητας τους και της εφαρμογής τους σε επιλεγμένους ασθενείς είναι αρκετά περιορισμένες. Παρόλα αυτά υποσχόμενη είναι η έρευνα όσον αφορά φαρμακευτικούς παράγοντες που μπορούν να αντιστρέψουν το φαινόμενο HABR και την αγγειοσύσπαση της ηπατικής αρτηρίας. Η αδενοσίνη είναι η κύρια ουσία που πρωταγωνιστεί στην παθοφυσιολογία του φαινομένου αυτού και για τον λόγο αυτό μελέτη αναλόγων ουσιών της αδενοσίνης είναι αρκετά υποσχόμενη. Το ερευνητικό μας ενδιαφέρον και ερώτημα στην παρούσα πειραματική μελέτη είναι κατά πόσο η χρήση της ρεγαδενοσόνης, ενός αναλόγου της αδενοσίνης και η πυλαιοκοιλιακή αναστόμωση αντίστοιχα επηρεάζουν αιμοδυναμικά τα πειραματικά μοντέλα και κατά πόσο με τη μέτρηση του γαλακτικού οξέος και του transhepatic lactate gradient παρατηρούμε μια βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας τόσο με τη χρήση της πυλαιοκοιλιακής αναστόμωσης όσο και με τη χρήση της ρεγαδενοσόνης μετά από μια εκτεταμένη ηπατεκτομή.

## **1.ΜΕΡΟΣ 1° ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1.1 Μετεγχειρητική ηπατική ανεπάρκεια**

#### **Εισαγωγή**

Η μετεγχειρητική ηπατική ανεπάρκεια- posthepatectomy liver failure (PHLF)-είναι μια σοβαρή επιπλοκή μετά από ηπατική εκτομή, η οποία σχετίζεται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας. Παρά τις εξελίξεις στις χειρουργικές τεχνικές και την περιεγχειρητική φροντίδα, η PHLF παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία.

#### **Αιτιολογία και παθοφυσιολογία**

Η PHLF εμφανίζεται συνήθως εντός των πρώτων 90 ημερών μετά την ηπατεκτομή και ορίζεται ως ένα σύνδρομο επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας μετά από μερική ηπατεκτομή. Η παθοφυσιολογία της PHLF είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική. Περιλαμβάνει κυρίως την αδυναμία του υπολειμματικού ήπατος να αντισταθμίσει την αιφνίδια απώλεια ηπατικής μάζας, με αποτέλεσμα την έκπτωση των συνθετικών, μεταβολικών και αποτοξινωτικών λειτουργιών.

Αρκετοί μηχανισμοί συμβάλλουν στην PHLF, όπως:

1. Βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης: Κατά τη διάρκεια της ηπατεκτομής, ο χειρισμός του ήπατος και η απόφραξη της ηπατικής αιματικής ροής μπορεί να οδηγήσουν σε ισχαιμική βλάβη. Η επακόλουθη επαναιμάτωση επιδεινώνει την ιστική βλάβη μέσω της παραγωγής δραστικών ειδών οξυγόνου και φλεγμονωδών μεσολαβητών.

2. Πυλαία υπερδιάχυση: Μετά από ηπατεκτομή, η αυξημένη πυλαία ροή αίματος στο εναπομείναν ήπαρ μπορεί να υπερβεί την ικανότητά του, οδηγώντας σε συμφόρηση, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και βλάβη των ηπατοκυττάρων.

3. Hepatic artery buffer response -HABR: Ως συνέπεια της αυξημένης ροής της πυλαίας φλέβας σε ένα μικρό εναπομείναν ήπαρ, η αδενοσίνη που βρίσκεται στο ηπατικό παρέγχυμα εκπλύεται- μειώνεται και σαν αποτέλεσμα δημιουργείται αγγειοσύσπαση της ηπατικής αρτηρίας όπου λιγότερο οξυγονωμένο αίμα παρέχεται στο ήπαρ.

4. Συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση: Το χειρουργικό τραύμα πυροδοτεί μια συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση που χαρακτηρίζεται από απελευθέρωση κυτταροκινών, ενδοθηλιακή ενεργοποίηση και διήθηση λευκοκυττάρων, επιδεινώνοντας περαιτέρω την ηπατική βλάβη.

### **Παράγοντες κινδύνου**

Πολυάριθμοι παράγοντες προδιαθέτουν τους ασθενείς σε PHLF, συμπεριλαμβανομένων παραγόντων που σχετίζονται με τον ασθενή, παραγόντων που σχετίζονται με το ήπαρ και χειρουργικών παραγόντων. Οι παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή περιλαμβάνουν την ηλικία, τις συνοσηρότητες (όπως ο διαβήτης και η παχυσαρκία) και τη διατροφική κατάσταση. Οι παράγοντες που σχετίζονται με το ήπαρ περιλαμβάνουν την υποκείμενη ηπατική νόσο (π.χ. κίρρωση, στεάτωση) και τις προεγχειρητικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (π.χ. χολερυθρίνη, INR). Οι χειρουργικοί παράγοντες, όπως η έκταση της ηπατεκτομής, η αγγειακή αποκατάσταση και η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, επηρεάζουν επίσης τον κίνδυνο για PHLF.

## **Κλινική παρουσίαση**

Η κλινική εικόνα της PHLF ποικίλλει ευρέως, από ασυμπτωματικές βιοχημικές ανωμαλίες έως και πλήρη ηπατική ανεπάρκεια. Οι συνήθεις εκδηλώσεις περιλαμβάνουν ίκτερο, ασκίτη, προβλήματα πήκτικότητας, εγκεφαλοπάθεια και ηπατική συμφόρηση. Η έγκαιρη αναγνώριση της PHLF είναι ζωτικής σημασίας για την έγκαιρη παρέμβαση και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων.

## **Στρατηγικές διαχείρισης**

Η διαχείριση της PHLF απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση με τη συμμετοχή χειρουργών, ηπατολόγων, εντατικολόγων και συναφών επαγγελματιών υγείας. Οι στόχοι της θεραπείας είναι η υποστήριξη της ηπατικής λειτουργίας, η πρόληψη των επιπλοκών και η προώθηση της αναγέννησης του ήπατος. Οι στρατηγικές διαχείρισης μπορεί να περιλαμβάνουν:

1. Στενή παρακολούθηση για την ανίχνευση πρώιμων σημείων της PHLF.
2. Υποστηρικτική φροντίδα: Βελτιστοποίηση της ισορροπίας υγρών και ηλεκτρολυτών, διόρθωση της πήκτικότητας και πρόληψη των λοιμώξεων.
3. Διατροφική υποστήριξη: Εντερική ή παρεντερική διατροφή για την κάλυψη των μεταβολικών απαιτήσεων και τη διευκόλυνση της αναγέννησης του ήπατος.
4. Αιμοδυναμική βελτιστοποίηση: Διατήρηση επαρκούς πίεσης αιμάτωσης και αποφυγή της υπότασης για την πρόληψη της ηπατικής ισχαιμίας.
5. Συσκευές υποβοήθησης του ήπατος: Μπορεί να εξεταστούν συστήματα εξωσωματικής υποστήριξης σε σοβαρές περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας για την προσωρινή ενίσχυση της ηπατικής λειτουργίας.
6. Μεταμόσχευση ήπατος: Σε επιλεγμένες περιπτώσεις μη αναστρέψιμης ηπατικής ανεπάρκειας, η

μεταμόσχευση ήπατος μπορεί να είναι η μόνη οριστική θεραπευτική επιλογή.

7. Χειρουργικές τεχνικές και φαρμακευτικοί μέθοδοι για αντιμετώπιση του φαινομένου HABR:

Τεχνικές πολύπλοκες που εφαρμόζονται σε επιλεγμένους ασθενείς, πχ πυλαιοκοιλική

αναστόμωση, σπληνονεφρικές παρακάμψεις ή σπληνεκτομή. Αντίστοιχο πεδίο έρευνας είναι

φαρμακευτικές μέθοδοι που θα μπορούσαν να αντιστρέψουν την αγγειοσύσπαση της ηπατικής

αρτηρίας στο φαινόμενο HABR (πχ ρεγαδενοσόνη).

### **Πρόγνωση**

Η πρόγνωση της PHLF εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρότητας της ηπατικής δυσλειτουργίας, της παρουσίας συνοσηρότητας και της έγκαιρης παρέμβασης. Παρά τις προόδους στη διαχείριση, η PHLF εξακολουθεί να σχετίζεται με σημαντικά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι ασθενείς με ηπιότερες μορφές PHLF μπορεί να ανακάμψουν με υποστηρικτική φροντίδα, ενώ εκείνοι με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να εξελιχθούν σε πολυοργανική δυσλειτουργία και θάνατο.

### **Συμπέρασμα**

Η PHLF είναι μια σύνθετη και δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή μετά από ηπατική εκτομή. Η κατανόηση της αιτιολογίας, των παραγόντων κινδύνου, της κλινικής παρουσίασης και των στρατηγικών διαχείρισης είναι απαραίτητη για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων στους πάσχοντες ασθενείς. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη διαλεύκανση της παθοφυσιολογίας της PHLF και τον εντοπισμό νέων θεραπευτικών στόχων για τον μετριασμό των επιπτώσεών της στη φροντίδα των ασθενών.



## 1.2 Hepatic artery buffer response -HABR

Η ρυθμιστική απόκριση της ηπατικής αρτηρίας (HABR) αντιπροσωπεύει έναν κρίσιμο προσαρμοστικό μηχανισμό του ήπατος για τη διατήρηση της αιμάτωσης και της λειτουργίας του υπό ποικίλες αιμοδυναμικές συνθήκες. Αυτό το φυσιολογικό φαινόμενο περιλαμβάνει τη διαφοροποίηση της ηπατικής αρτηριακής ροής αίματος ως απόκριση στις μεταβολές της πυλαίας φλεβικής ροής αίματος, εξασφαλίζοντας επαρκή οξυγόνωση και παροχή θρεπτικών ουσιών στους ηπατικούς ιστούς. Κατά τη διάρκεια περιόδων μειωμένης πυλαίας φλεβικής ροής, όπως σε χειρουργικές επεμβάσεις εκτομής του ήπατος ή σε απόφραξη της πυλαίας φλέβας, το ήπαρ αντισταθμίζει αυξάνοντας την ηπατική αρτηριακή ροή, διατηρώντας έτσι τη συνολική ηπατική αιμάτωση. Αυτή η δυναμική ρυθμιστική ικανότητα της ηπατικής αρτηρίας χρησιμεύει ως κρίσιμη εγγύηση έναντι της ισχαιμίας και διατηρεί τις μεταβολικές απαιτήσεις του ήπατος, συμβάλλοντας στην ανθεκτικότητά του απέναντι στις αιμοδυναμικές προκλήσεις. Αντίστοιχα, στο πεδίο των ηπατεκτομών, όταν υπάρχει σε αντιστοιχία ένας μεγάλος όγκος φλεβικού αίματος από την πυλαία φλέβα σε ένα μικρό εναπομείναν ήπαρ, τότε αντιδραστικά δημιουργείται εκτεταμένη αγγειοσύσπαση στην ηπατική αρτηρία, φαινόμενο που συμβάλλει στη μετεγχειρητική ηπατική ανεπάρκεια καθώς λιγότερο οξυγονωμένο αίμα πηγαίνει στο εναπομείναν ήπαρ. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στην έκπλυση της αδενοσίνης από τον χώρο του Mall στο ήπαρ από τη υπέρμετρη ροή πυλαίου αίματος. Η αδενοσίνη παίζει βασικό ρόλο στην αγγειοδιαστολή της ηπατικής αρτηρίας, οπότε με την έκπλυση της και την απώλεια της δημιουργείται αγγειοσύσπαση με καταστροφικές συνέπειες.

Η κατανόηση της ρυθμιστικής απόκρισης της ηπατικής αρτηρίας είναι υψίστης σημασίας στην κλινική πρακτική, ιδίως στο πλαίσιο της χειρουργικής επέμβασης στο ήπαρ και των ηπατικών παθήσεων που χαρακτηρίζονται από αγγειακές μεταβολές. Με τη διαλεύκανση της περίπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ της ηπατικής αρτηριακής και της πυλαίας φλεβικής ροής, οι κλινικοί γιατροί μπορούν να βελτιστοποιήσουν τις χειρουργικές στρατηγικές, να ελαχιστοποιήσουν τον κίνδυνο ισχαιμικής βλάβης

κατά τη διάρκεια ηπατεκτομών και να βελτιώσουν τα αποτελέσματα για τους ασθενείς με ηπατικές παθολογίες. Επιπλέον, η διαμόρφωση της ρυθμιστικής απόκρισης της ηπατικής αρτηρίας ενέχει θεραπευτικές δυνατότητες στη διαχείριση καταστάσεων όπως η πυλαία υπέρταση, όπου οι παρεμβάσεις που αποσκοπούν στην αύξηση της ηπατικής αρτηριακής ροής μπορούν να ανακουφίσουν τις επιπλοκές που σχετίζονται με την πυλαία υπέρταση και να διατηρήσουν την ηπατική λειτουργία. Η συνεχής έρευνα των μηχανισμών που διέπουν την HABR υπόσχεται να αποκαλύψει νέους θεραπευτικούς στόχους και να ενισχύσει την ικανότητά μας να διατηρούμε την ηπατική ομοιόσταση στην υγεία και τη νόσο.

### **1.3 Γαλακτικό οξύ: Μεταβολισμός, φυσιολογία και κλινική σημασία**

#### **Εισαγωγή**

Το γαλακτικό οξύ, είναι ένα βασικό μόριο που εμπλέκεται στον κυτταρικό μεταβολισμό και την παραγωγή ενέργειας. Αν και ιστορικά θεωρείτο ένα μεταβολικό απόβλητο, πρόσφατες έρευνες αποκάλυψαν τον περίπλοκο ρόλο του σε διάφορες φυσιολογικές διεργασίες και τη σημασία του στην κλινική ιατρική.

#### **Μεταβολισμός του γαλακτικού οξέος**

Το γαλακτικό οξύ παράγεται μέσω του αναερόβιου μεταβολισμού της γλυκόζης, κυρίως στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων. Κατά τη διάρκεια της γλυκόλυσης, η γλυκόζη μεταβολίζεται σε πυροσταφυλικό οξύ, το οποίο μπορεί είτε να εισέλθει στον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος (TCA) υπό αερόβιες συνθήκες είτε να μετατραπεί σε γαλακτικό οξύ, ελλείψει επαρκούς οξυγόνου. Η μετατροπή αυτή καταλύεται από το ένζυμο γαλακτική δευδρογονάση (LDH), το οποίο ανάγει το πυροσταφυλικό σε γαλακτικό, ενώ οξειδώνει το NADH σε NAD<sup>+</sup>. Η παραγωγή γαλακτικού χρησιμεύει ως μέσο για την αναγέννηση του NAD<sup>+</sup> και τη διατήρηση της γλυκολυτικής ροής, επιτρέποντας τη συνέχιση της παραγωγής ATP σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου.

## Φυσιολογικοί ρόλοι του γαλακτικού οξέος

Σε αντίθεση με την ιστορική αντίληψη που έχει επικρατήσει για το γαλακτικό οξύ ως προϊόν μεταβολισμού, αυτό παίζει πολλούς ζωτικούς φυσιολογικούς ρόλους στον οργανισμό μας:

1. **Ενεργειακό υπόστρωμα:** Το γαλακτικό χρησιμεύει ως εναλλακτική πηγή ενέργειας για διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των σκελετικών μυών, της καρδιάς και του εγκεφάλου. Κατά τη διάρκεια έντονης άσκησης, οι σκελετικοί μύες παράγουν γαλακτικό, το οποίο μπορεί να προσληφθεί και να οξειδωθεί από γειτονικές μυϊκές ίνες ή άλλους ιστούς για να καλύψει τις ενεργειακές απαιτήσεις.
2. **Ομοιοστάση της γλυκόζης:** Αυτό σημαίνει ότι μπορεί να μετατραπεί πίσω σε γλυκόζη στο ήπαρ μέσω του κύκλου Cori. Αυτή η διαδικασία βοηθά στη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια περιόδων αυξημένης ενεργειακής ζήτησης ή νηστείας.
3. **Ρύθμιση του pH:** Το γαλακτικό οξύ δρα ως ρυθμιστής, συμβάλλοντας στη ρύθμιση του ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου pH. Κατά τη διάρκεια της αναερόβιας γλυκόλυσης, η συσσώρευση γαλακτικού μπορεί να συμβάλει στην οξέωση- ωστόσο, το γαλακτικό μπορεί επίσης να χρησιμεύσει ως υπόστρωμα για τον οξειδωτικό μεταβολισμό, προωθώντας την απομάκρυνση της περίσσειας γαλακτικού και την αποκατάσταση της ισορροπίας του pH.

## Κλινικές επιπτώσεις του γαλακτικού οξέος

Τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού στο αίμα, γνωστά ως υπερλακταιμία, μπορούν να εμφανιστούν σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις και χρησιμεύουν ως δείκτης ιστικής υποάρδευσης αναερόβιου μεταβολισμού ή μειωμένης κάθαρσης του γαλακτικού. Τα συνήθη αίτια της υπερλακταιμίας περιλαμβάνουν:

1. Υποξία των ιστών: Η ανεπαρκής αιμάτωση των ιστών, όπως παρατηρείται σε καταστάσεις σοκ (π.χ. σηπτικό σοκ, υποογκαιμικό σοκ), μπορεί να οδηγήσει σε αναερόβιο μεταβολισμό και συσσώρευση γαλακτικού οξέος.
2. Ηπατική δυσλειτουργία: Η μειωμένη ηπατική κάθαρση του γαλακτικού λόγω ηπατικής ανεπάρκειας ή συμφόρησης μπορεί να οδηγήσει σε υπερλακταιμία.
3. Σήψη: Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της σήψης μπορούν να διαταράξουν τον κυτταρικό μεταβολισμό, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή γαλακτικού.
4. Επαγόμενη από φάρμακα: μπορούν να αναστέλλουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία και να συμβάλλουν στη συσσώρευση γαλακτικού.

Η μέτρηση των επιπέδων γαλακτικού στο αίμα χρησιμοποιείται συνήθως στην κλινική πρακτική ως προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, καθοδηγώντας τις προσπάθειες ανάνηψης και ενημερώνοντας για τις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η επίμονη αύξηση των επιπέδων γαλακτικού παρά την κατάλληλη διαχείριση σχετίζεται με χειρότερη έκβαση και αυξημένη θνησιμότητα.

## **Συμπέρασμα**

Το γαλακτικό οξύ, που κάποτε θεωρείτο προϊόν μεταβολικών αποβλήτων, αναγνωρίζεται πλέον ως ένα δυναμικό μόριο με κρίσιμους ρόλους στον ενεργειακό μεταβολισμό, τη ρύθμιση του pH και τη γλυκονεογένεση. Η κατανόηση του μεταβολισμού, της φυσιολογίας και της κλινικής σημασίας του γαλακτικού οξέος είναι απαραίτητη για τη διαχείριση διαφόρων παθολογικών καταστάσεων και τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων των ασθενών στην κλινική πρακτική. Η περαιτέρω έρευνα σχετικά με τη ρύθμιση του μεταβολισμού του γαλακτικού οξέος και τις θεραπευτικές του επιπτώσεις υπόσχεται την πρόοδο της κατανόησης της κυτταρικής βιοενεργειακής και της μεταβολικής ομοιόστασης.

#### 1.4 Κατανόηση της διηπατικής κλίσης γαλακτικού: Μεταβολισμός και κλινική πρακτική

Η διηπατική κλίση γαλακτικού αναφέρεται στη διαφορά της συγκέντρωσης γαλακτικού μεταξύ της ηπατικής φλέβας (HV) και της περιφερικής κυκλοφορίας, η οποία αντανακλά τον ηπατικό μεταβολισμό του γαλακτικού. Αυτή η κλίση παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για τη λειτουργία του ήπατος και τη μεταβολική δραστηριότητα, με κλινικές επιπτώσεις σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Στα υγιή άτομα, το ήπαρ χρησιμεύει ως κύρια περιοχή για την απομάκρυνση του γαλακτικού μέσω της γλυκονεογένεσης και του οξειδωτικού μεταβολισμού. Υπό αερόβιες συνθήκες, το γαλακτικό μετατρέπεται αποτελεσματικά σε πυροσταφυλικό στα ηπατοκύτταρα, το οποίο μπορεί στη συνέχεια να εισέλθει στον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος (TCA) για την παραγωγή ενέργειας ή να χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση γλυκόζης. Κατά συνέπεια, η συγκέντρωση γαλακτικού στις ηπατικές φλέβες είναι συνήθως χαμηλότερη από εκείνη στο περιφερικό αίμα, με αποτέλεσμα την αρνητική διηπατική κλίση γαλακτικού. Ωστόσο, οι μεταβολές στον ηπατικό μεταβολισμό ή την αιμάτωση μπορούν να διαταράξουν αυτή την ισορροπία, οδηγώντας σε κλινικές συνέπειες. Σε καταστάσεις που σχετίζονται με μειωμένη ηπατική λειτουργία, όπως η κίρρωση ή η οξεία ηπατική βλάβη, η ηπατική κάθαρση του γαλακτικού μπορεί να διακυβεύεται, με αποτέλεσμα αυξημένη συγκέντρωση γαλακτικού στις ηπατικές φλέβες σε σύγκριση με το περιφερικό αίμα. Αυτή η αντιστροφή της διηπατικής κλίσης του γαλακτικού σηματοδοτεί ηπατική δυσλειτουργία και σχετίζεται με κακή πρόγνωση σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

Η διηπατική κλίση γαλακτικού χρησιμεύει επίσης ως πολύτιμος διαγνωστικός και προγνωστικός δείκτης σε ηπατοχολικές παθήσεις. Στην οξεία ηπατική ανεπάρκεια, για παράδειγμα, μια αυξημένη διηπατική κλίση γαλακτικού υποδηλώνει σοβαρή ηπατική βλάβη και είναι προγνωστικός δείκτης δυσμενών αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και της θνησιμότητας. Ομοίως, στη μεταμόσχευση ήπατος, η παρακολούθηση των μεταβολών της διηπατικής κλίσης γαλακτικού κατά την περιεγχειρητική περίοδο μπορεί να βοηθήσει στην αξιολόγηση της λειτουργίας του μοσχεύματος και να καθοδηγήσει τις θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Επιπλέον, η διηπατική κλίση γαλακτικού έχει επιπτώσεις πέραν του ηπατικού μεταβολισμού, που επεκτείνονται στη δυναμική του γαλακτικού στο σύστημα και στην αιμάτωση των ιστών. Στο σηπτικό σοκ, για παράδειγμα, οι μεταβολές στη διηπατική κλίση γαλακτικού αντανακλούν τη σοβαρότητα της ηπατικής δυσλειτουργίας και συμβάλλουν στη συνολική υπερλακταιμία που παρατηρείται σε αυτή την κατάσταση. Η παρακολούθηση των μεταβολών στη διηπατική κλίση γαλακτικού μπορεί να βοηθήσει στη διαστρωμάτωση του κινδύνου και στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων σε σηπτικούς ασθενείς.

Συμπερασματικά, η διηπατική κλίση γαλακτικού χρησιμεύει ως πολύτιμος δείκτης του ηπατικού μεταβολισμού και της ηπατικής λειτουργίας, με επιπτώσεις σε διάφορες κλινικές καταστάσεις. Η κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν τις μεταβολές αυτής της κλίσης μπορεί να προσφέρει πληροφορίες για την παθοφυσιολογία της ηπατικής νόσου και να καθοδηγήσει τις στρατηγικές διαχείρισης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Η περαιτέρω έρευνα σχετικά με τη χρησιμότητα της διηπατικής κλίσης γαλακτικού ως βιοδείκτη υπόσχεται τη βελτίωση των αποτελεσμάτων στις ηπατοχολικές διαταραχές και στην ιατρική της εντατικής θεραπείας.



## 1.5 Αδενοσίνη

### Εισαγωγή

Η αδενοσίνη είναι μία πουρινική νουκλεοσίδη με ποικίλους φυσιολογικούς ρόλους, συμπεριλαμβανομένης της νευροδιαβίβασης, του ενεργειακού μεταβολισμού και της καρδιαγγειακής ρύθμισης. Στην ιατρική, η αδενοσίνη και τα ανάλογα της χρησιμοποιούνται για τις ισχυρές φαρμακολογικές τους επιδράσεις, κυρίως στη διαχείριση καρδιακών αρρυθμιών και διαγνωστικών διαδικασιών.

### Μηχανισμός δράσης

Η αδενοσίνη ασκεί τα αποτελέσματά της μέσω αλληλεπίδρασης με συγκεκριμένους υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας, δηλαδή τους υποδοχείς αδενοσίνης (AR), οι οποίοι ταξινομούνται σε τέσσερις υποτύπους: A1, A2A, A2B και A3. Κάθε υπότυπος έχει διακριτές οδούς σηματοδότησης και ιστικές κατανομές, συμβάλλοντας στις ποικίλες φαρμακολογικές επιδράσεις της αδενοσίνης.

1.Υποδοχείς A1: Η ενεργοποίηση των υποδοχέων A1 αναστέλλει τη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης, οδηγώντας σε μειωμένα ενδοκυττάρια επίπεδα μονοφωσφορικής κυκλικής αδενοσίνης (cAMP). Η ενεργοποίηση των υποδοχέων A1 ανοίγει επίσης διαύλους καλίου, με αποτέλεσμα την υπερπόλωση της μεμβράνης και την αναστολή της εισροής ασβεστίου. Αυτές οι επιδράσεις συμβάλλουν στις αρνητικές χρονότροπες, δρομότροπες και ινότροπες δράσεις της αδενοσίνης στην καρδιά.

2. Υποδοχείς A2A : Οι υποδοχείς αυτοί διεγείρουν τη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα cAMP και ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA). Η

ενεργοποίηση των υποδοχέων A2A προάγει επίσης την αγγειοδιαστολή μέσω της απελευθέρωσης μονοξειδίου του αζώτου (NO) και της αναστολής της συστολής των λείων μυών των αγγείων. Αυτές οι επιδράσεις συμβάλλουν στις στεφανιαίες αγγειοδιασταλτικές και αντιαιμοπεταλιακές ιδιότητες της αδενοσίνης.

3. Υποδοχείς A2B: μεσολαβούν στην αγγειοδιαστολή και τη χάλαση των λείων μυών μέσω παρόμοιων μηχανισμών με τους υποδοχείς A2A, αν και με χαμηλότερη συγγένεια και ευρύτερη κατανομή στους ιστούς. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων A2B ρυθμίζει επίσης τις ανοσολογικές αποκρίσεις και τη φλεγμονή, με πιθανές επιπτώσεις σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις.

4. Υποδοχείς A3 :είναι λιγότερο καλά χαρακτηρισμένοι, αλλά εμπλέκονται σε αντιφλεγμονώδη και ιστοπροστατευτικά αποτελέσματα, ιδίως στο πλαίσιο τραυματισμού ισχαιμίας-επαναιμάτωσης.

### **Κλινικές χρήσεις**

Η αδενοσίνη και τα ανάλογα της έχουν διάφορες κλινικές εφαρμογές σε διάφορες ιατρικές ειδικότητες:

1. Καρδιακές αρρυθμίες: Η αδενοσίνη είναι ο φαρμακολογικός παράγοντας πρώτης γραμμής για τον οξύ τερματισμό των υπερκοιλιακών ταχυκαρδιών (SVT), συμπεριλαμβανομένης της παροξυσμικής υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας (PSVT) και της κολποκοιλιακής κομβικής επανεισδυτικής ταχυκαρδίας (AVNRT). Η ταχεία έναρξη της δράσης της και ο σύντομος χρόνος ημιζωής της την καθιστούν ιδιαίτερα κατάλληλη για την ένδειξη αυτή.

2. Διαγνωστική απεικόνιση: Η αδενοσίνη χρησιμοποιείται ως φαρμακολογικός παράγοντας στρες στην απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου (MPI) για την πρόκληση στεφανιαίας αγγειοδιαστολής και την αξιολόγηση του μυοκαρδίου.

3. Δοκιμή βρογχοπρόκλησης: Χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών στο άσθμα και σε συναφείς αναπνευστικές παθήσεις. Η επαγόμενη από αδενοσίνη βρογχοσύσπαση αντανακλά την αυξημένη ευαισθησία των αεραγωγών και βοηθά στη διάγνωση και τη διαχείριση του βρογχικού άσθματος.

4. Φαρμακολογικό συμπλήρωμα: Η αδενοσίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως φαρμακολογικό συμπλήρωμα σε ορισμένες ιατρικές διαδικασίες, όπως η κατάλυση με ραδιοσυχνότητες (RFA) καρδιακών αρρυθμιών και οι μη επεμβατικές ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες (EPS).

### **Φαρμακολογικές επισημάνσεις**

Παρά την κλινική της χρησιμότητα, η αδενοσίνη έχει αρκετές φαρμακολογικές πτυχές που χρήζουν προσοχής:

1. Σύντομη διάρκεια δράσης: Η αδενοσίνη έχει πολύ σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής (περίπου 10 δευτερόλεπτα) λόγω του γρήγορου μεταβολισμού από την αδενοσινοδεαμινάση (ADA) και τους μεταφορείς νουκλεοσιδίων. Κατά συνέπεια, οι επιδράσεις της είναι παροδικές και συνήθως υποχωρούν μέσα σε λίγα λεπτά μετά τη χορήγηση.

2. Ανεπιθύμητες ενέργειες: Η αδενοσίνη μπορεί να προκαλέσει παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως έξαψη, δύσπνοια, δυσφορία στο στήθος και παροδικό καρδιακό αποκλεισμό. Αυτές οι επιδράσεις είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενες και υποχωρούν αυτόματα με τη διακοπή της έγχυσης.

3. Αντενδείξεις: Βαριά βρογχοσυσπαστική πνευμονοπάθεια (π.χ. status asthmaticus). Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή βραδυκαρδία, καρδιακό αποκλεισμό ή βρογχόσπασμο.

4 . Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων: Η αδενοσίνη μπορεί να ενισχύσει τις επιδράσεις άλλων φαρμακολογικών παραγόντων που επηρεάζουν την αγωγή του κόμβου AV ή την καρδιακή λειτουργία, όπως οι β-αποκλειστές, οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου και η διγοξίνη. Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για την αποφυγή υπερβολικής βραδυκαρδίας ή αποκλεισμού AV.

### **Συμπέρασμα**

Η φαρμακευτική αδενοσίνη διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη διαχείριση των καρδιακών αρρυθμιών, στη διαγνωστική απεικόνιση και στις δοκιμές βρογχοπρόκλησης. Οι ποικίλες φαρμακολογικές επιδράσεις της, η ταχεία έναρξη της δράσης της και η σύντομη διάρκεια δράσης της την καθιστούν πολύτιμο εργαλείο σε διάφορα κλινικά σενάρια. Η κατανόηση του μηχανισμού δράσης, των κλινικών χρήσεων και των φαρμακολογικών εκτιμήσεων της αδενοσίνης είναι απαραίτητη για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση στην κλινική πρακτική. Η συνεχιζόμενη έρευνα στους υποδοχείς αδενοσίνης και τους συνδέτες τους υπόσχεται την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών παραγόντων με αυξημένη εκλεκτικότητα και αποτελεσματικότητα.

## 1.6 Ρεγαδενοσόνη

Η ρεγαδενοσόνη είναι ένας ισχυρός φαρμακολογικός παράγοντας που χρησιμοποιείται ως παράγοντας στρες στην απεικόνιση της μυοκαρδιακής αιμάτωσης (MPI) για την αξιολόγηση της στεφανιαίας νόσου (CAD). Σε αντίθεση με την αδενοσίνη, η ρεγαδενοσόνη είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής του υποδοχέα αδενοσίνης A<sub>2A</sub>, προκαλώντας στεφανιαία αγγειοδιαστολή χωρίς σημαντική ενεργοποίηση άλλων υποτύπων υποδοχέων αδενοσίνης. Αυτή η εκλεκτικότητα προσφέρει διάφορα πλεονεκτήματα, συμπεριλαμβανομένης μιας πιο προβλέψιμης αιμοδυναμικής απόκρισης, μειωμένης συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και απλουστευμένου δοσολογικού σχήματος, καθώς η ρεγαδενοσόνη χορηγείται ως εφάπαξ ενδοφλέβια bolus ένεση.

Η ταχεία έναρξη της δράσης και η σύντομη διάρκεια της επίδρασης της ρεγαδενοσόνης την καθιστούν ελκυστική εναλλακτική λύση στην αδενοσίνη για φαρμακολογικές δοκιμασίες καταπόνησης σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε δοκιμασίες καταπόνησης με άσκηση ή σε ασθενείς με αντενδείξεις στην αδενοσίνη. Το ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας της, που χαρακτηρίζεται από ελάχιστες καρδιαγγειακές και αναπνευστικές παρενέργειες, καθιστά τη ρεγαδενοσόνη καλά ανεκτή στους περισσότερους ασθενείς. Επιπλέον, η ρεγαδενοσόνη δεν απαιτεί συνεχή έγχυση ή προσαρμογή της δόσης με βάση το σωματικό βάρος, προσφέροντας λογιστικά πλεονεκτήματα στην κλινική πρακτική. Παρά τα πλεονεκτήματα αυτά, η προσεκτική επιλογή και παρακολούθηση των ασθενών είναι απαραίτητες για τη διασφάλιση της ασφαλούς και αποτελεσματικής χορήγησης της ρεγαδενοσόνης ιδίως σε άτομα με σημαντικές καρδιαγγειακές συνοσηρότητες.

## 2. ΜΕΡΟΣ 2<sup>ο</sup> - ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 2.1 Εισαγωγή

Η εξέλιξη της χειρουργικής του ήπατος επέτρεψε την αύξηση του αριθμού των εκτεταμένων εκτομών ήπατος που πραγματοποιούνται σε όλο τον κόσμο. Ωστόσο, ο κύριος περιοριστικός παράγοντας σε αυτές τις εκτεταμένες εκτομές είναι η ηπατική ανεπάρκεια μετά την ηπατεκτομή (PHLF) λόγω ανεπαρκούς υπολείμματος ήπατος ή/και ανεπαρκούς λειτουργίας, η οποία με τη σειρά της σχετίζεται με σημαντική μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα (1). Μεγάλο μέρος των ερευνών στον τομέα της χειρουργικής του ήπατος έχει δείξει ότι τα μικρά σε μέγεθος ηπατικά μοσχεύματα και υπολειπόμενα ηπατικά παρεγχύματα είναι επιρρεπή σε ισχαιμική βλάβη, λόγω παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οφείλονται κυρίως στην πυλαία υπερχειλίση και στην υπερβολική πλήρωση του μοσχεύματος με αίμα κατά τη φάση της επαναιμάτωσης (2,3,4). Η προστασία των υπολειπόμενων ηπατικών παρεγχυμάτων μπορεί να επιτευχθεί με διάφορους χειρισμούς, όπως η μερική εκτροπή του πυλαίου αίματος μακριά από το μόσχευμα με πυλαιοκοιλική αναστόμωση, με απολίνωση της σπληνικής αρτηρίας ή με σπληνεκτομή καθώς και με τη χρήση φαρμακευτικών παραγόντων που μειώνουν την πυλαία ροή αίματος. (5-13)

Αν και η παρουσία επαρκούς πυλαίας ροής και πίεσης παίζει σημαντικό ρόλο στην μετεγχειρητική ηπατική αναγέννηση, η ύπαρξη του αντίστοιχου φαινομένου αποτελεί επίσης πρόβλημα μετά από εκτεταμένες ηπατεκτομές, καθώς ένα μικρό εναπομείναν ηπατικό

παρέγχυμα μπορεί να είναι επιρρεπές σε λειτουργική βλάβη λόγω της εκτροπής όλης της πυλαίας φλεβικής ροής σε ένα περιορισμένο δίκτυο ηπατικών κόλπων, με αποτέλεσμα την υπεραϊμάτωση και τη συμφόρηση ( shear stress ) των ενδοθηλιακών κυττάρων που επενδύουν το τοίχωμα των κόλπων και τελικά τη βλάβη του ηπατικού παρεγχύματος ( 14,15,16,17).

Τόσο πειραματικές όσο και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ροή του αίματος στην ηπατική αρτηρία καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τη ροή του αίματος στην πυλαία φλέβα. Επομένως, η αυξημένη πυλαία ροή σε περιπτώσεις μικρών ηπατικών μόσχευμάτων ή μικρού υπολειπόμενου ηπατικού παρεγχύματος μετά από ηπατεκτομή συμβάλλει στη μείωση της ροής στην ηπατική αρτηρία ( ρυθμιστική απόκριση- HABR ) (18-21). Η απόκριση της ηπατικής αρτηρίας στην πυλαία υπεραϊμάτωση φαίνεται να οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της αδενοσίνης. Η αδενοσίνη είναι ένα μόριο που προκύπτει από την αποικοδόμηση της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) . Η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της αδενοσίνης προκαλεί συστολή και μείωση της διαμέτρου της ηπατικής αρτηρίας με επακόλουθη μείωση της παροχής οξυγονωμένου αίματος (22,23) .Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση των ιστολογικών αλλοιώσεων ισχαιμικού τύπου στο εναπομείναν παρέγχυμα που συμβάλλουν στην εμφάνιση μετεγχειρητικής ηπατικής ανεπάρκειας ( 24)

Δύο πειραματικές μελέτες έδειξαν θετικά αποτελέσματα όσον αφορά τη μείωση της ροής του αίματος της ηπατικής αρτηρίας μετά τη χορήγηση αδενοσίνης και ρεγαδενοσόνης, ενός αγωνιστή των υποδοχέων της αδενοσίνης A2A, σε δείγματα χοίρων μετά από μεταμόσχευση με πολύ μικρό ηπατικό μόσχευμα (25,26). Έχει μάλιστα αποδειχθεί ότι η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων, εκτός από την αύξηση της ροής της ηπατικής αρτηρίας, καταστέλλει τις φλεγμονώδεις διεργασίες που συμβαίνουν μετά από μεταμόσχευση ήπατος με πολύ μικρό μόσχευμα και εμποδίζουν την αναγέννηση του ήπατος ( 27).

Ένα πρόσθετο εγγενές πρόβλημα των ηπατεκτομών είναι ότι οι ηπατεκτομές που εκτελούνται με κάποιου είδους αγγειακό αποκλεισμό οδηγούν σε βλάβη ισχαιμίας και επαναιμάτωσης, η σοβαρότητα της οποίας είναι ανάλογη με τη διάρκεια του αποκλεισμού (28). Το γαλακτικό



χρησιμοποιείται συχνά κλινικά ως δείκτης αναερόβιου μεταβολισμού και ανεπαρκούς ιστικής αιμάτωσης. Τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού που παρατηρούνται στη σήψη και σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς πιστεύεται ότι αντανακλούν διαταραχή της μικροκυκλοφορίας, ένα πρόβλημα που είναι επίσης εγγενές στη βλάβη ισχαιμίας/επαναιμάτωσης (29,30). Η συστηματική υπερλακταϊμία έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζεται σε ισχαιμικά και υποξικά μοντέλα ηπατικής ανεπάρκειας, όπου έχει επίσης προγνωστική σημασία (31). Η παθογένεια των αυξημένων επιπέδων γαλακτικού σε αυτές τις περιπτώσεις δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, αλλά είναι πιθανό ότι το ίδιο το ήπαρ μπορεί να παράγει γαλακτικό σε αυτές τις περιπτώσεις (32,33). Έχουμε δείξει ότι το ήπαρ παράγει γαλακτικό σε περιπτώσεις ηπατεκτομής υπό πλήρη αγγειακό αποκλεισμό (απόφραξη εισροής και εκροής του ήπατος ) και ότι το μέγεθος της απελευθέρωσης γαλακτικού παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με τη συστηματική υπερλακταϊμία μετά την επαναιμάτωση, εξηγώντας έτσι μέρος της συστηματικής υπερλακταϊμίας (34). Κατά συνέπεια, δείξαμε ότι η ισχαιμική προγύμναση (ισχαιμική προφύλαξη ) πριν από τη διενέργεια ηπατεκτομής υπό αγγειακό αποκλεισμό μειώνει την παραγωγή γαλακτικού από το ήπαρ 60 λεπτά μετά την επαναιμάτωση, υποδεικνύοντας ενδεχομένως τη διατήρηση του αερόβιου μεταβολισμού σε κυτταρικό επίπεδο, σε αντίθεση με την εκτέλεση ηπατεκτομής με αγγειακό αποκλεισμό χωρίς προηγούμενη ισχαιμική προγύμναση, όπου το ήπαρ παράγει γαλακτικό μετά την επαναιμάτωση (35).

Στις δύο προαναφερθείσες μελέτες η μέτρηση της παραγωγής ή

κατανάλωσης γαλακτικού από το ήπαρ κατέστη δυνατή με τον υπολογισμό της διηπατικής κλίσης γαλακτικού ( γαλακτικό της ηπατικής φλέβας μείον γαλακτικό της πυλαίας φλέβας).

## **2.2 Υλικά και μέθοδοι**

Σχεδιάσαμε μια προοπτική πειραματική μελέτη κοόρτης σε ζώα, χρησιμοποιώντας θηλυκούς χοίρους Landrace βάρους 25-30kg. Η μελέτη διεξήχθη στην Πειραματική και Ερευνητική Μονάδα της Β' Χειρουργικής Κλινικής του "Αρεταίειου" Νοσοκομείου (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα, Ελλάδα). Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε εκ των προτέρων από την Επιτροπή Βιοηθικής του Αρεταίειου Νοσοκομείου και την Κτηνιατρική Επιτροπή Ζωικών Ερευνών της Νομαρχίας Αθηνών και βρέθηκε σύμφωνο με τις Εθνικές και Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές για τη δεοντολογική έρευνα σε ζώα και το χειρισμό των ζώων (περιφερειακός αριθμός αναφοράς (524943/11-09-2019)).

### **Το πειραματικό μοντέλο και ο σχεδιασμός της μελέτης**

Όλα τα ζώα υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση υπό αποστειρωμένες συνθήκες και ενδοτραχειακή διασωλήνωση. Μετά την επίτευξη γενικής αναισθησίας, πραγματοποιήθηκε χειρουργική έκθεση και διατομή της δεξιάς έσω καρωτίδας και της έσω σφαγίτιδας φλέβας μέσω μιας δεξιάς πλάγιας αυχενικής τομής για την εισαγωγή αρτηριακών και φλεβικών καθετήρων για επεμβατική καρδιαγγειακή παρακολούθηση, αναζωογόνηση με υγρά και χορήγηση φαρμάκων. Στη συνέχεια, διενεργήθηκε λαπαροτομία μέσης γραμμής και καθετηριασμός της ουροδόχου κύστεως μέσω κυστεοτομίας και τοποθέτηση καθετήρα folley. Στη συνέχεια, κινητοποιήθηκαν η υφηπατική IVC και η πυλαία φλέβα. Δημιουργήθηκε μια πλαγιο-πλάγια πυλαιοκοιλική αναστόμωση με ράμμα 6-0 prolene, μετά από προσωρινό

αποκλεισμό κάθε αγγείου με σφιγκτήρες Cooley. Ο μερικός αποκλεισμός δεν υπερέβαινε τα 10 λεπτά προκειμένου να αποφευχθεί η εντερική φλεβική συμφόρηση. Μια λειτουργική πυλαιοκοιλική αναστόμωση ήταν απαραίτητη για την αποφυγή ισχαιμικής βλάβης από φλεβική συμφόρηση του εντέρου κατά τη διάρκεια της επακόλουθης ηπατεκτομής. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη αριστερή ηπατεκτομή με αγγειακό αποκλεισμό κατά Pringle, με ανοιχτή την πυλαιοκοιλική αναστόμωση και στη συνέχεια, βάσει του σχεδιασμού της μελέτης πραγματοποιήθηκαν οι χειρισμοί και η καταγραφή των αποτελεσμάτων.

Στο παρόν πρωτόκολλο περαν της παρατήρησης και μελέτης της παραγωγής του γαλακτικού και των αιμοδυναμικών μεταβολών μετά από εκτεταμένη ηπατεκτομή, διερευνήσαμε την επίδραση της ενδοαρτηριακής χορήγησης ρεγαδενοσόνης καθώς και τον ρόλο του πυλαιοκοιλικού shunt στο γαλακτικό και τις καρδιαγγειακές μεταβολές των πειραματικών μοντέλων. Συγκεκριμένα πραγματοποιήθηκαν οι ακόλουθοι χειρισμοί:

Βασική φάση (δηλαδή πριν από την ηπατεκτομή): Πραγματοποιήθηκε πλήρης αιμοδυναμικός έλεγχος με τη χρήση της τεχνολογίας Vigileo (δηλαδή μέτρηση της καρδιακής παροχής, των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων, μέτρηση του DO<sub>2</sub>, VO<sub>2</sub>). Ταυτόχρονα, λήφθηκε δείγμα αερίων αίματος από την καρωτιδική αρτηρία, την πυλαία φλέβα και την ηπατική φλέβα που είχαν καθετηριαστεί για τη μέτρηση της οξεοβασικής ισορροπίας και των παραμέτρων γαλακτικού (**ΧΡΟΝΟΣ 1**).

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε η πυλαιοκοιλική αναστόμωση για να αποφευχθεί η εντερική ισχαιμία. Στη συνέχεια, ακολούθησε αιμοδυναμικός έλεγχος με ανοιχτή αναστόμωση και μετρήσεις γαλακτικού (**ΧΡΟΝΟΣ 2**).

Στη συνέχεια, όλα τα ζώα υποβλήθηκαν σε εκτεταμένη αριστερή ηπατεκτομή με

χειρισμό Pringle. Μετά την ολοκλήρωση της ηπατεκτομής, πραγματοποιήθηκε προσωρινή απόφραξη της πυλαιοκοιλικής αναστόμωσης, οπότε και πραγματοποιήθηκε εκ νέου αιμοδυναμικός έλεγχος όπως παραπάνω, μαζί με δειγματοληψία αίματος. Αυτό πραγματοποιήθηκε μετά από χρονικό διάστημα 30 λεπτών από την ηπατεκτομή και την προσωρινή απόφραξη της πυλαιοκοιλικής αναστόμωσης, προκειμένου να διαφανεί η τυχόν παραγωγή γαλακτικού από το ήπαρ, όπως εύλογα αναμενόταν, λόγω της πιθανής ισχαιμικής βλάβης που προκαλείται από την εκτροπή όλης της πυλαίας αιμάτωσης στο εναπομείναν ηπατικό παρέγχυμα **(ΧΡΟΝΟΣ 3)**.

Στη συνέχεια, ανοίχτηκε η πυλαιοκοιλική αναστόμωση. Ο αιμοδυναμικός έλεγχος και η αιμοληψία από τα ηπατικά αγγεία, όπως προαναφέρθηκε, έγινε εκ νέου σε 60 λεπτά από τη διάνοιξη της πυλαιοκοιλικής αναστόμωσης **(ΧΡΟΝΟΣ 4)**.

Στη συνέχεια, μετά από αυτή τη φάση, πραγματοποιήθηκε η διασταύρωση. Συγκεκριμένα, χορηγήθηκαν ενδοαρτηριακά 400 mcg ρεγαδενοσόνης με αποκλεισμένη την πυλαιοκοιλική αναστόμωση. Ο αιμοδυναμικός έλεγχος και η αιμοληψία όπως παραπάνω έγιναν και πάλι 60 λεπτά μετά τη χορήγηση της ρεγαδενοσόνης, όταν αναμένεται η μέγιστη επίδρασή της **(ΧΡΟΝΟΣ 5)**.

Σκοπός της μελέτης των συστηματικών αιμοδυναμικών μετρήσεων στο τρέχον πρωτόκολλο ήταν η συσχέτισή τους με την ηπατεκτομή και τους χειρισμούς της πυλαιοκοιλικής αναστόμωσης καθώς και με την χορήγηση της ρεγαδενοσόνης. Επίσης με τη μέτρηση του γαλακτικού στα ηπατικά αγγεία καθώς και στη συστηματική κυκλοφορία και τη δυνατότητα

που δόθηκε να υπολογιστεί η διηπατική κλίση γαλακτικού αναμένεται να διευκρινιστεί εάν η φάση της πυλαίας συμφόρησης (κατά την οποία αναμένονται ισχαιμικές μεταβολές του ηπατικού παρεγχύματος) συνοδεύεται από παραγωγή γαλακτικού από το ίδιο το ήπαρ ή από συστηματική υπερλακταιμία και εάν οι ευνοϊκοί χειρισμοί που περιγράφηκαν παραπάνω (πυλαιοκοιλική αναστόμωση, χορήγηση ρεγαδενοσόνης) επηρεάζουν τον ηπατικό μεταβολισμό σε κυτταρικό επίπεδο διατηρώντας τον αερόβιο μεταβολισμό και μειώνοντας την παραγωγή γαλακτικού από το ήπαρ, μειώνοντας ενδεχομένως τη συστηματική υπερλακταιμία. Αναμένεται επίσης να τεκμηριωθεί περαιτέρω με διηπατικό υπολογισμό της κλίσης γαλακτικού η πιθανή ή μη υπεροχή του ενός χειρισμού έναντι του άλλου (πυλαιοκοιλική αναστόμωση έναντι χορήγησης ρεγαδενοσόνης).

### **Στατιστική ανάλυση**

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος με διαστήματα εμπιστοσύνης 95%. Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (ANOVA) για τη σύγκριση του μέσου γαλακτικού και της διηπατικής κλίσης γαλακτικού και των αιμοδυναμικών μεταβλητών στις πέντε χρονικές στιγμές (αρχική τιμή, πριν από την ηπατεκτομή με ανοικτή πυλαιοκοιλική αναστόμωση, ενεργοποίηση HABR μετά την ηπατεκτομή, ενεργοποίηση HABR μετά την ηπατεκτομή με ανοικτή πυλαιοκοιλική αναστόμωση, ρεγαδενοσόνη μετά την ηπατεκτομή). Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως  $p < 0,05$ . Το τεστ σφαιρικότητας του Mauchly χρησιμοποιήθηκε για να προσδιοριστεί εάν πληρούται η υπόθεση της σφαιρικότητας των δεδομένων. Οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του λογισμικού SPSS ver. 22.0 (IBM, Armonk, NY, ΗΠΑ).

### 2.3 Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα περιγράφονται λεπτομερώς στον πίνακα 1. Κατά την ανάλυση των εργαστηριακών τιμών, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στο pH στις πέντε χρονικές στιγμές [ $F(2)=2,767$ ,  $p=0,096$ ] και καμία διαφορά στη διηπατική κλίση του γαλακτικού [ $F(2)=2,030$ ,  $p=0,165$ ], αλλά σημαντική διαφορά στο συστηματικό γαλακτικό [ $F(2)=18,056$ ,  $p<0,001$ ]. Όσον αφορά τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, η μέση αρτηριακή πίεση και ο δείκτης συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων μεταβλήθηκαν σημαντικά στις πέντε χρονικές στιγμές [ $F(2)=6,362$ ,  $p=0,001$  και  $F(2)=4,523$ ,  $p=0,005$ , αντίστοιχα], ενώ ο καρδιακός δείκτης και η καρδιακή συχνότητα παρέμειναν ανεπηρέαστοι [ $F(2)=0,435$ ,  $p=0,625$  και  $F(2)=2,067$ ,  $p=0,155$ , αντίστοιχα]. Στις συγκρίσεις κατά ζεύγη, τόσο η πυλαιοκοιλική αναστόμωση όσο και η ρεγαδενοσόνη φάνηκε να βελτιώνουν την αιμάτωση μετά την ηπατεκτομή, όπως μετρήθηκε με το γαλακτικό οξύ ως υποκατάστατο δείκτη, με τη ρεγαδενοσόνη να έχει πιο έντονη επίδραση από την πυλαιοκοιλική αναστόμωση. Επιπλέον, τόσο η MAP όσο και οι SVRI μειώθηκαν αισθητά στη φάση χορήγησης ρεγαδενοσόνης σε σύγκριση με το άνοιγμα της πυλαιοκοιλικής αναστόμωσης.

Πίνακας 1. Εργαστηριακές και φυσιολογικές παράμετροι πριν και μετά την ηπατεκτομή							
Μεταβλητή	Αρχική γραμμή (T1)	Ανοικτό PCS πριν από την ηπατεκτομή (T2)	HABR μετά την ηπατεκτομή με κλειστό PCS (T3)	Ανοικτό PCS μετά την ηπατεκτομή (T4)	Χορήγηση ρεαδενοσόνης με κλειστό PCS (T5)	F-value	P-value*
pH	7.42 (7.39-7.45)	7.36 (7.32-7.40)	7.34 (7.27-7.41)	7.37 (7.31-7.43)	7.39 (7.34-7.44)	2.767	0.096
Γαλακτικό, mmol/L	1.54 (1.24-1.83)	1.61 (1.30-1.91)	3.26 (2.48-4.03)	3.18 (2.36-3.99)	2.49 (1.77-3.20)	18.056	<0.001 <sup>1</sup>
Διηπατική κλίση γαλακτικού, mmol/L	0.44 (0.12-0.75)	0.32 (0.23-0.40)	0.60 (0.29-0.90)	0.40 (0.10-0.69)	0.22 (0.08-0.35)	2.030	0.165
MAP, mmHg	109.8 (103.1-116.4)	115.5 (108.2-122.7)	110.0 (103.6-116.3)	108.7 (103.9-113.4)	93.9 (84.2-103.5)	6.362	0.001 <sup>2</sup>
HR, bpm	85.0 (69.6-100.3)	94.3 (76.4-112.1)	87.7 (69.3-106.1)	89.2 (74.9-103.4)	109.5 (98.1-120.8)	2.067	0.155
CI, L/min/m <sup>2</sup>	9.16 (7.41-10.90)	9.18 (7.03-11.32)	10.14 (8.03-12.24)	9.80 (6.65-13.03)	10.19 (7.37-13.00)	0.435	0.625
SVRI, dyn*sec/cm/m <sup>52</sup>	990.3 (870.5-1110.0)	875.8 (770.8-980.7)	769.3 (643.9-894.6)	919.0 (693.4-1144.5)	719.2 (564.0-856.3)	4.523	0.005 <sup>3</sup>

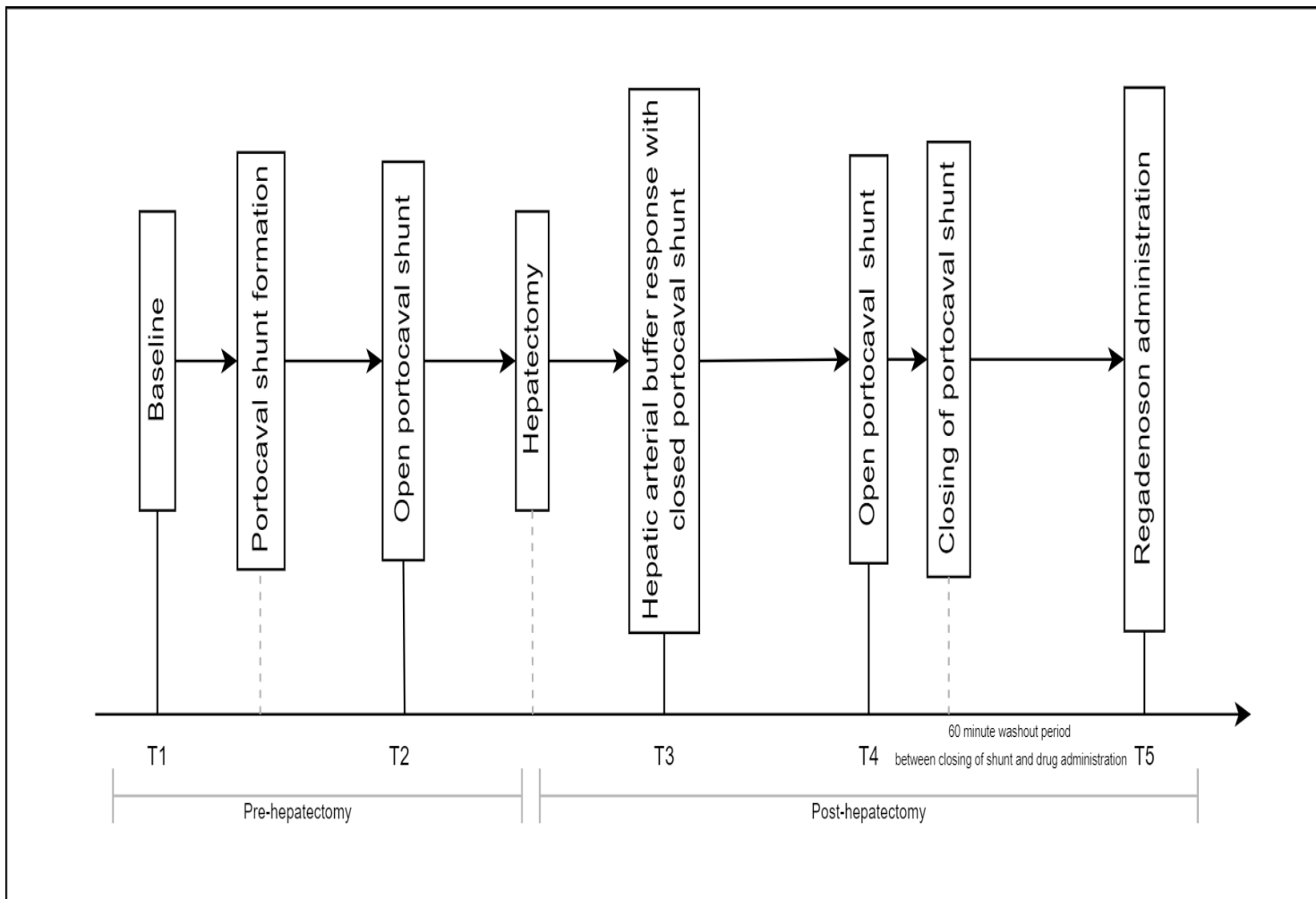
**Συνομογραφίες: MAP, μέση αρτηριακή πίεση, HR, καρδιακή συχνότητα, CI, καρδιακός δείκτης, SVRI, δείκτης συστηματικής αγγειακής αντίστασης.**

\*Για στατιστικά σημαντικές διαφορές, πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις ανά ζεύγη μεταξύ των πέντε χρονικών σημείων με τα σημαντικά αποτελέσματα να παρουσιάζονται στις υποσημειώσεις του παρόντος πίνακα.

<sup>1</sup>T1 έναντι T3 (p=0,001), T1 έναντι T4 (p=0,002), T1 έναντι T5 (p=0,007), T2 έναντι T3 (p<0,001), T2 έναντι T4 (p=0,001), T2 έναντι T5 (p=0,015), T3 έναντι T5 (p=0,003), T4 έναντι T5 (p=0,024)

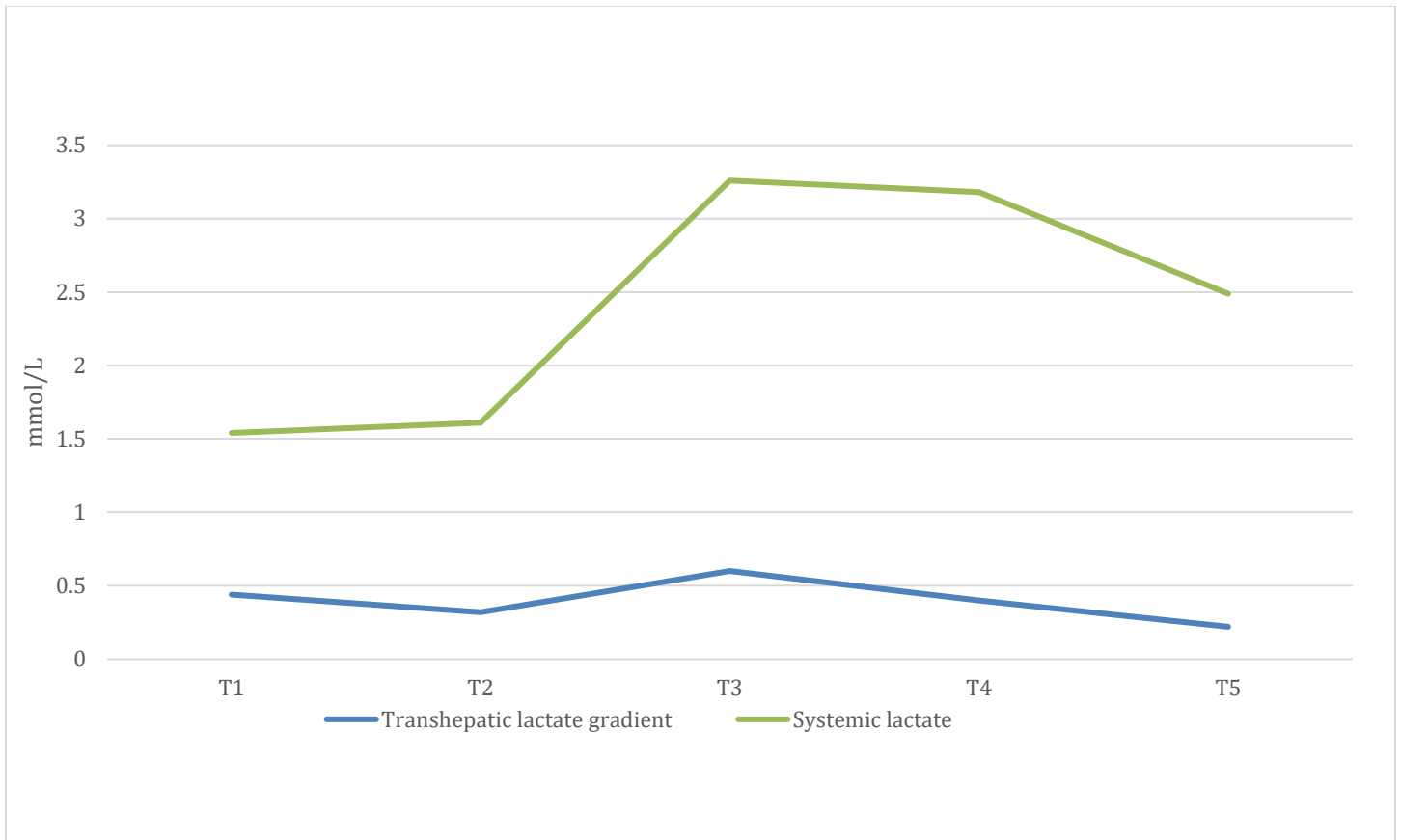
<sup>2</sup>T1 έναντι T5 (p=0,028), T2 έναντι T4 (p=0,036), T2 έναντι T5 (p=0,003), T3 έναντι T5 (p=0,004), T4 έναντι T5 (p=0,004)

<sup>3</sup>T1 έναντι T2 (p=0,001), T1 έναντι T3 (p=0,023), T1 έναντι T5 (p=0,004), T2 έναντι T5 (p=0,037), T4 έναντι T5 (p=0,020)

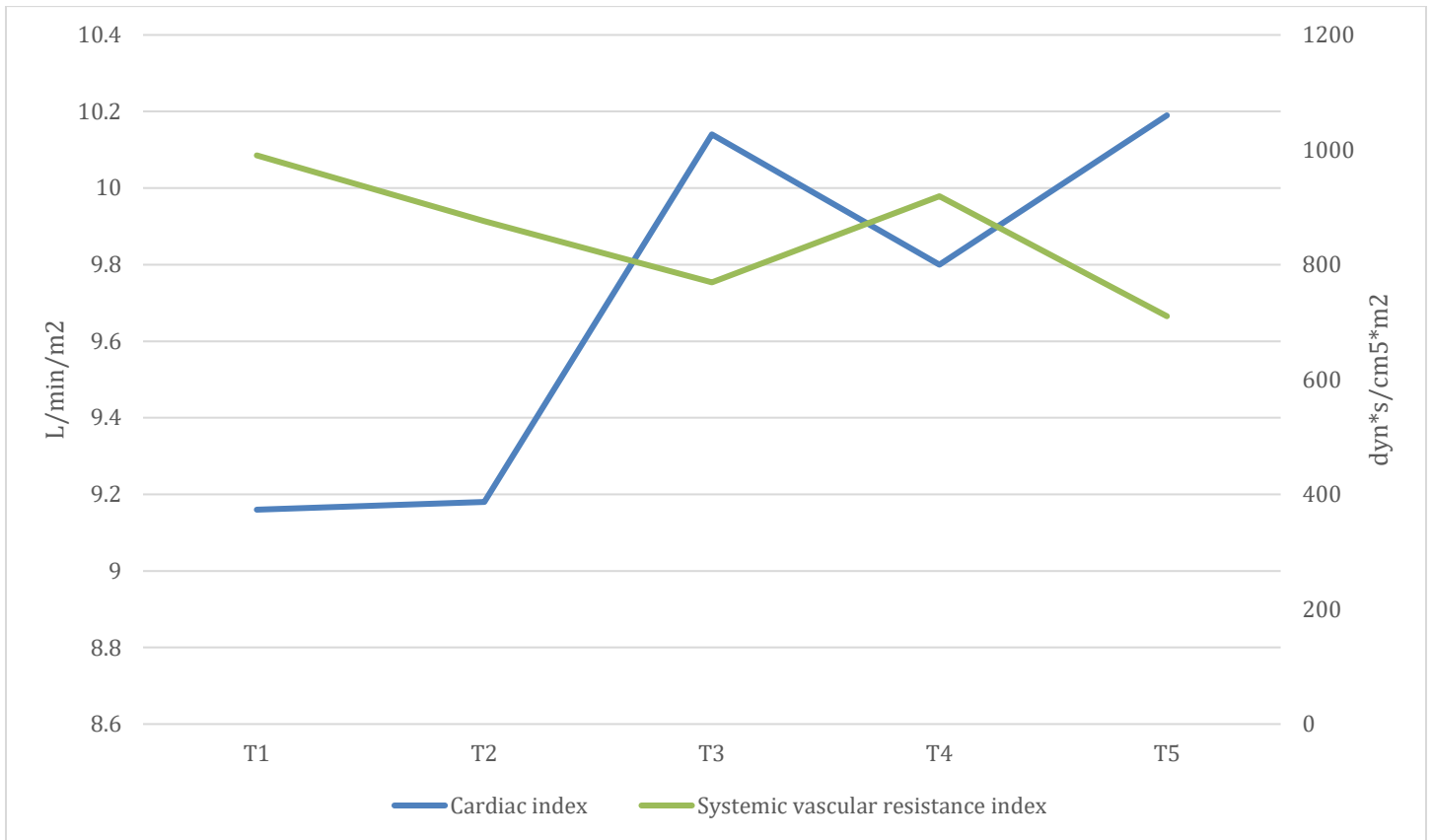


**Σχήμα 1.** Χρονοδιάγραμμα μελέτης

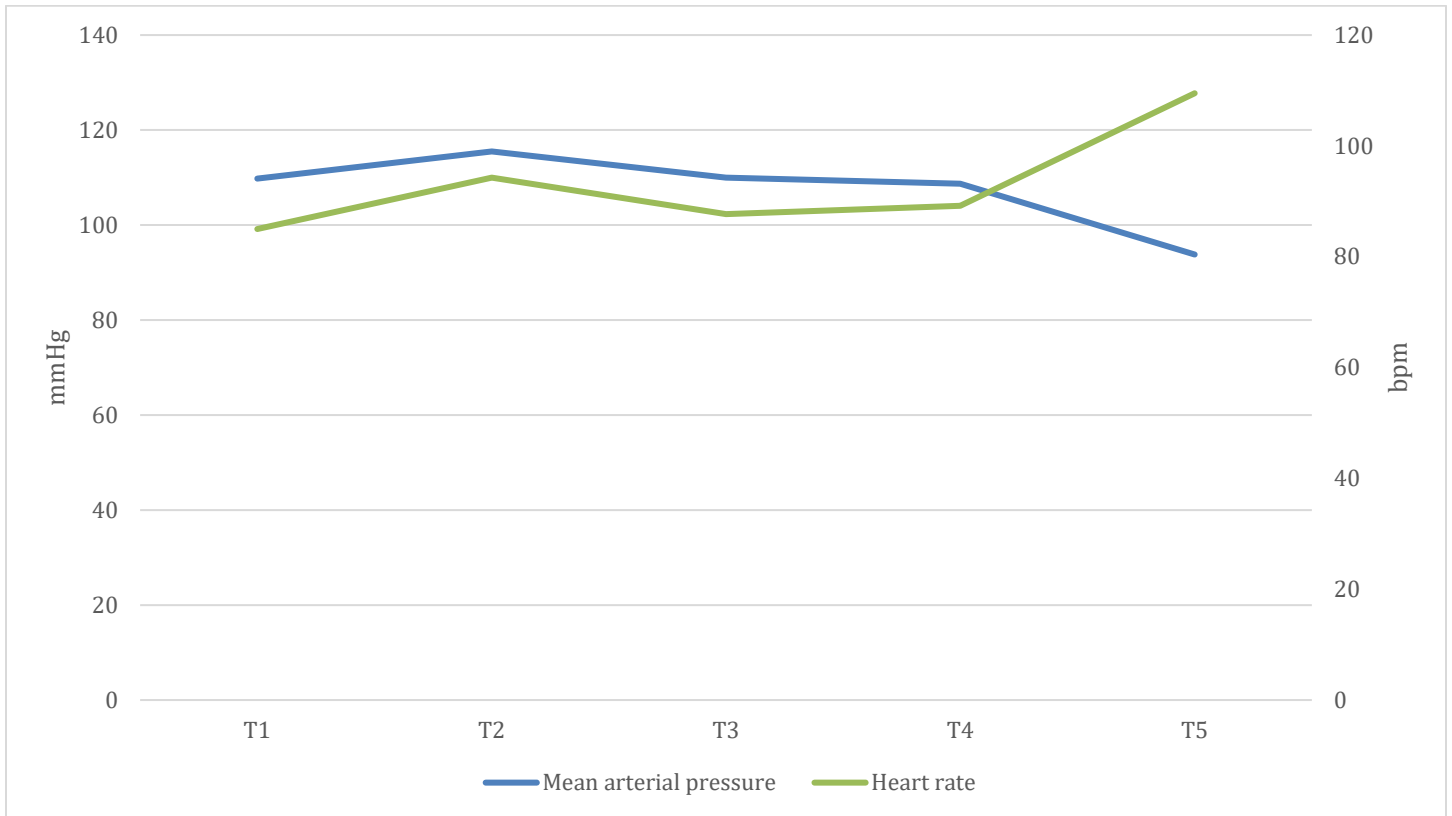




**Σχήμα 2.** Lactate over time in various study timepoints



**Σχήμα 3.** Cardiac index and systemic vascular resistance over time in various study timepoints



**Σχήμα 4.** Mean arterial pressure and heartrate over time in various study timepoints

## 2.4 Συζήτηση

Στην πειραματική μας μελέτη, καταγράψαμε τα αποτελέσματα σε δύο κύριες κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία, παρατηρήσαμε τα αποτελέσματα σχετικά με τη διηπατική κλίση γαλακτικού (TLG), το συστηματικό γαλακτικό και το pH των ζώων σε πέντε διαφορετικά χρονικά διαστήματα. Στη δεύτερη κατηγορία, παρατηρήσαμε τα αποτελέσματα συγκεκριμένων αιμοδυναμικών παραμέτρων, όπως η μέση αρτηριακή πίεση –mean arterial pressure (MAP), ο cardiac index (CI), ο systemic vascular resistance index (SVRI) και ο heart rate – (HR) των ζώων. Και στις δύο κατηγορίες, ορισμένα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά, ενώ άλλα απλώς παρατηρήθηκαν και θα σχολιαστούν συνοπτικά καθώς δεν παρουσίασαν στατιστική σημαντικότητα.

Όσον αφορά τις μετρήσεις του συστηματικού γαλακτικού οξέος, παρατηρήσαμε αποτελέσματα με στατιστική σημαντικότητα σε όλα τα χρονικά πλαίσια του πειράματος. Πρώτον, η παρουσία γαλακτικού στην συστηματική κυκλοφορία αυξήθηκε όπως αναμενόταν μετά την ηπατεκτομή.

Επιπλέον, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του συστηματικού γαλακτικού μετά την ηπατεκτομή με τη χορήγηση ρεγαδενοσόνης. Επιπλέον, η μείωση του γαλακτικού στη συστηματική κυκλοφορία ήταν πιο εμφανής με τη χορήγηση ρεγαδενοσόνης από ό,τι η επίδραση της διάλυσης του PCS.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι μετά την ηπατεκτομή προσμετρήθηκε σημαντικό χρονικό διάστημα ηρεμίας, ώστε να αποφευχθεί η παρεμβολή δεδομένων από την οξεία φάση της ηπατεκτομής.

Στη συνέχεια, το PCS ανοίχτηκε αρχικά, πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις και μετά από 60 λεπτά (έκπλυση της μηχανικής επίδρασης) χορηγήθηκε ρεγαδενοσόνη. Είναι ζωτικής σημασίας να αναφερθεί ότι για να αποφευχθεί η αθροιστική επίδραση του PCS και της ρεγαδενοσόνης, συμπεριλάβαμε περίοδο έκπλυσης 60 λεπτών μεταξύ των δύο μεθόδων. Επιπλέον, ξεκινήσαμε όλα τα πειράματα με τη μελέτη της μηχανικής επίδρασης του PCS, η οποία εξασθενεί σταδιακά, και στη συνέχεια με τη φαρμακολογική επίδραση της ρεγαδενοσόνης, η οποία έχει πιο σωρευτική επίδραση.

Επιπλέον, η TLG μειώθηκε μετά την ηπατεκτομή με τη διάνοιξη της πυλαιοκοιλικής αναστόμωσης και τη χορήγηση ρεγαδενοσόνης. Ωστόσο, στατιστικά, η μείωση δεν ήταν σημαντική. Επιπλέον, το pH επηρεάστηκε επίσης όπως αναμενόταν μετά το σχηματισμό PCS και την ηπατεκτομή. Υπήρξε επίσης βελτίωση του pH μετά την ηπατεκτομή με τη διάνοιξη του PCS, αλλά όλες αυτές οι παρατηρήσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Όσον αφορά τις αιμοδυναμικές μετρήσεις, υπήρχαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα που έδειξαν ότι η MAP και το SVRI επηρεάστηκαν περισσότερο από τη χορήγηση ρεγαδενοσόνης παρά από τη φάση της διάνοιξης της πυλαιοκοιλικής αναστόμωσης μετά την ηπατεκτομή. Υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση τόσο της MAP όσο και του SVRI με τη χορήγηση ρεγαδενοσόνης, αλλά ο καρδιακός δείκτης και η συνολική αιμάτωση των τελικών οργάνων δεν επηρεάστηκαν από το φάρμακο. Το αποτέλεσμα αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί σε αντισταθμιστική καρδιακή παροχή με θετική χρονοτροπική επίδραση.

## 2.5 Συμπέρασμα

Η ηπατική ανεπάρκεια μετά την ηπατεκτομή είναι μια σοβαρή επιπλοκή της χειρουργικής επέμβασης στο ήπαρ με αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ευθύνονται για αυτό το φαινόμενο είναι περίπλοκοι αλλά σήμερα μέσω εκτεταμένης έρευνας έχουν γίνει κατανοητοί. Ο κύριος μηχανισμός είναι το λεγόμενο φαινόμενο HARR που επηρεάζει την ηπατική κυκλοφορία μέσω εκτεταμένης αγγειοσύσπασης της ηπατικής αρτηρίας. Με την πάροδο των ετών αναπτύχθηκαν διάφορες τεχνικές προκειμένου να αντιστραφεί και να εξαλειφθεί αυτό το φαινόμενο, με πιο συνηθισμένη τεχνική όλων το σχηματισμό της πυλαιοκοιλιακής αναστόμωσης- PCS. Ωστόσο, αυτή η τεχνική είναι απαιτητική και μπορεί να εφαρμοστεί μόνο σε συγκεκριμένους ασθενείς καθώς μπορεί να επιδεινώσει την εγκεφαλοπάθεια πολλών ασθενών. Μέσα από την έρευνα δοκιμάστηκε η ρεγαδενόσση και στο πείραμά μας μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι έχει επιτυχημένο αποτέλεσμα στη μείωση της υποξικής ηπατικής βλάβης μετά την ηπατεκτομή και δεν επηρεάζει σημαντικά τις αιμοδυναμικές παραμέτρους των ασθενών.

## 2.6 Αναφορές/Βιβλιογραφία

- 1) **Rahbari NN**, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011 May;149(5):713-24.
2. **Fondevila C**, Hessheimer AJ, Taurá P, Sánchez O, Calatayud D, de Riva N, Muñoz J, Fuster J, Rimola A, García-Valdecasas JC. **Portal hyperperfusion: mechanism of injury and stimulus for regeneration in porcine small-for-size transplantation.** *Liver Transpl*. 2010 Mar;16(3):364-74. doi: 10.1002/lt.21989.
3. **Asencio JM**, Vaquero J, Olmedilla L, García Sabrido JL. **"Small-for-flow" syndrome: shifting the "size" paradigm.** *Med Hypotheses*. 2013 May;80(5):573-7. doi: 10.1016/j.mehy.2013.01.028. Epub 2013 Feb 19.
4. **Sato Y**, Ichida T, Yamamoto S, Hirano K, Kobayashi T, Oya H, Nakatsuka H, Watanabe T, Hatakeyama K. **Shear stress theory and small-for-size graft in adult living related liver transplantation.** *Transplant Proc*. 2003 Feb;35(1):78. doi: 10.1016/s0041-1345(02)04012-5.
5. **Tu YL**, Wang X, Wang DD, Zhu ZM, Tan JW. **Impact of mesocaval shunt on safe minimal liver remnant: porcine model.** *World J Gastroenterol*. 2013 Aug 21;19(31):5076-84. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5076.
6. **Botha JF**, Langnas AN, Campos BD, Grant WJ, Freise CE, Ascher NL, Mercer DF, Roberts JP. **Left lobe adult-to-adult living donor liver transplantation: small grafts and hemiportocaval shunts in the prevention of small-for-size syndrome.** *Liver Transpl*. 2010 May;16(5):649-57. doi: 10.1002/lt.22043.
7. **Takada Y**, Ueda M, Ishikawa Y, Fujimoto Y, Miyauchi H, Ogura Y, Ochiai T, Tanaka K. **End-to-side portocaval shunting for a small-for-size graft in living donor liver transplantation.** *Liver Transpl*. 2004 Jun;10(6):807-10. doi: 10.1002/lt.20164.
8. **Suehiro T**, Shimada M, Kishikawa K, Shimura T, Soejima Y, Yoshizumi T, Hashimoto K, Mochida Y, Hashimoto S, Maehara Y, Kuwano H. **Effect of intraportal infusion to improve small for size graft injury in living donor adult liver transplantation.** *Transpl Int*. 2005 Aug;18(8):923-8. doi: 10.1111/j.1432-2277.2005.00159.x.
9. **Lo CM**, Liu CL, Fan ST. **Portal hyperperfusion injury as the cause of primary nonfunction in a small-for-size liver graft-successful treatment with splenic artery ligation.** *Liver Transpl*. 2003 Jun;9(6):626-8. doi: 10.1053/jlts.2003.50081.
10. **Umeda Y**, Yagi T, Sadamori H, Matsukawa H, Matsuda H, Shinoura S, Mizuno K, Yoshida R, Iwamoto T, Satoh D, Tanaka N. **Effects of prophylactic splenic artery modulation on portal overperfusion and liver regeneration in small-for-size graft.** *Transplantation*. 2008 Sep 15;86(5):673-80. doi: 10.1097/TP.0b013e318181e02d.

11. **Irie T, Ito K, Ozasa H, Noda Y, Ikeda S, Tanaka S, Arii S, Horikawa S. Splenic artery ligation: A protection against hepatic ischemia/reperfusion injury in partially hepatectomized rats.** *Hepato Res.* 2012 Aug;42(8):819-27. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.00989.x. Epub 2012 Apr 2.
12. **Ito K, Ozasa H, Noda Y, Koike Y, Arii S, Horikawa S. Splenic artery ligation improves remnant liver function in partially hepatectomized rats with ischemia/reperfusion injury.** *Liver Int.* 2007 Apr;27(3):400-7. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01432.x.
13. **Xu X, Man K, Zheng SS, Liang TB, Lee TK, Ng KT, Fan ST, Lo CM. Attenuation of acute phase shear stress by somatostatin improves small-for-size liver graft survival.** *Liver Transpl.* 2006 Apr;12(4):621-7. doi: 10.1002/lt.20630.
14. **Theodoraki K, Arkadopoulos N, Nastos C, Vassiliou I, Karmanioliou I, Smyrniotis V. Small liver remnants are more vulnerable to ischemia/reperfusion injury after extended hepatectomies: a case-control study.** *World J Surg.* 2012 Dec;36(12):2895-900. doi: 10.1007/s00268-012-1779-6.
15. **Carrapita J, Abrantes AM, Campelos S, Gonçalves AC, Cardoso D, Sarmento-Ribeiro AB, Rocha C, Santos JN, Botelho MF, Tralhão JG, Farges O, Barbosa JM. Impact of splenic artery ligation after major hepatectomy on liver function, regeneration and viability.** *Sci Rep.* 2016 Oct 11;6:34731. doi: 10.1038/srep34731.
16. **Sato Y, Koyama S, Tsukada K, Hatakeyama K. Acute portal hypertension reflecting shear stress as a trigger of liver regeneration following partial hepatectomy.** *Surg Today.* 1997;27(6):518-26. doi: 10.1007/BF02385805.
17. **Riddiough GE, Christophi C, Jones RM, Muralidharan V, Perini MV. A systematic review of small for size syndrome after major hepatectomy and liver transplantation.** *HPB (Oxford).* 2020 Apr;22(4):487-496. doi: 10.1016/j.hpb.2019.10.2445. Epub 2019 Nov 27.
18. **Jakab F, Sugár I, Ráth Z, Nágý P, Faller J. The relationship between portal venous and hepatic arterial blood flow. I. Experimental liver transplantation.** *HPB Surg.* 1996;10(1):21-6. doi: 10.1155/1996/90536.
19. **Marcos A, Olzinski AT, Ham JM, Fisher RA, Posner MP. The interrelationship between portal and arterial blood flow after adult to adult living donor liver transplantation.** *Transplantation.* 2000 Dec 27;70(12):1697-703. doi: 10.1097/00007890-200012270-00006.
20. **Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Kondi A, Gamaletsos E, Theodoraki K, Kehagias D, Mystakidou K, Contis J. Hemodynamic interaction between portal vein and hepatic artery flow in small-for-size split liver transplantation.** *Transpl Int.* 2002 Jul;15(7):355-60. doi: 10.1007/s00147-002-0425-x. Epub 2002 Jun 12.
21. **Demetris AJ, Kelly DM, Eghtesad B, Fontes P, Wallis Marsh J, Tom K, Tan HP, Shaw-Stiffel T, Boig L. Pathophysiologic observations and histopathologic recognition of the portal hyperperfusion or small-for-size syndrome.** *Am J Surg Pathol.* 2006 Aug;30(8):986-93. doi: 10.1097/00000478-200608000-00009.



22. **Ezzat WR, Lautt WW. Hepatic arterial pressure-flow autoregulation is adenosine mediated.** *Am J Physiol.* 1987 Apr;252(4 Pt 2):H836-45. doi: 10.1152/ajpheart.1987.252.4.H836.
23. **Lautt WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response.** *Am J Physiol.* 1985 Nov;249(5 Pt 1):G549-56. doi: 10.1152/ajpgi.1985.249.5.G549.
24. **Kelly DM, Shiba H, Nakagawa S, Irefin S, Eghtesad B, Quintini C, Aucejo F, Hashimoto K, Fung JJ, Miller C. Hepatic blood flow plays an important role in ischemia-reperfusion injury.** *Liver Transpl.* 2011 Dec;17(12):1448-56. doi: 10.1002/lt.22424.
25. **Kelly DM, Zhu X, Shiba H, Irefin S, Trenti L, Cocieru A, Diago T, Wang LF, Quintini C, Chen Z, Alster J, Nakagawa S, Miller C, Demetris A, Fung JJ. Adenosine restores the hepatic artery buffer response and improves survival in a porcine model of small-for-size syndrome.** *Liver Transpl.* 2009 Nov;15(11):1448-57. doi: 10.1002/lt.21863.
26. **Zhu X, Shiba H, Fung JJ, Wang LF, Arakawa Y, Irefin S, Demetris AJ, Kelly DM. The role of the A2a receptor agonist, regadenoson, in modulating hepatic artery flow in the porcine small-for-size liver graft.** *J Surg Res.* 2012 May 1;174(1):e37-45. doi: 10.1016/j.jss.2011.10.003. Epub 2011 Oct 27.
27. **Tang LM, Zhu JF, Wang F, Qian J, Zhu J, Mo Q, Lu HH, Li GQ, Wang XH. Activation of adenosine A2A receptor attenuates inflammatory response in a rat model of small-for-size liver transplantation.** *Transplant Proc.* 2010 Jun;42(5):1915-20. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.02.084.
28. **Serracino-Inglott F, Habib NA, Mathie RT. Hepatic ischemia-reperfusion injury.** *Am J Surg.* 2001 Feb;181(2):160-6. doi: 10.1016/s0002-9610(00)00573-0.
29. **Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness.** *Crit Care Med.* 1992 Jan;20(1):80-93. doi: 10.1097/00003246-199201000-00020.
30. **Bernardin G, Pradier C, Tiger F, Deloffre P, Mattei M. Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock.** *Intensive Care Med.* 1996 Jan;22(1):17-25. doi: 10.1007/BF01728326.
31. **Bihari D, Gimson AE, Lindridge J, Williams R. Lactic acidosis in fulminant hepatic failure. Some aspects of pathogenesis and prognosis.** *J Hepatol.* 1985;1(4):405-16. doi: 10.1016/s0168-8278(85)80778-9.
32. **Mizock BA. The hepatosplanchnic area and hyperlactatemia: A tale of two lactates.** *Crit Care Med.* 2001 Feb;29(2):447-9. doi: 10.1097/00003246-200102000-00047.

33. **Fahey JT**, Lister G, Sanfilippo DJ 2nd, Edelstone DI. **Hepatic and gastrointestinal oxygen and lactate metabolism during low cardiac output in lambs.** *Pediatr Res.* 1997 Jun;41(6):842-51. doi: 10.1203/00006450-199706000-00008.
34. **Theodoraki K**, Arkadopoulos N, Fragulidis G, Voros D, Karapanos K, Markatou M, Kostopanagiotou G, Smyrniotis V. **Transhepatic lactate gradient in relation to liver ischemia/reperfusion injury during major hepatectomies.** *Liver Transpl.* 2006 Dec;12(12):1825-31. doi: 10.1002/lt.20911.
35. **Theodoraki K**, Arkadopoulos N, Fragulidis G, Vassiliou I, Markatou M, Pafiti A, Kostopanagiotou G, Smyrniotis V. **Ischemic preconditioning attenuates lactate release by the liver during hepatectomies under vascular control: a case-control study.** *J Gastrointest Surg.* 2011 Apr;15(4):589-97. doi: 10.1007/s11605-011-1439-4. Epub 2011 Feb 11.