

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KADAVRA DONÖRLERDE STANDART VE MODİFİYE
STANDART HARVESTING TEKNİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr.Cemalettin KOÇ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet YILMAZ**

MALATYA-2012

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KADAVRA DONÖRLERDE STANDART VE MODİFİYE
STANDART HARVESTING TEKNİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cemalettin KOÇ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet YILMAZ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana destek olan, bilimsel olarak yetiştirmeme önderlik eden sayın hocam Prof.Dr.Sezai YILMAZ'a şükran duygularımı arz ederim.

Eğitim sürecim boyunca bilimsel ve sosyal olarak bana hep destek olan sayın hocalarım Prof.Dr. Sezai YILMAZ başta olmak üzere, Prof.Dr. Cüneyt KAYAALP, Prof.Dr. Cengiz ARA, Doç.Dr. Burak IŞIK, Doç.Dr. Mehmet YILMAZ, Doç.Dr. Bülent ÜNAL, Doç.Dr. Cemalettin AYDIN, Yrd.Doç.Dr. Dinçer ÖZGÖR, Yrd.Doç.Dr. Turgut PİŞKİN, Doç.Dr. Abuzer DİRİCAN, Yrd.Doç.Dr. Mustafa ATEŞ, Op.Dr. Fatih ÖZDEMİR'e, tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşireleri, sekreterleri, personeli ve diğer tüm çalışan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmama önderlik yapan ve bu süreçte büyük özveride bulunan sayın hocam Doç.Dr. Mehmet YILMAZ başta olmak üzere, bu çalışmada emeği geçen sayın Op.Dr. Sami AKBULUT, asistan arkadaşlarım Dr.Volkan İNCE, Dr. Sertaç USTA, Dr. Orhan GÖZENELİ, Dr.Bülent ÖZ 'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca sonsuz özverileri ve sabırlarıyla hep yanımda olan ve beni destekleyen, kader arkadaşım sevgili eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Organ Naklinin Tarihsel Gelişimi	2
2.2. Modern Organ Nakli	3
2.3. Ülkemizde Organ Nakli	4
3.BEYİN ÖLÜMÜ	5
3.1. Beyin Ölümü Kriterleri	5
3.2. Bulgular	6
4.ORGAN TEMİNİ VE MUHAFAZA	7
4.1.Kadavra Donörler	7
4.2.Kardiak Ölüm Sonrası Bağış	8
5.ORGAN PREZERVASYONU	10
5.1.Prezervasyon Prensipleri	10
5.2.Prezervasyon Hasarı Mekanizması	10
5.2.1. Preprezervasyon Hasarı	10
5.2.1.1. Karaciğerin Yapısı	11
5.2.1.2. Beyin Ölümünün Etkileri	11
5.2.1.3. Organ Çıkarılması Sırasında Gelişen Hasar	11
5.2.2.Soğuk Prezervasyon Hasarı	11
5.2.2.1. Soğuk Etkileri	12
5.2.2.2. Sinüzoidal Endotelial Hücre Hasarı	12
5.2.3.Sıcak İskemi Hasarı	13
5.2.4. Reperfüzyon Hasarı	13

5.3.Günümüzde En Sık Kullanılan Prezervasyon Teknikleri	14
5.3.1.Statik Hipotermik Koruma	14
5.3.2.Devamlı Perfüzyon ile Saklama	14
5.4.Prezervasyon Solüsyonları	14
5.4.1. HTK Solüsyonu	14
5.4.2. UW Solüsyonu	15
5.5.Prezervasyon Solüsyonlarının Kullanımı	15
5.6. Koruma Süreleri	15
6.CERRAHİ TEKNİK	17
6.1. Standart Harvesting Tekniği	17
6.2.Modifiye (Sternotomisiz) Standart Harvesting Tekniği	21
7. GEREÇLER VE YÖNTEMLER	25
8.SONUÇLAR	26
9.TARTIŞMA	27
10.ÖZET	30
11.SUMMARY	31
12.KAYNAKLAR	32

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: HTK ve UW solüsyonlarının bazı özelliklerinin karşılaştırılması.	16
Tablo 2 : Sosyo-demografik ve klinik özellikler açısından sternotomili ve sternotomisiz iki grubun karşılaştırılması.	29

ŞEKİLLER DİZİNİ	Sayfa
Şekil 1: Standart harvesting tekniği insizyonu.	17
Şekil 2: Distal aort ve inferior mezenterik ven içine kateter kanülasyon sonra inferior mezenterik arter ligasyonu.	18
Şekil 3:Aort ve inferior mezenterik venden hızlı bir infüzyon	19
Şekil 4: Sternotomi olmaksızın multiorgan alımı için karın kesisi.	21
Şekil 5: Distal abdominal aorta ve inferior mezenterik ven askıya alınmış ve her ikisine kanül yerleştirilmiş.	22
Şekil 6: Her iki hemidiafragma kostokondral bölgenin yakınlarından bir ay şeklinde öne açılır.	23

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKG:	Arter kan gazları
HBD:	kalp atımı olan
HTK:	Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate
İMV:	İnferior mezenterik ven
İVK:	İnferior Vena Cava
KB:	kan basıncı
KCFT:	Karaciğer fonksiyon testleri
MMP:	matriks metalloproteinazları
NHBD:	Kalp atımı olmayan donör
OSR:	Okülo-sefalik refleks
OAB:	Ortalama Arter Basıncı
PNF:	Primer Non Fonksiyonel
PO₂:	Parsiye oksijen basınç
SEC:	Sinüzoidal Endotelyal Hücre
SEM:	standard error of the mean(standart ortalama hata)
SKB:	Sistolik Kan Basıncı
SOR:	Serbest oksijen radikali
SMV:	Superior mezenterik ven
SMA:	Superior mezenterik Arter
UW:	Universty of Wisconsin
vWF:	Von Willebrand faktör
VKİ:	Vücut kitle indeksi
VOR:	Vestibülo-oküler refleks

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Transplantasyon, son dönem organ yetmezliği olan hastalar için en iyi tedavi seçeneğidir. Kadavra organ yetersizliği, solid organ ve doku nakli için önemli bir sınırlayıcı faktördür. Beyin ölümü gerçekleşmiş donörler, organ transplantasyonu için en iyi kaynaktır. Kadavradan organ alınması, beyin ölümü kararı verilmiş donörlerden, usulüne uygun olarak, başka bir kişiye nakledilmek üzere, organ ve dokuların alınmasıdır. Beyin ölümü gerçekleşmiş donörlerin organlarını almak için geleneksel olarak standart teknik şeklinde adlandırdığımız operasyonda sternotomi ve laparotomi ile karın ve göğüs duvarları açılmaktadır. Kalp, akciğer gibi torakal organların kullanılmayacağı unstabil donörlerde, transplantasyonda kullanılacak karın içi organların blok (karaciğer, böbrek, ince bağırsak ve pankreas) şeklinde, sternotomi olmadan çıkarmayı modifiye standart teknik olarak tanımladık. Modifiye standart harvesting tekniği ile unstabil donörlerde sternotomiye bağlı kanamalar olmayacağı için hemodinamik unstabilite daha az etkilenmiş olur, ayrıca enerji ve güç gerektiren stryker (Sternal retractor) gibi aletlerin kullanımına gereksinim duyulmadan, hızlı bir şekilde greft çıkarımını sağlar. Greftin soğuk iskemiye geçiş süresini kısaltır. Donördeki insizyon görüntüsü, aile bireylerinin üzüntülerini klasik tekniğe göre daha az etkilemektedir. Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Karaciğer Nakli Enstitüsünde sternotomili-sternotomisiz organ alımı ile ilgili deneyimlerimizi değerlendirdik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Organ Naklinin Tarihsel Gelişimi

Organ nakliyle ilgili tarihsel bulgular antik çağa kadar uzanmaktadır. Ateşi tanrılardan çalarak insanlığa hediye etmesi üzerine, Zeus tarafından Olimpos Dağında bir kayaya bağlanarak karaciğerinin her gün bir kartal tarafından yenmesi şeklinde bir cezaya çarptırılan Prometheus'un karaciğeri hergün kendini yeniler. Bu, karaciğer hücresinin rejenerasyon yeteneğini ortaya koyan ilk hikâyedir. Mitolojide farklı tür canlıların birleşimi şeklinde sayısız tanrı ve kahraman örneklerine ek olarak; tarih öncesi dönemde bronz çağında kafa kemiğinin çıkarılıp tekrar takılması şeklinde ortotopik otograft nakli, bazı din kitaplarında kesilen kulağın, memenin ve elin yerine geri takılması gibi ototransplantasyon örnekleri, çene derisinden greftle burun düzeltilmesi ve MS 348 yılında "siyah bacak mucizesi" diye bilinen öyküde kadavradan alınan bir bacağın canlıya nakli gibi örnekler gösterilebilir (1).

İtalyan cerrah Tagliacozzi 15. yüzyılda koldan aldığı flep ile günümüzdeki modern yöntemlere benzer şekilde burun rekonstrüksiyonu yapmıştır. Onyedinci yüzyıl başlarında dişlerin greft şeklinde takılması hakkında tarihsel yazılar vardır. Onsekizinci yüzyılla birlikte deri, tendon, tiroid, sinir, kıkırdak, adipoz doku, kas, kornea, adrenal bez, overler, bağırsak ve üriner sistem ile ilgili deneysel nakiller bildirilmiştir. Ondokuzuncu yüzyılda deri greftleri kabul edilebilir tedavi işlemleri arasına girmiştir. Yine ondokuzuncu yüzyıl sonlarında ve yirminci yüzyılın başında insanlarda kornea nakli başarıyla gerçekleştirilmiştir (2).

2.2. Modern Organ Nakli

Organ nakli gerçekliği ise kimyasal anestezi ve aseptik cerrahideki gelişmelerle başlar. Kimyacı Corus 1540 yılında eteri sentezleyerek hayvan çalışmalarında etkisini göstermiştir. Eter 1800 yıllarında hem dışılıkte, hemde cerrahi girişimlerde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Pasteur'un bakteriyolojideki buluşları sonrasında Lister aseptik cerrahinin öncülüğünü yapmıştır (3).

Deneysel organ naklinin en önemli isimlerinden biri Carrel ve Guthrie vasküler cerrahi teknikleri ilk tanımlayanlardandır. Yine aynı kişiler organ perfüzyon sistemini keşfederek Gibbon'un kardiyopulmoner by pass işlemini gerçekleştirmesini sağlamışlardır (4).

Yirminci yüzyılda anestezi, immünoloji ve cerrahideki gelişmelerle beraber modern transplantasyon yükselişe geçmiştir. Ehrlich 1906 yılında organ reddi nedenini greftin malnütrisyona bağlamış. Carrel ise bazı biyolojik faktörlerin organ reddine yol açtığını ileri sürmüştür. Kısa süre sonra Landsteiner ABO kan gruplarını keşfederek Medevlar 'ın organ reddinde immünolojik etkenleri ortaya koyarak Nobel Ödülü almasına öncülük etmiştir. Kortizon 1936 yılında keşfedilmiş ve daha sonra immünsüpresyonda kullanılmıştır. Medevlar 1940 yıllarında lenfositlerin immünolojik etkisini ortaya koymuştur. Dausset 1950'li yıllarda insanda majör histokompatibilite genlerini tanımlamıştır (3).

"Mayo Clinic"te 1930 yıllarında Mann böbrek ve kalp nakli üzerine çalışmış, Rus cerrah Voronoy 1936 yılında tarihte ilk böbrek naklini gerçekleştirmiş, fakat hasta sadece 2 gün yaşamıştır. Ardından değişik merkezlerdeki çalışmalar sonucunda ilk başarılı böbrek nakli 1954 yılında Murray tarafından tek yumurta ikizleri arasında Boston'da Peter Bent Brigham Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Murray 1961 yılında 6-merkaptopürini ilk kez insan böbrek naklinde immünsüpresif olarak kullanmıştır. Dr. Murray başarıları sonucu 1990 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü almıştır (5).

İsviçre'li biyokimyacı Borel'in 1972 yılında siklosporini bulmasıyla immün supresyonda çok önemli bir adım atılmıştır (6). Ardından Calne azatioprin ve siklosporini klinikte kullanmaya başlamış, kortikosteroidlerle beraber kombinasyon tedavileri uygulamaya geçmiştir (7). İmmünsüpresiflerdeki önemli çalışmalar sonucunda ardı ardına takrolimus, mikofenolat, timoglobulin, sirolimus, daklizumab ve baziliksımab gibi yeni immünsüpresifler keşfedilmiştir (8).

Starzl insanda ilk karaciğer naklini Colorado Üniversitesi'nde 1963 yılında gerçekleştirmiştir. İmmünolojik ve cerrahi sorunlar nedeni ile o dönem de başarısız sonuçlar alınmıştır. Diğer solid organ nakilleri ve başarılı sonuçların alınması ilerleyen yıllarda devam etmiştir. İlk akciğer nakli 1963 yılında Hardy tarafından Mississippi, ABD 'de; ilk kalp nakli 1967 yılında Barnard tarafından Cape Town, Güney Afrika'da; ilk pankreas nakli 1966 yılında Lilli Ehei tarafından Illinneopolis, ABD 'de ve ilk ince bağırsak nakli yine Starzl tarafından Pittsburgh, ABD 'de gerçekleştirilmiştir (9,10).

ABD'de 1987 yılında, Wisconsin Üniversitesinde Belzer ve ark, organ prezervasyonunu arttırsın diye yeni bir perfüzyon sıvısı keşfetmişlerdir. Böylece organ nakli ameliyatları acil ameliyatlardan sınıftan çıkıp elektif yapılabilecek duruma gelmiştir (11).

Başarı oranları attıkça daha çok ameliyat yapılmaya başlandı. Bekleme listeleri oluştu. Yeni yeni merkezler açıldı. Birçok ülkede eğitim birimleri gelişmeye başladı. Yeni antibiyotikler, yeni antiviral ilaçlar ve yeni antifungal ilaçlar hastaların sağkalım oranlarını %90'ların üzerine yükseltmiştir.

2.3. Ülkemizde Organ Nakli

Türkiye'de ilk böbrek nakli Ankara'da Hacettepe Üniversitesinde anneden oğluna 1975 yılında Haberal'ın başkanlığındaki bir ekip tarafından gerçekleştirildi. Aynı ekip 1978 yılında kadavradan böbrek nakli ve 1988 yılında kadavradan karaciğer naklini yaptı. 1990 yılında canlı vericiden ilk sol karaciğer nakli yine Haberal tarafından Başkent Üniversitesinde gerçekleştirildi (12). Canlı vericiden ilk sağ karaciğer nakli 1999 yılında Dokuz Eylül Üniversitesinde yapıldı. İlk kadavra split karaciğer nakli 2000 yılında Ege Üniversitesinde gerçekleştirildi. İlk kalp nakli Ankara' da Dr. Beyazıt tarafından gerçekleştirildi.

3.BEYİN ÖLÜMÜ

Beyin ölümü beyinsapı fonksiyonları da dahil olmak üzere tüm beyin fonksiyonlarının tam ve geriye dönüşümsüz kaybıdır. Bu durum nörolojik yoğun bakımda çoğunlukla kafa travması ve beyin damar hastalıkları, medikal ve cerrahi yoğun bakımlarda da global iskemik anoksik beyin hasarına yol açan hastalıklar nedeniyle ortaya çıkar. Beyin ölümü tanısı klinik olarak konur. Klinik tanıyı güçleştiren veya klinik yöntemlerin sakıncalı olduğu durumların varlığında laboratuvar yöntemleri belirleyici nitelik taşır. Beyin ölümü gerçekleştiği öngörülen hastalarda sistematik ve güvenilir şekilde tanı konulması şarttır.

3.1. Beyin Ölümü Kriterleri: Beyin ölümü klinik tanısı koyabilmek için aşağıda belirtilmiş ön şartlar sağlanmış olmalıdır;

- a. Beyin ölümüne götüren yaklaşık tanı bilinmelidir ve geriye dönüşümsüz olmalıdır.
- b. Ciddi asit-baz elektrolit dengesizliği, amonyak yüksekliği veya endokrin bozukluklar olmamalıdır.
- c. Hipovolemik ve hipotansif şok olmamalıdır.
- d. İlaç intoksikasyonu (barbitürat, trisiklik antidepresanlar, lityum, narkotik, sedatif hipnotikler, antikolinerjikler vs.) ve zehirlenmeler dışlanmış olmalıdır.
- e. Primer hipotermi dışlanmış olmalıdır.
- f. Nöromüsküler blokaj uygulanmıyor olmalıdır.
- g. Narkotik, hipnotik, anestezi ve nöromüsküler blok yapan ilaçlar verilmiş ise vücuttan atılımı için gerekli süreler tespit edilerek o kadar beklenmelidir.

- h. Daha önce tanısı konulmuş, bu nedenle hasta geri dönüşümsüz koma tablosuna girmiş ise en az 12 saat, etyolojisi bilinmeden gelişen tablolarda en az 24 saat bu koşulların değişmeden devamlılığı gözlenmelidir. Hastanın tanısına yönelik BT ve/veya MR görüntüleme incelemeleri sonuçları hasta dosyasında olmalıdır (13).

3.2. Bulgular: Beyin ölümünün 3 temel bulgusu;

1. Koma: Hasta ağrılı uyaran ile uyandırılmaz (supraorbital sinire ve tırnak yataklarına verilen şiddetli ağrılı uyarana cevap alınmaz).
2. Beyin sapı reflekslerinin olmaması.
 - a. Pupillalar: orta hatta, yuvarlak veya oval, parlak ışığa cevap yok ve dilate (4-9 mm) (Pons hematomunda bilateral “pinpoint” pupilla bu tanımın dışında bırakılır).
 - b. Göz hareketleri:
 - i. Okülo-sefalik refleks (OSR) yok
 - ii. Vestibülo-oküler refleks (VOR) yok
 - c. Fasiyal refleksler
 - i. Kornea refleksi yok (korneaya dokunulduğunda göz kırpması yok)
 - d. Farinks ve trakea refleksleri
 - i. Farinks arka duvarının stimülasyonuna cevap yok
 - ii. Trakeal aspirasyon sırasında öksürme refleksi yok (karınaya iletilen bir aspirasyon sondası ile verilen uyaranlara öksürük refleksi uyandırılmıyor), bradikardi cevabı yok,
3. Apne

4.ORGAN TEMİNİ VE MUHAFAZA

Bugün transplant merkezlerinin karşılaştığı en büyük sorun organ donörlerinin sayısındaki eksikliklerdir. Uygun organ sayısını arttıracak mekanizmalar arasında;

- i. Mevcut donör havuzunu optimize etmek (Multipl organ donörlerinin kullanımı ya da marjinal donörler).
- ii. Canlıdan organ sayısını arttırmak (Akraba ya da akrabalık dışı donörlerin kullanımı).
- iii. Konvansiyel olmayan ve tartışmalı donör kaynaklarının kullanımı (kardiyak aktivitesi olmayan ölümler yada anensefalik donörler).
- iv. Ksenotransplantasyonlar yapmak.

Uygun organ sayısını arttırabilecek en büyük potansiyel, uygun kadavralardan organ bağış oranını arttırmak olarak görülmektedir. Son tahminlerine göre, Birleşik Devletler’de yıllık 10.000’in üzerinde potansiyel beyin ölümü donör bulunmaktadır. Günümüzde bu sayının ancak yarısı kullanılabilir. Bunun en belirgin ve en önemli nedeni, ölenin yakınından organ bağışı için onay alamamaktır. Bu durum için halk eğitimi şarttır. Organ transplantasyonunun önemini belirterek insanları bilinçlendiren eğitim kampanyaları çok önemlidir.

4.1. Kadavra Donörler

Günümüzde gerçekleştirilen ekstrarenal transplantasyonların çoğu, kabaca tüm renal transplantasyonların yarısı kadavradan yapılmaktadır. Bu donörler, beyin

ölümü kriteri gerçekleşmiş ancak organları hayat- destek uygulamaları sayesinde sayesinde perfüze edilen, organ temini organizasyonuna refere edilebilecek yeterli zamanı olan donörlerdir.

Beyin ölümü kararı verildikten sonra organ bağışlama işlemi başlatılabilir. Bundan sonra odaklanma, artmış kafa içi basıncı tedavisinden, organ fonksiyonlarını korumak için ve periferik oksijen iletimini optimize etmeye döner. Kadavra organ donörünün harvesting'e kadar tedavisi aktif bir işlemdir. Sıkı monitörizasyon, ve organ işlevinin kaybolmaması için perfüzyonu idame ettirmek çok önemlidir. Tüm organ donörleri için merkezi beden ısı, sistemik arteriyel basıncı, ve idrar çıkışı rutin olarak sık aralıklarla takip edilmelidir. Arteriyel kan gazları, elektrolitler, kan üre azotu, serum kreatinin, karaciğer enzimleri, hemoglobin ve koagülasyon testleri düzenli olarak monitörize edilmelidir. Beyin ölümünden sonra ortaya çıkabilecek hemodinamik instabilite, hipotansiyondan ciddi hipertansiyona değişebilen spektrumla fark edilebilir. Beyin ölümünde hipotalamo-hipofizer aksın etkilenmesine bağlı antidiüretik hormon eksikliği sonucu gelişen diyabetes insipidusta, hemodinamik instabiliteyle ilişkilidir ve transplante edilebilir organ fonksiyonunu tehlikeye atar (14). Hipotansiyon, genellikle hipovolemiye sekonderdir, beyin ölümüne sekonder vasomotor kollaps, kafa içi basıncı için uygulanan tedbirler de bu durum daha da kötüleşebilir. Hipertansiyon ise daha sıklıkla kafa içi basınç artışına sekonder gelişir. Kısa etkili vazodilatatörler yada hızlı geridönüşüm beta blokerlerle tedavi edilebilir.

4.2. Kardiyak Ölüm Sonrası Bağış

Kardiyak ölüm sonrasında da organ bağışı kabul edilmektedir. Kalp atımı olmayan (NHB) donörler, transplant merkezleri tarafından başarılı şekilde kullanılarak, donör havuzunu genişletebilir. NHB donörde ölüm, dolaşımın geri dönüşümsüz sonlanmasıyla, kalp atımı olan donörlerde (HBD) ise ölüm, tüm beyin fonksiyonlarının geri dönüşümsüz sonlanmasıyla karakterizedir. Beyin ölümü olan donörlerde organ iskemisi minimaldir çünkü dolaşım durması prezervasyon solüsyonuyla perfüzyon ve hızlı soğuk uygulamayla aynı anda gelişir. NHB donörler idealin altındadır, çünkü dolaşım durması ve sonraki perfüzyon ve soğutma işlemi arasındaki sürenin uzun olmasından dolayı greft hasar görür. Ayrıca, NHB donörlerde organı çıkarmak için süratli cerrahi işlem gerekir (15).

Daha önceki yayınlarda, NHB donörlerde uzamış sıcak iskemi süresine bağlı erken greft disfonksiyonu, beyin ölümü sonrası olan donörlere göre belirgin artmıştır. Bazı spesifik önlemlerle bilier komplikasyon insidansı azaltılabilir ve primer nonfonksiyon insidansı % 15 'in altına düşürülebilir (16,17). Bu önlemler akılcı donör seçimini içerir, kırk yaş altı, yağsız, spesifik resusitasyon tekniği olan, sistemik heparinli prezervasyon yapılan, ekstra korporal oksijenizasyonu olan, sıcak iskemi süresi 15 dakikanın altında ve soğuk iskemi zamanı 10 saat'in altında olan donörlerdir (18,19). Bu prosedür spesifik protokolleri olan belirli merkezle sınırlı olup donör havuzunda % 10 ile % 20'lik artış sağlar.

5. ORGAN PREZERVASYONU

5.1. Prezervasyon Prensipleri

Organ prezervasyonu kalp, karaciğer, böbrek, kornea, pankreas ve ince barsak transplantasyonunun tamamında en önemli basamağı oluşturmaktadır. Prezervasyon ile ilgili gelişmelerin temeli 1950–1960 yılları arasında atılmıştır. Dolaşım olmadan 0–4 °C arasındaki sıcaklıklarda, hücrelerin işlevlerini normal vücut ısısına göre 10 kat daha fazla koruyabildiği görüşü, bu olayın ana temasını oluşturmuştur. Bu konuda ilk çalışmalar 1968 yılında Belzer (20) ve 1969 yılında Collins (21) tarafından başlatılmıştır.

Organ kanlanmasının kesilmesi yoluyla gelişen iskemik süreçte eğer metabolizma yavaşlatılabilirse, gelişecek olan hücre hasarı da doğru orantılı olarak yavaşlayacaktır. Hücre metabolizmasının yavaşlatılmasında temel faktör hipotermidir. Organ ısısındaki her 10 °C’lık düşüş ile metabolizmanın 1,5–2,5 kat düştüğü ve dolayısıyla 37 °C’ den 0 °C’ye kadar yaklaşık on kat kadar yavaşladığı gösterilmiştir (22). Bu yararlı etkilerinin yanında, ATP pompa aktivitesinin bozulmasına da neden olmaktadır. Bunun sonucunda, Na⁺ hücre içine geçerken, K⁺ hücre dışına çıkar ve hücre içinde onkotik basınç artar, hücre içine su çekilir, hücre şişer ve hücre ölümü meydana gelir (23).

5.2. Prezervasyon Hasarı Mekanizması

5.2.1. Preprezervasyon Hasarı

Preprezervasyon hasarı, organda daha önce mevcut olan hasar, yani prezervasyon solüsyon infüzyonu yapılmadan önce gelişmiş olan hasarlardır. Bu hasarın üç adet potansiyel kaynağı vardır.

5.2.1.1. Karaciğerin Yapısı

En çok görülen nedenleri, obesiteye bağlı steatoz, alkol veya ilaç kullanımına bağlı hepatitin yol açtığı hasarlardır. Steatoz, hepatositlerde ve sinüzoidal hücrelerde soğuk prezervasyon hasarını artırır. Potansiyel donörleri değerlendirirken, hikâye, fizik muayene, ilaç toksisite testleri, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve karaciğer biyopsisi, daha önceden var olabilecek, olası bir karaciğer hasarını elimine etmek için kullanılır (24,25).

5.2.1.2. Beyin Ölümünün Etkileri

Beyin ölümüne neden olan travma, genellikle hipotansiyon ve hipoksiye neden olur. Özellikle, uzun süre yoğun bakım ünitelerinde yatmış olan potansiyel donörler, hepatik glukojenasyon ve diğer negatif nutrisyonel etkilere maruz kalmış olabilirler. Glikojen depoları tükenen karaciğer dokusunun ise sıcak iskemiye olan toleransı azalır (26).

5.2.1.3. Organ Çıkarılması Sırasında Gelişen Hasar

Ameliyat süresince gelişen hasarın en önemli nedeni hipotansiyondur. Organları kabul edilen donörlerin üçte birinde, organ çıkarılması sırasında alınan karaciğer biyopsilerinde sinüzoidal endotelial hücrelere yapışmış trombositlerin neden olduğu preprezervasyon hasarı görülür. Bu tip hasarın derecesiyle, implantasyon sonrası gelişen organ disfonksiyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (26,27).

5.2.2. Soğuk Prezervasyon Hasarı

Soğuk prezervasyon, organ korunması için standart metoddur. Karaciğerde metabolik aktiviteyi azaltabilmek için solüsyonun ısısı 0–4 °C arasında tutulur, böylece organın enerji ihtiyacı azalmış olur. Sıcaklıktaki her 10 °C'lik azalma ile metabolik aktivite 1,5- 2,5 kat azalır. Sıcaklığın enzimatik aktiviteye etkisi ise değişkendir. Örneğin, Na-K ATP-az ve Ca-ATP-az enzimleri 20 °C'nin altında tamamen inhibe olurlarken, bazı proteazlar 1°C'de bile fonksiyonlarını sürdürebilirler (28).

5.2.2.1. Soğuk Etkileri

Metabolik ihtiyacı azaltmak için organ soğutulur. Metabolizma yavaşlar, ancak durdurulamaz ve ATP yıkılmaya devam eder. Anaerobik glikolizde ATP üretimi olsa da, ATP kullanımı, üretimini aşar ve sonuçta ATP tükenir. Normalde ATP, ADP ve AMP'den oluşur ama bunu yapabilecek yeterli enerji olmadığı için, ADP ve AMP hücreyi terk ederek adenezine yıkılır. Bu yıkılma evrelerinde ksantin ve hipoksantin üretilir. Ksantin oksidaz enzimi, hipoksik soğuk prezervasyonda aktive olur. Ksantin ve hipoksantin, ksantin oksidaz varlığında oksijenle birleşir ve SOR' nin oluşmasına neden olurlar, bu radikaller ise hücre membranına toksiktir (29).

Sıcaklığın 20°C'in altına düşmesi, Na-K ATP-az pompasının fonksiyon kaybına neden olur. Bu enzimin aktivitesinin bozulması ile hücre içinde düşük, ekstrasellüler sıvıda ise yüksek K⁺ konsantrasyonu oluşur. Na⁺ için ise tersi bir durum söz konusudur. Pompa elektrokimyasal bir gradient oluşturur ve hücre içi, hücre dışına göre negatif hale geçer. Pompanın kaybıyla, hücre membranı boyunca Na-K dengesi bozulur ve gradient kaybolur. Prezervasyon solüsyonlarının içeriği, bu istenmeyen etkileri engellemek üzere düzenlenmeye çalışılmıştır (29,30).

5.2.2.2. Sinüzoidal Endotelyal Hücre Hasarı

Birbirinden bağımsız yapılan laboratuvar çalışmalarında, karaciğerin hepatosit dışında kalan hücrelerinin, prezervasyon ve perfüzyon hasarına duyarlı olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, spesifik olarak sinüzoidal endotelyal hücreler incelenmiş ve prezervasyon sonrası karaciğer hasarının, temelde sinüzoidal endotelyal hücre hasarına bağlı olduğuna dair ikna edici kanıtlar elde edilmiştir (30). Yapılan çalışmalarda, sinüzoidal endotelyal hücrelerde gelişen hasarın önemli nedenlerinden birinin proteazlar olduğu da gösterilmiştir. Bu etkiyi gösteren proteazlar arasında, kalsiyum bağımlı intrasellüler bir enzim olan calpain ve matriks metalloproteinazları (MMP-2 ve MMP-9) sayılabilir (31,32). Soğuk, Ca-ATP az'ı da inhibe ederek intrasellüler kalsiyum seviyesini ve buna bağlı calpain aktivitesini artırır. Bu da sonuçta, aktin stres fiberlerinin parçalanmasına neden olur. Aktin stres fiberlerinin parçalanması ise, sinüzoidal endotelyal hücrelerden MMP salgılanması ile sonlanır. MMP sekresyonu ve aktin parçalanması, hücre yüzeyini aktive ederler ve bunun kanıtı da, artmış Von Willebrand faktör (vWF) ekspresyonu ve SEC (sinüzoidal endotelyal cell) hücre yüzeylerine trombosit adezyonunun artmasıdır (30,33). Soğüğün neden olduğu

sinüzoidal endotelial hücre hasarı, zaman içinde dolaşımdaki normal trombosit ve lökositler için reseptör eksprese eden ve koagülasyonu başlatabilen hücrelerin oluşmasına neden olur. MMP sekresyonunun, sinüzoidal endotelial hücre aktivasyon mekanizmasında ve soğuk prezervasyon hasarında ana rol üstlendiği görülmüştür (34,35). Bu nedenlerle, prezervasyon için kullanılan UW ve HTK solüsyonlarında laktobiyonat ve histidin gibi güçlü birer MMP inhibitörü kullanılmıştır.

5.2.3. Sıcak İskemi Hasarı

Donör karaciğerinin ameliyat sahasına getirilmesi ile başlar ve anastomozlar tamamlanana kadar devam eder. Bu dönemde karaciğer tedrici olarak ısınır ve yeterince perfüze olamaz, yaklaşık 40 dakika sonra karaciğerin merkez sıcaklığı 2 °C'den 20 °C'ye kadar çıkar. Beraberinde enzim aktivitesi ve metabolik hız artar, geriye kalan glikojen depoları da hızlı bir şekilde tüketilir. Bu sıcaklıklar SEC'ten daha çok hepatositlere zararlıdır. Sıcak iskeminin çok uzun sürmesi, tek başına organ yetmezliğine neden olabilir (36).

5.2.4. Reperfüzyon Hasarı

Herhangi bir tip iskemi sonrası reperfüzyon, karaciğer hasarına neden olur. Hasar, normalde inaktif halde olan lökosit ve trombositlerin aktive olarak endotelyuma yapışmasına ve enflamatuar mediatörlerin yayılımına bağlıdır. Metabolik olayların yavaş ilerlediği soğuk depolama periyodunun tersine, reperfüzyon periyodundaki olaylar saniyeler ve dakikalar içinde gelişir. Soğuk prezervasyonun uzadığı durumlarda, yaygın trombosit ve beyaz küre adezyonu ve intravasküler tromboz meydana gelir (37).

Alıcıya bağlı faktörler de, reperfüzyon periyodunun sonucunu etkiler. Örneğin alıcı hipotansif ise, greft reperfüzyonu sırasında diğer organların yanı sıra greftte de sıkıntı yaşanma riski artar. Sistemik inflammatuar yanıt sendromuna bağlı olarak alıcı kanında aktive trombosit, lökosit ve artmış enflamatuar mediatörlerin varlığı da hasarı artıran faktörlerdir. Deneysel çalışmalarda, portal venin uzun süre klemplenmesine bağlı olarak barsaklardan endotoksin salınımı olduğu, bunun sonucunda Kupffer hücrelerinin aktive olarak tümör nekroz faktör- α (TNF- α) salgıladığı ve sistemik şok benzeri bir tablo olduğu gösterilmiştir (35).

5.3. Günümüzde En Sık Kullanılan Prezervasyon Teknikleri

5.3.1. Statik Hipotermik Koruma

Organ çıkarıldıktan sonra soğuk prezervasyon solüsyonu ile perfüze edilir ve perfüze solüsyonu ile birlikte steril bir torbaya konulup 0–4 °C arasında saklanır (38, 39).

5.3.2. Devamlı Perfüzyon ile Saklama

Belzer ve arkadaşları tarafından özellikle böbrek prezervasyonunda kullanılmıştır. Özel bir cihazla organa oksijen ve besin maddeleri verilir ve oluşan artıklar uzaklaştırılır (38,40).

5.4. Prezervasyon Solüsyonları

Son çeyrek asırda, özellikle A.B.D’de olmak üzere 160–170 değişik koruma solüsyonu tanımlanmıştır. Bunlar arasında HTK, UW, Collins, Euro-collins, UW-PEG, Polysol, Kyoto, New Kyoto v.b. sayılabilir. Fakat tüm dünyada en sık kullanılan ve üzerinde çalışmalar yapılan sıvılar, HTK ve UW solüsyonlarıdır (41,42).

5.4.1. HTK Solüsyonu

HTK solüsyonu (CUSTODİOL®, Odyssey Pharmaceutical Hanover-Germany) 1980’li yıllarda kardiopleji için geliştirilmiştir. Bu sıvıda, mannitol ve histidin hem antioksidan hem de osmotik etki yaratırlar. Ketoglutarat ve triptofan ise membranoprotektif etkili olup, ketoglutarat aynı zamanda oksijensiz kalan hücrede Krebs döngüsünün substratı olarak işlev görür. K^+ ve Na^+ değerlerinin düşük olması nedeniyle, ilk olarak kalp transplantasyonunda kullanımı yaygınlaşmıştır. Daha hızlı soğutma yapar, 3 kat daha yüksek akım hızına sahiptir. Viskozitesi düşük (2,0 cp) olduğu için yüksek hacimde ve düşük akım hızında kullanılır (10–12 lt ve 100–175 ml/kg civarında). UW ile kıyaslandığında, maliyeti daha düşük olup flushing tarzı kullanımda hiperpotasemi riski yoktur (43). Karaciğer prezervasyonunda UW kadar etkin olduğu, yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (44). HTK solüsyonu genel olarak, lökosit adhezyonunu düşürür, kapiller permeabilityi azaltır, doku oksijenizasyonunu artırır, ATP tüketimini azaltır ve LDH düzeyini arttırır.

5.4.2. UW Solüsyonu

UW solusyonu (ViaSpan Belzer ®, DuPont Pharmaceutical-Irland); Belzer ve arkadaşlarının Wisconsin Üniversitesi'nde geliştirdiği bir solusyondur. Serbest radikal önleyici ve ksantin oksidaz inhibitörü olarak glutatyon ve allopurinol eklenmiştir (45,46). Laktobiyonatin ve glutatyonun güçlü birer MMP inhibitörü olduğu da gösterilmiştir (47,48). İçinde ATP gereksinimi için adenosin, interstisyel ödemi önleyici Hidroksi-etil-starch ve pH stabilizasyonu için fosfat iyonu bulunur. Hücre içi ile aynı oranda elektrolit taşıdığı için kardiotoksiktir ve flushing tarzında kullanımı hiperkalemi riski taşır (49). UW, HTK ile kıyaslandığında, vizkozitesi yüksektir, endotel koruyucu özelliği fazla olmakla beraber, iskemik biliyer komplikasyon oranının da daha fazla olduğu saptanmıştır(50,51,52). Ek olarak, UW hepatik arter rezistansını ve alyuvar agregasyonunu artırır (50).

5.5. Prezervasyon Solüsyonlarının Kullanımı

Organ prezervasyon tekniklerinin temelinde organı kansız hale getirme ve hipotermi sağlama ön plandadır. Kadavra kaynaklı organlarda ameliyat sırasında, canlı donör organlarda organın çıkarılması ile bu işlemler başlar. Karaciğer, primer olarak UW solüsyonu ile korunur, UW ile 24 saate kadar güvenli prezervasyon sağlanır. Son zamanlarda, HTK'nında UW kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Prezervasyonda sağlanan gelişmelere rağmen greft disfonksiyon oranı hala %5 ile %20 arasında değişir (53).

PNF'nin yüksek olmasının nedeni, yetersiz soğuk depolama ve mükemmel solüsyonun henüz bulunmamış olmasıdır. Bu nedenle, soğuk prezervasyon sırasında organ korunmasını arttırmak için yeni stratejiler bulmak kaçınılmaz bir ihtiyaçtır.

5.6. Koruma Süreleri

Organların organizmadan çıkarılması ile birlikte gelişen hücre hasarı ve sonucunda hücre ölümünü önlemek için organların organizmadaki ortamına benzer yapay bir ortam hazırlamak ideal korumanın temelidir. Fakat bu ortamın aynısını oluşturmak için yeni bir organizma yaratmak gerekir ki, bu da mümkün değildir. Bu nedenle, şu ana kadar yaratılan benzer ortamlarda hücre hasarı ve belli bir süre sonra da hücre ölümü gerçekleşmesi önlenememektedir (54). Hücre hasarı ve ölümünün maksimum süreleri her organ için farklılık göstermektedir. Bu süre kalp ve akciğer için

6, karaciğer için 24, pankreas için 48, böbrek için 72 saat iken, kornea için yaklaşık 1 haftadır.

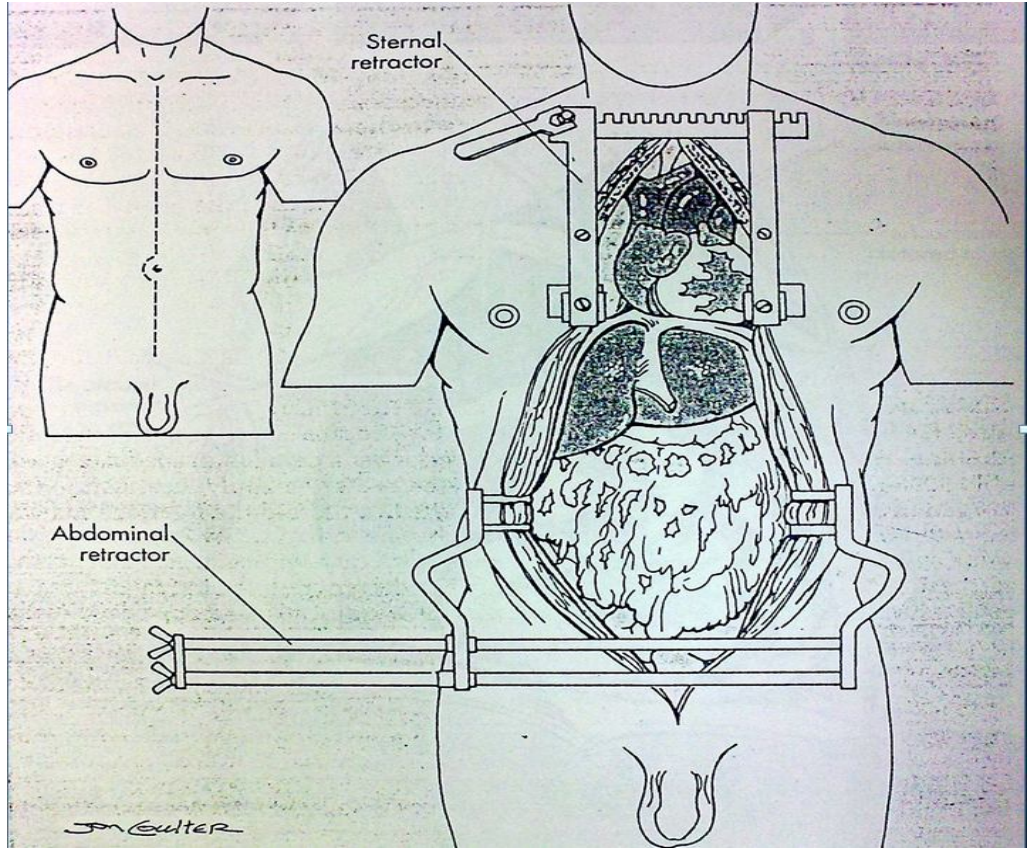
Tablo-1: HTK ve UW solüsyonlarının bazı özelliklerinin karşılaştırılması

	HTK(CUSTODIOL)	UW (VIASPAN)
İçerik	K ⁺ düzeyi düşük	K ⁺ düzeyi yüksek
Vizkozite	2.0 cp -düşük-	6.2 cp-yüksek-
Hacim	10–12 lt --100–175 ml/kg	6–8 lt- 50–80 ml/kg
Akışkanlık	3 kat daha yüksek	Düşük
Soğutma	Hızlı	Yavaş
Yan etki	Yok	Kardiyak arrest
Maliyet	1500–1800 dolar	1900–2600 dolar
Flushing	Yok	Var

6. CERRAHİ TEKNİK

6.1. Standart Harvesting Tekniği

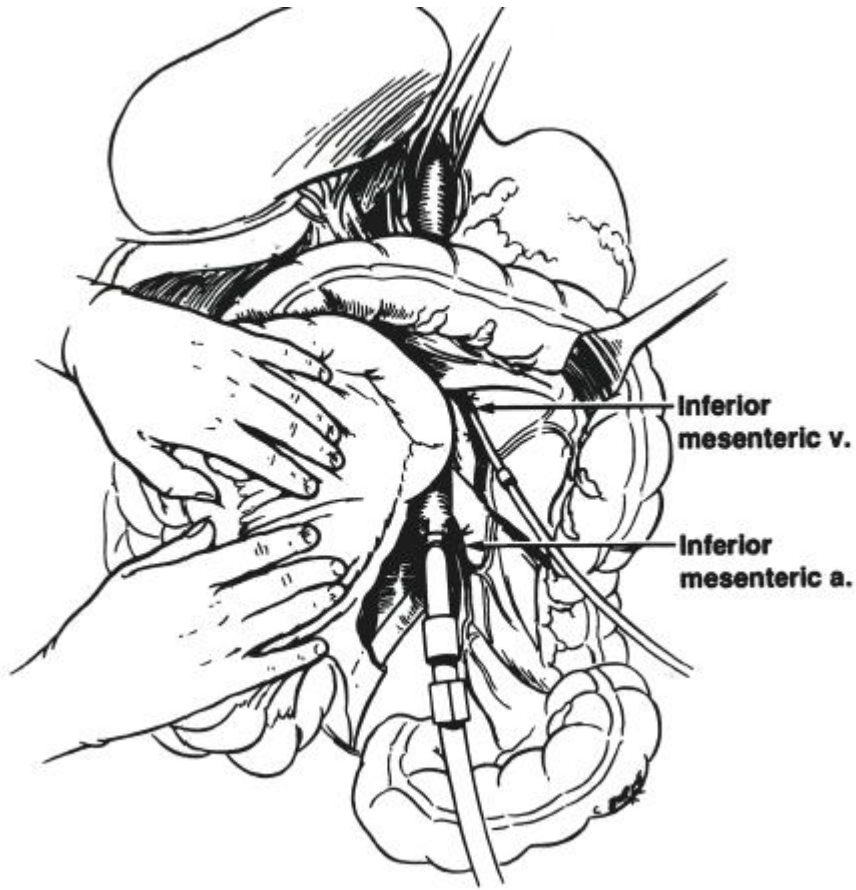
Standart harvesting tekniği, orta hat insizyonu suprasternal çentikten başlar, pubise kadar uzanır (Şekil 1) (55).



Şekil.1: Standart harvesting tekniği insizyonu (55)

Göğüs ve karın boşluğu olası patolojiler açısından araştırılır. Karaciğer ve arteriyel anatomisi değerlendirilir. Koledok izole edilip distalden kesilir, distal kısım 2/0 ipekle kapatılır. Ekstrahepatik safra yolları otolizini önlemek için safra kesesi fundustan kısmi olarak açılır ve koledoktan berrak sıvı gelinceye kadar % 0.9 NaCl ile fundustaki açıklıktan irrigé edilir. Kros klampaj için supraçölyak aorta izole edilir. Normalde interkostal veya lomber dallar ile bu alanda karşılaşılmaz. Karaciğerin sol trianguler ligamanı kesilir, özefagus parmakla sola çekilerek kaldırılır, diyafragmatik krus üzerinde bir insizyon yapılır ve supraçölyak aortaya ulaşarak bir tape ile dönülür.

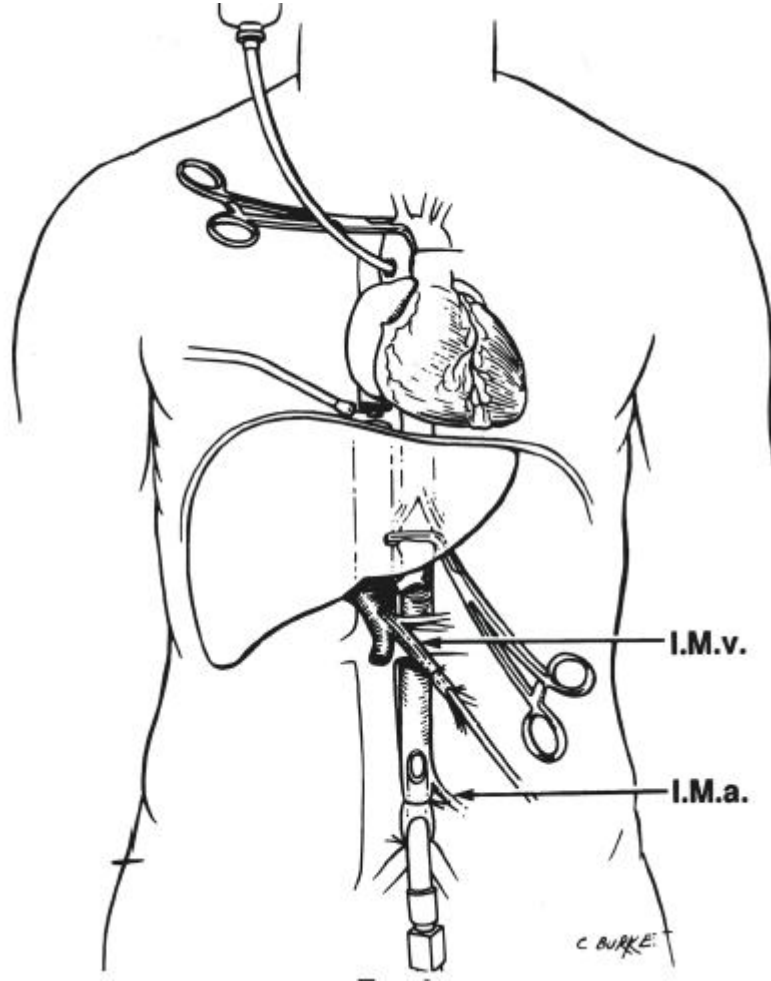
Daha sonra renal arter seviyesinin altından distal abdominal aorta izole edilir, inferior mezenterik arter dönülür ve bağlanır. Distal abdominal aorta uygun kateter ile suprarenal aortayı geçmeyecek şekilde kanüle edilir. Sonraki basamak inferior mezenterik venin (İVM) izole edilmesi, kanüle edilmesi ve bağlanmasıdır (Şekil 2).



Şekil.2: Distal aort ve inferior mezenterik ven içine kateter ile kanülasyon sonrasında inferior mezenterik arter ligasyonu (55).

İMV içerisindeki kanül, erişkinlerde yaklaşık 5 cm, çocuklarda daha kısa mesafelerde ilerletilir ucu portal venin içinde olacak şekilde ayarlanır.

Kalp transplantasyon ekibi, mümkün olduğunca süratli bir şekilde operasyona dahil olur. Supradiafragmatik inferior vena kavanın (İVK) akımı oklüde edilerek yada aortaya kros klemp konularak efektif kan dolaşımını kesilir kesilmez, önceden dönülen supra çölyak abdominal aortaya kros klemp konulur. İMV kanülü ve infra renal abdominal aortik kanülün her ikisinden birden soğuk perfüzyon (4 °C) başlanır (Şekil 3).



Şekil.3: Aort ve inferior mezenterik venden hızlı bir infüzyon (55).

Genellikle UW solüsyonu kullanılır, ancak bazı gruplar potasyumdan zengin Collin's solüsyonu kullanır. Perfüzyon sıvısının dışarıya boşalımı, diyafragmatik seviyeden kesilen İVK yolu ile olur. Kalp transplantasyon ekibi vena cavayı perikardla

beraber çıkarmak isterse yada kros klemplemekte ısrar ederse, İVK sol renal ven üzerinden kısmi olarak kesilerek perfüzyon sıvısının drenajı sağlanır.

Kalp transplantasyon ekibi kardiyotomiye tamamlayıncaya kadar karaciğerin beyazlaşması gözlenir. Karaciğer tamamen kansız kalıncaya ve soğuyuncaya kadar diseke edilmez. Çıkarılacak organların soğutulması için buz parçacıkları organların etrafına konulur. Böbreklerin de soğutma prosedürüne dahil olduğu kontrol edilir. Prezervasyon solüsyonu erişkinlerde 1-2 litre İMV kanülünden, 2-4 litre aortik kanülden yapılır. Karaciğer soğuduktan ve kalp çıkarıldıktan sonra suprahepatik İVK'nin lümeni etrafındaki diyafragma uzaklaştırılır. Sonra, çölyak aks üzerinden hepatoduodenal, sağ gastrik, splenik ve sol gastrik arterler mümkün olduğunca çabuk kesilerek yada bağlanarak hepatik hilus diseksiyonuna başlanır. Bu tamamlanınca, portal ven splenik ve superior mezenterik ven (SMV) konfluensine kadar izole edilir ve takip edilerek, konfluens seviyesinde kesilir. Portal ven dalları, posteriordan parmakla yukarıya doğru künt diseksiyon ile izole edilir ve portal venin arkasından geçen bir anormal sağ hepatik artere karşı gözlem yapılır. Eğer anormal bir sağ hepatik arter varsa, bu genellikle superior mezenterik arterden (SMA) köken alır ve aortadan çıkış yerinden geniş bir Carrel patch ile çıkarılır (56). Ayrıca çölyak arter de aortik Carrel patch ile çıkarılır.

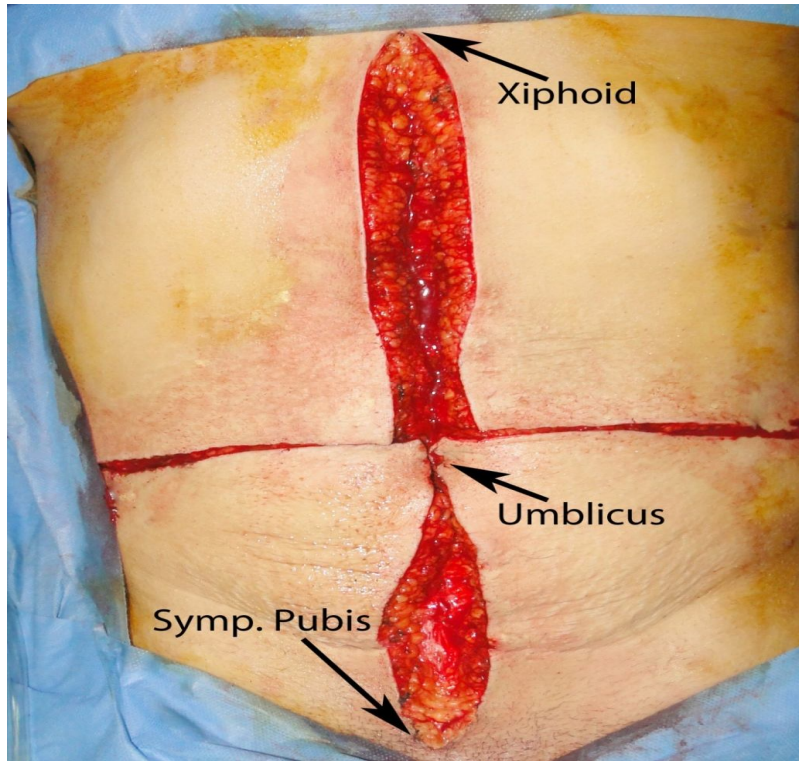
Soğutulmuş spesmen back table'da buzlu kaba konur ve portal vene bir kanül yerleştirilerek erişkin karaciğerinde 800 ya da 1000 cc, çocuk karaciğerinde biraz daha az, UW veya Collin's solüsyonu ile perfüze edilip temizlenerek paketlenir ve buzlu bir organ taşıma kabında alıcının olduğu hastaneye getirilir.

Böbreğin soğuk perfüzyonu ise karaciğere nazaran biraz daha fazla devam eder (55). Karaciğer abdomenden çıkarıldıktan 5 yada 10 dakika sonra böbrekler çıkarılır. Sol renal venin orifisi, İVK'ya döküldüğü yerden İVK'nın duvarı ile beraber çıkarılır, sağ renal ven ise İVK'nın kalan kısmı ile beraberce çıkarılır. Abdominal aortanın inferiorda kataterize edildiği yerden yukarı doğru ön yüzü boylu boyunca açılır ve böbreklere giden aksesuar arter varlığı kontrol edilir. Ayrıca iliak arterlerden gelen aksesuar arter varlığı da mutlaka kontrol edilmedir. Bu işlemden sonra her iki renal arter de aortadan ayrıldıkları yerlerden aortik patch ile çıkarılmalıdır. Aksesuar arterler var ve ana artere yakınlarsa ortak patch ile çıkarılmalıdırlar. Aralarında 1cm üzerinde mesafe varsa ayrı ayrı aortik patch ile çıkarılmalıdırlar (bu işlemler böbrekler en-bloc olarak

çıkarılıp; back table da da yapılabilirler). Üreterler retroperitondan mesaneye giriş yerine kadar geniş diseksiyon ile ortaya konulup, korunur, çift boşaltıcı sistem yada anomali varlığı yönünden kontrol edilir. Solda Told fasyası açılarak sigmoid kolon, splenik flexura mobilize edilerek sol böbrek retroperitondan serbestlenir. Sol üreter mesaneye giriş yerine kadar geniş diseksiyon ile ortaya konulur ve korunur. Her iki üreter mesaneye giriş noktasından kesilir. Her iki renal arterden ve varsa aksesuar arterlerden her böbrek için toplam 500'er cc UW solüsyonu ile perfüze edilirler. Aynı organ taşıma torbalarına konur ve sağ, sol böbrek işaretlenir. Daha sonra iliak bölgeden ve ince barsak mezosundan lenf nodları alınır, dalak çıkarılır. Böbrekler ayrı ayrı merkezlere gönderileceklerse; dalak iki parçaya bölünür ve lenf nodlarının bir kısmı, kalanları ise diğer parçası ile beraber ayrı bir kaba konulur ve böbreklerle beraber gideceği merkezlere gönderilir. Alıcıda kullanılacağı şekliyle iliak vasküler greftler çıkarılır (55).

6.2. Modifiye(Sternotomisiz) Standart Harvesting Tekniği

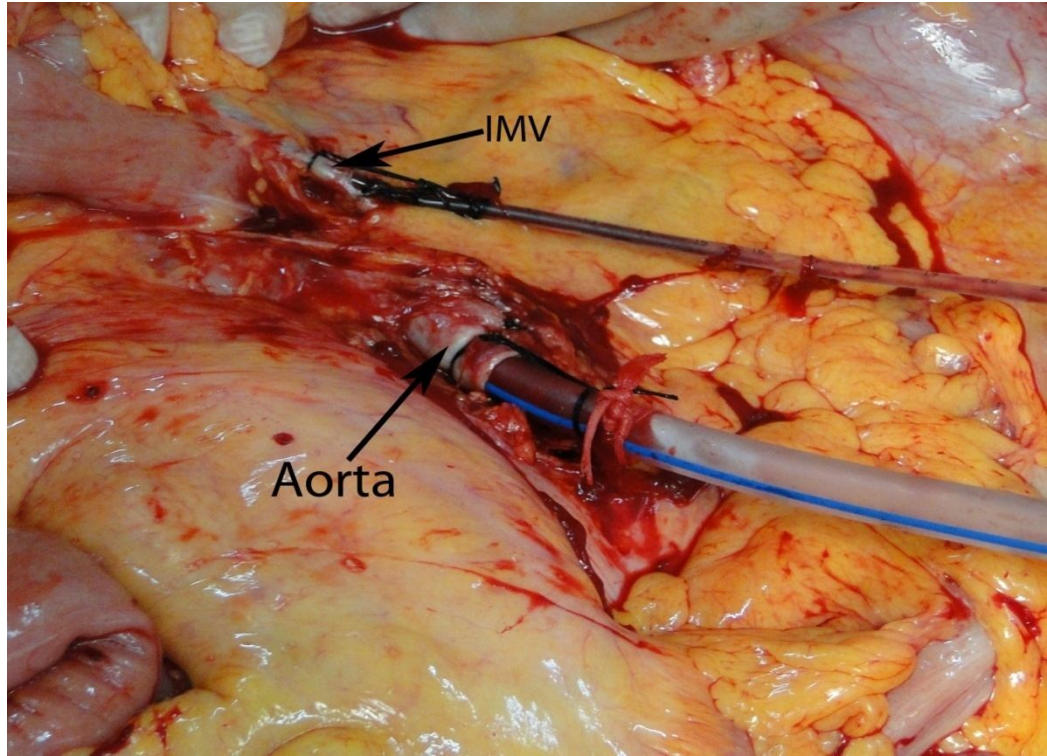
Ksifoidden simfizis pubise kadar uzanan orta hat ve göbeğin 0.5-1 cm yukarısından her iki lumbal bölgeye uzanan transvers kesi ile karına girilir (Şekil 4).



Şekil .4: Sternotomi olmaksızın multiorgan alımı için karın kesisi.

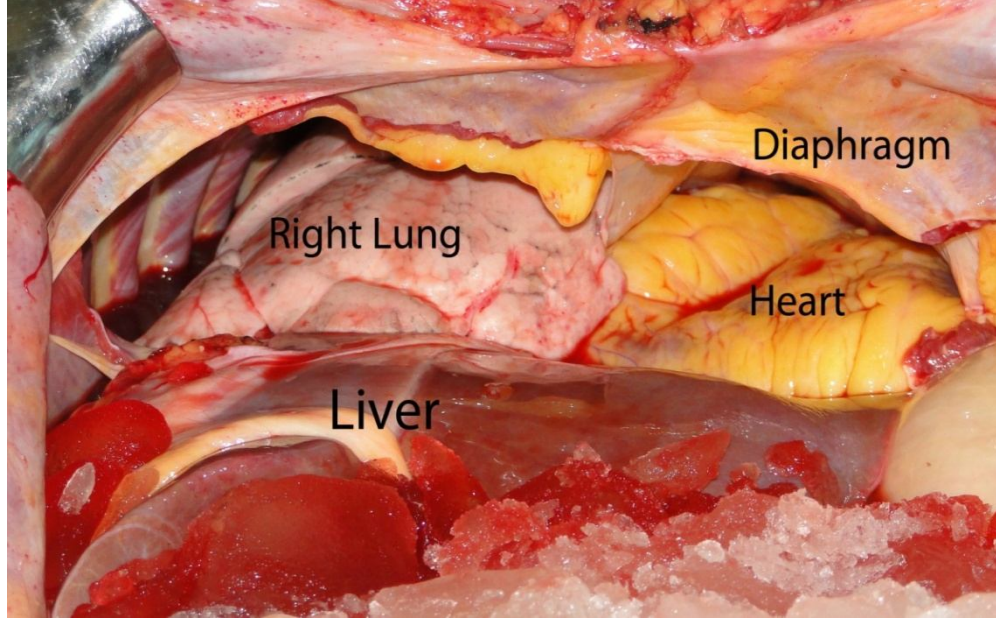
Gözlemde karın içi organlarda patolojik bir durum olup olmadığına, karaciğerin makroskopik yapısına bakılır ve arteriyel anatomik varyasyonlar belirlenir. Devamında portal hilusa geçilir, koledok izole edilir, dönülür ve kesilir. Distal koledok 2/0 ipekle bağlanır. Ekstrahepatik safra yolları otolizini önlemek için safra kesesi fundustan kısmi olarak açılır ve koledoktan berrak sıvı gelinceye kadar % 0.9 NaCl ile fundustaki açıklıktan irrije edilir.

Duodenum Kocherize edilerek sol renal ven üzerinden İVK dönülür ve askıya alınır. Sağ kolon ve distal ince barsak mediale mobilize edilir. Distal abdominal aorta, iliak bifurkasyon ve İVK ortaya konur. İliak arter bifurkasyonun hemen üzerinden aort dönülerek askıya alınır ve kanül yerleştirilir. İnferior mezenterik arter bağlanır. İMV askıya alınarak uygun bir kateter ile kanülide edilir. (Şekil 5).



Şekil .5: Distal abdominal aorta ve inferior mezenterik ven askıya alınması ve her ikisine kanül yerleştirilmesi.

Karaciğerin sol trianguler ligamanı kesilir, özefagus parmakla sola çekilerek kaldırılır, diyafragmatik krus üzerinde bir insizyon yapılarak supraçölyak aortaya ulaşılır. Kros klampaj için supraçölyak aort bir tape ile dönülür. Her iki diyafragma kostosternal bileşkeye yakın olarak yarım ay şeklinde açılır (Şekil 5).



Şekil.6 : Her iki diafragma kostosternal bölgenin yakınlarından bir ay şeklinde öne açılması.

Perikard açılarak İVK'nın sağ atriyuma girişi belirlenir. Supraçölyak abdominal aortaya kros klemp konarak sağ atriyum açılır ve kardiyak arrest gerçekleştirilir. İVK sol renal ven üzerinden de kesilir. Üç lt UW solüsyonu distal abdominal aorta kanülünden, 1 lt UW solüsyonu İMV kanülünden verilerek portal ven ve arteriyel perfüzyonu sağlanır. Buz parçacıkları karına yerleştirilir. Perfüzyon bittikten sonra visceral organlar en-blok diseksiyonla çıkartılması amaçlanır. Arkus kostarumdan ekartörlerle retrakte edilerek karaciğer posterior diafragma ve torasik aorta kesilerek sağ böbrek ile beraber retroperitondan serbestlenir.

Sol renal venin orifisi, İVK'ya döküldüğü yerden İVK'nın duvarı ile beraber çıkarılır, sağ renal ven ise İVK'nın kalan kısmı ile beraberce çıkarılır. Abdominal aortanın inferiorda kataterize edildiği yerden yukarı doğru ön yüzü boylu boyunca açılır ve böbreklere giden aksesuar arter varlığı kontrol edilir. Ayrıca iliak arterlerden gelen aksesuar arter varlığı da mutlaka kontrol edilmedir. Bu işlemden sonra her iki renal arter de aortadan ayrıldıkları yerlerden aortik patch ile çıkarılmalıdır. Aksesuar arterler var ve ana artere yakınlarsa ortak patch ile çıkarılmalıdırlar. Aralarında 1cm üzerinde mesafe varsa ayrı ayrı aortik patch ile çıkarılmalıdırlar (bu işlemler böbrekler en-bloc olarak çıkarılıp; back table da da yapılabilirler). Üreterler retroperitondan mesaneye giriş yerine kadar geniş diseksiyon ile ortaya konup, korunur, çift boşaltıcı sistem yada anaomali varlığı yönünden kontrol edilir.

Solda Told fasyası açılarak sigmoid kolon, splenik flexura mobilize edilerek sol böbrek retroperitondan serbestlenir. Sol üreter mesaneye giriş yerine kadar geniş diseksiyon ile ortaya konulur ve korunur. Her iki üreter mesaneye giriş noktasından kesilir. Her iki renal arterden ve varsa aksesuar arterlerden her böbrek için toplam 500'er cc UW solüsyonu ile perfüze edilirler. Ayrı ayrı organ taşıma torbalarına konur ve sağ, sol böbrek işaretlenir. Daha sonra iliak bölgeden ve ince barsak mezosundan lenf nodları alınır, dalak çıkarılır. Böbrekler ayrı ayrı merkezlere gönderileceklerse; dalak iki parçaya bölünür ve lenf nodlarının bir kısmı, kalanları ise diğer parçası ile beraber ayrı bir kaba konulur ve böbreklerle beraber gideceği merkezlere gönderilir. Alıcıda kullanılacağı şekliyle iliak vasküler greftler çıkarılır. Distal abdominal aorta iliak arter seviyesinden kesilip paravertebral kaslar üzerinden serbestlenir. İMV kanülü takip edilerek pankreas baş, boyun bölgesinde SMV üzerinden kesilir. Portal ven ortaya konulur. Ayrıca duodenum 1. kıtası pankreas üzerinden diseke edilerek pankreas başından ayrılır, karaciğer çıkarılır. Soğutulmuş spesmen backtable'da buzlu kaba konur. Trunkus çölyakus ve SMA orifisleri izole edilerek belirlenir. Bu yapılar Carrel patch ile izole edilerek kesilir. Karaciğer portal venden 500 cc UW solüsyonu ile, her bir böbrek için renal arterden 500 cc UW solüsyonu ile tekrar perfüze edilir. Backtable sonrası organlar paketlenerek taşıma kabına konur.

7. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

Şubat 2006 ve Kasım 2011 tarihleri arasında, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Organ Nakli Ekibi beyin ölümü olmuş ve organ bağışında bulunmuş 68 donörden ardışık olarak organ çıkardı. Bu çalışmada kadavra donörlere uygulanan organ çıkarma prosedürleri deneyimli bir cerrahi ekip tarafından yapıldı. Transabdominal ve transdiyafragmatik yaklaşım ile sternotomi olmaksızın gerçekleştirilen harvesting tekniği “modifiye standart harvesting” olarak tanımlandı.

Standart harvesting tekniği uygulanan 31 donör grup A, modifiye standart harvesting tekniği uygulanan 37 donör, grup B olarak belirlendi.

Ortalama yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), kros klemp zamanı her iki grupta retrospektif olarak karşılaştırıldı. Kros klemp zamanı kesinin başlangıcı ve soğuk perfüzyonun başladığı zaman arasındaki süre olarak tanımlandı. Bu süre her bir hasta için hesaplandı.

Demografik veriler, VKİ ve kros klemp zamanları değerlendirildi. İstatistiksel analiz SPSS 11. Versiyon (SPSS Inc.Chicago, USA) programı kullanılarak yapıldı, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

8. SONUÇLAR

Beyin ölümü gerçekleşen ve organ bağışında bulunan toplam 68 donöre organ çıkarma prosedürü uygulandı. Donörlerin % 45.6'sına (n=31) standart harvesting tekniği uygulandı (grup A) ve % 54.4'üne (n=37) modifiye standart harvesting tekniği uygulandı (grup B).

Grup A' da 31 karaciğer, 28 böbrek, 14 kalp, 8 kornea, 6 kalp kapakçığı ve 1 pankreas dahil olmak üzere, toplam 88 greft elde edilmiştir. Grup B'de ise 37 karaciğer, 25 böbrek, 4 kornealar, 3 kalp kapakçığı ve 2 pankreas dahil olmak üzere toplam 71 greft elde edilmiştir.

Ortalama donör yaşı grup A da 40.4 ± 3.4 (dağılım 7-81) yıl ve grup B de ise 52.4 ± 4.6 (dağılım 6 ay-93 yıl) idi. Donörlerin % 53'ü (n=36) erkek ve % 47'si (n=32) kadındı. Tablo 2'de her iki donör grubunun klinik ve demografik özellikleri özetlenmiştir.

Kros-klemp süresi ($p < 0.0001$) ve yaş ($p < 0.02$) bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var iken, cinsiyet ($p = 0.8$) ve VKİ ($p = 0.2$) açısından anlamlı fark yoktu.

İatrojenik yaralanmalara bağlı kullanılmayan hiçbir greft yoktu. Transplante edilen greftlerin hiçbirisinde primer nonfonksiyon gözlenmedi ve bir hasta transplantasyon sırasında ameliyat masasında kaybedildi.

9.TARTIŞMA

Çoklu organ alımı için cerrahi teknik (böbrek, karaciğer, pankreas ve ince bağırsak) ilk olarak 1984 yılında Starzl ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu teknikte, karın ve göğüs büyük damarlarının ön diseksiyonu yapılır, böylece aortadan önceden planlanmış bir seviyede, kros-klemp yapılmadan önce, çıkarılacak organlara in situ iç-soğutma ile intraaortik ve intraportal soğuk perfüzyon yapılabilir (55). Hemodinamik olarak unstabil donörlerde, kalp ve akciğer greft olarak kullanılamayacağı için, bu gibi durumlarda sternotomisiz organ çıkarma tekniği tercih edilebilir.

Donör yönetimi ve cerrahi çıkarma teknikleri henüz standardize edilmemiştir. Farklı transplant merkezleri, tek veya çift organ perfüzyonu, soğuk ya da ılık diseksiyon ve tek veya en blok organ çıkarımı gibi çeşitli teknikleri uygulamaktadır (57). Tüm işlemler benzer kesilere sahiptir (sternotomi, suprasternal çentikten simfizis pubise uzanan orta hat ve göbek üstü transvers abdominal kesi gibi). Bildiğimiz kadarıyla, eğer intratorasik organlar alınmayacaksa, sternotominin gerekliliğini değerlendiren hiçbir çalışma yoktur.

Bu çalışmada, karın içi organları almak için sternotominin gerekli olmadığını ve aynı zamanda bu yaklaşımın soğuk iskemi süresini kısaltabildiğini gözlemledik.

Çoklu organ alımı için cerrahi teknikler, özellikle hemodinamik yönden stabil olmayan donörler söz konusu olduğunda büyük önem taşımaktadır (58). Bazı unstabil donörlerde hızlı harvesting gerekli olabilir. Eğer akciğer ve kalp harvesting

edilmeyecekse, sternotomi yapılmadan, karın içi organlar (karaciğer ve böbrekler) çıkarılabilir ve bu yaklaşım daha kısa sürede gerçekleşir.

Hemodinamik olarak instabil donörlerde standart harvesting teknik uygulandığında, sternotomiye sekonder kanama, hipovolemiyi arttırarak splanknik vazokonstrüksiyona bağlı abdominal organ perfüzyonunun daha da bozulmasına yol açar. Bu da erken disfonksiyon ve primer non fonksiyon gelişme riskini artırır. Dolayısıyla bu tür donörlerde kros klempe geçiş zamanı önem kazanmaktadır.

Sternotomi yapılmadan organları alınan donörlerin yaş ortalaması yüksekti. İleri yaşları nedeniyle unstabil hastalar çoğunlukla bu grupta görüldü. Donör obezitesi laparotomi süresini uzatır. Çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda, sternotomili donörler daha yüksek bir VKİ'ye sahipti ve kros-klemp süresi sternotomi yapılmayan gruba göre daha uzundu.

Donördeki kesi büyüklüğünün donör ailesi üzerine olan travmatik etkisi, küçük kesilerde daha azdır. Grup B'de kesi uzunluğu grup A'ya oranla daha küçük oldu. Modifiye tekniği öğrenmek ve uygulamak kolaydır; standart ve modifiye teknikler arasındaki tek fark sternotomidir. Daha çok zaman alıcı olmasının yanı sıra, sternotomi daha çok kan kaybına yol açmaktadır. Eğer gerekli değil ise, kadavradan sternotomi yapılmadan karın içi organlar çıkarılabilir.

Sternotomi genel cerrahlar için sorun olabilir. Açık kalp ameliyatı yapılamayan bazı küçük hastanelerde, sternotomi için gerekli kardiyotorasik ekipman elde etmek zordur. Örneğin, sternotomi için bir Stryker mevcut olmayabilir.

Sternotomi yapılmayan unstabil donörlerde veya intartorasik organların kullanılmayacağı koşullarda soğuk iskemiye geçiş süresi kısaltılabilir.

Tablo-2: Sosyo-demografik ve klinik özellikler açısından sternotomili ve sternotomisiz iki grubun karşılaştırılması.

Parametre	Standart teknik (Grup-A)	Modifiye standart teknik (Grup-B)	p
Hasta sayısı, n (%)	31(% 45.6)	37(% 54.4)	
Yaş (yıl, dağılım)	40.4±3.4(7-81)	52.4±4.6(6ay-93yıl)	0,02
Cinsiyet (E/K)	16/15	20/17	0,8
VKİ (kg/m ²)	26.2±0.8(18.9-38.7)	23.9±0.8(12.5-31.6)	0,2
Kros-kelmp zamanına kadar geçen süre (dk)	127±6.2(56-210)	47.5±1.8(30-78)	<0.0001

10. ÖZET

Amaç : Geleneksel olarak, beyin ölümü olmuş hastalar donör olarak kullanılırken, organ alımı için sternotomi ve laparotomi yapılır, ancak sternotomi olmadan da karın içi organların almak mümkündür. Bu çalışmada sternotomi yapılan - yapılmayan, beyin ölümü olmuş donörlerden organ çıkarımını değerlendirip karşılaştırılacağız.

Yöntemler: Şubat 2006 ve Kasım 2011 tarihleri arasında, Turgut Özal Tıp Merkezi organ nakli ekibi tarafından 68 beyin ölümü olmuş donörden organ çıkarıldı. Bu kadavralardan organ çıkarım işleminde, standart harvesting tekniği kullanılan (sternotomili) 31 donör grup A, modifiye standart harvesting tekniği kullanılan (sternotomi olmadan) 37 donör grup B olarak tanımlanmıştır. Ortalama yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) ve soğuk iskemi zamanı her iki grupta retrospektif olarak karşılaştırıldı. Demografik ve klinik parametreleri Student t-testi ve Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

Sonuçlar: Organ çıkarımında, % 45.6 (n=31) sternotomili (grup A), % 54.4'ü (n=37) sternotomisiz (grup B) teknik uygulandı. Donörlerin % 53'ü (n=36) erkek ve % 47'si (n=32) kadındı. Yaş ortalaması, grup A'da 40.4 ± 3.4 yıl ve grup B'de 52.4 ± 4.6 yıl ($p < 0.02$) idi. Donörlerin ortalama VKİ, grup A'da 26.2 ± 0.8 kg/m², grup B'de 23.9 ± 0.8 kg/m² idi. Soğuk iskemi için ortalama süreler, grup A'da 127 ± 6.2 dakika ve grup B'de 47.5 ± 1.8 dakika olarak saptandı ($p < 0.0001$).

SONUÇ: Beyin ölümü olmuş unstabil donörlerden, toraks içi organlar kullanılmayacaksa, sternotomi yapılmadan organların çıkarılması soğuk iskemi için geçiş süresini kısaltabilir.

11.SUMMARY

Background: Traditionally, sternotomy and laparotomy are performed to recover thoracoabdominal organs from deceased donors; however, recovering abdominal organs without sternotomy is possible. We evaluated and compared organ recovery from deceased donors, with and without sternotomy.

Methods: Between February 2006 and November 2011, organ recovery was performed in 68 deceased donors by our transplantation team. The recovery procedure was carried out using standard techniques in 31 donors (with sternotomy; Group A) and with modified techniques in 37 donor (without sternotomy; Group B). Average age, sex, body mass index (BMI), and time to cold ischemia were compared retrospectively in both groups. The demographic and clinical parameters were compared using a Student's *t*-test and Chi-squared test. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: Organ recovery was performed on 31 of 68 (45.6%) deceased donors with sternotomy (Group A) and 37 of 68 (54.4%) without sternotomy (Group B). Thirty-six donors were male and 32 were female. The average age donor was 40.4 ± 3.4 years in Group A and 52.4 ± 4.6 years in Group B ($p < 0.02$). The average BMI of donors was 26.2 ± 0.8 kg/m² in Group A and 23.9 ± 0.8 kg/m² in Group B. The average time to cold ischemia was 127 ± 6.2 minutes in Group A and 47.5 ± 1.8 minutes in Group B ($p < 0.0001$).

Conclusion: The transition time to cold ischemia can be shortened by harvesting organs without sternotomy in unstable donors, or under conditions in which intrathoracic organs are not recovered.

12.KAYNAKLAR

1. Shayan H. Organ transplantation: from myth to reality. *J Invest Surg* 2001; 14(3): 135-8.
2. Bergan A. Ancient myth, modern reality: A brief history of transplantation. *J Biocommun* 1997; 24(4): 2-9.
3. Rapaport FT. Some landmarks in the evolution of transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31(7): 2939-44.
4. Sade RM. Transplantation at 100 years: Alexis Carrel, pioneer surgeon. *Ann Thorac Surg* 2005; 80(6): 2415-8.
5. Ramanathan V, Goral S, Helderman JH. Renal transplantation. *Semin Nephrol* 2001; 21(2): 213-9.
6. Borel JF, Kis ZL. The discovery and development of cyclosporine (Sandimmune). *Transplant Proc* 1991; 23: 1867-74.
7. Calne R. The history and development of organ transplantation: biology and rejection. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1994; 8(3): 389-97.
8. Chinen J, Buckley RH. Transplantation immunology: Solid organ and bone marrow. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 324-35.
9. Starzl TE. The birth of clinical organ transplantation. *J Am Coll Surg* 2001; 192(4): 431-46.
10. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967; 41(48): 1271-4.
11. Kalayoglu M, Sollinger HW, Stratta RJ, D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Pirsch JD, et al. Extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Lancet* 1988; 1(8586): 617-9.
12. Haberal M. Transplantation in Turkey. *Transplant Proc* 1993; 25(3): 2352-3
13. Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology*. 2010; 74: 1911-1918.
14. Mascia L, Mastromauro I, Viberti S, Vincenzi M, Zanello M. Management to optimize organ procurement in brain dead donors. *Minerva Anesthesiol*. 2009; 75(3): 125-33
15. Edwards JM, Hasz RD, Robertson VM: Non-heart-beating organ donation: Process and review. *AACN Clinical Issues* . 1999; 10: 293-300
16. Abt PL, Desai NM, Crawford MD, Forman LM, Markmann JW, Olthoff KM, et al. Survival following liver transplantation from non-heart-beating donors. *Ann Surg* 2004; 239: 87 - 92
17. Muiesan P, Girlanda R, Jassem W, Melendez HV, O'Grady J, Bowles M, et al. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heart beating donors: a viable source of grafts. *Ann Surg* 2005; 242: 732-8.
18. Monbaliu D, Crabbe T, Roskams T, Fevery J, Verwaest C, Pirenne J. Livers from non-heart-beating donors tolerate short periods of warm ischemia. *Transplantation* 2005; 79: 1226-30.
19. Net M, Valero R, Almenara R, Barros P, Capdevila L, Lopez-Boado MA, et al. The effect of normothermic recirculation is mediated by ischemic preconditioning in NHBD liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; (10): 2385-92.

20. Belzer FO, Ashby BS, Gulyassy PF, Powell M. Successful seventeen-hour preservation and transplantation of human-cadaver kidney. *N Engl J Med.* 1968; 14: 278(11): 608-10.
21. Collins GM, Bravo-Sugarman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transplantation: Initial perfusion and 30 hours ice storage. *Lancet* 1969; 2: 1219-22.
22. Arnault I, Bao YM, Dimicoli JL, et al. Combined effect of fasting and alanine on liver function recovery after cold ischemia. *Transplant Int.* 2002; 15: 89–95.
23. Pienaar BH, Lindell SL, Van Gulik T, Southard JH, Belzer FO. Seventy-two-hour preservation of the canine liver by machine perfusion. *Transplantation.* 1990; 49(2): 258-60.
24. Markin RS, Wisecarver JL, Radio SJ, et al. Frozen section evaluation of donor livers before transplantation. *Transplantation.* 1993; 56: 1403-9.
25. Briceno J, Marchal T, Padillo J, et al. Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation* 2002; 74: 522-6.
26. Compagnon P, Wang H, Lindell SL, et al. Brain death does not affect hepatic allograft function and survival after ortotopic transplantation in a canine model. *Transplantation.* 2002; 73: 1218-27.
27. Cywes R, Mullen JB, Stratis MA, et al. Prediction of the outcome of transplantation in man by platelet adherence in donor liver allografts. Evidence of the importance of prepreservation injury. *Transplantation.* 1993; 56: 316-323.
28. Upadhyga GA, Topp SA, Hotchkiss RS, et al. Effect of cold preservation on intracellular calcium concentration and calpain activity in rat sinusoidal endothelial cells. *Hepatology.* 2003; 37: 313-23
29. Arnault I, Bao YM, Dimicoli JL, et al. Combined effect of fasting and alanine on liver function recovery after cold ischemia. *Transplant Int.* 2002; 15: 89-95
30. Upadhyga GA, Strasberg SM. Glutathione, lactobionate, and histidine: Cryptic inhibitors of matrix metalloproteinases contained in University of Wisconsin and histidine-tryptophan/ketoglutarate liver preservation solution. *Hepatology.* 2000; 31: 1115-22.
31. Aguilar HI, Steers JL, Wiesner RH, et al. Enhanced liver calpain protease activity is a risk factor for dysfunction of human liver allografts. *Transplantation.* 1997; 63: 612-614.
32. Upadhyga AG, Harvey RP, Howard TK, et al. Evidence of a role for matrix metalloproteinases in cold preservation injury of the liver in humans and in the rat. *Hepatology.* 1997; 26: 922–928.
33. Topp SA Upadhyga GA, Strasberg SM. Leukocyte adhesion to cold – preserved rat sinusoidal endothelial cells (SEC): Role of actin disassembly and ICAM–1. *Liver transpl.* 2003; 9: 1286- 94.
34. Imamura H, Sutto F, Brault A, et al. Role of kupffer cells in cold ischemia/reperfusion injury of rat liver. *Gastroenterology.* 1995; 109:189-97.
35. Urata K, Brault A, Huet PM. Effects of portal vein clamping time on rat liver microcirculation following extended cold preservation and transplantation. *Transpl Int.* 1999; 12: 408-14.
36. Kiuchi T, Oldhafer KJ, Schlitt HJ, et al. Background and prognostic implication of perireperfusion tissue injuries in human liver transplants: A panel histochemical study. *Transplantation.* 1998; 66: 737-47.
37. Urata K, Brault A, Rocheleau B, et al. Role of Kupffer cells in the survival after rat liver transplantation with long portal vein clamping times. *Transpl Int.* 2000; 13: 420-27

38. Bessems M, Doorschodt BM, Dinant S. Machine perfusion Preservation of the Pig Liver Using a New preservation solution, Polysol. *Transplantation Proceedings*. 2006; 38: 1238-42.
39. Butlr AJ, Rees MA, Wight DG. Successful extracorporeal porcine liver perfusion for 72 hr. *Transplantation*. 2002; 73: 1212-18.
40. Lauschke H, Olschewski P, Tolba R. Oxygenated Machine perfusion mitigates surface antigen expression and improves preservation of predamaged donor livers. *Cryobiology*. 2003; 46: 53-57.
41. Stewart ZA, Cameron AM, Singer AL, Montgomery RA, Segev DL. Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (HTK) is associated with reduced graft survival in deceased donor livers, especially those donated after cardiac death. *Am J Transplant*. 2009 ; 9(2): 286-93.
42. El-Wahsh M. Liver graft preservation: an overview. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007 ; 6(1): 12-6.
43. Feng L, Zhao N, Yao X, et al. Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution vs. University of Wisconsin solution for liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl*. 2007; 13(8): 1125- 36
44. Ringe B, Braun F, Moritz M, et al. Safety and efficacy of living donor liver preservation with HTK solution. *Transplant Proceedings*. 2005; 37(1): 316- 9
45. Pirene J, Van Gelder F, Coosemans W, et al. Type of donor aortic preservation solution and not cold ischemia time is a major determinant of biliary strictures after liver transplantation. *Liver transpl*. 2001; 7: 540–545
46. Rentsch M, Post S, Palma P, et al. Anti-ICAM–1 blockade reduces postsinusoidal WBC adherence following cold ischemia and reperfusion, but does not improve early graft function in rat liver transplantation. *J Hepatol*. 2000; 32: 821–828
47. Mosbah IB, Franco-Gou R, Abdennebi HB, et al. Effects of polyethylene glycol and hydroxyethyl starch in University of Wisconsin preservation solution on human red blood cell aggregation and viscosity. *Transplant Proc*. 2006; 38(5):1229- 35
48. Avolio AW, Agnes S, Nure E, Maria G, Barbarino R, Pepe G, Castagneto M. Comparative evaluation of two perfusion solutions for liver preservation and transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2006: 38: 1066-7
49. Başaran O, Emiroğlu R, Karakayali H, Moray G, Bilgin N, Yağmurdur MC, Ozdemir H, Haberal M. Comparison of two different liver storage techniques in rat liver model *Transplantation Proceedings*, 2003; 35: 2816–20
50. Rayya F, Harms J, Martin AP, Bartels M, Hauss J, Fangmann J. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in adult liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008 ; 40(4): 891-4.
51. Lynch RJ, Kubus J, Chenault RH, Pelletier SJ, Campbell DA, Englesbe MJ. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate and University of Wisconsin preservation in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2008 ; 8(3): 567-73.
52. Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM, Milgrom MA, Chestovich P, Chihara RK, Tector AJ. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in extended criteria liver donors. *Liver Transpl*. 2008 ; 14(3): 365-73.
53. Selzner N, Rudiger HA, Graf R, Clavien PA. Protective strategies against ischemic injury of the liver. *Gastroenterology*. 2003; 125: 917-36
54. Boncompagni E, Gini E, Ferrigno A, Milanese G, Gringeri E, Barni S, Cillo U, Vairetti M, Freitas I. Decreased apoptosis in fatty livers submitted to

- subnormothermic machine-perfusion respect to cold storage. *Eur J Histochem.* 2011 18; 55(4): e40.
55. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr, Hardesty RL, Rosenthal TJ, Griffith BP, Iwatsuki S, Bahnson HT. Flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 223-30
 56. Gordon R, Shaw B Jr, Iwatsuki S, Todo S, Starzl TE. A simplified technique for revascularization of homografts of liver with a variant right hepatic artery from superior mesenteric artery. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 474-6
 57. Brockmann JG, Vaidya A, Reddy S, et al. Retrieval of abdominal organs for transplantation. *British Journal of Surgery* 2006; 93: 133-146
 58. Gala-López BL, Copo-Jorge JA, Soliva-Domínguez R, Savio-López AM, Pérez-Prado J, Goyenechea-Hernández F. Experiences with the en bloc multiorgan procurement technique *Cir Cir.* 2005 ; 73(3): 193-8