



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**CANLI VERİCİLİ KARACİĞER NAKLİ AMELİYATI YAPILAN
HEPATİT B HASTALARININ TRAVMAYA STRES YANITININ
ÖLÇÜLMESİ: PROSPEKTİF OLGU KONTROLLÜ ÇALIŞMA**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Adem TUNÇER**

MALATYA – 2022



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**CANLI VERİCİLİ KARACİĞER NAKLİ AMELİYATI YAPILAN
HEPATİT B HASTALARININ TRAVMAYA STRES YANITININ
ÖLÇÜLMESİ: PROSPEKTİF OLGU KONTROLLÜ ÇALIŞMA**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Adem TUNÇER

ORCID ID: 0000-0001-5381-513X

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ahmet Sami AKBULUT

MALATYA – 2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Travmaya Stres Yanıtı.....	3
2.2 Cerrahi Travma	4
2.3 Akut Faz Reaktanları.....	6
İnterlökin-1 (IL-1)	7
İnterlökin-6 (IL-6)	7
İnterferon-gama (IFN- γ).....	8
Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF- α).....	8
Granülosit-Makrofaj Kolonisi Uyarıcı Faktör (GMCSF).....	8
İnterlökin-22 (IL-22)	9
İnterlökin-4 (IL-4)	9
Transforming GrowthFactor- β (TGF- β).....	9
Glutamat Dehidrogenaz (GLDH)	10
Beta galaktozidaz (GalactB).....	10
2.4 Travma Stres Yanıtında Karaciğer Fonksiyon Testleri.....	10
Aminotransferazlar	11
Laktat Dehidrogenaz (LDH).....	11
Alkalen Fosfataz (ALP).....	11
γ - Glutamil Transferaz (GGT).....	11
Bilirübin.....	11
Albümin.....	12
Protrombin Zamanı (PTZ).....	12
2.5 Travma Stres Yanıtında Tam Kan Sayımı	12
Lökositler (WBC).....	13

Lenfositler ve T-Hücre Bağışıklığı.....	13
Monositler ve Makrofajlar.....	14
Hemoglobin	15
Trombositler	15
Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW).....	16
RDW,.....	16
Trombosit dağılım genişliği (PDW).....	16
Ortalama trombosit hacmi (MPV).....	16
Plateletcrit (PCT).....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Araştırmanın Türü.....	18
3.2. Araştırmanın Etik Yönü	18
3.3. Araştırmanın Amacı	18
3.4. Araştırmanın Zamanı, Yeri ve Maliyeti	18
3.5. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	18
3.6. Araştırmaya Alınma Kriterleri	19
3.7 Cerrahi Teknik	19
3.7.1 Donör Ameliyat Tekniği.....	19
3.7.2 Alıcı Ameliyat Tekniği.....	20
3.8. Araştırma Yöntemi ve Çalışma Parametreleri	21
3.9 Travmaya Stres Yanıtıyla İlişkili Parametrelerin Ölçümü.....	23
İnterlökin 1 (IL-1) Düzeylerinin Belirlenmesi	23
İnterlökin 6 (IL-6) Düzeylerinin Belirlenmesi	24
İnterlökin 4 (IL-4) Düzeylerinin Belirlenmesi	25
İnterlökin 22 (IL-22) Düzeylerinin Belirlenmesi	26
Tümör Nekroze Edici faktör- α (TNF- α) Düzeylerinin Belirlenmesi	27
Transforme Edici Büyüme faktörü β (TGF- β) Düzeylerinin Belirlenmesi	28
Glutamat Dehidrogenaz (GLDH) Düzeylerinin Belirlenmesi.....	29
β -Galaktozidaz (GalactB) Düzeylerinin Belirlenmesi.....	30
Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF) Düzeylerinin Belirlenmesi.....	31
İnterferon- γ (IFN- γ) Düzeylerinin Belirlenmesi.....	32
3.10. İstatistiksel Analiz.....	33

4. BULGULAR.....	34
4.1. Gruplar Arası Karşılaştırma	34
4.2. Grup İçi Karşılaştırmalar.....	59
4.2.1 Alıcılarda Grup İçi Karşılaştırma	59
4.2.2 Donörlerde Grup İçi Karşılaştırma	65
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ.....	78
KAYNAKLAR	79



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve beceri anlamında benden desteğini esirgemeyen, kişilik ve hastalara yaklaşım konusunda her zaman örnek aldığım ve beraber çalışmaktan onur duyduğum Karaciğer Nakli Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. Sezai Yılmaz'a, cerrahi anlamda bana birçok şekilde yetenek kazandıran ve her zaman desteğini sürdüren Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Burak Işık'a, tez danışmanım olan ve bilimsel anlamda birçok şey öğrendiğim kıymetli hocam Prof. Dr. Ahmet Sami Akbulut'a, tez boyunca bana her noktada yardım eden Prof. Dr. Tefik Tolga Şahin hocama, beraber çalışmaktan her zaman mutlu olduğum ve cerrahi asistanlığım süresince bana her anlamda katkıları olan anabilim dalı öğretim üyelerine,

Tezimin laboratuvar aşamasında görevleri üstlenen Dr. Öğr. Ü. Basri Satılmış'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma fırsatı yakaladığım ve cerrahinin yükünü beraber paylaştığım asistan arkadaşlarıma, ameliyathane, servis, poliklinik ve yoğun bakımda birlikte çalıştığım hemşire, sağlık memuru ve personel arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimimin ilk yıllarını beraber geçirdiğim ve bana katkılarını her zaman hissettiğim Ahi Evran Üniversitesi Genel Cerrahi ailesine,

Hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen aileme, beni okutmak için emeğini esirgemeyen babam Ali TUNÇER, rahmetli annem Zahire TUNÇER'e ve çalışmalarım süresince gösterdiği anlayış ve desteğinden dolayı çocuklarıma ve eşime, sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Adem Tunçer

ÖZET

Canlı Vericili Karaciğer Nakli Ameliyatı Yapılan Hepatit B Hastalarının Travmaya Stres Yanıtının Ölçülmesi: Prospektif Olgu Kontrollü Çalışma

Amaç: Bu çalışmanın amacı Hepatit B virüsü (HBV) ile ilişkili kronik karaciğer hastalığı nedeniyle canlı vericili karaciğer nakli (CVKN) yapılan alıcı ve canlı donör hepatektomi yapılan donörlerin travmaya stres yanıtlarını hem gruplar arası hem de grup içi karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ağustos 2020 ve Şubat 2021 tarihleri arasında Karaciğer Nakli Enstitümüzde HBV ile ilişkili kronik karaciğer hastalığı CVKN yapılan alıcılar ve aynı dönemde canlı donör hepatektomi yapılan donörler sırasıyla çalışmanın olgu ve kontrol grubu olarak belirlendi. Daha önce yapılan bir çalışmanın verileri kullanılarak örneklem büyüklüğü hesaplandı ve her grupta olması gereken hasta sayısı minimum 20 olarak belirlendi. Her iki gruptan preoperatif, insizyon sonrası, hepatektomi sonrası, postoperatif 2. saat, postoperatif 0. gün, postoperatif 1. gün ve postoperatif 3. gün IL-1, IL-6, INF- γ , TNF- α , GMCSF, IL-22, IL-4, TGF- β , Glutamat dehidrogenaz, Beta galaktozidaz parametreleri ELİSA tekniği kullanılarak çalışıldı. Ayrıca postoperatif rutin çalışılan hemogram, biyokimya ve koagülasyon parametreleri ölçümleri de çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Travma stres yanıtı için baktığımız sitokinler alıcılarda donörlere göre ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası yapılan tüm ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlılık gösterecek kadar daha düşüktü ($p<0,05$). Alıcılarda preoperatif dönemde ölçülemeyecek kadar düşük olan sitokinlerin yeni karaciğer takılmasından sonra giderek arttığı gözlemlendi ($p<0,001$). Ancak donörlerde yapılan grup içi karşılaştırmada preoperatif ve postoperatif ölçümler arasında böyle bir farklılık gözlemlenmedi ($p>0,05$).

Sonuçlar: HBV ile ilişkili kronik karaciğer hastalarında vücudun travmaya yeterli cevap vermediği buna karşın karaciğer nakli sonrası yeni takılan karaciğer sayesinde vücudun travmaya stres yanıtının arttığı gözlemlenmiştir. Bu veriler bize nakil aşamasına gelen HBV zemininde son dönem karaciğer hastalığı olan bireylerde doğal immün yanıtın ileri derecede bozulduğunu ve bu durumun karaciğer nakli ile tersine çevrildiğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virüsü, karaciğer nakli, travmaya stres yanıtı, doğal immünite

ABSTRACT

Evaluation of Stress Response to Trauma in Patients Who Received Living Donor Liver Transplantation for Hepatitis B Virus Related Chronic Liver Disease: Prospective Case Control Study

Aim and Background: The aim of the present study was to evaluate the stress response to surgical trauma in patients who received living donor liver transplantation (LDLT) due to Hepatitis B Virus (HBV) related chronic liver disease in comparison to individuals to whom living donor hepatectomy (LDH) was performed.

Materials and Methods: Between August 2020 and February 2021 recipients who received LDLT for HBV related chronic liver disease and donors who received LDH were included in the case and control groups; respectively. Our power analyses showed that minimum number of participants in each group should be at least 20. Serum samples from all the participants were obtained at preoperative, at the time of incision, hepatectomy, postoperative 2nd hour, and postoperative first and 3rd days. Routine biochemical analysis, complete blood count were studied; and also specific parameters including IL-1, IL-6, IFN- γ , TNF- α , glutamate dehydrogenase, and β -galactosidase were studied at designated time intervals for all the participants. Specific parameters were studied in our institute's hepatology research laboratory via enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kits.

Results: The cytokines reflecting the stress response to trauma were significantly lower in the recipients when compared to the donors ($p < 0.05$). The cytokine response gradually increased following implantation of the liver grafts in the recipients ($p < 0.001$). On the other hand, the cytokine response did not change significantly in the preoperative and postoperative time intervals in the donors ($p > 0.05$).

Conclusions: Our results suggest that, in patients with HBV related chronic liver disease, the stress response to trauma is reduced. Furthermore, it is observed that the stress response to trauma gradually increases after the implantation of the healthy liver graft. Our observations clearly show that in end-stage liver failure that requires liver transplantation, the body's natural immune response is severely deranged and this condition is reversible by liver transplantation.

Key Words: Hepatitis B Virus, liver transplantation, stress response to trauma, natural immunity

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	:Alkalen fosfataz
ALT	:Alanin aminotransferaz
ARDS	:Akut respiratuvar distres sendromu
AST	:Aspartat aminotransferaz
CRP	:C-reaktif proteinin
CUSA	:Cavitron ultrasonik aspiratör
CVKN	:Canlı vericili karaciğer nakli
DAMP	:Hasar ilişkili moleküller model
DNA	:Deoksiribo nükleik asit
ELISA	:Enzyme-linked immunoassay
GALACTB	: β -Galaktozidaz
GGT	:Gama glutamil transpeptidaz
GLDH	:Glutamat Dehidrogenaz
GMCSF	:Granülosit makrofaj koloni stimulan faktör
HB	:Hemoglobin
HBV	:Hepatit B virüsü
IFN-γ	:İnterferon- γ
IL-1	:İnterlökin-1
IL-10	:İnterlökin-10
IL-22	:İnterlökin-22
IL-4	:İnterlökin-4
IL-6	:İnterlökin-6
INF-γ	:İnterferon- γ
INR	:Ulusal normalize edilmiş oran
KCFT	:Karaciğer fonksiyon testleri
LDH	:Laktat dehidrogenaz
MPV	:Ortalama trombosit hacmi
PCT	:Plateletcrit
PDW	:Trombosit dağılım genişliği
PLT	:Platelet
PMNL	:Poli morf nüveli lökositler
POD0	:Post operatif 0. gün
POD1	:Post operatif 1. gün
POD2	:Post operatif 2. gün
POD3	:Post operatif 3. gün
PREOP	:Preoperatif
RDW	:Kırmızı hücre dağılım genişliği
SIRS	:Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SOR	:Serbest oksijen radikalleri
TBİL	:Total bilirübin
TGF	:Transforming büyüme faktörü
TGF-β	:Transforming growth factor- β
TLR	:Toll-like receptors
TNF-α	:Tümör nekroz faktör- α
VKİ	:Vena kava inferior
WBC	:Lökosit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1: Antiinflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinlerin etkisini	5
Şekil 2. 2: Proinflamatuvar-antiinflamatuvar sitokinlerin dengesi	14
Şekil 3. 1: IL-1 absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi	24
Şekil 3. 2: IL-6 absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi	25
Şekil 3. 3: IL-4 absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi	26
Şekil 3. 4: IL-22 absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi	27
Şekil 3. 5: TNF- α absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi.....	28
Şekil 3. 6: TGF- β absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi.....	29
Şekil 3. 7: GLDH absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi	30
Şekil 3. 8: GalactB absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi	31
Şekil 3. 9: GMCSF absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi	32
Şekil 3. 10: IFN- γ absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi	33
Şekil 4. 1: Alıcı ve Donörlerde preop IL-1 karşılaştırılması	36
Şekil 4. 2: Alıcı ve Donörlerde POD3 IL-1 karşılaştırılması	37
Şekil 4. 3: Alıcı ve Donörlerde preop IL-6 karşılaştırılması	37
Şekil 4. 4: Alıcı ve Donörlerde POD3 IL-6 karşılaştırılması	38
Şekil 4. 5: Alıcı ve Donörlerde preop TNF- α karşılaştırılması	39
Şekil 4. 6: Alıcı ve Donörlerde POD3 TNF- α karşılaştırılması.....	39
Şekil 4. 7: Alıcı ve Donörlerde Preop IFN- γ karşılaştırılması.....	40
Şekil 4. 8: Alıcı ve Donörlerde POD3 IFN- γ karşılaştırılması	40
Şekil 4. 9: Alıcı ve Donörlerde Preop GMCSF karşılaştırılması.....	41
Şekil 4. 10: Alıcı ve Donörlerde POD3 GMCSF karşılaştırılması	41
Şekil 4. 11: Alıcı ve Donörlerde Preop IL-22 karşılaştırılması	42
Şekil 4. 12: Alıcı ve Donörlerde POD3 IL-22 karşılaştırılması	42
Şekil 4. 13: Alıcı ve Donörlerde Preop IL-4 karşılaştırılması	43
Şekil 4. 14: Alıcı ve Donörlerde POD3 IL-4 karşılaştırılması	44
Şekil 4. 15: Alıcı ve Donörlerde Preop TGF- β karşılaştırılması	45
Şekil 4. 16: Alıcı ve Donörlerde POD3 TGF- β karşılaştırılması.....	45
Şekil 4. 17: Alıcı ve Donörlerde Preop GLDH karşılaştırılması	46
Şekil 4. 18: Alıcı ve Donörlerde POD3 GLDH karşılaştırılması	46
Şekil 4. 19: Alıcı ve Donörlerde Preop GalactB karşılaştırılması	47
Şekil 4. 20: Alıcı ve Donörlerde Preop POD3 GalactB karşılaştırılması	47
Şekil 4. 21: Alıcı ve Donörlerde Preop WBC karşılaştırılması	51
Şekil 4. 22: Alıcı ve Donörlerde POD3 WBC karşılaştırılması	51
Şekil 4. 23: Alıcı ve Donörlerde Preop PLT karşılaştırılması	52
Şekil 4. 24: Alıcı ve Donörlerde POD3 PLT karşılaştırılması	52
Şekil 4. 25: Alıcı ve Donörlerde Preop AST karşılaştırılması.....	53
Şekil 4. 26: Alıcı ve Donörlerde POD3 AST karşılaştırılması	54
Şekil 4. 27: Alıcı ve Donörlerde Preop ALT karşılaştırılması	54
Şekil 4. 28: Alıcı ve Donörlerde POD3 ALT karşılaştırılması.....	55
Şekil 4. 29: Alıcı ve Donörlerde Preop ALP karşılaştırılması.....	56
Şekil 4. 30: Alıcı ve Donörlerde POD3 ALP karşılaştırılması	56
Şekil 4. 31: Alıcı ve Donörlerde Preop GGT karşılaştırılması	57
Şekil 4. 32: Alıcı ve Donörlerde POD3 GGT karşılaştırılması	57
Şekil 4. 33: Alıcı ve Donörlerde Preop Albümin karşılaştırılması	58
Şekil 4. 34: Alıcı ve Donörlerde POD3 Albümin karşılaştırılması	58
Şekil 4. 35: Alıcılarda sitokinlerin zamanla değişim eğrisi	60
Şekil 4. 36: Alıcılarda TGF- β 'nın zamanla değişim eğrisi	60

Şekil 4. 37: Donörlerde sitokinlerin zamanla değişim eğrisi.....	66
Şekil 4. 38: Donörlerde TGF- β 'nın zamanla değişim eğrisi.....	66



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 4. 1: Alıcı ve donörlerin demografik verileri ve sitokin parametreleri.....	34
Tablo 4. 2: Alıcı ve donörlerin hemogram ve biyokimya parametreleri	48
Tablo 4. 3: Alıcıların sitokin parametrelerinin Friedman testi	59
Tablo 4. 4: Alıcıların sitokin parametrelerinin Wilcoxon testi	61
Tablo 4. 5: Donörlerin sitokin parametrelerinin Friedman testi	65



1. GİRİŞ

Karaciğer nakli, son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalar için en iyi tedavi seçeneğidir. Son dönem karaciğer yetmezliği yapabilen hastalıklar; akut karaciğer yetmezliği, metabolik karaciğer hastalıkları, konjenital karaciğer hastalıkları, metastatik veya primer karaciğer tümörleridir. İlk kez 1968 'de başarıyla gerçekleştirilen karaciğer nakli, günümüzde kadavradan ya da canlı vericilerden yapılabilmekte olup, önemi her geçen gün artan tedavi şeklidir. Çoğu ülkede kadaverik organ bağıışı, organ bekleyen hastaların ihtiyacını karşılayamamakta ve kadaverik organ nakli listesinde beklerken karaciğer yetmezliği şiddetlenen hastalar ölmektedir (1). Bu durum organ bağıışının az olduğu veya hiç olmadığı ülkelerde canlı vericili karaciğer nakline (CVKN) olan ilgiyi son yıllarda artırdı.

Karaciğer nakli ameliyatı yapılan hastaların önemli bir kısmını Kronik Hepatit B hastaları oluşturmaktadır. Bu hastalarda karaciğer yetmezliğine ek olarak akciğer, beyin, dalak, vasküler, deri, hematolojik hastalıkların yanı sıra malign hastalıklarda eşlik edebilmektedir. Karaciğer, travmaya stres yanıtının başlatılmasında ve sürdürülmesinde önemli rol oynayan bir organdır, bu yüzden hepatektomi yapılan hastalarda bildirilen mortalite ve morbidite oranları yüksektir. Zhong ve arkadaşlarının (2) yaptığı bir derlemede hastane içi mortalite %2,7 ile %7,3 arasında bildirmişler. Shan Jin ve arkadaşlarının (3) yaptığı bir çalışmada ilerleyen tekniklere rağmen karaciğer rezeksiyon ameliyatı sonrası morbidite (%4,09-%47,7), mortalite (%0,24-9,7) oranında bulunduğu rapor edilmiştir.

İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsünde 2002 yılında karaciğer nakli programına başlamıştır ve bugüne kadar 3000'e yakın karaciğer nakli ameliyatı gerçekleştirilmiştir. Yıllık 250-300 tane CVKN gerçekleştirilen enstitümüz Dünya ve Avrupa'da bu konuda lider merkezlerdendir.

Ameliyat ettiğimiz alıcı ve donörlerde postoperatif mortalite ve morbiditeyi azaltmak için Hepatit B ye bağı alıcıların travmaya stres yanıtlarını sağılıklı donörler ile prospektif olarak karşılaştırmalı olarak analiz etmeyi amaçladık.

Karaciğer nakil ameliyatları majör cerrahiler olup uzun sürdüğü için travmaya yanıtları diğ er ameliyatlara göre daha kompleks olmaktadır (4,5). CVKN, gelişen cerrahi teknikler ve artan tecrübe sayesinde güvenle yapılmaktadır, ancak donör güvenliği ve postoperatif komplikasyonlar en önemli endişelerin başında gelmektedir. Travmaya stres yanıtını karaciğer nakil alıcı ve vericilerdeki etkilerini öğrenip peroperatif cerrahi

travmadan minimum düzeyde etkilenmeleri organ nakli ile uğraşan hekimlerin en büyük arzusudur. Erken mobilizasyon, enteral beslenme, yeterli analjezi ve sıvı resüsitasyonu gibi zamanında ve dikkatli müdahalelerin uygulanması peroperatif bakımın temel taşlarıdır. Hastanın iyileşmesini hızlandırmak, tüm peroperatif dönem boyunca komplikasyonları azaltmak, hasta bakımını iyileştirmek ve hastanede kalış süresini kısaltarak ameliyat ve ameliyat sonrası hastaların yaşam konforunu artırmak ana hedeflerdendir.

Kliniğimizde aynı cerrahi ekip tarafından ameliyat edilen 20 canlı donör hepatektomi olgusunu, HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı sebebiyle CVKN yapılan 20 alıcı ile prospektif olarak karşılaştırdık. Kullanılan anestezi yöntemi, kullanılan antibiyotik profilaksisi, Cavitron ultrasonic surgical aspiration (CUSA Excel®; Integra life sciences, New Jersey, ABD) yardımlı hepatektomi tekniği homojendi. Her 2 gruptaki hastaların demografik bilgileri ile birlikte preoperatif, insizyon sonrası, postoperatif 2. saat, 1. gün ve 3. gün kan numuneleri alındı. Bu numunelerden hemogram, biyokimya, proinflamatuvar sitokinler, hepatoprotektif sitokinler, antiinflamatuvar sitokinler, hepatosit rejenerasyonu ölçen parametreler bakıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Travmaya Stres Yanıtı

Walter Bradford Cannon'ın 1923 yılındaki gözlemi şöyledir: “Eylül 1918’de st.Mihiel bombardımanı sırasında karşılaştığım bir askerin durumu çok ilgimi çekti. Bu genç asker, koluna isabet eden bir şarapnel sonucu ciddi şekilde yaralanmıştı. Nabız ve tansiyonları o an için iyi olmasına karşın öğleden sonra sahra hastanesinde uzun bir yolculuk sonrası getirildiğinde şiddetli şok tablosunda olduğunu hayretle gördüm”. Birinci dünya savaşı sırasında sahra hastanesinde hekimlik yapan Dr. Cannon daha sonra yara şoku adı verilen bir hastalığı tanımlamıştır ve geç dönemde yaradan kaynaklanan etkenler sonucu travmanın erken dönemini atlatan hastaların geç dönemde şok tablosu geliştirdiklerini tanımlamıştır (6).

Esasen bu gözlem travmaya organizmanın bi-modal yanıtını çok güzel şekilde tanımlamaktadır. Özellikle şiddetli travma geçiren bireyler ilk 24-48 saati atlattıktan sonra iyi prognoza sahip olmakla birlikte geç dönemde kontrol edilemeyen ve şiddetli inflamatuvar yanıt sonucu çoklu organ yetersizliği tablosu ile kaybedilmektedir (7). Travma ile uğraşan tüm doktorlar travma hastalarında geç gelişen mortaliteye immün sistemin yaralanmaya verdiği yanıtın kontrol edilememesi sonucu oluşan erişkin tip solunum yetmezliği (ARDS) ve çoklu organ yetmezliğinin (MODS) neden olduğu konusunda hem fikirdir.

Travmaya maruz kaldığında organizmanın temel amacı travmaya karşı sistemik ve lokal yanıtlar oluşturarak homeostazisi sağlamaktır. Travmada oluşan hücre içi ve hücreler arası metabolik değişiklikler, travmanın süre ve şekline göre değişir. Boyutu ne olursa olsun cerrahi bir travmadır ve bu travma vücutta değişik yanıtlar zincirini başlatır. Minör travmalara karşı vücut kısa sürede cevap verebilirken, major travmalar çoklu organ yetmezliğine hatta hastanın ölümüne yol açabilmektedir. Bu nedenle travmaya stres yanıtı çok önemlidir.

Travmanın sözlük tanımı yaralanma ve yaralanmaya organizmanın verdiği fizyopatolojik yanıttır. Yaralanmada ana problem doku hasarıdır ve doku hasarında iki ana mekanizma öne çıkarak inflamasyonu tetikler. Bunlardan birincisi hücre ölümüdür ve diğeri de hemoraji gelişimine bağlı pıhtılaşma yolağının ve endotel hücrelerinin aktivasyonudur (8). Bütün bunların yanında doğal bariyer sitemleri ortadan kalktığı için travma geçiren bölge dışarıdan gelen mikrobiyolojik ajanların saldırısına da açıktır. Dolayısı ile travma geçiren bölgede dokudan salınan faktörler travmanın şiddetine paralel

olarak proinflatuvar yanıtı başlatır ve ilerler (7,8). Doku hasarı organizmada rejeneratif mekanizmaları tetikleyen bir tehlike sinyali oluşturmakta ve inflamasyonu tetiklemektedir (11). İmmün sistem ise bu uyarı sonucunda hasarı tersine çevirerek homeostazisi sağlamak üzere harekete geçer.

2.2 Cerrahi Travma

Travmaya stres yanıtında cerrahinin doğrudan ve dolaylı etkileri vardır. Doğrudan etkileri cerrahi kesiler, cerrahinin tipi, cerrahinin süresi, organ mobilizasyonu, rezeksiyon ve disseksiyon yoluyla oluşur. Daha yüksek derecelerde doku hasarı, vücutta cerrahi stres yanıtı olarak bilinen immünolojik, metabolik ve hormonal süreçleri yönlendiren daha yüksek seviyelerde inflamatuvar yanıtı yol açar (12).

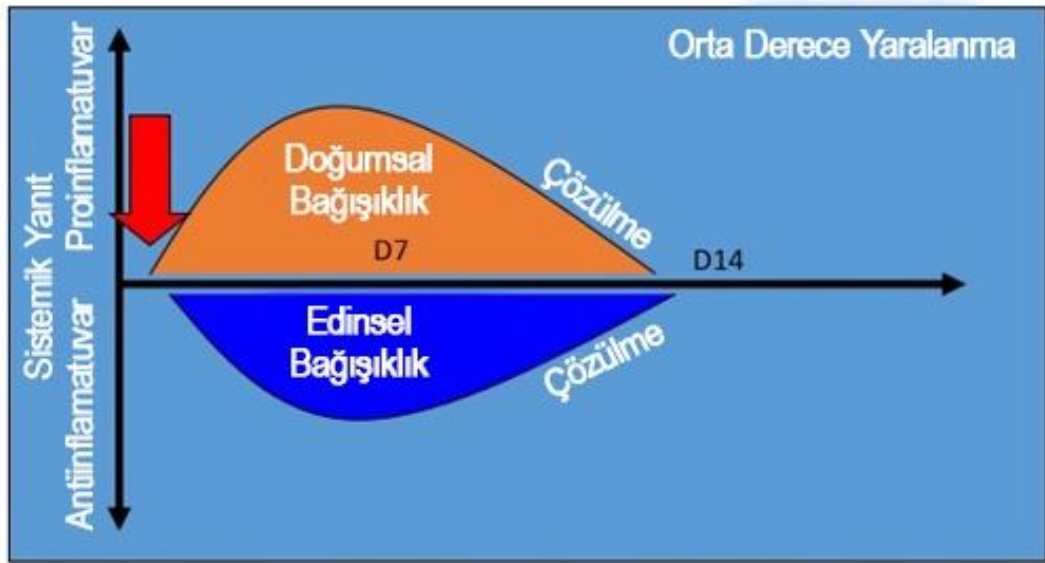
Cerrahinin travmaya stres yanıtındaki dolaylı etkileri; entübasyon, anestezi ve analjezik ilaçlar, oksijenizasyondaki değişimler, sıvı ve elektrolit replasmanı, kan kaybı, transfüzyonlar, sondalar, kateterler, perfüzyondaki değişiklikler, mikrovasküler değişikliklerdir. Cerrahi travma preoperatif hastaya söylendiği anda psikolojik olarak başlar (13), ameliyattan 48 saat sonraya kadar devam eder. Bu cevap kısa vadede sağkalım için gereklidir ancak uzun sürer veya aşırı şiddetli bir cevap oluşursa vücut hasarına neden olur.

Travma stres yanıtının oluşmasında başlıca stres hormonları, sitokinler, serbest oksijen radikalleri (SOR) ve lokal mediyatörler rol oynar (14). Cerrahi sonrası artan inflamatuvar yanıt, SOR üretiminin artmasına neden olur ve bu durum da, lipidlere, proteinlere ve hatta DNA hasarına neden olur. Doku düzeyinde ise mikrovasküler değişiklikler interstisyel ve hücrel ödem ile karşımıza çıkar.

Hücrel hasara yanıt olarak, nötrofiller ve makrofajlar, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve diğer kemokinler (IL-1, IL-6, IL-8) de dâhil olmak üzere proinflatuvar sitokinleri üretir (15). Bu sitokinler karaciğerden, C-reaktif protein (CRP), albümin, ferritin, transferrin ve fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin sentezini uyarır. Karaciğer hastalıklarında ve ameliyatlarında karaciğer direk travmaya maruz kaldığı için bu mediyatörlerin çoğu salınamaz ve vücudun travmaya stres yanıtı değişir. Bu akut faz reaktanlarının seviyeleri, özellikle IL-6 ve CRP, stres yanıtının büyüklüğü ve sistemik inflamatuvar yanıtın gelişimi ile ilişkilidir (16). Vücudun cerrahi travmaya nasıl yanıt verdiğinin anlaşılması, metabolik gereksinimlerin bilinmesi, kritik bir hastalık esnasında sağkalım için metabolik değişimlerin önceliğinin anlaşılması, cerrahi sonrası hızlı

iyileşmenin anahtarı olan katabolik yanıtı azaltma yoluna gidilmesi ile hastanın mümkün olan en kısa sürede, en az hasarla dengeli metabolizmaya dönmesi için önerilmektedir.

Sitokinler inflamatuvar cevabın en potent mediyatörleridir, görevleri mikroorganizmaları yok etmek ve yara iyileşmesinde görev almaktır. Ancak sitokinlerin aşırı üretimi hemodinamik ve metabolik bozukluklara yol açıp yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedirler. Antiinflamatuvar sitokinler proinflamatuvar sitokinlerin etkisini geriye çevirmekle görevlidir (Şekil 2.1).



Şekil 2. 1: Antiinflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinlerin etkisini gösteren tablo (17)

Bu yazımızda anlatılacak olan olaylar cerrahi travmalı hastada karşılaşılan kritik ilk 72 saatlık süre içinde karşılaşılabileceğimiz değişimleri ve bunların fizyolojik sonuçlarını anlatmaya çalışacağız.

Doğal immün yanıt yabancı antijenlere karşı oluşan ilk savunma hattıdır. Bu enfeksiyöz ajanlara karşı olabileceği gibi endojen kanser gibi hastalıklardan kaynaklanan antijenlerine karşı da olabilir. Travmaya bağlı dolaşıma salınan antijenler nedeniyle doğal immün yanıt bileşenleri uyarılır. Bu travmanın şiddetine ve etkilenen vücut bölgesinin genişliği ile doğru orantılı olarak artmaktadır (10). Verilen yanıt hep aynı bileşenlerin harekete geçmesi ile olur ve genelde aynı sırayı takip eder. Bu sistemin iki en önemli bileşeni kompleman sistem ve nötrofillerdir. Bu iki ana bileşen hemen harekete geçer ve diğer komponentlerin aktivasyonundan sorumludur (10).

Nötrofiller doğal immünitinin travmada oynadığı rolün ana efektörleridir. Bir hazırlık evresinden sonra aktive olarak yaralanma bölgesine gelirler. Bu durum travmayı takip eden dakikalar içerisinde gerçekleşir ve günlerce sürer. Nötrofillerin hazırlık evresi, DAMP'lar (Hasar ilişkili moleküller model) ve sistemik dolaşıma katılan proinflamatuvar sitokinlerin aracılığıyla gerçekleşen aktivasyon evresidir. Sitokinler aynı zamanda doğal ve edinilmiş immün sistem bileşenleri arasındaki etkileşimden de sorumludur (10,18). Bu sitokinler arasında TNF, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15 ve IL-18 vardır (18,19). Bu evre sonunda aktive olmuş nötrofiller karaciğer, kemik iliği ve dalak gibi organlardan sistemik dolaşıma katılır ve travma bölgesine gelerek nötrofil elastaz ve SOR salgılamaya başlar. Bunun yanında ölü doku ve mikroorganizmaların sınırlı kalması için nötrofiller kendi DNA'larını salgılar ve ekstrasellüler alanda hasarlı bölgenin etrafına ağ örerek olayı sınırlamaya çalışır (20).

Nötrofil aktivitesinin kontrol edilemediği durumlarda sağlıklı doku ve hücreler de hasar almaya başlar. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, erişkin tipte solunum yetmezliği sendromu ve kan beyin bariyerinin bozularak beyin ödeminin gelişmesi gibi çoklu sistemi ilgilendiren ve travma sonrası görülen klinik durumların altında yatan ana mekanizma nötrofillerin aşırı aktivasyonu sonucu gelişen yaygın ve kontrolsüz inflamasyondur (21). Ayrıca nötrofillerin etkinliği gün geçtikçe daha fazla immatür nötrofilin sistemik dolaşıma katılması ve işlevlerinin giderek azalması ile travmaya bağlı immünoparezis gelişir. İmmünoparezis ile hastada enfeksiyon riski artar ve "Post-Intensive Care Syndrome" (PICS) gelişir (22).

2.3 Akut Faz Reaktanları

İnflamasyon sırasında, akut faz reaktanlarının serum konsantrasyonunda önemli değişiklikler görülür ve biyobelirteç olarak değerlidir. Bunlar akut ve kronik inflamatuvar durumlar sırasında karaciğerde üretilen önemli araçlardır. İnterlökin-6 (IL-6), karaciğerde biyosentetik aktiviteyi tetikleyen ana sitokindir. IL-1, TNF- α ve INF- γ ayrıca akut faz reaktanlarının üretimini tetikleyebilir. Akut faz reaktanları bu etkilerinin yanında çeşitli yan etkilere de neden olabilir. Ateş, kronik hastalık anemisi, anoreksi, halsizlik, yorgunluk, amiloidoz ve kaşeksi bu yan etkilerdendir.

Akut faz reaktanları, inflamatuvar süreçte serum konsantrasyonlarındaki değişime göre pozitif veya negatif olarak sınıflandırılabilir. Pozitif akut faz reaktanlarının inflamasyon sırasında konsantrasyonları artar. Negatif akut faz reaktanlarının ise

inflamasyon sırasında konsantrasyonları azalır. Pozitif akut faz reaktanları prokalsitonin, CRP, ferritin, fibrinojen, hepsidin ve serum amiloid A'dır. Negatif akut faz reaktanları arasında albümin, prealbümin, transferrin, retinol bağlayıcı protein ve antitrombinler sayılabilir (23).

İnterlökin-1 (IL-1)

IL-1 hipotalamusta prostaglandin salınımını arttırarak vücutta ateş cevabına neden olur. Diğer hipotalamik etkisi doyma merkezine etki edip iştahsızlık yapmasıdır. IL-1 ayrıca hipofizden β -endorfin salınımını arttırarak hastanın ağrı duyusunu azaltır. Kemik iliğinden polimorfonükleer lökosit gelişimi ve sistemik dolaşıma geçişini ve T lenfosit proliferasyonunu arttırır. IL-1, ACTH ve glukokortikoid salınımını da uyarır. IL-1 ve TNF'nin yüksek dozları, hemodinamik bozulmalara yol açabilir. IL-1 ve TNF'nin düşük dozları veya yüksek dozları ile ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler benzerdir, bu da sinerjistik bir etkiye işaret eder. IL-1'in yarılanma ömrü 6 dakika olduğundan TNF- α 'ya göre plazmada daha az tespit edilebilmektedir.

İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6'nın ana uyaranları TNF- α , IL-1'dir. Travmatik hasarı takiben, hasar görmüş veya ölmekte olan hücrelerden gelen DAMP'lar, Toll benzeri Reseptörleri (TLR) uyarır ve konakçı savunmasında merkezi bir rol oynayan IL-6 sentez ve salınımı uyarır. Travmadan sonra dolaşımda 1.saatten sonra ortaya çıkar, 4-6. saatte pik yapar, yaklaşık 10 gün dolaşım sisteminde kalır. Ayrıca IL-6'nın plazma seviyeleri, yaralanmanın derecesiyle orantılıdır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, IL-6'nın hem antiinflamatuvar hem de proinflamatuvar etkisinin olduğu anlaşılmıştır. Vücuttaki tüm hücreler tarafından sentezlenebilir. IL-1 ve IL-6, travmaya yanıt olarak, karaciğerde CRP ve fibrinojen gibi geniş bir akut faz proteinleri spektrumunu sentez ve salınımını tetiklerken albümin, sitokrom P450 ve transferrin ekspresyonunu azaltır. IL-6 ayrıca, lokal inflamatuvar yanıtlarla ilişkili olan anjiyogenezi ve artmış vasküler geçirgenliğe sebep olur. Yüksek plazma IL-6 seviyeleri, akciğer, intraabdominal ve üriner sistem kaynaklı sepsiste mortalite ile ilişkilendirilmiştir (24).

İnterferon-gama (IFN- γ)

İnterferonlar ilk olarak, enfekte olmuş hücrelerde spesifik antiviral genlerin aktivasyonu yoluyla viral replikasyonu inhibe eden bir dizi süreci tetikleyen aracı moleküllerdir. IFN- γ dolaşımdaki ve dokulardaki makrofajları aktive eder. Bakteriyel antijenlere ve sitokinlere yanıt olarak çeşitli T hücreleri, NK hücreleri ve antijen sunan hücreler tarafından salgılandığı gösterilmiştir (25). IFN- γ 'ya yanıt olarak, makrofajlar, IL-1, IL-12 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler ve yüksek miktarda SOR üretirler. Makrofajlarda fagositik aktiviteyi artırır. INF- γ inflamasyonu sürdürmek ve Th1 yanıtlarının korunmasına yardımcı olmak için ek sitokinler ve inflamatuvar faktörlerin sentez ve salınımını uyarır.

INF- γ alveolar makrofaj aktivasyonu ile majör cerrahi veya travma sonrası görülen ARDS gelişmesinde önemli rolü olan aracı moleküllerdendir (26). INF- γ 6. saatte dolaşımda tespit edilebilmekte ve yaklaşık 8 gün kadar dolaşımda kalırlar.

Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF- α)

TNF- α , yaralanma ve enfeksiyon gibi stres faktörlerine yanıt olarak en erken salgılanır ve inflamatuvar yanıtın en güçlü aracı moleküllerindendir. TNF- α 'nın dolaşımdaki yarı ömrü kısa olduğu için travmaya cevap olarak plazmada hızla yükselir ve aynı hızla kaybolur. TNF- α monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve T lenfositler gibi bağışıklık hücreleri tarafından sentezlenir.

Artmış katabolizma, insülin direncine neden olur ve aminoasitler gibi elemental besin öğelerinin karaciğere yönlendirilmesinden sorumludur. Bu metabolik etkileri nedeniyle travmaya karşı gelişen stres yanıtı sonucu hasarlarda gözlenen katabolik süreç, kaşeksi ve sarkopeniden sorumludur. TNF- α ayrıca makrofajlar ve endotel hücrelerinden IL-1 sentezini artırır. TNF- α pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonuna, hücre göçüne ve makrofaj fagositozunu güçlü şekilde uyaran araçılardır.

Granülosit-Makrofaj Kolonisi Uyarıcı Faktör (GMCSF)

GMCSF'nin sentez ve salınımı IL-2 ve endotoksin tarafından indüklenir. GMCSF diğer proinflamaular sitokinlerin ekspresyonunu ve antijen sunumunu indükler. Bu büyüme faktörü, travmaya yanıt olarak gelişen proinflamatuvar sitokin cevabın gelişmesinden sorumludur ve ayrıca yara iyileşmesinde önemli rolü olan lökositlerin olgunlaşmasında etkilidir. Kemik iliğindeki progenitör hücrelerinin bölünmesini uyarır ve

ayrıca olgun lökosit oluşumunu sağlar. GM-CSF doğuştan gelen ve edinilmiş bağışıklık işlevlerinin birbiri ile koordineli şekilde yürütmesinden sorumludur. Konakçı savunmasını desteklemek için gereken aktive edilmiş ve duyarlılaştırılmış hücrelerin sayısını artırır.

İnterlökin-22 (IL-22)

Diğer inflamatuvar mediyatörlerin aksine IL-22, karaciğer, akciğer, pankreas, böbrek, timus, barsak, gibi bariyer dokularda konakçı savunmasında çeşitli dokulardaki hematopoetik olmayan epitel hücreleri ve fibroblastlar üzerinden etki gösterir. IL-22 travma stres yanıtının modülasyonu için gereklidir. Doku hasarını önlemeye ve onarımına yardımcı olan anti-mikrobiyal molekülleri olduğu kadar, epitel hücrelerinin proliferasyonunu indükleyerek ve apoptozunu inhibe ederek hayatta kalmayı teşvik eder (27). Hem doğal hem edinsel bağışıklığın elemanıdır. IL-22, kronik inflamatuvar hastalıklar ve enfeksiyöz hastalıklar dâhil olmak üzere inflamasyonda önemli bir rol oynar.

İnterlökin-4 (IL-4)

IL-4, esas olarak mast hücreleri, Th2 hücreleri, eozinofiller ve bazofiller tarafından salgılanan bu aracı molekül immün yanıtın çok güçlü şekilde düzenler. Antiinflamatuvar etkinliği olan bir sitokindir. Aktive olmuş makrofajlar üzerine etkilidir ve IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 sentez ve salınımının yanı sıra SOR üretimi gibi bazı işlevlerini azaltır. Ayrıca IL-4, glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkilerine, makrofajların duyarlılığını azaltır (28).

Transforming Growth Factor- β (TGF- β)

TGF- β , büyüme, gelişme, doku homeostazı ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi gibi çeşitli biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rolü vardır (29). TGF- β , çok çeşitli dokularda sentezlenebilen hücre hasarına karşı oksidatif strese karşı koyan sitoprotektif etkiye sahip bir sitokindir. Embriyonel gelişimde, hücrelerel farklılaşmada, hormon salgılanmasında ve immün yanıtta önemli role sahiptir. TGF- β 'nın malign transformasyona da neden olabildiğini öne süren çalışmalar var (29).

Glutamat Dehidrogenaz (GLDH)

Mitokondriyal bir enzim olan GLDH, esas olarak karaciğer, kalp, böbrek ve kaslarda bulunur. Karaciğerde sentrilobüler hepatositlerde çok yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bu yerleşim nedeniyle, serum GLDH, esas olarak sentrilobüler hepatositleri etkileyen alkolle ilişkili hepatit ve ilaca bağlı karaciğer hasarı gibi karaciğer bozuklukları için bir belirteç olarak değerlendirilmiştir (30).

GLDH, karaciğer içindeki dağılımından dolayı ve mitokondriyal bir enzim olması nedeniyle hepatosellüler hasarı gösteren enzimlere iyi bir örnektir. Dolayısıyla özellikle zon 3 bölgesindeki hepatositleri etkileyen karaciğer hastalıklarında serum GLDH düzeyinin artması beklenir. GLDH, ALT ve AST ile kıyaslandığında karaciğere daha özgü olduğundan, bazı durumlarda karaciğer hasarı ile kas hasarı arasında ayrım yapmak için GLDH yararlı olabilir.

Beta galaktozidaz (GalactB)

Kupffer ve endotel hücreleri iskemiyeye özellikle duyarlıdır ve iskemik hasarda aktive olan ilk hücrelerdir, bu hasar hepatosellüler hasardan önce gelir. GalactB bir lizozomal enzimdir ve endotelyal ve Kupffer hücrelerinden salgılanır ve bu hücrelerin iskemik hasardaki rolü nedeniyle GalactB iskemik hasar ile ilişkili bir biyobelirteçdir (31). Kupffer hücreleri, vücuttaki makrofajlarının %80 - %90'ını temsil eder ve inflamatuvar aracı molekülleri fazlaca salgılayabilme özelliğine sahiptir (32).

2.4 Travma Stres Yanıtında Karaciğer Fonksiyon Testleri

Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) karaciğerin kimyasal işlevlerini ve hastalıklarını saptamak için kullanılan testlerdir. Bu laboratuvar testleri bazıları hepatosellüler değişiklikleri, bilier sistem patolojilerini ve karaciğerin sentez kapasitesini gösterir.

Temel olan KCFT testleri arasında; aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), γ -glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), albümin, bilirubin ve protrombin zamanı (PTZ) gelmektedir. Bu laboratuvar testlerinden ALT ve AST hepatosellüler hasarı, GGT ve ALP kolestazı, albümin ve PTZ ise karaciğerin sentez kapasitesini gösterir. Bilirubin ise hem hepatosellüler hasar hem kolestazda artar.

Aminotransferazlar

Hepatosit hasarında öncelikle bozulma gösteren enzimler AST ve ALT'dir. Bu enzimlerin 4 kat veya daha çok yükselmesi akut hücresel hasarı gösterir (33). Serum transaminazların normal değerleri 35-45 U/L'dir. AST'nin yarı ömrü 17 ± 5 saat, ALT'nin ömrü 47 ± 10 saattir. Bu enzimler yükseldikten birkaç gün sonra normale dönerler. ALT, esas olarak karaciğerde bulunmakta ve karaciğere daha spesifiktir. AST, karaciğer dışında akciğer, beyin, böbrek, kas, pankreas gibi dokularda da üretilir bu nedenle ALT'ye göre özgünlüğü daha azdır.

Laktat Dehidrogenaz (LDH)

Akut ya da kronik karaciğer hasarında artış gösterebilir. Ancak serum aminotransferazlar kadar duyarlı değildir. Nekrotizan hepatit ve hemolizde LDH düzeyi uzun süre yüksek kalabilir.

Alkalen Fosfataz (ALP)

ALP karaciğer hastalıkları yanında kemik hastalıklarında da artar. Safra yolu epitelinde salgılanır. Normal serum düzeyi 25-85 IU/L'dir ve yarı ömrü 7 gündür. Akut hepatit, maligniteler ve kolestatik hastalıklar gibi safra yolu hastalıklarının takibinde yararlı bir testtir (34).

γ - Glutamil Transferaz (GGT)

GGT safra yolları epitelinde salgılanan bir diğer enzimdir. Yüksekliği hepatobilier hastalıklar için önemlidir. Ancak böbrek yetmezliği, miyokard infarktüsü gibi bazı durumlarda da yükselebileceğinden ALP ile beraber değerlendirilmesi daha güvenilirdir (35). GGT ve ALP'nin birlikte yükselişi hepatik-ekstrahepatik patolojilerin ayrımında kullanılır.

Bilirubin

Bilirubin hemoglobin metabolizmasının son ürünüdür, karaciğerin ekskresyon/detoksifikasyon işlevini ölçmede kullanılan testtir. Total serum bilirubin düzeyi normalde 1,5 mg/dl'den azdır. 3 mg/dl'nin üzerine çıktığında klinik olarak sarılık gözlenebilir. Genellikle indirekt bilirubin yüksekliği, hemolitik bir hastalık yoksa bilirubin konjugasyon bozukluklarını düşündürür. Direkt bilirubin yüksekliğinde ise

intrahepatik kolestaz, ekstrahepatik biliyer tıkanıklık ve hepatosellüler işlev bozukluğu akla gelir (36).

Albümin

Albümin karaciğerde günde ortalama 9-11 gr sentezlenen bir plazma proteindir. Yarılanma ömrü 20 gün olduğu için kronik karaciğer hastalıklarında albümin düzeyi fazla düşerken akut karaciğer hastalıklarında albümin düzeyinde çok az bir düşme olur. Beslenme durumu, protein kaybettiren nefropatiler albüminin serum düzeyine etki eden diğer faktörlerdir. Serum albümin düzeyi 4 gr/dl'dir. Travma sonrası hastalarda gözlenen hipoalbümineminin kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (37).

İnflamatuvar olaylar hipoalbümineminin en sık nedenidir (negatif akut faz proteindir). Özellikle TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler, albümin gen transkripsiyonunu baskılayarak serum düzeyinde düşüşe neden olur. İnflamasyonda sitokin aracılı gelişen akut faz cevabında CRP ve fibrinojen sentez ve sekresyonu artarken, albüminin plazma konsantrasyonları düşer (23).

Protrombin Zamanı (PTZ)

Faktör 8 dışındaki tüm pıhtılaşma faktörleri karaciğerde sentezlenmektedir ve karaciğerin sentez fonksiyonu hakkında önemli fikir vermektedir. Protombin zamanı ölçümü ve uluslararası normalize oranı (INR) bu amaçla kullanılmaktadır. Karaciğerden sentezlenen koagülasyon faktörlerinin yarı ömrü kısa olduğu için akut karaciğer yetmezliğinde erken bulgu verir (38).

2.5 Travma Stres Yanıtında Tam Kan Sayımı

Tam Kan Sayımı (CBC), kırmızı kan hücreleri (RBC'ler), beyaz kan hücreleri (WBC'ler) ve trombositler (PLT) dahil olmak üzere kanda dolaşan hücreleri değerlendiren bir test grubudur. CBC, enfeksiyon, anemi ve lösemi gibi çeşitli hastalıkların ve durumların tespiti için kullanılabilir. Kan hücreleri esas olarak kemik iliğinde üretilir ve olgunlaşır ve normal şartlar altında gerektiğinde kan dolaşımına salınır.

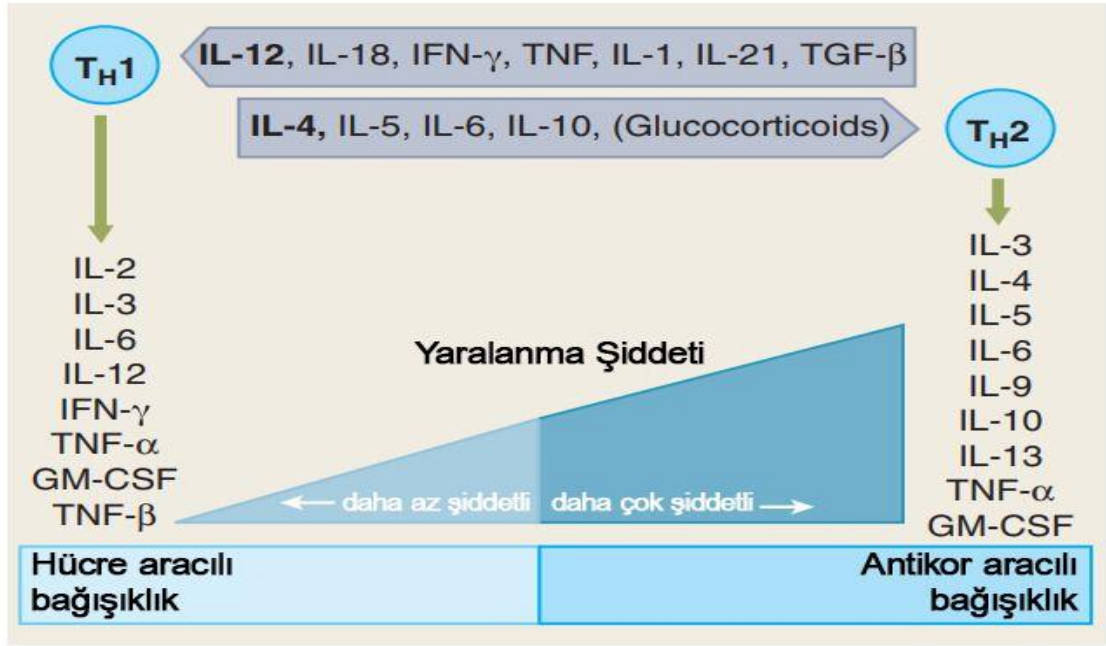
Lökositler (WBC)

Beyaz kan hücreleri, kanda, lenfatik sistemde ve dokularda bulunur ve immün sistemin önemli bir parçasıdır. Beş farklı WBC türü vardır ve her birinin farklı bir işlevi vardır. Bunlar nötrofiller, lenfositler, bazofiller, eozinofiller ve monositlerdir. WBC'ler kanda nispeten sabit sayılarda bulunur. Ancak bu sayılar vücuttaki olaylara bağlı olarak artıp azalabilir. Örneğin, bakteriyel enfeksiyonda nötrofil, alerjilerde eozinofil ve viral enfeksiyonda lenfosit sayısı artar.

Nötrofiller (Poli Morf Nüveli Lökositler (PMNL); nötrofil, eozinofil ve bazofil), enfeksiyon ve yaralanma bölgelerine ilk yanıt verenler arasındadır ve bu nedenle akut inflamasyonun güçlü araçlarıdır (39). Kemotaktik araçlar, PMNL'nin vasküler endotelyuma yapışmasını tetikler ve hasarlı dokuya hücre göçünü teşvik eder. PMNL'ler genellikle kısa yarılanma ömrüne sahiptir (4-10 saat). Travmayı takiben, çok sayıda olgunlaşmamış PMNL'ler kemik iliğinden dolaşıma salınır (40). Bir kez TNF- α , IL-1 ve mikrobiyal patojenler tarafından uyarılınca PMNL'ler inflamatuvar yanıtı devam ettirebilir. Toplanan bu hücreler, inflamatuvar yanıtın çözülmesine katkıda bulunmak ve doku onarımını destekler ve ayrıca apoptotik nötrofilleri fagosite ederek dokuların tekrar şekillenmesinde ve ölü doku ve hücrelerin temizlenmesinde görev alırlar (41).

Lenfositler ve T-Hücre Bağışıklığı

CD4+ yardımcı T hücreleri, plazma hücresinden antikor üretimi üzerindeki etkileri yoluyla bağışıklık sisteminin işlevinde önemli rol oynar. Bu hücrelerin özel işlevleri arasında hücre içi patojenlerin (hücresel bağışıklık, Th1 hücreleri) tanınması ve ortadan kaldırılması; antikor üretiminin düzenlenmesi (humoral bağışıklık, TH2 hücreleri) vardır. Genellikle aktiviteler, farklı sitokin etkileri ile belirlenir. Ana olarak iki yardımcı T hücre yanıtı vardır; proinflamatuvar (Th1) ve anti-inflamatuvar (Th2) olarak karakterize edilmiştir (Şekil2.2). Yaralanmadan başarılı bir şekilde kurtulma aynı zamanda dengeli bir Th1/ Th2 yanıtı ile olur. Yaralanmayı takiben, artan bir Th2 lenfosit popülasyonu ve bunların sinyal ürünleri lehine Th1 hücre farklılaşmasında ve sitokin üretiminde bir azalma olur. Sonuç olarak, hem makrofaj aktivasyonu hem de proinflamatuvar sitokin sentezi baskılanır (17).



Şekil 2. 2: Proinflamatuvar-antiinflamatuvar sitokinlerin dengesi (17)

Monositler ve Makrofajlar

Monositler, kan dolaşımında yerleşik, kemik iliği prejenitörlerinden köken alan lökositlerdir. Damar sisteminden çıkıp uygun dokulara göç ettikten sonra makrofajlara farklılaşırlar (örn. alveolar makrofajlar veya Kupffer hücreleri gibi). Monositler/makrofajlar, esas olarak hücre hasar kalıntılarının fagositozunu, inflamatuvar aracılardan salınımını ve bağışıklık hücrelerinin yaralanma bölgelerine kemoatraksiyonundan sorumludur. Çeşitli sinyallere yanıt olarak, makrofajlar klasik M1 aktivasyonuna (TLR ligandları ve IFN- γ tarafından uyarılan) veya alternatif M2 polarizasyonuna (tip II sitokinler IL-4/IL-13 tarafından uyarılan) geçerler; bu durum, T hücrelerinin Th1-Th2 fenotiplerinde olduğu gibi proinflamatuvar – antiinflamatuvar dengeyi yansıtır. M1 fenotipi, SOR sentezine ek olarak TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi güçlü proinflamatuvar sitokinlerin sentez ve salınımı ile karakterizedir. M2 makrofajlarının, arginaz-1 ve IL-10 ekspresyonları yoluyla yara onarımının ve bağışıklık homeostazının restorasyonunda görev almaktadır (42). Makrofajlar, GM-CSF salgılayarak kemik iliğinden hematopoetik kök hücrelerin uyarılması ve bölünmesinde çok önemli rol oynarlar. Aynı zamanda, alveolar epitelyal hücrelerde hasara katkıda bulunan proinflamatuvar sitokinlerin ve SOR'un salınımını tetiklerler (17).

Hemoglobin

Kırmızı kan hücrelerinde en sık bulunan işlevsel protein hemoglobindir. Hemoglobinin en önemli işlevi, asit-baz dengesinin sağlanması, akciğerler ve dokular arasındaki oksijen- karbondioksit alışverişine aracılık etmektir. Hemoglobin hem tek başına hem de birçok kırmızı kan hücresi göstergesinin ölçümünde kullanıldığı için kan sayımının en önemli parçasıdır (43).

Trombositler

Trombositler kanda dolaşan ve normal kan pıhtılaşması için gereklidir. Bir yaralanma olduğunda ve kanama başladığında, trombositler yaralanma bölgesine göç ederek, yapışır ve bir tıkaç oluşturarak kanamayı durdurmaya çalışır. Trombositopeni veya trombosit işlev bozukluğunda spontan aşırı kanama ve ekimoz gelişmesi riski vardır. Trombositoz durumunda ise aşırı pıhtılaşmaya neden olabilir.

Trombositler küçüktür (2 μ m), esas olarak kemik iliği içinde yer alan megakaryosit olan daha büyük bir hücre öncüsünün dolaşımdaki parçalarıdır. Hemostazdaki rolleri iyi tanımlanmış olmakla birlikte, daha yeni çalışmalar trombositlerin özellikle iskemi reperfüzyonunu takiben hem lokal hem de sistemik inflamatuvar yanıtlarda rol oynadığını düşündürmektedir. Trombositler, hem patojenlerin hem de hasar ile ilişkili moleküllerin reseptörleri olan TLR yüzeylerinde ifade eder (44). Doku hasarı bölgesinde, trombositler, endotelial hücreler ve dolaşımdaki lökositler arasındaki karmaşık etkileşimler, hücrel aktivasyonu kolaylaştırır. Aktive edildikten sonra trombositler, çeşitli adezyon moleküllerini, sitokinleri ve yüksek mobilite grubu 1 proteini (HMGB1), interlökin IL-1 β ve CD40 ligandı dahil olmak üzere diğer immün modülatörleri eksprese edip serbest bırakarak ilk proinflamatuvar yanıttan sorumludur (17). Bununla birlikte, aktive trombositler aynı zamanda, Treg hücre homeostazında rol oynayan büyüme faktörü- β 'yı (TGF- β) dönüştüren immünsupresif faktörün büyük bir miktarını da eksprese eder.

Kırmızı hücre dağılım genişliği(RDW)

RDW, eritrosit boyutlarındaki değişkenliği değerlendirmenin bir aracıdır ve anemi ayırıcı tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır (45). Ayrıca RDW, stabil anjina pektoris gibi belirli hastalıklar için prognostik bir belirteç olarak kabul edilmiştir (46).

Trombosit dağılım genişliği (PDW)

Trombositlerin boyutlarının ne kadar düzgün olduğunu yansıtır. PDW, trombosit boyutundaki hacim değişkenliğinin bir göstergesidir ve trombosit anizositozu varlığında artar. PDW normal aralığı %8,3 ile %56,6 arasındadır. PDW, trombosit boyutundaki değişkenliği, trombosit aktivasyonu ile değişiklikleri doğrudan ölçer ve trombosit morfolojisindeki heterojenliği yansıtır. Fizyolojik koşullar altında MPV ve PDW arasında doğrudan bir ilişki vardır; her ikisi de genellikle aynı yönde değişir (47). RDW ve PDW'nin, kronik spontan ürtiker ve gram-negatif bakteriyemi gibi hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar var (48).

Ortalama trombosit hacmi (MPV)

Trombositlerin ortalama boyutunun bir ölçümüdür. MPV, projenitör hücrede, kemik iliği megakaryositinde belirlenir. Trombosit üretimi hızlandığında genç trombositler büyür ve daha aktif hale gelir ve MPV seviyeleri yükselir. Artan MPV, üretim hızı ve trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olarak kullanılabilen trombosit çapının arttığını gösterir. MPV, farklı inflamatuvar koşullarda negatif veya pozitif bir akut faz reaktanı olarak kullanılır. Yüksek MPV seviyeleri, dolaşımdaki büyük trombositlerin varlığını göstermesi nedeniyle yüksek dereceli inflamasyon ile ilişkilidir. Bu büyük trombositlerin inflamatuvar bölgenin vasküler segmentlerinde tüketilmesi ve sekestrasyonu nedeniyle sepsis ve septik şok gibi şiddetli inflamatuvar durumlarda MPV seviyeleri düşebilir (47).

Düşük MPV, romatoid artrit ve ailevi Akdeniz ateşi atakları gibi düşük dereceli inflamasyonla da ilişkilidir. Akut ve kronik hastalıklarda MPV sırasıyla azalır ve artar (6). Sepsis, bağışıklık sistem arasındaki etkileşimin bir başka örneği; septik hastaların birçok sitokin üretimi, endotel hasarı ve kemik iliği baskılanması nedeniyle düşük trombosit sayısına sahip oldukları gözlenir. Septik şoklu hastalarda MPV ve PDW'deki artış daha kötü prognoza işaret eder (49,50).

Plateletcrit (PCT)

Kandaki trombositlerin yüzde olarak kapladığı hacimdir. $PCT = \text{trombosit sayısı} \times MPV / 10.000$ formülüne göre hesaplanır. Fizyolojik koşullar altında kandaki trombosit miktarı, rejenerasyon ve eliminasyon yoluyla denge durumunda tutulur. PCT için normal aralık %0,22-0,24'tür. Irk, yaş, sigara içme durumu, alkol tüketimi ve fiziksel aktivite gibi genetik ve edinsel faktörler trombosit sayısını ve MPV'yi değiştirir (47).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Bu araştırma İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakil Enstitüsünde HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı sebebiyle CVKN yapılan 20 alıcı aday ve 20 canlı donör adayının değerlendirildiği prospektif olgu kontrollü bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Etik Yönü

Bu araştırma için önce İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü Müdürlüğü'nden çalışma izni konusunda onam alındı ve ardından Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 12.08.2020 tarih ve 131 sayılı etik kurul onayı alındı ve İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi TSA-2020-2291 kodlu proje desteği ile gerçekleştirildi. Araştırma kapsamındaki hastalara araştırmanın yapılma amacı, süresi ve çalışma süresince yapılacak işlemler açıklanarak "Aydınlatılmış Onam" ilkesine uyuldu.

3.3. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı kliniğimizde aynı cerrahi ekip tarafından HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı sebebiyle CVKN yapılan 20 alıcı ve aynı dönemde canlı donör hepatektomi yapılan 20 donörü prospektif olarak travmaya stres yanıtlarını karşılaştırmaktır.

3.4. Araştırmanın Zamanı, Yeri ve Maliyeti

Bu çalışma Ağustos 2020 ve Şubat 2021 ve tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsünde elektif şartlarda HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı sebebiyle CVKN yapılan erişkin alıcı adayları ve canlı verici donör adayları üzerinde yapıldı. Araştırmanın finansal desteği İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından sağlanmıştır.

3.5. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Bu çalışmanın evrenini İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsünde Ağustos 2020 ve Şubat 2021 tarihleri arasında HBV tanısı konulan, karaciğer nakli endikasyonu olan, CVKN yapılan toplam 20 hastada ve canlı donör hepatektomi yapılan 20 donörde prospektif olarak yapılmıştır. Hastalar iki gruba ayrılmıştır. Birinci grubu(n=20) canlı

donör hepatektomi yapılan donörler, ikinci grubu (n=20) ise HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan alıcı adayları oluşturdu. Preoperatif nakil endikasyonu İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü Konseyi tarafından konuldu. Donör adayı da aynı konseyin belirlediği kriterlere göre belirlendi.

Bu çalışmanın örneklem büyüklüğünün hesaplanması için Lan ve arkadaşlarının (51) çalışmasından elde edilen IL-6 düzeyi kullanıldı. Buna göre alfa:0,01 ve çalışma gücü: %95 olacak şekilde her 2 gruptan olması gereken hasta sayısı 20 olarak tespit edildi. Ölçümler MedCalc istatistiksel yazılım programı ile yapıldı.

3.6. Araştırmaya Alınma Kriterleri

Bu çalışmaya elektif şartlarda planlanarak HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı sebebiyle CVKN yapılan alıcılar ve 18 yaşından büyük canlı karaciğer donör adayları dahil edildi. Hastalara ameliyat sonrası gelişmesi muhtemel komplikasyonların ne olduğunu açıklayan onam formu okundu ve imzalandı. Çalışma onayını imzalamayanlar, pediatrik karaciğer nakilleri, Pringle manevrası yapılan, ameliyat sırasında hemodinamik instabilite gelişen, otoimmün hastalığı olan, ameliyat öncesi non-steroid antiinflatuvar ve steroid ilaç kullanan donör ve alıcı adayları çalışmaya dahil edilmedi.

3.7 Cerrahi Teknik

3.7.1 Donör Ameliyat Tekniği

Ameliyat öncesi donörlere profilaktik antibiyotik olarak 1gr ampicilin-sulbaktam yapıldı ve bu profilaksiye postoperatif dönemde üç doz daha verilerek devam edildi. Derin ven trombozu profilaksisi olarak ameliyat öncesi emboli çorapları giydirildi ve ameliyat sonrası efektif mobilizasyona kadar düşük molekül ağırlıklı heparin verildi. Ameliyat masasında induksiyon için 2-3 mg/kg propofol, analjezik olarak 1-2 mg/kg fentanyl ve kas gevşetici olarak rokuronyum 1mg/kg intravenöz yapıldı. Entübasyondan sonra donörlere foley katater takıldı, intraoperatif yakın monitorizasyon için radial arter kataterizasyonu yapıldı.

Enstitümüzde tüm donörlere genel anestezi altında göbek üstü median ve sağ laterale uzatılan Modifiye Makuuchi insizyonu yapıldı. Kolesistektomi yapıldıktan sonra sistik kanaldan kontrast verilerek kolanjiografi çekildi. Harvest edilecek karaciğer lobuna bağlı olarak sağ veya sol hepatik arterler ve sağ veya sol portal venler askıya alındı. Vena

Kava İnferior (VKİ) sağ yarısında yer alan küçük hepatik venler bağlanıp kesildi ancak büyük venler alıcıda rekonstruksiyon için kullanılmak üzere ameliyatın sonuna kadar korundu. Sağ hepatik arter ve sağ portal ven akımları geçici olarak durdurularak disseksiyon için demarkasyon hattı belirlendi. Demarkasyon hattı CUSA ile parankim disseksiyonu yapıldı. Önce sağ ana safra kanalı kesilip daha sonra sağ hepatik arter ve sağ portal venler kesildi. En son sağ hepatik ven kesilerek karaciğer grefti çıkarılıp backtable'a gönderildi. Güdüklerin hepsi süturize edilip hemostaz kontrolü sağlandı. Sağ subfrenik alana 1 adet dren yerleştirdikten sonra falsiformopeksi yapıldı ve batin anatomik planda usulüne uygun kapatıldı. Aynı prensipler sol lob donör hepatektomi işlemi için de uygulandı.

Backtable'da çıkarılan karaciğerin portal veninden önce soğuk Laktatlı Ringer sonra Histidin-Triptofan-Ketoglutarat (HTK) solüsyonu ile perfüze edildi. Sağ lob nakillerinde çapı ≥ 4 mm olan segment 5 ve/veya 8 venleri homolog veya yapay damar greftleri kullanılarak alıcıya implante edilmek üzere rekonstruktö edilmiştir. Benzer şekilde sağ lobu drene eden ve çapı ≥ 4 mm olan sağ inferior hepatik venler de rekonstruksiyon için hazırlandı.

Postoperatif tüm donörler ekstübe bir şekilde yoğun bakım ünitesine alınıp takip edildi. Donörlere postop 8. saatte oral gıda vermeye başlandı ve derin ven trombüsü profilaksisi yapıldı. İki günlük yoğun bakım takibinden sonra servise alındı.

3.7.2 Alıcı Ameliyat Tekniği

Ameliyat öncesi alıcılara profilaktik antibiyotik olarak 1gr ampicilin-sulbaktam yapıldı ve bu profilaksiye postoperatif dönemde 7 doz daha verilerek devam edildi. Ameliyat masasında indüksiyon için 2-3 mg/kg propofol, analjezik olarak 1-2 mg/kg fentanyl ve kas gevşetici olarak rokuronyum 1mg/kg intravenöz yapıldı. Entübasyondan sonra foley katater takıldı ve rutin olarak sağ juguler venden santral venöz katater açıldı. İntraoperatif monitorizasyon için radial arter kataterizasyonu yapıldı.

Enstitümüzde tüm alıcılara genel anestezi altında göbek üstü median ve sağ laterale uzatılan Modifiye Makuuchi insizyonuna ek olarak sol laterale de insizyon uzatıldı. VKİ üzerinden disseksiyonuna başlandı. Kısa inferior hepatik venler bağlanıp kesildi ve sağ hepatik ven disseksiyonu sağlandı. Ardından karaciğer hillus yapılarından sol-sağ hepatik arter, duktus hepatikus ve portal ven disseke edilip askıya alındı. Duktus hepatikus karaciğer içerisinden her iki loba giden duktuslar elde edilecek şekilde uzun

kesildi. Portal ven kleplendikten sonra sağ ve sol dallara ayrı klemp konularak uzun kesildi. Sağ ve sol hepatik venler de klempiler ile kapatılıp kesildi. Ve hastalıklı karaciğer batından tamamen çıkarıldıktan sonra Back-table'da hazırlanmış sağ veya sol lob karaciğer grefti ameliyat sahasına getirildi. Greft hepatik veni ile VKİ üzerindeki uygun hepatik ven orifisi arasında anastomoz yapıldı. Ayrıca sağ lob implantasyonunda rekonstrakte edilen uzatma ven greftleri ile sol hepatik ven orifisi arasında anastomoz yapıldı. Daha sonra alıcı ve greft portal venleri arasında anastomoz yapıldı. Alıcı hepatik arter ve safra yolu anastomozları 8 büyütme cerrahi loop gözlük kullanılarak uç uca anastomoz sağlandı. Anastomozlardan sonra hepatik arter, hepatik venler ve portal akım dopler ultrasonografi ile değerlendirildi. Safra kaçağı testi için kolanjiyografi çekildi. Hemostaz kontrolünü takiben sağ subfrenik bölgeye ve greft kesit yüzüne uzanan birer adet dren yerleştirilip insizyon anatomik olarak kapatıldı.

Alıcılara karaciğer implantasyonundan 30 dakika önce rejeksiyonu önlemek için rutin olarak 500 mg steroid, karaciğer rejenerasyonunu hızlandırmak için 900 mg asetilsistein yapıldı. HBV nüksünü önlemek için HBV DNA pozitif olanlara 5000 ünite, HBV DNA negatif olanlara 2000 ünite Hepatit B immünglobülin rutin yapıldı ve ameliyat sonrası HBV DNA negatif olana kadar devam edildi.

Postoperatif tüm alıcılar entübe bir şekilde yoğun bakım ünitesine alınıp takip edildi. Alıcılar postoperatif ekstübasyon kriterlerini yerine getirince ekstübe edildi ve ekstübe olduktan 8 saat sonra oral gıda verilmeye başlandı ve mobilize edildi. Ameliyat sonrası alıcılara steroid 2x100 mg başlanıp, kademeli düşürülüp 3 ay devam edildi. Ameliyat sonrası lökopenisi olmayan alıcılara mikofenolat mofetil postoperatif 1. günde başlandı. Böbrek yetmezliği olan hastalara postoperatif 1. ve 5. Günlerde basiliximab yapıldı. Böbrek ve nörolojik hastalığı olmayan hastalara tacrolimus postoperatif 3. günde başlandı.

3.8. Araştırma Yöntemi ve Çalışma Parametreleri

Çalışmaya alınan alıcılara ve donörlere ait demografik veriler, laboratuvar testleri ve test sonuçları ve prospektif olarak toplandı ve kaydedildi.

Demografik veriler: Yaş, cinsiyet, kilo, BMI, cinsiyet, kan grubu, yakınlık derecesi

Ameliyat parametreleri: Nakil endikasyonu, kullanılan greft türü (sağ veya sol), greft ağırlığı, kalan karaciğer remnant volümü

Donörler ve alıcılardan aşağıdaki program şemasında gösterilen zamanlarda hemogram (Wbc, Hb, Plt, Rdw, Pdw, Pct, Mpv), biyokimya ve koagülasyon (Ast, Alt, T.Bil, Inr, Albümin, Ldh, Ggt, Alp, Crp, Fibrinojen, Fosfor) testlerinin analizi için kan numuneleri alındı. Ölçümler İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi biyokimya laboratuvarındaki cihazlarda yapıldı.

- Preoperatif (Preop)
- Post operatif 0. gün (POD0)
- Post operatif 1. gün (POD1)
- Post operatif 2. gün (POD2)
- Post operatif 3. gün (POD3)

Donör ve alıcılardan aşağıdaki program şemasında belirtilen zamanlarda iki adet biyokimya tüpüne kan numuneleri alınarak IL-1, IL-6, INF- γ , TNF- α , GMCSF, IL-22, IL-4, TGF- β , GLDH ve GalactB testleri çalışıldı.

- Preoperatif (Preop)
- İnsizyon sonrası (İnsizyon)
- Hepatektomi sonrası (Hepatektomi)
- Post operatif 2. saat (POD0)
- Post operatif 1. gün (POD1)
- Post operatif 3. gün (POD2)

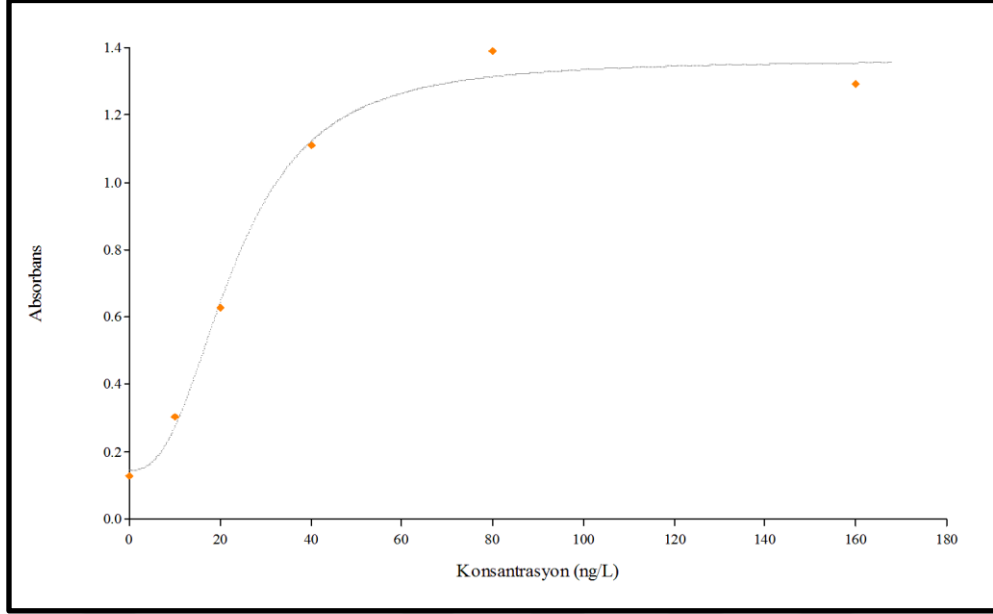
Kan numuneleri İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü Hepatoloji Laboratuvarında 4 santigrat derecede 2000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra alikotlara ayrılıp -80 derecede analiz gününe kadar saklandı. Tüm analizler hazır ELISA tanı kitleri kullanılarak İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü bünyesindeki Hepatoloji Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Yapılan güç analizi sonucuna göre çalışmaya 20 alıcı ve 20 donör olmak üzere toplam 40 adet katılımcı alındı. Her hastadan Preop, İnsizyon, Hepatektomi, POD0. saat, POD1 ve POD3 örnek alındığından her bir parametre için toplam 280 adet ölçüm yapıldı.

3.9 Travmaya Stres Yanıtıyla İlişkili Parametrelerin Ölçümü

Travma stres yanıtını gösteren 10 sitokin parametre sırasıyla IL-1, IL-6, IL-4, IL-22, TNF- α , TGF- β , GLDH, GalactB, GM-CSF, IFN- γ idi. Bu parametreler İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü Hepatoloji Araştırma Laboratuvarı'nda sandviç ELİSA tekniği kullanılarak gerçekleştirildi. Bu bölümde kullanılan teknikler kısaca özetlenecektir.

İnterlökin 1 (IL-1) Düzeylerinin Belirlenmesi

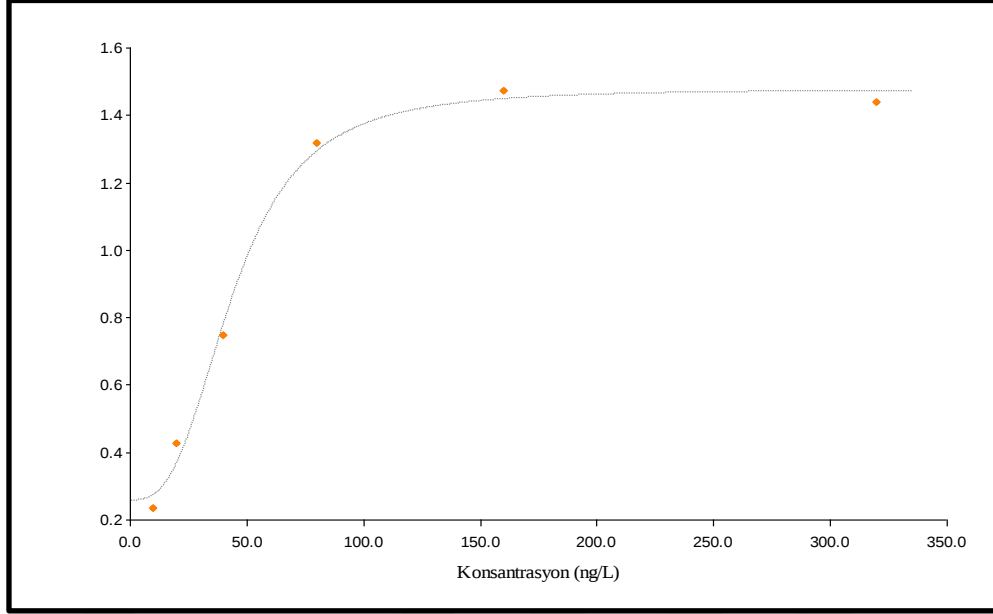
Hastalarda ve donörlerde IL-1 düzeyleri BT-Lab insan IL-1 ELİSA ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Katalog numarası: E0077Hu, Bioassay Technologies Laboratory, Şanghay, Çin). Analizler gerçekleştirilirken firma tarafında tavsiye edilen protokole sadık kalındı. Bütün reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Bütün reaktifler, standart çözeltileri ve örnekler işlem öncesi hazırlık aşamasından geçirildi. Kısaca, örnekler +4°C'de 2000 g 'de santrifüj edildi. Standartlar (Pozitif kontrol) en konsantre formdan en düşük konsantrasyona 1/2 dilüsyonlarla hazırlandı. Standart kuyucukları için 50 µL standartlar hazırlanan konsantrasyonlarda eklendi. Örnek kuyucukları için 40 µL örnek eklendikten sonra 10 µL anti-IL-1 antikoru kuyucuklara eklendi. Standart ve örnek kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklendikten sonra 37 °C de 60 dk boyunca inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklar yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklara 50 µL Substrat A ve 50 µL Substrat B eklendikten sonra 37 °C de 10 dk boyunca karanlık ortamda inkübe edildi. Kuyucuklara 50 µL Stop çözeltisi eklendikten sonra 450 nm' deki absorbans değerleri BioTekSynergy H1m (BioTek, Winooski, VT, USA) mikropate okuyucu kullanılarak ölçüldü. Mikropate okuyucunun dahili yazılımı ile standartlara ait konsantrasyon ve absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğrisi ile örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.



Şekil 3. 1: IL-1 absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi

İnterlökin 6 (IL-6) Düzeylerinin Belirlenmesi

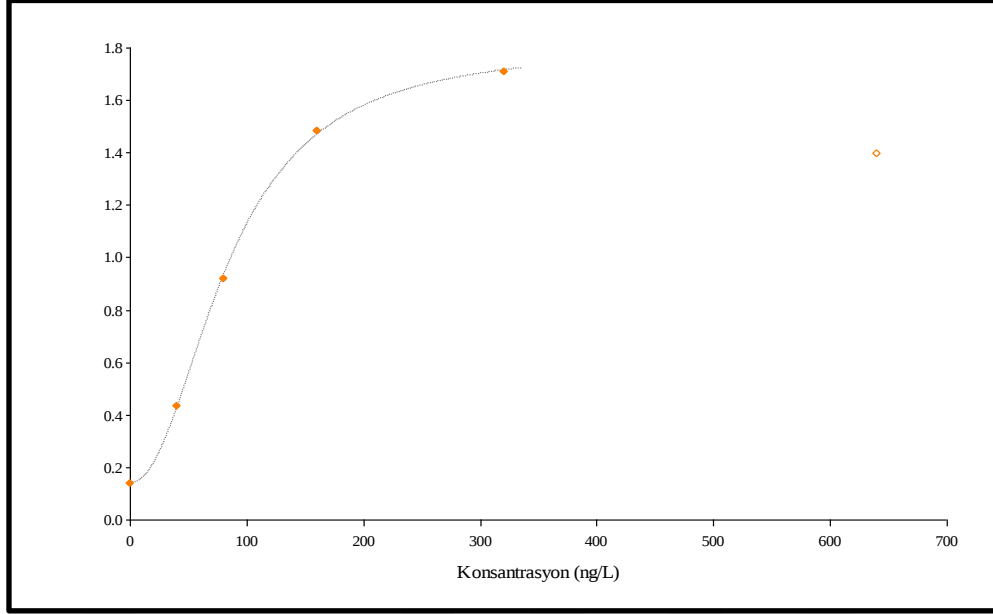
Hastalarda ve donörlerde IL-6 düzeyleri BT-Lab insan IL-6 ELİSA ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Katalog numarası: E0090Hu, Bioassay Technologies Laboratory, Şanghay, Çin). Analizler gerçekleştirilirken firma tarafında tavsiye edilen protokole sadık kalındı. Bütün reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Bütün reaktifler, standart çözeltileri ve örnekler işlem öncesi hazırlık aşamasından geçirildi. Kısaca, örnekler +4°C’de 2000 g ‘de santrifüj edildi. Standartlar (Pozitif kontrol) en konsantre formdan en düşük konsantrasyona ½ dilüsyonlarla hazırlandı. Standart kuyucukları için 50 µL standartlar hazırlanan konsantrasyonlarda eklendi. Örnek kuyucukları için 40 µL örnek eklendikten sonra 10 µL anti-IL-6 antikoru kuyucuklara eklendi. Standart ve örnek kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklendikten sonra 37 °C de 60 dk boyunca inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklar yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklara 50 µL Substrat A ve 50 µL Substrat B eklendikten sonra 37 °C de 10 dk boyunca karanlık ortamda inkübe edildi. Kuyucuklara 50 µL Stop çözeltisi eklendikten sonra 450 nm’ deki absorbans değerleri BioTekSynergy H1m (BioTek, Winooski, VT, USA) mikropate okuyucu kullanılarak ölçüldü. Mikropate okuyucunun dahili yazılımı ile standartlara ait konsantrasyon ve absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğrisi ile örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.



Şekil 3. 2: IL-6 absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi

İnterlökin 4 (IL-4) Düzeylerinin Belirlenmesi

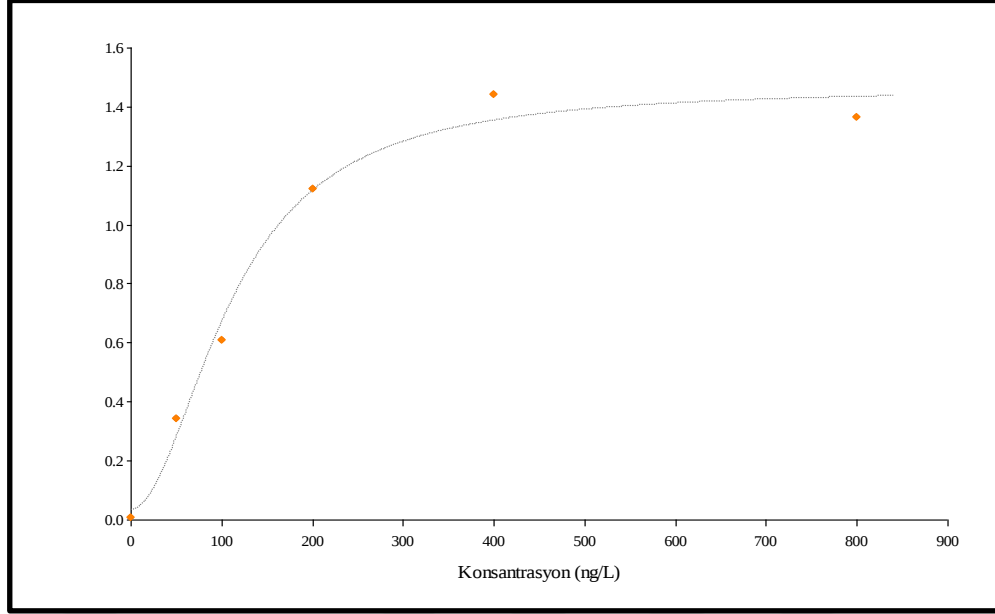
Hastalarda ve donörlerde IL-4 düzeyleri BT-Lab insan IL-4 ELİSA ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Katalog numarası: E0092Hu, Bioassay Technologies Laboratory, Şanghay, Çin). Analizler gerçekleştirilirken firma tarafında tavsiye edilen protokole sadık kalındı. Bütün reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Bütün reaktifler, standart çözeltileri ve örnekler işlem öncesi hazırlık aşamasından geçirildi. Kısaca, örnekler +4°C’de 2000 g ‘de santrifüj edildi. Standartlar (Pozitif kontrol) en konsantre formdan en düşük konsantrasyona ½ dilüsyonlarla hazırlandı. Standart kuyucukları için 50 µL standartlar hazırlanan konsantrasyonlarda eklendi. Örnek kuyucukları için 40 µL örnek eklendikten sonra 10 µL anti-IL-4 antikoru kuyucuklara eklendi. Standart ve örnek kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklendikten sonra 37 °C de 60 dk boyunca inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklar yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklara 50 µL Substrat A ve 50 µL Substrat B eklendikten sonra 37 °C de 10 dk boyunca karanlık ortamda inkübe edildi. Kuyucuklara 50 µL Stop çözeltisi eklendikten sonra 450 nm’ deki absorbans değerleri BioTekSynergy H1m (BioTek, Winooski, VT, USA) mikropate okuyucu kullanılarak ölçüldü. Mikropate okuyucunun dahili yazılımı ile standartlara ait konsantrasyon ve absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğrisi ile örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.



Şekil 3. 3: IL-4 absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi

İnterlökin 22 (IL-22) Düzeylerinin Belirlenmesi

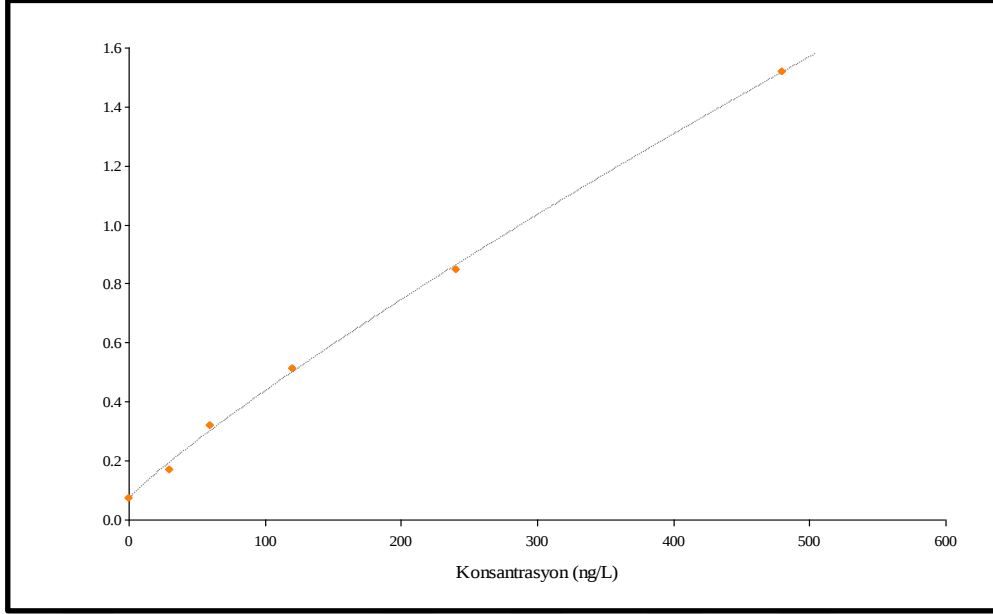
Hastalarda ve donörlerde IL-22 düzeyleri BT-Lab insan IL-22 ELİSA ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Katalog numarası: E0038Hu, Bioassay Technologies Laboratory, Şanghay, Çin). Analizler gerçekleştirilirken firma tarafında tavsiye edilen protokole sadık kalındı. Bütün reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Bütün reaktifler, standart çözeltileri ve örnekler işlem öncesi hazırlık aşamasından geçirildi. Kısaca, örnekler +4°C’de 2000 g ‘de santrifüj edildi. Standartlar (Pozitif kontrol) en konsantre formdan en düşük konsantrasyona ½ dilüsyonlarla hazırlandı. Standart kuyucukları için 50 µL standartlar hazırlanan konsantrasyonlarda eklendi. Örnek kuyucukları için 40 µL örnek eklendikten sonra 10 µL anti-IL-22 antikoru kuyucuklara eklendi. Standart ve örnek kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklendikten sonra 37 °C de 60 dk boyunca inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklar yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklara 50 µL Substrat A ve 50 µL Substrat B eklendikten sonra 37 °C de 10 dk boyunca karanlık ortamda inkübe edildi. Kuyucuklara 50 µL Stop çözeltisi eklendikten sonra 450 nm’ deki absorbans değerleri BioTekSynergy H1m (BioTek, Winooski, VT, USA) mikropate okuyucu kullanılarak ölçüldü. Mikropate okuyucunun dahili yazılımı ile standartlara ait konsantrasyon ve absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğrisi ile örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.



Şekil 3. 4: IL-22 absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi

Tümör Nekroze Edici faktör- α (TNF- α) Düzeylerinin Belirlenmesi

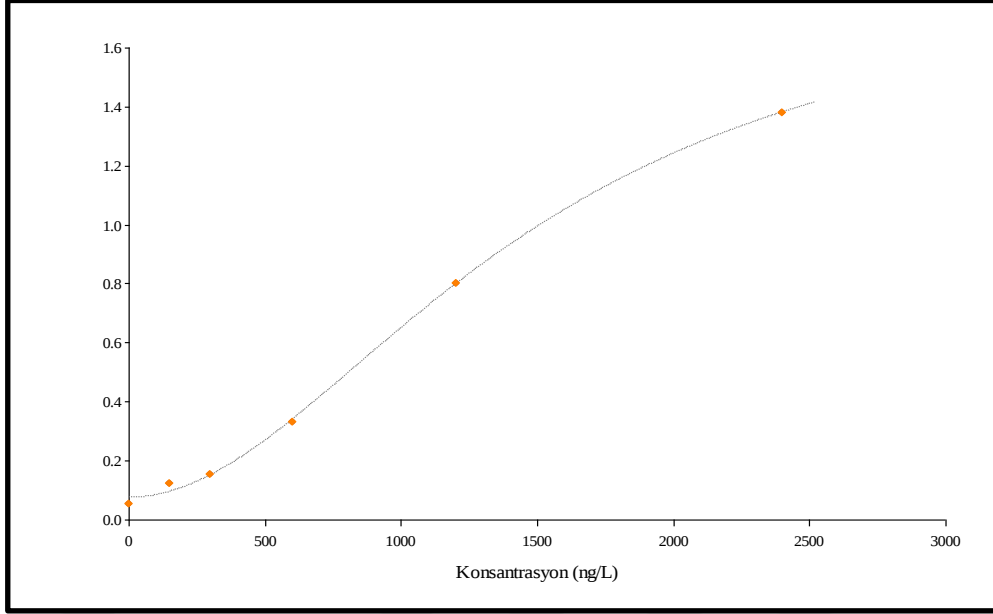
Hastalarda ve donörlerde TNF- α düzeyleri BT-Lab insan TNF- α ELİSA ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Katalog numarası: E0082Hu, Bioassay Technologies Laboratory, Şanghay, Çin). Analizler gerçekleştirilirken firma tarafında tavsiye edilen protokole sadık kalındı. Bütün reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Bütün reaktifler, standart çözeltileri ve örnekler işlem öncesi hazırlık aşamasından geçirildi. Kısaca, örnekler +4°C’de 2000 g ‘de santrifüj edildi. Standartlar (Pozitif kontrol) en konsantre formdan en düşük konsantrasyona 1/2 dilüsyonlarla hazırlandı. Standart kuyucukları için 50 µL standartlar hazırlanan konsantrasyonlarda eklendi. Örnek kuyucukları için 40 µL örnek eklendikten sonra 10 µL anti-TNF- α antikoru kuyucuklara eklendi. Standart ve örnek kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklendikten sonra 37 °C de 60 dk boyunca inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklar yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklara 50 µL Substrat A ve 50 µL Substrat B eklendikten sonra 37 °C de 10 dk boyunca karanlık ortamda inkübe edildi. Kuyucuklara 50 µL Stop çözeltisi eklendikten sonra 450 nm’ deki absorbans değerleri BioTekSynergy H1m (BioTek, Winooski, VT, USA) mikropate okuyucu kullanılarak ölçüldü. Mikropate okuyucunun dahili yazılımı ile standartlara ait konsantrasyon ve absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğrisi ile örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.



Şekil 3. 5: TNF- α absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi

Transforme Edici Büyüme faktörü β (TGF- β) Düzeylerinin Belirlenmesi

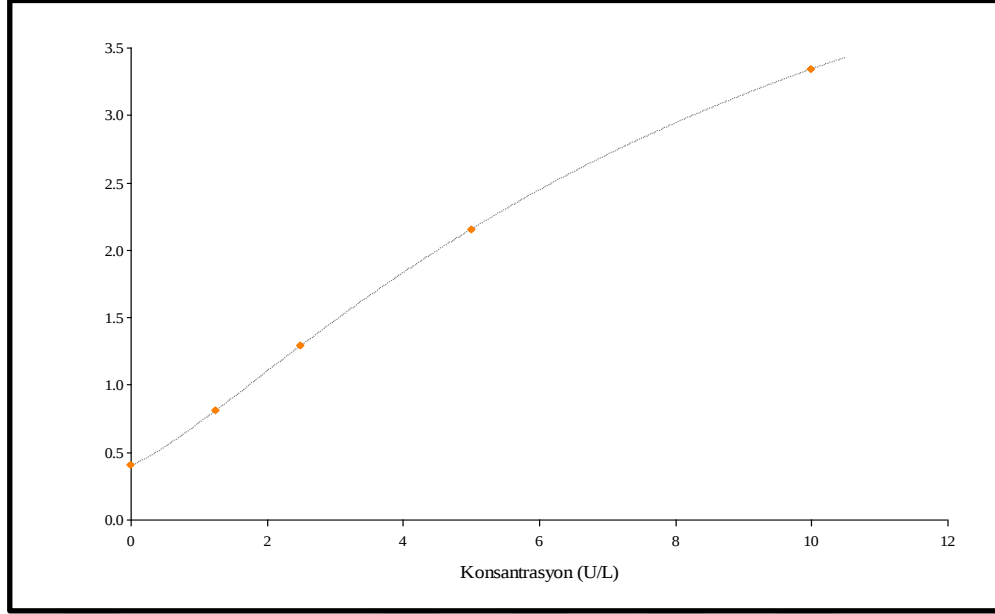
Hastalarda ve donörlerde TGF- β düzeyleri BT-Lab insan TGF- β ELISA ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Katalog numarası: E3051Hu, Bioassay Technologies Laboratory, Şanghay, Çin). Analizler gerçekleştirilirken firma tarafında tavsiye edilen protokole sadık kalındı. Bütün reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Bütün reaktifler, standart çözeltileri ve örnekler işlem öncesi hazırlık aşamasından geçirildi. Kısaca, örnekler +4°C’de 2000 g ‘de santrifüj edildi. Standartlar (Pozitif kontrol) en konsantre formdan en düşük konsantrasyona 1/2 dilüsyonlarla hazırlandı. Standart kuyucukları için 50 μ L standartlar hazırlanan konsantrasyonlarda eklendi. Örnek kuyucukları için 40 μ L örnek eklendikten sonra 10 μ L anti-TGF- β antikor kuyucuklara eklendi. Standart ve örnek kuyucuklarına 50 μ L streptavidin-HRP eklendikten sonra 37 °C de 60 dk boyunca inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklar yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklara 50 μ L Substrat A ve 50 μ L Substrat B eklendikten sonra 37 °C de 10 dk boyunca karanlık ortamda inkübe edildi. Kuyucuklara 50 μ L Stop çözeltisi eklendikten sonra 450 nm’ deki absorbans değerleri BioTekSynergy H1m (BioTek, Winooski, VT, USA) mikropate okuyucu kullanılarak ölçüldü. Mikropate okuyucunun dahili yazılımı ile standartlara ait konsantrasyon ve absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğrisi ile örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.



Şekil 3. 6: TGF- β absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi

Glutamat Dehidrogenaz(GLDH) Düzeylerinin Belirlenmesi

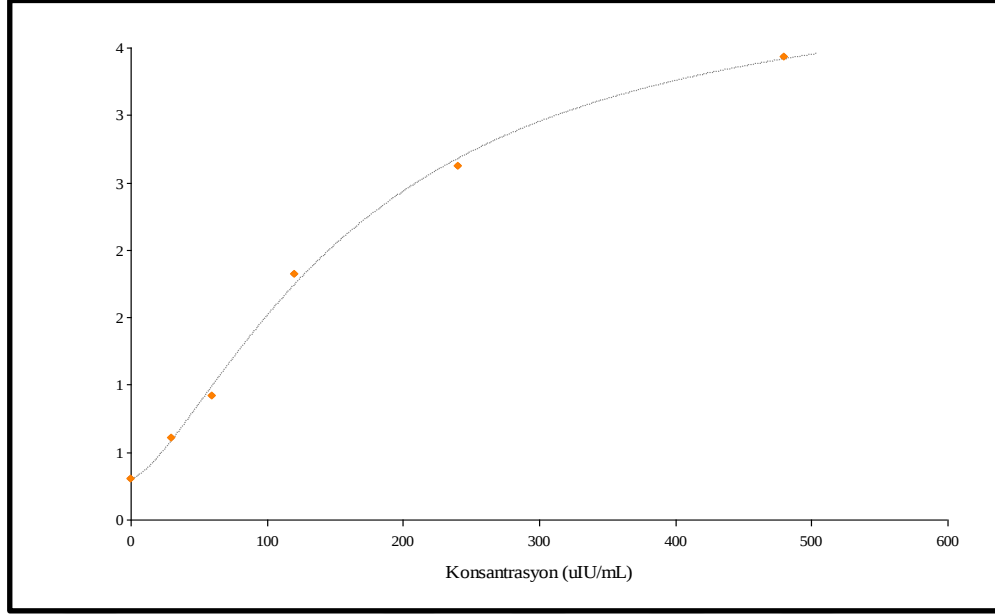
Hastalarda ve donörlerde GLDH düzeyleri BT-Lab insan GLDHELİSA ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Katalog numarası: E1376Hu, Bioassay Technologies Laboratory, Şanghay, Çin). Analizler gerçekleştirilirken firma tarafında tavsiye edilen protokole sadık kalındı. Bütün reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Bütün reaktifler, standart çözeltileri ve örnekler işlem öncesi hazırlık aşamasından geçirildi. Kısaca, örnekler +4°C’de 2000 g ‘de santrifüj edildi. Standartlar (Pozitif kontrol) en konsantre formdan en düşük konsantrasyona 1/2 dilüsyonlarla hazırlandı. Standart kuyucukları için 50 µL standartlar hazırlanan konsantrasyonlarda eklendi. Örnek kuyucukları için 40 µL örnek eklendikten sonra 10 µL anti-Glutamat Dehidrogenaz antikoru kuyucuklara eklendi. Standart ve örnek kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklendikten sonra 37 °C de 60 dk boyunca inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklar yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklara 50 µL Substrat A ve 50 µL Substrat B eklendikten sonra 37 °C de 10 dk boyunca karanlık ortamda inkübe edildi. Kuyucuklara 50 µL Stop çözeltisi eklendikten sonra 450 nm’ deki absorbans değerleri BioTekSynergy H1m (BioTek, Winooski, VT, USA) mikropate okuyucu kullanılarak ölçüldü. Mikropate okuyucunun dahili yazılımı ile standartlara ait konsantrasyon ve absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğrisi ile örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.



Şekil 3. 7: GLDH absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi

β-Galaktozidaz (GalactB) Düzeylerinin Belirlenmesi

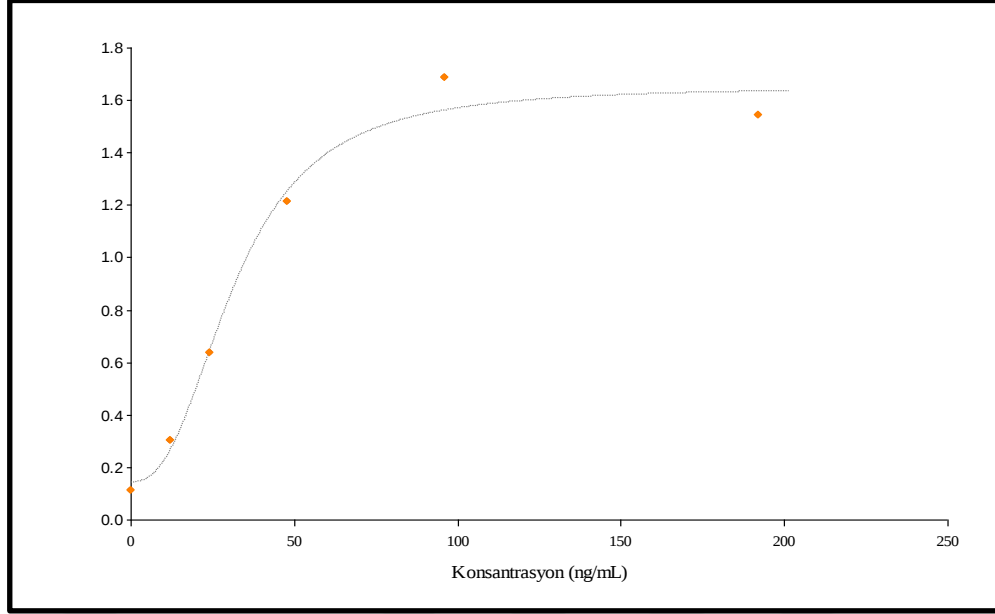
Hastalarda ve donörlerde GalactB düzeyleri BT-Lab insan β-Galaktozidaz ELİSA ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Katalog numarası: E0856Hu, Bioassay Technologies Laboratory, Şanghay, Çin). Analizler gerçekleştirilirken firma tarafında tavsiye edilen protokole sadık kalındı. Bütün reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Bütün reaktifler, standart çözeltileri ve örnekler işlem öncesi hazırlık aşamasından geçirildi. Kısaca, örnekler +4°C’de 2000 g ‘de santrifüj edildi. Standartlar (Pozitif kontrol) en konsantre formdan en düşük konsantrasyona ½ dilüsyonlarla hazırlandı. Standart kuyucukları için 50 µL standartlar hazırlanan konsantrasyonlarda eklendi. Örnek kuyucukları için 40 µL örnek eklendikten sonra 10 µL anti-β-Galaktozidaz antikorı kuyucuklara eklendi. Standart ve örnek kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklendikten sonra 37 °C de 60 dk boyunca inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklar yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklara 50 µL Substrat A ve 50 µL Substrat B eklendikten sonra 37 °C de 10 dk boyunca karanlık ortamda inkübe edildi. Kuyucuklara 50 µL Stop çözeltisi eklendikten sonra 450 nm’deki absorbans değerleri BioTekSynergy H1m (BioTek, Winooski, VT, USA) mikropate okuyucu kullanılarak ölçüldü. Mikropate okuyucunun dahili yazılımı ile standartlara ait konsantrasyon ve absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğrisi ile örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.



Şekil 3. 8: GalactB absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi

Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF) Düzeylerinin Belirlenmesi

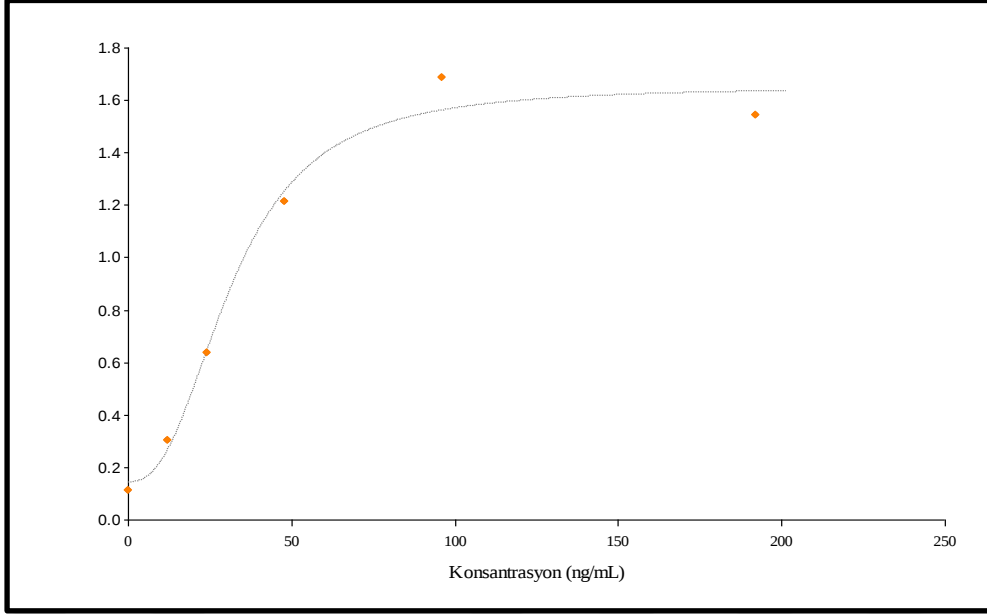
Hastalarda ve donörlerde GM-CSF düzeyleri BT-Lab insan GM-CSF ELİSA ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Katalog numarası: E0107Hu, Bioassay Technologies Laboratory, Şanghay, Çin). Analizler gerçekleştirilirken firma tarafında tavsiye edilen protokole sadık kalındı. Bütün reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Bütün reaktifler, standart çözeltileri ve örnekler işlem öncesi hazırlık aşamasından geçirildi. Kısaca, örnekler +4°C’de 2000 g ‘de santrifüj edildi. Standartlar (Pozitif kontrol) en konsantre formdan en düşük konsantrasyona ½ dilüsyonlarla hazırlandı. Standart kuyucukları için 50 µL standartlar hazırlanan konsantrasyonlarda eklendi. Örnek kuyucukları için 40 µL örnek eklendikten sonra 10 µL anti GM-CSF antikoru kuyucuklara eklendi. Standart ve örnek kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklendikten sonra 37 °C de 60 dk boyunca inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklar yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklara 50 µL Substrat A ve 50 µL Substrat B eklendikten sonra 37 °C de 10 dk boyunca karanlık ortamda inkübe edildi. Kuyucuklara 50 µL Stop çözeltisi eklendikten sonra 450 nm’ deki absorbans değerleri BioTekSynergy H1m (BioTek, Winooski, VT, USA) mikropate okuyucu kullanılarak ölçüldü. Mikropate okuyucunun dahili yazılımı ile standartlara ait konsantrasyon ve absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğrisi ile örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.



Şekil 3. 9: GMCSF absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi

İnterferon- γ (IFN- γ) Düzeylerinin Belirlenmesi

Hastalarda ve donörlerde IFN- γ düzeyleri BT-Lab insan IFN- γ ELİSA ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Katalog numarası: E0105Hu, Bioassay Technologies Laboratory, Şanghay, Çin). Analizler gerçekleştirilirken firma tarafında tavsiye edilen protokole sadık kalındı. Bütün reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Bütün reaktifler, standart çözeltileri ve örnekler işlem öncesi hazırlık aşamasından geçirildi. Kısaca, örnekler +4°C’de 2000 g ‘de santrifüj edildi. Standartlar (Pozitif kontrol) en konsantre formdan en düşük konsantrasyona 1/2 dilüsyonlarla hazırlandı. Standart kuyucukları için 50 μ L standartlar hazırlanan konsantrasyonlarda eklendi. Örnek kuyucukları için 40 μ L örnek eklendikten sonra 10 μ L anti IFN- γ antikor kuyucuklara eklendi. Standart ve örnek kuyucuklarına 50 μ L streptavidin-HRP eklendikten sonra 37 °C de 60 dk boyunca inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklar yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklara 50 μ L Substrat A ve 50 μ L Substrat B eklendikten sonra 37 °C de 10 dk boyunca karanlık ortamda inkübe edildi. Kuyucuklara 50 μ L Stop çözeltisi eklendikten sonra 450 nm’ deki absorbans değerleri BioTekSynergy H1m (BioTek, Winooski, VT, USA) mikropate okuyucu kullanılarak ölçüldü. Mikropate okuyucunun dahili yazılımı ile standartlara ait konsantrasyon ve absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğrisi ile örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.



Şekil 3. 10: IFN-γ absorbans - konsantrasyon çalışma eğrisi

3.10. İstatistiksel Analiz

Bu araştırmanın istatistik analizi için SPSS-25 V0 programı kullanıldı. Devamlı değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini anlamak için Shapiro- Wilk testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Devamlı değişken ise ortanca ve çeyrekler arası aralık şeklinde verildi. Bağımsız iki grup karşılaştırılırken aşağıdaki istatistiksel yöntemler kullanıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında anlamlı çıkan sonuçların bir kısmı Kutucuk Grafiği şeklinde verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bu çalışmanın ikinci aşamasında donör grubunu ve alıcı grubunu kendi içinde ayrı ayrı karşılaştırdık. Bu yolla ameliyat sonrası dönemde travmaya stres yanıtını zamanla değişimini ölçmeyi amaçladık. Grup içi tekrarlayan ölçümlerde non-parametrik Friedman Sıralamalı İki Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Bu tez sonucunda elde edilen istatistiksel anlamlılığın hangi ölçümlerden kaynaklandığını göstermek için Wilcoxon İşaretli Sıralama Testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Gruplar Arası Karşılaştırma

CVKN yapılan alıcı ve donör gruplarına ait demografik ve özgün biyokimyasal veriler Tablo 4.1 de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen alıcıların 18 (%90) tanesi erkek ve 2 (%10) tanesi kadındı. Donörlerin ise 13 (%65) tanesi erkek, 7 (%35) tanesi kadındı. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.058$). Alıcıların yaşları 43 ile 63 yıl (Ortanca=53,5, IQR= 11,7) arasında değişirken, donörlerin yaşları 18 ile 43 yıl (Ortanca=28, IQR=9,2) arasında değişmekteydi. Beklendiği gibi alıcıların ortalama yaşları donörlerin ortalama yaşlarına göre daha yüksekti ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0,001$).

Alıcıların vücut kitle indeksleri (ortanca=25,7, IQR=6,7) ile donörlerin vücut kitle indeksleri (ortanca=23,8, IQR=5,9) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı($p=0,253$).

Preoperatif ve postoperatif tüm zamanlarda alınan kan tetkiklerine bakıldığında gruplar arasında proinflatuvar (IL-1, IL-6, INF- γ , TNF- α , GMCSF) ve antiinflatuvar(IL-4, TGF- β , IL-6) sitokin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. Benzer şekilde gruplar arasında hepatosit koruyucu (IL-22) ve hepatosit rejenerasyonunu (GLDH, GalactB) gösteren sitokinler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı(Tablo 4.1). Elde edilen sonuçları özetleyecek olursak;

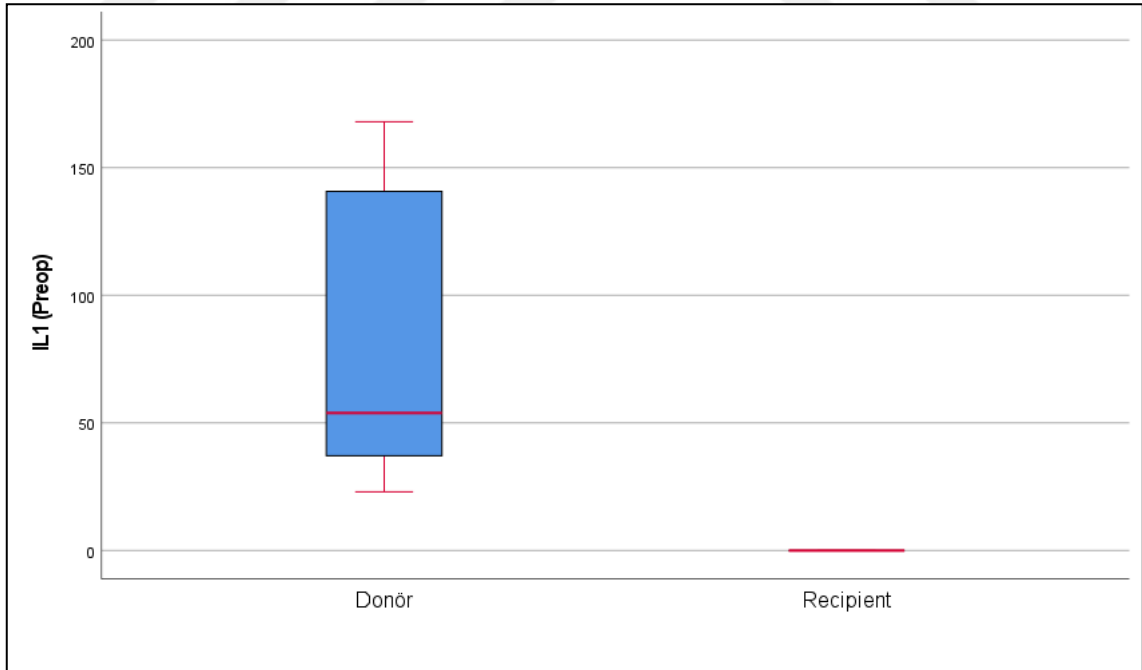
Preop ($p<0,001$), insizyon ($p<0,001$), hepatektomi ($p<0,001$), POD0 ($p<0,001$), POD1 ($p<0,001$) ve POD3 ($p=0,006$) zamanlarında alınan kan IL-1 seviyeleri donörlerde belirgin olarak daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir. Donörler ve alıcıların preop ve POD3 IL-1 değerlerinin karşılaştırılması şekil 4.1 ve 4.2’de kutucuk grafiği şeklinde verilmiştir.

Preop ($p<0,001$), insizyon ($p<0,001$), hepatektomi ($p<0,001$), POD0 ($p=0,001$) ve POD1 ($p=0,001$) zamanlarında alınan kan IL-6 seviyeleri donörlerde belirgin olarak daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir. Ancak POD3 IL-6 değerleri için alıcı ve donörler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,056$). Donörlerin ve alıcıların preop ve POD3 IL-6 değerlerinin karşılaştırılması şekil 4.3 ve 4.4’te kutucuk grafiği şeklinde verilmiştir.

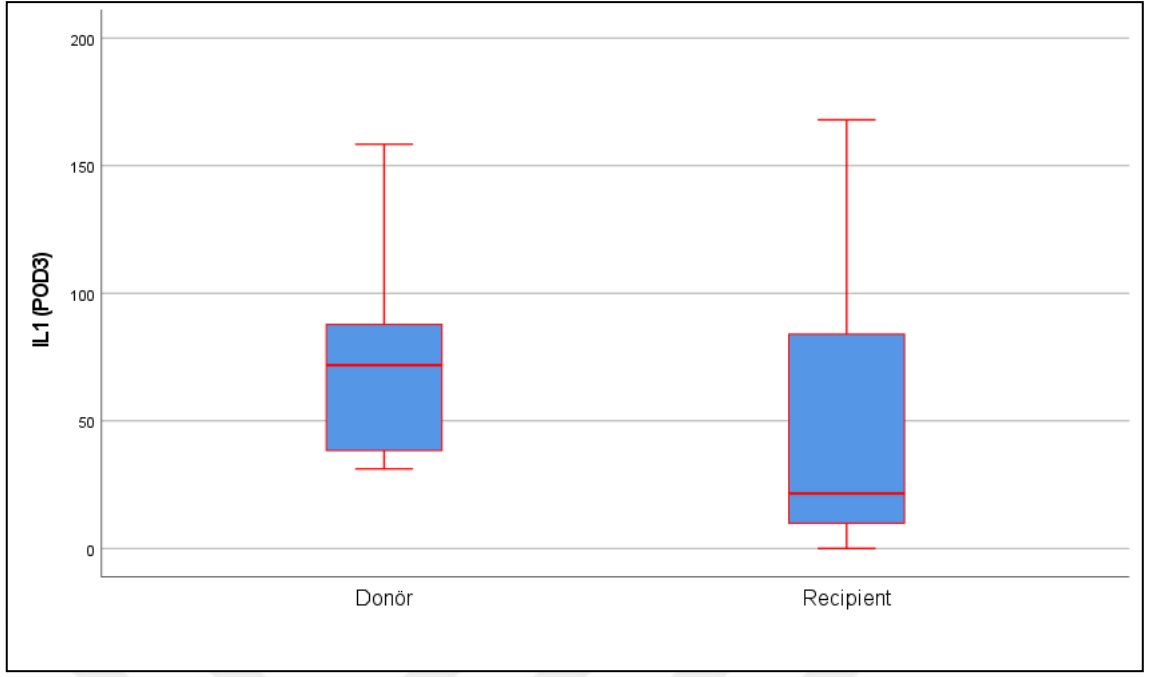
Tablo 4. 1: Alıcı ve donörlerin demografik verileri ve sitokin parametreleri

Özellikler (Ortanca [IQR])	Donör (n=20)	Alıcı (n=20)	p
Yaş (yıl)	28,0 (9,2)	53,5 (11,7)	<0,001
BMI (kg/m ²)	23,8 (5,9)	25,7 (6,7)	0,253
İnterlökin-1			
Preop	53,9 (117,9)	0 (0)	<0,001
İnsizyon	48,6(49,6)	0 (0)	<0,001
Hepatektomi	54,7 (122)	0 (9,3)	<0,001
POD0	49,6 (112)	10,3 (27,8)	<0,001
POD1	51,7 (48,2)	11,0 (45,1)	<0,001
POD3	71,8 (53,2)	21,5 (97,5)	0,006
İnterlökin-6			
Preop	24,0 (20,4)	0 (0)	<0,001
İnsizyon	26,9 (18,1)	0 (0)	<0,001
Hepatektomi	24,8 (15,4)	0 (0)	<0,001
POD0	25,4 (20,5)	0 (11,7)	0,001
POD1	30,6 (21,5)	0 (18,4)	0,001
POD3	26,1 (21,3)	0 (28,3)	0,056
TNF-α			
Preop	81,0 (81,0)	0 (0)	<0,001
İnsizyon	92,2 (93,5)	0 (0,4)	<0,001
Hepatektomi	91,7 (99,8)	0 (11)	<0,001
POD0	123 (120)	7,1 (77,0)	0,004
POD1	110 (124)	10,5 (95,2)	0,001
POD3	109 (89)	29,0 (153)	0,049
INF-γ			
Preop	61,1 (70,1)	0 (0)	<0,001
İnsizyon	66,2 (63,1)	0 (0)	<0,001
Hepatektomi	63,9 (65,4)	0 (23,2)	<0,001
POD0	74,8 (71,1)	14,6 (54)	<0,001
POD1	63,5 (71,9)	14,0 (65,7)	<0,001
POD3	62,1 (26,8)	36,8 (106)	0,012
GMCSF			
Preop	56,6 (86,4)	0 (0)	<0,001
İnsizyon	51,3 (66,0)	0 (0)	<0,001
Hepatektomi	46,9 (119)	0 (14,6)	<0,001
POD0	50,9 (128,6)	2,3 (76,4)	0,003
POD1	55,8 (52,5)	9,8 (59,5)	0,001
POD3	55,1 (60,4)	24,0 (106)	0,020
İnterlökin-22			
Preop	53,2 (32,7)	0 (0)	<0,001
İnsizyon	59,9 (29,3)	0 (0)	<0,001
Hepatektomi	56,6 (35,0)	0 (19,9)	<0,001
POD0	60,5 (46,6)	6,9 (39,4)	0,004
POD1	53,7 (34,8)	7,1 (44,7)	0,004
POD3	54,1 (35,3)	27,7 (68,3)	0,024
İnterlökin-4			
Preop	118 (111)	0 (0)	<0,001
İnsizyon	124 (86,0)	0 (0)	<0,001
Hepatektomi	133 (76,5)	0 (39,5)	<0,001

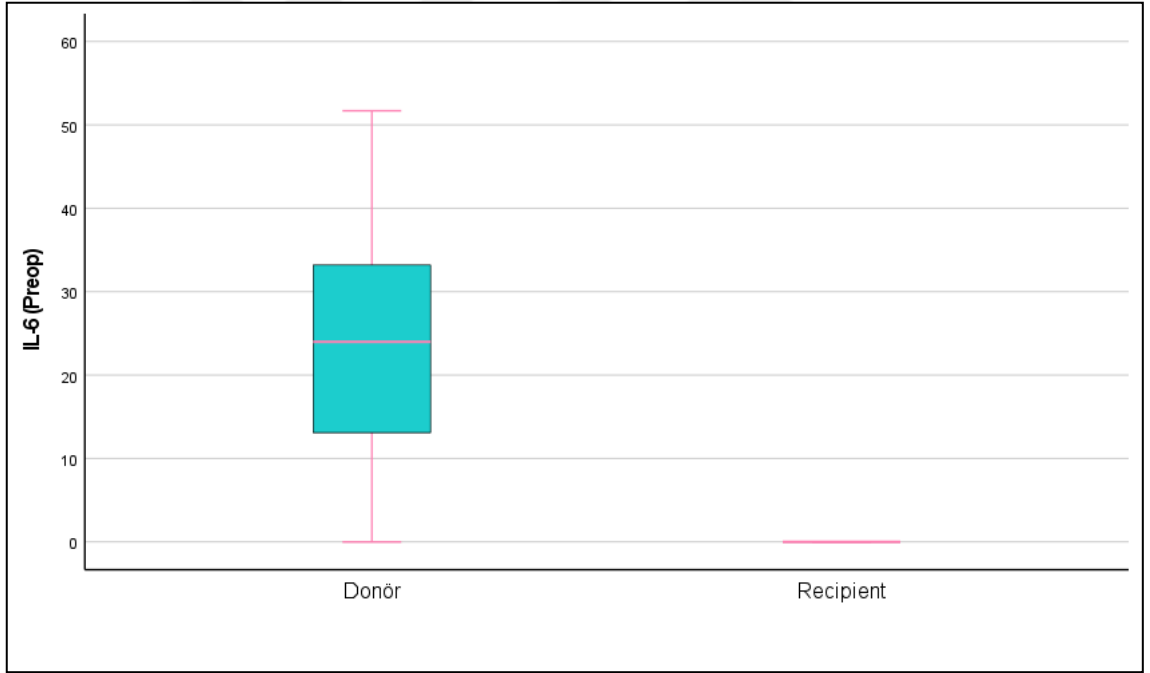
POD0	127 (90,5)	37,5 (71,2)	<0,001
POD1	133 (115)	29,4 (90,3)	<0,001
POD3	125 (110)	73,7 (132)	0,011
TGF-β			
Preop	1418 (1566)	0 (26,5)	<0,001
İnsizyon	1509 (992)	0 (90,0)	<0,001
Hepatektomi	1474 (1076)	2,0 (327)	<0,001
POD0	1454 (1182)	388 (1228)	0,009
POD1	1326 (939)	344 (1404)	0,006
POD3	1338 (1374)	928 (1977)	0,157
GLDH			
Preop	3,5 (2,1)	0 (0)	<0,001
İnsizyon	3,4 (2,8)	0 (0)	<0,001
Hepatektomi	3,8 (1,9)	0 (1,4)	<0,001
POD0	4,1 (3,4)	0,6 (2,4)	<0,001
POD1	3,8 (2,9)	0,1 (3,6)	0,001
POD3	4,0 (2,4)	1,2 (4,7)	0,008
GalactB			
Preop	89,6 (78,0)	0 (5,4)	<0,001
İnsizyon	86,8 (39,7)	0 (7,2)	<0,001
Hepatektomi	86,8 (39,3)	0 (32,9)	<0,001
POD0	93,3 (44,6)	34,9 (57,7)	0,002
POD1	89,9 (48,6)	41,6 (76,5)	0,010
POD3	85,4 (37,9)	55,2 (118)	0,043



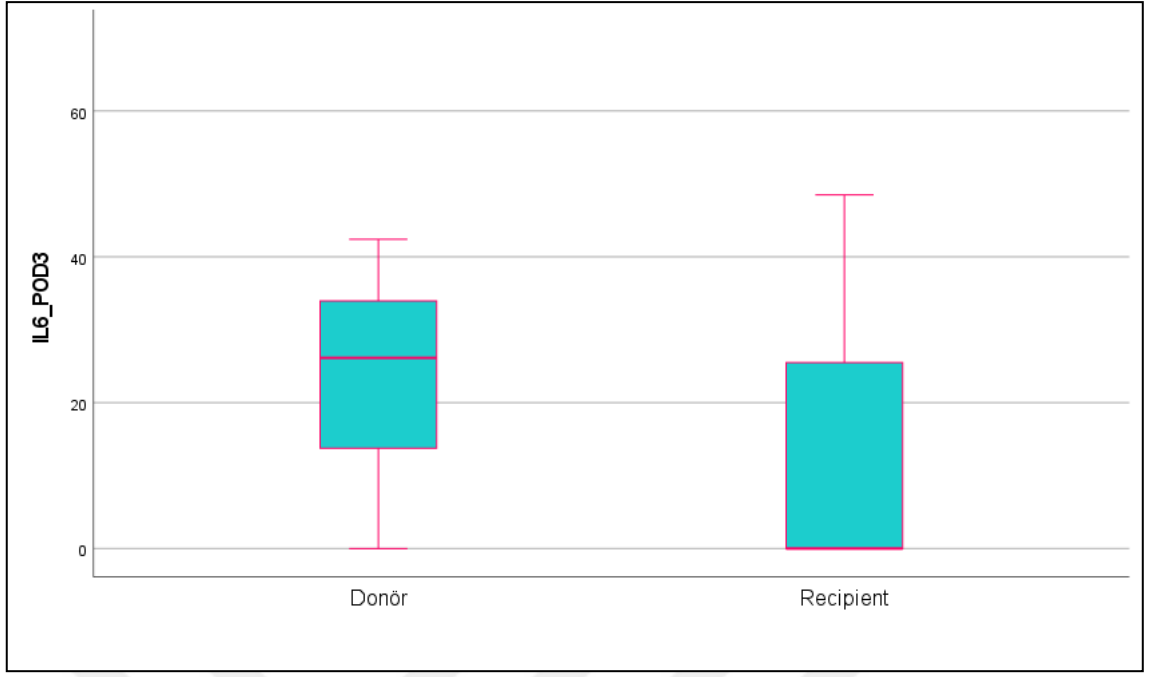
Şekil 4. 1: Alıcı ve donörlerde preop IL-1 karşılaştırılması



Şekil 4. 2: Alıcı ve donörlerde POD3 IL-1 karşılaştırılması

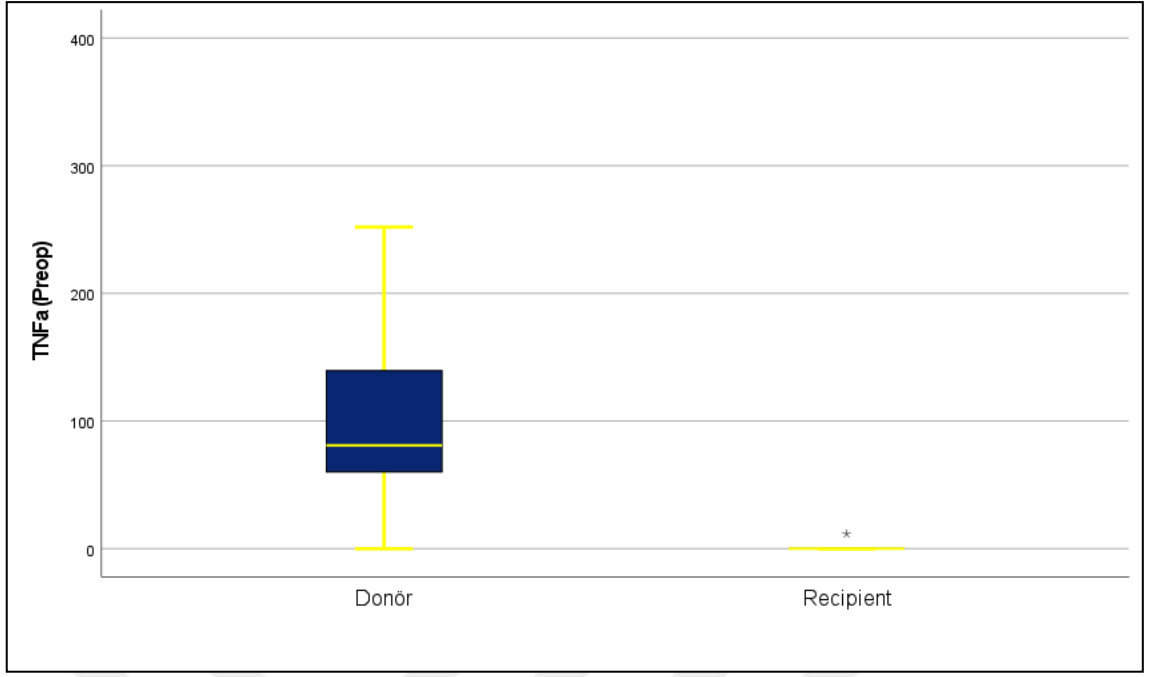


Şekil 4. 3: Alıcı ve donörlerde preop IL-6 karşılaştırılması

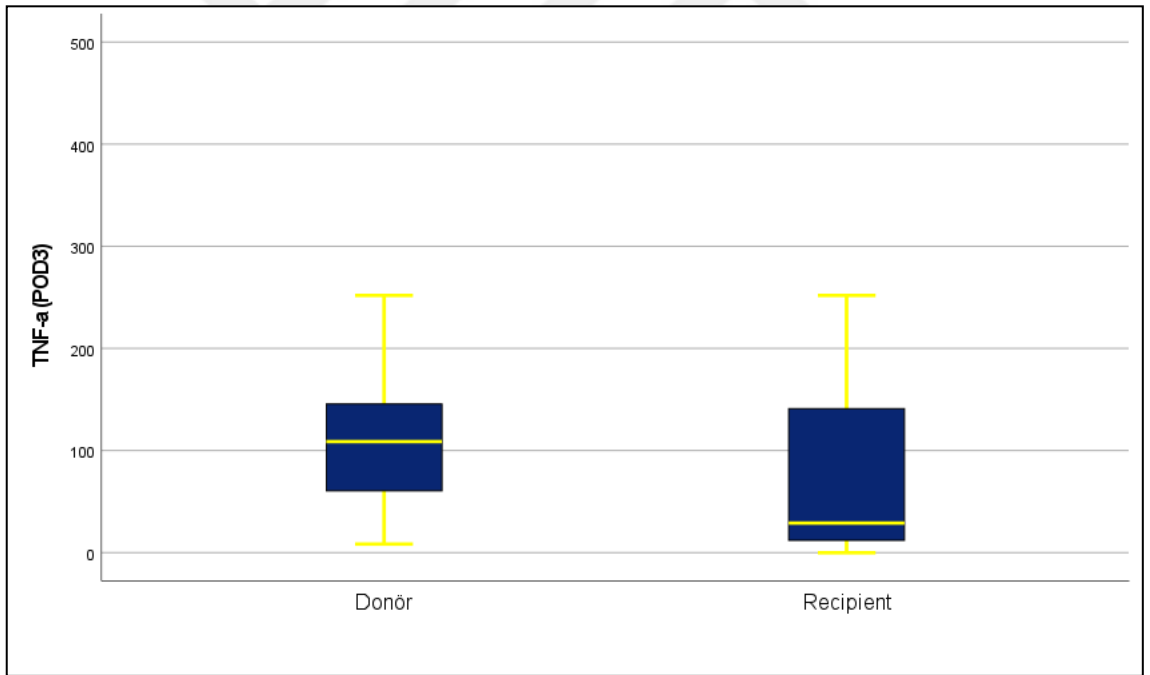


Şekil 4. 4:Alıcı ve donörlerde POD3 IL-6 karşılaştırılması

Preop ($p<0,001$), insizyon ($p<0,001$), hepatektomi ($p<0,001$), POD0 ($p=0,004$), POD1 ($p=0,001$) ve POD3 ($p=0,049$) zamanlarında alınan kan TNF- α seviyeleri donörlerde belirgin olarak daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir. Donörler ve alıcıların preop ve POD3 TNF- α değerlerinin karşılaştırılması şekil 4.5 ve 4.6’da kutucuk grafiği şeklinde verilmiştir.



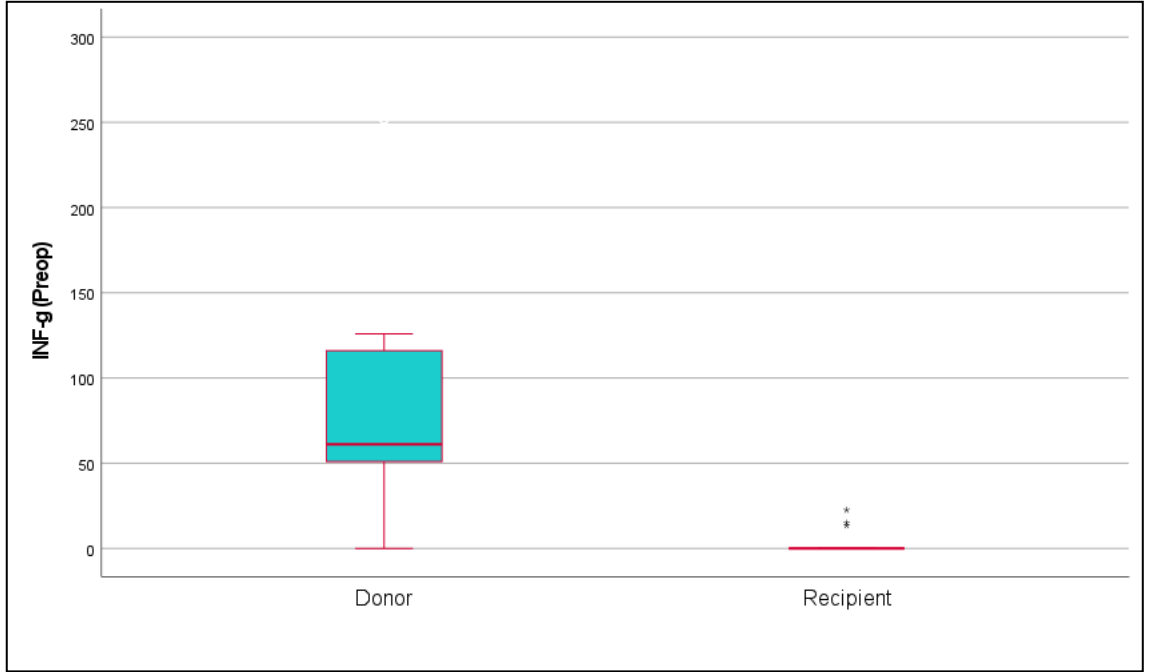
Şekil 4. 5: Alıcı ve donörlerde preop TNF- α karşılaştırılması



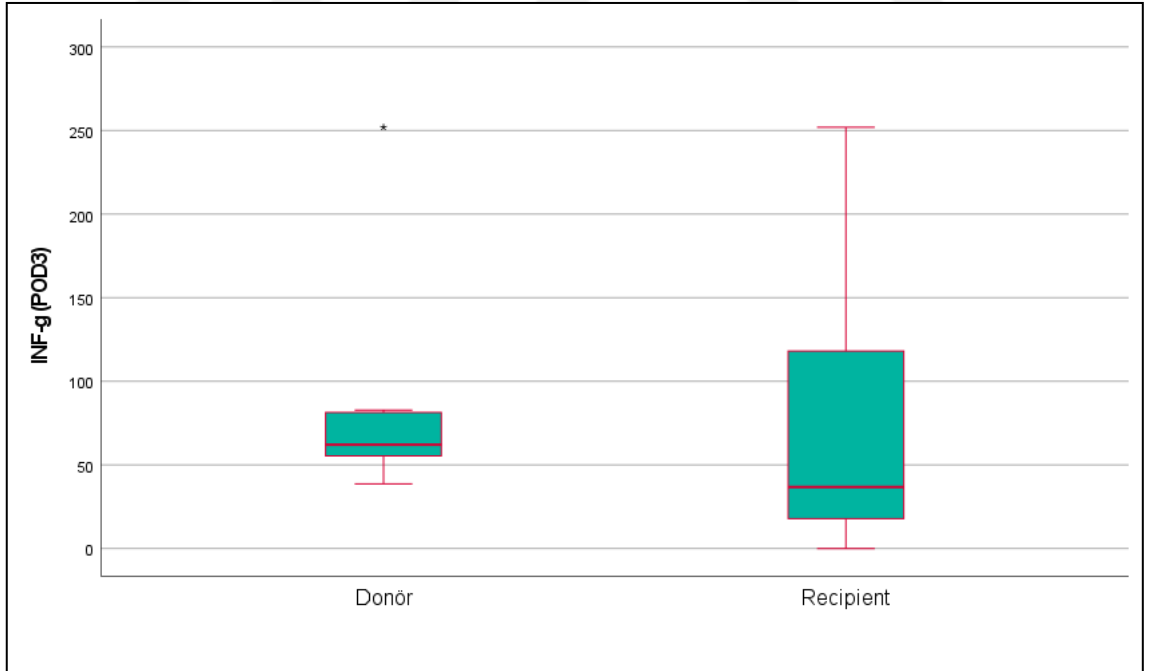
Şekil 4. 6: Alıcı ve donörlerde POD3 TNF- α karşılaştırılması

Preop ($p<0,001$), insizyon($p<0,001$), hepatektomi ($p<0,001$), POD0 ($p<0,001$), POD1($p<0,001$) ve POD3 ($p=0,012$) zamanlarında alınan kan IFN- γ seviyeleri donörlerde belirgin olarak daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı

farklılıklar göstermiştir. Donörler ve alıcıların preop ve POD3 IFN- γ değerlerinin karşılaştırılması şekil 4.7 ve 4.8’de de kutucuk grafiği şeklinde verilmiştir.



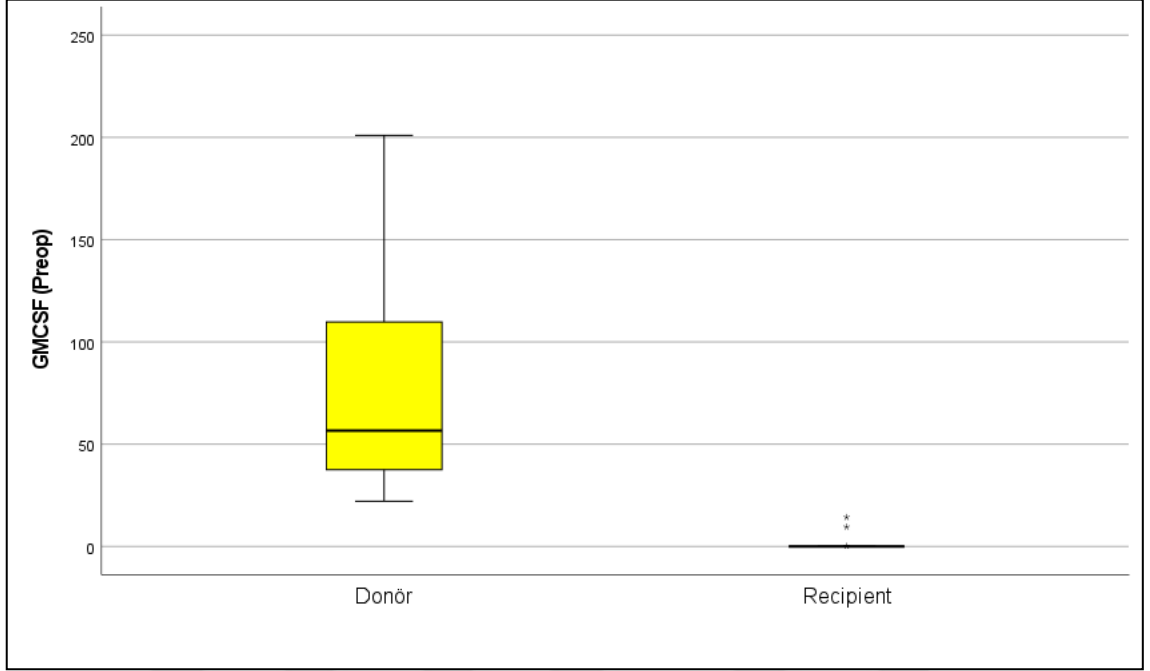
Şekil 4. 7: Alıcı ve donörlerde preop IFN- γ karşılaştırılması



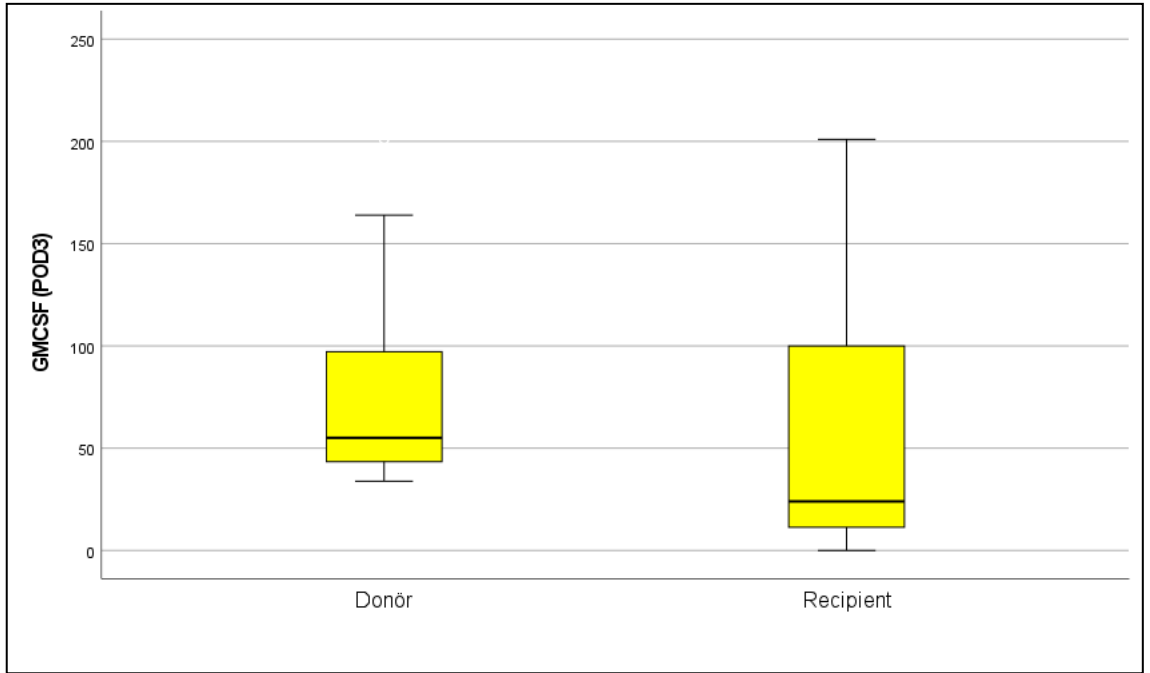
Şekil 4. 8: Alıcı ve donörlerde POD3 IFN- γ karşılaştırılması

Preop ($p<0,001$), insizyon ($p<0,001$), hepatektomi ($p<0,001$), POD0 ($p=0,003$), POD1 ($p=0,001$) ve POD3 ($p=0,020$) zamanlarında alınan kan GMCSF seviyeleri

donörlerde belirgin olarak daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir. Donörler ve alıcıların preop ve POD3 GMCSF değerlerinin karşılaştırılması şekil 4.9 ve 4.10’da kutucuk grafiği şeklinde verilmiştir.

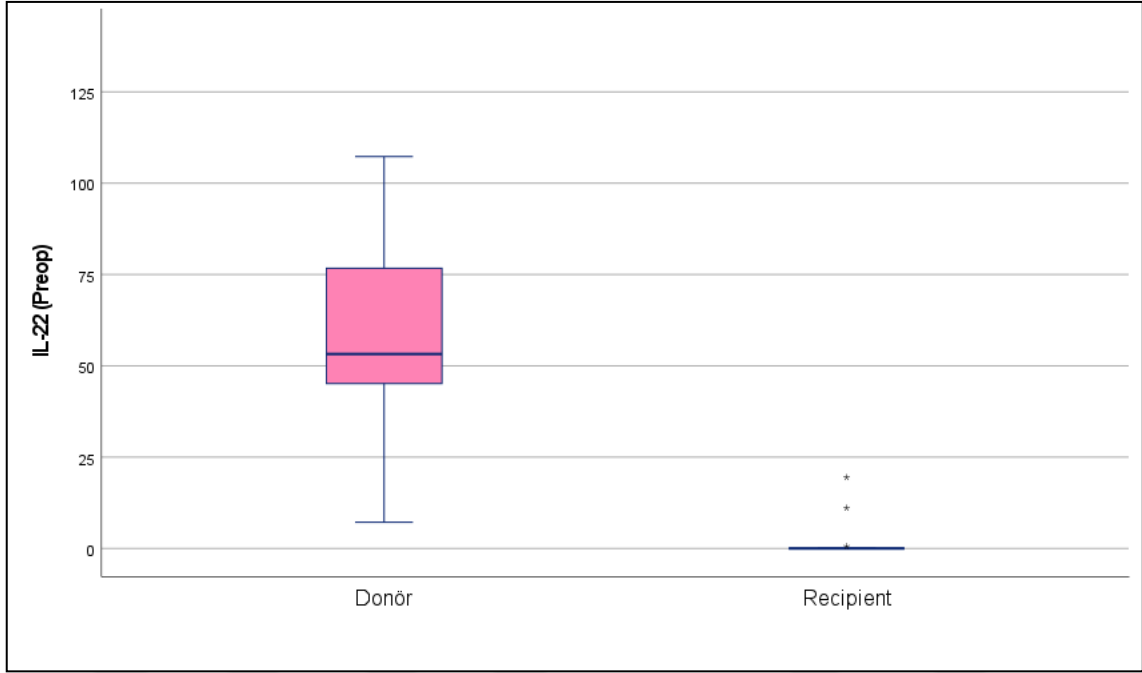


Şekil 4. 9:Alıcı ve donörlerde preop GMCSF karşılaştırılması

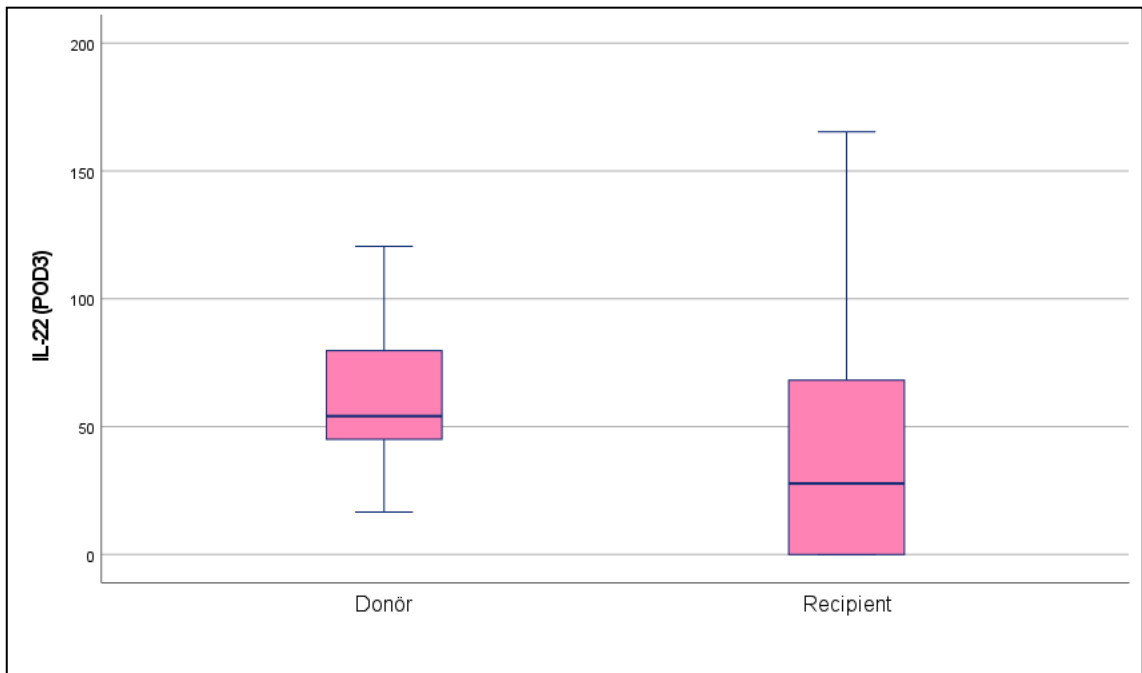


Şekil 4. 10:Alıcı ve donörlerde POD3 GMCSF karşılaştırılması

Preop ($p<0,001$), insizyon ($p<0,001$), hepatektomi ($p<0,001$), POD0 ($p=0,004$), POD1 ($p=0,004$) ve POD3 ($p=0,024$) zamanlarında alınan kan IL-22 seviyeleri donörlerde belirgin olarak daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir. Donörler ve alıcıların preop ve POD3 IL-22 değerlerinin karşılaştırılması şekil 4.11 ve 4.12’de de kutucuk grafiği şeklinde verilmiştir.



Şekil 4. 11: Alıcı ve donörlerde preop IL-22 karşılaştırılması

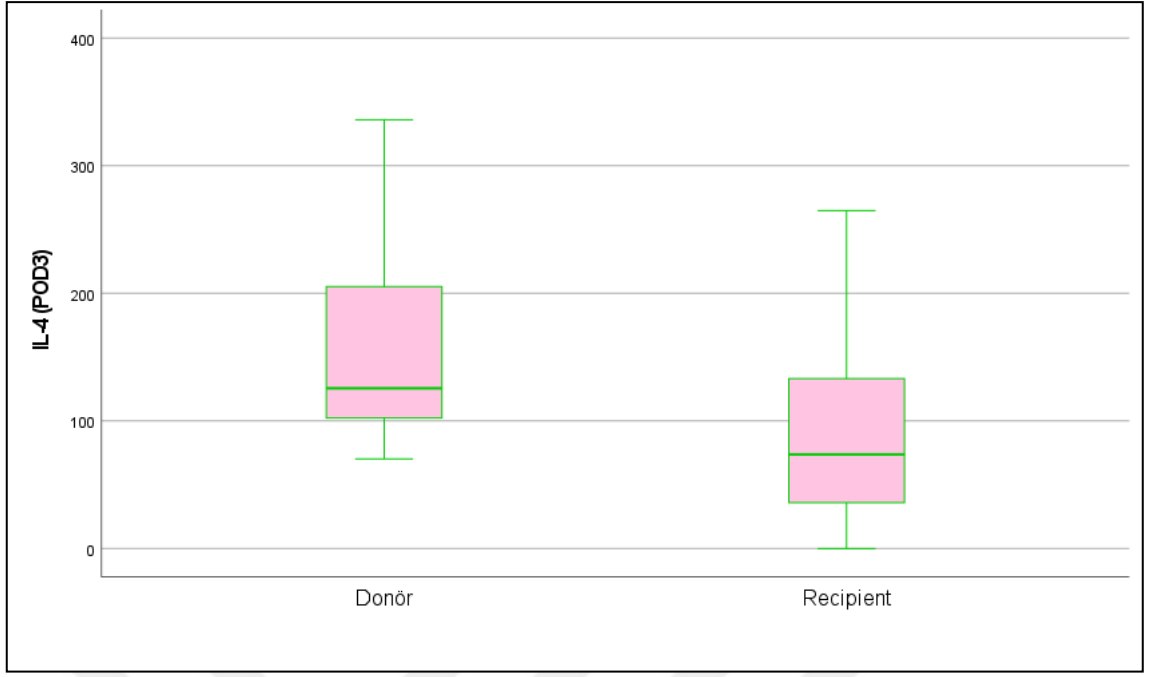


Şekil 4. 12: Alıcı ve donörlerde POD3 IL-22 karşılaştırılması

Preop ($p<0,001$), insizyon($p<0,001$), hepatektomi ($p<0,001$), POD0 ($p<0,001$), POD1($p<0,001$) ve POD3 ($p=0,011$) zamanlarında alınan kan IL-4 seviyeleri donörlerde belirgin olarak daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir. Donörler ve alıcıların preop ve POD3 IL-4 değerlerinin karşılaştırılması şekil 4.13 ve 4.14’te kutucuk grafiği şeklinde verilmiştir.

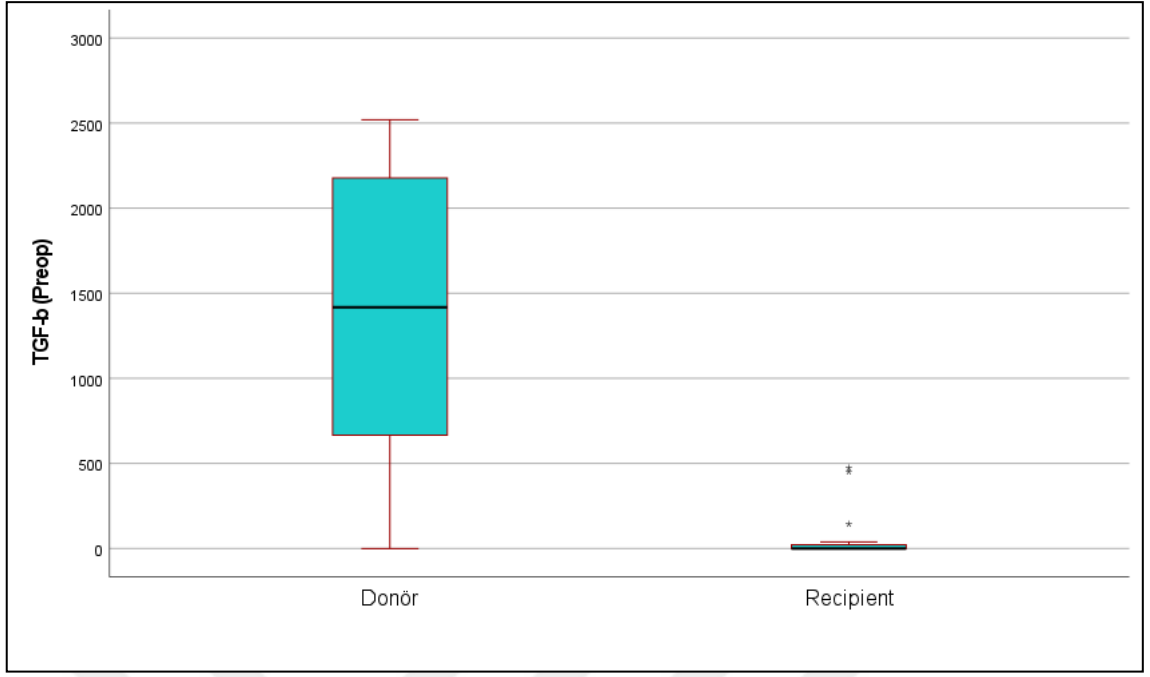


Şekil 4. 13: Alıcı ve donörlerde preop IL-4 karşılaştırılması

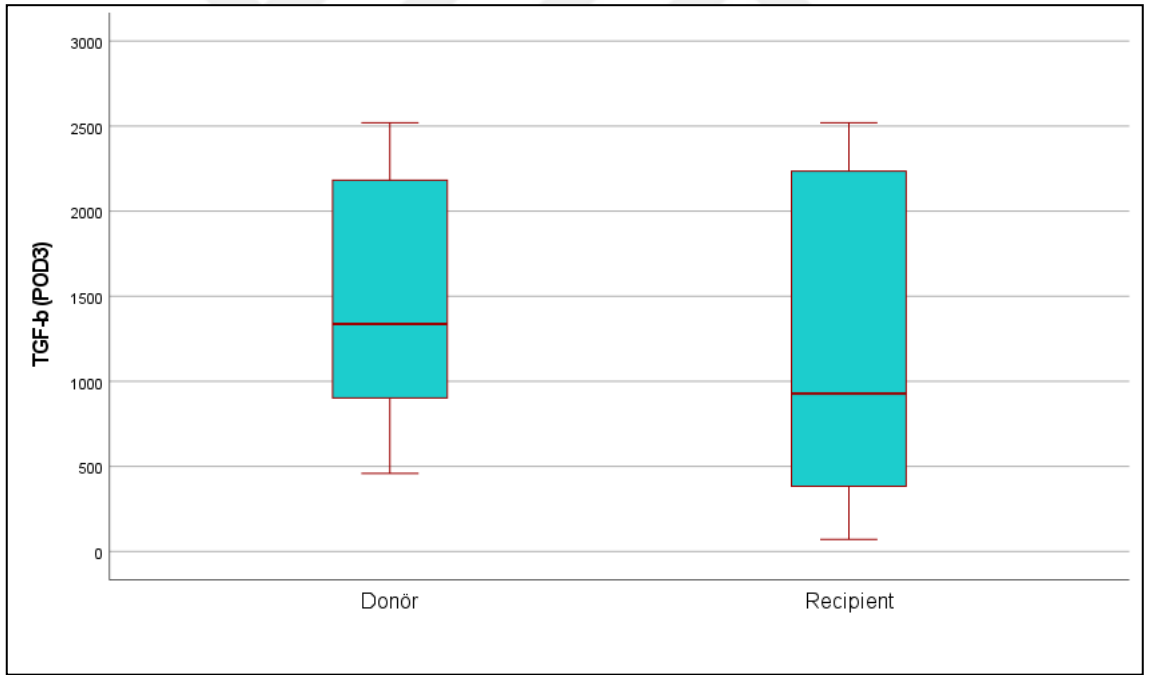


Şekil 4. 14: Alıcı ve donörlerde POD3 IL-4 karşılaştırılması

Preop ($p<0,001$), insizyon ($p<0,001$), hepatektomi ($p<0,001$), POD0 ($p=0,009$) ve POD1 ($p=0,006$) zamanlarında alınan kan TGF- β seviyeleri donörlerde belirgin olarak daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir. Ancak POD3 TGF- β değerleri için alıcı ve donörler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,157$). Donörler ve alıcıların preop ve POD3 TGF- β değerlerinin karşılaştırılması şekil 4.15 ve 4.16’da kutucuk grafiği şeklinde verilmiştir.



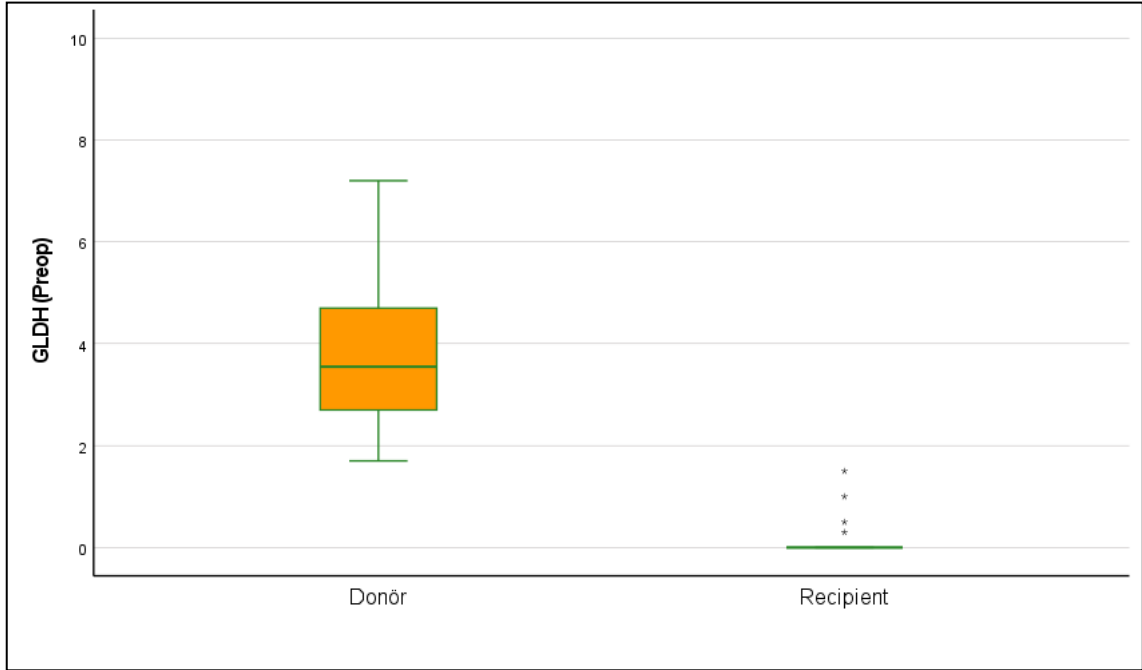
Şekil 4. 15: Alıcı ve donörlerde preop TGF-β karşılaştırılması



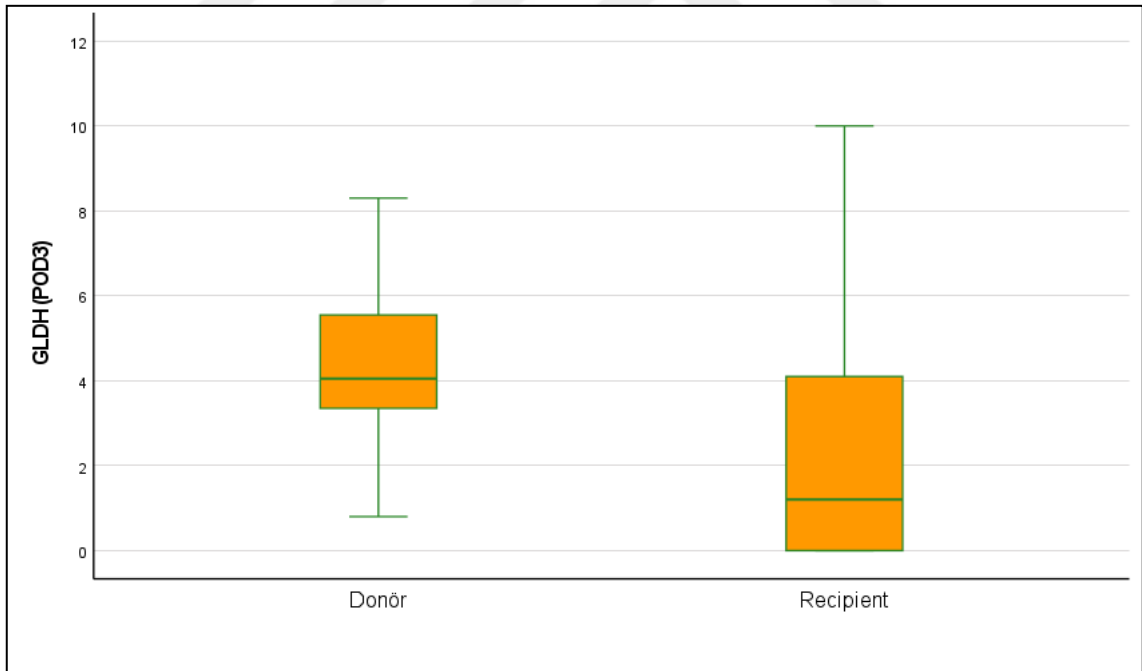
Şekil 4. 16: Alıcı ve donörlerde POD3 TGF-β karşılaştırılması

Preop ($p<0,001$), insizyon ($p<0,001$), hepatektomi ($p<0,001$), POD0 ($p<0,001$), POD1($p=0,001$) ve POD3 ($p=0,008$) zamanlarında alınan kan GLDH seviyeleri donörlerde belirgin olarak daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı

farklılıklar göstermiştir. Donörler ve alıcıların preop ve POD3 GLDH değerlerinin karşılaştırılması şekil 4.17 ve 4.18’de kutucuk grafiği şeklinde verilmiştir.



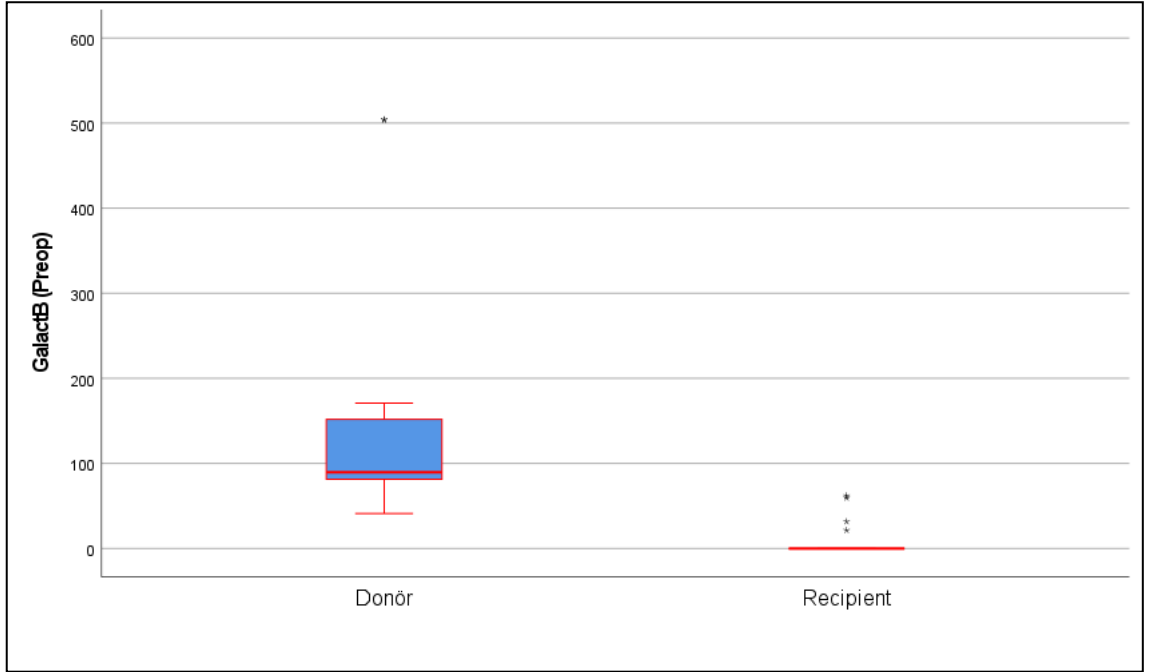
Şekil 4. 17: Alıcı ve donörlerde preop GLDH karşılaştırılması



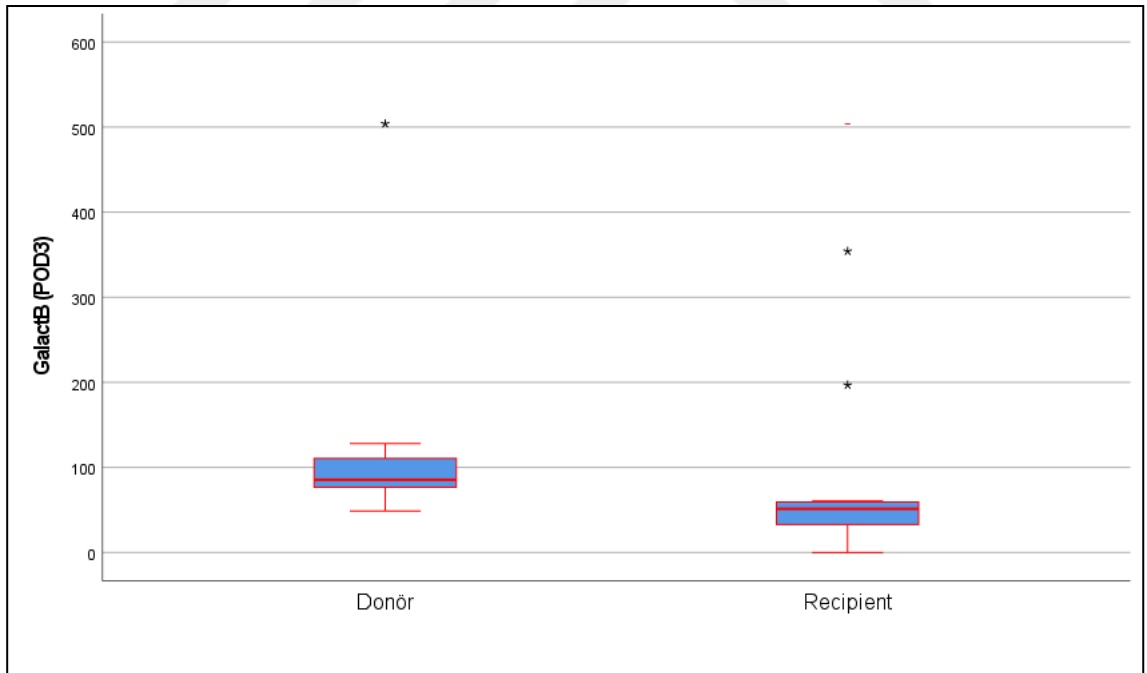
Şekil 4. 18: Alıcı ve donörlerde POD3 GLDH karşılaştırılması

Preop ($p<0,001$), insizyon($p<0,001$), hepatektomi ($p<0,001$), POD0 ($p=0,002$), POD1($p=0,010$) ve POD3 ($p=0,043$) zamanlarında alınan kan GalactB seviyeleri donörlerde belirgin olarak daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı

farklılıklar göstermiştir. Donörler ve alıcıların preop ve POD3 GalactB değerlerinin karşılaştırılması şekil 4.19 ve 4.20’de kutucuk grafiği şeklinde verilmiştir.



Şekil 4. 19:Alıcı ve donörlerde preop GalactB karşılaştırılması



Şekil 4. 20: Alıcı ve donörlerde preop POD3 GalactB karşılaştırılması

Her iki grup travmaya stres yanıtının indirekt yansımalarını değerlendirmek için baktığımız hemogram ve biyokimyasal kan parametreleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.2). Elde edilen sonuçları özetleyecek olursak;

Preop ($p=0,003$), POD0 ($p=0,006$) ve POD1 ($p=0,004$), zamanlarında bakılan kan WBC değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken POD2 ve POD3'te bu farklılığın devam etmediği görülmüştür. Donörler ve alıcıların preop ve POD3 WBC değerlerinin karşılaştırılması şekil 4.21 ve 4.22'de kutucuk grafiği şeklinde verilmiştir.

Preop ($p=0,011$), POD0 ($p<0,001$), POD1 ($p<0,001$), POD2 ($p<0,001$) ve POD3 ($p<0,001$) zamanlarında alınan kan Hb seviyeleri donörlerde belirgin olarak daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir.

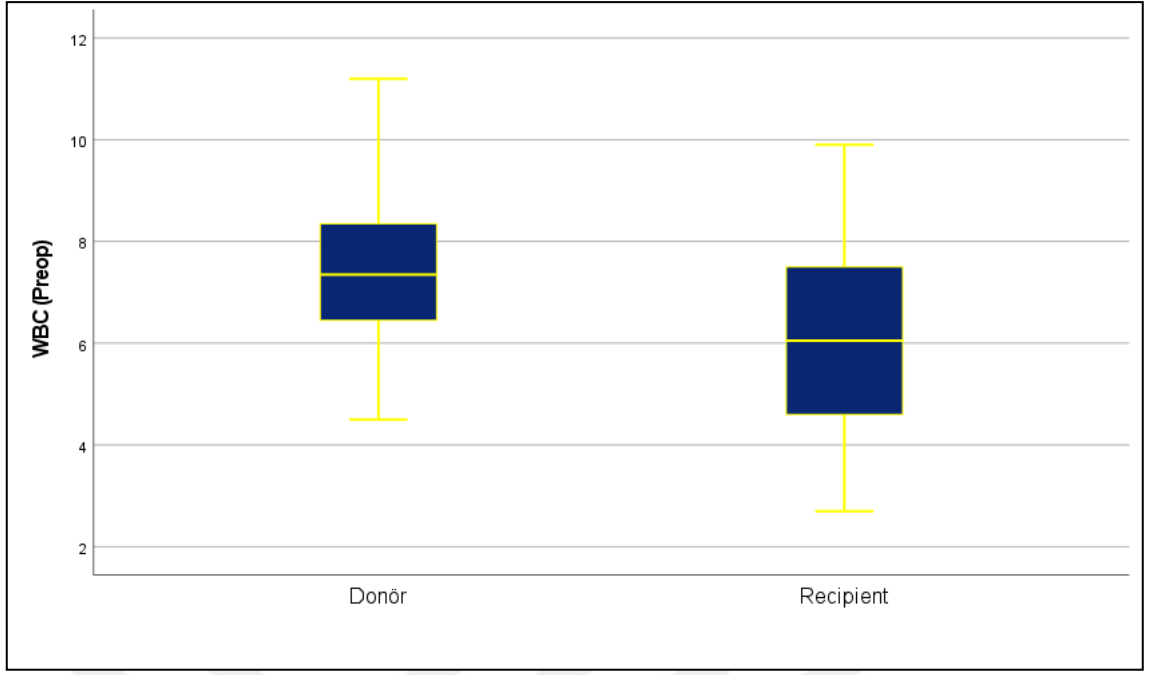
Preoperatif ve postoperatif tüm zamanlarda alınan kan PLT, PCT ve fibrinojen seviyeleri donörlerde belirgin olarak daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir ($p<0,001$). Donörler ve alıcıların preop ve POD3 PLT değerlerinin karşılaştırılması şekil 4.23 ve 4.24'te kutucuk grafiği şeklinde verilmiştir.

Tablo 4. 2: Alıcı ve donörlerin hemogram ve biyokimya parametreleri

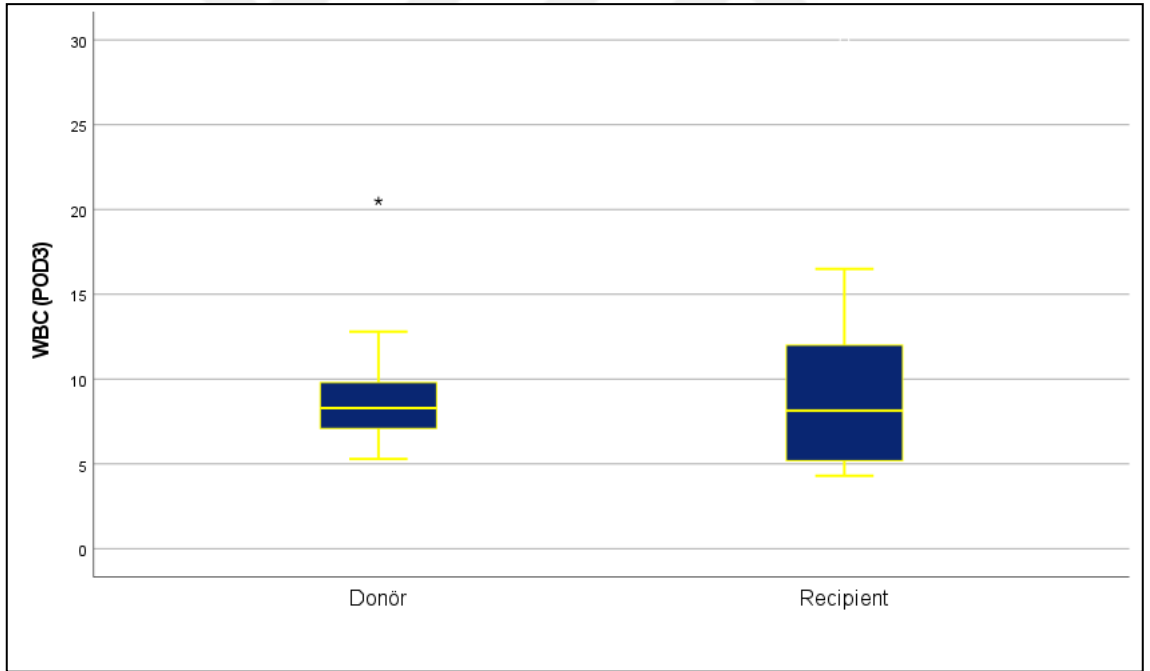
Özellikler (Ortanca [IQR])	Donör (n=20)	Alıcı (n=20)	p
WBV			
Preop	7,3 (2,1)	6,0 (3,0)	0,003
POD0	22,5 (6,9)	18,1 (7,2)	0,006
POD1	15,9 (6,6)	10,4 (5,3)	0,004
POD2	12,9 (4,2)	11,8 (11,2)	0,201
POD3	8,3 (2,9)	8,1 (8,0)	0,277
Hb			
Preop	15,4 (3,9)	13,5 (2,1)	0,011
POD0	14,0 (3,1)	11,6 (3,7)	<0,001
POD1	14,2 (3,3)	10,2 (2,7)	<0,001
POD2	13,8 (3,3)	9,0 (2,6)	<0,001
POD3	13,0 (3,6)	9,0 (3,2)	<0,001
PLT			
Preop	242 (40,7)	79 (59,2)	<0,001
POD0	266 (91,5)	93 (62,0)	<0,001
POD1	192 (81,5)	70 (49,2)	<0,001
POD2	183 (65)	50 (41,7)	<0,001

POD3	180 (52,2)	49 (39,0)	<0,001
RDW			
Preop	12,8 (1,2)	14,3 (1,6)	<0,001
POD0	12,7 (1,4)	14,7 (3,8)	<0,001
POD1	12,7 (1,5)	14,9 (3,3)	<0,001
POD2	12,7 (1,8)	15,7 (3,1)	<0,001
POD3	12,6 (1,5)	16,0 (3,9)	<0,001
MPV			
Preop	10,3 (1,3)	11,5 (1,3)	0,002
POD0	10,2 (1,2)	11,3 (1,3)	0,007
POD1	10,2 (1,2)	11,5 (1,1)	0,006
POD2	10,5 (1,8)	11,2 (1,0)	0,058
POD3	10,4 (1,0)	11,2 (1,0)	0,007
PDW			
Preop	11,9 (2,5)	14,3 (3,3)	0,003
POD0	11,5 (2,8)	12,3 (2,8)	0,033
POD1	11,5 (2,3)	12,6 (2,9)	0,116
POD2	11,9 (3,3)	13,3 (2,1)	0,178
POD3	11,9 (2,1)	12,2 (2,5)	0,180
AST			
Preop	19,0 (9,5)	60,5 (52,7)	<0,001
POD0	125 (95,0)	478 (326,2)	<0,001
POD1	161 (127,7)	356 (241,5)	<0,001
POD2	123 (88,0)	171 (84,7)	0,114
POD3	82 (36,2)	99 (41,7)	0,242
ALT			
Preop	21 (9,2)	39,5 (30,5)	<0,001
POD0	146 (57,0)	546 (256,2)	<0,001
POD1	179 (115,2)	477 (288,5)	<0,001
POD2	166 (168,2)	317 (120,5)	0,002
POD3	125 (109,7)	223 (83,0)	0,002
ALP			
Preop	66,5 (27,7)	112 (77,7)	<0,001
POD0	64,5 (25,0)	62,0 (41,2)	0,799
POD1	62,5 (26,2)	52,0 (24,0)	0,030
POD2	70,5 (38,7)	45,0 (19,0)	<0,001
POD3	78,0 (47,0)	45,0 (19,0)	<0,001
Albümin			
Preop	4,3 (0,52)	2,6 (0,9)	<0,001
POD0	3,5 (0,48)	2,25 (0,8)	<0,001
POD1	3,3 (0,4)	2,7 (0,68)	<0,001
POD2	3,3 (0,4)	3 (0,7)	0,108
POD3	3,3 (0,3)	3,2 (0,7)	0,841
GGT			

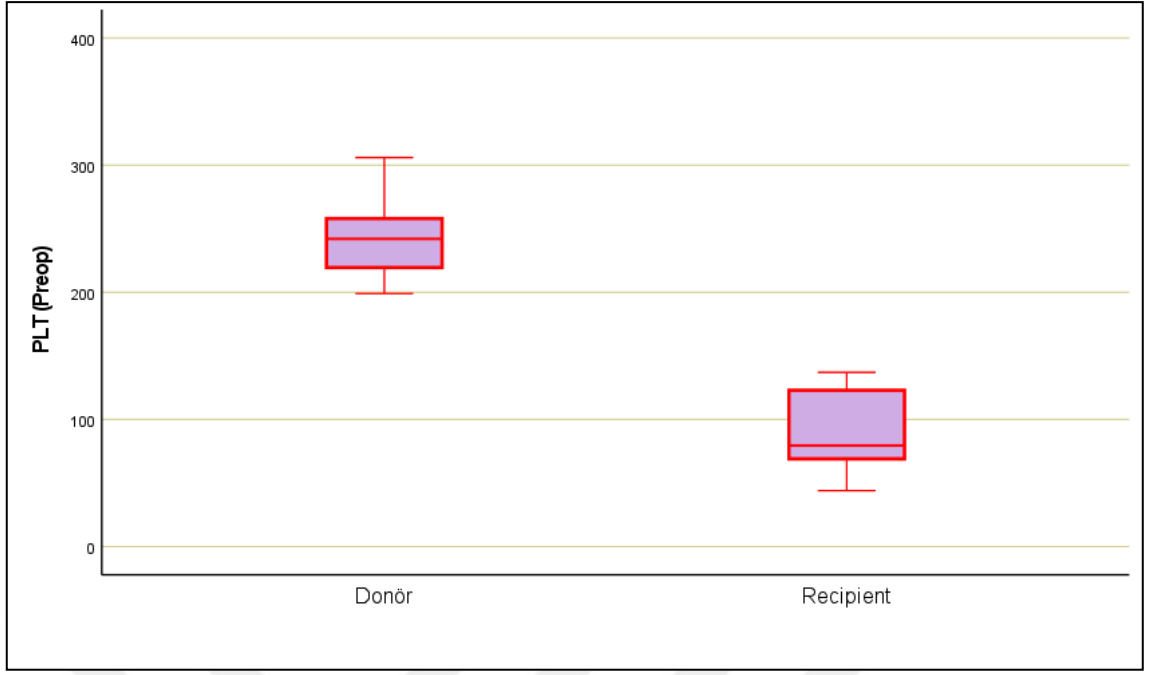
Preop	18,0 (13,0)	62,0 (65,7)	<0,001
POD0	21,5 (17,7)	42,0 (50,7)	0,003
POD1	26,5 (37,5)	40,0 (38,5)	0,021
POD2	26,5 (39,7)	33,0 (28,2)	0,211
POD3	51,0 (59,5)	40,5 (32,0)	0,547
Fosfor			
Preop	3,35 (0,98)	3,2 (0,7)	0,369
POD0	3,6 (1,2)	4,1 (1,2)	0,013
POD1	2,9 (0,7)	3,3 (1,6)	0,277
POD2	2,25 (1)	2,6 (1,4)	0,006
POD3	2,6 (0,9)	3,1 (0,9)	0,003
T. Bilirubin			
Preop	0,6 (0,2)	1,6 (2,5)	<0,001
POD0	1,55 (0,6)	5,7 (3,4)	<0,001
POD1	2,1 (1,3)	4,8 (4,4)	<0,001
POD2	2,55 (2)	2,15 (4)	0,947
POD3	2,45 (1,6)	1,9 (2,2)	0,678
Plateletcrit			
Preop	0,2 (0,1)	0,1 (0,1)	<0,001
POD0	0,3 (0,1)	0,1 (0,02)	<0,001
POD1	0,2 (0)	0,1 (0,02)	<0,001
POD2	0,2 (0)	0,1 (0,1)	<0,001
POD3	0,2 (0)	0,1 (0,1)	<0,001
Fibrinogen			
POD0	196 (105)	100 (49)	<0,001
POD1	288 (205)	102 (47)	<0,001
POD2	347 (129)	132 (48)	<0,001
POD3	371 (109)	133 (53)	<0,001
INR			
Preop	1 (0,1)	1,4 (0,3)	<0,001
POD0	1,15 (0,2)	2,85 (1,15)	<0,001
POD1	1,45 (0,2)	2,45 (0,8)	<0,001
POD2	1,4 (0,2)	2,1 (0,6)	<0,001
POD3	1,3 (0,2)	1,55 (0,5)	0,002



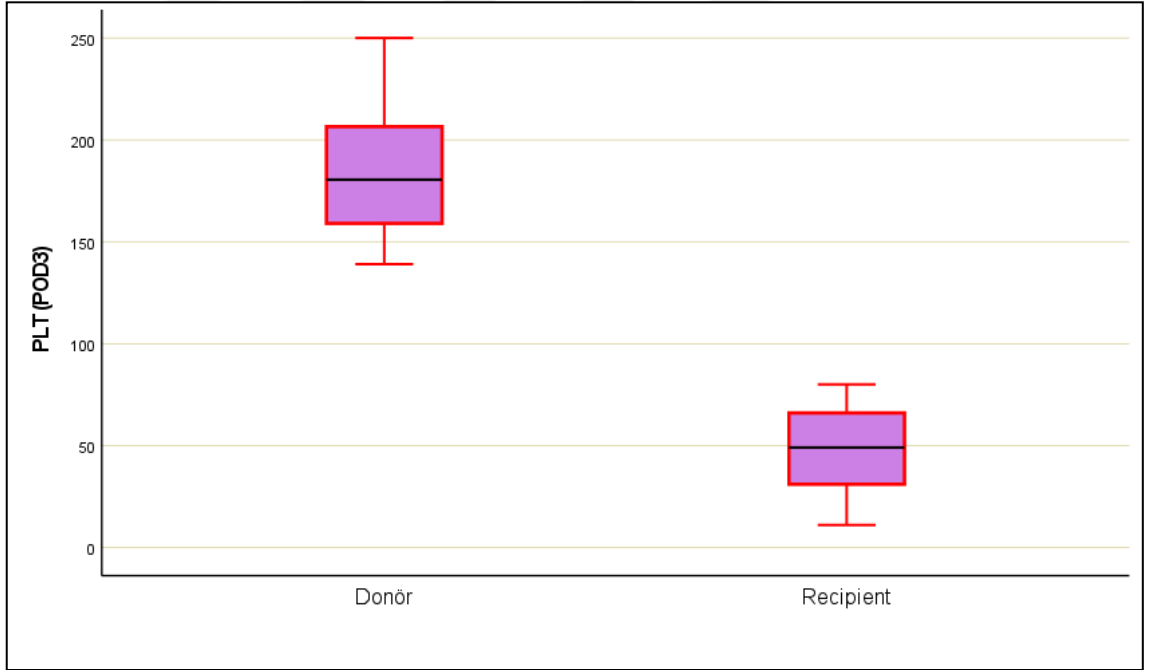
Şekil 4. 21:Alıcı ve donörlerde preop WBC karşılaştırılması



Şekil 4. 22:Alıcı ve donörlerde POD3 WBC karşılaştırılması



Şekil 4. 23: Alıcı ve donörlerde preop PLT karşılaştırılması



Şekil 4. 24: Alıcı ve donörlerde POD3 PLT karşılaştırılması

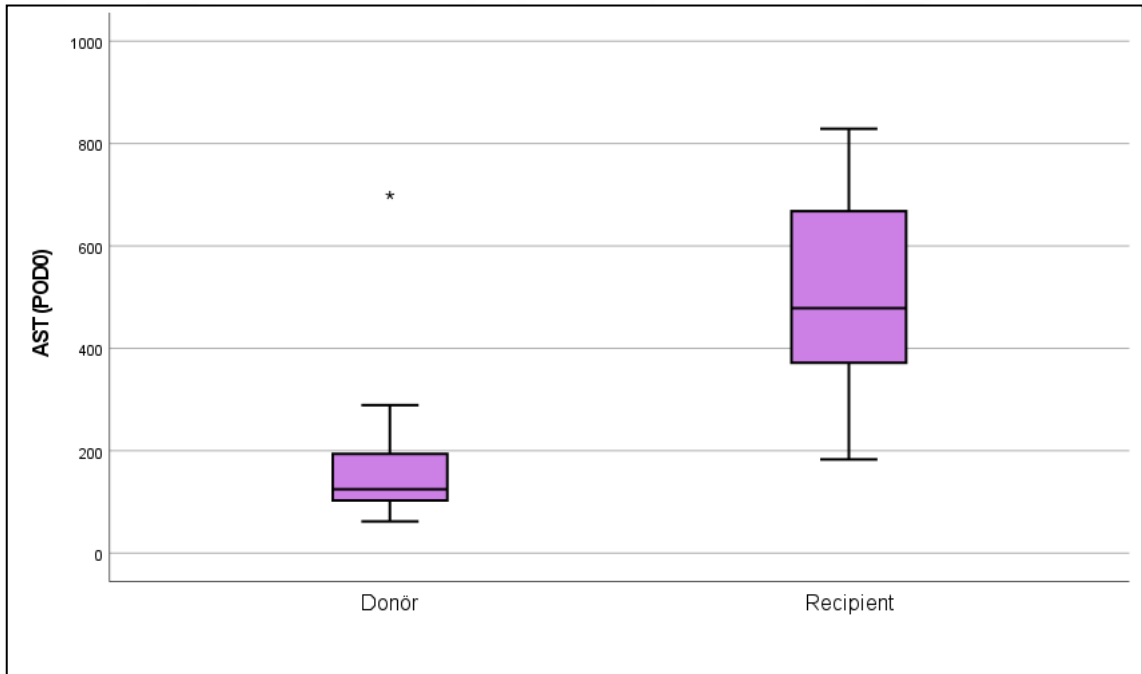
Preoperatif ve postoperatif tüm zamanlarda alınan kan RDW seviyeleri alıcılarda daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir ($p < 0,001$).

Preop ($p = 0,002$), POD0 ($p = 0,007$), POD1 ($p = 0,006$) ve POD3 ($p = 0,007$) zamanlarında alınan kan MPV seviyeleri alıcılarda daha yüksekti ve bu durum

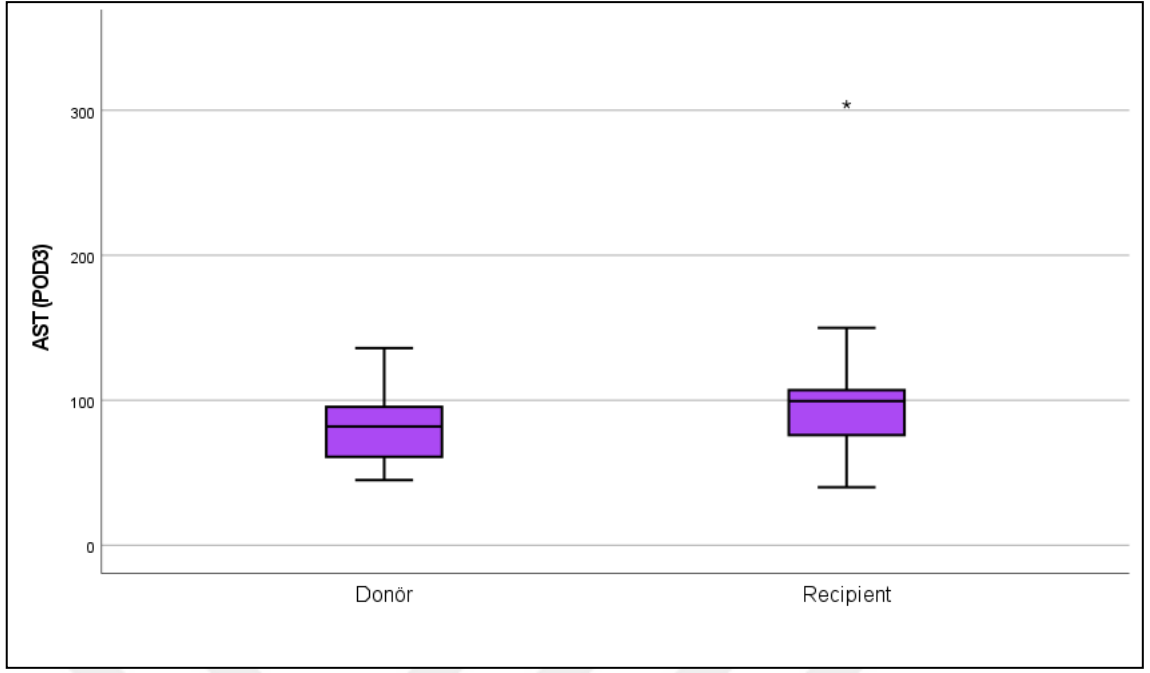
istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir. Ancak POD2 değeri için alıcı ve donörler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,058$).

Preop ($p=0,003$) ve POD0 ($p=0,033$) zamanlarında bakılan kan PDW seviyeleri alıcılarda daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir. Ancak bu farklılığın POD1, POD2 ve POD3'te devam etmediği görülmüştür.

Preop ($p<0,001$), POD0 ($p<0,001$) ve POD1 ($p<0,001$) zamanlarında bakılan kan AST seviyeleri alıcılarda daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken POD2 ve POD3'te bu farklılığın devam etmediği görülmüştür. Donörler ve alıcıların preop ve POD3 AST değerlerinin karşılaştırılması şekil 4.25 ve 4.26'da kutucuk grafiği şeklinde verilmiştir.

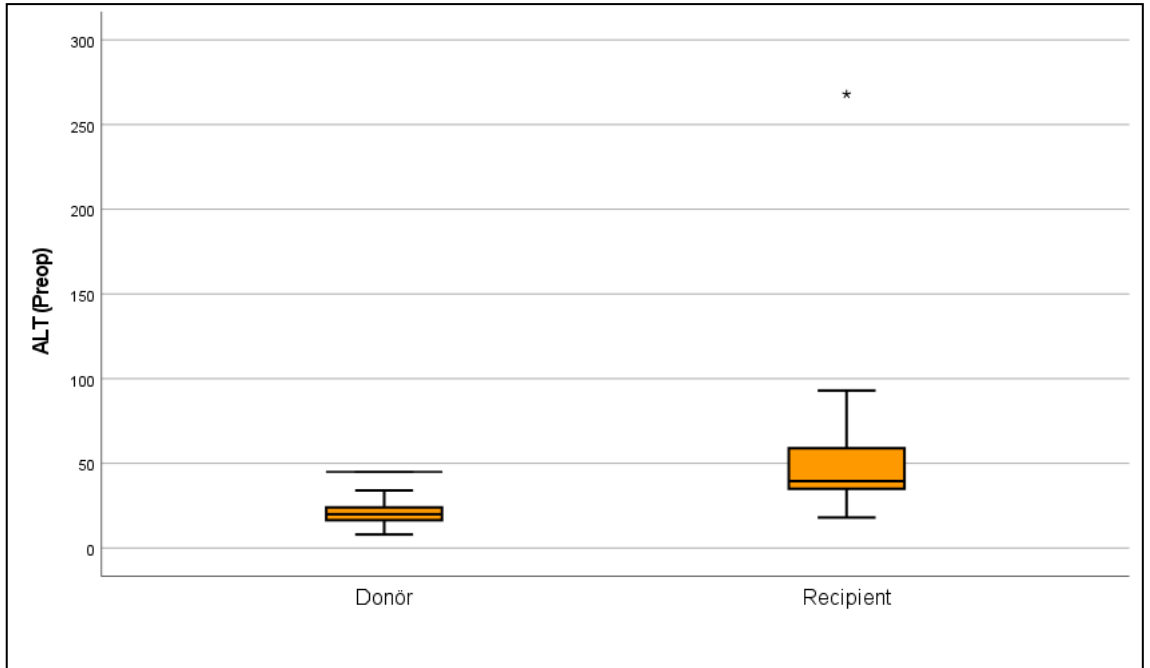


Şekil 4. 25: Alıcı ve donörlerde preop AST karşılaştırılması

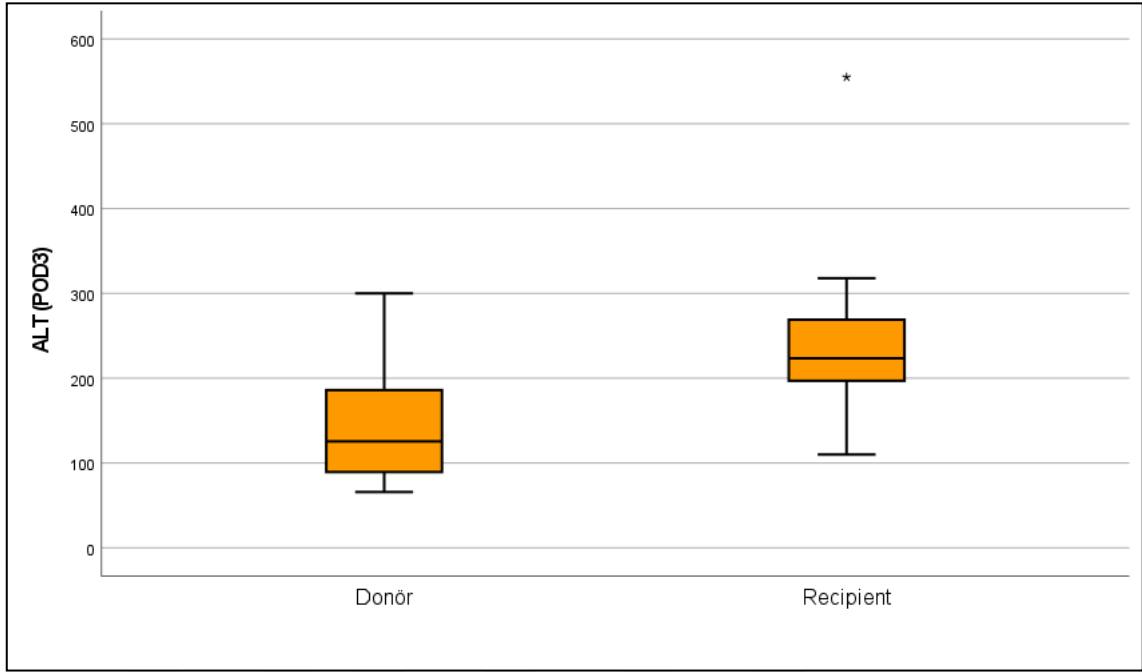


Şekil 4. 26: Alıcı ve donörlerde POD3 AST karşılaştırılması

Preop ($p < 0,001$), POD0 ($p < 0,001$), POD1 ($p < 0,001$), POD2 ($p = 0,002$) ve POD3 ($p = 0,002$) zamanlarında alınan kan ALT seviyeleri alıcılarda daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir. Donörler ve alıcıların preop ve POD3 ALT değerlerinin karşılaştırılması şekil 4.27 ve 4.28’de kutucuk grafiği şeklinde verilmiştir.

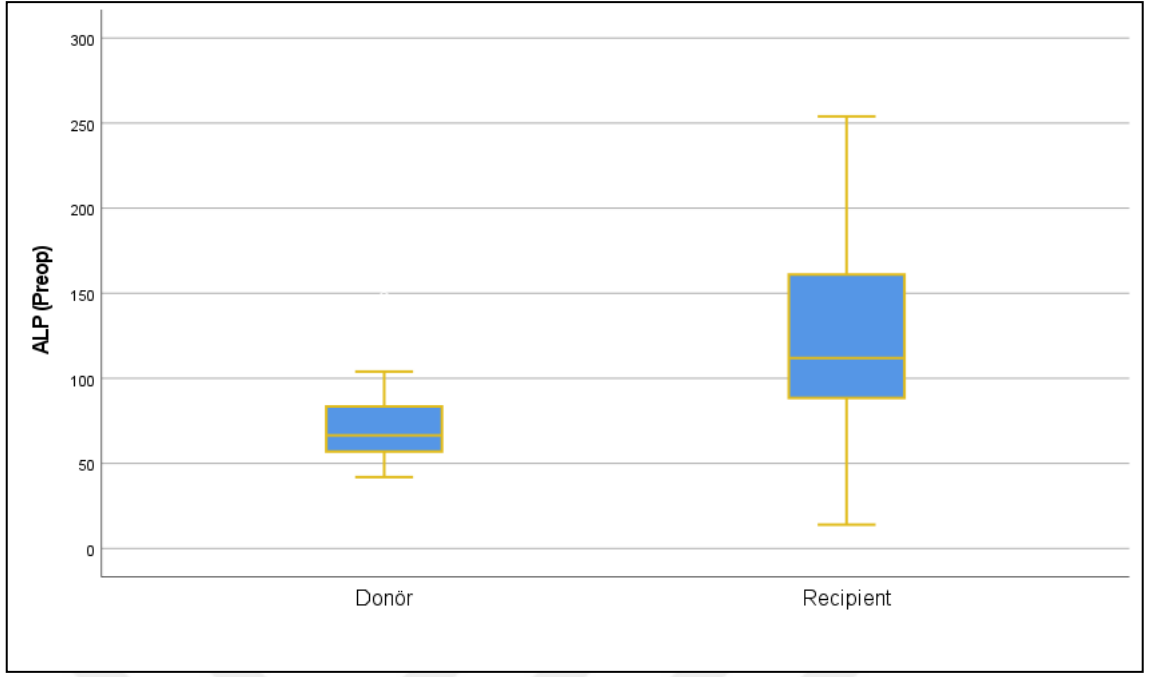


Şekil 4. 27: Alıcı ve donörlerde preop ALT karşılaştırılması

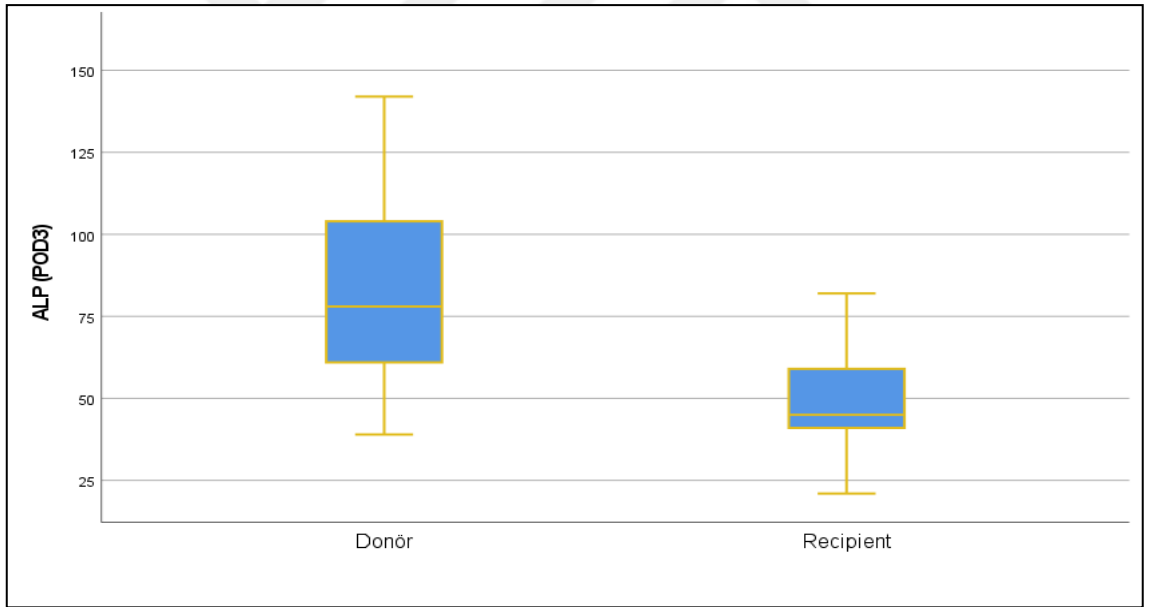


Şekil 4. 28: Alıcı ve donörlerde POD3 ALT karşılaştırılması

Preop dönemde alınan kan ALP seviyeleri alıcılarda daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir ($p<0,001$). POD0 değeri arasında alıcı ve donörler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,799$). Ancak POD1 ($p=0,030$), POD2 ($p<0,001$) ve POD3 ($p<0,001$) zamanlarında alınan kan ALP seviyeleri donörlerde daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir. Donörler ve alıcıların preop ve POD3 ALP değerlerinin karşılaştırılması şekil 4.29 ve 4.30'da kutucuk grafiği şeklinde verilmiştir.

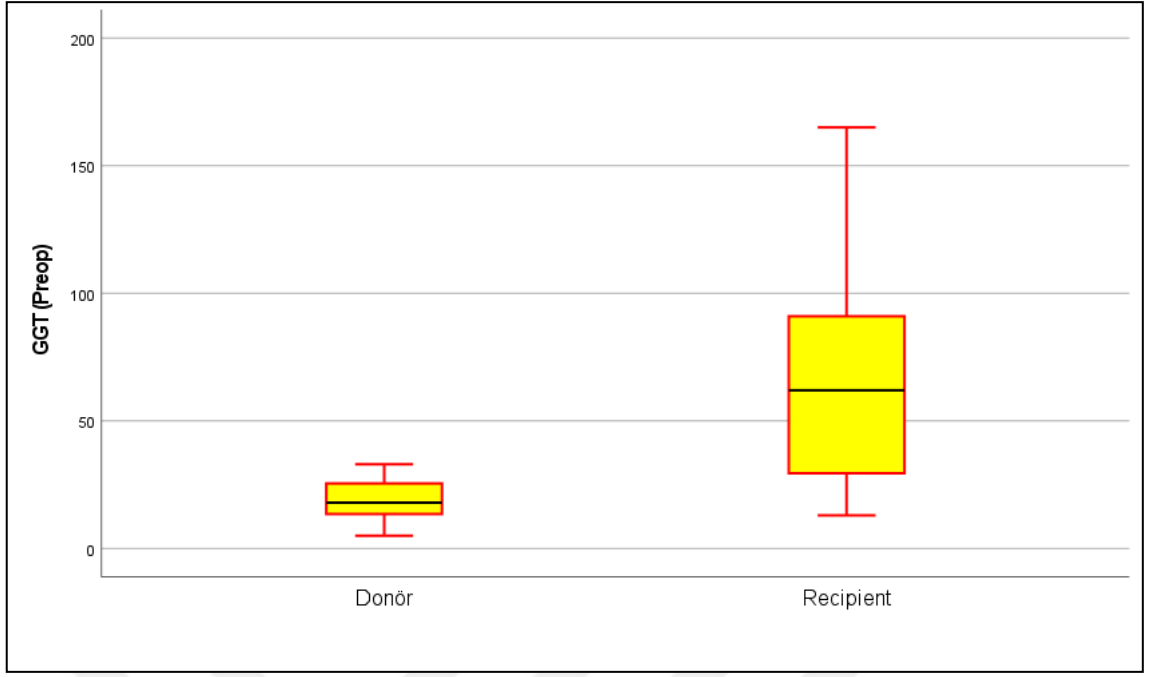


Şekil 4. 29: Alıcı ve Donörlerde preop ALP karşılaştırılması

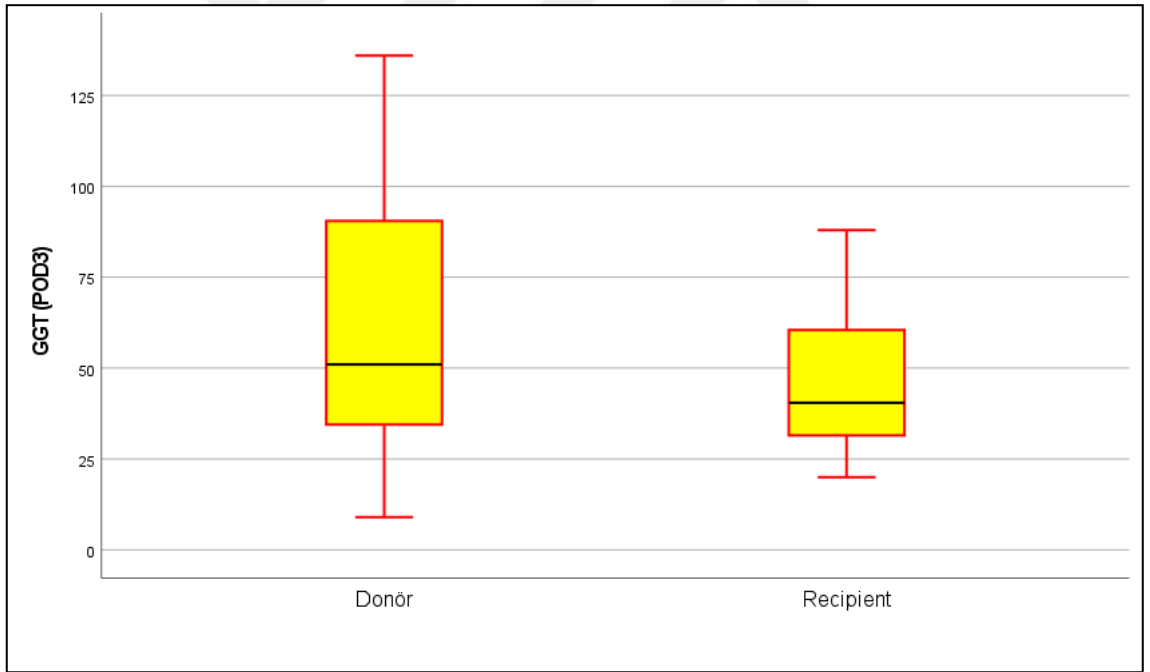


Şekil 4. 30: Alıcı ve donörlerde POD3 ALP karşılaştırılması

Preop ($p<0,001$), POD0 ($p=0,003$) ve POD1 ($p=0,021$) zamanlarında bakılan kan GGT seviyeleri alıcılarda daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken POD2 ve POD3'te bu farklılığın devam etmediği görülmüştür. Donörler ve alıcıların preop ve POD3 GGT değerlerinin karşılaştırılması şekil 4.31 ve 4.32'de kutucuk grafiği şeklinde verilmiştir.



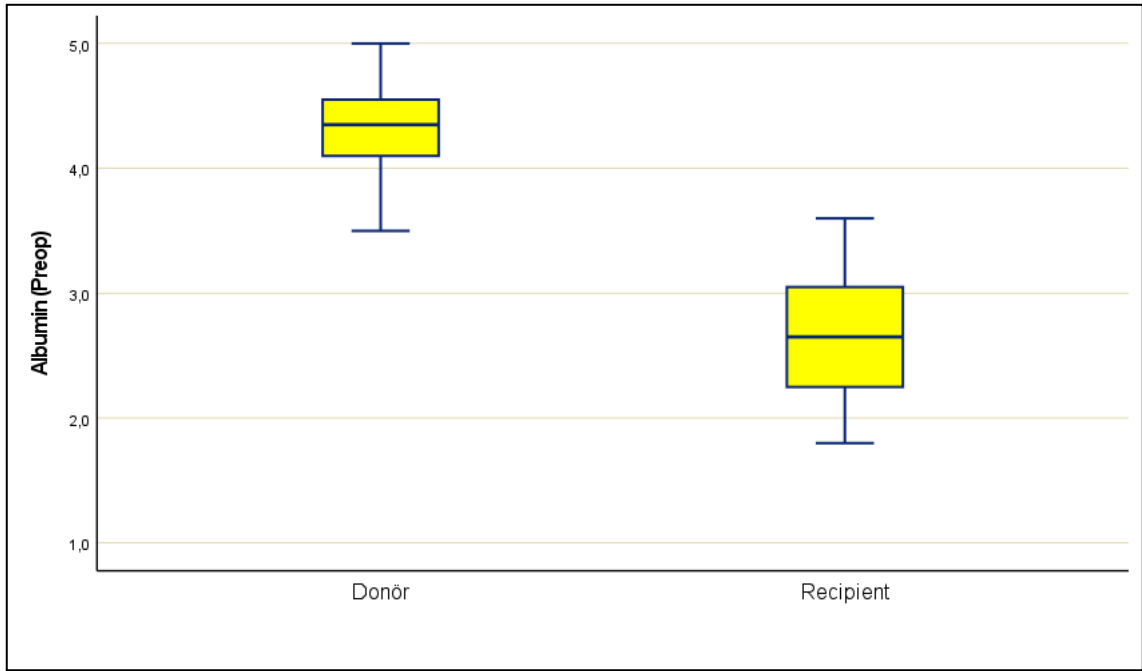
Şekil 4. 31: Alıcı ve donörlerde preop GGT karşılaştırılması



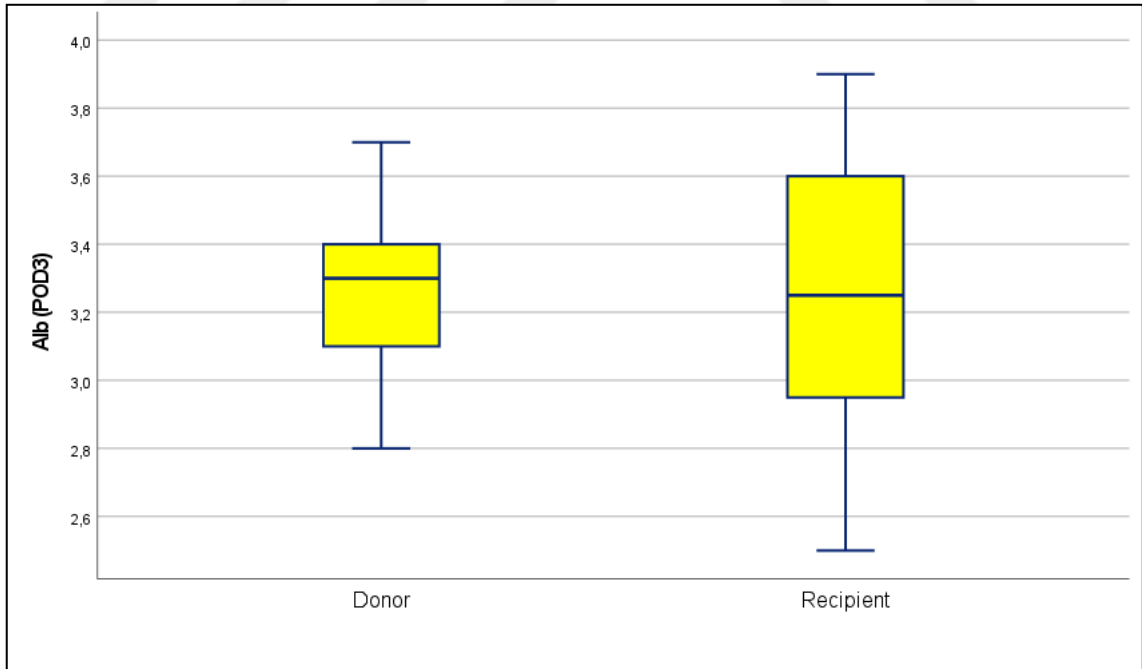
Şekil 4. 32: Alıcı ve donörlerde POD3 GGT karşılaştırılması

Preop ($p<0,001$), POD0 ($p<0,001$) ve POD1 ($p<0,001$) zamanlarında bakılan kan albümin seviyeleri alıcılarda daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken POD2 ve POD3'te bu farklılığın devam etmediği görülmüştür.

Donörler ve alıcıların preop ve POD3 albümin değerlerinin karşılaştırılması şekil 4.33 ve 4.34'te kutucuk grafiği şeklinde verilmiştir.



Şekil 4. 33: Alıcı ve donörlerde preop Albümin karşılaştırılması



Şekil 4. 34: Alıcı ve donörlerde POD3 Albümin karşılaştırılması

POD0 ($p=0,013$), POD2 ($p=0,006$) ve POD3 ($p=0,003$) zamanlarında bakılan kan fosfor seviyeleri alıcılarda daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılık

göstermiştir. Ancak preop (p=0,369) ve POD1 (p=0,277) değeri için alıcı ve donörler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

Preop (p<0,001), POD0 (p<0,001) ve POD1 (p<0,001) zamanlarında bakılan kan T.Bil seviyeleri alıcılarda daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken POD2 ve POD3'te bu farklılığın devam etmediği görülmüştür.

Preop (p<0,001), POD0 (p<0,001), POD1 (p<0,001), POD2 (p<0,001) ve POD3(p=0,002) zamanlarında alınan kan INR seviyeleri alıcılarda daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir.

4.2. Grup İçi Karşılaştırmalar

4.2.1 Alıcılarda Grup İçi Karşılaştırma

Alıcılarda grup içi karşılaştırma için nonparametrik Friedman testi kullanıldı. Çalışmada kullanılan sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ , GMCSF, IL-22, IL-4, TGF- β , GLDH ve GalactB) preop, insizyon ve hepatektomi değerleri 0 veya sıfıra yakın çıkmıştır. Karaciğer implantasyonundan sonra kademeli olarak tüm sitokin değerlerinin zamanla arttığı saptanmıştır (Şekil 4.35 ve 4.36). Alıcılarda bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı seviyelere ulaşmıştır (p<0,001)(Tablo 4.3).

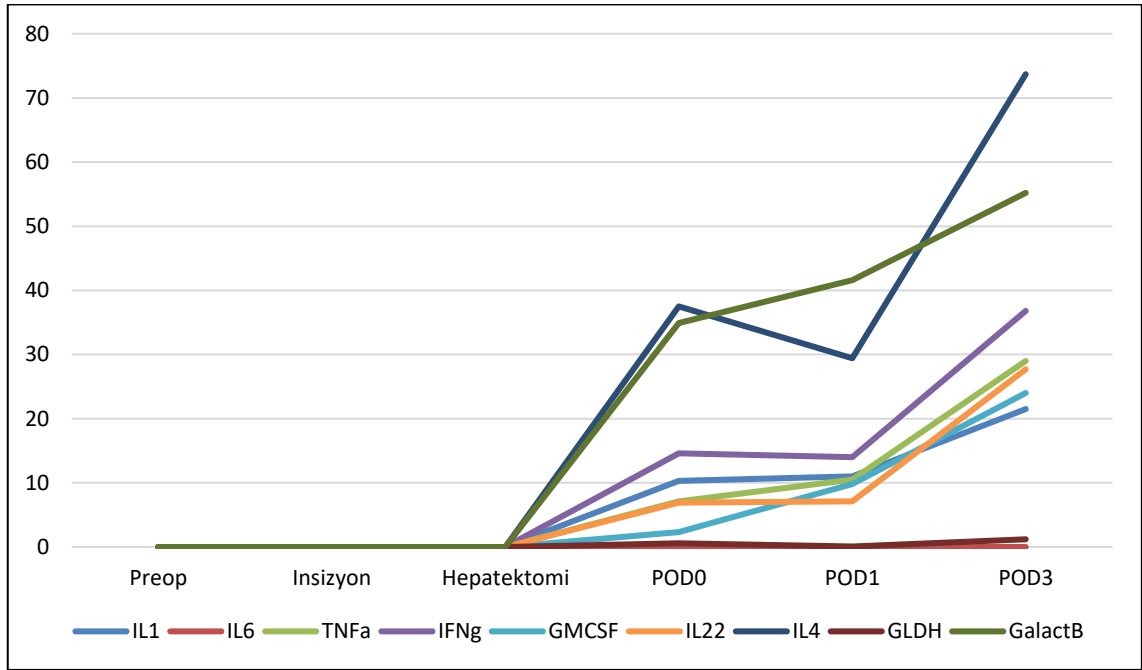
Tablo 4. 3:Alıcıların sitokin parametrelerinin Friedman testi ile zamanla değişimi

	Preop	Insizyon	Hepatektomi	POD0	POD1	POD3	p
IL-1	0 (0)	0 (0)	0 (9,3)	10,3 (27,8)	11,0 (45,1)	21,5 (97,5)	<0,001
IL-6	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (11,7)	0 (18,4)	0 (28,3)	<0,001
TNF- α	0 (0)	0 (0,4)	0 (11,0)	7,1 (77)	10,5 (95,2)	29,0 (153)	<0,001
IFN- γ	0 (0)	0 (0)	0 (23,2)	14,6 (54)	14,0 (65,7)	36,8 (106)	<0,001
GMCSF	0 (0)	0 (0)	0 (14,6)	2,3 (76,4)	9,8 (59,5)	24,0 (106)	<0,001
IL-22	0 (0)	0 (0)	0 (19,9)	6,9 (39,4)	7,1 (44,7)	27,7 (68,3)	<0,001
IL-4	0 (0)	0 (0)	0 (39,5)	37,5 (71,2)	29,4 (90,3)	73,7 (132)	<0,001
TGF- β	0 (26,5)	0 (90)	2,0 (327)	388 (1228)	344 (1405)	928 (1978)	<0,001
GLDH	0 (0)	0 (0)	0 (1,4)	0,6 (2,4)	0,1 (3,6)	1,2 (4,7)	<0,001
GalactB	0 (5,4)	0 (7,2)	0 (32,9)	34,9 (57,7)	41,6 (76,5)	55,2 (118)	<0,001

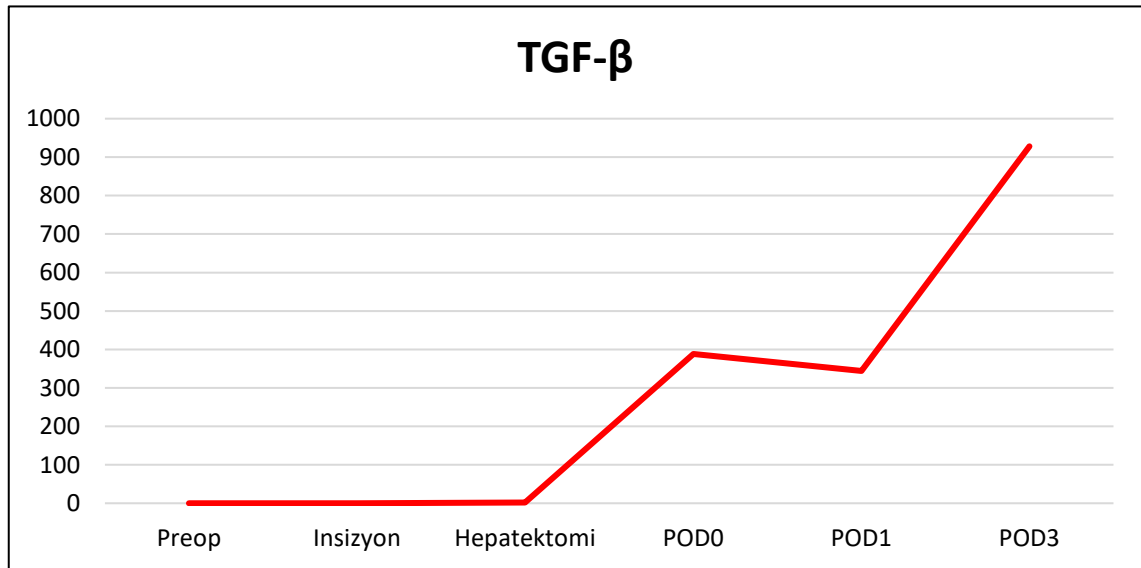
HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı sebebiyle CVKN alıcıların istatistiksel analizinde MELD skoru ile sitokinler parametreleri arasında herhangi bir korelasyon

saptanmamıştır. Alıcılarda ameliyat öncesi albümin ortanca değeri ile ameliyat öncesi sitokinler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Alıcılarda karaciğer implantasyonundan sonra hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar sitokinler korele bir şekilde artmaya başlamıştır (Şekil 4.35 – 4.36). GalactB, IL-4 ve TGF- β artış hızı diğer parametrelere göre daha hızlı ve erken olduğu saptandı.



Şekil 4. 35: Alıcılarda sitokinlerin zamanla değişim eğrisi



Şekil 4. 36: Alıcılarda TGF- β 'nin zamanla değişim eğrisi

Tablo 4. 4: Alıcıların sitokin parametrelerinin Wilcoxon testi ile zamanla değişimi ve istatistiksel anlamlılığı

	Preop	Insizyon	Hepatektomi	POD0	POD1	POD3
IL-1	0 (0) ^{a,b,c}	0 (0) ^{d,e,f}	0 (9,3) ^{g,h,i}	10,3 (27,8) ^{a,d,g,j}	11,0 (45,1) ^{b,e,h,k}	21,5 (97,5) ^{c,f,i,j,k}
IL-6	0 (0) ^{a,b,c}	0 (0)	0 (0) ^{d,e,f}	0 (11,7) ^{a,d,g}	0 (18,4) ^{b,e}	0 (28,3) ^{c,f,g}
TNF- α	0 (0) ^{a,b,c,d,e}	0 (0,4) ^{a,f,g,h,i}	0 (11,0) ^{b,f,j,k,l}	7,1 (77,0) ^{c,g,j,m}	10,5 (95,2) ^{d,h,k,n}	29,0 (152,7) ^{e,i,l,m,n}
IFN- γ	0 (0) ^{a,b,c,d}	0 (0) ^{e,f,g}	0 (23,2) ^{a,h,i,j}	14,6 (54,0) ^{b,e,h,k}	14,0 (65,7) ^{c,f,l}	36,8 (105,7) ^{d,g,j,k,l}
GMCSF	0 (0) ^{a,b,c,d}	0 (0) ^{e,f,g}	0 (14,6) ^{a,h,i,j}	2,3 (76,4) ^{b,e,h,k}	9,8 (59,5) ^{c,f,i,l}	24,0 (105,6) ^{d,g,j,k,l}
IL-22	0 (0) ^{a,b,c,d}	0 (0) ^{e,f,g}	0 (19,9) ^{a,h,i,j}	6,9 (39,4) ^{b,e,h,k}	7,1 (44,7) ^{c,f,i,l}	27,7 (68,3) ^{d,g,j,k,l}
IL-4	0 (0) ^{a,b,c,d}	0 (0) ^{e,f,g}	0 (39,5) ^{a,h,i,j}	37,5 (71,2) ^{b,e,h,k}	29,4 (90,3) ^{c,f,i,l}	73,7 (132,1) ^{d,g,j,k,l}
TGF- β	0 (26,5) ^{a,b,c}	0 (90,0) ^{d,e,f}	2,0 (327,4) ^{g,h,i}	388 (1228,3) ^{a,d,g,j}	344 (1404,6) ^{b,e,h,k}	928 (1977,7) ^{c,f,i,j,k}
GLDH	0 (0) ^{a,b,c}	0 (0) ^{d,e,f,g}	0 (1,4) ^{d,h,i,j}	0,6 (2,4) ^{a,e,h,k}	0,1 (3,6) ^{b,f,i}	1,2 (4,7) ^{c,g,j,k}
GalactB	0 (5,4) ^{a,b,c}	0 (7,2) ^{d,e,f}	0 (32,9) ^{g,h,i}	34,9 (57,7) ^{a,d,g,j}	41,6 (76,5) ^{b,e,h}	55,2 (118) ^{c,f,i,j}

IL-1 [a, b, c, d, e, g, h, i (p=0,001)], [f (p<0,001)], [j (p=0,007)]

IL-6 [a, b, d, e (p=0,028)], [c, f (p<0,012)], [g(p=0,036)]

TNF- α [a (p=0,043)], [b (p=0,018)], [c, e, g, i(p=0,001)], [d(p=0,003)], [f (p=0,038)], [h, l (p=0,005)], [j (p=0,009)], [k (p=0,028)], [m (p=0,036)], [n (p=0,016)]

INF- γ [a (p=0,046)], [b, c, e, f, h, i (p=0,002)], [d, g, j (p<0,001)], [k (p=0,011)], [l (p=0,001)]

GMCSF [a (p=0,018)], [b,e, h (p=0,003)], [c, f (p=0,002)], [d, g, j (p<0,001)], [i (p=0,015)], [k (p=0,005)], [l (p=0,001)]

IL-4 [a (p=0,018)], [b, c, e, f, h, i (p=0,001)], [d, g, j, k (p<0,001)], [l (p=0,002)]

IL-22 [a (p=0,050)], [b, e (p=0,003)], [c, f (p=0,002)], [d, g, j (p=0,001)], [h (p=0,008)], [i (p=0,006)], [k (p=0,022)], [l (p=0,013)]

TGF- β [a, b, c, d, e, f, g, h, i (p<0,001)], [j (p=0,005)], [k (p=0,001)]

GLDH [a (p=0,004)], [b, f (p=0,008)], [c, e, g (p=0,001)], [d (p=0,028)], [h (p=0,006)], [i (p=0,017)], [j (p=0,002)], [k (p=0,041)]

GalactB [a (p=0,005)], [b (p=0,004)], [c, d (p=0,002)], [e, i (p=0,001)], [f (p<0,001)], [g (p=0,017)], [h (p=0,015)], [j(p=0,028)]

Friedman testinde anlamlı sonuç elde edildikten sonra anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığını göstermek için Wilcoxon işaretli sıralama testi kullanıldı. Sonuçları tablo 4.4 de gösterilmiştir. Buna göre, preop IL-1 değeri ile POD0 ($p=0,001$), POD1 ($p=0,001$) ve POD3 ($p=0,001$) IL-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak preop IL-1 değeri ile insizyon ve hepatektomi sırasında ölçülen IL-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. İnsizyon sırasında ölçülen IL-1 değeri ile POD0, POD1 ve POD3 IL-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Hepatektomi sırasında ölçülen IL-1 değeri ile POD0, POD1 ve POD3 IL-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. POD0’da ölçülen IL-1 değeri ile POD3’te ölçülen IL-1 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Benzer farklılık POD1 ve POD3 zamanlarında da görülmüştür.

Preop IL-6 değeri ile POD0 ($p=0,028$), POD1 ($p=0,028$) ve POD3 ($p=0,012$) IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak preop IL-6 değeri ile insizyon ve hepatektomi sırasında ölçülen IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. İnsizyon sırasında ölçülen IL-6 değeri ile POD0, POD1 ve POD3 IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Hepatektomi sırasında ölçülen IL-6 değeri ile POD0, POD1 ve POD3 IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. POD0’da ölçülen IL-6 değeri ile POD3’te ölçülen IL-6 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Preop TNF- α değeri ile insizyon ($p=0,043$), hepatektomi ($p=0,018$), POD0 ($p=0,001$), POD1 ($p=0,003$) ve POD3 ($p=0,001$) TNF- α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. İnsizyon sırasında ölçülen TNF- α değeri ile hepatektomi, POD0, POD1 ve POD3 TNF- α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Hepatektomi sırasında ölçülen TNF- α değeri ile POD0, POD1 ve POD3 TNF- α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. POD0’da ölçülen TNF- α değeri ile POD3’te ölçülen TNF- α değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Benzer farklılık POD1 ve POD3 zamanlarında da görülmüştür.

Preop IFN- γ değeri ile hepatektomi ($p=0,046$), POD0 ($p=0,002$), POD1 ($p=0,002$) ve POD3 ($p<0,001$) IFN- γ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak preop IFN- γ değeri ile insizyon sırasında ölçülen IFN- γ değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. İnsizyon sırasında ölçülen

IFN- γ değeri ile POD0, POD1 ve POD3 IFN- γ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Hepatektomi sırasında ölçülen IFN- γ değeri ile POD0, POD1 ve POD3 IFN- γ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. POD0’da ölçülen IFN- γ değeri ile POD3’te ölçülen IFN- γ değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Benzer farklılık POD1 ve POD3 zamanlarında da görülmüştür.

Preop GMCSF değeri ile hepatektomi ($p=0,018$), POD0 ($p=0,003$), POD1 ($p=0,002$) ve POD3 ($p<0,001$) GMCSF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak preop GMCSF değeri ile insizyon sırasında ölçülen GMCSF değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. İnsizyon sırasında ölçülen GMCSF değeri ile POD0, POD1 ve POD3 GMCSF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Hepatektomi sırasında ölçülen GMCSF değeri ile POD0, POD1 ve POD3 GMCSF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. POD0’da ölçülen GMCSF değeri ile POD3’te ölçülen GMCSF değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Benzer farklılık POD1 ve POD3 zamanlarında da görülmüştür.

Preop IL-22 değeri ile hepatektomi ($p=0,050$), POD0 ($p=0,003$), POD1 ($p=0,002$) ve POD3 ($p=0,001$) IL-22 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak preop IL-22 değeri ile insizyon sırasında ölçülen IL-22 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. İnsizyon sırasında ölçülen IL-22 değeri ile POD0, POD1 ve POD3 IL-22 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Hepatektomi sırasında ölçülen IL-22 değeri ile POD0, POD1 ve POD3 IL-22 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. POD0’da ölçülen IL-22 değeri ile POD3’te ölçülen IL-22 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Benzer farklılık POD1 ve POD3 zamanlarında da görülmüştür.

Preop IL-4 değeri ile hepatektomi ($p=0,018$), POD0 ($p=0,001$), POD1 ($p=0,001$) ve POD3 ($p<0,001$) IL-4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak preop IL-4 değeri ile insizyon sırasında ölçülen IL-4 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. İnsizyon sırasında ölçülen IL-4 değeri ile POD0, POD1 ve POD3 IL-4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Hepatektomi sırasında ölçülen IL-4 değeri ile POD0, POD1 ve POD3 IL-4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. POD0’da

ölçülen IL-4 değeri ile POD3'te ölçülen IL-4 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Benzer farklılık POD1 ve POD3 zamanlarında da görülmüştür.

Preop TGF- β değeri ile POD0 ($p<0,001$), POD1 ($p<0,001$) ve POD3 ($p<0,001$) TGF- β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak preop TGF- β değeri ile insizyon ve hepatektomi sırasında ölçülen TGF- β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. İnsizyon sırasında ölçülen TGF- β değeri ile POD0, POD1 ve POD3 TGF- β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Hepatektomi sırasında ölçülen TGF- β değeri ile POD0, POD1 ve POD3 TGF- β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. POD0'da ölçülen TGF- β değeri ile POD3'te ölçülen TGF- β değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Benzer farklılık POD1 ve POD3 zamanlarında da görülmüştür.

Preop GLDH değeri ile POD0 ($p=0,004$), POD1 ($p=0,008$) ve POD3 ($p=0,001$) GLDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak preop GLDH değeri ile insizyon ve hepatektomi sırasında ölçülen GLDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. İnsizyon sırasında ölçülen GLDH değeri ile hepatektomi, POD0, POD1 ve POD3 GLDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Hepatektomi sırasında ölçülen GLDH değeri ile POD0, POD1 ve POD3 GLDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. POD0'da ölçülen GLDH değeri ile POD3'te ölçülen GLDH değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Preop GalactB değeri ile POD0 ($p=0,005$), POD1 ($p=0,004$) ve POD3 ($p=0,002$) GalactB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak preop GalactB değeri ile insizyon ve hepatektomi sırasında ölçülen GalactB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. İnsizyon sırasında ölçülen GalactB değeri ile POD0, POD1 ve POD3 GalactB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Hepatektomi sırasında ölçülen GalactB değeri ile POD0, POD1 ve POD3 GalactB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. POD0'da ölçülen GalactB değeri ile POD3'te ölçülen GalactB değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

4.2.2 Donörlerde Grup İçi Karşılaştırma

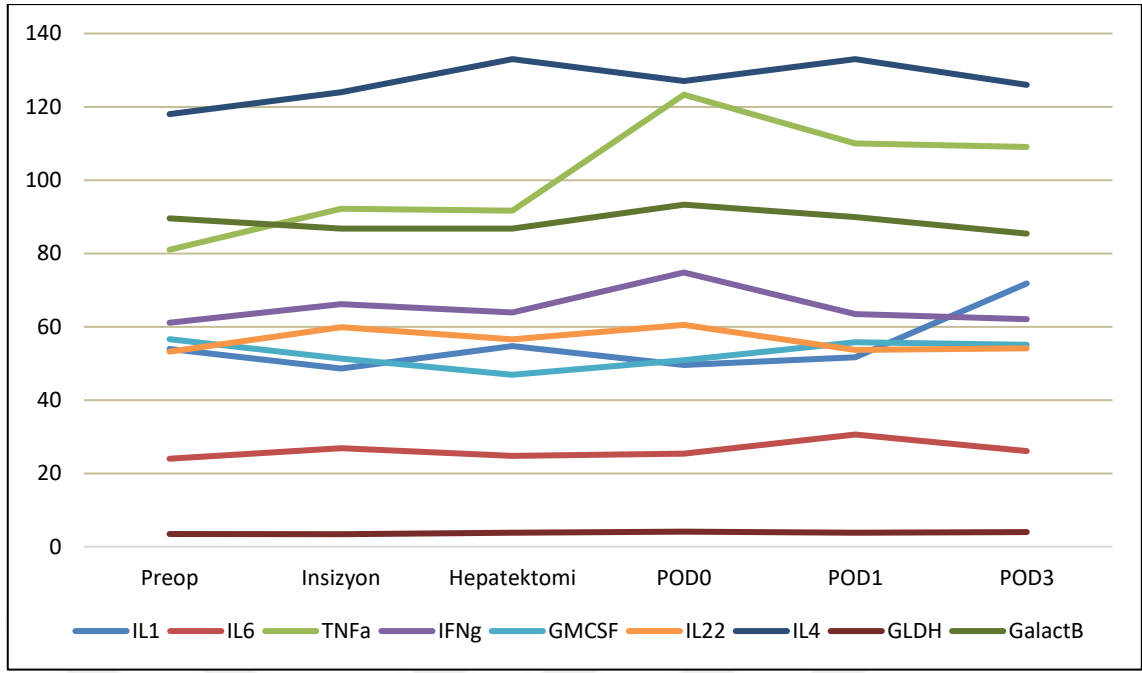
Canlı donör hepatektomi donörlerinde grup içi karşılaştırma için nonparametrik Friedman testi kullanıldı. Çalışmada kullanılan sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ , GMCSF, IL-22, IL-4, TGF- β , GLDH ve GalactB) hepsi ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası alınan kanlarda hemen hemen aynı çıkmıştır ve istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 4.5).

Donörlerde ameliyat öncesi albümin ile ameliyat öncesi IL-1 ($p=0,038$) ve IFN- γ ($p=0,003$) değerleri arasında orta derecede pozitif bir korelasyon saptanırken ameliyat öncesi albümin ile ameliyat öncesi IL-6, TNF- α , GMCSF, IL-22, IL-4, TGF- β , GLDH ve GalactB arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir.

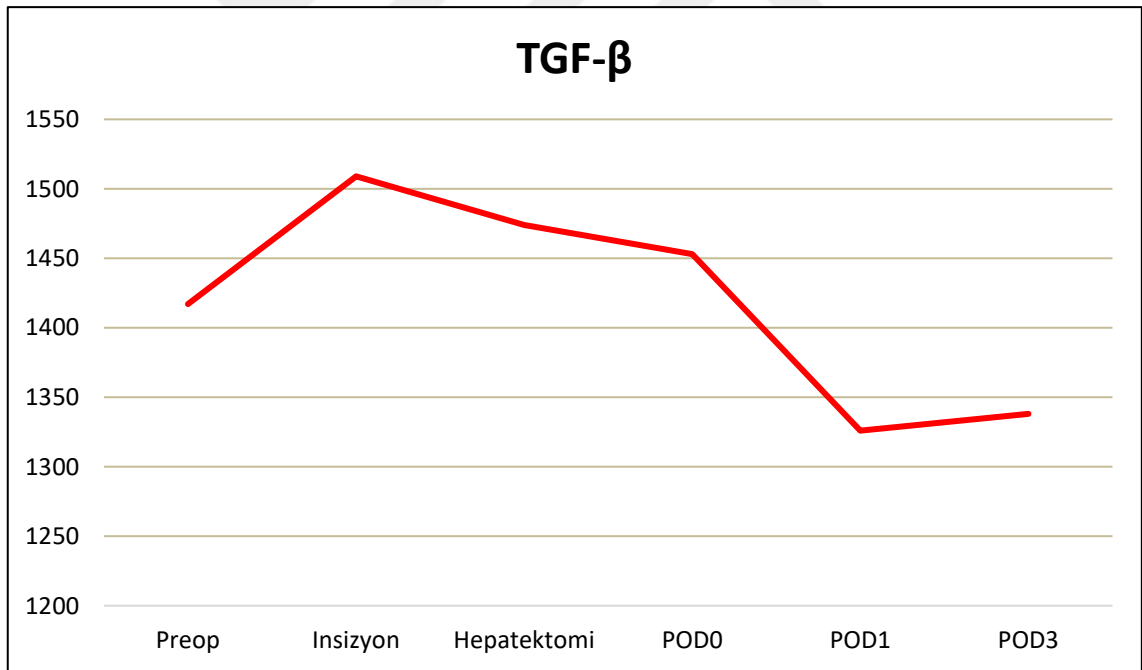
Donörlerde ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 3. günde yapılan tekrarlı ölçümler Friedman testi ile analiz edildi. Buna göre IL-1, IFN- γ , IL-6, TNF- α , GMCSF, IL-22, IL-4, TGF- β , GLDH ve GalactB sitokinlerinin tekrarlı ölçümleri arasında istatistiksel anlamlılık gösterecek kadar bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 4.5). Donörlerde çalışılan özgün parametrelerin seyrinde fazla artış azalma gözlenmemiştir (Şekil 4.37ve 4.38).

Tablo 4. 5: Donörlerin sitokin parametrelerinin Friedman testi zamanla değişimi

	Preop	Insizyon	Hepatektomi	POD0	POD1	POD3	p
IL-1	53,9 (117,9)	48,6 (49,6)	54,7 (122,0)	49,6 (111,9)	51,7 (48,2)	71,8 (53,2)	0,983
IL-6	24,0 (20,4)	26,9 (18,1)	24,8 (15,4)	25,4 (20,5)	30,6 (21,5)	26,1 (21,3)	0,414
TNF- α	81,0 (81,0)	92,2 (93,5)	91,7 (99,8)	123,3 (120)	110 (125)	109 (89)	0,668
IFN- γ	61,1 (70,1)	66,2 (63,1)	63,9 (65,4)	74,8 (71,1)	63,5 (71,9)	62,1 (26,8)	0,91
GMCSF	56,6 (86,4)	51,3 (66,0)	46,9 (119,2)	50,9 (128,6)	55,8 (52,5)	55,1 (60,4)	0,995
IL-22	53,2 (32,7)	59,9 (29,3)	56,6 (35,0)	60,5 (46,6)	53,7 (34,8)	54,1 (35,3)	0,395
IL-4	118 (110)	124 (86)	133 (76,5)	127 (90,5)	133 (114)	126 (110)	0,324
TGF- β	1417 (1566)	1509 (992)	1474 (1075)	1453 (1182)	1326 (939)	1338 (1374,4)	0,916
GLDH	3,5 (2,1)	3,4 (2,8)	3,8 (1,9)	4,1 (3,4)	3,8 (2,9)	4,0 (2,4)	0,055
GalactB	89,6 (78,0)	86,8 (39,7)	86,8 (39,3)	93,3 (44,6)	89,9 (48,6)	85,4 (37,9)	0,216



Şekil 4. 37: Donörlerde sitokinlerin zamanla değişim eğrisi



Şekil 4. 38: Donörlerde TGF-β'nın zamanla değişim eğrisi

5. TARTIŞMA

Travmaya sistemik inflamatuvar yanıt, vücutta doku onarımı için gerekli olan fizyolojik bir süreçtir. Basit travmalarda ya da cerrahilerde sistemik inflamatuvar yanıt kısa süreli, geçicidir ve proinflamatuvar-antiinflamatuvar mediyatörler arasında iyi dengelenmiştir. Travmaya karşı normal inflamatuvar yanıtın bilinmesi, anormal bir yanıt gözlemlendiğinde doktorun zamanında müdahalesini mümkün kılar. Travma stres yanıtında en önemli faktörler yaş, cerrahinin tipi, rezeksiyonunun büyüklüğü, kan transfüzyonu ihtiyacı, yüksek Amerikan Anestezi Birliği (ASA) skorları, ameliyat süresi, karaciğer iskemisi ve reperfüzyonu, rezeke edilen karaciğer dokusunun boyutu ve malignite için rezeksiyon iyi tanımlanmış birkaç risk faktörüdür (52,53). Travma stres yanıtında en önemli araçlar ise sitokinlerdir. Bu çalışmada donörlerin yaşının istatistiksel olarak anlamlı düşük olmasının sebebi donör seçiminde 18-50 yaş aralığında seçmemizden kaynaklanmaktadır.

Normal şartlar altında travmaya stres yanıtı cerrahinin büyüklüğü ile orantılıdır (54). Karaciğer naklinde alıcının ameliyatı donör ameliyatına göre hem daha uzun sürer hem de daha şiddetli cerrahi travmaya neden olmaktadır. Ancak hastalıklı karaciğerin işlevsel parankimi ve buna bağlı Kupffer hücre sayısı az olduğu için sitokin üretimi de az olur. Bu çalışmada travmaya stres yanıtı değerlendiren sitokinlerin ortanca değerleri ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası alıcılara göre daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı.

Sitokinler vücutta inflamasyon, immün sistem ve hematopoezisi düzenleyen fizyolojik ve patolojik şartlarda pek çok hücre ve doku tarafından üretilen küçük proteinlerdir. Sitokinler immün hücrelerden herhangi bir uyarana karşı de novo üretilirler, kısa sürede salgılanırlar ancak depolanmazlar (55). Bundan dolayı yaptığımız çalışmada sitokinlerin seyrini belirlemek için yakın zamanlı kan örnekleri aldık. (Preop, insizyon, hepatektomi, POD0, POD 1. gün ve 3. gün). Ancak yaptığımız ve henüz yayınlanmış bir çalışmanın verilerine dayanarak IL-6 gibi çeşitli sitokinlerin ameliyattan sonra 1 ay kadar dolaşımda yüksek seviyelerde kaldığını belirledik. Bu nedenle travmanın şiddetine bağlı olarak bazı sitokinlerin devamlı üretilerek dolaşımda uzun süre kalabileceği düşünülmektedir.

Doğal immün sistemin bir bileşeni olan mononükleer fagositter sistem, sistemik dolaşımında monosit ve dokularda makrofajlar olarak bulunur. Monositler ve

makrofajlar; fagositoz, serbest oksijen radikal üretimi, sınırlı miktarda enzim salgılama ve aktif sitokin sentez görevini üstlenirler (56).

Karaciğer, detoksifikasyon, hormon salgılanması, protein sentezi ve glikojen metabolizması gibi sayısız işlevi düzenleyen en büyük organdır. Ayrıca, karaciğer bağışıklık sisteminde merkezi bir rol oynar. “İlk geçiş” organı olarak karaciğer, splanknik sistemden kanı alıp süzer, böylece yabancı antijenlere karşı birincil bağışıklık cevabında önemli bir rol üstlenir (57). Karaciğer rezeksiyonu, çok çeşitli hastalıklar için bazen tek tedavi yöntemidir. Karaciğer yenilenme potansiyeline sahip olduğundan, karaciğer fonksiyon bozukluğu geliştirme riski çok düşük olan sağlıklı bireylerde karaciğerin %75'e varan kısmı rezeke edilebilir (58). Donör hepatektomi sonrası karaciğer yetmezliğini önlemek için toplam fonksiyonel karaciğer hacminin en az %30-40'ı korunmalıdır (59). Bu çalışmada karaciğer remnantı %29 - %32 arası olan donörler seçildi.

Ameliyata bağlı mortalite son on yıllarda önemli ölçüde azalmasına rağmen, karaciğer cerrahisinin morbidite oranları %20-42 arasındadır ve göreceli olarak yüksek kalmaya devam etmektedir (60). Bizim çalışmamız postoperatif ilk 3 günü kapsadığı için postoperatif komplikasyonlar açısından hastalar takip edilmedi. Ama ilk üç gün içinde alıcı ve donörlerimizde mortalite veya morbidite gelişmedi.

Hepatik sinüzoidlerde bulunan makrofajlar olan Kupffer hücreleri ortamdaki tehlikeyi algılamada ve karaciğer onarımını uyarmak için kritik sinyalleri başlatmada önemli bir rolü var. Farklı stres ve yaralanma türlerine yanıt olarak hepatik makrofajların kesin, zamanında ve bölgesel aktivasyonu gereklidir. Kupffer hücreleri, doğal immün yanıtta kritik bir rol oynar; hepatik sinüzoiddeki yerleşimleri, portal veya arteriyel dolaşımdan giren patojenleri etkin bir şekilde fagosit etmelerine olanak tanır (61). Kupffer hücrelerinin, proinflamatuvar sitokinlerin ve diğer mediyatörlerin salınımı yoluyla, konakçı immün yanıtının gelişmesinde ve bu yanıtın sistemik etkilerinin oluşmasında önemli bir rolü vardır. Kupffer hücreleri, retiküloendotelyal sistemin sabit doku makrofajlarının %80-90'ını oluşturur ve bu nedenle bunların aktivasyonu ve ardından sitokin salınımı travmaya sistemik yanıtta büyük etkilere sahiptir (62). Kupffer hücrelerinin travma-hemorajik şok ve resüsitasyondan sonra in vivo IL-6 salınımının ana kaynağı olduğu gösterilmiştir (63). Bu nedenle sadece karaciğer rezeksiyonları olmayıp vücudun diğer bölgelerinin ve karaciğer dışı organların majör cerrahi olan veya olmayan travmalarına karşı vücudun stres yanıtının oluşmasında ve düzenlenmesinde Kupffer hücrelerinin önemli rolü vardır (64).

Karaciğer yetmezliğinde veya travmalarında Kupffer hücresi, aktivasyonu uygun şekilde kontrol edilemez ve bu nedenle travmaya stres yanıtı zamanında ve yeterli derecede olmaz. Kupffer hücre aktivasyonunda sorun oluşması, karaciğerde kronik inflamatuvar hastalığa neden olur. Bu viral hepatitler gibi birçok hastalıkta görülen ana fizyopatolojik olaydır. Kupffer hücrelerinin, karaciğer hasarına yanıt olarak hepatosit proliferasyonunu başlatmada ve fibrozisin önlenmesinde önemli işlevi vardır (61).

Sirotik hastalarda bozulmuş olan sinüzoidal filtre sistemi portal ven dolaşımı ile barsak ve dalaktan gelen antijenlere sürekli maruz kaldığı için immünoparezis gelişmektedir (65). Yeni karaciğer implantasyonu ile birlikte sinüzoidal filtre sistemi çalışmaya başlaması ile donörden gelen monosit/makrofaj sistemi harekete geçmekte ve sitokin sentez ve salınımı artmaktadır.

Glukokortikoidler, homeostazın ve çevresel değişikliklere uyumun hayati endokrin düzenleyicileridir. Glukokortikoidler, klinik olarak güçlü bir anti-inflamatuvar ve immünsupresif ajan olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (66). Karaciğer sirozunda steroidlerde meydana gelen değişiklikler androjenik aktivitede azalma, östrojenik aktivitede artma ile karakterizedir, bu değişiklik erkek hastalarda jinekomastiye neden olmaktadır. Bu hormonlar depolanmazlar ve yarı ömürleri uzundur.

Kortizol proinflatuvar sitokin salınımını azaltarak stres ve şiddetli hastalık sırasında önemli bir rolü vardır. Dolaşımdaki kortizolün yüzde sekseni esas olarak karaciğer tarafından salgılanan yüksek yoğunluklu lipoproteinlerdeki kolesterolden sentezlenir (67). Sirotik hastalarda steroid yolağı bozulduğu için vücutta kan steroid seviyesi artar, immün sistem baskılanır. Buna bağlı sitokin üretimi azalır.

İmmunsupressif tedavi ve kortikosteroidler antiinflatuvar sitokinler gibi proinflatuvar sitokin sentezini inhibe ederler. Glukokortikoidler ve sitokinler aynı yönlü çalışır, her iki grup ta kas protein yıkımı arttırır, kas protein sentezini azaltır, glukoz kullanımını azaltır, büyüme üzerine etkisi kataboliktir.

Preoperatif, insizyon ve hepatektomi sonrası alıcılarda çalıştığımız kanlarda sitokin parametre değerleri 0 veya sıfıra yakındı. Bu sitokin parametreleri dönerlerde alıcılara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Alıcılardaki bu düşüklüğün sebebi Kupffer hücre işlev bozukluğu, dalak sekestrasyonu, steroid yolak bozukluğu ve sinüzoidal filtre bozukluğu olduğunu düşünüyoruz. İmplant edilen karaciğer ile birlikte alıcılarda tüm negatif etkenler tersine çevrilmiş ve sitokin değerleri artmaya başlamıştır. Donörün karaciğerinden alıcının vücuduna giden efektör hücreler ve sitokinler ile beraber

yeni karaciğerde üretilen sitokinlerle postoperatif dönemde çalışmada bakılan sitokin düzeylerinin artmaya başladığı gözlenmiştir. Böylece alıcılarda bozulmuş olan homeostazın yeniden sağlanmış olduğu anlaşılmaktadır.

Sirozlu hastalarda hematolojik parametrelerde anormallikler yaygındır. Sirozda hematolojik bozukluğa sebep olan faktörler portal hipertansiyona bağlı dalak sekestrasyonu, eritropoetin-trombopoetindeki değişiklikler, viral - toksinlerin aracılık ettiği kemik iliği baskılanması, tüketim koagülopatisi ve artan kan kaybıdır. Trombopoetin karaciğer, böbrek, kas ve kemik iliği tarafından üretilir ve sentezi esas olarak karaciğer fonksiyonuna bağlıdır (68). Martin ve arkadaşlarının (69) yaptığı bir çalışmada sirozlu 44 hastanın 39'unda plazmada trombopoetin tespit edilememiştir (69). Ayrıca karaciğer nakli yapıldıktan sonra trombopoetin değerleri saptanabilir hale geldiği gösterilmiştir (70). Bu çalışmada PLT ortanca değerleri donörlerde alıcılara göre anlamlı derecede yüksekti. Donörlerde postoperatif dönemde PLT düşüş seyrini intraoperatif kanamaya bağlı olduğunu düşünülmüştür. Alıcılardaki düşüşün sebebi ameliyat sonrası verdiğimiz immünsupresif ilaçlar ve kanamaya bağlı olduğu düşünülmektedir.

Eritropoetin, sadece böbrek tarafından değil, aynı zamanda karaciğer tarafından da üretilir. Risor ve arkadaşlarının (71) yaptığı bir çalışmada sirozlu hastalarda plazma eritropoetin düzeylerinin sirotik olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada Hb ortanca değerleri donörlerde alıcılara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak kadar yüksek olarak bulundu. Bu durum kısmi olarak eritropoetin düzeyindeki farklılıkla açıklanabilse de çalışmamızda bu yönde bir analiz yapmadık. Donörlerde postoperatif dönemde düşüş seyrini kanamaya bağlı olduğunu düşünülmüştür. Alıcılardaki düşüşün sebebi ameliyat sonrası verdiğimiz immünsupresif ilaçların kemik iliğin, baskılanması ve sirotik dönemde portal hipertansiyona sekonder gelişen splenomegaliye bağlı dalak içi sekestrasyon olduğunu düşünmekteyiz.

Monositler, dolaşımda bulunan ve kemik iliği progenitörlerinden türetilen lökositlerdir. İntravasküler alandan dokulara göç ettikten sonra makrofajlara dönüşürler. Monositler ve makrofajlar, esas olarak hücrel hasar kalıntılarının fagositozunu, inflamatuvar aracılardan salınımını ve bağışıklık hücrelerinin yaralanma bölgelerine kemoatraksiyonunu sağlar. Çeşitli sinyallere yanıt olarak, makrofajlar IFN- γ tarafından uyarılarak M1 fenotipine dönüşür. Bu sayede SOR sentezi, TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi yüksek seviyelerde proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu artar. IL-4 ve IL-13

tarafından uyarılan M2 fenotipinde ise arginaz-1 ve IL-10 ekspresyonu artar ve doku iyileşmesi ve anti-inflamatuvar yanıtın artması ile homeostazın restorasyonu sağlanır (42). Sirotik hastalarda kemik iliği baskılandığı için monosit ve makrofaj miktarı azalır ve ayrıca bu hastalarda olan kronik inflamasyon nedeniyle makrofajlarda M2 polarizasyon görülür ve homeostazis bozulmuştur. Bunun yanında bizim çalışmamızda dahil edilen HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde HBV replikasyonuna bağlı olarak IFN- γ yanıtı bozulmuştur ve dolayısı ile karaciğer mikro çevresinde anti-inflamatuvar uyarılar daha ön plandadır ki bu da homeostazisi daha da bozar. Çalışmamızda sitokin düzeylerinin alıcılarda başlangıçta düşük olması ve yanıtın implantasyondan sonra belirli bir latent periyot sonrası artması bunun en önemli kanıtıdır.

PDW, trombosit boyutu heterojenliğinin bir indeksidir ve trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir belirteci olduğu gösterilmiştir. PDW trombosit anizositozu varlığında artar. RDW, eritrositlerin boyutunun veya eritrositlerin hacminin varyasyonunun bir ölçüsüdür. Zhang ve arkadaşlarının (48) yaptığı bir çalışmada RDW ve PDW'nin sepsiste prokalsitonininkine benzer yüksek bir tanısal performans sergilediği saptanmıştır. Buna dayanarak, artmış bir PDW, RDW değerleri klinisyenleri antibiyotik tedavisini başlatma veya değiştirme konusunda uyarmasını önermektedirler. Bu çalışmada RDW ve PDW alıcılarda anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Bu farkın alıcılarda ameliyat öncesi dönemde kan elemanlarının yıkım ve yapımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca alıcılarda ameliyat öncesi düşük şiddetli kronik inflamasyon da bu durumdan sorumlu olabilir kanaatindeyiz. Postoperatif dönemdeki artışın mevcut döngünün kırılmasına ve homeostazisin sağlanmasına bağlanabileceği gibi ameliyat sonrası yapılan transfüzyonların etkisi de göz ardı edilememektedir.

PCT, kandaki trombositlerin yüzde olarak kapladığı hacimdir. Trombosit sayısı ve PCT'nin eş zamanlı azalması, trombositlerin aşırı tüketildiğini gösterir (72). Bu çalışmada PCT'nin alıcılarda anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. PCT alıcılarda ameliyat öncesi düşük olmasını kemik iliğinin baskılanması sonucu olduğunu düşünmekteyiz. Bunun dışında portal hipertansiyona ikincil olarak gelişen hipersplenizm nedeniyle dalak içinde sekestrasyon da bir diğer etken olarak değerlendirilmektedir. Ameliyat sonrası dönemde alıcı ve donörlerde artma veya azalma olmadığı saptandı. Alıcılarda düşük olmasının sebebi verdiğimiz immünsupresyonun kemik iliğini baskılaması sonucu olmasının yanı sıra Doğan ve arkadaşlarının (73) yaptığı çalışmada karaciğer nakli sonrası trombosit yanıtının 6 aydan sonra normale döndüğü ve bunu dalak içi

sekestrasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada hem alıcılar hem donörlerde postoperatif 0. günde lökositoz en yüksek düzeye ulaştıktan sonra 3. güne kadar kademeli bir şekilde azalmıştır.

Büyük travmalardan sonra ciddi metabolik değişiklikler olmaktadır. Büyük travmayı takiben metabolik hız, birkaç saatten 24 saate kadar süren bir süre boyunca azalır bu duruma Lagg evresi denir. Bu evreyi hipermetabolik ve katabolik evreler izlemektedir. Komplike olmayan majör travmayı takiben hipermetabolik faz genellikle bir haftadan az sürer. Hipermetabolik faz 1 veya 2 haftadan uzun sürebilir ve bu evrede hasta ciddi sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS) geliştirmektedir. Altta yatan enfeksiyon veya komplikasyondan bu tabloyu daha da derinleştirmektedir. Okholm ve arkadaşlarının (74) yaptığı bir meta-analizde cerrahiye verilen stres yanıtının travmanın derecesine bağlı olduğu sonucuna vardı. Bizim çalışmamızda donörlerde bu yanıt ilk günden son güne kadar düzenli bir şekilde seyretti. Alıcılarda ameliyat sonrası karaciğer implantasyonundan itibaren hem antiinflamatuvar hem de proinflamatuvar sitokinler birbirine paralel olarak artmıştır.

Travmaya stres yanıtını etkileyen bir faktör de anestezi ve hastaya uygulanan kateterlerdir. Çoğu anestezi ajan vazodilatasyonu indükler ve hipotansiyon gelişir. Bu nedenle ameliyat sırasında hastalar kardiyak inotrop desteğe ihtiyaç duyarlar. Bunu tersine çevirmek için bireyde taşikardi gelişir. Bu süre boyunca intravasküler hacmin muhafaza edilmesi çok önemlidir (75). Alıcılarda portal ven ve vena kava inferior klempajı ve anhepatik fazda bu hipotansiyon daha da derinleşmektedir. Bunun sonuçlarını ameliyat sonrası taşikardi, artmış solunum hızı, lökositoz olarak görüyoruz. Bu bulgular 4-5 gün içinde normale dönmezse, komplikasyonlardan şüphelenilmelidir (76). Bu komplikasyonlar safra kaçağı, kanamalar, karaciğer yetmezliği, intraabdominal apseler, ileus, yara yeri enfeksiyonları gibi diğer klasik postoperatif komplikasyonlar görülebilir (77). Ancak biz çalışmamızda komplikasyonları değerlendirmedik ve katılımcılar çalışma süresince komplikasyonsuz seyrettiği için travmaya stres yanıtının bu değişkenler üzerine etkisini incelemedik.

Travmaya sistemik yanıt kişiye ameliyatın olacağı söylendiği andan itibaren psikolojik olarak başlar. Stres ve depresyonun bağışıklık sistemi üzerine olumsuz etki gösterdiğini bildiren çalışmalar var (13,76). Bu çalışmada sağlıklı donörlerde sitokinlerin en yüksek seviyeye ne zaman ulaştığını tespit edemedik. Ameliyattan 1 saat önce aldığımız kandan önce bu değişkenlerin artmaya başladığını düşünmekteyiz.

IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler, proinflatuvar sitokinler olarak bilinir ve inflamatuvar yanıtın oluşmasında rol alırlar. IL-1 ve IL-6, travmaya yanıt olarak, karaciğerde CRP ve fibrinojen gibi geniş bir akut faz proteinleri spektrumunu güçlü bir şekilde tetiklerken albümin, sitokrom P450 ve transferrin ekspresyonunu azaltır (24). Karaciğer rejenerasyon süreci karaciğer hasarından hemen sonra başlar, inflamatuvar hücreler tarafından bağırsaktan türetilen lipopolisakkaritlerin uyarısıyla ve dolaşımdaki büyüme faktörlerine hepatositleri duyarlı hale gelir. Karaciğer rezeksiyonundan birkaç dakika sonra, TNF-a, IL-6 sentez ve salınımı tetiklenir (79). Clavien ve arkadaşlarının (80) yaptığı bir çalışmada sirotik hastalarda sirotik olmayanlara kıyasla daha yüksek IL-1 seviyeleri tanımlamıştı. Ancak Guidi ve arkadaşlarının (81) yaptığı çalışmada IL-1 konsantrasyonu ile karaciğer parametreleri arasında bir korelasyon bulamamışlardır.

IL-6 karaciğerde sitokin üretiminden esas sorumlu aracı moleküldür. Karaciğer rezeksiyonu karaciğer mikroçevresinde dramatik değişikliklere neden olur. Portal hiperperfüzyon nedeniyle, bağırsak florasından kaynaklı lipopolisakkaritler, Kupffer hücrelerinde Toll benzeri reseptör-4'ü giderek daha fazla uyarır ve ek IL-6 salınımına yol açar (79). Maeda ve arkadaşları (82), karaciğer yetmezliği olan hastaları analiz ettikleri bir çalışmada karaciğer fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda daha yüksek IL-6 seviyeleri göstermişlerdir. IL-6 ve TNF- α gibi yüksek serum sitokin seviyeleri, daha yüksek postoperatif enfeksiyon ve organ işlev bozuklukları riski ile ilişkilendirilmiştir (83),(84). Sitokinlerin karaciğer cerrahisini takiben doku hasarı ve parankimal rejenerasyon üzerindeki etkisine ilişkin tartışmalar olsa da, mevcut sonuçlar serum IL-6'nın iskemi-reperfüzyon hasarının bir belirteci olarak değerlendirilmesini desteklemektedir (77).

Lan ve arkadaşlarının (51) donörlerde ve hepatoselüler kanseri olan hastalarda karaciğer rezeksiyonunun IL-6 ve CRP'de önemli bir artışa yol açtığını ancak TNF- α 'da anlamlı artış olmadığını göstermiştir. HCC grubunda IL-6 seviyeleri donörlere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hem proinflatuvar hem de anti-inflatuvar özelliklere sahip olan bir sitokin olan interlökin-6'nın birçok işlevi olduğu bilinmektedir (51).

Bizim çalışmamızda IL-1, IL-6, INF- γ ve TNF- α değerleri alıcılarda ameliyat öncesi, insizyon ve hepatektomi sırasında alınan kanlarda donörlere göre daha düşük saptanmıştır. Ayrıca alıcılarda grup içi karşılaştırmada MELD değeri ile sitokinlerin seyri arasında ilişki saptanmamıştır. IL-6 özgün olmayan bir proinflatuvar sitokin

olduğundan, hepatektomi sonrası karaciğer rejenerasyonunda optimal IL-6 seviyelerine ilişkin daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

M1 makrofaj polarizasyonu IFN- γ ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenirken, IL-4, IL-10, IL-13 ve TGF- β gibi anti-inflamatuvar sitokinler tarafından M2 polarizasyon indüklenir. Karaciğerin rejenerasyonu sırasında, M2 polarizasyona sahip Kupffer hücreleri, dokunun yeniden şekillenmesinde, inflamasyonun ortadan kaldırılmasında, ölen dokuların apoptozunda, anjiyogenezin indüklenmesinde önemli bir rol oynamaktadır ve bunu anti-inflamatuvar sitokinlerin salınımı ile gerçekleştirmektedir. Karaciğer hasarı sırasında, dolaşımdaki monositler, büyüme faktörleri ve kemokin sinyalleri yoluyla yaralı karaciğere alınabilir (85). Kupffer hücrelerinin yaralanmadan sonra işlevini yitiren hepatositler tarafından aktivasyonu ile TGF- β ekspresyonunda artışa neden olur (86). Bizim çalışmamızda TGF- β ve IL-4 düzeyleri donörlerde alıcılara göre istatistiksel olarak daha yüksekti. Karaciğer implantasyonundan sonra alıcılarda da artmaya başlamıştır. Ameliyat öncesi dönemde hasarlı karaciğerde TGF- β yeterli miktarda sentezlenmezken, yeni karaciğer ve artan Kupffer hücreleri ile TGF- β artmaya başlamıştır. Bu da implante edilen karaciğerde rejeneratif sürecin dolaylı bir göstergesi olduğu düşüncesindeyiz.

Karaciğer hasarından sonra karaciğer ağırlığı/vücut ağırlığı oranı %2,5'e geldiğinde, karaciğer rejenerasyonu sona ermektedir. Bu rejeneratif yanıtın aşırı olmasına TGF- β engel olur (82,83). TGF- β 'nın ne zaman en yüksek düzeye ulaştığını ve azalmaya başladığını öğrenmek için daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

GM-CSF, monositlerin, makrofajların, dendritik hücrelerin ve miyeloid öncülerinden granülositlerin gelişimi için gerekli olan bir büyüme faktörüdür (89). Tan-Garcia ve arkadaşlarının (90) yaptığı bir çalışmada hepatik fibrozisin şiddeti ile GMCSF ekspresyonunun ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada HBV ile enfekte edilmiş deneysel modelde anti-GMCSF antikoru kullanılarak hepatik fibrozisin ortadan kaldırdığı gözlemlendi. Bizim çalışmamızda donörlerde GMCSF alıcılardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak alıcılarda karaciğer implantasyonundan sonra giderek artmaya başlamıştır. Bu sonuçlar hem rejeneratif süreci hem de immün sistemin regülasyonunu göstermektedir.

Shawn ve arkadaşlarının (31) deneysel modellerde yaptığı bir çalışmada karaciğer hasarında GalactB seviyelerinin transaminaz seviyelerinden daha erken ve daha yüksek artışlar gösterdiğini bulmuşlar. GalactB seviyelerindeki artış, reperfüzyondan sonraki 1

saat içinde istatistiksel olarak anlamlı hale gelmiş ve reperfüzyonun 5. saatinde en yüksek seviyeye ulaşmıştır, ancak ALT ve AST seviyelerinin 24. saatte ancak yükseldiğini bulmuşlar. Bizim çalışmamızda donörlerde GalactB istatistiksel olarak alıcılardan daha yüksek çıkmıştır. Donörlerdeki seyri artma veya azalma düzenli şekilde olmamıştır. Alıcılarda karaciğer implantasyonundan sonra 2.saatte ortanca değer 0'dan 35' yükselmiştir ve artış ameliyat sonrası üçüncü güne kadar devam etmiştir. GalactB, karaciğer fonksiyonu ile iyi korelasyon gösteren iskemi-reperfüzyon hasarının hassas bir belirteçidir ve hepatosellüler enzim seviyelerinden daha duyarlıdır.

GLDH, ALT ve AST'den karaciğere daha özgü olduğundan, bazı durumlarda karaciğer hasarı ile kas hasarı arasında ayırım yapmak için GLDH yararlı olabilmektedir. GLDH normalde serumda eser miktarlarda bulunur. Akut viral hepatitlerde, Etanole bağlı karaciğer hastalıklarında, toksik hepatitlerde, hepatosteatozda, kronik aktif hepatitte artmış olarak bildirilmiştir. Kronik persistan hepatit ve sirozlarda ise normale yakın değerler bildirilmiştir (91). Çalışmamızda alıcılarda GLDH değerleri ile donörlerdeki değerler arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Donörlerde hem ameliyat öncesi hem ameliyat sonrası daha yüksek seyretmiştir. Alıcılarda ise karaciğer implantasyonundan sonra artmaya başlamıştır. Bu alıcılarda ameliyat öncesi dönemde işlevsel hacmi azalmış bir karaciğer olması nedeniyle açıklanabilmektedir. Alıcılar ancak normal karaciğer implante edildikten sonra GLDH düzeyi normal olarak artmaya başlamıştır.

Karaciğer rezeksiyonu sonrasında karaciğer fonksiyonunun yaygın olarak ölçülen biyokimyasal parametreleri arasında AST, ALT, ALP, GGT, LDH, Bilirubin, albümin, PTZ, INR ve CRP bulunur. Bu laboratuvar testlerinden ALT ve AST hepatosellüler hasarı, GGT ve ALP kolestazi, albümin ve PTZ ise karaciğerin sentez kapasitesini gösterir. Bilirubin ise hem hepatosellüler hasarı hem kolestazda artan parametredir (92). Çalışmamızda AST ve ALT değerleri ameliyat öncesi alıcılarda yüksekti. POD0 da her iki değer pik yaptıktan sonra korele bir şekilde azalmaya başlamıştır.

Bilirubin ve INR ameliyat öncesi karaciğer yetmezliği olan Child-Pugh ve MELD sınıflamasında her ikisinde kullanılan parametrelerdir. Hepatik fonksiyon ölçümlerinin rezeksiyon derecesine bağlı olarak önemli ölçüde değiştiğini, ancak majör bir rezeksiyondan sonra bile 5 gün sonra ortalama olarak normal aralıktaki değerlere döndüğünü göstermektedir (93). Bu çalışmada T.Bil ve INR değerleri ameliyat öncesi alıcılarda anlamlı derecede yüksekti. T.Bil ameliyat öncesi değeri en yüksek seviyeye ulaştıktan sonra karaciğerin çalışmasına bağlı olarak azalmaya başlamıştır. Ancak

donörlerde ameliyattan hemen önce artmaya başlamış, ameliyattan sonraki 2. saate en yüksek seviyeye ulaşmış, ameliyattan sonraki 3. günde azalmaya başlamıştır.

ALP ve GGT seviyeleri, majör rezeksiyondan sonraki ilk hafta boyunca yükselir ve karaciğer rejenerasyonu döneminde yüksek kalır. ALP ve GGT'deki artışlar, intrahepatik kolestazın meydana geldiği biliyer obstrüksiyon veya Small for Size Sendromu gibi patolojik durumlarda abartılı olabilir (94). Bu çalışmada donörlerde ALP'nin ameliyat öncesi değeri alıcılara kıyasla anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Ayrıca alıcılarda karaciğer implantasyonundan sonra kolestazın ortadan kalkması ile ALP değeri düşüşe geçmiştir. GGT değerleri ise ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 2. saat, 1. gün, ve 3. gün değerleri donörlerde daha düşük saptanmıştır. Ameliyat sonrası rejenerasyon donörlerde erken başladığı için GGT artmaya başlamış olabileceği düşünülmektedir.

Albümin negatif akut faz reaktanıdır. Kronik karaciğer hastalıklarında plazma albümin düzeyi düşer. Albüminin yarılanma ömrü 20 gün olduğu için akut karaciğer hastalıklarında ise albümin fazla düşmez (95). Engin ve arkadaşları (96) cerrahi travma geçiren tüm hastalarda, albümin ve homosistein düzeylerinde ani bir düşüş olduğunu saptadılar. Cerrahi travma skoru ile mortalite, albümin ve homosistein düzeyleri arasında doğrudan bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Travmanın şiddetinin artmasının, serum albümin ve homosistein düzeyinde daha fazla düşmeye sebep olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada donörlerde Albüminin ameliyat öncesi değeri alıcılara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca alıcılarda karaciğer implantasyonundan sonra albümin değeri yükselişe geçerken, donörlerde her geçen gün albümin değeri düşüşe geçtiği görülmüştür.

Fibrinojen, karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteindir, cerrahi travma sonrası artması beklenir. IL-6 karaciğerden akut faz reaktanı olan fibrinojen ve diğer aracılardan salınımını artırır. Pıhtı oluşumu için fibrinojen gereklidir. Pıhtılaşma sisteminin homeostazı karaciğere bağlıdır çünkü karaciğer, pıhtılaşma ve fibrinolitik yollarda yer alan faktörlerin sentezinden ve düzenlenmesinden sorumludur. Bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalarda pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemlerde preoperatif anormallikler bulunabilir. Pıhtılaşma profilindeki değişikliklerin büyüklüğü, hepatik rezeksiyonun büyüklüğü, kan kaybı miktarı ve ameliyat süresi ile ilişkilidir (92).

Karaciğer rezeksiyonundan sonra fibrinojen artışı karaciğer rezeksiyonunun büyüklüğü ile orantılı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca postoperatif dönemde artma olmaması da komplikasyonlarda gözlenmektedir (97). Yaptığımız bu çalışmada hem alıcılarda hem

donörlerde postoperatif dönemde fibrinojen değerlerinin seyri yukarı yönlü olarak bulunmuştur. Gruplar arası karşılaştırmada donörlerde anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.



6. SONUÇ

- Travma doku hasarını takiben vücutta gerçekleşen yaygın inflamatuvar yanıtın sonucu olarak geniş spektrumda problemlerle karşıımıza çıkar.
- İlk dönemlerde her bir bileşen inflamasyonu desteklemek için hep birlikte görev yaparken, zaman ilerledikçe hem immün sistem daha immatür komponentlerini dolaşıma verir hem de anti inflamatuvar yollar devreye girerek göreceli olarak immünoparezis gerçekleşir. Doğal bariyerlerin de hasar görmesi nedeniyle organizma mikrobiyal patojenlerin saldırısına açık hale gelir.
- Dolayısı ile ilk başta steril olan inflamasyon zaman geçtikçe ikincil olarak enfekte olarak sepsise doğru evrilir ve bu da proinflamatuvar yanıtı daha da arttırır. Bu kısır döngü uygun tedavi edilmez ise bireyin hayatını kaybetmesine neden olur. Bu alanda çalışan hekimlerin bu konuda fikir sahibi olması organ sistemlerinin homeostazisini uygun olan en optimal haline çevirmesi ve immün yanıtı desteklemesi için gerekmektedir.
- Donör hepatektomi veya Karaciğer naklinden sonra IL1, IL6, IL4, IL22, TNF- α , IFN- γ , TGF- β , GM-CSF, GLDH, GalactB değerlerini göre travmaya stres yanıtın benzer olduğu saptandı.
- Günümüzde spesifik travma hastasında proinflamatuvar ve antiinflamatuvar denge durumunu ölçebilecek hızlı etkili bir biyolojik test bulunmuş değildir. Bağışıklık sistemini uyarmaya mı yoksa baskılamaya mı karar vermek için, izleme testine ihtiyacımız vardır.
- Genellikle ameliyathaneden hastalar hipotermik olarak geldiğinden ve bu da metabolik asidoz, koagülopati, titreme ve disritmilere neden olabileceği için hastalarda süratle ısı kaybı önlenip aktif olarak ısıtma başlanmalıdır.
- Bu çalışmada alıcıların karaciğer nakil endikasyonu HBV olduğu için ameliyat sonrası artan INF- γ ' viral replikasyonu inhibe edip HBV nüksünü engellemesi beklenmektedir. Bunun için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Akbulut S, Ozer A, Firinci B, Saritas H, Demyati K, Yilmaz S. Attitudes, knowledge levels and behaviors of Islamic religious officials about organ donation in Turkey: National survey study. *World J Clin Cases*. 2020, 8(9):1620-1631.
2. Zhong JH, Rodríguez AC, Ke Y, Wang YY, Wang L, Li LQ. Hepatic resection as a safe and effective treatment for hepatocellular carcinoma involving a single large tumor, multiple tumors, or macrovascular invasion. *Medicine (Baltimore)*. 2015, 94(3):e396.
3. Jin S, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World J Gastroenterol*. 2013, 19(44):7983-91.
4. Addeo P, Schaaf C, Noblet V, Faitot F, Lebas B, Mahoudeau G, Besch C, Serfaty L, Bachellier P. The learning curve for piggyback liver transplantation: identifying factors challenging surgery. *Surgery*. 2021, 169(4):974-982.
5. Ausania F, Al Shwely F, Farguell J, Beltrán J, Calatayud D, Sánchez-Cabús S, Ferrer J, Rull R, Fuster J, García-Valdecasas JC, Martínez-Palli G, Fondevila C. Factors Associated with Prolonged Recipient Hepatectomy Time During Liver Transplantation: A Single-Centre Experience. *World J Surg*. 2020, 44(10):3486-3490.
6. Van der Kloott W. William Maddock Bayliss's therapy for wound shock. *Notes Rec R Soc Lond*. 2010, 64(3):271-86.
7. Burk AM, Martin M, Flierl MA, Rittirsch D, Helm M, Lampl L, Bruckner U, Stahl GL, Blom AM, Perl M, Gebhard F, Huber-Lang M. Early complementopathy after multiple injuries in humans. *Shock*. 2012, 37(4):348-54.
8. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature*. 2002, 418(6894):191-5.
9. Pugin J. How tissue injury alarms the immune system and causes a systemic inflammatory response syndrome. *Ann Intensive Care*. 2012, 2(1):27.
10. Mathison JC, Wolfson E, Ulevitch RJ. Participation of tumor necrosis factor in the mediation of gram negative bacterial lipopolysaccharide-induced injury in rabbits. *J Clin Invest*. 1988, 81(6):1925-37.
11. Cannon JG, Friedberg JS, Gelfand JA, Tompkins RG, Burke JF, Dinarello CA. Circulating interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha concentrations after burn injury in humans. *Crit Care Med*. 1992, 20(10):1414-9.
12. Scott MJ, Miller TE. Pathophysiology of major surgery and the role of enhanced recovery pathways and the anesthesiologist to improve outcomes. *Anesthesiol Clin*. 2015, 33(1):79-91.
13. Leissner KB, Shanahan JL, Bekker PL, Amirfarzan H. Enhanced Recovery After Surgery in Laparoscopic Surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017, 27(9):883-891.
14. Şimşek T, Şimşek HU, Cantürk NZ. Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism. *Ulus Cerrahi Derg*. 2014, 30(3):153-9.
15. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg*. 1992, 79(8):757-60.
16. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery*. 2015, 157(2):362-80.
17. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Kao LS, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE. Schwartz's Principles of Surgery, 11e. Systemic

- Response to Injury and Metabolic Support. AccessMedicine. United States, McGraw Hill Medical, 2019:27-83.
18. Ferrari-Baliviera E, Mealy K, Smith RJ, Wilmore DW. Tumor necrosis factor induces adult respiratory distress syndrome in rats. *Arch Surg*. 1989, 124(12):1400-5.
 19. Hirsiger S, Simmen HP, Werner CM, Wanner GA, Rittirsch D. Danger signals activating the immune response after trauma. *Mediators Inflamm*. 2012, 2012:315941.
 20. Gruen RL, Brohi K, Schreiber M, Balogh ZJ, Pitt V, Narayan M, Maier RV. Haemorrhage control in severely injured patients. *Lancet*. 2012, 380(9847):1099-108.
 21. Stahel PF, Smith WR, Moore EE. Role of biological modifiers regulating the immune response after trauma. *Injury*. 2007 Dec;38(12):1409-22.
 22. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol*. 1994, 12:991-1045.
 23. Gulhar R, Ashraf MA, Jialal I. Physiology, Acute Phase Reactants. 2021 Apr 30. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 30137854.
 24. Vivas MC, Villamarin Guerrero HF, Tascon AJ, Valderrama-Aguirre A. Plasma interleukin-6 levels correlate with survival in patients with bacterial sepsis and septic shock. *Interv Med Appl Sci*. 2021, 11(4):224–30.
 25. Ivashkiv LB. IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2018, 18(9):545-558.
 26. Huang X, Xiu H, Zhang S, Zhang G. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of ALI/ARDS. *Mediators Inflamm*. 2018 May 13;2018:1264913.
 27. Zenewicz LA, Flavell RA. Recent advances in IL-22 biology. *Int Immunol*. 2011, 23(3):159-63.
 28. Gadani SP, Cronk JC, Norris GT, Kipnis J. IL-4 in the brain: a cytokine to remember. *J Immunol*. 2012, 189(9):4213-9.
 29. Kubiczekova L, Sedlarikova L, Hajek R, Sevcikova S. TGF- β - an excellent servant but a bad master. *J Transl Med*. 2012, 10:183.
 30. Church RJ, Kullak-Ublick GA, Aubrecht J, Bonkovsky HL, Chalasani N, Fontana RJ, Goepfert JC, Hackman F, King NMP, Kirby S, Kirby P, Marcinak J, Ormarsdottir S, Schomaker SJ, Schuppe-Koistinen I, Wolenski F, Arber N, Merz M, Sauer JM, Andrade RJ, van Bömmel F, Poynard T, Watkins PB. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort. *Hepatology*. 2019, 69(2):760-773.
 31. St Peter SD, Imber CJ, De Cenarruzabeitia IL, McGuire J, James T, Taylor R, Friend PJ. Beta-galactosidase as a marker of ischemic injury and a mechanism for viability assessment in porcine liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002, 8(1):21-6.
 32. Arai S, Imamura M. Physiological role of sinusoidal endothelial cells and Kupffer cells and their implication in the pathogenesis of liver injury. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2000, 7(1):40-8.
 33. Cerra FB. Hypermetabolism, organ failure, and metabolic support. *Surgery*. 1987, 101(1):1-14.
 34. Miller RD. Organ Transplantasyonu. Aydın D, çev. Editörü. Miller Anestezi. 6. Baskı. İzmir Güven Kitabevi. İzmir:2010, :2231-83.
 35. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for

- clinicians. *CMAJ*. 2005, 172(3):367-79.
36. Sadiku E, Taci S, Dibra A, Nela E, Babameto A. The differential diagnosis of intra and extra-hepatic cholestasis: Causes and diagnosis of intrahepatic cholestatic disorders. *Albanian Med J*. 2015, 2015: 72-82.
37. Akirov A, Masri-Iraqi H, Atamna A, Shimon I. Low Albümin Levels Are Associated with Mortality Risk in Hospitalized Patients. *Am J Med*. 2017, 130(12):11-19.
38. Rabie M, Negmi H, Hammad Y, Al Oufi H, Khalaf H. Living donor hepatectomy (LDH)--comparative study between two different anesthetic techniques. *Middle East J Anaesthesiol*. 2006, 18(4):743-56.
39. Wang J. Neutrophils in tissue injury and repair. *Cell Tissue Res*. 2018, 371(3):531-539.
40. Hazeldine J, Hampson P, Lord JM. The impact of trauma on neutrophil function. *Injury*. 2014, 45(12):1824-33.
41. Alves-Filho JC, Tavares-Murta BM, Barja-Fidalgo C, Benjamim CF, Basile-Filho A, Arraes SM, Cunha FQ. Neutrophil function in severe sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2006, 6(2):151-8.
42. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*. 2013, 496(7446):445-55.
43. Aksungar FB, Arslan FD, Avcı E, Aykal G, Coşkun C, Çınaroğlu İ, Çolak A, Eker P, Güçel F, Gümüş A, Haklıgör A, İnal BB, Orhan B, Sönmez Ç, Şeneş M, Taneli F, Yılmaz C. Guidelines For Complete Blood Count In Medical Laboratories: Effects Of Preanalytical Parameters. *Turkish Biochemical Society Preanalytical Phase Working Group*. Türkiye-2020.
44. Andonegui G, Kerfoot SM, McNagny K, Ebbert KV, Patel KD, Kubes P. Platelets express functional Toll-like receptor-4. *Blood*. 2005, 106(7):2417-23.
45. Miyamoto K, Inai K, Takeuchi D, Shinohara T, Nakanishi T. Relationships among red cell distribution width, anemia, and interleukin-6 in adult congenital heart disease. *Circ J*. 2015, 79(5):1100-6.
46. Ren H, Hua Q, Quan M, Chen H, Hou H, Wang L, Liu R, Yang Z. Relationship between the red cell distribution width and the one-year outcomes in Chinese patients with stable angina pectoris. *Intern Med*. 2013, 52(16):1769-74.
47. Budak YU, Polat M, Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochem Med*. 2016, 26(2):178-93.
48. Zhang HB, Chen J, Lan QF, Ma XJ, Zhang SY. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis. *Exp Ther Med*. 2016, 12(4):2215-2219.
49. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, Kwon YE, Kim YL, Park KS, Ryu HJ, Park JT, Han SH, Yoo TH, Kang SW, Oh HJ. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS One*. 2015, 10(3):e0119437.
50. Gao Y, Li Y, Yu X, Guo S, Ji X, Sun T, Lan C, Laverne V, Ghannoum M, Li L. The impact of various platelet indices as prognostic markers of septic shock. *PLoS One*. 2014, 9(8):e103761.
51. Lan AK, Luk HN, Goto S, Chen SM, Eng HL, Chen YS, de Villa VH, Wang CC, Cheng YF, Chen CL, Lee JH, Jawan B. Stress response to hepatectomy in patients with a healthy or a diseased liver. *World J Surg*. 2003, 27(7):761-4.
52. Schwarz C, Fitschek F, Bar-Or D, Klaus DA, Tudor B, Fleischmann E, Roth G,

- Tamandl D, Wekerle T, Gnant M, Bodingbauer M, Kaczirek K. Inflammatory response and oxidative stress during liver resection. *PLoS One*. 2017, 12(10):e0185685.
53. Gion T, Taketomi A, Shirabe K, Hasegawa H, Hamatsu T, Yamashita Y, Sugimachi K, Yoshizumi T, Soejima Y, Shimada M, Maehara Y. The role of serum interleukin-8 in hepatic resections. *Surg Today*. 2010, 40(6):543-8.
 54. Aspinen S, Kinnunen M, Harju J, Juvonen P, Selander T, Holopainen A, Kokki H, Pulkki K, Eskelinen M. Inflammatory response to surgical trauma in patients with minilaparotomy cholecystectomy versus laparoscopic cholecystectomy: a randomised multicentre study. *Scand J Gastroenterol*. 2016, 51(6):739-44.
 55. Anapalı M, Balkan E. Karaciğer Fibrozisinde Sitokinlerin Rolü. *Kafkas J Med Sci*. 2021, 11(1):111–22.
 56. Brochner AC, Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009, 17:43.
 57. Balmer ML, Slack E, de Gottardi A, Lawson MA, Hapfelmeier S, Miele L, Grieco A, Van Vlierberghe H, Fahrner R, Patuto N, Bernsmeier C, Ronchi F, Wyss M, Stroka D, Dickgreber N, Heim MH, McCoy KD, Macpherson AJ. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Sci Transl Med*. 2014, 6(237):237-66.
 58. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med*. 2007, 356(15):1545-59.
 59. Asencio JM, García Sabrido JL, Olmedilla L. How to expand the safe limits in hepatic resections? *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014, 21(6):399-404.
 60. Kingham TP, Correa-Gallego C, D'Angelica MI, Gönen M, DeMatteo RP, Fong Y, Allen PJ, Blumgart LH, Jarnagin WR. Hepatic parenchymal preservation surgery: decreasing morbidity and mortality rates in 4,152 resections for malignancy. *J Am Coll Surg*. 2015, 220(4):471-9.
 61. Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol*. 2013, 3(2):785-97.
 62. Koo DJ, Chaudry IH, Wang P. Kupffer cells are responsible for producing inflammatory cytokines and hepatocellular dysfunction during early sepsis. *J Surg Res*. 1999, 83(2):151-7.
 63. O'Neill PJ, Ayala A, Wang P, Ba ZF, Morrison MH, Schultze AE, Reich SS, Chaudry IH. Role of Kupffer cells in interleukin-6 release following trauma-hemorrhage and resuscitation. *Shock*. 1994, 1(1):43-7.
 64. Lee SH, Clemens MG, Lee SM. Role of Kupffer cells in vascular stress genes during trauma and sepsis. *J Surg Res*. 2010, 158(1):104-11.
 65. Szabo G, Bala S. Alcoholic liver disease and the gut-liver axis. *World J Gastroenterol*. 2010, 16(11):1321-9.
 66. Vandewalle J, Luypaert A, De Bosscher K, Libert C. Therapeutic Mechanisms of Glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab*. 2018, 29(1):42-54.
 67. Charni-Natan M, Aloni-Grinstein R, Osher E, Rotter V. Liver and Steroid Hormones-Can a Touch of p53 Make a Difference? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019, 10:374.
 68. Qamar AA, Grace ND. Abnormal hematological indices in cirrhosis. *Can J Gastroenterol*. 2009, 23(6):441-5.
 69. Martin TG, Somberg KA, Meng YG, Cohen RL, Heid CA, de Sauvage FJ, Shuman MA. Thrombopoietin levels in patients with cirrhosis before and after orthotopic liver transplantation. *Ann Intern Med*. 1997, 127(4):285-8.

70. Peck-Radosavljevic M, Zacherl J, Wichlas M, Sims P, Meng YG, Panzer S, Lipinski E, Steininger R, Mühlbacher F, Pidlich J, Gangl A. Thrombopoietic cytokines and reversal of thrombocytopenia after liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999, 11(2):151-6.
71. Risør LM, Fenger M, Olsen NV, Møller S. Hepatic erythropoietin response in cirrhosis. A contemporary review. *Scand J Clin Lab Invest*. 2016, 76(3):183-9.
72. Zhang S, Cui YL, Diao MY, Chen DC, Lin ZF. Use of Platelet Indices for Determining Illness Severity and Predicting Prognosis in Critically Ill Patients. *Chin Med J (Engl)*. 2015, 128(15):2012-8.
73. Dogan GM, Dogan SM, Okut G, Karakas S, Kutluturk K, Ulubaba HE, Sahin TT, Sigirci A, Kutlu R, Yilmaz S. Comprehensive Analysis of Long-term Splenic Volume Changes in Pediatric Liver Transplant Patients: Does It Correlate With Adverse Graft Outcomes? *Transplant Proc*. 2021, 53(1):104-110.
74. Okholm C, Goetze JP, Svendsen LB, Achiam MP. Inflammatory response in laparoscopic vs. open surgery for gastric cancer. *Scand J Gastroenterol*. 2014, 49(9):1027-34.
75. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001, 345(19):1368-77.
76. Kohl BA, Deutschman CS. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr Opin Crit Care*. 2006, 12(4):325-32.
77. Munteanu A, Samasca G, Lupan I, Iancu C. Immunological Evaluation of Surgical Stress in Liver Resections. *Maedica*. 2017, 12(4):289-292.
78. Tuğlu C, Kara SH. Depresyon, Sitokinler ve Bağışıklık Sistemi. *Klin Psikofarmakol Bul*. 2003, 13(3):142–50.
79. Murtha-Lemekhova A, Fuchs J, Ghamarnejad O, Nikdad M, Probst P, Hoffmann K. Influence of cytokines, circulating markers and growth factors on liver regeneration and post-hepatectomy liver failure: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021, 11(1):13739.
80. Clavien PA, Camargo CA Jr, Gorczynski R, Washington MK, Levy GA, Langer B, Greig PD. Acute reactant cytokines and neutrophil adhesion after warm ischemia in cirrhotic and noncirrhotic human livers. *Hepatology*. 1996, 23(6):1456-63.
81. Guidi L, Tricerri A, Costanzo M, Adducci E, Ciarniello M, Errani AR, De Cosmo G, Barattini P, Frasca D, Bartoloni C, Nuzzo G, Gasbarrini G. Interleukin-6 release in the hepatic blood outflow during normothermic liver ischaemia in humans. *Dig Liver Dis*. 2003, 35(6):409-15.
82. Maeda A, Nagino M, Takeuchi E, Sano T, Kurumiya Y, Nimura Y. Interleukin 6 in bile as an indicator of liver function after hepatectomy in patients with biliary tract carcinoma. *Br J Surg*. 1999, 86(4):458-64.
83. Dimopoulou I, Armaganidis A, Douka E, Mavrou I, Augustatou C, Kopterides P, Lyberopoulos P, Tzanela M, Orfanos SE, Pelekanou E, Kostopanagiotou G, Macheras A, Giamarellos-Bourboulis EJ. Tumour necrosis factor-alpha (TNFalpha) and interleukin-10 are crucial mediators in post-operative systemic inflammatory response and determine the occurrence of complications after major abdominal surgery. *Cytokine*. 2007, 37(1):55-61.
84. Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Nozawa S, Furukawa K, Mitsuhashi N, Sawada S, Takeuchi D, Ambiru S, Miyazaki M.

- Circulating cytokines, chemokines, and stress hormones are increased in patients with organ dysfunction following liver resection. *J Surg Res.* 2006, 133(2):102-12.
85. Sun YY, Li XF, Meng XM, Huang C, Zhang L, Li J. Macrophage Phenotype in Liver Injury and Repair. *Scand J Immunol.* 2017 Mar;85(3):166-174.
 86. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology.* 2008, 134(6):1655-69.
 87. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature.* 2003, 425(6958):577-84.
 88. Tao Y, Wang M, Chen E, Tang H. Liver Regeneration: Analysis of the Main Relevant Signaling Molecules. *Mediators Inflamm.* 2017, 4256352.
 89. Becher B, Tugues S, Greter M. GM-CSF: From Growth Factor to Central Mediator of Tissue Inflammation. *Immunity.* 2016, 45(5):963-973.
 90. Tan-Garcia A, Lai F, Sheng Yeong JP, Irac SE, Ng PY, Msallam R, Tatt Lim JC, Wai LE, Tham CYL, Choo SP, Lim T, Young DY, D'Ambrosio R, Degasperis E, Perbellini R, Newell E, Le Bert N, Ginhoux F, Bertoletti A, Chen Q, Dutertre CA. Liver fibrosis and CD206⁺ macrophage accumulation are suppressed by anti-GM-CSF therapy. *JHEP Rep.* 2019, 2(1):100062.
 91. Karsıdag K, Okten A, Cakaloğlu Y. Karaciğer Hastalıklarında "Glutamate Dehydrogenase" Testinin Değeri. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol.* 1995, 6(3):208-13
 92. Siu J, McCall J, Connor S. Systematic review of pathophysiological changes following hepatic resection. *HPB (Oxford).* 2014, 16(5):407-21.
 93. Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, Kofler B, Sutedja N, Elbers H, Büchler MW, Weitz J. Postoperative course and clinical significance of biochemical blood tests following hepatic resection. *Br J Surg.* 2011, 98(6):836-44.
 94. Dahm F, Georgiev P, Clavien PA. Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. *Am J Transplant.* 2005, 5(11):2605-10.
 95. Akan M. Erişkin Karaciğer Transplantasyonunda Yoğun Bakım Yönetimi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Derg.* 2017, 15(1):1–20.
 96. Engin, A, Şahin, T. T, Kurukahvecioğlu, O, Sepici-Dinçel, A. Farklı Şiddetteki Cerrahi Travmalara Erken Yanıtta Serum Albümin ve Homosisteininin Önemi. *Türk J Biochem.* 2010, 35:77–82.
 97. Giovannini I, Chiarla C, Giuliani F, Vellone M, Nuzzo G. Modulation of plasma fibrinogen levels in acute-phase response after hepatectomy. *Clin Chem Lab Med.* 2004, 42(3):261-5.