



T.C.

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**CANLI VERİCİLİ KARACİĞER NAKLİNDE YAĞ ASİDİ
BAĞLAYAN PROTEİNLERİN DONÖR VE ALICILARDAKİ
DEĞİŞİMLERİ: İSKEMİ VE REPERFÜZYON HASARINI
DEĞERLENDİREN PROSPEKTİF OLGU KONTROLLÜ BİR
ÇALIŞMA**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Zeki ÖĞÜT

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Tevfik Tolga ŞAHİN**

MALATYA – 2021



T.C.

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**CANLI VERİCİLİ KARACİĞER NAKLİNDE YAĞ ASİDİ
BAĞLAYAN PROTEİNLERİN DONÖR VE ALICILARDAKİ
DEĞİŞİMLERİ: İSKEMİ VE REPERFÜZYON HASARINI
DEĞERLENDİREN PROSPEKTİF OLGU KONTROLLÜ BİR
ÇALIŞMA**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mehmet Zeki ÖĞÜT
ORCID ID: 0000-0002-7698-9586**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Tevfik Tolga ŞAHİN**

MALATYA – 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. İskemi.....	5
2.2. Reperfüzyon.....	6
2.3. İskemi/Reperfüzyon Hasarının Fizyopatolojisi	8
2.3.1. Serbest Oksijen Radikalleri	10
2.4. Karaciğerde İskemi/Reperfüzyon Hasarı	13
2.5. Yağ Asidi Bağlayan Proteinler ve Gastrointestinal Hastalıklardaki Rolü	14
2.6. Karaciğer Nakli.....	18
2.6.1. Karaciğer Naklinin Tarihçesi	18
2.6.2. Karaciğer Nakli Endikasyonları	20
2.6.3. Karaciğer Nakli Kontrendikasyonları	21
2.6.4. Canlı Vericili Karaciğer Nakli	22
2.6.5. CVKN’de Cerrahi Komplikasyonlar	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Araştırmanın Türü.....	28
3.2. Araştırmanın Etik Yönü	28
3.3. Araştırmanın Amacı.....	28
3.4. Araştırmanın Zamanı, Yeri ve Maliyeti	28
3.5. Araştırmanın “Güç” Analizi, Evreni ve Örneklemi	28
3.5.1. “Güç” Analizi	28
3.5.2. Çalışmanın Evreni ve Örneklemi	29
3.6. Araştırmaya Alınma Kriterleri.....	29
3.7. Araştırma Grupları	29

3.8. Cerrahi Teknik	30
3.8.1. Donör Hepatektomi Tekniği.....	30
3.8.2. Alıcı Hepatektomi Tekniği.....	31
3.8.3. Karaciğer Greftinin İmplantasyon Tekniğinin Ana Hatları	32
3.9. Araştırma Yöntemi ve Çalışma Parametreleri	32
3.9.1. Özgün Parametrelerin Ölçümü	33
3.10. İstatistiksel Analiz.....	38
4.BULGULAR.....	39
4.1. Çalışmaya Alınan Donör ve Alıcıların Genel Demografik ve Klinik Özellikleri	39
4.2. Donör ve Alıcıların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	42
4.2.1. Yağ Asidi Bağlayan Proteinlerin Donör ve Alıcılarda Karşılaştırılması ...	42
4.2.2 İnterlökin-6'nın Donör ve Alıcılarda Karşılaştırılması	42
4.2.3 Malonil Dialdehitin Donör ve Alıcılarda Karşılaştırılması.....	43
4.3. Donör ve Alıcılarda Kan Sayımı ve Biyokimyasal Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	43
4.4. Özgün Parametrelerin Grup İçi Karşılaştırılması	44
4.4.1. Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinlerin Serum Düzeyinin Donörlerdeki Seyrinin Değerlendirilmesi	44
4.4.2. IL-6 ve MDA Serum Düzeylerinin Donörlerdeki Seyrinin Değerlendirilmesi	44
4.4.3. Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler, IL-6 ve MDA'nın Alıcılardaki Serum Düzeyinin Seyrinin Değerlendirilmesi	44
4.5. Komplike Olan ve Olmayan Alıcıların Demografik Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması	49
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	62
KAYNAKLAR	63
EKLER	Error! Bookmark not defined.
EK 1: Etik Kurul Onayı	Error! Bookmark not defined.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. Sezai Yılmaz'a, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Burak Işık'a, bilimsel anlamda birçok şey öğrendiğim kıymetli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Tevfik Tolga Şahin'e, tezimde önemli katkılar yapan Prof. Dr. Ahmet Sami Akbulut'a, ayrıca eğitimimde büyük emekleri olan Prof. Dr. Cüneyt Kayaalp, Prof. Dr. Cengiz Ara, Prof. Dr. Cemalettin Aydın, Prof. Dr. Mehmet Yılmaz, Prof. Dr. Bülent Ünal, Prof. Dr. Abuzer Dirican, Prof. Dr. Turgut Pişkin, Prof. Dr. Mustafa Ateş, Prof. Dr. Dinçer Özgör, Doç. Dr. Emrah Otan, Doç. Dr. Sait Murat Doğan, Doç. Dr. Fatih Sümer, Doç. Dr. Fatih Özdemir, Doç. Dr. Adil Başkiran, Doç. Dr. Bora Barut, Doç. Dr. Koray Kutlutürk, Doç. Dr. Fatih Gönültaş, Doç. Dr. Cemalettin Koç, Doç. Dr. Arife Şimşek, Dr. Öğr. Ü. Veysel Ersan, Dr. Öğr. Ü. K. Barış Sarıcı, Dr. Öğr. Ü. Sertaç Usta, Dr. Öğr. Ü. Serdar Karakaş, Dr. Öğr. Ü. Ertuğrul Karabulut, Dr. Öğr. Ü. Kutay Sağlam, Dr. Öğr. Ü. Egemen Çiçek hocalarıma,

Tezimin laboratuvar analizlerindeki desteğinden dolayı Dr. Öğr. Ü. Basri Satılmış'a,

Uzun zamandır beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Ameliyathane, servis ve yoğun bakımda birlikte çalıştığım hemşire, sağlık memuru ve personel arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında sonsuz özveri ve desteği ile her zaman yanımda olan anneme, babama, kardeşlerime ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Zeki Ögüt

ÖZET

Canlı Vericili Karaciğer Naklinde Yağ Asidi Bağlayan Proteinlerin Donör ve Alıcılardaki Değişimleri: İskemi ve Reperfüzyon Hasarını Değerlendiren Prospektif Olgu Kontrollü Bir Çalışma

Amaç: Bu çalışmanın amacı, canlı vericili karaciğer naklinde donörlerde ve alıcılarda iskemi/reperfüzyon hasarıyla ilişkili greft disfonksiyonu, relaparotomi ve mortaliteye yol açan postoperatif erken dönem komplikasyonlar gibi durumları aydınlatmak için olası biyobelirteçlerden A-FABP, I-FABP ve L-FABP düzeylerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde Haziran 2020 ve Şubat 2021 tarihleri arasında 307 hastadan oluşan bir kohorttan (alıcılar (n=158) ve donörler (n=149)) canlı vericili karaciğer nakli yapılan 55 alıcı ve canlı donör hepatektomisi yapılan 33 donör prospektif vaka kontrol çalışmasının analizi için dahil edildi. Alıcıların 46'sında Clavien-Dindo derece 3 ve 4 komplikasyonları varken 9'unda postoperatif normal seyir vardı. Donörlerin postoperatif seyri sorunsuzdu. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve operatif özellikleri prospektif olarak kaydedildi. A-FABP, I-FABP, L-FABP, IL-6 ve MDA gibi spesifik laboratuvar parametreleri, enstitümüzün hepatoloji araştırma laboratuvarlarında enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) kullanılarak analiz edildi. Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1., 8. ve 30. günlerde rutin laboratuvar tetkikleri ve spesifik laboratuvar parametreleri için serum örnekleri alındı.

Bulgular: Serum I-FABP, A-FABP, L-FAP ve IL-6 belirlenen zaman periyotlarında donörler ve alıcılar arasında anlamlı fark göstermedi ($p>0.05$). Ancak, belirlenen tüm zaman dilimlerinde alıcılarda MDA anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Belirlenen zaman dilimlerinde I-FABP, A-FABP, L-FAP, MDA ve IL-6'nın seyrinin değerlendirildiğinde, belirlenen zaman noktalarında bu parametrelerin düzeylerindeki değişikliklerin anlamlı olduğunu gösterildi (tümü, $p<0.05$). Spesifik laboratuvar parametreleri, alıcılarda belirlenen zaman aralığında önemli bir değişiklik göstermedi (tümü, $p>0.05$). Preoperatif A-FABP, L-FABP komplikasyonlu alıcılarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$). Ameliyat öncesi I-FABP, A-FABP ve L-FAP, yeniden laparotomi gerektiren alıcılarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

Sonuç: Komplikasyon gelişen hastalarda FABP, A-FABP ve L-FABP seviyeleri anlamlı olarak daha yüksekti. Komplikasyonların öngörülmesi için yararlı bir belirteç olabilirler. Hastaların demografik, klinik ve ameliyat verilerine bağlı olmayan bu biyobelirteçlerin öngörüsü diğer herhangi bir laboratuvar parametresinden daha yüksektir. Bu yeni biyobelirteçlerin etkinliğinin değerlendirilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İskemi-reperfüzyon hasarı, karaciğer nakli, yağ asidi bağlayıcı proteinler

ABSTRACT

The Changes in The Levels of Fatty Acid Binding Proteins in Donors and Recipients in Living Donor Liver Transplantation: Prospective Case Control Study Evaluating Markers of Ischemia and Reperfusion Injury

Aim: The aim of the present study is to evaluate the levels of A-FABP, I-FABP, and L-FABP in donors and recipients of living donor liver transplantation (LDLT) in order to elucidate possible biomarkers for ischemia/reperfusion injury and related complications such as graft dysfunction, postoperative early complications leading to re-laparotomy and mortality.

Materials and Methods: Fifty-five recipients who underwent LDLT and 33 donors who received living donor hepatectomy were included for analysis to this prospective case control study from a cohort of 307 patients (recipients [n=158] and donors [n=149]) who were operated between June 2020 and February 2021 in Inonu University Liver Transplant Institute. 46 of the recipients had Clavien-Dindo grade 3 and 4 complications and 9 had normal postoperative course. The donors had uneventful postoperative course. The demographic, clinical, laboratory and operative characteristics of the patients were prospectively recorded. Specific laboratory parameters including A-FABP, I-FABP, L-FABP, IL-6 and MDA were analyzed using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) in our institute's hepatology research laboratories. The routine laboratory work-up and serum samples for the specific laboratory parameters were collected in the preoperative, postoperative 1st, 8th and 30th days.

Results: The serum I-FABP, A-FABP, L-FAP, and IL-6 did not show significant difference between the donors and recipients at designated time periods ($p>0.05$). However, MDA was significantly higher in the recipients in all designated time periods ($p<0.05$). The evaluation of the course of I-FABP, A-FABP, L-FAP, MDA and IL-6 in the designated time periods showed that the changes in the levels of these parameters at the designated time points were significant (all, $p<0.05$). Specific laboratory parameters did not show significant change at designated time period in the recipients (all, $p>0.05$). Preoperative A-FABP, L-FABP was significantly higher in recipients with complications ($p<0.05$). Preoperative I-FABP, A-FABP, and L-FAP was significantly higher in recipients who required re-laparotomy ($p<0.05$).

Conclusions: Preoperative FABP, A-FABP, and L-FABP levels were significantly higher in patients with complications. They may be a useful tool for prediction of complications. They are higher than any other laboratory parameter and do not depend on the demographic, clinical and operative data of the patients. Further studies are required for evaluation of the efficacy of these new biomarkers.

Key Words: Ischemia and reperfusion injury, liver transplantation, fatty acid binding proteins

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
A-FABP	: Adipöz Doku tipi Yağ Asidi Bağlayan Protein
AIDS	: Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
aP2	: adiposit P2
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
B-FABP	: Beyin tipi Yağ Asidi Bağlayan Protein
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CD39	: Cluster of differentiation 39
CD73	: Cluster of differentiation 73
COQ-10	: Koenzim Q10
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CVKN	: Canlı Vericili Karaciğer Nakli
DAMP	: Hasara İle İlişkili Moleküler Kalıplar
ELISA	: Enzyme-Linked İmmunosorbant Assay
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
FABP	: Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
GGT	: Gama Glutamil Transpeptidaz
GRWR	: Greftin Ağırlığının Alıcının Ağırlığına Oranı
GSH	: Glutasyon

H2O2	: Hidrojen Peroksit
HAT:	Hepatik Arter Trombozu
H-FABP	: Kalp tipi Yağ Asidi Bağlayan Proteini
HIF-1	: Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör 1
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HTK	: Histidin-Triptofan-Ketoglutarat
I-FABP	: Barsak tipi Yağ Asidi Bağlayan Protein
IL-1	: İnterlökin 1
IL-12	: İnterlökin 12
IL-18	: İnterlökin 18
IL-1β	: İnterlökin 1 β
IL-6	: İnterlökin 6
IMP	: İnozin monofosfat
INR	: Uluslararası Normleştirme Oranı
IR	: İskemi-Reperfüzyon
IRI	: İskemi-Reperfüzyon Hasarı
iNOS	: Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentaz
K	: Potasyum
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
L-FABP	: Karaciğer Tipi Yağ Asidi Bağlayan Protein
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein-1
MDGI	: Meme Kaynaklı Büyüme İnhibitörü
MELD-Na	: Son Dönem Karaciğer Hastalığı Skoru
MRG	: Meme Kaynaklı Büyüme İnhibitörü İle İlgili Gen
Na	: Sodyum
NAC	: N-asetil Sistein

NADH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
Na-K ATPaz	: Sodyum- Potasyum Adenozin Trifosfataz
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
NO	: Nitrik Oksit
O 2	: Oksijen
PA-FABP	: Sedef Hastalığıyla İlişkili FABP
PMP2	: Periferel Miyelin Protein 2
PTK	: Perkütan Transhepatik Kolanjiyografi
PVT	: Portal Ven Trombozu
RL	: Ringer Laktat
RNS	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	: Reaktif Oksijen Ürünleri
SOD	: Süperoksid Dismutaz
SPSS	: Statistical Package For The Social Sciences
TNF-α	: Tumor Nekrozis Faktör- Alfa
XO	: Ksantin oksidaz
α-GST	: α - Glutasyon S-Transferaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Hepatik İskemi-Reperfüzyon Hasarının Moleküler Mekanizması.....	8
Şekil 2.2. A-FABP'ın Dolaşımdaki Seviyelerinin Hastalıklarla İlişkisi	18
Şekil 2.3. Karaciğer Nakli Hastalarında Hepatik IRI Risk Faktörleri Ve Etkileri.....	20
Şekil 3.1. Karaciğer Naklinde Sık Kullanılan İnsizyonların Şematik Özeti A. Makuuchi İnsizyonu B. “Mercedes” İnsizyonu	31
Şekil 3.2. A-FABP ölçümlerinin standart grafiği	34
Şekil 3.3. L-FABP ölçümlerinin standart grafiği.....	35
Şekil 3.4. I-FABP ölçümlerinin standart grafiği.....	36
Şekil 3.5. IL-6 ölçümlerinin standart grafiği	37
Şekil 4.1. Çocuk alıcılar, erişkin alıcılar ve vericilerin yaşlarının dağılımı	40
Şekil 4.2. Erişkin ve çocuk hastalarda son dönem karaciğer rahatsızlığı etiyojilerinin dağılımı.	41
Şekil 4.3. Çocuk ve erişkin hastalarda kullanılan karaciğer greftlerin cinsi ve oransal dağılımı	41
Şekil 4.4. Donörlerde uygulanan donör hepatektominin oransal dağılımı.....	42
Şekil 4.5. Sağlıklı kontrollerde donör hepatektomi sonrası A. I-FABP, B. A-FABP, C. L-FABP, D. IL-6, E. MDA özgün parametrelerinin ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemlerdeki değişimi.	46
Şekil 4.6. Alıcılarda karaciğer nakli sonrası A. I-FABP, B. A-FABP, C. L-FABP, D. IL-6, E. MDA özgün parametrelerinin ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemlerdeki değişimi.....	47
Şekil 4.7. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda özgün parametrelerin zaman içindeki değişimi	55

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. İskemi Veya Hipoksinin Hücresel Etkileri.....	6
Tablo 2.2. Bazı Endojen Ve Ekzojen Antioksidanlar	12
Tablo 2.3. FABP Tipleri ve Dokulara Göre Dağılımı	15
Tablo 2.4. Karaciğer Nakli Endikasyonları	21
Tablo 2.5. Karaciğer Nakli Kontrendikasyonları.....	21
Tablo 2.6. Cerrahi Komplikasyonlar için Modifiye Clavien Sınıflandırma Sistemi.....	24
Tablo 3.1. Çalışma Gruplarının Özeti.....	30
Tablo 4.1. Olgu ve kontrollerde demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin özetini	45
Tablo 4.2. Donör ve alıcılarda kan sayımı ve biyokimyasal analiz sonuçları.....	48
Tablo 4.3. Komplike olan ve olmayan alıcıların özgün parametrelerin zaman dilimlerine göre dağılımı	50
Tablo 4.4. Vasküler komplikasyon gelişen ve gelişmeyen alıcılardaki özgün parametrelerin zaman dilimlerine göre dağılımı.....	52
Tablo 4.5. Bilier komplikasyon gelişen ve gelişmeyen alıcılardaki özgün parametrelerin zaman dilimlerine göre dağılımı.....	53
Tablo 4.6. Relaparotomi yapılan ve yapılmayan alıcılardaki özgün parametrelerin zaman dilimlerine göre dağılımı	54

1. GİRİŞ

İskemi organın veya dokunun yetersiz perfüzyonu sonucu dokuların ihtiyacı olan oksijen ve metabolik ürünlerin karşılanamadığı patolojik bir durumdur. Reperfüzyon bu iskemik dokudaki kan dolaşımının tekrar sağlanmasıdır. Bazı durumlarda iskemik bir dokuda kan akımının yeniden başlaması dokunun oksijen ve diğer metabolik gereksinimlerini karşılarken bunun yanında reaktif oksijen radikallerinin fazlaca üretilmesi sonucunda dokulara iskemiden daha fazla zarar verebilmektedir. Bu olay iskemi ve reperfüzyon (IR) hasarı olarak tanımlanır. İskemi-reperfüzyon hasarı (IRI) travma, organ nakli, myokard infarktüsü, inme, hipovolemik şok, sepsis gibi sık karşılaşılan ciddi klinik tablolarda karşımıza çıkar (1).

Karaciğer nakli, son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalarda tek tedavi yöntemidir (2). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde transplantasyon listesinde yirmi bine yakın hasta beklemesine rağmen, senelik nakil yapılan hasta sayısı yedi bine yakındır. Bekleme listesinde organ bekleyen hastaların yaklaşık %10'u uygun organ bulunmadan önce ölmekte veya nakil gibi karmaşık ve zor bir cerrahiye kaldıramayacak kadar hasta hale gelmektedir (3).

Karaciğer rezeksiyonu, karaciğer nakli ve travma gibi birçok klinik senaryoda görülebilen IRI karaciğer hacminin değişmediği ancak işlevsel karaciğer parankim hacminin büyük ölçüde azaldığı bir durumdur. IRI sonrası karaciğer hastalıklarında hepatosit proliferasyonu ve karaciğer rejenerasyonunun düzenlenmesi önemlidir. Eşsiz rejenerasyon kapasitesine sahip karaciğerde IRI neden olacağı inflamasyon ve organ yetmezliği mekanizmalarının çözülmesi, karaciğer hastalıklarında daha iyi tedaviler geliştirilmesi için yardımcı olacaktır (4).

Organ bekleyen hastaların her geçen gün artması ve buna karşın sağlanan organların yeterli olmaması nedeniyle bu alanda uğraşan hekimler genişletilmiş donör kriterleri kullanarak daha fazla organ rezervi sağlamaya ve kullanmaya başlamıştır. Genişletilmiş kriterler (Marjinal donörler olarak da adlandırılır) arasında split karaciğer nakli yapılması (bir tam grefti sağ ve sol loba ayırarak iki bireye nakletmek), kardiyak ölüm sonrası bağışlanan organların kullanımı (non-heart beating donors), steatotik greftler, >65 yaş donörlerin kullanılması ve uzun sıcak ve soğuk iskemi süreleri sonrası greftlerin kullanılması gelmektedir (2,5).

Marjinal donörlerden elde edilen greftlerin temel özelliği IRI'ye daha hassas olmalarıdır. Organ nakli işleminin tamamında esas mücadele ettiği ana patofizyolojik mekanizma iskemi ve reperfüzyon hasarıdır (5).

Mezenter iskemi, miyokard infarktüsü, iskemik inme gibi birçok klinik tabloda yüksek oranlarda görülen IRI karaciğer naklinde organı kullanılamaz hale getirebileceği gibi, erken dönemde greft disfonksiyonu veya primer non-fonksiyona (işlevsizlik) neden olabilmektedir. Bunun yanında uzun etkileri arasında bilier komplikasyonlar ve rejeksiyonlar gelmektedir (5).

Canlı vericili karaciğer naklinde soğuk iskemi, sıcak iskemi ve reperfüzyon evrelerinin hepsinde greft IRI'ye maruz kalmaktadır (6,7). Ayrıca marjinal donör tanımı perspektifinden bakıldığında canlı vericili karaciğer naklinde parsiyel karaciğer grefti takılması nedeniyle split greftlere benzer şekilde marjinal donör kriterlerinin olduğu düşünülebilir. Bunun yanında tüm organ nakli yerine parsiyel greft takılması işlevsel karaciğer parankim hacmi düşük greftlerin kullanılması demektir ki bu da grefte herhangi bir aşamada meydana gelecek hasarın greft işlevi açısından ciddi sonuçlara neden olacağını göstermektedir. Başka bir deyişle canlı vericili karaciğer naklinde nakledilen greft erken dönemde hepatik arter veya portal ven trombozu, prezervasyon hasarı gibi problemlere maruz kalırsa gerektiği gibi yanıt veremez ve hasta ameliyattan sonra erken dönemde karaciğer işlev bozukluğu, sistemik inflamatuvar yanıt, sepsis ve pulmoner problemlerle karşı karşıya kalacaktır. Bu konuyla ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır ve bunu aşmak için çeşitli medikal tedavi stratejileri geliştirilmeye çalışılmaktadır (7).

IRI'nin yüksek oranda görüldüğü split kadaverik karaciğer nakillerinde sık görülen komplikasyonlar kanama, safra kaçağı, anastomoz darlığı, kesilen parankim nekrozu, "Small-for-Size", hepatik venöz çıkış obstrüksiyonu ve karmaşık vasküler rekonstrüksiyonlar olarak sayılabilir. Bilier ve vasküler komplikasyonlar başlıca morbidite kaynağı olarak değerlendirilmiştir. Parsiyel karaciğer greftlerin kullanıldığı durumlarda alıcılarda primer non-fonksiyon, greft yetmezliği ve alıcı mortalitesi daha sık gözlenmiştir (8).

Karaciğer nakli sonrası greft disfonksiyonu, primer non fonksiyon, iskemi ve reperfüzyon hasarına bağlı gelişen bilier problemler ve septik komplikasyonlar bu alanda çalışan hekimlerin mücadele etmesi gereken problemlerin başında gelmektedir. Ayrıca

bütün bu komplikasyonlar greft canlılığını ve hasta hayatını tehdit etmektedir. İskemi-reperfüzyon hasarının doğrudan neden olduğu primer non- fonksiyon insidansı %0,9 ile %7,2 arasında değişmektedir. Donörün durumu, organ çıkarımı ve nakil süreci ve alıcının hastalıkları gibi birçok etken primer non-fonksiyon gelişmesini etkileyebilir (9).

Karaciğer naklinde IRI'nin klinik risk faktörlerini, hücresel ve moleküler mekanizmalarla ilişkisini anladıktan sonra IRI azaltılması ve önlenmesi için etkili terapötiklerin keşfedilmesi karaciğer naklinden sonra daha yüksek başarı seviyeleri için hayati öneme sahiptir. Bu tanı ve tedavi yöntemlerinin uygulanması ile son dönem karaciğer hastalığı olan bireylerde geliştirilecek tedavilerin ve karaciğer naklinin başarısı artacaktır.

Transplantasyon sonrası erken dönemde transplant alıcılarında gelişebilecek komplikasyonların öngörülebilmesi için kullanılabilecek biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. İdeal olarak bu biyobelirteçlerin hastada belirtiler ortaya çıkmadan önce hekimlere yol göstermesi ve tedavinin yönlendirilmesi için hızlı karar vermelerine yardımcı olması gerekmektedir. Ayrıca bu biyobelirteçler fizyopatolojik sürecin de aydınlatılmasında yol gösterici olacaktır. Şu ana kadar bu özellikleri taşıyan herhangi bir biyobelirteç tanımlanamamıştır. Kullanılmakta olan belirteçlerin uygulanması ve analiz metodolojisi oldukça karmaşıktır ve sonuçlarının yorumlanması güçtür.

Yağ asidi bağlayan protein ailesi (*Fatty acid binding proteins*) 9 izoformdan oluşan, düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir. Yağ asidi bağlayan protein (FABP) izoformlarından 5 tanesi prelinik ve klinik modellerde organ hasarını belirlemede kullanılmıştır; bu izoformlar: L-FABP (Karaciğer), H-FABP (Kalp), I-FABP (Barsak), B-FABP (Beyin) ve A-FABP (adipöz doku) izoformlarıdır (10). Mezenter iskemi, iskemik beyin hasarı, miyokard enfarktüsü ve rejeksiyon gibi durumlardan kaynaklanan organ ve eşlik eden karaciğer hasarında serum düzeyinin arttığı saptanmıştır (11–13). Ancak L-FABP, I-FABP ve A-FABP aynı zamanda mezenter iskemi, sepsis ve kronik karaciğer yetmezliği gibi hastalıkların prognozunu belirlemede kullanılmış ve inflamatuvar süreçle bağlantılı olarak kötü prognoza sahip hastalarda serum düzeyinin yükseldiği bulunmuştur (10,11,14). Ancak yapılan literatür taraması sonucunda acil veya elektif canlı vericili karaciğer nakli yapılan durumlarda hasta prognozu ile bağlantısını araştıran çalışmalara rastlanmamıştır.

İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsünde 2002 yılında transplant programının ilk başladığı günden bu yana 3000'in üzerinde hastaya karaciğer nakli gerçekleştirildi. Senede 250-300 arasında canlı vericili karaciğer nakli gerçekleştirilen enstitümüz Avrupa'da bu konuda lider merkezlerden biridir. Bu çalışmada yüksek hasta popülasyonu olan merkezimizde canlı vericili karaciğer nakli yapılan hastalarda iskemi reperfüzyon hasarına bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonları ve bu komplikasyonlar sonucunda gelişen greft disfonksiyonunu, greft kaybını ve hasta mortalitesini öngörmede A-FABP, I-FABP, L-FABP'nin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. İkincil amacımız olarak oksidatif hasarın bilinen belirteci olan MDA'nın etkinliği ile yukarıda bahsedilen biyobelirteçlerin etkinliğinin karşılaştırılmasıdır.

Bu çalışmada canlı vericili karaciğer nakli yapılan hastalarda, nakledilen organı iskemik hasardan koruma amacına yönelik olarak uygun biomarkerların araştırılması, iskemi reperfüzyon hasarı sonrası alıcıların peroperatif (cerrahi sonrası ilk 24 saat) ve postoperatif erken (cerrahi sonrası 8 ve 30 günlük) mortalite ve morbidite (bilier ve septik komplikasyonlar, yapılan relaparotomiler, kanama, vb.); preoperatif, postoperatif ilk 24 saat, 8. gün ve 30. gün hemoglobin, WBC, kreatinin, ALT, AST, INR, Total/Direkt Bilirubin ve amonyak gibi laboratuvar değerlerini organ nakli hastalarında karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Karaciğerdeki IRI'nın mekanizmalarını anlamak ve bu hasarı önlemek için stratejiler geliştirmek hepatik rezeksiyon ve organ naklindeki akut komplikasyonları azaltacak ve ayrıca potansiyel kullanılabilir donör greft havuzunu genişletecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İskemi

İskemi; organın veya dokunun dolaşım yolu ile oksijen sağlanmasında yetersizliğine bağlı olarak gelişen, geri dönüşümlü veya dönüşümsüz hücre/doku hasarına yol açar. Doku veya organdaki iskemi esnasında, hücrelerde pek çok metabolik ve yapısal değişiklikler oluşmaktadır. Hücrenin oksidatif fosforilasyonu bozulması sonucu hücre içi adenosin trifosfat (ATP) ve fosfokreatin sentezinde azalma ile enerji depoları boşalır ve Na^+ - K^+ ATPaz pompası inhibe olarak hücre içinde Na^+ ve Ca^{++} iyonları birikir (15).

Oksijen hücre fonksiyonları için kritik bir öneme sahiptir. Oksijen yokluğu, anaerobik metabolizmayı indükleyerek laktik asit konsantrasyonunun artmasına neden olur. Aerobik solunum azalması, başta ATP sentezinin azalmasına, protein sentezi ve birçok hayati hücresel işlevi etkiler. Devamında ATP bağımlı Na^+ - K^+ ATPaz, Ca^{++} pompasının işlevini azaltır ve hücresel asidoz gelişir. Meydana gelen asidoz, normal enzim kinetiklerini değiştirerek daha az sayıda yüksek enerjili fosfat bağı oluşumuna neden olur ve sonuçta hücre homeostazını devam ettirebilmek için gerekli olan enerjiden yoksun kalır.

IRI gelişen hepatositlerdeki solunum zinciri, oksijen eksikliği, substratların azalması ile bozulur ve bu durum ATP'nin tükenmesine neden olur. Moleküler oksijen ve glikozdan yoksun olan mitokondri, ATP kaynaklarını yeniden sağlayamaz. Laktat gibi toksik maddelerin oluşumu artar (16) .

Hücresel ödem gelişir ve zar hasarına yol açan aktif iyonik taşıyıcılar bozulur. AMP gibi ATP yan ürünlerinin birikmesi ve cAMP'ye (Siklik adenosin monofosfat) bağımlı protein kinazın aktivasyonu, hepatik IRI'ye karşı koruma sağlayabilse de, sonuçta hücresel solunumun bozulması, mitokondriden ROS üretimi yoğun doku hasarına neden olur.

Hücresel düzeyde ilk hasar reaktif oksijen radikalleri (ROS) ile başlar. Bu süreçte hücresel hasar ile mikrovasküler dolaşımı etkileyen olaylar iç içe geçmiştir. Gelişen nekroz ve apoptoz, akut inflamatuvar değişikliklere yol açar. İskemi sırasında hücre içi ve hücre dışı ATP'nin tükenmesi sonrasında adenosin, hipoksantin ve ksantin gibi metabolitlerde artış meydana gelir. Uzamış organ iskemisinden sonra doku

oksijenasyonunun azalması, ROS üretimi logaritmik olarak artar. Bu durum, hücre ve doku hasarını derinleştirir ve sonuçta organın işlev kaybıyla sonuçlanır.

İskemi veya hipoksinin hücresel etkileri Tablo 2.1' de özetlenmiştir (17).

İskemi sonrası uzak organ hasarı, serbest oksijen radikalleri, aktive (Tip II) polimorf nüveli lökositler, kompleman sisteminin aktivasyonu, endotel hücrelerinin aktivasyonu (Tip II fenotip) sonucu gelişen sistemik inflamatuvar yanıtın sonucu olarak gelişir.

Tablo 2.1. İskemi Veya Hipoksinin Hücresel Etkileri (17)

İskemi Veya Hipoksinin Hücresel Etkileri
Hücre sel asidoz
Değişen membran potansiyeli
Değişen iyon dağılımı (artmış hücre içi Ca^{2+}/Na^{+} oranı)
Hücre sel ödem
Hücre iskeletinde bozulma ve hücre şeklinin bozulması
Artan hipoksantin
ATP'de azalma
Azalmış fosfokreatin
Azalmış glutatyon
Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1'in (HIF-1) sentezinin artması ve nükleer translokasyonu (Anjiyogenez yolunun aktivasyonu)
Lökosit adezyon moleküllerinin artması
CD39 ve CD73 yolağı aracılığıyla ATP deplesyonu ve adeno zin birikimi

2.2. Reperfüzyon

Reperfüzyon, iskemik dokudaki kan akımının yeniden sağlanması ve sonrasında gelişen fizyolojik mekanizmaları içermektedir. İskemik dokudaki hücrelerin kendini yenilemesi ve toksik maddelerin ortamdan uzaklaştırılması için yeniden kan akımı gereklidir. İskemik bir organa kan akışının yeniden sağlanması, geri dönüşümsüz doku hasarını önlemek için gerekli olsa da, reperfüzyon, doku hasarını tek başına iskeminin neden olduğundan daha fazla artırabilir. Örneğin, 3 saatlik karaciğer iskemisinin ardından 1 saatlik reperfüzyondan sonraki histolojik değişiklikler (konjesyon, vakualizasyon,

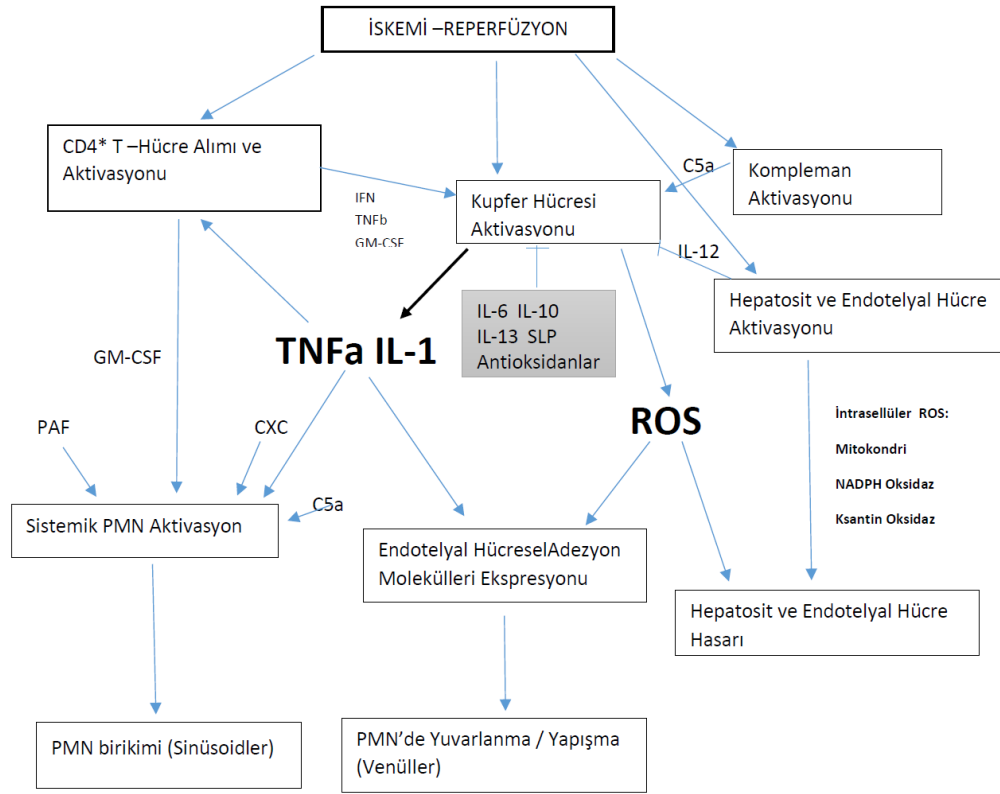
nekroz) yalnızca 3 saatlik iskemi sonrasında gözlenen değişikliklerden çok daha kötüdür. Paradoksal olarak reperfüzyon, uzun süreli iskemiye bağlı hücresel hasarı derinleştiren bir dizi biyolojik süreci tetikler (18).

Ksantin oksidaz sistemi, hipoksantini ksantine ve ksantini ürik aside oksitlendiği metabolik bir süreçtir. Ayrıca iskemi-reperfüzyon hasarında hücre ölümüne yol açan ROS'un oluşumunu tetiklemektedir. Başlangıçta ATP, IMP (İnozin monofosfat) ve adenozinden inozine, daha sonra hipoksantine dönüştürülür. İskemik durumda, ksantin dehidrojenaz, düşük ATP konsantrasyonları nedeniyle ksantin oksidoredüktaza dönüşür. Ksantin oksidoredüktaz hipoksantin ürik aside çevirirken ROS sentezini de artırır (19). Bu da reperfüzyon sırasında doku hasarını iskemi sürecine göre daha da artmasına neden olur.

İskemiyi takiben reperfüzyonla birlikte inflamatuvar yanıt başlar. Bu inflamatuvar sürece makrofajlar, endotel hücreleri, nötrofiller, lenfositler, trombositler, parankimal hücreler ve kompleman sistemi, koagülasyon mekanizması, serbest oksijen radikalleri (ROS), nitrik oksit (NO), proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler, kalsiyum, çinko gibi elementler ve diğer mediatörler dâhil olur mikrovasküler perfüzyon bozularak doku hasarı derinleşir (20).

Reperfüzyon sırasında gelişen, yoğun inflamatuvar yanıt, endotelial hasar, artmış mikrovasküler permeabilite ve ROS artışı doku ödemine neden olur. Reperfüzyonda çok çeşitli ROS üretilir. En fazla karşılaşılanlar süperoksit, hidrojen peroksit (H₂O₂) ve peroksinitrit türlerinin artışıdır (21).

Şekil 2.1'de hepatik iskemi sonrası reperfüzyon fazlarının moleküler mekanizması gösterilmiştir (20).



Şekil 2.1. Hepatik İskemi-Reperfüzyon Hasarının Moleküler Mekanizması (20)

Reperfüzyon hasarına en hassas yapılar; hücre zarı lipidleri, proteinler ve nükleik asitlerdir.

2.3. İskemi/Reperfüzyon Hasarının Fizyopatolojisi

IRI meydana gelen ROS'lar aracılığıyla olur ve dolaşım ile taşındığı uzak doku ve organda hasar oluşturması ile tanımlanan olaylar serisidir. IRI 3 faza ayrılabilir ve bunların mekanizmaları birbirinden bağımsız değildir. Hiperakut reperfüzyon fazında (yaklaşık ilk 30 dakika) iskemik hasardan etkilenen parankimal hücreler, oksijen tüketerek, hücre içi ROS ve Reaktif Nitrojen radikallerinin (RNS) üretimini arttırırlar. Takip eden oksidatif stres, onkotik veya apoptotik hücre ölümüne yol açar, bunun sonucunda hasar ile ilişkili moleküler kalıplar (DAMP'ler) dolaşıma geçer. Hiperakut reperfüzyon aşamasında reperfüzyonun en erken dönemlerinde subsellüler seviyede gerçekleşir.

Hepatositlerdeki hasar ROS/RNS ve ekstrasellüler sitokinler ile meydana gelmektedir (22). Sitokinler IRI sonrası inflamatuvar cevabın hem başlamasında hem de devam etmesinde önemli bir role sahiptir. IRI'nın fizyopatolojisini aydınlatmak için üzerinde en çok çalışma yapılan sitokinler proinflamatuvar etkili sitokinler olan TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18'dir. Bu sitokinler kompleman sistemin bileşenleri ile birlikte PMNL hücrelerini etkileyerek nötrofillerin karaciğeri infiltre etmesini, ROS oluşumunu ve çeşitli proteazların salınımını uyarak iskemik hasarın şiddetlenerek devam etmesinden sorumludur.

İskemik dokuların reperfüzyonu genellikle mikrovasküler disfonksiyon ile sonuçlanır. Bu durumdan sorumlu bileşenler, arteriyoller dilatasyon, kapiller geçirgenlikte artış ve lökositlerin kapiller endotele tutunarak dolaşımı bozmalarıdır. Mikrosirkülasyonun tüm kademelerinde aktive endotel hücreleri, reperfüzyonu takip eden ilk dönemde daha fazla oksijen radikali ve buna karşın daha az nitrik oksit üretir. Endotel hücrelerinde süperoksit ve nitrik oksit arasında ortaya çıkan dengesizlik, inflamatuvar aracılardan (örneğin trombosit aktive edici faktör, tümör nekroz faktörü) üretilmesine ve salınmasına yol açar ve lökosit±endotelial hücre yapışmasına aracılık eden adezyon moleküllerinin sentezini artırır. Mikrovasküler endotelial hasar sonrasında endotel tip II fenotipe geçmektedir ve bu da inflamatuvar hücrelerin kemoatraksiyonla bölgeye gelerek aktive olmasından ve bunu sonucunda ROS/RNS bağlı doku hasarının artmasından sorumludur. İskemi/reperfüzyonun sonucu lökosit aktivasyonu, kemotaksis, lökosit endotel hücre etkileşimi ve inflamasyonun kontrolsüz olarak şiddetlenmesi gerçekleşir (23).

İskemi reperfüzyon hasarında kompleman sisteminin aktive olduğu bilinmektedir. Kompleman sisteminin IRI patogeneğinde önemli işlevleri vardır. Etkili kemotaktik ajanlardan olan kompleman parçaları hücre lizisi, kemotaksi, opsonizasyon ve mikrovasküler değişikliklere yol açar. Kompleman sisteminin baskılanması IRI'yi azaltmaktadır (24).

IRI kalp, beyin, karaciğer, böbrek ve bağırsak gibi bağımlı dokuları etkiler. Bu hücreler enerjisini mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ile sağlayabilir ancak sadece anaerobik glikoliz ile sağlayamaz (20). Bununla beraber bu dokularda IRI geliştiği durumlarda ana enerji metabolizması anaerobik glikolizdir.

IRI'yi tedavi etmek için birçok yöntem kullanılmasına rağmen kabul görmüş etkili bir yöntem yoktur (25). Hasara toleransı artırmaya yönelik tedavi yöntemleri için araştırmalar devam etmektedir. İskemik önkoşullama ve uzak organ iskemik önkoşullama uygulamaları araştırılan yöntemler arasındadır (26).

2.3.1. Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest radikaller; dış yörüngesinde bir ya da daha çok sayıda eşlenmemiş elektronu olan atom, molekül veya iyonlara denilmektedir. Serbest radikaller son derece reaktif ve kararsız bileşiklerdir. Organik ve inorganik kimyasal maddeler; proteinler, lipidler, karbonhidratlar ve özellikle hücre membranı ve nükleik asitler ile reaksiyona girerler (25). IRI'nin etki mekanizması, oksijenin iskemik veya hipoksik bir dokuya yeniden girmesi ile ROS açığa çıkarması şeklinde açıklanmaktadır. İskemi sırasında hücre içi ve hücre dışı ATP'nin tükenmesi, ATP yıkım ürünleri olan adenosin, hipoksantin ve ksantin artması ve anaerobik metabolizmaya doğru bir değişim ile sonuçlanır. Reperfüzyon başladığında, oksijen kullanımındaki artış, hücresel metabolizmanın aerobik yollara dönme oranını aşar ve bu da zararlı serbest radikallere neden olur.

Organizmada çok çeşitli ROS'lar vardır. En yaygın türler arasında süperoksit, hidrojen peroksit ve peroksinitrit gibi reaktif nitrojen türleri gelmektedir.

ROS üretimi için iskemi sırasında ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaza dönüşümü, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz aktivasyonu ve mitokondriyal elektron taşıma zincirinin ayrılması şeklinde üç ana mekanizma olduğu düşünülmektedir (21). Kupffer hücrelerinin, karaciğer IRI'sinin erken evrelerinde ROS'un ana kaynağı olduğu düşünülür ve bunun yanında geç evrelerde doğal öldürücü T-hücreleri hücreleri ve nörofiller de ROS üretimine katkıda bulunur (21).

Fizyolojik koşullarda solunum zincirinde son elektron alıcısı NADPH'dır. Ksantin dehidrojenaz enziminin kataliz ettiği bu reaksiyon ile oluşan son ürün sudur (H₂O). Oksijen molekülü, mitokondride sitokrom sistemi tarafından indirgenerek su oluşturulur. Bununla beraber % 1-2 oranında oksijen bu yoldan kaçır ve tek değerli indirgenme reaksiyonu ile serbest oksijen radikalleri meydana gelir. Normal şartlarda bu radikaller endojen antioksidan enzimler tarafından etkisiz hale getirilir. Ancak reperfüzyon sürecinde fazla miktarda oluşan serbest oksijen radikalleri antioksidan mekanizmalar ile dengelenemez. Bu durum doku hasarı ve işlev kaybı ile giden oksidatif sürecini başlatır (24).

İskemi süresince ATP yıkımı sonucunda hipoksantin oluşur. Hipoksantin ise normal fizyolojik koşullarda ksantin dehidrojenaz tarafından ksantine okside edilir. Sürecin devam etmesi ile hücre içi kalsiyum seviyesinin artması ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaza (XO) dönüşümüne neden olur. Bu dönüşümün hızı ve miktarı iskemi süresi ile doğru orantılıdır. İntestinal dokuda bu reaksiyon diğer dokulardan daha hızlı meydana gelir ve intestinal iskemi için XO miktar ölçümü güvenli bir belirteçtir (26).

Serbest sitozolik kalsiyumun artışı protein kinazları, fosfolipazları ve diğer litik enzimleri aktive eder ve subsellüler hasarın artmasına yol açar. Hücrede Ca^{+2} birikmesi, oksijen radikalleri ile başlayan hasarı artırır. Oksidatif stres hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna neden olur ve malondialdehit (MDA) açığa çıkar (27). MDA oksidatif stresin göstergesi olarak ölçülebilen bir parametredir. Ayrıca dolaylı olarak oksidatif doku hasarını da göstermektedir.

IRI'da lökosit aktivasyonu sonucu yüksek miktarda ROS üretilir. IRI'da ROS oluşumunda nötrofiller, NADPH oksidaz, elastaz ve miyeloperoksidaz enzimlerinin sentez ve salınımını arttırmaları. Bu enzimler ile birlikte aktive nötrofillerde ksantin oksidazın artması sonucu ROS'un oluşumu ve salınımını kolaylaştırır ve oksidatif doku hasarına yol açar.

Hücrenin tüm bileşenleri ROS etkilerine karşı duyarlıdır. ROS'lar lipid peroksidasyonu, proteinlerin kovalen modifikasyonu ve DNA hasarına neden olur. En fazla etkilenen bileşenlerinden biri olan hücre membranının lipid peroksidasyonuna uğraması, geçirgenliği ve yapısında değişikliklere neden olmaktadır. Çok zincirli doymamış yağ asitlerinden köken alan hidroperoksitler, hücre düzeyinde toksik etki oluşturur. Proteinlerin oksidatif modifikasyonu hücresel düzeyde fonksiyon gösteren enzimlerin yapısında bozulmalar oluşturur. Sonuçta iyon geçirgenliğindeki seçiciliğin kaybı ve lizozomal hidrolitik enzimler gibi organel içeriklerinin salınımı, sitotoksik ürünlerin oluşumu hücre ölümü ile sonuçlanır (28).

Serbest oksijen radikallerinin direkt ölçümü, bu maddelerin kararlı yapıda olmamaları ve kısa yarı ömürleri nedeniyle mümkün olmamaktadır. Serbest oksijen radikalleri hücrede sarkolemma, sarkoplazmik retikulum ve ekstrasellüler kollajen matriks veya kontraktıl proteinlerin yapısında ve işlevinde bozulmalara neden olur. Serbest sitozolik Ca^{+2} 'un artışı protein kinazları, fosfolipazları ve diğer yıkıcı enzimleri

aktive eder ve hücrel hasarın artmasına yol açar. Hücre içine fazla miktarda Ca^{+2} girişi de oksijen radikalleri ile başlayan hasarı arttırır (29).

Aerobik koşullarda hücrelerde fizyolojik şartlarda ROS'un oluşumu gözlenir. Hücrelerin sahip olduğu antioksidan sistemleri, ROS'un zararlı etkileri başlamadan etkisiz hale dönüştürülür. ROS üretiminin artışı veya antioksidan savunma sistemlerinin fonksiyon azlığı ile birlikte denge bozulursa "oksidatif stres/hasar" meydana gelir. Hücrel işlevler bozulur, membran lipoproteinlerinin ve DNA'nın oksidasyonu ile birlikte hücre ölümüne neden olabilir (30).

Antioksidan savunma sistemi dokudan dokuya ve hücreden hücreye farklılık gösterir. Ayrıca farklı organlarda farklı konsantrasyonlarda antioksidanlar bulunur ve bu yüzden IRI'ye organ dayanıklılığında değişkenlikler gözlenir. Antioksidanlar ROS'a bağlanarak onları inaktive eder. Böylece antioksidanlar oksidatif strese karşı organizmayı korur ve hücrelerin zarar görmesini engellerler. Antioksidanları hücre içi enzimler (Süperoksid Dismutaz (SOD), Glutasyon Peroksidaz), endojen moleküller(Glutasyon (GSH), Sülfidril grupları, alfa lipoik asit, COQ 10,tioeredoksin), esansiyel besinler(Vitamin C, Vitamin E, Selenyum, N-asetil sistein (NAC)), Besinsel bileşikler(Bioflavinler, proantosiyanidler) olarak özetleyebiliriz.

Tablo 2.2. Bazı Endojen Ve Ekzojen Antioksidanlar

Endojen Antioksidanlar	Ekzojen Antioksidanlar
Süperoksit dismutaz	Vitamin C
Sitokrom oksidaz	Vitamin E
Glutasyon peroksidaz	Selenyum
Glutasyon redüktaz	N-asetil sistein
Glutasyon	Koenzim Q (ubikinon)
Katalaz	Karotenoidler
Sülfidril grupları	Bazı Flavonoidler
Alfa lipoik asit	
COQ 10	
Tioeredoksin	

2.4. Karaciğerde İskemi/Reperfüzyon Hasarı

Karaciğer IRI bağışıklık sisteminin aracılık ettiği lokal bir proinflamatuvar yanıttır. Karaciğer naklinde, nakledilecek karaciğerin iskemisi ve ameliyat reperfüzyonu ve bunun yanında intraoperatif kanlanmanın çeşitli nedenlerle iyi sağlanamaması karaciğerde IRI'ya neden olmaktadır (5).

Karaciğerde iskemi-reperfüzyon hasarı genellikle hemorajik şok, sepsisin geç dönemi, karaciğer nakli, majör karaciğer travması ve hepatik rezeksiyon sırasında görülmektedir (27).

Karaciğer hasarında ROS'lar majör rol oynar. ROS'lar doğrudan hücresel hasara neden olabildiği gibi mikrovasküler değişikliklere, apoptoza ve hepatosit nekrozuna neden olan akut inflamatuvar reaksiyonun tetiklenmesinde de rol oynamaktadır. Aktive edilen tüm yollar zararlı değildir ve reperfüzyon sırasında reperfüzyon hasarını azaltan bazı adaptif mekanizmalar da aktive edilir.

IRI'da, nötrofiller, doğal öldürücü T hücre hücreleri, CD4+ T hücre alt tipleri, sitokinler, nitrik oksit sentazlar, hem oksijenaz-1 aktive olan ana efektör hücre ve moleküllerdir. Bunun yanında sinyal iletim yollarında ve transkripsiyon faktörü olarak görev alan çoklu kinazlardan olan fosfatidilinositol 3-kinazlar ve nükleer faktör κ B karmaşık bir etkileşimi içerir (31).

Karaciğer rezeksiyonu ve karaciğer naklinde IRI'yı morbidite ve mortalitenin ana nedeni olarak saptayan çalışmalar mevcuttur (21,32). Karaciğer IRI'nın şiddetine bağlı olarak serum karaciğer enzimlerinden AST, ALT, LDH ve GGT düzeyleri yükselir.

Karaciğerde IRI'da erken evrede endotelial hücre hasarı, vazokonstriksiyon, koagülasyon sisteminin aktivasyonu, platelet agregasyonu ve lökosit infiltrasyonu sonucunda mikrodolaşımda blokaj ve iskemi gelişir (18). Karaciğer IRI'da ışık mikroskopik inceleme yapıldığında, nötrofil infiltrasyonu, bölgesel hemoraji ve nekroz, konjesyon, sinüzoidlerde genişleme, bölgesel hepatoselüler vakuolizasyon, hepatosit şişmesi saptanır. Ultrastrüktürel inceleme yapıldığında ise mitokondriyal yapıda bozulma, şişme, boyanma farklılıkları gözlenir.

Hepatik iskemi/reperfüzyon sonrası oluşan karaciğer hasarının histolojik değerlendirilmesinde Suzuki Skoru kullanılmaktadır (33). Bu sınıflandırmada sinüzoidal tıkanıklık, hepatosit nekrozu ve balonlaşma dejenerasyonu 0 ila 5 arasında derecelendirilir.

İskemi reperfüzyon hasarı, karaciğer rezeksiyonu ve karaciğer nakli cerrahisinde önemli bir engeldir. Karaciğer IRI mekanizmalarını anlamak, şiddetin derecesinin belirlenmesi, bu hasara karşı tedavi stratejileri geliştirmek komplikasyonları azaltacak ve ayrıca kullanılabilir donör-greft havuzunu genişletecektir.

Karaciğer rezeksiyonu ve karaciğer naklinde perioperatif kan kaybını en aza indirmek için uygulanan Pringle manevrası, hepatik IRI oluşumuna neden olabilmektedir. Pringle manevrasında klempleme süresinin uzun olması karaciğer IRI hasarının şiddetini arttırmaktadır.

Organ hasarından sorumlu olan lokal inflamatuvar yanıtları tetikleyen ve devam etmesine neden olan sürecin iyi anlaşılması, karaciğer nakli sonrası hasta bakımının daha iyi olmasını sağlayacaktır.

2.5. Yağ Asidi Bağlayan Proteinler ve Gastrointestinal Hastalılardaki Rolü

FABP hücresel işlevi ile birçok alanında rol alan karmaşık ve dinamik bir süreç olan lipid trafiğini düzenleyen, metabolik ve inflamatuvar yollarla kuvvetli ilişkisi olan bir protein ailesidir. Yağ asitleri, gen ekspresyonunu, büyüme ve hayatta kalma mekanizmalarını, inflamatuvar ve metabolik tepkileri düzenler. Transkripsiyonel ağlar aracılığıyla hareket ederek enerji kaynağı ve metabolik düzenleme için sinyaller olarak işlev görürler (34).

Yağ asidi bağlayıcı proteinler, doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitleri, eikazonoidler ve diğer yağlar gibi hidrofobik ligandlara yüksek afinite ile geri dönüşümlü olarak bağlanan, 14-15 kDa molekül ağırlığında proteinlerdir. Bugüne kadar 9 FABP tipi belirlenmiştir. Tüm FABP genleri 4 ekzon ve 3 introndan oluşmaktadır. Aminoasit dizilimi % 70 oranında farklı olmasına rağmen protein katlanma şekilleri dolayısıyla iç yapıları çok benzerdir. Nükleer manyetik rezonans ve X-ray kristallografi ile yapılan incelemelerde üç boyutlu yapılarının benzerlikler gösterdiği saptanmıştır (35). FABP tipleri ve dokulara göre dağılımı Tablo 2.3' de özetlenmiştir.

Tablo 2.3. FABP Tipleri ve Dokulara Göre Dağılımı (35)

FABP Tipi	Gen Adı	Diğer İsimleri	Dağılımı
Karaciğer FABP	FABP1	L-FABP	Karaciğer, ince bağırsak, pankreas, böbrek, akciğer, mide
İnce bağırsak FABP	FABP2	I- FABP	İnce bağırsak, karaciğer
Kalp FABP	FABP3	H- FABP, MDGI	Kalp, iskelet kası, beyin, böbrek, akciğer, mide, testis, aort, adrenal bez, meme bezi, plasenta, yumurtalık, kahverengi adipoz dokusu
Adiposit FABP	FABP4	A- FABP; aP2	Adiposit, makrofaj, dendritik hücre
Epidermal FABP	FABP5	E-FABP; PAFABP	Deri, dil, adiposit, makrofaj, dendritik hücre, meme bezi, beyin, bağırsak, böbrek, karaciğer, akciğer, kalp, iskelet kası, testis, retina, lens, dalak
İleal FABP	FABP6	İl-FABP, I-BABP, gastrotropin	İleum, overler, adrenal bez, mide
Beyin FABP	FABP7	B- FABP, MRG	Beyin, glia hücresi, retina, meme bezi
Miyelin FABP	FABP8	M-FABP,PMP2	Periferik sinir sistemi, Schwann hücresi
Testis FABP	FABP9	T- FABP	Testis, tükürük bezi, meme bezi

Kısaltmalar: aP2, adiposit P2; I-BABP, ileal safra asidi bağlayıcı protein; MDGI, meme kaynaklı büyüme inhibitörü; MRG, MDGI ile ilgili gen; PA-FABP, sedef hastalığıyla ilişkili FABP; PMP2, Periferik miyelin protein 2

FABP'ler; enzimatik aktivitenin düzenlenmesi, hücre membranının sentezi, lipidlerin oksidasyonu ve sitoplazmada depolanması, lipid aracılı transkripsiyonun regülasyonu, yağ asitlerinin eikozanoidlere dönüştürülmesi gibi görevleri vardır.

FABP'lerin üretilmesi, dağıtılması ve hormon sensitif lipaz gibi enzimlerin etkili olduğu hücreler ile etkileşimi ile lipit sinyallerinin iletimi, yağ asitleri, eikazonoidler veya oksisteroller gibi lipid araçlarının tutulumu gibi metabolik işlevler düzenlenir (36).

FABP eksikliğinde TNF-a, IL-1, IL-6 ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi sitokinlerin üretiminin baskılandığı gösterilmiştir. Ayrıca uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) gibi proinflamatuvar enzimlerin üretim ve fonksiyonlarının baskılandığı gözlenmiştir (37). FABP'ler, hipoksi sonrasında meydana gelen doku hasarı sırasında doymamış yağ asitlerini ve lipid peroksidasyon ürünlerini bağlar.

FABP enzimatik olmayan bir protein olduğu için saptanması ve ölçümü immünokimyasal bir yöntem ile gerçekleştirilmelidir. Enzim ile ilişkili imu absorbant analizi başta olmakla birlikte birçok immüno florometrik test tanımlanmıştır.

Bir tip FABP birden çok organda bulunabileceği gibi, bazı dokularda birden çok FABP tipi de salgılanabilir. FABP'in hücresel düzeyde ortaya çıkması transkripsiyon hızına bağlıdır. Bu seviye iskemi gibi bazı patofizyolojik ve farmakolojik etkiler ile artar (38).

Bağırsak, karaciğer, yağ ve kas dokusu yüksek yağ asidi metabolizmasına sahip olduğu için yüksek FABP düzeylerine sahiptirler. Özellikle asetaminofen intoksikasyonu, iskemi ve reperfüzyon hasarı, travma, nakil sonrası gelişen rejeksiyon gibi durumlarda sitoplazmik proteinlerin hasarlı hepatositlerden vasküler sisteme salınmasını doku nekrozu takip eder. Böyle durumlarda daha etkin hasta takibi için karaciğer hasarının spesifik ve hassas belirteçlerine ihtiyaç vardır. ALT ve AST dahil olmak üzere akut hepatoselüler hasarının serum testleri, karaciğer hastalığının varlığını araştırmak ve ilerlemesini izlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır.

En fazla hepatositlerde sentezlen, ayrıca jejunal ve ileal enterositlerde, kolonda ve böbrek proksimal tübül hücrelerinde de sentezlendiği gösterilen L-FABP, akut hepatoselüler hasarı tespit etmek için en hassas biyokimyasal belirteci olarak kabul edilen α -GST (α - Glutatyon S-Transferaz) ile karşılaştırılabilir hassasiyette sonuçlar sağlar (12). Yapılan bir çalışmada L-FABP'nin tüm rejeksiyon dönemlerinde önemli ölçüde yükseldiğini ve α -GST ve ALT'den daha erken tespit edilebileceğini ortaya koymaktadır (12). Hepatik iskemi reperfüzyon hasarının erken tanısında L-FABP'nin diğer biyokimyasal belirteçlere kombine kullanılmasının daha etkili olacağı savunulmaktadır.

Yamamoto ve arkadaşlarının (39) yapmış olduğu bir çalışmada böbrek nakli sonrası iskemik-reperfüzyon hasarına bağlı artan idrar L-FABP düzeyi ile peritübüler kapiller kan akışı, nakledilen böbreğin iskemik süresi ve hastanede kalış süresi arasında

doğrudan anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Gelecekte akut iskemik hasarın bir biyolojik belirteci olabileceği vurgulanmıştır.

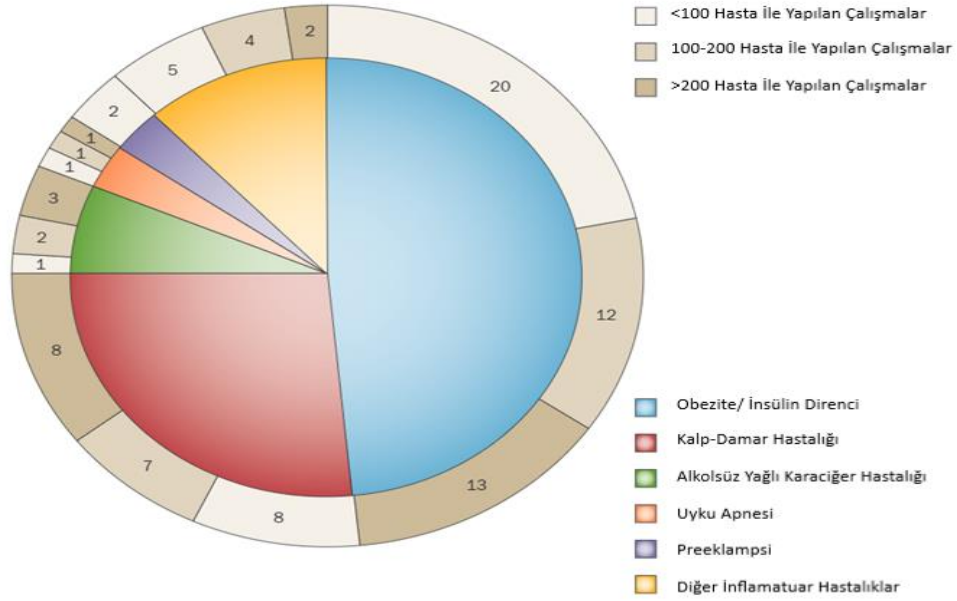
Kritik hastalarda gastrointestinal fonksiyonu izlemek için güvenilir bir araç bulunmaması çalışmaları biyobelirteçler üzerine yöneltmiştir. İnce bağırsakta, farklı segmentlerde dağılmış olmalarına rağmen, L-FABP, I-FABP ve II-FABP (FABP6 olarak da bilinir) olmak üzere üç FABP üyesi bulunur. Sağlıklı insanlardaki enterositler programlanmış apoptoza ile doğal enterosit rejenerasyonunun gerçekleşmesi I-FABP plazma düzeylerinin saptanamaz veya çok düşük olması ile sonuçlanır (40).

Bağırsak tipi yağ asidi bağlayıcı protein (I-FABP), akut bağırsak hasarının tespiti için plazma belirteci olarak önerilmiştir. Duodenum, jejunum, ileum, proksimal kolon ve distal kolondaki I-FABP doku içerikleri mevcuttur. Buna göre, I-FABP'nin yanı sıra L-FABP, özellikle bağırsak cerrahisi geçiren hastalarda şiddetli bağırsak nekrozu olan grupta yüksek bulunmuştur. Bağırsak hasarının tespiti için yararlı bir plazma belirteci olabileceği düşünülmektedir (41).

Yoğun fiziksel aktivite sonrası sağlıklı insanlarda, abdomen dışı major cerrahilerde, abdominal veya abdomen dışı travmada, kardiyak arrest sonrası, sepsis, oklüziv veya nonoklüziv mezenter iskemide I-FABP düzeylerinde yükselmeler gösterilmiştir (11).

İskemiye yüksek oranda duyarlı olduğu bilinen bağırsak villuslarında mukozal bariyerin bozulması nekroza ve villuslardan enterositlerin dökülmesi ile sonuçlanır. I-FABP, iskemik bağırsak epitel hasarının bir belirteci olarak uzun süredir ilgi görmektedir.

Adipozit yağ asidi bağlayıcı protein (A-FABP), yüksek affiniteli hidrofobik bağlarla reversiblen olarak yağ asitlerine, eikazonoidlere ve diğer yağlara bağlanır. A-FABP adipozitlerden ve makrofajlardan salgılanır. İnsanlarda, yüksek serum A-FABP düzeyleri obezite, metabolik hastalık ve kardiyak disfonksiyon ile ilişkilidir. I-FABP metabolik ve inflamatuvar yolları düzenler ve deneysel modellerde bu proteinlerin inhibisyonu tip 2 diabetes mellitus ve aterosklerozu tedavisinde kullanılmıştır (42).



Şekil 2.2. A-FABP'nin Dolaşımdaki Seviyelerinin Hastalıklarla İlişkisi (42)

FABP'nin kardiyak tipinin (H- FABP) kardiyak iskemide, pulmoner emboli gibi iskemik olaylarda arttığı ve erken tanıda kullanılabileceği gösterilmiştir (43).

Gelecekteki araştırmaların en önemli alanlarından biri, farklı FABP'lerin çeşitli ligandlarla nasıl etkileşime girdiğinin ve bu etkileşimlerin biyolojik etkilerinin çözülmesidir. Bunun yanında FABP düzeylerinin ve farklı tiplerinin göreceli konsantrasyonlarının hangi fizyolojik, diyet ve patofizyolojik koşullar altında değiştiğinin anlaşılmasını içerecektir. Özellikle FABP ile ilişkili sinyal iletim yollarının açıklığa kavuşturulması, hücre yüzey molekülleri ile etkileşimi, protein kompleksleriyle ilişkisinin ayrıntılı tanımlanması klinik kullanımının artmasına olanak sağlayacaktır.

Karaciğer nakli hastalarında greftin maruz kalabileceği tüm iskemi- referfüzyon hasarı yapan durumlar düşünüldüğünde, FABP düzeyindeki artış ve azalmalar bu hastaların yönetimine çok önemli katkılar sağlayacaktır.

2.6. Karaciğer Nakli

2.6.1. Karaciğer Naklinin Tarihçesi

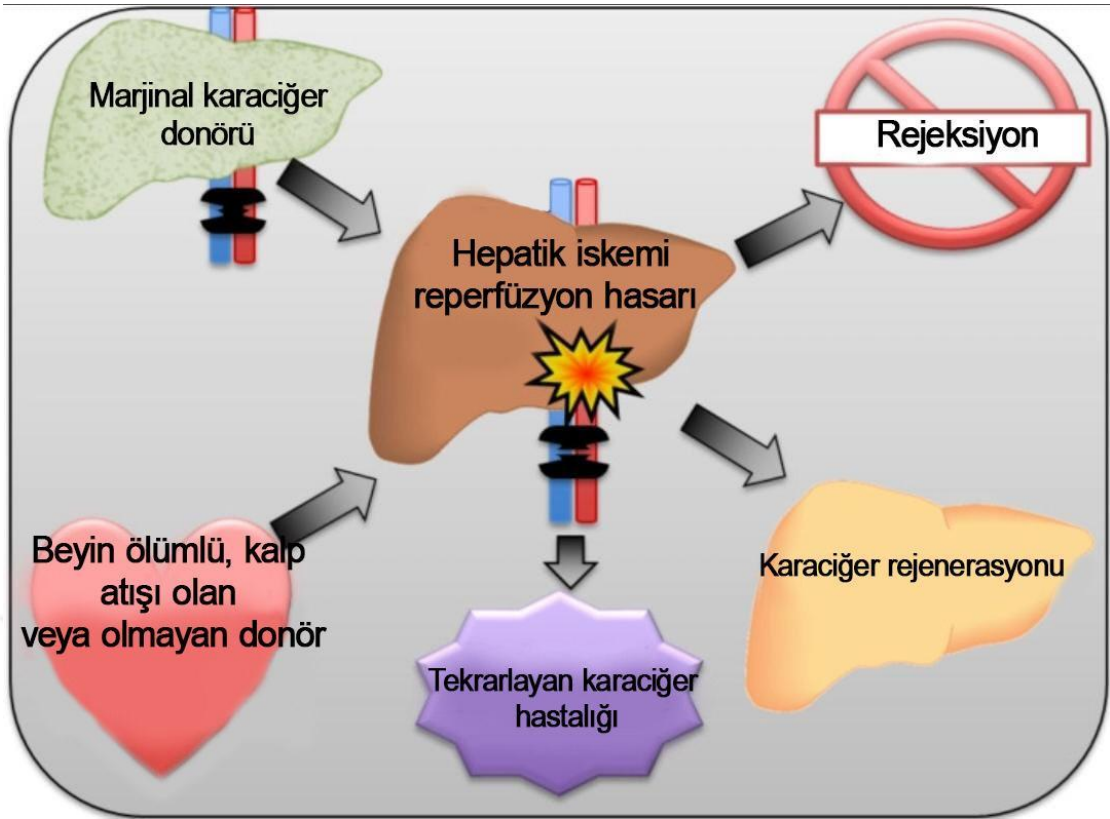
Karaciğer nakli özellikle son dönem karaciğer yetmezliğinin başta olmak üzere birçok karaciğer hastalığında tek tedavi seçeneğidir (2).

İlk karaciğer nakli 1963'te kadavradan alınan karaciğer ile gerçekleştirdi ve hasta ameliyat sırasında kaybedildi (44). Uzun bir ara sonrası, 1967'de Starzl ve arkadaşları Colorado Üniversitesi'nde başarılı karaciğer nakillerini arka arkaya gerçekleştirdiler (45).

Türkiye’de ilk kadaverik karaciğer nakli 1988 yılında Prof. Dr. Mehmet Haberal ve ekibi tarafından yapılmıştır. Canlı vericili karaciğer nakli 1990 yılında yine Prof.Dr. Mehmet Haberal ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir (46).

Karaciğer nakli tarihçesine bakıldığında özellikle immün sistem baskılayıcı ilaçların greft ömrünü uzatması, gelişen cerrahi teknikler karaciğer naklindeki başarı oranlarını arttırmıştır. Bununla birlikte kadaverik organ temininde yaşanan sorunların büyük kısmı çözülememiştir. Kadaverik karaciğer bekleme listesindeki hasta sayısı da her geçen gün artmaktadır (47).

Farklı cerrahi teknikler, immunsupresif tedavilerdeki ilerlemelerin etkisiyle karaciğer nakli sonrası 1 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %80-90’ların üzerine çıkmıştır (48). Artan başarının da etkisiyle endikasyonlar genişletilmeye başlanmış yaşlı, yağlı karaciğer gibi marjinal donörler ile, kardiyak ölüm sonrası kadaverik donör kullanımı gündeme gelmiştir (49). Bu nedenle marjinal greftlerin kullanımı, genişletilmiş donör kriterleri, kadaverik “split” karaciğer nakli (50), kadaverik greftin küçültülmesi ve kullanılmayan marjinal kadaverik organların normotermik perfüzyon sonrası nakli gibi alternatif yöntemlerin değerlendirilmesine neden olmuştur (51). Bu yöntemlerin kullanılması da alıcılarda ek problemlere neden olmaktadır (Şekil 2.3). Bu yöntemlerin istenilen katkıyı sunamaması ve nakil bekleyen hasta sayısının giderek artması birlikte hekimler canlı vericili karaciğer nakline yöneldi. İlk olarak 1989 yılında Strong ve arkadaşları tarafından ilk canlı vericili karaciğer nakli yapıldı (52). Türkiye gibi organ bağışının yetersiz olduğu, kadaverik organ sayısının hastaların tedavi ihtiyaçlarını karşılayamadığı ülkelerde sosyokültürel değerlerin de etkisiyle canlı vericili karaciğer nakli sayılarının hızla artmıştır (53).



Şekil 2.3. Karaciğer Nakli Hastalarında Hepatik IRI Risk Faktörleri Ve Etkileri (54)

İlk karaciğer nakli serisinden bu yana gelişen cerrahi teknikler ve yöntemler, immünosupresif tedavi, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonların tedavisi mihenk taşı olan gelişmelerdir. Uzun süreli immünosupresyonla ilişkili komplikasyonlar, hayat kalitesinin artırılması, organ paylaşımı ve dünya çapındaki organ rezerv düşüklüğü gibi düzeltilmesi gereken çok fazla sorun mevcuttur (45).

2.6.2. Karaciğer Nakli Endikasyonları

Karaciğer nakli, son dönem karaciğer hastalığı olan ve karaciğer kökenli tümörleri olan hastalarda ana tedavidir (2). Yetişkinlerde en sık viral kaynaklı hepatitler ve alkole bağlı siroz görülürken çocuklarda ise en sık endikasyon bilier atrezi ve akut karaciğer yetmezliğidir (55,56). Karaciğer nakli endikasyonları Tablo 2.4’de özetlenmiştir.

Karaciğer naklinin etiyolojisini bilinmesi karaciğer yetmezliğine neden olan faktörlerle mücadele yönteminin belirlenmesi açısından önemlidir. Karaciğer yetmezliğinin belirti ve bulguların takibi, ne zaman nakil yapılması gerektiği, hastalığın yönetim stratejisinin belirlenmesi için etyolojik faktörlerin bilinmesi gerekmektedir.

Tablo 2.4. Karaciğer Nakli Endikasyonları (57)

Karaciğer Nakli Endikasyonları
<u>Akut karaciğer yetmezliği</u>
Karaciğer naklinden sonraki 14 gün içinde hepatik arter trombozu
Siroza eşlik eden:
Dekompanseasyon (varis kanaması, hepatik ensefalopati veya asit)
Hepatopulmoner sendrom veya portopulmoner hipertansiyon (seçilen hastalarda)
<u>Primer hepatik neoplazmalar:</u>
Hilar kolanjiokarsinom (neoadjuvan tedavi protokolünden sonra yüksek oranda seçilmiştir)
Milan kriterlerine dahil hepatosellüler karsinom
<u>Doğumsal metabolik hastalıklar:</u>
Eşzamanlı akciğer ve karaciğer hastalığı olan kistik fibroz
Önemli böbrek yetmezliği olan primer hiperoksalüri tip I
Ailesel amiloid polinöropati

2.6.3. Karaciğer Nakli Kontrendikasyonları

Karaciğer naklinde yaşanan gelişmelerle birlikte mutlak kontrendikasyon ve göreceli kontrendikasyon durumları değişmiştir. Yeni tedavi protokolleri ile birlikte birçok nakil kliniğinde, karaciğer nakline ilişkin kontrendikasyonlar da değişmeye devam etmektedir (58). Bu yüzden mutlak veya göreceli kontrendikasyonlar ile ilgili literatürdeki tartışmalar devam etmektedir. Karaciğer nakli kontrendikasyonları Tablo 2.5’de özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Karaciğer Nakli Kontrendikasyonları (57)

Karaciğer Nakli Kontrendikasyonları
Mutlak kontrendikasyonlar
Aktif ekstrahepatik malignite
İntrahepatik kolanjiokarsinom
Milan kriterleri dışında veya metastatik hepatosellüler karsinom
Şiddetli kardiyopulmoner hastalık
KontROLSÜZ sepsis

Aktif alkol veya yasa dışı madde kötüye kullanımı
Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS)
Dirençli uyumsuzluk veya sosyal destek eksikliği
Karaciğer nakli için teknik ve/veya anatomik engeller
Göreceli kontrendikasyonlar
İlerlemiş yaş
Portal ven trombozu (GRADE IV)
İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu
MELD puanı < 15
Morbid Obezite (vücut kitle indeksi [BMI]≥40)
Kötü tıbbi uyum veya sosyal destek
Aktif psikiyatrik komorbiditeler

2.6.4. Canlı Vericili Karaciğer Nakli

Dünyada birçok nakil merkezinin farklı karaciğer donörü olma kriterleri mevcuttur (59). İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü'nde karaciğer nakli donörü olma kriterleri 18-50 yaş arası, dördüncü dereceye kadar akrabalık bağı olması veya akraba olmayanlardan Bölgesel Etik Kurul onayının alınması, hepatosteatoz <%10 olması, komorbidite olmaması, gönüllülük esasına göre olması şeklinde özetlenebilir. Yapılan fizik muayene, laboratuvar tahlilleri ve radyolojik tetkikler sonucuna göre karar verilmektedir. Ülkemizde kadaverik organ bağışındaki problemler devam ettiği sürece canlı vericili karaciğer nakli (CVKN) önemini koruyacaktır.

CVKN'nin hastanın uzun süre kadavra organ beklememesi, çocuklara geniş organ havuzu sağlaması, elektif yapılabilmesi nedeniyle mortalite, morbiditenin düşük olması ve maliyet etkinliği yönünden avantajlı olması, primer non-fonksiyon oranının düşük olması, akut ve kronik rejeksiyon oranlarının daha az olması önemli avantajlarından (60).

CVKN ve kadaverik karaciğer nakli alıcılarının ameliyat sonuçlarını karşılaştırmak için yapılan bir çalışmada CVKN'de önemli ölçüde daha uzun cerrahi süresi ve daha kısa soğuk iskeminin olduğu görüldü. Bilier komplikasyonlar, vasküler komplikasyonlar ve retransplantasyon CVKN alıcıları için daha sık meydana geldiği saptandı (61).

Yirmi bir ülkeden, 71 nakil programının katıldığı bir çalışmada donör morbidite oranı %24 idi ve donörlerin %0,04'ünde karaciğer nakli gerektiriyordu. Donör ölüm oranı %0,2 (23/11.553) idi, ölümlerin çoğu postoperatif ilk 60 gün içinde meydana geldi. Hayatı tehdit eden komplikasyon oranı %1.1 idi (62).

Canlı donör hepatektomide çıkartılan kısmın alıcının ihtiyaçlarını, kalan kısmın da vericinin biyolojik ihtiyacını karşılaması zorunludur. Günümüzde fonksiyonel olarak yeterli bir greft için; greftin ağırlığının alıcının ağırlığına oranının (GRWR) minimum % 0,8-1 olması gerektiği görüşü kabul görmektedir (63).

Uygun donör seçiminde safra yolları anatomisinin değerlendirilmesinde farklı yaklaşımlar vardır. Donör hepatektomide birden fazla safra yolu ortaya çıkmış ise, bu safra kanallarının ana safra kanalına göre dar ve ince duvarlı olması anastomozu güçleştirmektedir. Genelde üçten fazla aberran safra yolu olan veya sol safra kanalı direk ana sağ safra kanallarına açılan donörler uygun nakil adayı olarak görülmemektedir (64).

2.6.5. CVKN'de Cerrahi Komplikasyonlar

Büyük ve kompleks bir cerrahi prosedür olması nedeniyle, karaciğer nakillerinden sonra cerrahi komplikasyonlar sıkça görülmektedir. Birçok komplikasyon postoperatif erken dönemde, özellikle de ilk birkaç haftada görülmektedir, en sık görülenleri postoperatif kanamalar, vasküler ve bilier komplikasyonlardır (65). Vasküler komplikasyonlar greft kaybı ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir.

Başarılı bir karaciğer nakli için kapsamlı preoperatif değerlendirme ile cerrahi komplikasyonları öngörüp, strateji geliştirmek çok önemlidir. Alıcının kesitsel görüntülemesinin kapsamlı incelenmesi, tıbbi geçmişinin dikkatle değerlendirilmesi cerrahi ameliyat sırasında alternatif manevralar gerektirebilecek durumlara karşı uyarır. Greft boyutuna ve kalitesine dikkate edilerek yapılan hepatektomi sonrasında nakil öncesi greftin titiz bir şekilde hazırlanması başarıya zemin hazırlar (66).

Primer greft disfonksiyonu veya non-fonksiyonu, kanama, renal disfonksiyon, vena kava inferior obstrüksiyonu, sıvı-elektrolit bozuklukları, akut T hücre ve /veya antikör aracılı rejeksiyon, kronik rejeksiyon, septik komplikasyonlar, immünsüpresif tedaviler sonrası gelişen toksisite, hipertansiyon, hepatik ven darlığı görülen diğer komplikasyonlardandır. Hem canlı hem de kadavradan karaciğer nakil alıcılarında akut ve kronik anastomoz problemlerini yönetmek için daha az invaziv girişimsel prosedürlerin kullanılabileceği gösterilmiştir (66).

İki bin on yılında yapılan bir çalışmada da son dönem karaciğer hastalığı skorunun (MELD-Na) skorum sisteminin sadece nakil sonarsı greft kaybını değil, aynı zamanda sepsis, böbrek yetmezliği ve CVKN’de nörolojik bozuklukları da öngörmektedir. Sonuç olarak preoperatif MELD-Na skorunun daha güvenilir ve uygulanması gerektiği vurgulanmıştır (2).

Cerrahi komplikasyonların tanımlanması için yaygın olarak Modifiye Clavien-Dindo Sınıflandırması kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma sistemi kısaca Tablo 2.6’da özetlenmiştir.

Tablo 2.6. Cerrahi Komplikasyonlar için Modifiye Clavien Sınıflandırma Sistemi

Derece	Tanımı
I	Farmakolojik tedavi gerektiren, endoskopik ve radyolojik müdahaleler gerekmeyen normal postoperatif dönemdeki değişiklikler (İzin verilen tıbbi ilaçlar antiemetikler, antipiretikler, analjezikler, diüretikler , fizyoterapi vb.)
II	Derece I komplikasyonlar için izin verilen ilaçlar dışında farmakolojik tedavi gerektirme (kan transfüzyonları ve total parenteral beslenme dahil)
III	Cerrahi, endoskopik veya radyolojik müdahale gerektiren durumlar
IIIa	Genel anestezi gerektirmeyen müdahaleler
IIIb	Genel anestezi gerektiren müdahaleler
IVa	Yoğun bakım ünitesi yönetimi gerektiren hayatı tehdit eden komplikasyonlar- tek organ disfonksiyonu (hemodiyaliz dahil)
IVb	Yoğun bakım ünitesi yönetimi gerektiren hayatı tehdit eden komplikasyonlar – çoklu organ yetmezliği
V	Hastanın ölümü

Kanama

Kanama, cerrahi sonrasında sık görülen birçok faktör ile ilişkili bir komplikasyondur. Koagülasyon bozuklukları, düşük platelet fonksiyonları veya fibrinolizis bu nedenlerin arasında sayılabilir. Uygun medikal tedaviye rağmen devam eden kanamalarda, hemodinamiyi bozan durumlarda acil relaparotomi yapılmalıdır.

Hepatik Arter Komplikasyonları

Ortotopik karaciğer nakli sonrası hepatic arter trombozu (HAT) gelişme insidansı yetişkinlerde %2-9 arasında değişmektedir (67). Başarılı bir hepatic arter rekonstrüksiyonu için üç temel faktör vardır, bunlar alıcı arterin doğru seçilmesi, greft arterinin kalitesi, uzunluğu ve seçilen anastomoz tekniğidir (68).

Uzamış sıcak iskemik süresi, yüksek MELD değeri, alıcı yaşı, erişkinlerde karaciğer nakli sonrası hepatic arter trombozu için bağımsız risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir. Sürekli sütür tekniği ile yapılan anastomozlarda tek tek (interrupted) sütür tekniği kullanılanlara göre trombozda artış bildirilmiştir. Hepatic arter trombozu nedeniyle yaygın hepatic nekroz gelişen hastalarda yapılan retransplantasyonda daha yüksek mortalite oranları bildirilmiştir (67).

Hepatic arterde trombüs nadiren asemptomatik olabileceği gibi, karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilen klinik tabloya neden olabilir. Erken tanı hayati öneme sahiptir. Erken dönemde HAT saptanan olgularda trombektomi veya arter anastomozu revizyonu ile tedavi sağlanabilmektedir. Geç dönemde saptanan olgularda peruktan anjiyografik girişimler ve karaciğer disfonksiyonu olan durumlarda retransplantasyon tedavi seçenekleri arasındadır.

Portal Ven Komplikasyonları

Arteriyel trombozlara göre daha az görülen portal ven trombozunda (PVT) yaygın asit, varis kanamaları, greft yetmezliğiyle sık karşılaşılır. Mortaliteyi ve greft kaybını azaltmak için erken dönemde doppler ultrasonografi ile tanı konulmalıdır. Erken dönemde en iyi tedavi seçeneği cerrahi ile trombektomi, anastomoz revizyonu ve antikoagülasyondur (69).

Safra Yolu Komplikasyonları

Bilier komplikasyonların karaciğer nakli alıcılarında görülme sıklığı %5-32'dır ve majör bir morbidite kaynağıdır. Karaciğer nakli sonrası safra komplikasyonları arasında darlıklar (anastomozda veya anastomoz dışında), kaçaklar, taşlar, Oddi sfinkter disfonksiyonu, primer bilier hastalığın tekrarlamaı yer alır. İskemi reperfüzyon hasarı, hepatik arter trombozu, sitomegalovirüs enfeksiyonu bilier komplikasyonlarda rol oynayan risk faktörlerinden bazılarıdır (70).

Bilier komplikasyonlar CVKN'de daha yüksek oranlarda görülür. Bu genellikle bozulmuş safra yolu kanlanması nedeniyle olur. CVKN'de parsiyel greftlerdeki safra yolları kadaverik donörlerden elde edilen greftlere göre daha kısa ve çapları daha dardır. Bu nedenle CVKN'de bilier komplikasyonlarla daha sık karşılaşılmaktadır. Tanı; fizik muayene, laboratuvar teknikleri, ultrasonografi, batin tomografisi, kolanjiyografi veya Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP) ile konulabilir.

Bilier komplikasyonların tedavisinde; öncelikle stentle tedavi seçeneği sunduğu için ilk planda ERCP, sonrasında Perkütan Transhepatik Kolanjiyografi (PTK) ile drenaj sağlamak amacıyla eksternal veya internal-eksternal bilier kataterler kullanılmaktadır. Minimal invaziv yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda Roux-Y hepatojejunostomi anastomozu tek tedavi seçeneğidir (71). Cerrahi; erken dönem komplikasyonlarda ve diğer işlemlerin başarısız olduğu durumlarda önemini korumaktadır.

Yara Yeri Komplikasyonları

Yara yerinde hematoma, seroma ya da enfeksiyon şeklinde olabilir. Koagulopatisi olan hastalarda hematomlar cilt altındaki kollaterallerden kaynaklanabilir. Postoperatif erken dönemdeki yara yeri enfeksiyonlarının tedavisinde insizyon açılarak pansuman yapılmalıdır. Yara yerinden pürülan drenaj olması, kültürde mikroorganizma gösterilmesi, ateş, lokalize veya sistemik enfeksiyon bulguları varlığında uygun antibiyoterapi başlanmalıdır (72).

Primer Nonfonksiyon

Karaciğer naklinden sonra en ciddi komplikasyonlardan biri olan karaciğerin primer non-fonksiyonunun görülme sıklığı %0.9 ile %7.2' arasında değişmektedir (9). Tek tip bir tanımlı yapılamamış olsa da primer nonfonksiyonun greft ve hasta kaybına yol açtığı genel olarak bilinmektedir. Primer non-fonksiyon gelişen transplant alıcılarında ilk

24 ile 48 saat içinde serum transaminaz düzeyinde ilerleyici bir artış saptanır. Aynı dönemde safra ve idrar çıkışı azalır, serum bilirubin artar ve allogreftin sentetik işlevi azalır. Ayrıca, hepatik ensefalopati, koagülopati ve hipoglisemi gözlenir.

Donör durumu, tedarik ve nakil süreci ve alıcının hastalığı gibi birçok faktör greftin işlevini etkilese de iskemi-reperfüzyon hasarı en önemli neden olarak kabul edilir. MELD yüksek olması, artan serum bilirubin ve kreatinin değerleri, yaşam destek önlemlerinin kullanımı ve yoğun perioperatif transfüzyon gibi birçok alıcı ile ilişkili etken primer non-fonksiyon gelişmesinde önemlidir. Genişletilmiş donör kriterleri kapsamındaki greftlerinin kullanımı ve IRI'nın ciddiyetine göre primer non fonksiyon riskinde artış görülür (9).

Primer nonfonksiyonla ayırıcı tanısında hepatik arter trombüsü, hiperakut rejeksiyon, sepsis gibi tanılara dikkat edilmelidir. Primer non-fonksiyon tanısı alan hastalara acil retransplantasyon yapılmalıdır.

Septik Komplikasyonlar

Bakteriyel enfeksiyonlar, nakilden sonraki ilk iki ayda sık görülür. Hasta ve greft sağkalımını etkiler. Postoperatif erken dönemde görülen septik komplikasyonlar; hastanedeki mikrobiyal ajanların çeşitliliği, perioperatif antibiyotik profilaksisi, cerrahi teknikler, immünsüpresif ajanlar ve postoperatif bakım stratejilerindeki gelişmelere paralel olarak ciddi bir değişim göstermiştir. Altta yatan karaciğer hastalığı ve immünosupresyon nedeniyle enfeksiyonun belirti ve bulgularını saptamak için hastaların yakından izlenmesi gerekir. Karaciğer naklinde bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi için bireyselleştirilmiş, transplant merkezine özgü stratejiler uygulanmalıdır (73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Bu araştırma prospektif, olgu-kontrollü gözlemsel şekilde tasarlanmış bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma protokolü Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na değerlendirilmiş ve 17.06.2020 tarihli ve 110 sayılı etik kurul onayı alındı. Ayrıca çalışmanın gerçekleştirileceği İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü Müdürlüğü'nden gerekli onay alındı. Bununla beraber araştırmaya dâhil edilen bireylere çalışma protokolü anlatılarak aydınlatılmış onam alındı.

3.3. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı iskemi reperfüzyon hasarı belirteci olan A-FABP, I-FABP, L-FABP'in canlı vericili karaciğer nakli yapılan hastalarda serum düzeylerinin değişiminin belirlenmesidir. Ayrıca bu çalışmanın ikincil amacı iskemi ve reperfüzyon hasarına bağlı gelişen komplikasyon ve bu nedenle ihtiyaç duyulan reoperasyonları ön görmede A-FABP, I-FABP, L-FABP'in etkinliğinin araştırılmasıdır.

3.4. Araştırmanın Zamanı, Yeri ve Maliyeti

Bu çalışma Haziran 2020- Şubat 2021 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsünde elektif şartlarda canlı vericili karaciğer nakli gerçekleştirilen hastalar üzerinde yapıldı. Araştırmanın finansal desteği İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından onaylanan TSA-2021-2408 kodlu proje kapsamında gerçekleştirildi.

3.5. Araştırmanın “Güç” Analizi, Evreni ve Örneklemi

3.5.1. “Güç” Analizi

Gruplardaki yağ asidi bağlayan proteinlerin %95 güven düzeyinde ($\alpha=0,05$) ve %90 güç ($\beta=0,10$) ile karşılaştırılması için etki büyüklüğü 0,40 olarak öngörüldüğünde

grup sayısı 5 olarak hesaplandığında grup başına en az 21 gönüllünün çalışmaya katılmasının gerektiği hesaplanmıştır.

3.5.2. Çalışmanın Evreni ve Örneklemi

Bu çalışmanın evrenini Haziran 2020- Şubat 2021 tarihleri arasında elektif karaciğer nakli yapılan toplam 158 hasta ve bu dönemde canlı verici adayı olarak donör hepatektomi yapılan sağlıklı bireyler oluşturmaktır. Karaciğer nakli yapılan bu hasta grubu takibe alındı ve bunlardan 46 tanesinde postoperatif erken dönemde komplikasyon gelişti. Bu 46 hasta komplikasyon gelişen alıcı grubuna dahil edildi. Aynı süre içerisinde komplikasyon gelişmeyen 9 karaciğer alıcısı komplikasyon gelişmeyen alıcı grubuna dahil edildi. Sağlıklı kontrol olarak donör hepatektomi sonrası herhangi bir komplikasyon gelişmemiş 33 sağlıklı canlı verici seçildi.

3.6. Araştırmaya Alınma Kriterleri

Bu çalışmaya elektif şartlarda planlanarak karaciğer nakli yapılan alıcılar ve canlı donör hepatektomi yapılan bireyler dâhil edildi. Acil şartlarda yapılan karaciğer nakilleri, kronik rejeksiyon nedeniyle yapılan re-transplantasyonlar, çalışma protokolü anlatıldıktan sonra çalışmaya katılmak istemeyip aydınlatılmış onam formunu imzalamayan ve çalışmaya dâhil olduktan sonra belirlenen kontrollere gelmeyen bireyler çalışma dışı bırakıldı.

3.7. Araştırma Grupları

Bu araştırmaya dahil edilen 55 karaciğer nakli yapılan hasta ile sağlıklı kontrol olarak CVKN için donör hepatektomi yapılan 33 sağlıklı verici adayında oluşan toplam 88 hasta, 2 gruba ayrılarak karşılaştırıldı.

Ayrıca ikincil hedefler için toplam 55 karaciğer nakli hastasından komplikasyon gelişen 46'si ile komplikasyon gelişmeyen 9 tanesi birbiriyle karşılaştırıldı. Çalışma grupları Tablo 3.1'de özetlenmiştir.

Tablo 3.1. Çalışma Gruplarının Özeti

Çalışma grupları	Grup Adı	Açıklama
1. Grup	Sağlıklı kontrol (n=33)	Canlı vericili karaciğer nakli için donör hepatektomi yapılan sağlıklı hastalar
2. Grup	Son dönem karaciğer Hastaları (n=55)	Enstitümüzde elektif karaciğer nakli planlanan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun karaciğer nakli alıcıları
2A. Grup	Karaciğer nakli sonrası komplikasyon gelişen hastalar (n=46)	Enstitümüzde elektif karaciğer nakli yapılan ancak postoperatif ilk 90 günde (erken dönem) vasküler, bilier, septik komplikasyon gelişen ve/veya bu nedenlerle veya başka sebeplerle postoperatif erken dönemde re-laparotomi yapılan veya mortalite gelişen hastalar bu gruba dahil edildi.
2B. Grup	Karaciğer Nakli sonrası Komplikasyon Gelişmeyen hastalar (n=9)	Enstitümüzde elektif karaciğer nakli yapılan ancak postoperatif ilk 90 günde (erken dönem) vasküler, bilier, septik komplikasyon gelişmeyen hastalar

3.8. Cerrahi Teknik

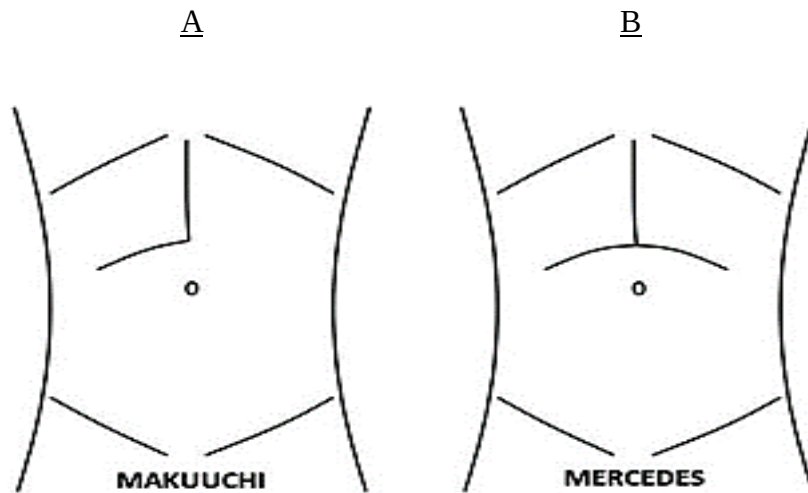
3.8.1. Donör Hepatektomi Tekniği

Çalışmaya alınan donör ve alıcıların nakil ameliyatları İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü ameliyathanesinde gerçekleştirildi. Anestezi yöntemi ve antibiyotik profilaksisi bütün hastalarda kliniğimizdeki rutin prosedürlere uygun olarak aynı şekilde yapıldı. Ameliyatlar karaciğer nakli cerrahi ekibi tarafından rutin prosedürler uygulanarak yapıldı. Parankim transeksiyonu bütün donörlerde Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA) cihazı (CUSA Excel®; Integra life sciences, New Jersey, ABD) kullanılarak yapıldı. Karaciğer grefti çıkarıldıktan sonra back table aşamasında greftler sırasıyla Ringer Laktat (RL) ve Histidin-Triptofan-Ketoglutarat (HTK) solüsyonlarıyla yıkandı ve vasküler anastomozlar için hazırlandı. *Back table* aşamaları bittikten sonra karaciğer grefti ameliyat sahasına getirilip vasküler anastomozlar tamamlanarak ameliyat sonlandırıldı.

3.8.2. Alıcı Hepatektomi Tekniği

Çalışmaya alınan donör ve alıcıların nakil ameliyatları İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü ameliyathanesinde gerçekleştirildi. Anestezi yöntemi ve antibiyotik profilaksisi bütün hastalarda kliniğimizdeki rutin prosedürlere uygun olarak aynı şekilde yapıldı. Ameliyatlar karaciğer nakli cerrahi ekibi tarafından rutin prosedürler uygulanarak yapıldı. Tüm alıcılara genel anestezi altında Makuuchi veya Mercedes insizyonu (şekil 3.1) ile ameliyata başlandı. Falsiform, sağ ve sol triangüler ligamanlar keskin diseksiyonla ayrıldı. Sağ hepatik ven ve sol-orta hepatik birleşimi ayrı ayrı disseke edilerek ortaya kondu. Sağ gastrokolik ligaman disseke edildi ve vena cava inferior üzeri künt ve keskin diseksiyonla açıldı. Sağ lob disseke edildi ve posteriorda sağ sürrenal bezden ayrıldı. Vena cava inferior üzeri künt ve keskin diseksiyon ile ayrıldıktan sonra caudat lob venleri ve vena hepatica brevia'lar bağlandı ve kesildi. Sağ ve sol hepatik venler dönölerek cava diseksiyonu tamamlandı.

Hiler diseaksiyonda hepatoduodenal ligaman etrafındaki lenf nodları disseke edildi, önce sistik kanal ve arter bağlanarak kesildi. Daha sonra hepatoduodenal ligamanın sağı disseke edilerek portal ven ortaya kondu. Sol hepatik arter bulundu ve serbestlendi. Önce safra yolu karaciğer hiler plaka hizasında kesildi, daha sonra sağ hepatik arterin anterior ve posterir sektörel dalları bağlanarak kesildi ve daha sonra sol hepatik arterin anterior ve posterior sektörel dalları bağlanarak kesildi ve en son portal ven sağ ve sol dalları ayrı ayrı dönölerek kesildi. Sağ ve sol hepatik venler ayrı ayrı klemplenerek kesildi ve alıcı hepatektomi tamamlanmış oldu.



şekil 3.1. Karaciğer Naklinde Sık Kullanılan İnsizyonların şematik Özeti A. Makuuchi İnsizyonu B. “Mercedes” İnsizyonu

3.8.3. Karaciğer Greftinin İmplantasyon Tekniğinin Ana Hatları

Karaciğer implantasyon tekniğinde sağ ve sol lob greftlerinde sadece anastomozların sıralamasında farklılıklar mevcuttu. Hepatik ven anastomozu greft hepatik veni ile alıcı vena cava üzerindeki uygun orifis arasında 5/0 polipropilen devamlı dikişler ile anastomoz yapıldı. Portal ven anastomozu greft portal veni ile alıcı portal veni arasında 6/0 polipropilen devamlı dikişlerle büyüme faktörü dikişi uygulayarak yapıldı. Hepatik arter anastomozu 8x büyütme cerrahi “loupe” yardımı ile 8/0 polipropilen aralıklı dikişler kullanılarak gerçekleştirildi. Safra solu anastomozu 6/0 polipropilen aralıklı dikişler uygulanarak gerçekleştirildi. Sağ lob greftlerinde anastomoz sıralaması, hepatik ven, portal ven, hepatik arter ve safra yolu anastomozları şeklinde ilerledi. Sol lob greftlerinde tek fark hepatik arter anastomozunun portal ven anastomozundan önce gerçekleşmesi yapılmasıydı.

3.9. Araştırma Yöntemi ve Çalışma Parametreleri

Çalışmaya dahil edilen bütün donör ve alıcıların demografik verileri ve klinik parametreleri kaydedildi. Demografik veriler arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, kan grubu gelmekteydi. Klinik parametreler arasında son dönem karaciğer hastalığının etyolojisi, MELD-Na değeri, alınan karaciğer lobu (sağ veya sol), greft ağırlığı, kalan karaciğer volümü (remnant), sıcak ve soğuk iskemi süreleri vardı. Ayrıca klinik veriler arasında alınan kan numunelerinden rutinde ve özgün olarak çalışılacak çeşitli parametrelerin değerlendirilmesi de vardı. Donör ve alıcılardan aşağıdaki zaman aralıklarına uygun olarak kan numuneleri alındı ve çalışılan parametreler arasında hemogram, biyokimya parametreleri içerisinde White Blood Cell (WBC), Hemoglobin (Hb), Platelet (Plt), International Normalized Ratio (INR), Albumin (Alb), Total Bilirubin (T.Bil), Direkt Bilirubin (D.Bil), Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), Alkalen Fosfataz (ALP), Gama Glutamil Transferaz (GGT), Laktat Dehidrogenaz (LDH) ve Amonyak (NH₃) değerlerinin ölçümleri yapıldı. Ölçümler İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi biyokimya laboratuvarındaki cihazlarda yapıldı.

Donör ve alıcılardan aşağıdaki program şemasında iki adet normal biyokimya tüpüne kan numuneleri alınarak potansiyel bir iskemi reperfüzyon markörleri olan A-FABP, I-FABP, L-FABP; ayrıca ana proinflamatuvar sitokin olan IL-6 ve oksidatif doku hasarı markörü olan MDA ölçümleri yapıldı.

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. MDA dışındaki tüm analizler hazır ELISA tanı kitleri kullanılarak İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü bünyesindeki Hepatoloji Araştırma Laboratuvarında yapıldı. MDA kolorimetrik ölçüm kiti Enstitüsü bünyesindeki Hepatoloji Araştırma Laboratuvarında kolorimetrik olarak gerçekleştirildi. Yapılan güç analizi sonuçlarına göre çalışmaya 33 donör 55 alıcı olmak üzere toplam 88 adet katılımcı alındı. Her hastadan ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1. gün, ameliyat sonrası 8. gün ve ameliyat sonrası 30. günlerde örnek alındığından her bir parametre için 342 adet ölçüm yapıldı.

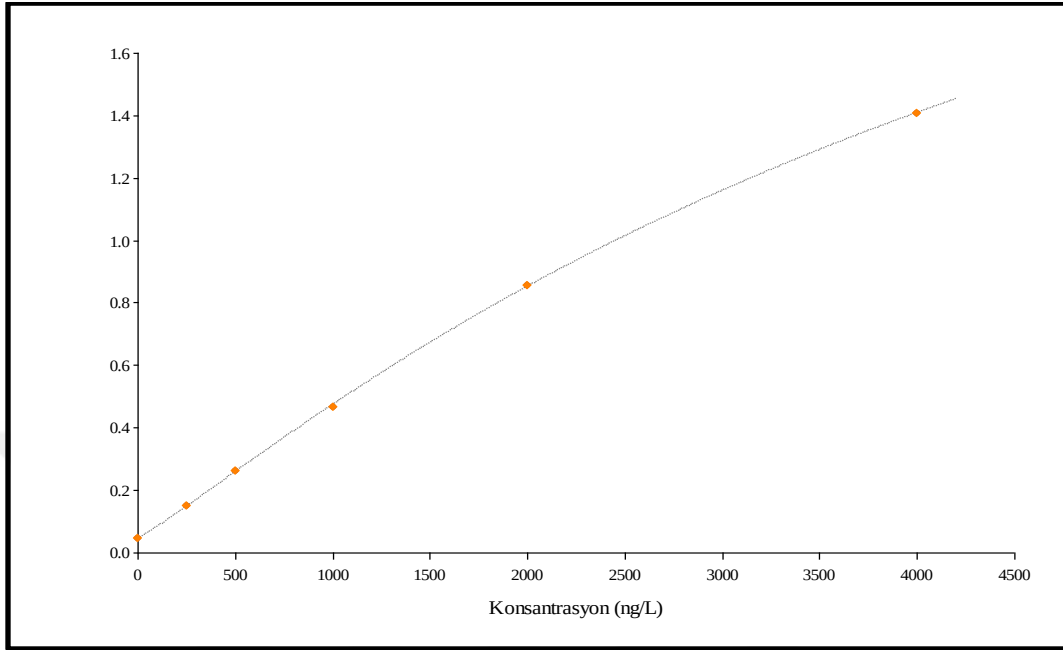
3.9.1. Özgün Parametrelerin Ölçümü

İskemi reperfüzyon hasarını gösteren A-FABP, I-FABP ve L-FABP, proinflamatuar markör olan IL-6 İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü Hepatoloji Araştırma Laboratuvarı'nda sandviç ELISA tekniği kullanılarak gerçekleştirildi. Bu bölümde kullanılan teknikler kısaca özetlenecektir.

Yağ dokusu kaynaklı yağ asidi bağlayıcı protein (A-FABP) düzeylerinin belirlenmesi

Hastalarda ve donörlerde A-FABP düzeyleri BT-Lab insan A-FABP ELISA ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Katalog numarası: E7430Hu, Bioassay Technologies Laboratory, Şanghay, Çin). Analizler gerçekleştirilirken firma tarafından 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-A-FABP antikor 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 BioTek Synergy H1m (BioTek, Winooski, VT, USA) mikropate okuyucu kullanılarak

ölçüldü. Mikroplate okuyucunun dahili yazılımı ile standartlara ait konsantrasyon ve absorbens değerleri kullanılarak oluşturulan standart eğrisi ile örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.

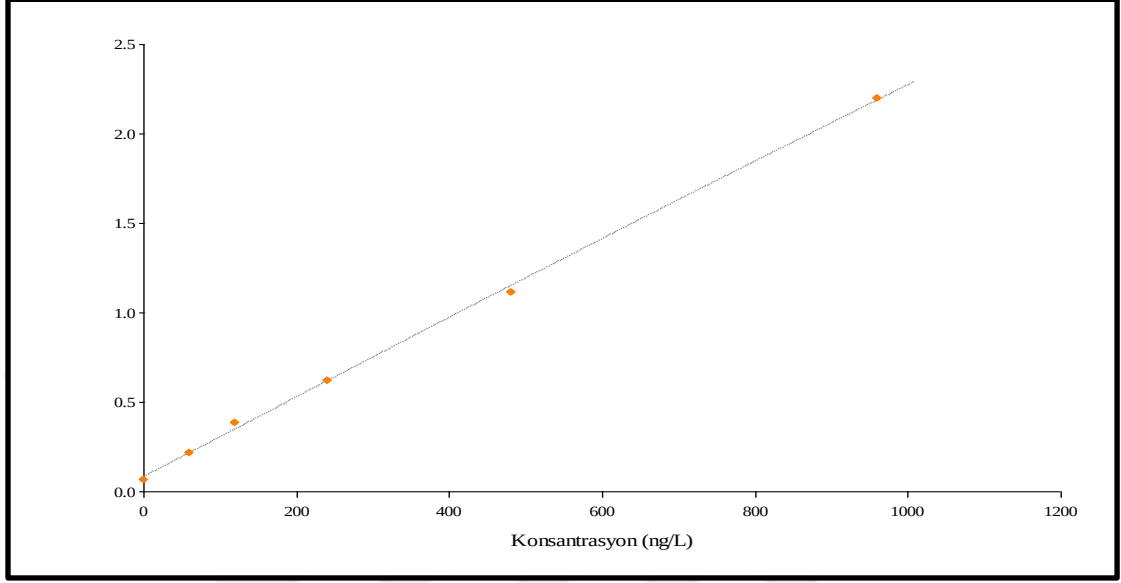


Şekil 3.2. A-FABP ölçümlerinin standart grafiği

Karaciğer kaynaklı yağ asidi bağlayan protein (L-FABP) düzeylerinin belirlenmesi

Hastalarda ve donörlerde L-FABP düzeyleri BT-Lab insan L-FABP ELİSA ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Katalog numarası: E2159Hu, Bioassay Technologies Laboratory, Şanghay, Çin). Analizler gerçekleştirilirken firma tarafından 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-L-FABP 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 absorbens değerleri BioTek Synergy

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.

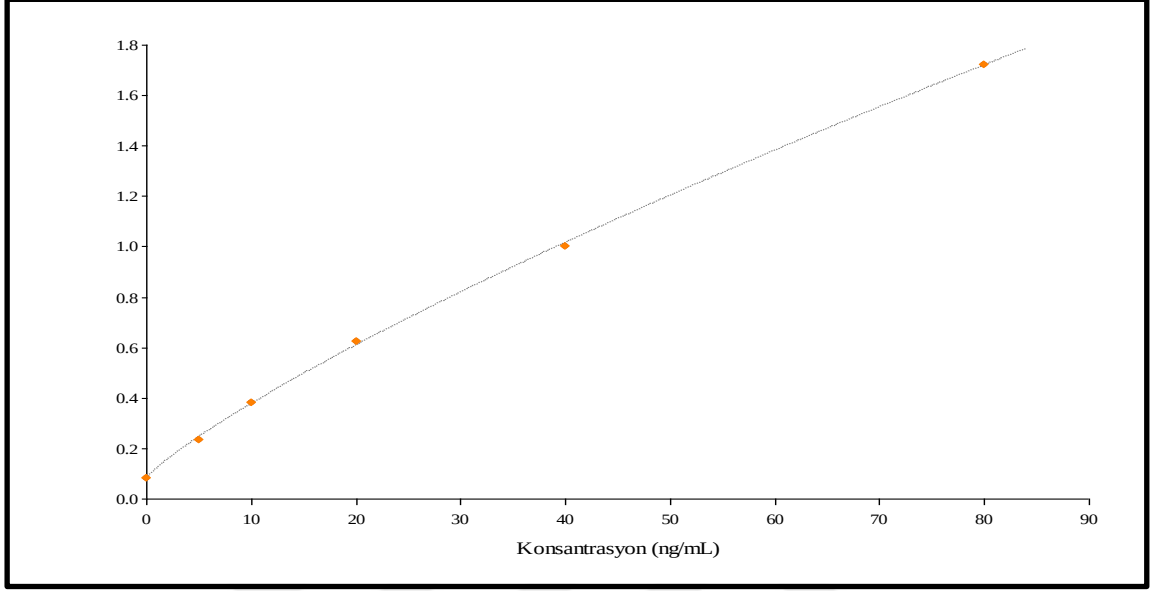


Şekil 3.3. L-FABP ölçümlerinin standart grafiği

Barsak kaynaklı yağ asidi bağlayan protein (I-FABP) düzeylerinin belirlenmesi

Hastalarda ve donörlerde I-FABP düzeyleri BT-Lab insan I-FABP ELİSA ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Katalog numarası: E1541Hu, Bioassay Technologies Laboratory, Şanghay, Çin). Analizler gerçekleştirilirken firma tarafından 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-I-FABP 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 BioTek Synergy

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.

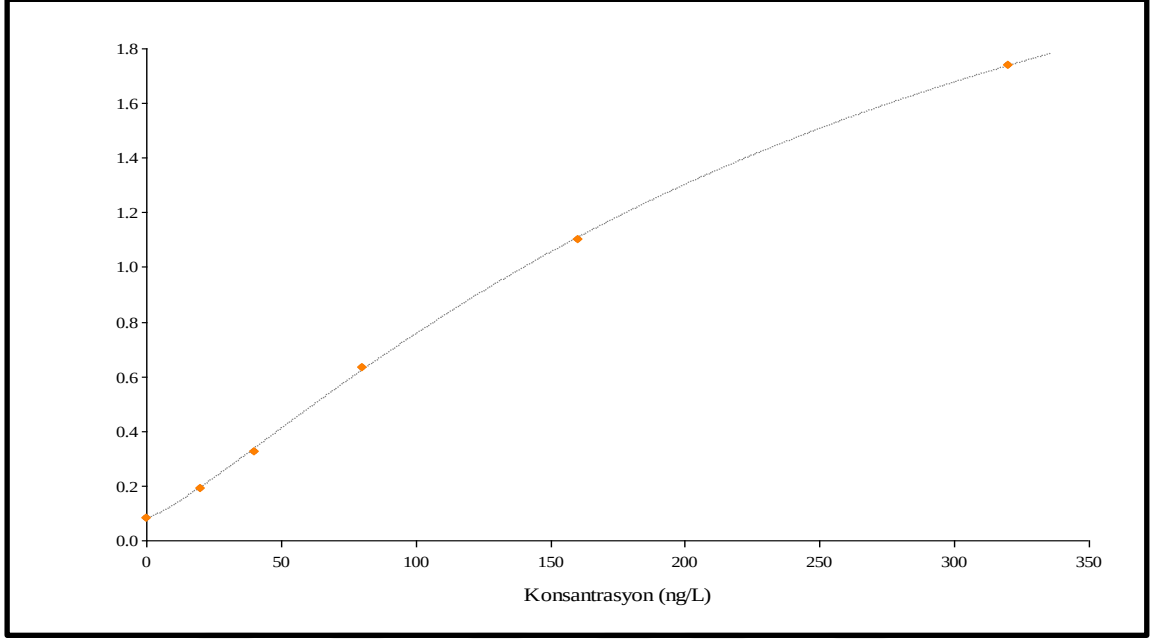


Şekil 3.4. I-FABP ölçümlerinin standart grafiği

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 tarafından 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-6 antikor 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 BioTek Synergy

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. IL-6 ölçümlerinin standart grafiği

Malonil Dialdehit (MDA) Lipid Peroksidasyon Ölçümü

Oksidatif memebran ve doku hasarını gösteren MDA ölçüm kiti Elabsciences'den temin edildi ve (Katalog numarası: E-BC-K025-S, Texas, ABD). Bu kolorimetrik ölçüm kiti idi. Analizler gerçekleştirilirken firma tarafından tavsiye edilen protokole sadık kalındı. Tüm standart, kimyasallar ve örnekler ölçüm öncesi oda sıcaklığına getirildi. Tüm örneklerin ayrıca kontrol kuyucukları vardı. İlk basamak kimyasal 1, 2 ve 3'ün hazırlanması idi. Kimyasal 1 genellikle oda sıcaklığının altında olduğu için 37°C'ye getirilmiş sıcak su banyosunda sıvı hale gelene kadar tutuldu. Kimyasal 2 distile su ile 1,2:34 oranında seyreltildi. Kimyasal 3 toz halinde idi ve 90-100 °C sıcaklığında 30 mL distile su eklenerek hazırlandı. Saf etanol, örnek, standartlar ilgili kuyucuklara eş hacimde kondu. Kuyucukların dizaynında boş kuyuya saf etanol kondu, standartlar için en az 3 tane 1:1 seyreltme kullanıldı.

Örnekler, standartlar, boş kuyucuk konulduktan sonra Kimyasal 1 tüm kuyucuklara yukarıda tarif edildiği gibi kondu. Sonraki basamakta Kimyasal 2'den tüm kuyucuklara 3 ml kondu. Kimyasal 3'den tüm kuyucuklara 2 ml kondu. Her örneğin

kontrol kuyucuğu vardı ve ona örnek + Kimyasal 1 + Kimyasal 2 + %50 glasiyel asetik asit konu. Kuyucukların ağına yalıtım için parafilm uygulandı ve 95°C’de 40 dakika inkübe edildi. Kuyucuklar 10 dakika boyunca çeşme suyu altında bekletilerek soğutuldu ve 3100g’de 10 dakika santrifüj edildi. Her kuyucuktan 3ml örnek alınarak yeni plate’e aktarıldı ve 532 nm’de BioTek Synergy H1m (BioTek, Winooski, VT, USA) mikropate okuyucu kullanılarak ölçüldü. MDA konsantrasyonları [*MDA konsantrasyonu (nmol/mL)* = $\Delta A1/\Delta A2 \times c \times f$] formülüne göre hesaplandı.

3.10. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Statistical Software Package for Social Sciences version 25 (SPSSv25, IBM, USA) yazılım programının lisanslı 25.0 versiyonu kullanıldı. Devamlı değişkenlerin normal dağılıma sahip olup olmadığını göstermek için Kolmogorov-Smirnov normallik testi uygulandı ve devamlı değişkenlerin bir bölümünün normal dağılıma sahip olmadıkları görüldüğü için sonuçlar ortanca, minimum-maksimum şeklinde verildi. Kategorik değişkenler etkilenen birey sayısı ve % şeklinde verildi. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında non-parametrik test istatistikleri kullanıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında non-parametrik Mann-Whitney U testi, Pearson Ki-Kare testi ve Yates düzeltmeli Ki-Kare testleri kullanıldı. Bağımsız üç grubun karşılaştırılmasında Ki-Kare testi (devamlı veriler) ve Kruskal-Wallis testi (kategorik veriler) kullanıldı.

4.BULGULAR

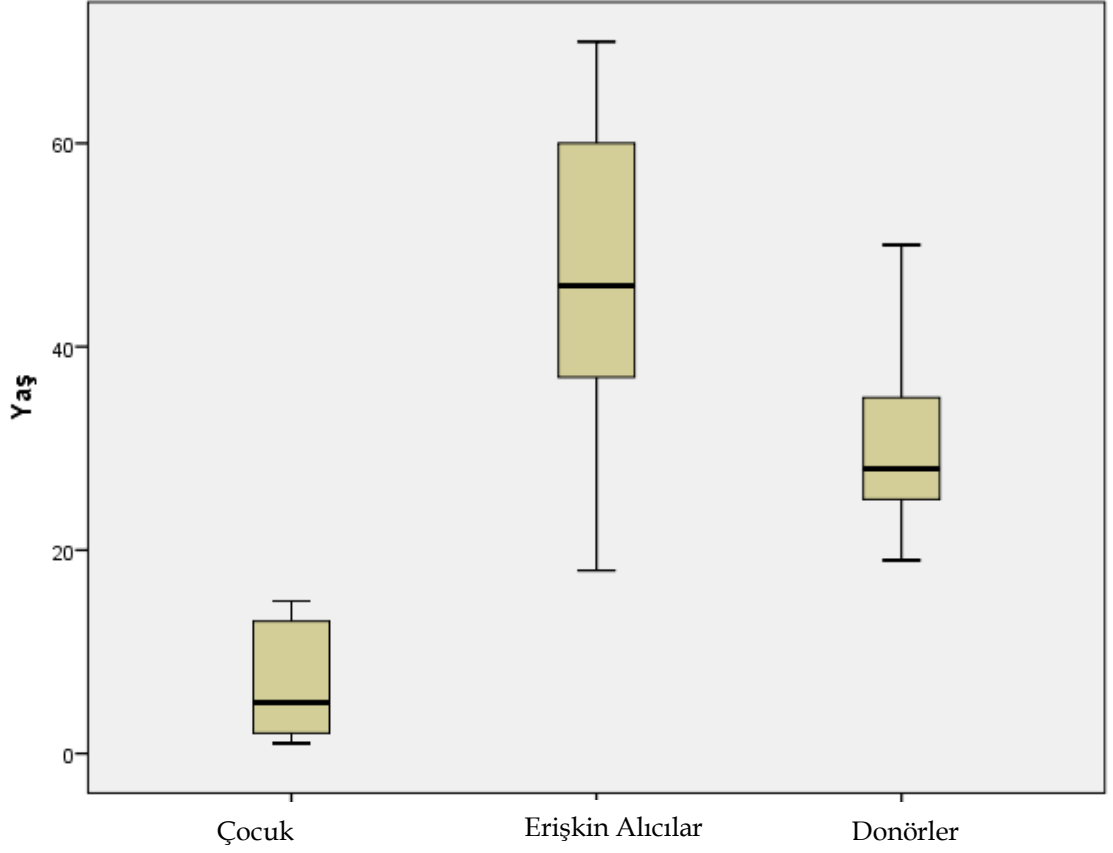
4.1. Çalışmaya Alınan Donör ve Alıcıların Genel Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmada 55'i (%62,5) alıcı ve 33'ü (%37,5) karaciğer donörü olmak üzere toplamda 88 hasta değerlendirildi. Alıcıların ortalama yaşı 43 (1-70) yıl, donörlerin ortalama yaşı 28 (19-50) yıl idi. Alıcıların yaş ortancası donörlerin yaş ortancasından daha büyüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,015$). Erişkin alıcıların, çocuk alıcıların ve donörlerin ortalama yaşları sırası ile 46 (18-70), 5 (1-15) ve 28 (19-50) yıl olarak bulundu. Grupları arası gözlenen yaş farkı çoklu grup karşılaştırmaları anlamlı olarak bulundu (Şekil 4.1, $p<0.001$).

Elli-beş alıcıya canlı vericili karaciğer nakli yapıldı. Ancak bu hastalardan 3 tanesine erken dönemde primer non-fonksiyon ($n=1$) ve hepatik arter trombozuna bağlı ($n=2$) greft yetmezliği nedeniyle kadaverik retransplantasyon yapıldı. Retransplantasyon yapılan hastaların hepsi de erişkin hastalardı. Erişkin ve çocuk alıcıların son dönem karaciğer yetmezliği nedenleri Şekil 4.2'de özetlenmiştir. Erişkinlerde en sık gözlenen etiyoloji sırası ile HBV (beraberinde HCC olan olgular da dâhil olmak üzere) (%31) ve kriptojenik karaciğer sirozuydu (%31). Çocuklarda en sık gözlenen etiyoloji kriptojenik karaciğer sirozu (%30) idi. Çocuklarda ortalama MELD/PELD skoru 21,2 (17-26,6) arasında değişmekte iken erişkinlerde ortalama MELD skoru 17,9 (9,2) olarak bulundu. Hastalık şiddetini göstermesi açısından erişkin ve çocukların MELD skoru karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,155$). Objektif olabilmek adına erişkin ve pediatrik grupta Child-Pugh skorları değerlendirildiğinde erişkin ve çocuk hastalarda sırası ile 9 (5-13) ve 9 (8-13) olarak bulundu ($p=0,863$). Çocukların ve erişkinlerin ortalama vücut kitle indeksleri sırası ile 17,4 (14,7-20,45) kg/m^2 ve 25,5 (77-35,8) kg/m^2 arasında değişmekteydi. Beklenildiği gibi çalışmamıza dâhil edilen erişkin alıcıların %83,3'üne sağ lob grefti takılırken çocuklarda %90'una sol veya segment 2-3 greft takıldı. Takılan greftlerin cinsleri ve oransal dağılımı Şekil 4.3'de özetlenmiştir. Takılan ortalama greft ağırlıkları çocuk ve erişkin hastalarda sırası ile 300 (195-690) gram ve 730 (400-1650) gram arasında değişmekteydi.

Donörlerin ortalama vücut kitle indeksi 23,8 (16-29) kg/m^2 idi. Çıkan greftlerin ortalama ağırlığı 755 (375-1155) gramdı. Ortalama geride kalan karaciğer ağırlıkları vücut

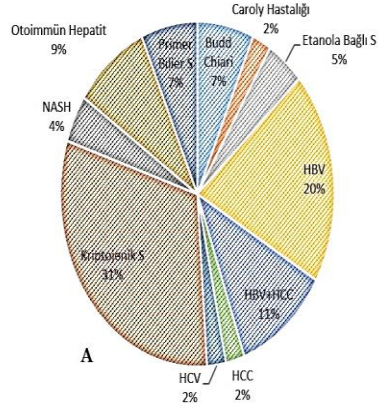
ağırlıklarının %31,5 (%29-71) arasında değişmekteydi. Donörlerde uygulanan donör hepatektomilerin oransal dağılımı Şekil 4.4’de özetlenmiştir.



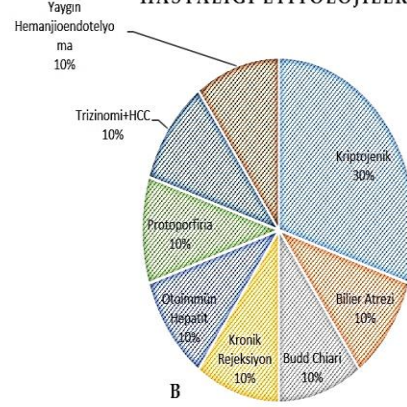
Şekil 4.1. Çocuk alıcılar, erişkin alıcılar ve vericilerin yaşlarının dağılımı

Grupların tüm demografik, klinik ve özgün laboratuvar bulguları Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

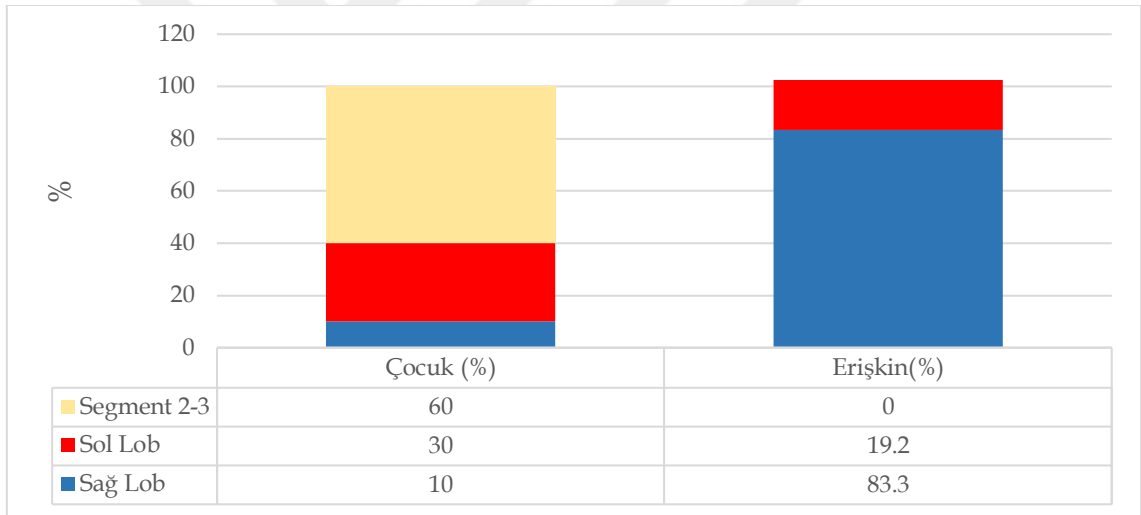
ERİŞKİNLERDE SON DÖNEM KARACİĞER HASTALIĞI ETİYOLOJİLERİ



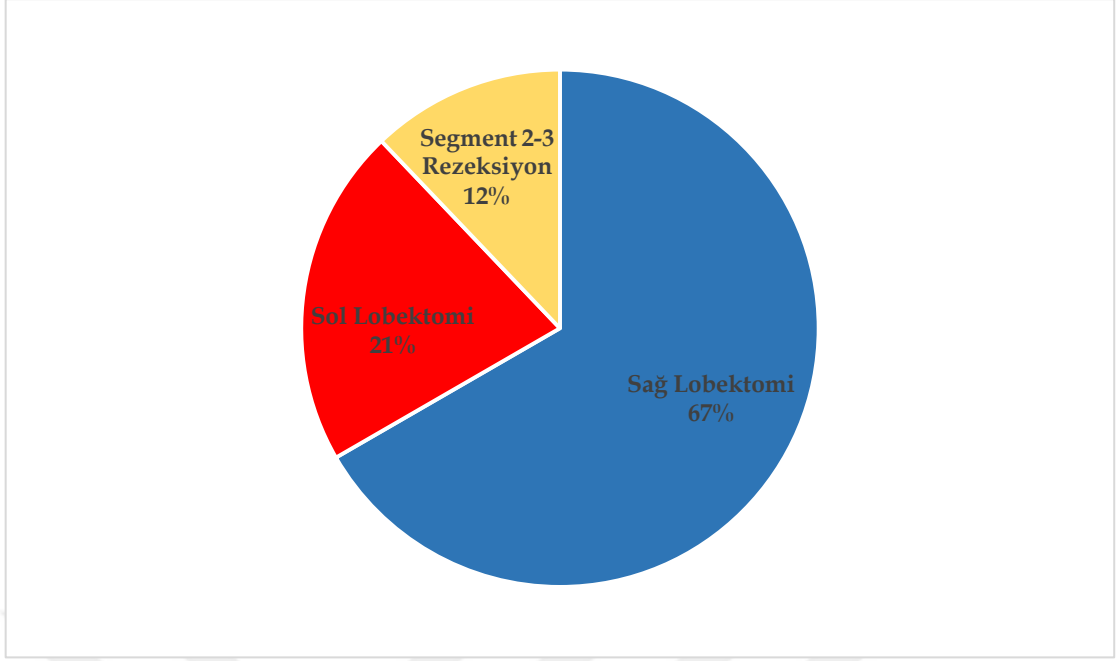
ÇOCUKLARDA SON DÖNEM KARACİĞER HASTALIĞI ETİYOLOJİLERİ



Şekil 4.2. Erişkin (A) ve çocuk (B) hastalarda son dönem karaciğer rahatsızlığı etiyojilerinin dağılımı. Kısaltmalar: HBV: Hepatit B virüsü, HCC: Hepatoselüler Kanser NASH: Alkole bağlı olmayan steatohepatitis



Şekil 4.3. Çocuk ve Erişkin Hastalarda Kullanılan Karaciğer Greftlerin Cinsi Ve Oransal Dağılımı



Şekil 4.4. Donörlerde uygulanan donör hepatektominin oransal dağılımı

4.2. Donör ve Alıcıların Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

4.2.1. Yağ Asidi Bağlayan Proteinlerin Donör ve Alıcılarda Karşılaştırılması

Donörler ve alıcılara ait FABP'lerin karşılaştırılması Tablo 4.1'de verilmiştir. FABP düzeyleri sağlıklı kontrol olarak seçilen donörlerde ve son dönem karaciğer rahatsızlığı olan bireylerde ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1., 8. ve 30.günlerde istatistiksel olarak anlamlılık ifade edecek kadar farklılık göstermemiştir. A-FABP, I-FABP, L-FABP'nin donör ve alıcılarda ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1., 8., 30.günlerdeki seyri grafik olarak sırası ile Şekil 4.5(A-C) ve Şekil 4.6(A-C)' de özetlenmiştir.

4.2.2 İnterlökin-6'nın Donör ve Alıcılarda Karşılaştırılması

Donör ve alıcılara ait IL-6 düzeyleri Tablo 4.1'de verilmiştir. IL-6 düzeyleri donörler ve alıcılar arasında ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1., 8. ve 30.günlere istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak kadar farklı bulunmadı. Donör ve alıcılar IL-6 düzeylerinin ameliyat öncesi ve sonrası dönemde seyirleri grafik olarak sırası ile Şekil 4.5 D ve Şekil 4.6 D'de özetlenmiştir.

4.2.3 Malonil Dialdehitin Donör ve Alıcılarda Karşılaştırılması

Donör ve alıcılara ait MDA düzeyleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir. Donörlerde ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1 ve 8. günlere ait MDA düzeyleri sırası ile 3,5 (0,53-11,8), 6,05 (1,32-13,68) ve 3,15 (1,32-61,84) nmol/mg protein idi. Buna karşın alıcılarda ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1 ve 8. günlere ait MDA düzeyleri sırası ile 8,1 (1,82-67,5), 13,24 (4,24-55,15) ve 12,29 (3,33-73,33) nmol/mg protein olarak bulundu. Tüm zaman dilimlerinde alıcılardaki MDA düzeyleri vericilerden istatistiksel olarak fazla olarak bulundu (tümü için $p<0.001$). Donör ve alıcılarda ameliyat öncesi ve sonrası dönemde MDA düzeylerinin grafik olarak özeti sırası ile Şekil 4.5 E ve Şekil 4.6 E’de verilmiştir.

4.3. Donör ve Alıcılarda Kan Sayımı ve Biyokimyasal Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hastalara ait tüm veriler Tablo 4.2’de özetlenmiştir. Böbrek işlevleri açısından değerlendirildiğinde BUN’un ameliyat öncesi ve ameliyattan sonra 1. ve 8. gün değerleri alıcı ve vericilerde ameliyat öncesi dönemde benzerken ameliyattan sonra alıcılarda istatistiksel olarak anlamlı olacak kadar yükselmiştir. Kreatinin ise ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1. günde alıcılarda anlamlı şekilde yüksek olarak bulundu ancak bu farklılık ameliyat sonrası 8. gün ortadan kayboldu.

Karaciğer işlevleri açısından değerlendirdiğinde, ALT, AST ameliyattan sonra 8. güne kadar alıcılarda anlamlı şekilde yüksek ancak bu fark 8. günde ortadan kalktı ve her iki grupta da benzer sonuçlar elde edildi. GGT’de ise tüm zaman dilimlerinde alıcılardaki değerler vericilerden yüksek olarak bulundu. ALP’de ameliyat öncesi dönemde alıcılarda belirgin olarak yüksek ALP değerleri ameliyattan sonra 1. günden itibaren her iki grupta da benzerdi. Benzer şekilde T.Bilirubin ve D.Bilirubin değerleri tüm zaman dilimlerinde alıcılarda anlamlı şekilde yüksekti.

Hematolojik verilere bakıldığında INR değerleri tüm zaman dilimlerinde alıcılarda anlamlı olarak yüksek iken Hb ve Plt değerleri tüm zaman dilimlerinde alıcılarda daha düşük olarak saptandı. WBC değerlerine bakıldığında ameliyat öncesi ve ameliyattan sonraki 1. günde alıcılarda anlamlı şekilde yüksek iken bu farkın ameliyattan sonraki 8. günde ortadan kalktığı gözlemlendi.

4.4. Özgün Parametrelerin Grup İçi Karşılaştırılması

4.4.1. Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinlerin Serum Düzeyinin Donörlerdeki Seyrinin Değerlendirilmesi

I-FABP ($p=0,001$), A-FABP ($p=0,009$), L-FABP ($p=0,005$) bakılan tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlı olacak kadar değişim gösterdi. Donörlere ait veriler Şekil 4.5. A-C’de özetlenmiştir.

4.4.2. IL-6 ve MDA Serum Düzeylerinin Donörlerdeki Seyrinin Değerlendirilmesi

IL-6 donörlerde ameliyat öncesi dönemden ameliyattan sonraki 30. güne kadar incelendiğinde tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak anlamlılık gösterecek kadar arttığı tespit edildi ($p<0,001$, Şekil 4.5. D).

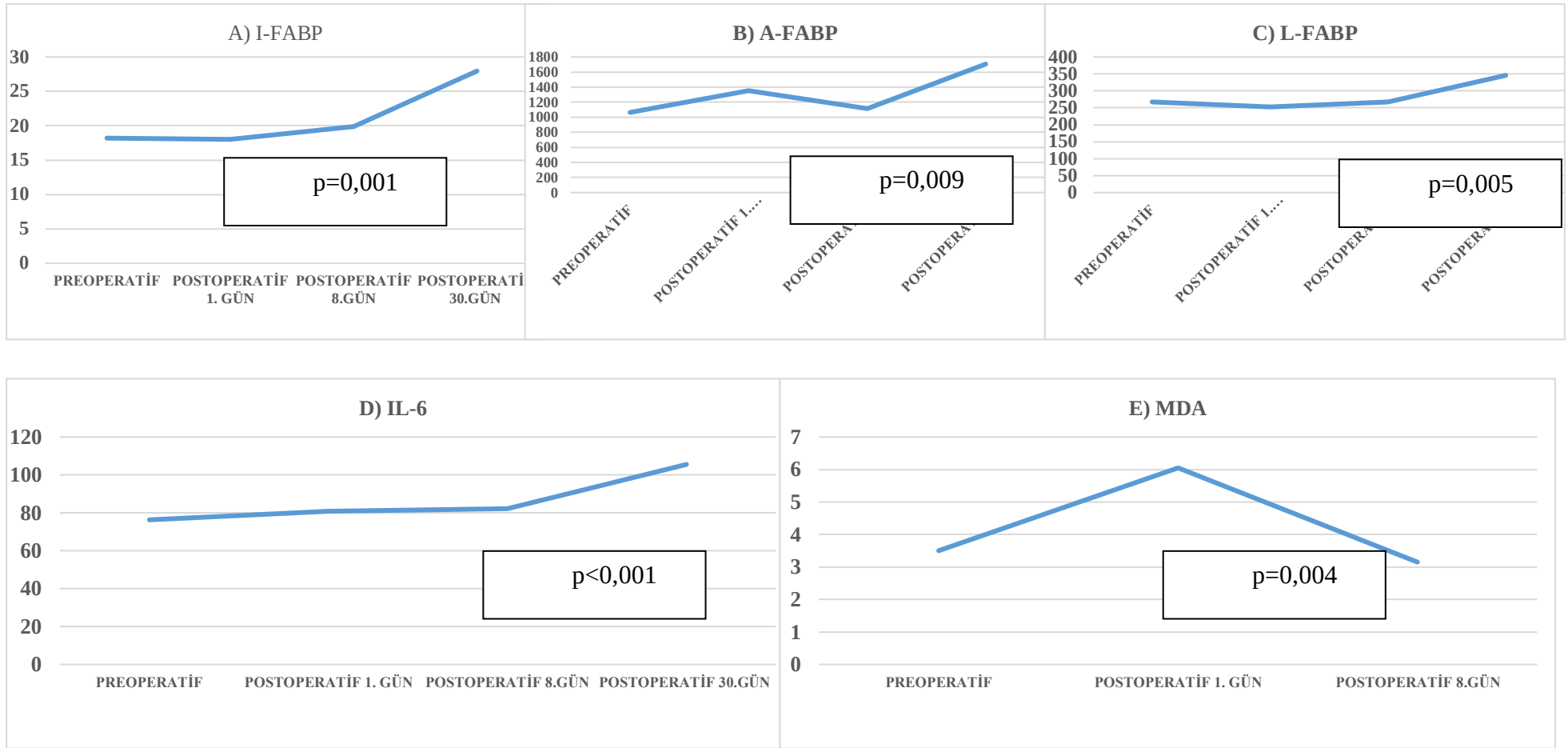
MDA’nın ise ameliyattan önceki serum düzeyi ile karşılaştırıldığında ameliyattan sonraki 1. günde anlamlı şekilde arttığı ve daha sonra ameliyattan önceki değerlerine gerilediği görüldü ($p=0,004$, Şekil 4.5. E).

4.4.3. Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler, IL-6 ve MDA’nın Alıcılardaki Serum Düzeyinin Seyrinin Değerlendirilmesi

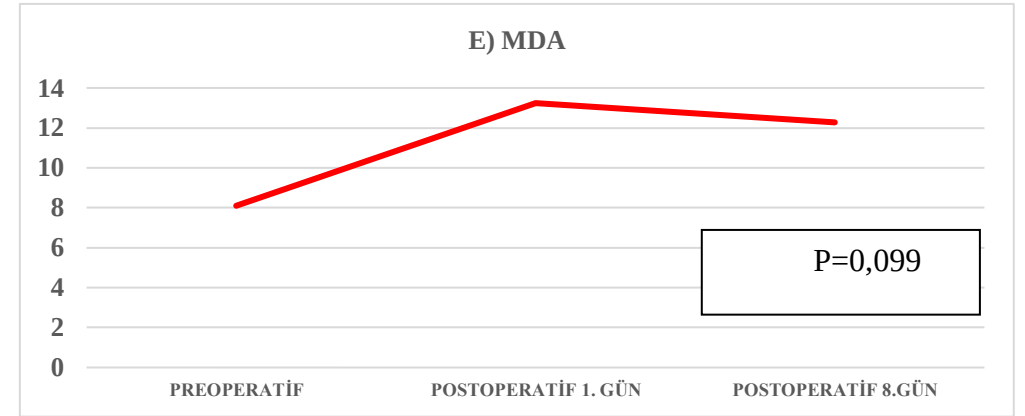
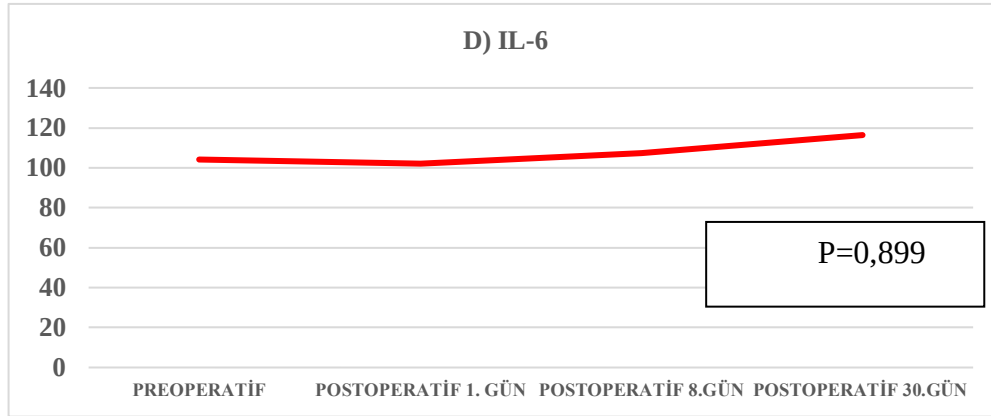
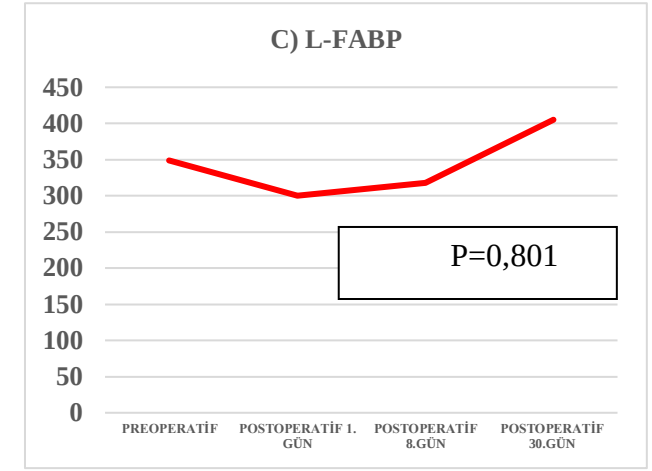
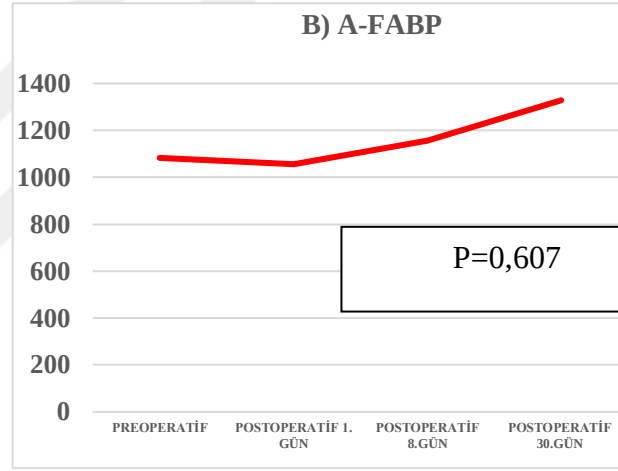
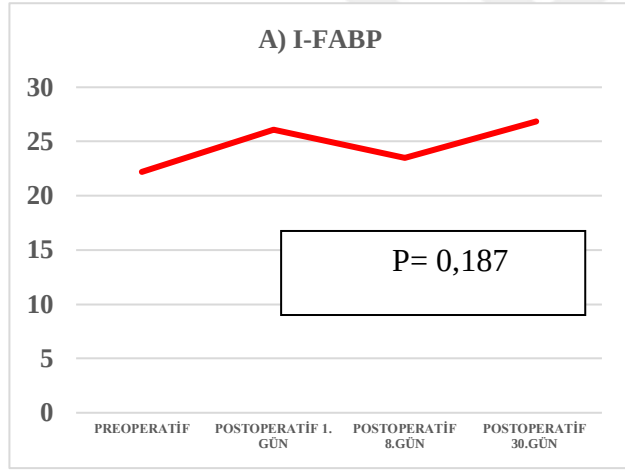
Bakılan tüm parametreler alıcılarda ameliyattan önce ve ameliyattan sonraki 1., 8. ve 30. günlerde istatistiksel olarak anlamlı olacak kadar değişim göstermemiştir. Bu veriler Şekil 4.6 A-E’de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Olgu ve kontrollerde demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin özeti

	DONÖR	ALICI	P değeri
Yaş	28 (19-50)	43(1-70)	0,015
Cinsiyet			0,58
<i>Kadın</i>	13(%39,4)	25 (%45,5)	
<i>Erkek</i>	20(%60,6)	30 (%54,5)	
BMI	23,7(16,4-33,7)	22,8(7,7-35,8)	0,793
MELD	NA	18,3(9,2-41,8)	NA
I-FABP Preop	18,2(4,72-84)	22,2(2,4-84)	0,398
A-FABP Preop	1064(477-4200)	1084(1-4200)	0,497
L-FABP Preop	268(148-1008)	349(1,5-1008)	0,410
IL-6 Preop	76,3(35,3-336)	104,3(0,37-336)	0,530
MDA Preop	3,5(0,53-11,8)	8,1(1,82-67,5)	0,000
I-FABP (POD1)	18,02(4,21-84)	26,07(2,57-84)	0,196
A-FABP (POD1)	1351,09(516,07-4200)	1056(2,66-4200)	0,211
L-FABP (POD1)	252,64(5,44-1008)	300,1(19,48-1008)	0,407
IL-6 (POD1)	80,96(44,3-336)	102,08(1,98-336)	0,500
MDA (POD1)	6,05(1,32-13,68)	13,24(4,24-55,15)	0,000
I-FABP (POD8)	19,88(5,2-84)	23,47(2,4-84)	0,720
A-FABP (POD8)	1113,86(493,6-4200)	1155,44(29,78-4200)	0,892
L-FABP (POD8)	267,4(19,42-1008)	317,7(11,48-1008)	0,187
IL-6 (POD8)	82,11(42,52-336)	107,43(15,11-336)	0,179
MDA (POD8)	3,15(1,32-61,84)	12,29(3,33-73,33)	0,000
I-FABP(POD30)	27,96(5,34-84)	26,85(6,56-84)	0,771
A-FABP(POD30)	1705,32(351,6-4200)	1328,46(387,4-4200)	0,353
L-FABP(POD30)	345,77(99,4-1008)	405,11(146,86-1008)	0,498
IL-6 (POD30)	105,54(52,58-336)	116,39(5,21-336)	0,951



Şekil 4.5. Sağlıklı kontrollerde donör heptektomi sonrası A. I-FABP, B. A-FABP, C. L-FABP, D. IL-6, E. MDA özgün parametrelerinin ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemlerdeki değişimi.



Şekil 4.6. Alıcılarda karaciğer nakli sonrası A. I-FABP, B. A-FABP, C. L-FABP, D. IL-6, E. MDA özgün parametrelerinin ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemlerdeki değişimi.

Tablo 4.2. Donör ve alıcılarda kan sayımı ve biyokimyasal analiz sonuçları

	DONÖRLER	ALICILAR	p değeri
Preoperatif Hb	15,25 (14,4-16,1)	10,3 (9,1-18)	<0,001
PO 1. gün Hb	14,75 (14,5-15))	9,5 (8,6-11,7)	<0,001
PO 8.gün Hb	12,2 (11,7-12,7)	8,4 (7,3-9,8)	<0,001
Preoperatif Plt	232000 (219000-249000)	258000 (84000-556000)	<0,001
PO 1. gün Plt	237000 (196000-278000)	69000 (30000-212000)	<0,001
PO 8.gün Plt	247500 (166000-329000)	62000 (32000-108000)	<0,001
Preoperatif WBC	6,515 (5.82-7.21)	10,2 (4,5-17,4)	0,005
PO 1. gün WBC	16,515 (11,4-21,63))	18,6 (7,02-50)	0,037
PO 8.gün WBC	8,895 (7,2-10,6)	12,3 (6,2-16,8)	0,586
Preoperatif INR		1,23 (1,02-2,1)	<0,001
PO 1. gün INR	1,5 (1,2-1,8)	2,94 (1,9-9,8)	<0,001
PO 8.gün INR	1,165 (1,05-1,28)	1,48 (1,06-1,88)	<0,001
Preoperatif AST	16,5 (15-18)	27 (16-51))	<0,001
PO 1. gün AST	267,5 (266-269)	609 (40-1907)	<0,001
PO 8.gün AST	79 (33-15)	42 (15-114)	0,314
Preoperatif ALT	15,5 (14-17)	26 (7-49)	<0,001
PO 1. gün ALT	313,5 (312-315)	494 (6-1720)	0,002
PO 8.gün ALT	132,5 (48-217)	96 (36-173)	0,336
Preoperatif GGT	14,5 (11-18)	54 (21-349)	<0,001
PO 1. gün GGT	157,5 (89-226)	27 (17-124)	0,002
PO 8.gün GGT	123,5 (92-155)	139 (28-456)	0,039
Preoperatif ALP	66 (56-76)	99 (54-433)	<0,001
PO 1. gün ALP	86 (76-96)	43 (20-195)	0,799
PO 8.gün ALP	130,5 (128-133)	112 (42-314)	0,382
Preoperatif T.Bil	0,49 (0,38-0,60)	0,98 (0,33-2,8)	<0,001
PO 1. gün T.Bil	2,905 (2,55-3,26)	8,07 (2,61-11,6)	<0,001
PO 8.gün T.Bil	1,4 (1,23-1,57)	6,04 (2-17,3)	<0,001
Preoperatif D.Bil	0,21 (0,17-0,25)	0,7 (0,17-1,04)	<0,001
PO 1. gün D.Bil	1,51 (1,3-1,72)	4,16 (1,71-6,3)	<0,001
PO 8.gün D.Bil	0,75 (0,65-0,85)	3,04 (1,42-12,03)	<0,001
Preoperatif BUN	15,01 (13,06-16,42)	12,3 (6,12-17)	0,307
PO 1. gün BUN	12,725 (10,7-14,75)	15 (6,7-47)	<0,001
PO 8.gün BUN	11,125 (10,1-12,15)	17,1 (2,6-36,7)	<0,01
Preoperatif Kr	0,745 (0,74-0,75)	0,68 (0,47-0,81)	0,011
PO 1. gün Kr	0,895 (0,67-1,12)	1,06 (0,47-2)	0,011
PO 8.gün Kr	0,605 (0,6-0,61)	0,68 (0,27-2,48)	0,29
Preoperatif Alb		3 (1,9-4,4)	<0,001
PO 1. gün Alb	3,45 (3,2-3,7)	3,1 (2,4-3,9)	0,001
PO 8.gün Alb	3,4 (3,2-3,6)	3,2 (2,4-3,7)	0,179

Kısaltma ve birimler: Hb (g/dL): hemoglobin, Plt (korpüskül/mm3): Trombosit, WBC (hücre/mm3): Lökosit, INR (%): Uluslararası normalize oran AST (IU/mL)):

Aspartat amino transferaz, ALT (IU/mL)): Alanine amino transferaz, GGT(IU/mL)): γ -glutamil transferaz, ALP (IU/mL)): Alkalen fosfataz T.Bil (mg/dL): Total Bilirubin, D.Bil (mg/dL): Direkt Bilirubin, BUN (mg/dL): Kan üre nitrojeni, K_r (mg/dL): Kreatinin, Alb (g/dL): Albümin

4.5. Komplike Olan ve Olmayan Alıcıların Demografik Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırılması

Komplike olan ve olmayan alıcıların verileri Tablo 4.3’de özetlenmiştir. Komplike olan ve olmayan alıcıların demografik, klinik ve ameliyata ait verileri birbirine benzerdi. Aynı şekilde karaciğer işlevlerini gösteren standart biyokimyasal verileri iki grup arasında istatistiksel anlamlılığa neden olacak kadar farklı değildi.

Özgün parametrelere bakıldığında ise, ameliyat öncesi A-FABP (2091,45 (305,5-4200) vs 885 (418,2-1351,8) $p=0,024$) ve L-FABP’ın (479,8 (68,3-1008) vs 252,5 (152,4-352,3) $p=0.042$) komplike olan alıcılarda ameliyat öncesi dönemde anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Diğer zaman dilimlerinde bu belirtilen iki parametrenin düzeyi anlamlı olarak farklı bulunmadı. Diğer özgün parametrelerde belirtilen zaman dilimlerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak I-FABP’ın düzeylerinin ameliyat öncesi dönemde komplike olan alıcılarda olmayanlara göre daha fazla olma eğilimi mevcuttu (39,48 (2,48-84) vs 14,6(6,9-22,45), $p=0,084$).

Komplikasyonlar ayrı ayrı gruplandırılarak incelendiğinde özgün parametrelerin vasküler, bilier komplikasyonlarda ve mortalite gelişen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede değişmediği gözlemlendi (Tablo 4.4, Tablo 4.5 ve Şekil 4.7). Ancak kanama ile tekrar ameliyat edilen olgularda ameliyat öncesi I-FABP, A-FABP, L-FABP tekrar ameliyat ihtiyacı olmayan olgulara göre anlamlı şekilde yüksek bulundu (Tablo 4.6)

Tablo 4.3. Komplike olan ve olmayan alıcıların özgün parametrelerin zaman dilimlerine göre dağılımı

	KOMPLİKE OLAN ALICI	NORMAL ALICI	SEYİRLİ	P değeri
Yaş (yıl)	43 (8-70)	49(30-61)		0,19
Cinsiyet				0,85
<i>Kadın</i>	21(%45,7)	4 (%44,4)		
<i>Erkek</i>	25(%54,3)	5 (%55,6)		
BMI (kg/m2)	23,9 (7,7-35,8)	23 (20,76-28,89)		0,59
MELD	40,4 (10,6-41,8)	16,5 (9,2-32,1)		0,51
Child-Pugh	9 (5-13)	9 (5-13)		0,95
Greft ağırlığı (g)	730 (260-1650)	660 (400-940)		0,62
Ameliyat süresi(dk)	530 (190-1002)	540 (435-750)		0,35
Soğuk İskemi süresi (dk)	108 (44-365)	79 (37-112)		0,057
Sıcak İskemi Süresi (dk)	52,5 (22-95)	65 (15-107)		0,68
İntraoperatif Kanama miktarı (ml)	500 (50-5000)	500 (200-2000)		0,41
İntraoperatif Assit miktarı (ml)	250 (0-13000)	500 (0-14000)		0,68
I-FABP Preoperatif	39,48 (2,48-84)	14,6(6,9-22,45)		0,084
I-FABP (POD1)	40,5 (12,8-84)	19,27 (9,43-29,12)		0,165
I-FABP (POD8)	23,85 (10,2-84))	18,3 (17,86-18,76)		0,410
I-FAP-(POD30)	21,4 (10,2-84)	13 (12-14)		0,448
A-FABP Preoperatif	2091,45 (305,5-4200)	885 (418,2-1351,8)		0,024
A-FABP (POD1)	1730 (426,8-4200)	881,8 (668,3-1095,)		0,38
A-FABP (POD8)	1187,6 (697,43-4200)	964 (943,1-985,03)		0,68
A-FABP (POD30)	1328,5 (634,14-4200)	745,8 (720,2-771,4)		0,72
L-FABP Preoperatif	479,8 (68,3-1008)	252,5 (152,4-352,3)		0,042
L-FABP (POD1)	547,6 (110,2-1008)	243,9 (204,6-283,2)		0,288
L-FABP (POD8)	344,2 (215,1-1008)	256,9 (243,9-270)		0,588
L-FABP(POD30)	313,02 (207,8-1008)	243,2 (200,1-286,2)		0,868
IL-6 Preoperatif	135,01 (24,9-336)	89,9 (38,9-140,9)		0,103
IL-6 (POD1)	166,9 (51,5-336)	90,1 (48,9-131,3)		0,271
IL-6 (POD8)	107,4 (54,7-336)	77,7 (70,1-85,3)		0,410
IL-6 (POD30)	115,8 (26-336)	77,5 (61,01-94,13)		0,838
MDA Preoperatif	13,7 (2,12-50,30)	3,9 (2,9-4,8)		0,255
MDA (POD1)	17,1 (7,3-55,2)	7,3 (5,7-8,9)		0,476
MDA (POD8)	16,9 (4,9-67,6)	16,2 (7,8-24,6)		0,098
ALT Preoperatif	43 (7-585)	25 (16-54)		0,099
ALT (POD1)	423 (61-1720)	284 (156-1743)		0,585
ALT (POD8)	109 (24-760)	91 (36-169)		0,323
ALT (POD30)	65 (11-307)	44 (15-362)		0,513
AST Preoperatif	80 (16-581)	40 (22-77)		0,069
AST (POD1)	387 (15-1907)	255 (154-2776)		0,285
AST (POD8)	45 (17-288)	35 (15-94)		0,266

AST (POD30)	34 (10-161)	27 (11-134)	0,913
GGT Preoperatif	83 (21-459)	46 (13-349)	0,109
GGT (POD1)	58 (5-255)	46 (19-124)	0,811
GGT (POD8)	168 (22-624)	110 (28-516)	0,335
GGT (POD30)	133 (30-743)	91 (70-261)	0,397
T.Bil Preoperatif	2,1 (0,33-34)	2,2 (0,95-20,7)	0,617
T.Bil (POD1)	7,1 (2,2-20,1)	4,1 (3,2-11,7)	0,228
T.Bil (POD8)	4,7 (0,87-23)	2,2 (1,2-14,4)	0,311
T.Bil (POD30)	1 (0,33-10,9)	0,75 (0,45-1,5)	0,238
D.Bil Preoperatif	1,2 (0,17-25,9)	0,95 (0,46-10,6)	0,165
D.Bil (POD1)	3,4 (0,5-10,4)	2,4 (0,83-7,5)	0,169
D.Bil (POD8)	2,9 (0,26-12,1)	1,4 (0,5-10)	0,266
D.Bil (POD30)	0,53 (0,17-7,1)	0,46 (0,28-0,72)	0,413
INR Preoperatif	1,4 (1-2,78)	1,3 (1,15-2,34)	0,750
INR (POD1)	2,5 (1,5-9,8)	2,9 (1,8-4,6)	0,432
INR (POD8)	1,3 (1,01-1,9)	1,2 (1,1-1,7)	0,473
INR (POD30)	1,08 (0,9-2,56)	1,08 (0,98-1,15)	0,765



Tablo 4.4. Vasküler komplikasyon gelişen ve gelişmeyen alıcılardaki özgün parametrelerin zaman dilimlerine göre dağılımı

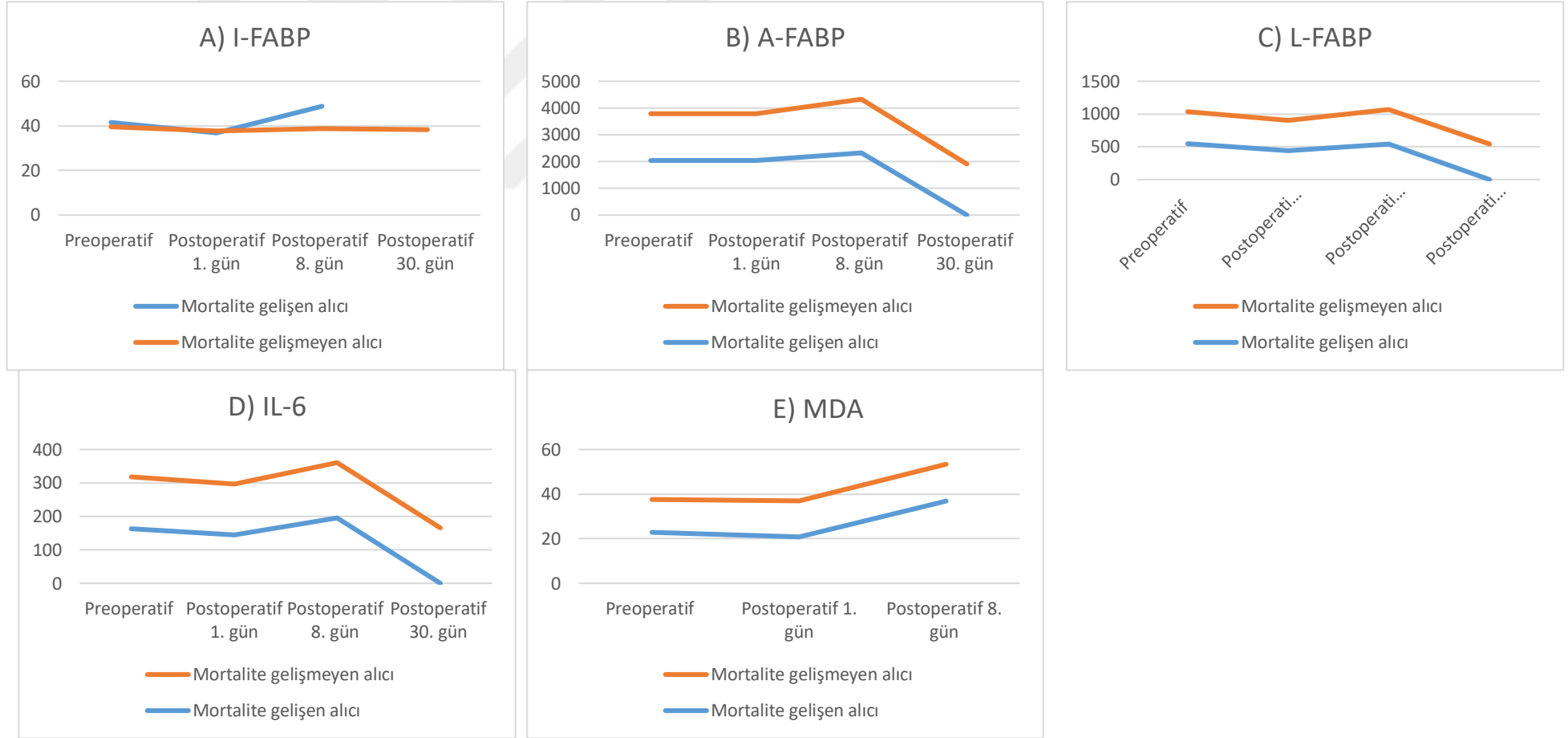
	Vasküler Komplikasyon Gelişen Alıcılar			Vasküler Komplikasyon Gelişmeyen Alıcılar			p değeri
	Median	Minimum	Maksimum	Median	Minimum	Maksimum	
IFABP (Preop)	29,5	2,4	84	21,8	2,8	84	0,778
AFABP (Preop)	1634,7	305,4	4200	1040,4	1	4200	0,408
LFABP (Preop)	413	75,6	1008	290	1,5	1008	0,529
IL-6 (Preop)	147,6	11,9	336	102,1	0,37	336	0,694
MDA (Preop)	7,2	2,97	31,9	9,7	1,8	67,5	0,652
IFABP (POD1)	32	12,7	84	22,6	2,5	84	0,819
AFABP (POD1)	1298,6	44,8	4200	986,9	2,6	4200	0,817
LFABP (POD1)	332,1	19,4	1008	300	29,3	1008	0,550
IL-6 (POD1)	143,2	12,8	336	99,6	1,9	336	0,852
MDA (POD1)	10,6	8,9	32,7	13,6	4,2	55,1	0,427
IFABP (POD8)	23	10,3	29,7	23,5	2,4	84	0,517
AFABP (POD8)	1002	756	1199,8	1310,7	29,7	4200	0,347
LFABP (POD8)	260,3	232,3	327,7	401,4	11,4	1008	0,202
IL-6 (POD8)	85,3	69,8	133,8	117,7	15,1	336	0,347
MDA (POD8)	13,7	7,8	33,2	12,1	3,3	73,3	0,667
IFABP(POD30)	15,7	12,8	39,5	30,3	6,5	84	0,331
AFABP(POD30)	771,3	634,1	2644,1	1408,6	387	4200	0,166
LFABP(POD30)	234,8	200,1	493,8	522,6	146,8	1008	0,025
IL-6 (POD30)	69,6	61,0	142,9	137,2	5,2	336	0,157

Tablo 4.5. Bilier komplikasyon gelişen ve gelişmeyen alıcılardaki özgün parametrelerin zaman dilimlerine göre dağılımı

	Bilier Komplikasyon Gelişen Alıcılar			Bilier Komplikasyon Gelişmeyen Alıcılar			p değeri
	Median	Minimum	Maksimum	Median	Minimum	Maksimum	
IFABP (Preop)	37,4	2,8	84	20,9	2,4	84	0,440
AFABP (Preop)	1091,4	5,8	4200	959,7	1	4200	0,496
LFABP (Preop)	464,9	1,5	1008	287	38,9	1008	0,392
IL-6 (Preop)	112,5	0,37	336	98,9	2,7	336	0,430
MDA (Preop)	13,2	2,1	53,3	7,5	1,8	67,5	0,964
IFABP (POD1)	39,8	12	84	22,5	2,5	84	0,271
AFABP (POD1)	1127	2,6	4200	986,9	44,8	4200	0,871
LFABP (POD1)	300,1	29,3	1008	292	19,4	1008	0,716
IL-6 (POD1)	112,9	1,9	336	101,6	12,8	336	0,594
MDA (POD1)	13,5	4,2	28,1	12,4	5,7	55,1	0,570
IFABP (POD8)	23,8	2,4	84	20,8	8,5	84	0,359
AFABP (POD8)	1243	190,3	4200	1065,2	29,7	4200	0,722
LFABP (POD8)	364,5	38,8	1008	307,2	11,4	1008	0,720
IL-6 (POD8)	119,2	15,1	336	87,8	17,7	336	0,480
MDA (POD8)	10,8	4,8	47,8	13,8	3,33	73,3	0,358
IFABP(POD30)	30,3	9,4	84	22,4	6,5	84	0,626
AFABP(POD30)	1498,2	387,4	4200	864	544,9	4200	0,138
LFABP(POD30)	501,4	185,4	1008	287,9	146,8	1008	0,365
IL-6 (POD30)	128,4	26	336	94,1	5,21	336	0,631

Tablo 4.6. Relaparotomi yapılan ve yapılmayan alıcılardaki özgün parametrelerin zaman dilimlerine göre dağılımı

	Relaparotomi Yapılan Alıcılar			Relaparotomi Yapılmayan Alıcılar			P değeri
	Median	Minimum	Maksimum	Median	Minimum	Maksimum	
IFABP (Preop)	71,29	10,61	84	20,96	2,48	84	0,023
AFABP (Preop)	2111,19	77,8	4200	849,98	1	4200	0,015
LFABP (Preop)	1008	167,48	1008	290,62	1,56	1008	0,043
IL-6 (Preop)	224,25	11,93	336	93,95	0,37	336	0,094
MDA (Preop)	8,18	1,82	67,58	8,18	2,12	62,12	0,899
IFABP (POD1)	49,78	8,8	84	21,09	2,57	84	0,058
AFABP (POD1)	2259,87	44,82	4200	922,44	2,66	4200	0,056
LFABP (POD1)	653,27	19,48	1008	290,62	1,56	1008	0,058
IL-6 (POD1)	215,5	12,87	336	93,2	1,98	336	0,079
MDA (POD1)	13,24	6,06	55,15	13,43	4,24	46,67	0,978
IFABP (POD8)	23,38	8,55	84	23,57	2,4	84	0,930
AFABP (POD8)	1310,70	29,78	4200	994,76	190,34	4200	0,324
LFABP (POD8)	327,71	94,89	1008	307,68	11,48	1008	0,970
IL-6 (POD8)	133,83	17,75	336	92,55	15,11	336	0,725
MDA (POD8)	15,4	5,41	67,58	11,21	3,33	73,33	0,255
IFABP(POD30)	34,64	6,56	84	19,96	9,41	84	0,528
AFABP(POD30)	1562,38	544	4200	1042,64	387,43	4200	0,305
FABP(POD30)	509,09	146,86	1008	295,39	185,48	1008	0,717
IL-6 (POD30)	140,43	5,21	336	102,89	15,11	336	0,560



Şekil 4.7. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalarda özgün parametrelerin zaman içindeki değişimi

5. TARTIŞMA

Karaciğer naklinin tarihsel süreci değerlendirildiğinde artan organ ihtiyacını karşılayacak yeterli organ bulunmaması nedeniyle çeşitli yöntemler geliştirilmiştir (2). Karaciğer nakli için organ bekleme listelerindeki hasta artışı ve yeterli organın bulunamayışı mevcut greftlerin en etkin şekilde kullanımının önemini arttırmıştır. Bunun yanında merkezin deneyimine bağlı olarak daha önce kullanılmayan ancak teknik ve hasta bakımındaki ilerlemelere paralel olarak çok acil durumlarda kullanılmaya başlanan marjinal greftler ile daha fazla hastaya karaciğer nakli için greft sunulmaktadır. Marjinal donör greftlerinin daha etkin kullanımı için karaciğer naklinde IRI mekanizmalarının anlaşılması, önleyici mekanizmaların geliştirilmesi çok önemlidir.

Hepatik I/R, oksidatif stresi ve bağışıklık tepkisini tetikleyen iskeminin ardından reperfüzyon nedeniyle oksidatif doku hasarı ile karakterize edilen bir süreçtir (74). Karaciğer naklinde IRI'yi yönetmek klinik uygulamada önemli ve artan bir sorun olmaya devam etmektedir (75). IRI'ye maruz kalan greftler primer işlevsizlik, gecikmiş veya tam olamayan greft işlevi peroperatif ve postoperatif dönemdeki cerrahi farklı komplikasyonlara zemin hazırlaması gibi birçok nedenle karaciğer naklinin morbidite ve mortalitesi üzerine etki etmektedir (5). Ye ve arkadaşlarının (75) yapmış olduğu bir çalışmada ciddi iskemi-reperfüzyon hasarı, transplant başarısızlığının ana nedeni olarak değerlendirilmiştir.

Karaciğer naklinin sonuçlarına, birbirine bağımlı ve birbirinden bağımsız birçok faktör etki etmektedir. Bunlar arasındaki bağlantıların aydınlatılması sonuçların iyileştirilmesine önemli katkılar sağlayacaktır. Dolayısıyla bu açıdan bakıldığında, IRI irdelendikçe greft üzerinde olumsuz etkileyen diğer faktörlerin de açıklanmasına yardımcı olacaktır.

Karaciğer nakli sonrası komplikasyonların öngörülebilmesi için kullanılabilecek biyobelirteçler klinisyenlerin karar verme süreçlerine önemli katkıları olacağı kesindir. Birçok araştırma yapılmasına rağmen rutin kullanılan herhangi bir biyobelirteç bulunamamıştır.

Yağ asidi bağlayan protein ailesinden olan A-FABP, L-FABP, I-FABP mezenter iskemi, sepsis ve kronik karaciğer yetmezliği hastalıklarda arttığı gösterilmiştir (10,11,14). Bir alt grupta FABP birden çok organda bulunabileceği gibi, bazı dokularda

birden çok FABP alt grubu da salgılanabilir. Bağırsak, karaciğer, yağ ve kas dokusu yüksek yağ asidi metabolizmasına sahip olduğu için yüksek FABP düzeylerine sahiptirler. Serum plazma düzeyleri iskemi gibi bazı patofizyolojik etkiler ile artar (38). FABP eksikliğinde TNF-a, IL-1, IL-6 ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi sitokinlerin üretiminin baskılandığı gösterilmiştir (37). Bu durum FABP ailesine mensup proteinlerin immün yanıtı baskılayıcı etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir.

Yamamoto ve arkadaşlarının (39) yapmış olduğu bir çalışmada böbrek nakli sonrası iskemik-reperfüzyon hasarına bağlı artan idrar L-FABP düzeyi ile peritübüler kapiller kan akışı, nakledilen böbreğin iskemik süresi ve hastanede kalış süresi arasında doğrudan anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Gelecekte akut iskemik hasarın bir biyolojik belirteci olabileceği vurgulanmıştır. İdeal bir biyobelirtecin özelliklerini; cinsiyetler ve etnik gruplar arasında tutarlı, ucuz, güvenli ve ölçümü kolay, invazif olmayan/minimal invazif, erken tanı için sensitif, hasarın derecesi ile orantılı olarak artabilen, risk belirlemede kullanabilen spesifik sınır değeri düzeyleri olan, prognozu ve tedavi yanıtını değerlendirebilen, ilaç etkileşimi olmayan şeklinde özetleyebiliriz.

Karaciğer naklinde FABP protein ailesinin iskemi ve reperfüzyon hasarını değerlendirmede ve bununla ilişkili komplikasyonların öngürülmesini sağlamada etkili olacağı kanısındayız. Ancak bu alanda yapılmış bizimki hasta debisine sahip bir çalışma mevcut değildir.

Enstitümüz yüksek debili bir CVKN merkezi olması nedeniyle, yaptığımız çalışmada A-FABP, L-FABP, I-FABP biyobelirteçleri IL-6, MDA başta olmak üzere diğer laboratuvar ve klinik verilerle birlikte değerlendirilerek, karaciğer naklindeki kullanım alanları geniş bir hasta kitlesinde araştırıldı. Bu çalışma CVKN alıcılarının ve donörlerin FABP düzeylerinin komplikasyonlarla ilişkisini, FABP'ı etkileyen faktörleri analiz ettiği için özgündür. Literatürde bu konuda yapılan ilk prospektif, olgu-kontrollü gözlemsel klinik çalışmadır.

I-FABP, akut bağırsak hasarının tespiti için plazma belirteci olarak önerilmiştir. Duodenum, jejunum, ileum, proksimal kolon ve distal kolondaki I-FABP doku içerikleri mevcuttur (41). Çalışmamızda I-FABP düzeyleri sağlıklı kontrol olarak seçilen donörlerde ve son dönem karaciğer rahatsızlığı olan alıcılarda karşılaştırıldığında ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1., 8. ve 30. günlerde istatistiksel olarak anlamlılık ifade edecek kadar farklılık göstermemiştir. Sonuçlarımız I-FABP'nin karaciğer

hastalıklarından daha az etkilendiğini göstermektedir. Son dönem karaciğer hastalıklarında seviyelerinin değişmemesi, I-FABP'nin esas olarak enterosit kaynaklı olması ile açıklanabilir. Ancak I- FABP düzeyinin karaciğer nakli hastalarında değişimini açıklamak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamızda donörlerde (kontrollerde) grup içi karşılaştırmada I-FABP düzeyleri giderek artmıştır. Ancak bu değişim alıcılarda (olgularda) gözlenmemiştir. Bu durum donörlerde canlı donör hepatektomi sonrası göreceli olarak portal akım dinamiklerinin değiştiği ve dolayısı ile splanknik alanda göllenmeye bağlı enterositlerin uyarılması ile I-FABP düzeyinin arttığı düşünülmektedir (76). Sağlıklı karaciğer implantasyonu sonrası alıcılarda var olan portal hipertansiyon düzeldiği için I-FABP düzeylerinin grup içi karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bir başka açıklamada FABP ailesinin genel olarak inflamatuvar yolakta oynadığı rol ile ilgili olabilir. Bir başka değişle, I-FABP düzeyleri karaciğer hastalarında, karaciğer mikroçevresinde olan kronik inflamatuvar sürecin ortadan kalkması nedeniyle alıcılarda tüm zaman dilimlerinde aynı kalmış olmasına karşın vericilerde hepatektomiye bağlı rejenerasyonun da tetiklediği inflamatuvar bir süreci tetiklemiş olabilir.

Krusinova ve arkadaşlarının (77) A-FABP ile ilgili yapmış olduğu derlemede A-FABP'nin metabolik sendrom, obezite ve ateroskleroz gelişimi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, A-FABP'nin insan fizyolojisi ve hastalığındaki rolünün açıklığa kavuşturulmadığına vurgu yapmışlardır. Masetti ve arkadaşlarına (78) göre A-FABP, karaciğer steatozu ile ters orantılıydı. A -FABP düzeyleri donörlerde ve son dönem karaciğer rahatsızlığı olan bireylerde ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1., 8. ve 30. günlerde istatistiksel olarak anlamlılık ifade edecek kadar farklılık göstermemiştir. I-FABP ile benzer olarak donörlerde A-FABP grup içi karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişim gösterirken alıcılarda anlamlı değişim gözlenmemiştir. A-FABP'nin JNK iletim yolağında görev aldığı bilinmektedir (79,80). Ayrıca parsiyel karaciğer rezeksiyonu sonrası proinflamatuvar yanıtın arttığını gösteren bazı çalışmalar mevcuttur ve özellikle inflamasyonun şiddeti ile komplikasyonlar arasındaki ilişki vurgulanmaktadır (81,82). Bizim çalışmamızda A-FABP düzeylerinin değişiminin donör ve alıcılarda farklı olmasını inflamatuvar yanıtındaki değişikliklere bağlamaktayız. Donörlerde hepatektomi sonrası proinflamatuvar bir uyarı sonucu A-FABP giderek artarken, alıcılarda karaciğer yetmezliğine bağlı kronik inflamasyon ortadan kalkmakta

ve bunun yanında ameliyat sonrası kullanılan immünsüpresiflerde akut inflamatuvar bir yanıtı baskılayarak A-FABP düzeylerinin azalmasına neden olmuştur.

L -FABP düzeyleri donörlerde ve son dönem karaciğer rahatsızlığı olan bireylerde ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1., 8. ve 30. günlerde istatistiksel olarak anlamlılık ifade edecek kadar farklılık göstermemiştir. Cakir ve arkadaşları (83) yapmış olduğu bir çalışmada, L-FABP'nin karaciğer nakli hastalarında erken hepatoselüler hasarın saptanması için bir tanısal belirteç olduğunu gösterdi ve L-FABP'nin akut karaciğer hasarı ile ilişkili olarak erken yükselen küçük bir molekül olduğunu belirtti. Ayrıca, kronik karaciğer hastalıklarının yanı sıra alkol veya ilaca bağlı toksisiteye sekonder gelişen akut karaciğer hasarında L-FABP düzeyleri yüksek bulunmuştur (41). Çalışmamızda, L-FABP'ın; her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da; alıcılarda donörlere göre daha yüksek düzeylere ulaşma eğilimi olduğu gözlenmiştir. L-FABP düzeyinin ameliyat öncesi yüksekliğinin karaciğer yetmezliği nedeniyle nakil öncesi oluşmuş hasardan kaynaklandığını hipotezi ile açıklanabilir. Wang ve arkadaşları (84) deneysel karaciğer rejenerasyonu modelinde yaptıkları çalışmanın sonucuna göre hepatik rejenerasyonda zaman ilerledikçe L-FABP gen ekspresyonun giderek arttığını göstermektedir. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre donörlerde L-FABP tüm zaman dilimlerinde giderek artmış olarak bulundu ve bu durum rejenerasyon sürecinin bir sonucu olarak değerlendirildi. Alıcılar heterojen bir grup olduğu için ve içinde komplike olan olguların olması nedeniyle L-FABP değişimlerinin donörlerdeki gibi olmadığı düşüncesindeyiz. Nakil sonrası L-FABP plazma seviyelerinin IRI'ye maruz kalan karaciğerlerin parankimal hücre hasarının derecesini ölçmek ve nakil sonrası canlılıklarını ve işlevlerini tahmin etmek için bir araç olarak öneren çalışmalar mevcuttur (85). Akbal ve arkadaşlarının (86) bir çalışmada, yüksek serum L-FABP düzeylerinin alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda devam eden karaciğer hasarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla IRI da olası açıklamalardan biri gibi görünmektedir.

IL-6 düzeyleri donörler ve alıcılar arasında ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1., 8. ve 30. günlerde istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak kadar farklı bulunmadı. Bu gözlemimiz hem alıcı hem de vericilerde ana pro-inflamatuvar yolların eşdeğer şekilde tetiklendiğini göstermektedir.

Recipientlerde ölçülen MDA ameliyat öncesi değeri ve ameliyat sonrası 1. gün, , 8. gün değerleri donörlerin aynı günkü değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak farkı bulunmuştur (P=000). Tüm zaman dilimlerinde alıcılardaki MDA

düzeyleri vericilerden istatistiksel olarak fazla olarak bulundu (tümü için $p<0.001$). Bu sonuç alıcılarda preop dönemden gelen oksidatif hasarı göstermektedir. Ayrıca kronik karaciğer rahatsızlıklarının tanısında etkin bir belirteç gibi görünmektedir.

Komplikasyon gelişen grupların sonuçlarını değerlendirdiğimizde, preoperatif ölçtüğümüz IFAP, AFAP, LFAP değerleri relaparotomi yapılan grup ile yapılmayan grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,023$, $p=0,015$, $p=0,043$). Bu sonuç IFAP, AFAP, LFAP ın preop yüksekliğinin karaciğer nakli sonrası yapılacak relaparotomiye öngörebildiğini göstermektedir. Çalışmamızın özgün sonuçlarından biri olan bu sonuç bizlere preoperatif değerlendirmede çok önemli katkılar sağlayacaktır. Başarılı bir karaciğer nakli için kapsamlı preoperatif değerlendirme ile cerrahi komplikasyonları öngörüp, strateji geliştirmek çok önemlidir.

Karaciğer nakli sonrası yapılan relaparotomilerle ilgili yapılan çalışmalarda relaparotomi nedenleri öngören belirteçler bulunamamıştır (87,88). Saidi ve arkadaşlarının (74) yapmış olduğu bir çalışmada IRI, koagülopatinin ana nedeni olarak bildirilmiştir. IRI'yi azaltma stratejilerinin karaciğer cerrahisi ve nakil sonrası pıhtılaşma bozukluğunu, kanamayı ve transfüzyon gereksinimini azalttığı ve dolayısıyla operasyonun mortalite ve morbiditesini azalttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda ağırlıklı koagülopatiyeye bağlı kanama nedeniyle relaparotomi yapılan hastalarda ameliyat öncesi FABP ailesinine ait bileşenlerin yüksek olduğunun bulunması bunun biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ve hekimlerin önlem almasını sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu araştırmaların FABP'ların karaciğer naklinin rutin klinik uygulamalarında yer almasına katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Ayrıca çalışmamızda, karaciğer hasarını saptamak için kullanılan L-FABP ile birlikte IFAP ve AFAP ın komplikasyon öngörmede yeni bir teşhis belirteci olduğu gösterilmiştir.

Alıcılarda relaparotomi yapılan grupla diğer alıcılar karşılaştırıldığında ameliyat sonrası 1. gündeki Fosfor ($p=0,006$), WBC ($p=0,020$) değeri ve ameliyat sonrası 8. gündeki INR ($p=0,006$) değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Hara ve arkadaşlarının (88) yapmış olduğu çalışmada, CVKN'de erken relaparotomi uzun ameliyat süresini risk faktörü olarak değerlendirmişlerdir. Ameliyat süresinin olabildiğince kısa tutulmasına değinerek, canlı donör greftlerinden en iyi

sonucu elde etmek için sadece soğuk iskemi süresini kısaltılması gerektiğini vurgulamıştır. Ancak belirli bir biyobelirteçten bahsedilmemektedir.

Peroperatif ve erken postopratif dönemde vasküler komplikasyon gelişen alıcılarla diğer alıcıların karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. CVKN sonrasında bilier komplikasyon gelişen alıcılarla diğer alıcıların karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Biz çalışmamızda FABP'ları uzun dönem takip etmedik ve bu nedenle özellikle bilier komplikasyonlarda ve ayrıca vasküler komplikasyonların greft işlev bozukluğu ve rejeksiyon gibi sonuçlarında FABP düzeylerindeki değişimlerle ilgili yorum yapılamamaktadır.

Karaciğer nakli sonrasında mortaliteyi öngörmede birçok parametre kullanılmaktadır, bunların çoğu skorlama sistemidir ve özgün bir belirteç yoktur (89). Baganate ve arkadaşları (89) yaptıkları çalışmada karaciğer nakli sonrasındaki ilk 3 aylık dönemdeki bilirubin, albümin, INR, kreatin ve MELD değerlerinin mortalite gelişimini göstermede istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuştur. Mortalite gelişen grupta ölçülen FABP düzeyleri diğer alıcıların düzeyleri ile karşılaştırıldığında mortalite ile ilişkili olarak istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızın sonucuna göre FABP ailesinin bileşenleri mortaliteyi öngörememektedir.

Bizim çalışmamızda, mortalite gelişen grupta, ameliyat sonrası 8. günde ölçülen BUN, kreatin, AST, INR, Plt değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu parametreler esasen greft disfonksiyonunu göstermektedir ve bu nedenle mortalite gelişen grupta yüksek olduğu düşünülmektedir. Robertson ve arkadaşlarının (90) yapmış olduğu çalışmada uzun soğuk iskemi süreleri kadaverik karaciğer nakli alıcılarında gözlemlenen, erken postoperatif mortalite ile sonuçlanan birincil işlevsizliği ve artan mortaliteyi desteklemiştir.

CVKN sonrası gelişen IRI'yı, çok yönlü ve detaylı şekilde inceleyen ve bunları nakil sonrası komplikasyonlarla ilişkisini araştıran yüksek hasta popülasyonu olan araştırmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. Daha homojen gruplar sağlandığında daha net sonuçların ortaya çıkacağını düşünüyoruz. Komplikasyon gelişen alt gruplardaki hasta sayılarımız az olduğu için istatistiksel olarak bazı sonuçlarımızın anlamlı bulunmamış olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- İskemi reperfüzyon hasarı, karaciğer rezeksiyonu ve karaciğer nakli cerrahisinde önemli bir engeldir. Karaciğer IRI mekanizmalarını anlaşılması, grefti bu hasardan korumanın yollarını da gösterecektir.
- CVKN'de IRI mekanizmalarını anlamak ve bu hasarı önlemek için stratejiler geliştirmek hepatik rezeksiyon ve organ naklindeki akut komplikasyonları azaltacak ve ayrıca potansiyel kullanılabilir donör greft havuzunu genişletecektir.
- Çalışmamızdaki FABP düzeyleri ve IL-6 düzeyi donörlerde ve alıcılarda ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1., 8. ve 30. günlerde istatistiksel olarak anlamlılık ifade edecek kadar farklılık göstermemiştir.
- Ölçüm yapılan tüm zaman dilimlerinde alıcılardaki MDA düzeyleri vericilerden istatistiksel olarak anlamlılık ifade edecek kadar fazla olarak bulunmuştur.
- Çalışmamızın sonuçlarına göre MDA kronik karaciğer rahatsızlıklarının tanısında değerli bir biyobelirteç gibi görünmektedir
- Ameliyat öncesi ölçtüğümüz IFAP, AFAP, LFAP değerleri relaparotomi yapılan grup ile yapılmayan grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. L-FABP ile birlikte IFAP ve AFAP'ın komplikasyon öngörmede yeni bir teşhis belirteci olduğu gösterilmiştir.
- Karaciğer naklinde daha iyi sonuçların elde edilmesi için iskemi reperfüzyon hasarını açıklayacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Chen J, Liu H, Zhang X. Protective effects of rosiglitazone on hepatic ischemia reperfusion injury in rats. *J Cent South Univ Medical Sci.* 2018;43(7):732–7.
2. Wertheim JA, Petrowsky H, Saab S, Kupiec-Weglinski JW, Busuttil RW. Major challenges limiting liver transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2011;11(9):1773-84.
3. Organ Procurement and Transplantation Network. Data | OPTN. *Organ Procurement and Transplantation Network.* 2021.
4. Konishi T, Lentsch AB. Hepatic ischemia/reperfusion: Mechanisms of tissue injury, repair, and regeneration. *Gene Expr.* 2017;17(4):277–87.
5. Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation-from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(2):79–89.
6. Matsumi J, Morimatsu H, Matsusaki T, Kaku R, Shimizu H, Takahashi T, Yagi T, Matsumi M, Morita K. Heme breakdown and ischemia/reperfusion injury in grafted liver during living donor liver transplantation. *Int J Mol Med.* 2012;29(2):135-40.
7. Fayed NA, Sayed EI, Saleh SM, Ehsan NA, Elfert AY. Effect of dexmedetomidine on hepatic ischemia-reperfusion injury in the setting of adult living donor liver transplantation. *Clin Transplant.* 2016;30(4):470–82.
8. Renz JF, Emond JC, Yersiz H, Ascher NL, Busuttil RW. Split-Liver Transplantation in the United States: Outcomes of a National Survey. *Ann Surg.* 2004;239(2):172–81.
9. Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014 15;13(2):125–37.
10. Kim H, Gil G, Lee S, Kwak A, Jo S, Kim E, Nguyen TT, Kim S, Jhun H, Kim S, Kim M, Lee Y, Kim S. Cytokine-like Activity of Liver Type Fatty Acid Binding Protein (L-FABP) Inducing Inflammatory Cytokine Interleukin-6. *Immune Netw.* 2016;16(5):296-304.

11. Blaser A, Padar M, Tang J, Dutton J, Forbes A. Citrulline and intestinal fatty acid-binding protein as biomarkers for gastrointestinal dysfunction in the critically ill. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019;51(3):230-239.
12. Pelsers MMAL, Morovat A, Alexander GJM, Hermens WT, Trull AK, Glatz JFC. Liver fatty acid-binding protein as a sensitive serum marker of acute hepatocellular damage in liver transplant recipients. *Clin Chem.* 2002;48(11):2055–7.
13. Khadaroo RG, Fortis S, Salim SY, Streutker C, Churchill TA, Zhang H. I-FABP as biomarker for the early diagnosis of acute mesenteric ischemia and resultant lung injury. *PLoS One.* 2014;9(12):1–16.
14. Graupera I, Coll M, Pose E, Elia C, Piano S, Solà E, Blaya D, Huelin P, Solé C, Moreira R, de Prada G, Fabrellas N, Juanola A, Morales-Ruiz M, Sancho-Bru P, Villanueva C, Ginès P. Adipocyte fatty-acid binding protein is overexpressed in cirrhosis and correlates with clinical outcomes. *Sci Rep.* 2017;7(1):1829.
15. Kandilci H, Gümüşel B. Akciğerlerde iskemi-reperfüzyon hasarı ve iskemik önkoşullama. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy.* (2005);(1),35-49.
16. Cannistrà M, Ruggiero M, Zullo A, Gallelli G, Serafini S, Maria M, Naso A, Grande R, Serra R, Nardo B. Hepatic ischemia reperfusion injury: A systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers. *Int J Surg.* 2016;33 Suppl 1:S57-70.
17. Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull.* 2004;70:71–86.
18. Teoh NC, Farrell GC. Hepatic ischemia reperfusion injury: pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003 ;18(8):891-902.
19. Wu MY, Yiang GT, Liao WT, Tsai AP, Cheng YL, Cheng PW, Li CY, Li CJ. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury. *Cell Physiol Biochem.* 2018;46(4):1650-67
20. Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;284(1):G15-26.

21. Datta G, Fuller BJ, Davidson BR. Molecular mechanisms of liver ischemia reperfusion injury: insights from transgenic knockout models. *World J Gastroenterol*. 2013;19(11):1683-98.
22. Wang W, Fang H, Groom L, Cheng A, Zhang W, Liu J, Wang X, Li K, Han P, Zheng M, Yin J, Wang W, Mattson MP, Kao JP, Lakatta EG, Sheu SS, Ouyang K, Chen J, Dirksen RT, Cheng H. Superoxide flashes in single mitochondria. *Cell*. 2008 25;134(2):279-90.
23. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*. 2000;190(3):255-66.
24. Arumugam T V, Shiels IA, Woodruff TM, Granger DN, Taylor SM. The role of the complement system in ischemia-reperfusion injury. *Shock*. 2004;21(5):401–9.
25. Bertani E, Ravizza D, Milione M, Massironi S, Grana CM, Zerini D, Piccioli AN, Spinoglio G, Fazio N. Neuroendocrine neoplasms of rectum: A management update. *Cancer Treat Rev*. 2018;66:45-55.
26. Casillas-Ramírez A, Mosbah IB, Ramalho F, Roselló-Catafau J, Peralta C. Past and future approaches to ischemia-reperfusion lesion associated with liver transplantation. *Life Sci*. 2006 12;79(20):1881-94.
27. Nagy LE. *Molecular Pathology of Liver Diseases*. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1530.
28. Ferreira A, Matsubara LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev Assoc Med Bras*. 1997;43(1).
29. Jiang N, Zhang ZM, Guo JX, Liu L, Zhang C, Zhang YL, Zhang ZC. Effect of SK&F96365 on store-operated Ca²⁺ channel currents of kupffer cells after hepatic ischemia and reperfusion injury in rats. *World Chinese Journal Of Digestology*. 2006;14(24), 2372.
30. Nohl H, Gille L, Kozlov A, Staniek K. Are mitochondria a spontaneous and permanent source of reactive oxygen species? *Redox Rep*. 2003;8(3):135-41.
31. Dar WA, Sullivan E, Bynon JS, Eltzschig H, Ju C. Ischaemia reperfusion injury in liver transplantation: Cellular and molecular mechanisms. *Liver Int*. 2019;39(5):788-801.

32. Yang W, Chen J, Meng Y, Chen Z, Yang J. Novel Targets for Treating Ischemia-Reperfusion Injury in the Liver. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5):1302.
33. Zhang M, Nakamura K, Kageyama S, Lawal AO, Gong KW, Bhetraratana M, Fujii T, Sulaiman D, Hirao H, Bolisetty S, Kupiec-Weglinski JW, Araujo JA. Myeloid HO-1 modulates macrophage polarization and protects against ischemia-reperfusion injury. *JCI Insight.* 2018;3(19):e120596.
34. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860–7.
35. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(6):489-503.
36. Makowski L, Hotamisligil GS. Fatty acid binding proteins - The evolutionary crossroads of inflammatory and metabolic responses. *In: Journal of Nutrition.* 2004. p. 2464–8.
37. Makowski L, Brittingham KC, Reynolds JM, Suttles J, Hotamisligil GS. The fatty acid-binding protein, aP2, coordinates macrophage cholesterol trafficking and inflammatory activity: Macrophage expression of aP2 impacts peroxisome proliferator-activated receptor γ and I κ B kinase activities. *J Biol Chem.* 2005;280(13):12888–95.
38. Niewold TA, Meinen M, van der Meulen J. Plasma intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) concentrations increase following intestinal ischemia in pigs. *Res Vet Sci.* 2004;77(1):89–91.
39. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamijo A, Kimura K, Fujita T, Kinukawa T, Taniguchi H, Nakamura K, Goto M, Shinozaki N, Ohshima S, Sugaya T. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(11):2894-902.
40. de Haan JJ, Lubbers T, Derikx JP, Relja B, Henrich D, Greve JW, Marzi I, Buurman WA. Rapid development of intestinal cell damage following severe trauma: a prospective observational cohort study. *Crit Care.* 2009;13(3):R86.
41. Pelsers MM, Namiot Z, Kisielewski W, Namiot A, Januszkiewicz M, Hermens WT, Glatz JF. Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility. *Clin Biochem.* 2003;36(7):529-35.

42. Hotamisligil GS, Bernlohr DA. Metabolic functions of FABPs-mechanisms and therapeutic implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(10):592-605.
43. Kaczyńska A, Pelsers MMAL, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JFC, Pruszczyk P. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta*. 2006;371(1–2):117–23.
44. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1963 Dec;117:659-76.
45. Song AT, Avelino-Silva VI, Pecora RA, Pugliese V, D'Albuquerque LA, Abdala E. Liver transplantation: fifty years of experience. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5363-74.
46. Karakayali H, Haberal M. The history and activities of transplantation in Turkey. *Transplant Proc*. 2005;37(7):2905–8.
47. Bodzin AS, Baker TB. Liver transplantation today: Where we are now and where we are going. *Liver Transpl*. 2018;24(10):1470-1475.
48. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, Klempnauer J, Salizzoni M, Pratschke J, Jamieson N, Hidalgo E, Paul A, Andujar RL, Lerut J, Fisher L, Boudjema K, Fondevila C, Soubrane O, Bachellier P, Pinna AD, Berlakovich G, Bennet W, Pinzani M, Schemmer P, Zieniewicz K, Romero CJ, De Simone P, Ericzon BG, Schneeberger S, Wigmore SJ, Prous JF, Colledan M, Porte RJ, Yilmaz S, Azoulay D, Pirenne J, Line PD, Trunecka P, Navarro F, Lopez AV, De Carlis L, Pena SR, Kochs E, Duvoux C; all the other 126 contributing centers (www.eltr.org) and the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31(12):1293-1317.
49. Goldaracena N, Cullen JM, Kim DS, Ekser B, Halazun KJ. Expanding the donor pool for liver transplantation with marginal donors. *Int J Surg*. 2020 Oct;82S:30-35.
50. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. [Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation]. *Langenbecks Arch Chir*.

1988;373(2):127–30.

51. Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery*. 1984;95(3):367–70.
52. Strong RW, Lynch S V., Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med*. 1990 ;322(21):1505–7.
53. Moray G, Arslan G, Haberal M. The history of liver transplantation in Turkey. *Exp Clin Transplant*. 2014;12 Suppl 1:20-3.
54. Dar WA, Sullivan E, Bynon JS, Eltzschig H, Ju C. Ischaemia reperfusion injury in liver transplantation: Cellular and molecular mechanisms. *Liver Int*. 2019 ;39(5):788-801.
55. Cuenca AG, Kim HB, Vakili K. Pediatric liver transplantation. *Semin Pediatr Surg*. 2017;26(4):217–23.
56. Trotter JF. Liver transplantation around the world. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017;22(2):123-127.
57. Mahmud N. Selection for Liver Transplantation: Indications and Evaluation. *Curr Hepatol Reports*. 2020;19(3):203–12.
58. Ahmed A, Keeffe EB. Current Indications and Contraindications for Liver Transplantation. *Clin Liver Dis*. 2007;11(2):227–47.
59. Vodkin I, Kuo A. Extended Criteria Donors in Liver Transplantation. *Clin Liver Dis*. 2017;21(2):289-301.
60. Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y, Fujita S, Sano K, Nishizawa T, Sawada H, Shirahase I, Kim HJ, Yamaoka Y, Ozawa K. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann Surg*. 1993;217(1):82-91.
61. Wan P, Yu X, Xia Q. Operative outcomes of adult living donor liver transplantation and deceased donor liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Liver Transplant*. 2014;20(4):425–36.
62. Cheah YL, Simpson MA, Pomposelli JJ, Pomfret EA. Incidence of death and potentially life-threatening near-miss events in living donor hepatic lobectomy: a world-wide survey. *Liver Transpl*. 2013;19(5):499-506

63. Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H. Right lobe graft in living donor liver transplantation. *Transplantation*. 2000;69(2):258-64.
64. Shah SA, Grant DR, McGilvray ID, Greig PD, Selzner M, Lilly LB, Girgrah N, Levy GA, Cattral MS. Biliary strictures in 130 consecutive right lobe living donor liver transplant recipients: results of a Western center. *Am J Transplant*. 2007;7(1):161-7.
65. Brown RS Jr, Russo MW, Lai M, Shiffman ML, Richardson MC, Everhart JE, Hoofnagle JH. A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. *N Engl J Med*. 2003;348(9):818-25
66. Patel P, DiNorcia J. The devil is in the detail: current management of perioperative surgical complications after liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019;24(2):138-147.
67. Pinto LEV, Coelho GR, Coutinho MMS, Torres OJM, Leal PC, Vieira CB, Garcia JHP. Risk factors associated with hepatic artery thrombosis: analysis of 1050 liver transplants. *Arq Bras Cir Dig*. 2021;33(4):e1556.
68. Balci D, Ahn CS. Hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019;24(5):631–6.
69. Saglam K, Sahin TT, Usta S, Koc C, Otan E, Kayaalp C, Aydin C, Yilmaz S. Portal vein reconstruction with cryopreserved vascular grafts: A two-edged sword. *Pediatr Transplant*. 2021:e14206.
70. Kochhar G, Parungao JM, Hanounieh IA, Parsi MA. Biliary complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2013;19(19):2841-6.
71. Yilmaz S, Akbulut S, Usta S, Ozsay O, Sahin TT, Sarici KB, Karabulut E, Baskiran A, Gonultas F, Ozdemir F, Ersan V, Isik B, Kutlu R, Dirican A, Harputluoglu M. Diagnostic and therapeutic management algorithm for biliary complications in living liver donors. *Transpl Int*. 2021;34(11):2226-2237.
72. Gurusamy KS, Nagendran M, Davidson BR. Methods of preventing bacterial sepsis and wound complications after liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(3).
73. Kim SI. Bacterial infection after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6211-20.

74. Saidi RF, Kenari SKH. Liver ischemia/reperfusion injury: An overview. *J Invest Surg.* 2014;27(6):366–79.
75. Ye L, He S, Mao X, Zhang Y, Cai Y, Li S. Effect of hepatic macrophage polarization and apoptosis on liver ischemia and reperfusion injury during liver transplantation. *Front Immunol.* 2020;11:1193.
76. Chan SC, Lo CM, Ng KK, Ng IO, Yong BH, Fan ST. Portal inflow and pressure changes in right liver living donor liver transplantation including the middle hepatic vein. *Liver Transpl.* 2011;17(2):115-21.
77. Krusinová E, Pelikánová T. Fatty acid binding proteins in adipose tissue: a promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis? *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82 Suppl 2:S127-34.
78. Masetti M, Bianchi G, Gianotti G, Giovagnoli M, Vizioli L, Zorzi V, Rossi V, Forti P, Zoli M. Adipocyte-fatty acid binding protein and non-alcoholic fatty liver disease in the elderly. *Aging Clin Exp Res.* 2014;26(3):241-7.
79. Li H, Luo HY, Liu Q, Xiao Y, Tang L, Zhong F, Huang G, Xu JM, Xu AM, Zhou ZG, Dai RP. Intermittent high glucose exacerbates A-FABP activation and inflammatory response through TLR4-JNK signaling in THP-1 cells. *J Immunol Res.* 2018;2018:1319272.
80. Milner KL, van der Poorten D, Xu A, Bugianesi E, Kench JG, Lam KS, Chisholm DJ, George J. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009;49(6):1926-34.
81. 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.
82. Mikagi K, Kawahara R, Kinoshita H, Aoyagi S. Effect of preoperative immunonutrition in patients undergoing hepatectomy; a randomized controlled trial. *Kurume Med J.* 2011;58(1):1–8.
83. Cakir OO, Toker A, Ataseven H, Demir A, Polat H. The importance of liver-fatty acid binding protein in diagnosis of liver damage in patients with acute hepatitis. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(4):OC17–21.

84. Wang GQ, Chen QM, Minuk GY, Gong Y, Burczynski FJ. Enhanced expression of cytosolic fatty acid binding protein and fatty acid uptake during liver regeneration in rats. *Mol Cell Biochem.* 2004;262(1–2):41–9.
85. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acids as metabolic regulators and nutrient sensors. *Annu Rev Nutr.* 2019;39:175–200.
86. Akbal E, Koçak E, Akyürek Ö, Köklü S, Batgi H, Şenes M. Fettsäurebindungsprotein als diagnostischer Marker einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(1–2):48–52.
87. Pravisani R, Baccarani U, Isola M, Mocchegiani F, Lauterio A, Righi E, Magistri P, Corno V, Adani GL, Lorenzin D, Di Sandro S, Pagano D, Bassetti M, Gruttadauria S, De Carlis L, Vivarelli M, Di Benedetto F, Risaliti A. Surgical complications requiring an early relaparotomy in HIV-Infected liver transplant recipients: risk factors and impact on survival. *Transplant Proc.* 2019 ;51(9):2977-2980.
88. Okada N, Sanada Y, Onishi Y, Urahashi T, Ihara Y, Yamada N, Hirata Y, Katano T, Imai T, Ushijima K, Ogaki K, Otomo S, Mizuta K. The causes and outcomes of early relaparotomy following pediatric living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2019;25(7):1066-1073.
89. Baganate F, Beal EW, Tumin D, Azoulay D, Mumtaz K, Black SM, Washburn K, Pawlik TM. Early mortality after liver transplantation: Defining the course and the cause. *Surgery.* 2018;164(4):694-704.
90. Robertson FP, Bessell PR, Diaz-Nieto R, Thomas N, Rolando N, Fuller B, Davidson BR. High serum Aspartate transaminase levels on day 3 postliver transplantation correlates with graft and patient survival and would be a valid surrogate for outcome in liver transplantation clinical trials. *Transpl Int.* 2016;29(3):323-30.