

PROTOCOLE

Évaluation de l'utilisation de la décharge cave du donneur d'organes
en perfusion normothermique de greffons hépatiques

Table des matières

<i>Introduction</i>	2
Concept	3
Rationnel	4
Choix des critères d'analyses.....	5
Déroulement	9
1 ^{ère} phase : analyse sur sang du donneur (sans greffon)	9
2 ^e phase : analyse sur greffon	Error! Bookmark not defined.
Bibliographie	10

Introduction

Utilité pour les greffons marginaux en transplantation hépatique

La pénurie de greffons hépatiques justifie une utilisation croissante de greffons marginaux (âgés, stéatosiques, porteurs de maladies vasculaires, ischémie prolongée)

L'augmentation de l'utilisation de ces greffons est importante, le nombre de greffons issu de donneurs de plus de 65 ans a été multiplié par 20 entre 1998 et 2020(1).

La perfusion normothermique *ex vivo* est une avancée pour les greffons marginaux et permet :

- Le conditionnement pré-implantation des greffons hépatiques ;
- Le test de la fonction hépatique et de la viabilité du greffon avant implantation ;
- L'administration de traitements ciblés avant implantation(2).

Modèle expérimental de foie humain

En reproduisant un environnement métabolique et circulatoire physiologique, ce modèle permet d'étudier directement sur tissu humain les phénomènes de régénération, de toxicité ou de réponse aux agents pharmacologiques et offre une plateforme unique pour tester des approches innovantes et nombreuses : *defatting* pharmacologique, thérapies cellulaires, modulation immunitaire, délivrance ciblée de siRNA, vectorisation génique ou encore greffe de matrices décellularisées (*scaffold*) pour l'ingénierie hépatique(3).

La dépendance aux culots de banque

La perfusion normothermique nécessite un transporteur d'oxygène et repose actuellement sur l'utilisation de culots de banque (EFS). Une perfusion normothermique de 6 à 8 heures nécessite environ 2 à 3 culots de banque. La perfusion normothermique nécessite un transporteur d'oxygène :

- Actuellement : utilisation de CGR de banque (EFS)
- 1 perfusion normothermique de 6 à 8 heures = 2 à 3 CGR

Des alternatives aux culots de banque ont été testées :

- **Hémoglobine bovine modifiée (HBOC, Hemopure®)** (4,5)
- **Hémoglobine de ver marin (HEMO2Life®)** (6,7)

Concept

Notre projet est d'évaluer l'utilisation du sang issu de la décharge cave lors du prélèvement multi-organes comme transporteur d'oxygène au sein du circuit de perfusion normothermique.

Lors du prélèvement, après le clampage de l'aorte cœliaque et des vaisseaux fémoraux, une solution de conservation est perfusée pour assurer un lavage complet des organes prélevés. L'efficacité de ce rinçage est évaluée par l'aspect de la "décharge" veineuse, qui doit devenir similaire à celui du liquide de perfusion, signe d'une exsanguination complète de l'étage abdominal.

Les étapes sont :

1. La récupération du produit de la décharge, comprenant le sang total du donneur dilué dans la solution de conservation abdominale, dans un sac d'exsanguination dédié ;
2. Le conditionnement à 4°C et transport vers l'hôpital de la Pitié Salpêtrière avec le greffon hépatique (= Conservation statique hypothermique du greffon) ;
3. L'épuration de la décharge cave via un dispositif de récupération peropératoire de sang (CellSaver®), dont les étapes de fonctionnement sont :
 - a. Aspiration et filtration du sang : le sang est dirigé vers un réservoir muni d'un filtre, conçu pour éliminer les débris présents dans l'échantillon ;
 - b. Centrifugation combinée à un lavage au sérum physiologique : obtention d'une suspension d'hématies purifiées dans une solution isotonique ;
 - c. Stockage des poches dans des contenants stériles
4. L'utilisation des poches obtenues comme transporteur d'oxygène pour la perfusion normothermique des greffons.

Ce protocole, intégré à l'essai préclinique **PFS 12-005** intitulé « ESSAI PRECLINIQUE D'UNE MACHINE DE PERfusion HEPATIQUE A PARTIR DE FOIES NON-TRANSPLANTABLES », vise à valider cette approche comme une alternative aux culots sanguins de banque. Plusieurs perfusions de foies humains non transplantables en normothermie ont été réalisées grâce au concentré globulaire du donneur. Les résultats préliminaires montrent que les poches obtenues ont un hématocrite de 50 % et l'absence de schizocytes en fin de perfusion, suggérant une bonne qualité des globules rouges ainsi récupérés.

Rationnel

Pourquoi conduire d'abord une étude de sécurité.

Le simple contact du sang avec un circuit extracorporel active une réponse inflammatoire systémique de type SIRS, avec élévation de cytokines (IL-6, IL-8, IL-10...) et risque d'effets indésirables (hémolyse, surcharge potassique, désordres acido-basiques). Ces phénomènes sont bien décrits en circulation extracorporelle/ECMO et ont une transposabilité directe au circuit de NMP sanguine, indépendamment de la présence d'un greffon (8-10). Par conséquent, toute alternative de transporteur d'oxygène doit d'abord démontrer qu'elle ne majore pas ces risques par rapport aux standards.

Par ailleurs, il existe des référentiels de qualité pour les produits érythrocytaires (EDQM/Council of Europe : hémolyse en fin de stockage < 0,8 %, exigences de stérilité, limites en leucocytes résiduels, paramètres d'électrolytes/pH), qui fournissent des bornes de sécurité claires auxquelles nous pouvons comparer le sang de décharge traité (11,12).

Notre première étape vise donc à vérifier, de manière contrôlée, que l'utilisation de ce sang recyclé respecte les seuils d'hémolyse, l'absence de contamination, et un profil inflammatoire acceptable, avant d'exposer un greffon.

Pourquoi privilégier des critères de sécurité et de faisabilité.

Les études de NMP "sans CGR" ou avec transporteurs alternatifs montrent la faisabilité technique du maintien d'un transport d'oxygène efficace et d'une hémodynamique de circuit stable (2,4-7,13-15).

Les critères de sécurité utilisés évaluent :

1. intégrité érythrocytaire (hémoglobine libre, index d'hémolyse, LDH, méthémoglobine),
2. équilibre électrolytique et acido-basique (potassium, calcium ionisé, pH),
3. stérilité (hémocultures aéro-/anaérobies),
4. réponse inflammatoire induite par le circuit (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α),
5. conformité aux normes applicables aux transporteurs sanguins.

Ces critères sont opérationnels, mesurables en temps réel ou quasi-temps réel, déjà décrits dans la littérature NMP et/ou ECMO/CEC, et directement transposables au sang de décharge traité.

En procédant ainsi, nous établissons un socle de non-infériorité en sécurité vis-à-vis des culots de banque avant de passer à l'étape suivante (greffon sur machine), où s'ajoutent les critères de viabilité hépatique (bile, glucose, lactate, enzymes, histologie) pour documenter l'impact final sur l'organe.

Choix des critères d'analyses

Les critères choisis évalueront **la sécurité** de l'utilisation du sang issu de la décharge cave comme alternative aux culots de banque.

Identification. Trois corpus ont été définis a priori : (i) littérature spécifique à la perfusion normothermique ex vivo (NMP) décrivant l'évaluation de transporteurs d'oxygène ; (ii) littérature sur les circuits d'oxygénéation/circulation extracorporels (ECMO/CEC) pour les critères transposables ; (iii) référentiels transfusionnels pour la sécurité des culots globulaires (p. ex. EDQM, EFS, AABB).

Recherche. Interrogation des bases bibliographiques (p. ex. PubMed, Embase, Web of Science) et des référentiels normatifs, sans restriction initiale de date ni de langue (français/anglais), à l'aide de descripteurs/MeSH/EMTREE combinant : *normothermic machine perfusion, oxygen carrier, red blood cell concentrate, hemolysis, safety, ECMO/CPB*. Le foie est prioritaire, avec extension rein/cœur/poumon si pertinent.

Sélection. Déduplication, puis criblage titres/résumés. Inclusion des documents décrivant des critères d'évaluation d'un transporteur d'oxygène en NMP ou jugés transposables depuis ECMO/CEC, ou fixant des exigences de sécurité pour les CGR. Exclusion : éditoriaux/avis non sourcés, études sans critère opérationnel, modèles inapplicables au contexte NMP, doublons.

Éligibilité. Lecture des références retenues ; extraction standardisée, pour chaque critère, de : définition opérationnelle, unité, seuil/référence, moment de mesure (pré-, per-, post-perfusion), contexte d'usage et niveau de justification (données NMP, analogie ECMO/CEC, norme transfusionnelle).

Synthèse et hiérarchisation. Agrégation des critères et harmonisation des libellés ; classement en trois niveaux : (1) spécifiques NMP, (2) transposables ECMO/CEC (adoptés si cohérents avec la physiologie NMP), (3) obligatoires par référentiels transfusionnels. La liste finale constitue l'ensemble des critères à évaluer pour un transporteur d'oxygène en NMP.

Le tableau 1 présente une synthèse des critères choisis ainsi que les laboratoires dans lesquels ils pourront être analysés.

Le tableau 2 fait la synthèse de la littérature sur chacun des critères choisis.

Tableau 1 : Analyses projetées

Analyses hématologiques	Analyses biochimiques	Analyses microbiologiques	Analyses immunologiques	Autres
Réalisées à la Pitié	Réalisées à la Pitié	Réalisées à la Pitié	Réalisées à St Antoine	Réalisées à la Pitié
<ul style="list-style-type: none"> - Hémoglobine - Hématocrite - Hémoglobine libre - Index d'hémolyse - Haptoglobine - Frottis et recherche de schizocytes - Méthémoglobine - Leucocytose et formule leucocytaire - Immunophénotypage leucocytaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Ionogramme - Créatinine - Calcémie ionisée - CRP - PCT - LDH - Lactates - Bilirubine totale - Bilirubine libre 	<ul style="list-style-type: none"> - Hémocultures aérobies - Hémocultures anaérobies 	<ul style="list-style-type: none"> - Panel de cytokines - Panel de chimiokines 	<ul style="list-style-type: none"> - Gaz du sang -

Tableau 2 : critères utilisés pour l'évaluation d'un transporteur d'oxygène dans la littérature, en perfusion nomothermique et en circulation extra-corporelle.

Critère	Sang seul	Catégorie	Définition	Unité	Références
Hémoglobine	Oui	Hématologie	Hb dans le perfusat	g/dL	En NMP hépatique : (5,16)
Hématocrite	Oui	Hématologie	Fraction érythrocytaire du perfusat	%	NMP hépatique : (17)
Hémoglobine libre (cell-free Hb)	Oui	Hémato ? ou bioch ?	Hb non liée dans le circuit (marqueur direct d'hémolyse de circuit)	mg/dL	CEC et ECMO (18,19) revues NMP (rein) : (20)
Index d'hémolyse (IH)	Oui	IH	% d'hémolyse d'un concentré: 100 × (Hb libre surnageant) × (100 – Ht) / Hb totale (dans l'unité)	%	Consensus FDA et EDQM (11,12)
Haptoglobine	Oui	Biochimie	Protéine liant l'Hb libre ; baisse/indéetectable = hémolyse	g/L	ECMO (21–23)
Méthémoglobine	Oui	Hémato			(17,24,25)
Schizocytes	Oui	Hémato (frottis)	Hémolyse		
LDH	Oui	Biochimie	Enzyme intracellulaire libérée lors d'hémolyse	U/L	ECMO : (18,21) NMP (modèle animal) : (26,27)
pH	Oui	Biochimie			(24,28,29)
Gaz du sang : pO₂, pCO₂, HCO₃-	Oui				(5)
Bicarbonates dans perfusat	Oui	Biochimie			
Lactates	Oui	Biochimie	Produit du métabolisme anaérobie		(30,31)
Glucose	?	Biochimie			(15)
Ionogramme + calcémie ionisée	?	Biochimie (ionogramme)	Sodium perfusat	mmol/L	Consensus FDA et EDQM (11,12)
Bilirubine libre	Oui	Biochimie	Hémolyse	μmol/L	NMP hépatique (4,5,13,14,32)
Bilirubine totale	?	Biochimie	Dysfonction hépatique / hémolyse	μmol/L	NMP hépatique (5,17–20)
pH du perfusat	Oui	Biochimie	Équilibre acido-basique du perfusat	—	NMP hépatique (4,5,13–15,32)
Hémocultures (aérobie/anaérobie)	Oui	Microbiologie	Culture du perfusat ; négative = pas de croissance après incubation standard	—	NMP hépatique

Procalcitonine (PCT)	Oui	Biochimie	Différencie inflammation systémique / infection chez patient sous ECMO	ng/mL	(33)
IL-6	Oui	Inflammation (cytokines)	Augmente sous ECMO/CEC et durant NMP	pg/mL	(8,9,34–36)
TNF-α	Oui	Inflammation	Complications hémorragiques associées en ECMO	pg/mL	(10,34,37)
IL-8	Oui	Inflammation	\uparrow sous CEC/ECMO	pg/mL	(9,34,37,38)
Autres cytokines (IL-1β, IL-4, IL-10, IL-17, IL-22)	Oui	Inflammation	Panel additionnel pour phénotyper la réponse	pg/mL	(9,34,39,40)
Chimiokines (MCP-1/CCL2, MIP-1α/CCL3, MIP-1β/CCL4, IP-10/CXCL10)	Oui	Panel multiplex sur perfusat	Panel additionnel pour réponse inflammatoire	Pg/mL	(15)
8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-OH-dG)	?		Marqueur de stress oxydatif		(4)
Immunophénotypage leucocytaire	Oui		Sous-populations (CD4/CD8, B, NK, monocytes, neutrophiles; activation HLA-DR/CD62L)		(15)

Déroulement

Analyse sur sang du donneur

La première phase utilisera le sang du donneur comme perfusat au sein du circuit de perfusion normothermique, d'abord sans greffon hépatique.

L'analyse sera comparative avec des culots de banque traditionnels.

Les critères analysés rechercheront une hémolyse, une inflammation induite ainsi qu'une contamination microbiologique :

- **Hématologie** : hémoglobine, hématocrite, hémoglobine libre, index d'hémolyse, haptoglobine, frottis sanguin, méthémoglobine, leucocytose et formule leucocytaire (et immunophénotypage si possible)
- **Biochimie** : ionogramme, créatinine, calcémie ionisée, CRP, PCT LDH, lactates, bilirubine libre
- **Sur gaz du sang** : bicarbonates, pO₂, pCO₂.
- **Immunologie** : panel de cytokines (IL6, IL8, IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-17, IL-22 ; TNF- α) ; \pm panel de chimiokines (MCP-1/CCL2, MIP-1 α /CCL3, MIP-1 β /CCL4, IP-10/CXCL10)
- **Microbiologie** : hémocultures aéro- et anaérobies.

Ils seront analysés dans le sang issu du donneur d'organe ainsi que dans le sang de culots de banque, l'objectif étant de vérifier l'absence de différence d'hémolyse et de profil inflammatoire entre les deux groupes.

Bibliographie

1. Winter A, Féray C, Antoine C, Azoulay D, Daurès JP, Landais P. Matching Graft Quality to Recipient's Disease Severity Based on the Survival Benefit in Liver Transplantation. *Sci Rep.* 2020 Mar 5;10(1):4111.
2. Ceresa CDL, Nasralla D, Pollok JM, Friend PJ. Machine perfusion of the liver: applications in transplantation and beyond. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Mar;19(3):199–209.
3. Lascaris B, Meijer VE de, 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 Sept 1;77(3):825–36.
4. Laing RW, Bhogal RH, Wallace L, Boteon Y, Neil DA, Smith A, et al. The Use of an Acellular Oxygen Carrier in a Human Liver Model of Normothermic Machine Perfusion. *Transplantation.* 2017 Nov;101(11):2746–56.
5. Matton APM, Burlage LC, van Rijn R, de Vries Y, Karangwa SA, Nijsten MW, et al. Normothermic machine perfusion of donor livers without the need for human blood products. *Liver Transpl.* 2018 Apr;24(4):528–38.
6. Alix P, Val-Laillet D, Turlin B, Ben Mosbah I, Burel A, Bobillier E, et al. Adding the oxygen carrier M101 to a cold-storage solution could be an alternative to HOPE for liver graft preservation. *JHEP Rep.* 2020 May 8;2(4):100119.
7. Asong-Fontem N, Panisello-Rosello A, Lopez A, Imai K, Zal F, Delpy E, et al. A Novel Oxygen Carrier (M101) Attenuates Ischemia-Reperfusion Injuries during Static Cold Storage in Steatotic Livers. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 9;22(16):8542.
8. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Feb 1;21(2):232–44.
9. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care.* 2016 Nov 28;20(1):387.
10. McIlwain RB, Timpa JG, Kurundkar AR, Holt DW, Kelly DR, Hartman YE, et al. Plasma concentrations of inflammatory cytokines rise rapidly during ECMO-related SIRS due to the release of preformed stores in the intestine. *Lab Invest.* 2010 Jan;90(1):128–39.
11. Guidance for Cardiopulmonary Bypass Oxygenators 510(k) Submissions; Final Guidance for Industry and FDA staff.
12. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 22nd Edition.
13. van Leeuwen OB, Bodewes SB, Lantinga VA, Haring MPD, Thorne AM, Brüggenwirth IMA, et al. Sequential hypothermic and normothermic machine perfusion enables safe transplantation of high-risk donor livers. *Am J Transplant.* 2022 June;22(6):1658–70.
14. de Vries Y, Matton APM, Nijsten MWN, Werner MJM, van den Berg AP, de Boer MT, et al. Pretransplant sequential hypo- and normothermic machine perfusion of suboptimal livers donated after circulatory death using a hemoglobin-based oxygen carrier perfusion solution. *Am J Transplant.* 2019 Apr;19(4):1202–11.
15. Mergental H, Stephenson BTF, Laing RW, Kirkham AJ, Neil DAH, Wallace LL, et al. Development of Clinical Criteria for Functional Assessment to Predict Primary Nonfunction of High-Risk Livers Using Normothermic Machine Perfusion. *Liver Transpl.* 2018 Oct;24(10):1453.

16. Maeda A, Starkey G, Spano S, Chaba A, Eastwood G, Yoshino O, et al. Perfusate hemoglobin during normothermic liver machine perfusion as biomarker of early allograft dysfunction: A pilot study. *Artif Organs*. 2025 Jan;49(1):108–18.
17. Clarke G, Mao J, Hann A, Fan Y, Gupta A, Nutu A, et al. A reproducible extended ex-vivo normothermic machine liver perfusion protocol utilising improved nutrition and targeted vascular flows. *Commun Med*. 2024 Oct 24;4(1):1–12.
18. Strong AE, Zee J, Fulchiero R, Kilbaugh TJ, Connelly J, Makeneni S, et al. Intravascular Hemolysis and AKI in Children Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Kidney360*. 2023 Nov;4(11):1536.
19. Strong AE, Rudolph K, Denburg MR, Badheka A. Hemolysis Monitoring Practices during Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Survey Report. *Blood Purif* [Internet]. 2025 Sept 16 [cited 2025 Nov 6]; Available from: <https://doi.org/10.1159/000548469>
20. de Haan MJA, Jacobs ME, de Graaf AMA, van Scheppingen RH, Derkx RJE, de Vries DK, et al. Normothermic human kidney preservation drives iron accumulation and ferroptosis. *Nat Commun*. 2025 July 1;16(1):5420.
21. Bhirowo YP, Raksawardana YK, Setianto BY, Sudadi S, Tandean TN, Zaharo AF, et al. Hemolysis and cardiopulmonary bypass: meta-analysis and systematic review of contributing factors. *J Cardiothorac Surg*. 2023 Oct 13;18(1):291.
22. Bünger V, Russ M, Kuebler WM, Menk M, Weber-Carstens S, Graw JA, et al. Predictive Potential of ECMO Blood Flow for Hemolysis and Outcome of Patients with Severe ARDS. *J Clin Med* [Internet]. 2024 Dec 29 [cited 2025 Nov 6];14(1). Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/14/1/140>
23. Bünger V, Hunsicker O, Krannich A, Balzer F, Spies CD, Kuebler WM, et al. Potential of cell-free hemoglobin and haptoglobin as prognostic markers in patients with ARDS and treatment with veno-venous ECMO. *J Intensive Care*. 2023 Apr 20;11(1):15.
24. Clarke G, Mao J, Hann A, Fan Y, Gupta A, Nutu A, et al. A reproducible extended ex-vivo normothermic machine liver perfusion protocol utilising improved nutrition and targeted vascular flows. *Commun Med*. 2024 Oct 24;4(1):214.
25. Tingle SJ, Ibrahim I, Thompson ER, Bates L, Sivaharan A, Bury Y, et al. Methaemoglobinaemia Can Complicate Normothermic Machine Perfusion of Human Livers. *Front Surg*. 2021 Jan 28;8:634777.
26. Ishii D, Matsuno N, Gochi M, Otani M, Shonaka T, Takahashi H, et al. Applicability of Hypothermic Oxygenate Machine Perfusion Preservation for Split-Liver Transplantation in a Porcine Model: An Experimental Study. *Ann Transplant*. 2020 Jan 14;25:e919920.
27. Shonaka T, Matsuno N, Obara H, Yoshikawa R, Nishikawa Y, Ishihara Y, et al. Impact of human-derived hemoglobin based oxygen vesicles as a machine perfusion solution for liver donation after cardiac death in a pig model. *PLoS ONE*. 2019 Dec 11;14(12):e0226183.
28. Makroo RN, Raina V, Bhatia A, Gupta R, Majid A, Thakur UK, et al. Evaluation of the red cell hemolysis in packed red cells during processing and storage. *Asian J Transfus Sci*. 2011 Jan;5(1):15–7.
29. Normothermic Machine Perfusion | AASLD [Internet]. 2025 [cited 2025 Nov 10]. Available from: <https://www.aasd.org/liver-fellow-network/core-series/clinical-pearls/normothermic-machine-perfusion>

30. Kirste G. Cold but not too cold: advances in hypothermic and normothermic organ perfusion. *Korean J Transplant.* 2022 Mar 31;36(1):2–14.
31. Jia J, Li J, Zhang S, Xie H, Zhou L, Zheng S. A promising ex vivo liver protection strategy: machine perfusion and repair. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2019 Apr;8(2):142–3.
32. Shonaka T, Matsuno N, Obara H, Yoshikawa R, Nishikawa Y, Ishihara Y, et al. Impact of human-derived hemoglobin based oxygen vesicles as a machine perfusion solution for liver donation after cardiac death in a pig model. *PLoS ONE.* 2019 Dec 11;14(12):e0226183.
33. Tanaka D, Pitcher HT, Cavarocchi NC, Diehl JT, Hirose H. Can procalcitonin differentiate infection from systemic inflammatory reaction in patients on extracorporeal membrane oxygenation? *J Heart Lung Transplant.* 2014 Nov;33(11):1186–8.
34. Lee ACH, Edobor A, Lysandrou M, Mirle V, Sadek A, Johnston L, et al. The Effect of Normothermic Machine Perfusion on the Immune Profile of Donor Liver. *Front Immunol [Internet].* 2022 June 2 [cited 2025 Nov 10];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.788935/full>
35. Arterial and venous cytokine response to cardiopulmonary bypass for low risk CABG and relation to hemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1995 Jan 1;9(1):22–9.
36. Halter J, Steinberg J, Fink G, Lutz C, Picone A, Maybury R, et al. Evidence of Systemic Cytokine Release in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol.* 2005 Sept;37(3):272–7.
37. Garau I, März A, Sehner S, Reuter DA, Reichenspurner H, Zöllner C, et al. Hemadsorption during cardiopulmonary bypass reduces interleukin 8 and tumor necrosis factor α serum levels in cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Minerva Anestesiol.* 2019 July;85(7):715–23.
38. Banerjee D, Feng J, Sellke FW. Strategies to attenuate maladaptive inflammatory response associated with cardiopulmonary bypass. *Front Surg [Internet].* 2024 July 3 [cited 2025 Nov 10];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/surgery/articles/10.3389/fsurg.2024.1224068/full>
39. Jassem W, Xystrakis E, Ghnewa YG, Yuksel M, Pop O, Martinez-Llordella M, et al. Normothermic Machine Perfusion (NMP) Inhibits Proinflammatory Responses in the Liver and Promotes Regeneration. *Hepatology.* 2019 Aug;70(2):682.
40. Brix-Christensen V, Vestergaard C, Chew M, Johnsen CK, Andersen SK, Dreyer K, et al. Plasma cytokines do not reflect expression of pro- and anti-inflammatory cytokine mRNA at organ level after cardiopulmonary bypass in neonatal pigs. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(5):525–31.