

Karaciğer Transplantasyonu (Bir Vaka Takdimi ve Derleme)

*M.HABERAL, H.GÜLAY, A.ERBENGİ, G.ERBENGİ, H.TELATAR,
M.TOPÇU, N.BÜYÜKPAMUKÇU, N.BİLGİN, GARSLAN,
M.KARAMEHMETOĞLU, Ş.SERT, Z.ÖNER,
M.TURAN, Y.BAYRAKTAR, B.KAYHAN, Y.SANAÇ*

TARİHÇE

Karaciğer transplantasyonunun tekniği köpekler üzerinde yapılan deneysel ameliyatlar sonucu geliştirmiştir. Köpeklerde karaciğer transplantasyonu ile ilgili ilk yayın 1955 yılında C.S.Welch tarafından yapılmıştır (31). İnsanlarda ilk karaciğer transplantasyonu ise 1963 yılında Dr.Thomas E. Starzl (24) tarafından yapılmış ancak hasta ameliyattan kısa süre sonra ölmüştür. Bundan sonra aynı merkezde dört, Boston ve Paris'te birer olmak üzere dünyada yapılan yedi karaciğer transplantasyonu da başarısızlıkla sonuçlanmıştır (27). 1967 yılında ise yine Dr.Starzl tarafından ilk başarılı karaciğer transplantasyonu yapılmış ve kronik karaciğer yetmezliğinin tedavisi olarak kliniğe yerleştirilmiştir. Bundan sonra Dr.R.Y. Calne (Cambridge) ve Dr.Pichlmayr (Hanover) ülkelerinde karaciğer transplantasyonunu yerleştirmişlerdir. 1950'ü yıllara gelinceye kadar dünyada yaklaşık ikiyüz kadar yapılan karaciğer transplantasyonu immunosupressif tedavideki gelişmeler ve özellikle Cyclosporine'in klinikte kullanılmaya başlanmasından sonra hızla yaygınlaşmış ve Amerika, Avrupa, Avustralya ve Güney Afrika'da birçok merkezde uygulanmaya başlanmıştır. Türkiye'de ise 1970'li yıllarda köpekler üzerinde deneysel olarak Dr.Haberal ve arkadaşları (11) tarafından başlatılan çalışmalar çeşitli nedenlerle verilen aralardan sonra 1980'li yıllarda yeniden uygulanmaya konmuş (12) ve nihayet 9 Aralık 1988 tarihinde insanda ilk başarılı orthotopik karaciğer transplantasyonu ekibimiz tarafından gerçekleştirilmiştir.

T.Organ Nakli ve Yanık Ted. Vakfı Hastanesi, Hacettepe Hastaneleri Beyin Cerrahisi, Gastroenteroloji ve Nükleer Tıp, Çocuk Cerrahisi ve Genel Cerrahi Anabilim Dalları, Ankara

VAKA TAKDİMİ

30 yaşındaki erkek hasta hepatitis B sonucu gelişen post-nekrotik siroz ve portal hipertansiyon tanısı ile karaciğer transplantasyonu için hastanemize yatırıldı ve 9 12 1988 tarihinde Hacettepe Hastanesi'nde beyin tümörü nedeniyle ölen 23 yaşındaki donör'den alınan karaciğer ile Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Hastanesi'nde orthotopik karaciğer transplantasyonu yapıldı. Hastaya transplantasyon öncesi immunosupresyon için 2 mg/kg Prednisolone ve 5 mg/kg Cyclosporine-A intravenöz olarak verildi. HBsAg pozitif ama HBeAg negatif olan hastaya 1 ml/kg hiperimmün globulin (Hepatect - Biotest) 5 ml/kg immunoglobulin (Intraglobulin - Biotest) intravenöz olarak pasif profilaksi için verildi. Nystatin 1 milyon ünite p.o. ve cefotaxime (Cloforan) 1 gm i.v. başlandı. Oral 4 gm. kanamisin ilk 4 saatte verildi. Antiviral ajan olan Acyclovir (Zovirax) 5 mg/kg i.v. dozda pre-operatif başlandı ve post-operatif dönemde antibakteriyel, antifungal ve antiviral profilaksi'ye devam edildi. Ayrıca cytomegalivirus (CMV) profilaksisi için hiperimmün gama globulin (Cytotect-Biotest) 2 ml/kg i.v. başlanıp 3 günde bir olmak üzere üç kez tekrarlandı. Santral venöz, intraarteriyel, üretral ve nazogastrik kateterleri yerleştirilen hastanın hepatektomisine başlandığı sırada Hacettepe Hastanelerinde de donör hepatektomi ekibi donör'un ameliyatına başladı.

Hastanın portal hipertansiyonu, özofagu varis kanamaları nedeniyle daha önce splenektomi ve splenorenal şant ameliyatları geçirmiş olması nedeniyle hepatektomisi 8 saat gibi uzun bir zaman

Tablo - 1

Post-Operatif ilaç Tedavisi

<u>Immunosupresyon</u>	
Cyclosporine-A	5 mg/kgp.o.
Prednisolone	100 mg/gün ile başlanıp 10. günde 20 mg/gün'e inilir. İdame 10 mg/gün
Azathioprine	150 mg/gün (BK izlemi ile)
<u>Antirejektif tedavi</u>	
Prednol-L	500 mg/gün i.v. üç gün
Orthoclone OKT-3	5 mg/gün i.v. 5-10 gün
<u>Antibiyotikler</u>	
Cefotaxime	2x1 gm i.v. ilk 3 gün
Bactrim	2x2 tbl. oral alınca, uzun süre
<u>İ.V. sıvular</u>	
KCl	K ⁺ düzeyine göre 20*10 mEqL
Human albumin	:Serum albumin 3 gm/dl üzerinde olacak şekilde verilir
Potasyum fosfat	Serum P düzeyine göre gerekirse
Kan	Hct 30-35 olacak şekilde eritrosit süspansiyonu
Taze donmuş plazma	Gerekirse pıhtılaşma faktörleri için
Vitaminler	Oral beslenene kadar
<u>Digerilaclar</u>	
Dipyridamole	:3x75 ml
Asetilsalisilik asit	:300 mg/gün
Cimetidine	:4x300 mg i.v. oral alınca ranitidine 2x150 mg
Spironolactone	3x50 mg asit varsa
Insulin infüzyonu	Kan şekere göre
Sitomegalovirus hiperimmun globulin (Cytotect 2 ml/kg)	:5-7gün ara ile 3 kez
Acyclovir (Zovirax)	:5 mg/kg 1 gün i.v. sonra oral 5x1 tbl. 10 gün süre ile
Nystatin süspansiyon	:6x5 ml p.o. veya N/G ile sonra 4x5 ml p.o.
Antiasit	:Saatte 20 - 30 ml. Oral almıyorsa N/G ile verilip geri alınır.
Hepatit B hiperimmun (Hepatect)	1 mg/kg HBsAg (+) olanlar için pre-op.başlanıp post-op.0.1ml/kg günde 3 kez tekrarlanır.

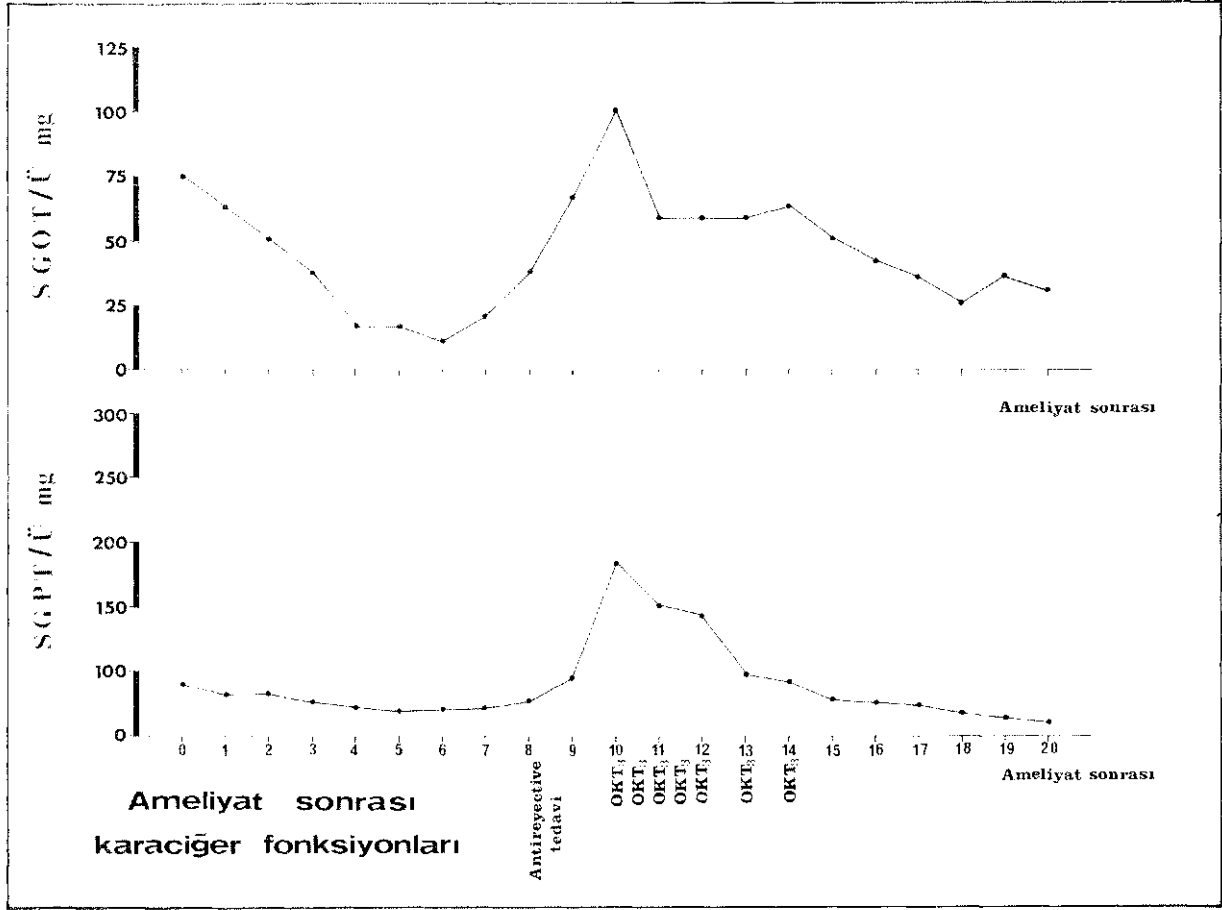
aldı. Yeni karaciğer orthotopik olarak transplante edilirken portai ven ve inferior vena kava'dan daha önce yerleştirilmiş kamillerle alınan kan bir hemofiltrasyon makinesinden geçirilerek jugular ven yoluyla superior vena kava'ya verilmek suretiyle veno-venöz by-pass uygulandı. Sıra ile suprahepatik vena kava, portai ven, hepatic arter anastomozları yapılarak karaciğerin kanlanması

Tablo - 2

Post-Operatif Laboratuvar Tetkikleri izleme Programı

Tetkikler	Sıklığı
Kan şekeri, hemoglobin, protrombin, parsiyel tromboplastin, trombin zamanı, elektrolitler ve kan gazları	İlk 4 gün 6 saatte bir sonra günde bir
Faktör V, VIII, fibrinogen, trombosit, BUN, kreatinin	İlk 4 gün 12 saatte bir sonra günde bir
Bilurubin, SGOT, SGPT, Alk. fosfat, beyaz küre sayımı, periferik yayma ve formül, Ca, P	Günde bir
Akciğer grafisi (Portable)	Günde bir
Boğaz, balgam, idrar, kan, diürezis kültürleri	İlk 3 günde hergün sonra gerektiçe
Serum protein elektroforez, amilaz, 5-nükleotidaz, magnesium, Al.	Haftada 2 kez
Kan Cyclosporine-A düzeyi	Haftada 2 kez
Karaciğersintigrafisi	3-5 günde bir

sağlandı. Bu sırada suprahepatik vena kava anastomozunun arka yüzünden olan kanamanın kontrolü için daha önce bilateral subkostal olarak plânlanmış olan insizyona sağ 7. interkostal aralıktan torakomi eklendi. Soma infrahepatik inferior vena kava anastomozu ve greft koledok çapının çok ince olması nedeniyle kolesistoduodenostomi şeklinde bilier drenaj uygulanarak ameliyat tamamlandı. Ameliyat 13 saat sürdü ve toplam 30 ünite kan kullanıldı. Ameliyat sonrası Prednisolone, Cyclosporin-A ve Azathioprine ile üçlü immuno-supresyona devam edilen (Tablo 1) ve vital bulguları, kan gazları, elektrolitleri, kan şekeri ve hemoglobini saatlik izlenen (Tablo 2) hasta 7. saatte ekstube edildi. Erken postoperatif dönemde sorunu olmadı. 1. gün mobilize edildi. Üçüncü gün oral beslenmeye başlandı. Karaciğer fonksiyonları hızla düzeldi (Fig. 1 ve 2). Böbrek fonksiyonlarında bozulma olmadı. Kan koagülasyon parametreleri normal seyretti (Fig 3). Kan şekeri ilk günlerde %10 dekstroz ile 150-200 mg/dl arasında seyretti, sonraki günlerde normale döndü (Fig 4). Postoperatif 8. gün yapılan karaciğer sintigrafisi ve sonografisi normal bulundu (Fig 5). Post-operatif dönemde dipridamol ve asetilsalisilik asit ile antiagregan tedavi verildi. 7. ve 12. gün arasında vital bulguları değiştirmeyen ve toplam 4 ünite eritrosit süspansiyonu gerektiren melenası olması nedeniyle asetilsalisilik asit kesildi



Şekil-1: Ameliyat sonrası karaciğer fonksiyonları ve rejeksiyon atağının tedavisi.

ve cimetidine (4x300 mg i.v.) başlandı. Post operatif 7. günde sağ pleural effüzyonu ve daha sonra sağ alt lob atelektazisi oldu. Transüda özelliğindeki bu effüzyon daha sonra da devam etti ve torasentaz ile boşaltıldı.

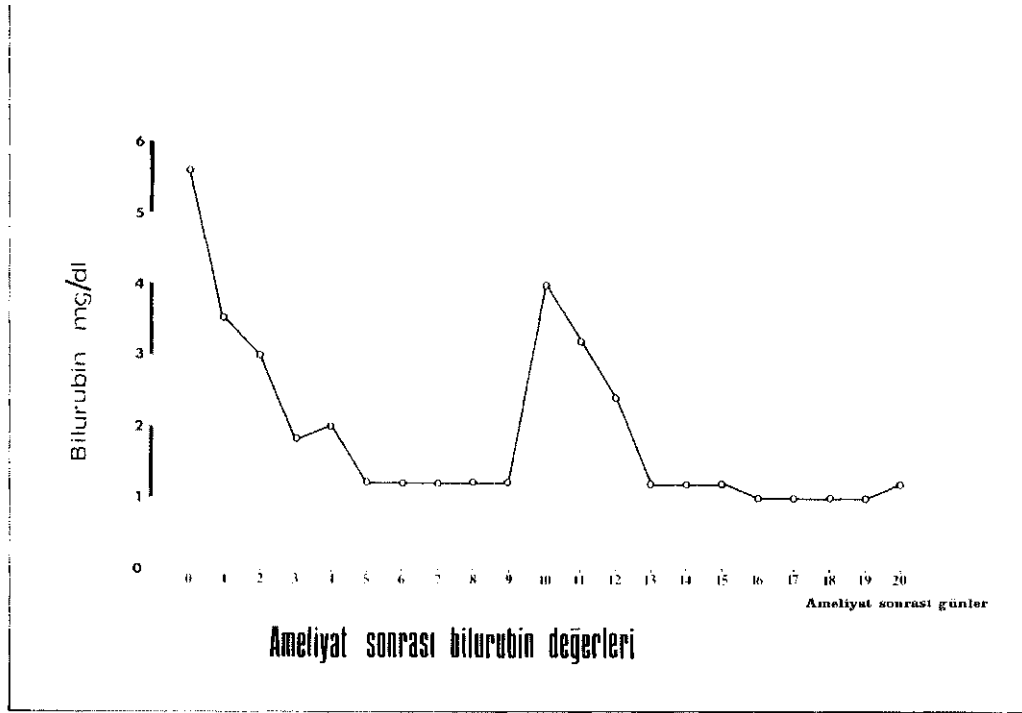
Post-operatif 9. günde ateş, transaminazlarda ve bilirübinde yükselme ile ortaya çıkan akut rejeksiyon atağı methylprednisolone ve orthoclone OKT-3 ile tedavi edildi. Karaciğer fonksiyonları tekrar normale döndü (Fig. 1 ve 2). 26.12 1988 de az miktarda sağ pleural effüzyonu dışında problemi olmayan hasta gün aşırı kontrollere gelmek üzere hastaneden çıkarıldı. Kontrolde geldiğinde ateş ve sağ pleural sıvıda artma bulunması üzerine yeniden hospitalize edildi ve lorasentez ile 1100 cc transüda boşaltıldı. Antibakteriyel, antiviral tedaviye devam edildi. İki günde alesi düştü. İyi beslenmeye ve kilo olmaya başladı. 6 1 1989'da üçlü immüno-supressif tedavi, sağ pleural effüzyonu nedeniyle antibiyotik (Augmentin) proflaksisi, an-

tiagregan ve antiasit tedavisi alan hasta taburcu edildi.

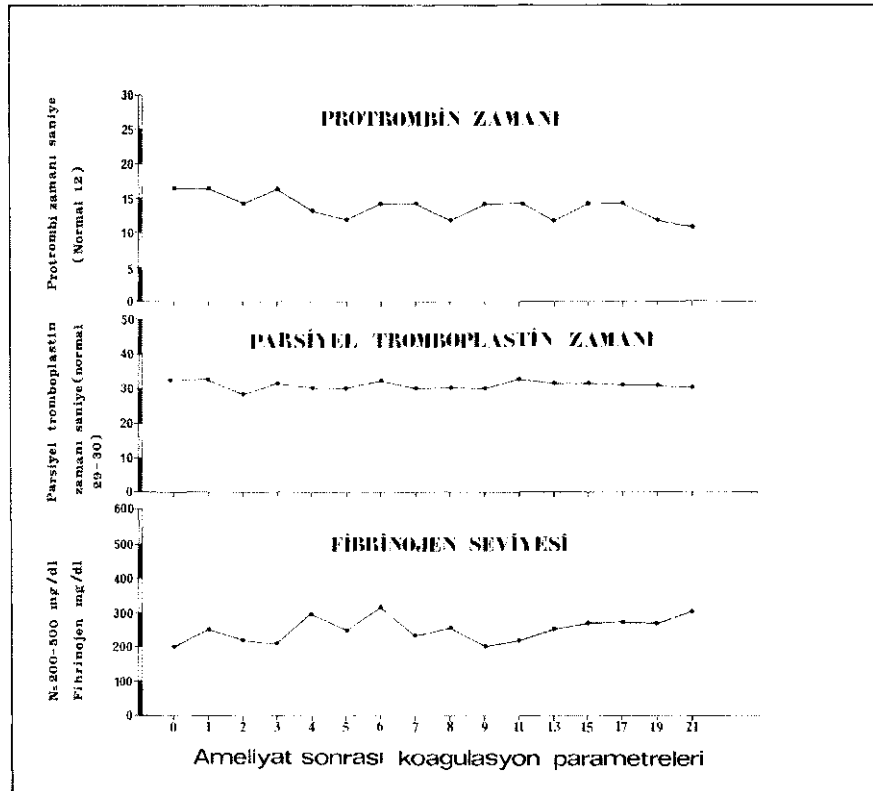
Ameliyat öncesi HBsAg pozitif iken post operatif dönemde antijen titrasyonu giderek azaldı ve 18. günde negatif oldu. Bundan sonra Anti-HBsAg pozitif oldu (Fig. 6). Post operatif 33. gün ateşlen nedeniyle yapılan üst abdominal-torakal bilgisayarlı tomografide KC sağ lobunda segmenter karaciğer infarktı ile uyumlu görünüm tesbit edildi. Bu görünüm fazla değişmeyen sebat etti. 45. gün ameliyata alınarak infarkt bölgesi drene edildi. 64. gün tekrar drene edildi. 65. gün kanama nedeni ile hasta eks oldu.

KARACİĞER TRANSPLANTASYONU ENDİKASYONLARI

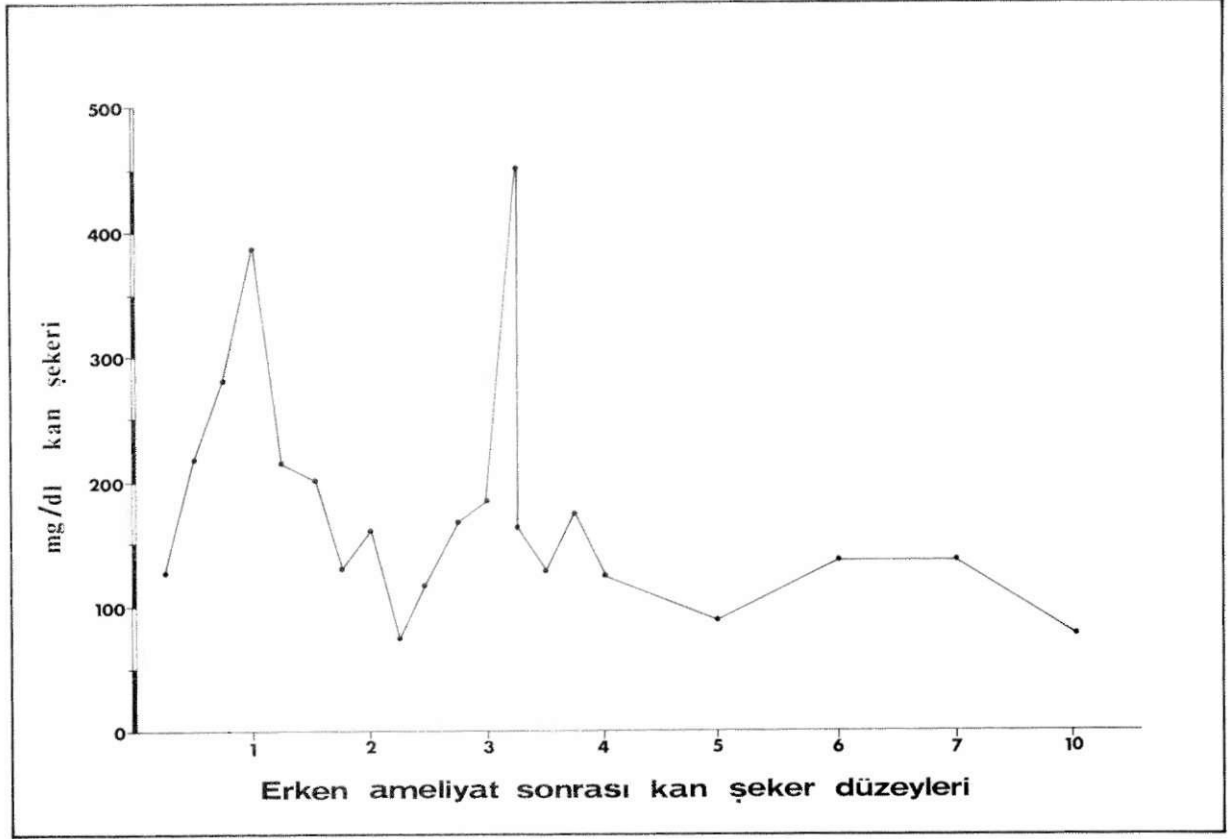
Karaciğeryetmezliği ile sonuçlanan bütün hastalıklarda teorik olarak uygun tedavi metodu



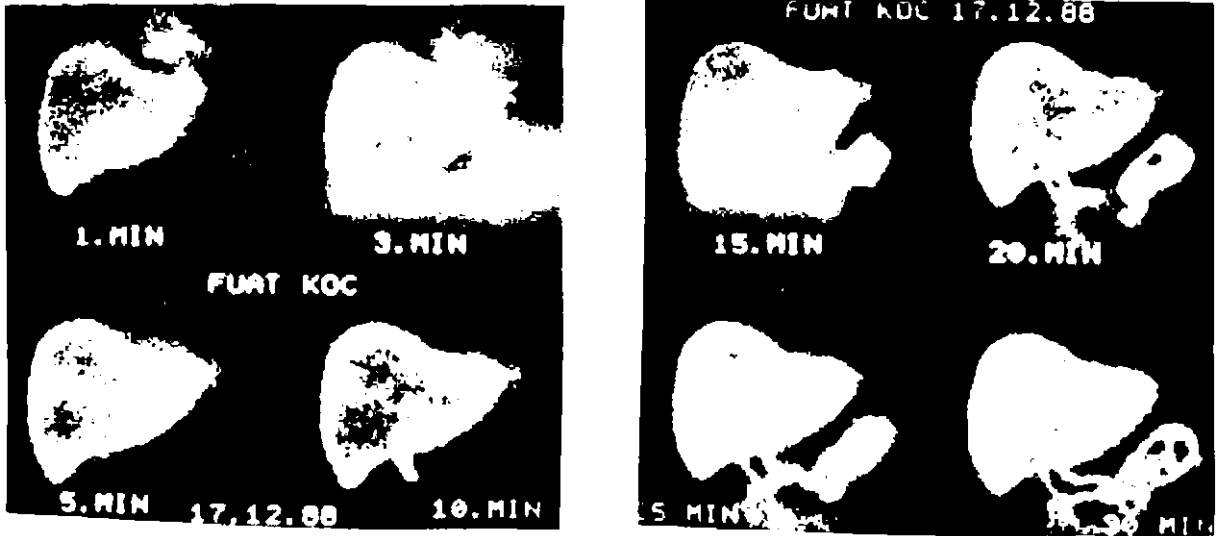
Şkil-2: Ameliyat sonrası bilirubin değerleri ve rejeksiyon esnasındaki değişimi (9. ve 13. günlerde)



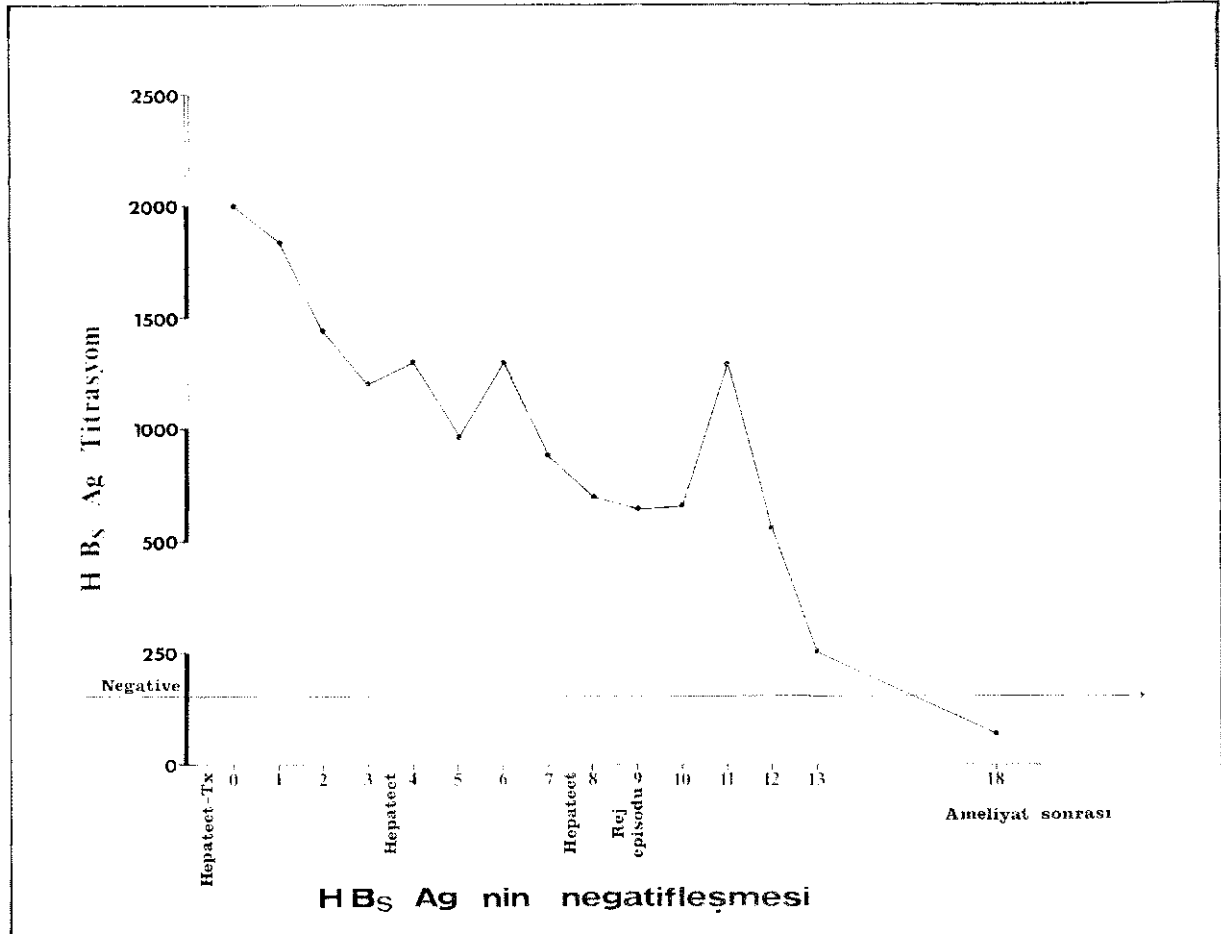
Şkil 3. Ameliyat sonrası koagülasyon parametrelerindeki değişimi (genelde önemli değişiklik olmamıştır).



Şekil-4: Erken ameliyat sonrası kan şekeri düzeylerindeki değişim (genelde ameliyat sonrası ilk günlerde yüksek seyretmiştir).



Şekil-5: Karaciğer transplantasyonun 8. gününde çekilen karaciğer sintigrafisi: Karaciğerin perfüzyonu ve safra sekresyonu normal olarak izlenmektedir. A. Erken dönem B. Geç dönem.



Şekil-6: Ameliyat sonrası dönemde HBsAg'nin negatifleşmesi süre

karaciğer transplantasyonudur. Toplumumuzda transplantasyon ile muhtemel kür sağlanabilecek karaciğer yetmezliği insidansı bilinmemektedir.

Ancak Amerika Birleşik Devletlerinde bu insidansın milyon nüfus içerisinde 20 hasta olarak bildirilmesi bizim toplumumuz için de bir fikir verir (3).

Erişkinlerde karaciğer transplantasyonu için en sık endikasyon kronik aktif hepatit olmuştur. Bunun dışında alkolik siroz, primer karaciğer tümörleri, primer bilier siroz, sekonder bilier siroz, sklerozan kolanjit oc 1, anli-tripsin eksikliği, hemokromatozis, Budd-Chiari endromu, akut hepatit B, Wilson hastalığı, tyrosinemia, toksik hepatit gibi endikasyonlar vardır (Tablo 111). Çocuklarda ise en sık endikasyon konjenital bilier atrezi olmakla bunu kronik aktif hepatit, hepatoma, neonatal hepatit, genel hepatik fibrozis, sekonder bilier

siroz, doğumsal metabolik hastalıklar, Budd-Chiari sendromu izlemektedir (Tablo 4).

Karaciğer transplantasyonun başarı oranı arttıkça endikasyonları genişlemiştir. Gelecekte de başarı arttıkça kronik karaciğer hastalıkları debiliteleri ilerlemeden transplantasyona aday olacaklardır.

KONTRA-ENDİKASYONLAR

Enfeksiyonlar: Karaciğer transplantasyonu sonrası en sık ölüm nedeni enfeksiyondur (21,22,28). Akciğer, üriner sistem ve safra yolu enfeksiyonları transplantasyondan önce tedavi edilmelidir. Sirozlu hastalarda spontan peritonitin sık görülebileceği unutulmalıdır. Tedavisi yapılamayan enfeksiyon varlığında transplantasyon yapılmalıdır.

Viral enfeksiyonlar immünosupressif tedaviden olumsuz etkilenir ve hastalık şiddetlenir.

Tablo - 3

Karaciğer Transplantasyon Endikasyonları

	Uzun süreli basan	İlk hastalığın tekrarı
Erişkinlerde		
Kronik aktif hepatit	+	-
Alkolik siroz	+	-(+)
Primer karaciğer tümörleri	-	+
Primer bilier siroz	+	-(+)
Sekonder bilier siroz	+	-
Sklerozan kolanjit	+	-
a İantitripsin eksikliği	-	-
Hemokromatozis	-	-
İ Budd-Chiari sendromu	+	-(+)
Veno-oclusive hastalığı	+	+
Akut hepatit B	+	+
İlaç toksisitesine bağlı	+	-
kc.yetmezliği	+	-
Wilson hastalığı	+	-
Tyrosinemia	+	-(+)
Polikistik hastalık	+	-
Çocuklarda		
Bilier atrezi	+	-
Kronik aktif hepatit	+	-
Hepatoma	+	-
Neonatal hepatit	+	-
Genel hepatic fibrozis	+	-
Sekonder bilier siroz	+	-
Budd-Chiari sendromu	+	-(+)
Doğumsal hastalıklar	+	-
Tip I Crigler-Nejjar sendromu	+	-
Erythropoietic protoporphyria	+	-
Üre siklus eksiklikleri	+	-
Glikojen depo hastalığı	+	-
Tip I ve IV		-

Hepatit B virüsü transplantasyon sonrası varlığını sürdürür veya kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve kronik agresif hepatit nedeni olabilir.

Ancak bugün spesifik hiperimmün globülin, aşılama interferon ve antiviral ajanlar ile gerek hepatit B virüsü, gerekse diğer virüs enfeksiyonlarının tedavisi mümkün olmaktadır. Artak HBsAg pozitifliği transplantasyon için mutlak kontra-endikasyon değildir. Yine de HBeAg'in negatif olması istenir.

Malign Hastalıklar: İmmünosupressif tedavi altodaki hastalarda malign tümörler daha hızlı büyürler. Transplantasyon öncesi karaciğer dışında tümör olmadığı veya kesin küratif tedavilerinin yapıldığı gösterilmelidir.

Tablo - 4

Transplantasyon Adayına Yapılacak Tetkikler için Rehber Liste

- Ayrıntılı hikaye ve fizik muayene
Tıbbi özgeçmiş
Ağırlık, boy, karın çevresi ölçümü
Vital bulgular, aldığı-çıkarıldığı, beslenme durumu.
- İdrar tetkiki ve gaita'da gizli kan
- Tam kan sayımı, trombosit sayımı, serum Na, K, Cl, C02, kalsiyum, fosfor, magnezyum, BUN, Cr, total protein, albumin, total ve direk bilirubin, SGOT, SEPT, Alk. fosfotaz, gama glutamyl transpeptide, lactate dehidrogenaz, amilaz, glukoz ve amonyak, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı, kan gazları.
- Kültürler (kan, idrar, balgam, asit).
- Kan grubu, antikor taraması
Hepatit A ve B taraması
Pıhtılaşma profili
H A L - A , B ve DR tiplendirilmesi, sitotoksik antikor tayini.
- Seruloplazmin, oc 1, antitripsin seviyesi ve fenotipi, antimitekondrial antikor, antinükleer antikor, düz kas antikor, serum demiri, ferritin. LE hücresi. Serum protein elektroforez, immunoglobulin miktarları».
- Antiviral antikor titreleri
- Akciğer grafisi, ultrasonografi, komputerize tomografi, sintigrafi, kolanjiografi, anjiyografi, üst ve aşağı gastrointestinal radyolojik tetkikleri.
- Endoskopi (panendoskopi, endoskopik retrograde kolanjiopankreatografi, kolonoskopi).
- Göz muayenesi
- Nörolojik muayene, BBT, EEG
- Psiko-sosyal değerlendirme
- İlerideki araştırmalar için serum ve plazma numunesi derin soğutucuya konur..

Yandaş Hastalıklar: Miyokard yetmezliği, ciddi mental retardasyon, kontrolde olmayan psikiyatrik hastalıklar, alkolizm, ilaç tutkunluğu, transplantasyon için engel teşkil eder. Kardiyopulmoner yetmezlik karaciğer transplantasyonu için kontraendikasyon teşkil eder. Henüz yapılmamış olmakla birlikte karaciğerle birlikte kalp veya kalp-akciğer transplantasyonu teorik olarak bu kontraendikasyonu ortadan kaldırılabılır. Diyabetes mellitus komplike değilse ancak relatif bir kontraendikasyondur.

Eş zamanlı pankreas nakli ile diyabet tedavi edilebilir (6). Böbrek yetmezliği genellikle engel teşkil etmez. Birlikte böbrek transplantasyonu da yapılabilir. Aktif gastrointestinal kanama transplan-

tasyon öncesi kontrole alınmış olmalıdır. Derin hepatik koma başarılı bir karaciğer transplantasyonu ile temel patolojinin düzeltilmesine zaman bırakmadan beyin ölümüne neden olabilir.

Yaş: Belli bir alt veya üst sınır yoktur. Çok küçük bebeklerde cerrahi teknik komplikasyonlar daha sık görülür. Yaşlılarda ise kardiyopulmoner komplikasyonlar sık olur. Starzl ve arkadaşları (30)'nın serisinde 77 yaşında bir hastaya bile transplantasyon yapılmıştır. Bunların dışında AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), portal ven trombozu, aktif alkol tutkunluğu, ilerlemiş malnütrisyon transplantasyona engel teşkil eder. **ANCAK BİLİNMEKTEDİR Kİ BUGÜN KONTRA-ENDİKASYON OLARAK DEĞERLENDİRİLEN BİR DURUM YARIN İÇİN KONTRA-ENDİKASYON KABUL EDİLMİYEBİLİR.**

ADAYLARIN SEÇİLMESİ

Transplantasyon için kabul edilen hastaların karaciğer hastalığının ilerlemiş, tüm tıbbi tedavilere dirençli ve dönüşümsüz olması ve beklenen yaşam süresinin bir yıldan az olması gerekir. Örneğin tedaviye cevap vermeyen asit ve ensefalopati, giderek artan sarılık, pıhtılaşma bozuklukları, varis kanamaları malnütrisyon ve metabolik kemik hastalığı gibi bulgulardan hepsi veya bir kısmı olan bir hasta uygun bir adaydır. Transplantasyon için en önemli kriter karaciğerin sentetik fonksiyonlarının bozulmasıdır ki bu da kendisim hipoalbuminemi ve hipoprotrombinemi şeklinde gösterir. Child-Turcotte kriterleri (8) hepatosellüler rezerv tespiti ve prognoz tayininde faydalı olabilir.

Kanayan ozaforagus varisleri olan sirozlu hastalara öncelikle endoskopik skleroterapi uygulanır. Kanayan varisleri başka bir şekilde durdurulamayan ve karaciğer fonksiyonlarının bozulduğu nedeniyle şant cerrahisinin riskinin yüksek olacağı düşünülen hastalara transplantasyon uygulanabilir. Uygulanacak şant ameliyatı daha sonra yapacak karaciğer transplantasyonunu imkansız hale getiremezse de güçleştirir.

Hasta ve yakınlarına yapılacak ameliyatın özellikleri risk ve faydaları iyice anlatılır. Yaşama arzusu, güçlü karakter ve aile desteği esastır. Emosyonel insitabüite veya kişilik bozuklukları

olanlar psikiyatrik inceleme ile açıklığa kavuşturulmalı ve uygun olmayanlar elenmelidir.

Alıcı adayına hem endikasyonu açıkça ortaya koyacak hem de olası kontraendikasyonları tesbit etmek için gerekli bütün muayene ve tetkikleri yapılmalıdır (Tablo II). Çoğu kere siroz hastalarına bu tetkikler daha önceden yapılmış olur. Bunların yeniden gözden geçirilmesi ve varsa eksiklerin tamamlanması yeterlidir.

ALICI VE VERİCİNİN UYUM TESBİTİ

Karaciğer Büyüklüğü

Teknik zorlukların önlenmesi için donör ve alıcının fizik yapıları yönünden benzerlikleri gerekir. Genellikle donör'ün alıcı'dan daha küçük olması tercih edilir. Erişkin karaciğerinin bir lob veya segmentinin küçük bir çocuğa transplantasyonu teknik güçlüklerine rağmen mümkündür (20).

Karaciğer transplantasyonunda ABO kan grubu uyumu mutlak zorunluluk olmamakla birlikte tercih edilmektedir. Pittsburg Üniversitesinin çalışmalarına göre aynı kan grupları arasında yapılan transplantasyon sonuçları ABO-Compatible ama farklı kan grubundan (Örneğin O'dan A'ya ve B'den AB'ye gibi) yapılan transplantasyonlardan ve ABO-Incompatible (Örneğin A'dan O'a veya AB'den B'ye gibi) transplantasyonlardan daha iyi bulunmuştur (10). Survival ABO incompatible grupta en düşük olmakla beraber, bunların en az üçte birinin uzun süreli fonksiyone etmesi nedeniyle çok acil durumlarda uygun kan grubunda donör karaciğeri bulunamadığında ABO kan grubuna karşı karaciğer nakli yapılabilir (32). Farklı kan gruplarından yapılan organ transplantasyonları sonrası çoğu kere hafif olmakla birlikte bazen şiddetli hemoliz görülebilir (1,10,32). Bugüne kadar yapılan çalışmalar karaciğer transplantasyonlarında HLA, A, B, ve DR yönünden doku uyumunun greft survivali üzerine etkisinin olmadığını göstermektedir (1,18,19). Çoğu kere olayın aciliyetin ve karaciğerin iskemik prezerasyon süresinin kısalığı nedeniyle HLA tiplendirmesi ameliyat öncesi dönemde yapılamaz ve sadece cross-match testinin negatif olması halinde transplantasyon yapılır. HLA tiplendirmesi ise

daha sonra ve akademik amaçla yapılır. Organ kaynağı çoğu kere spontan intrakranial hemoraji veya beyin travması ile hastanelere gelen ve beyin ölümü tanısı konulan hastalardır. Karaciğer donörlerinin 55 yaşından küçük olması tercih edilir ancak acil ihtiyaç hallerinde prezervasyon süresi kısa tutularak daha yaşlılardan da alınabilir. Donör'ün karaciğer hastalığının olmaması ve hemodinamik bozukluğunun sıvı-elektrolit ve minimal vazopressor tedavi ile optimal düzeylerde tutulması gereklidir.

KARACİĞER TRANSPLANTASYON TEKNİĞİ

Orthotopik karaciğer transplantasyonu teknik olarak üç aşamada gerçekleştirilir (2).

1. Donör hepatektomi
2. Alıcı hepatektomisi
3. Karaciğer transplantasyonu

Bunların her biri tek başlarına majör cerrahi girişimlerdir. Burada ayrıntılara girilmeden teknik özellikler ana hatlarıyla verilecektir.

1. Donör Hepatektomi

a. Duodenumun Kocher manevrası ile mediale mobilize edilmesi ile ana safra kanah ve infrahepatik vena cava ortaya çıkarılır.

b. Ana safra kanalının kesilmesi ve safra kesesinin drenajı: Ana safra kanah pankreas dokusundan ayrılır ve bu düzeyden kesilir. Safra kesesi ise fundusun alt yüzünden longitudinal olarak açılır ve %0.9 NaCl ile safra yolları yıkanır.

c. İntrahepatik vena kava'nın izolasyonu: Renal venlerin seviyesinden yukarıya doğru v. kava inferior mobilize edilir, sağ adrenal ven ve lumbal venler bağlanıp kesilir.

d. Karaciğer açıcı bağlarının kesilmesi: Önce sağ sonra sol triangular ligamentler sonra ligamentum terese kesilir. Bu işlemler yapılırken karaciğeri ezmeye dikkat edilir.

e. Anterior diyafragma kesilerek v. kava'ya ulaşılır, phrenic ven'in bağlanıp kesilmesine özellikle dikkat etmek gerekir.

f. Sağ retroperitoneum'un ortaya çıkardması çıkan kolon ve ince barsaklar mediale alınarak aorta, v.kava, sağ böbrek ve ureter ortaya çıkarılır. Distal superior mezenterik arter bağlanır ancak eğer superior mezenterik arterin hepatic dalı varsa korunur.

g. Distal aorta ve vena kava'nın mobilizasyonu: Hemen iliac bifurasyon'un proksimalinde bu damarlar mobilize edilir. Çevredeki lumbal arter ve venler bağlanır. 1. nolu ipekle aorta ve v.kava askıya alınır.

h. İnen kolon ve sol böbrek mobilize edilir. Daha sonra böbrekler, aorta ve v.kava birlikte çıkardacak şekilde serbestleştirilir.

1. Aorta ve v.kava kanulasyonu: Aortaya bifurkasyonun hemen üzerinden sıvı vermek için kanül konur, üzerine düğüm atılır, distal aorta bağlanır. V.kava inferior'a aynı seviyede bir drenaj kanülü yerleştirilir.

j. Her iki böbrek ureterlerle birlikte mobilize edilir.

k. Portal ven kanulasyonu: Superior mezenterik ven veya splenic ven'den bir katater portal vene uzatılır ve tespit edilir.

1. Portal ven kanülünden karaciğerin yerinde soğutulması: 5000 ünite i.v. heparin verilir ve portal venden 4 derece heparinize Ringer lactat ile infüzyona başlanır. İnfüzyon hızı karaciğer gerginliği fazla artmayacak şekilde ayarlanır (Her 20 dakikada 1-2 litre kadar). Superior mezenterik ve perfüzyon kanülü'nün distalinden bağlanıp kesilerek uzun bir portal ven bırakılır.

m. Kardiyopleji ve in situ aortik, renal, hepatic soğutma, inferior vena kava'dan boşalan sıvı berraklaşp ozofagus ısı 32 derece civarına gelince peşpeşe şu işlemler yapılır:

1. Anestez 2 mg/kg i.v. chlorpromazine verir.

2. Bundan 1 dk. sonra aorta supradiafragmatik düzeyde klemplenir.

3. Kalbe kardiyopleji solüsyonu infüze edilir.

4. Soğuk heparinü Collins, UW veya kardiyopleji solüsyonu ile aorta kanülünden verilerek böbrekler ve hepatic arterlerden karaciğer perfüze edilir.

5. Aynı solüsyon portal sisteme de verilir.

n. Karaciğerin çıkarılması: Soğutma sonrası eğer kalp kullanılmayacak ise önce kalp çıkarılır. Sonra karaciğer, daha sonra da böbrekler çıkarılır. Suprahepatik v.kava sağ atrium düzeyinden, aortaareus aorta'dan sol subclavian arter distalinden kesilir, torasik aorta interkostal damarlar bağlanıp kesilerek serbestleştirilir. Celiac axis'in proximaldeki aorta klempini alınarak superior mezenterik arterin orijminin distalinden aorta'ya konur. Bunun proksimalinden aorta kesilir. Bu

sırada böbreklerin soğuk perfüzyonu devam eder. V.kava inferior renal verilerin proksimalinden kesilir soma vena keva'nın arka ve adventisyal yapışıklıkları ayrılır ve karaciğer çıkarılır. Çıkardan karaciğer masada hazırlanır ve transport için ambalaj yapılır.

2. Alıcı Hepatektomisi

Alıcıya uygulanan hepatektominin ve orthotopik karaciğer transplantasyonun prensipleri 21 yd önce ortaya konmuş (25) ve ufak modifikasyonların dışında değişmemiştir. Eskiden daha önce splenektomi yapılmamış alıcılara hepatektomi ile birlikte splenektomi de yapılırdı. Bunun amacı Azathioprine dozunu ayarlamada emniyet ve kolaylık sağlamaktı. Azathioprine dozu periferik kan lökosit sayıma göre ayarlandığından lökopeni'nin hipersplenizme mi yoksa kemik iliğinin spresyonuna mı bağlı olduğunun anlaşılması gerekir. Bugün splenektomi artık yapılmamaktadır. Cyclosporin-A genellikle kemik iliği depresyonundan sonra tamamen veya kısmen düzelir.

İnsizyon: Erişkinlerde bilateral subcostal insizyon veya sağ thorax'a uzanan uzun bir orta hat kesişi yapılabılır. Thoracoabdominal insizyon post operatif akciğer komplikasyonlarını arttırır. Bu nedenle bilateral subcostal insizyona ortadan sternuma doğru bir kesi eklenmesi tercih edilir. Bu modifikasyon genellikle çocuklarda kullandır.

Hepatektomiye genellikle hylus yapılarının diseksiyonu ile veya falsiform ve sol triangular ligamentlerin ayrılması ile başlanır. Bunların portal hipertansiyon nedeniyle çok damarlı olabileceği unutulmamalı ve sütür ligasyonu ile hemostaz tercih edilmelidir. Sonra sol ve sağ phrenic venler bağlanıp kesilir. Bu sırada ciddi kanamalara meydan vermemelidir. Suprahepatik vena kava ortaya çıkarıldıktan sonra porta hepatis diseksiyonu edilir. Kocher manevrası ile duodenumun 2. ve 3. kısımları mediale alınır, intrahepatik vena kava renal venlere kadar ortaya çıkardır. Porta hepatis diseksiyonu distal koledok kanalının kanlanması koruyacak şekilde mümkün olduğu kadar karaciğere yakın yapılır. Ana safra kanalı kısa bir mesafede serbestleştirilir, proksimal uç bağlanır ama distal uç bağlanmadan kesilir. İleride koledok anastomozu yapılmazsa ancak o zaman distal uç bağlanır. Hepatik arter orijininin itibaren korunarak askıya alınır. Portal ve n diseksiyonu

yapılır. Portal vene açılan coronary ven bağlanmaz. Diskesiyon sırasında gastroduodenal ve sağ gastrik arterler sağlam bırakılır. Infrahepatik vena kava, lomber venler bağlanıp kesilerek serbestleştirir. Sağ adrenal ven sonra yırtılmaması için bağlanıp kesilir. Karaciğerin retroperitoneal dokulara olan yapışıklıkları genellikle çok damarlı olur. Bunların ayrılması mutlaka dikişli bağlamalar ile yapılmalıdır. Karaciğer çıkarılmaya hazırlandıktan sonra hepatic arter maksimal uzunluğu korumak amacıyla karaciğere mümkün olduğu kadar yakın bağlanır ve kesilir. Çocukta ise sağ gastrik ve gastroduodenal arterleri korumak yeterlidir. Portal ven ve infrahepatik vena kava mümkün olduğu kadar karaciğere yakın olarak ve damar klempleri arasından kesilirler. Sonra vena kava mümkün olduğu kadar klemp konularak kesilir ve hasta karaciğer sahadan çıkardır. Bu sırada daha önceden safen cut-down Ue v.kava inferior'a ve inf. mezenterik venden portal venöz sisteme ve subclavian venlere yaklaştırılmış kamiller vasıtası ve basit bir pompa veya hemofiltrasyon makinesi aracılığı ile veno-venöz by-pass uygulamasına geçilerek alt ekstremiteler ve portal sistemdeki staz azaltılabilir. Bu işlem olmasa da hastalar unhepatik fazı tolere edebilirler.

3.KARACİĞER TRANSPLANTASYONU

Öncelikle donör karaciğeri hem hepatic arter hem de portal ven'den Ringer Lactat ile perfüze edilerek içerisindeki hipertonik, hiperpotasemik eski perfüze boşaltdır. Çıkardan karaciğerin yatağına orthotopik olarak yerleştirildikten sonra sıra ile şu anastomozlar yapılır: 1/Suprahepatik vena kava, 2/Infrahepatik vena kava, 3/Portal ven, 4/Bilier sistem.

Bilier sistem rekonstrüksiyonu olarak erişkinde bugün uc uça koledoko-koledokostomi ve T tüp veya düz tüp stent metodu tercih edilmektedir (27). Eğer alıcı safra kanalı hastalıklı veya yoksa Roux-en Y jejunal segmente uç-yan koledoko jejunostomi tercih edilir. Nadir hallerde safra kesesi de bilier rekonstrüksiyon için kullanılabilir (14,28).

Çocuklarda ise en sık kullanılan bilier rekonstrüksiyon metodu Roux-en Y kolesistojejunostomi'dir (25). Bilier drenaj için erişkinde

bir diğer alternatif metod Calne'in (4) tammladığı tekniktir. Bu teknikte safra kesesi graft ve alıcı koledokları arasında köprü olarak kullanılır.

İMMÜNOSUPRESYON VE REJEKSİYON

İlk defa 1978'de Calne ve arkadaşları (5) tarafından klinikte kullanılmasından ve daha sonra Starzl ve arkadaşları (26) tarafından steroid ile kombine edilmesinden sonra Cyclosporin-A solid organ transplantasyonlarında vazgeçilmez bir immunosupressif ilaç olmuştur. Bu ilaç T lenfositler üzerinde selektif etki ile interleukin-2 üretimi inhibe ederek hücrel rejeksiyonu baskılar. Cyclosporine'in etkinliği birlikte daha az dozda steroid kullanılmasında imkan vermiş, böylece karaciğer alıcılarında bir problem olan Steroide bağlı enfeksiyon riski büyük ölçüde azalmıştır. Buna rağmen Cyclosporine-A mükemmel bir ilaç olmayıp, nefrotoksik, norotoksik (tremor ve konvülsiyon gibi) etkileri ve virüs enfeksiyonlarını (varicella, herpes, cytomegalovirus) artırıcı tesirleri vardır (16).

Hirsutizm ve gingival hiperplazi sık görülen yan etkilerindedir. Kompleks farmakokinetik özellikleri nedeniyle de absorpsiyonu ve metabolizması kişiden kişiye çok değişken olabilir ve toksisite yönünden yakın takip gerektirir. Nefrotoksik etkilerini azaltmak için Azathioprine ile kombine kullanılarak dozu daha az verilebilir. Karaciğer transplantasyonu öncesi 5 mg/kg i.v. Cyclosporine-A ile başlanıp postoperatif böbrek fonksiyonları da göz önünde tutulmak üzere 2 mg/kg i.v. ile devam edilerek sonra 5-10 mg/kg oral doza geçilebilir. Cyclosporine-A'nın önerilen dozları önceleri çok daha yüksek olurken günümüze 5-10 mg/kg düzeylerine inmiştir. Hastalara Cyclosporine-A'ye ek olarak Prednisolone 100 mg/kg gün başlanır ve giderek doz azaltılarak 10 mg/gün'e indirilir. Düşük doz da üçlü immunosupresyon uygulanacaksa Azathioprine 2-3 mg/kg tedaviye eklenir.

Hastaların yaklaşık 1/3 ile 1/2 sinde rejeksiyon atağı görülür ve bunların çoğu steroid tedavisi veya monoklonal antikor (OKT-3) tedavisi de geriye döndürülür (32). İrreversible rejeksiyonda tek çare re-transplantasyondur. Re-transplantasyonda operatif mortalité yüksek ise de survival oram %50 civarındadır (23).

Post-operatif karaciğer fonksiyon testleri yakından izlenir. Rejeksiyon tanısında; ateş, genel durum bozukluğu, karaciğer fonksiyon testleri ve bdurubinde yükselme önem taşır. Ayrıca ince iğne aspirasyon biyopsisi ve iğne biyopsileri ile histopatolojik rejeksiyon tanısı konabilir. Rejeksiyonun diğer non immünolojik nedenlere bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğundan (viral, bakteriyel ve ilaç toksisitesi) ayrılması son derece önem taşır.

POST OPERATİF KOMPLİKASYONLAR

1. Kanama

Sirozlu hastalarda hemen daima yoğun portasistemik şant'lar ve faktör eksikliği ile trombosit disfonksiyonuna bağlı koagülasyon bozuklukları vardır. Bu nedenle ameliyat sırasında fazla kanama olur. Genellikle 40 üniteye varan kan transfüzyonu gerekir (2). Trombosit sayımı, serum kalsiyum seviyesi ve pıhtılaşma faktörlerinin ameliyat sırasında ve sonunda tespiti yapılarak gerekli tedavi ve trombosit veya faktör transfüzyonu yapılır. Ameliyat sırasında hemostaz yeterli bile olsa postoperatif dönemde kan kaybı devam edebilir. Bu yönden hasta sıkı izlenmeli ve gerekli tedavi yapılmalıdır. Transplante edilen karaciğerin hemen fonksiyon görmeye başlaması bu komplikasyonları minimize eder.

2. Vasküler Anastomoz Oklüzyonu

Hepatik arter veya portal ven'in oklüzyonu karaciğer fonksiyonlarının ani bozulmasına neden olur. Bilurubin, transaminaz değerleri hızla yükselir. Koagülasyon bozukluğu, hiperkalemi ve hipoglisemi olur. Sintigrafide karaciğerin safra üretmediği görülür. Düzeltmesi acü reoperasyonu gerektirir ancak iyi sonuç nadiren elde edilebilir.

Vena kava oklüzyonu alt ekstremitelerde ve aşığı gövde ve böbrek yetmezliği ile kendini gösterir. Kesin tam vena kava anjiyografisi Ue konur ve geç post operatif dönemde ise balon anjioplasti denenebilir.

3. Respiratuar Komplikasyonlar

Karaciğer transplant hastada ağrı, karın kaslarında spazm, assit, plevral effüzyon, diyafragma

disfonksiyonu gibi nedenlerle pulmoner komplikasyonlar sık görülür. Atelektazi hızla tedavi edilmezse veya önlenmezse pnömoni yerleşebilir. Burada en önemli faktör yoğun solunum jimnastiği ve erken mobilizasyondur. Gerekirse ventilator desteği ve bronkoskopi uygulanabilir.

4. Böbrek Yetmezliği

Ameliyat öncesi ve sonrası dönemde problem olmayabilir ancak ameliyat boyunca kan volümünü normal tutarak, ameliyatta renal arter ve venleri zedelemeyerek, portasistemik veno-venoz by-pass kullanılarak, Cyclosporin-A dozunu iyi ayarlayarak, amino-glikoz ve amfoterisin B gibi nefrotoksik ajanlardan kaçınarak ve karın içi basıncını artıracak kadar asitin boşaltılması gibi tedbirler ile böbrek yetmezliği problemi önlenir. Eğer yeniden böbrek yetmezliği gelişirse subclavian kateter ile hemofiltrasyon veya hemodiyaliz ile hastaya yardımcı olunabilir.

5. Enfeksiyonlar

Karaciğer transplantasyonlu hastalarda; Cyclosporine döneminden önce en sık ölüm nedeni enfeksiyonlar idi. Günümüzde daha az oranda olsa da yine enfeksiyonlar majör problemlerinden biridir. Eskiden yapılan kolesisto-duodenostomi ve koledokoduodenostomi anastomozlarında sıklıkla sızıntı oluyor ve sepsis ve ölümler sonlanıyordu (2). Günümüzde bilier drenaj ile ilgili problemler daha seyrek görülmektedir. Ameliyat öncesi başlanan antibiyotiklerin profilaksisi faydalı olmaktadır.

Trimethoprim + sulfamethoxazole profilaksisinin *Pneumocystis carinii* ve *Nocardia* enfeksiyonlarını önlemede başarılı olduğu bildirilmektedir.

Fungal enfeksiyonlar olguların yaklaşık %25'inde görülür. Yüksek doz oral nystatin ile in-

sidans azaltılabilir (9). Gerektiğinde candidasis için sistemik amphotericin-B verilir.

Viral enfeksiyonlar hastaların %80'inde görülebilir (9) ve bu enfeksiyonların %25-35'i hastanın yaşamını tehdit eder. Cytomegalovirus profilaksisinde spesifik hiperimmün globulin (Cytotech-Biotest) 100mg/kg/gün olarak kullanılır ve bu doz bir hafta ara ile üç kez tekrarlanır. Yine acyclovir (5 mg/kg/gün) post op. 5. gün verilerek herpes simplex enfeksiyonu önlenir.

Hastalarda bilier obstrüksiyon olmadan da kolanjit olabilir ve kesin tanı ancak biopsi ile konur.

6. Rejeksiyon

Daha önce de belirtildiği gibi hastaların %30-50'sinde görülebilmektedir. İlk 24 saat dahil herhangi bir zaman rejeksiyon görülebilir. Ateş, hiperbilirubinemi, karaciğer enzimlerinde yükselme ve karaciğer sintigrafisinde uptake ve konsantrasyon azalması ile kendini gösterir. Kesin tanı için karaciğer biyopsisi ve bu konuda tecrübeli bir patoloj yardımı olur.

7. Prognoz

Cyclosporin-A çağında karaciğer transplantasyonundan sonra bir yıllık yaşam %70 ve 5 yıllık yaşam deneyimli merkezlerde %60 veya daha fazla olarak bildirilmektedir (15,29,33). Wall WJ.(2) konu ile ilgili derlemesinde kendi merkezlerinde 1 yıllık yaşamı %72.7, 5 yıllık yaşamı %70.5 olarak bildirilmektedir. Ölümlerin çoğu ilk 3 ayda ve enfeksiyon, rejeksiyon (sıklıkla kombine) ve multiple organ yetmezliğinden olmaktadır. Darlık, obstrüksiyon ve sızma gibi bilier komplikasyonlar vakaların %10'undan fazlasında görülmektedir (17). Bunların çoğu da re-operasyon ile düzeltilebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Angstadt J., Jarrell B., Maddrey W., et al.: Hemodialysis in ABO-Incompatible liver transplantation. In ABO Incompatibility and Transplantation. 1987 by Grune and Stratton Inc., Philadelphia, PA 19106.
2. Ascher N.L., Simmons R.L., Najarian S.S.: Hepatectomy and liver transplantation (P:261). In manual of vascular access, organ donation and transplantation. Ed.by. R.L.Simmons, M.E.Finch, N.L.Ascher, S.S. Najarian. Springer-Verlag New York.Inc. 175 Fifth Avenue, New
3. Barnes B.a. et al.: Final report of the task force on liver transplantation. Boston, Massachusetts, Department of public Health, 1983.
4. Calne R.Y.: A new technique for biliary drainage in orthotopic liver transplantation utilizing the gallbladder as a pedicle graft conduit between donor and recipient common bile ducts. Ann.Surg. 184:605-609,1977.
5. Calne R.Y., White D.J. G., Thiru S., et al.: Cyclosporine-A in patients receiving renal allografts from cadaver donors Lancet; 2:1323-1327,1978.

6. Gaine R.Y., Rollesk, White D.J.G. et al.: Cyclosporine-A initially as the only immunosuppressant. In. 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases and 2 liver. *Lancet* 2: 1033-1036,1979.
7. Calne R.Y.: Liver transplantation for liver cancer. *World S.Surg.* 6: 76-80,1982.
8. Child C.E., Turcotte J.G.: Surgery and portal hypertension. In child C.E. (ed): *The liver and portal hypertension*, saunders, Philadelphia, 1964: 50-51.
9. Dummer S.S., Hardy M.S., Poosatter A.H.M.: Early infections in kidney, heart and liver transplant recipients on Cyclosporine-A Transplantation; 36: 259,1983.
10. Gordon R.D., Iwatsuki S., Esquirel C.D., et al.: Liver transplantation across A B D blood groups. *Surgery* 100: 342-347,1986.
11. Haberal M., Bilgin M, Sanac M.Y., et al.: Köpekte Baypas kullanılmadan yapılan ortotopik karaciğer homotransplantasyonu. *Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni*, Cilt 5, sayı 4/ss 462474,1972.
12. Haberal M.: The Technique of partial auxiliary heterotopik liver transplantation in dogs. *Hacettepe Bulletin of Medicine/Surgery*. Vol. 13, No:1-2, p p:1-11, 1980.
13. Iwatsuki S., Klintmalm G.B.G., Starzl T.E.: Total hepatectomy and liver replacement (orthotopik liver transplantation) for primary hepatic malignancy. *World J.Surg.* 6:81-85,1982.
14. Iwatsuki S., Shaw B.W., Starzl T.E.: Current status of hepatic transplantation seminars in liver disease. Vol.3, No.3,1983.
15. Iwatsuki S., Starzl T.E., Gordon R.D., et al.: Late mortality and morbidity after liver transplantation. *Transplant Proc.* 19: 2373-2377,1987.
16. Kanan B.D., Flechner S.M., Lorber M.I., et al.: Complications of Cyclosporin-A therapy. *World J.Surg.* 10: 348-360,1986.
17. Lerut S., Gordon R.D., Iwatsuki S., et al.: Biliary tract complications in human orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 43:47-51, 1987.
18. Markus B.H., Fung S.S., Gordon R.D., et al.: HLA histocompatibility and liver transplant survival. *Transplant Proc.* 19: 635-655,1987.
19. Moore S.B., Wiesner R.H., Perkins J.D., et al.: A positive lymphocyte cross-match and major histocompatibility complex mismatching do not predict early rejection of liver transplant in patient treated with cyclosporine. *Transplant Proc.* 19:2390-2393; 1987.
20. Salizzoni M., Yandza T., Kestens P.J., et al.: Indication, technique and results of liver graft volume reduction before orthotopic transplantation in children. Presented at the international organ transplant forum, Pittsburgh PA, Sept. 10,1987.
21. Schroter G.P.J., Hoelscher M, Putnam C.W., et al.: Infections complicating orthotopic liver transplantation: With emphasis on graft related septicemia. *Arch. Surg.* 111: 1337-1347,1976.
22. Schröter G.P.J., Hoelscher M, Putnam C.W., et al.: Fungus infections after living transplantation. *Ann.Surg.* 186: 115-122,1977.
23. Shaw B.W.Jr., Gordon R.D., Iwatsuki S., et al.: Hepatic re-transplantation *Transplantation Proc.* 17:264-271,1985.
24. Starzl T.E., Marchioro T.L., Von Kaulla, Ket al.: Homotransplantation of the liver in humans. *Surg. Gynec Obstet.* 117:659,1963.
25. Starzl T.E., (with the assistance Putnam C.W). Experience in hepatic transplantation. Philadelphia, WB sounders, 1969.
26. Starzl T.E., Klintenan G.B., porter K.A., et al.: Liver transplantation with * use of Cyclosporine-A and prednisolone. *N.Engl. J.Med.* 305:266-269,1981.
27. Starzl T.E., et al.: Evaluation of liver transplantation. *Hepatology* Vol. 2, No:5 pp 614-636, 1982.
28. Starzl T.E., Iwatsuki S., Van Thiel D.H., et al.: Evolution of liver transplantation *Hepatology* 2: 614-636,1982.
29. Starzl T.E., Iwatsuki S., Van Thiel D.H., et al.: Orthotopik liver transplantation in 1984. *Transp. Proc.* 17:250-258, 1985.
30. Starzl T.E., Todo S., Gordon R.D., et al.: Liver transplantation in older patients. *N.Engl.J.Med.* 316: 484-485,1987.
31. Welch C.S.: A note on transplantation of the whole liver in dogs. *Transp. Bill.*, 2:54,1955.
32. William J.W.: Liver transplantation; current concepts. *CMAJ* Vol. 139: 21-28,1988.
33. Williams R., Calne R.Y., Rolles K, et al.: Current results with orthotopic liver grafting in Cambridge / King's College Hospital series. *Br.Med.J.*; 290:49-52,1985.