

Normotermik Makine Perfüzyonu: Kadavra Donör Karaciğerinin Korunması ve Değerlendirilmesinde Yeni Bir Dönem

Kerem Karasu¹, Özge Sıla Özgür², Ali Emre Bardak³, Ahmet Gurakar^{1*}, Ahmet Belli⁴

¹Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Johns Hopkins Üniversitesi Tıp Fakültesi, Baltimore, Maryland, ABD

²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Pittsburgh Üniversitesi Tıp Merkezi, Pittsburgh, Pensilvanya, ABD

³İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Boston Medical Center – Brighton, Boston, Massachusetts, ABD

⁴Organ Nakli Cerrahisi Bilim Dalı, Cerrahi Anabilim Dalı, Johns Hopkins Üniversitesi Tıp Fakültesi, Baltimore, Maryland, ABD

Sorumlu Yazar

Ahmet Gurakar, MD

Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Johns Hopkins Üniversitesi Tıp Fakültesi

Baltimore, Maryland, ABD

E-posta: aguraka1@jhmi.edu

Finansal Destek

Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Özet

Organ naklinde en önemli sorunlardan biri uygun donör organı yetersizliğidir. Bu nedenle ileri yaşı donörlerden, steatozlu karaciğerlerden veya kardiyak ölümü takiben bağışlanan genişletilmiş kriterli organlarının güvenle kullanılabilmesi büyük önem taşımaktadır. Ancak bu organlar statik soğuk saklama (SSS) sırasında gelişen iskemi-reperfüzyon hasarına (İRH) daha duyarlıdır. Normotermik makine perfüzyonu (NMP), organı fizyolojik koşullarda canlı kalmasına yardımcı olamakta ve de nakil öncesinde fonksiyonunun değerlendirilmesini sağlamaktadır. Her ne kadar sınırlı olsa da Randomize çalışmalarda NMP'nin organın kullanılmama oranını ve reperfüzyon sonrası greft hasarını azalttığı gösterilmiştir. Buna karşılık safra yolu komplikasyonları ve sağkalım açısından belirgin bir üstünlük ortaya konmamıştır. Yüksek maliyet, deneyimli ekip gereksinimi ve canlılık ölçütlerinin standart olmaması yöntemin yaygınlaşmasını sınırlamaktadır. Bu derlemede NMP'nin temel çalışma prensipleri, klinik kullanımı, kısıtlılıkları gelecekteki potansiyel uygulamaları özetlenmektedir.

Kısaltmalar: ATP: adenosin trifosfat; AST: aspartat aminotransferaz; DCD: kardiyak ölüm sonrası bağış (donation after cardiac death); İRH: iskemi-reperfüzyon hasarı; NMP: normotermik makine perfüzyonu; SSS: statik soğuk saklama

Giriş

Organ naklinin başarısı, organın donörden çıkarılması ile alıcıya nakledilmesi arasındaki süreçte canlılığını koruyabilmesine bağlıdır. Uzun yıllardır standart yöntem olan statik soğuk saklama (SSS), organı yaklaşık 4 °C'de tutarak metabolizmayı yavaşlatır ancak tamamen durduramaz.^{1,2} Bu sırada enerji depoları zamanla tükenir, enerji ile çalışan hücre içi pompalar fonksiyon göremez ve dolayısı ile hücre ölümüne yol açar. Bu olayın yeniden kanlanma sırasında verdiği tahribata ise iskemi-reperfüzyon hasarı (İRH) adı verilir. Bu hasar özellikle ileri yaşlı, steatozlu ve kardiyak ölümü takiben bağışlanan (donation after cardiac death, DCD) donör organlarında daha belirgindir.^{3,4} Marjinal donör kullanımının artmasıyla birlikte geliştirilen normotermik makine perfüzyonu (NMP), organı fizyolojik sıcaklıkta metabolik olarak aktif tutarak hem iskemi hasarını azaltmayı hem de nakil öncesinde organ fonksiyonunu değerlendirmeyi amaçlar.¹

NMP'nin Çalışma Prensipleri ve Mekanizması

NMP, donörden çıkarılan organın fizyolojik koşulları taklit eden kapalı bir dolaşım sisteminde yaklaşık 37 °C'de oksijen ve besin desteğiyle korunmasını sağlar.⁵ Sistem pompa, oksijenatör, ısı değiştirici ve dolaşım hattından oluşur. Karaciğer hepatik arter ve portal ven üzerinden eş zamanlı olarak perfüze edilir. Eritrosit bazlı ya da alternatif oksijen taşıyıcıları içeren perfüzata glukoz, elektrolit ve gerekli ilaçlar eklenerek organın metabolik aktivitesi sürdürülür (Şekil 1).⁶

SSS'den farklı olarak NMP sırasında oksidatif fosforilasyon devam eder ve adenosin trifosfat (ATP) depoları yeniden oluşturulabilir. Bunun sonucunda iyon pompalarının işlevi korunur, hücresel ödem azalır ve mitokondriyal fonksiyon daha iyi sürdürülür. Aynı zamanda organ fizyolojik kan akımı altında perfüze edildiği için endotel bütünlüğü ve mikrosirkülasyon korunur, reperfüzyon sırasında gelişen oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtın şiddeti azalabilir.⁶

Klinik Avantajlar ve Fonksiyonel Değerlendirme

NMP'nin en önemli avantajlarından biri, organın nakil öncesinde gerçek zamanlı olarak değerlendirilebilmesidir. SSS'de organın kullanılabilirliği büyük ölçüde donör öyküsü ve makroskopik görünümüne göre belirlenir; NMP sırasında ise organ fonksiyonu doğrudan izlenebilir. Karaciğer greftindelatkat değerleri ve trendi, asit-baz dengesi, hepatik arter ve portal ven akımları, safra üretimi, safra pH'ı ve bikarbonat düzeyi değerlendirilir. Bu parametreler hepatosit ve kolanjiyosit fonksiyonunu yansıtarak erken allograft disfonksiyonu riski hakkında bilgi verir ve organ seçiminde daha güvenilir karar alınmasına yardımcı olur (Tablo 1).^{7,8}

Bu yaklaşım, daha önce yüksek riskli kabul edilen birçok marjinal organın değerlendirilerek kullanıma kazandırılmasını sağlar. İleri yaşlı donörler, uzamış soğuk iskemi süresi, steatozlu karaciğerler ve DCD organları bu gruptadır. DCD organlarında sıcak iskemiyeye bağlı metabolik bozukluklar perfüzyon

sırasında kısmen düzelebilir. Böylece organ fonksiyonu nakilden önce değerlendirilerek transplantasyon kararı desteklenir.^{9,10}

NMP'nin Pratik Uygulamaları

Normotermik bölgesel perfüzyon (normothermic regional perfusion, NRP), DCD donörlerinde organlar çıkarılmadan önce donör vücudunun belirli bir bölgesinde oksijenli kan dolaşımının yeniden sağlandığı in situ bir yöntemdir. Ex situ NMP'de ise organ, donörden çıkarıldıktan sonra vücut dışında perfüze edilir.⁹

Ex situ NMP'de kullanılan OrganOx Metra ve TransMedics OCS Liver, donör merkezinde başlatılan perfüzyonun taşıma sırasında sürdürülmesine olanak tanıyan sistemlerdir.^{1,11} Liver Assist (XVIVO) ise soğuk saklama sonrasında nakil merkezinde hipotermik ve normotermik perfüzyonun ardışık uygulanmasına olanak tanır.²⁰

OrganOx Metra ile NMP iki temel biçimde uygulanabilir. Organın donör merkezinden itibaren kesintisiz perfüze edildiği sürekli NMP, soğuk iskemi süresini belirgin şekilde kısaltır. Buna karşılık, organın önce soğuk saklanıp nakil merkezine ulaştıktan sonra perfüze edildiği geç dönem (back-to-base) uygulamasında soğuk iskemi süresi kısalmaz. Bu yaklaşımın asıl katkısı toplam koruma süresinin uzatılabilmesidir. Her iki durumda da oksijenlenmenin sürmesi hücrel enerji dengesinin korunmasına katkı sağlar, organ daha uzun süre güvenle korunabilir ve bu durum ameliyat planlamasını kolaylaştırarak merkezler arası organ paylaşımı için daha fazla zaman sağlar.^{1,10,11}

Karaciğer Naklinde Klinik Deneyim

NMP en yaygın olarak karaciğer naklinde kullanılmaktadır. Bunun en önemli nedenlerinden biri, organın nakil öncesinde işlevsel olarak değerlendirilebilmesidir. Özellikle ileri yaşlı donörlerden, steatozlu karaciğerlerden ve DCD donörlerinden elde edilen organlarda İRH daha sık görülür. Bu nedenle bu karaciğerlerin kullanılabilirliğine karar vermek her zaman kolay değildir.^{1,12}

NMP sırasında karaciğer fizyolojik sıcaklıkta oksijen ve besin desteği almaya devam eder, metabolik aktivite sürer ve organ fonksiyonları gerçek zamanlı olarak izlenebilir. Değerlendirilen parametreler Tablo 1'de özetlenmiştir. Özellikle laktatın düşmesi ve yeterli miktar ve nitelikte safra üretilmesi, karaciğerin nakil için uygun olduğuna dair önemli bilgiler sağlar.^{7,10} Böylece karar yalnızca organın makroskopik görünümüne değil, fonksiyonel değerlendirmeye de dayandırılır.

Bu sayede geçmişte yüksek riskli kabul edilen bazı marjinal karaciğerler güvenle kullanılabilir. Buna karşılık, perfüzyon sırasında yeterli fonksiyon göstermeyen organlar nakil öncesinde belirlenebilir. Bu durum hem gereksiz nakillerin önüne geçer hem de uygun donör organlarının daha verimli kullanılmasına katkı sağlar.

Randomize kontrollü bir çalışmada NMP uygulanan grupta organın kullanılmama (discard) oranı %11,7, SSS grubunda ise %24,1 olarak bildirilmiştir. Nakil sonrasında ilk yedi gündeki zirve aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde yaklaşık %50 azalma saptanmıştır. Aynı çalışmada erken allogreft disfonksiyonu NMP grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuş; ancak safra yolu komplikasyonları, greft sağkalımı ve hasta sağkalımı açısından iki grup arasında anlamlı fark gösterilememiştir.¹ Safra yolu komplikasyonları açısından ise sonuçlar, NMP'nin nasıl uygulandığına göre değişmektedir. Safra yolları beslenmesini yalnızca hepatik arterden aldığı için iskemiye karaciğer parankiminden daha duyarlıdır; bu nedenle nakil sonrasında gelişen iskemik kolanjiyopati çoğu zaman yeniden nakil gerektiren ağır bir komplikasyondur. Organın donör merkezinden itibaren kesintisiz perfüze edildiği taşınabilir NMP ile yürütülen randomize bir çalışmada, iskemik safra yolu komplikasyonu oranı birinci yılın sonunda NMP grubunda %2,6, SSS grubunda ise %9,9 olarak bildirilmiştir.¹¹ Buna karşılık, organın önce soğuk saklanıp daha sonra canlılık testi amacıyla perfüze edildiği ve sonraki paragrafta özetlenen çalışmada benzer bir koruyucu etki gösterilememiştir.¹⁰

NMP bugün karaciğeri koruyan bir sistem olmanın ötesinde, organ fonksiyonunu değerlendirmeye, marjinal donörlerin daha güvenle kullanılmasına ve gelecekte nakil öncesi uygulanabilecek tedavilere zemin hazırlayan bir platform olarak kabul edilmektedir. Bir çalışmada başlangıçta nakil için reddedilen 31 karaciğerden canlılık kriterlerini karşılayan 22'si (%71) başarıyla nakledilmiş, 90 günlük hasta ve greft sağkalımı %100 olarak bildirilmiştir. Bir yıllık hasta sağkalımı %100, greft sağkalımı ise %86 olarak saptanmıştır. Ancak hastaların %18'inde (4/22) yeniden nakil gerektiren non-anastomotik safra yolu darlığı gelişmiş ve bu nedenle NMP'nin uzamış sıcak iskemi süresi olan DCD karaciğerlerinde safra yolu darlıklarını önleyemeyebileceği belirtilmiştir.¹⁰

Diğer Organlarda Uygulamalar

NMP karaciğer dışındaki organlarda da giderek artan bir ilgi görmektedir. Böbrek naklinde hipotermik makine perfüzyonu halen en yaygın kullanılan dinamik koruma yöntemi olmakla birlikte, NMP özellikle marjinal böbreklerin renal kan akımı, idrar üretimi ve vasküler direnç gibi parametreler üzerinden değerlendirilmesinde araştırılmaktadır.^{2,13,14} Akciğer transplantasyonunda kullanılan ex vivo akciğer perfüzyonu, gaz değişim kapasitesi ve pulmoner vasküler direncin ayrıntılı olarak değerlendirilmesine olanak tanıyarak başlangıçta uygun görülmeyen birçok akciğerin yeniden değerlendirilerek nakilde kullanılabilmesini sağlamıştır. Klinik bir seride bu yöntemle nakledilen akciğerlerde primer greft disfonksiyonu oranı kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur.¹⁵ Kalp naklinde geliştirilen taşınabilir normotermik perfüzyon sistemleri ise kalbin fizyolojik koşullarda atmaya devam ederken taşınmasını mümkün kılarak DCD donörlerinden elde edilen kalplerin kullanılabilirliğini artırmıştır. Randomize bir çalışmada bu yolla nakledilen kalplerde altı aylık sağkalım, beyin ölümü donörlerinden elde edilen kalplere kıyasla aşağı bulunmamıştır.¹⁶ Bu uygulamalar dinamik organ korumanın karaciğere özgü bir yaklaşım olmadığını göstermektedir.

NMP'nin Gelecekteki Rolü

NMP ilk olarak organı daha iyi korumak amacıyla geliştirilmiştir. Ancak karaciğer makine üzerinde metabolik olarak aktif kaldığı için, nakilden önce organ üzerinde çeşitli girişimler yapılabilmektedir⁶. Steatozlu karaciğerler bunun en iyi örneklerinden biridir. İleri derecede steatozlu karaciğerlerde İRH daha ağır seyreder ve bu organların önemli bir kısmı nakilde kullanılmaz. NMP sırasında araştırılan yağ giderme (defatting) yaklaşımlarıyla hepatositlerdeki yağ yükünün azaltılması amaçlanmaktadır. Bu yaklaşımlar rutin klinik uygulamanın bir parçası değildir ve araştırma aşamasındadır. Perfüzyon sıvısına eklenen ilaçlar yağ asidi metabolizmasını hızlandırır ve hücre içi enerji üretimini destekler. Reddedilmiş on insan karaciğeriyle yürütülen kontrollü bir çalışmada altı saatlik tedavi sonunda doku trigliserit içeriğinin %38, makroveziküler steatozun ise %40 oranında azaldığı, buna ketogenez ve ATP sentezindeki artışın eşlik ettiği gösterilmiştir.¹⁷ Bununla birlikte, yağ giderme tedavisi uygulanmış bir insan karaciğerinin nakledildiğine ilişkin yayımlanmış bir sonuç henüz bulunmamaktadır ve bu konuya ilişkin klinik çalışmalar sürmektedir.¹⁸

Makine üzerinde ilaç uygulanabilmesi de önemli bir avantajdır. İlaç doğrudan karaciğere ulaştığı için alıcının sistemik maruziyeti en aza iner ve daha yüksek lokal ilaç düzeylerine ulaşılabilir. Günümüzde antiinflamatuvar ilaçlar, antioksidan ajanlar ve küçük interferans RNA (small interfering RNA, siRNA) temelli tedaviler üzerinde çalışılmaktadır. Gen aktarım yöntemleri de araştırılan başlıklardan biridir. Bu yaklaşımların ortak hedefi İRH'yi hafifletmek ve nakil sonrası greft fonksiyonunu korumaktır.¹⁸

Hücrel tedaviler de benzer şekilde NMP sırasında uygulanabilmektedir. En çok mezenkimal kök hücreler ve ekzozomlar incelenmektedir. Deneysel çalışmalarda bu biyolojik ürünlerin inflamasyonu azaltabileceği, endotel hasarını sınırlayabileceği ve doku onarımını destekleyebileceği ileri sürülmüştür. Ancak insanlarda yapılan çalışmalar henüz sınırlı sayıdadır.¹⁸

Organ canlılığının değerlendirilmesi konusunda da yeni yaklaşımlar geliştirilmektedir. Mevcut parametrelerin hiçbirisi tek başına tüm organlar için geçerli bir canlılık ölçütü oluşturmamaktadır. Farklı merkezlerin farklı değerlendirme protokolleri kullanması, sonuçların karşılaştırılmasını ve ortak bir yaklaşım geliştirilmesini zorlaştırmaktadır.⁷ Bu nedenle araştırmalar yeni biyobelirteçlere yönelmiştir. Perfüzyon sıvısındaki sitokinler, mitokondriyal hasar belirteçleri ve metabolomik analizler bu amaçla incelenmektedir.^{6,18}

Son yıllarda uzun süreli NMP üzerinde de çalışılmaktadır. Günümüzde birçok merkez organı birkaç saat makine üzerinde tutmaktadır. Deneysel çalışmalarda ise insan karaciğerinin bir haftaya kadar makine üzerinde korunabildiği gösterilmiştir.¹⁹ Perfüzyon süresinin uzaması, organın daha ayrıntılı değerlendirilmesine ve ilaç uygulamaları için daha geniş bir zaman aralığı oluşturulmasına olanak tanıyabilir. Uzak mesafelerden yapılacak organ taşımalarında da önemli bir avantaj sağlayabilir.²⁰

NMP'nin Kısıtlılıkları

NMP, organ koruma alanında önemli gelişmeler sağlamış olsa da kullanımını sınırlandıran bazı teknik ve ekonomik sorunlar devam etmektedir. Bu nedenle birçok transplantasyon merkezinde SSS günümüzde de standart organ koruma yöntemi olarak kullanılmayı sürdürmektedir.

NMP'nin en önemli kısıtlılıklarından biri maliyetidir. Perfüzyon cihazlarının yanı sıra tek kullanımlık devreler, eritrosit bazlı perfüzetler ve diğer sarf malzemeleri uygulamanın toplam maliyetini artırmaktadır. Bu durum özellikle organ nakli sayısının sınırlı olduğu veya kaynakların kısıtlı olduğu merkezlerde teknolojinin yaygın olarak kullanılmasını güçleştirmektedir.

Ayrıca sistem deneyimli bir ekip tarafından yönetilmeyi gerektirmektedir. Perfüzyon süresince organın hemodinamik parametreleri, perfüzet bileşimi, sıcaklık, gaz değişimi ve metabolik göstergeleri sürekli izlenmelidir. Bu nedenle yalnızca cihazın temin edilmesi yeterli değildir ve aynı zamanda transplant cerrahları, anestezi ekipleri, perfüzyonistler ve teknik personelin birlikte çalıştığı bir ekip organizasyonu gerekmektedir.

Teknik açıdan, NMP sırasında ortaya çıkabilecek mekanik veya teknik arızalar da göz önünde bulundurulmalıdır. Pompa sisteminde, oksijenatörde veya dolaşım devresinde gelişebilecek bir sorun, organın yeterli oksijenlenmesini bozarak kısa sürede sıcak iskemiye yol açabilir. Bu nedenle sistemin güvenilirliği kadar, olası sorunlara hızlı müdahale edilebilmesi de önem taşımaktadır (Tablo 2).^{1,9}

Sonuç

NMP, organ koruma alanında son yıllarda klinik uygulamaya giren en önemli yeniliklerden biridir. Organın fizyolojik koşullarda korunmasına ek olarak, nakil öncesinde fonksiyonunun değerlendirilebilmesi ve daha önce yüksek risk nedeniyle kullanılmayan bazı donör organlarının yeniden kullanılabilmesi bu yöntemin başlıca avantajlarıdır. Özellikle genişletilmiş kriterli donör organlarının değerlendirilmesinde sağladığı katkılar, mevcut donör havuzunun daha etkin kullanılmasına yardımcı olabilir.¹

Bununla birlikte, bugüne kadar yapılan randomize çalışmalarda elde edilen yararlar büyük ölçüde vekil sonlanım noktalarıyla sınırlı kalmış, greft veya hasta sağkalımında belirgin bir üstünlük gösterilememiştir. Yüksek maliyet, teknik altyapı gereksinimi ve organ canlılığını değerlendirmede ortak kabul gören ölçütlerin henüz oluşturulamamış olması da yöntemin kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle SSS birçok transplantasyon merkezinde temel organ koruma yöntemi olmaya devam etmekte, NMP ise özellikle seçilmiş donör organlarında ve deneyimli merkezlerde giderek daha fazla kullanılmaktadır.

Devam eden çok merkezli çalışmaların sonuçları, hangi donör gruplarının bu yöntemden en fazla yarar gördüğünü, en uygun perfüzyon süresinin ne olması gerektiğini ve NMP'nin nakil pratiğindeki endikasyonlarını daha net ortaya koyacaktır.

Tablolar ve Şekiller

Tablo 1. Normotermik makine perfüzyonunda canlılık (viability) değerlendirme kriterleri.

Parametre	Klinik önemi
Laktat değerleri ve trendi	Hepatosit metabolik aktivitesini ve enerji üretimini gösterir.
ALT (Perfüzat)	İRH hakkında bilgi verir
Safra üretimi	Greft fonksiyonunun ve safra oluşum kapasitesinin göstergesidir.
Safra pH'ı	Kolanjiyosit canlılığının değerlendirilmesinde önemli bir parametredir.
Bikarbonat düzeyi	Safra yolu epitel fonksiyonunu yansıtır.
Hepatik arter akımı	Arteriyel perfüzyonun yeterliliğini gösterir.
Portal ven akımı	Portal dolaşımın etkinliğini değerlendirir.
Makroskopik görünüm	Renk, homojenlik ve perfüzyon kalitesi birlikte değerlendirilir.

Tablo 2. Normotermik makine perfüzyonunun avantajları ve sınırlılıkları.

Avantajlar	Sınırlılıklar
– Organ kullanım oranını artırabilir – Nakil öncesi fonksiyonel değerlendirmeye olanak tanır – DCD ve marjinal donör organlarının kullanımını destekler – İskemi-reperfüzyon hasarını azaltabilir – Terapötik müdahalelere zemin hazırlar – Korunma süresini uzatarak lojistik esneklik sağlar	– Yüksek maliyet – Deneyimli ekip ve organizasyon gerektirir – Cihaz erişimi sınırlı olabilir – Canlılık ölçütleri standart değildir – Merkezler arasında protokol farklılıkları vardır – Uzun dönem sonuçlara ilişkin veriler sınırlıdır



Şekil 1. Klinik uygulamada kullanılan normotermik makine perfüzyonu sistemleri: TransMedics OCS Liver (solda) ve OrganOx Metra (sağda).

Referanslar

1. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL, et al.; Consortium for Organ Preservation in Europe. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature*. 2018 May;557(7703):50–56. doi:10.1038/s41586-018-0047-9
2. Tingle SJ, Thompson ER, Figueiredo RS, Moir JA, Goodfellow M, Talbot D, et al. Normothermic and hypothermic machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Jul 9;7(7):CD011671. doi:10.1002/14651858.CD011671.pub3
3. Nair A, Hashimoto K. Extended criteria donors in liver transplantation—from marginality to mainstream. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2018 Sep;7(5):386–388. doi:10.21037/hbsn.2018.06.08
4. Widmer J, Eden J, Carvalho MF, Dutkowski P, Schlegel A. Machine perfusion for extended criteria donor livers: what challenges remain? *J Clin Med*. 2022 Sep 3;11(17):5218. doi:10.3390/jcm11175218
5. Op den Dries S, Karimian N, Sutton ME, Westerkamp AC, Nijsten MWN, Gouw ASH, et al. Ex vivo normothermic machine perfusion and viability testing of discarded human donor livers. *Am J Transplant*. 2013 May;13(5):1327–1335. doi:10.1111/ajt.12187
6. Ceresa CDL, Nasralla D, Jassem W. Normothermic machine preservation of the liver: state of the art. *Curr Transplant Rep*. 2018 Mar;5(1):104–110. doi:10.1007/s40472-018-0186-9
7. Matton APM, de Vries Y, Burlage LC, van Rijn R, Fujiyoshi M, de Meijer VE, et al. Biliary bicarbonate, pH, and glucose are suitable biomarkers of biliary viability during ex situ normothermic machine perfusion of human donor livers. *Transplantation*. 2019 Jul;103(7):1405–1413. doi:10.1097/TP.0000000000002500
8. Sutton ME, Op den Dries S, Karimian N, Weeder PD, de Boer MT, Wiersema-Buist J, et al. Criteria for viability assessment of discarded human donor livers during ex vivo normothermic machine perfusion. *PLoS One*. 2014 Nov 4;9(11):e110642. doi:10.1371/journal.pone.0110642

9. Czigany Z, Lurje I, Tolba RH, Neumann UP, Tacke F, Lurje G. Machine perfusion for liver transplantation in the era of marginal organs—new kids on the block. *Liver Int.* 2019 Feb;39(2):228–249. doi:10.1111/liv.13946
10. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, Perera MTPR, Boteon YL, Attard J, et al. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. *Nat Commun.* 2020 Jun 16;11(1):2939. doi:10.1038/s41467-020-16251-3
11. Markmann JF, Abouljoud MS, Ghobrial RM, Bhati CS, Pelletier SJ, Lu AD, et al. Impact of portable normothermic blood-based machine perfusion on outcomes of liver transplant: the OCS Liver PROTECT randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2022 Mar 1;157(3):189–198. doi:10.1001/jamasurg.2021.6781
12. Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalera I, et al. First comparison of hypothermic oxygenated perfusion versus static cold storage of human donation after cardiac death liver transplants: an international-matched case analysis. *Ann Surg.* 2015 Nov;262(5):764–771. doi:10.1097/SLA.0000000000001473
13. DiRito JR, Hosgood SA, Tietjen GT, Nicholson ML. The future of marginal kidney repair in the context of normothermic machine perfusion. *Am J Transplant.* 2018 Oct;18(10):2400–2408. doi:10.1111/ajt.14963
14. Hosgood SA, van Heurn E, Nicholson ML. Normothermic machine perfusion of the kidney: better conditioning and repair? *Transpl Int.* 2015 Jun;28(6):657–664. doi:10.1111/tri.12319
15. Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med.* 2011 Apr 14;364(15):1431–1440. doi:10.1056/NEJMoa1014597
16. Schroder JN, Patel CB, DeVore AD, Bryner BS, Casalinova S, Shah A, et al. Transplantation outcomes with donor hearts after circulatory death. *N Engl J Med.* 2023 Jun 8;388(23):2121–2131. doi:10.1056/NEJMoa2212438
17. Boteon YL, Attard J, Boteon APCS, Wallace L, Reynolds G, Hübscher S, et al. Manipulation of lipid metabolism during normothermic machine perfusion: effect of defatting therapies on donor liver functional recovery. *Liver Transpl.* 2019 Jul;25(7):1007–1022. doi:10.1002/lt.25439
18. Lascaris B, de Meijer VE, Porte RJ. Normothermic liver machine perfusion as a dynamic platform for regenerative purposes: what does the future have in store for us? *J Hepatol.* 2022 Sep;77(3):825–836. doi:10.1016/j.jhep.2022.04.033
19. Eshmuminov D, Becker D, Bautista Borrego L, Hefti M, Schuler MJ, Hagedorn C, et al. An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week. *Nat Biotechnol.* 2020 Feb;38(2):189–198. doi:10.1038/s41587-019-0374-x
20. van Leeuwen OB, de Vries Y, Fujiyoshi M, Nijsten MWN, Ubbink R, Pelgrim GJ, et al. Transplantation of high-risk donor livers after ex situ resuscitation and assessment using combined hypo- and normothermic machine perfusion: a prospective clinical trial. *Ann Surg.* 2019 Nov;270(5):906–914. doi:10.1097/SLA.0000000000003540