

Karaciğer transplantasyonu

Ender PEHLİVANOĞLU, Tansu SALMAN

Marmara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı İstanbul.

Özet

Ortotopik karaciğer transplantasyonu ileri devre karaciğer hastalıklarında tedavi sağlayıcı bir model haline gelmiş olup, birçok ülkede yaygın olarak yapılmaktadır. Cerrahi tekniklerde ve immüno-supresiv tedavideki son gelişmelerle, transplantasyon başarısında önemli ilerlemeler görülmüştür. Son yıllarda birçok çocuk serisinde iki senelik yaşam % 65 in üzerine çıkmıştır. Hernekadar, metabolik, immunolojik, cerrahi ve infeksiyöz komplikasyonlar olabiliyorsa da, birçok hasta transplantasyon sonrası normal hayata ve aktivitesine dönebilmektedir. Organizasyon, greft korunması, yoğun bakım olanakları, immünosüpresif tedavi ve cerrahi teknikteki ilerlemelerle ortotopik karaciğer transplantasyonu, ağır karaciğer hastalığı olan daha fazla hastada mümkün hale gelebilecektir.

Anahtar kelimeler: Karaciğer transplantasyonu

Summary

Liver transplantation

Orthotopic liver transplantation has become a therapeutic modality for end-stage liver diseases and widely used in many countries. Recent advances performed on surgical techniques and immunosuppressive therapy resulted in marked improvement of the success of the transplantation. In most of the pediatric series, two year survival has exceeded 65 % in past few years. Although, metabolic, immunologic, surgical and infectious complications exist, many patients may return to their normal life and activities. By the improvement of the organization, graft viability, intensive care conditions, immunosuppressive therapy, and surgical techniques, OLT (Orthotopic liver transplantation) will be available for many patients who suffer end stage liver disease.

Key words: Liver transplantation

Giriş

Ortotopik karaciğer transplantasyonu (OKT), klasik tedavi yöntemlerinin başarısız kaldığı ölümcül karaciğer hastalıklarında hastanın hayatta kalmasını ve hatta normal yaşama dönmesini sağlayan bir tedavi şekli olarak giderek tüm dünyaya yayılmaktadır. Bu yazımızda, özellikle California Üniversitesi, Los Angeles'de (UCLA) karaciğer transplantasyonu üzerine yaptığımız çalışmalarımıza dayanarak, konuyla ilgili literatür incelenmiş ve güncel sorunlar tartışılmıştır.

OKT, ilk kez Welch tarafından 1955'de köpekte denenmiş, 1960'da Starzl ve Moore'ın başarılı hayvan deneyleri ile geliştirilmiştir⁽¹⁶⁾. Doku reddinin önemli bir sorun olmaması ve immünosupresif tedavi gerekmemesi nedeniyle domuz, üzerinde çok çalışılan bir canlı olmuştur. İnsanda karaciğer transplantasyonu 1963'den iti-

baren 6 olguda başarısız sonlanmasına rağmen uygulanmaya devam edilmiştir⁽¹⁵⁾. 1967'de Starzl 1.5 yaşında hepatocellüler karsinomalı bir kız çocuğunu metastaz gelişinceye kadar 1 yılı aşan süre yaşatmayı başarmıştır⁽¹¹⁾. ABD'de 1963-1976 arasında Colorado grubu tarafından yapılan 111 karaciğer transplantasyonunda 1 yıllık yaşam süresi % 28 bulunmuştur⁽¹⁴⁾. Avrupa'da bu konunun öncülerinden olan Cambridge ve King's College grubu (Calne ve Williams) ise aynı süre içinde 74 hastaya karaciğer transplantasyonu uygulamış ve ilk 35 hastadan ancak 3 ü 1 yıldan fazla yaşamıştır⁽⁴⁾. Bu başarılı kabul edilemeyecek çalışmaların sağladığı büyük bilgi ve deneyim birikimi sonunda günümüzün tıp dünyası ortotopik karaciğer transplantasyonunu bir tedavi yöntemi olarak kabul etmiştir.

1980 öncesi dönemde ölen hastaların % 20 sinde akut rejeksiyon sorun olurken, yüksek doz steroid alımı ile mortalite arasında ilişki bulunmuştur⁽¹⁴⁾. Olguların çoğunda, iskemi, hemoraji, sereb-

ral emboli ve bilier rekonstrüksiyon gibi teknik ve mekanik sorunlar prognozda etkili olmuştur. Bu tarihten sonra immüno-supressif tedavideki yeni uygulamalar, başarıda patlamayı sağlayan önemli faktörlerden biri olmuş ve transplantasyonun Cyclosporin çağına girilmiştir (12.). 1984 sonrası ise OKT3 ün kullanımı doku reddi sorununa bir başka olumlu çözümü getirdi (5). Gidecek transplantasyon, tüm dünyaya yayılmış olup, halen A.B.D'de 30 u aşkın merkezde sürdürülmesinin yanı sıra Avrupa'da başta İngiliz, Alman ve Fransız gruplar olmak üzere çok başarılı transplantasyon programları bulunmaktadır.

Karaciğer transplantasyonunu gerekli kılan klinik faktörler ve endikasyonlar

Transplantasyon adaylarını seçerken dikkate alınması gereken hususlar; hastanın yaşamını tehdit eden durumun bulunması veya primer hastalığın sinir sisteminde hasar yapma olasılığı, portal hipertansiyonun ağırlığı, tedaviye dirençli kolestaz ve yineleyen kolanjit, büyüme ve olgunlaşmanın bozulması, mevcut karaciğer dokusunun sentez kapasitesi ve hepatik ansefalopatinin gelişmesidir. Akut fulminan karaciğer hastalığı dışında hemen tüm endikasyonlarda ilerleyici karaciğer hastalığı mevcuttur. Endikasyonların (Tablo I) başında bilier atrezi gelmekte ve serilerin çoğunda olguların % 20-45 ini oluşturmaktadır (14). Bununla birlikte transplantasyonunun tedavideki değeri henüz tam olarak gösterilememesine rağmen bir heparan sülfat depo hastalığı olan San Filippo sendromunda İngiltere'de Hobb'sun yaptığı kemik iliği naklinde sonra UCLA grubu tarafından karaciğer nakli başarıyla denenmiştir. Karaciğer neoplazmalarının önceleri en iyi endikasyon olduğu düşünülürken son yıllarda % 70-75 e varan tümör reküransı nedeniyle vaka sayısı oldukça azalmıştır (4,14).

Kontrendikasyonlar

Kemoterapi ve cerrahideki gelişmelere rağmen halen transplantasyonun yapılması sakıncalı görülen çok sayıda durumlar mevcuttur (Tablo II). Bu kontrendikasyon listesi merkezden merkeze değişiklik göstermekte, ve OKT yaygınlaştıkça endikasyon limitleri de genişlemektedir.

TABLO I. Karaciğer transplantasyon endikasyonları

Sirozla sonlanan konjenital yapısal anomaliler
- Bilier atrezi
- Bilier hipoplazi
Doğumsal metabolizma bozuklukları
- Alfa 1 antitripsin eksikliği
- Tirozinemi
- Galaktozemi
- Glikojen depo hastalığı
- Wilson hastalığı
- Wolman hastalığı
- San Filippo hastalığı
Diğer siroz nedenleri
- Ailevi kolestaz sendromları
- Kriptojenik siroz
- Kronik aktif hepatit
Akut karaciğer yetmezliği
- Fulminan hepatitis A
- İlaça bağlı
Karaciğer neoplazmaları
- İyi huylu tümörler
- Hepatoblastoma
- Hepotokarsinoma

TABLO II. Kontrendikasyonlar

MUTLAK

1) Teknik

- Portal ven anomalileri: - Tromboz
- Kavernamatöz malformasyon

- İnförior vena kava malformasyonu

2) Çok ağır karaciğer hastalığı; irreversible hepato-renal sendrom

- İrreversible beyin hasarı
- Pre-terminal varis kanaması
- Düzeltilemeyen koagülopati
- Bilirubin > 20 mg

3) Enfeksiyonlar

- Akut viral
- Hepatobilier sistem dışı sepsis
- HBsAg (+) hepatitis

Diğerleri

- Massif asit, ödem, plevral effüzyon
- Kardiovasküler bozukluklar; azalmış sistemik vasküler rezistans, artmış kardiyak debi
- Ağır hipoksi
- Primer malign hastalık
- İrreversibl renal hastalık

RÖLATİF

1) Cerrahi teknik sorunlar

- Geçirilmiş multiple hepato-bilier operasyonlar
 - Vasküler Porto-sistemik şuntlar
 - Kan temininde güçlük
-

Calne ve arkadaşları portal venin tromboze olması halinde dahi trombektomi sonrası transplantasyon denemektedirler (4).

Transplantasyon adayının hazırlanması ve pre-transplant dönemin sorunları

Karaciğer transplantasyonunun başarısı operasyon öncesi yapılan hazırlıklara bağlıdır. Aşağıda belirtilen noktalar bu nedenle önem kazanmaktadır.

1) Portal venin ultrasonografik incelenmesi ve boyutlarının saptanması operasyon tekniği yönünden önemli olabilir.

2) Kan grubu ve HLA saptanması: Donör organının rejeksiyonunun oluşmaması için HLA ve kan gruplarının alıcı ile uyumlu bulunması amaçlanırsa da, 100 hastalık Colorado serisinde sadece 2 hasta 3-4 antijenin uyduğu karaciğeri almış, ve sadece 1 hasta kaybedilmiştir⁽¹⁴⁾. Sitotoksik antikorlara (donöre özgü) rağmen yapılan transplantasyonda, böbrek transplantasyonunda da sık görülen hiperakut rejeksiyon saptanmamıştır⁽⁹⁾. İngiliz grubun serisinde de ABO uyumsuzluğuna rağmen yapılan transplantasyonlarda hiperakut rejekt görülmemiştir⁽⁴⁾.

3) Psikososyal değerlendirme: Hekimlerin bilgisi, beklentiler ve bilinç düzeyinin (devamlı ilaç kullanma zorunluluğu) yanı sıra, Calne hasta ve ailenin anlama düzeyinin başarıyı etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğunu vurgulamaktadır⁽⁴⁾.

4) Organ temini çalışmaları: Ülke çapında, hatta uluslararası organizasyon, iyi ve uygun donörün bulunması için koşuldur. Alıcı ve vericinin vücut ölçüleri tek bir merkezden karşılaştırılarak eldeki organ en iyi şekilde değerlendirilir.

5) Virüs taşıyıcılığı, antikorlar ve diğer sistemlerin incelenmesi: Böbrek transplantasyonunda olduğu gibi donör ve alıcının özellikle hepatitis B, sitomegalovirus ve EBV den arınmış olması idealdir.

6) Özofagus varis kanamalarının önlenmesi, skleroterapi süt çocuklarına dahi uygulanmakta ve hasta operasyona daha iyi koşullarda girmekte veya bekleme döneminde kaybedilmesi önlenmektedir.

7) Belmeke süresi, 4-678 gün (ortalama; 232) olup, bu sürede ölüm oranı % 20-40 arasında değişmektedir⁽³⁾.

8) Nutrisyonel değerlendirme: Primer karaciğer hastalığının tipine bağlı olmakla birlikte iyi beslenme ve özellikle esansiyel yağ asitleri ve yağda eriyen vitaminlerin enteral veya parenteral yoldan sağlanması esastır⁽⁶⁾.

Donör karaciğerinin özellikleri

Vericinin seçimi ve operasyonu post-transplant dönemin sakin geçmesinde etkin bulunmuştur. Bu amaçla; beyin ölümü kanıtlanmış (genellikle kafa travması), yaşı 2 ay-45 yıl arasında değişebilen, kardiyovasküler ve respiratuvar fonksiyonları stabil, karaciğere ait travma, enfeksiyon veya iskemisi olmayan, sistemik veya hepatobilier başka hastalığı bulunmayan ve, karaciğer fonksiyon testleri, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı değerleri normal sınırlarda bulunan vericiler kullanılır.

Donöre 1-2 g (I.V.) solumedrol verilmesi sonrası bilier yapılardan başlanarak, en son portal ven olmak üzere organ dissekte edilir. Donör ameliyatı sırasında, koledok kanalı hepatic arter ve portal ven özellikle korunarak karaciğer, supra ve infra-hepatik inferiyör vena cava ile beraber çıkartılır. Bu işlem sırasında kalp ve böbrek gibi organlar da donör olarak kullanılacaksa bu organlarla ilgili yapıların korunmasına titizlik gösterilmelidir. Son fazlarda ringer laktatla (dışarıdan ve içeriden) infüzyonla soğutulur (30-32°C) ve temizlenir. UCLA ve Pittsburgh grubu ek olarak Uro-Collins elektrolit solüsyonu (elektrolit solüsyonu ve % 50 lik 70 ml dextroz, Travenol lab. Illinois) kullanmaktadır⁽³⁾. Organ, soğuk ortamda aynı özel solüsyon içerisinde taşınır. Karaciğer iskemiyeye çok duyarlı olduğundan 12 saat içinde transplante edilmesi gereklidir. İngiliz grubu soğutma için plazma solüsyonu önermektedir^(2,4). Donör organı içinde kalabilecek safra ve kan otoliz ve tromboza yol açabileceği unutulmamalıdır. Organın mümkün olduğu kadar kısa sürede alıcıya takılması gerek organizasyon gerekse operasyon yönünden zamana karşı yarış zorunlu kılar.

Cerrahi teknik ve sorunlar

Günümüzde karaciğer transplantasyonu yapılan tüm merkezlerde OKT tercih edilmesine rağmen yakın geçmişte ektopik karaciğer transplantasyonunun yapıldığı durumlar olmuştur. "Auxillary" karaciğer transplantasyonu ilk kez Absolon tarafından denenmiştir (1). Homograft fonksiyonlarının elde tutulması ve zarar görmemesi başlıca avantajlarıdır. Donör karaciğeri (splenik yatak, sağ veya sol para vertabrol bölge veya pelvis gibi) ektopik bir yere yerleştirilir. Ancak zaten fazla dolu olan abdomene ideal kan akımı alamayan bu ekstra organı yerleştirmek oldukça zor ve sakıncalı bulunarak, ortotopik karaciğer transplantasyonunun rutin uygulanmasına geçilinceye kadar bu teknik 1979 öncesi sadece 43 olguda denenmiştir.

Halen yaygın olarak, Starzl'ın insanlarda ilk defa 1963'de uyguladığı OKT kullanılmaktadır (21). Bu operasyonda başlıca 4 faz bulunur.

1) DİSEKSİYON fazı: Hasta olan karaciğerin çıkarıldığı bu dönemde, vasküler yapılar kadar karaciğer serbestleştirilir. Bu safhada kanama önemli bir problem olabilir. Daha önce Kasai operasyonu gibi bir girişim geçirmişse, bu ameliyata bağlı yapışıklıklar nedeniyle diseksiyon fazı uzayabilir ve kanama daha fazla olabilir. Hepatik venler, portal ven, hepatic arter ve koledok bağlandıktan sonra bu faz sona erer.

2) ANHEPATİK faz: Yeni karaciğerin re-vaskülarizasyonu tamamlanana dek bu faz devam eder. Bu sırada karaciğer ringer laktat solüsyonu ile perfüze edilir. Abdominal kavitedeki soğuk karaciğer nedeniyle, bu dönemde hipotermi önemli bir problem olabilir (3). Anhepatik fazda sirkülatuar desteği sağlamak için veno-venöz bypass erişkinlerde uygulanmaktaysa da çocuklarda gerekmemektedir.

3) REVASKÜLARİZASYON: Vasküler anastomozlar şu sırayla yapılır. Suprahepatik inferior vena kava (IVC), infrahepatik IVC, portal ven, ve hepatic arter. İntrahepatik IVC anastomozu tamamlanmadan önce, son defa portal yolla karaciğer perfüze edilir. Portal anastomoz tamam-

landıktan sonra IVC daki klempler açılır ve hepatic arter anastomozuna geçilir. Anastomozlarda 6/0 veya 7/0 polypropylene dikiş tercih edilir. Donör karaciğerinin damarları küçük çaptaysa, özellikle çocuklarda tromboz görülebilir.

4) BİLİER REKONSTRÜKSİYON: 1976 yıllarına kadar kolesistoduodenostomi yapılırdı. Sonraları T tüplü koledokokoledokostomi uygulanmaya başlandı. Zamanımızda en çok bu yöntem tercih edilmekle beraber, eğer koledok kanalında darlık varsa, Roux-en-Y tipi koledokojenostomi tercih edilir. Bilier atrezili çocukların transplantasyonunda da en çok kullanılan bu tekniktir. Safra yollarına bağlı ölüm görülmesi de, safra peritoniti, safra fistülü, tüp malpozisyonu gibi bilyer komplikasyonlar % 24'lere kadar çıkabilmektedir (3).

Operasyon sırasında koagülasyon bozuklukları sorun çıkarabilmekte ve pediatrik hastalarda genellikle 20-40 U kan transfüzyonu gerekmektedir. Post-op dönemde ise soğutma ve organın saklanması sırasında oluşan hiperkalemi, ve hipervolemi önem kazanmaktadır. Kanamanın azalması ve yeni fonksiyonel karaciğerin çalışmaya başlamasıyla elektrolit ve metabolik bozukluklar azalmaya başlayacaktır.

Post-operatif yönetim ve sorunlar

Transplantasyon sonrası yoğun immüno-supressif tedavi (Tablo III) tüm hastalarda uygulandığı halde çok sayıda sorun ortaya çıkmaktadır. Operasyonu izleyen ilk günlerde I.V olarak kullanılan steroid ve cyclosporin, yeni graft fonksiyonlarının oturması ve ilaçların kan düzeylerinin yeterli seviyeye ulaşmasını takiben per oral yoldan verilir. Özellikle cyclosporin'in dozunun terapötik sınırlarda kalması önemlidir. Transplantasyon sonrası immüno-supressif tedavi

- Methyl prednisolone: 20mg/kg/gün, I.V. transplantasyon öncesi ve sonrası

- Cyclosporine: 2-3 mg / kg / gün, I.V.
- İdame tedavisi: P.O.

- Cyclosporine : 10-20 mg/kg/g
- Prednisone : 1-2 mg/kg/g

tasyon sonrası uygulanan yoğun takip ve immünosüpresyona rağmen şu sorunlar ortaya çıkabilmektedir:

1) GRAFT DİSFONKSİYONU: % 25 olgu retransplantasyon gerektirir (1%).

a) Donör karaciğerinin yetersizliği; normalde ilk 3 gün içinde transaminazlar ve bilirubin düşer.

b) Anastomik sorunlar ve graftın iskemisi; hepatic ven ve portal ven tıkanması. Varis kanaması, ateş, asit ve, kilink ve biokimyasal kötüleşme bulguları oluşturur.

c) Hepatik arter trombozu % 15-20 olguda görülür ve genellikle retransplantasyon gerektirir. İlk bulguları yüksek ateş ve transaminazlarda yükselme olup infarktlı bölgenin enfeksiyon odağı haline gelmesi olağandır (4,12).

d) Rejeksiyon. Hiperakut rejeksiyon OKT'de çok nadirdir. Rejekt 4-5 günlerde ortaya çıkar ve başlıca bulguları; subfebril ateş, anorexia, abdominal ağrı, asit, hepatomegali, transaminaz, LDH ve bilirubin düzeylerinde yükselme, HİDA sintigrafide; azalmış uptake ve ekskresyon oluşturur. Akut tip genellikle nadir olup retransplantasyon gerektirir. Kronik Rejeksiyon: Transplante edilen karaciğere hostun immün reaksiyonu olup özellikle intrahepatik safra kanallarına karşıdır. Bu tipte akut rejeksiyonun aksine kolestatik bir tablo ortaya çıkar. Intralobüler safra kanalları hızla kaybolur (vanishing bile duct sendromu), sentrilobüler kolestaz, yoğun portal infiltrasyon (mononükleer) ve kan damarlarının intimasında makrofaj birikimi oluşur. Akuttan farklı olarak immünosüpresif tedaviye dirençlidir ve hemen her dönemde gelişebilir.

Doku tiplerinin tam olarak uydurulması amaçlanırsa da donör lenfositleri ile alıcının anti-T-cell warm antikorları arasında pozitif cross-match olduğu halde çok sayıda OKT yapılmış, ancak bu olgularda klinik seyir daha fırtınalı gitmiştir (8). Alıcının T lenfositlerinin graftı yabancı allojenik hücre olarak tanıması ve bir dizi reaksiyonun başlatılması rejeksiyon olayından sorumludur. Azathioprine ve kortikosteroidlerin yanısıra 1980 den bu yana kullanılan ve özellikle sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonunu engelleyen cyclosporin, graftın reddini önleyen etkin

immünosüpresif olarak kabul edilmektedir (14). Halen karaciğer transplantasyon programı olan merkezlerin çoğunda transplantasyon öncesi dönemde cyclosporin 15 mg/kg (P.O) veya 5 mg/kg (I.V) verilir. Tedavi süresince kan seviyesinin RİA ile (aktif ve inaktif metabolitleri ölçer) ve daha doğrusu HPLC (High pressure liquid chromatography) ile ölçülmesi gerekmektedir.

Rejeksiyonun tedavisinde rutin immünoterapiye ek olarak Methyl prednisolone (15-20 mg/kg/g), azathioprine (1-2 mg/kg/g) ve, bir monoklonal antikor olan, sitotoksik hücrelerin oluşum ve fonksiyonlarını bloke edebilen OKT3 kullanılmaktadır.

2) HİPERTANSİYON

Post-transplantasyon dönemde genellikle prednisone ve cyclosporin kullanımına bağlı olan hipertansiyon sorunu hastaların çoğunluğunda captopril, nifedipine tedavisi ve steroidlerin dozu azaltılarak çözümlenebilir.

3) SAFRA YOLLARI KOMPLİKASYONLARI

Anastomozun tipine bağlı olup safra kaçağı ve kolonjit şeklinde ortaya çıkar. Technetium-HİDA hepatobilier sintigrafinin safra yolları anastomozunun değerlendirilmesinde iyi bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

4) ENFEKSİYONLAR

% 50 si ilk 1 ay içinde görülür. Risk faktörleri arasında; immünosüpresyon, nutrisyonel durum, hepatic ve renal fonksiyonlar, splenektomi, immünizasyon, kan transfüzyonu, ve alıcının operasyon öncesi enfeksiyonları sayılabilir. Olguların % 35'inde sitomegalovirus enfeksiyonunun geliştiği ve erken tanınmadığında fatal sonlandığı bildirilmektedir (10,13). Adenovirus, herpes zoster, streptokoklar ve mantarlar diğer sık görülen mikroorganizmalardır (10).

5) İLACA BAĞLI HEPATOTOKSİSİTE

Cyclosporin toksisitesi 1979 da Calne ve arkadaşları bu ilacı ilk kullandıktan sonra rapor edildi.

Hayvanlarda insidansı % 14 olarak bildirilmiştir (17). Santral lobüler nekroz, fokal nekroz ve kolestaz gibi bulgular görülür. Transaminazların yükselmesi yanlış yorumlandığında anti-rejekt tedavinin artırılması toksisitenin ağırlaşması sonucunu doğurur. Kritik doz 17 mg/kg/gün dür. Cyclosporin'in nin ana atılma yolu safra olduğundan hiperbilirubinemide kan seviyesi toksik düzeylere ulaşabilmektedir.

6) BÜYÜME VE GELİŞME

Transplantasyon sonrası yüksek doz immüno-supresif kullanımı gerektirmeyen ve graft fonksiyonları iyi durumda olan olgularda büyüme ve gelişmenin hızlandığı, serum proteinlerinin ve yağda eriyen vitamin düzeylerinin normale döndüğü, ve hastaların yaşam konforunun belirgin olarak iyileştiği bildirilmektedir (10,18).

Prognoz - sonuçlar

Yetişkinlerde olduğu gibi pediatri de OKT yapılan en büyük grup Starzl ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. 1981-1983 döneminde transplante edilen 47 hastadan 30 unda başarıya ulaşılmıştır. UCLA grubunun 1984-1985 periyodundaki serisinde yaşam oranı % 87.5 olarak bildirilmiş, 1987 de ise bu oran % 90' aşmıştır (ya yınlanmamış veriler).

Beklentiler ve hedef

Tüm dünyada hızla yaygınlaşmasına rağmen ortotopik karaciğer transplantasyonu henüz bu tedavi yöntemine gereksinimi olanların çok küçük bir bölümüne cevap verebilmektedir. ABD'de ortalama maliyet 151 000 dolar (65 000-616 000) olmasına rağmen yaklaşık 45 günlük hastanede yatışı gerektiren bu tedavide operasyon giderleri toplam giderleri çok azını oluşturmaktadır. Donör organının saklanması ve transferi, immüno-supresif tedavi ve mikrocerrahideki ilerlemelerle, OKT çok daha fazla sayıda hastanın hizmetine sunulacaktır. Organizasyon, hekim ve toplumun bilinçlendirilmesi, ve yoğun bakım olanaklarının geliştirilmesiyle bizim ülkemizde de karaciğer transplantasyonunu yaygınlaştırmak mümkün olacaktır

Kaynaklar

1. Absolon KB, Hagihara PF, Griffin WO, Lillehei RC: Experimental and clinical heterotopic liver transplantation. Rev Int Hepatol. 14:141, 1965.
2. Benichou J, Halgrimson CG, Weil R, et al: Canine and human liver preservation for 6-18 hours by cold infusion. Transplantation, 24:407, 1977.
3. Busittil R: The first 100 liver transplants at UCLA. Ann Surg. 206:387, 1987.
4. Calne RY, Williams R: Liver transplantation ravitch MM (Ed) "Current Problems in Surgery", Chicago. Year Book Medical Publishers, Inc. 16:3-44, 1979.
5. Chang TW, Kung PC, Gingras SP, Goldstein G: Does OKT3 Monoclonal antibody react with an antigen-recognition structure on human T cells. Proc Nat Acad Sci 78:18008, 1981.
6. Hehir DJ, Jenkins R, Bistrian B: Nutrition in patients undergoing orthotopic liver transplantation. J Parenteral and enteral Nut, 6:695, 1985.
7. Pehlivanoglu E, Ament ME, Spolidoro JVN: Serious Cytomegalovirus (CMV) infection and immunosuppressive therapy in pediatric liver transplantation, Digestive Disease Week, American Association for the study of Liver Diseases Özet Kitabı A203:812, 1987.
8. Ramsey G, Nusbacher J, Starzl TE, Lindsay GD: Isohemagglutinins of graft origin after ABO- unmatched liver transplantation. N Engl J Med 311:1167, 1984.
9. Russel PS: Some immunological considerations in liver transplantation. Hepatology, 4(suppl): 765, 1984.
10. Spolidoro JVN, berquist WE, Pehlivanoglu E: Growth acceleration in children after orthotopic liver transplantation. J Pediatr 1:41, 1988.
11. Starzl TE, Groth CG, Bretschneider: Orthotopic homotransplantation of the human liver. Ann Surg 168:392, 1968.
12. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH: Evolution of liver transplantation. Hepatology, 2:614, 1982.
13. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW, Gordon RD: Orthotopic liver transplantation in 1984. Transplant Proc. 17:250, 1985.
14. Starzl TE, Koep LJ, Halgrimson CG, et al: Fifteen years of clinical liver transplantation. Gastroenterology, 77:375, 1979.
15. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN: Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet. 117:695, 1963.
16. Welch CS: A note on transplantation of the whole liver of dogs. Transplant Bull 2:55,1955.
17. Wood AJ, Maurer G, Niederberger W, Beveridge T: Cyclosporine pharmacokinetics, metabolism, and drug interactions, Transplant Proc. 15 (4 suppl):2757, 1983.
18. Zitelli JB, Miller JW, Gartner JC, et al: Changes in life-style after liver transplantation. Pediatrics, 82:173, 1988.