

پیشرفت‌های اخیر در روش‌ها و محلول‌های نگه‌دارنده‌ی اعضا به منظور استفاده در پیوند کبد و کلیه

زهرا سادات جمدی^۱، پری‌ناز پرهیزگار^۲، قاسم یزدان‌پناه^۳، طاهره طیبی^۴، رقیه تاراسی^۴، حسن نیک‌نژاد^۵

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: با توجه به پیشرفت‌های اخیر در روش‌های جراحی پیوند، تعداد پیوند اعضا افزایش یافته است. روش و محلول نگهداری عضو پیوندی از عوامل تعیین کننده‌ی نتایج پیوند می‌باشد. در این مقاله‌ی مروری، نحوه‌ی نگهداری اعضای پیوندی و محلول‌های مورد استفاده در این خصوص مورد ارزیابی و مقایسه قرار می‌گیرند.

روش‌ها: جستجو در بانک‌های داده‌ی PubMed، Science direct، و Google scholar با کلید واژه‌های Organ transplantation، Preservation solutions، Kidney، Liver و Pancreas صورت گرفت و نتایج انواع مطالعات انجام شده در این زمینه تا سال ۲۰۱۹ مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: هدف از ساخت محلول‌های نگه‌دارنده، به حداقل رساندن این آسیب‌ها با به حداقل رساندن تورم سلولی و فعالیت پمپ‌های غشایی و در عین حال، تأمین انرژی مورد نیاز سلول می‌باشد و همچنین، با توجه به شرایط کمبود عضو و گاهی فواصل مکانی طولانی که بین فرد دهنده و گیرنده عضو وجود دارد، مطالعات متعددی جهت بهینه کردن روش‌ها و محلول‌های نگه‌دارنده برای افزایش زمان نگهداری عضو در جریان است. محلول‌های ساخته شده بر پایه‌ی الکترولیت‌ها، آنتی‌اکسیدان‌ها و ساکاریدها می‌باشد. در حال حاضر، محققان بسیاری درصدد یافتن روش‌هایی برای بهینه کردن محلول با استفاده از مهارکننده‌های مرگ سلولی در سطح ژنی و پروتئینی نظیر siRNA اختصاصی برای کاسپازهای ۳ و ۸ می‌باشند.

نتیجه‌گیری: با وجود تمام تلاش‌ها، این محلول‌ها کارایی کافی جهت نگهداری طولانی مدت عضو را ندارند. بنابراین، لازم است تغییراتی برای بهبود عملکرد هر چه بیشتر این روش‌ها و محلول‌ها ایجاد شود.

واژگان کلیدی: پیوند اعضا، محلول نگه‌دارنده، کبد، کلیه

ارجاع: جمدی زهرا سادات، پرهیزگار پری‌ناز، یزدان‌پناه قاسم، طیبی طاهره، تاراسی رقیه، نیک‌نژاد حسن. **پیشرفت‌های اخیر در روش‌ها و محلول‌های**

نگه‌دارنده‌ی اعضا به منظور استفاده در پیوند کبد و کلیه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۵۷): ۱۴۰۰-۱۳۸۸

می‌شوند. اهدا کننده‌ی عضو، می‌تواند یک فرد زنده یا فرد دچار مرگ مغزی باشد (۱-۳).

به دنبال پیشرفت‌های گسترده در زمینه‌ی جراحی پیوند به ویژه در کبد و کلیه، امروزه پیوند این اعضا، درمانی مؤثر برای بیماران مرحله‌ی نهایی نارسایی کبد و نیز کلیه می‌باشد. پیوند کبدی میزان بقای ۵ ساله‌ای بیش از ۷۰ درصد دارد که بیش از پیش بر اهمیت آن می‌افزاید (۴). در مورد بیماران مرحله‌ی نهایی نارسایی کلیوی (End-stage renal disease یا ESRD) نیز با وجود این که دیالیز

مقدمه

پیوند عضو هر ساله به تعداد زیادی در کشورهای مختلف انجام می‌گیرد. پیوند عضو به معنای انتقال عضو (Organ) از فردی به فرد دیگر (آلوگرافت)، قسمتی از بدن فردی به همان فرد (اتوگرافت)، انتقال از گونه‌ی غیر انسانی به انسان (زنوگرافت) و یا پیوند سلول‌های بنیادی فردی به خودش به منظور ترمیم عضو آسیب دیده می‌باشد. کبد، کلیه، پانکراس، قلب، ریه، قرنیه، تیموس، روده و پوست، از جمله اعضایی هستند که به طور معمول پیوند زده

۱- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- پزشکی عمومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴- پژوهشگر پسادکتری، گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵- دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: حسن نیک‌نژاد

Email: niknejad@sbmu.ac.ir

ارایه شد، تمایل برای درمان از طریق پیوند عضو افزایش پیدا کرد (۱۲). اولین مورد استفاده از کلیه‌ی انسانی جهت پیوند در سال ۱۹۳۶ صورت گرفت و همچنین، اولین مورد پیوند کبد در سال ۱۹۶۳ توسط استارزل در دنور آمریکا صورت گرفت که هر دو مورد ناموفق بودند. محققان پس از آن به این نتیجه رسیدند که باید از آسیب بافتی در شرایط ایسکمیک قبل از پیوند جلوگیری شود تا بتوانند درصد موفقیت پیوند را افزایش دهند. استارزل تلاش‌های خود را با آزمایش روی تعداد زیادی حیوان ادامه داد و متوجه لزوم سرد نگه داشتن عضو قبل از پیوند شد (۱۳).

مکانیسم‌های آسیب سلولی در پیوند اعضا

در زمان نبود گردش خون و به دنبال آن نبودن اکسیژن کافی، سلول‌ها جهت تأمین انرژی مورد نیاز خود، از متابولیسم هوازی به متابولیسم بی‌هوازی روی می‌آورند که در نتیجه‌ی آن، به جای چرخه‌ی کربس و زنجیره‌ی انتقال الکترون، از فرایند گلیکولیز جهت تأمین انرژی خود استفاده می‌کنند. در متابولیسم بی‌هوازی، جهت تأمین انرژی به ازای هر مولکول گلوکز، ۲ مولکول Adenosine triphosphate (ATP) تولید می‌شود؛ در صورتی که حاصل متابولیسم هوازی تولید ۳۸ مولکول ATP به ازای هر مولکول گلوکز است. از این رو، در شرایط بی‌هوازی جهت تأمین انرژی مورد نیاز سلولی، ۱۹ برابر بیشتر به گلوکز نیاز است. به همین علت، ذخایر گلوکز داخل سلولی به سرعت مصرف می‌شوند و در عوض متابولیت‌های سمی از جمله اسید لاکتیک تولید می‌شوند. همچنین، پمپ‌های موجود در غشای سلولی که با مصرف ATP فعالیت می‌کنند، مانند پمپ $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ ، از فعالیت باز می‌ایستند. عدم فعالیت این پمپ، سبب ورود Na^+ و خروج K^+ از سلول و در نتیجه، دیپلاریزاسیون غشای سلول می‌شود و در نهایت، یکپارچگی غشای سلولی از بین می‌رود (۱۳).

رادیکال‌های آزاد در شرایط طبیعی و به دنبال متابولیسم طبیعی سلول‌ها نیز تولید می‌شوند؛ هر چند رادیکال‌های آزاد در چنین شرایطی توسط مکانیسم و مهار کننده‌های درون سلولی کنترل می‌شوند، اما در شرایط ایسکمیک، تولید آن‌ها افزایش می‌یابد. زانتین اکسیداز، NADPH اکسیداز و نیتریک اکسید سنتاز، از جمله آنزیم‌هایی هستند که در تولید رادیکال‌های آزاد مؤثرند (۳). سوپراکسید به دنبال فعالیت زانتین اکسیداز تولید می‌شود و در حضور آهن آزاد، رادیکال مخرب هیدروکسیل را تشکیل می‌دهد. همچنین، نیتریک اکسید که به خودی خود یک رادیکال آزاد است، با سوپراکسید وارد واکنش می‌شود و منجر به تولید مقادیر بیشتری از رادیکال هیدروکسیل می‌گردد (۱۴). از طرفی، کاهش ATP منجر به از کار افتادن پمپ‌های غشایی موجود در میتوکندری می‌شود که سبب

تا حدودی جایگزین عملکرد فیلتراسیون کلیه است، اما جایگزینی برای نقش اندوکرین کلیوی وجود ندارد و این مسأله، پیوند کلیه را به عنوان درمان نهایی نارسایی کلیه مطرح می‌کند (۵).

به این ترتیب، در سالیان اخیر، افزایش مداومی در تقاضای پیوند این اعضا و کمبود اعضای اهدایی برای پیوند مشاهده شده است. این کمبود به خودی خود استفاده از اعضای Extended criteria همچون اعضای گرفته شده از اهدا کننده‌های پس از ایست قلبی، کبد‌های پیوندی چرب یا کلیه‌های گرفته شده از اهدا کننده‌های مسن تر را لازم می‌کند. این گونه اعضا، اگر چه مسأله‌ی کمبود اعضای اهدایی را تا حدودی برطرف می‌کند، اما از طرف دیگر، آسیب‌های ناشی از نگهداری و پیوند بر این اعضا به مراتب بیشتر است. این موضوع بر اهمیت روش‌ها و ارتقای محلول‌های نگهداری بافت‌های پیوندی می‌افزاید؛ به گونه‌ای که بتوان آسیب‌های حین نگهداری بافت‌های کبد و کلیه و قبل از انجام پیوند را بیشتر محدود کرد و به حداقل رساند (۶).

به طور معمول، نگهداری در سه سطح سلول، بافت و عضو انجام می‌شود. نگهداری در سطح سلولی به ویژه بعد از کشف سلول‌های بنیادی نسبت به سایر سطوح با موفقیت بیشتری همراه بوده است؛ چرا که روش‌های موجود، امکان نگهداری از سلول را تا بیش از دو سال فراهم کرده‌اند تا جایی که بانک‌های سلولی متعددی برای نگهداری سلول‌های بند ناف، سلول‌های اپی‌تلیال آمینون، تخمک و بعضی سلول‌های دیگر ایجاد شده است (۸-۷). برای این منظور از مواد کرایو پروتکتانت استفاده می‌شود. گلیسرول و دی‌متیل سولفوکسید دو ماده‌ی کرایو پروتکتانت رایج در بانک سلولی می‌باشند (۹). در سطح بعدی، نگهداری از بافت قرار دارد که مانند نگهداری از سلول نیاز به مواد کرایو پروتکتانت دارد. هر چند نگهداری از بافت مدت زمان زنده ماندن سلول را کاهش می‌دهد، اما با توجه به آن که هدف اصلی، حفظ ساختار و ماتریکس خارج سلولی است، می‌توان بار دیگر آن را روی ساختار موجود سلول قرار داد (۱۰).

با این روش، می‌توان بافت را به مدت ۱۲-۶ ماه نگهداری کرد. هدف از نگهداری در سطح عضو، حفظ سلول‌ها و ماتریکس خارج سلولی و در نهایت حفظ عملکرد عضو است که متفاوت از سایر سطوح نگهداری بوده و دشوارتر است (۱۱). در حال حاضر، بیشینه‌ی زمان نگهداری در این سطح، ۷۲ ساعت است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی روش‌های نگهداری در سطح عضو بود.

تاریخچه

از زمانی که اولین بار در سال ۱۹۱۴ روش انجام آناستوموز عروقی

استفاده از شرایط سرد در نگهداری از عضو پیوندی و آثار آن

هدف از نگهداری عضو (Organ preservation)، توقف یا آهسته‌تر کردن تغییرات متابولیک درون سلول می‌باشد؛ چرا که آسیب بافت به دنبال این تغییرات، علاوه بر ایجاد نقص عملکرد عضو، فرایند پیوند عضو را با مشکل روبه‌رو می‌کند و می‌تواند سبب رد پیوند شود (۱۷-۱۸). در دماهای بالاتر از ۱۲ درجه‌ی سانتی‌گراد، نیازهای متابولیکی بالاتر به اکسیژن، سبب آسیب برگشت‌ناپذیر ناشی از کمبود اکسیژن و در نهایت، اختلال قابل ملاحظه در عملکرد اعضا می‌شود. با کاهش دما تا ۱۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، میزان متابولیسم سلولی به نصف و در ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به کمتر از ۱۰ درصد متابولیسم در دمای طبیعی بدن می‌رسد، به همین سبب، یکی از اقدامات بسیار مهم برای جلوگیری از آسیب به بافت، نگهداری بافت در شرایط هیپوترمی است (۱۹-۲۰). از سوی دیگر، دماهای کمتر از ۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به میزان چشم‌گیری خطر آسیب به واسطه‌ی سرما را به دلیل دناتورده شدن بعضی از پروتئین‌ها افزایش می‌دهد. همچنین، دماهای پایین‌تر، می‌تواند منجر به القای آپوپتوز و نیز کاهش فعالیت پمپ‌های غشایی شود که باعث کاهش برداشت مواد مورد نیاز سلولی و ادم سلولی می‌شود. بنابراین، برای به حداقل رساندن آسیب در این دو شرایط دمایی، عضو را در دمای بین ۲-۸ و یا ۴-۸ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری می‌کنند (۲۱).

اعضای مختلف، مقاومت متفاوتی در برابر ایسکمی دارند که این امر، بستگی به ماهیت خود عضو و نیز میزان فعالیت آن پس از پیوند دارد. به عنوان مثال، بهتر است کلیه در عرض ۱۸ ساعت، کبد و پانکراس در عرض ۱۲ ساعت و ریه تا ۶ ساعت پس از خارج کردن از بدن دهنده، پیوند زده شوند. در هر یک از بافت‌ها و اعضا، مدت زمان ایسکمی در شرایط سرد، یکی از متغیرهای مهم در تعیین نتیجه‌ی پیوند عضو و در واقع، تنها عامل قابل تغییر می‌باشد (۲۲-۲۵).

انواع روش‌های نگهداری از عضو در شرایط سرد

برای نگهداری عضو در شرایط سرد، دو روش کلی وجود دارد:

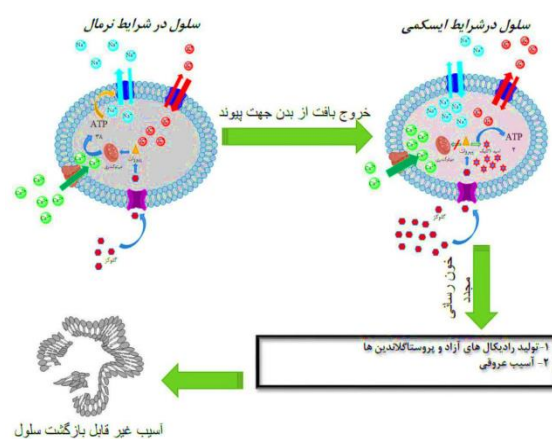
۱- **استفاده از روش نگهداری سرد ساده یا استاتیک (Simple or static cold storage):** در این روش، یک محلول شستشو دهنده (Flushing solution)، جایگزین خون موجود در عضو می‌شود و علاوه بر نگهداری عضو، آن را تا حدود ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد سرد می‌کند. از محدودیت‌های این روش، می‌توان به عدم امکان اندازه‌گیری نشانگرهای زنده ماندن بافت اشاره کرد (۲۶).

۲- **استفاده از روش نگهداری سرد دینامیک با جریان مداوم دستگاه (Dynamic cold storage or continuous machine perfusion):**

در این روش که توسط بلزر گسترش پیدا کرده است، محلول

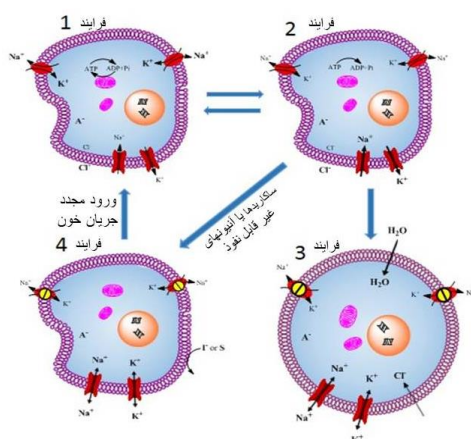
افزایش نفوذپذیری غشای میتوکندری و آزادسازی بیشتر رادیکال‌های آزاد تولید شده در آن به درون سیتوپلاسم سلولی و آسیب‌های جبران‌ناپذیر به سلول و نیز فعال‌سازی مسیر آپوپتوز وابسته به کاسپاز و نکروز سلولی می‌شود (۱۵).

رادیکال‌های آزاد، می‌توانند به طور مستقیم با پراکسیداسیون لیپید، پروتئین‌ها و DNA، منجر به آسیب سلولی شوند و همچنین، می‌توانند به طور غیر مستقیم عمل کنند و منجر به آزادسازی مولکول‌های چسبنده مانند عامل فعال کننده‌ی پلاکت (Platelet-activating factor یا PAF) و نیز Eicosinoidها مانند لکتوتین B4، پروستاگلاندین E2 و ترومبوکسان B2 شوند (۱۴). سپس، در مرحله‌ی خون‌رسانی مجدد به بافت، رادیکال‌های آزاد تولید شده در مرحله‌ی ایسکمی و نیز تمامی این ترکیبات درون سلولی آزاد شده‌ی ناشی از آپوپتوز و نکروز رهاسازی می‌شوند و منجر به فعال شدن گیرنده‌های TOLL-like (Toll-like receptor یا TLR) در سطح سلول‌های دندریتیک و کوپفر می‌گردند. این سلول‌ها نیز با تولید اینترلوکین-۶، Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) و برخی دیگر از سیتوکاین‌ها، باعث فعال شدن مونسیت‌ها و پلی‌مورفونوکلارها می‌شوند که در نهایت، منجر به ایجاد التهاب و آزادسازی بیشتر رادیکال‌های آزاد می‌شود (۱۶) (شکل ۱).



شکل ۱. مکانیسم آسیب ایسکمی - ریپرفیوژن: شرایط ایسکمی به دنبال قطع جریان خون منجر به کمبود اکسیژن و در نتیجه کاهش ذخیره‌ی Adenosine triphosphate (ATP) می‌شود که خود سبب اختلال در فعالیت پمپ $\text{Na/K-ATP}_{\text{ase}}$ و به دنبال آن دیپلاریزه شدن غشای سلولی می‌گردد که آن هم به نوبه‌ی خود، سبب افزایش کلسیم داخل سلولی می‌شود. هنگامی که جریان مجدد خون برقرار می‌شود و اکسیژن‌رسانی به بافت صورت می‌گیرد، مسیرهای مختلف باعث تولید رادیکال‌های آزاد و پروستاگلاندین‌ها می‌شوند که در نتیجه‌ی آن، آسیب عروقی و نیز آسیب غیر قابل بازگشت غشای سلولی ایجاد می‌شود که منجر به آسیب بافتی می‌گردد (۱۳).

اتیل نشاسته، رافینوز، مانیتول و ساکاریدها استفاده کرد. همچنین، برای نگهداری بیشتر عضو علاوه بر مانیتول از آلبومین به همراه لاکتوبیونات نیز استفاده می‌شود (۳۶). استفاده از مواد غیر قابل نفوذ در محلول‌های نگهدارنده نسبت به سایر اجزاء، از اهمیت بیشتری برخوردار است.



شکل ۲. حالات سلول از نظر دما و تبادلات یونی؛ فرایند ۱، سلول را در شرایط هم‌دما و ثبات اسمزی نشان می‌دهد. فرایند ۲، سلول را در شرایط هایپوترمی نشان می‌دهد که چرخه‌ی تبدیل Adenosine triphosphate (ATP) متوقف می‌شود و در نتیجه آن، میزان ورود Na⁺ به داخل سلول و خروج K⁺ افزایش می‌یابد و این مرحله در واقع شروع فرایند آسیب سلولی می‌باشد. در فرایند ۳، به دلیل فشار انکوتیک ناشی از پروتئین‌های داخل سلولی و عدم تعادل غلظت‌های یونی، ادم سلولی اتفاق افتاده است که اولین مرحله‌ی آسیب سلولی می‌باشد. فرایند ۴، سلول را در محلول نگهدارنده‌ی حاوی ذرات غیر قابل نفوذ نشان می‌دهد که این شرایط، مانع از ورود آب به سلول می‌شود و از ادم سلولی جلوگیری می‌گردد (۱۳).

البته، باید به این نکته توجه نمود که بعضی از مواد به طور کامل غیر قابل نفوذ نمی‌باشند و به تدریج وارد سلول می‌شوند و باعث از بین رفتن تأثیر محلول می‌شوند. علاوه بر موارد گفته شده در بالا، هایپوترمی می‌تواند سبب اختلال در فعالیت میتوکندری، بی‌نظمی در هموستاز کلسیم، تجمع زانتین اکسیداز و همچنین، افزایش سطح رادیکال‌های آزاد اکسیژن شود که تأثیرات مخربی بر زنده ماندن سلول دارند (۳۷).

همان‌طور که توضیح داده شد، در جریان ایسکمی حاصل از نبود خون و سپس، برقراری مجدد جریان خون و اکسیژن‌رسانی به بافت، رادیکال‌های آزاد اکسیژن تولید می‌شوند که باعث آسیب به بافت می‌گردند. همچنین، در جریان نگهداری بافت در دمای پایین،

نگهدارنده با حدود دمای ۱۰-۴ درجه‌ی سانتی‌گراد توسط دستگاه به طور مداوم در داخل عضو جریان پیدا می‌کند و آن را سرد می‌کند و در نتیجه، سبب زنده ماندن عضو در برابر شرایط ایسکمی می‌شود (۲۷-۳۰). از مزایای این روش، می‌توان به امکان اندازه‌گیری نشانگرهای نشان دهنده‌ی زنده بودن بافت اشاره کرد. همچنین، در این روش، گردش محلول نه تنها با اکسیژن‌رسانی مداوم به بافت منجر به تولید ATP بیشتری نسبت به روش استاتیک می‌شود (۳۱)؛ بلکه محصولات مضر حاصل از متابولیسم سلولی را نیز از عضو خارج می‌کند. از محدودیت‌های استفاده از این روش، عدم امکان استفاده از آن بیش از مدت زمانی حدود ۲۴ ساعت و همچنین، گران بودن آن است. بررسی‌های جدید نشان می‌دهد که استفاده‌ی کوتاه مدت از روش دینامیک پس از مدتی نگهداری استاتیک عضو و قبل از انجام پیوند، می‌تواند با وجود هزینه‌ی کمتر بر بهبود عملکرد عضو، افزایش اکسیژن‌رسانی و تولید ATP و نیز کاهش آسیب پس از جریان خون در بافت ایسکمیک تأثیر به‌سزایی داشته باشد (۳۲). روش نگهداری سرد دینامیک با جریان مداوم در مقایسه با روش سرد استاتیک برای نگهداری اعضای آسیب دیده و با خطر بالا، برای پیوند مناسب‌تر به نظر می‌رسد (۳۳-۳۲).

مکانیسم‌های کاهش آسیب سلولی

محلول‌های نگهداری به منظور مقابله با اثرات ایسکمی طولانی مدت و کاهش آسیب ناشی از ورود مجدد جریان خون و به دنبال آن اکسیژن‌رسانی مجدد به بافت ساخته شده‌اند. این محلول‌ها، حاوی یک بافر فیزیولوژیک هستند که از تجمع اسید لاکتیک ناشی از متابولیسم بی‌هوازی جلوگیری می‌کند و pH را ثابت نگه می‌دارد. این بافرها، می‌توانند از فسفات‌ها یا سیترات‌ها ساخته شوند (۳۴).

همان‌طور که گفته شد، در شرایط هایپوترمی متابولیسم سلولی به کمتر از ۱۰ درصد میزان متابولیسم پایه می‌رسد و به دلیل نبود اکسیژن در شرایط ایسکمیک، سلول از متابولیسم هوازی به سمت بی‌هوازی می‌رود و در نتیجه‌ی این دو مکانیسم، کاهش شدیدی در میزان تولید ATP خواهیم داشت. بنابراین، پمپ Na⁺/K⁺-ATPase موجود در غشای سلولی توان جابه‌جایی Na⁺ به خارج و K⁺ به داخل و در نتیجه، برقراری تعادل اسمزی را به میزان قابل قبول ندارد. از طرفی، مواد غیر قابل نفوذ داخل سلولی نظیر پروتئین‌ها، سبب ایجاد فشار اسمزی و انکوتیک می‌شود که در نتیجه‌ی آن، مایع میان‌بافتی وارد سلول می‌شود و تورم یا ادم سلولی ایجاد می‌کند. این نوع آسیب، جزء آسیب‌های برگشت پذیر طبقه‌بندی می‌شود (شکل ۲) (۳۵). برای تعدیل این نوع آسیب، می‌توان از مکانیسم‌های متفاوتی نظیر استفاده از مواد غیر قابل نفوذ و بزرگی مانند لاکتوبیونات، هیدروکسی

الزامی نیازی به استفاده از این ماده در حین استفاده از روش جریان مداوم توسط ماشین نمی‌باشد (۴۴). ترکیب الکترولیتی محلول UW مشابه مایع داخل سلولی است؛ یعنی غلظت یون پتاسیم بالاتر و غلظت یون سدیم پایین‌تری دارد تا از انتشار یون‌ها و آب و در نهایت، تورم سلولی جلوگیری شود. با توجه به پاتوفیزیولوژی تولید رادیکال‌های آزاد و آسیب سلولی که به دنبال آن ایجاد می‌شود، در این محلول از گلوکاتایون به عنوان آنتی‌اکسیدان استفاده می‌شود. به دلیل ناپایداری بودن گلوکاتایون و اکسید شدن سریع آن، لازم است تا قبل از استفاده از محلول جهت نگهداری عضو، گلوکاتایون تازه به آن اضافه شود. همچنین، وجود یک به دام اندازنده‌ی رادیکال آزاد که فعالیت زانتین اکسیداز را مهار می‌کند، از عضو مورد نظر در برابر رادیکال‌های آزاد و در نتیجه آسیب سلولی محافظت می‌کند. در این محلول، موادی به عنوان پیش‌ساز متابولیسم انرژی برای ساخت ATP به کار می‌رود و همچنین، یک بافر فسفات‌ی برای خنثی کردن لاکتات حاصل از متابولیسم بی‌هوازی و ثابت نگه داشتن pH در آن وجود دارد (۴۵-۴۷).

در محلول HTK، میزان غلظت یون سدیم، ۰/۱ میزان طبیعی و نیز میزان غلظت یون کلسیم، ۰/۱۰ غلظت طبیعی است تا سلول‌ها را در شرایط پتانسیل استراحت در حالت پلاریزه یا حداقل میزان دیپلاریزه، ثابت نگه دارد. همچنین، در این محلول از مانیتول استفاده می‌شود که علاوه بر این که از نظر متابولیسمی غیر فعال است، توسط حامل‌ها به داخل سلول وارد نمی‌شود و همچنین، به عنوان به دام اندازنده‌ی رادیکال‌های آزاد اکسیژن عمل می‌کند. سیستم بافری استفاده شده در این محلول توسط هیستیدین و هیستیدین هیدروکلرید ایجاد شده است. این سیستم بافری در محلول HTK از افت pH جلوگیری می‌کند و قادر است افت pHهای آسیب‌رسان را تعدیل کند. محلول HTK همچنین قدرت نفوذ کمی به داخل سلول دارد و باعث ادم سلولی نمی‌شود. تریپتوفان در این محلول به دلیل توان الکترون‌دهندگی خود، نقش آنتی‌اکسیدانی دارد و برای ثابت نگه داشتن غشای سلولی به کار می‌رود و کتوگلوکاتارات انرژی مورد نیاز برای متابولیسم را فراهم می‌کند (۲۰).

محلول Institut Georges Lopez-1 (IGL-1) بر پایه‌ی محلول UW ساخته شده است، اما غلظت پتاسیم در آن ۲۵ میلی‌مول/لیتر و غلظت سدیم ۱۲۰ میلی‌مول/لیتر می‌باشد و بر خلاف UW ترکیب الکترولیتی آن مشابه مایع خارج سلولی است تا عوارض قلبی-عروقی را کاهش دهد. همچنین، در این محلول به جای ترکیب Polyethylene glycol- Hydroxyethyl starch (HES)، از ترکیب 35 (PEG-35) استفاده شده است که به پایداری بیشتر لایه‌ی لیپیدی غشا کمک می‌کند و نتایج مناسبی در پیوند کبد و کلیه داشته است

آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی مانند Vitamin E و Glutathione که در سلول وجود دارند، کاهش پیدا کرده است که باعث حساسیت بیشتر عضو به آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد می‌شود. بنابراین، وجود آنتی‌اکسیدان‌ها در محلول‌های نگهدارنده‌ی بافت، می‌تواند از آسیب‌های بافتی ناشی از آزاد شدن رادیکال‌های آزاد جلوگیری نماید.

انواع محلول‌های نگهدارنده از نظر ترکیب الکترولیتی

محلول‌های نگهدارنده را از نظر ترکیب الکترولیتی می‌توان به دو دسته تقسیم کرد:

۱) محلول‌های مشابه مایع داخل سلولی: محلول‌هایی هستند که ترکیب الکترولیتی مشابه مایع داخل سلولی دارند؛ یعنی میزان یون پتاسیم در آن‌ها بالا و سدیم پایین باشد تا انتشار را به حداقل برسانند. همانند محلول نگهداری University of Wisconsin (UW) که رایج‌ترین محلول برای نگهداری اعضای شکمی مثل کبد، کلیه، پانکراس و روده می‌باشد (۳۸)، محلول نگهداری Marshal که برای نگهداری کلیه به کار می‌رود (۳۹) و محلول نگهداری Euro-Collins که در نگهداری ریه استفاده می‌شود. البته، این مقدار اضافه‌ی پتاسیم، می‌تواند دارای عوارضی باشد؛ چرا که پس از ورود مجدد خون به عضو، شسته شده و وارد گردش خون می‌شود و سبب بروز عوارض سیستمیک نظیر انقباض عروق ریوی می‌گردد (۴۰).

محلول‌های مشابه مایع خارج سلولی

محلول‌هایی که ترکیب الکترولیتی مشابه مایع خارج سلولی دارند؛ یعنی میزان یون پتاسیم در آن‌ها پایین و سدیم بالا باشد که مزیت این نوع از محلول‌ها مقاومت عروقی کمتر و اکسیژن‌رسانی بهتر است، مانند محلول‌های Histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) که در پیوند کبد، کلیه، قلب و پانکراس به کار می‌رود، Celsior® (CEL) که به طور ویژه برای نگهداری از قلب طراحی شده است، ET-Kyoto که در پیوند ریه به کار می‌رود (۴۱)، St Thomas Hospital Solution که در پیوند قلب کاربرد دارد (۴۲)، Papworth® (PER) (۴۳) که در پیوند ریه به کار می‌روند و Plegisol™ که در پیوند قلب و ریه کاربرد دارد.

مقایسه‌ی محلول‌های نگهدارنده

در محلول UW، جهت جلوگیری از ادم سلولی، از مولکول‌های بزرگی چون لاکتوبیونات و رافینوز که غیر قابل نفوذ هستند، استفاده می‌شود. همچنین، هیدروکسی اتیل نشاسته برای به حداقل رساندن ادم بین سلولی از طریق خنثی کردن فشار هیدرواستاتیک در حین استفاده از روش نگهداری ساده در سرما به کار می‌رود که به طور

اطلاعات ثبت شده‌ی منطقه‌ای، حاکی از آن است که رد پیوند زودرس در عضو نگهداری شده در محلول HTK، بیشتر می‌باشد. با توجه به این که بعضی از این محلول‌ها دارای قدمت بیشتری هستند و تعدادی نیز به تازگی در درمان مورد استفاده قرار گرفته‌اند، برای بررسی میزان پاسخ‌گویی محلول‌هایی که به تازگی در پیوند اعضا به کار می‌روند، زمان بیشتری مورد نیاز است. به طور خلاصه، مزایا و معایب استفاده از محلول‌های نگهدارنده در جدول ۱ آمده است (۴۹).

استفاده‌ی گسترده از محلول‌های نگهدارنده، شرایط نگهداری از اعضای پیوندی را بهبود بخشیده است. با این وجود، به منظور طولانی‌تر کردن زمان ایسکمی، افزایش کیفیت عضو پیوندی در طی نگهداری در سرما و بهبود کارایی محلول‌های مختلف نگهداری عضو، تغییراتی در آن‌ها ایجاد شده است و مواد مختلفی نیز به منظور افزایش مدت زنده ماندن سلول‌ها و کاهش آسیب سلولی به این محلول‌ها افزوده شده است (۵۲).

یکی از موادی که به ترکیب کلی محلول‌های نگهداری اضافه می‌شود، دوپامین است. بر اثر نگهداری عضو در شرایط سرد، منافذی در بین سلول‌ها پدید می‌آید که استفاده از دوپامین منجر به توزیع مجدد پروتئین‌های اتصالی و در نتیجه از بین رفتن منافذ بین سلولی می‌شود. این اثر به واسطه‌ی فعال شدن پروتئین‌های P42/P44 اتفاق می‌افتد.

(۴۸). محلول Celsior® نسبت به محلول UW ویسکوزیته‌ی کمتر و قدرت بافری بیشتری در مقابل اسیدوز دارد. در این محلول، سطح سدیم بالا و سطح پتاسیم، پایین است و از نظر ترکیب الکترولیتی، مشابه مایع خارج سلولی می‌باشد. همانند محلول HTK، از هیستیدین به عنوان بافر استفاده می‌شود و لاکتوبیونات و مانیتول نیز برای محدود کردن ادم سلولی به کار می‌روند. به طور کلی، این محلول از جهات مختلفی ویژگی‌های مثبت هر دو محلول UW و HT را دارد (۳۸-۴۰).

البته، محلول‌های دیگری نیز معرفی شدند، اما در بالین زیاد مورد استقبال قرار نگرفته‌اند. به طور مثال، محلول Euro-Collins در سال ۱۹۷۰ تولید شده است و با وجود آن که عامل انکتوتیک ندارد، حاوی گلوکز است. گلوکز در سلول‌های کلیوی غیر قابل نفوذ است. بنابراین، این محلول برای نگهداری از کلیه در زمان‌های به نسبت کم مناسب بود، اما این محلول برای نگهداری از اعضای نظیر کبد و پانکراس قابل استفاده نیست؛ چرا که علاوه بر کاهش اثر اسموتیک بر اثر نفوذ پذیری این سلول‌ها به گلوکز، ورود گلوکز به صورت تأخیری، سبب متابولیسم بی‌هوازی گلوکز می‌شود و با ایجاد اسیدوز داخل سلولی، منجر به محدودیت در نگهداری می‌گردد.

اگر چه محلول‌های UW و HTK در تحقیقات و کارآزمایی‌های بالینی متعدد، کارایی به طور تقریبی یکسانی را نشان دادند، اما

جدول ۱. بررسی مزایا و معایب محلول‌های مختلف نگهدارنده (۵۰، ۲۷)

| مزایا | معایب |
|---|---|
| ۱. محلول کلونیدی با ترکیب الکترولیتی درون سلولی است. ۲. محلول استاندارد طلائی و مناسب برای نگهداری تمامی بافت‌ها می‌باشد. ۳. با داشتن ترکیبات لاکتوبیونات، رافینوز و هیدروکسی اتیل نشاسته، به خوبی مانع از تورم سلولی می‌شود. ۴. گلوکاتایون نقش آنتی‌اکسیدان را به خوبی ایفا می‌کند. | ۱. ویسکوزیته‌ی آن به نسبت زیاد است. ۲. توانایی بافری کمتری دارد. |
| ۱. محلولی با ترکیب الکترولیتی خارج سلولی است. ۲. ویسکوزیته‌ی پایین آن، این محلول را برای پیوندهای قلب و ریه مناسب‌تر می‌کند. ۳. توانایی بافری بالایی به سبب داشتن هیستیدین دارد. ۴. گلوکاتایون نقش آنتی‌اکسیدان را به خوبی ایفا می‌کند. | ۱. با توجه به ماهیت کریستالوئیدی این محلول، توانایی آن در کاهش تورم سلولی نسبت به UW کمتر است. |
| ۱. ویسکوزیته‌ی کمتری نسبت به محلول UW دارد. ۲. نسبت پتاسیم به سدیم کمتری نسبت به UW دارد. ۳. با داشتن ترکیبات لاکتوبیونات، رافینوز و پلی‌اتیلن گلیکول به خوبی مانع از تورم سلولی می‌شود. ۴. گلوکاتایون نقش آنتی‌اکسیدان را به خوبی ایفا می‌کند. | ۱. توانایی بافری کمتری دارد. |
| ۱. محلولی با ترکیب الکترولیتی خارج سلولی است. ۲. ویسکوزیته‌ی کمتری نسبت به محلول UW دارد. ۳. به دلیل داشتن کتوگلوکارات و تریپتوفان، از نظر محتوای انرژی غنی است. | ۱. فقدان ترکیبات انکتوتیک همچون HES یا PEG در این محلول باعث توانایی کم آن در کاهش و کنترل تورم سلولی می‌شود. ۲. از نظر وجود ترکیبات آنتی‌اکسیدانی مؤثر، کمبود دارد. |

UW: University of Wisconsin; CEL: Celsior®; IGL-1: Institut Georges Lopez-1; HTK: Histidine-tryptophan-ketoglutarate; PEG: Polyethylene glycol; HES: Hydroxyethyl starch

محلول‌های نگهدارنده از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و آسیب میتوکندری و نیز افزایش تولید NO از طریق القای Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α) سبب کاهش آسیب سلولی در طی مدت نگهداری عضو پیوندی می‌شود (۵۱).

افزودن تیروتروپین و کورتیکوتروپین به محلول‌های نگهدارنده، در حین نگهداری از کلیه سبب ثبات سرعت متابولیسمی و نیز نگهداری از پتانسیل انرژی در طول ایسکمی طولانی مدت می‌شود و همچنین، بر پاسخ‌های التهابی و ایمنی مؤثر است و در نهایت، به بهبود اثربخشی محلول مورد نظر کمک می‌کند (۶۲). آدرنومدولین که یک پپتید وازودیلاتور با عملکردهای متفاوتی نظیر مهار پرولیفراسیون سلول‌های عضله‌ی صاف عروق در طی استرس اکسیداتیو و افزایش نیتریک اکسید است، باعث محافظت عضو می‌شود. همچنین، آدرنومدولین، می‌تواند عضو را در برابر افزایش فشار خون، ایسکمی و شوک سپتیک محافظت کند و اثرات آنتی‌اکسیدانی از خود نشان می‌دهد (۶۳).

در پیوند کبد، استفاده از مهارکننده‌های Ubiquitin-proteasome system (UPS) نیز پیشنهاد شده است؛ چرا که می‌تواند با افزایش فسفریلاسیون 5' Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)، منجر به حفظ انرژی در سلول‌ها شود (۳).

استفاده از اکسیژن مکمل نیز از روش‌های جدید تحت بررسی‌های بیشتر است. به نظر می‌رسد این روش، می‌تواند هم در موارد نگهداری استاتیک و هم دینامیک کمک کننده باشد. بررسی‌های انجام شده در استفاده از اکسیژن مکمل تاکنون نشانگر افزایش تولید ATP به دنبال افزایش اکسیژن مصرفی توسط بافت و نیز نتایج بهتر در سطح بافتی می‌باشد (۳۲).

تغییر دمای نگهداری

اگر چه نگهداری در شرایط دمایی سرد (Hypothermic) چه در روش استاتیک چه دینامیک همچنان مهم‌ترین و شایع‌ترین راهبرد نگهداری اعضای پیوندی است، نیاز فزاینده به افزایش تعداد عضو برای پیوند، سبب ایجاد تغییراتی در روش‌های نگهداری شده است (۳۲). در روش‌های جدید، سعی می‌شود به جای استفاده از روش نگهداری عضو در محلول در شرایط سرد (۴ درجه‌ی سانتی‌گراد) آن را در شرایط نزدیک به حالت طبیعی بدن نگهداری کرد؛ از جمله نگهداری عضو در دمای اتاق (Subnormothermia or room temperature) (۲۵-۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد) یا در شرایط هم‌دما (Normothermia) (۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد). نگهداری در دمای اتاق یا هم‌دما، سبب می‌شود از آسیب سلولی حین گرم کردن عضو تا دمای محیط، بعد از

همچنین، دوپامین سبب تولید مجدد ATP می‌شود که در متابولیسم عضو بسیار با اهمیت است. از طرفی، اثرات ضد التهابی قوی خود را از طریق مهار گروهی از ژن‌های پیش‌التهابی به واسطه‌ی ایجاد اختلال در فعال شدن Nuclear factor kappa B (NF- κ B) اعمال می‌کند (۵۳-۵۱). کاتکولامین‌ها نظیر دوپامین، همچنین اثر محافظتی خود را با مهار تولید یا به دام اندازی گونه‌های واکنش پذیر اکسیژن به انجام می‌رسانند (۵۴).

از روش‌های جدید افزایش ماندگاری بافت، استفاده از RNA مهای اختصاصی برای کاسپاز است. آپوتوز، مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده است که شامل تخریب اجزای سلولی توسط گروهی از پروتئازهای سیستینی به نام کاسپازها می‌شود (۵۵). کاسپازها، از طریق مسیر داخلی مرگ سلولی به واسطه‌ی میتوکندری و یا مسیر خارجی مرگ سلولی به واسطه‌ی گیرنده‌های مرگ سلولی فعال می‌شوند (۵۶). از انواع کاسپازها، می‌توان به کاسپاز ۳ و کاسپاز ۸ اشاره کرد. استفاده از siRNA اختصاصی (Specific small inhibitory RNA) برای مهار کاسپازهای ۳ و ۸ منجر به جلوگیری از مرگ سلولی می‌شود و در نتیجه، به زنده ماندن بیشتر سلول‌ها در عضو مورد نظر کمک می‌نماید (۵۷). به تازگی، نشان داده شده است که اضافه کردن کورکومین (Curcumin) به محلول‌های نگهداری، باعث محافظت از بافت در برابر استرس اکسیداتیو القا شده توسط اثرات هیپوکسی می‌شود (۵۸). این ماده، یک مهارکننده‌ی قوی پروتئین کیناز C، تیروزین کیناز و عامل رونویسی NF- κ B است. همچنین، کورکومین سبب القای هم‌اکسیژناز می‌شود که نشان داده شده است در جلوگیری از آسیب ناشی از ایسکمی و جریان یافتن مجدد خون به داخل عضو و نیز مهار پاسخ‌های ایمنی آلورژیک مؤثر است (۵۹).

کربن مونوکسید نیز یکی از محصولات فرعی تجزیه‌ی «هم» است که در غلظت پایین، اثرات محافظت‌کننده‌ی سلولی از طریق مهار آپوتوز، مهار التهاب و افزایش فعالیت گوانیل سیکلاز دارد (۶۰). کربن مونوکسید از طریق مهار تولید سیتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های T کمکی (T-Helper 1) همانند ایتروکین-۲ و ایتروفون گاما و نیز مهار تولید واسطه‌های پیش‌التهابی همانند ایتروکین- β 1، TNF- α ، ایتروکین-2، Cyclooxygenase-2 (COX-2) و مولکول‌های چسبنده، اثرات حفاظت‌کنندگی خود را القا می‌کند (۱۸). مونوکسید کربن، همچنین می‌تواند حین نگهداری کبد اثرات محافظت‌کنندگی بر روی سلول‌های اندوتلیال سینوزوئیدی داشته باشد و آسیب ناشی از جریان مجدد خون به داخل عضو را بهبود بخشد (۶۱).

Trimetazidine (TMZ) که یک داروی ضد ایسکمی است، دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. افزودن این ترکیب دارویی به

درصد اشباع ورید کبدی (۷۶) توسط اکسیژن و میزان تولید صفرا، وزن کلی آلوگرافت، میزان کلی پتاسیم، کلسیم، پروتئین و pH سنجیده می‌شود. همچنین، در روش استاندارد سنجش عملکرد بافت کبد، از اندازه‌گیری متغیرهای آلانین آمینوترانسفراز، آسپاراتات آمینوترانسفراز، گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز، لاکتات دهیدروژناز و میزان کلی بیلی روبین موجود در محلول نگهداری خارج شده از عضو استفاده می‌شود (۷۹-۷۷). همین‌طور، می‌توان از اندازه‌گیری بیوپادانسان الکتریکی به عنوان روش مناسبی برای بررسی میزان آسیب ناشی از ایسکمی بهره جست (۸۰). پورین نوکلئوزید فسفوریلاز و ایزوآنزیم کراتین کیناز (۸۱)، دو عامل نشان دهنده‌ی آسیب سلولی هستند که می‌توان با بررسی این دو عامل، اعضا را پس از نگهداری مورد بررسی قرار داد. در نهایت، در بررسی پانکراس از بررسی میزان قند خون به صورت Fasting blood sugar (FBS) و Glucose tolerance test (GTT) استفاده می‌شود (۸۲).

همان‌طور که ذکر شد، به دلیل حساس بودن گلوکوتاتیون به اکسیداسیون، لازم است بلافاصله قبل از استفاده به محلول اضافه گردد. همچنین، بر اساس نظر پزشک، انسولین (۸۳) و پنی‌سیلین به محلول اضافه می‌گردد. به منظور جلوگیری از به دام افتادن ذرات درشت حاصل از افزودن این مواد در بستر عروقی عضو و در نتیجه انقباض عروقی و ممانعت از جریان یافتن محلول نگهداری و در نهایت کاهش کیفیت نگهداری از عضو، لازم است محلول نگهدارنده قبل از مصرف با استفاده از فیلتر با اندازه‌ی منافذ ۴۰ میکرومتر فیلتر شود. ویسکوزیته‌ی محلول‌های نگهدارنده، اندکی با هم تفاوت دارد که همین امر، سبب شده است سرعت جریان یافتن مایع در عضو، برای محلول‌ها متفاوت باشد.

نتایج بررسی‌ها در پیوند کبد حاکی از اثرات نامطلوب HTK نسبت به سایر محلول‌ها در نگهداری از بافت کبد پیوندی می‌باشد؛ در حالی که محلول‌های UW و IGL-1 بهترین اثر حفاظتی را دارند و CE نیز به طور قابل توجهی با این دو قابل رقابت است. محلول HTK با این که به علت ویسکوزیته‌ی کمتر می‌تواند برای شستشوی بافتی در مرحله‌ی اول نگهداری بافت پیوندی بهتر عمل کند، اما به سبب نداشتن آنتی‌اکسیدان‌ها و ترکیبات انکوتیک مؤثر نتیجه‌ی نهایی مناسبی در نگهداری پیوند کبد ایجاد نمی‌کند. CE با وجود نداشتن مواد انکوتیک به مقدار کافی، اما به دلیل دارا بودن ترکیبات آنتی‌اکسیدانی و محافظتی در برابر رادیکال‌های آزاد، نتایج بهتری در پیوندهای کبدی به دست می‌دهد. محلول‌های UW و IGL-1 در مقایسه با سایر محلول‌های نگهدارنده‌ی اعضا، نتایج مشابه و بهتری در پیوند کبد دارا می‌باشند (۴۹).

همچنین، در نگهداری از بافت کلیوی هرچند به نظر می‌رسد

نگهداری و قبل از پیوند زدن، جلوگیری شود. البته، با نگهداری عضو در دماهای بالاتر، نیاز سلول به اکسیژن افزایش می‌یابد و به درصد بالاتری از اکسیژن در محلول‌های نگهداری بافت نیاز است که این مسأله، به نوبه‌ی خود ممکن است در زمان برقراری مجدد جریان خون در بافت، آسیب به بافت را افزایش دهد (۶۴).

هر چند میزان کارایی این نوع محلول را می‌توان توسط ایجاد تغییراتی در محلول اصلی نظیر استفاده از بافرهای غیر فسفات‌ی افزایش داد و به حدود کارایی روش‌های نگهداری در سرما رساند (۶۸-۶۵). به هر روی، با توجه به جدید بودن این روش‌ها، انجام مطالعات بیشتر ضروری می‌باشد.

بررسی اثربخشی محلول‌های نگهداری

برای بررسی اثربخشی محلول‌های نگهدارنده‌ی بافت، لازم است آن‌ها را در سطح سلول، برش بافتی، عضو و نیز در سطح پیوند عضو بررسی نمود. برای جدا کردن سلول، ابتدا عضو مورد نظر در معرض آنزیم کلاژناز قرار می‌گیرد و سلول‌ها پس از جدا شدن از یکدیگر و از ماتریکس خارج سلولی و شستشو توسط یک بافر، با روش سانتریفیوژ و رسوب سلولی، جدا می‌شوند (۷۲-۶۹). برای جدا کردن برش‌های بافتی، قسمتی از عضو مورد نظر توسط لوله‌ی استوانه‌ای شکل جدا می‌شود و سپس، توسط دستگاه میکروتوم، بافت به شکل قطعات نازک در می‌آید (۷۳). برای جدا کردن کل عضو، جریان خون وریدی و شریانی باید متوقف شود و پس از تخلیه‌ی خون موجود در عضو در روش استاتیک آن را در درون محلول نگهدارنده قرار می‌دهند. در روش دینامیک، شریان و ورید عضو را به دستگاه متصل می‌کنند تا محلول نگهداری در داخل عضو با فشار کم به جریان بیفتد و عضو را سرد نگه دارد (۷۴). بعد از جدا کردن سلول، برش بافتی و یا عضو و نگهداری آن‌ها در محلول‌های نگهداری در شرایط سرد، به منظور بررسی اثربخشی محلول‌ها و مقایسه‌ی قدرت آن‌ها از نظر میزان زنده ماندن سلولی، لازم است خواص بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی مجموعه‌ی سلولی، بافت و یا عضو مورد بررسی قرار گیرد. برای بررسی خواص بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی در مورد کلیه، لازم است جریان خون کلیوی، میزان مصرف اکسیژن توسط عضو، تعادل اسید-باز و مقاومت عروقی سنجیده شود که البته در روش‌های جدید، می‌توان میزان NH_4^+ را نیز مورد بررسی قرار داد.

همچنین، برای بررسی بافت کلیه پس از پیوند نیز از بررسی میزان کراتینین سرم و Glomerular filtration rate (GFR) و نیز میزان نیاز به دیالیز در روز و هفته‌های اول و مدت زمان لازم برای رسیدن خروجی ادرار به بالای ۱۰۰۰ میلی‌لیتر در روز استفاده می‌شود (۷۵). در بررسی بافت کبد، میزان گلوکوتاتیون، اکسید گلوکوتاتیون و

نتیجه‌گیری

استفاده از محلول‌های نگه‌دارنده، به منظور کاهش سرعت مکانیسم‌های آسیب سلولی و کمک به زنده ماندن و حفظ عملکرد سلولی ضروری می‌باشد. همچنین، استفاده از این محلول‌ها هم‌زمان با کاهش دما به واسطه‌ی کاهش آسیب سلولی ناشی از گرما، سبب بهبود نگهداری عضو پیوندی شده است. با این حال، در تحقیقات مختلف نشان داده شده است که برای افزایش کارایی این محلول‌ها، لازم است مواد دیگری به آن‌ها افزوده شود تا مدت زمان زنده ماندن و میزان عملکرد سلولی افزایش یابد. اگر چه محلول‌های نگه‌دارنده در حال حاضر در نگهداری از عضو پیوندی مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما با این حال، لازم است مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مؤسسه‌ی ملی تحقیقات علوم پزشکی ایران (نیماد) با گرنت شماره‌ی ۹۶۳۹۵۱ انجام شده است. بدین وسیله، از پرسنل محترم مرکز تحقیقات نانو تکنولوژی پزشکی و مهندسی بافت دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و همکاران اتاق عمل و بخش جراحی بیمارستان طالقانی تهران تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

محلول‌هایی با ترکیب الکترولیتی خارج سلولی بتوانند از طریق حفظ فعالیت پمپ‌های Na/K ATPase فعالیت توبول‌های کلیوی را حفظ کنند و نیز با محدود کردن ورود Ca به درون سیتوپلاسم سلول از مسیر پمپ‌های تبادل Ca/Na میزان انقباض عروقی ($Vasoconstriction$) را کاهش دهند، اما در عمل، نتیجه‌ی نگهداری از بافت کلیوی در انواع مختلف محلول‌ها به طور نزدیکی قابل مقایسه است و این که کدام محلول در نگهداری از کلیه بهترین نتیجه را به همراه دارد، همچنان مورد بررسی پژوهشگران می‌باشد. اگر چه در این میان، محلول IGL-1 با داشتن PEG و از طریق بهبود نگهداری سلول‌های اندوتلیال در بازگشت عملکرد کلیوی پس از پیوند تأثیر مثبتی داشته است و محلول HTK نیز نسبت به سایر محلول‌ها، از مزیت رقابتی کاهش هزینه‌ها برخوردار می‌باشد (۸۶-۸۴). در ادامه، پیوند پانکراس چه به صورت پیوند مجزای جزیره‌های پانکراس، چه به صورت پیوند کلی پانکراس به عنوان روش مناسبی برای درمان دیابت نوع اول به نظر می‌رسد، اما با وجود پیشرفت‌ها در زمینه‌ی پیوند، همچنان عوارض این پیوند به دنبال نگهداری و جراحی بافت پیوندی به نسبت سایر انواع پیوند اعضای شکمی بیشتر است (۸۷). از بین محلول‌های مورد بحث، UW به عنوان محلول رایج در نگهداری بافت پیوندی پانکراس و نیز جزیره‌های پیوندی پانکراس استفاده می‌شود (۸۸).

References

- Jing L, Yao L, Zhao M, Peng LP, Liu M. Organ preservation: from the past to the future. *Acta Pharmacol Sin* 2018; 39(5): 845-57.
- Saidi SA, Meurisse N, Jochmans I, Heedfeld V, Wylin T, Parkkinen J, et al. Hepatocellular uptake of cyclodextrin-complexed curcumin during liver preservation: A feasibility study. *Biopharm Drug Dispos* 2018; 39(1): 18-29.
- Alva N, Panisello-Rosello A, Flores M, Rosello-Catafau J, Carbonell T. Ubiquitin-proteasome system and oxidative stress in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2018; 24(31): 3521-30.
- Ali JM, Davies SE, Brais RJ, Randle LV, Klinck JR, Allison ME, et al. Analysis of ischemia/reperfusion injury in time-zero biopsies predicts liver allograft outcomes. *Liver Transpl* 2015; 21(4): 487-99.
- Khedr S, Khedr S, Palygin O, Pavlov TS, Blass G, Levchenko V, Alsheikh A, et al. Increased ENaC activity during kidney preservation in Wisconsin solution. *BMC Nephrol* 20, 145 (2019).
- Tabka D, Bejaoui M, Javellaud J, Achard JM, Ben AH. Angiotensin IV improves subnormothermic machine perfusion preservation of rat liver graft. *Biomed Pharmacother* 2018; 104: 841-7.
- Niknejad H, Deihim T, Peirovi H, Abolghasemi H. Serum-free cryopreservation of human amniotic epithelial cells before and after isolation from their natural scaffold. *Cryobiology* 2013; 67(1): 56-63.
- Niknejad H, Peirovi H, Jorjani M, Ahmadiani A, Ghanavi J, Seifalian AM. Properties of the amniotic membrane for potential use in tissue engineering. *Eur Cell Mater* 2008; 15: 88-99.
- Yazdanpanah G, Paeni-Vayghan G, Asadi S, Niknejad H. The effects of cryopreservation on angiogenesis modulation activity of human amniotic membrane. *Cryobiology* 2015; 71(3): 413-8.
- Tehrani FA, Ahmadiani A, Niknejad H. The effects of preservation procedures on antibacterial property of amniotic membrane. *Cryobiology* 2013; 67(3): 293-8.
- Niknejad H, Deihim T, Solati-Hashjin M, Peirovi H. The effects of preservation procedures on amniotic membrane's ability to serve as a substrate for cultivation of endothelial cells. *Cryobiology* 2011; 63(3): 145-51.
- Morris PJ. Transplantation--a medical miracle of the 20th century. *N Engl J Med* 2004; 351(26): 2678-80.
- Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. *Br J Anaesth* 2012; 108(Suppl 1): i29-i42.
- Goode HF, Webster NR, Howdle PD, Leek JP, Lodge JP, Sadek SA, et al. Reperfusion injury, antioxidants and hemodynamics during orthotopic liver

- transplantation. *Hepatology* 1994; 19(2): 354-9.
15. Olschewski P, Gass P, Ariyakhagorn V, Jasse K, Hunold G, Menzel M, et al. The influence of storage temperature during machine perfusion on preservation quality of marginal donor livers. *Cryobiology* 2010; 60(3): 337-43.
 16. Ji H, Zhai Y, Kupiec-Weglinski JW. Innate-adaptive immune responses in organ ischemia/reperfusion injury. In: Hartmann G, Wagner H, editors. *Innate Immunity: Resistance and Disease-Promoting Principles*. Basel, Switzerland: Karger; 2013. p 29-34.
 17. Kathis JM, Cen JY, Chun YM, Echeverri J, Linares I, Ganesh S, et al. Continuous normothermic ex vivo kidney perfusion is superior to brief normothermic perfusion following static cold storage in donation after circulatory death pig kidney transplantation. *Am J Transplant* 2017; 17(4): 957-69.
 18. Anaya-Prado R, Delgado-Vazquez J. Scientific basis of organ preservation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13(2): 129-34.
 19. Henry SD, Guarrera JV. Protective effects of hypothermic ex vivo perfusion on ischemia/reperfusion injury and transplant outcomes. *Transplant Rev (Orlando)* 2012; 26(2): 163-75.
 20. Cavaille-Coll M, Bala S, Velidedeoglu E, Hernandez A, Archdeacon P, Gonzalez G, et al. Summary of FDA workshop on ischemia reperfusion injury in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13(5): 1134-48.
 21. Michel SG, LaMuraglia Ii GM, Madariaga ML, Anderson LM. Innovative cold storage of donor organs using the Paragonix Sherpa Pak devices. *Heart Lung Vessel* 2015; 7(3): 246-55.
 22. Axelrod DA, Sung RS, Meyer KH, Wolfe RA, Kaufman DB. Systematic evaluation of pancreas allograft quality, outcomes and geographic variation in utilization. *Am J Transplant* 2010; 10(4): 837-45.
 23. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006; 6(4): 783-90.
 24. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: The kidney donor risk index. *Transplantation* 2009; 88(2): 231-6.
 25. Banner NR, Thomas HL, Curnow E, Hussey JC, Rogers CA, Bonser RS. The importance of cold and warm cardiac ischemia for survival after heart transplantation. *Transplantation* 2008; 86(4): 542-7.
 26. Schoening W, Ariyakhagorn V, Schubert T, Olschewski P, Andreou A, Neuhaus P, et al. Warm HTK donor pretreatment reduces liver injury during static cold storage in experimental rat liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14(6): 596-602.
 27. Furukori M, Matsuno N, Meng LT, Shonaka T, Nishikawa Y, Imai K, et al. Subnormothermic machine perfusion preservation with rewarming for donation after cardiac death liver grafts in pigs. *Transplant Proc* 2016; 48(4): 1239-43.
 28. Hameed AM, Hawthorne WJ, Pleass HC. Advances in organ preservation for transplantation. *ANZ J Surg* 2017; 87(12): 976-80.
 29. Hagiwara M, Matsuno N, Meng LT, Furukori M, Watanabe K, Shonaka T, et al. Applicability of combined use of extracorporeal support and temperature-controlled machine perfusion preservation for liver procurement of donors after cardiac death in pigs. *Transplant Proc* 2016; 48(4): 1234-8.
 30. Shigeta T, Matsuno N, Obara H, Mizunuma H, Kanazawa H, Tanaka H, et al. Functional recovery of donation after cardiac death liver graft by continuous machine perfusion preservation in pigs. *Transplant Proc* 2012; 44(4): 946-7.
 31. Venema LH, Brat A, Moers C, 't Hart NA, Ploeg RJ, Hannaert P, et al. Effects of oxygen during long-term hypothermic machine perfusion in a porcine model of kidney donation after circulatory death. *Transplantation* 2019; 103(10): 2057-64.
 32. van RR, van Leeuwen OB, Matton APM, Burlage LC, Wiersema-Buist J, van den Heuvel MC, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces bile duct reperfusion injury after transplantation of donation after circulatory death livers. *Liver Transpl* 2018; 24(5): 655-64.
 33. Kaminski J, Delpesch PO, Kaaki-Hosni S, Promeprat X, Hauet T, Hannaert P. Oxygen consumption by warm ischemia-injured porcine kidneys in hypothermic static and machine preservation. *J Surg Res* 2019; 242: 78-86.
 34. Manara AR, Murphy PG, O'Callaghan G. Donation after circulatory death. *Br J Anaesth* 2012; 108 Suppl 1: i108-i121.
 35. Roskott AM, Nieuwenhuijs VB, Dijkstra G, Koudstaal LG, Leuvenink HG, Ploeg RJ. Small bowel preservation for intestinal transplantation: a review. *Transpl Int* 2011; 24(2): 107-31.
 36. Marasco SF, Bailey M, McGlade D, Snell G, Westall G, Oto T, et al. Effect of donor preservation solution and survival in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30(4): 414-9.
 37. Guibert EE, Petrenko AY, Balaban CL, Somov AY, Rodriguez JV, Fuller BJ. Organ preservation: Current concepts and new strategies for the next decade. *Transfus Med Hemother* 2011; 38(2): 125-42.
 38. Parsons RF, Guarrera JV. Preservation solutions for static cold storage of abdominal allografts: which is best? *Curr Opin Organ Transplant* 2014; 19(2): 100-7.
 39. Cameron AM, Barandiaran Cornejo JF. Organ preservation review: history of organ preservation. *Curr Opin Organ Transplant* 2015; 20(2): 146-51.
 40. Latchana N, Peck JR, Whitson B, Black SM. Preservation solutions for cardiac and pulmonary donor grafts: a review of the current literature. *J Thorac Dis* 2014; 6(8): 1143-9.
 41. Ikeda M, Bando T, Yamada T, Sato M, Menjyu T, Aoyama A, et al. Clinical application of ET-Kyoto solution for lung transplantation. *Surg Today* 2015; 45(4): 439-43.
 42. Hiraoka A, Nakajima K, Kuinose M, Totsugawa T, Yoshitaka H. Initial large-dose administration of modified St. Thomas' solution. *Asian Cardiovasc*

- Thorac Ann 2013; 22(3): 267-71.
43. Menezes AQ, Pego-Fernandes PM, Cardoso PF, Braga KA, Nepomuceno NA, Pazetti R, et al. Comparison of Celsior and Perfadex lung preservation solutions in rat lungs subjected to 6 and 12 hours of ischemia using an ex-vivo lung perfusion system. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67(11): 1309-14.
 44. Li XL, Zou X, Nie G, Song ML, Li G, Cui W. Role of hydroxyethyl starch in ischemia-reperfusion injury in rat intestinal transplantation. *Transplant Proc* 2013; 45(6): 2491-6.
 45. Latchana N, Peck JR, Whitson BA, Henry ML, Elkhammas EA, Black SM. Preservation solutions used during abdominal transplantation: Current status and outcomes. *World J Transplant* 2015; 5(4): 154-64.
 46. Yang C, Xu H, Cai L, Du X, Jiang Y, Zhang Y, et al. Donor pretreatment with adenosine monophosphate-activated protein kinase activator protects cardiac grafts from cold ischaemia/reperfusion injury. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49(5): 1354-60.
 47. Stewart ZA. UW Solution: Still the "Gold Standard" for Liver Transplantation. *Am J Transplant* 2015; 15(2): 295-6.
 48. Ostróзка-Cieslik A, Dolinska B, Ryszka F. Tips for optimizing organ preservation solutions. *Acta Biochimica Polonica* 2018; 65(1): 9-15.
 49. Adam R, Delvart V, Karam V, Ducerf C, Navarro F, Letoublon C, et al. Compared efficacy of preservation solutions in liver transplantation: a long-term graft outcome study from the European Liver Transplant Registry. *Am J Transplant* 2015; 15(2): 395-406.
 50. Igreja MR, Wiederkehr JC, Wiederkehr BA, Maykon MA, de Aguiar WH. Use of Georges Lopez Institute Preservation Solution IGL-1 in Pancreas Transplantation: A Series of 47 Cases. *Transplant Proc* 2018; 50(3): 702-4.
 51. Bejaoui M, Pantazi E, Folch-Puy E, Baptista PM, Garcia-Gil A, Adam R, et al. Emerging concepts in liver graft preservation. *World J Gastroenterol* 2015; 21(2): 396-407.
 52. Klotz S, Pallavi P, Tsagogiorgas C, Zimmer F, Zollner FG, Binzen U, et al. N-octanoyl dopamine treatment exerts renoprotective properties in acute kidney injury but not in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(4): 564-73.
 53. Dugbartey GJ, Talaei F, Houwertjes MC, Goris M, Epema AH, Bouma HR, et al. Dopamine treatment attenuates acute kidney injury in a rat model of deep hypothermia and rewarming - The role of renal H2S-producing enzymes. *Eur J Pharmacol* 2015; 769: 225-33.
 54. Hendriks KDW, Bruggenwirth IMA, Maassen H, Gerding A, Bakker B, Porte RJ, et al. Renal temperature reduction progressively favors mitochondrial ROS production over respiration in hypothermic kidney preservation. *J Transl Med* 2019; 17(1): 265.
 55. Niknejad H, Yazdanpanah G, Ahmadiani A. Induction of apoptosis, stimulation of cell-cycle arrest and inhibition of angiogenesis make human amnion-derived cells promising sources for cell therapy of cancer. *Cell Tissue Res* 2016; 363(3): 599-608.
 56. Niknejad H, Khayat-Khoei M, Peirovi H, Abolghasemi H. Human amniotic epithelial cells induce apoptosis of cancer cells: a new anti-tumor therapeutic strategy. *Cytotherapy* 2014; 16(1): 33-40.
 57. Yang C, Li L, Xue Y, Zhao Z, Zhao T, Jia Y, et al. Innate immunity activation involved in unprotected porcine auto-transplant kidneys preserved by naked caspase-3 siRNA. *J Transl Med* 2013; 11: 210.
 58. McNally SJ, Harrison EM, Ross JA, Garden OJ, Wigmore SJ. Curcumin induces heme oxygenase-1 in hepatocytes and is protective in simulated cold preservation and warm reperfusion injury. *Transplantation* 2006; 81(4): 623-6.
 59. Liu B, Qian JM. Cytoprotective role of heme oxygenase-1 in liver ischemia reperfusion injury. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(11): 19867-73.
 60. Nakao A, Toyokawa H, Tsung A, Nalesnik MA, Stolz DB, Kohmoto J, et al. Ex vivo application of carbon monoxide in University of Wisconsin solution to prevent intestinal cold ischemia/reperfusion injury. *Am J Transplant* 2006; 6(10): 2243-55.
 61. Ikeda A, Ueki S, Nakao A, Tomiyama K, Ross MA, Stolz DB, et al. Liver graft exposure to carbon monoxide during cold storage protects sinusoidal endothelial cells and ameliorates reperfusion injury in rats. *Liver Transpl* 2009; 15(11): 1458-68.
 62. Caban A, Dolinska B, Budzinski G, Oczkiewicz G, Ostrozka-Cieslik A, Cierpka L, et al. The effect of HTK solution modification by addition of thyrotropin and corticotropin on biochemical indices reflecting ischemic damage to porcine kidney. *Transplant Proc* 2013; 45(5): 1720-2.
 63. Shimosawa T, Matsui H, Xing G, Itakura K, Ando K, Fujita T. Organ-protective effects of adrenomedullin. *Hypertens Res* 2003; 26(Suppl): S109-S112.
 64. Bral M, Gala-Lopez B, Bigam DL, Freed DH, Shapiro AMJ. Ex situ liver perfusion: Organ preservation into the future. *Transplant Rev (Orlando)* 2018; 32(3): 132-41.
 65. Kay MD, Hosgood SA, Harper SJ, Bagul A, Waller HL, Rees D, et al. Static normothermic preservation of renal allografts using a novel nonphosphate buffered preservation solution. *Transpl Int* 2007; 20(1): 88-92.
 66. Ravikumar R, Leuvenink H, Friend PJ. Normothermic liver preservation: A new paradigm? *Transpl Int* 2015; 28(6): 690-9.
 67. Reddy SP, Brockmann J, Friend PJ. Normothermic perfusion: A mini-review. *Transplantation* 2009; 87(5): 631-2.
 68. Hosgood S, Nicholson M. Normothermic kidney preservation. *Curr Opin Organ Transplant* 2011; 16(2): 169-73.
 69. Hughes RD, Mitry RR, Dhawan A. Current status of hepatocyte transplantation. *Transplantation* 2012; 93(4): 342-7.
 70. Fuller BJ, Petrenko AY, Rodriguez JV, Somov AY, Balaban CL, Guibert EE. Biopreservation of hepatocytes: current concepts on hypothermic preservation, cryopreservation, and vitrification. *Cryo Letters* 2013; 34(4): 432-52.
 71. Liu W, Hou Y, Chen H, Wei H, Lin W, Li J, et al. Sample preparation method for isolation of single-

- cell types from mouse liver for proteomic studies. *Proteomics* 2011; 11(17): 3556-64.
72. Guan N, Blomsma SA, van Midwoud PM, Fahy GM, Groothuis GM, de Graaf IA. Effects of cryoprotectant addition and washout methods on the viability of precision-cut liver slices. *Cryobiology* 2012; 65(3): 179-87.
 73. Peirovi H, Rezvani N, Hajinasrollah M, Mohammadi SS, Niknejad H. Implantation of amniotic membrane as a vascular substitute in the external jugular vein of juvenile sheep. *J Vasc Surg* 2012; 56(4): 1098-104.
 74. Monbaliu D, Liu Q, Libbrecht L, De VR, Vekemans K, Debbaut C, et al. Preserving the morphology and evaluating the quality of liver grafts by hypothermic machine perfusion: a proof-of-concept study using discarded human livers. *Liver Transpl* 2012; 18(12): 1495-507.
 75. Delsuc C, Faure A, Berthiller J, Dorez D, Matillon X, Meas-Yedid V, et al. Uncontrolled donation after circulatory death: comparison of two kidney preservation protocols on graft outcomes. *BMC Nephrol* 2018; 19(1): 3.
 76. Di DS, Santori G, Balbis E, Traverso N, Gentile R, Bocca B, et al. Biochemical and morphologic effects after extended liver resection in rats: preliminary results. *Transplant Proc* 2010; 42(4): 1061-5.
 77. van Smaalen TC, Hoogland ER, van Heurn LW. Machine perfusion viability testing. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18(2): 168-73.
 78. Verhoeven CJ, Farid WR, de Jonge J, Metselaar HJ, Kazemier G, van der Laan LJ. Biomarkers to assess graft quality during conventional and machine preservation in liver transplantation. *J Hepatol* 2014; 61(3): 672-84.
 79. Pacheco EG, Silva OD, Sankarankutty AK, Ribeiro MA. Analysis of the liver effluent as a marker of preservation injury and early graft performance. *Transplant Proc* 2010; 42(2): 435-9.
 80. Genesca M, Ivorra A, Sola A, Palacios L, Goujon JM, Hauet T, et al. Electrical bioimpedance measurement during hypothermic rat kidney preservation for assessing ischemic injury. *Biosens Bioelectron* 2005; 20(9): 1866-71.
 81. Chazouilleres O, Vaubourdolle M, Robert A, Fourel V, Balladur P, Laribi A, et al. Serum levels of endothelial injury markers creatine kinase-BB and soluble thrombomodulin during human liver transplantation. *Liver* 1996; 16(4): 237-40.
 82. Noguchi H, Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y, Ebi N, Hamada E, Tamaki Y, et al. Modified cell-permeable JNK inhibitors efficiently prevents islet apoptosis and improves the outcome of islet transplantation. *Sci Rep* 2018; 8(1): 11082.
 83. Minor T, Efferz P, Fox M, Wohlschlaeger J, Luer B. Controlled oxygenated rewarming of cold stored liver grafts by thermally graduated machine perfusion prior to reperfusion. *Am J Transplant* 2013; 13(6): 1450-60.
 84. Lynch RJ, Kubus J, Chenault RH, Pelletier SJ, Campbell DA, Englesbe MJ. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate and University of Wisconsin preservation in renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8(3): 567-73.
 85. Faenza A, Catena F, Nardo B, Montalti R, Capocasale E, Busi N, et al. Kidney preservation with university of Wisconsin and Celsior solution: a prospective multicenter randomized study. *Transplantation* 2001; 72(7): 1274-7.
 86. Badet L, Petruzzo P, Lefrancois N, McGregor B, Espa M, Berthillot C, et al. Kidney preservation with IGL-1 solution: A preliminary report. *Transplant Proc* 2005; 37(1): 308-11.
 87. Steffen A, Kiss T, Schmid J, Schubert U, Heinke S, Lehmann S, et al. Production of high-quality islets from goettingen minipigs: Choice of organ preservation solution, donor pool, and optimal cold ischemia time. *Xenotransplantation* 2017; 24(1): 1-10.
 88. Noguchi H, Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y, Ebi N, Hamada E, Tamaki Y, et al. A Novel Preservation Solution Containing a JNK Inhibitory Peptide Efficiently Improves Islet Yield for Porcine Islet Isolation. *Transplantation* 2019; 103(2): 344-52.

Recent Advances in Organ Preservation Solutions and Methods for Using in Liver and Kidney Transplantation

Zahra Jamadi¹, Parinaz Parhizgar², Ghasem Yazdanpanah², Tahereh Tayebi³,
Roghayeh Tarasi⁴, Hassan Niknejad⁵

Review Article

Abstract

Background: The organ transplantation has been developed due to recent advances in transplantation surgery. The method of preservation and the type of preserving solution are determining factors in the outcome of the transplantations. In this review article, we evaluated the process of organ preservation, and compared the employed storage solutions.

Methods: The relevant articles published up to the end of 2019 were collected by searching in PubMed, Science Direct, and Google Scholar databases using terms “Preservation Solutions”, “Organ Transplantation”, “Kidney”, “Pancreas”, and “Liver”.

Findings: The aim of developing preservation solutions is to minimize the damage through minimizing the cellular edema; decreasing the function of the membrane pumps, and supplying enough energy for viable cells. Additionally, the two problems of organ shortage for transplantation and time period from taking the organ in the procurement organization to delivering it to the transplant center are enough to encourage scientists to improve preservation methods and solutions for prolonging organ preservation time. The main building blocks of preservation solutions are electrolytes, antioxidants, and saccharides. Currently, there are many efforts to optimize solutions by employing cell death inhibitors such as specific siRNA for caspase 3 and caspase 8.

Conclusion: In spite of all the efforts, these solutions do not have enough efficiency in preserving the organs for long periods. Hence, it is necessary to optimize preservation methods and solutions’ features to improve their functions.

Keywords: Organ transplantation, Organ preservation solution, Liver, Kidney

Citation: Jamadi Z, Parhizgar P, Yazdanpanah G, Tayebi T, Tarasi R, Niknejad H. **Recent Advances in Organ Preservation Solutions and Methods for Using in Liver and Kidney Transplantation.** J Isfahan Med Sch 2020; 37(557): 1388-400.

1- Student of Medicine, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- General Practitioner, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- PhD Student, Department of Pharmacology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Postdoctoral Researcher, Department of Pharmacology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Associated Professor, Department of Pharmacology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Hassan Niknejad, Email: niknejad@sbm.ac.ir