



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

**DONÖR HEPATEKTOMİ SIRASINDA PRİNGLE MANEVRASI
UYGULAMASININ DONÖR VE RECİPIENTTE İSKEMİ
REPERFÜZYON HASARI GELİŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Yasin DALDA**

MALATYA – 2022



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

**DONÖR HEPATEKTOMİ SIRASINDA PRİNGLE MANEVRASI
UYGULAMASININ DONÖR VE RECİPIENTTE İSKEMİ
REPERFÜZYON HASARI GELİŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Yasin DALDA
ORCID: 0000-0002-0701-8399**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet Sami AKBULUT**

MALATYA – 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Solid Organ Nakli	3
2.1.1 Karaciğer Nakli.....	3
2.1.2 Canlı Vericili Karaciğer Nakli.....	4
2.2 Pringle Manevrası	5
2.3 İskemi Reperfüzyon Hasarı.....	6
2.3.1 İskemi	6
2.3.2 İskemide Hücresel Değişiklikler	8
2.3.3 Reperfüzyon Hasarı	9
2.4 İskemi Reperfüzyon Hasarında Rol Oynayan Faktörler	10
2.4.1 Serbest Oksijen Radikalleri	10
2.4.2 Nitrik Oksit (NO)	11
2.4.3 Antioksidan Maddeler	12
2.4.4 Humoral Mekanizmalar - Kompleman Sistemi.....	12
2.4.5 Humoral Mekanizmalar - Sitokinler.....	12
2.4.6 Hücresel Mekanizmalar	13
2.5 Karaciğer Naklinde İskemi Reperfüzyon Hasarı	13
2.5.1 Organ Prezervasyonu.....	15
2.5.2 Soğuk İskemi Hasarı.....	15
2.5.3 Sıcak İskemi Hasarı	16
2.5.4 Reperfüzyon Hasarı	16
2.5.5 Kupffer Hücreleri	16
2.5.6 Beta-galaktozidaz	17
2.5.7 Sinüzoidal Endotelial Hücreler.....	17
2.5.8 Nötrofiller	17
2.5.9 Trombositler	18
2.5.10 Serbest Oksijen Radikalleri	18
2.5.11 Kompleman Sistemi	18

2.5.12 Sitokinler	18
2.6 İskemik Ön Koşullanma	19
2.7 Karaciğer Nakli - Pringle Manevrası - İskemi Reperfüzyon Hasarı.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1 Araştırmanın Türü.....	22
3.2 Araştırmanın Etik Yönü.....	22
3.3 Araştırmanın Amacı.....	22
3.4 Araştırmanın Zamanı, Yeri ve Maliyeti.....	22
3.5 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	22
3.6 Araştırmaya Alınma Kriterleri.....	23
3.7 Araştırma Grupları	23
3.8 Cerrahi Teknik	23
3.9 Çalışma Parametreleri.....	24
3.9.1 İskemi-Reperfüzyonla İlişkili Parametrelerin Ölçümü	25
İnterlökin 1 (IL-1) Düzeylerinin Belirlenmesi	26
İnterlökin 2 (IL-2) Düzeylerinin Belirlenmesi	27
İnterlökin 6 (IL-6) Düzeylerinin Belirlenmesi	28
Tümör Nekroze Edici faktör- α (TNF- α) Düzeylerinin Belirlenmesi	29
β -Galaktozidaz Düzeylerinin Belirlenmesi	30
3.9.2 Histolojik İncelemeler	31
3.10 İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1 Donörlerin Demografik ve Ameliyat Verilerinin Analizi.....	32
4.2 Pringle Manevrası Yapılan ve Yapılmayan Donör Gruplarının Karşılaştırılması	33
4.3 Alıcıların Demografik ve Klinik Verilerinin Analizi.....	37
4.4 Pringle Yapılan ve Yapılmayan Alıcı Gruplarının Karşılaştırılması.....	38
4.5 Histolojik Bulgular	42
4.5.1 Pringle Manevrası Yapılmayan Grubun Histolojik Kesitleri	43
4.5.2 Pringle Manevrası Yapılan Grubun Histolojik Kesitleri	51
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	64
KAYNAKLAR	65
EKLER.....	74
Ek-1. Etik Kurul Kararı	74

TEŞEKKÜR

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

Tezime yaptığı katkılarından dolayı Histoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Mehmet Gül hocama, tezimin laboratuvar aşamasında bana çok yardımcı olan Dr. Öğr. Ü. Basri Satılmış'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma fırsatı yakaladığım ve cerrahinin yükünü beraber paylaştığım asistan arkadaşlarıma,

Servis, yoğun bakım, ameliyathane ve poliklinikte beraber çalıştığım bütün hemşire, personel ve sağlık memuru arkadaşlarıma,

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

Tanıdığım günden beri benden sevgi ve destek anlamında hiçbir şeyini esirgemeyen, her zaman yanımda olan ve olacağını bildiğim sevgili eşim Özlem Dalda'ya ve hayatıma girdikleri günden beri bana her şeyi daha iyi hissettiren güzel kızlarım Gülru ve Derin'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yasin DALDA

ÖZET

Donör Hepatektomi Sırasında Pringle Manevrası Uygulamasının Donör ve Recipientte İskemi-Reperfüzyon Hasarı Gelişmesi Üzerine Etkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı hem Pringle manevrası uygulanan ve uygulanmayan donörlerin remnant karaciğerlerinde hem de bu donörlerden elde edilen karaciğer greftlerinin transplante edildiği alıcılarda iskemi ve reperfüzyon hasarının klinik ve laboratuvar yansımalarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu randomize çift kör araştırmaya Şubat 2021 ve Haziran 2021 tarihleri arasında donör hepatektomi yapılan 54 donör ve canlı vericili karaciğer nakli yapılan 54 alıcı olmak üzere toplam 108 hasta dahil edildi. Donörler Pringle manevrası yapılan (n=27) ve yapılmayan (n=27) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Benzer şekilde bu donörlerden elde edilen karaciğerin implante edildiği alıcılarda Pringle manevrası yapılan (n=27) ve yapılmayan (n=27) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Donör ve alıcılardan pre-operatif, post-operatif 0. saat, post-operatif 1. gün, post-operatif 2. gün, post-operatif 3. gün, post-operatif 4. gün, post-operatif 5. günlerde kan numuneleri ve back table sırasında greftten karaciğer dokusu alındı. Çalışmaya dahil edilen parametreler arasında rutin hemogram ve biyokimya parametrelerinin yanında, IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α ve β -galaktozidaz ölçümleri ve histoloji laboratuvarında alınan dokularda iskemi-reperfüzyon hasarının bulguları incelendi.

Bulgular: Pringle manevrası yapılan ve yapılmayan donör grupları arasında tüm zamanlarda alınan iskemi-reperfüzyon hasarına yönelik bakılan biyokimyasal analizlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Benzer şekilde Pringle manevrası yapılan ve yapılmayan greftlerin implante edildiği alıcı grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki alıcı grubu arasında perioperatif kanama ($p=0,248$) ve erken dönemde görülen safra yolu komplikasyonları ($p=0,685$) açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Karaciğer greftinden yapılan histopatolojik incelemelerde Pringle manevrası yapılan grupta hepatosit hasarı skorlaması istatistiksel olarak anlamlılık gösterecek kadar yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).

Sonuçlar: Her ne kadar histolojik olarak hepatosit hasarı skorlaması Pringle manevrası yapılan grupta yüksek bulunmuş olsa da Pringle manevrasının donörlerde ve bu donörlerden elde edilen karaciğer greftinin implante edildiği alıcılarda iskemi-reperfüzyon hasarına laboratuvar ve klinik olarak negatif yansıması olmamıştır.

Anahtar Kelimeler: İskemi-reperfüzyon hasarı, karaciğer nakli, Pringle manevrası

ABSTRACT

The Effect of Pringle Maneuver Applied During Living Donor Hepatectomy on The Ischemia-Reperfusion Injury Observed in The Donors and Recipients

Aim: The aim of this study is to evaluate the clinical and laboratory changes of ischemia and reperfusion injury in the remnant livers of donors with and without Pringle maneuver. Furthermore, we evaluated the recipients who have been transplanted with liver grafts from these donors.

Material and Method: A total of 108 patients, 54 donors who underwent donor hepatectomy and 54 recipients who underwent living donor liver transplantation, were included in this randomized double-blind study between February 2021 and June 2021. The donors were divided into two groups: Pringle maneuver applied (n=27) and Pringle maneuver not applied (n=27). Similarly, recipients with implanted liver obtained from these donors were divided into two groups as Pringle maneuver performed (n=27) and not performed (n=27). Blood samples from donors and recipients were obtained on pre-operative, post-operative 0. hour, post-operative 1st day, post-operative 2nd day, post-operative 3rd day, post-operative 4th day, post-operative 5th day and liver tissue was taken from the graft during the back table procedures. Routine tests such as hemogram and biochemical analysis, IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , and β -galactosidase measurements and histopathological findings were examined.

Results: There was no statistically significant difference in the parameters of biochemical analyses for ischemia-reperfusion injury at all time periods in the donors with and without Pringle maneuver. Similarly, there was no statistically significant difference between in the recipients in who received liver grafts harvested with and without Pringle maneuver. There was no statistically significant difference between the two recipient groups in terms of perioperative bleeding and early bile duct complications (p=0.685). In the histopathological examinations, hepatocyte damage was significantly higher in the Pringle maneuver group (p=0.001).

Conclusion: Although the histological scoring of hepatocyte damage was found to be higher in the Pringle maneuver group, the Pringle maneuver did not have an adverse effect on ischemia-reperfusion injury in donors and recipients that was evaluated by clinical and laboratory analyses.

Key Words: Ischemia-reperfusion injury, liver transplantation, Pringle maneuver

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALB	: Albumin
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMP	: Adenozin monofosfat
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
DBİL	: Direkt bilirubin
GGT	: Gama glutamil transferaz
HB	: Hemoglobin
HBV	: Hepatit B virüsü
HSK	: Hepatoselüler karsinom
HTK	: Histidin-Triptofan-Ketoglutarat
ICAM	: İntraselüler adezyon molekülü
IL	: İnterlökin
INR	: International normalized ratio
İRH	: İskemi reperfüzyon hasarı
KRE	: Kreatinin
MELD	: Son dönem karaciğer hastalığı skoru
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NADPH	: Nikotinamid adenosin dinükleotit fosfat
NH3	: Amonyak
NK	: Natural killer
NOS	: Nitrik oksit sentaz
PLT	: Platelet
PNF	: Primer nonfonksiyon
POD0	: Post operatif 0. saat
POD1	: Post operatif 1. gün
POD2	: Post operatif 2. gün
POD3	: Post operatif 3. gün
POD4	: Post operatif 4. gün
POD5	: Post operatif 5. gün
PREOP	: Preoperatif
RL	: Ringer laktat
ROT	: Reaktif oksijen türevleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TBİL	: Total bilirubin
TNF	: Tümör nekroz faktörü
VCAM	: Vasküler adezyon molekülü
WBC	: White Blood Cell

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1 Pringle Manevrası	5
Şekil 2. 2 Hücre ölümünde mikroskopik değişiklikler	7
Şekil 2. 3 İskemi döneminde hücrede görülen değişiklikler.	9
Şekil 2. 4 Reaktif oksijen türevlerinin hücre hasarına etki mekanizmaları	11
Şekil 2. 5 Karaciğerde iskemi-reperfüzyon hasarının mekanizmaları.....	19
Şekil 3. 1 IL-1 ölçümlerinin standart grafiği	26
Şekil 3. 2 IL-2 ölçümlerinin standart grafiği	27
Şekil 3. 3 IL-6 ölçümlerinin standart grafiği	28
Şekil 3. 4 TNF- α ölçümlerinin standart grafiği	29
Şekil 3. 5 β -Galaktozidaz ölçümlerinin standart grafiği.....	30
Şekil 4. 1 Pringle manevrası yapılmayan grubun ışık mikroskopik bulguları.....	43
Şekil 4. 2 Pringle manevrası yapılmayan grubun ışık mikroskopik bulguları.....	44
Şekil 4. 3 Pringle manevrası yapılmayan grubun ışık mikroskopik bulguları.....	45
Şekil 4. 4 Pringle manevrası yapılmayan grubun ışık mikroskopik bulguları.....	46
Şekil 4. 5 Pringle manevrası yapılmayan grubun ışık mikroskopik bulguları.....	47
Şekil 4. 6 Pringle manevrası yapılmayan grubun ışık mikroskopik bulguları.....	48
Şekil 4. 7 Pringle manevrası yapılmayan grubun ışık mikroskopik bulguları.....	49
Şekil 4. 8 Pringle manevrası yapılmayan grubun ışık mikroskopik bulguları.....	50
Şekil 4. 9 Pringle manevrası yapılan grubun ışık mikroskopik bulguları	51
Şekil 4. 10 Pringle manevrası yapılan grubun ışık mikroskopik bulguları	52
Şekil 4. 11 Pringle manevrası yapılan grubun ışık mikroskopik bulguları	53
Şekil 4. 12 Pringle manevrası yapılan grubun ışık mikroskopik bulguları	54
Şekil 4. 13 Pringle manevrası yapılan grubun ışık mikroskopik bulguları	55
Şekil 4. 14 Pringle manevrası yapılan grubun ışık mikroskopik bulguları	56
Şekil 4. 15 Pringle manevrası yapılan grubun ışık mikroskopik bulguları	57
Şekil 4. 16 Pringle manevrası yapılan grubun ışık mikroskopik bulguları	58
Şekil 4. 17 Pringle manevrası yapılan grubun ışık mikroskopik bulguları	59

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4. 1 Donörlerin demografik ve ameliyat verilerinin analizi	32
Tablo 4. 2 Donör gruplarında özgün parametrelerin karşılaştırılması.....	34
Tablo 4. 3 Donör gruplarında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması-1..	35
Tablo 4. 4 Donör gruplarında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması-2..	36
Tablo 4. 5 Alıcıların demografik ve ameliyat verilerinin analizi	37
Tablo 4. 6 Alıcı gruplarında özgün parametrelerin karşılaştırılması.....	39
Tablo 4. 7 Alıcı gruplarında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması-1	40
Tablo 4. 8 Alıcı gruplarında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması-2	41
Tablo 4. 9 Gruplardan alınan doku örneklerinin karşılaştırmalı analizi.....	42



1. GİRİŞ

Karaciğer nakli insanlarda ilk olarak 1963 yılında Starzl ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş ve o zamandan bu yana immünsüpresif ilaçlarında kullanıma girmesiyle son dönem karaciğer hastalığının altın standart tedavisi olarak kabul edilmiştir (1,2). Karaciğer nakli gerçekleştirilirken nakledilecek organın vericiden çıkarılıp hazırlanması sırasında kan akımının olmaması nedeniyle hepatositlerde iskemi ve implantasyon sonrası reperfüzyon hasarı gelişmesi bilinen bir gerçektir. İskemi aşamasında anaerobik metabolizma baskındır ve dokuda adenosin trifosfat (ATP) seviyesi giderek azalır. Bu dönemde metabolizma hızını azaltmak amacıyla organ çıkarıldıktan sonra soğutulur ve bu döneme soğuk iskemi adı verilir. Bu dönemde meydana gelen değişiklikler organ implante edildiğinde ve reperfüzyon sağlandığında sıcak iskemi dönemine neden olur ki bu da esasen reperfüzyon hasarının temelini oluşturmaktadır (3).

Soğuk iskemi döneminde ATP seviyesinin azalması ile birlikte hücre zarında bulunan Na-K ATP-az pompasının işlevi giderek azalır. Hücre içine elektrolit ve kalsiyum girişi olur. Hücre şişmeye başlar ve fosfolipazların aktive olmasıyla apoptozis indüklenir (4,5). İmplant edilecek organın saklanması sırasında soğutulmasının temel amacı bazal metabolizma hızının azaltılmasıdır. Organ ısısındaki her 10°C'lik düşüş metabolizma hızını yaklaşık 2 kat yavaşlatır. Bu organın işlevsel parankiminin korunmasının sağlar ancak 1°C'de bile ATP tüketimi ve soğuk iskemi döneminde gözlenen değişiklikler devam eder ve reperfüzyon hasarı engellenemez (6).

Ksantin dehidrogenaz enzimi normalde ATP yıkım ürünlerini ürik aside çeviren bir enzimdir. Soğuk iskemi döneminde ksantin dehidrogenaz ksantin oksidaza dönüşür. Sıcak iskemi döneminde (Reperfüzyon fazı) ksantin oksidaz fazla miktarda ksantin ve serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Bu nedenle hücre hasarı bu dönemde logaritmik olarak artar (6,7).

Canlı vericili karaciğer nakli sırasında sağlıklı donörden karaciğerin sağ veya sol lobu çıkarılarak nakledilmektedir. Bu yöntemin avantajı elektif şartlarda hazırlıklı şekilde karaciğer transplantasyonunun gerçekleştirilmesi ve kısa sıcak ve soğuk iskemi periyotlarıdır ki bu iskemi reperfüzyon hasarının (İRH) daha az olduğunu düşündürmektedir. Ancak daha düşük kitlede parsiyel bir karaciğer grefti kullanılmaktadır ve bu da gelişebilecek iskemi ve reperfüzyon hasarının organ işlev kaybıyla sonuçlanması riskini arttırmaktadır. Dolayısı ile canlı vericili karaciğer naklinde kullanılan greftlerin doğası gereği marjinal greftler olduğu öne sürülebilir.

Ancak canlı vericili karaciğer nakli sırasında iskemi ve reperfüzyon hasarının artışında sorumlu birçok etken vardır ve bunlardan bir tanesi de operasyon sırasında rutin olarak kullanılan Pringle manevrasıdır. Pringle manevrası ilk olarak 1906'da Edinburgh Üniversitesinde çalışan Dr. James Hogarth Pringle tarafından geliştirilmiştir ve hepatik inflow azaltılması hedeflenerek hepatoduodenal ligamanın atravmatik klemp ile kapatılmasını hedef alan bir işlemdir. Çalışmalar 60 dakikaya kadar güvenle uygulanabileceğini göstermektedir (8,9).

Pringle manevrası majör karaciğer rezeksiyonlarında ve donör hepatektomilerde rutinde uygulanan bir işlemdir. Ancak parsiyel karaciğer greftleri göz önüne alındığında donör hepatektomi sırasında uygulanan Pringle manevrasıyla birlikte alıcıda oluşan iskemi reperfüzyon hasarı konusunda literatürde yeterli bilgi yoktur.

Bu çalışmada hem Pringle manevrası uygulanan ve uygulanmayan donörlerin remnant karaciğerlerinde hem de bu donörlerden elde edilen karaciğer greftlerinin transplante edildiği alıcılarda gelişmesi muhtemel iskemi ve reperfüzyon hasarının klinik yansımaları değerlendirildi. Böylece zorunlu durumlarda Pringle manevrası uygulanan donörlerde ve recipientlerde gelişmesi muhtemel postoperatif komplikasyonlarının ön görülmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Solid Organ Nakli

Solid organ nakli fonksiyonlarını artık yerine getiremeyen ya da kalması halinde hayatı tehdit edecek durumlara yol açabilecek organın yerine kadavradan ya da canlı donörden alınan organın nakledilmesi olarak tanımlanabilir. Solid organ nakli 20. yüzyılda deneysel olarak ortaya çıkmış ve sonrasında organ yetmezliği ya da fonksiyon bozukluğu olan hastalar için öncelikli bir seçenek halini almıştır (10). İnsanlarda organ nakillerinin geçmişine bakıldığında ilk böbrek nakli 1954 yılında, ilk pankreas nakli 1966 yılında, ilk kalp nakli 1967 yılında, ilk karaciğer nakli 1967 yılında, ilk akciğer nakli 1983 yılında, ilk uterus nakli 2011 yılında başarılı olarak gerçekleştirilmiştir (10–15). İmmünsüpresif ilaçların ortaya çıkmasıyla 1960’lardan itibaren organ nakli sayıları artış kazanmış ve pek çok hasta için umut verici sonuçlar doğurmuştur (10).

2.1.1 Karaciğer Nakli

Karaciğer nakli günümüzde kronik karaciğer hastalığı ve diğer birçok karaciğer hastalığının tek kesin tedavisi haline gelmiştir. Karaciğer naklindeki ilk ortaya çıkan çalışmalar deneysel olarak yapılmış ve ilk deneysel model Vittorio Staudacher tarafından 1952 yılında İtalya’da yapılmıştır (16,17). Bu girişim başarısız olmuştur. Bu girişimden iki yıl sonra hayvanlar üzerinde ilk başarılı karaciğer nakli Jack Cannon tarafından gerçekleştirilmiştir. Daha kapsamlı ve yeni bir deneysel hayvan modeli Thomas Starzl ve arkadaşları tarafından 1960 yılında Amerika’da yapılmıştır. Bu deneysel köpek modelinde Thomas Starzl ve arkadaşları maksimum sağkalım süresi 20 gün olan bir başarı gerçekleştirdiler (16,18). Köpekler üzerindeki bu başarılı deneysel çalışmalar insanlarda yapılacak olan karaciğer nakli girişimlerinin yolunu açmıştır. Thomas Starzl ve arkadaşları insanlarda ilk karaciğer nakli deneyimini biliyer atrezili 3 yaşındaki bir çocukta kadavradan alınan karaciğerle 1963 yılında Denver, Colorado Üniversitesi’nde gerçekleştirdiler (19,20). Ancak ameliyat bitmeden koagülopati ve kanama nedeniyle çocuk kaybedildi. Daha sonrasında Starzl ve arkadaşları tarafından 1967 yılında Colorado Üniversitesi’nde 19 yaşındaki bir hastaya hepatoselüler karsinom nedeniyle başarılı bir şekilde karaciğer nakli gerçekleştirildi (2). Karaciğer naklinde bu girişimlerin başarısında cerrahi tekniklerin gelişmesinin yanında yeni kullanıma giren antilenfosit globülinin de önemli bir etkisi vardır. Daha sonrasında 1970 yıllarında rejeksiyonları önleme konusunda daha iyi olan Siklosporin ve Takrolimus’un da bulunmasıyla organ nakli

sonrası başarı konusunda hızlı bir artış olmuştur (21,22). Özellikle 1980'li yıllardan sonra karaciğer nakli konusunda büyük bir gelişme gösterilmiş ve 1990'lı yıllardan sonra birçok ülkede merkezler açılarak ameliyat sayılarında hızlı bir artış olmuştur. Karaciğer transplantasyonu sonrasında bir yıllık yaşam süresi 1980'li yıllardan önce %50'nin altında iken bu oran artık %80-90 düzeylerine ulaşmıştır (23).

2.1.2 Canlı Vericili Karaciğer Nakli

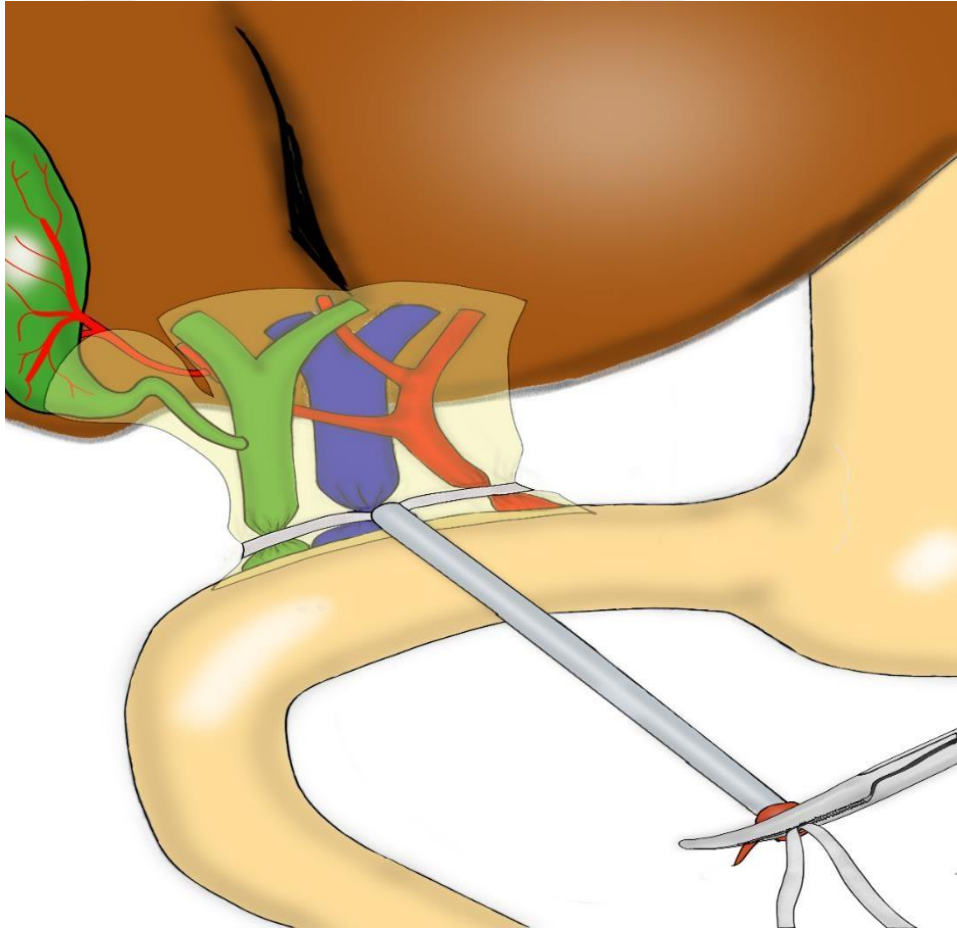
Karaciğer nakillerindeki başarıların artmasıyla birlikte organ bekleyen hasta sayısındaki artış ve organ bağışındaki yetersizlik gibi problemler ortaya çıkmıştır. Organ bağışındaki yetersizlik kadaverik karaciğer nakillerine alternatif aranmasına yönlendirmiştir. Kullanılan ilk yöntemler arasında kadavradan alınan karaciğerin ikiye bölünerek (split) iki ayrı hastaya kullanılması, kadaverik organın küçültülerek kullanılması ve marjinal kadavra organlarının kullanılmaya başlanması bulunmaktadır (24,25). Bu seçeneklerde organ bekleyen hastalara yeterli gelmediği için canlı vericili karaciğer nakli denemeleri uygulanmaya başlanmıştır. İlk canlı vericili karaciğer nakli Raia ve arkadaşları tarafından 8 Aralık 1988 tarihinde denenmiştir (20,26). Bu operasyonda 4,5 yaşındaki biliyer atrezili bir kız çocuğa segment 2 ve 3 greft olarak kullanılarak nakil operasyonu gerçekleştirilmiştir (27). Ancak nakil yapılan hasta ameliyatın sonrasındaki 6. günde hemodiyaliz sırasında kaybedilmiştir. Aynı grup tarafından 21 Temmuz 1989 tarihinde başka bir hastaya karaciğer fibrozisi ve Caroli hastalığından dolayı bu operasyon uygulandı (27). Operasyon sonrasında verici greft fonksiyonlarının gecikmesinden dolayı post operatif 24. Günde kaybedildi. Daha sonrasında canlı vericili karaciğer naklindeki ilk başarılı operasyon Strong ve arkadaşları tarafından segment 2 ve 3 greft olarak kullanılarak 1989 yılında gerçekleştirilmiştir (20,27,28).

Kadavradan organ bağışının yetersiz olduğu ülkelerde canlı vericili karaciğer nakli sayısında artış yaşanmıştır (1,29). Bu nedenle dünyada en çok canlı vericiden karaciğer nakli yapılan ülkeler Güney Kore ve Türkiye'dir (30,31). Ülkemizde ilk kadavradan karaciğer nakli M. Haberal ve ekibi tarafından 1988 yılında, ilk canlı vericiden karaciğer nakli yine M. Haberal ve ekibi tarafından 1990 yılında gerçekleştirilmiştir (32). Canlı vericili karaciğer naklinin bazı avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. En önemli konu ise donör güvenliğidir (33). Donörlerde oluşabilecek mortalite ve morbidite riskleri nedeniyle pek çok ülke canlı vericili karaciğer nakline sıcak bakmamaktadır (34). Avantajları arasında operasyonun daha elektif şartlarda yapılması, alıcının ve vericinin

detaylı bir şekilde hazırlanması, nakledilecek greft sayısının artması, hastaların kadavradan organ beklememesi ve bu nedenle karaciğer nakli ihtiyacı olan hastalardaki mortalite ve morbidite oranlarındaki azalma sayılabilir. Canlı vericili karaciğer naklindeki en önemli avantajlardan bir tanesi de kullanılacak greftin soğuk iskemi süresinin kısılması ve alıcıda gelişebilecek Primer non-fonksiyon (PNF) ihtimalinin azalmasıdır (35).

2.2 Pringle Manevrası

Pringle manevrası 1908 yılında Britanya'lı bir cerrah olan J. H. Pringle tarafından ilk olarak tanımlanmıştır (9). Karaciğer ameliyatları sırasında kan kaybını minimize etmek ve kanama odağını net olarak görmek amacıyla hepatik arter ve portal venin bulunduğu hepatoduodenal ligamanın atravmatik bir klemple kapatılarak karaciğere kan akımının engellenmesi şeklinde uygulanmıştır (Şekil 2.1).



Şekil 2. 1 Pringle Manevrası (yeşil: safra yolu, mavi: portal ven, kırmızı: hepatik arter)

Pringle manevrasının dışında karaciğer cerrahisinde cerrahlar tarafından total hepatik vasküler oklüzyon (THVO) ve hemi-hepatik vasküler klempaj gibi tekniklerde kullanılmaktadır (36).

Karaciğer ameliyatlarında sonuçları olumsuz etkileyen en önemli durumlardan birisi kanama ve bu nedenle yapılan transfüzyonlardır (37,38). Pringle manevrasının karaciğer rezeksiyonlarında parankim hasarına neden olmadan kanamayı azalttığı bildirilmiştir (39). Bu teknik günümüzde de cerrahlar tarafından kolay yapılabilmesinin de getirdiği avantajla elektif rezeksiyonlarda ya da travmaya bağlı karaciğer yaralanmalarında kanama kontrolü için uygulanılmaktadır (40). Canlı vericili karaciğer naklinde de rutin olarak bu manevrayı kullanan merkezler bulunmaktadır (41).

Pringle manevrası uygulanması ile beraber karaciğerde süreyle ilişkili olarak iskemi ve reperfüzyon hasarı oluşmaktadır (42). Hepatik iskemi reperfüzyon hasarı karaciğer nakli için majör risk faktörlerinden birisi olarak kabul edilmiş ve greft disfonksiyonu ve rejeksiyon gibi durumlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (43). Bununla birlikte iskemi reperfüzyon hasarının oluşum mekanizması ve tedavi seçeneklerine yönelik birçok araştırma yapılmış fakat tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.3 İskemi Reperfüzyon Hasarı

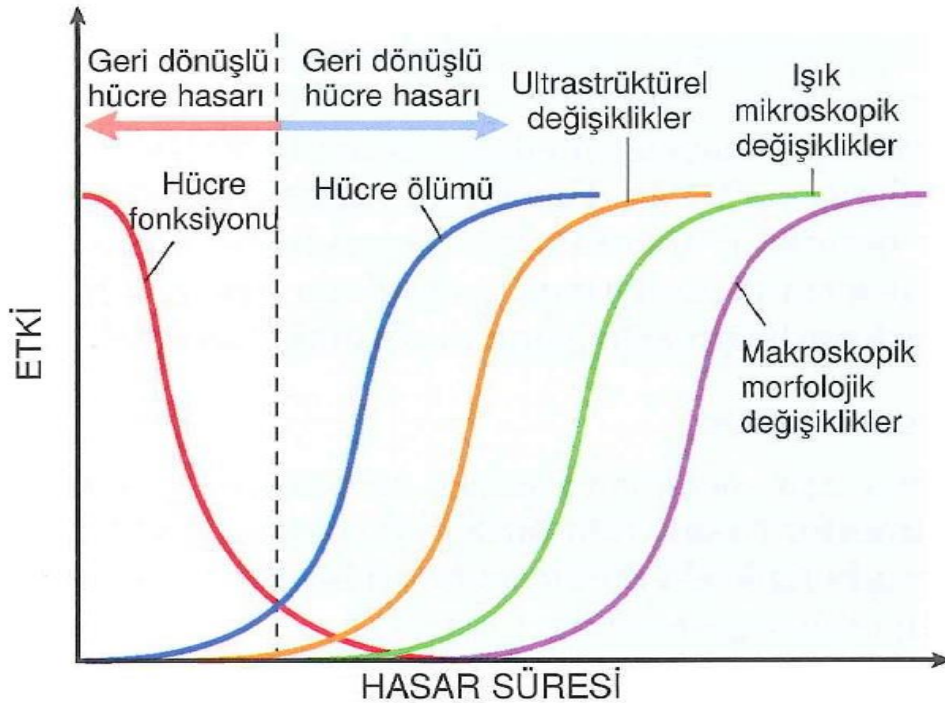
İskemi reperfüzyon hasarı dokuya kan akımının kesilmesi, hipoksiye maruz kalması ve sonrasında kan akımının tekrardan sağlanmasıyla başlayan bir süreçtir. İskemiye maruz kalan hücrelerde paradoks olarak kan akımı tekrardan sağlandığında hasarın boyutu artar. Bu durum özellikle kalp kası ve beyin dokusunun iskemisi sonrası görülen doku hasarına önemli etkileri olan bir süreçtir (44,45). Karaciğer naklinde de iskemi reperfüzyon hasarının nakil sonrası greft fonksiyonları üzerinde önemli etkileri olduğu bildirilmiştir (46).

2.3.1 İskemi

İskemi, dokuya giden kan akımının tamamen ortadan kalkması ya da azalması sonucu oluşan bir durumdur. Oksijen ve ATP gibi hücre için gerekli maddelerin düzeylerinin düşmesine ve hücre içinde oluşan atık maddelerin birikimine sebep olur (47). Bu durum geri dönüşümlü ya da geri dönüşümsüz olarak ortaya çıkabilir. Hücrelerde histolojik değişiklikler görülmeye başlar. Bu değişiklikler kromatin kümelenmesi, piknozis, karyoreksis, apoptozis ve nekrozis olarak sıralanabilir. İskemi süresi uzar ve hasar geri dönüşümsüz hale gelirse dokuda nekrozla sonuçlanır. İskemi döneminde

gelişen zararlı etkiler hücrelerde önce kendilerini moleküler ve biyokimyasal düzeyde gösterir. Daha sonra morfolojik değişiklikler ortaya çıkar. Hücreler fonksiyonlarını ölümlerinden çok daha önce kaybetmiş olabilirler. Örnek verilirse kalp kası hücreleri kasılma yeteneklerini 1-2 dakikalık iskemi sürecinden sonra kaybederler. Ancak bu hücrelerin ölümü iskemi başlangıcından 20-30 dakika sonra meydana gelir. Hücrede gelişen bu iskemik hasar elektron mikroskopunda, ışık mikroskopuna göre daha erken bulgular verir. Örnek verilen kalp kası hücreleri elektron mikroskopunda 2-3 saatten sonra, ışık mikroskopunda ise 6-12 saatten sonra ölü olarak saptanabilir (Şekil 2.2). Geri dönüşlü iskemik hasarın zararlı etkileri hücreye zarar veren etken ortadan kalktığı zaman gerileyerek hücre normale dönebilir. Hücre geri dönüşsüz hasarın gelişeceği noktaya ulaştığı zaman ise hücre ölümüyle sonuçlanır. Hasarın ne zaman geri dönüşsüz olacağı ve hücre ölümüne neden olacağı yönündeki ön gördüren mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Karaciğer için iskemik durumlar ise en çok karaciğer nakillerinde, sepsis, travma, şok gibi durumlarda ve karaciğer rezeksiyonları sırasında Pringle manevrası yapılırken ortaya çıkar.



Şekil 2. 2 Hücre ölümü ultrastrüktürel (elektron mikroskopik), ışık mikroskopik ve makroskopik değişikliklerden önce gerçekleşmektedir. (Robbins Basic pathology 9'th edition'dan alınmıştır).

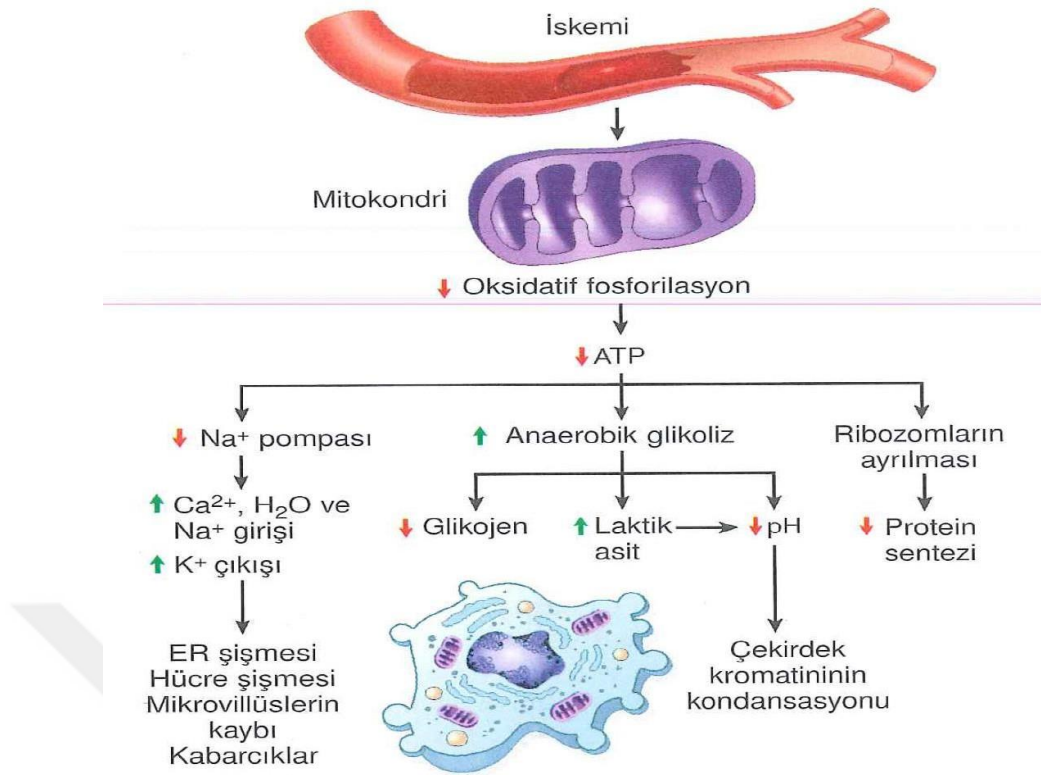
2.3.2 İskemide Hücresel Değişiklikler

Hücreler normal fonksiyonlarını devam ettirebilmek için gerekli olan enerjiyi ATP kullanarak elde ederler. İskemiye maruz kalan hücrelerde yaşanan ilk değişikliklerden birisi oksidatif fosforilasyonun bozulmasıyla ATP sentezinin azalmasıdır.

Hücre içerisinde ATP sentezinin azalması sonucu birçok metabolik ve yapısal değişiklik meydana gelir. Bunlardan bir tanesi hücre zarında yerleşmiş ATP bağımlı Na-K ATPaz ve Ca-Mg ATPaz iyon pompalarının fonksiyonlarının durmasıdır. Bunun sonucunda hücre içerisinde Na, Ca, H₂O ve Cl hücre içine girerken, Mg ve K hücre dışına çıkar. Hücre şişmeye başlar (Şekil 2.3). Hücre içine Ca girişi fosfolipaz enziminde aktivasyona yol açar. Bu enzimin aktive olması sonucunda hücre içerisinde serbest oksijen radikalleri (SOR) ve arasıdonik asit metabolitleri ortaya çıkar. Hücre içerisinde iskemi sonucu oluşan bu atık maddeler doku tekrar kanlanmaya başladığında dolaşıma katılarak reperfüzyon hasarının oluşumunda rol oynarlar (48).

İskemiye maruz kalan hücredeki olumsuz değişimlerden bir diğeri de ihtiyaç duyulan ATP'nin anaerobik glikoliz yoluyla üretilmeye çalışılmasıdır. Bunun sonucunda hücre içerisinde laktat seviyesi yükselir. Hücre içi pH seviyesi düşer ve oluşan bu asidoz lizozomlardaki litik enzimlerin sitoplazmaya boşalmasına ve birçok yıkıma sebep olur. Ayrıca bu enzimler ferritin ve transferrin demirden ayrılmasına sebep olur. Serbest kalan demir iyonu ise oksidatif hasara ve lipid peroksidasyonuna neden olur.

Hücrelerde normal şartlarda ATP tüketimi ile birlikte sırayla adenosin monofosfat (AMP), adenosin, inosin ve hipoksantin oluşur. Kanlanmanın normal olduğu şartlarda hücre içerisinde hipoksantin, ksantine ve sonrasına ürik aside çevrilir. Bu reaksiyonu ksantin oksidoredüktaz enzimi katalizler. Bu enzim normal şartlarda dehidrogenaz formunda bulunur ve reaksiyonda kofaktör olarak nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) görev alır. Bu reaksiyonda NAD okside formda bulunur ve elektron alıcısı olarak davranır. İskemiye maruz kalan hücrelerde ATP yıkımı normalden fazla olduğu için hücre içerisinde hipoksantin miktarı artar. Ayrıca iskemik koşullarda hücre içerisinde artan kalsiyum iyonu ksantin oksidoredüktaz enziminin dehidrogenaz formundan oksidaz formuna dönüşmesine sebep olur. Ksantin oksidaz enziminin katalizlediği reaksiyonda serbest kalan elektronlar NAD⁺ yerine moleküler oksijene aktarılır. Bu reaksiyonun sonucunda süperoksit anyon radikali ve hidrojen peroksit ortaya çıkar (49). Ksantin oksidoredüktaz enzimindeki ve görev aldığı reaksiyondaki bu değişim SOR oluşumu ve buna bağlı reperfüzyon hasarındaki en önemli sebeplerden birisidir (50).



Şekil 2. 3 İskemi döneminde hücrede görülen biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler. (Robbins Basic pathology 9'th edition'dan alınmıştır).

2.3.3 Reperfüzyon Hasarı

Dokuya gelen kan akımının yeniden sağlanması durumuna reperfüzyon denir. İskemiye maruz kalan dokuda reperfüzyon sağlandığında iskemik dönemdeki hasardan daha ciddi hasarlar ortaya çıkar. Bu dönemde hücrenin ihtiyacı olan ATP kan akımının geri gelmesiyle sağlanmasına rağmen iskemik dönemde oluşan atık maddeler hasarı arttırmaya devam eder.

İskemi reperfüzyon hasarı iskemik ve hipoksik kalan doku veya organda reperfüzyon sağlandığında meydana gelen patofizyolojik değişiklikler olarak tanımlanmıştır. Bu süreçte ortaya çıkan inflamatuvar medyatörler ve serbest oksijen radikalleri başta olmak üzere birçok mekanizma iskemik reperfüzyon hasarından sorumlu tutulmuştur (51).

Karaciğerde iskemik reperfüzyon hasarı travmaya cerrahi müdahale, Pringle manevrası, vasküler anastomozlar ve karaciğer nakli gibi durumlarda sık olarak ortaya çıkan bir tablodur (52).

2.4 İskemi Reperfüzyon Hasarında Rol Oynayan Faktörler

İskemi reperfüzyon hasarının patofizyolojisi ile ilgili birçok çalışma yapılmış olsa da tam olarak aydınlatılamamıştır. Başlıca sorumlu tutulan mekanizmalar ise serbest oksijen radikalleri, humoral mekanizmalar (kompleman sistemi ve sitokinler) ve hücreyel mekanizmalar olarak sıralanabilir.

2.4.1 Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest oksijen radikalleri oksijen molekülünün hücre içerisindeki enzimler tarafından indirgenmesi ile meydana gelir. Dış yörüngelerinde eşlenmemiş tek bir elektron bulundurlar. Bu nedenle aşırı kararsız maddelerdir. Stabil olmadıkları için organik ve inorganik kimyasallarla çok hızlı reaksiyona girerler. Hücre içerisindeki zararlı etkilerini membran lipidlerini yıkararak ve nükleik asitlere hasar vererek ortaya çıkarırlar (53). Ayrıca reaksiyona girdikleri maddeleri de kararsız hale getirerek hücredeki hasarın artmasına sebep olurlar. Serbest radikaller normal hücrelerde belli bir miktarda üretilirler. İskemik fazda hücrede ortaya çıkan serbest radikallerin oluşum hızı ve miktarı artar. Bu nedenle reperfüzyon fazında hasarın şiddeti artar.

Serbest oksijen radikallerinden en önemlileri süperoksit anyonu (O_2^-), nitrik oksit (NO), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil iyonlar (OH^-), hipoklorik asit ve peroksinitrittir. Süperoksit radikali hücrenin normal fonksiyonlarında elektron aktarımı sırasında oluşan bir ara üründür. Hücrenin iskekiye maruz kaldığı süreçte ise hipoksantin metabolizması sırasında ksantin oksidoredüktaz enziminin oksidaz formunun katalizlediği bir reaksiyonla oluşur (54). Daha sonra süperoksit anyonu süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüşür. Oluşan hidrojen peroksit katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimi ile H_2O ve CO_2 'ye dönüşerek inaktifleşir. İnsan vücudundaki reaktif oksijen türevlerine (ROT) karşı en önemli savunma mekanizmaları SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerinin katalizlediği reaksiyonlardır.

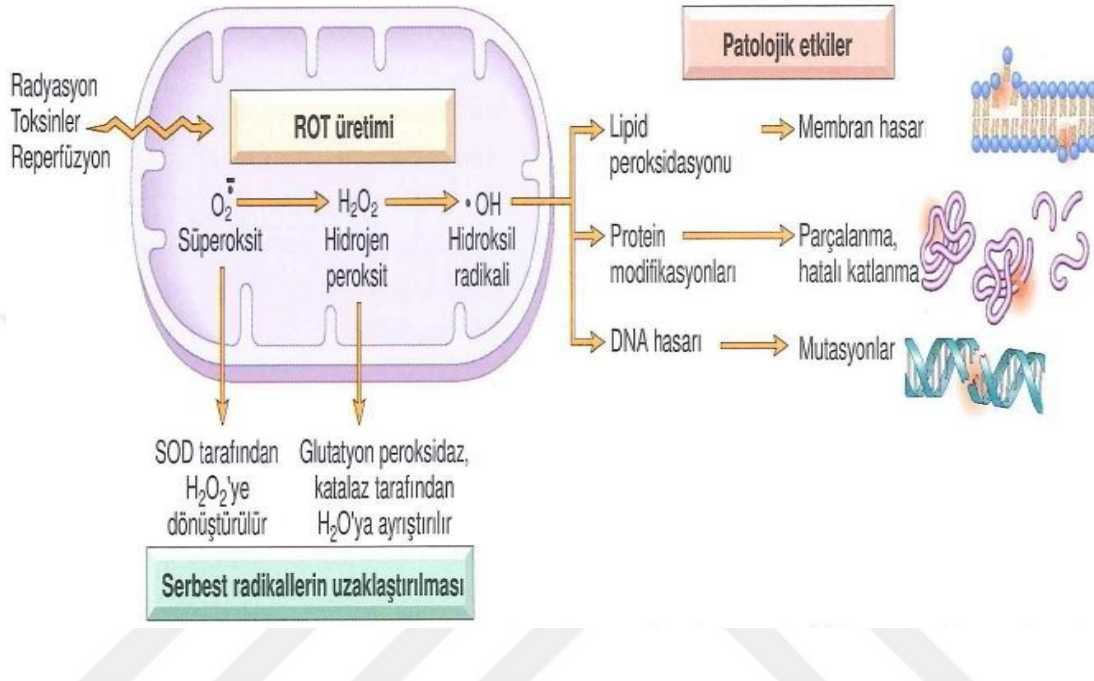
Serbest oksijen radikalleri temel olarak üç şekilde hücreye hasar verirler (Şekil 2.4).

1- Hücre membranında bulunan lipidlerdeki çift bağlar serbest oksijen radikallerinin saldırısına duyarlıdır (55). Lipidlerin hasarlanması ve geçirgenliğinin artması sonucunda hücre içerisinde iyon dengesizliği (özellikle Na^+ ve Ca^{+2} artışı) olur. Bu durum hücrenin şişmesi ve ölümü ile sonuçlanır.

2- Serbest oksijen radikalleri proteinlerdeki çapraz bağlanmaları arttırarak yıkımlarını arttırır ve enzimatik aktivitelerini kaybetmelerine sebep olur. Bu radikallerin sebep

olduğu reaksiyonlar direkt olarak proteinlerdeki polipeptitlerin parçalanmasıyla da sonuçlanabilir (56).

3- Serbest oksijen radikalleri timin ile reaksiyona girerek tek iplikçik kırılmalarına (single-strand breaks) ve DNA hasarına neden olur (57).



Şekil 2. 4 Reaktif oksijen türevlerinin hücre hasarına etki mekanizmaları ve uzaklaştırılma yolları (Robbins Basic pathology 9'th edition'dan alınmıştır).

2.4.2 Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit salgılandığı hücre çevresinde etkilerini ortaya çıkaran ve yarılanma ömrü kısa olan gaz şeklindeki bir serbest radikaldir. Temel olarak vücudun savunma mekanizmasında görev alır. Endotel hücrelerinde salgılanarak vazodilatasyonda, trombositlerin adezyonu ve agregasyonunda, makrofajlarda salgılanarak zararlı mikroorganizmaların ve tümör hücrelerinin öldürülmesinde görev alır. Nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin katalizlediği bir reaksiyonla L-arginin, moleküler oksijen ve nikotinamid-adenosin dinükleotid fosfat (NADPH) kullanılarak sentezlenir. Enzimin üç formu bulunur.

Tip 1 (Nöronal NOS, nNOS): Temel olarak nöron hücrelerinde bulunur.

Tip 2 (İndüklenebilen NOS, iNOS): İnflamasyonda rol alan nitrik oksitin üretiminden sorumludur. Serbest radikal hasarına sebep olur.

Tip 3 (Endotelyal NOS, eNOS): Temel olarak endotel hücrelerinden salgılanır ve mikrovasküler düzeyde etki gösterir (58).

2.4.3 Antioksidan Maddeler

Hücreleri serbest oksijen radikallerinin hasarlarına karşı koruyan ve onları etkisiz hale getiren maddelerdir. Bu nedenle insan vücudundaki immün sistemin gücünü artırarak hastalıklara yakalanma riskini azaltırlar (59). Antioksidanlar endojen ve eksojen adı altında iki grupta ayrılır (60). Endojen antioksidanlar ise enzimatik ve non-enzimatik olarak iki alt gruba ayrılırlar. Antioksidanlardan en çok bilinenler;

Enzimatik antioksidanlar: Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz, katalaz, glutatyon redüktaz

Non-enzimatik antioksidanlar: Glutatyon, melatonin, selenyum, koenzim Q, α -lipoik asit, seruloplazmin, transferrin

Eksojen antioksidanlar: Vitamin C, vitamin A, vitamin E, folik asit

2.4.4 Humoral Mekanizmalar - Kompleman Sistemi

İmmün yanıtta görev alan kompleman sistemini hücre membranına bağlı bir şekilde bulunan proteinler oluşturur (61). Bu sistem üç farklı yolla aktive olur. Bunlar;

- 1- Klasik yol
- 2- Alternatif yol
- 3- Lektin yolu

İskemi reperfüzyon hasarında bu üç yolla kompleman sistemi aktifleşerek doku hasarında rol alır. Kompleman sistemini spesifik olarak bloke eden inhibitörlerin kullanılmasının iskemi reperfüzyon sürecinden sonraki doku hasarını azalttığı gösterilmiştir (62).

2.4.5 Humoral Mekanizmalar - Sitokinler

İmmün sistemde ve inflamasyonda görev alan hücrelerin etkinliklerini arttırmak için üretilen polipeptid yapıda maddelerdir. Çok düşük molekül ağırlıklarına sahiptirler. Hem erken bağışıklık ve inflamasyonda hem de adaptif (kazanılmış) bağışıklık reaksiyonlarında rol oynarlar. Hücrelerden uyarı aldıktan sonra çok kısa sürede üretilip salınırlar ve depolanamazlar. Otokrin (üretildiği hücreye etki eder), parakrin (lokal olarak yakın olan hücrelere etki eder) ve endokrin (dolaşım ile uzaktaki hücrelere etki eder) olarak etkilerini ortaya çıkarırlar.

Tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) en temel proinflamatuvar sitokinlerdir (63). Özellikle akut inflamasyonda görev alırlar. Başlıca görevleri endotel aktivasyonudur. Endotel hücreleri üzerinde adezyon moleküllerinin artışına yol açarak lökositlerin bağlanmasını kolaylaştırır. Ayrıca kemokinler başta olmak üzere diğer sitokinlerin üretimini uyarırlar. TNF ayrıca endoteldeki trombojenik özelliği de artırır. Özellikle IL-6 akut faz proteinlerinin yapımında en önemli sitokinlerden birisidir (64). TNF ve IL-1 özellikle aktive olmuş mononükleer fagositlerden, endotel hücrelerden, mast hücrelerinden ve diğer bazı hücre tiplerinden salgılanır. İnflamasyon yerindeki hücrelerden salgılanmalarına karşılık enfeksiyon ve inflamasyondaki akut faz reaksiyonlarını sistematik olarak başlatmak üzere dolaşıma katılabilir. İnflamasyonun bu sistemik etkileri arasında ateş, letarji, karaciğerde (IL-6 tarafından da uyarılan) akut faz proteinlerinin sentezi, dolaşıma salınan nötrofil sayısında artış ve hipotansiyon gibi bulgular vardır. IL-2 temel antiinflamatuvar sitokinler içerisinde yer alır. Özellikler adaptif bağışıklıkta görev alır. T hücrelerinin ana büyüme faktörüdür (65). Bu hücrelerin üzerinde otokrin etkilidir. Ayrıca B hücrelerinin büyümesini uyarır, natural killer (NK) hücrelerini ve monositleri aktive edebilir.

2.4.6 Hücresel Mekanizmalar

İskemi reperfüzyon hasarında hücresel düzeyde ATP ve oksijen eksikliği meydana gelir. Bunun sonucunda hücre içi Na⁺ birikimi, hücresel ödem ve şişlik ortaya çıkar. Vazokonstriktör maddelerde artış ve vazodilatatör maddelerde azalma meydana gelir. Sonuç olarak kan akımı sağlanmasına rağmen mikrosirkülasyon bozulur.

2.5 Karaciğer Naklinde İskemi Reperfüzyon Hasarı

Karaciğerde İRH üzerine yapılan çalışmalar özellikler karaciğer naklinde greftin sağ kalımı üzerine doğrudan etkileri olduğunu göstermiştir. Bunun yanında majör karaciğer rezeksiyonları, travma cerrahileri, hemorajik şok, kalp yetmezliği gibi durumlarda karaciğerde oluşan İRH, mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur (66).

Pringle manevrası iskemi reperfüzyon hasarına sebep olan cerrahi yöntemlerden birisidir. Portal triad klemplendiğinde iskemik hasar, klemplenmenin sonlandırılmasıyla birlikte reperfüzyon hasarı oluşur.

Karaciğer dokusu iskemi reperfüzyon hasarına maruz kaldığında spesifik hücre tiplerini ve moleküler medyatörleri içeren bir süreç başlar. Oksidatif fosforilasyonun ve ATP'nin azalmasıyla birlikte anaerobik metabolizma baskın olur. Daha sonrasında

hücrede anaerobik metabolizmanın atıkları birikmeye başlar. Hücre içi pH düşer. İyon dengesizliği ile birlikte mitokondri hasarı ve hücre membran hasarı ortaya çıkar. Lizozomal enzimlerin aktivasyonu ile birlikte apoptozis meydana gelir ve hücrenin ölümüyle sonuçlanır.

Karaciğerdeki iskemi reperfüzyon hasarıyla en çok ilişkilendirilen mekanizmalar kupffer hücreleri, nötrofiller ve sinüzoidal endotel hücrelerinden salgılanan reaktif oksijen türevleridir (67).

Karaciğerde oluşan İRH akut ve subakut faz olarak iki dönemde görülür. Akut faz reperfüzyondan sonraki 3-6. saatlerde görülür. Bu dönemde T lenfositlerin ve kupffer hücrelerinin aktivasyonu, serbest oksijen radikallerinin oluşumu, sinüzoidal hücrelerde konjesyon gibi değişiklikler görülür. Subakut faz 18-24. Saatler arasında ortaya çıkar. Bu dönemde ise nekroz ve geri dönüşsüz hasar meydana gelir (68).

Karaciğerde oluşan iskemi reperfüzyon hasarının etkileri klinik olarak sadece karaciğerle sınırlı kalmaz. Karaciğerin splanknik dolaşımın merkezinde olması ve biyokimyasal fonksiyonlarının çok geniş olması nedeniyle kardiyovasküler sistemi akciğer ve böbrekleri etkileyerek uzak organlarının fonksiyonlarının bozulmasına sebep olabilir. Ayrıca mortalitesi yüksek olan sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna yol açarak çoklu organ yetmezlikleriyle sonuçlanabilir (69).

İskemi reperfüzyon hasarına karaciğer toleransının derecesi yaş ve parankimin durumuyla da ilişkilidir. İleri yaştaki hastaların karaciğeri ya da kronik karaciğer hastalığına sahip olan karaciğerlerin parankiminin iyi olan karaciğerlere göre toleransı düşüktür. Karaciğer nakli ihtiyacı olan hasta sayısındaki artış ve ihtiyacın karşılanamaması nedeniyle son dönemlerde marjinal greft kullanımıyla ilgili çalışmalar artmıştır. Marjinal greftlerin de iskemi reperfüzyon hasarına toleransının az olduğu bilinmektedir.

İskemi reperfüzyon hasarı greft disfonksiyonundaki en önemli etkenlerden birisidir (70). Karaciğerde naklinde oluşan iskemi reperfüzyon hasarındaki artış postoperatif dönemde uzama ve komplikasyonlarda artış, biliyer striktürler ve greft sağ kalımında azalma ile ilişkilendirilmiştir (67). Ayrıca karaciğer nakli sonrası ortaya çıkabilecek akut ya da kronik rejeksiyon tablolarının altında yatan önemli nedenlerden birisi iskemi reperfüzyon hasarıdır (71). Bu nedenle karaciğer nakli sonrası greft fonksiyonlarının ve sağ kalımın daha iyi olabilmesi için ortaya çıkan iskemi reperfüzyon hasarını en aza indirmek gerekmektedir.

2.5.1 Organ Prezervasyonu

Organ prezervasyonu solid organ transplantasyonunun en önemli basamaklarından birini oluşturmaktadır. Karaciğer naklinde de diğer bütün solid organ nakillerinde olduğu gibi en önemli konulardan birisi organın iyi saklanmasıdır. Organ prezervasyonunun ana temeli hücrelerin normal fonksiyonlarını 0-4 °C arasındaki sıcaklıklarda dolaşım olmadan normal vücut ısısına göre 10 kat daha fazla koruyabilmesidir. Organ prezervasyonu kadavradan yapılan nakillerde beyin ölümü tanısının konulmasıyla başlar. Canlı vericili nakillerde ise donör ameliyatı ile başlar. Alıcı ameliyatında organın kanlanması sağlanması ve fonksiyon görmesine kadar devam eder. Organ prezervasyonu sırasındaki en temel kavramlar hipoterminin sağlanması, hücre şişmesinin engellenmesi ve reaktif oksijen türevlerine bağlı hasarın en aza indirgenmesidir (70,72). Kadavradan ya da canlı vericiden yapılan nakillerde greft alıcıya nakledilinceye kadar iskemik hasara uğrar. Nakil yapıp kan akımı sağlandıktan sonra ise iskemik dönemde oluşan hasarla orantılı olarak reperfüzyon hasarı meydana gelir.

2.5.2 Soğuk İskemi Hasarı

Karaciğer nakli gerçekleştirilirken nakledilecek organın vericiden çıkarılıp hazırlanması sırasında kan akımının olmaması nedeniyle iskemi ve hipoksi gelişir. Bu aşamada anaerobik metabolizma baskındır ve dokuda ATP seviyesi giderek azalır. Bu dönemde metabolizma hızını azaltmak amacıyla organ çıkarıldıktan sonra soğutulur ve bu döneme soğuk iskemi adı verilir. Organın sıcaklığındaki 10 °C'lik düşüş metabolizmada 1,5-2,5 kat düşüşe neden olmaktadır. Bu nedenle hücre metabolizmasının normal vücut ısısı olan 37 °C'den 0 °C'ye indiğinde yaklaşık 10 kat yavaşladığı gösterilmiştir. Hipotermi sağlanarak metabolizmanın yavaşlaması, karaciğer dokusunun iskemiye maruz kaldığı dönemdeki hasarın azaltılması ve iskemiye olan direncinin artırılması amaçlanır (73).

Soğuk iskemi döneminde metabolizma yavaşlar fakat tamamen durdurulamaz. Dolayısıyla ATP yıkımı devam eder. Anaerobik glikolizle üretilen ATP miktarı yeterli olmaz ve hücrede ATP tükenir. Hücrede oluşan adenosin miktarı artar. Bu metabolizmanın sonucunda hücrede ksantin ve hipoksantin üretilir. Soğuk iskemi döneminde ksantin oksidaz enziminin aktive olması sonucunda serbest oksijen radikalleri oluşur. Sıcaklığın 20 °C'nin altına düşmesiyle birlikte hücre zarında yerleşmiş olan Na-K ATPaz pompasının fonksiyonu azalır. Hücre içi ve dışı arasındaki elektrokimyasal gradient bozulur. Hücre şişmeye başlar. Membrandaki fosfolipazların aktive olmasıyla

birlikte de apoptozis indüklenir ve hücre ölümü meydana gelir. Prezervasyon solüsyonlarının içerikleri soğuk iskemi dönemindeki bu etkileri engellemek amacıyla düzenlenmiştir (74).

2.5.3 Sıcak İskemi Hasarı

Karaciğer nakli gerçekleştirilirken nakledilecek organın ameliyat sahasına getirilmesi ve anastomozlar yapılarak perfüzyonun sağlanması arasındaki döneme sıcak iskemi dönemi denir. Bu dönemde karaciğerin sıcaklığı artar. Sıcaklığın artmasıyla birlikte enzim aktivitesi ve metabolizma hızı artarak hasarın boyutunu artırır. Bu dönemde özellikle hepatositler hasar görür. Sıcak iskeminin uzun sürmesi reperfüzyon döneminde oluşacak olan hasarın boyutunun artmasına sebep olur ve organ yetmezliğiyle sonuçlanabilir (75).

2.5.4 Reperfüzyon Hasarı

Karaciğer naklinde oluşan soğuk ve sıcak iskemi dönemlerinde meydana gelen olaylar reperfüzyon hasarının temelini oluşturur. Soğuk iskemi döneminde olaylar yavaş şekilde devam ederken, reperfüzyon dönemindeki olaylar saniyeler ve dakikalar içerisinde oluşur. Serbest oksijen radikallerinin artışı ve kompleman sisteminin aktivasyonu ile birlikte hücre hasarı meydana gelir ve sitokin salınımı uyarılır. Kompleman sisteminin aktivasyonu ile birlikte nötrofil ve kupffer hücreleride aktive olarak hasara katkıda bulunurlar. İskemik dönemde gelişen iyon dengesizliğini hücre sel ödem ve şişme takip eder. Sinüzoidal endotel hücreleri ve kupffer hücrelerindeki şişlik, vazokonstiktör maddelerde artış ve NO gibi vazodilatör maddelerde azalma sonucunda sinüzoidler daralır. Kan akımının tekrar sağlandığı reperfüzyon döneminde daralan sinüzoidlere trombosit ve nötrofil agregasyonu artar. Bunun sonucunda reperfüzyonla birlikte dokuya kan akımı gelmesine rağmen mikrosirkülatuvar düzeyde kan akımı bozulmaya başlar ve bazı bölgelerde kan akımı tamamen durarak ‘no-reflow’ fenomeni ortaya çıkar (76).

2.5.5 Kupffer Hücreleri

Kupffer hücreleri karaciğer sinüzoidlerinde bulunan makrofajlardır. İskemi reperfüzyon hasarında kilit rol oynayarak hücre sel hasarın başlamasına ve yayılmasına sebep olurlar. Yapılan çalışmalar kupffer hücrelerinin iskemi reperfüzyon hasarında önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (77).

Kupffer hücreleri reperfüzyon fazında iskemik fazdan daha fazla oranda aktive olur. Aktive olmalarıyla birlikte hasarda rol oynayan önemli moleküllerin sentezini ve aktivasyonunu arttırmaları. Bunların arasında serbest oksijen radikalleri, TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi bazı proinflatuvar ve antiinflatuvar sitokinler sayılabilir. Ayrıca kompleman sistemini, T lenfositlerin ve NK hücrelerinin üretimini ve aktivasyonunu arttırmaları.

2.5.6 Beta-galaktozidaz

Glikohidrolazlar, lizozomlarda daha baskın olarak bulunan ve özellikle kupffer hücre aktivasyonu veya ölümü sırasında salınan bir enzim grubudur. Kupffer hücreleri lizozom sayısı bakımından zengin hücrelerdir. Aktive olduktan sonra lizozomal enzimlerini serbest bırakırlar. Kupffer ve endotel hücreleri iskemi reperfüzyon hasarına özellikle duyarlı olan ve ilk aktive olan hücrelerdir. Bu nedenle glikohidrolazlar grubundan bir enzim olan beta-galaktozidaz enzimi iskemi-reperfüzyon hasarının bir belirteci olarak önerilmektedir (78).

2.5.7 Sinüzoidal Endotelial Hücreler

Karaciğerde oluşan iskemi reperfüzyon hasarının önemli bir basamağını da sinüzoidal endotel hücreler oluşturmaktadır. Bu hücrelerin hasara olan katkısı proteazlar yoluyla olur. Bu proteazlar içerisinde calpain enzimi (kalsiyum bağımlı) ve matriks metalloproteinazları bulunur. Soğuk iskemi döneminde hücre yüzeyinde bulunan Ca-ATPaz inhibe olarak hücre içi kalsiyumun artmasına neden olur. Kalsiyum artışı calpain enziminin aktivasyonunu sağlar. Calpain aktivasyonu ile birlikte aktin fiberleri parçalanır ve matriks metalloproteinazların aktivasyonunda artış meydana gelir. Bunun sonucunda sinüzoidal endotel hücre yüzeylerine trombosit adezyonu artar ve sinüzoidlerde tıkanma meydana gelir. Özellikle soğuk iskemi döneminin uzaması sinüzoidal hücre hasarı ve hiperkoagülabilité ile ilişkili bulunmuştur (79).

2.5.8 Nötrofiller

Karaciğerde oluşan iskemi reperfüzyon hasarında önemli role sahip diğer hücre grubu nötrofillerdir. Reperfüzyon sonrasında lökositler sinüzoidal endotel hücrelerine ve hepatositlere yapışarak tıkanmaya sebep olur. Bu yapışma adezyon molekülleriyle sağlanır. Hepatositlerin ve sinüzoidlerin yüzeyinde intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1), nötrofillerin yüzeyinde ise L-

selektin ve $\beta 2$ -integrinler bulunur. Nötrofil aktivasyonunda üzerinde bulunan bu moleküllerin ekspresyonu artar. Nötrofillerin yapıştığı sinüzoidal endotel hücrelerin üzerinde bulunan ICAM-1 adezyon molekülü düzeyindeki artış kupffer hücrelerinden üretilen TNF- α ve IL-1 tarafından sağlanır. Ayrıca nötrofiller NADPH bağımlı oksidaz sistemi ile serbest oksijen radikali üreterek hepatosit hasarına katkıda bulunur (80).

2.5.9 Trombositler

Karaciğerdeki reperfüzyon hasarına katkıda bulunan bir diğer hücre grubu trombositlerdir. Sinüzoidal endotel hücrelerindeki aktivasyonu trombositlerin adezyonuna sebep olur. Ayrıca serbest oksijen radikali üreterek endotel hücrelerinde apoptozisi indüklerler.

2.5.10 Serbest Oksijen Radikalleri

Karaciğerde serbest oksijen radikallerinin ana üretim yeri kupffer hücreleridir. Bu radikaller membran lipid peroksidasyonu, hücre membran hasarı, DNA hasarı ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarak etki gösterirler.

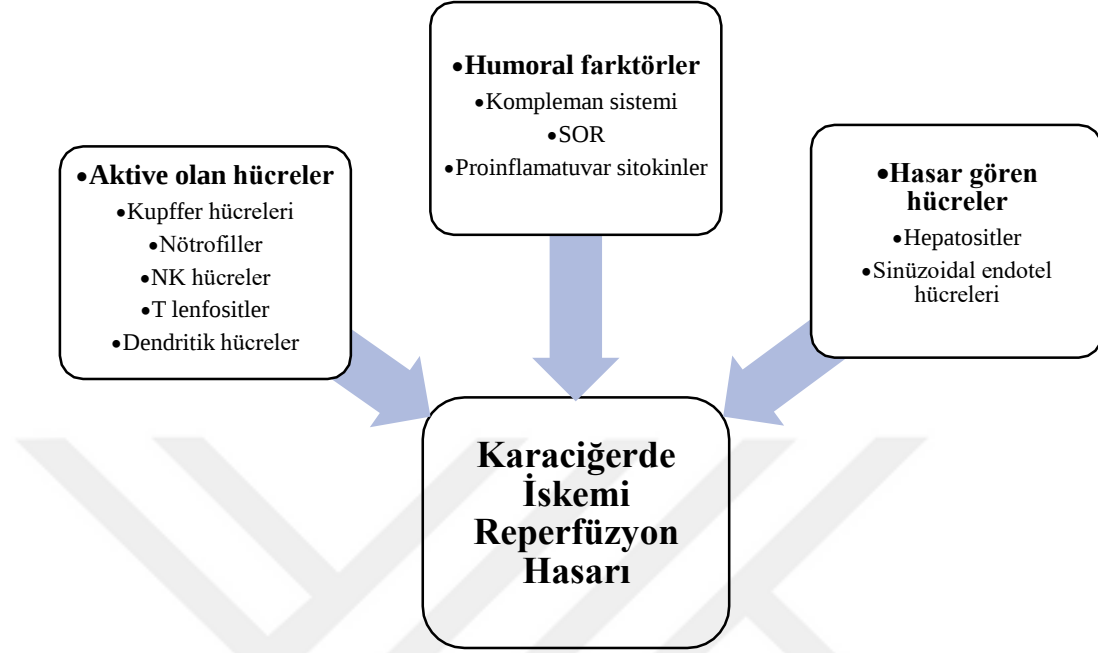
2.5.11 Kompleman Sistemi

Kompleman sisteminin üç yolağı da karaciğerdeki iskemi reperfüzyon hasarında aktive olarak hasara katkıda bulunur. Kompleman sisteminin aktive olmasıyla proinflamatuvar medyatörler salgılanır, lökosit aktivasyonu ve kemotaksis uyarılır ve endotelde vazodilatasyonun inhibe olmasına neden olurlar. Ayrıca kompleman sisteminin uyarılmasıyla salgılanan medyatörler ‘membran atak kompleksi’ oluşumunu sağlayarak hasara katkıda bulunur (81).

2.5.12 Sitokinler

Sitokinler karaciğerde en çok kupffer hücrelerinde ve sinüzoidal endotel hücrelerinde üretilir. Hasarda rol alan en önemli sitokinler TNF- α , IL-1 ve IL-6’dır. TNF- α karaciğerdeki iskemi reperfüzyon hasarında proinflamatuvar sitokinlerin başlıca komponentlerinden birisidir. Karaciğerdeki hasarın dışında uzak organ hasarında da başlıca etkisi olan sitokinlerden birisidir. IL-1’de kupffer hücrelerinden üretilen bir sitokindir. Karaciğerde SOR üretimini, nötrofil adezyon ve kemotaksisini uyarır. IL-6 ise inflamasyon ve akut faz reaksiyonlarında görevlidir. Ayrıca hemopoetik hücrelerin gelişimini düzenler. Oksidatif stresi ve iskemi reperfüzyon hasarını azaltarak

hepatoprotektif etki gösterir (82). IL-2 ise özellikle lenfositlerin ana büyüme faktörü olarak görev yapar.



Şekil 2. 5 Karaciğerde iskemi-reperfüzyon hasarının mekanizmaları

2.6 İskemik Ön Koşullanma

İskemik ön koşullanma fenomeni 1986 yılında ilk olarak Murry ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (83). İskemik ön koşullanma tanım olarak kısa ve aralıklı bir şekilde, ölümcül hasara yol açmadan bir dokunun iskemi ve reperfüzyon süreçlerine maruz bırakılarak uzun süreli iskemik durumlara karşı direnç geliştirmesidir. Murry ve arkadaşları köpek kalplerinde 40 dakikalık uzun iskemi sürecinden önce daha kısa süreli ve hafif oklüzyon sikluslarına maruz bırakarak dokunun sonraki uzun iskemiye daha toleranslı hale geldiğini göstermişlerdir (83). Bu mekanizmanın faydaları daha sonrasında yapılan birçok klinik çalışmayla desteklenmiştir. İskemik ön koşullanmanın kesin mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da reperfüzyon hasarına karşı koruyuculuğu birçok çalışmada gösterilmiştir (84).

İskemik ön koşullanmanın mekanizmasında özellikle adenosin reseptörlerinin uyarılmasıyla protein kinaz C aktivasyonu, endotelial NO salınması ve ATP bağımlı potasyum kanallarının açılmasının rol aldığı düşünülmektedir (85).

İskemik ön koşullanma klasik (erken) koşullanma ve gecikmiş ön koşullanma olarak iki fazdan oluşmaktadır. Klasik (erken koşullanma) cevabı 1-2 saat içerisinde başlar ve geçici karakterdedir. Gecikmiş ön koşullanmanın etkisi ise 12-24. saatlerde ortaya çıkar ve 72. saate kadar devam eder. Ancak faydaları klasik (erken) koşullanma kadar belirgin değildir.

Karaciğerde oluşan iskemi reperfüzyon hasarının hepatik iskemik ön koşullanma ile önlendiği ya da düzeyinin azaltıldığıyla ilgili çalışmalar mevcuttur.

2.7 Karaciğer Nakli - Pringle Manevrası - İskemi Reperfüzyon Hasarı

Canlı vericili karaciğer naklinde birinci öncelik donör güvenliğidir (39). Bu nedenle donörü sıkıntıya sokabilecek bütün risk faktörlerinden kaçınılmalıdır (86). Donör hepatektomisi sırasında yaşanabilecek en önemli komplikasyonlardan birisi kanamadır. Pringle manevrası ise karaciğer cerrahisi sırasında hasara neden olmadan kanamayı azaltan yöntemler arasında kabul edilmiştir. Buna rağmen neredeyse organ nakli merkezlerin tamamı canlı vericili karaciğer naklinde donörde oluşabilecek bir komplikasyon ya da greftte oluşabilecek iskemi reperfüzyon hasarının boyutunun öngörülememesinden dolayı Pringle manevrasını rutin olarak kullanmamaktadır (87). Diğer taraftan ise Pringle manevrasının karaciğerde iskemik ön koşullanma mekanizmasıyla hepatositleri uzun süreli iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruduğu savunan çalışmalar mevcuttur (39,88). Bu nedenle bazı nakil merkezleri canlı vericili karaciğer naklinde Pringle manevrasının donörlerde kullanılmasından çekinilmemesi gerektiği söylemişlerdir.

Karaciğer naklinde greft soğuk ve sıcak iskemi dönemlerinden geçer. Bu dönemlerde anaerobik metabolizma hakim olarak birtakım hücre içi değişikliklere ve hasara sebep olur. Oksijenli kanla reperfüzyon sağlandığında hasarın boyutu artar ve ATP tükenmesi, mitokondriyal hasar, SOR üretimi, mikrosirkülasyon bozulması, sitokin salınımı, immün sistem aktivasyonu ve trombosit agregasyonu gibi birçok faktör iskemi reperfüzyon hasarına katkıda bulunur. Karaciğer naklinde oluşan iskemi reperfüzyon hasarının boyutundaki artış; greft disfonksiyonu, postoperatif dönemde uzama ve komplikasyonlarda artış, biliyer striktürler, akut ve kronik rejeksiyon ve greft sağ kalımında azalma ile ilişkilendirilmiştir (89). Nakil sonrası tüm bu tabloların iyileştirilmesi için reperfüzyon hasarının minimale indirilmesi gerekmektedir. Pringle manevrasının reperfüzyon hasarının boyutuyla ilişkisi ya da iskemik ön koşullanmayla

karaciğer dokusunu koruduğuna yönelik elde edilecek veriler karaciğer naklindeki mortalite ve morbiditelerin azalmasını sağlayacaktır.

Pringle manevrasının donör ve alıcıda olumsuz sonuçlara neden olmadan gerçekleştirildiğine dair çalışmalar bulunsa da canlı vericili karaciğer naklinde güvenliği ve uygulanabilirliği tam olarak aydınlatılamamıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Türü

Bu araştırma prospektif, randomize ve çift kör şeklinde hazırlanmış bir araştırmadır.

3.2 Araştırmanın Etik Yönü

Bu araştırma için İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Klinik Araştırmalar ve Yayın Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 18.11.2020 tarih ve 178 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Ayrıca İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü Müdürlüğü'nden çalışma izni konusunda onam alınmıştır. Araştırma kapsamındaki hastalara yapılma amacı, süresi ve çalışma süresince yapılacak işlemler açıklanarak "Aydınlatılmış onam" ilkesine uyulmuştur.

3.3 Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı hem Pringle manevrası uygulanan ve uygulanmayan donörlerin remnant karaciğerlerinde hem de bu donörlerden elde edilen karaciğer greftlerinin transplante edildiği alıcılarda gelişmesi muhtemel iskemi ve reperfüzyon hasarının klinik yansımaları değerlendirmektir. Böylece zorunlu durumlarda Pringle manevrası uygulanan donörlerde ve recipientlerde gelişmesi muhtemel postoperatif komplikasyonların ön görülmesi planlanmıştır.

3.4 Araştırmanın Zamanı, Yeri ve Maliyeti

Bu çalışma Şubat 2021 ve Haziran 2021 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsünde elektif şartlarda canlı vericili karaciğer nakli gerçekleştirilen erişkin hastalar üzerinde yapıldı. Araştırmanın finansal desteği İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından (TSA-2021-2390) sağlanmıştır.

3.5 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Bu çalışmanın evrenini Şubat 2021 ve Haziran 2021 tarihleri arasında elektif olarak canlı vericili karaciğer nakli olan toplam 108 erişkin hasta oluşturdu. Bu 108 hastanın 54 tanesi donör diğer 54 tanesi ise bu donörlerden alınan greftlerin implante edildiği alıcılardı. Toplamda çalışmaya alıcı ve vericisiyle beraber 54 canlı vericili karaciğer nakli alındı. Bu 54 nakilin 27 tanesinde donörlere Pringle manevrası

uygulanarak, 27 tanesinde ise donörlerle Pringle manevrası uygulanmadan hepatektomi yapıldı.

Çalışmanın amacına uygun olarak örneklem büyüklüğü hesaplamak için “power” analizi yapıldı ve bu çalışmanın örneklem büyüklüğünün hesaplanması için daha önce Jae ve arkadaşlarının (41) çalışmasından elde edilen ALT değeri (1. Grup: 199 ± 51.9 , 2. Grup 289 ± 127) kullanıldı. Alfa: 0.05, Power: %90 olacak şekilde lisanslı Medcalc (Ostend, Belgium) programı kullanılarak yapılan hesaplamada her iki grupta 27’şer hasta olması gerektiği hesaplandı.

3.6 Araştırmaya Alınma Kriterleri

Bu çalışmaya elektif şartlarda planlanarak canlı vericili karaciğer nakli için hazırlanan 18 yaşından büyük donörler ve bu donörlerin alıcıları dahil edildi. Acil şartlarda yapılan karaciğer nakilleri, kadavradan yapılan karaciğer nakilleri ve 18 yaşından küçük alıcılara yapılan karaciğer nakilleri çalışmaya alınmamıştır.

3.7 Araştırma Grupları

Bu araştırmaya dahil edilen 54 donör Pringle manevrası yapılan ve yapılmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Benzer şekilde alıcılarda donör grupları göz önünde bulundurularak Pringle manevrası yapılan ve yapılmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Grup 1: Pringle manevrası yapılmayan donörler (27 tane) ve bu donörlerden alınan greftlerin implante edildiği alıcılar (27 tane)

Grup 2: Pringle manevrası yapılan donörler (27 tane) bu donörlerden alınan greftlerin implante edildiği alıcılar (27 tane)

3.8 Cerrahi Teknik

Çalışmaya alınan donör ve alıcıların nakil operasyonları İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü ameliyathanesinde gerçekleştirildi. Anestezi yöntemi ve antibiyotik profilaksisi bütün hastalarda kliniğimizdeki rutin prosedürlere uygun olarak aynı şekilde yapıldı. Operasyonlar karaciğer nakli cerrahi ekibi tarafından rutin prosedürler uygulanarak yapıldı. Pringle manevrası uygulanacak gruptaki hastalar basit randomizasyon tekniği (kura çekme) ile belirlendi ve donör cerrahi ekibine ameliyat günü haber verildi.

Donör hepatektomi ameliyatında Pringle manevrası parankim transeksiyonundan önce hepatoduodenal ligamanın 10 dakika klemplenmesi şeklinde uygulandı. Parankim transeksiyonu bütün donörlerde Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA & Excel®; Integra life sciences, New Jersey, ABD) cihazı 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 aşamasındayken karaciğer greftinden histolojik incelemeler için küp şeklinde yaklaşık 1 cm boyutunda doku örneği alındı. Back table aşamaları bittikten sonra karaciğer grefti ameliyat sahasına getirilip vasküler anastomozlar tamamlanarak operasyon sonlandırıldı.

3.9 Çalışma Parametreleri

Çalışmaya dahil edilen bütün donör ve alıcıların aşağıda belirtilen demografik verileri ve klinik parametreleri kaydedildi.

Demografik veriler: Yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, kan grubu

Klinik parametreler: Nakil endikasyonu, son dönem karaciğer hastalığı skoru (MELD-Na), alınan karaciğer lobu (sağ veya sol), greft ağırlığı, kalan karaciğer volümü (remnant), sıcak ve soğuk iskemi süreleri

Donör ve alıcılardan aşağıdaki program şemasında numuneler alınarak hemogram, biyokimya parametreleri içerisinde White Blood Cell (Wbc), Hemoglobin (Hb), Platelet (Plt), International Normalized Ratio (Inr), Üre, Kreatinin (Kre), Albumin (Alb), Total Bilirubin (Tbil), Direkt Bilirubin (Dbil), 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.

- Pre operatif (PreOP)
- Post operatif 0. saat (POD0)
- Post operatif 1. gün (POD1)
- Post operatif 2. gün (POD2)

- Post operatif 3. gün (POD3)
- Post operatif 4. gün (POD4)
- Post operatif 5. gün (POD5)

Donör ve alıcılardan aşağıdaki program şemasında iki adet normal biyokimya tüpüne numuneler alınarak proinflatuvar-inflatuvar sitokinler olan IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α ve hepatosit hasarını gösteren beta-galaktozidaz enzim aktivitesi ölçümleri yapıldı.

- PreOP
- POD0
- POD1
- POD2
- POD3

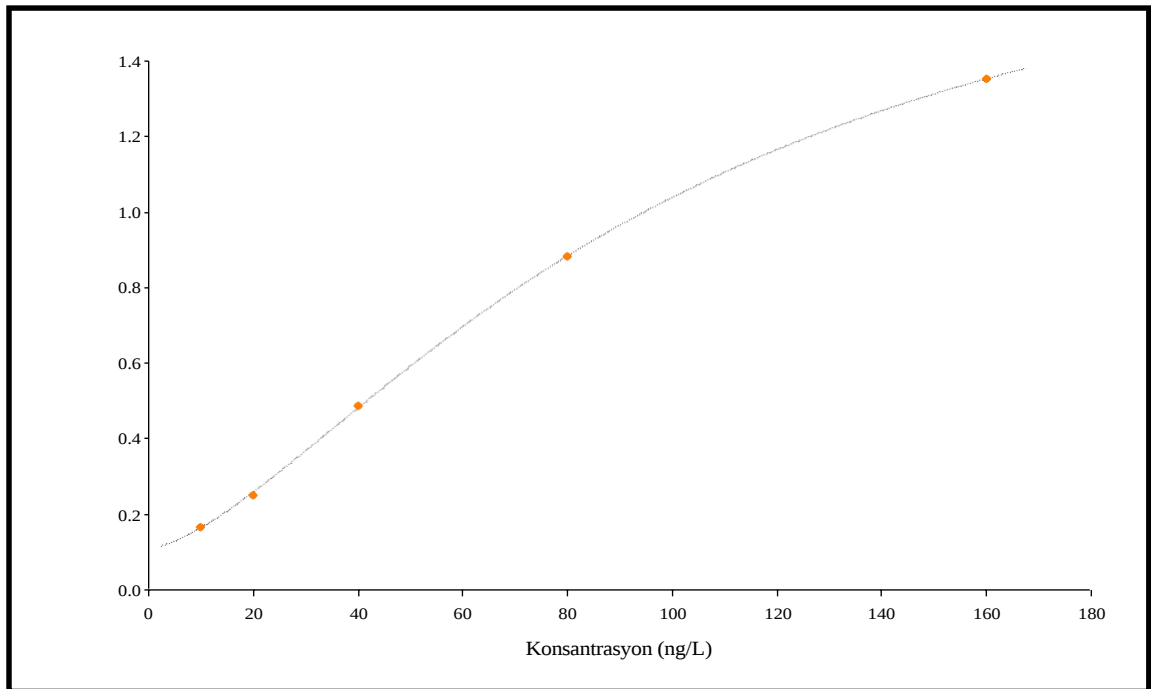
Kan numuneleri İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü Hepatoloji Laboratuvarında 4 santigrat derecede 2000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildikten sonra alikotlara ayrılıp -80 derecede analiz gününe kadar saklandı. Tüm analizler hazır ELISA tanı kitleri kullanılarak İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü bünyesindeki Hepatoloji Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Yapılan power analiz sonuçlarına göre çalışmaya 54 donör 54 alıcı olmak üzere toplam 108 adet katılımcı alındı. Her hastadan pre-op, post-op 0. saat, post-op 1. gün, post-op 2. gün ve post-op 3. günlerde örnek alındığından her bir parametre için toplam 540 adet ölçüm yapıldı.

3.9.1 İskemi-Reperfüzyonla İlişkili Parametrelerin Ölçümü

İnflamasyon ve doku hasarını gösteren 5 parametre sırasıyla IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α ve β -Galaktozidaz idi. Bütün özgün parametreler İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsü Hepatoloji Araştırma Laboratuvarı’nda sandviç ELİSA tekniği kullanılarak gerçekleştirildi. Bu bölümde kullanılan teknikler kısaca özetlenecektir.

İnterlökın 1 (IL-1) Düzeylerinin Belirlenmesi

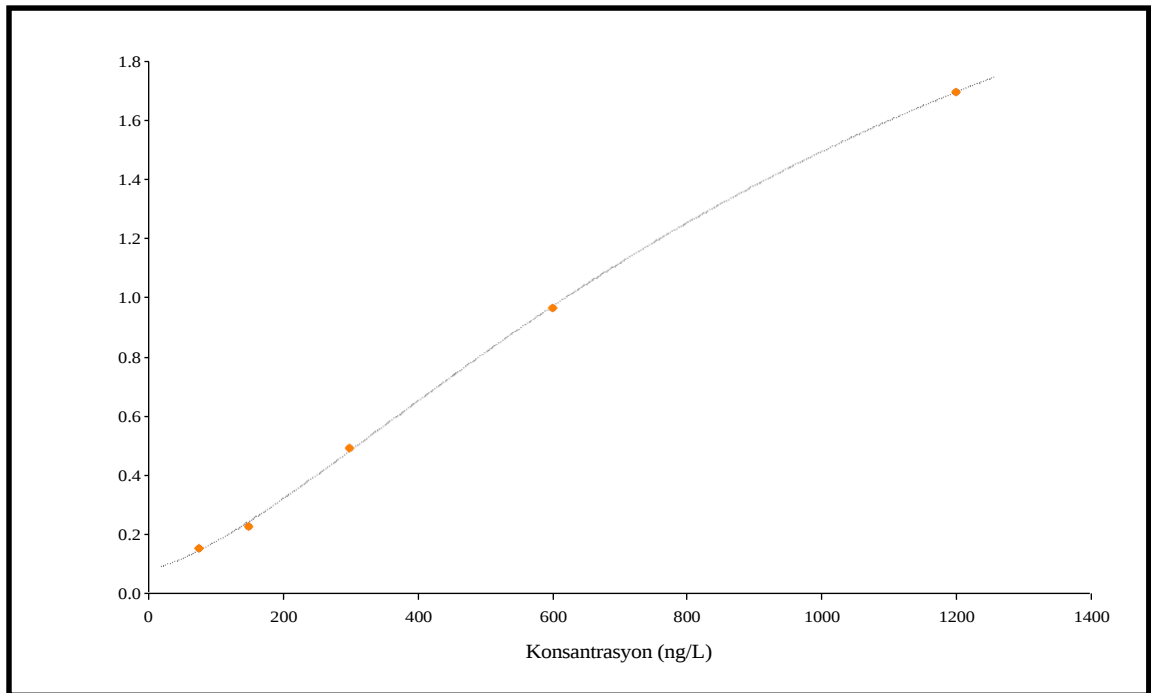
Hastalarda ve donörlerde IL-1 düzeyleri BT-Lab insan IL-1 ELİSA ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Katalog numarası: E0077Hu, Bioassay Technologies Laboratory, Şanghay, Çin). Analizler gerçekleştirilirken firma tarafından tavsiye edilen protokole sadık kalındı. Bütün reaktifler kullanılmadan önce 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-IL-1 antikoru kuyucuklara eklendi. Standart ve örnek kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklendikten sonra 37 °C’de 60 dk boyunca inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklar yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklara 50 µL Substrat A ve 50 µL Substrat B eklendikten sonra 37 °C’de 10 dk boyunca karanlık ortamda inkübe edildi. Kuyucuklara 50 µL Stop çözeltisi eklendikten sonra 450 nm’deki absorbans değerleri 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. 1 IL-1 ölçümlerinin standart grafiği

İnterlökün 2 (IL-2) Düzeylerinin Belirlenmesi

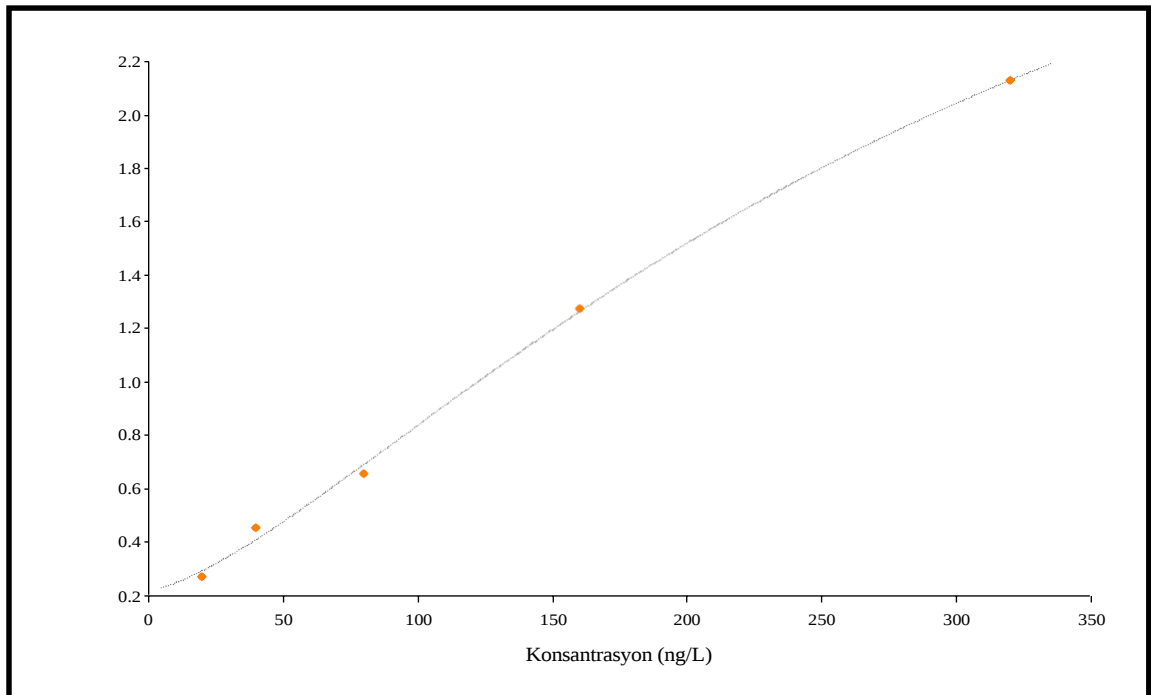
Hastalarda ve donörlerde IL-2 düzeyleri BT-Lab insan IL-2 ELİSA ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Katalog numarası: E0094Hu, Bioassay Technologies Laboratory, Şanghay, Çin). Analizler gerçekleştirilirken firma tarafından tavsiye edilen protokole sadık kalındı. Bütün reaktifler kullanılmadan önce 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-IL-2 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. 2 IL-2 ölçümlerinin standart grafiği

İnterlökün 6 (IL-6) Düzeylerinin Belirlenmesi

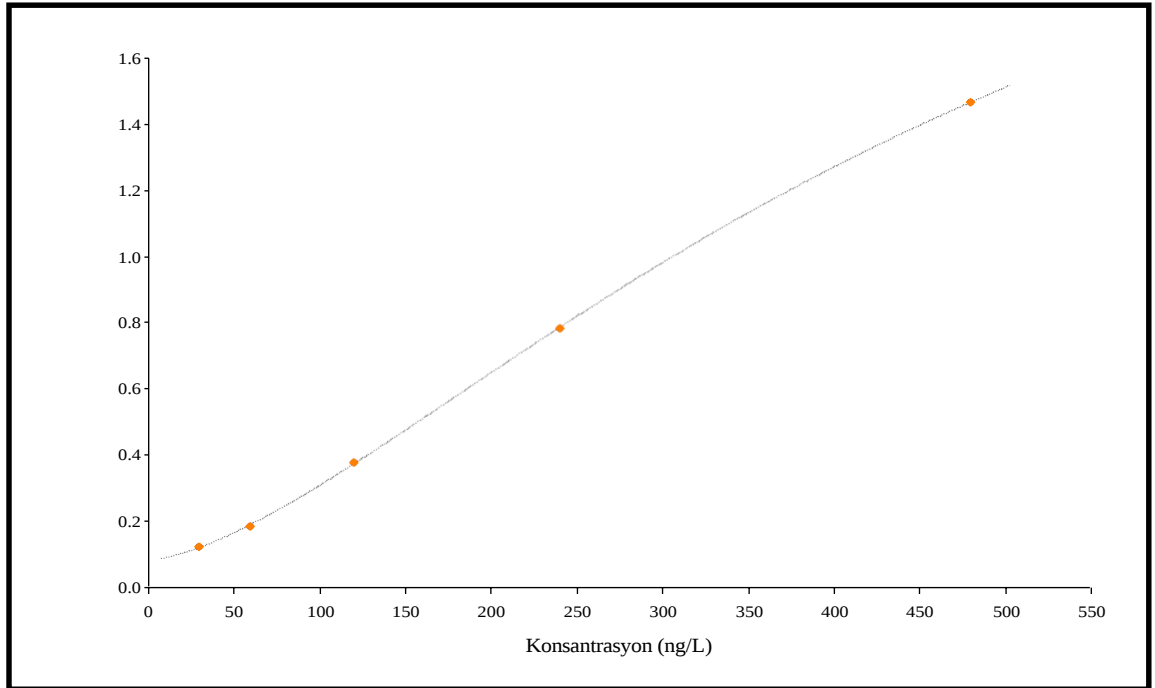
Hastalarda ve donörlerde IL-6 düzeyleri BT-Lab insan IL-6 ELİSA ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Katalog numarası: E0090Hu, Bioassay Technologies Laboratory, Şanghay, Çin). Analizler gerçekleştirilirken firma tarafından tavsiye edilen protokole sadık kalındı. Bütün reaktifler kullanılmadan önce 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 ½ dilüsyonlarla hazırlandı. Standart kuyucukları için 50 µL standartlar hazırlanan konsantrasyonlarda eklendi. Örnek kuyucukları için 40 µL örnek eklendikten sonra 10 µL anti-IL-6 antikoru kuyucuklara eklendi. Standart ve örnek kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklendikten sonra 37 °C’de 60 dk boyunca inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklar yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Kuyucuklara 50 µL Substrat A ve 50 µL Substrat B eklendikten sonra 37 °C’de 10 dk boyunca karanlık ortamda inkübe edildi. Kuyucuklara 50 µL Stop çözeltisi eklendikten sonra 450 nm’deki absorbans değerleri 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 IL-6 ölçümlerinin standart grafiği

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

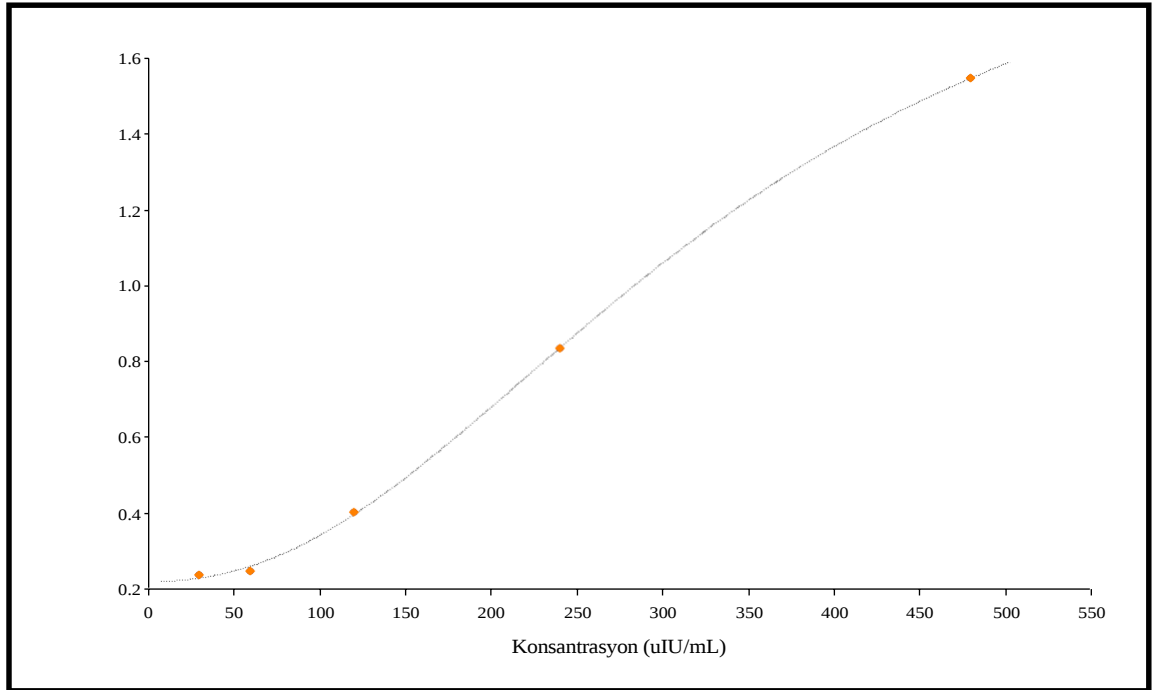
Hastalarda ve donörlerde TNF- α düzeyleri BT-Lab insan TNF- α ELİSA ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Katalog numarası: E0082Hu, Bioassay Technologies Laboratory, Şanghay, Çin). Analizler gerçekleştirilirken firma tarafından tavsiye edilen protokole sadık kalındı. Bütün reaktifler kullanılmadan 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- TNF- α 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. 4 TNF- α ölçümlerinin standart grafiği

β -Galaktozidaz Düzeylerinin Belirlenmesi

Hastalarda ve donörlerde β -Galaktozidaz düzeyleri BT-Lab insan β -Galaktozidaz ELİSA ölçüm kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Katalog numarası: E0856Hu, 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 konsantr formdan en düşük konsantrasyona ½ dilüsyonlarla hazırlandı. Standart kuyucukları için 50 µL standartlar hazırlanan konsantrasyonlarda eklendi. Örnek kuyucukları için 40 µL örnek eklendikten sonra 10 µL anti- β -Galaktozidaz 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. 5 β -Galaktozidaz ölçümlerinin standart grafiği

3.9.2 Histolojik İncelemeler

Donörlerden back table masasında alınan doku örnekleri %10'luk formaldehit ile 48 saat süresince oda ısısında tespit edildi. Tespit işlemi sonrasında karaciğer doku örnekleri dehidrasyon için artan derecelerdeki etanol serisinden ve ardından şeffaflandırma için ksilen serisinden geçirildi. Daha sonra 62 °C'de erimiş parafin infiltrasyonu sağlandıktan sonra karaciğer doku örnekleri parafin bloklar içerisine gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom yardımıyla 6 µm kalınlığında kesitler lamalar üzerine alındı ve hematoksilen-eozin (H-E) ile boyadı. Boyanan kesitler Nikon Eclipse Ni-U ışık mikroskobu, Nikon DS-Fi3 mikroskop kamerası ve Nikon NIS-Elements Documentation 5.02 görüntü analiz programı (Nikon Corporation, Tokyo, Japan) ile incelenerek fotoğraflar alındı.

Hematoksilen-eozin ile boyanmış olan karaciğer kesitlerinde parankimal alanlarda hepatosit hasarı (Hepatosit sitoplazma eozinofilik boyanma yoğunluğunda artış, hepatosit nukleus heterokromazi artışı, piknozis ve karyolizis, hepatosit hidropik dejenerasyonu, hepatosit nekrozu, vakuolizasyon), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (portal ve parankimal) 0 ile 3 arasında (0; yok, 1; zayıf-sınırlı, 2; orta derce ve yaygınlıkta, 3; şiddetli-yaygın) skorlandı.

3.10 İstatistiksel Analiz

Bu araştırmanın istatistik analizi için SPSS 25 V0 programı kullanıldı. Devamlı değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini anlamak için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Devamlı değişken ise ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR) şeklinde verildi. Bağımsız iki grup karşılaştırılırken aşağıdaki istatistiksel yöntemler kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Man-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Donörlerin Demografik ve Ameliyat Verilerinin Analizi

Araştırmaya alınan karaciğer donörlerinin demografik ve ameliyat verilerinin analizi Tablo 4.1’de verilmiştir. Bu araştırmaya yaşları 18 ile 41 yıl (ortanca=28, IQR=13) arasında olan toplam 54 donör alındı. Donörlerin 34 (%63) tanesi erkek ve 20 (%37) tanesi kadındı. Vücut kitle indeksleri 17,3 ve 32,6 kg/m² (ortanca=23,8, IQR=5,6) arasında değişmekteydi. Bu donörlerden ameliyat esnasında alınan greftlerin 47 (%87) tanesi sağ lob, 7 (%13) tanesi sol lob olarak harvest edildi. Donörlerde ki remnant karaciğer volümleri %29 ile %35 (ortanca=31, IQR=2) arasında değişmekteydi. Araştırmaya dahil edilen donörlerin 24 (%44,4) tanesi 0 Rh (+), 16 (%29,6) tanesi A Rh (+), 9 (%16,7) tanesi B Rh (+), 4 (%7,4) tanesi 0 Rh (-) ve 1 (%1,9) tanesi AB Rh (+) kan grubuna sahipti. Donörlerin karaciğer alıcısıyla yakınlığı olarak 16 (%29,6) tanesi oğlu, 11 (%20,4) tanesi akraba dışı, 10 (%18,5) tanesi kardeşi, 7 (%13) tanesi kızı, 7 (%13) tanesi yeğeni, 3 (%5,6) tanesi diğer (hala, kuzen, torun) şeklinde idi.

Tablo 4. 1 Donörlerin demografik ve ameliyat verilerinin analizi

Donör Özellikleri	[Ortanca (IQR)]	%
Yaş	28 (13)	
BMI	23,8 (5,6)	
Cinsiyet		
Erkek	34	63
Kadın	20	37
Harvest edilen Greft		
Sağ lob	47	87
Sol lob	7	13
Remnant (%)	31 (2)	
Kan Grubu		
0 Rh (+)	24	44,4
A Rh (+)	16	29,6
B Rh (+)	9	16,7
0 Rh (-)	4	7,4
AB Rh (+)	1	1,9
Pringle		
Yapılanlar	27	50
Yapılanmayanlar	27	50
Yakınlığı		
Oğlu	16	29,6
Akraba dışı	11	20,4
Kardeş	10	18,5
Kızı	7	13
Yeğen	7	13
Diğer	3	5,6

4.2 Pringle Manevrası Yapılan ve Yapılmayan Donör Gruplarının Karşılaştırılması

Donörler Pringle manevrası yapılan (n=27) ve yapılmayan (n=27) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Donörlerde yaş bakımından Pringle manevrası yapılan (ortanca=29, IQR=15) ve yapılmayan (ortanca=28, IQR=14) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,165). Donörlerde vücut kitle indeksi bakımından Pringle manevrası yapılan (ortanca=24,5, IQR=5,6) ve yapılmayan (ortanca=23,8, IQR=6,1) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,716). Donörlerde remnant volümü bakımından Pringle manevrası yapılan (ortanca=32, IQR=3) ve yapılmayan (ortanca=30, IQR=2) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,319).

Donörlerden pre-operatif, post-operatif 0. saat, post-operatif 1. gün, post-operatif 2. gün, post-operatif 3. günlerde bakılan özgün parametrelerde (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , Beta-galaktozidaz) istatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. İki grup arasındaki laboratuvar verilerinin karşılaştırmalı analizi Tablo 4.2’de verilmiştir.

Donörlerden pre-operatif, post-operatif 0. saat, post-operatif 1. gün, post-operatif 2. gün, post-operatif 3. gün, post-operatif 4. gün, post-operatif 5. günlerde bakılan hemogram ve biyokimya parametrelerinde (Üre, Kre, Wbc, Hb, Plt, Inr, Alb, Tbil, Dbil, Ast, Alt, Alp, Ggt, Ldh) istatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. İki grup arasındaki laboratuvar verilerinin karşılaştırmalı analizi Tablo 4.3 ve Tablo 4.4’te verilmiştir.

Donör hepatektomi sırasında Pringle manevrası yapılan ve yapılmayan gruplar arasında intra-operatif kanama miktarı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Tablo 4. 2 Pringle yapılan ve yapılmayan donör gruplarında özgün parametrelerin karşılaştırılması

Donör Özellikleri [Ortanca (IQR)]	Pringle Yapılan (n=27)	Pringle Yapılmayan (n=27)	Toplam (n=54)	p
Yaş	29 (15)	28 (14)	28 (13)	0,165
BMI	24,5 (5,6)	23,8 (6,1)	23,8 (5,6)	0,716
Remnant (%)	32 (3)	30 (2)	31 (2)	0,319
IL-1 PreOP	42 (135)	40 (89)	42 (124)	0,424
IL-1 POD0	42 (134)	51 (74)	45 (113)	0,735
IL-1 POD1	43 (136)	46 (92)	44 (120)	0,531
IL-1 POD2	47 (132)	46 (66)	47 (103)	0,788
IL-1 POD3	52 (132)	48 (73)	49 (104)	0,309
IL-2 PreOP	290 (1016)	330 (651)	298 (1019)	0,780
IL-2 POD0	281 (1045)	334 (448)	299 (958)	0,754
IL-2 POD1	286 (939)	338 (637)	313 (690)	0,842
IL-2 POD2	289 (1009)	300 (556)	298 (771)	0,910
IL-2 POD3	304 (1018)	318 (564)	308 (853)	0,689
IL-6 PreOP	92 (262)	100 (194)	92 (235)	0,682
IL-6 POD0	111 (251)	104 (183)	107 (205)	0,429
IL-6 POD1	102 (261)	106 (176)	102 (205)	0,828
IL-6 POD2	95 (235)	104 (178)	102 (202)	0,958
IL-6 POD3	98 (254)	100 (115)	99 (218)	0,544
TNF-a PreOP	132 (323)	107 (255)	129 (321)	0,677
TNF-a POD0	116 (352)	120 (197)	118 (339)	0,795
TNF-a POD1	127 (258)	116 (221)	123 (245)	0,965
TNF-a POD2	135 (333)	123 (256)	131 (277)	0,795
TNF-a POD3	122 (413)	123 (170)	122 (356)	0,476
B-gal PreOP	132 (404)	162 (399)	145 (400)	0,806
B-gal POD0	136 (387)	176 (286)	150 (373)	0,965
B-gal POD1	174 (389)	159 (213)	166 (367)	0,965
B-gal POD2	165 (375)	168 (323)	166 (354)	0,917
B-gal POD3	152 (383)	154 (229)	153 (352)	0,896

Tablo 4. 3 Pringle yapılan ve yapılmayan donör gruplarında hemogram ve biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması-1

Donör Özellikleri [Ortanca (IQR)]	Pringle Yapılan (n=27)	Pringle Yapılmayan (n=27)	Toplam (n=54)	p
Wbc PreOP	7,4 (2,1)	7,4 (1,8)	7,4 (1,9)	0,653
Wbc POD0	21,7 (6,6)	23,3 (6,7)	22,6 (6,6)	0,462
Wbc POD1	15,5 (7)	15,2 (5,8)	15,3 (6,7)	0,829
Wbc POD2	12,4 (6,5)	12,7 (4,8)	12,6 (5,4)	0,897
Wbc POD3	8,8 (5,5)	8,6 (5,3)	8,8 (5,5)	0,842
Wbc POD4	7,8 (4,2)	6,6 (3)	6,9 (3,9)	0,863
Wbc POD5	7 (3,1)	7,3 (2,4)	7,1 (2,5)	0,489
Hb PreOP	15,4 (3,1)	14,9 (2,7)	15 (2,8)	0,574
Hb POD0	14,6 (3,6)	14 (3,3)	14,4 (3,3)	0,755
Hb POD1	14,5 (3,2)	13,6 (2,4)	13,7 (2,9)	0,401
Hb POD2	13,2 (3,4)	13 (2,9)	13 (3)	0,736
Hb POD3	12 (3,2)	11,5 (2,7)	11,8 (3)	0,931
Hb POD4	11,4 (3,1)	11,6 (2,7)	11,6 (3)	0,788
Hb POD5	12,1 (3,1)	11,9 (2,1)	11,9 (2,9)	0,640
Plt PreOP	272 (106)	265 (75)	267 (84)	0,959
Plt POD0	245 (119)	293 (91)	273 (98)	0,097
Plt POD1	214 (93)	224 (59)	221 (66)	0,586
Plt POD2	189 (71)	196 (41)	192 (57)	0,634
Plt POD3	168 (75)	184 (64)	175 (72)	0,320
Plt POD4	192 (114)	191 (77)	192 (81)	0,910
Plt POD5	206 (96)	225 (44)	217 (67)	0,299
Inr PreOP	0,9 (0,1)	0,9 (0,09)	0,9 (0,09)	0,748
Inr POD0	1,1 (0,1)	1,1 (0,1)	1,1 (0,1)	0,521
Inr POD1	1,3 (0,3)	1,4 (0,2)	1,3 (0,3)	0,622
Inr POD2	1,4 (0,2)	1,4 (0,3)	1,4 (0,2)	0,742
Inr POD3	1,3 (0,2)	1,3 (0,2)	1,3 (0,2)	0,678
Inr POD4	1,1 (0,2)	1,2 (0,1)	1,1 (0,1)	0,749
Inr POD5	1 (0,1)	1,1 (0,1)	1,1 (0,1)	0,373
Alb PreOP	4,5 (0,3)	4,5 (0,5)	4,5 (0,4)	0,689
Alb POD0	3,4 (0,4)	3,4 (0,5)	3,4 (0,4)	0,715
Alb POD1	3,4 (0,3)	3,3 (0,4)	3,3 (0,4)	0,110
Alb POD2	3,3 (0,3)	3,3 (0,6)	3,3 (0,4)	0,835
Alb POD3	3,2 (0,4)	3,3 (0,4)	3,3 (0,3)	0,373
Alb POD4	3,3 (0,3)	3,2 (0,5)	3,3 (0,4)	0,536
Alb POD5	3,3 (0,2)	3,4 (0,4)	3,4 (0,3)	0,274
Tbil PreOP	0,5 (0,2)	0,5 (0,3)	0,5 (0,3)	0,800
Tbil POD0	1,3 (0,7)	1,6 (1)	1,4 (0,8)	0,021
Tbil POD1	1,9 (1,1)	2 (1,4)	2 (1,4)	0,415
Tbil POD2	2,2 (1,9)	2,6 (1,7)	2,3 (1,7)	0,457
Tbil POD3	2,5 (1,5)	2 (1,7)	2,3 (1,6)	0,416
Tbil POD4	1,6 (1,2)	1,4 (1,2)	1,4 (1,1)	0,405
Tbil POD5	1,1 (0,8)	1 (0,7)	1 (0,8)	0,267

Tablo 4. 4 Pringle yapılan ve yapılmayan donör gruplarında hemogram ve biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması-2

Donör Özellikleri [Ortanca (IQR)]	Pringle Yapılan (n=27)	Pringle Yapılmayan (n=27)	Toplam (n=54)	p
Dbil PreOP	0,1 (0,07)	0,1 (0,09)	0,1 (0,07)	0,869
Dbil POD0	0,4 (0,2)	0,5 (0,3)	0,4 (0,2)	0,047
Dbil POD1	0,4 (0,3)	0,5 (0,3)	0,4 (0,3)	0,216
Dbil POD2	0,5 (0,5)	0,6 (0,5)	0,5 (0,5)	0,397
Dbil POD3	0,9 (0,7)	0,6 (1)	0,8 (0,8)	0,467
Dbil POD4	0,4 (0,4)	0,3 (0,6)	0,4 (0,5)	0,478
Dbil POD5	0,3 (0,3)	0,3 (0,3)	0,3 (0,3)	0,710
Ast PreOP	18 (6)	19 (8)	19 (7)	0,482
Ast POD0	217 (164)	237 (144)	224 (150)	0,574
Ast POD1	218 (176)	242 (173)	239 (172)	0,545
Ast POD2	155 (90)	188 (99)	170 (99)	0,233
Ast POD3	110 (45)	113 (51)	111 (48)	0,303
Ast POD4	73 (23)	76 (36)	74 (26)	0,755
Ast POD5	59 (26)	63 (36)	60 (30)	0,986
Alt PreOP	16 (7)	16 (9)	16 (7)	0,537
Alt POD0	198 (188)	221 (179)	208 (170)	0,802
Alt POD1	258 (278)	302 (242)	282 (252)	0,993
Alt POD2	214 (202)	241 (223)	228 (211)	0,478
Alt POD3	152 (133)	172 (124)	163 (136)	0,505
Alt POD4	118 (97)	118 (74)	118 (80)	0,622
Alt POD5	106 (78)	115 (57)	111 (66)	0,809
Alp PreOP	70 (27)	67 (30)	70 (27)	0,842
Alp POD0	63 (23)	62 (37)	63 (32)	0,568
Alp POD1	70 (21)	63 (38)	66 (28)	0,522
Alp POD2	71 (29)	73 (39)	72 (35)	0,959
Alp POD3	75 (34)	78 (37)	76 (33)	0,869
Alp POD4	78 (36)	83 (39)	81 (37)	0,802
Alp POD5	81 (51)	89 (40)	89 (46)	0,993
Ggt PreOP	13 (36)	17 (8)	16 (9,2)	0,222
Ggt POD0	14 (41)	20 (28)	18 (16)	0,396
Ggt POD1	15 (58)	34 (46)	26 (28)	0,328
Ggt POD2	15 (49)	30 (36)	23 (22)	0,271
Ggt POD3	22 (51)	32 (44)	40 (32)	0,562
Ggt POD4	41 (63)	39 (72)	62 (47)	0,489
Ggt POD5	44 (72)	50 (69)	74 (56)	0,406
Ldh PreOP	184 (30)	171 (49)	180 (35)	0,287
Ldh POD0	420 (356)	582 (271)	459 (241)	0,979
Ldh POD1	346 (167)	448 (298)	383 (173)	0,684
Ldh POD2	286 (79)	316 (106)	269 (110)	0,672
Ldh POD3	259 (65)	251 (102)	253 (87)	0,678
Ldh POD4	243 (56)	277 (116)	251 (68)	0,183
Ldh POD5	242 (75)	295 (119)	243 (96)	0,213

4.3 Alıcıların Demografik ve Klinik Verilerinin Analizi

Karaciğer alıcılarının demografik ve klinik verilerinin analizi Tablo 4.5’de verilmiştir. Bu araştırmaya yaşları 19 ile 71 yıl (ortanca=54, IQR=23) arasında olan toplam 54 alıcı dahil edildi. Alıcıların 34 (%63) tanesi erkek ve 20 (%37) tanesi kadındı. Vücut kitle indeksleri 17,8 ve 41,6 kg/m² (ortanca=26, IQR=5,6) arasında değişmekteydi. Araştırmaya dahil edilen alıcıların 22 (%40,7) tanesi A Rh (+), 15 (%27,8) tanesi 0 Rh (+), 10 (%18,5) tanesi B Rh (+), 4 (%7,4) tanesi AB Rh (-) ve 3 (%5,6) tanesi 0 Rh (-) kan grubuna sahipti. Alıcıların nakil endikasyonu konulan etiyolojik sebepleri arasında 16 (%29,6) tanesinde Kriptojenik, 11 (%20,4) tanesinde Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, 7 (%13) tanesinde Hepatoselüler karsinom (HSK), 6 (%11,1) tanesinde Budd-Chiari, 4 (%7,4) tanesinde HBV + HSK, 10 (%18,5) tanesinde diğer (Non-alkolik steatohepatit, Otoimmün hepatit, Primer sklerozan kolanjit, Primer biliyer siroz, Wilson, Etanol) sebepler bulunmakta idi. Hastaların MELD-Na skorları 15 ile 39 (ortanca=18, IQR=7) arasında değişmekteydi. Nakil sırasında implante edilen karaciğer greftlerinin ağırlığı 450 gr ile 1040 gr (ortanca=738, IQR=199) arasındaydı. Nakil sırasında meydana gelen soğuk iskemi süreleri 36 ile 301 dakika (ortanca=94, IQR=41) arasında, sıcak iskemi süreleri 12 ile 115 dakika (ortanca=51, IQR=23) arasındaydı.

Tablo 4. 5 Alıcıların demografik ve ameliyat verilerinin analizi

Alıcı Özellikleri	[Ortanca (IQR)]	%
Yaş	54 (23)	
BMI	26 (5,6)	
Cinsiyet		
Erkek	34	63
Kadın	20	37
Kan Grubu		
A Rh (+)	22	40,7
0 Rh (+)	15	27,8
B Rh (+)	10	18,5
AB Rh (+)	4	7,4
0 Rh (-)	3	5,6
Etiyoloji		
Kriptojenik	16	29,6
HBV	11	20,4
Diğer nedenler	10	18,5
HSK	7	13
Budd Chiari	6	11,1
HBV + HSK	4	7,4
Meld	18 (7)	
Graft ağırlığı (gr)	738 (199)	
Soğuk iskemi süresi (dk)	94 (41)	
Sıcak iskemi süresi (dk)	51 (23)	

4.4 Pringle Yapılan ve Yapılmayan Alıcı Gruplarının Karşılaştırılması

Alıcılar Pringle manevrası yapılan (n=27) ve yapılmayan (n=27) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Alıcılarda yaş bakımından Pringle manevrası yapılan (ortanca=54, IQR=23) ve yapılmayan (ortanca=53, IQR=23) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,959). Alıcılarda vücut kitle indeksi bakımından Pringle manevrası yapılan (ortanca=27,1, IQR=6) ve yapılmayan (ortanca=25,1, IQR=5,5) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,545). Alıcıların MELD-Na skorlaması bakımından Pringle manevrası yapılan (ortanca=20, IQR=7) ve yapılmayan (ortanca=18, IQR=7) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,631). Perioperatif veriler arasında greft ağırlığı (p=0,736), soğuk iskemi süresi (p=0,634) ve sıcak iskemi süresi (p=0,121) bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Alıcılardan pre-operatif, post-operatif 0. saat, post-operatif 1. gün, post-operatif 2. gün, post-operatif 3. günlerde bakılan özgün parametrelerde (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , Beta-galaktozidaz) istatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. İki grup arasındaki laboratuvar verilerinin karşılaştırmalı analizi Tablo 4.6'da verilmiştir.

Alıcılardan pre-operatif, post-operatif 0. saat, post-operatif 1. gün, post-operatif 2. gün, post-operatif 3. gün, post-operatif 4. gün, post-operatif 5. günlerde bakılan hemogram ve biyokimya parametrelerinde (Üre, Kre, Wbc, Hb, Plt, Inr, Alb, Tbil, Dbil, Ast, Alt, Alp, Ggt, Ldh, NH3) istatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. İki grup arasındaki laboratuvar verilerinin karşılaştırmalı analizi Tablo 4.7 ve Tablo 4.8'de verilmiştir.

Pringle manevrası yapılan ve yapılmayan alıcı gruplarındaki hastalar, perioperatif kanama miktarı ve İRH'nın erken dönemdeki klinik etkilerini araştırmak amacıyla ilk bir ayda ki safra yolu komplikasyonları açısından birbirleriyle karşılaştırıldı. İki grup arasında kanama miktarı (p=0,248) ve safra yolu komplikasyonları (p=0,685) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi.

Tablo 4. 6 Pringle yapılan ve yapılmayan alıcı gruplarında özgün parametrelerin karşılaştırılması

Alıcı Özellikleri [Ortanca (IQR)]	Pringle Yapılan (n=27)	Pringle Yapılmayan (n=27)	Toplam (n=54)	P
Yaş	54 (23)	53 (23)	54 (23)	0,959
BMI	27,1 (6)	25,1 (5,5)	26 (5,6)	0,545
Meld	20 (7)	18 (7)	18 (7)	0,631
Greft ağırlığı (gr)	700 (270)	760 (178)	738 (199)	0,736
Soğuk iskemi süresi (dk)	93 (40)	95 (49)	94 (41)	0,634
Sıcak iskemi süresi (dk)	47 (25)	54 (20)	51 (23)	0,121
IL-1 PreOP	39 (63)	39 (58)	39 (63)	0,577
IL-1 POD0	56 (123)	48 (45)	50 (60)	0,112
IL-1 POD1	60 (123)	53 (34)	57 (44)	0,152
IL-1 POD2	68 (125)	57 (44)	62 (120)	0,339
IL-1 POD3	65 (126)	55 (36)	61 (103)	0,249
IL-2 PreOP	280 (307)	245 (503)	266 (334)	0,573
IL-2 POD0	376 (992)	366 (502)	372 (567)	0,340
IL-2 POD1	368 (958)	384 (319)	376 (494)	0,331
IL-2 POD2	498 (932)	447 (508)	463 (732)	0,434
IL-2 POD3	480 (984)	380 (386)	431 (948)	0,657
IL-6 PreOP	93 (84)	79 (100)	82 (73)	0,331
IL-6 POD0	112 (249)	101 (88)	106 (107)	0,224
IL-6 POD1	114 (245)	98 (77)	107 (72)	0,129
IL-6 POD2	119 (247)	103 (96)	106 (181)	0,384
IL-6 POD3	116 (248)	109 (76)	114 (197)	0,440
TNF-a PreOP	106 (170)	94 (138)	97 (140)	0,390
TNF-a POD0	169 (408)	111 (191)	136 (187)	0,132
TNF-a POD1	158 (394)	128 (101)	142 (156)	0,087
TNF-a POD2	170 (396)	158 (135)	164 (309)	0,708
TNF-a POD3	193 (402)	135 (140)	159 (305)	0,215
B-gal PreOP	140 (174)	118 (135)	137 (193)	0,242
B-gal POD0	199 (382)	144 (231)	166 (231)	0,138
B-gal POD1	206 (373)	164 (173)	172 (219)	0,150
B-gal POD2	185 (370)	203 (207)	194 (365)	0,348
B-gal POD3	245 (388)	196 (132)	198 (372)	0,366

Tablo 4. 7 Pringle yapılan ve yapılmayan alıcı gruplarında hemogram ve biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması-1

Alıcı Özellikleri [Ortanca (IQR)]	Pringle Yapılan (n=27)	Pringle Yapılmayan (n=27)	Toplam (n=54)	p
Wbc PreOP	3,9 (2,1)	5 (2,4)	4,6 (2,9)	0,054
Wbc POD0	19,2 (12,5)	20 (14)	19,7 (11,5)	0,556
Wbc POD1	13,3 (8,7)	13,2 (7,7)	13,2 (8,1)	0,910
Wbc POD2	10,1 (9,7)	13,3 (6,8)	11,9 (8,8)	0,312
Wbc POD3	7,2 (12,4)	8,2 (5,8)	8 (8,2)	0,729
Wbc POD4	4,4 (7,7)	8,7 (5,6)	6,6 (6,2)	0,186
Wbc POD5	5,4 (5,6)	6,8 (4,2)	6,2 (5)	0,528
Hb PreOP	9,9 (2,4)	11,1 (4,4)	10,1 (3,9)	0,100
Hb POD0	10 (2,6)	10,2 (2,5)	10,1 (2,7)	0,678
Hb POD1	8,6 (2,6)	9,1 (1,7)	9 (2,2)	0,451
Hb POD2	8,1 (2,2)	8,2 (1,4)	8,2 (1,7)	0,945
Hb POD3	8,4 (2)	7,7 (1,4)	8 (1,7)	0,057
Hb POD4	8,7 (1,3)	8,3 (1,2)	8,5 (1,4)	0,197
Hb POD5	8,8 (1,2)	8,8 (1,5)	8,8 (1,4)	0,729
Plt PreOP	86 (72)	103 (73)	94 (80)	0,104
Plt POD0	106 (112)	148 (78)	139 (104)	0,128
Plt POD1	86 (103)	104 (46)	87 (78)	0,121
Plt POD2	44 (63)	68 (49)	54 (53)	0,036
Plt POD3	42 (46)	50 (51)	45 (44)	0,111
Plt POD4	42 (64)	56 (40)	53 (53)	0,197
Plt POD5	52 (49)	56 (42)	55 (46)	0,279
Inr PreOP	1,5 (0,4)	1,4 (0,3)	1,5 (0,4)	0,775
Inr POD0	2,8 (2,1)	2,7 (1,3)	2,8 (1,5)	0,723
Inr POD1	2,8 (1,2)	2,8 (1,5)	2,8 (1,2)	0,684
Inr POD2	2,6 (1,1)	2,4 (1,3)	2,5 (1,2)	0,299
Inr POD3	1,7 (0,7)	1,7 (0,5)	1,7 (0,5)	0,431
Inr POD4	1,5 (0,5)	1,4 (0,5)	1,5 (0,5)	0,346
Inr POD5	1,4 (0,4)	1,3 (0,3)	1,4 (0,4)	0,337
Alb PreOP	3 (1,5)	2,8 (0,9)	2,9 (1,2)	0,430
Alb POD0	2,1 (0,8)	2 (0,9)	2,1 (0,9)	0,435
Alb POD1	2,8 (0,7)	2,8 (0,5)	2,8 (0,7)	0,924
Alb POD2	2,9 (0,7)	2,9 (0,4)	2,9 (0,5)	0,537
Alb POD3	3,1 (0,9)	3,1 (0,5)	3,1 (0,5)	0,602
Alb POD4	3,3 (0,4)	3,5 (0,6)	3,3 (0,6)	0,214
Alb POD5	3,2 (0,5)	3,3 (0,6)	3,3 (0,5)	0,238
Tbil PreOP	2,1 (4,1)	2,3 (5,5)	2,3 (4,9)	0,171
Tbil POD0	4,2 (3,6)	5,2 (4,3)	4,8 (3,9)	0,364
Tbil POD1	5,3 (5)	6,3 (5,8)	5,8 (5)	0,863
Tbil POD2	2,8 (2,2)	3,6 (3)	3,3 (2,5)	0,849
Tbil POD3	2,9 (2,9)	2,8 (3,1)	2,9 (2,9)	0,550
Tbil POD4	2,9 (2,7)	3,2 (3)	3 (2,8)	0,972
Tbil POD5	3,9 (3,6)	3,1 (4,3)	3,5 (4)	0,421
Dbil PreOP	0,6 (2,3)	0,8 (2,9)	0,7 (2,4)	0,177
Dbil POD0	2,7 (2)	3 (2,9)	2,8 (2,7)	0,328
Dbil POD1	3,7 (3,4)	3,6 (3,9)	3,6 (3,4)	0,782
Dbil POD2	1,5 (1,2)	1,8 (2)	1,5 (1,6)	0,672

Tablo 4. 8 Pringle yapılan ve yapılmayan alıcı gruplarında hemogram ve biyokimya parametrelerinin karşılaştırılması-2

Alıcı Özellikleri [Ortanca (IQR)]	Pringle Yapılan (n=27)	Pringle Yapılmayan (n=27)	Toplam (n=54)	p
Dbil POD3	1,3 (1,5)	1,5 (2,2)	1,5 (1,7)	0,986
Dbil POD4	1,6 (1)	1,8 (2,3)	1,7 (1,9)	0,993
Dbil POD5	1,8 (3)	1,7 (2,9)	1,8 (2,9)	0,324
Ast PreOP	42 (35)	71 (86)	52 (56)	0,059
Ast POD0	535 (519)	706 (589)	636 (507)	0,307
Ast POD1	444 (489)	552 (359)	475 (388)	0,500
Ast POD2	234 (389)	224 (149)	226 (199)	0,710
Ast POD3	125 (221)	114 (61)	117 (98)	0,431
Ast POD4	83 (61)	62 (39)	65 (48)	0,406
Ast POD5	64 (25)	52 (47)	60 (34)	0,368
Alt PreOP	29 (25)	39 (31)	34 (29)	0,019
Alt POD0	463 (509)	574 (502)	522 (486)	0,769
Alt POD1	439 (643)	451 (430)	449 (448)	0,775
Alt POD2	376 (617)	357 (229)	359 (335)	0,484
Alt POD3	307 (423)	263 (144)	266 (202)	0,200
Alt POD4	223 (306)	178 (93)	195 (108)	0,104
Alt POD5	161 (146)	136 (75)	146 (95)	0,137
Alp PreOP	124 (77)	141 (101)	137 (76)	0,406
Alp POD0	74 (52)	73 (58)	74 (54)	0,736
Alp POD1	61 (35)	59 (48)	61 (40)	0,528
Alp POD2	52 (32)	52 (24)	52 (27)	0,539
Alp POD3	52 (39)	54 (26)	52 (28)	1,000
Alp POD4	63 (39)	68 (37)	66 (37)	0,890
Alp POD5	76 (50)	72 (40)	76 (47)	0,672
Ggt PreOP	47 (84)	85 (71)	57 (112)	0,113
Ggt POD0	32 (42)	44 (55)	21 (28)	0,151
Ggt POD1	34 (38)	43 (43)	16 (20)	0,098
Ggt POD2	27 (21)	27 (22)	25 (14)	0,421
Ggt POD3	29 (25)	37 (34)	30 (22)	0,236
Ggt POD4	53 (73)	62 (80)	29 (15)	0,295
Ggt POD5	104 (156)	104 (136)	29 (18)	0,742
Ldh PreOP	220 (95)	258 (105)	244 (360)	0,071
Ldh POD0	729 (694)	827 (412)	935 (1705)	0,659
Ldh POD1	551 (478)	434 (258)	590 (801)	0,233
Ldh POD2	284 (216)	257 (157)	569 (1938)	0,213
Ldh POD3	234 (207)	226 (106)	397 (1231)	0,373
Ldh POD4	227 (153)	200 (109)	332 (098)	0,219
Ldh POD5	217 (109)	221 (94)	357 (341)	0,789
NH3 PreOP	160	171	160 (89)	0,513
NH3 POD 0	183 (173)	157 (91)	214 (150)	0,333
NH3 POD 1	151 (131)	184 (128)	207 (228)	0,863
NH3 POD 2	134 (152)	126 (179)	135 (161)	0,436
NH3 POD 3	107 (63)	121 (60)	125 (234)	0,455
NH3 POD 4	95 (49)	79 (38)	74 (104)	0,849
NH3 POD 5	87 (48)	89 (65)	90 (118)	0,606

4.5 Histolojik Bulgular

Histolojik olarak incelenen Pringle manevrası yapılmayan gruptaki karaciğer kesitlerinde genellikle portal alanlarda zayıf düzeyde ve sınırlı yaygınlıkta, parankimal alanlarda da fokal alanlar şeklinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlendi. Bazı kesitlerde, hepatositlerde intrasitoplazmik vakuolizasyon ve intrasitoplazmik safra pigmentasyonu saptandı. Yoğun eozinofilik sitoplazmalı, heterokromatik-piknotik nukleuslu hepatositler içeren parankimal alanlar izlendi. Bazı alanlarda hepatosit nukleuslarında kromatolizis dikkati çekti. Ayrıca hepatositlerde hidropik değişiklikler ve yer yer hidropik dejenerasyon tespit edildi. (Resim 1-8). Bu gruba ait karaciğer kesitlerinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu skoru ortalanca=1, IQR=0, hepatosit hasarı skoru ortalanca=1, IQR=1 olarak saptandı.

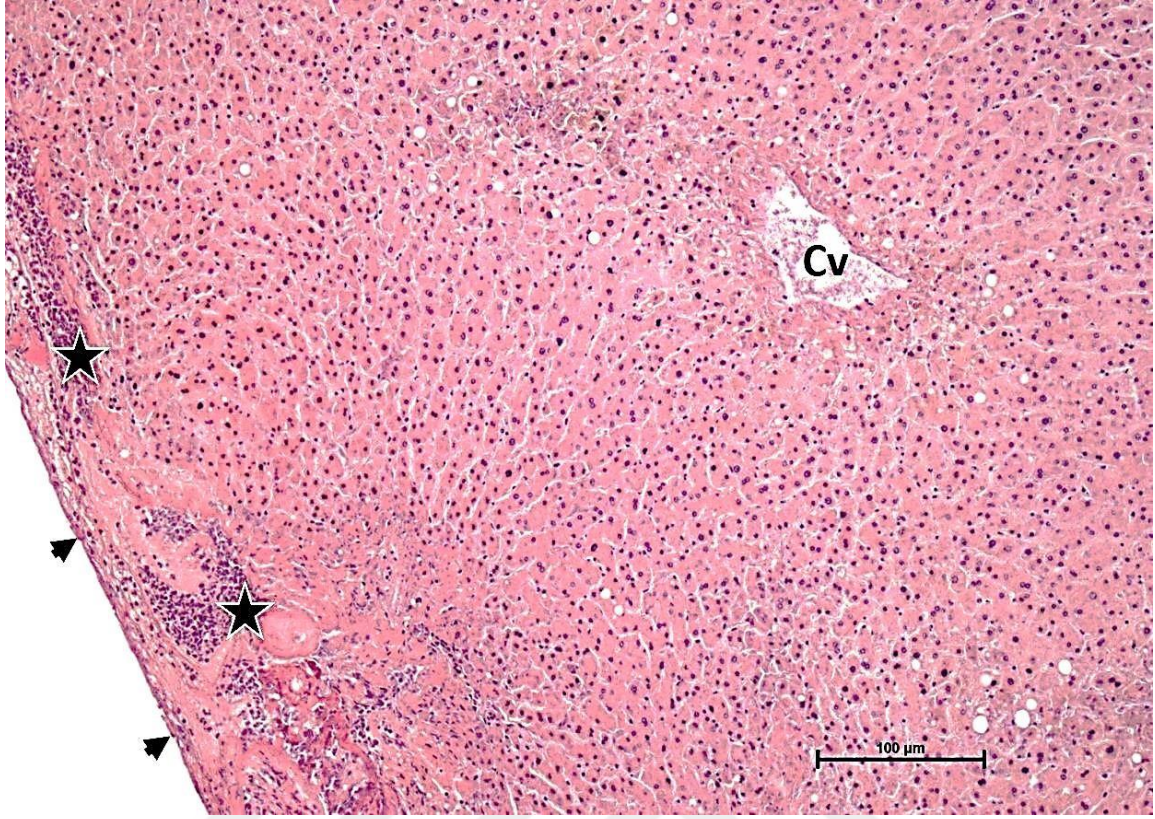
Pringle manevrası yapılan gruba ait incelenen karaciğer kesitlerinde Pringle yapılmayan gruptakine benzer histopatolojik bulgular izlenmekle birlikte hepatosit hasar bulguları derece ve yaygınlık bakımından Pringle yapılmayan gruptakinden daha yüksek düzeyde tespit edildi. (Resim 9-17). Pringle grubuna ait karaciğer kesitlerinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu skoru ortalanca=1, IQR=0, hepatosit hasarı skoru ortalanca=2, IQR=1 olarak saptandı.

Her iki grupta da histolojik incelemelerde periportal ödem saptanmamıştır. İki grubun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve hepatosit hasarı açısından karşılaştırmalı analizi Tablo 4.9'da verilmiştir. Pringle manevrası yapılan grupta hepatosit hasarının skorlaması istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır ($p=0,001$).

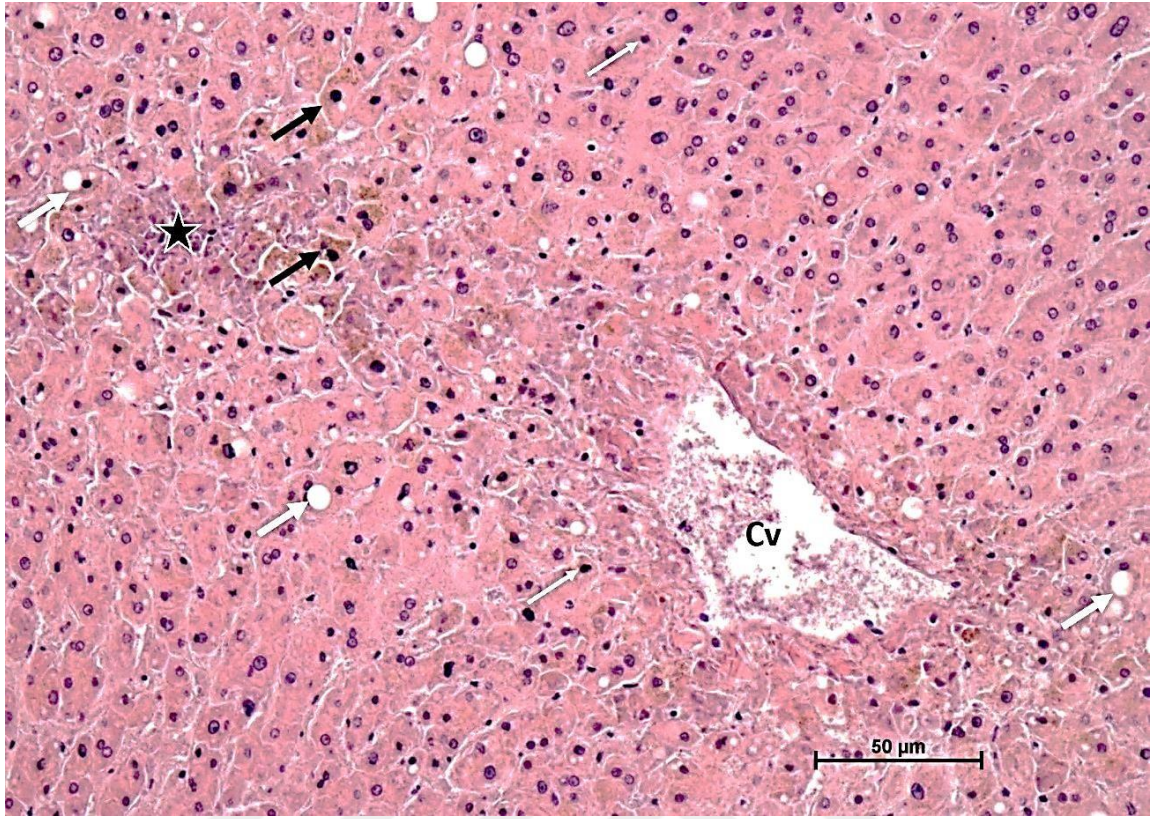
Tablo 4. 9 Pringle yapılan ve yapılmayan gruplardan alınan dokuların karşılaştırmalı analizi

Histolojik Skorlamalar [Ortanca (IQR)]	Pringle Yapılan (n=25)	Pringle Yapılmayan (n=26)	P
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	1 (0)	1 (0)	0,001
Hepatosit hasarı	2 (1)	1 (1)	0,334

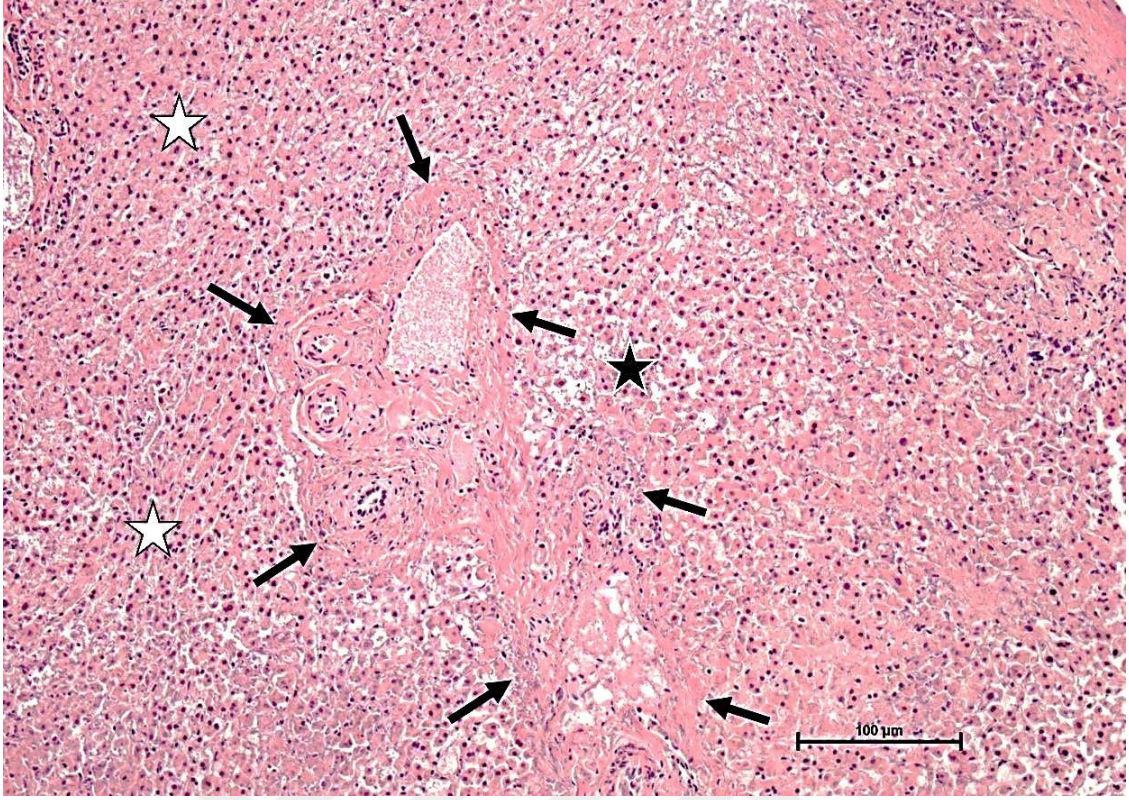
4.5.1 Pringle Manevrası Yapılmayan Grubun Histolojik Kesitleri



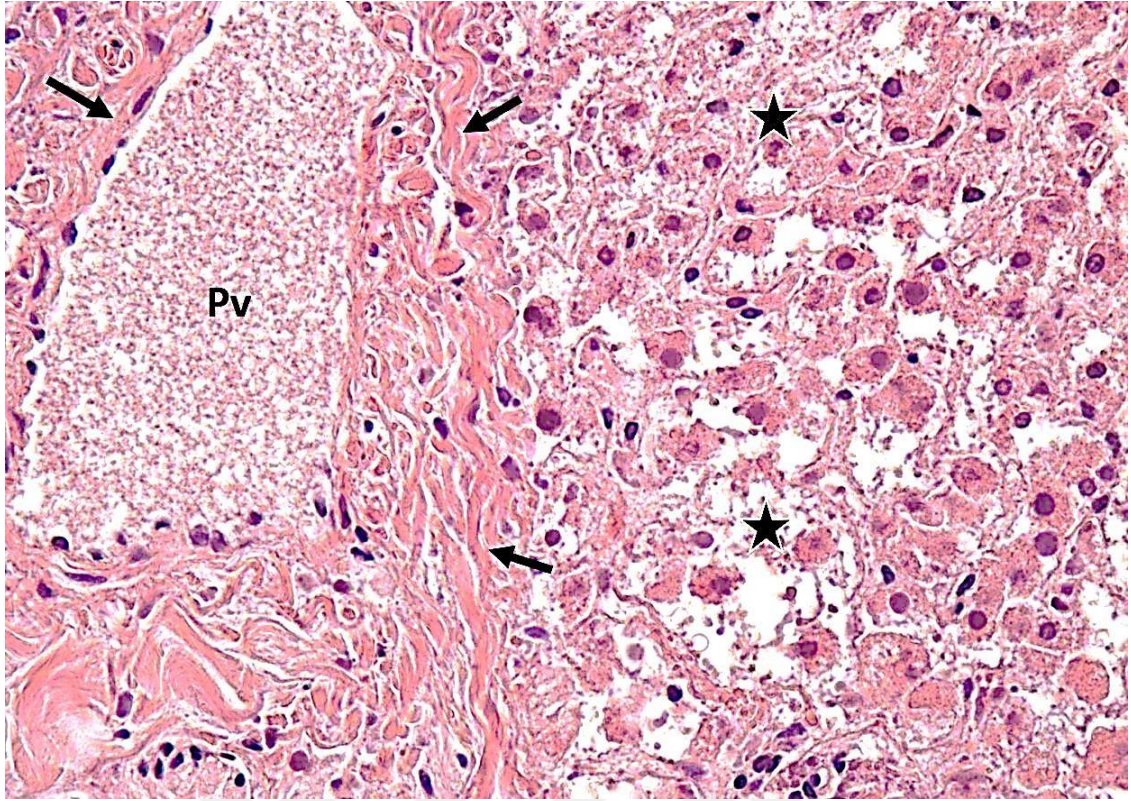
Şekil 4. 1 Pringle manevrası yapılmayan grubun ışık mikroskopik bulguları. Santral venül (Cv), subkapsüller alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu (yıldız), glisson kapsülü (ok başı). (H-E&X10)



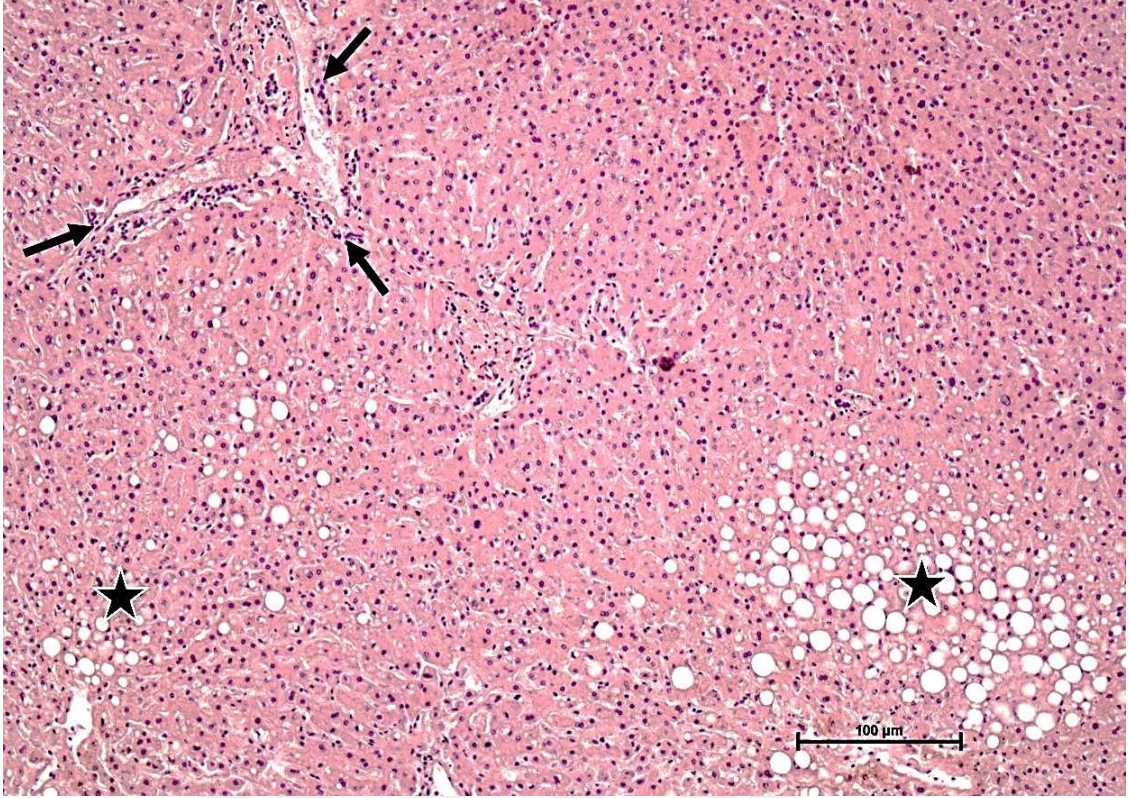
Şekil 4. 2 Pringle manevrası yapılmayan grubun ışık mikroskopik bulguları. Santral venül (Cv), hepatosit dejenerasyonu (yıldız), hepatositlerde intrasitoplazmik safra pigmentasyonu ve heterokromatik nukleus (siyah ok), hepatositlerde intrasitoplazmik vakuolizasyon (kalın beyaz ok), heterokromatik-piknotik nukleuslu hepatosit (ince beyaz ok). (H-E&X10)



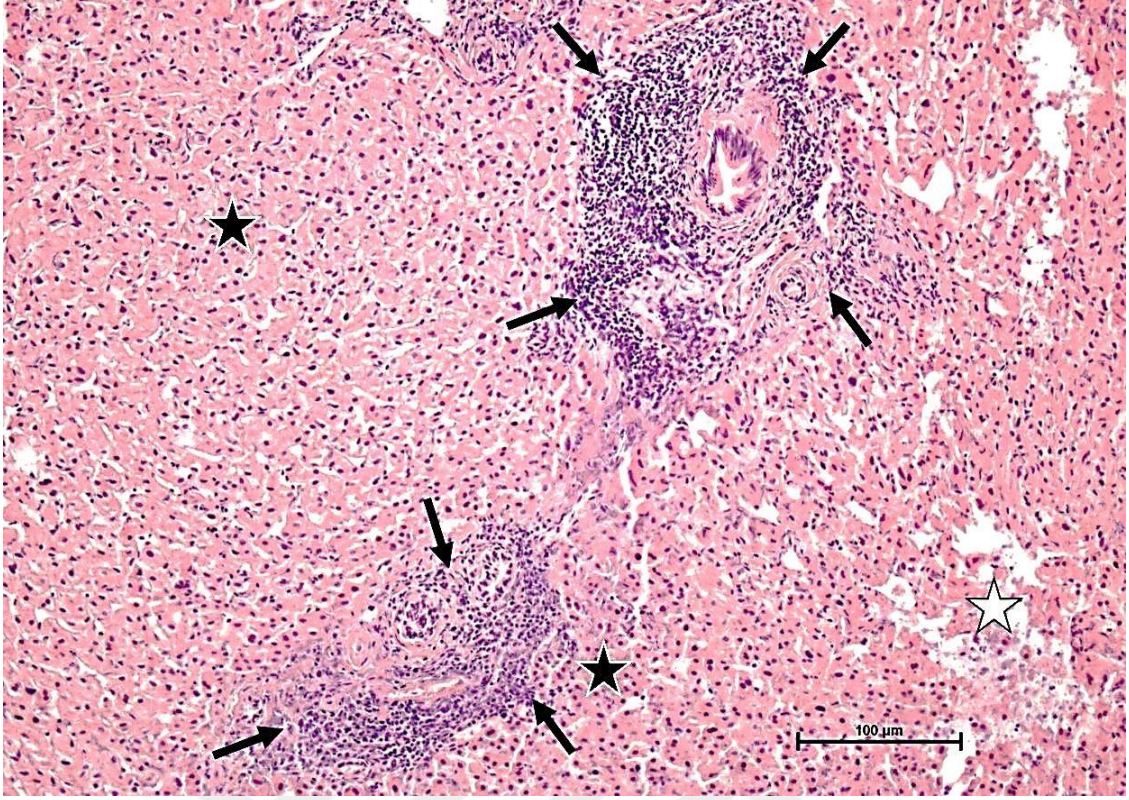
Şekil 4. 3 Pringle manevrası yapılmayan grubun ışık mikroskopik bulguları. Portal alan (oklar), hepatositlerde hidropik hasar ve dejenerasyon (siyah yıldız), heterokromatik-piknotik nukleuslu hepatositler (beyaz ok). (H-E&X10)



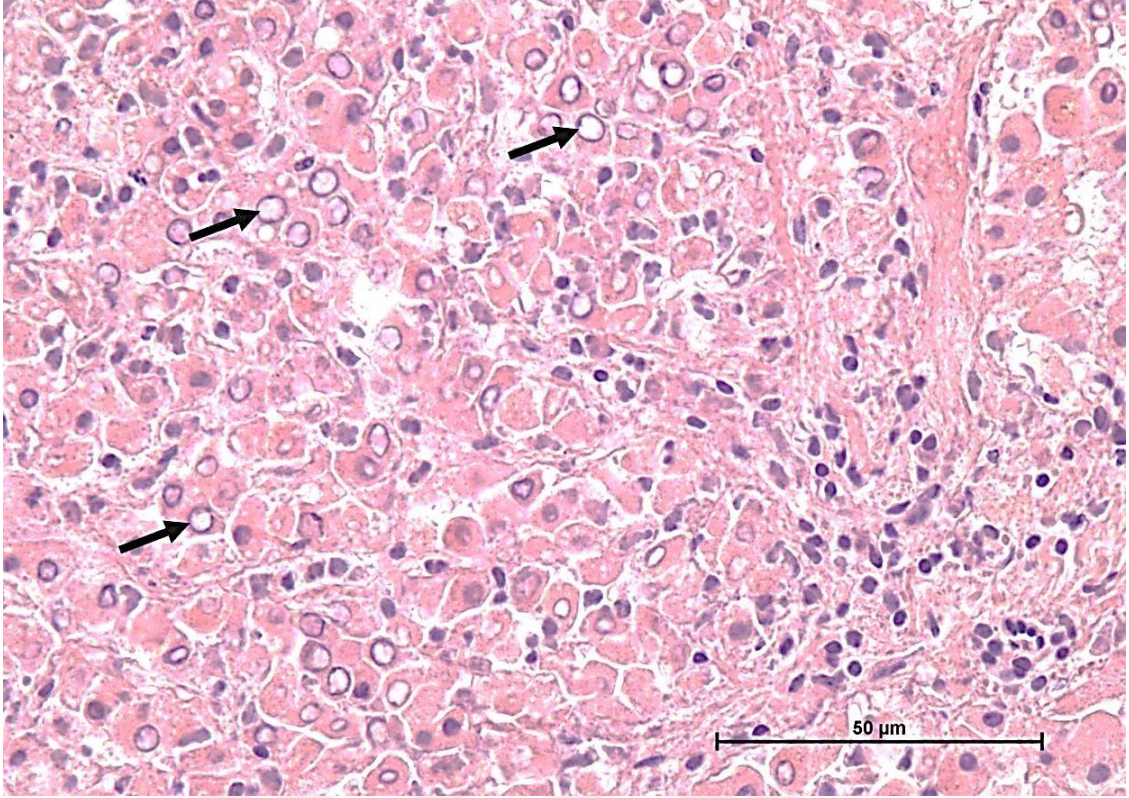
Şekil 4. 4 Pringle manevrası yapılmayan grubun ışık mikroskopik bulguları. Portal alan (oklar), hepatositlerde hidropik hasar ve dejenerasyon (yıldız). (H-E&X10)



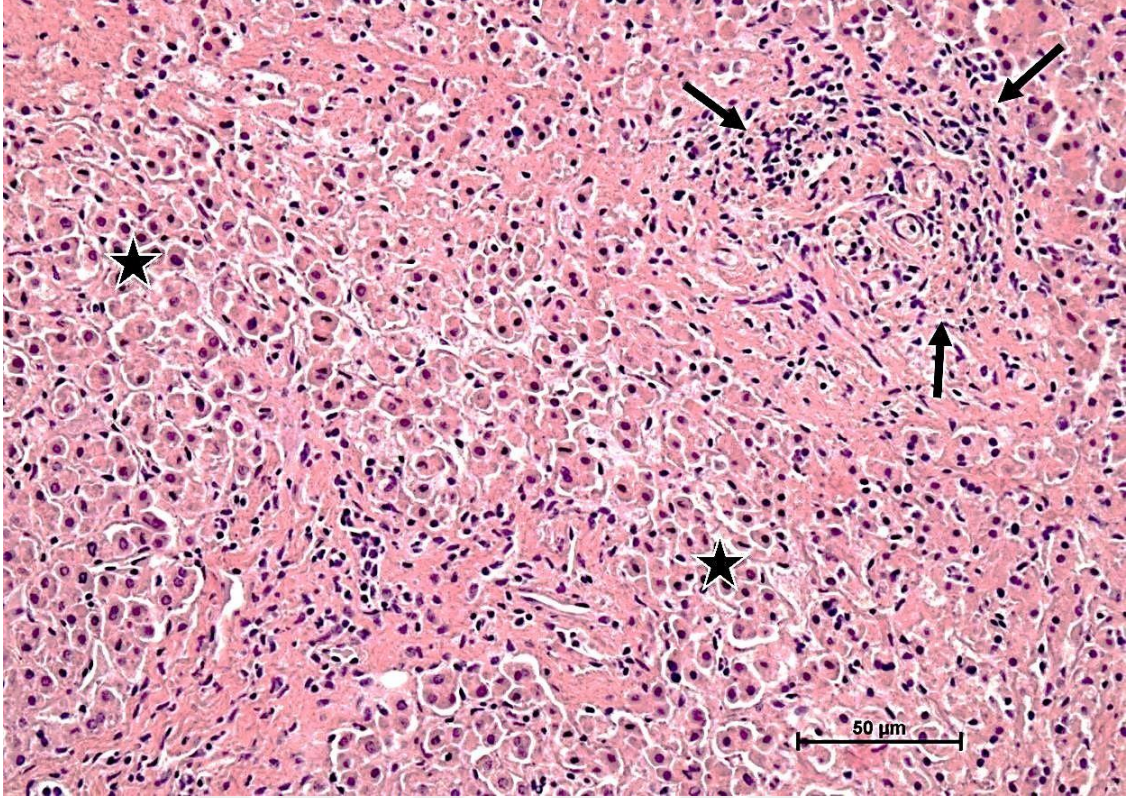
Şekil 4. 5 Pringle manevrası yapılmayan grubun ışık mikroskopik bulguları. Portal alan (oklar), hepatositlerde intrasitoplazmik vakuolizasyon (yıldız). (H-E&X10)



Şekil 4. 6 Pringle manevrası yapılmayan grubun ışık mikroskopik bulguları. Portal alanlarda yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu (oklar), heterokromatik-piknotik nükleuslu hepatositler (siyah yıldız), hepatosit dejenerasyonu (beyaz yıldız). (H-E&X10)

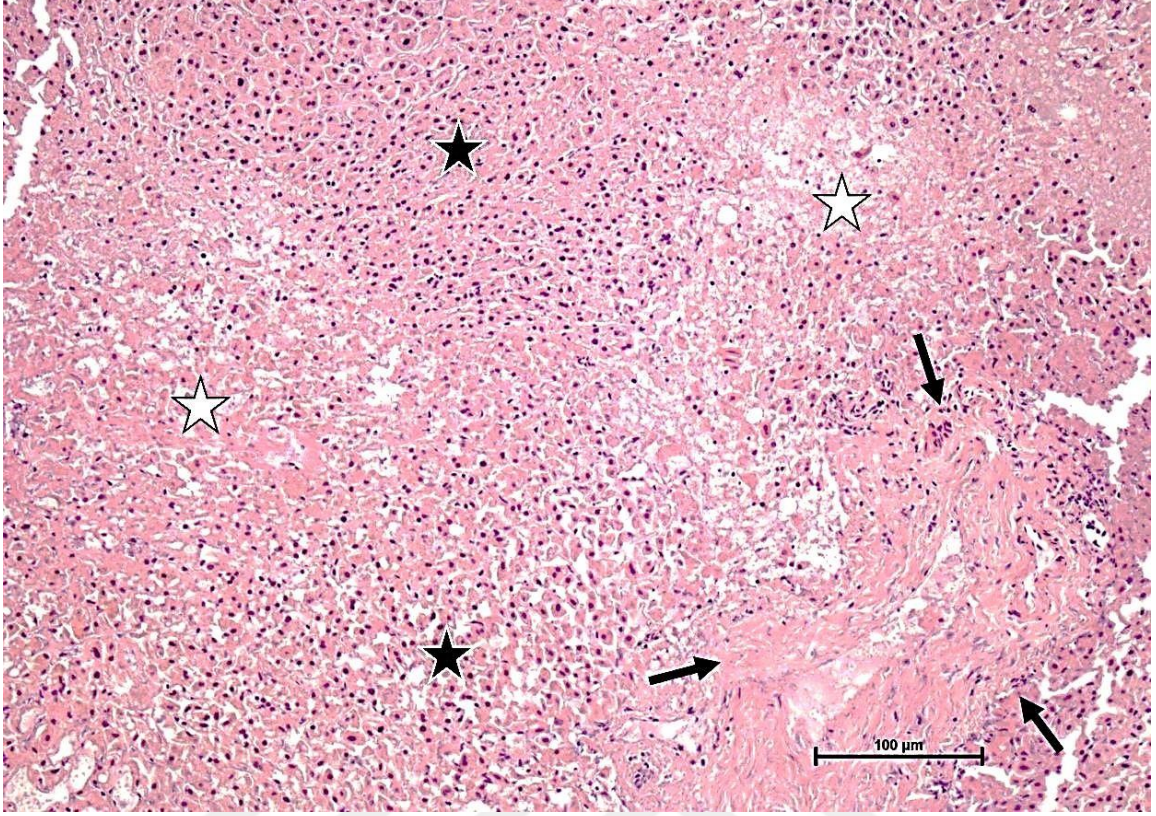


Şekil 4. 7 Pringle manevrası yapılmayan grubun ışık mikroskopik bulguları. Hepatosit nukleuslarında kromatolizis (ok). (H-E&X10)

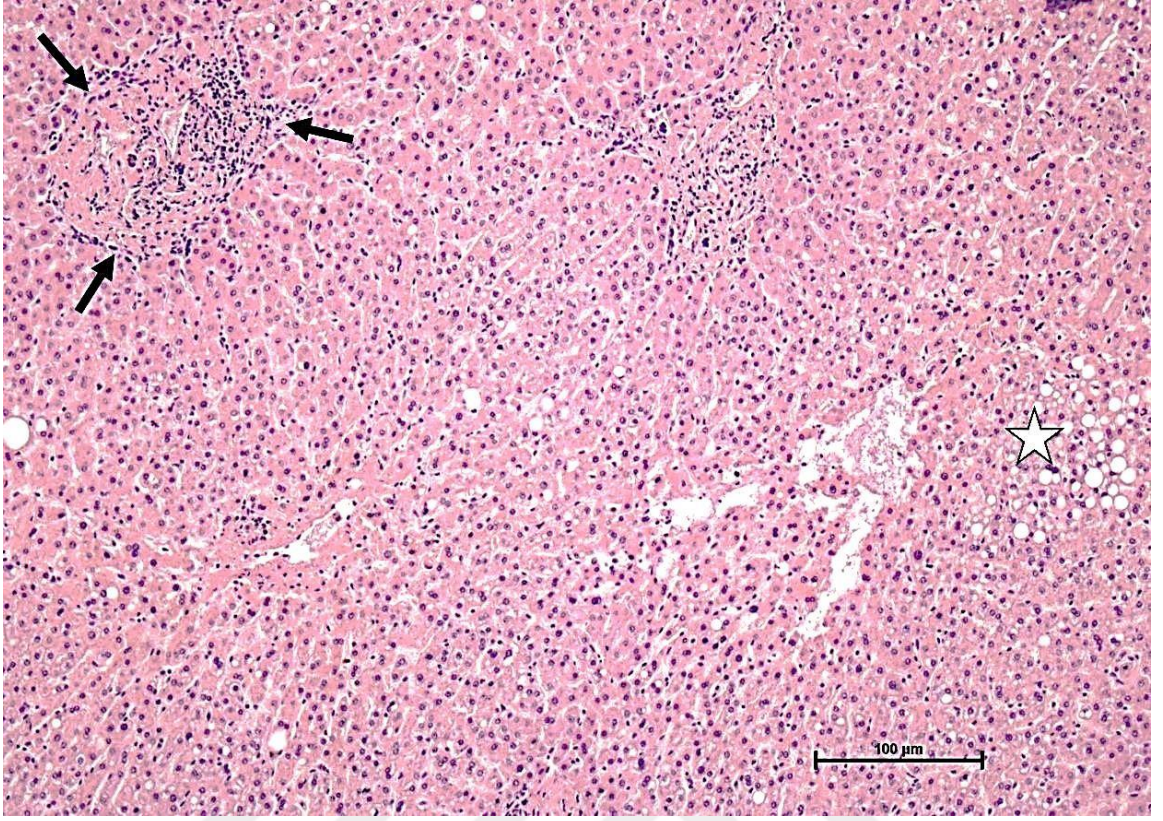


Şekil 4. 8 Pringle manevrası yapılmayan grubun ışık mikroskopik bulguları. Portal alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu (oklar), eozinofilik sitoplazmalı, heterokromatik-piknotik nukleuslu hepatositler (yıldız). (H-E&X10)

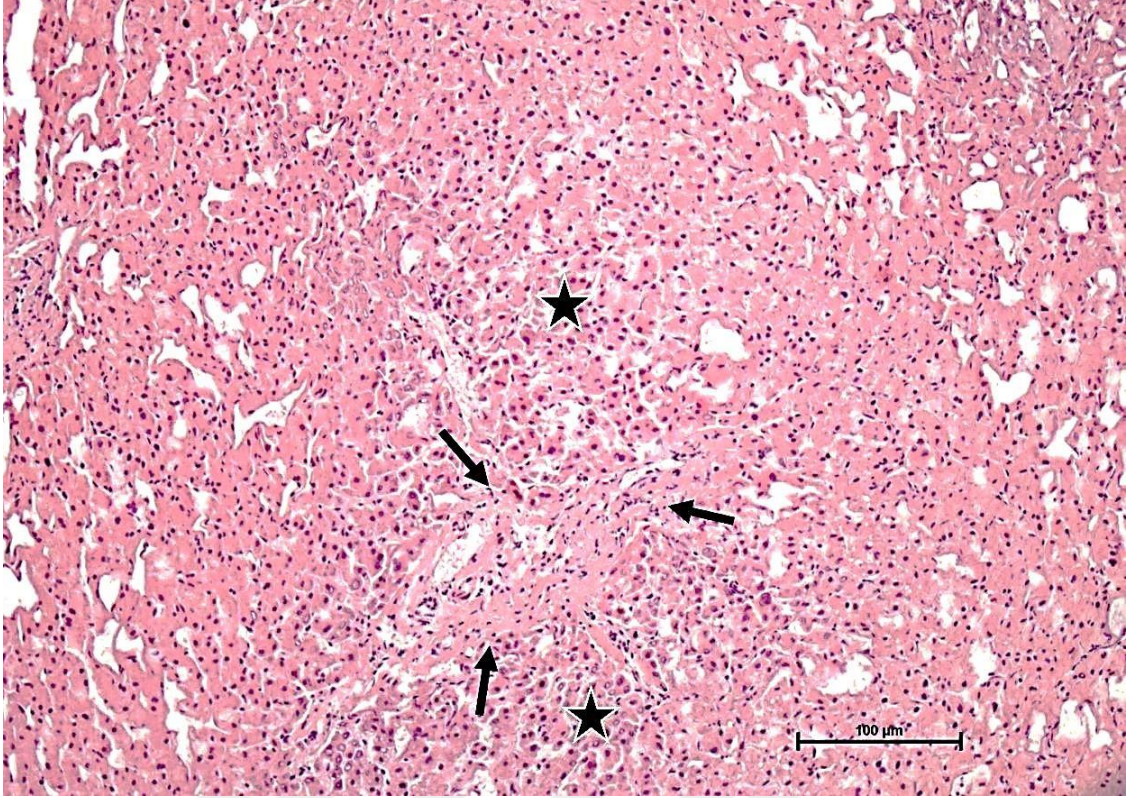
4.5.2 Pringle Manevrası Yapılan Grubun Histolojik Kesitleri



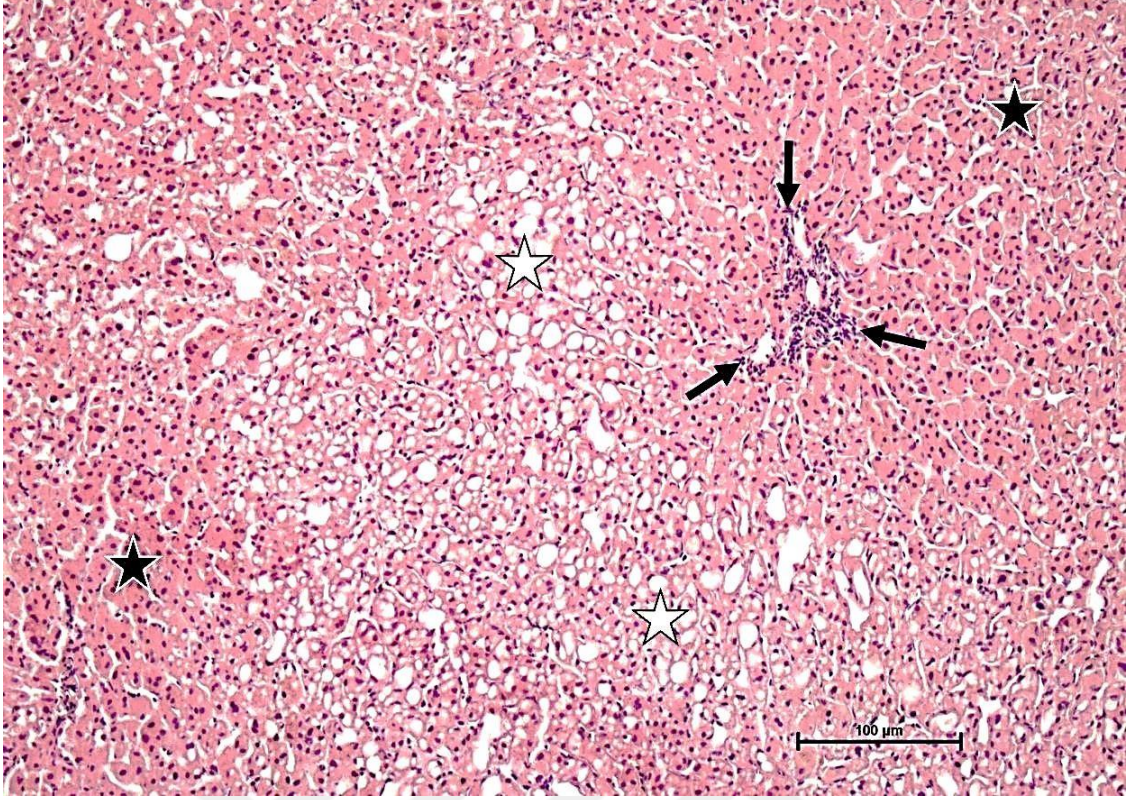
Şekil 4. 9 Pringle manevrası yapılan grubun ışık mikroskopik bulguları. Portal alan (oklar), heterokromatik-piknotik nukleuslu hepatositler (siyah yıldız), hepatosit dejenerasyonu (beyaz yıldız). (H-E&X10)



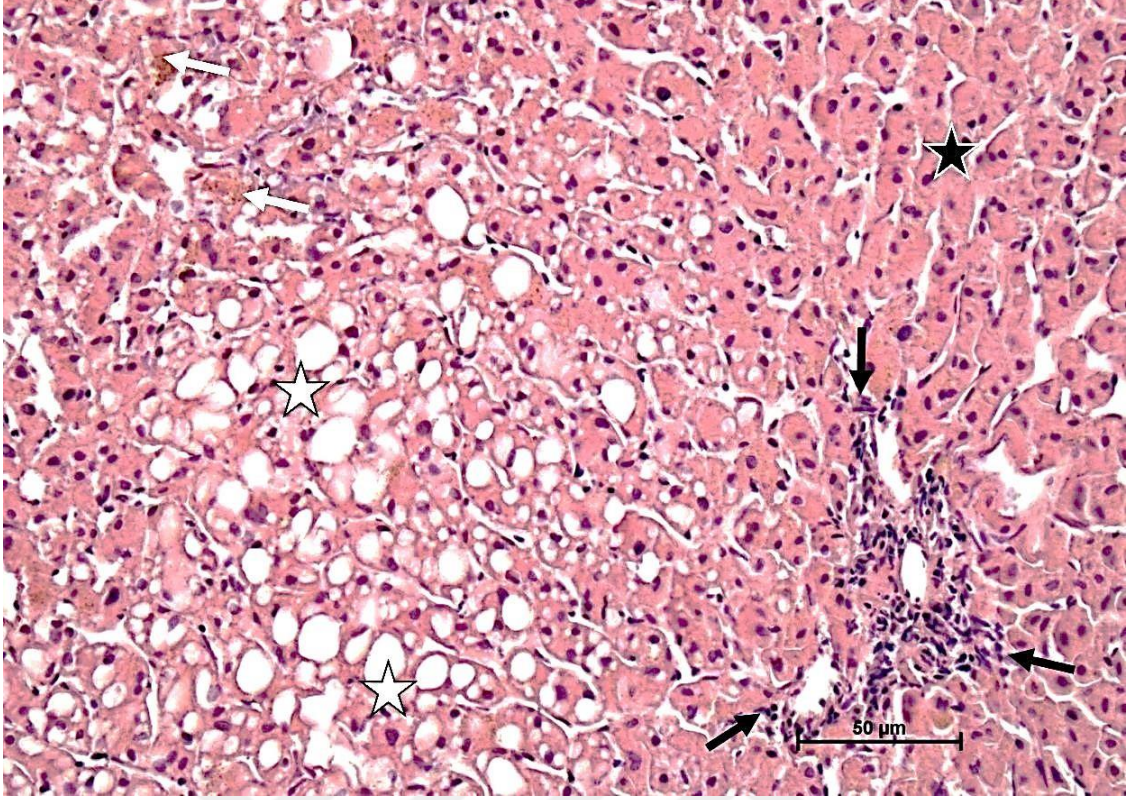
Şekil 4. 10 Pringle manevrası yapılan grubun ışık mikroskopik bulguları. Portal alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu (oklar), hepatositlerde intrasitoplazmik vakuolizasyon (yıldız). (H-E&X10)



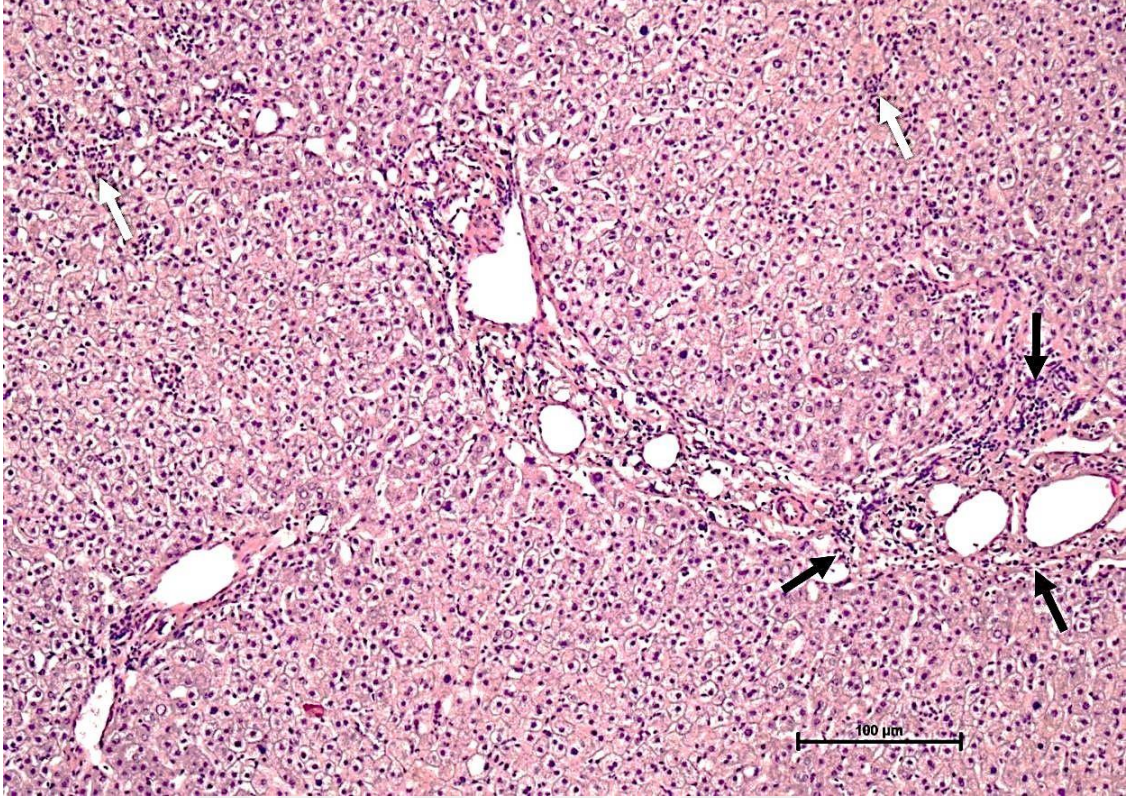
Şekil 4. 11 Pringle manevrası yapılan grubun ışık mikroskopik bulguları. Portal alan (oklar), yoğun eozinofilik sitoplazmalı, heterokromatik-piknotik nukleuslu hepatositler (siyah yıldız). (H-E&X10)



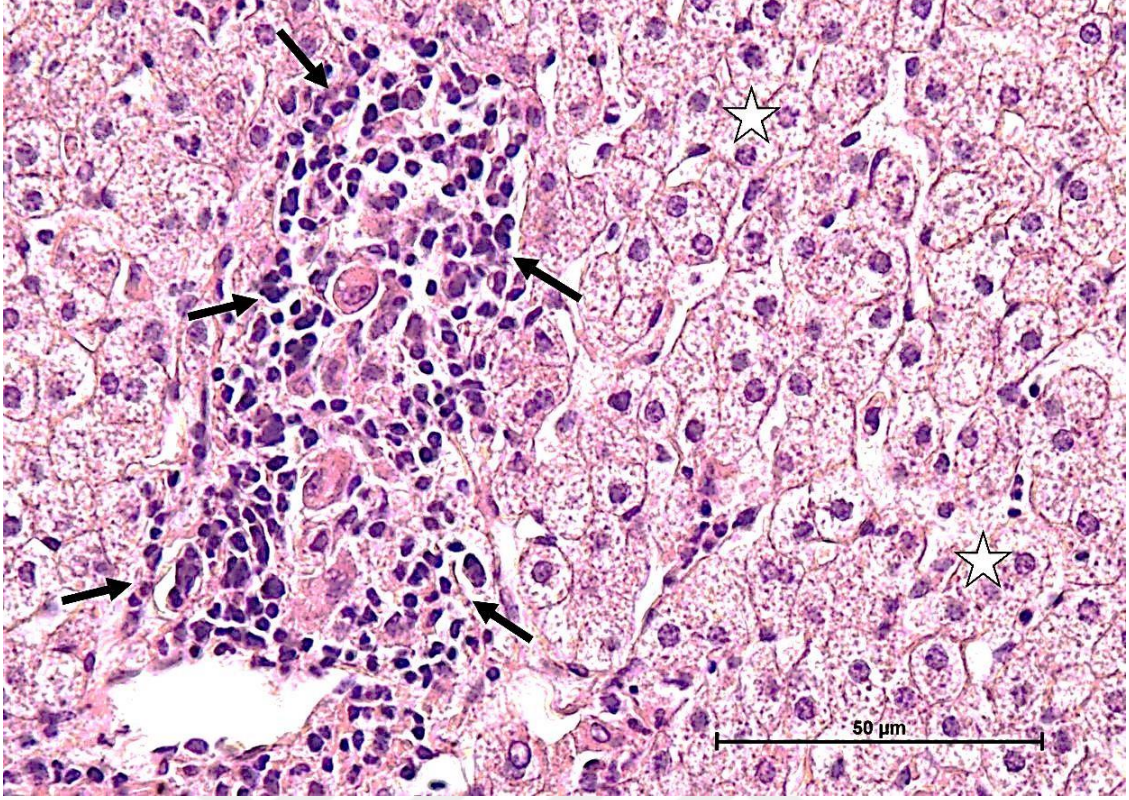
Şekil 4. 12 Pringle manevrası yapılan grubun ışık mikroskopik bulguları. Portal alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu (oklar), heterokromatik-piknotik nukleuslu hepatositler (siyah yıldız), hepatositlerde intrasitoplazmik vakuolizasyon (beyaz yıldız). (H-E&X10)



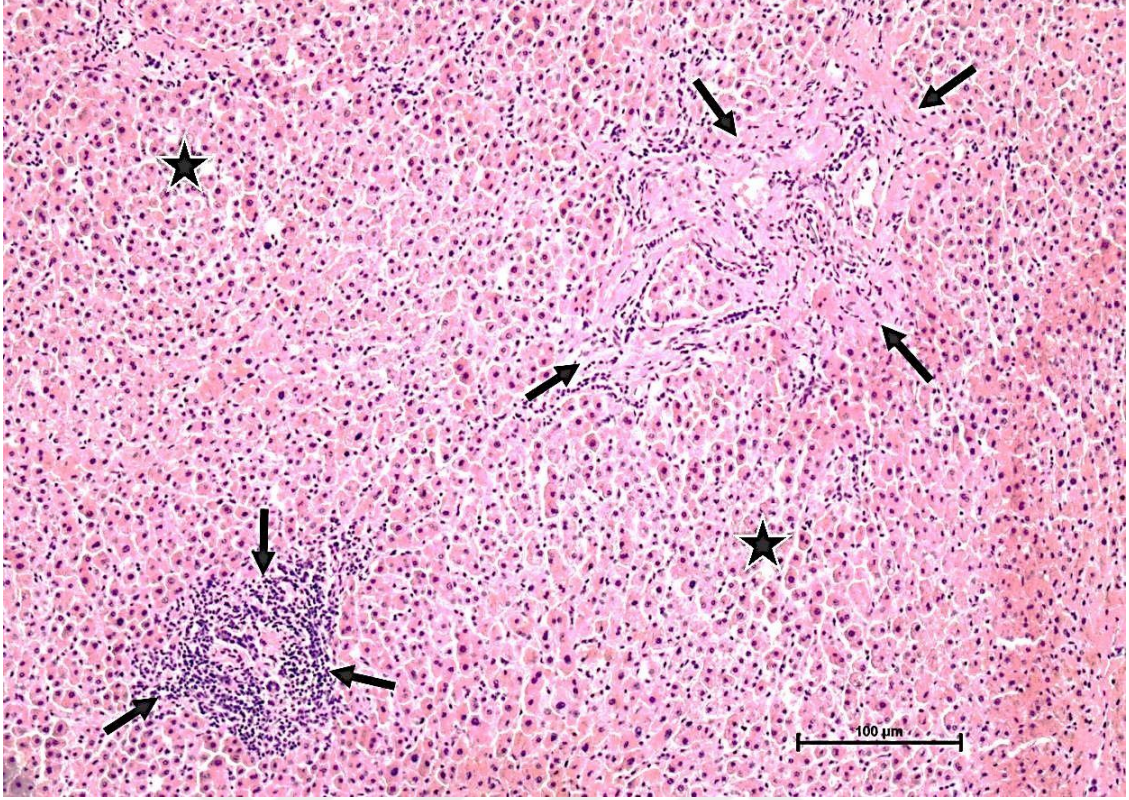
Şekil 4. 13 Pringle manevrası yapılan grubun ışık mikroskopik bulguları. Portal alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu (siyah oklar), hepatositlerde intrasitoplazmik safra pigmentasyonu (beyaz oklar), heterokromatik-piknotik nukleuslu hepatositler (siyah yıldız), hepatositlerde intrasitoplazmik vakuolizasyon (beyaz yıldız). (H-E&X10)



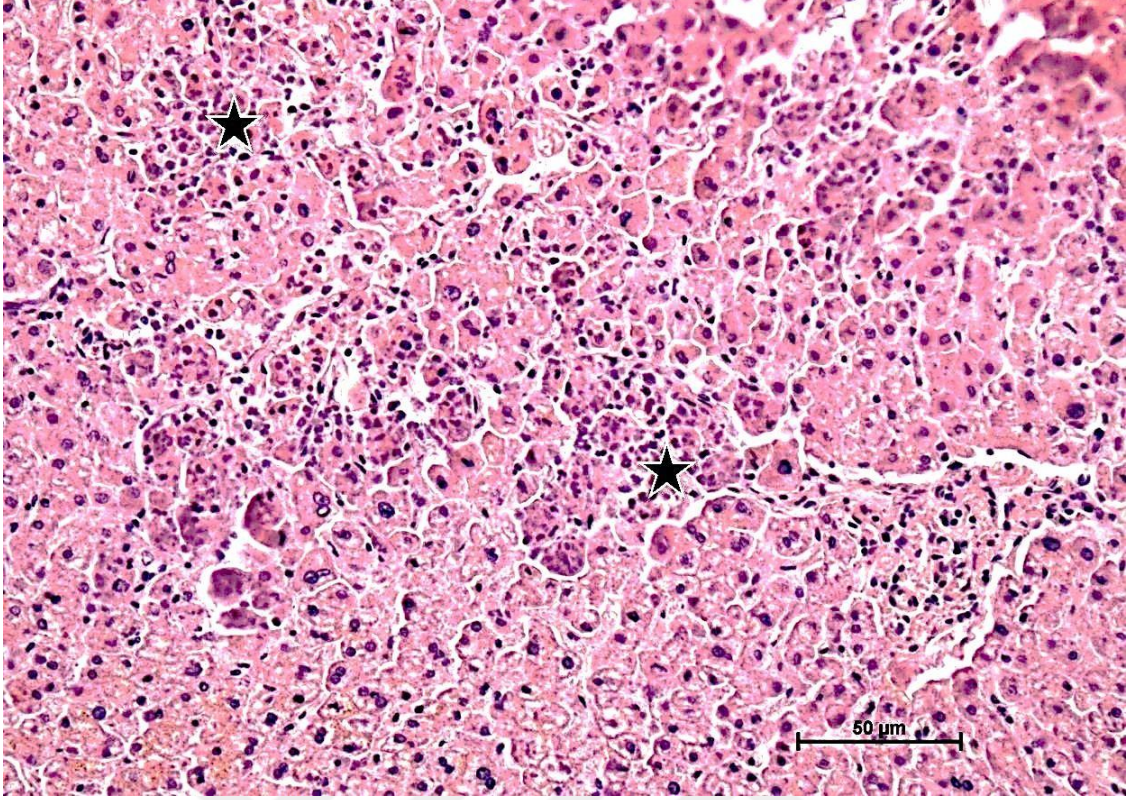
Şekil 4. 14 Pringle manevrası yapılan grubun ışık mikroskopik bulguları. Portal alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu (siyah oklar), karaciğer parankiminde fokal alanlar şeklinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu (beyaz oklar). (H-E&X10)



Şekil 4. 15 Pringle manevrası yapılan grubun ışık mikroskopik bulguları. Portal alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu (oklar), hepatositlerde hidropik değişiklikler (yıldız). (H-E&X10)



Şekil 4. 16 Pringle manevrası yapılan grubun ışık mikroskopik bulguları. Portal alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu (oklar), yoğun eozinofilik sitoplazmalı, heterokromatik-piknotik nukleuslu hepatositler (yıldız). (H-E&X10)



Şekil 4. 17 Pringle manevrası yapılan grubun ışık mikroskopik bulguları. Granülatöz hepatosit dejenerasyonu (yıldız). (H-E&X10)

5. TARTIŞMA

Karaciğer nakli Starzl ve arkadaşlarının 1967 yılındaki ilk başarılı ameliyatından sonra en çok ilerleme sağlanan cerrahi prosedürlerden birisi olmuştur (1,2). Son dönem kronik karaciğer hastalığı başta olmak üzere karaciğerin primer ve sekonder tümörleri, fulminan hepatit, bazı metabolik hastalıklar ve alveolar kist hidatik gibi birçok hastalıkta altın standart tedavi haline gelmiştir. Karaciğer naklinin başarısındaki en önemli basamakların birisini de immünsüpresif ilaçların ortaya çıkması oluşturmaktadır (21,22). Özellikle son yıllarda yaşanan cerrahi tekniklerdeki iyileşmeler, yan etkileri daha az olan immünsüpresif tedavi protokollerinin oluşması, postoperatif hasta bakımındaki gelişmeler ve postoperatif komplikasyonların daha iyi yönetilmesi nakil yapılan hastaların mortalite ve morbiditesini ciddi oranda düşürmüştür (90).

Karaciğer naklindeki başarı her ne kadar artış gösterse de organ bağışındaki yetersizlik nedeniyle nakil bekleyen hastaların ihtiyacı karşılanamamaktadır. Bu nedenle birçok ülkede çözüm olarak canlı vericili karaciğer nakli sayısında artış yaşanmıştır.

Amerika ve Avrupa başta olmak üzere gelişmiş batı ülkelerinde organ temini kadavra bağışlarından sağlanırken, Türkiye'nin de içerisinde yer aldığı Asya ve Ortadoğu ülkelerinde bu ihtiyaç canlı karaciğer vericilerinden karşılanmaya çalışılmaktadır (1,91).

Canlı vericili karaciğer nakli ile beraber donör güvenliği problemi gündeme gelmiştir. Transplantasyon ile uğraşan cerrahlar için canlı donör güvenliği her zaman ön plandadır. Donör hepatektomilerde oluşabilecek en önemli komplikasyonlardan birisi

kanamadır. J. Hogarth Pringle tarafından ilk olarak 1908 yılında tanımlanan Pringle manevrası karaciğere kan akımının geçici olarak kesilmesi ve bu esnada kanama odaklarının daha iyi görülebilmesini amaçlayan bir prosedürdür (9). Pringle manevrası

birçok cerrah tarafından elektif karaciğer rezeksiyonlarında ve travma cerrahisinde kullanılmaktadır. Buna karşılık Pringle manevrasının doğası gereği iskemi-reperfüzyon hasarına sebep olabileceği endişesiyle birçok nakil merkezi donör hepatektomilerde bu tekniği kullanmaktan kaçınmaktadır (87). Öte yandan Pringle manevrasının iskemik ön koşullanma mekanizmasıyla karaciğer dokusunu uzun süreli reperfüzyon hasarına karşı koruduğuyla ilgili çalışmalar mevcuttur (39,88). Murry ve arkadaşlarının ilk olarak 1986 yılında tanımladığı iskemik ön koşullanma, kısa ve aralıklı bir şekilde, ölümcül hasara yol açmadan bir dokunun iskemi ve reperfüzyon süreçlerine maruz bırakılarak uzun süreli iskemik durumlara karşı direnç geliştirmesidir (83).

İskemi reperfüzyon hasarı serbest oksijen radikalleri, hücrel ve humoral mekanizmaların sorumlu tutulduğu kompleks ve dinamik bir süreçtir. Karaciğerde oluşan ciddi reperfüzyon hasarı transplant başarısızlığının ana nedeni olarak kabul edilmiştir (77). Karaciğer naklinde meydana gelen bu hasardan başta Kupffer hücreleri olmak üzere sinüzoidal endotel hücreleri, hepatositler, nötrofiller, trombositler ve birçok moleküler mekanizma sorumlu tutulmuştur (46). İRH nakil sonrası greft disfonksiyonu ve oluşan karaciğer yetmezliğinin altında yatan ana neden görülmüştür (46,92,93). Bunun dışında safra yolu problemleri, postoperatif dönemde uzama ve komplikasyonlarda artış ile ilişkilendirilmiştir (67). Tokodai ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışma da nakil sırasında

soğuk iskemi süresinin uzun olması ve dolayısıyla reperfüzyon hasarının şiddetli olmasının, postoperatif dönemde akut böbrek hasarını arttırarak böbrek fonksiyonlarını da olumsuz etkilediğini göstermişlerdir (94). Bu çalışma da hem donör grupları hem de alıcı gruplarının kendi aralarında yapılan karşılaştırılmasında post-operatif safra yolu komplikasyonları ve böbrek fonksiyon testleri açısından herhangi bir farklılık görülmedi.

Park ve arkadaşları ((41), toplam 50 sağ lob canlı vericili karaciğer nakli yapılan donör ve alıcı çiftleriyle ilgili yaptıkları benzer bir çalışmada 25 donöre 15 dakika süreyle Pringle manevrası yaparak, 25 donöre Pringle manevrası yapmadan hepatektomi yapmışlardır. Alıcı gruplarında anlamlı bir fark yokken donörlerde Pringle manevrası yapılan grupta 5 gün içindeki ortalama pik serum ALT düzeyini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Hepatektomi sırasında kanama miktarı Pringle manevrası yapılan grupta anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır. Yapılan IL-6, IL-8, TNF-a ve Hepatosit büyüme faktörü (HGF) ölçümlerinde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Takatsuki ve arkadaşları (95), benzer bir çalışmada 15 dakika süreyle Pringle manevrası yapılan (n=10) ve yapılmayan (n=10) donörleri karşılaştırdığında Pringle yapılan grupta kanama miktarının az olması dışında fark bulmamışlardır. Bu çalışma da donörlerde ve alıcılarda karaciğer fonksiyon testleri ve iskemi-reperfüzyon hasarını işaret eden spesifik sitokinler açısından Pringle manevrasının negatif bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir ancak bu çıkarımımız 10 dakikalık tek seferde yapılan Pringle manevrası için geçerlidir. Bu çalışmanın intermittant Pringle ve daha uzun süreli Pringle manevralarının uygulandığı çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı vardır.

Wei ve arkadaşları (40), HSK nedeniyle rezeksiyon yaptıkları 182 hastada Pringle manevrası yapılan grupta anlamlı olarak karaciğer hasarının artmadığını ve hastanede kalış süresinin kısaldığını bulmuşlardır. Saeedi ve arkadaşları (96), karaciğer maligniteleri nedeniyle hepatektomi yaptıkları hastalarda Pringle manevrasının kanama

miktarını azalttığı ve karaciğer yetmezliğine neden olmadığını bulmuşlardır. Imamura ve arkadaşları (87), canlı karaciğer donörleriyle ilgili yaptıkları bir çalışmada Pringle manevrası yapılan ve yapılmayan Donörler arasında karaciğer fonksiyon testleri ve greft disfonksiyonu bakımından anlamlı fark bulmamışlar ve Pringle manevrasının donörde çekinilmeden kullanılabileceğini söylemişlerdir. Başka bir çalışmalarında da Pringle manevrası yapılan donörlerde yapılmayanlara göre kanama miktarının azaldığını ve greft fonksiyonlarında farklılık olmadığını bulmuşlardır (39). Bu çalışma da hem alıcılarda hem de donörlerde intraoperatif kanama miktarı açısından bir farklılık tespit edilememiştir. Ayrıca remnant karaciğer volümü %30'un altında olan donörlerde bile post-operatif dönemde remnant karaciğer yetmezliğini işaret eden herhangi bir biyokimyasal bulgu saptanmamıştır. Bununla birlikte remnant volümü %30'un altında olan karaciğerlerde donör hepatektomi sırasında Pringle manevrasının kullanımının güvenliği ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hepatik iskemi ve reperfüzyon hasarının belirlenmesi güçtür. Literatürde iskemik hasar olarak, eozinofili, pikonozis, kromatin fragmantasyonu, steatozis ve vakuolizasyon bildirilmiştir. Bu histopatolojik değişikliklerin ne kadar geri döndürülebilir olduğu konusunda yeterli bilgi yoktur (97,98). Delourdes ve arkadaşlarının (98) yaptığı deneysel hepatik iskemi modelinde, ratlarda 20 dakikalık iskemi sonrası karaciğerde gözlenen iskemik değişikliklerin 28. günde alınan karaciğer örneklerinde tamamen kaybolduğu ve geriye döndüğü gösterilmiştir. Esas olarak hepatik iskemi konusunda histopatolojik değerlendirme ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde, hepsi deneysel çalışmalardır ve iskemi süreleri 15 ile 60 dakika arasında değişmektedir (97–101). Bizim çalışmamız insanlarda yapılmış tek çalışma olarak öne çıkmaktadır. Tabii ki çalışmamız gözlemsel bir çalışmadır ancak Pringle manevrası 10 dakika uygulanmış olsa bile erken dönemde “Back-Table”da aldığımız örneklerde hepatosit hasarın fazla olduğunu bulduk ($p=0,001$). Bu durumun reperfüzyon sonrası düzeldiğini biyokimyasal veriler ışığında düzeldiğini düşünmekteyiz. Ancak bu hasarın daha yoğun olduğu durumlarda alıcılarda primer işlevsizlik gelişip gelişmeyeceğinin daha fazla çalışma ile araştırılması gerekmektedir. Ayrıca aralıklı Pringle manevrası ve/veya daha uzun süreler ile yapılan klempajların etkilerinin de araştırılması gerekmektedir.

Sonuç olarak karaciğer nakli bekleyen hasta sayısı her geçen gün artmakta ve donör havuzu bu ihtiyaca yeterince cevap verememektedir. Bu nedenle iskemi-reperfüzyon hasarının mekanizması daha fazla aydınlatılmalı ve greftler bu hasara karşı korunmalıdır. Biz yaptığımız çalışmamızda Pringle manevrasının donörde ve alıcıda

iskemi reperfüzyon hasarının boyutunu arttırmadığı ve gerekli durumlarda güvenle kullanılabileceği sonucuna vardık. Karaciğer naklindeki klinik başarının artması ve hastaların iyiliği için Pringle manevrasının, iskemi reperfüzyon hasarına ne derece katkıda bulunduğunun ya da iskemik ön koşullanma gibi faydalı etkilerinin de aydınlatılabilmesi açısından daha fazla klinik çalışmayla desteklenmesi gerekmektedir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda donör hepatektomi sırasında yapılan Pringle manevrasının hem donörde hem de alıcıda laboratuvar ve histolojik olarak iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine etkisini inceledik. Ayrıca alıcılardaki gruplar arasında erken dönem biliyer komplikasyonlarda anlamlı fark bulunup bulunmadığını araştırdık.
- Donörlerde ve bu donörlerden alınan greftlerin implante edildiği alıcılarda Pringle manevrası yapılan ve yapılmayan gruplar arasında iskemi-reperfüzyon hasarına yönelik bakılan özgün parametrelerde ve biyokimyasal analizlerde anlamlı fark bulunmadı.
- Alıcı gruplarında yapılan karşılaştırmada erken dönemde görülen safra yolu komplikasyonlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- Histolojik incelemelerde Pringle yapılan gruptaki hepatosit hasarı skorlaması anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak donör ve alıcıların klinik ve laboratuvar parametrelerinde bu bulguları destekleyen biyokimyasal bir değişim izlememiştir. Dolayısıyla Pringle manevrasının donörlerde ve bu donörlerden alınan greftlerin implante edildiği alıcılarda iskemi-reperfüzyon hasarına olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.
- Bu çalışma da 10 dakikalık Pringle manevrasının güvenle kullanılabileceği klinik ve biyokimyasal analizlerle gösterilmiştir.
- Daha uzun süren Pringle manevrasının kullanılması, intermitan Pringle manevrasının greft iskemi ve reperfüzyon hasarına etkisinin araştırılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır ve bunların saptanması ile karaciğer naklindeki başarı oranları daha yüksek seviyelere çıkarılabilir.

KAYNAKLAR

1. Akbulut S, Yilmaz S. Liver transplantation in Turkey: historical review and future perspectives. *Transplant Rev.* 2015 Jul 1;29(3):161–7.
2. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* 1968;168(3):392–415.
3. Howard TK, Klintmalm GBG, Cofer JB, Husberg BS, Goldstein RM, Gonwa TA. The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient. *Transplantation.* 1990;49(1):103–7.
4. Carini R, Autelli R, Bellomo G, Albano E. Alterations of cell volume regulation in the development of hepatocyte necrosis. *Exp Cell Res.* 1999 Apr 10;248(1):280–93.
5. St. Peter SD, Imber CJ, Friend PJ. Liver and kidney preservation by perfusion. Vol. 359, *Lancet.* Lancet; 2002. p. 604–13.
6. Clavien PA, Harvey PRC, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts: An overview and synthesis of current studies. *Transplantation.* 1992;53(5):957–78.
7. Petrosillo G, Ruggiero FM, Paradies G. Role of reactive oxygen species and cardiolipin in the release of cytochrome c from mitochondria. *FASEB J.* 2003 Dec;17(15):2202–8.
8. Man K, Fan ST, Ng IOL, Lo CM, Liu CL, Yu WC, et al. Tolerance of the liver to intermittent Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors. *Arch Surg.* 1999 May;134(5):533–9.
9. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann Surg.* 1908 Oct;48(4):541–9.
10. Black CK, Termanini KM, Aguirre O, Hawksworth JS, Sosin M. Solid organ transplantation in the 21st century. *Ann Transl Med.* 2018 Oct;6(20):409–409.
11. Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynecol Obstet.* 2002;76(3):245–51.
12. Barker CF, Markmann JF. Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013 Apr;3(4).
13. Brink JG, Cooper DKC. Heart transplantation: The contributions of Christiaan Barnard and the University of Cape Town/Groote Schuur Hospital. Vol. 29, *World*

- Journal of Surgery. 2005. p. 953–61.
14. Ozkan O, Akar ME, Ozkan O, Erdogan O, Hadimioglu N, Yilmaz M, et al. Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor. *Fertil Steril*. 2013;99(2).
 15. Group TLT. Unilateral Lung Transplantation for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 1986 May;314(18):1140–5.
 16. Song ATW, Avelino-Silva VI, Pecora RAA, Pugliese V, D’Albuquerque LAC, Abdala E. Liver transplantation: Fifty years of experience. Vol. 20, *World Journal of Gastroenterology*. *World J Gastroenterol*; 2014. p. 5363–74.
 17. Staudacher V. I trapianti di organo con anastomosi vascolare. *Riforma Med*. 1952 Sep 1;66(39):1060.
 18. Starzl TE, Kaupp HA, Brock DR, Lazarus RE, Johnson R V. Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. *Surg Gynecol Obstet*. 1960 Dec;111:733–43.
 19. 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.
 20. Yılmaz S. Karaciğer Transplantasyonunda Uygulanan Cerrahi Teknikler. In: Sayek İ, editor. *Temel Cerrahi*. 4th ed. Ankara: Güneş Kitapevi; 2013. p. 815–21.
 21. Calne RY, Rolles K, Thiru S, McMaster P, Craddock GN, Aziz S, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*. 1979 Nov 17;314(8151):1033–6.
 22. Starzl TE, Fung J, Venkataramman R, Todo S, Demetris AJ, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet*. 1989 Oct 28;334(8670):1000–4.
 23. Morris PJ. Transplantation — A Medical Miracle of the 20th Century. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351(26):2678–80.
 24. Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery*. 1984 Mar 1;95(3):367–70.
 25. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Splitting-Transplantation) - Eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation.

- Langenbecks Arch Chir. 1988 Jan 1;373(2):127–30.
26. Raia S, Nery J, Mies S. Liver transplantation from live donors. Vol. 334, The Lancet. Lancet; 1989. p. 497.
 27. Yilmaz S. Sağ Lob Canlı Vericili Karaciğer Transplantasyonu: Teknik ve Özel Sorunlar. Türkiye Klin Genel Cerrahi - Özel Konular. 2009;2(1):21–3.
 28. 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 May 24;322(21):1505–7.
 29. Arshad A, Anderson B, Sharif A. Comparison of organ donation and transplantation rates between opt-out and opt-in systems. Kidney Int. 2019 Jun 1;95(6):1453–60.
 30. Moon DB, Lee SG, Chung YK, Kang WH, Kim KH, Song GW, et al. Over 500 Liver Transplants Including More Than 400 Living-Donor Liver Transplants in 2019 at Asan Medical Center. Transplant Proc. 2021 Jan 1;53(1):83–91.
 31. Gonultas F, Akbulut S, Barut B, Kutluturk K, Yilmaz S. Graft-versus-host disease after living donor liver transplantation: an unpredictable troublesome complication for liver transplant centers. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020 Jan 1;32(1):95–100.
 32. Haberal M. Transplantation in Turkey. Clin Transpl. 2013 Jan 1;175–80.
 33. Baker TB. Living liver donation, donor safety, and social media: Preparing for a new frontier. Vol. 23, Liver Transplantation. Liver Transpl; 2017. p. 131–2.
 34. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, Tong L, Ojo AO, Fair JH, et al. Donor Morbidity After Living Donation for Liver Transplantation. Gastroenterology. 2008;135(2):468–76.
 35. Grewal HP, Thistlethwaite JR, Loss GE, Fisher JS, Cronin DC, Siegel CT, et al. Complications in 100 living-liver donors. Ann Surg. 1998 Aug;228(2):214–9.
 36. Smyrniotis V, Farantos C, Kostopanagiotou G, Arkadopoulos N. Vascular control during hepatectomy: Review of methods and results. Vol. 29, World Journal of Surgery. World J Surg; 2005. p. 1384–96.
 37. Katz SC, Shia J, Liao KH, Gonen M, Ruo L, Jarnagin WR, et al. Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma. Ann Surg. 2009 Apr;249(4):617–23.
 38. Ibrahim S, Chen CL, Lin CC, Yang CH, Wang CC, Wang SH, et al. Intraoperative blood loss is a risk factor for complications in donors after living donor hepatectomy. Liver Transplant. 2006 Jun;12(6):950–7.

39. Imamura H, Takayama T, Sugawara Y. Pringle ' s manoeuvre in living donors For personal use . Only reproduce with permission from The Lancet Publishing Group . 2002;360:2049–50.
40. Wei X, Zheng W, Yang Z, Liu H, Tang T, Li X, et al. Effect of the intermittent Pringle maneuver on liver damage after hepatectomy: A retrospective cohort study. *World J Surg Oncol*. 2019 Aug 13;17(1).
41. Park JB, Joh JW, Kim SJ, David Kwon CH, Min Chun J, Man Kim J, et al. Effect of intermittent hepatic inflow occlusion with the Pringle maneuver during donor hepatectomy in adult living donor liver transplantation with right hemiliver grafts: A prospective, randomized controlled study. *Liver Transplant*. 2012;18(1):129–37.
42. Winbladh A, Björnsson B, Trulsson L, Offenbartl K, Gullstrand P, Sandström P. Ischemic preconditioning prior to intermittent Pringle maneuver in liver resections. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012 Mar;19(2):159–70.
43. Cai H, Qi S, Yan Q, Ling J, Du J, Chen L. Global proteome profiling of human livers upon ischemia/reperfusion treatment. *Clin Proteomics*. 2021 Dec 1;18(1).
44. Zhao T, Wu W, Sui L, Huang Q, Nan Y, Liu J, et al. Reactive oxygen species-based nanomaterials for the treatment of myocardial ischemia reperfusion injuries. Vol. 7, *Bioactive Materials*. Bioact Mater; 2022. p. 47–72.
45. Cheng X, Yang YL, Li WH, Liu M, Wang YH, Du GH. Cerebral ischemia-reperfusion aggravated cerebral infarction injury and possible differential genes identified by RNA-Seq in rats. *Brain Res Bull*. 2020 Mar 1;156:33–42.
46. Dar WA, Sullivan E, Bynon JS, Eltzschig H, Ju C. Ischaemia reperfusion injury in liver transplantation: Cellular and molecular mechanisms. Vol. 39, *Liver International*. Liver Int; 2019. p. 788–801.
47. Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis: An overview of cell death. Vol. 146, *American Journal of Pathology*. American Society for Investigative Pathology; 1995. p. 3–15.
48. Wu MY, Yiang GT, Liao WT, Tsai APY, Cheng YL, Cheng PW, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. Vol. 46, *Cellular Physiology and Biochemistry*. Cell Physiol Biochem; 2018. p. 1650–67.
49. Vickneson K, George J. Xanthine Oxidoreductase Inhibitors. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Handb Exp Pharmacol; 2021. p. 205–28.
50. Kayyali US, Donaldson C, Huang H, Abdelnour R, Hassoun PM. Phosphorylation

- of Xanthine Dehydrogenase/Oxidase in Hypoxia. *J Biol Chem*. 2001 Apr 27;276(17):14359–65.
51. Wu L, Xiong X, Wu X, Ye Y, Jian Z, Zhi Z, et al. Targeting Oxidative Stress and Inflammation to Prevent Ischemia-Reperfusion Injury. *Front Mol Neurosci*. 2020 Mar 5;13.
 52. Weiss TS, Lupke M, Dayoub R, Geissler EK, Schlitt HJ, Melter M, et al. Augmenter of Liver Regeneration Reduces Ischemia Reperfusion Injury by Less Chemokine Expression, Gr-1 Infiltration and Oxidative Stress. *Cells*. 2019 Nov 12;8(11).
 53. Jakubczyk K, Dec K, Kałduńska J, Kawczuga D, Kochman J, Janda K. Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage. Vol. 48, *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. Pol Merkur Lekarski; 2020. p. 124–7.
 54. Shibuya S, Watanabe K, Ozawa Y, Shimizu T. Xanthine oxidoreductase-mediated superoxide production is not involved in the age-related pathologies in sod1-deficient mice. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 1;22(7).
 55. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. Vol. 2014, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi Limited; 2014.
 56. Hawkins CL, Davies MJ. Detection, identification, and quantification of oxidative protein modifications. *J Biol Chem*. 2019 Dec 20;294(51):19683–708.
 57. Dizdaroglu M, Jaruga P. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. Vol. 46, *Free Radical Research*. Free Radic Res; 2012. p. 382–419.
 58. Shu X, Keller TCS, Begandt D, Butcher JT, Biwer L, Keller AS, et al. Endothelial nitric oxide synthase in the microcirculation. *Cell Mol Life Sci*. 2015 Dec 1;72(23):4561–75.
 59. Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of Free Radicals & Antioxidants on Oxidative Stress: A Review. *J Dent Allied Sci*. 2012;1(2):63.
 60. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. Vol. 13, *Clinical Interventions in Aging*. Clin Interv Aging; 2018. p. 757–72.
 61. Ling M, Murali M. Analysis of the Complement System in the Clinical Immunology Laboratory. Vol. 39, *Clinics in Laboratory Medicine*. Clin Lab Med; 2019. p. 579–90.

62. Arumugam T V., Shiels IA, Woodruff TM, Granger DN, Taylor SM. The role of the complement system in ischemia-reperfusion injury. Vol. 21, Shock (Augusta, Ga.). Shock; 2004. p. 401–9.
63. Nosenko MA, Ambaryan SG, Drutskaya MS. Proinflammatory Cytokines and Skin Wound Healing in Mice. Vol. 53, Molekuliarnaia biologii. Mol Biol (Mosk); 2019. p. 741–54.
64. Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018 Feb 1;10(2).
65. Pol JG, Caudana P, Paillet J, Piaggio E, Kroemer G. Effects of interleukin-2 in immunostimulation and immunosuppression. J Exp Med. 2020 Jan 6;217(1).
66. Zhang Q, Fu H, Zhang H, Xu F, Zou Z, Liu M, et al. Hydrogen Sulfide Preconditioning Protects Rat Liver against Ischemia/Reperfusion Injury by Activating Akt-GSK-3 β Signaling and Inhibiting Mitochondrial Permeability Transition. PLoS One. 2013 Sep 13;8(9).
67. Saidi RF, Kenari SKH. Liver ischemia/reperfusion injury: An overview. Vol. 27, Journal of Investigative Surgery. J Invest Surg; 2014. p. 366–79.
68. Fondevila C, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Hepatic ischemia/reperfusion injury - A fresh look. Vol. 74, Experimental and Molecular Pathology. Exp Mol Pathol; 2003. p. 86–93.
69. Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. Vol. 70, British Medical Bulletin. Br Med Bull; 2004. p. 71–86.
70. Jing L, Yao L, Zhao M, Peng LP, Liu M. Organ preservation: From the past to the future. Vol. 39, Acta Pharmacologica Sinica. Acta Pharmacol Sin; 2018. p. 845–57.
71. Wang Y, Wu J, Jiang B, Wang J, Liu C, Peng C, et al. Relationship between ischemia/reperfusion injury and acute rejection of allogeneic liver transplant in rats. Transplant Proc. 2014;46(1):50–5.
72. Akbulut S, Sevmis S, Karakayali H, Bayraktar N, Unlukaplan M, Oksuz E, et al. Amifostine enhances the antioxidant and hepatoprotective effects of UW and HTK preservation solutions. World J Gastroenterol. 2014 Sep 14;20(34):12292–300.
73. Olthof PB, Reiniers MJ, Dirkes MC, Van Gulik TM, Heger M, Van Golen RF. Protective mechanisms of hypothermia in liver surgery and transplantation. Vol. 21, Molecular Medicine. Mol Med; 2015. p. 833–46.
74. Szilágyi ÁL, Mátrai P, Hegyi P, Tuboly E, Pécz D, Garami A, et al. Compared

- efficacy of preservation solutions on the outcome of liver transplantation: Meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2018 Apr 28;24(16):1812–24.
75. Hide D, Ortega-Ribera M, Garcia-Pagan JC, Peralta C, Bosch J, Gracia-Sancho J. Effects of warm ischemia and reperfusion on the liver microcirculatory phenotype of rats: Underlying mechanisms and pharmacological therapy. *Sci Rep*. 2016 Feb 24;6.
 76. Bouleti C, Mewton N, Germain S. The no-reflow phenomenon: State of the art. Vol. 108, *Archives of Cardiovascular Diseases*. Arch Cardiovasc Dis; 2015. p. 661–74.
 77. 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. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Front Immunol; 2020.
 78. St. Peter SD, Imber CJ, De Cenarruzabeitia IL, McGuire J, James T, Taylor R, et al. β -galactosidase as a marker of ischemic injury and a mechanism for viability assessment in porcine liver transplantation. *Liver Transplant*. 2002;8(1):21–6.
 79. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transplant*. 2003 Jul 1;9(7):651–63.
 80. De Oliveira THC, Marques PE, Proost P, Teixeira MMM. Neutrophils: A cornerstone of liver ischemia and reperfusion injury. Vol. 98, *Laboratory Investigation*. Lab Invest; 2018. p. 51–62.
 81. Lubbers R, van Essen MF, van Kooten C, Trouw LA. Production of complement components by cells of the immune system. Vol. 188, *Clinical and Experimental Immunology*. Clin Exp Immunol; 2017. p. 183–94.
 82. Naseem S, Hussain T, Manzoor S. Interleukin-6: A promising cytokine to support liver regeneration and adaptive immunity in liver pathologies. Vol. 39, *Cytokine and Growth Factor Reviews*. Cytokine Growth Factor Rev; 2018. p. 36–45.
 83. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124–36.
 84. Liu A, Fang H. Ischemic Preconditioning on Liver Ischemia Reperfusion Injury: How Far is the Bedside from the Bench? Vol. 33, *Journal of Investigative Surgery*. J Invest Surg; 2020. p. 884–5.
 85. Singh L, Kulshrestha R, Singh N, Singh Jaggi A. Mechanisms involved in adenosine pharmacological preconditioning-induced cardioprotection. Vol. 22, *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*. Korean J Physiol Pharmacol;

2018. p. 225–34.
86. Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Mori M. Effective and Safe Living Donor Hepatectomy Under Intermittent Inflow Occlusion and Outflow Pressure Control. Vol. 23, *Journal of Gastrointestinal Surgery. J Gastrointest Surg*; 2019. p. 1529–30.
 87. Imamura H, Kokudo N, Sugawara Y, Sano K, Kaneko JI, Takayama T, et al. Pringle's maneuver and selective inflow occlusion in living donor liver hepatectomy. Vol. 10, *Liver Transplantation. Liver Transpl*; 2004. p. 771–8.
 88. Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg*. 2000;232(2):155–62.
 89. Aufhauser DD, Foley DP. Beyond Ice and the Cooler: Machine Perfusion Strategies in Liver Transplantation. Vol. 25, *Clinics in Liver Disease. Clin Liver Dis*; 2021. p. 179–94.
 90. Onghena L, Develtere W, Poppe C, Geerts A, Troisi R, Vanlander A, et al. Quality of life after liver transplantation: State of the art. Vol. 8, *World Journal of Hepatology. World J Hepatol*; 2016. p. 749–56.
 91. Koc S, Akbulut S, Soyer V, Yilmaz M, Barut B, Kutlu R, et al. Hepatic venous outflow obstruction after living-donor liver transplant: Single center experience. *Exp Clin Transplant*. 2021 Aug 1;19(8):832–41.
 92. Jiménez-Castro MB, Cornide-Petronio ME, Gracia-Sancho J, Peralta C. Inflammasome-Mediated Inflammation in Liver Ischemia-Reperfusion Injury. Vol. 8, *Cells. Cells*; 2019.
 93. Zhou J, Chen J, Wei Q, Saeb-Parsy K, Xu X. The Role of Ischemia/Reperfusion Injury in Early Hepatic Allograft Dysfunction. Vol. 26, *Liver Transplantation. Liver Transpl*; 2020. p. 1034–48.
 94. Tokodai K, Lannsjö C, Kjaernet F, Romano A, Januszkiewicz A, Ericzon BG, et al. Association of post-reperfusion syndrome and ischemia-reperfusion injury with acute kidney injury after liver transplantation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020 Jul 1;64(6):742–50.
 95. Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Kinoshita A, Adachi T, Kitasato A, et al. Prospective study of the safety and efficacy of intermittent inflow occlusion (Pringle maneuver) in living donor left hepatectomy. *Hepatol Res*. 2015 Aug 1;45(8):856–62.

96. Khajeh E, Shafiei S, Al-Saegh SAH, Ramouz A, Hammad A, Ghamarnejad O, et al. Meta-analysis of the effect of the pringle maneuver on long-term oncological outcomes following liver resection. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
97. Arab HA, Sasani F, Rafiee MH, Fatemi A, Javaheri A. Histological and biochemical alterations in early-stage lobar ischemia-reperfusion in rat liver. *World J Gastroenterol*. 2009 Apr 28;15(16):1951–7.
98. de Lourdes Jorge G, dos Reis Tártaro R, Fazzio Escanhoela CA, Boin IFSF. Later Evaluation of Ischemia and Reperfusion by the Pringle Maneuver in Wistar Rats, Demonstrating That Hepatic Lesions Can Be Reversible. *Transplant Proc*. 2017 May 1;49(4):898–901.
99. Radojkovic M, Stojanovic M, Stanojevic G, Radojkovic D, Gligorijevic J, Ilic I, et al. Ischemic preconditioning vs adenosine vs prostaglandin E1 for protection against liver ischemia/reperfusion injury. *Brazilian J Med Biol Res*. 2017;50(8).
100. Qing ZS, Zhang XS, Gao CC, Liu WD, Xia TF, Wu K, et al. Protective effect of ischemia preconditioning on ischemia-reperfusion injury in rat liver transplantation. *Genet Mol Res*. 2015 Apr 10;14(2):3018–25.
101. Tártaro RDR, Jorge GDL, Leonardi MI, Escanhoela CAF, Leonardi LS, Boin IFSF. No protective function found in wistar rats submitted to long ischemia time and reperfusion after intermittent clamping of the total hepatic pedicle. In: *Transplantation Proceedings*. *Transplant Proc*; 2015. p. 1038–41.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Kararı





