



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**CANLIDAN CANLIYA KARACİĞER
TRANSPLANTASYONUNDA UZAK ORGAN İSKEMİK
ÖNKOŞULLAMANIN ETKİLERİ**

Dr. MELİS TOSUN CANLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Meltem Güner Can

İstanbul – 2019



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**CANLIDAN CANLIYA KARACİĞER
TRANSPLANTASYONUNDA UZAK ORGAN İSKEMİK
ÖNKOŞULLAMANIN ETKİLERİ**

Dr. MELİS TOSUN CANLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Meltem Güner Can

İstanbul – 2019

BEYAN SAYFASI

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

27.11.2019

Dr. Melis Tosun Canlı

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜRLER

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için çalışan, en ufak sıkıntıda bile çekinmeden kendisine danışabildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı bildiğim kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Meltem Güner Can'a teşekkürlerimi sunarım.

Beni her konuda elimden gelenden daha fazlasını yapabileceğime inandıran, kendisini tanıma ve öğrencisi olma onurunu yaşadığım, sadece bu çalışmada değil, içinde yer almama olanak verdiği her çalışmada bana yol gösteren ve gelecekteki meslek hayatıma en iyi şekilde hazırlayan kıymetli hocam Prof. Dr. Fevzi Toraman'a sonsuz minnetimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Her çalışmamda olduğu gibi bu çalışmamda da bana hiçbir karşılık beklemeden, en içten ve özverili şekilde destek olan, bilgileri ve katkıları ile çalışmamızı zenginleştiren Prof. Dr. Uğur Aksu ve ekibine şükranlarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Başta değerli hocam Prof. Dr. Tayfun Güler olmak üzere, teşekkürlerin az kalacağı diğer üniversite hocalarıma da bana mesleğimi sevdirdikleri için, beş yıllık uzmanlık eğitimim boyunca kazandırdıkları her şey için ve beni gelecekte söz sahibi yapacak bilgilerle donattıkları için hepsine teker teker teşekkürlerimi sunmak isterim.

Bu çalışmanın devam ettiği aylar boyunca bana yardımcı olan, değerli vakitlerini ve emeklerini harcayan, bitmek bilmeyen soru ve taleplerime sabır ve anlayışla cevap veren Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Atakent Hastanesi Ameliyathane, Biyokimya Laboratuvarı ve Yoğun Bakım Ünitesi çalışanlarına ve tabii Acıbadem Hastanesi Organ Nakli Merkezi hekim ve çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak çalışmamda desteklerini ve bana olan güvenlerini benden esirgemeyen, bana sevgi, saygı ve şefkat kadar disiplin ve irade de aşıl原因an, bu hayattaki en büyük şansım olan başta sevgili eşim Dr. Mert Canlı, babam Dr. Fatih Tosun ve tüm aileme sonsuz teşekkürler.

Dr. Melis Tosun Canlı

İstanbul - 2019

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET

2. SUMMARY

3. GİRİŞ VE AMAÇ

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Canlıdan Canlıya Karaciğer Transplantasyonu

4.2. Uzak Organ İskemik Önkoşullama

4.3. Uzak Organ İskemik Önkoşullama Etki Mekanizması

4.4. Hücre Hasar Parametreleri ve Glikokaliks Bütünlüğünü Değerlendiren Parametreler

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hasta Seçimi

5.2 Anestezi Protokolü

5.3 Cerrahi Protokol

5.4 Uzak Organ İskemik Önkoşullama Uygulaması

5.5 Kan Örneklemeleri

5.6 Postoperatif Takip

5.7 İstatistiksel İncelemeler

5.8 Maddi Destek

6. BULGULAR

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

8. KAYNAKLAR

KISALTMALAR

ABAPKO: Acıbadem Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu

ASA: American Society of Anesthesiologists (Amerikan Anesteziyoloji Derneği)

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

BE: Baz excess (Baz açığı)

BKİ: Beden kitle indeksi

CI: Cardiac Index (Kardiyak indeks)

EKG: Elektrokardiyografi

ELWI; Extravascular lung water index (Damardışı akciğer sıvı indeksi)

EtCO₂: ekspiryum sonu karbondioksit yüzdesi

EtO₂: ekspiryum sonu oksijen yüzdesi

GEDI: Global end diastolic index (Global diyastol sonu indeksi)

HIF-1: Hipoksi ile indüklenen faktör-1

ICAM-1: İnterselüler adezyon molekül-1

IL-8: İnterlökin-8

İAB: İnvazif arter basıncı

İÖ: İskemik önkoşullama

İR: İskemi-reperfüzyon

İV: İntravenöz

KH: Kalp hızı

MDA: Malondialdehid

MELD skoru: 'Model for end-stage liver disease' skoru

OAB: Ortalama arter basıncı

Ort: Ortalama

PaCO₂: Arteriyal parsiyel karbondioksit basıncı

PaO₂: Arteriyal parsiyel oksijen basıncı

PEEP: Pozitif ekspirasyon sonu basınç

PCV-VG: Basınç kontrollü volüm garantili solunum

PiCCO: 'Pulse contour cardiac output'

PSV: Basınç destekli solunum

SDC-1: Sindekan-1

SpO₂: Periferik kapiller oksijen satürasyonu

SS: Standart sapma

SVB: Santral venöz basınç

sVCAM-1: solübl Vasküler hücre adezyon molekül-1

SVI: Stroke volume index (Atım hacmi indeksi)

SVRI: Stroke volume resistance index (Atım hacmi direnç indeksi)

TNF-alfa: Tümör nekrozis faktör-alfa

UIÖ: Uzak organ iskemik önkoşullama

VS: Vücut Sıcaklığı

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Grupların Demografik Özellikler Açısından Değerlendirilmesi

Tablo 2: Grupların Transplantasyon Etiyolojileri Açısından Değerlendirilmesi

Tablo 3: Hemodinamik Verilerin ve İnotrop İlaç Kullanımının Diseksiyon, Anhepatik ve Neohepatik Fazlarda Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Tablo 4: Grupların Peroperatif Özellikleri Açısından Değerlendirilmesi

Tablo 5: Arteriyel Kan Gazı ve PiCCO Parametrelerinin Diseksiyon, Anhepatik ve Neohepatik Fazlarda Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Tablo 6: Hepatik Enzimlerin Preoperatif, Anhepatik ve Postoperatif 6.saat Zaman Noktalarında Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Tablo 7: Grupların Postoperatif İlk 6 Saat, 30 Gün ve 90 Gün Komplikasyonları ile 90. Gün Mortalite Parametreleri Açısından Değerlendirmesi

Tablo 7.1: Grupların Postoperatif İlk 6 Saat, 30 Gün ve 90 Gün Komplikasyonları ile 90. Gün Mortalite Parametrelerinin Dağılımı

Tablo 8: Sistemik İnflamasyon Parametreleri ve Glikokaliks Bütünlüğünü Değerlendiren Parametrelerin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Plazma Protein Düzeyi ile Doğrulanmış Plazma TNF-alfa Düzeyinin Grup İçi ve Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Grafik 2: Plazma Protein Düzeyi ile Doğrulanmış Plazma ICAM-1 Düzeyinin Grup İçi ve Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Grafik 3: Plazma Protein Düzeyi ile Doğrulanmış Plazma HIF-1 Düzeyinin Grup İçi ve Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Grafik 4: Plazma Protein Düzeyi ile Doğrulanmış Plazma IL-8 Düzeyinin Grup İçi ve Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Grafik 5: Plazma Protein Düzeyi ile Doğrulanmış Plazma SDC-1 Düzeyinin Grup İçi ve Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Grafik 6: Plazma Protein Düzeyi ile Doğrulanmış Plazma sVCAM-1 Düzeyinin Grup İçi ve Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

SAYI: ATADEK-2018/9
KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Meltem Güner Can, Asist.Dr. Melis Tosun,

Sorumluluğunu yürüttüğünüz **“Canlıdan Canlıya Karaciğer Transplantasyonunda, Uzak Organ İskemik Önkoşullamanın etkileri”** başlıklı proje 21.06.2018 tarih 2018/9 Sayılı Atadek Toplantısında görüşülmüş olup 2018-9/1 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.



Prof.Dr. İsmail Hakkı Ulus
ATADEK Başkanı

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KURULU (ATADEK)

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın başlığı:

Canlıdan Canlıya Karaciğer Transplantasyonunda, Uzak Organ İskemik Önkoşullamanın etkileri

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın yürütücüsü (sorumlusu):

Dr. Öğr. Üyesi Meltem Güner Can, Asist.Dr. Melis Tosun

Karar:

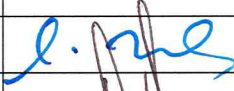


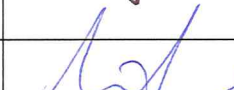
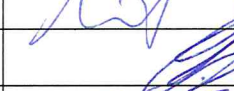

Kabul (Etik olarak uygun) (✓)

Revizyon ()*

Etik olarak uygun değil ()**

Toplantı Tarihi:21.06.2018

Karar Numarası: 2018-9/1

		Karara	Karara
Kurul Üyesi-Unvan Ad-Soyad	İmza	Katılıyorum	Katılmıyorum***
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ulus (Başkan)		(x)	()
Prof. Dr. Güldal Süyen (Başkan Yrd)		()	(x)
Prof.Dr. Mert Ülgen		(x)	()
Prof.Dr. Ükke Karabacak		()	()
Prof.Dr. A.Elif Eroğlu Büyükoğner		(x)	()
Prof.Dr. Berrin Karadağ		(x)	()
Doç.Dr. Günseli Bozdoğan		(x)	()
Dr. Öğr.Üyesi Fatih Artvinli		()	()

1. ÖZET

Karaciğer transplantasyonu sırasında görülen iskemi-reperfüzyon (İR) hasarı, transplantasyona bağlı başlıca mortalite ve morbidite nedenlerindedir. İskemik önkoşullama (İÖ) ve Uzak Organ İskemik Önkoşullama (UIÖ) uygulamaları, İR hasarını azaltmaya yönelik en çok araştırılan uygulamalar arasındadır. Bu çalışmada, primer olarak, karaciğer alıcı hastalarına uygulanacak UIÖ'nün erken dönemdeki etkileri, klinikte ilk defa hem sistemik inflamasyon parametreleri hem de glikokaliks bütünlüğünü değerlendiren parametreler üzerinden değerlendirilmiştir.

Canlıdan canlıya elektif karaciğer transplantasyonu yapılacak 21 hasta, UIÖ uygulaması yapılanlar "Grup I" (UIÖ, n=10) ve kontrol "Grup II" (Kontrol, n=11) olmak üzere iki gruba randomize edildi. Grup I'deki hastaların sağ alt ekstremitelerine ortopedik turnike bağlanarak anhepatik faz öncesi, aralarda 3 dakika bekleme süreleri olan 3 dakikalık 3 periyot halinde turnike uygulaması yapıldı. Tüm hastalarda, peroperatif 3 ayrı zaman noktasında, sistemik inflamasyon parametreleri ve glikokaliks bütünlüğünü değerlendiren parametreler ölçüldü.

Sistemik inflamasyon parametrelerinden TNF-alfa, ICAM-1 ve HIF-1 düzeyleri, Grup II'de Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,05$ ve $p<0,05$), IL-8 düzeyinde gruplar arasında fark görülmedi ($p<0,05$). Glikokaliks bütünlüğünü değerlendiren parametreler olan SDC-1 ve ICAM-1 düzeylerinin her ikisi de Grup II'de Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,05$ ve $p<0,05$).

Bu çalışmada, UIÖ uygulamasının karaciğer transplantasyonu sırasında yaşanan İR hasarını azaltabilecek potansiyeli, biyokimyasal belirteçler üzerinden gösterilmiştir. Klinikte kolaylıkla uygulanabilen UIÖ'nün, doğrudan arter manipülasyonu gerektiren İÖ uygulamasına göre daha güvenli olduğunu; gürültülü inflamasyon ve ROS üretimi ile seyreden karaciğer transplantasyon cerrahisi gibi cerrahilerde hastaya faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Bununla birlikte, UIÖ'nün mekanizmasını anlamaya ve optimize edilmiş önkoşullama protokolleri geliştirmesine yönelik hem ileri biyokimyasal çalışmalara hem de daha geniş hasta sayıları barındıran klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler

Canlıdan canlıya karaciğer transplantasyonu, Glikokaliks bütünlüğünü değerlendiren parametreleri, İskemi reperfüzyon hasarı, Sistemik inflamasyon parametreleri, Uzak organ iskemik önkoşullama

2. SUMMARY

THE EFFECTS OF REMOTE ORGAN ISCHEMIC PRECONDITIONING IN LIVE DONOR LIVER TRANSPLANTATION SURGERY

Ischemia-reperfusion (IR) injury during liver transplantation is one of the major causes of mortality and morbidity associated with transplantation. Ischemic Preconditioning (IP) and Remote Organ Ischemic Preconditioning (RIPC) are among the most investigated practices to reduce IR injury. In this study, for the first time in the clinic, the early phase effect of RIPC practiced on liver recipients was evaluated via both systemic inflammation parameters and also parameters showing glycocalyx integrity.

Twenty-one patients who underwent elective liver transplantation were randomized into two groups as “Group I” (RIPC, n = 10) and control group “Group II” (Control, n = 11). Orthopedic tourniquet was tied to the right lower extremities of the patients in Group I, and tourniquet application was performed before the anhepatic phase in 3 periods of 3 minutes with an interval of 3 minutes. Systemic inflammation parameters and glycocalyx integrity parameters were measured at 3 different time points in all patients.

TNF-alpha, ICAM-1 and HIF-1 levels were found to be significantly higher in group II than group I (respectively $p < 0,01$, $p < 0,05$ ve $p < 0,05$), but there was no difference in IL-8 levels between the groups ($p < 0,05$). SDC-1 and ICAM-1 levels, which are the parameters showing glycocalyx integrity, were found to be significantly higher in group II compared to group I ($p < 0,05$ ve $p < 0,05$).

In this study, the potential of RIPC to reduce IR damage during liver transplantation was demonstrated via biochemical markers. We believe that RIPC is safer than IP due to not to require direct arterial manipulation. We also can say that RIPC may be beneficial for patients undergoing such surgeries results in a high inflammatory response and ROS production like liver transplantation surgery. However, both advanced biochemical studies and clinical trials with larger patient numbers are needed to understand the mechanism of the RIPC and to develop optimized preconditioning protocols.

Keywords

Glycocalyx integrity parameters, Ischemia reperfusion injury, Live donor liver transplantation surgery, Remote organ ischemic preconditioning, Systemic inflammation parameters

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer transplantasyonu; yaşamı tehdit eden akut veya kronik son dönem karaciğer yetmezliği için tek efektif tedavi modalitesidir. Son dekatlarda, karaciğer transplantasyonu sonrası sonuçların gün geçtikçe iyileşiyor olması ile hem endikasyonlar genişletilmeye başlanmış hem de yaşlı, yağlı karaciğer gibi marjinal donörler ile, kardiyak ölüm sonrası kadaverik donör kullanımı gündeme gelmiştir.

İskemi-reperfüzyon (İR) hasarı, doku ya da organın kan akımının durması ve sonrasında yeniden başlatılması ile oluşur. Günümüzde pek çok merkezde uygulanan karaciğer transplantasyonunda cerrahinin doğası gereği, nakledilecek karaciğerin oksijenasyonuna geçici olarak ara verilmesi, ameliyat sırasında yeniden revaskülerize edilmesi, intraoperatif komplikasyonlar ve bunlara bağlı düşük debi maruziyeti karaciğerde İR hasarı ile sonuçlanır (1). Karaciğer transplantasyonu sırasında oluşan bu kaçınılmaz İR hasarı morbidite ve mortalitenin asıl nedenleri arasında kabul edilmektedir (2-5).

İR hasarının etki mekanizması, oksijenin iskemik veya hipoksik bir dokuya yeniden girmesi ile reaktif oksijen türlerini (ROS) açığa çıkarması şeklinde açıklanmaktadır (5). ROS üretimini tetikleyen başlıca durumlar hücre içi ksantin oksidaz miktarında artış, mitokondriyal elektron transport akışının bozulması ve dokuda biriken nötrofillerden sentezdir (3). Açığa çıkan ROS, lipid peroksidasyonunu tetikler, mitokondrial ATP sentezini baskılar ve en sonunda apoptozu tetikleyerek kalıcı doku hasarına neden olur (5,6). Reperfüzyon fazında gerçekleşen bu hasar, açığa çıkan potasyum ve inflamatuvar sitokinlerin yol açtığı lökosit göçü ve aktivasyonu ile daha da şiddetlenir (7).

İR hasarında, sistemik inflamatuvar mediatörlerin ve glikokaliks yıkım ürünlerinin plazmada yükseldiği hem deneysel hem de klinik pek çok çalışmada ortaya konmuştur (1,8-13). Hepatik dokuda oluşan İR hasarının glikokaliks üzerine etkileri ve etki mekanizması da güncel çalışmalarla gösterilmiştir (14). İR hasarını azaltmak ya da tedavi etmek için kabul edilmiş standart bir strateji bulunmamakla birlikte, hasara toleransı artırmaya yönelik tedavi modaliteleri için araştırmalar devam etmektedir (4,5,15). İskemik önkoşullama (İÖ) ve uzak organ iskemik önkoşullama (UIÖ) uygulamaları en çok araştırılan yöntemler arasındadır.

İÖ uygulamasında, hedef organa uygulanan kısa süreli iskemi periyotlarının, daha sonraki asıl iskemi periyoduna karşı koruyucu etkiler oluşturması amaçlanır (16). Etki mekanizması net olarak bilinmemekle beraber koruyucu etkisini enerji metabolizmasını düzenleyerek yenilenme için gerekli enerji seviyelerini koruyarak, serbest oksijen radikali oluşumunu azaltarak, mikrosirkülatuvar dengeyi sağlayarak, inflamatuvar yanıtı azaltarak ve endojen koruyucu faktörlerin salınımını indükleyerek sağladığı; ayrıca hepatositlerin apoptozunu azalttığı öne sürülmektedir (17-21). İÖ uygulamasının yararlı etkileri birçok doku ve organda gösterilmiştir (17,19,22-26) Ancak hedef organda ve onu besleyen arterde oluşabilecek direkt travmatik hasar, arteriyel yetmezlik ve empolizasyon riskleri ile birlikte, hedef organın uzamış total iskemi süreleri nedeniyle klinik kullanımı sınırlıdır (26-29).

UIÖ uygulamasında ise, bir organ ya da vasküler yatağın önkoşullaması uzak bir organda koruyucu etki meydana getirir. Przyklenk ve diğerleri, kalbin bölgesel iskemik ön koşullandırmasının sadece bölgesel önkoşullamaya maruz kalan miyokardiyal dokudaki değil, aynı zamanda iskemiye maruz kalmayan uzak miyokardiyal dokudaki enfarktüs boyutunu da sınırladığını bir köpek modelinde göstermeyi başaran ilk ekiptir (30). UIÖ hedef organın total iskemi süresini uzatmaması, doğrudan arter manipülasyonu gerektirmemesi, noninvasif yöntemlerle

ve cerrahinin her aşamasında uygulanabilmesi nedenleriyle, İÖ uygulamasına göre hem daha kolay hem de komplikasyon riskinin çok daha az olduğu, daha güvenli bir yöntemdir.

Daha önce farklı hasta gruplarında ve farklı cerrahilerde yapılan İÖ ve UIÖ çalışmalarında farklı sistemik inflamasyon parametreleri çalışılmıştır (28,31-34). Peralta ve diğerleri, karaciğer dokusuna uygulanan İÖ'nün hepatoprotektif etki sağladığını ve TNF-alfa'yı baskılayarak uzak organlarda inflamatuvar hasarı önlediğini göstermişler, ancak aynı çalışmada ICAM-1'in İÖ'ya katkısını göstermeyi başaramamışlardır (33). Lin ve diğerlerinin, alt ekstremitelere turnike uygulayarak UIÖ sağladıkları ortopedik hasta grubunda, lipid peroksidasyon göstergesi olan plazma malondialdehid (MDA) düzeyi ile IL-8 ve IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (34). İnfrarenal aort anevrizamsı cerrahisi planlanan hastalarda yapılan bir başka UIÖ çalışmasında da, benzer şekilde MDA, TNF-alfa ve IL-6 düzeyleri, UIÖ uygulanan grupta, kontrol grubuna göre daha düşük izlenmiştir (28).

Tüm araştırmalarımıza rağmen, literatürde UIÖ etkilerini glikokaliks bütünlüğünü değerlendiren parametreler üzerinden gösteren herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışma, karaciğer alıcı hastalarına uygulanacak UIÖ'nün etkilerinin sistemik inflamasyon parametrelerinin yanı sıra, glikokaliks bütünlüğünü değerlendiren parametreler üzerinden de gösterilmesi açısından bir ilk teşkil etmektedir.

Bu çalışmada, primer amaç; canlıdan canlıya karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda, nakledilen organı iskemik hasardan korumaya yönelik olarak, alıcıya uygulanacak UIÖ'nün erken dönemdeki etkilerinin hem sistemik inflamasyon

parametreleri hem de glikokaliks bütünlüğünü değerlendiren parametreler üzerinden değerlendirilmesidir.

Sekonder amaç ise; UIÖ uygulanan alıcıların erken (cerrahi sonrası ilk 6 saat) ve geç dönem (cerrahi sonrası 30 ve 90 günlük) mortalite ve morbidite (hemodinamik ve solunumsal komplikasyonlar, biliyer ve trombotik komplikasyonlar, enfeksiyon, rejeksiyon, kanama, postoperatif diyaliz ihtiyacı); preoperatif, neohepatik ve postoperatif ilk 6 saat, 3. gün ve 7. gün Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT) değerleri; yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) ve hastanede kalış sürelerini değerlendirmek ve UIÖ uygulanmayan transplantasyon hastaları ile karşılaştırmaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Canlıdan Canlıya Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonunda, normal fonksiyonları devam eden karaciğer dokusunun sağlıklı bireylerde bir kısmı, beyin ölümü gerçekleşmiş bireylerde ise mümkünse tamamı alınıp hastalıklı karaciğer dokusu ile değiştirilir.

Karaciğer transplantasyonuna ait ilk yayın, 1955 yılında, günümüz 'Transplantation' dergisinin öncüsü olan 'Transplantation Bulletin' adlı dergide yayınlanmıştır. Karaciğer replasmanı yani günümüzün 'ortotopik transplantasyon' kavramı ise, ilk olarak 1956'da California Üniversitesi, Los Angeles Tıp Fakültesi'nin cerrahi bölümünde yapılan transplantasyon faaliyetlerinin bir sayfalık bir bölümünde, Jack Cannon tarafından belirtilmiştir (35). Woodruff'un doku ve organ transplantasyonu üzerine yazılan kitabı 1960'da yayınlanıncaya kadar (36), 1958 yılından itibaren, farklı enstitülerde bağımsız çalışmalar ve köpeklerde karaciğer replasmanı için hem cerrahi prosedürleri hem de immünolojik mekanizmayı araştıran kapsamlı araştırmalar yapılmıştır (37,38). İlerleyen yıllarda, Miami Üniversite'sinde, alıcı karaciğerinin tamamı ile retrohepatik vena cava'nın çıkarıldığı cerrahi teknik geliştirilmiştir, ki bu teknik günümüz 'piggy back' cerrahisinin hemen hemen aynıdır (39). Ayrıca, ilk defa immüsupresif olarak, böbrek transplantasyonu uygulamalarından bilinen azotiyoprin ile yüksek doz prednizon tedavisi uygulanmıştır (40).

Mart 1963'te Kolorado Üniversitesi'nde gerçekleşen, insanda yapılan ilk karaciğer transplantasyonu girişimi, biliyer atrezili, bilinci kapalı ve ventilatöre bağlı

bir çocukta denendi ancak operasyon sırasında ölümlerle sonuçlandı. Sonraki iki alıcı, Mayıs ve Haziran 1963 tarihlerinde opere edilen, primer karaciğer maligniteleri olan iki yetişkin hastaydı ve transplantasyonlarından 22 ve 8 gün sonra rejeksiyon dışı nedenlerle kaybedildiler (41). Aynı yıl içinde, farklı merkezlerde yapılan dört transplantasyon denemesinin daha mortalite ile sonuçlanması sonucu, insanda karaciğer transplantasyonu denemelerine 1967'ye kadar ara verildi.

İnsan çalışmalarında durağanlık yaşanan bu dönemde antilenfosit globülin, bir immüno-supresan ajan olarak prelinik çalışmalarda başarı ile kullanıldı (42). Azotiyoprin ve prednizon tedavisine ek olarak antilenfosit globülin uygulanan hayvan çalışmalarının başarısı, insanda karaciğer transplantasyonu denemelerine yeniden başlanmasının önünü açtı. Karaciğer transplantasyon programı, Temmuz 1967'de Carl Gustav Groth'ın katkıları ile yeniden başlatıldı. Uzun dönem sağkalan insan karaciğer alıcıların birçok örneği, azotiyoprin, prednizon ve antilenfosit globülin ile üçlü ilaç immüno-supresyonu altında gerçekleştirildi (43).

Karaciğer ve diğer ekstrarenal organların transplantasyonu, prednizon ile birleştirilen siklosporin klinik olarak kullanılmaya kadar yaygın olarak uygulanamadı. Ancak bu tedavilerden sonra, 20. yüzyılın sonunda, karaciğerin ve tüm diğer hayati organların transplantasyonu, dünyanın her gelişmiş ülkesinde, ileri tıbbi uygulamaların ayrılmaz bir parçası haline geldi.

İlerleyen yıllarda beyin ölümü tanımının kabul edilmesi, soğuk koruma solüsyonları ile organların vücut dışında uzun saatler korunabilmelerini ve uzak mesafelere transferini sağlayan uygulamalar, canlıdan canlıya karaciğer transplantasyonu uygulamaları, venöz ve arteriyal greft kullanımları ile safra yolları

güvenliğini sağlayan stent teknolojileri gibi cerrahi gelişmeler yaşandı (39,44-47). Eş zamanlı olarak immünsupresyon tedavilerinde, kanama pıhtılaşma sisteminin anlaşılmasında ve koagülopati tedavisinde yaşanan önemli gelişmeler de karaciğer transplantasyonunun yaygınlaşmasına ve güvenilirliğine katkıda bulundu (48-51).

Tüm bu umut verici gelişmelere rağmen, cerrahinin doğası gereği, canlıdan ya da kadavradan alınan organın oksijenasyonuna geçici olarak ara verilmesi, yeniden revaskülarize edilmesi ve hatta cerrahi sırasında yaşanabilecek birtakım komplikasyonlar ve bunlara bağlı düşük debi maruziyeti, İR hasarı ile sonuçlanır. Ne yazık ki iskemi ve dolayısıyla İR hasarını tamamen ortadan kaldırmak henüz mümkün değildir.

4.2. Uzak Organ İskemik Önkoşullama

Bir organ ya da bir dokunun uzun süreli ve geri dönüşümsüz hasar yaratabilecek bir iskemik süreçten geçeceği cerrahilerde, uzun süreli iskemi öncesi arter klempajı ya da turnikeleme uygulamaları ile kısa süreli ve geri dönebilir iskemi oluşturularak, organ ya da dokunun iskemik hasara hazırlanmasına 'İskemik Önkoşullama' (İÖ) adı verilir (16). Bu uygulama başta kardiyovasküler ve ortopedik cerrahiler olmak üzere, batın içi cerrahiler ve organ transplantasyon cerrahileri gibi çeşitli cerrahilerde başarı ile kullanılmıştır (17,19,22-26).

Kısa süreli ve geri dönebilir iskeminin uygulanacağı dokunun, uzun süreli ve geri dönüşümsüz iskemi geçirecek organ veya dokudan uzak bir dokuya uygulandığı önkoşullama varyasyonuna ise 'Uzak Organ İskemik Önkoşullama' (UİÖ) adı verilir.

UIÖ'nün, İÖ kadar efektif bir alternatif olarak kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (23,27-31,52-58).

İÖ uygulaması doğrudan ilgili organı besleyen artere manipülasyon (cross-clamp vb.) gerektirir. UIÖ ise doğrudan arter manipülasyonu gerektirmemesi ve noninvasif yöntemlerle uygulanabilmesi sayesinde, arter manipülasyonuna sekonder gelişebilecek arteriyel yetmezlik ve empolizasyon risklerini de bertaraf eder (26-29). Ayrıca, hedef organın total iskemisi süresini uzatmaması ve cerrahinin her aşamasında uygulanabilmesi gibi bazı avantajları da bulunur.

4.3. Uzak Organ İskemik Önkoşullama Etki Mekanizması

UIÖ'nün etki mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte, etkilerini açıklamaya yönelik başlıca üç hipotez vardır. Bunlar; UIÖ uygulanan dokudan iskemiye cevaben dolaşıma salınan humoral mediatörlerin etkileri, sistemik inflamatuvar yolakların baskılanıp antiinflamatuvar yolakların tetiklenmesi ve son olarak iskemik dokudan gelen sinirsel uyarının diğer organları etkilemesidir (59-61).

Humoral mediatörlerin etkisini savunan teori, Dickson ve diğerlerinin UIÖ'ya maruz bıraktıkları bir tavşandan aldıkları plazmanın, başka bir tavşanda miyokardiyal koruma sağladığının gösterilmesine dayanmaktadır (62). Daha sonra, Shimizu ve diğerleri de, UIÖ uyguladıkları tavşanlar ve insanlardan elde edilen plazma diyalizatının, in vitro ortamda izole perfüze kalp üzerine kardiyoprotektif etkisini göstermişlerdir (63). Ancak ne yazık ki, humoral aracılı korumanın mediatörleri halen tam olarak ortaya konamamıştır.

Bir başka hipotez, UİÖ uygulamasının endojen koruyucu faktörlerin salınımını tetiklediğini ve apoptozu azalttığını ileri sürer (64). Bu mekanizma, inflamatuvar yolakların baskılanıp antiinflamatuvar proteinlerin sentezinin artması ile sonuçlanan bir genomik ve proteomik kaskadın aktiflenmesi ile sağlanır (63,65,66).

Son olarak, UİÖ'nün periferik sinirler üzerinden organlar arası etkileşim yarattığı ileri sürülmektedir ancak bu hipotez henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu hipotez Gho ve diğerlerinin UİÖ'nün kardiyoprotektif etkisini inceledikleri çalışmalarında, bir gangliyon blokeri olan heksametonyumun kardiyoprotektif etki oluşumunu engellediğini göstermelerine dayanmaktadır (67). Daha sonra yapılan çalışmalar da gangliyon blokajı ya da vagotomi gibi uygulamaların UİÖ'yü engellediğini desteklemiştir (68,69).

UİÖ'nün koruyucu etkileri erken ve geç dönem etkiler olmak üzere ikiye ayrılır. Son döngüden sonra 5-30 dakika içinde başlayan "ilk pencere", mevcut proteinlerin modifikasyonu ile adenosin ve bradikinin gibi humoral mediatörlerin salınımı aracılığı ile gerçekleşir. Erken dönem etkilerin ilk 2 saatte en yüksek düzeyde koruyuculuk sağladığı, 3 ila 6 saat içinde ise giderek azaldığı bilinmektedir (61,70).

İlk uyarandan 24 saat sonra ortaya çıkan ve bazen 3 ila 4 gün, hatta daha da uzun süre devam eden geç koruma aşaması ise karmaşık bir genomik ve proteomik tepkidir. Bu 'ikinci pencere', uzun süreli koruma sağlayan antioksidan proteinlerin sentezlenmesi ile oluşur. UİÖ'nün ayrıca dolaşımdaki insan nötrofillerinde proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu değiştirdiği gösterilmiştir (32,63,65,66,71).

İskemik önkoşullamanın etki mekanizmasını anlamaya yönelik araştırmalar devam etmektedir.

4.4. Hücre Hasar Parametreleri ve Glikokaliks Bütünlüğünü Değerlendiren Parametreler

4.4.1 Sistemik inflamatuvar parametreler;

Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa); TNF-alfa proinflamatuvar sitokinlerin en önemlilerinden biridir. Sistemik inflamatuvar reaksiyonun başlamasında primer mediatör olarak görev alır (72). İR hasarında plazma TNF-alfa düzeyinin arttığı gösterilmiştir (8-10). Hem İÖ hem UIÖ uygulamalarının endotelial disfonksiyonu azaltarak başta TNF-alfa olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin iskemik dokulardan salınımını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (28,33).

İnterselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1); Sistemik inflamatuvar yanıt sonucu açığa çıkan sitokinler, ICAM-1 oluşumuna yol açar. ICAM-1, immünoglobulin ailesinden bir adezyon molekülü olup lökositlerin VCAM aracılığı ile endotel hücrelerine bağlanmasında, transendotelial göçlerinde ve parankimal hücre hasarında önemli rol oynar (73). Reperfüzyon sırasında gelişen aşırı ROS üretimi ile ilişkilidir ve karaciğerin İR hasarında da rol aldığı gösterilmiştir (74,75). Literatürde İR hasarının ICAM-1 oluşumunu artırdığını ve bu artışın Kuppfer hücre aktivasyonu ve doku hasarı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (73,76,77).

Hipoksi ile indüklenen faktör-1 (HIF-1); HIF-1 molekülleri, iskemik dokularda hipoksik uyarı ile stabilize olarak aktifleşir. Akut yüksekliği dokuda apoptozun tetiklenmesine; kronik yüksekliği ise dokuya oksijen sunumunu, enerji

metabolizmasını ve apoptozda yer alan çeşitli genlerin transkripsiyonunu düzenleyerek daha sonra gelişen akut hipoksiye adaptasyonu sağlarlar (78,79).

İnterlökin-8 (IL-8): İnflamatuar bir sitokin olan IL-8'in inflamasyona katkısı hücreler elemanların dokuda birikmesi ve damar geçirgenliğinin artması şeklindedir (80-82). Albadawi ve diğerleri, İR üzerine yaptıkları çalışmalarında IL-8'in iskemi sırasında değil ama reperfüzyon sırasında plazmada artış gösterdiğini saptamışlardır (80).

4.4.2 Glikokaliks bütünlüğünü değerlendiren parametreler;

Sindekan-1 (SDC-1): Endotelial glikokaliks bileşenlerinden biri olan SDC-1'm; sepsis, ateroskleroz, akut koroner sendrom, böbrek hastalığı, diyabet vb. endotelial glikokaliks hasarı yaratan pek çok durumda olduğu gibi İR hasarında da plazma düzeyi yükselmektedir (83,84). SDC-1, glikokaliksin 'endotelial yüzey tabakası'nda bulunur ve dökülmesi hiperpermeabilite, uygunsuz lökosit adezyonu ve kılcal damarlarda otoregülasyon kaybı ile sonuçlanır (85).

soluble Vasküler hücre adezyon molekül-1(sVCAM-1): Glikokaliks tabakasında bulunan VCAM, ICAM-1 için bağlanma yüzeyi oluşturarak perivaskülatüre mononükleer hücre infiltrasyonuna aracılık eder (86,87). Yapılan miyokardiyal ve renal İR çalışmalarında, İR hasarı gelişen hasta gruplarında VCAM-1 ölçümlerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (88,89). Plazmada bulunan sVCAM ise, en önemli glikokaliks yıkım ürünlerinden biridir. Glikokaliks hasarını ve hasara bağlı endotelial geçirgenliğin arttığını gösterir (90).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Yerel Etik Kurul'u tarafından onaylanmış olup (Karar No; 2018-9/1), çalışmaya katılacak hastalardan aydınlatılmış onam belgesi alınarak, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Power analiz için referans alınan çalışmada Lin ve diğerleri; önkoşullama sonrası 6. S-saatte IL-8 seviyesini İÖ grubunda $38,2 \pm 7,2$, kontrol grubu da $19,9 \pm 3,8$ bulmuşlardır (34). Bu sonuçlar ışığında, bu çalışmanın alfa 0,05 hata, beta 0,2 hata ile yapılabilmesi için her grupta 9 hastanın çalışmaya dahil edilmesi gerektiğini hesaplandı. Bu nedenle, çalışmaya, olası çalışma dışı kalma ihtimallerini de göz önünde bulundurarak çalışma grubunda 10 hasta, kontrol grubunda 11 hasta olacak şekilde 21 hasta dahil edildi.

Çalışmaya Acıbadem Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nce takip altında olan ve canlıdan canlıya elektif karaciğer transplantasyonu yapılması planlanan, 18 yaşından büyük, ASA (American Society of Anesthesiologists) sınıf III, MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skoru >12 olan 21 hasta dahil edildi. 18 yaşından küçük hastalar, re-transplantasyon ya da acil cerrahi yapılacak hastalar, hepatorenal sendromu ya da hepatopulmoner sendromu olan hastalar, yoğun bakımdan entübe halde cerrahiye alınan ve onam vermeyi kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar kapalı zarf yöntemi ile randomize edilerek gruplara ayrıldı. Uzak organ iskemik önkoşullama

uygulamasý yapılan olgular “Grup I” (UİÖ, n=10), uygulanmayan olgular ise “Grup II” (Kontrol, n=11) olarak adlandırıldı.

5.2 Anestezi Protokolü

Operasyon öncesi, tüm hastalar ameliyathaneye alınarak elektrokardiyografi (EKG) ve periferik kapiller oksijen saturasyonu (SpO₂) monitörizasyonu yapıldı. Hastalara el sırtından 16 G periferik damaryolu açıldı ve İsolYTE-M infüzyonuna başlandı. İntravenöz (İV) midazolam (0,03 mg/kg) ile sedatize edilen hastalara, steril şartlar altında 20 G intravenöz anjioket ile radial arter kanülasyonu yapılarak invaziv arter basıncı (İAB) takibi başlatıldı. Hastalara el sırtından 16 G periferik damaryolu açıldı ve 0,03 mg/kg midazolam ile İV premedikasyon uygulandı, ardından İsolYTE-M infüzyonuna başlandı. Sedatize haldeki hastalara, steril şartlar altında 20 G intravenöz anjioket ile radial arter kanülasyonu yapılarak invaziv arter basıncı (İAB) takibi yapıldı.

Tüm hastalar; lidokain (40 mg İV), propofol (1,5-2 mg/kg İV) ve fentanil (2 µg/kg İV) ile anestezi indüksiyonu sonrasında cisatraküryum (0,2 mg/kg İV) ile kas gevşekliği sağlandıktan sonra orotrakeal yol ile entübe edildi. Endotrakeal entübasyonu takiben tidal volüm 6-8 ml/kg ve ekspiryum sonu karbondioksit basıncı (etCO₂) 30-35 mmHg olacak şekilde frekans 11-13/dak, 0-5 cmH₂O pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) parametreleriyle, basınç kontrollü volüm garantili (PCV-VG) modda mekanik ventilasyona başlandı.

Anestezi idamesi, oksijen (etO₂: %40) / hava karışımı içinde desfluran (MAC 0,9-1) inhalasyonu; kas gevşemesinin devamlılığı ise cisatraküryum (0,1 mg/kg/st İV)

infüzyonu ile sağlandı. Hipotermiyi önlemek için aktif ısıtıcılar ve ısıtılmış İV sıvılar kullanıldı, hastaların santral venöz kan sıcaklıkları takip edildi ve hastaların merkezi vücut sıcaklıklarının 36-37 C° olması hedeflendi. Foley sonda ile üriner kateterizasyon uygulandı ve hastaların idrar çıkışı takip edildi.

Tüm hastalara steril şartlar altında 11-12 Fr 2-3 lümenli diyaliz kateteri ile santral venöz kateterizasyon sağlanarak düzenli santral venöz basınç (SVB) takibi yapıldı. Yine tüm hastalar mevcut sağ internal juguler venöz kateter ve sol femoral artere yerleştirilen 5 Fr termistörlü femoral arter kateterler kullanılarak Pulse Contour Cardiac Output (PiCCO) monitörizasyonu ile takip edildi. PiCCO kateterine ait dinamik ölçümler femoral arter trasesinden ‘nabız kontör analizi’ yapılarak vaka boyunca takip edilirken; statik ölçümler santral kateterden 15 ml soğuk (<8 C°) salin enjekte edilip termodilüsyon eğrisi elde edilerek yapıldı; anestezi indüksiyonu sonrasında, diseksiyon fazı ile anhepatik faz sırasında ve neohepatik faz sonrasında rutin olarak, ayrıca gerek görüldüğü takdirde tekrarlandı.

Hastalardan diseksiyon fazı, anhepatik faz ve neohepatik faz sırasında kontrol amaçlı hemogram, biyokimya, elektrolit ve koagülasyon parametreleri testleri için santral venöz kan örnekleri gönderildi.

Hastaların inotrop dozları ve sıvı replasmanı, ileri hemodinamik monitörizasyon, PiCCO monitörizasyonu ve klinik göstergeler doğrultusunda hedefe yönelik olarak belirlendi. Hemodinamik hedeflerimiz kalp hızı 70-100 atım/dk, ortalama arter basıncı (OAB) >60 mmHg, Stroke volume index (Atım hacmi indeksi, SVI) 40-60 ml/m², Global end diastolic index (Global diyastol sonu indeksi, GEDI) 680-800 ml/m², Extravascular lung water index (Damardışı akciğer sıvı indeksi,

EVLWI) <10 ml/kg ve Cardiac Index (Kardiyak indeks, CI) 5,5-6,5 lt/dk olarak belirlendi. İnotrop ajanlarda içinde ilk tercihimiz noradrenalin (İV 0,5-30 mcg/kg/dk) infüzyonu başlamak oldu; yanıt vermeyen ya da hemodinamik hedeflerimize ulaşamadığımız hastalarda ikinci ajan olarak dopamin infüzyonu (İV 5-20 mcg/kg/dk) başlandı.

Hastalara kan ürünü (eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, kriyopersipitat ve trombosit solüsyonu) ile %20 Human Albumin replasmanları hastanın kliniğine, cerrahi sürece ve takip edilen laboratuvar parametrelerine göre hastanın ihtiyacı doğrultusunda uygulandı.

Hastalara prednizolon (10 mg/kg İV), yarısı anestezi indüksiyonu sırasında, kalan yarısı anhepatik faz sırasında olacak şekilde bölünmüş dozlar halinde uygulandı. Ayrıca tüm hastalara İR hasarını azaltmak amaçlı anhepatik faz sırasında ve neohepatik faz öncesi vitamin C (1000 mg İV), asetilsistein (600 mg İV) ve magnezyum (10-15 mg/kg İV) infüzyon şeklinde uygulandı.

Hastaların hemodinamik verileri 15 dakikalık aralıklarla kaydedildi. Diseksiyon, anhepatik ve neohepatik fazların ortalama süreleri hesaplanıp, her cerrahi faz kendi içinde 3 eşit döneme ayrılarak her dönemin ortalamaları alındı, daha sonra bu data kullanılarak her faz için hemodinamik verilerin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı.

Hastaların vaka boyunca alınan kan gazı ölçümleri, turnike uygulamasından anhepatik faz başlangıcına kadar geçen süre, anhepatik faz süresi, nakledilen karaciğerin sıcak ve soğuk iskemi süreleri ile toplam cerrahi süre; postoperatif sıvı

dengesi ve cerrahi komplikasyonlar kaydedildi. Ayrıca, peroperatif ölçülen ve intraoperatif kontrol amaçlı gönderilen hemogram, biyokimya, elektrolit ve koagülasyon parametreleri testlerinin sonuçları kaydedildi.

5.3 Cerrahi Protokol

Alıcılarda hepatektomi, vena cava'yı koruyan “piggy back” tekniği ile gerçekleştirildi. Hilus diseksiyonu, hiler yapılarının mümkün olduğunca uzun olmasını sağlamak için “hiler plakası” seviyesinde başlatıldı. Önce sol hepatik arter, sonra segment 4 (orta) hepatik arter diseke edildi. Hepatik arter dalları ile sağ ve sol hepatik kanallar ayrı ayrı diseke edilerek karaciğer dokusunda ayrıştırıldılar. Son olarak portal venin soyulup dallarının sadeleştirilmesi ile hepatoduodenal diseksiyon tamamlandı.

Ardından, kaudat lob çıkarıldı ve tüm kısa hepatik venler ile hepatokaval ligament diseke edildi. Sağ hepatik ven askıya alındıktan sonra, sol lob ve sol hepatik ven orta hepatik ven bağlantısına kadar serbestleştirildi. Son aşamada, donör karaciğerinin hazır olduğu doğruladıktan sonra, portal ven ve hepatik venler de diseke edildi ve hepatektomi tamamlandı.

Donör karaciğerin transplantasyonu sırasında, hepatik ven anastomozu, hemodinamik stabilizasyonu ve böbrek fonksiyonlarını korumak için, mümkün olduğunca total inferiyor vena cava klempajından kaçınarak, parsiyel inferiyor vena cava klempajı ile tamamlandı.

Sağ lob transplantasyonunda; orta hepatik ven ve sol hepatik ven ağızları kapatılmasından sonra, sağ hepatik venin ağızı anastomoza hazırlandı ve hepatik ven anastomozu gerçekleştirildi. Sol lob transplantasyonu yapılacak hastalarda ise, sağ lobdan farklı olarak sağ hepatik ven ağızı kapatıldı ve anastomoz için orta hepatik ven ve sol hepatik ven ağızları hazırlanarak hepatik ven anastomozu yapıldı.

Alıcının portal veni anastomoz için hazırlandıktan sonra, uçtan uca portal ven anastomozunu tamamladı, hepatik ven klempleri açılarak hemostaz kontrol edildi ve hemodinamik stabilizasyonun sağlandığından emin olunduktan sonra, portal klempler açılarak reperfüzyon sağlandı.

Hepatik arter anastomozu için kullanılacak arter yerleşimine, çap uyumuna, morfolojiye ve akış özelliklerine göre seçildikten sonra mikrocerrahi yöntem kullanılarak anastomoz yapıldı. Arter anastomozunun tamamlanmasının ardından, hepatik ve portal ven akımları hepatik Doppler ultrasonografi ile değerlendirildi.

Biliyer anastomoz mümkün olan her durumda uç uca anastomoz tekniği ile gerçekleştirildi, ancak alıcının safra kanallarının uygun olmadığı durumlarda hepatikojejunostomi tercih edildi. Biliyer anastomoz tamamlandıktan sonra, anastomozdan safra kaçağı olmadığı ve ana safra yolunun distalinde engel bulunmadığı kontrol edilerek cerrahi tamamlandı.

5.4 Uzak Organ İskemik Önkoşullama Uygulaması

Grup I (UIÖ) hastaların sağ alt ekstremitelerine ortopedik turnike bağlanarak ve anhepatik faz başlamadan 30-90 dakika öncesinde; aralarda 3 dakika bekleme süreleri olan 3 dakikalık 3 periyot halinde; turnike basıncı sistolik arter basınının %25 üstünde, ya da 250 mmHg olacak şekilde şişirilip beklendi. Üç dakika süren 3 turnike uygulaması sonrası UIÖ'nün sağlanmış olduğu kabul edildi.

Grup II kontrol grubu olup, bu hastalara ilave herhangi bir uygulama yapılmadı.

5.5 Kan Örnekleri

Hem sistemik inflamasyon parametreleri hem de glikokaliks bütünlüğünü değerlendiren parametrelerin değerlendirilmesi için; her iki hasta grubundan, anestezi indüksiyonundan hemen sonra (T0), yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabulü sırasında (T1) ve YBÜ takibinin 6. saatinde (T2) 10 ml santral venöz kan örneği alındı ve Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Atakent Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda 5000 rpm ile 5 dakika santrifüj edilerek plazmalarına ayrıldıktan sonra -4 C°'de muhafaza edildi.

Örneklemin tamamlanmasının ardından, alınan tüm plazma örnekleri; tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), interselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1), hipoksi ile indüklenen faktör-1 (HIF-1), interlökin-8 (IL-8), sindekan-1 (SDC-1) ve solübl Vasküler hücre adezyon molekül-1(sVCAM-1) ölçümleri yapılmak üzere, soğuk zincir altında İstanbul Üniversitesi Biyoloji Fakültesi Biyokimya Laboratuvarına gönderildi.

TNF-alfa, ICAM-1, HIF-1, IL-8, SDC-1 ve sVCAM-1 ölçümleri ticari ELİSA kitleri ile yapıldı (Eastbiopharm-UK). Hemodilüsyona bağlı ölçüm hatalarını engellemek için tüm ölçümler plazma protein düzeyleri ile doğrulandı.

5.6 Postoperatif Takip

Cerrahi bitiminde tüm hastalar entübe halde YBÜ'ne devredildiler. Ağrı gereksinimi olan hastalara 0,05-0,1 mg/kg dozda morfin (0,05-0,1 mg/kg İV) uygulandı. Hastalar ekstübasyona hazır olana kadar Basınç Destekli Solunum (PSV) modunda; %50 FiO₂, 0-5 cmH₂O PEEP, 10 cmH₂O basınç desteği, -2 cmH₂O tetik duyarlılığı, 6 /dk kurtarıcı soluk hızı ile ventile edildiler.

Hastalar ventilatörden ayrılma kriterlerini yerine getirdiklerinde ekstübe edildiler. Ekstübasyon kriterleri hastanın bilincinin açık ve koopere, hemodinamisinin stabil (intraoperatif hemodinamik hedef aralığında ve inotrop ihtiyacı yok), kas gücünün derlenmiş (5 saniye baş kaldırma ya da el sıkma), solunun eforunun yeterli (solunum hızı 10-14 soluk/dk, tidal volüm >8 ml/kg), kanama miktarının <200 ml/saat ve vücut sıcaklığının 36-37 C° aralığında olması olarak belirlendi. Bu kriterleri sağlayamayan ve postoperatif ilk 6 saat içinde ekstübe olamayan hastalarda 'uzayan weaning' komplikasyonu varlığı kabul edildi. Noninvasiv mekanik ventilasyon (NIMV) ihtiyacı değerlendirilirken hemodinamik instabilite, desaturasyon (FiO₂ %50 iken SpO₂ <%92), solunun işi artışı, PaO₂/FiO₂ oranında düşme ve akciğer grafisinde ateletatik alan artışı parametreleri değerlendirildi.

Tüm hastaların; postoperatif ilk 6 saat, 30. ve 90. gün içinde gelişen komplikasyonları, YBÜ'nde ve hastanede kalış süreleri ile morbidite ve mortaliteleri,

ayrıca postoperatif ilk 6 saatte kontrol amaçlı gönderilen hemogram, biyokimya, elektrolit ve koagülasyon parametreleri, kan gazı ölçümleri ile preoperatif, neohepatik ve postoperatif 6. Saat, 3. gün ve 7. gün AST ve ALT değerleri kaydedildi.

5.7 İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı (91). Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, Standart Hata, Frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact test ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Veri setlerinin normal dağılıma uygunluğunun testinin ardından; aynı grubun farklı zaman noktalarının karşılaştırılması için Repeated Measures ANOVA- post hoc testi, farklı grupların aynı zaman noktasındaki karşılaştırılması için Unpaired-t testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

5.8 Maddi Destek

Bu çalışma Dr. Melis Tosun Canlı'nın uzmanlık tezi olarak Acıbadem Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na (ABAPKO) sunulmuş ve çalışma ABAPKO tarafından Karar No: 2019/01/02 ile desteklenmiştir.

6. BULGULAR

Bu çalışma, yaşları 25 ile 68 arasında değişen, 10'u (%47,6) erkek, 11'i (%52,4) kadın olmak üzere toplam 21 hasta üzerinde yapılmıştır. Yaş ortalaması $49,14 \pm 1,33$ 'tür. Hastalar Grup I (UiÖ; n=10) ve Grup II (Kontrol; n=11) olmak üzere iki grup altında değerlendirilmiştir.

Tablo 1: Grupların Demografik Özellikler Açısından Değerlendirilmesi

	Grup I (UiÖ)	Grup II (Kontrol)	p
Yaş (yıl) $_{Ort \pm SS}$	56,90 \pm 13,58	44,82 \pm 12,10	¹ 0,122
BKİ (kg/m ²) $_{Ort \pm SS}$	26,38 \pm 5,59	25,23 \pm 4,97	¹ 0,623
MELD skoru $_{Ort \pm SS}$	18,8 \pm 7,94	19,82 \pm 9,71	¹ 0,797
Cinsiyet $_n$ (%)			
Erkek	6 (%60)	4 (%36,4)	² 0,395
Kadın	4 (%40)	7 (%63,6)	

¹Student's t test

²Fisher's Exact Test

BKİ; Beden Kitle İndeks MELD skoru: 'model for end-stage liver disease' skoru

Gruplar arasında yaş, beden kitle indeksi, MELD skoru ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$). (Tablo 1)

Tablo 2: Grupların Transplantasyon Etiyolojileri Açısından Değerlendirilmesi

	Grup I (UİÖ)	Grup II (Kontrol)	Total	p
Transplantasyon Etiyolojisi <i>n</i> (%)				0,188
Alkolik siroz	2 (%20)	1 (%9,1)	3 (%14,3)	
Budd Chiari	0 (%0)	3 (%27,3)	3 (%14,3)	
Hemokromatozis	1 (%10)	1 (%9,1)	2 (%9,5)	
Hepatit B	3 (%30)	1 (%9,1)	4 (%19)	
Hepatit C	1 (%10)	1 (%9,1)	2 (%9,5)	
Kriptojenik siroz	1 (%10)	1 (%9,1)	2 (%9,5)	
Lipid depo hastalığı	0 (%0)	1 (%9,1)	1 (%4,8)	
Otoimmün hepatit	1 (%10)	1 (%9,1)	2 (%9,5)	
Hepatit C zemininde hepatoselüler karsinom	1 (%10)	1 (%9,1)	2 (%9,5)	

Mann whitney U test

Gruplar arasında transplantasyon etiyojisi dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo 2)

Tablo 3: Hemodinamik Verilerin ve İnotrop İlaç Kullanımının Diseksiyon, Anhepatik ve Neohepatik Fazlarda Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

		Grup I (UİÖ)	Grup II (Kontrol)	p	
KH (atım/dk) $_{Ort\pm SS}$	Diseksiyon	76,63±13,1	81,79±15,76	¹ 0,428	
	Anhepatik	79,93±16,42	85,64±18,13	¹ 0,461	
	Neohepatik	83,43±10,82	86,21±14,68	¹ 0,630	
OAB (mmHg) $_{Ort\pm SS}$	Diseksiyon	81,53±11,34	75,06±8,83	¹ 0,159	
	Anhepatik	83,47±11,81	76,76±8,87	¹ 0,155	
	Neohepatik	77,6±7,33	75,88±4,84	¹ 0,529	
SVB (mmHg) $_{Ort\pm SS}$	Diseksiyon	12,33±3,02	11,18±3,8	¹ 0,455	
	Anhepatik	10,63±3,98	10,24±3,28	¹ 0,808	
	Neohepatik	13,03±4,11	12,61±2,75	¹ 0,781	
VS (C°) $_{Ort\pm SS}$	Diseksiyon	36,05±0,27	36,15±0,39	¹ 0,509	
	Anhepatik	35,07±3,92	35,09±3,63	¹ 0,989	
	Neohepatik	36,26±0,33	36,24±0,34	¹ 0,889	
SpO ₂ (%) $_{Ort\pm SS}$ (medyan)	Diseksiyon	99,23±1,22 (99,5)	97,85±3,83 (99)	² 0,182	
	Anhepatik	95,8±10,48 (99,7)	96,15±9,85 (99,7)	² 1,000	
	Neohepatik	98,77±1,4 (99)	96,55±8,88 (99,7)	² 0,565	
İnotrop ilaç kullanımı $_n$ (%)		Grup I	Grup II	Total	
	Noradrenalin infüzyonu	9 (%90)	10 (%90,9)	19 (%90,5)	³ 1,000
	Noradrenalin + Dopamin infüzyonu	1 (%10)	1 (%9,1)	2 (%9,5)	

¹Student's t test

²Mann Whitney U test

³Fisher's Exact Test

KH; Kalp Hızı

OAB; Ortalama Arter Basıncı

SVB; Santral Venöz Basınç

VS; Vücut Sıcaklığı

SpO₂; Periferik Oksijen Saturasyonu

Gruplar arasında diseksiyon, anhepatik ve neohepatik fazlarda, hemodinamik veriler ve inotrop ilaç kullanımları (tek başına noradrenalin ya da noradrenalin ile birlikte dopamin infüzyonu) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p>0,05). (Tablo 3)

Tablo 4: Grupların Peroperatif Özellikleri Açısından Değerlendirilmesi

	Grup I	Grup II	Total	p
	(UiÖ)	(Kontrol)		
Anhepatik faz (dk) <i>ort±ss</i>	79,8±30,44	63,64±28,05	71,33±29,65	¹ 0,797
Sıcak iskemi süresi (dk) <i>ort±ss (medyan)</i>	3,7±2,16 (2,5)	1,82±0,6 (2)	2,71±1,79 (2)	¹ 0,221
Soğuk iskemi süresi (dk) <i>ort±ss</i>	66,9±16,08	63,91±21,87	65,33±18,92	² 0,012*
Cerrahi süre (dk) <i>ort±ss</i>	441,4±84,21	461,82±44,85	452,1±65,62	¹ 0,727
Postoperatif sıvı dengesi (ml) <i>ort±ss</i>	4451±1852,25	3358,18±3030,4	3878,57±2539,39	¹ 0,491
YBÜ kalış süresi (gün) <i>ort±ss (medyan)</i>	1,3±0,48 (1)	2,45±2,3 (2)	1,9±1,76 (1)	¹ 0,337
Hastanede kalış süresi (gün) <i>ort±ss</i> (medyan)	17,80±9,94 (17)	16,82±6,64 (15)	17,28±8,17 (15)	² 0,972

¹Student's t test²Mann whitney U test

*p<0,05

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

Gruplar arasında anhepatik faz süresi, sıcak ve soğuk iskemi süresi, cerrahi süre, postoperatif sıvı dengesi, hastanede ve YBÜ'nde kalış süresi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p>0,05). (Tablo 4) Grup I'in soğuk iskemi süresi, Grup II'den istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (p:0,012; p<0,05). (Tablo 4) Grup I'de turnike uygulamasında anhepatik faz başlangıcına kadar geçen süre 30 ile 69 dakika arasında değişmekte olup, ortalaması 42,60±12,61 dakikadır.

Tablo 5: Arteriyel Kan Gazı ve PiCCO Parametrelerinin Diseksiyon, Anhepatik ve Neohepatik Fazlarda Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

		Grup I (UİÖ)	Grup II (Kontrol)	p
pH	Diseksiyon	7,4±0,07	7,38±0,07	¹ 0,520
	Anhepatik	7,39±0,04	7,39±0,07	¹ 0,979
	Neohepatik	7,39±0,05	7,36±0,07	¹ 0,306
PaCO ₂ (mmHg) <i>Ort±SS</i>	Diseksiyon	35,18±4,29	33,91±3,42	¹ 0,460
	Anhepatik	35,29±3,71	32,46±5,13	¹ 0,168
	Neohepatik	35,63±3,78	35,05±6,01	¹ 0,795
PaO ₂ (mmHg) <i>Ort±SS</i>	Diseksiyon	213,29±55,51	184,9±73,03	¹ 0,332
	Anhepatik	215,36±59,81	212,72±50,01	¹ 0,913
	Neohepatik	165,98±59,47	181,47±55,71	¹ 0,545
BE <i>Ort±SS</i>	Diseksiyon	-2,87±4,01	-4,66±2,9	¹ 0,251
	Anhepatik	-3,3±2,16	-4,9±2,81	¹ 0,163
	Neohepatik	-3,44±2,12	-5,62±1,2	¹ 0,009*
Laktat (mEq/L) <i>Ort±SS</i>	Diseksiyon	2,14±0,89 (2,1)	3,94±3,67 (2,7)	² 0,098
	Anhepatik	3,99±1,5 (3,7)	5,64±4,23 (3,8)	² 0,573
	Neohepatik	4,79±2,5 (4,3)	6,92±4,85 (5,5)	² 0,481
SVI (ml/m ²) <i>Ort±SS</i>	Diseksiyon	50,3±10,97	53,45±12,63	¹ 0,550
	Anhepatik	52±16,21	51,73±10,63	¹ 0,964
	Neohepatik	57±8,26	63,45±11,62	¹ 0,163
GEDI (ml/m ²) <i>Ort±SS</i>	Diseksiyon	750,3±159,57	669,73±147,64	¹ 0,244
	Anhepatik	655±122,72	611,45±138,47	¹ 0,457
	Neohepatik	660,9±179,49	656,73±112,88	¹ 0,949

Tablo 5 (devam): Arteriyel Kan Gazı ve PiCCO Parametrelerinin Diseksiyon, Anhepatik ve Neohepatik Fazlarda Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

SVRI (dyn*s/cm ⁵ *m ²)	Diseksiyon	1737,6±748,15 (1564,5)	1410,64±589,15 (1310)	² 0,324
	Anhepatik	1762,2±567,3 (1513,5)	1769,09±873,98 (1484)	² 0,526
	Neohepatik	1153,5±211,76 (1219,5)	1214,73±488,45 (952)	² 0,622
ELWI (ml/kg)	Diseksiyon	10,4±2,01	10,45±3,45	¹ 0,965
	Anhepatik	8,9±1,66	8,64±2,5	¹ 0,778
	Neohepatik	9,5±1,84	9,82±2,23	¹ 0,727
CI (L/dk/m ²)	Diseksiyon	4,05±1,71	4,2±1,21	¹ 0,816
	Anhepatik	3,94±1,13	4,51±1,37	¹ 0,318
	Neohepatik	4,86±0,91	5,34±1,55	¹ 0,396

PiCCO: Pulse Contour Cardiac Output

PaCO₂: Arteriyel parsiyel karbondioksit basıncı, PaO₂: Arteriyel parsiyel oksijen basıncı

BE: Baz Excess, SVI: Stroke Volume Index, GEDI: Global End Diastolic Index

SVRI: Stroke Volume Resistance Index, ELWI: Extravascular Lung Water Index, CI: Cardiac Index

¹Student's t test

²Mann Whitney U test

*p<0,05

Gruplar arasında diseksiyon, anhepatik ve neohepatik fazlarda, arteriyel kan gazı ölçümleri ve PiCCO parametreleri ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p>0,05). (Tablo 5) Grup II'in neohepatik faz BE değerleri, Grup I'den istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur (p:0,009; p<0,05). (Tablo 5)

Tablo 6: Hepatik Enzimlerin Preoperatif, Anhepatik ve Postoperatif 6.saat Zaman Noktalarında Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

		Grup I (UİÖ)	Grup II (Kontrol)	p
ALT (U/L) <i>Ort±SS (medyan)</i>	Preoperatif	59,9±44,93 (38,5)	39,91±26,07 (33)	0,307
	Neohepatik	138,2±64,77 (134,5)	147,36±61,95 (153)	0,526
	Postop 6.saat	202,9±77,89 (215)	245,27±139,56 (232)	0,622
	3.gün	186,4±75,72 (175)	327,73±337,05 (196)	0,438
	7.gün	133,5±79,11 (115)	144,91±88,68 (129)	0,888
AST (U/L) <i>Ort±SS (medyan)</i>	Preoperatif	65,8±42,92 (47)	57,91±28,43 (46)	0,916
	Neohepatik	165,9±64,68 (171)	185,91±50,73 (171)	0,503
	Postop 6.saat	204,9±78,38 (205)	234,36±135,12 (232)	0,972
	3.gün	77,9±21,89 (77,5)	128,27±135,91 (98)	0,418
	7.gün	64,1±56,04 (47)	44,73±13,53 (47)	0,805

Mann Whitney U test

ALT; Alanin Aminotransferaz

AST; Aspartat Aminotransferaz

Gruplar arasında preoperatif, neohepatik, postoperatif 6.saat, 3. gün ve 7. gün ALT ve AST düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0.05$). (Tablo 6)

Tablo 7: Grupların Postoperatif İlk 6 Saat, 30 Gün ve 90 Gün Komplikeasyonları ile 90 Gün Mortalite Parametreleri Açısından Değerlendirmesi

		Grup I (UİÖ)	Grup II (Kontrol)	Toplam	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
İlk 6 saat komplikeasyonlar	Var	2 (%20)	5 (%45,5)	7 (%33,3)	0,361
	Yok	8 (%80)	6 (%54,5)	14 (%66,7)	
Postoperatif 30 gün komplikeasyonlar	Var	1 (%10)	3 (%27,3)	4 (%19)	0,586
	Yok	9 (%90)	8 (%72,7)	17 (%81)	
Postoperatif 90 gün komplikeasyonlar	Var	7 (%70)	7 (%63,6)	14 (%66,7)	1,000
	Yok	3 (%30)	4 (%36,4)	7 (%33,3)	
Postoperatif 90 gün mortalite	Var	2 (%20)	0 (%0)	2 (%9,5)	0,214
	Yok	8 (%80)	11 (%100)	19 (%90,5)	

Fisher's Exact test

Tablo 7.1: Grupların Postoperatif İlk 6 Saat, 30. Gün ve 90. Gün Komplikasyonları ile 90. Gün Mortalite Parametrelerinin Dağılımı

		Grup I (UİÖ)	Grup II (Kontrol)	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
İlk 6 saat komplikasyonlar (n=7)	Hemodinamik instabilite	0 (%0)	1 (%20)	1 (%14,3)
	Hemodinamik instabilite+Aritmi	1 (%50)	0 (%0)	1 (%14,3)
	Hemodinamik instabilite+Uzayan weaning	0 (%0)	1 (%20)	1 (%14,3)
	Hipertansiyon	1 (%50)	0 (%0)	1 (%14,3)
	Kanama Revizyonu	0 (%0)	1 (%20)	1 (%14,3)
	Plazmaferez ihtiyacı	0 (%0)	1 (%20)	1 (%14,3)
	Postop NİMV ihtiyacı	0 (%0)	1 (%20)	1 (%14,3)
Postop 30 gün komplikasyonlar (n=4)	Diyaliz ihtiyacı	0 (%0)	1 (%33,3)	1 (%25)
	Diyaliz ihtiyacı+ Kanama	1 (%100)	0 (%0)	1 (%25)
	Kanama	0 (%0)	2 (%66,7)	2 (%50)
Postop 90 gün komplikasyonlar (n=14)	Enfeksiyon	0 (%0)	1 (%14,3)	1 (%7,1)
	Enfeksiyon+ Rejeksiyon	0 (%0)	2 (%28,6)	2 (%14,3)
	Rejeksiyon	0 (%0)	1 (%14,3)	1 (%7,1)
	Safra yolları komplikasyonu	3 (%42,9)	1 (%14,3)	4 (%28,6)
	Safra yolları komplikasyonu+Enfeksiyon	2 (%28,6)	1 (%14,3)	3 (%21,4)
	Safra yolları komplikasyonu+Rejeksiyon	0 (%0)	1 (%14,3)	1 (%7,1)
	Trombotik komplikasyon	1 (%14,3)	0 (%0)	1 (%7,1)
Postop 90 gün mortalite (n=2)	Biliyer sepsis	2 (%100)		2 (%100)

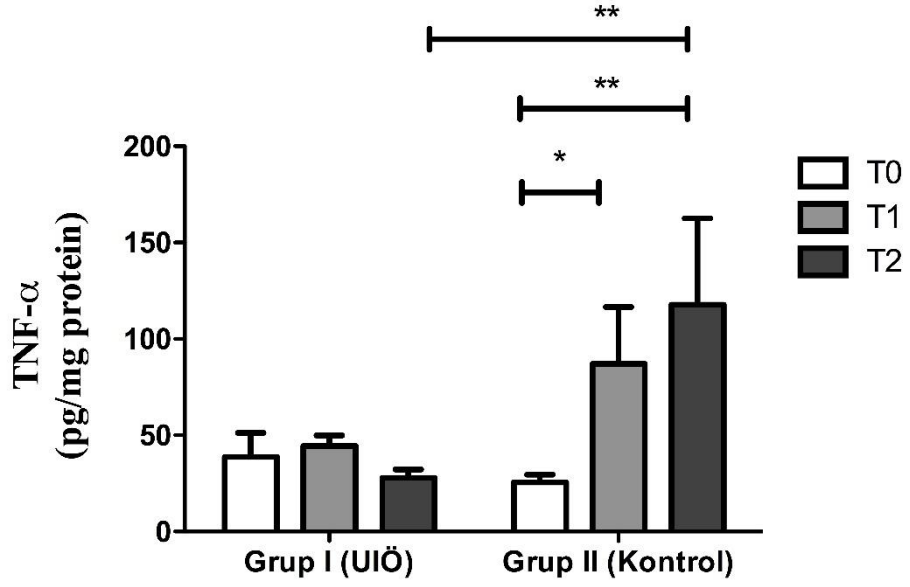
NİMV: Noninvasiv Mekanik Ventilasyon

Gruplar arasında postoperatif ilk 6 saatlik komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 7). Birer olguda (%14,3) hemodinamik instabilite, hemodinamik instabilite ve eşlik eden aritmi, hemodinamik instabilite ve eşlik eden uzayan weaning, hipertansiyon, kanama revizyonu, plazmaferez ihtiyacı ve postoperatif NİMV ihtiyacı komplikasyonları görülmüştür (Tablo 7.1).

Gruplar arasında postoperatif 30 günlük komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 7). Birer olguda (%25) diyaliz ihtiyacı, diyaliz ihtiyacı ve eşlik eden kanama ve 2(%50) olguda kanama komplikasyonları görülmüştür (Tablo 7.1).

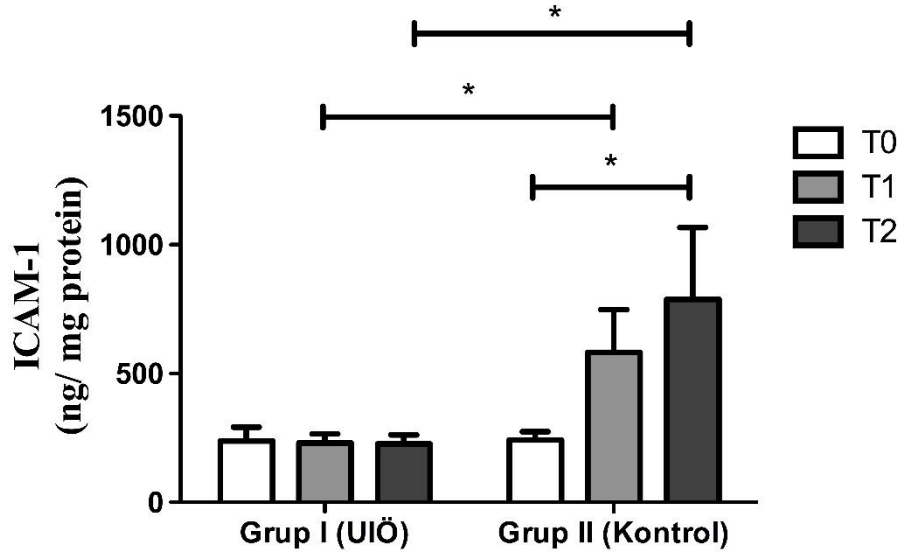
Gruplar arasında postoperatif 90 günlük komplikasyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 7). Birer olguda (%7,1) enfeksiyon, rejeksiyon, safra yolları komplikasyonu ve eşlik eden rejeksiyon, trombotik komplikasyon, trombotik komplikasyon ve eşlik eden rejeksiyon; 2 (%14,3) olguda enfeksiyon ve eşlik eden rejeksiyon; 3 (%21,4) olguda safra yolları komplikasyonu ve eşlik eden enfeksiyon ve 4 (%28,6) olguda safra yolları komplikasyonu görülmüştür (Tablo 7.1).

Hastaların postoperatif ilk 30 günlük takiplerinde hiçbir hastada mortalite görülmemiştir. Gruplar arasında postoperatif 90 günlük mortalite görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 7). Mortalite ile sonuçlanan 2 olguda, mortalite nedeni biliyer sepsis olmuştur (Tablo 7.1).



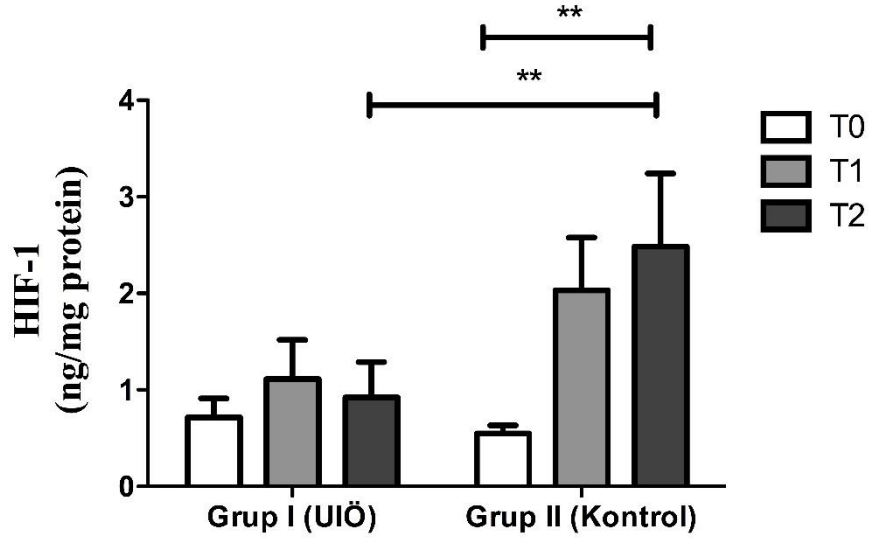
Grafik 1: Plazma Protein Düzeyi ile Doğrulanmış Plazma TNF-alfa Düzeyinin Grup İçi ve Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Plazma TNF-alfa düzeyi, T2 zaman noktasında, Grup II'de Grup I'e göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$). Aynı zamanda, plazma TNF-alfa düzeyi, Grup II'de T1 ve T2 zaman noktalarında, T0 zaman noktasına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p < 0,05$; $p < 0,01$)



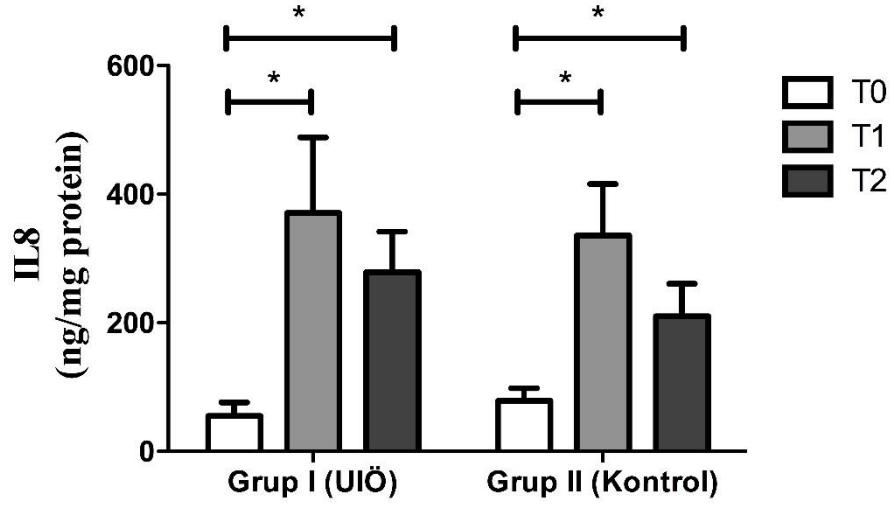
Grafik 2: Plazma Protein Düzeyi ile Doğrulanmış Plazma ICAM-1 Düzeyinin Grup İçi ve Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Plazma ICAM-1 düzeyi, T1 ve T2 zaman noktalarında, Grup II'de Grup I'e göre, aynı zaman noktalarında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p < 0,05$, $p < 0,05$). Aynı zamanda, plazma ICAM-1 düzeyi, Grup II'de T2 zaman noktasında, T0 zaman noktasına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$)



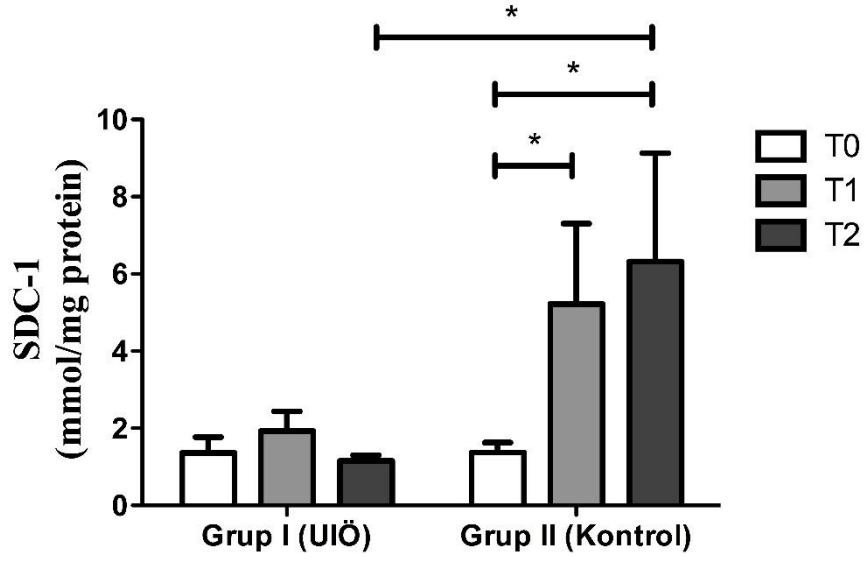
Grafik 3: Plazma Protein Düzeyi ile Doğrulanmış Plazma HIF-1 Düzeyinin Grup İçi ve Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Plazma HIF-1 düzeyi, T2 zaman noktasında, Grup II'de Grup I'e göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$). Aynı zamanda, plazma HIF-1 düzeyi, Grup II'de T2 zaman noktasında, T0 zaman noktasına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$)



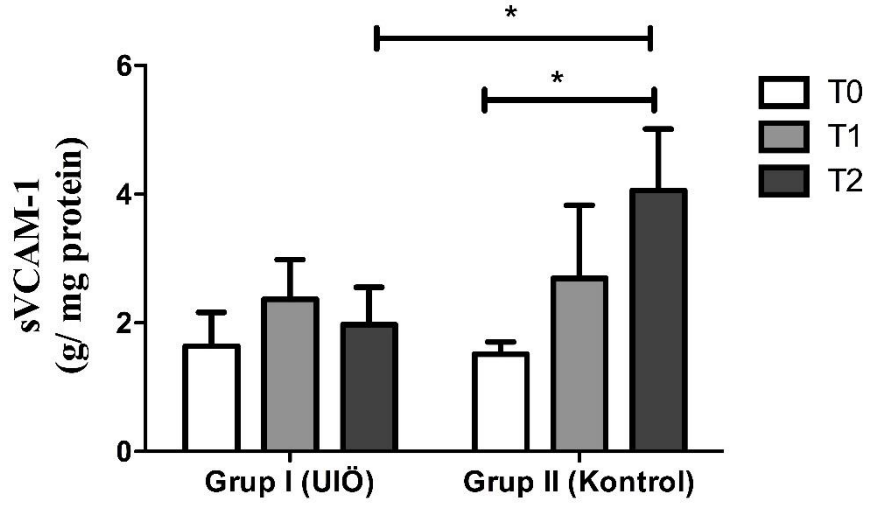
Grafik 4: Plazma Protein Düzeyi ile Doğrulanmış Plazma IL-8 Düzeyinin Grup İçi ve Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Plazma IL-8 düzeyi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiyor olup; Grup I'de T1 ve T2 zaman noktalarında T0'a göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p < 0,05$, $p < 0,05$). Benzer şekilde Grup II'de de T1 ve T2 zaman noktalarında T0'a göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p < 0,05$, $p < 0,05$).



Grafik 5: Plazma Protein Düzeyi ile Doğrulanmış Plazma SDC-1 Düzeyinin Grup İçi ve Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Plazma SDC-1 düzeyi, T2 zaman noktasında, Grup II'de Grup I'e göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Aynı zamanda, plazma SDC-1 düzeyi, Grup II'de T1 ve T2 zaman noktalarında, T0 zaman noktasına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p < 0,05$, $p < 0,05$)



Grafik 6: Plazma Protein Düzeyi ile Doğrulanmış Plazma sVCAM-1 Düzeyinin Grup İçi ve Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Plazma sVCAM-1 düzeyi, T2 zaman noktasında, Grup II'de Grup I'e göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Aynı zamanda, plazma sVCAM -1 düzeyi, Grup II'de T2 zaman noktasında, T0 zaman noktasına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$)

Tablo 8: Sistemik İnflamasyon Parametreleri ve Glikokaliks Bütünlüğünü Değerlendiren Parametrelerin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

		Grup I (UİÖ)	Grup II (Kontrol)	p
TNF-alfa (pg/mg protien) <i>Ort±SE</i>	T0	38,7±12,5	25,5±4	0,837
	T1	44,4±5,5	87,0±29,6	0,470
	T2	27,8±4,3	117,7±44,9	0,002**
ICAM-1 (ng/mg protien) <i>Ort±SE</i>	T0	237,0±53,8	240,8±31,8	0,967
	T1	231,2±34,3	581,8±165,9	0,042*
	T2	227,2±35,2	788,4±278,2	0,010*
HIF-1 (ng/mg protien) <i>Ort±SE</i>	T0	0,7±0,2	0,6±0,1	0,649
	T1	1,1±0,4	2,0±0,5	0,290
	T2	0,9±0,4	2,7±0,7	0,008**
IL-8 (ng/mg protien) <i>Ort±SE</i>	T0	55,4±21	78,8±19,7	0,342
	T1	278,9±117,1	335,8±80,1	0,758
	T2	371,0±63	210,3±50,7	0,536
SDC-1 (mmol/mg protien) <i>Ort±SE</i>	T0	1,4±0,4	1,4±0,3	0,856
	T1	1,9±0,5	5,2±2,1	0,165
	T2	1,2±0,1	6,3±2,8	0,015*
sVCAM-1 (g/mg protien) <i>Ort±SE</i>	T0	1,6±0,5	1,5±0,2	0,457
	T1	2,3±0,6	2,6±1,1	0,607
	T2	1,9±0,6	4,0±1	0,014*

Mann whitney U test

TNF-alfa: Tumor nekrosis faktör-alfa, ICAM-1: İnterselüler adezyon molekül-1

HIF-1: Hipoksi ile indüklenen faktör-1, IL-8: İnterlökin-8

SDC-1: Sindekan-1, sVCAM-1: solübl Vasküler hücre adezyon molekül-1

**p<0,05, **p<0,01*

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

“What does not kill me makes me stronger.” Nietzsche

Bu çalışma, literatürde taradığımız kadarıyla UİÖ uygulamasının canlıdan canlıya karaciğer transplantasyonunda gerçekleştirilmiş tek örneği olup, sistemik inflamatuvar parametreler ile birlikte glikokaliks bütünlüğünü de değerlendiren ilk çalışmadır.

Bu çalışmaya, canlıdan canlıya elektrif karaciğer transplantasyonu yapılacak 21 hasta dahil edilmiş ve hastalar randomize edilerek iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba aralıklı alt ekstremiteye turnikelemesi ile UİÖ uygulaması yapılmış, diğer grup ise kontrol grubu olarak takip edilmiştir. Hastalardan alınan plazma örneklerinde, yukarıda belirtilen sistemik inflamasyon parametreleri ve glikokaliks bütünlüğünü değerlendiren parametreler karşılaştırılmış; UİÖ'nün erken dönemde sistemik inflamatuvar yanıtta ve glikokaliks hasarında azalma sağladığını destekleyen veriler elde edilmiştir. Ancak ne yazık ki, UİÖ'nün biyokimyasal belirteçler üzerinde görülen olumlu etkilerinin kliniğe yansımaları gösterilememiş; gruplar arası erken ve uzun dönem mortalite ve morbiditede, erken ve uzun dönem AST ve ALT değerlerinde, hastanede ve YBÜ'nde kalış sürelerinde fark görülmemiştir.

İR hasarı, doku ya da organın kan akımının durması ve sonrasında yeniden başlatılması sonucu reaktif oksijen türlerinin (ROS) açığa çıkarması ile oluşur. İR hasarını azaltmak ya da tedavi etmek için kabul edilmiş standart bir strateji henüz bulunmamaktadır. İR hasarını engellemeye yönelik olarak, kliniğimizde intraoperatif İV prednizolon, C vitamini, asetilsistein ve magnezyum infüzyonları her hastaya rutin

olarak uygulanmaktadır. Prednizolon dışındaki diğer tedavilerin güvenilirliğine ve İR hasarını azalttıklarına ilişkin kanıtlar bulunmakla birlikte, greft başarısına ve uzun dönem sağ kalıma olan katkıları da henüz kanıtlanmamıştır (92-96).

UİÖ uygulaması için henüz bir standardizasyon getirilmemiştir. Literatürde 3, 5 ya da 10 dakikalık, 3 ila 5 periyotluk uygulamaların alt ya da üst ekstremiteye uygulandığı örneklere rastlanmakla birlikte (2,34,52-59,61,97); bu çalışmada, hasta grubunun trombotik komplikasyonlara yatkınlığını göz önünde bulundurarak sağ alt ekstremiteye bağlanan ortopedik turnike, anhepatik faz başlamadan 30-90 dakika öncesinde, aralarda 3 dakika bekleme süreleri olan 3 dakikalık 3 periyot halinde; turnike basıncı sistolik arter basınının %25 üstünde, ya da 250 mmHg olacak şekilde şişirerek UİÖ uygulaması gerçekleştirildi. Yeterli büyüklükte doku kitlesinin UİÖ'ya maruz kaldığından emin olmak için üst ekstremiteye yerine alt ekstremiteye turnike uygulaması tercih edildi. Uygulamanın zamanlaması UİÖ'nün erken evresinin en yüksek koruyuculuk sağladığı, reperfüzyon sonrası ilk 2 saati içine alacak şekilde seçildi.

Bu çalışmada yer alan sistemik inflamatuvar parametrelerin ve glikokaliks bütünlüğünü değerlendiren parametrelerinin plazmada kalma süreleri en fazla 12-24 saat, ortalama 8 saattir. Çalışmada UİÖ'nün erken koruyucu dönemin etkilerini araştırmıştır. YBÜ takibinin 6. Saatine kadar yapılan takip hem parametrelerin plazmada kaldıkları süre ile uyumlu, hem de UİÖ'nün erken koruyucu dönemini kapsayan niteliktedir. Çalışmada, iki zaman noktasında alınan ölçümlerdeki sonuçlar, literatürdeki benzer çalışmaların trendleri ile uyumludur (12,14,32,34,80,82,98).

Karaciğer transplantasyon cerrahisi, doğası gereği ROS üretiminin yüksek, sistemik inflamatuvar yanıtın gürültülü ve İR hasarı açısından yüksek riskli bir cerrahidir (1). Bu çalışmada, UIÖ'nün sistemik inflamasyon ve glikokaliks üzerine yukarıda belirtilen etkilerini daha iyi gösterebilmek adına, canlıdan canlıya karaciğer transplantasyonu gerçekleştirecek hastalar tercih edilmişti. Araştırdığımız kadarıyla, literatürde kadavradan canlıya karaciğer transplantasyonlarında İÖ ya da UIÖ'nün etkilerini araştıran çalışmalar bulunmakla birlikte; bu etkileri canlıdan canlıya karaciğer transplantasyonlarında araştıran, metodolojik olarak bizim çalışmamıza benzer bir çalışmaya rastlamadık.

UIÖ'nün doğrudan arter manipülasyonu gerektirmemesi ve noninvasif yöntemlerle uygulanabilmesi sayesinde, İÖ yapılması halinde gelişebilecek arteriyel yetmezlik ve empolizasyon riskleri bertaraf edildi. Hiçbir hastada turnikelemeye bağlı postoperatif ekstremitte ağrısı, nörapaksi ya da derin ven trombozu görülmedi. Çalışmanın bulguları ışığında, uyguladığımız UIÖ'nün yeterli olduğu kanısındayız.

Literatürde, İÖ ve UIÖ uygulamalarının farklı cerrahilerde klinik sonuçları ve organ fonksiyonlarını olumlu yönde etkilediğini, ayrıca sistemik inflamatuvar yanıtı baskıladığını destekleyen çalışmalar mevcuttur (2,27-30,52-58). Li ve diğerlerinin açık infrarenal abdominal aort anevrizması tamiri yaptıkları hastalarda UIÖ uygulamasının intestinal ve pulmoner fonksiyonları koruma potansiyeli olduğu gösterilmiştir (28). Dahası, aynı çalışmada, UIÖ uygulanan grupta IL-6, TNF-alfa ve MDA üzerinden sistemik inflamatuvar yanıtın ve lipid peroksidasyonunun baskılandığı saptanmıştır. Rakić ve diğerleri, metastatik kolorektal tümörü olan ve karaciğer metastazektomi cerrahisi planlanan hastalarda hem İÖ ve hem UIÖ'nün etkilerini kontrol grubu ile karşılaştırmışlar; UIÖ'nün patohistolojik bulgular ışığında İR hasarını önlemede ve hepatik sentez fonksiyonlarını korumada İÖ ile benzer etkinlikte ama daha güvenli ve kolay uygulanabilir olduğunu göstermişlerdir (27). Aynı çalışmada,

postoperatif ilk gün AST ve ALT değerleri hem İÖ hem de UIÖ yapılan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu ölçülmüştür.

Yukarıda örnekleri bulunan, İÖ ve UIÖ uygulamalarının faydalarını destekleyen çalışmalara rağmeni, önkoşullamanın bu etkileri halen tam olarak kanıtlanamamıştır. Robertson ve diğerlerinin ortotopik karaciğer transplantasyonu alıcılarında UIÖ'nün fizibilitesinin araştırıldığı çalışmalarında, kadaverik donörden karaciğer transplantasyonu planlanan hastalara UIÖ uygulanmış; UIÖ'nün fizibilitesi gösterilmiş, ancak erken dönem mortalite ve komplikasyonlar, postoperatif 3. gün ölçülen AST ve ALT değerleri üzerine herhangi bir yararı gösterilememiştir (2). Aynı çalışmada, sistemik inflamatuvar yanıtı değerlendiren IL-2, IL-8, IL-10, IL-17A, TNF-alfa ve interferon gama düzeylerinde UIÖ'nün istatistiksel anlamlı bir etkisi görülmezken, yalnızca IL-6'da UIÖ ile azalma görülmüş, ancak bunun klinik ya da inflammatuar etkisi tam olarak yorumlanamamıştır. Cheung ve diğerlerinin, konjenital cerrahi geçirecek pediatrik hasta grubunda yaptıkları UIÖ çalışmalarında, UIÖ uygulamasının klinik yararları gösterildiyse de, erken dönem sistemik inflamatuvar parametrelerin neredeyse hiçbirinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (31). Konari ve diğerlerinin metastatik kolorektal tümör rezeksiyonu ve karaciğer metastazektomi cerrahisi planlanan hastalarda yaptıkları çalışmalarında, UIÖ uygulanan grupta rezeksiyon sonrası karaciğer enzimleri daha düşük düzeyde seyretmiş ve indosiyenin yeşili klirensi bu grupta daha iyi bulunmuş, ancak gruplar arasında patohistolojik fark gösterilememiştir (58).

TNF-alfa sistemik inflamatuvar reaksiyonun başlatılmasında primer mediatör olarak görev alır (72). Plazmada proinflamatuvar sitokinlerin azalması inflamatuvar kaskadın şiddetinin düşük olduğunu gösterir. Literatürde hem İÖ hem de UIÖ uygulamalarının endotelial disfonksiyonu azaltarak, başta TNF-alfa olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin iskemik dokulardan salınımını azalttığını gösteren

çalışmalar mevcuttur (28,33). Peralta ve diğerleri, fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarında İÖ'nün TNF-alfa'yı baskılayarak inflamatuvar hasarı önlediğini öne sürmüşlerdir (33). Sistemik inflamatuvar yanıt sonucu açığa çıkan sitokinlerin ICAM-1 oluşumuna yol açtığı bilinmektedir (73). Sun ve diğerleri; miyokardiyal İR hasarı deneylerinde ICAM-1 düzeyinin iskemi süresi ile ilişkili olduğunu, reperfüzyonun ise ICAM-1 oluşumunda başlı başına bir tetikleyici olduğunu göstermişlerdir (99). Bu çalışmada, Grup I hastalarda TNF-alfa düzeyinin YBÜ takibinin 6. saatinde; ICAM-1 düzeylerinin de YBÜ'ne kabul ve YBÜ takibinin 6. saatlerinde Grup II'ye göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmasına bakarak (sırasıyla, $27,8 \pm 4,3$ pg/mg protien vs. $117,7 \pm 44,9$ pg/mg protien; $p=0,002$, $231,2 \pm 34,3$ ng/mg protien vs $581,8 \pm 165,9$ ng/mg protien; $p=0,042$ ve $227,2 \pm 35,2$ ng/mg protien vs $788,4 \pm 278,2$ ng/mg protien; $p=0,01$), UİÖ uygulamasının sistemik inflamasyonu baskıladığını söylenebilir.

HIF-1 molekülleri, iskemik dokularda hipoksik uyarı ile stabilize olarak aktifleşir. Akut yüksekliği dokuda apoptozun tetiklenmesine neden olurken; kronik yüksekliği ise dokuya oksijen sunumunu ve enerji metabolizmasını düzenleyerek akut hipoksiye adaptasyonu sağlarlar (78,79). Xu ve diğerleri, İÖ'nün geç dönem koruyuculuğunun böbrekler üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, HIF-1'in İÖ uygulanan grupta daha yüksek olduğunu saptamışlar; HIF-1 yüksekliğini İR hasarında koruyucu olarak yorumlamışlardır (25). Ancak bahsi geçen çalışma İÖ'nün geç dönem etkileri araştırıldığı için İÖ protokolleri uzun (30 dakikalık istemi ardından 24 saat reperfüzyon) ve ölçüm zamanları geç göneme aittir (İR sonrası 4. gün). Bu bakımdan Xu ve diğerlerinin, bizim çalışmamızın aksine, HIF-1'in akut değil kronik yüksekliğini yorumladıkları söylenebilir. Amador ve diğerlerinin kadavra karaciğer donörlerine soğuk iskemiden önce İÖ uyguladıkları çalışmalarında, nakledilen karaciğer dokusunda HIF-1 düzeyi kontrol grubunda göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuş, ancak gruplar arasında apoptoz açısından fark gösterilememiştir (100). Bizim çalışmamızda, HIF-1 düzeyi Grup II'de YBÜ takibinin 6. saatinde Grup I'e göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($0,9 \pm 0,4$ ng/mg protien vs

2,7±0,7 ng/mg protien; p=0,008). Biz bu durumu, kontrol grubunda hipoksinin daha şiddetli seyrettiği ve dokuların hipoksiye daha şiddetli yanıt verdiği şeklinde yorumluyoruz. Bu çalışmada elde edilen veriler, kontrol grubundaki HIF-1 yüksekliğinin apopitoz üzerine etkilerini göstermek için yetersizdir. HIF-1'in daha iyi yorumlanması için bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısındayız.

İnflamasyon sırasında yükselen IL-8 düzeyleri, hücrel elemanların dokuda birikmesini ve damar geçirgenliğinin artmasını tetikler (82). Lin ve diğerlerinin, ortopedik hasta grubunda UIÖ'nün İR hasarına bağlı pulmoner foksiyonlara etkisi araştırdıkları çalışmalarında, IL-8 düzeyleri UIÖ uygulanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (34). Ne yazık ki biz çalışmamızda beklentilerimizin aksine, IL-8 düzeylerinde gruplar arası istatistiksel anlamlı fark elde edemedik (p>0,05). Grup içi trendler incelendiğinde, her iki grupta ve hem YBÜ'ne kabul hem de YBÜ takibinin 6. Saatlerinde, IL-8 düzeyinin bazal ölçüme göre istatistiksel anlamlı olarak arttığı görülmüştür (p<0,05). IL-8 inflamasyonun çeşitli basamaklarında yükselen ve çok güçlü kemoatrektan bir sitokindir. Bu artış trendi, UIÖ'nün etkisinin, cerrahi faktöre bağlı gelişen IR'na bağlı oluşan IL-8 artışını baskılamaya yetmediğini düşündürmektedir. Gruplar arasında fark görülememesinin olası diğer nedenleri hasta sayısının kısıtlı olması ve ölçüm zamanlamasının yetersizliğidir. Ancak hasta sayısının power analize göre belirlenmiş olması ve ölçüm zamanlamalarının tüm parametrelerin ortalama plazmada kalış sürelerine göre belirlenmiş olması bu ihtimalleri çürütmektedir.

Glikokaliks hasarının sistemik inflamasyon ilişkili olduğu, hasara bağlı glikokaliks yıkım ürünlerinin plazma konsantrasyonlarının arttığı bilinmektedir (83). Bu çalışmada, inflamatuvar sitokinlerin yanısıra, sistemik doku hasarı belirteci olarak güncel çalışmalarda kullanılmaya başlanan ve plazmada glikokaliks bütünlüğünü değerlendiren Sindekan 1 (SDC-1) ve solübl Vasküler Hücre Adezyon Molekül

1(sVCAM-1) ölçümleri yapılmıştır. Glikokaliks pek çok bileşenden oluşan, çok katmanlı ve jelse bir yapıdan oluşur (101). Çalışmamızda, İR hasarına bağlı oluşan inflamasyonun, glikokaliksin farklı yapı ve tabakalarında, farklı derecelerde tahribat yaratabileceğini düşünerek plazmada birden fazla glikokaliks yıkım ürünü için ölçüm yaptık. Tüm araştırmalarımıza rağmen, literatürde UIÖ etkilerini glikokaliks bütünlüğünü değerlendiren parametreler üzerinden gösteren herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışma, UIÖ'nün glikokaliks bütünlüğünü değerlendiren parametreler üzerinden de gösterilmesi açısından bir ilk teşkil etmektedir. SDC-1 ve sVCAM-1'in, Grup I'de YBÜ takibinin 6. saatinde Grup II'ye göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunması (sırasıyla, $1,2 \pm 0,1$ mmol/mg protien vs $6,3 \pm 2,8$ mmol/mg protien; $p=0,015$ ve $1,9 \pm 0,6$ g/mg protien vs $4,0 \pm 1$ g/mg protien; $p=0,014$), UIÖ uygulanmasının glikokaliks hasarını azalttığını göstermektedir. Sistemik inflamatuvar parametreler ile birlikte değerlendirildiğinde, bu veriler, UIÖ'nün sistemik inflamasyona bağlı doku hasarını azalttığını destekler niteliktedir.

Literatürde, sınırlı sayıda da olsa, İÖ'nün kadavradan karaciğer transplantasyonu cerrahisine etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur (100,102-106). Ne yazık ki bu çalışmaların sonuçları çelişkili olup, bu çelişkili sonuçlar, İÖ uygulamalarının karaciğer transplantasyonlarında rutin kullanımının önerilmesinin önüne geçmektedir. Bu çalışmaların bir kısmında, İÖ'nün postoperatif AST ve ALT değerlerinde azalma sağladığı gösterilmiştir (100,102-104). Jassem ve diğerleri, İÖ uygulamasının nonspesifik immün yanıtı baskıladığını ve alıcının yoğun bakımda kalış süresini azalttığını göstermiş (102); ancak bahsi geçen çalışmaların hiçbirinde İÖ'nün immünolojik faydası tespit edilmemiş, başka herhangi bir klinik faydası veya mortalite üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. Bununla birlikte Koneru ve diğerlerinin kadavradan karaciğer transplantasyonunda İÖ'nün etkilerini inceledikleri ardışık iki çalışmanın ilkinde, İÖ'nün ne aminotransferazlar üzerine ne de klinik herhangi bir faydası görülmezken (105); ikinci çalışmalarında İÖ'nün klinik faydasızlığının yanısıra AST ve ALT değerlerini de artırdığı görülmüştür (106). Robertson ve diğerlerinin ortotopik karaciğer transplantasyonu alıcılarına UIÖ uyguladıkları

çalışmalarında, UIÖ'nün AST ve ALT değerleri, mortalite ya da komplikasyonlar üzerine herhangi bir yararlı etkisi gösterilememiştir (2).

Bu çalışmada, UIÖ'nün gruplar arasındaki erken ve geç dönem mortalite, komplikasyonlar, AST ve ALT, hastanede ve YBÜ'nde kalış süreleri üzerine herhangi bir etkisi gösterilememiştir. 90 günlük mortaliteye bakıldığında, Grup I'de kaybedilen iki hastanın biliyer komplikasyonlar nedeniyle kaybedildiği, UIÖ uygulamasının bu mortaliteyi açıklamadığı görülmektedir. Çalışmaya alınan hiçbir hastada rejeksiyona bağlı mortalite görülmemiştir. Aminotransferazlar ve klinik parametrelerde istatistiksel anlamlı herhangi bir fark gösterilememesinin primer nedeni, power analizin klinik sonuç parametreleri için hesaplanmamış olması, dolayısı hasta sayısının bahsi geçen parametreler için yetersiz olmasıdır.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında, çalışma tasarımında araştırmacıların tam körlüğünün sağlanamamış olması (cerrahi ekip, YBÜ ekibi, laboratuvar çalışanları ve istatistikçi kör, anestezi ekibi gruplardan haberdar), power analizin klinik parametrelere göre yapılmamış olması ve asgari hasta düzeyi sağlanmasına rağmen hasta sayısının az olması ve son olarak takip süresinin kısıtlı olması sayılabilir. İleride yapılacak benzer çalışmalarda, turnikenin uygulandığı dokuda lokal iskemi yaratıp yaratmadığı çeşitli monitörizasyon yöntemleri ya da venöz kan gazı analizleri yapılarak teyit edilebilir, karaciğer dokusundan örnek alınarak UIÖ'nün iskemik doku üzerine patohistolojik etkisi incelenebilir.

Sonuç olarak, Uzak Organ İskemik Önkoşullama, klinikte kolaylıkla uygulanabilen, düşük maliyetli ve İÖ uygulamasına göre daha az komplikasyon riski barındıran daha güvenli bir yöntemdir. Bu çalışmada, klinikte ilk defa, UIÖ'nün erken dönemde sistemik inflamasyon parametreleri üzerine olumlu etkileri ile birlikte, glikokaliks hasarını azalttığı da gösterilmiştir. Karaciğer transplantasyon cerrahileri gibi, gürültülü inflamatuvar yanıt, ROS üretimi ve İR hasarı beklenen cerrahilerden

nce uygulanacak UI'nın, hem sistemik inflamasyonu baskılamada hem de glikokaliks hasarını azaltmada olumlu sonuçları olacağını düşünüyoruz. Bununla birlikte, UI'nın etki mekanizmasını açıklamaya ve optimize edilmiş önkoşullama protokolleri geliştirmesine yönelik hem ileri biyokimyasal çalışmalara hem de daha geniş hasta sayıları barındıran klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



8. KAYNAKÇA

1. Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation--from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(2):79-89. doi:0.1038/nrgastro.2012.225.
2. Robertson FP, Goswami R, Wright GP, Imber C, Sharma D, Malago M, et al. Remote ischaemic preconditioning in orthotopic liver transplantation (RIPCOLT trial): a pilot randomized controlled feasibility study. *HPB (Oxford)* 2017;19(9):757-767. doi:10.1016/j.hpb.2017.05.005.
3. Weigand K, Brost S, Steinebrunner N, Büchler M, Schemmer P, Müller M. Ischemia/Reperfusion injury in liver surgery and transplantation: pathophysiology. *HPB Surg* 2012;2012:176723. doi:10.1155/2012/176723.
4. Casillas-Ramirez A, Mosbah IB, Ramalho F, Rosello-Catafau J, Peralta, C. Past and future approaches to ischemia-reperfusion lesion associated with liver transplantation. *Life Sci* 2006;79(20):1881-1894. doi:10.1016/j.lfs.2006.06.024
5. Jaeschke H, Woolbright BL. Current strategies to minimize hepatic ischemia-reperfusion injury by targeting reactive oxygen species. *Transplant Rev* 2012;26(2):103-114 doi:10.1016/j.trre.2011.10.006
6. Fondevila C, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Hepatic ischemia/reperfusion injury - a fresh look. *Exp Mol Pathol* 2003;74(2):86-93. doi:10.1016/s0014-4800(03)00008-x
7. Salvadori M, Rosso G, Bertoni E. Update on ischemia reperfusion injury in kidney transplantation: pathogenesis and treatment. *World J Transplant* 2015;5(2):52-67. doi:10.5500/wjt.v5.i2.52.
8. Gaines GC, Welborn MB 3rd, Moldawer LL, Huber TS, Harward TR, Seeger JM. Attenuation of skeletal muscle ischemia/reperfusion injury by inhibition of tumor necrosis factor. *J Vasc Surg* 1999;29(2):370-376. doi:10.1016/s0741-5214(99)70390-3
9. Khimenko P, Bagby G, Fuseler J, Taylor A. Tumor necrosis factor-alpha in ischemia and reperfusion injury in rat lung. *J Appl Physiol* 1998; 85:2005-2011. doi:10.1016/j.jtcvs.2003.08.019
10. Colletti L, Cortis A, Lukacs N, Kunkel S, Green M, Strieter R. Tumor necrosis factor up-regulates intercellular adhesion molecule 1, which is important in the neutrophil-dependent lung and liver injury associated with hepatic ischemia and reperfusion in the rat. *Shock* 1998; 10:182-191. doi:10.1097/00024382-199809000-00006
11. van Golen RF, van Gulik TM, Heger M. The sterile immune response during hepatic ischemia/reperfusion. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2012;23(3):69-84. doi:10.1016/j.cytogfr.2012.04.006.
12. Rehm M, Bruegger D, Christ F, Conzen P, Thiel M, Jacob M et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia. *Circulation.* 2007;116(17):1896-1906. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.684852
13. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Rehm M, Welsch U, Conzen P, et al. Antithrombin reduces shedding of the endothelial glycocalyx following ischaemia/reperfusion. *Cardiovasc Res.* 2009;83(2):388-396. doi:10.1093/cvr/cvp097.
14. van Golen RF, Reiniers MJ, Vriskoop N, Zuurbier CJ, Olthof PB, van Rheenen J, et al. The mechanisms and physiological relevance of glycocalyx degradation in hepatic

- ischemia/reperfusion injury. *Antioxid Redox Signal*. 2014;21(7):1098-1118. doi: 10.1089/ars.2013.5751.
15. de Rougemont O, Lehmann K, Clavien PA. Preconditioning, organ preservation, and postconditioning to prevent ischemia-reperfusion injury to the liver. *Liver Transpl*. 2009;15(10):1172-1182. doi: 10.1002/lt.21876.
 16. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74(5):1124-1236. doi:10.1161/01.cir.74.5.1124
 17. Gomez D, Homer-Vanniasinkam S, Graham AM, Prasad KR. Role of ischaemic preconditioning in liver regeneration following major liver resection and transplantation. *World J Gastroenterol* 2007;13(5):657-670. doi:10.3748/wjg.v13.i5.657
 18. Yadav SS, Sindram D, Perry DK, Clavien PA. Ischemic preconditioning protects the mouse liver by inhibition of apoptosis through a caspase-dependent pathway. *Hepatology* 1999;30(5):1223-1231. doi:10.1002/hep.510300513
 19. Hu GH, Lu XS. Effect of normothermic liver ischemic preconditioning on the expression of apoptosis-regulating genes C-jun and Bcl-XL in rats. *World J Gastroenterol* 2005;11(17):2579-2582. doi:10.3748/wjg.v11.i17.2579
 20. Park KM, Byun JY, Kramers C, Kim JI, Huang PL, Bonventre JV. Inducible nitric-oxide synthase is an important contributor to prolonged protective effects of ischemic preconditioning in the mouse kidney. *J Biol Chem* 2003;278(29):27256-27266. doi:10.1074/jbc.M301778200
 21. Hausenloy DJ, Barrabes JA, Bøtker HE, Davidson SM, Di Lisa F, Downey J, et al. Ischaemic conditioning and targeting reperfusion injury: a 30 year voyage of discovery. *Basic Res Cardiol* 2016;111(6):70. doi:10.1007/s00395-016-0588-8
 22. Chu MJ, Vather R, Hickey AJ, Phillips AR, Bartlett AS. Impact of ischaemic preconditioning on experimental steatotic livers following hepatic ischaemia-reperfusion injury: a systematic review. *HPB* 2015;17(1):1-10. doi:10.1111/hpb.12258.
 23. Kocman EA, Ozatik O, Sahin A, Guney T, Kose AA, Dag, I et al. Effects of ischemic preconditioning protocols on skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 2015;193(2):942-952. doi:10.1016/j.jss.2014.09.032.
 24. Levchenkova OS, Novikov VE, Parfenov EA, Kulagin KN. Neuroprotective effect of antioxidants and moderate hypoxia as combined preconditioning in cerebral ischemia. *Bull Exp Biol Med* 2016;162(2):211-214. doi:10.1007/s10517-016-3578-9
 25. Xu X, Kriegel AJ, Liu Y, Usa K, Mladinov D, Liu H, et al. Delayed ischemic preconditioning contributes to renal protection by upregulation of miR-21. *Kidney Int* 2012;82(11):1167-75. doi:10.1038/ki.2012.241.
 26. Walsh SR, Tang TY, Kullar P, Jenkins DP, Dutka DP, Gaunt ME: Ischaemic preconditioning during cardiac surgery: Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes in randomised clinical trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:985-994 doi:10.1016/j.ejcts.2008.07.062.
 27. Rakić M, Patrlj L, Amić F, Aralica G, Grgurević I. Comparison of hepatoprotective effect from ischemia-reperfusion injury of remote ischemic preconditioning of the liver vs local ischemic preconditioning of the liver during human liver resections. *Int J Surg* 2018;54(Pt A):248-253. doi:10.1016/j.ijssu.2018.05.001.
 28. Li C, Li YS, Xu M, Wen SH, Yao X, Wu Y, et al. Limb remote ischemic preconditioning for intestinal and pulmonary protection during elective open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2013;118(4):842-852. doi:10.1097/ALN.0b013e3182850da5.
 29. Küntscher MV, Schirmbeck EU, Menke H, Klar E, Gebhard MM, Germann G. Ischemic preconditioning by brief extremity ischemia before flap ischemia in a rat

- model. *Plast Reconstr Surg* 2002;109(7):2398-2404. doi:10.1097/00006534-200206000-00034
30. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993;87:893-999.
 31. Cheung MM, Kharbanda RK, Konstantinov IE, Shimizu M, Frndova H, Li J, et al. Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: First clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(11):2277-2282. doi:10.1016/j.jacc.2006.01.066
 32. Kageyama S, Hata K, Tanaka H, Hirao H, Kubota T, Okamura Y, et al. Intestinal ischemic preconditioning ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury in rats: role of heme oxygenase 1 in the second window of protection. *Liver Transpl* 2015;21(1):112-122. doi:10.1002/lt.24006
 33. Peralta C, Fernandez L, Panes J, Prats N, Sans M, Pique JM et al. Preconditioning protects against systemic disorders associated with hepatic ischemia-reperfusion through blockade of tumor necrosis factor-induced P-selectin upregulation in the rat. *Hepatology* 2001;33(1):100-113. doi:10.1053/jhep.2001.20529
 34. Lin LN, Wang LR, Wang WT, Jin LL, Zhao XY, Zheng LP, et al. Ischemic preconditioning attenuates pulmonary dysfunction after unilateral thigh tourniquet-induced ischemia-reperfusion. *Anesth Analg* 2010;111(2):539-43. doi:10.1213/ANE.0b013e3181e368d2
 35. Cannon JA. Brief report. *Transplant Bull* 1956;3:7.
 36. Thomas CC. Woodruff MFA: *The Transplantation of Tissues and Organs*. Springfield, 1960; pp 1-777.
 37. Starzl TE, Kaupp HA Jr, Brock DR, Lazarus RE, Johnson RV. Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. *Surg Gynecol Obstet* 1960;111:733-743.
 38. Moore FD, Wheele HB, Demissianos HV, Smith LL, Balankura O, Abel K, et al. Experimental whole organ transplantation of the liver and of the spleen. *Ann Surg* 1960;152:374-387.
 39. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1989;210:649-652. doi:10.1097/00000658-198911000-00013.
 40. Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:385-395.
 41. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:659-676.
 42. Iwasaki Y, Porter KA, Amend JR, Marchioro TL, Zhülke V, Starzl TE. The preparation and testing of horse antidog and antihuman antilymphoid plasma or serum and its protein fractions. *Surg Gynecol Obstet* 1967;124:1-24.
 43. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968;168:392-415. doi:10.1097/00000658-196809000-00009.
 44. Definition of irreversible coma: Report of the ad hoc committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA* 1968;205:337. doi:10.1097/00007890-197712000-00001.
 45. Benichou J, Halgrimson CG, Weil R 3rd, Koep LJ, Starzl TE. Canine and human liver preservation for 6 to 18 hours by cold infusion. *Transplantation* 1977;24(6):407-411.
 46. Wall WJ, Calne RY, Herbertson BM, Baker PG, Smith DP, Underwood J, et al. Simple hypothermic preservation for transporting human livers long distances for

- transplantation. Report of 12 cases. *Transplantation* 1977;23(3):210-216. doi:10.1097/00007890-197703000-00002.
47. Starzl TE, Halgrimson CG, Koep LJ, Weil R 3rd, Taylor PD. Vascular homografts from cadaveric organ donors. *Surg Gynecol Obstet* 1979;149(5):737.
 48. Starzl TE, Weil R 3rd, Iwatsuki S, Klintmalm G, Schröter GP, Koep LJ, et al. The use of cyclosporin A and prednisone in cadaver kidney transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1980;151(1):17-26.
 49. Starzl TE, Klintmalm GBG, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GPJ. Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone. *N Engl J Med* 1981;305(5):266-269. doi:10.1056/NEJM198107303050507.
 50. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataraman R, Jain A. FK 506 for human liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 1989;2(8670):1000-1004. doi:10.1016/s0140-6736(89)91014-3.
 51. Todo S, Fung JJ, Starzl TE, Tzakis A, Demetris AJ, Kormos R, et al. Liver, kidney, and thoracic organ transplantation under FK 506. *Ann Surg* 1990;212:295-305. doi:10.1097/00000658-199009000-00008.
 52. Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA, Kristiansen SB, Schmidt MR, Hoschtitzky JA, et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation* 2002;106(23):2881-2883. doi:10.1161/01.cir.0000043806.51912.9b.
 53. Dong HL, Zhang Y, Su BX, Zhu ZH, Gu QH, Sang HF, et al. Limb remote ischemic preconditioning protects the spinal cord from ischemia-reperfusion injury: A newly identified nonneuronal but reactive oxygen species-dependent pathway. *Anesthesiology* 2010;112(4):881-891. doi:10.1097/ALN.0b013e3181d0486d.
 54. Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V, Harris J, Barnard M, Grundy E, et al. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: A randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9587):575-579. doi:10.1016/S0140-6736(07)61296-3.
 55. Venugopal V, Laing CM, Ludman A, Yellon DM, Hausenloy D. Effect of remote ischemic preconditioning on acute kidney injury in nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: A secondary analysis of 2 small randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2010;56(6):1043-1049. doi:10.1053/j.ajkd.2010.07.014.
 56. Venugopal V, Hausenloy DJ, Ludman A, Di Salvo C, Kolvekar S, Yap J, et al. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: A randomised controlled trial. *Heart* 2009;95(19):1567-1571. doi:10.1136/hrt.2008.155770.
 57. Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E, Ali AA, Nouraei SA, Akthar AM, et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: A randomized controlled trial. *Circulation* 2007;116(11Suppl):198105. doi:10.1161/circulationaha.106.679167.
 58. Kanoria S, Robertson F, Mehta N, Fusai G, Sharma D, Davidson B. Effect of remote ischaemic preconditioning on liver injury in patients undergoing major hepatectomy for colorectal liver metastasis: a pilot randomised controlled feasibility trial. *World J Surg* 2017;41(5):1322-1330. doi:10.1007/s00268-016-3823-4.
 59. Szijártó A, Czigány Z, Turóczy Z, Harsányi L. Remote ischemic preconditioning—a simple, low-risk method to decrease ischemic reperfusion injury: models, protocols and mechanistic background. A review. *J. Surg. Res* 2012;178(2):797-806. doi:10.1016/j.jss.2012.06.067.
 60. Bousselmi R, Lebbi MA, Ferjani M. Myocardial ischemic conditioning: physiological aspects and clinical applications in cardiac surgery. *J Saudi Heart Assoc* 2014;26(2):93-100. doi:10.1016/j.jsha.2013.11.001.

61. Ravingerova T, Farkasova V, Griecsova L, Carnicka S, Murarikova M, Barlaka E, et al. Remote preconditioning as a novel "conditioning" approach to repair the broken heart: potential mechanisms and clinical applications. *Physiol Res* 2016;65 Suppl 1:55-64.
62. Dickson EW, Reinhardt CP, Renzi FP, Becker RC, Porcaro WA, Heard SO. Ischemic preconditioning may be transferable via whole blood transfusion: preliminary evidence. *J Thromb Thrombolysis* 1999;8(2):123-129. doi:10.1023/a:1008911101951.
63. Shimizu M, Tropak M, Diaz RJ, Suto F, Surendra H, Kuzmin E, et al. Transient limb ischaemia remotely preconditions through a humoral mechanism acting directly on the myocardium: evidence suggesting cross-species protection. *Clin Sci* 2009;117:191-200. doi:10.1042/CS20080523.
64. Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res* 2008;79(3):377-386. doi:10.1093/cvr/cvn114.
65. Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK, Li J, Cheung MM, Cherepanov V, et al. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics* 2004;19(1):143-50. doi:10.1152/physiolgenomics.00046.2004.
66. Tapuria N, Junnarkar S, Abu-Amara M, Fuller B, Seifalian AM, Davidson BR. Modulation of microcirculatory changes in the late phase of hepatic ischaemia-reperfusion injury by remote ischaemic preconditioning. *HPB (Oxford)* 2012;14(2):87-97. doi:10.1111/j.1477-2574.2011.00407.
67. Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation* 1996;94(9):2193-2200. doi:10.1161/01.cir.94.9.2193
68. Loukogeorgakis SP, Panagiotidou AT, Broadhead MW, Donald A, Deanfield JE, Macallister RJ: Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: Role of the autonomic nervous system. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):450-456. doi:10.1016/j.jacc.2005.04.044.
69. Lim SY, Yellon DM, Hausenloy DJ: The neural and humoral pathways in remote limb ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol* 2010;105(5):651-655. doi:10.1007/s00395-010-0099-y.
70. Tapuria N, Kumar Y, Habib Mm, Abu Amara M, Seifalian Am, Davidson B. Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury – A Review. *J Surg Res*. 2008;150(2):304-330. doi:10.1016/j.jss.2007.12.747.
71. Marber MS, Latchman DS, Walker JM, Yellon DM. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation*. 1993;88(3):1264-1272. doi:10.1161/01.cir.88.3.1264.
72. Parameswaran N, Patial S. Tumor necrosis factor- α signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2010;20(2):87-103. doi:10.1615/critreueukargeneexpr.v20.i2.10.
73. Oudar O, Moreau A, Feldmann G, Scoazec JY. Expression and regulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in organotypic cultures of rat liver tissue. *J Hepatol* 1998;29(6):901-909. doi:10.1016/s0168-8278(98)80117-7.
74. Vemuganti R, Dempsey RJ, Bowen KK. Inhibition of intercellular adhesion molecule-1 protein expression by antisense oligonucleotides is neuroprotective after transient middle cerebral artery occlusion in rat. *Stroke* 2004;35(1):179-184. doi:10.1161/01.STR.0000106479.53235.3E.

75. Zhao ZQ, Lefer DJ, Sato H, Hart KK, Jefforda PR, Vinten-Johansen J. Monoclonal antibody to ICAM-1 preserves postischemic blood flow and reduces infarct size after ischemia-reperfusion in rabbit. *J Leukoc Biol.* 1997;62(3):292-300. doi:10.1002/jlb.62.3.292.
76. Martinez-Mier G, Toledo-Pereyra LH, Ward PA. Adhesion molecules in liver ischemia and reperfusion. *J Surg Res* 2000;94(2):185-194. doi:10.1006/jsre.2000.6006.
77. Benkoel L, Dodero F, Hardwigsen J, Benoliel AM, Bongrand P, Botta-Fridlund D, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) during ischemia-reperfusion in human liver tissue allograft: image analysis by confocal laser scanning microscopy. *Dig Dis Sci* 2003;48(11):2167-2172. doi:10.1023/b:ddas.0000004521.88660.f0.
78. Greijer AE, van der Wall E. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis. *J Clin Pathol* 2004;57(10):1009-1014. doi:10.1136/jcp.2003.015032.
79. Ong SG, Lee WH, Theodorou L, Kodo K, Lim SY, Shukla DH, et al. HIF-1 reduces ischaemia-reperfusion injury in the heart by targeting the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovasc Res* 2014;104(1):24-36. doi:10.1093/cvr/cvu172.
80. Albadawi H, Patton GM, Bratton CF, Peterson BG, Watkins MT. Human microvascular endothelial synthesis of interleukin-8 during in vitro ischemia and reperfusion. *J Cell Biochem* 2007;100(2):412-420. doi:10.1002/jcb.21002.
81. Raijmakers PG, Groeneveld AB, Rauwerda JA, Teule GJ, Hack CE. Acute lung injury after aortic surgery: the relation between lung and leg microvascular permeability to 111indium-labelled transferrin and circulating mediators. *Thorax* 1997;52(10):866-871. doi:10.1136/thx.52.10.866.
82. Harkin DW, Barros DA, McCallion K, Hoper M, Halliday MI, Campbell FC. Bactericidal/permeability-increasing protein attenuates systemic inflammation and acute lung injury in porcine lower limb ischemia-reperfusion injury. *Ann Surg* 2001;234(2):233-244. doi:10.1097/00000658-200108000-00014.
83. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care* 2019;23(1):16. doi:10.1186/s13054-018-2292-6.
84. Nelson A, Berkestedt I, Schmidtchen A, Ljunggren L, Bodelsson M. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma. *Shock*. 2008;30(6):623-7. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181777da3.
85. Murphy LS, Wickersham N, McNeil JB, Shaver CM, May AK, Bastarache JA, et al. Endothelial glycocalyx degradation is more severe in patients with non-pulmonary sepsis compared to pulmonary sepsis and associates with risk of ARDS and other organ dysfunction. *Ann Intensive Care* 2017;7(1):102. doi:10.1186/s13613-017-0325-y.
86. Dragun D, Hoff U, Park JK, Qun Y, Schneider W, Luft FC, et al. Ischemia-reperfusion injury in renal transplantation is independent of the immunologic background. *Kidney Int* 2000;58(5):2166-2177. doi:10.1111/j.1523-1755.2000.00390.x.
87. Bowden RA, Ding ZM, Donnachie EM, Petersen TK, Michael LH, Ballantyne CM, et al. Role of alpha4 integrin and VCAM-1 in CD18-independent neutrophil migration across mouse cardiac endothelium. *Circ Res.* 2002;90(5):562-9. doi:10.1161/01.RES.0000013835.53611.97
88. Burne MJ, Elghandour A, Haq M, Saba SR, Norman J, Condon T, et al. IL-1 and TNF independent pathways mediate ICAM-1/VCAM-1 up-regulation in ischemia reperfusion injury. *J Leukoc Biol* 2001;70(2):192-198.

89. Gabrielsen A, Lawler PR, Yongzhong W, Steinbrüchel D, Blagoja D, Paulsson-Berne G, et al. Gene expression signals involved in ischemic injury, extracellular matrix composition and fibrosis defined by global mRNA profiling of the human left ventricular myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;42(4):870-83. doi: 10.1016/j.yjmcc.2006.12.016
90. Bar A, Targosz-Korecka M, Suraj J, Proniewski B, Jaształ A, Marczyk B, et al. Degradation of glycocalyx and multiple manifestations of endothelial dysfunction coincide in the early phase of endothelial dysfunction before atherosclerotic plaque development in Apolipoprotein E/low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(6):e011171. doi: 10.1161/JAHA.118.011171.
91. IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.
92. Lee EJ, Lee MY, Chang GL, Chen LH, Hu YL, Chen TY, et al. Delayed treatment with magnesium: reduction of brain infarction and improvement of electrophysiological recovery following transient focal cerebral ischemia in rats. *J Neurosurg* 2005;102(6):1085-1093. doi:10.3171/jns.2005.102.6.1085.
93. Kaplan S, Ulus AT, Tütün U, Aksöyek A, Özgencil E, Saritas Z, et al. Effect of Mg2SO4 usage on spinal cord ischemia-reperfusion injury: electron microscopic and functional evaluation. *Eur Surg Res* 2004;36(1):20-25. doi:10.1159/000075070.
94. Kim JE, Jeon JP, No HC, Choi JH, Lee SH, Ryu KH, et al. The effects of magnesium pretreatment on reperfusion injury during living donor liver transplantation. *Korean J Anesthesiol* 2011;60(6):408-415. doi:10.4097/kjae.2011.60.6.408.
95. D'Amico F, Vitale A, Piovan D, Bertacco A, Ramirez Morales R, Chiara Frigo A, et al. Use of N-acetylcysteine during liver procurement: a prospective randomized controlled study. *Liver Transpl* 2013;19(2):135-144. doi:10.1002/lt.23527.
96. El Gendy HAA, Elsharnouby NM, Koraa A. Perioperative N-acetylcysteine for patients undergoing living donor orthotopic liver transplantation. *Ains Sham Journal of Anesthesia* 2015;8(4):483-490. doi:10.4103/1687-7934.172668.
97. Günaydin B, Cakici I, Soncul H, Kalaycioglu S, Cevik C, Sancak B, et al. Does remote organ ischaemia trigger cardiac preconditioning during coronary artery surgery? *Pharmacol Res.* 2000;41(4):493-6. doi:10.1006/phrs.1999.0611
98. Choukèr A, Martignoni A, Schauer R, Dugas M, Rau HG, Jauch KW, et al. Beneficial effects of ischemic preconditioning in patients undergoing hepatectomy: the role of neutrophils. *Arch Surg.* 2005 Feb;140(2):129-136. doi:10.1001/archsurg.140.2.129.
99. Sun B, Fan H, Honda T, Fujimaki R, Lafond-Walker A, Masui Y, et al. Activation of NF kappa B and expression of ICAM-1 in ischemic-reperfused canine myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33(1):109-119. doi:10.1006/jmcc.2000.1280.
100. Amador A, Grande L, Martí J, Deulofeu R, Miquel R, Solá A, et al. Ischemic pre-conditioning in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized clinical trial. *Am J Transplant.* 2007;7(9):2180-2189. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01914.x.
101. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng.* 2007;9:121-167. doi:10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959.
102. Jassem W, Fuggle SV, Cerundolo L, Heaton ND, Rela M. Ischemic preconditioning of cadaver donor livers protects allografts following transplantation. *Transplantation.* 2006;81(2):169-174. doi:10.1097/01.tp.0000188640.05459.37.
103. Cescon M, Grazi GL, Grassi A, Ravaioli M, Vetrone G, Ercolani G, et al. Effect of ischemic preconditioning in whole liver transplantation from deceased donors. A pilot study. *Liver Transpl.* 2006;12(4):628-635. doi:10.1002/lt.20640.

104. Azoulay D, Del Gaudio M, Andreani P, Ichai P, Sebag M, Adam R, et al. Effects of 10 minutes of ischemic preconditioning of the cadaveric liver on the graft's preservation and function: the ying and the yang. *Ann Surg.* 2005;242(1):133-139. doi:10.1097/01.sla.0000167848.96692.ad
105. Koneru B, Fisher A, He Y, Klein KM, Skurnick J, Wilson DJ, et al. Ischemic preconditioning in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized clinical trial of safety and efficacy. *Liver Transpl.* 2005;11(2):196-202. doi:10.1002/lt.20315.
106. Nakamura A, Osonoi T, Terauchi Y. Relationship between urinary sodium excretion and pioglitazone-induced edema. *J Diabetes Investig.* 2010;1(5):208-11. doi:10.1111/j.2040-1124.2010.00046.x.

