

ORIGINAL  
INVESTIGATION  
ÖZGÜN  
ARAŞTIRMA

# The Effect of Met-Rantes on Liver Damage in a Controlled Experimental Non-Heart Beating Donor Model

## *Deneysel Kontrollü Non-Heart Beating Donör Modelinde Met-Rantes'in Karaciğer Hasarını Önleyici Etkisi*

Bilsay Akalın, Zeki Yılmaz, Tarık Artıç

### ABSTRACT ÖZET

**Objective:** The aim of this study was to investigate the effect of Met-RANTES on the viability of hepatocytes in an experimental controlled non-heart beating donor models in rats, and also to determine the usefulness of these grafts.

**Material and Method:** Thirty Wistar-Albino rats weighing between 225 and 290 g were used in this study, and were divided into two groups (study and control) of 10 rats each. Cardiac arrest was performed by intracardiac KCl injection (0.2 mL). The interval between the cessation of cardiac activity and organ retrieval was 30 minutes. Before the cessation of cardiac activity, 0.1 mL heparin was administered subcutaneously to each rat. 0.05 mL saline was given to the control group and 1 g/kg Met-RANTES was given to the study group 2 hours before cardiac arrest. Subsequently, a suitable catheter (3.5 French) was inserted into the portal vein. Liver grafts were washed out with 50 mL Euro Collins solution via the portal vein catheter. Liver grafts, which were dissected totally, were reperfused for 60 minutes with HTK solution using a circulator system. AST and ALT levels were measured in the perfusion fluid.

**Results:** AST and ALT levels were significantly lower in the Met-RANTES group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Met-RANTES increases the biochemical viability of hepatocytes in an experimental non-heart beating donor model in rats.

**Key words:** Liver transplantation, warm ischaemia

**Amaç:** Sıçanlarda deneysel kontrollü non-heart beating donör modelinde, met-RANTES'in karaciğer hücre canlılığına etkisini ve bu tür greftlerin kullanılabilirliğini araştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada ağırlığı 225-290 gram arasında değişen, 30 adet Wistar-Albino erkek sıçan kullanıldı. Her biri 10 sıçandan oluşan kontrol ve çalışma grupları oluşturuldu. Kardiyak arrestten önce tüm sıçanlara 0,1 mL heparin subkutan olarak uygulandı. Kontrol grubundaki deneklere kardiyak arrestten 2 saat önce 0,5 mL SF ve çalışma grubundakilere 1 µg/kg met-RANTES intraperitoneal yolla verildi. Sıçanlara 0,2 mL intrakardiyak KCL verilerek kardiyak arrest sağlandı. Tüm gruplarda 30 dakika beklendikten sonra orta hat insizyonla laparotomi yapıldı. Tüm gruplardaki deneklere total hepatektomi uygulandı. Yukarıda vena kava ve alt tarafta vena porta disseke edilerek serbestleştirildi. Daha sonra lumenine uygun (3,5 french) bir kateter yardımıyla portal ven kateterize edildi. Bu kateter yardımıyla 50 mL Euro Collins solüsyonu ile invivo olarak karaciğer yıkandı. Total olarak çıkarılan karaciğerler sirkulatuar bir sistem yardımıyla HTK solüsyonu ile 60 dk perfüze edildi. AST ve ALT ölçümleri için perfüzyon sıvıları uygun koşullarda saklandı.

**Bulgular:** AST ve ALT değerleri, met-RANTES verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** Met-RANTES, deneysel kontrollü non-heart beating donör modelinde hepatosit viabilitesini biyokimyasal açıdan artırmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Karaciğer transplantasyonu, sıcak iskemi

Erciyes Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,  
Kayseri, Türkiye

**Submitted/Geliş Tarihi**  
12.02.2007

**Accepted/Kabul Tarihi**  
08.03.2012

**Correspondance/Yazışma**  
Dr. Zeki Yılmaz  
Erciyes Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,  
38039 Kayseri, Türkiye  
Phone: +90 352 207 66 66-21600  
e.mail: zyilmaz@erciyes.edu.tr

©Copyright 2012  
by Erciyes University School of  
Medicine - Available on-line at  
www.erciyesmedicaljournal.com  
©Telif Hakkı 2012  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Makale metnine  
www.erciyesmedicaljournal.com  
web sayfasından ulaşılabilir.

## Giriş

Birçok nedenle oluşabilen son dönem karaciğer yetmezliği gelişen hastalar, genel olarak medikal tedavilerden küratif fayda görememektedirler. Bu durumda tek tedavisi karaciğer transplantasyonudur. Ancak organ bekleyen hasta sayısının donör sayısından hızlı artması transplantasyonu sınırlamaktadır (1). Son zamanlarda nakil oranlarının artması ve operasyonların başarısı bu hasta grubunda umut verici olmaktadır. Solunumu ventilatörde devam eden kardiyak arrest olmamış ancak beyin ölümü gerçekleşmiş hastalar başlıca organ kaynaklarıdır. Son yıllarda kardiyorespiratuar arrest olmuş non-heart beating donörler (NHBD) böbrek ve karaciğer transplantasyonunda kullanıma girmesiyle organ havuzu yaklaşık %20 oranında arttırılmıştır (2).

Erken NHBD greft sağkalımı ile ilgili çalışmalar, 1 yıllık surveyin %73-91, 5 yıllık surveyin %58-80 oranlarında olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar kadaverik kalp atımı olan donör transplantlarla karşılaştırılabilir düzeydedir (2).

RANTES, T hücreleri ya da monositler gibi lenfoid hücreleri etkileyen, geniş ve çeşitli proinflatuar hücre tiplerini bütünlüme ve aktive etme yeteneğine sahip olan geniş sitokin ailesi üyelerinden biridir. Karaciğer ve böbrek hücrelerinde de reseptörü bulunan rantesin transplant rejeksiyonu, ateroskleroz, artrit, atopik dermatit, astım, kronik bronşit, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonları, glomerulonefritler, endometriozis, Alzheimer hastalığı ve bazı malignitelerde de rolü bulunmaktadır (3).

Hücre hasarına neden olan endotelial hücreler ile inflamatuvar hücreler arasındaki mekanizmalarda; RANTES, ICAM-1 ve VCAM-1'in önemli rollerinin bulunduğu dair kanıtlar mevcuttur (4). Ayrıca Gomez ve arkadaşlarının (5) yaptığı bir çalışmada sıcak iske mi ile bu molekül düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle sıcak iske mi süresinin uzun olduğu NHBD'lerde RANTES'in blokajının proinflamatuvar süreçleri hafifleteceği düşünülmektedir. Rantesin blokajı ve inflamasyonun şiddetinin azaltılması ile özellikle karaciğer greftlerinin canlılığının devamı sağlanabilirse alıcılar marjinal donörlerden aldıkları greftler ile sağlıklarına kavuşabileceklerdir. Met-RANTES, RANTES'in reseptör antagonistidir. Met-RANTES ile rantesin blokajı çok erken safhada inflamasyonu başlatan ve devam ettiren hücreleri baskılamakta, inflamatuvar hücrelerin renal allogreft içerisine akışını süprese etmekte, özellikle renal greftlerin rejeksiyonunda ve sağkalım üzerinde pozitif etki sağlamaktadır (6).

Fonksiyon ve sağkalım açısından diğer donörler ile karşılaştırıldıklarında daha kötü durumda olan NHBD'ler bu mekanizmalar ile daha kullanılabilir organ greft donörleri haline getirileceklerdir. NHBD'de iske mi-reperfüzyon periyodunda rantesin blokajı, bir çok inflamatuvar basamağı ve lökosit ve lenfositik hücre infiltrasyonunu engelleyeceği için greftin fonksiyonu ve canlılığı açısından önemli yararlar sağlayacaktır.

Bu çalışmanın amacı kontrollü NHBD modelinde met-RANTES'in donör karaciğer dokusu üzerine iyileştirici etkilerinin araştırılmasıdır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmada ağırlığı 225-290 gram arasında değişen, erkek ve Erciyes Üniversitesi DEKAM laboratuvarlarında üretilerek standart sıçan diyetiyle beslenen 30 adet Wistar-Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar randomize olarak 10'ar sayılık kontrol ve çalışma gruplarına ayrıldı. Sıçanlara 0,2 mL intrakardiyak KCl verilerek kardiyak arrest sağlandı. Kardiyak arrest sonrası 30 dk beklenilerek cerrahi işlem gerçekleştirildi.

Sıçanlara kardiyak arrest yapıldığı için cerrahi işlem sırasında anestezi madde verilmedi. Kardiyak arrestten önce tüm sıçanlara 0,1 mL heparin subkutan olarak uygulandı. Kardiyak arrestten sonra sıçanların karın derisi traş edildi ve povidon iyotla temizlendi. Steril şartlarda standart orta hat insizyonla laparotomi yapıldı. Sham grubu da dahil tüm sıçanlara total hepatektomi uygulandı. Falsiform ligament kesilerek karaciğer serbestleştirildi. Tüm bağları açılarak karaciğer total olarak disseke edildi. Yukarıda vena kava ve alt tarafta vena porta disseke edilerek serbestleştirildi. Daha sonra lümenine uygun (3,5 french) bir kateter yardımıyla portal ven kateterize edildi. Bu kateter yardımıyla 50 mL Euro Collins solüsyonu ile *in vivo* olarak karaciğer yıkandı. HTK solüsyonu ile perfüze edilmek üzere hepatektomi tamamlandı.

Çalışma grubuna monoklonal anti-RANTES antibody (ab14066, Abcam plc, Cambridge, UK), kardiyak arrest yapılmadan 2 saat önce intraperitoneal olarak tek dozluk enjeksiyon ile uygulandı (0,1 µg/kg). Bu enjeksiyondan 2 saat sonra anlatıldığı gibi kardiyak arrest yapıldı.

**Grup I Kontrol grubu (n=10):** Bu gruptaki sıçanlara intrakardiyak KCl enjeksiyonundan 2 saat önce intraperitoneal 0,5 cc serum fizyolojik

verildi. Kardiyak arrest sonrası 30 dk beklendikten sonra laparotomi yapılarak karaciğerler yıkama ve perfüzyona uygun şekilde disseke edilerek hazırlandı. Daha sonra 50 ml euro collins (Fresenius, Germany) solüsyonu ile karaciğerler portal ven aracılığıyla *in vivo* yıkandı. Hepatektomi tamamlanarak karaciğer total olarak çıkarıldı. Karaciğerler 60 dk süreyle HTK (Custodiol, Germany) solüsyonu ile perfüze edildi. Karaciğerler patolojik tetkik için hazırlandı.

**Grup II Çalışma grubu (n=10):** Bu gruptaki sıçanlara kontrol grubuyla aynı şekilde kardiyak arrestten 2 saat önce 1 µg/kg dozunda intraperitoneal met-rantes verilerek 30 dakikalık arrest bekleme süresi dolduruldu ve laparotomi yapıldı. Aynı şekilde euro collins solüsyonu ile *in vivo* yıkandıktan sonra karaciğer total olarak disseke edildi ve perfüzyona uygun olacak şekilde hepatektomi tamamlandı. Karaciğerler 60 dk süreyle HTK solüsyonu ile perfüze edildi. Kontrol ve çalışma grubundaki sıçanların perfüzetatları daha sonra AST ve ALT çalışılmak için çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Alınan perfüzetat örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlar -80°C'de çalışma gününe kadar saklandı. Çalışma günü oda ısısında çözünen serumlarda AST, ALT düzeyleri Konelab 60i (Thermo Clinical Labsystems, Espoo, Finland) otoanalizör cihazında ölçüldü ve IU/L olarak birimlendirildi.

## İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama±standart sapma (X±SS) olarak gösterildi. Grupların ve histopatolojik değerlerin karşılaştırılmasında Oneway ANOVA ve Chi-Square testleri kullanıldı. PCNA, AST ve ALT çalışmanın ölçülebilen değerleriydi ve bu üç parametrenin normal dağılıma uygunluğu tespit edildi. İstatistik, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows (11.0 version) programında yapıldı. p<0,05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Kontrol ve çalışma grubundaki sıçanların karaciğerleri sirkülatuar bir sistem yardımıyla perfüze edilirken perfüzyon sıvıları uygun koşullarda elde edildi. Perfüzetatlardan AST çalışıldı. Kontrol grubunda AST'nin ortalama değeri 532,9 IU/L, çalışma grubunda 216,4 IU/L olarak tespit edildi. Kontrol ve çalışma grubunun AST değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 1) (p<0,05).

Kontrol ve çalışma grubundaki sıçanların karaciğerleri sirkülatuar bir sistem yardımıyla perfüze edilirken perfüzyon sıvıları uygun koşullarda elde edildi. Perfüzetatlardan ALT çalışıldı. Kontrol grubunda ALT'nin ortalama değeri 799,59 IU/L, çalışma grubunda 273,2 IU/L olarak tespit edildi. Kontrol ve çalışma gruplarının ALT değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 1) (p<0,05).

**Tablo 1. Kontrol ve çalışma gruplarında perfüzetatların AST ve ALT değerleri**

	Kontrol Grubu (n=10)	Çalışma Grubu (n=10)	t	p
AST	532±63,1	216±26,4	14,6	p<0,05
ALT	799±130,5	273±29,9	12,4	p<0,05

Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir  
ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase

## Tartışma

Yeterli sayıda greftin bulunamaması bekleme listelerinin kalabalıklaşmasına ve hastaların bekleme sürecinde kaybedilmelerine neden olmaktadır. Bu yüzden günümüzde tüm çalışmalar donör organ sayısı azlığı üzerine yoğunlaşmıştır. Geçmişte beyin ölümü kriterlerinin tanımlanmadığı dönemlerde farkında olunmadan kullanılan NHBD'ler organ havuzunun genişletilmesinde iyi bir potansiyeldir. Bu donörlerin karmaşık süreçlerinin greft survey ve fonksiyonlarına yansıyan kötü yanları geliştirilen stratejiler ile düzeltilebilirse NHBD'ler organ havuzunu genişletmekte çok daha önemli rol oynayacaklardır. Tahminler, NHBD'lerin organ havuzuna her yıl yaklaşık 1000 donör eklenmesiyle kadaverik organ havuzunu potansiyel olarak %25-42 oranında arttıracığını göstermektedir (2, 7, 8).

NHBD'ler transplantasyonlardaki organ havuzuna ek bir kaynak sağlamaktadır. Prosedürleri daha karmaşıktır ve buna karşın sonuçları HBD'lere göre daha kötüdür. Donör havuzunu genişletmedeki rolleri umut vadetmektedir. Acile geldiğinde eksitus olan, hastanede ani kardiyak arrest geçirerek kaybedilen hastaların greft kaynakları olarak kullanılabilmesi NHBD'ler sayesinde olmaktadır (8).

Manzarbeitia ve arkadaşlarının (9) çalışmalarına göre NHBD'lerden alınan organlar beyin ölümlü hastalardan alınan organlar ile benzer özellikte sağkalım ve fonksiyon göstermektedirler. Yazarlar bu çalışma ile uzun dönem sağkalım sonuçları açısından NHBD'ler ile diğer donörler arasında benzer sonuçların olduğunu yayınlamışlardır.

Delva ve arkadaşları (10) 60-90 dakikalık iske mi sonrası AST ve ALT düzeylerinin arttığını ve 7. gün normale yakın seviyelere geldiğini bildirmişlerdir. Aminotransferazlardan AST ve ALT, akut hepatosellüler hasarın en iyi serum göstergeleridir. Sitoplazmik ve mitokondrial bir enzim olan AST, karaciğer dışında kalp, iskelet kası, böbrek, beyin gibi bir çok dokuda bulunurken, sitoplazmik bir enzim olan ALT başlıca karaciğerde bulunur ve AST'ye göre daha özgündür. Bu enzimler parankim hasarının olduğu dönemden itibaren yükselmeye başlar. Enzimlerin serum değerlerindeki yükselme hepatosellüler hasarın boyutlarını yansıtır. İske mi-reperfüzyon hasarının belirlenmesinde en sık kullanılan laboratuvar parametreleridirler (1, 10, 11).

Bizim çalışmamızda hepatektomi sonrası perfüze edilen kontrol ve çalışma grubu karaciğerlerin perfüzeatları uygun koşullarda saklandı ve daha sonra AST ve ALT değerleri ölçüldü. Perfüzyon sırasında düşük viskoziteye sahip yıkama solüsyonu kullanıldı. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edildi. Çalışma grubundaki değerler kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşüktü. Met-RANTES grubunda AST ve ALT değerlerinin düşük bulunması, RANTES'in blokajının inflamasyonun bir çok basamağını bloke etmesi nedeniyle karaciğer hücre hasarının daha az gerçekleştiğinin kanıtı olarak söylenebilir. Bu görüş ile yola çıkıldığında AST ve ALT değerlerinin düşük olduğu met-RANTES grubunda karaciğer hücre canlılığının daha iyi olduğu ve greft sağkalım ve fonksiyonu açısından daha iyi sonuçlar verebileceği öngörülebilir.

Bessems ve arkadaşları (12), ringer laktat, HTK ve polisol solüsyonunun karaciğer hasarını önleyici etkilerini karşılaştırmışlardır. Karaciğer hasarının AST ve ALT düzeyleri ile belirlendiği bu çalışmada, hepatosellüler hasar, ringer laktat grubunda belirgin olarak yüksek diğer iki grupta yaklaşık aynı düzeyde bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da literatür bilgisine paralel olarak düşük viskoziteli yıkama solüsyonu olan HTK kullanıldı. Transplantasyon modeli oluşturulmadığı için biliyer striktür ve karaciğer greft surveyleri araştırılmadı. Çalışmamızda karaciğer canlılığını arttırmaya yönelik kardiyak arrest öncesi Met-RANTES verilerek 30 dk'lık süre geçirildi ve karaciğer greftleri 60 dk süreyle HTK solüsyonu ile reperfüze edildi.

Hücre hasarına neden olan endotelial hücreler ile inflamatuvar hücreler arasındaki mekanizmalarda; RANTES, ICAM-I ve VCAM-I'in önemli rollerinin bulunduğu dair kanıtlar mevcuttur. Gomez ve arkadaşları (5) sıcak iske mi ile bu molekül düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle sıcak iske mi süresinin uzun olduğu NHBD'lerde RANTES blokajının proinflamatuvar süreçleri hafifleteceği düşünülebilir. NHBD'lerin maruz kaldığı iskemik sürecin etkilerinin minimize edilmesi bu organlar ile yapılan transplantasyonlarda sıklıkla görülen primer greft disfonksiyonunu ve kötü sağkalım sonuçlarını olumlu yönde etkileyecektir. RANTES blokajı bir çok basamakta iskeminin etkilerini bloke etmesi açısından anahtar rol oynamaktadır.

Bu nedenle bizim çalışmamızda deneysel kontrollü NHBD modeli oluşturularak RANTES'in etkileri met-RANTES ile bloke edilmiş, bu blokajın da karaciğer hücre canlılığı üzerine etkileri araştırılmıştır. Planlanan kardiyak arrest vakalarında, karaciğerin maruz kalacağı iskemik hasar minimize edilebilirse greft fonksiyonu açısından önemli yararlar sağlanacaktır. Böylece marjinal olarak adlandırılan, greft survey ve fonksiyonu açısından kötü karaciğer greftleri, daha kullanılabilir hale gelecektir. Transplantasyon modalitesinin önündeki en önemli engellerden biri olan organ havuzu sıkıntısı belirgin ölçüde aşılmış olacaktır. Çalışmamızda met-RANTES verilerek sitokin ve kimokinlerin etkileri azaltılmaya çalışılmış ve çalışmada kullanılan parametreler ile bu durumun karaciğer dokusuna yansımaları değerlendirilmiştir.

NHBD'lerin donasyonunun temel prensipler göz önüne alındığında daha etik olması nedeniyle de ilgi her geçen gün artmaya devam etmektedir (13). Kontrolsüz NHBD'ler organ havuzunun en potansiyel grubudur ve her yıl bu gruba yaklaşık 5000 yeni donör eklenmektedir. Ancak kontrolsüz olmaları da bir sürü ek problemi yanında getirmektedir. Kontrollü NHBD'ler de havuza her yıl yaklaşık 1000 yeni donör sağlamaktadırlar (14, 15).

Bu nedenle; oldukça büyük bir donör havuzu sağlayacak olan NHBD'lerin transplantasyon için kullanıma girmesi greft sıkıntısını önemli ölçüde giderecektir. Bizim çalışmamızda met-RANTES verilen çalışma grubunda; met-RANTES'in morfolojik ve biyokimyasal olarak hepatosit canlılığını iske miye karşı koruduğu gösterilmiştir. Bu durum NHBD greftlerinde sağlanabilirse greft survey ve fonksiyonu açısından önemli yararlar sağlayacaktır. NHBD'lerdeki en temel sorun olarak görülen uzamış iske miye bağlı etkilerin bu tek-nikle kısmen de olsa azaltılabileceği öngörülebilir.

## Sonuç

Met-RANTES, NHBD karaciğer greftlerinde hepatosit canlılığının artırılması ve devamı için faydalı bir ajan olarak umut vadetmektedir.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir

**Yazarlık katkıları:** Fikir ve deneylerin tasarlanması: ZY, TA. Deneylerin uygulanması: BA, TA. Verilerin analizi: BA. Yazının hazırlanması: BA, TA. Tüm yazarlar yazının son halini okumuş ve onaylamıştır.

### Kaynaklar

1. Schwartz SI. Liver. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Timothy R, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE (eds), Schwartz's Principles of Surgery (8th ed) McGraw-Hill, Philadelphia 2004, pp.1395-435.
2. Kimber RM, Metcalfe MS, White SA, Nicholson ML. Use of non-heart-beating donors in renal transplantation. *Postgrad Med J* 2001; 77(913): 681-5. [\[CrossRef\]](#)
3. Appay V, Rowland-Jones SL. RANTES: a versatile and controversial chemokine. *Trends Immunol* 2001; 22(2): 83-7. [\[CrossRef\]](#)
4. Elsner J, Petering H, Hochstetter R, Kimmig D, Wells TN, Kapp A, et al. The CC Chemokine antagonist Met-RANTES inhibits eosinophil effector functions through the chemokine receptors CCR 1 and CCR. *Eur J Immunol* 1997; 27(11): 2892-98. [\[CrossRef\]](#)
5. Gomez del Moral M, Aviles B, Colberger IK, Campos-Martin Y, Suela J, Alvarez J, et al. Expression of adhesion molecules and RANTES in kidney transplant from non heart-beating donors. *Transpl Int* 2005; 18(3): 333-40. [\[CrossRef\]](#)
6. Gröne HJ, Weber C, Weber KS, Gröne EF, Rabelink T, Klier CM, et al. Met-RANTES reduces vascular and tubular damage during acute renal transplant rejection: blocking monocyte arrest and recruitment. *FASEB* 1999; 13(11): 1371-83.
7. Reich DJ, Munoz SJ, Rothstein KD, Nathan HM, Edwards JM, Hasz RD, et al. Controlled non heart-beating donor liver transplantation: a successful single center experience, with topic update. *Transplantation* 2000; 70(8): 1159-66. [\[CrossRef\]](#)
8. Lopez-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant* 2003; 17(4): 308-24. [\[CrossRef\]](#)
9. Manzarbeitia CY, Ortiz JA, Jeon H, Rothstein KD, Martinez O, Araya VR, et al. Long-term outcome of controlled, non-heart-beating donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78(2): 211-5. [\[CrossRef\]](#)
10. Delva E, Camus Y, Nordlinger B, Hannoun L, Parc R, Deriaz H, et al. Vascular occlusions for liver resections. *Ann Surg* 1989; 209(2): 211-8. [\[CrossRef\]](#)
11. Huguet C, Gavelli A, Chieco A, Bona S, Harb J, Joseph JM, et al. Liver ischemia for hepatic resection: where is the limit. *Surgery* 1992; 111(3): 251-9.
12. Bessems M, Doorschodt BM, Albers PS, et al. Wash-out of the non-heart-beating donor liver: a comparison between ringer lactate, HTK, and polysol. *Transplant Proc* 2005; 37(1): 395-8. [\[CrossRef\]](#)
13. D'alessandro AM, Hoffmann RM, Knechtle SJ, Odorico JS, Becker YT, Musat A, et al. Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors. *Surgery* 2000; 128(4): 579-88. [\[CrossRef\]](#)
14. Muiesan P, Girlanda R, Jassem W, Melendez HV, O'Grady J, Bowles M, et al. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heartbeating donors: a viable source of grafts. *Ann Surg* 2005; 242(5): 732-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Abt PL, Desai NM, Crawford MD, Forman LM, Markmann JW, Olthoff KM, et al. Survival following liver transplantation from non-heart-beating donors. *Ann Surg* 2004; 239(1): 87-92. [\[CrossRef\]](#)