



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ANKARA HASTANESİNDE KALITSAL**  
**METABOLİK HASTALIK TANISI İLE KARACİĞER NAKLİ**  
**UYGULANAN HASTALARIN KISA VE UZUN DÖNEM**  
**SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. HAZEL DELAL DARA KAR**

**ANKARA/2022**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ANKARA HASTANESİNDE KALITSAL  
METABOLİK HASTALIK TANISI İLE KARACİĞER NAKLİ  
UYGULANAN HASTALARIN KISA VE UZUN DÖNEM  
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Hazel Delal DARA KAR**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Halil İbrahim AYDIN**

**ANKARA/2022**

## TEŞEKKÜRLER

Asistanlığa başladığım günden beri her zaman desteğini hissettiğim, her konuda kendisini örnek aldığım ve iyi bir pediatrist olma yolunda bizi Başkent Pediatri Ailesi' nin çatısı altında huzurla kucaklayan değerli hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Esra Baskın'a,

Hem asistanlık eğitimim hem tez çalışmam boyunca desteğini esirgemeyen, karşıma çıkan zorluklarda beni cesaretlendiren, sonsuz sabır ve güvenle bana yol gösteren, asistanı olduğum için her zaman gurur duyacağım, tez danışmanım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Halil İbrahim Aydın'a,

Tez çalışmamda ve asistanlık eğitimimde çok kıymetli bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Figen Özçay'a,

Asistanlığım boyunca bilgi ve birikimleri ile uzmanlık eğitimime katkıda bulunan, çalışmalarımı destekleyen değerli hocam Doç. Dr. Oya Balcı Sezer'e ve asistanı olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma, asistanlık süresince birlikte çalıştığımız, birbirimize destek olduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma, eş kıdemlim Dr. Feride Akbarov'a,

Hayatım boyunca sonsuz sevgi ve ilgiyle beni kucaklayan, her konuda bana güvenen, desteklerini esirgemeyen canım anneme, kıymetli babama,

Doğduğu günden beri hayatıma neşe ve mutluluk katan, bu hayattaki en iyi arkadaşım biricik kardeşime,

Öğrenciliğin ve asistanlığın zorlu sürecini birlikte atlattığımız, daha güzel günler hayal ettiğimiz sevgili yol arkadaşım Dr. Recep Kar'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Kalıtsal metabolik hastalıklar (KMH) özellikle çocukluk çağında ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilen genetik geçişli hastalık grubudur. Karaciğer nakli bu hastalıkların bir kısmının tedavisinde kesin tedavi edici, bir kısmında kısmen tedavi edicidir. Günümüzde karaciğer naklinin bu hastalıkların tedavisinde kullanılması giderek artmıştır ve pediatrik karaciğer nakillerinin ikinci en sık nedeni haline gelmiştir.

2004-2021 yılları arasında Başkent Üniversitesi, Ankara Hastanesi'nde karaciğer nakli olan pediatrik hastalar içinden KMH tanısı olan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak kaydedildi: Tanı, cinsiyet, tanı yaşı, nakil yaşı, nakil sonrası izlem süresi, güncel yaşı, sağkalım, anne ve baba arasındaki akrabalık durumu, nakil endikasyonu, donör bilgisi, nakil yöntemi, eksplant karaciğer patolojisi, AR (akut hücresel rejeksiyon) varlığı ve varsa epizod sayısı, nakil öncesi ve sonrası gelişim ve zeka testleri, hastaların son izlemlerindeki akademik düzeyi, büyümeyi değerlendirmek için boy verisi, nakil sonrası komplikasyonları, hastaların nakil öncesi ve sonrası primer hastalığına özgü klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulguları, tedavi yöntemleri ve izlem süresi. Kesin tanısı genetik analiz ile doğrulanmamış 8 hastanın ise venöz kan örneğinden genetik analiz yapıldı. İki hastaya re-transplantasyon yapılması ile birlikte 40 hastaya toplam 42 karaciğer nakli gerçekleştirildi. Hastaların tanıları glikojen depo hastalıkları (GDH) (n=7), tirozinemi tip 1 (n=10), homozigot ailesel hiperkolesterolemi (AH) (n=4), primer hiperoksalüri (PH) (n=5), üre döngüsü bozuklukları (n=6), propiyonik asidemi (n=2), metilmalonik asidemi (n=1), deoksiguanozin kinaz eksikliği (n=2), Niemann-Pick Hastalığı tip B (n=1), alkaptonüri ve nedeni bilinmeyen neonatal kolestaz (n=1), safra asit sentez bozukluğu (n=1) idi. Hastaların nakil yaşı ortalaması  $78,7 \pm 9,7$  ay (5-218), nakil sonrası izlem süresi  $83,5 \pm 10,6$  ay (0-211), yaşayan hastaların güncel yaş ortalaması  $178,5 \pm 19,1$  ay (20-375) bulundu. 11 hastanın [GDH (n=4), tirozinemi tip 1 (n=4), AH (n=2), PH (n=1)] erişkin yaşa ulaştığı görüldü. 40 hastanın 11'i (%27) kaybedildi. Kaybedilen hastaların nakil sonrası ortalama izlem süresi 35 aydı (0-189). Hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %79,8, 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranı % 76,9 bulundu. Hastaların 29'unda (%72,5) anne-baba arasında akrabalık öyküsü vardı. KMH'lerde erken tanı ve karaciğer nakli, hastaların sağkalım oranını artırmaktadır, ayrıca normal diyetle geçilmesi ile yaşam kalitesinde ve büyüme-gelişimde iyileşme sağlamaktadır. *Anahtar kelimeler: Kalıtsal metabolik hastalıklar, karaciğer nakli*

## ABSTRACT

### **Determination of Short and Long Term Results of Liver Transplanted Patients with the Diagnosis of Inborn Errors of Metabolism at Başkent University, Ankara Hospital, 2022, Ankara**

Inborn errors of metabolism (IEM) are a group of inherited diseases that can cause significant morbidity and mortality in childhood. Liver transplantation (LT) is curative treatment in some of these diseases and relatively curative in some of them. Nowadays, LT at IEM has increased and IEM has become the second most common reason for pediatric LT.

Between the years of 2004-2021, 40 liver transplanted pediatric patients with IEM at Başkent University, Ankara Hospital were included in the study. The following data were respectively recorded from the hospital charts: diagnosis, gender, age of diagnosis, age of LT, follow-up period, current age, survival, consanguinity status between parents, indication for LT, donor data, LT method, explant liver pathology, presence and number of acute cellular rejection, pre- and post-transplant development and intelligence tests, academic levels at last visit, body height, post-transplantation complications, clinical, biochemical and radiological findings of the IEM before and after LT, treatment methods and duration of follow-up. Genetic mutation analysis in 8 patients whose definitive diagnosis was not confirmed by genetic analysis was performed from venous blood samples.

A total of 42 LT were included in 40 patients with 2 re-transplantation. Glycogen storage diseases (GSD) (n=7), tyrosinemia type 1 (n=10), homozygous familial hypercholesterolemia (FH) (n=4), primary hyperoxaluria (PH) (n=5), urea cycle disorders (UCD) (n=6), propionik acidemia (n=2), methylmalonic acidemia (n=1), deoxyguanosine kinase deficiency (n=2), Niemann-Pick Disease type B (n=1), alkaptonuria with unknown neonatal cholestasis (n=1), bile acid synthesis disorder (n=1) were the diagnosis of patients. The mean age at LT was  $78,7 \pm 9,7$  months (5-218), the post-transplant follow-up period was  $83,5 \pm 10,6$  months (0-211), and mean current age for surviving patients was  $178,5 \pm 19,1$  months (20-375). Eleven patients [GSD (n=4), tyrosinemia type 1 (n=4), FH (n=2), PH (n=1)] reached adult age. Eleven patients died. The mean follow-up period of the deceased patients after LT was 35 months (0-189). Survival rates at 1, 5 and 10 year were 79,8 %, 76,9 %, 76,9 % respectively. The consanguinity was seen in 29 (72.5%) of the patients.

In IEM, early diagnosis and liver transplantation increase survival rate, moreover improvement in growth development, quality of life with normal diet.

*Key word: Inborn errors of metabolism, liver transplantation*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Patofizyolojik Sınıflama .....	7
2.1.1. İntoksikasyon Tipi.....	7
2.1.2. Enerji Eksikliği Tipi.....	7
2.1.3. Kompleks Molekül Tipi .....	8
2.2. Metabolik Hastalıklarda Tanısal Yaklaşım .....	8
2.3. Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	9
2.3.1. Glikojen Depo Hastalıkları (GDH).....	9
2.3.2. Tirozinemiler .....	14
2.3.3. Homozigot Ailesel Hiperkolesterolemi (AH) .....	17
2.3.4. Primer Hiperoksalüri (PH) .....	20
2.3.5. Üre Döngüsü Bozuklukları (ÜDB).....	21
2.3.6. Organik Asidemiler .....	27
2.3.7. DGUOK ( deoksiguanozin kinaz) Eksikliği .....	32
2.3.8. Niemann-Pick Hastalığı .....	33
2.3.9. Alkaptonüri.....	34
2.3.10. Safra Asit Sentez Bozuklukları (SASB) .....	35
2.4. Metabolik Hastalıklarda Tedavi Yaklaşımı .....	36
2.4.1. Metabolik Hastalıklarda Karaciğer Nakli .....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	42
3.1. Veri Toplama.....	42
3.2. Genetik Analiz.....	43
3.2.1. DNA İzolasyonu.....	43

3.2.2. Çalışılan Genler ve Genomik Analiz Yöntemi.....	43
3.2.3. Varyantların Analiz Edilmesi ve Sınıflandırılması .....	44
3.3. İstatistik Analizi .....	44
4. BULGULAR .....	45
4.1. Genel Bilgiler .....	45
4.2. Primer Hastalığa Özgü Klinik Bulgular .....	51
4.2.1. GDH Hasta Verileri .....	51
4.2.2. Tirozinemi Tip 1 Hasta Verileri.....	53
4.2.3. Ailesel Hiperkolesterolemi Hasta Verileri .....	56
4.2.4. Primer Hiperoksalüri Hasta Verileri .....	58
4.2.5. Üre Döngüsü Bozuklukları Hasta Verileri.....	59
4.2.6. Organik Asidemiler Hasta Verileri .....	61
4.2.7. DGUOK Eksikliği Hasta Verisi .....	61
4.2.8. Niemann Pick Hastalığı Tip B Hasta Verisi.....	62
4.2.9. Alkaptonüri Hasta Verisi.....	62
4.2.10. Safra Asit Sentez Bozukluğu Hasta Verisi.....	63
4.3. Genetik Analiz Verileri .....	63
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	90
7. KAYNAKÇA.....	94

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-ALA	5-aminolevulinik asit
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
AdoCb1	Adenozil kobalamin
AFP	Alfa feto protein
AGTE	Ankara Gelişim Tarama Envanteri
AH	Ailesel hiperkolesterolemi
ALT	Alanin transaminaz
APOB	Apolipoprotein B
AR	Akut hücresele rejeksiyon
ARE	Akut hücresele rejeksiyon epizodu
ARG-1	Arjinaz-1
AS	Aort stenozu
ASL	Arjininosüksinat liyaz
ASS	Arjininosüksinat sentetaz
AST	Aspartat transaminaz
ATP	Adenozin tirifosfat
AVR	Aortik valv replasmanı
AY	Aort yetmezliği
Beyin MR	Beyin manyetik rezonans
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BQA	1, 4-benzoquinon asetik asit
CPS	Karbamilfosfat sentetaz
DEHB	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
DGUOK	Deoksiguanozin kinaz
DKMP	Dilate kardiyomiyopati
DNA	Deoksiribo nükleik asit
EEG	Elektroenseleografi
EKG	Elektrokardiografi
FAA	Fumariloasetoasetat
FAH	Fumarilasetoasetat hidrolaz
FSGS	Fokal segmental glomeruloskleroz
GDH	Glikojen depo hastalığı
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GGT	Gama glutamil transferaz
GLUT1	Glukoz taşıyıcı protein 1
HAT	Hepatik arter trombozu
HD	Hemodiyaliz
HHH	Hiperamonemi-hiperornitinemi-homositrüllinüri sendromu
HKMP	Hipertrofik kardiyomiyopati
HSK	Hepatoselüler karsinom
HSM	Hepatosplenomegali
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner arter hastalığı
KBH	Kronik böbrek hasarı
KMH	Kalitsal metabolik hastalıklar
KMK	Kötü metabolik kontrol
KMP	Kardiyomiyopati



KT	Kemoterapi
KVC	Kardiyovasküler cerrahi
KY	Kalp yetmezliği
LAP	Lenfadenopati
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LDLR	Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü
LDLRAP1	Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü adaptör protein 1
MAA	Maleiloasetoasetat
MMA	Metil malonik asidemi
MPS	Mukopolisakkaridoz
MR	Mental retardasyon
MSS	Merkezi sinir sistemi
MTTP	Mikrozomal trigliserid transfer protein
MY	Mitral yetmezlik
NAGS	N-asetilglutamat sentetaz.
NG	Nazogastrik sonda
NÖ	Nakil öncesi
NS	Nakil sonrası
NTBC	2-(2-nitro-4-trifluoro-mthylbenzoyl)-1,3-cyclohexanodione
OTC	Ornitin transkarbamilaz
ÖÖG	Özgöl öğrenim güçlüğü
PA	Propiyonik asidemi
PCSK9	Protein konvertaz subtisilin kexin 9
PD	Periton diyalizi
PEG	Perkütan endoskopik gastrostomi
PFIK	Progresif familyal intrahepatik kolestaz
PH	Primer hiperoksalüri
PRESS	Posterior reversible ensefalopati sendromu
RF	Radyofrekans
RT	Radyoterapi
SA	Süksinil aseton
SAA	Süksinilasetoasetat
SASB	Safra asit sentez bozuklukları
SD	Standart deviasyon
Sol LS	Sol lateral segment
TMS	Tandem Mass Spektrometri
TY	Triküspid yetmezlik
ÜDB	Üre döngüsü bozuklukları
X-ALD	X'e bağlı adrenolökodistrofi

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Tablo 1. Glikojen Depo Hastalıklarının Sınıflaması [1, 11].....	11
Tablo 2. Glikojen depo hastalığı tip IX alt tipleri [1, 11].....	13
Tablo 3. Üre döngüsü bozuklukları [1] .....	22
Tablo 4. Metilmalonik asidemilerin (MMA) sınıflandırması.....	30
Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen hastalar, endikasyonları ve analiz edilen genler .....	43
Tablo 6. Karaciğer nakli uygulanan hastaların tanı, cinsiyet, tanı yaşı, nakil yaşı, nakil sonrası izlem, güncel yaş, sağkalım, akraba evliliği özellikleri .....	45
Tablo 7. Nakil endikasyonu, donör, nakil yöntemi, explant karaciğer patolojisi, AR epizod sayısı .....	47
Tablo 8. Nakil öncesi ve sonrası bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi .....	49
Tablo 9. Nakil sonrası izlemde görülen komplikasyonlar .....	50
Tablo 10. Primer hastalığa bağlı bulgular .....	52
Tablo 11. Primer hastalığa bağlı biyokimyasal bulgular .....	52
Tablo 12. HSK gelişen hastaların tümör özellikleri, nakil öncesi tedavi, nakil sonrası relaps gelişimi ve tedavisi. ....	54
Tablo 13. Nakil öncesi NTBC tedavisi başlanan hastaların özellikleri, HSK varlığı, primer hastalığa bağlı tübülopati ve boy kısalığı bulguları.....	54
Tablo 14. Primer hastalığa bağlı biyokimyasal bulgular .....	55
Tablo 15. Nakil öncesi ve sonrası kullanılan hastalığa özgü tedaviler ve EKO bulguları. .	57
Tablo 16. Primer hastalığa özgü biyokimyasal bulgular .....	57
Tablo 17. Nakil öncesi tedavi yöntemleri.....	58
Tablo 18. Primer hastalığa özgü biyokimyasal bulgular .....	58

Tablo 19. Primer hastalığa özgü klinik bulgular .....	59
Tablo 20. Primer hastalığa özgü biyokimyasal bulgular .....	60
Tablo 21. Primer hastalığa özgü klinik bulgular .....	61
Tablo 22. Genetik analiz sonuçları .....	64
Tablo 23. Çalışmamızda yer alan karaciğer nakli ile tedavi edilebilen hastalıklar [64] .....	65

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 1. Glikojen Metabolizması ve Glikojen Depo Hastalıkları .....	10
Şekil 2. Tirozin metabolizması ve tirozinemi tip 1. ....	15
Şekil 3. Endojen Kolesterol Metabolizması .....	18
Şekil 4. LDL'nin karaciğer hücre içine alım metabolizması.....	18
Şekil 5. Üre döngüsü bozukluklarının ayırıcı tanısı .....	22
Şekil 6. Dallı zincirli amino asit yıkım yolağı ve sık görülen organik asidemiler .....	27
Şekil 7. Sağkalım Analizi .....	46
Şekil 8. GDH hastalarının nakil öncesi ve sonrası izlemlerde boy SD değerleri .....	53
Şekil 9. Tirozinemi tip 1 hastalarında nakil öncesi ve sonrası izlemlerde Boy SD.....	56
Şekil 10. ÜDB hastalarının nakil öncesi ve sonrası izlemlerde Boy SD.....	60

# 1. GİRİŞ

Kalıtsal metabolik hastalıklar (KMH), protein, yağ ve karbohidratların sentez, yıkım veya taşınması ile ilişkili genetik hastalıklardır. Çoğunlukla tek gen hastalıklarıdır. Otozomal dominant/resesif, X'e bağlı ve mitokondriyal kalıtım da görülmekle birlikte %95 oranında otozomal resesif kalıtım gösterirler. Genetik lokustaki herhangi bir bozukluk (nokta mutasyonu, insersiyon, delesyon) enzim sentezinin veya aktivitesinin azalmasına veya kofaktörü bağlayıp aktif hale gelmesinde bozukluğa neden olabilir. Genetik mutasyonlar, enzimlerde olduğu gibi taşıyıcı proteinlerin miktar veya fonksiyonlarını da etkileyebilir. Gendeki bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkan belirli bir enzim eksikliğinde klinik tablonun ortaya çıkmasında, blok önünde prekürsör madde birikmesi, alternatif yollarla toksik ürün sentezi veya son ürünün yapılamaması sorumludur. Aynı hastalığı olan bireylerde fenotipik farklılıklar da görülebilmektedir. Fenotipik bulgulardaki bu çeşitliliğe neden olan faktör, altta yatan mutasyon ve bununla ilişkili olarak enzim aktivitesinin düzeyi, yan yollardaki aktivasyon ve endojen yıkımla oluşan toksik öncül maddenin sentez derecesidir. Blok bulunan yolağa doğru metabolik akımı artıran herhangi bir neden (enfeksiyon, travma gibi katabolik süreçler, protein, galaktoz, fruktoz gibi öncül madde alımının artması gibi) metabolik krize neden olur [1].

Kalıtsal metabolik hastalıklar ilk kez 1908 yılında Sir Archibald Garrod tarafından tanımlanmıştır [2]. Her biri nadir görülmekle birlikte bir bütün olarak ele alındığında oldukça sık (1/1000-1500) görülür [3]. Bu sıklık çocuk sağlığı açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır. Büyük çoğunluğunun otozomal resesif kalıtılması nedeniyle ülkemizde olduğu gibi akraba evliliği oranının yüksek olduğu toplumlarda KMH'ler çok daha sık görülür.

Tüm dünyada perinatal bakımın iyileşmesi, bebek ölüm oranlarının düşmesi, yenidoğan döneminde yapılan tarama testleri, metabolik tetkiklerin geliştirilmesi ve metabolik hastalıklara farkındalığın artması ile birlikte yıllar içinde yüzlerce yeni metabolik hastalık tanımlanmıştır.

Metabolik hastalıklarda her bir hastalığa özgü olarak değişmekle birlikte bütün organları (karaciğer, dalak, kalp, böbrek, kas, göz, sinir sistemi gibi) ve dokuları ilgilendiren farklı klinik bulgu ve komplikasyonlar görülür. Her bir hastalıkta biriken toksik maddenin ve/veya eksikliği ortaya çıkan maddenin özelliğine, organel, hücre, doku veya organ ile ilişkisine, enzimin ve metabolik yolağın organel, hücre, doku ve organdaki sentezi ve etkisinin

yoğunluğuna bağlı olarak farklı bulgular, komplikasyonlar ortaya çıkar. Ortaya çıkan bulgular veya komplikasyonlar geçici olabilir (deri döküntüleri, proksimal renal tübülöpati, rabdomiyoliz, metabolik asidoz gibi) veya ciddi ve kalıcı da (bilişsel işlev bozuklukları, motor işlevlerde kayıp, karaciğer sirozu, kronik böbrek yetmezliği, işitme kaybı, görme kaybı gibi) olabilir.

KMH'ler, substrat kısıtlaması, toksik metabolitin uzaklaştırılması, eksik ürünün yerine konması, kofaktör ilavesi, enzim replasmanı, şaperon tedavisi, organ nakli ve kök hücre nakli gibi çok çeşitli yöntemlerle tedavi edilerek klinik bulgular ve komplikasyonların ortaya çıkışı engellenebilmekte veya azaltılabilmektedir. Metabolik hastalıklarda erken tanı ve tedavinin özellikle bulguların ortaya çıkışından önce başlatılması kalıcın hasarı engellenebilmesi için çok önemlidir. KMH tanısı bir koruyucu hekimlik hizmeti olan ve her yenidoğana uygulanan "yenidoğan taraması" ile ya da öykü ve klinik bulguları nedeniyle metabolik hastalık şüphesi olan bir klinik ve laboratuvar değerlendirmesi ile konabilir. Özellikle iyi tedavi edilebilir birçok metabolik hastalıkta (fenilketonüri, biyotinidaz eksikliği, kreatin sentez bozuklukları gibi) erken tanı ve tedavi ile hasta tamamen normal bir hayat yaşayabilmektedir.

Tedavide azalmış enzim aktivitesini arttırmaya ve substrat birikimini önlemeye yönelik yaklaşımlar kullanılır. Gen tedavisi hedeflenen en önemli tedavi şekillerinden biridir ancak günümüzde halen hedeflerine erişilememiştir.

Metabolik hastalıkların bir kısmında, biyotinidaz eksikliğinde biyotin gibi, özgün tedaviler ile kesin tedavi sağlanabilmesine karşın bazı metabolik hastalıklarda tedaviye rağmen hastalığın tipi, altta yatan mutasyonun ve dolayısıyla enzim veya proteinin düzeyi, tanı yaşı, tedaviye uyum, tedaviye ulaşım gibi birçok faktöre bağlı olarak çeşitli organlarda kalıcı komplikasyonlar gelişir. Özellikle karaciğer, böbrek veya kalp gibi organ tutulumlarında ilgili organın işlev bozukluğunun (siroz, hepatoselüler karsinom, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği gibi) düzeltilebilmesi için organ nakli uygulanabilmektedir. Özellikle yoğun metabolik işlevlerin olduğu karaciğerde gerçekleşen hastalıklar ( tirozinemi tip 1, glikojen depo hastalıkları gibi) karaciğer nakli ile rezidüel enzim düzeyi arttırılarak tedavi edilebilmektedir. Bu şekilde farklı gerekçelerle birçok metabolik hastalıkta karaciğer nakli uygulanmaktadır.

Tüm karaciğer nakillerinin yaklaşık yüzde 25'ini pediatrik hastalar oluşturmaktadır [4]. Metabolik karaciğer hastalıkları, pediatrik karaciğer nakli endikasyonları içinde kolestatik karaciğer hastalıklarından sonra ikinci en sık nedendir [4].

Karaciğer nakli, tıbbi veya diyet yönetimine rağmen ciddi hastalık belirtileri ve yaşamı tehdit eden metabolik bozulmalar gösteren hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde arttırmaktadır [5]. Örneğin tirozinemi ve üre siklusu bozuklukları gibi metabolik hastalıklar için yapılan karaciğer nakli, istenmeyen klinik komplikasyon ve sonuçları önler; aynı zamanda altta yatan hastalığın da ortadan kaldırılması ile yaşam kurtarıcıdır [4].

KMH'de ilk karaciğer nakli, 1987 yılında tirozinemi tip 1 hastasında gerçekleştirilmiştir. Sonrasında 1989'da bir üre döngü bozukluğu olan ornitin transkarbamilaz eksikliği olan hastada yapılmış, ilerleyen yıllarda üre döngüsü bozuklukları, glikojen depo hastalıkları, primer hiperoksalüri, ailesel hiperkolesterolemi, metilmalonik ve propiyonik asidemi, Niemann-Pick gibi çok çeşitli metabolik hastalıkta karaciğer nakli yapılarak olumlu sonuçlar elde edilmiştir [5].

Ülkemizde ilk pediatrik karaciğer nakli 1990 yılında Prof. Dr. Mehmet Haberal ve ekibi tarafından yapılmıştır. Halen Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesinde karaciğer ve böbrek nakli operasyonlarına devam etmektedir.

Nakil sonrası organa bağlı komplikasyonların (vasküler, biliyer ve enfeksiyöz komplikasyonlar, akut ve kronik rejeksiyon) ve sürekli immünsüpresif ilaç kullanımına bağlı komplikasyonların iyi yönetimi, hastanın nakil sonrası uzun dönem sonuçlarına olumlu yönde katkı yapmaktadır.

Bu nedenle pediatrik karaciğer naklinin hedefleri hastaya uzun süreli ve kaliteli yaşam sağlamak, komplikasyonları en az seviyeye indirmek ve nakil sonrası dönemde uygun beslenme ve büyümeyi sağlamaktır [4].

Biz bu çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesinde 2004-2021 yılları arasında metabolik hastalık tanısı ile karaciğer nakli uygulanan hastalarımızın klinik, laboratuvar, genetik, ailesel özellikleri, tanı yaşları, tanı metodları, takip süreleri, tedavi ve nakil sonrası komplikasyonlar, uzun ve kısa dönem prognozlarını içeren geniş bir retrospektif araştırma yaptık. Tarama sırasında genetik çalışmaları eksik olan hastalarımızın genetik mutasyonlarını çalıştık.

Tüm dünyada metabolik hastalıklarda karaciğer nakli yapılan hasta sayısı oldukça sınırlıdır ve nakil sonuçlarının araştırılması ve bildirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Üniversitemizde dünya literatürüne önemli katkılar sağlayacak sayıda metabolik hastada karaciğer nakli gerçekleştirilmiş ve önemli bir tecrübe edinilmiştir.

Amacımız nakil öncesi ve sonrası bu hastaların çok sistemli değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamak, sonrasında gelişebilecek komplikasyonlara yönelik önlem ve tedavilerin doğru belirlenmesi ile hastaların yaşam süresi ve yaşam kalitesini artırılması konusunda faydalı olmaktadır.

Elde edilen sonuçlar ile KMH'de karaciğer naklinin endikasyonu, zamanlaması, şekli ve kısa ve uzun dönem takibi ile ilgili tecrübe ve öneriler ortaya konulmuştur.



## 2. GENEL BİLGİLER

Kalıtsal metabolik hastalıklar (KMH), protein, yağ ve karbohidratların sentez, yıkım taşınmasında rol oynayan enzim, yapısal protein veya taşıyıcı proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan çoğunlukla tek gen hastalıklarıdır. Her türlü genetik geçiş görülmekle birlikte %95 oranında otozomal resesif kalıtım gösterirler. Hastalıkla ilişkili gende meydana gelen bir mutasyon herhangi bir bozukluk (nokta mutasyonu, insersiyon, delesyon) enzim sentezinin veya aktivitesinin azalmasına veya kofaktörü bağlayıp aktif hale gelmesindeki bozukluğa neden olabilir. Nadiren proteinin, enzimin aktivitesini arttıran aktive edici mutasyonlar da hastalık oluşturabilmektedir. Genetik mutasyonlar, enzimlerde olduğu gibi taşıyıcı proteinlerin miktar veya fonksiyonlarını da etkileyebilir. Gendeki bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkan belirli bir enzim eksikliğinde klinik tablonun ortaya çıkmasında blok önünde prekürsör madde birikmesi, alternatif yollarla toksik ürün sentezi veya son ürünün yapılamaması sorumludur. Aynı hastalığı olan bireylerde fenotipik farklılıklar da görülebilmektedir. Fenotipik bulgulardaki bu çeşitliliğe neden olan faktör, altta yatan mutasyon ve bununla ilişkili olarak enzim aktivitesi, yan yollardaki aktivasyon ve endojen yıkımla oluşan toksik prekürsör maddenin sentez derecesidir. Blok bulunan yolağa doğru metabolik akımı artıran herhangi bir neden (enfeksiyon, travma gibi katabolik süreçler, protein, galaktoz, fruktoz gibi prekürsör madde alımının artması gibi) metabolik krize neden olur [1].

Sir Archibald Garrod tarafından 1908'de tanımlanan doğuştan metabolizma bozuklukları, yaklaşık 1000 çocuktan 1'ini etkiler [2]. Bu sıklık çocuk sağlığı açısından önemli bir sorun oluşturur.

Büyük çoğunluğunun otozomal resesif kalıtılması nedeniyle ülkemizde olduğu gibi akraba evliliği oranının yüksek olduğu toplumlarda KMH'ler çok daha sık görülür [3]. Bu nedenle özellikle kardeş veya akrabalarda metabolik hastalık öyküsü olan çocuklar bu açıdan dikkatli değerlendirilmelidir.

Metabolik hastalıklarda her bir hastalığa özgü olarak değişmekle birlikte bütün organ (karaciğer, dalak, kalp, böbrek, kas, göz, sinir sistemi gibi) ve dokuları ilgilendiren farklı klinik bulgu ve komplikasyonlar görülür. Her bir hastalıkta biriken toksik madde ve/veya eksikliği ortaya çıkan maddenin özelliğine, organel, hücre, doku veya organ ile ilişkisine, enzimin ve metabolik yolağın organel, hücre, doku ve organdaki sentezi ve etkisinin yoğunluğuna bağlı olarak farklı bulgular, komplikasyonlar ortaya çıkar. Ortaya çıkan klinik

bulgular veya komplikasyonlar geçici olabileceği gibi (deri döküntüleri, proksimal renal tübülöpato, rabdomiyoliz, metabolik asidoz benzeri), ciddi ve kalıcı da (mental retardasyon, karaciğer sirozu, kronik böbrek yetmezliği, işitme kaybı, görme kaybı gibi) olabilir.

Hastaların semptomları hafiften şiddetliye kadar değişebilir ve bu semptom veya bulgular akut veya kronik olarak ortaya çıkabilir. Kusma, solunum sıkıntısı, ataksi, nöbet, koma, hipotoni, hipoglisemi, hiperamonemi, akut ve tekrarlayan semptom ve bulgulara örnektir. Kronik ve ilerleyici semptom ve bulgular ise gelişimsel gecikme, epilepsi, otizm, siroz, kronik böbrek hasarı, kardiyomiyopati, periferik nöropatik, görme kaybı, işitme kaybı gibi organa ve sisteme özgüdür [2].

KMH tanısı bir koruyucu hekimlik hizmeti olan her yenidoğana uygulanan "yenidoğan taraması" ile ya da öykü ve klinik bulguları nedeniyle metabolik hastalık şüphesi olan bir hastanın kan, idrar, BOS (beyin omurilik sıvısı) gibi vücut sıvısı örneklerinin laboratuvar incelemeleri, beyin görüntülemeleri, ekokardiyografi, elektromiyografi gibi çeşitli görüntüleme testleri ve/veya hastalıklara özgü mutasyonların saptanmasına yönelik yapılan genetik incelemelerle konulur.

Bazı hastalıkların özgün tedavisinin olması ve tedavinin erken başlanmasıyla kalıcı hasarların engellebilmesi nedeniyle birçok ülkede bu hastalıklar için daha geniş yenidoğan tarama programları uygulanmaktadır.

Ayrıca bu hastalık grubu nedene yönelik müdahalelerle tedavi edilebilen genetik hastalıkları temsil etmektedir. 1950'lerde Fenilketonürinin fenilalanin azaltılmış diyetle tedavisinin başarılı sonuçlar vermesi buna örnektir [6].

Tüm dünyada perinatal bakımın iyileşmesi, bebek ölüm oranlarının düşmesi, yenidoğan döneminde yapılan tarama testleri, metabolik tetkiklerin geliştirilmesi ve metabolik hastalıklara farkındalıkların artması ile birlikte yıllar içinde binden fazla metabolik hastalık tanımlanmıştır [7]. Teknolojik gelişmelerle birlikte teşhis ve tedavi konusundaki yenilikler her geçen gün artmaktadır.

KMH'ler küçük molekül hastalıkları (amino asit metabolizma bozuklukları, üre döngüsü bozuklukları, organik asidemiler, yağ asidi oksidasyon bozuklukları, pürin ve pirimidin bozuklukları ve metal metabolizması bozuklukları), kompleks molekül hastalıkları (lizozomal depo bozuklukları, glikojen depo bozuklukları, peroksizomal bozukluklar ve konjenital glikozilasyon bozuklukları gibi) olarak çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Ayrıca

intoksikasyon tipi hastalıklar, enerji metabolizması ile ilişkili hastalıklar ve kompleks molekül hastalıkları şeklinde de sınıflandırılır [7].

KMH'ler, substrat kısıtlaması, toksik metabolitin uzaklaştırılması, eksik ürünün yerine konması, kofaktör ilavesi, enzim replasmanı, organ ve kök hücre nakli gibi çok çeşitli yöntemlerle tedavi edilerek klinik bulgular ve komplikasyonların ortaya çıkışı engellenebilmekte veya azaltılabilmektedir.

Metabolik hastalıklarda erken tanı ve tedavinin özellikle bulguların ortaya çıkışından önce başlatılması kalıcı hasarın engellenebilmesi için çok önemlidir. Özellikle iyi tedavi edilebilir birçok metabolik hastalıkta (fenilketonüri, biyotinidaz eksikliği, kreatin sentez bozuklukları gibi) erken tanı ve tedavi ile hasta tamamen normal bir hayat yaşayabilmektedir.

## **2.1. Patofizyolojik Sınıflama**

Metabolik hastalıklar patofizyolojik olarak 3 grupta sınıflandırılırlar.

### **2.1.1. İntoksikasyon Tipi**

Toksik metabolitlerin birikmesine bağlı klinik bozulmanın hızlı olduğu tiptir. İn utero plasenta tarafından toksik metabolitler temizlenir ancak doğumdan sonra toksik metabolitlerin birikmesine bağlı bebekte dekompanzasyon başlar ve klinik bulgular ortaya çıkar [8]. Bu grup içerisinde amino asit metabolizma bozuklukları (fenilketonüri, akçaağaç şurubu hastalığı, homosistinüri, tirozinemi gibi), üre döngü bozuklukları, organik asidemiler, galaktozemi gibi küçük molekül birikiminin olduğu hastalıklar yer alır [9]. Özellikle protein intoleransının olduğu bu grupta açlık, enfeksiyon, ateş gibi katabolizmayı artıran olaylar, aşırı protein alımı akut metabolik ataklara yol açabilir [9, 10]. Akut ensefalopati, akut karaciğer yetmezliği gibi akut intoksikasyon görülebileceği gibi psikomotor gelişim geriliği, siroz, kronik böbrek hasarı veya kardiyomiyopati gibi kronik intoksikasyon da görülebilir [9, 10].

### **2.1.2. Enerji Eksikliği Tipi**

Vücudun karbonhidrat, yağ ve keton gibi kaynaklardan ATP (adenozin trifosfat) sentezini gerçekleştiren enerji yollarında bozukluklar enerji eksikliği şeklinde ortaya çıkar. Glikojenoliz ve glukoneogenez gibi karbohidrat metabolizma bozuklukları, karnitin döngü ve yağ asidi oksidasyon bozuklukları, keton sentez veya yıkım bozuklukları, krebs döngüsü bozuklukları, mitokondriyal hastalıklar bu grupta yer alır. Yenidoğan veya sonrasında hipoglisemi gibi akut bulgularla ortaya çıkabileceği gibi, hepatomegali, karaciğer

disfonksiyonu, kardiyomiyopati, hipotoni gibi kronik bulgular da görülebilir [9]. Bazı mitokondriyal bozukluklar ve pentoz fosfat yolağı bozuklukları, intrauterin enerji eksikliğine yol açarak embriyo ve fetal gelişimi etkileyerek dismorfizm, displazi ve malformasyonlara neden olabilir [10]. Glikojenoliz veya glukoneogenez kusurları, plasenta boyunca maternal dolaşımdan glukoz transferinin olması nedeniyle intrauterin dönemde bulgu vermezler; ancak doğumdan hemen sonra hipoglisemiye neden olabilir [8].

Bu grup hastalıkların tanısı ve tedavisi çok zordur. Hipoglisemi, laktik asidoz ve hiperketonemi veya hipoketonemi, hepatomegali, hipotoni, miyopati, kardiyomiyopati, gelişme geriliğı, kalp yetmezliğı, ani bebek ölümü, optik atrofi ve nörolojik tutulumu klinik bulgulara örnektir [10]. Akut ataklarla gelen hastalarda acil olarak asidozun ve hipogliseminin düzeltilmesi gerekir.

### **2.1.3. Kompleks Molekül Tipi**

Mitokondri, lizozom, peroksizom, endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtı gibi organellerde sentezi veya yıkımı gerçekleşen kompleks endojen moleküllerin birikimi veya eksikliğine ile seyreden hastalıklardır. Kronik ve ilerleyici bulgularla seyrederler. Bu hastalıklarda fetüste biriken veya eksik olan molekül büyük, kompleks moleküller olduğu için plasenta yoluyla temizlenemez veya eksikliğine giderilemez, bu nedenle intrauterin dönemde etkilenme görülebilir [8, 10]. Bu grup içerisinde lizozomal depo hastalıkları, peroksizomal hastalıklar, mitokondriyal hastalıklar, alfa-1 antitripsin eksikliğine, konjenital glikozilasyon bozuklukları ve kolesterol sentez bozuklukları gibi hastalıklar yer alır [9, 10].

## **2.2. Metabolik Hastalıklarda Tanısal Yaklaşım**

Metabolik hastalıklar tüm çocukluk çağında hatta yetişkinlikte bulgu vermekle birlikte en sık olarak yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde bulgu verir. Tanıda en önemli nokta çocuk hekiminin metabolik hastalıktan şüphelenmesi ve öykü ve klinik bulgulara uygun incelemeleri planlamasıdır. Anamnezde prenatal ve postnatal öykü, ailede metabolik hastalık öyküsü, ex olan kardeş öyküsü veya nedeni bilinmeyen bebek ölümleri, akraba evliliğı, fruktoz veya protein gibi bazı besinlere karşı intolerans veya besin reddi, tekrarlayan koma atakları, yenidoğan döneminde ciddi ağır hastalık öyküsü, dirençli epilepsi sorgulanmalıdır. Fizik muayenede tüm sistemik muayene yapılmalı, konjenital malformasyonlara, dismorfik özelliklere, hepatosplenomegali, hipotoni, anormal vücut sıvısı kokusu bulgularına özellikle dikkat edilmelidir.

Laboratuvar testlerinde hastanın öykü ve klinik bulgularına göre birinci basamakta tam kan sayımı, ALT (alanin transaminaz), AST (aspartat transaminaz), GGT (gama glutamil transferaz), protrombin zamanı gibi karaciğer fonksiyon testleri, üre, kreatinin gibi böbrek fonksiyon testleri, glukoz, ürik asit, plazma kreatin kinaz düzeyi, kan gazında pH, karbondioksit, bikarbonat, baz açığı, plazma laktat, pirüvat, keton ve amonyak düzeyi, tam idrar analizi, lipid profili gibi basit testler çalışılır. Klinik ve birinci basamak testlerin sonucunda genellikle bir ön tanı oluşturulur ve bu ön tanıya yönelik olarak metabolik hastalıklara özgü ikinci basamak testler istenir. Bunlar içerisinde en sık başvuru olan testler, kan karnitin-açıl karnitin profili, kan/idrar/ BOS amino asit analizi, idrar organik asit analizi, kanda peroksizomal profil (çok uzun zincirli yağ asitleri, fitanik asit, pristanik asit), biyotinidaz veya lizozomal enzimler gibi enzim aktivite ölçümleri, idrar şeker kromatografisidir. Gerekliğinde direkt grafiler, beyin MR (manyetik rezonans) veya tomografik incelemeleri, beyin MR spektroskopisi, batın ultrasonografisi gibi radyolojik görüntüleme testleri, EKG (elektrokardiyografi), ekokardiyografi gibi kardiyak incelemeler veya işitme testi gibi diğer organ tutulumlarına yönelik özgün incelemeler yapılabilir. Üçüncü basamakta daha nadir yapılabilen BOS nörotransmitter analizi, mitokondriyal solunum zincir kompleks aktivitelerinin ölçümü veya daha nadir olarak enzim analizleri ve genetik incelemeler yapılmaktadır.

### **2.3. Klinik ve Laboratuvar Bulguları**

Kalıtsal metabolik hastalığı olan bir hasta, herhangi bir yaşta, herhangi bir organ tutulumuyla veya daha sık olarak multisistemik tutulumun olduğu akut ve kronik klinik bulgularla başvurabilir. Bu bölümde çalışmamıza alınan hastaların metabolik hastalıklarından ayrı başlıklar halinde bahsedilecektir.

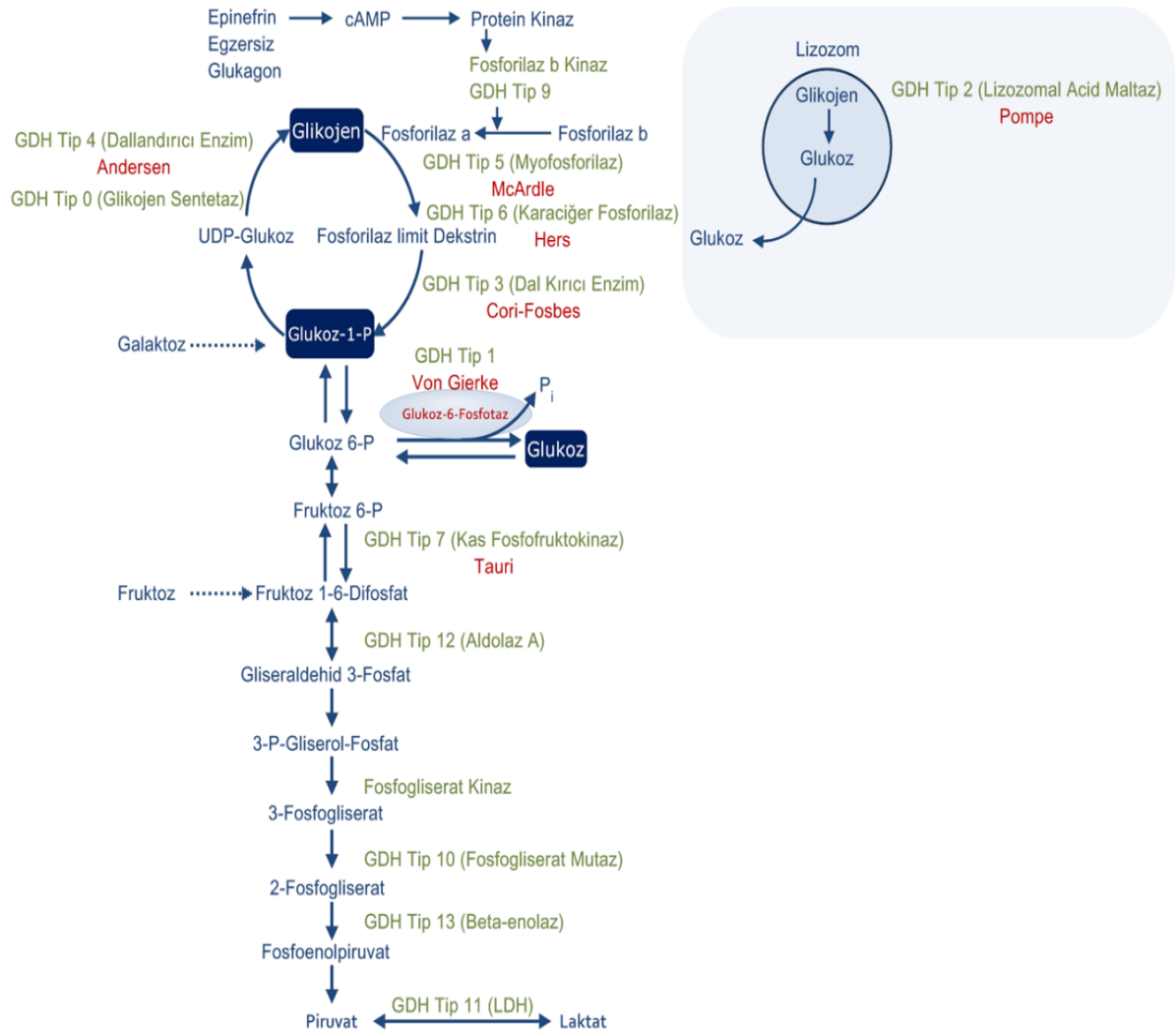
#### **2.3.1. Glikojen Depo Hastalıkları (GDH)**

Glukoz, özellikle merkezi sinir sistemi (MSS) olmak üzere tüm vücut için önemli bir yakıttır, bu nedenle metabolizması çok gelişmiş mekanizmalarla kontrol altında tutulur. Glikojen, glukoz moleküllerinden oluşan polisakkarit polimeridir. Enerji deposu olarak büyük miktarda karaciğerde, az miktarda ise kas, böbrekler, MSS hücreleri ve lökositlerde bulunur. Ancak sadece karaciğerdeki glikojen dolaşıma glukoz olarak salınabilir [11].

GDH, glikojenin sentezi (glikojenez) veya yıkımı (glikojenoliz) ile ilişkili taşıyıcı protein ve enzimlerin eksiklikleri sonucu görülen karbonhidrat metabolizmasının kalıtsal bozukluğudur (Şekil 1). Genel sıklığının yaklaşık 1:20.000 olduğu belirtilmektedir. GDH

olan ilk hasta 1928 yılında Snappes ve van Creveld tarafından bildirilmiştir. On ikiden fazla tipi belirlenmiştir. GDH tipleri kronolojik olarak enzim eksikliğinin belirlendiği sıraya göre numaralandırılmıştır (Tablo 1). Organ tutulumlarına göre karaciğer glikojenozları, kas glikojenozları ve diğer glikojenazlar şeklinde sınıflandırılır [1].

Çoğunluğu otozomal resesif kalıtılırken fosfogliserat kinaz alfa alt birim ve kas fosforilaz kinaz alfa-2 alt birim eksikliği (GDH tip IXa1) ve kas forforilaz kinaz alfa-1 alt birim eksikliği (GDH tip IXd) ve Danon hastalığı X'e bağlı kalıtılır [1]. Bizim çalışmamızda yer alan GDH Tip I ve Tip IX'dan daha ayrıntılı bahsedilecektir.



**Şekil 1.** Glikojen Metabolizması ve Glikojen Depo Hastalıkları

**Tablo 1.** Glikojen Depo Hastalıklarının Sınıflaması [1, 11]

<b>Karaciğer Glikojenozları</b>				
<b>GDH Tipi</b>		<b>Enzim</b>	<b>Gen</b>	<b>Kromozom</b>
<b>GDH Tip I</b>	Tip Ia	Glukoz 6-fosfataz	G6PC	17q21. 31
<b>Von Gierke Hastalığı</b>	Tip Ib	Glukoz 6-fosfat translokaz	SLC37A4 (G6PT1)	11q23. 3
<b>GDH Tip III</b>				
<b>Forbes Hastalığı</b>	Tip IIIa, IIIb	Amilo-1,6-glukosidaz	AGL	1p21. 2
<b>Cori Hastalığı</b>				
<b>GDH Tip IV</b>		Amilo-1,4-1,6-glukoziltransferaz	GBE1	3p12. 2
<b>Amilopektinosis - Andersen Hastalığı</b>				
<b>GDH Tip VI Hers Hastalığı</b>		Karaciğer glikojen fosforilaz	PYGL	14q22. 1
	Tip IXa		PHKA2	Xp22. 1
<b>GDH Tip IX</b>	Tip IXb	Karaciğer fosforilaz kinaz	PHKB	16q12. 1
	Tip IXc		PHKG2	16p11. 2
<b>Kas Glikojenozları</b>				
<b>GDH Tip II</b>				
<b>Asit maltaz eksikliği</b>	İnfantil, hafif infantil, Jüvenil	Lizozomal $\alpha$ - 1,4-glukosidaz	GAA	17q25. 3
<b>Pompe hastalığı</b>				
<b>GSH Tip V</b>	Klasik, erken ve geç başlangıçlı tip	Kas glikojen fosforilaz	PYGM	11q13. 1
<b>McArdle hastalığı</b>				
<b>GDH Tip VII</b>		Kas fosfo-fruktokinaz	PFKM	12q. 13. 3
<b>Tarui hastalığı</b>				
<b>Diğer Glikojenozlar</b>				
<b>GDH tip 0</b>	Tip 0a	Karaciğer glikojen sentaz	GYS2	12p12. 1
	Tip 0b	Kas glikojen sentaz 1	GYS1	19q13. 3
<b>GDH XV</b>		Kas glikojenin 1	GYG1	3p24
<b>Fanconi Bickel Sendromu</b>		Glukoz transporter 2	SLCA2 (GLUT2)	3q26. 2
<b>PGK</b>		Kas fosfogliserat kinaz	PGK1	Xq21. 1
<b>GDH X</b>		Kas fosfogliseratmutaz	PGAM2	7p13
<b>GDH XI</b>		Laktat dehidrogenaz A	LDHA	11p15. 1
<b>GDH XII</b>		Fruktoz 1,6-difosfat aldolaz A	ALDOA	16p11. 2
<b>GDH XIII</b>		B-enolaz	ENO3	17p13. 2

**Glikojen Depo Hastalığı Tip I (von Gierke Hastalığı)**

Karaciğerde glukoz-6-fosfatın glukozla dönüşümünü sağlayan enzim eksik olduğu için glukoneogenesis ve glikojenoliz bozulmuştur, glukoz üretimi yetersizdir, karaciğerde ve diğer ilgili organlarda da glikojen birikir [1].

GDH Tip I, von Gierke tarafından 1929'da "hepatonephromegalia glyconegeica" adıyla tanımlanmış, 1952'de Cori tarafından enzim eksikliği gösterilmiştir. Kalıtsal metabolik hastalıklarda enzim eksikliğini tanımlandığı ilk hastalıktır. 1968'de bu hastalığın ikinci tipinden bahsedilmiş ve eksik enzim 1980'de tanımlanmıştır [1]. Sıklığı yaklaşık 1/100.000'dir [12]. GDH Tip Ia, tüm GDH'nin %26-34'ünü [13], GDH Tip I'in ise %80'ini oluşturur [11].

### **Genetik**

GDH Tip Ia'da eksik enzim G-6-fosfatazı kodlayan gen olan G6PC kromozom 17q21.31'de yer alır, Tip Ib'de ise G-6-P'nin mikrozomal membrandan geçişi için gerekli olan translokazın geni *G6PT1 (SLC37A4)*, kromozom 11q23'de yer alır [1].

### **Klinik**

Glukoz üretiminde yetersizliğe bağlı hipoglisemi, glukoneogenezdeki bozukluk sonucu alternatif yolların devreye girmesi nedeniyle görülen laktik asidoz, karaciğerde glikojen birikimi sonucu gelişen hepatomegali ana bulgulardır. Bunun dışında yine glikojen birikimine bağlı nefromegali, hipoglisemiye ikincil epileptik nöbet, hipoglisemiye bağlı trombosit fonksiyonunda bozulma, mukoza kanamaları, tübülopati, proteinüri, böbrek taşı, fokal segmenter glomeruloskleroz, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, hepatoselüler karsinomaya (HSK) dönüşebilen hepatik adenomlar, taş bebek yüzü görünümü ve abdominal obezite görülür [1, 11, 13]. Artmış lipogeneze ve lipid klirensindeki azalmaya bağlı hiperlipidemi ve ürik asit artışı görülür [11]. İlerleyen yaşlarda boy kısalığı, pubertede gecikme ve osteoporoz görülebilir [1].

Ek olarak GDH Tip Ib'de nötrofil fonksiyonu için de gerekli olan G-6-P translokaz eksikliği nedeniyle nötrofil sayısında azalma ve işlev bozukluğu vardır [11]. G188A mutasyonuna sahip GDH Tip Ia hastalarında da nötropeni görülebilir [1].

### **Tanı**

Klinik ve biyokimyasal bulgular varlığında karaciğer biyopsisinde glikojen depolanması ve düşük enzim aktivitesi gösterilerek veya mutasyon analizi ile tanı konulabilir [1].

### **Tedavi**

Tedavideki en önemli nokta iyi bir diyet yönetimiyle hipoglisemik atakları önlemek, düzenli normoglisemiyi sağlamak, komplikasyonları önlemek ve normal büyümeyle bilişsel gelişimi sağlamaktır.



Diyet tedavisinde toplam kalorinin % 60-70'i karbonhidratlardan karşılanır, 2-3 saat arayla sık beslenme uygulanır ve açlık süresinin uyku nedeniyle uzadığı gece beslenmelerinde ve bazen gün içerisinde alternatif olarak çığ mısır nişastası kullanılır. Diyet nedeniyle gelişebilecek vitamin ve kalsiyum desteği verilir. G-6-fosfatazın eksikliğinde fruktoz ve galaktoz da glukoza dönüşmez, bu nedenle fruktoz, galaktoz, sukroz ve sorbitol kısıtlanır, anne sütü kesilebilir [11, 13]. Diyet tedavisine rağmen gelişebilen hiperürisemi ksantin oksidaz inhibitörleri ile, hiperlipidemi HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile, proteinüri ACE (anjyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri ile ve büyüme hormonu eksikliği olan hastalar büyüme hormonu ile tedavi edilebilir [1].

Karaciğer nakli kötü metabolik kontrolü olan hastalar, maligniteye dönüşme riski olan hepatik adenomlu hastalar ve hepatoselüler karsinomlu hastalarda son seçenek tedavidir. Karaciğer nakli nefropati ve nötropeniyi düzeltmeyebilir ancak yaşam kalitesini artırır, normal büyüme yakalanır ve iyi bir metabolik kontrol sağlar [1, 11]. Böbrek nakli böbrek yetmezliği gelişen hastalarda, kemik iliği nakli ise nötropeniyi düzeltmek için uygulanabilir [1]. Gen tedavisi ve kök hücre nakli gibi hücre temelli tedavilerle ilgili çalışmalar sürmektedir.

Erken tanı ve tedavi ile iyi bir metabolik kontrol sağlarsa adenom ve HSK riski azalır, böbrek hastalığı önlenir ve normal erişkin boya ulaşılabilir [1].

### **Glikojen Depo Hastalığı Tip IX**

Glikojen fosforilazı etkinleştiren fosforilaz kinaz enzim eksikliği ile seyreden bir hastalıktır. Glikojen depo hastalıklarının %25'ini oluşturur [1]. Enzimin alt tipleri farklı genlerde kodlandığı için her bir alt tip eksikliğine göre farklı alt klinik tipleri tanımlanmıştır. En yaygın tipi X'e bağlı resesif kalıtılan GDH Tip IXa'dır [11] (Tablo 2).

**Tablo 2.** Glikojen depo hastalığı tip IX alt tipleri [1, 11]

	<b>Enzim alt tip</b>	<b>Doku</b>	<b>Gen</b>	<b>Kromozom</b>	<b>Kalıtım</b>
<b>GDH Tip IXa</b>	$\alpha_2$	Karaciğer	PHKA2	Xp22. 13	X'e bağlı resesif
<b>GDH Tip IXb</b>	B	Karaciğer, Kas	PHKB	16q12. 1	Otozomal resesif
<b>GDH Tip IXc</b>	$\Gamma$	Karaciğer	PHKG2	16p11. 2	Otozomal resesif
<b>GDH Tip IXd</b>	$\alpha_1$	Kas	PHKA1	Xq13. 1	X'e bağlı resesif

## **Klinik**

Bebeklik ya da erken çocukluk döneminde hepatomegali, boy kısalığı, karaciğer transaminazlarında artış, hiperlipidemi ve ketozis ile başvurabilirler [1, 11]. Laktik asidoz ve ürik asit yüksekliği olmaması GDH Tip I'den ayırt edici bir bulgudur [1]. GDH Tip IXc de karaciğerde fibrozis ve siroz riski diğer tiplere göre daha fazladır [11].

## **Tanı**

Klinik ve biyokimyasal bulgular varlığında eritrosit, lökosit, ve karaciğerde enzim aktivitesi ölçülerek ya da mutasyon analizi ile tanı konur [11].

## **Tedavi**

Semptomatik hipoglisemisi olanlarda sık beslenme ve çığ mısır nişastası kullanılır [11]. Hastaların çoğu tedavi gerektirmez, semptomlar yaşla geriler, bu nedenle prognozu iyidir; ancak GDH Tip IXc kronik karaciğer hastalığına ilerleyebilir. Bu nedenle bu hastaların tedavisinde karaciğer nakli gündeme gelir [1].

### **2.3.2. Tirozinemiler**

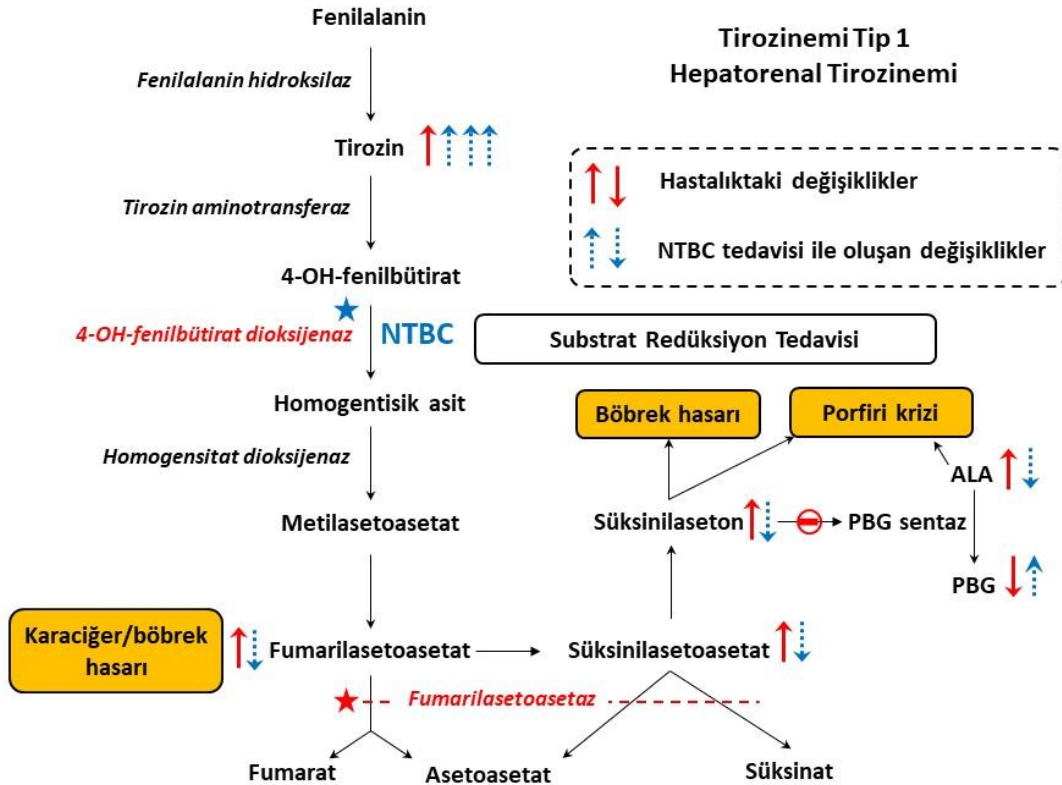
Fenilalanin ve tirozin yıkım yolağı bozukluğu olan, tirozinemi olarak adlandırılan üç hastalık vardır: tirozinemi tip I (hepatorenal tirozinemi), tirozinemi tip II (okülokutanöz tirozinemi) ve tirozinemi tip III. Tirozinemi tip II ve tip III'de kan tirozin düzeyi yüksektir, tirozinemi tip II'de dermatolojik, oftalmolojik ve nörogelişimsel sorunlara, tirozinemi tip III'de ise sadece nörolojik sorunlara yol açar. Bu iki hastalıkta karaciğer ve renal tutulum olmaz. Bu hastalıklardan sadece tirozinemi tip I'de karaciğer naklinin yeri vardır [14].

#### **Tirozinemi tip 1 (hepatorenal tirozinemi)**

Tirozin yıkım yolağında yer alan fumarilasetoasetat hidrolaz (FAH) enzim eksikliğinden kaynaklanan ve otozomal resesif kalıtılan bir amino asit metabolizma bozukluğudur [15]. FAH enzimini kodlayan *FAH* geni kromozom 15q23-25 lokusunda yer alır ve bu gendeki patojenik mutasyonlar hastalığa neden olur. Metabolik blok sonucu fumariloasetoasetat (FAA) ve maleiloasetoasetat (MAA) birikir. Karaciğer ve renal tutulumdan FAA'nın toksik etkisinin sorumlu olduğu bilinmektedir. FAA elektrofilik özellikleri olan bir moleküldür ve güçlü bir alkilleyicidir, özellikle glutatyon ve proteinlerin sülfidril grupları ile etkileşime girerek oksidatif hasara neden olur. Hepatositler ve renal proksimal tübüller üzerine direkt toksik etkisi vardır, hızlı etki eden bir molekül olduğu için komşu hücreleri etkilemeden biriktiği hücrede hasar oluşturur. FAA çabuk metabolize olur, kan ve diğer vücut sıvılarında

saptanamaz. FAA bilinmeyen bir mekanizmayla süksinilasetoasetat (SAA) indirgenir, SAA'dan süksinilaseton (SA) oluşur (Şekil 2).

SA, 5-aminolevulinik asit (5-ALA) dehidrataz (porfobilinojen sentaz) enziminin inhibitörüdür; δ-aminolevulinik asit birikimine ve hastalardaki akut bozulma döneminde görülen porfiri benzeri akut nörolojik krizlerden sorumludur. SA'nın aynı zamanda renal proksimal tübül hücrelerine de toksik etki gösterdiği gösterilmiştir [14].



Şekil 2. Tirozin metabolizması ve tirozinemi tip 1.

### Klinik

Öncelikli olarak karaciğer ve renal proksimal tübülleri etkilenir; akut karaciğer yetmezliği, siroz, hepatoselüler karsinom (HSK), renal proksimal tübülopati ve bununla ilişkili olarak rikets ve büyüme geriliği gelişir [15, 16]. HSK insidansı diğer metabolik hastalıklara göre daha fazladır [16]. Tirozinemi tip 1'de biriken FAA ve MAA'nın alkilleyici ajanlar olması nedeniyle DNA (deoksiribonükleik asit) ile diğer hücre içi moleküllerin metabolizmasını bozup karsinogenezi tetiklediği düşünülmektedir [11].

Üç farklı klinik fenotip tanımlanmıştır:

Akut formda altı aydan küçük çocuklarda akut karaciğer yetmezliği gelişirken; subakut form 6 ay-1 yaş arası çocuklarda kronik karaciğer hastalığı ile seyreder. Kronik form, bir yaş üstü çocuklarda siroz, hipofosfatemik rikets bulgularının geliştiği formdur [15].

Akut karaciğer yetmezliği başlangıç bulgusu olabilir ya da enfeksiyonun tetiklemesiyle akut hepatik kriz şeklinde ortaya çıkabilir. Siroz hem akut formun komplikasyonu hem de ilerleyen yaşlarda diğer formlar olarak karşımıza çıkabilir [11]. HSK ise genellikle 2 yaşından sonra gelişir [1].

Kronik karaciğer hastalığı gelişen hastalarda karaciğer sentez fonksiyonlarının bozukluğu sonucunda hipoalbuminemi, koagülopati, artmış serum transaminazları, hipoglisemi ve bilirubin artışı görülebilir [1].

Böbrek tutulumu daha çok proksimal tübüler disfonksiyon şeklindedir ve aminoasidüri, renal tübüler asidoz, glukozüri, hipofosfatemik rikets görülebilir [11].

Akut nörolojik kriz, enfeksiyonun tetiklediği ekstremitelerde ağrılı pareteziler, kusma, hipertansiyon, paralitik ileus ve solunum yetmezliğine kadar varabilen, 1-7 gün sürebilen, bu hastalığa özgü durumdur; özellikle NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoro-mthylbenzoyl)-1,3-cyclohexanodione) tedavisi alan hastalarda ilacın ani kesilmesi sonucu görülebilir [1, 11].

Hipertrofik kardiyomiyopati ve hiperinsulinizm de bazı hastalarda bu hastalığa eşlik edebilen durumlardır [1].

### **Tanı**

Klinik olarak şüphelenilen hastalarda laboratuvar testlerine başvurulur. Artmış plazma tirozin, metionin, alfa-feto protein (AFP), idrarda veya plazmada artmış süksinilasetonun gösterilmesi ile biyokimyasal tanı konulur [15]. Kan tirozin düzeyi 3-12 mg/dL arasında artmış olarak saptanır, plazma veya idrar SA düzeyi kesin tanıya yönlendirir; ancak nadiren SA normal bulunabilir [1].

Biyokimyasal testlerde tirozinemi tip 1 düşündüren bulguları olan hastalarda kesin tanı *FAH* geni mutasyon analizi ile yapılır [11].

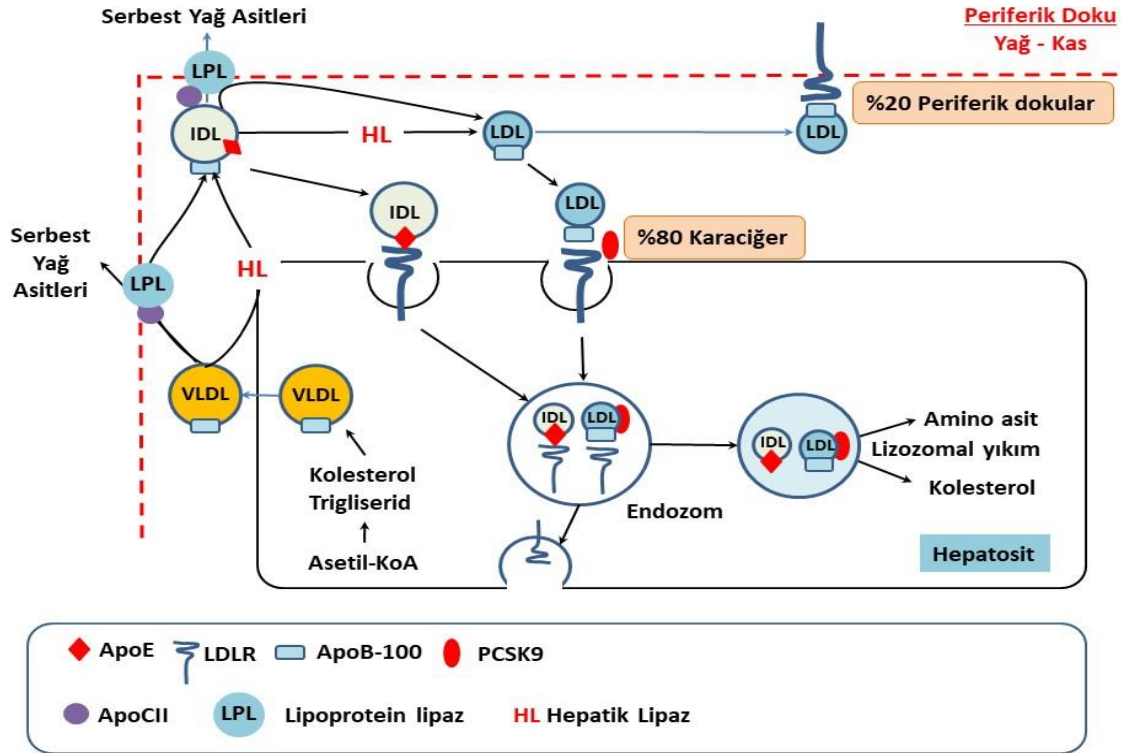
### **Tedavi**

Fenilalanin ve tirozinden kısıtlı diyet, hipofosfatemik rikets için oral fosfor ve D vitamini takviyesi ile 2002 yılından itibaren kullanılan NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoro-mthylbenzoyl)-1,3-cyclohexanodione), diğer adıyla nitisinon tedavinin temelini oluşturur [1]. NTBC

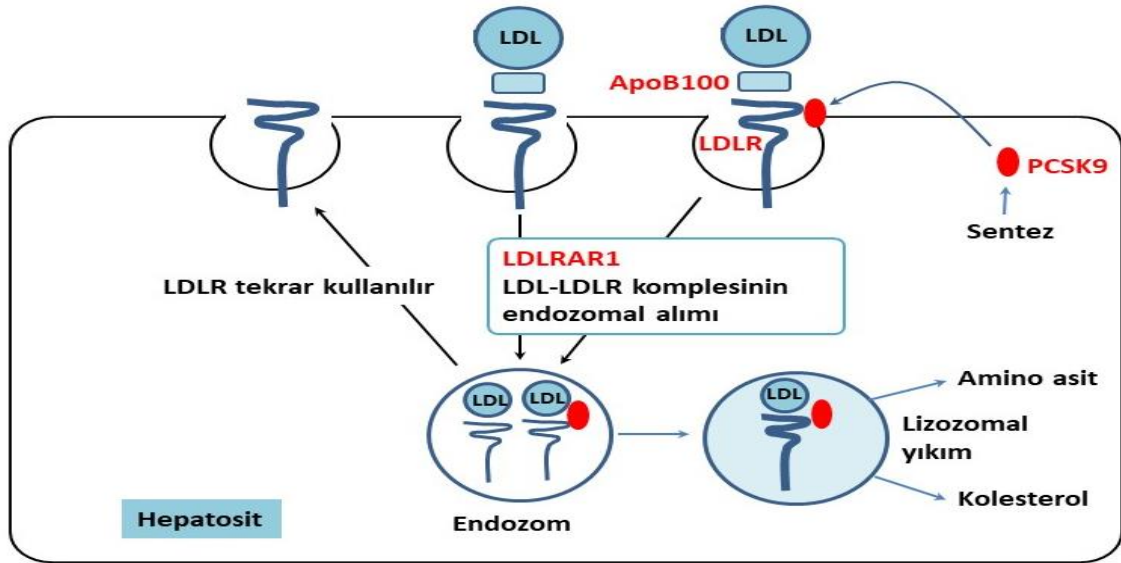
molekölü tirozin yıkım yolağında üçüncü basamaktaki enzim olan “4-hidroksifenilpirüvat dioksijenaz”ı baskılar ve yolağın daha alt basamaklarında bulunan toksik metabolitlerin birikimini engelleyerek tedavi eder. Akut dönemde genellikle 2 mg/kg/gün dozunda başlanır, karaciğer ve renal bulguların düzelmesiyle 1 mg/kg/gün dozuna düşülür. NTBC tedavisi ile karaciğer fonksiyonları normale döner, renal disfonksiyon düzelir, hastalığın ilerlemesi durur, HSK insidansını azaltır, ancak tedavi öncesi karaciğer hasarı oluşmuşsa bu hasar geri dönüşümsüzdür [1, 11]. Takipte kan süksinilaseton düzeyi 1 µmol/L'nin altında ve plazma nitisinon düzeyi 30-50 µmol/L arasında olacak şekilde doz ayarlaması yapılır. NTBC tedavisi ile hastada yapay olarak tirozinemi tip 3 hastalığı oluşturulmuş olur. Bu nedenle NTBC tedavisi alan hastalarda fenilalanin ve tirozinden kısıtlı diyet tedavisinin uygulanması gerekir. Karaciğer nakli, NTBC tedavisine rağmen HSK gelişen veya NTBC tedavisine yanıtız karaciğer yetmezliğı gelişen hastalarda tedavi seçeneğidir [1, 11, 14, 16].

### **2.3.3. Homozigot Ailesel Hiperkolesterolemi (AH)**

Ailesel hiperkolesterolemi, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kan dolaşımından karaciğere alınarak uzaklaştırılmasında görevli olan düşük dansiteli lipoprotein reseptörü (LDLR), apolipoprotein B (APOB), proprotein konvertaz subtilisin kexin 9 (PCSK9) ve düşük dansiteli lipoprotein reseptörü adaptör protein 1 (LDLRAP1) genlerindeki mutasyonlar sonucu oluşur. LDLR, APOB, LDLRAP1 genlerindeki aktiviteyi azaltıcı, PCSK9'da ise aktiviteyi arttıran mutasyonlar sonucu hiperkolesterolemi gelişir (Şekil 3). Ailesel hiperkolesterolemi, çoğunlukla ilgili genlerdeki heterozigot mutasyonlar sonucu görülür. Heterozigot ailesel hiperkolesterolemi sıklığı, toplumdan topluma değışiklik göstermekle birlikte 1/200-500 arasında görülen sık bir hastalıktır. Bu hastaların %90-95'inde LDLR mutasyonları, %5-10'nunda APOB mutasyonları, %2-3'ünde PCSK9 mutasyonları saptanmaktadır. Heterozigot ailesel hiperkolesterolemide genellikle üçüncü dekattan sonra klinik bulgu veren koroner veya daha az sıklıkla periferik ateroskleroz görülür. Bu hastalarda kan LDL-kolesterol düzeyi genellikle 160-330 mg/dL arasında bulunur.



Şekil 3. Endojen Kolesterol Metabolizması



Şekil 4. LDL'nin karaciğer hücre içine alım metabolizması

Heterozigot AH hastalarının anne veya babalarında benzer düzeylerde LDL-kolesterol yüksekliği görülür. LDLRAP1 genindeki heterozigot mutasyonlarda ise hiperkolesterolemi görülmez, anne ve babada LDL-kolesterol düzeyleri normaldir (Şekil 4). Homozigot ailesel hiperkolesterolemi, LDLR, APO ve PCSK9 genlerindeki homozigot veya birleşik heterozigot mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Homozigot ailesel hiperkolesterolemi,

toplumda 1/160-300 bin sıklıkta görülür. En sık olarak homozigot LDLR mutasyonları (1/300 bin), birleşik heterozigot (1/400 bin), sonra homozigot APOB mutasyonları (1/4 milyon) görülür. Bu hastalarda LDL-kolesterol düzeyi 330 mg/dL'nin üzerindedir ve birinci, en geç ikinci dekattan itibaren hiperkolesterolemi ilişkili klinik bulgular görülür. Heterozigot mutasyonları olan hastaların % 3'ünde homozigot hiperkolesterolemide olduğu gibi çok yüksek LDL-kolesterol düzeyleri görülebilmektedir. Homozigot mutasyonu olan hastaların % 50'sinde ise biyokimyasal profil heterozigot hiperkolesterolemi gibi seyretmektedir. İlgili gendeki altta yatan mutasyon kliniğin belirlenmesinde çok önemlidir. LDLRAP1 genindeki homozigot veya birleşik heterozigot mutasyonlarının olduğu durum, ailesel otozomal resesif hiperkolesterolemi olarak isimlendirilir. Bu hastalarda da LDL-kolesterol düzeyleri çok yüksektir ancak ilaç tedavisine çok iyi yanıt verir; bu nedenle nakil ihtiyacı göstermezler [17, 18].

### **Klinik**

Homozigot AH'li hastalarda fizik muayenede 10 yaş altında göz kapaklarında ksantelezma, el parmakları ekstansör yüzeyleri, aşıl tendonu, tibia ön yüzü, bilekler ve diz-dirsek ekstansör yüzeylerinde tüberöz ksantomlar, özellikle aşıl tendonunda olmak üzere tendonlarda subkütan, ağrısız nodüller şeklinde tendinöz ksantomalar görülür [18, 19]. Bu hastalarda aterosklerotik risk yüksektir ve kardiyovasküler komplikasyonlar 10 yaşından önce bile ortaya çıkabilir [18]. Kardiyovasküler hastalık koroner arter hastalığı şeklindedir, erken yaşta koroner arterlerde ve proksimal aortada aterosklerotik plak birikimine yol açar; anjina ve miyokard infarktüsüne sebep olabilir [19]. Valvüler ve supravalvüler aort stenozu gelişen hastalarda ani ölüm meydana gelebilir [1]. Kardiyak hasarı değerlendirmede ekokardiyografi (EKO) ve koroner anjiyografi kullanabilir, hasar oluşan bazı hastalarda kardiyovasküler cerrahi gerekebilir [19].

### **Tanı**

Ksantomların varlığı, çok yüksek LDL-kolesterol düzeyleri (tedavi almayan hastada LDL-kolesterolün 500 mg/dL'nin üzerinde, statin ve ezetimib kullanımına rağmen LDL-kolesterol 300 mg/dL'nin üzerinde olması) ve LDLR, APOB, PCSK9 ve LDLRAP1 genlerindeki homozigot veya birleşik heterozigot mutasyonların gösterilmesi ile tanı konulur [17, 19].

## **Tedavi**

Diyet tedavisi, standart ilaç tedavisi (statinler, ezetimib, safra asit sekestranları) ve lipid aferezi başlangıç tedavileri oluşturur. Lipid aferezi venöz kanın farklı yöntemler ile LDL den arındırılıp dolaşıma geri verilmesi yöntemine dayalı hemodiyalize benzer bir yöntemdir [17]. Homozigot AH'li hastaların büyük çoğunluğu LDLR mutasyonu olan hastalardır ve hastalarda LDLR üretiminin hiç olmadığı veya çok az olduğu ciddi mutasyonlar vardır. Bu tür mutasyonu olan hastalar, statinler, ezetimib, safra asit sekestranları gibi ana etki mekanizması LDLR üzerinden olan tedaviler çok etkili olmamaktadır. Yine LDLR'yi arttıran PCSK9 üzerinden etki gösteren ilaçlar (PCSK9 monoklonal antikoları olan alirocumab, evolocumab, PCSK9 sentezini azaltan inclisiran) da hedef LDL-kolesterol düzeyine ulaşmayı sağlayamazlar. LDLR dışında mekanizmalarla etki gösteren yeni nesil ilaçların (mikrozomal trigliserid transfer protein (MTTP) inhibitörü olan lomitamid ve lipoprotein lipaz enzimini inhibe eden angioprotein-like-3 proteinine karşı monoklonal antikor olan evinacumab) çocukluk çağında halen onaylı kullanımı yoktur ancak çalışmalar devam etmektedir. Bu ilaçlar, homozigot AH'li hastaların tedavisinde umut vadetmektedir.

Homozigot AH'de 40 yıldır kullanılan güvenilir bir yöntem olan lipid aferez yöntemi çocuklarda 1997 yılından itibaren başarıyla kullanılmaktadır. LDL-kolesterolde % 65-70 oranında azalma yapar ve halen çocuklarda en etkili tedavi yöntemidir. Ekstrakorporal yoldan LDL-kolesterolü selektif olarak ayrıştırılarak uzaklaştırır. Üç buçuk yaşın üzerindeki çocuklarda başlanabilir. Beş yaşına kadar başlanması, 8 yaşından sonraya ertelenmemesi önerilmektedir, geç kalınan hastalarda özellikle geri dönüşümü olmayan aort kapağı darlığında ilerleme görülür. Karaciğer nakli kesin tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Özellikle geri dönüşümsüz kardiyak hasar oluşmadan önce yapılması önemlidir. Ömür boyu immunsupresif kullanımı ve nakil sonrası komplikasyonlar düşünülerek öncelikle lipid aferezi denenmeli, ancak uygulanamayan hastalarda karaciğer nakli seçeneği düşünülmelidir. Geri dönüşümsüz kardiyak hasar gelişen hastalarda ise son seçenek karaciğer ve kalp naklidir. Yeni nesil ilaçların çocuklarda halen onaylı, rutin kullanımı yoktur, ilerleyen yıllarda LDLR dışında mekanizmalarla etki eden ilaçlar karaciğer nakli gerekliliğini ortadan kaldırabilir [1, 17].

### **2.3.4. Primer Hiperoksalüri (PH)**

Oksalat üretiminin endojen olarak artmasından kaynaklanan bu hastalığın üç tipi vardır [1]. Hastaların %80'i Tip 1'dir [20].



### **Primer Hiperoksalüri Tip 1**

Karaciğere özgü peroksizomal alanin glioksalat aminotransferaz eksikliğine bağlı otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. AGXT genindeki mutasyonlar sonucu görülür [21]. Primer hiperoksalüri tip 1'de primer metabolik yolak ana olarak karaciğerdedir, ancak karaciğer etkilenmesi görülmeden diğer sistem tutulumları görülür. Endojen oksalat üretimi artmıştır. Oksalatın ana atılım yolu böbrekler olduğu için renal oksalat atılımı artar, sonucunda böbreklerde kalsiyum oksalat taşları, böbrek dışı organlarda (kalp, kemik, kemik iliği, deri, göz, sinir sistemi ve damarlar) oksalat birikimi olur ve hastalığın mortalitesinden sorumlu olan son dönem böbrek hasarı gelişir [21-23].

### **Klinik**

Nefrokalsinozise sekonder nefrolitiazis ve sistemik tutulumun da var olduğu son dönem böbrek hasarı görülür [11].

### **Tanı**

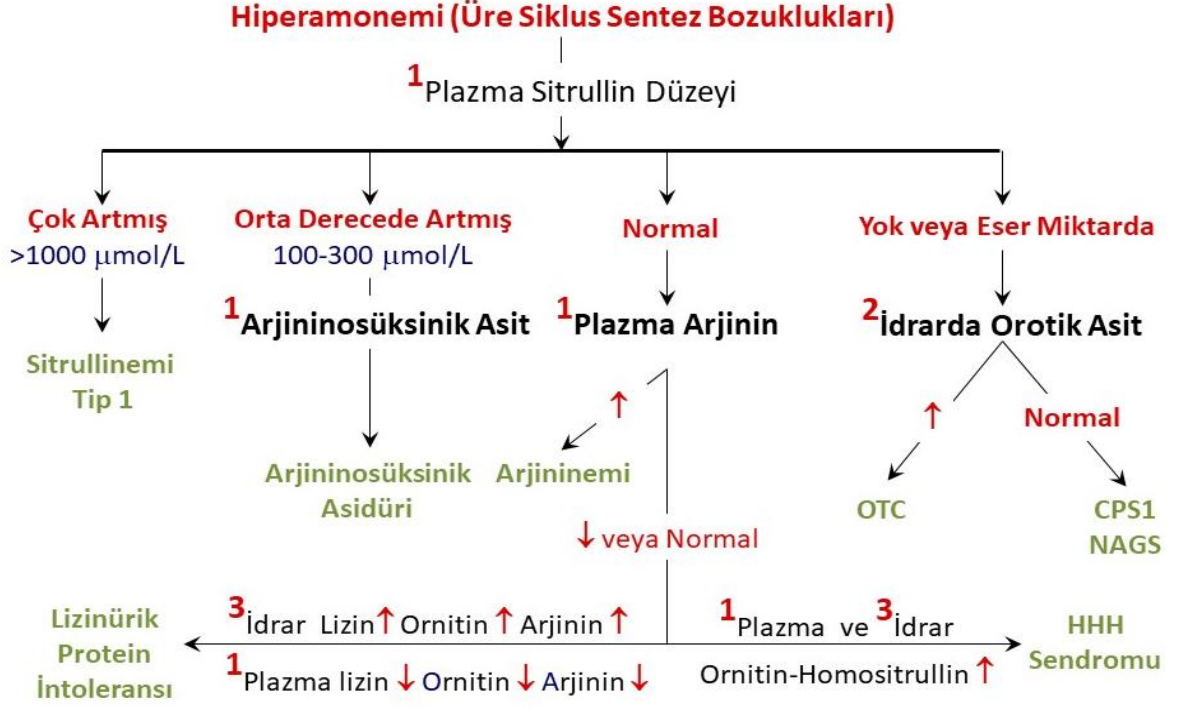
Klinik şüphe sonrası alınan idrar oksalat/kreatinin oranı, genetik testler ve karaciğer dokusunda enzim aktivitesi ölçülmesi ile tanı konulur [11].

### **Tedavi**

Hidrasyon, pridoksin, sitrat takviyesi, diyet tedavisi ve diyaliz böbreklerde oksalat atılımını azaltır ancak nefrolitiazis ile böbrek hasarı tamamen önlenemez [11, 20]. Bu nedenle kesin tedavisi karaciğer naklidir, özellikle hastalarda son dönem böbrek hasarı gelişmeden yapılan karaciğer nakli veya böbrek yetmezliği gelişen hastalarda kombine karaciğer ve böbrek nakli önerilir. Çünkü diyaliz yöntemleri böbrek hasarının ilerlemesini durdurmamaktadır [20, 22].

### **2.3.5. Üre Döngüsü Bozuklukları (ÜDB)**

Üre döngüsü bozukluklarında ana fizyopatolojik olay plazma amonyak düzeyindeki artıştır (hiperamonemi). Amonyak santral sinir sistemi için bilinen en toksik moleküllerden birisidir. Amonyak esas olarak, proteinlerin yıkımı sonucu ortaya çıkan aminoasitlerin  $\alpha$ -amino azotunun deaminasyonundan kaynaklanmaktadır. Amonyakın vücuttan uzaklaştırılmasının en önemli yolu karaciğerde üreye dönüştürülmesidir. Karaciğerde amonyağın üreye dönüşümünü sağlayan metabolik yolaktaki kusurlar sonucu ortaya çıkan bu hastalık grubu nadir görülen metabolik hastalıklardandır [24]. ABD'de 35.000 canlı doğumda bir görülür [24, 25].



Şekil 5. Üre döngüsü bozukluklarının ayırıcı tanısı

HHH: hiperamonemi-hiperornitinemi-homositrüllinüri sendromu, OTC: ornitin transkarbamilaz, CPS: karbamilfosfat sentetaz, NAGS: N-asetilglutamat sentetaz. 1: plazma amino asit analizi, 2: idrar organik asit asit analizi, 3: idrar amino asit analizi)

Tablo 3. Üre döngüsü bozuklukları [1]

Hastalık	Lokasyon	Gen	Kalıtım
Arjininosüksinat liyaz eksikliği	7q11.21	ASL	OR
Ornitin transkarbamilaz eksikliği	Xp11.4	OTC	X'e bağlı
Karbamoil fosfat sentetaz eksikliği	2q34	CPS1	OR
Arjininosüksinik asit sentetaz eksikliği (Sitrüllinemi Tip 1)	9q34.11	ASS1	OR
N-asetilglutamat sentetaz eksikliği	17q21.31	NAGS	OR
Arjinaz eksikliği (arjininemi)	6q23.2	ARG1	OR
Hiperamonemi-hiperornitinemi-homositrüllinüri (HHH) sendromu	13q14.11	SLC25A15	OR
Sitrüllinemi Tip 2	7q21.3	SLC25A13	OR
Lizinürik protein intoleransı	14q11.2	SLC7A7	OR

Eksiklikleri üre döngü bozukluğuna yol açan enzimler, karbamoil fosfat sentetaz-1 (CPS-1), ornitin transkarbomilaz (OTC), arjininosüksinat sentetaz (ASS), arjininosüksinat liyaz (ASL), arjinaz-1 (ARG-1) ve CPS-1'in kofaktörü olan N-asetil glutamatın sentezini sağlayan enzim olan N-asetilglutamat sentaz (NAGS)'dir [24, 26]. CPS1, OTC ve NAGS enzimlerinin bulunduğu basamaklar mitokondride gerçekleşirken sonraki basamaklar sitozolde gerçekleşir. Bunun dışında hiperamonemi ile seyreden iki taşıyıcı protein eksikliği vardır: katyonik amino asit taşıyıcısı olan SLC7A7 taşıyıcı protein eksikliği sonucu görülen lizinürik protein intoleransı ve mitokondriyal ornitin taşınmasını sağlayan SLC25A15 taşıyıcı protein eksikliği sonucu görülen hiperornitinemi, hiperamonemi ve homositrullinemi (HHH) sendromu (Şekil 5). Tablo 3'te gösterildiği üzere X'e bağlı kalıtılan OTC eksikliği hariç diğerleri otozomal resesif kalıtılır; bu grup hastalıkların en sık görüleni OTC eksikliğidir [24-26].

Beyin dokusunda karbamilfosfat sentetaz ve ornitin transkarbamilaz enzimleri yoktur ve bu nedenle beyin dokusu amonyakı üreye çeviremez. Beyindeki amonyakın çoğu glutamin sentetaz enzimi tarafından glutamine çevrilir. Hem normal hem de hiperamonemik durumlarda glutamin sentetaz beyinde amonyakın uzaklaştırılmasında en belirgin yoldur. İmmunohistokimyasal çalışmalar glutamin sentetaz reaksiyonunun hemen hemen tamamen astrositlere sınırlı olduğunu göstermektedir, bu nedenle beyinde amonyak detoksifikasyonundan ana olarak astrositler sorumludur. Hiperamonemi nedeniyle glutaminin astrositlerde aşırı birikimi osmotik etki yaratır ve astrositlerin şişmesine, dolayısıyla beyin ödemi, intrakraniyal hipertansiyon ve beyin herniasyonuna neden olur. Üre siklusunda proksimal enzimlerdeki bozukluklar (CPS, OTC) daha ciddi seyirli ve tedaviye daha dirençlidirler. Enzim eksikliğinin derecesi de klinik bulguların ortaya çıkışını ve ciddiyetini belirler. Enzim aktivitesinin hiç olmadığı durumlar en ciddi klinik tabloyu oluşturmaktadırlar ve genellikle hayatın ilk haftası içerisinde hiperamonyemik komayla ortaya çıkmaktadırlar. Üre döngüsü bozukluklarında ana fizyopatolojik olay, hiperamonyemi nedeniyle ölümlü sonuçlanabilen sitotoksik beyin ödemi, geri dönüşümsüz santral sinir sistemi hasarıdır [27, 28].

Doğumda tamamen normal olan yenidoğanda beslenmeye başlamasıyla gün veya günler içerisinde beslenme güçlüğü, sonra kusma, daha sonra da uykuya meyil, letarji ve hipotoni gelişir. Bu dönemde amonyakın solunum merkezini uyarmasıyla hiperventilasyon gelişebilir. Hastalarda bu bulgularla sepsis düşünülür ve enfeksiyona ait bulgu saptanamaz. Hepatomegali, karaciğer enzimlerinde hafif artış ve koagülopati gelişebilir Tedavi

edilmeyen hastalarda tremor, konvülziyonlar, apne, koma ve intrakranial basınç artışı ve ölüm gelişir. Rezidüel enzim aktivitesinin daha fazla olduğu parsiyel enzim eksikliği gösteren hastalarda klinik bulgular daha sonraki yaşlarda hatta yetişkin yaşlarda rekürren hiperamonemi ataklarıyla ortaya çıkabilir. Bu hastalarda hiperamonemi daha az ciddidir, klinik bulgular enzim eksikliğinin tipine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Aşırı protein alımı ya da enfeksiyöz hastalık sırasında iştah kaybı, siklik kusma atakları, letarji ve davranış bozuklukları, hafif hepatomegali, akut ataksi, irritabilite, hiperaktivite, uyku bozuklukları, bilişsel işlev bozuklukları, psikoz, delüzyonlar, halüsinasyonlar şeklinde ortaya çıkabilir. Beyin MR tetkikinde nonspesifik beyin atrofisi (mikrosefali) ve/veya beyaz cevher tutulumu, EEG'de (elektroensefalografi) yavaş dalga paternleri görülebilir [29-31].

Bazı üre döngüsü bozukluklarında hiperamonemi bulgularına ilaveten daha spesifik klinik bulgular oluşabilir. Arjininemide progresif spastik displeji veya kuadripleji ile birlikte irritabilite artışı, kas tonusu artışı, konvülziyonlar, ataksi, tremor, koreatetosis, disartri, bulguları görülür. HHH sendromunda retinal pigmentasyon, korioretinal kalınlaşma ve progresif spastik displeji rapor edilmiştir. Lizinürik protein intoleransında ise interstisyel pnömoni, pulmoner alveolar proteinozis, glomerulonefrit, böbrek yetmezliği, osteoporoz ve hemofagositik sendrom, trichorrhezis nodosa (fajil saç) gibi multisistemik tutulum görülür. Arjininosüksinik asidüride ve sitrullinemi tip 1'de arjinin eksikliğine bağlı gelişen ve trichorrhezis nodosa (fajil saç) olarak adlandırılan nodüler, kırılğan, zayıf pigmente saçlar görülebilir. Arjininemi ve arjininosüksidüride arjininosüksinik asidin karaciğer üzerindeki toksik etkileri nedeniyle karaciğer fibrozisi ve siroz görülebilir. OTC eksikliği olan heterozigot kadınlar da X-inaktivasyonu sonucu hiperamonemi atakları geliştirebilmektedirler [29, 30].

### **Tanı**

Üre döngüsü bozukluklarında sentezi bozulduğu için kan üre düzeyi düşük bulunabilir ancak hastalarda kusma ve dehidratasyon nedeniyle normal de bulunabilir. Yine amonyakın solunum merkezini uyarması sonucunda ilk evrelerde solunumsal alkaloz görülebilir ancak yine hastalarda kusma ve sonucunda dehidratasyon gelişince solunumsal alkaloz düzelir ve hatta hafif metabolik asidoz gelişebilir. Üre döngü bozukluklarında ana biyokimyasal bulgu plazma amonyak düzeylerindeki artıştır. Kan amonyak düzeyi yenidoğanlarda, özellikle de prematür yenidoğanlarda diğer yaş gruplarına göre biraz daha yüksektir (term yenidoğan <110 µmol/L, prematürlerde <150 µmol/L). Yenidoğan döneminden sonra 80 µmol/L'nin üzerindeki amonyak düzeyi yüksek (hiperamonemi) olarak kabul edilir. İki yüz µmol/L nin

üzerindeki değerlerin ancak yarısı metabolik hastalıktır. Yüksek değerlerin yarısı kan örneğinin uygunsuz alımı, taşınması gibi preanalitik artefaktlara bağlıdır; ancak 200 µmol/L nin üzerindeki değerler elde edilirse, aksi ispat edilinceye kadar metabolik hastalık kabul edilerek ikinci bir kan örneği çalışılması gereklidir. Amonyak düzeyi 500 µmol/L nin üzerinde ise metabolik hastalık lehinedir. Hem normal hem de hiperamonemik durumlarda glutamin sentetaz beyinde amonyakın uzaklaştırılmasında en belirgin yol olması nedeniyle hiperamoneminin nedeninden bağımsız olarak plazma glutamin düzeyleri yüksek bulunur; ancak hiperamoneminin ayırıcı tanısında kullanılmaz. Hiperamonemi saptanan bir hastada üre döngü bozukluklarının hiperamonemi ile seyreden diğer metabolik hastalıklardan (organik asidemiler, yağ asidi oksidasyon bozuklukları, pirüvat karboksilaz eksikliği gibi) ayırıcı tanısının yapılması gereklidir. Bu nedenle plazma amino asit analizi, kan karnitin-açilkarnitin analizi ve idrar organik asit analizi gibi incelemeler kullanılır. Üre döngüsü bozukluklarının da hangi tipi olduğunun ayırt edilmesi tedavisinin planlanmasında ve hastalığa özgün tedavinin başlanmasında önemlidir. Üre döngü bozukluklarının ayırıcı tanısında yine plazma ve idrar amino asit analizi, kan karnitin açilkarnitin analizi ve idrar organik asit analizi kullanılır [32].

### **Tedavi**

Hiperamonemi ataklarında amonyak oluşumunu azaltmak için protein alımı kesilir, katabolizmayı baskılamak için yüksek glukoz infüzyonu ve lipid desteği verilir, tedaviye rağmen amonyak düzeyi 500 µmol/L üzerindeyse diyaliz uygulanır. Düşük proteinli diyet, esansiyel aminoasit ve arjinin desteği, amonyak oluşumunu azaltan ilaçlar (sodyum benzoat, sodyum fenilbütürat) idame tedaviyi oluşturur. Epileptik nöbetlerin tedavisi için antiepileptikler, hipertansiyon tedavisi uygulanır. Kötü metabolik kontrolü ve kronik karaciğer hastalığı gelişen hastalarda; özellikle geri dönüşümsüz beyin hasarı oluşmadan yapılan karaciğer nakli hayat kurtarıcıdır. Henüz çalışmalar devam etmekle birlikte kök hücre ve gen tedavileri gelecekte uygulanabilir [24, 29, 31].

### **Arjininosüksinat liyaz Eksikliği (Arjinosüksinik asidüri)**

İlk olarak 1958 yılında tanımlanan hastalık, ikinci sıklıkta görülen üre döngüsü bozukluğudur. 7q11.21 kromozomda yer alan *ASL* gen defektinden kaynaklanır ve *ASL* enzim eksikliği sonucunda arjinosüksinik asit birikimi meydana gelir [30, 31].

Nörokognitif bozukluklar, Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), öğrenme güçlüğü, mental retardasyon, hepatomegali, karaciğer enzim yüksekliği, ilerleyici karaciğer

fibrozisi (arjinosüksinit asitin hepatositlere toksik etki yapması sonucu), hipertansiyon, elektrolit imbalansı, trichorrhaxis nodosa, parsiyel alopesi, ataksi hastalığının bulgularındandır. Plazma ve idrar aminoasit analizi (plazma sitrüllin yüksekliği, vücut sıvılarında arjinosüksinik asit varlığı), enzim aktivite ölçümü, *ASL* gen dizi analizi ile tanı konur [30, 31].

### **Ornitin transkarbamilaz (OTC) eksikliği**

Mitokondrial bir enzim olan ve karbamoil fosfat ve ornitinden sitrüllin oluşumundan sorumlu OTC enzimini kodlayan Xp21.1 gen lokasyonunda bulunan *OTC* gen mutasyonu sonucunda oluşan bir hastalıktır [32, 33].

Kanda glutamin artışı, sitrüllin düşüklüğü ve idrarda orotik asit artışı saptanır. Özellikle glutaminin intraserebral birikimi ensefalopatiden sorumludur. Hiperamonyemi irritabilite, epileptik nöbet, kusma, psikolojik değişiklikler, uyku halinden komaya kadar varabilen semptomlara neden olur ve santral sinir sistemi etkilenir. Eğer hiperamonyemi sürekli devam ederse santral sinir sistemindeki bu hasarlar geri dönüşümsüz düzeye varır ve mental motor retardasyon meydana gelir [32]. Enfeksiyon, yüksek proteinli diyet, steroid tedavisi ve katabolizmayı artıran durumlar atakları tetikleyebilir [33].

TMS (tandem mass spektrometri), idrar aminoasit analizi, gen dizi analizi ile tanı konur.

### **Karbamoil fosfat sentetaz eksikliği**

Üre döngüsünün ilk basamağı olan amonyaktan karbamoil fosfat oluşumunu sağlayan bu enzimin, kromozom 2q35'te kodlanan *CPS-1* gen mutasyonu sonucu eksikliği diğer üre döngüsü bozukluklarına benzer klinik ve semptomlar oluşturur [34].

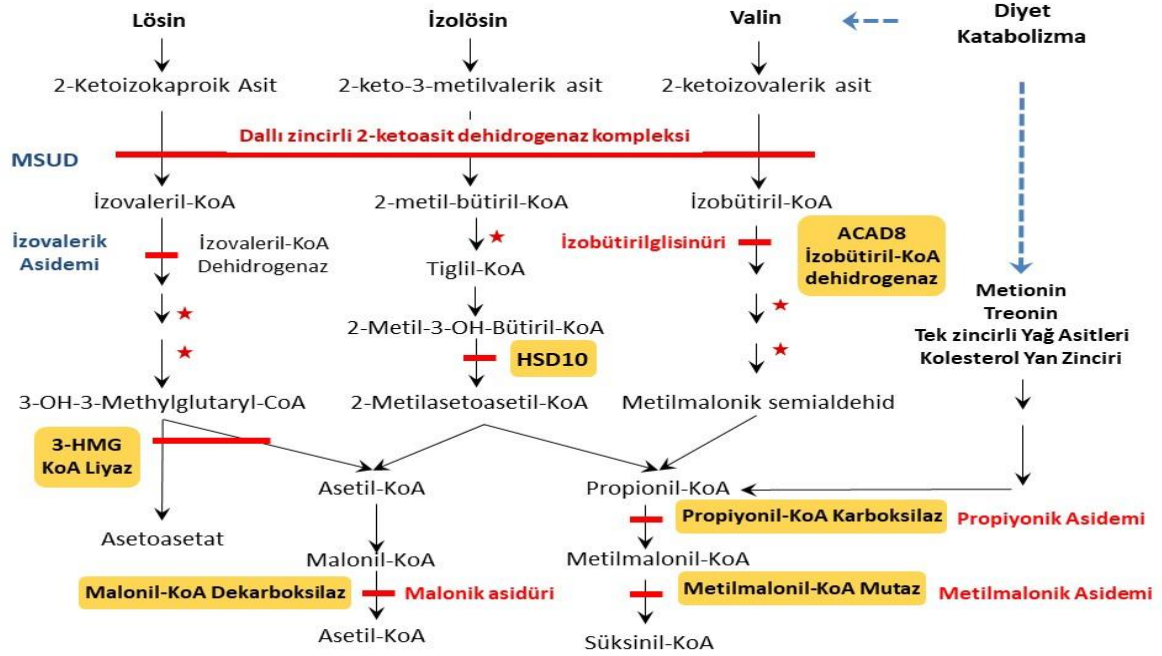
Erken başlangıçlı tipi ve ataklar sırasında hiperamonyemi semptomları her ne kadar şiddetli olsa da geç başlangıçlı tip hastalar ataklar arasında normal olabilir veya subklinik hiperamonyemi kliniği gösterebilir. Kanda glutamin ve alanin yüksekliği, sitrüllin düşüklüğü ve idrarda orotik asit yokluğu tanısal biyokimyasal testlerdir; genetik dizi analizi ile kesin tanı konur [1, 34].

### **Arjininosüksinik asit sentetaz eksikliği ( Sitrüllinemi Tip 1)**

Sitrüllin ve aspartattan argininosüksinik asit oluşumundan sorumlu enzimi kodlayan *ASS1* genindeki defektler sonucu ortaya çıkan bu hastalıkta plazma sitrüllin düzeyi yüksektir. Ayrıca kanda glutamin ve amonyak yüksekliği, idrarda ise orotik asit yükselir. Biyokimyasal testler, enzim çalışması ve mutasyon analizi gibi yöntemlerle tanı konur [1, 35].

Klasik neonatal başlangıçlı tip, geç başlangıçlı tip, asemptomatik ve gebelik veya postpartum dönemde çıkan tip olmak üzere 4 ayrı alt tipi vardır [35].

### 2.3.6. Organik Asidemiler



Şekil 6. Dallı zincirli amino asit yıkım yolağı ve sık görülen organik asidemiler

Organik asidemiler, çoğunlukla amino asitlerin ve özellikle dallı zincirli amino asitlerin (lösin, izolösin ve valin) ve yağ asitlerinin yıkım yolağındaki enzim eksiklikleri sonucu spesifik organik asit birikimi ve idrarla atılımı ile karakterize hastalıklardır (Şekil 6). Dallı zincirli amino asitlerin yıkım yolağında 17 kadar organik asidemi tanımlanmıştır, bunlardan en sık görülenler metilmalonik asidemi, propiyonik asidemi ve izovalerik asidemidir. Bu hastalıklarda ana tanı koydurucu bulgu idrar organik asit analizinde özgül organik asit atımları olduğu için organik asidüriler, örneğin metilmalonik asidüri gibi, olarak da bilinirler. Dallı zincirli amino asitlerden izolösin ve valin ayrıca metionin, treonin, tek sayılı karbon içeren yağ asitleri ve kolesterol yan zincirinin yıkım yolağı bozuklukları olan propiyonik asidemi ve metilmalonik asidemide organ transplantasyonu bir tedavi seçeneğı olarak kullanılmaktadır [1, 36]. Bu bölümde çalışmamızda yer alan bu iki organik asidemi tartışacağız.

## **Propiyonik Asidemi (PA)**

İzolösin, valin, metionin, treonin, tek sayılı karbon içeren yağ asitleri ve kolesterol yan zincirinin yıkım yolağı olan propiyonat yolağında propiyonil-KoA'dan metilmalonil-KoA oluşumunu sağlayan biyotin bağımlı bir enzim olan propiyonil-KoA karboksilaz eksikliği sonucu oluşan bir organik asidemidir [1, 36, 37]. Otozomal resesif kalıtılır ve insidansı yaklaşık olarak 100.000'de 1 olarak rapor edilmiştir. Propiyonil-KoA karboksilaz enzimi alfa- ve beta- olmak üzere iki alt birimden oluşur. Alfa-alt birimi kodlayan gen (PCCA) kromozom 13q32'de, beta-alt birimini kodlayan gen (PCCB) kromozom 3q13.3'te bulunur. Her iki alt-birim eksikliği de aynı klinik tabloya neden olur [1, 37].

## **Klinik**

Çoğunlukla yenidoğan başlangıçlıdır, nadiren çocukluk ve ergenlik dönemi başlangıçlı daha hafif tipleri de görülmektedir. Erken başlangıçlı olanlarda, klinik bulgular büyük çoğunlukla ilk bir hafta içerisinde ortaya çıkar. Sağlıklı görünen yenidoğanda beslenmenin başlamasıyla toksik organik asitler birikmeye başlar, mitokondriyal işlev bozukluğu gelişir, emme güçlüğü, kusma, uykuya meyil, letarji, hipotoni gibi akut ensefalopati bulguları, metabolik asidoza bağlı olarak kussmaul solunumu gelişir, tanı konulup tedavi edilmez ise ciddi metabolik asidoz, hiperamonemi ve koma gelişerek hasta çoğunlukla kaybedilir. Bazı hastalarda belirgin metabolik asidoz gelişmeden ciddi hiperamonyemiye bağlı akut ensefalopati de görülebilmektedir. Propiyonik asidemilerde ana tanı koydurucu bulgu olmamakla birlikte hafif fasiyal dismorfizm bulguları (yüksek alın, geniş burun kökü, epikantal katlantılar, uzun ve düz filtrum gibi) da rapor edilmiştir. Erken başlangıçlı olup tanı konularak tedavi başlanan veya daha geç başlangıçlı propiyonik asidemili hastalar, yüksek protein alımı ve enfeksiyon, kusma, dehidratasyon, beslenme bozukluğu gibi katabolik süreçlerde metabolik asidoz, ketoasidoz ve hiperamoneminin eşlik ettiği akut tekrarlayıcı ataklarla gelebilir. Akut atakların ciddiyeti, sıklığı, akut bozulma anında uygun ve yeterli tedavi, takipte tedaviye uyum gibi birçok faktör hastada gelişecek kronik bulguları belirler. Santral sinir sisteminin etkilenmesine bağlı olarak miyelinizasyonda gecikme, demiyelinizasyon, serebral atrofi, bazal ganglion hasarı gibi ciddi etkilenmelere bağlı olarak psikomotor retardasyon, gövdede hipotoni, ekstremitelerde spastisite, distoni gibi hareket bozuklukları gelişir. Optik sinir atrofisi, işitme kaybı, kardiyomiyopati, dermatit, immun yetmezlik ve osteopeni gibi multisistemik tutulumlar eşlik edebilir [1, 38, 39]. Yine benzer nedenlere bağlı olarak hastaların bir kısmında ise dilate veya hipertrofik kardiyomiyopati (DKMP veya HKMP), uzun QT sendromu gibi kardiyolojik sorunlar gelişebilir [1, 36, 37].



## **Tanı**

Akut ataklarda artmış anyon açıklı metabolik asidoz, ketozis, hipoglisemi, hiperamonemi ve laktik asidoz temel bulgular olmakla birlikte nötropeni, trombositopeni gibi kemik iliği baskılanması bulguları ve elektrolit bozuklukları da görülür. Organik asidemi düşündüren artmış anyon açıklı metabolik asidozlu bir hastada plazma amino asit analizinde glisin artışı, kan karnitin-açilkarnitin analizinde C0-serbest karnitin ve total karnitinlerde düşüklük, C3-propionil karnitinde yükseklik; idrar organik asit analizinde 3-hidroksi propiyonik asit, propionilglisin, metil sitrat ve tigliglisin, atılımının gösterilmesiyle propiyonik asidemi tanısı konulur. Kesin tanı enzim aktivitesi ölçülerek veya son yıllarda daha çok tercih edilen bir seçenek olarak *PCCA* ve *PCCB* genlerinin dizi analizinde bialelik patojenik mutasyonun gösterilmesiyle konur [1, 36, 37].

## **Tedavi**

Akut atak tedavisi, ana olarak protein alımının kesilmesi, metabolik asidozun ve hiperamoneminin tedavisi, katabolizmanın uygun sıvılar verilerek baskılanması, kofaktör olarak biyotin ve organik asitleri uzaklaştırmaya yönelik intravenöz L-karnitin tedavisinden oluşur. Bu tedavilere zamanında uygun yanıt vermeyen, ağır metabolik asidozu ve hiperamonemisi devam eden hastalarda amonyakın ve toksik organik asitlerin acilen uzaklaştırılması için diyaliz (periton diyaliz, daha uygunu devamlı veno-venöz hemodiyafiltrasyon) yapılması gerekir. Metabolik asidozun, hiperamoneminin ve ketoneminin düzelmesi ile birlikte düşük doğal proteinli diyet, izolösin, valin, metionin ve treonin içermeyen özel amino asit formulları başlanır. Uzun dönemde hastaların beslenmesine doğal proteinden kısıtlı diyet ve özel formula mamalar ile devam edilir, barsak florasının ürettiği propiyonat yolağı ürünlerini azaltmak için metranidazol, ikincil karnitin eksikliğinin engellenmesi ve organik asitlerin uzaklaştırılmasındaki rolü nedeniyle L-karnitin ve kofaktör olarak biyotin desteği per oral yolla kullanılır. Tedaviye uyum sağlayamayan, tekrarlayıcı akut atakları olan kötü metabolik kontrolün olduğu veya özellikle dilate kardiyomiyopati gelişen hastalarda karaciğer nakli uygulanmaktadır. PA'da izole karaciğer nakli ile düşük proteinli diyet ihtiyacı ortadan kalkar, akut metabolik bozulma ve hiperamonemi atakları büyük ölçüde azalır, nörolojik ve bilişsel işlev gelişimi stabilize olur. Transplastasyona rağmen bazı hastalarda akut atak sıklığının ve ciddiyetinin azalmasına karşın devam ettiği ve bazal ganglia tutulumunun geliştiği rapor edilmiştir. Karaciğer nakli sonrasında kardiyomiyopatinin kendiliğinden düzeldiği vakalar da görülmüştür. [1, 36, 37].

### Metilmalonik Asidemi (MMA)

İnsidansı toplumdan topluma farklılık göstermekle beraber 1/48 000 ile 1/80 000 arasında değişiklik göstermektedir. Sıklığı tam olarak bilinmemekle beraber ülkemizde organik asidemiler içerisinde en sık görüleni metilmalonik asidemidir. Metilmalonik asidemi, izolösin, valin, metiyonin, treonin, tek sayılı karbon içeren yağ asitleri ve kolesterol yan zincirinin katabolik yolağında metilmalonil-KoA'nın süksinil-KoA'ya dönüşümünü sağlayan metilmalonil-KoA mutaz enzimi veya bu enzimin kofaktörü olan adenzilkobalaminin sentez veya transportundaki bozukluklardan kaynaklanır. Genetik olarak heterojen ancak klinik ve laboratuvar olarak homojen, otozomal resesif geçiş gösteren bir grup organik asidemidir. Metilmalonik asidemiler, homosistein artışının olmadığı izole metilmalonik asidemi/asidüri ile karakterizedir. Metilmalonil-KoA mutaz enzimi, *MMUT* geni tarafından kodlanır ve kofaktör olarak vitamin B12'nin aktif bir formu olan adenzilkobalamin (AdoCbl) kullanır. Kofaktör AdoCbl'in sentez ve transportuyla ilişkili ve izole metilmalonik asidüri ile seyreden üç hastalık (Cbl D tip 2 varyantı MMA, vitamin B12 yanıtı CblA tipi MMA, vitamin B12 yanıtı, CblB tipi MMA) tanımlanmıştır (Tablo 4). Propiyonil-KoA'dan oluşan D-metilmalonik asidi, L-metilmalonik aside dönüştüren metilmalonil-KoA epimeraz eksikliğinde daha hafif metilmalonik asidüri kliniği görülmüştür [1, 38].

**Tablo 4.** Metilmalonik asidemilerin (MMA) sınıflandırması

Bozukluk	Gen Sembolü	Kromozom	Omim No
Metilmalonil-CoA mutaz eksikliği	MUT	6p21-p12	251000
Vitamin B12 yanıtı, CblA tipi MMA	MMAA	4q31	251100
Vitamin B12 yanıtı, CblB tipi MMA	MMAB	12q24	251110
Cbl D tip 2 varyantı MMA	MMADHC	2q23.2	277410
Metilmalonil-KoA epimeraz eksikliği	MCEE	2p13.3	251120

### Klinik

Metilmalonik asideminin klinik bulguları propiyonik asidemi ile benzer şekilde yenidoğan döneminde çoğunlukla ilk 2 hafta içerisinde anyon açığının arttığı metabolik ketoasidoz ve bazen de hiperamoneminin eşlik ettiği akut ensefalopati şeklinde ortaya çıkar. Daha geç başlangıçlı metilmalonik asidemili hastalar, yüksek protein alımı ve enfeksiyon, kusma, dehidratasyon, beslenme bozukluğu gibi katabolik süreçlerde metabolik asidoz, ketoasidoz ve hiperamoneminin eşlik ettiği akut tekrarlayıcı ataklarla gelebilir. Yine benzer şekilde akut atak sıklığı ve ciddiyeti, uygun ve yeterli tedavi uygulanıp uygulanmamasına gibi birçok

faktör hastada gelişecek santral sinir sistemini belirler. Santral sinir sisteminde miyelinizasyonda gecikme, demiyelinizasyon, serebral atrofi, bazal ganglion hasarı gibi ciddi etkilenmelere bağlı olarak psikomotor retardasyon, gövdede hipotoni, ekstremitelerde spastisite, distoni gibi hareket bozuklukları gelişir. Optik sinir atrofi, işitme kaybı, kardiyomiyopati, dermatit, immun yetmezlik ve osteopeni gibi multisistemik tutulumlar eşlik edebilir. Metilmalonik asidemide propiyonik asidemiden farklı olarak tubülointerstisyel nefrit ve kronik böbrek yetmezliği gelişir ve genellikle 10 yaşından büyük çocuklarda görülür. Bu hastalarda ayrıca akut metabolik bozulma dönemlerinde renal tubülopatiye bağlı renal tubüler asidoz gelişebilir [1, 38, 39].

### **Tanı**

Akut ataklarda artmış anyon açıklı metabolik asidoz, ketozis, hipoglisemi veya hiperglisemi, hiperamonemi ve laktik asidoz temel bulgular olmakla birlikte anemi, nötropeni, trombositopeni gibi kemik iliği baskılanması bulguları ve hipokalsemi de görülebilir. Organik asidemi düşündürülen artmış anyon açıklı metabolik asidozlu bir hastada plazma amino asit analizinde glisin artışı, kan karnitin-açilkarnitin analizinde C0-serbest karnitin ve total karnitinlerde düşüklük, C3-propiyonil karnitinde yükseklik; idrar organik asit analizinde yüksek miktarda metilmalonik asit atılımı ile birlikte 3-hidroksi propiyonik asit, propiyonilglisin, metil sitrat ve tigliglisin, atılımının gösterilmesiyle metilmalonik asidemi tanısı konulur. Kesin tanı enzim aktivitesi ölçülerek veya son yıllarda daha çok tercih edilen bir seçenek olarak MMUT, MMAA ve MMAB genlerinin dizi analizinde bialelik patojenik mutasyonun gösterilmesiyle konur [1, 36, 37]. Bu genlerde sorun saptanmadığı durumlarda daha nadir görülen MMADHC ve MCEE genlerinde dizi analizi yapılabilir [1, 38, 39].

### **Tedavi**

Metilmalonik asidemide gerek akut metabolik atak dönemleri ve gerekse izlemde propiyonik asidemiye benzer şekilde protein alımı kesilir, parenteral sıvı, kalori ve bikarbonat desteği ve karnitin başlanır, amonyak uzaklaştırıcı ajanlar ve diyaliz yöntemleri ile hiperamonyemi düzeltilir. Kofaktör olarak vitamin B12 kullanılır. Uzun dönemde hastaların beslenmesine doğal proteinden kısıtlı diyet ve özel formula mamalar ile devam edilir, barsak florasının ürettiği propiyonat yolağı ürünlerini azaltmak için metranidazol, ikincil karnitin eksikliğinin engellenmesi ve organik asitlerin uzaklaştırılmasındaki rolü nedeniyle L-karnitin per oral ve kofaktör olarak vitamin B12 desteği per oral veya intramüsküler yolla kullanılır. Kötü metabolik kontrollü hastaların tedavisinde tek başına karaciğer nakli; son dönem böbrek hasarı gelişen hastalarda ise kombine karaciğer ve böbrek nakli uygulanır. MMA'da da

PA'ya benzer olarak izole karaciğer nakli ile düşük proteinli diyet ihtiyacı ortadan kalkar, akut metabolik bozulma ve hiperamonemi atakları büyük ölçüde azalır, nörolojik ve bilişsel işlev gelişimi stabilize olur. Transplantasyona rağmen bazı hastalarda akut atak sıklığının ve ciddiyetinin azalmasına karşın devam ettiği ve bazal ganglia tutulumunun geliştiği rapor edilmiştir [1, 39, 40].

### **2.3.7. DGUOK ( deoksiguanozin kinaz) Eksikliği**

Mitokondriyal DNA deplezyon sendromlarının bir kısmında hepatoserebral sendrom bulguları görülür, deoksiguanozin kinaz (DGUOK) eksikliği de bu grupta bulunur ve mitokondriyal DNA deplezyon sendromu tip 3, hepatoserebral tip olarak bilinir. *DGUOK* geni kromozom 2p13.1'de bulunur. Mitokondriyal DNA tarafından kodlanan deoksiguanozin ve deoksiadenozinin fosforilasyonunda görevli olan DGUOK enziminin eksikliği otozomal resesif geçişli nadir görülen metabolik bir hastalıktır [41-43].

#### **Klinik**

Bu enzim eksikliği mitokondriyal solunum zincirinin tüm birimlerinde bozulmaya yol açarak özellikle karaciğer ve nörolojik sistem bulgularına yol açar [41, 42]. Yenidoğan başlangıçlı multisistemik hastalık ve izole karaciğer hastalığı olarak adlandırılan 2 formu vardır [43]. Daha sık görülen multisistemik hastalık tipi, yenidoğan döneminde hepatomegali, sarılık, karaciğer transaminazlarında artış, asit, koagulopati gibi karaciğer tutulumu bulgularına mental-motor retardasyon, hipotoni, nistagmus gibi nörolojik sistem tutulumu bulguları eşlik eder. İzole karaciğer hastalığında ise infant ve erken çocukluk döneminde özellikle viral bir enfeksiyon ile tetiklenen karaciğer yetmezliği şeklinde bulgu verir [43]. Literatürde HSK gelişen vakalar da vardır [41].

#### **Tanı**

Nörolojik bulgular ve laktat yüksekliği klinikte bu hastalıktan şüphelenmek için önemli ipuçlarıdır [41]. ALT, AST yüksekliği, hipoglisemi, laktat artışı biyokimyasal bulgulardır. GGT, AFP ve ferritin düzeylerinde artış olabilir. Hastaların çoğunda plazma tirozin düzeyi yüksektir ancak bu bulguların hiçbiri hastalık için spesifik değildir; bu nedenle ayırıcı tanıda tirozinemi tip 1, neonatal hemokromatozis, konjenital glikolizasyon defektleri, galaktozemi gibi hastalıklar yer alır [43, 44]. Mikroveziküler steatoz, siroz, fibrozis, kolestaz, HSK karaciğer biyopsisinde görülebilecek bulgulardır [41, 43, 44]. Beyin MR genellikle normal olmakla birlikte beyaz cevher ve globus pallidus lezyonları ve MR spektroskopide laktat piki saptanabilir. Kesin tanı genetik inceleme ile konur [41, 44].

## **Tedavi**

Hastaların izleminde hipogliseminin önlenmesi, kronik karaciğer yetmezliğinin tedavi edilmesi gereklidir. Hastalığın prognozu kötü olduğu için hastaların çoğu yaşamın ilk yılında hayatını kaybeder. Karaciğer nakli bu hastalıkta tedavi seçeneğidir. DGUOK eksikliğinde son dönem karaciğer yetmezliğinin olması hastadaki nörolojik ve diğer sistem tutulumlarını maskeleyebilir. Nörolojik ve diğer sistem bulgularının iyi bir şekilde değerlendirilerek karaciğer nakli endikasyonu olup olmadığına vaka bazlı karar vermek gerekir [41, 43].

### **2.3.8. Niemann-Pick Hastalığı**

Niemann- Pick Hastalığı, asit sfingomyelinin seramid ve fosforilkoline hidrolize olmasını sağlayan asit sfingomyelinaz enzim eksikliğine bağlı karaciğer, dalak, akciğer, kemik iliği ve beyin dokularında hücre içi sfingomyelin ve kolesterolün aşırı depolanması ile seyreden lizozomal depo hastalıklar grubunda yer alan otozomal resesif geçişli bir metabolik hastalıktır [45, 46]. Bu hastalığın Tip A, B ve C olmak üzere 3 tipi vardır. Nöropatik tip olan tip A, en sık görülen, yaşamın ilk aylarında semptomatik hale gelen, kötü prognozlu şeklidir. Tip B nöropatik olmayan tiptir, infant ya da erken çocukluk döneminde görülen, kronik seyirli, nörolojik bulguları olmayan veya çok az olan şeklidir. Tip C’de ise tip A ve tip B’deki sfingomyelinaz eksikliği görülmez ancak hücre içi kolesterol taşınması sorunu nedeniyle hücre içinde kolesterol ve sfingomyelin birikir [1, 46].

Tip A ve B kromozom 11p15.4’de bulunan *SMPD1* (sfingomyelinaz) genindeki, Tip C ise kromozom 18q11.2’deki *NPC1* ve kromozom 14q24.3’deki *NPC2* genlerindeki bialelik mutasyonlar sonucu meydana gelir [1, 45].

## **Klinik**

Bu bölümde çalışmamızda yer alan Nieman-Pick Tip B hastalığından ayrıntılı bahsedilecektir.

Genellikle infant ya da erken çocukluk çağında hepatomegali, kronik karaciğer hastalığı bulguları (karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, siroz, hipoalbuminemi), splenomegali (hipersplenizm, pansitopeni), interstisyel akciğer hastalığı bulguları (dispne, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, oksijen ihtiyacı), büyüme gelişme geriliği, kemik deformiteleri, hiperlipidemi (artmış koroner arter hastalığı riski) ve göz bulguları (makulada kiraz kırmızısı görünümü, korneal opasite) ile karşımıza çıkar, nörolojik tutulum görülmez [1, 45, 46].

## **Tanı**

Kemik iliği incelemesinde köpük hücreleri, hücre kültürlerinde enzim aktivitesinin ölçülmesi, genetik inceleme ile tanı konur [1, 45].

## **Tedavi**

Sistem bulgularına yönelik destekleyici tedavi genel yaklaşımdır. Kronik karaciğer hastalığı ve dekompanse siroz gelişen vakalarda karaciğer nakli tedavi seçeneği olup karaciğer ve akciğer fonksiyonlarının iyileşmesine ve büyüme gelişmeye katkı sağlar [47]. Kemik iliği nakli, hematopoetik kök hücre nakli tedavileri ile ilgili tecrübeler sınırlıdır, enzim replasman tedavisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir, gelecekte gen terapileri de bir seçenek olabilir [1, 45, 46].

### **2.3.9. Alkaptonüri**

Tirozin amino asidinin yıkım yolağında bulunan homogentisik asit 1, 2-dioksijenaz enziminin eksikliği sonucu homogentisik asit birikimi ile karakterize otozomal resesif kalıtılan amino asit metabolizma bozukluğudur. 250.000’de bir olduğu rapor edilmiştir [48]. Homogentisik asit 1, 2-dioksijenaz enzimi, kromozom 3q21-23’teki *HGD* geni tarafından kodlanır, ana olarak karaciğer olmak üzere böbrekler, ince bağırsak, prostat, beyin ve osteoartiküler dokularda da eksprese olduğu gösterilmiştir [1]. Biriken homogentisik asit, polifenol oksidaz enzimi aracılığıyla 1, 4-benzoquinon asetik asite (BQA) dönüştürülür, BQA polimerize olarak Melanin benzeri okronotik bir pigmente dönüşür. Bu pigment özellikle dermiş ve kartilaj gibi kollajenden zengin dokularda birikir, biriktiği dokularda inflamasyona, oksijen radikallerinin oluşumuna ve lipidlerin peroksidasyonuna yol açarak doku hasarı oluşturur [1, 49].

## **Klinik**

Çocukluk döneminde ilk bulgu idrarda artmış homogentisik asit atılımı nedeniyle bekleyen idrarın siyah renge dönüşmesidir [49]. Erişkin yaş bulgusu ise yine bağ doku ve kıkırdak dokuda homogentisik asit birikimine bağlı sklerada, kulakta siyah renk değişikliği olarak tanımlanan okronozistir. Daha ileri yaşlarda ise doku hasarının ilerlemesi sonucu artrit, kalp kapağı hastalıkları, böbrek taşı ve böbrek yetmezliği bulguları görülür [1, 48, 49].

## **Tanı**

Klinik bulgular ve idrar organik asit incelemesinde homogentisik asit artışının saptanması ile tanı konur. Kesin tanı genetik inceleme ile doğrulanır [1].

## **Tedavi**

Tirozinemi tip hastalığında kullanılan NTBC tedavisi, yetişkin çağda Alkaptonüride de kullanılır. Hastalıkta ana fizyopatolojik mekanizma olan homogentisik asit oluşumu ve birikimi engellenmiş olur. NTBC tedavisi ile hastada yapay olarak tirozinemi tip 3 hastalığı oluşturulur. Bu nedenle NTBC tedavisi alan hastalara fenilalanin ve tirozinden kısıtlı diyet tedavisinin uygulanması gerekir. Yüksek doz C vitamini tedavisi ile homogentisik asitin benzokinonlara dönüşümü engellenerek hastalık semptomları azaltılır. Hastalığın ilaç ve diyet tedavisi ile kontrol altına alınması nedeniyle karaciğer transplantasyonu endikasyonu olan bir hastalık değildir [1, 48, 49].

### **2.3.10. Safra Asit Sentez Bozuklukları (SASB)**

Karaciğerde safra asit metabolizmasındaki bozukluklar safra asit üretiminin bozulmasına, anormal safra asit üretimine ve hepatositler için toksik metabolitlerin oluşmasına sebep olur. Çok aşamalı safra asit sentez yolağındaki 3 $\beta$ -hidroksisteroid oksidoredüktaz (tip 1, en sık), 3-oksosteroid 5 $\beta$ -redüktaz (tip 2) eksiklikleri görülür ve sırasıyla HSD3 $\beta$ 7 ve AKR1D1 genleri tarafından otozomal resesif kalıtılırlar [1, 50].

## **Klinik**

Safranın sentezi, atılımı ve akışında sorunlar olmasından kaynaklı hastalarda yenidoğan ve erken çocukluk döneminden itibaren kolestatik ilerleyici karaciğer hastalığı, hepatosplenomegali, yağ malabsorbsiyonu, yağda eriyen vitaminlerin eksikliği, steatore, rikets, büyüme geriliği meydana gelir. İlerleyen yaşlarda nörolojik bulgular gelişebilir [1].

## **Tanı**

Biyokimyasal testlerde direkt hiperbilirubinemi, ALT, AST artışı, yağda eriyen vitamin eksiklikleri saptanır. Serum total safra asit düzeyleri normal veya düşük bulunur. Hastaların GGT düzeyleri normaldir, bu nedenle GGT normal olan kolestatlı, kriptojenik sirozlu ve nörolojik tutulumu olan hastalarda ayırıcı tanıda yol göstericidir [50]. AKR1D1 mutasyonlu hastalarda plazma ve serumda kenodeoksikolik asit ve kolik asitin yokluğu veya azalmış olması diğer bir bulgudur. Kütle spektrometrisi ile biriken toksik ara metabolitleri saptanarak veya şüphelenilen olgularda genetik inceleme ile tanı konulabilir [1].

## **Tedavi**

Primer safra asitlerinin (kenodeoksikolik asit ve kolik asit) ağızdan verilmesi ile kolestat düzelir ve toksik metabolitler uzaklaştırılır, erken tanı ve tedavi ile kronik karaciğer hasarı

gelişmeyen hastalarda prognoz çok iyidir. Primer safra asitlerinin tedavi olarak kullanılması nisbeten yeni bir tedavidir [1, 50].

#### **2.4. Metabolik Hastalıklarda Tedavi Yaklaşımı**

Kalıtsal metabolik hastalıkların önemli bir kısmı tedavi edilebilmektedir. Destekleyici tedavi ve komplikasyonların tedavisi dışında hastalıklara özgü tedavi seçenekleri de bulunmaktadır. Fenilketonüri, biyotinidaz eksikliği ve kreatin sentez bozuklukları gibi birçok hastalıkta erken tanı ve tedavi ile hasta tamamen normal bir hayat yaşayabilir.

#### **Diyet Tedavisi**

Fenilketonüri ilk tedavi edilen kalıtsal metabolik hastalıktır, tedavi yöntemini ise fenilalanin kısıtlı diyet oluşturur [51]. Metabolik hastalıklarda hastalığa özgün diyet tedavileri uygulanır. Diyetten alınan ve vücutta birikerek toksik etki yapan veya toksik bir moleküle dönüşen diyet ürünü kısıtlanır; örneğin organik asidemiler ve üre döngü bozukluklarında aminoasit ve protein; uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluklarında yağ asitleri; galaktozemide galaktoz ve laktoz, herediter fruktoz intoleransında fruktoz ve sukroz kısıtlanır. Organik asidemiler, üre döngü bozukluklarında, yağ asidi oksidasyon bozukluklarında katabolizmayı baskılamak için, glikojen depo hastalıklarda hem katabolizmayı baskılamak, hem de hipoglisemiye engellemek için sık beslenme ve yeterli kalorisinin sağlanması, mısır nişastası kullanımı gibi diyet tedavileri uygulanır. Santral sinir sistemine glukoz girişinin bozulduğu GLUT1 (glukoz taşıyıcı protein tip 1) eksikliğinde enerji glukoz yerine keton kullanmak için yüksek yağ oranları içeren ketojenik diyet uygulanır.

#### **Toksik Metabolitin Uzaklaştırılması**

Üre döngüsü bozukluklarında vücutta biriken amonyağın uzaklaştırılmasında acil durumlarda diyaliz uygulanması, yine acil durumda ve uzun dönem izlemde amonyak uzaklaştırıcı ajanların (sodyum benzoat, sodyum fenilbütirat) intravenöz veya per oral kullanılması, organik asidemilerde metabolik asidozun düzeltilemediği durumlarda diyaliz uygulanması, yine acil durumda ve uzun dönem izlemde organik asitleri bağlayarak idrarla atılmasını kolaylaştıran L-karnitin tedavisinin intravenöz veya per oral uygulanması örnek olarak verilebilir.



### **Son Ürünün Yerine Konması**

Enzim eksikliği nedeniyle metabolik yolaktaki oluşması gereken son ürünün yerine konması amaçlanır. Primer karnitin eksikliğinde L-karnitin, kreatin sentez bozukluklarının kreatin monohidrat tedavisi, bu şekilde etki gösterir [51].

### **Enzim Replasman Tedavisi**

Eksik olan enzimin rekombinant DNA yöntemi ile üretilip hastaya verilmesi yöntemidir. İlk kez Gaucher hastalığında kullanılmaya başlanmış olup Pompe hastalığı ve bazı MPS (mukopolisakkaridoz) tiplerinde intravenöz enzim replasman tedavisi kullanılmaktadır [51].

### **Substrat Redüksiyon Tedavisi**

Vücutta sentez edilen ve birikerek toksik etki gösteren veya toksik bir moleküle dönüşen substratın sentezinin metabolik yolağın daha erken basamaklarındaki bir enzimi baskılayarak azaltılmasına dayanır. Tirozinemi ve alkaptonüride NTBC tedavisi, substrat redüksiyon tedavisine iyi örneklerdir [51].

### **Hücre Temelli Tedavi**

Hücrelerin eksik olan enzim üretimini yapabilmesi amacıyla sağlıklı bireylerden alınan hematopoetik kök hücre nakli yöntemine dayanır. Lizozomal depo hastalıklarında, özellikle Hurler sendromunda ve X-ALD (X'e bağlı adrenolökodistrofi)'de kullanılmaktadır [52].

### **Gen Temelli Tedavi**

Kalıtsal metabolik hastalıklarının çoğunun tek gen hastalığı olmasından yola çıkılarak bozuk olan genin yerine işlevsel genin kök hücre veya viral vektörler kullanılarak hastaya nakli yöntemidir. Bu tedavi yöntemleri çalışma aşamasında olmakla birlikte yakın gelecekte KMH'nin küratif tedavisi bu yöntemle sağlanabilir.

### **Organ Nakli**

Metabolik yolların karaciğerde olması nedeniyle karaciğer nakli ile hastanın defektli enzimini yerine koymayı amaçlayan bir tür enzim replasman veya hücre temelli tedavi yöntemidir. Metabolik hastalıklarda karaciğer, böbrek ve kalp olmak üzere üç organ nakli yapılmıştır. Karaciğer nakli dışında yapılan böbrek nakli ve kalp nakli hastalığı tedavi etmekten ziyade var olan hastalığın komplikasyonlarını tedavi etme amacı ile yapılır. Örneğin; primer hiperoksalüri ve organik asidemilerde KBH (kronik böbrek hasarı) nedeniyle yapılan böbrek nakli ve propiyonik asidemide KMP (kardiyomiyopati) gelişen hastalara yapılan kalp nakli bu amaçla uygulanır.

#### **2.4.1. Metabolik Hastalıklarda Karaciğer Nakli**

Çocuklarda karaciğer nakli endikasyonlarını kolestatik karaciğer hastalıkları (biliyer atrezi, Progresif familyal intrahepatik kolestaz- PFIC), metabolik hastalıklar, akut karaciğer yetmezliği, siroz ve maligniteler oluşturur. Karaciğer nakli birçok kalıtsal metabolik hastalıkta uygulanmaktadır. Karaciğer nakli tirozinemi tip 1 gibi ana metabolizmanın karaciğerde olduğu hepatotoksik hastalıklarda kesin tedavi edici olur, metilmalonik asidemi, propiyonik asidemi gibi enzim eksikliğinin karaciğer dışı dokularda da olduğu hastalıklarda kısmen edici ve yaşam kalitesini arttırıcı olmuştur [4].

Pediyatrik karaciğer nakli tüm karaciğer nakillerinin %25'ini oluşturur. KMH, kolestatik karaciğer hastalıklarından sonra karaciğer nakli endikasyonları içinde ikinci sıradadır [4]. Dünyada ilk başarılı karaciğer nakli bir pediyatrik hastaya 1967 yılında Dr. Starzl ve ekibi tarafından yapılmıştır [53].

Ülkemizde ilk organ nakli 1975 yılında Prof. Dr. Mehmet Haberal ve ekibi tarafından canlı vericiden pediyatrik hastaya yapılan böbrek naklidir. 1978 yılında ise kadavradan böbrek nakli gerçekleştirilmiştir. İlk kadavradan karaciğer nakli 1988 yılında yetişkin bir hastaya, ilk pediyatrik karaciğer nakli ise 1990 yılında canlı vericiden yine Prof. Dr. Mehmet Haberal ve ekibi tarafından yapılmıştır. Halen Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesinde karaciğer ve böbrek nakli operasyonları devam etmektedir [54].

KMH'da ilk karaciğer nakli, 1987 yılında tirozinemi tip 1 hastasında gerçekleştirilmiştir. Sonrasında 1989'da bir üre döngü bozukluğu olan ornitin transkarbamilaz eksikliği olan hastada yapılmış, ilerleyen yıllarda üre döngüsü bozuklukları, glikojen depo hastalıkları, primer hiperoksalüri, ailesel hiperkolesterolemi, metilmalonik ve propiyonik asidemi, Niemann-Pick tip A gibi çok çeşitli metabolik hastalıkta karaciğer nakli yapılarak olumlu sonuçlar elde edilmiştir [5].

Karaciğer nakli endikasyonları metabolik hastalığın tipine, hastalığın tedavisinin uygun yapılıp yapılmamasına göre değişiklik gösterir. Yeni tedavilerin ortaya çıkması ile yıllar içerisinde nakil endikasyonlarında da değişiklikler olmuştur. Örneğin NTBC tedavisi öncesi tirozinemi tip 1 hastalarında tek küratif tedavi karaciğer nakliydi, şimdi ise NTBC tedavisine yanıtızsız siroz gelişen hastalarda ve HSK gelişen hastalarda uygulanır. Kötü metabolik kontrolü olan üre döngü bozukluklarında kronik karaciğer hastalığı ve santral sinir sistemi etkilenmesi gelişmeden önce yapıldığında ve glikojen depo hastalığı Tip 1'de kötü metabolik kontrollü veya adenom, HSK gelişen hastalarda yapıldığında küratifdir. Ailesel

hiperkolesterolemi hastalarında ilaç tedavilerine yanıtı ve özellikle KAH (koroner arter hasarı) gelişmeden yapılan karaciğer nakli ile kolesterol değerleri düşer ve KAH riski azalır. Primer hiperoksalüride en iyi zamanlama KBH gelişmeden yapılan karaciğer nakli olsa da; KBH gelişen hastalarda da kombine karaciğer ve böbrek nakli ile kür sağlanır. MMA, PA ve bazı mitokondriyal hastalıklarda (DGUOK gibi) başka doku ve organlar da tutulduğundan karaciğer nakli komplikasyonlar gelişmeden (MSS hasarı, böbrek ve kalp tutulumu gibi) yapılan karaciğer nakli ile klinikte iyileşme olur. Özellikle MMA ve PPA'da iyi metabolik kontrol sağlanır, ataklar azalır; ancak santral sinir sisteminde bir takım geri dönüşümsüz hasarlar iyileşmeyebilir. Nieman Pick tip A/B hastalığı, Akçaağaç şurubu hastalığı, Gaucher, Wolman ve konjenital glikozilasyon defektleri gibi hastalıklarda da karaciğer nakli denenmiştir [4, 55].

Pediyatrik karaciğer naklinde canlı verici donörleri 18-55 yaş arası ek hastalığı olmayan ebeveyn veya ikinci derece akrabalarından kan grubu uyum şartı ile seçilir.

Pediyatrik hastalarda kadaverik nakiller yetişkin hastalardaki kadaverik nakillerden daha olumlu sonuçlandığı için kadavradan nakillerin yaygınlaşması gerekmektedir. Dünyada ve ülkemizde kadavra donörler ihtiyacı karşılamada yetersizdir bu da organ bağışının önemini vurgulamaktadır [4].

Hastanın psikomotor gelişimi, karaciğer nakline kontrendikasyon oluşturabilecek diğer sistemik hastalıkların araştırılması, tedavi edilmesi gereken ikincil durumların saptanması için nakil öncesinde multisistemik değerlendirme yapılır. Hastanın psikomotor gelişiminin belirlenmesi amacıyla nörolojik, psikiyatrik, oküler ve işitsel fonksiyonları değerlendirilir. Ayrıca kardiyolojik, nefrolojik, pedodontik yönden evaluasyonu yapılır. Mevcut dış problemleri olan hastaların nakil öncesi gerekli tedavilerinin yapılması ve nakil sonrası yoğun immunsupresif kullanımı sırasında enfeksiyon odağı olması önlenir. Rutin çocukluk çağı aşıları tamamlanır, aşıları tamamlanan çocuklarda viral antikorlarının ölçülür, yeterli antikor titresine sahip olmayan hastalara aşıların rapel dozları yapılır. Nakil öncesinde hastanın enfeksiyon odağı varsa tedavi edilir, beslenme eksikliği varsa tedavi edilerek hastanın katabolik süreçten çıkması sağlanır. Mevcut hastalığına bağlı akut durumlar tedavi edilerek operasyon öncesinde hastanın klinik bulguları stabilize edilir. Tüm bu hazırlık sürecinin amacı olası nakil sonrası komplikasyonları en aza indirmektir.

Steroid (prednizolon), kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus), azotiopirin, sirolimus, mikofenolat mofetil gibi ajanlarla nakil sonrası ömür boyu immunsupresyon rejeksiyonu ve greft kaybını önlemek için gereklidir.

En sık kullanılan yöntem, karaciğerin çıkarılıp yerine donör karaciğerin yerleştirilmesi olan ortotopik karaciğer naklidir. Çocuklarda canlı vericiden ise en sık karaciğerin sol lateral segmenti tercih edilir [4].

Postoperatif dönemde organa bağlı (vasküler, biliyer ve enfeksiyöz) komplikasyonlar, akut ve kronik rejeksiyonlar ve sürekli immünsüpresif ilaç kullanımına bağlı komplikasyonlar, nakil sonrası dönemde hastanın kısa ve uzun dönem sonuçlarının en önemli belirleyicileridir. Özellikle canlı vericiden yapılan nakillerde vasküler komplikasyonlar önemli bir sorundur. Hepatik arter trombozu ve hepatic arter stenozu en sık görülen vasküler komplikasyonlardır. Hepatik arter trombozu (HAT) naklin ilk 1 ay içinde veya sonrasında meydana gelmesine göre erken ve geç komplikasyon olarak sınıflandırılır. Özellikle 1 yaş altı hastalarda canlı vericiden yapılan nakillerde insidansı erken dönemde %30'a kadar görülürken, %50'ye yakın greft kaybı ile birlikte olan mortaliteye sahiptir [56]. Tedavide girişimsel radyolojik yöntemlerle trombolitik tedavi, balon dilatasyon, stent kullanımı; cerrahi olarak trombektomi, revaskülarizasyon ve son çare olarak retransplantasyon uygulanır [56]. Portal ven stenozu nakilden aylar sonra ortaya çıkan arteriyel ve biliyer komplikasyonlara göre daha nadir görülen ancak pediatrik hastalarda yetişkinlere göre daha sık meydana gelen bir komplikasyondur. Özellikle canlı vericilerde alıcı ve verici portal ven çaplarının farklı olması risk oluşturur. Arteriyel ve biliyer komplikasyonlara göre mortalitesi daha düşüktür, asemptomatik olabilir. Semptomatik hastada klinik olarak portal hipertansiyon, splenomegali görülebilir. Geç ortaya çıkan portal ven stenozu olan hastalarda trombositopeni saptandığını gösteren çalışmalar vardır. Girişimsel radyolojik teknikler sayesinde (balon dilatasyon, stent) hastaların tamamına yakını başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir [57].

Biliyer komplikasyonlar, gelişen cerrahi tekniklere rağmen hala yüksek oranda devam etmekte olup özellikle infant hastalarda önemli bir sorundur. İnsidansı %12-20'dir. En sık safra kaçağı ve biliyer darlıklar görülür. Endoskopik ve perkütan radyolojik teknikler (stent, balon dilatasyon, internal-eksternal safra yolu drenajı) ile tedavisi başarılı bir şekilde yapılmaktadır [58].

Akut rejeksiyon postoperatif ilk haftalarda görülen portal inflamasyon ve hepatosit hasarına sebep olan klinikte ateş, lökositoz, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ile kendini gösteren erken dönem komplikasyonlardandır. Karaciğer biyopsisi ile doğrulanan hastalar pulse steroid (kısa süreli-yüksek doz) ile tedavi edilir, yanıt alınmayan hastalarda daha etkili immunsupresif tedaviler uygulanır [4]. Kronik rejeksiyon ise klinik olarak ilerleyici kolestaza sebep olan, safra yolu epitelinde hasarı ile seyreden, immunsupresif ajanlara yanıt veren hafif tipi ve iskemik hepatosit hasarı ile birlikte nekroz ile sonuçlanan ve retransplantasyon gerektiren ağır tipte görülebilir [4].

Erken dönemde gram negatif enterik bakterilerin sebep olduğu geç dönemde ise mantar ve viral ajanların sebep olduğu enfeksiyöz komplikasyonlar, nakil sonrası hospitalizasyon sıklığını artırır ve mortaliteye neden olabilir. Özellikle Ebstein-Barr virus enfeksiyonu posttransplant lenfoproliferatif hastalık gelişimine sebep olabilir [4].

Nakil sonrası erken dönemde daha yoğun olmak kullanılan immunsupresiflere ikincil gelişen komplikasyonlar bir diğer önemli sorundur. Steroid kullanımına bağlı enfeksiyonlara yatkınlık, hipertansiyon, hiperglisemi; kalsinörin inhibitörlerine bağlı (siklosporin ve takrolimus) hipertansiyon, gingival hiperplazi, hipertrikozis ve nefrotoksik, nörotoksik yan etkiler mevcuttur [4].

Nakil adayları hastaların primer hastalığına bağlı ciddi semptomların varlığı ve yoğun tedavi dönemleri, nakil öncesi tetkik ve tedavi prosedürleri, donör işlemleri, nakil sonrası uzun hospitalizasyon, girişimsel işlemler ve sürekli ilaç kullanımı hem hastalarda hem de ailelerinde yorucu, stres ve anksiyete kaynağı bir süreçtir.

Pediyatrik hastaların sosyal hayatını etkileyen en önemli etmenlerden biri okula devamsızlıktır ve akademik performanslarını etkiler. Anksiyete bozuklukları ve depresyon ise sıklıkla görülen psikiyatrik problemlerdir [59].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Veri Toplama

2001-2021 yılları arasında Başkent Üniversitesi, Ankara Hastanesi'nde karaciğer nakli olan 301 pediatrik hastadan 2004-2021 yılları arası metabolik hastalık tanısı olan 40 hasta [GDH (n=7), tirozinemi tip 1 (n=10), homozigot ailesel hiperkolesterolemi (n=4), primer oksalüri (n=5), üre döngüsü bozuklukları (n=6), PA (n=2), MMA (n=1), DGUOK eksikliği (n=2), Niemann-Pick Hastalığı (n=1), Alkaptonüri (n=1), safra sentez bozukluğu (n=1)] çalışmaya dahil edildi. Wilson hastalığı, alfa-1-antitripsin eksikliği, Crigler-Najjar Sendromu hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Bu hastaların retrospektif olarak dosyaları incelendi.

Dosya bilgilerinden hastaların tanıları, cinsiyetleri, tanı yaşları, nakil yaşları, nakil sonrası izlem süreleri, güncel yaşları, sağkalımları, anne ve baba arasındaki akrabalık durumları (kuzen evlilikleri 1. derece; torun evlilikleri 2. derece; daha uzak akrabalık 3. derece akraba evliliği olarak gösterilmiştir), nakil endikasyonları, donörleri, nakil yöntemleri, eksplant karaciğer patolojileri, AR (akut hücrel rejeksiyon) varlığı ve varsa epizod sayıları, nakil öncesi ve sonrası gelişim ve zeka testleri, hastaların son izlemlerindeki akademik düzeyleri, nakil sonrası komplikasyonları, hastaların nakil öncesi ve sonrası primer hastalığına özgü klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulguları, tedavi yöntemleri ve süreleri kaydedildi.

Nakil sonrası ilk 1 ay içinde kaybedilen hastaların izlem süreleri 0 ay olarak kabul edildi.

Nakil öncesi ve nakil sonrası büyümeyi değerlendirmek için 6-12 ay, 1-3 yıl, 3-5 yıl, 5-10 yıl ve 10 yıl sonrası boy uzunluğu değerleri kaydedildi. Pediatrik veriler ÇEDD-Çözüm Uygulaması kullanılarak [60], erişkin veriler ise Tall.life uygulaması [61] kullanılarak SD (standart deviasyon) hesaplandı; -2 SD'nin altı boy kısalığı olarak kabul edildi. Biyokimyasal değerlerin normal değer aralıkları için hastane laboratuvar referans değerleri kullanıldı.

Çalışmaya alınan 26 hastanın kesin tanısı dış merkezlerde mutasyon analizi ile 3 hastanın kesin tanısı hastanemizde mutasyon analizi ile, 1 hastanın kesin tanısı dış merkezde enzim analizi ile doğrulanmıştır. İki hasta (sitrülinemi tip 1 ve primer hiperoksalüri hastası), klinik ve laboratuvar bulguları ile tanı almış ancak kaybedildikleri için mutasyon analizi yapılamamıştır.

Kesin tanısı genetik analiz ile doğrulanmayan 8 hastanın ise venöz kan örneğinden genetik mutasyon analizi yapılarak kesin tanıları doğrulanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların ve ailelerinin sözlü ve yazılı olarak onamları alınarak saklandı.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulunun kararı doğrultusunda KA21/318 proje numaralı olarak bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur.

### 3.2. Genetik Analiz

#### 3.2.1. DNA İzolasyonu

Hastaların genomik DNA eldesi Invitrogen PureLink™ Genomic DNA Mini Kiti Life Technologies Corp, Carlsbad, CA, ABD) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi. İzole edilen DNA'nın miktar tayini ve saflığı Nanodrop 2000c (Thermo Scientific, USA) marka spektrofotometre kullanılarak analiz edildi.

#### 3.2.2. Çalışılan Genler ve Genomik Analiz Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen 8 hastanın 7'si için endikasyonu ile uyumlu olacak şekilde hedef genlerin dizi analizleri gerçekleştirildi. Bir hasta için ise tüm ekzom dizileme analizi yapıldı. Çalışılan genlere ait bilgiler tablo 5'de yer almaktadır. Tüm ekzom dizileme yapılan hastanın DNA örneği MGI DNBSeg-G400 cihazı (MGI-Çin) ve 'Human Comprehensive Exome' paneli (Twist Bioscience, Guangzhou, P. R. China) kullanılarak analiz edildi. Kullanılan bu panel ile 'The Consensus CDS (CCDS) project' (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/CCDS/CcidsBrowse.cgi#access>), RefSeq (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/>) ve GENCODE (<https://www.gencodegenes.org/>) veri bankalarında belirtilen tüm ekzonlar ve ekzon-intron kavşakları analiz edildi.

Hedef genler için gerçekleştirilen dizi analizi çalışması amplikon temelli dizileme yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda "Nextera XT DNA Library Preparation Kit" (Illumina, Inc., San Diego, CA, ABD) adlı kütüphane hazırlık kiti kullanıldı. Örnekler ise MiSeq yeni nesil dizi analizi cihazında yürütüldü (Illumina, Inc., San Diego, CA, ABD).

**Tablo 5.** Çalışmaya dahil edilen hastalar, endikasyonları ve analiz edilen genler

Hasta No	Endikasyon	Çalışılan Genler
1	GDH Tip Ia	G6PC (OMIM*613742)
3	GDH Tip Ia	G6PC (OMIM*613742)
4	GDH Tip Ia	G6PC (OMIM*613742)
18	AH	PCSK9 (OMIM*607786), LDLR (OMIM*606945), APOB (OMIM*107730)
19	AH	PCSK9 (OMIM*607786), LDLR (OMIM*606945), APOB (OMIM*107730)
20	AH	PCSK9 (OMIM*607786), LDLR (OMIM*606945), APOB (OMIM*107730)
30	Sitrullinemi Tip 1	ASS1 (OMIM*603470)
39	Alkaptonüri – Neonatal kolestaz	Tüm ekzom dizileme

### **3.2.3. Varyantların Analiz Edilmesi ve Sınıflandırılması**

Çalışma kapsamında hedef gen dizi analizi yapılan 7 hastaya ait veriler Alamut Visual Plus (Sophia Genetics, İsviçre) analiz programı kullanılarak analiz edildi. Alamut Visual Plus platformu kullanılarak yapılan analizlerde analiz aşamaları şu şekilde gerçekleştirildi:

1. Analiz edilecek hedef gen/genler seçildi ve referans genoma ait transkript ID seçilerek referans genomik dizinin yüklenmesi sağlandı.
2. Hastaya ait dizi verisini içeren bam ve vcf uzantılı dosyalar yüklendi.
3. Referans genomik dizi ile hastaya ait genomik dizi karşılaştırıldı. Referans diziden farklılıklar gösteren nükleotid değişimleri (varyant) listelendi.
4. Elde edilen varyantlar Franklin (<https://franklin.genoox.com/clinical-db/home>), ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) ve Varsome (<https://varsome.com/>) in silico araçlar ile analiz edilip ACMG kriterlerine uygun olarak sınıflandırıldı.

Tüm ekzom dizileme verilerinin analizi SEQ (<https://seq.genomize.com.tr/>) (Genomize, Türkiye) platformu kullanılarak gerçekleştirildi. Hastanın tüm ekzon ve ekzon-inton kavşaklarında yer alan toplam 202.886 adet varyant tespit edildi. Hastanın klinik fenotipine uygun varyantların belirlenmesi için filtreleme yöntemleri kullanıldı. Bunlardan ilki fenotip ile ilişkili genlerin Human Phenotype Ontology (HPO) (<https://hpo.jax.org/app/>) aracı kullanılarak listenmesidir. Listelenen genlerde patojenik, muhtemel patojenik, klinik önemi bilinmeyen varyantlar tespit edildi. Daha sonrasında tespit edilen bu varyantlar için OMIM (<https://www.omim.org/>) aracı kullanılarak kalıtım paternleri kontrol edilmiştir. Fenotip ve kalıtım paterni ile uyumlu patojenik, muhtemel patojenik ve klinik önemi bilinmeyen varyantlar listelendi (Tablo 5).

### **3.3. İstatistik Analizi**

Çalışmada IBM SPSS Statistics Version 25 programı kullanılarak tanımlayıcı istatistikler, minimum, maksimum ve ortalama değerler tanımlandı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier testi kullanıldı.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Genel Bilgiler

**Tablo 6.** Karaciğer nakli uygulanan hastaların tanı, cinsiyet, tanı yaşı, nakil yaşı, nakil sonrası izlem, güncel yaş, sağkalım, akraba evliliği özellikleri

Hasta No	Tanı	Cinsiyet	Tanı	Nakil	Postop	Güncel	Sağkalım	Akraba Evliliği/ Derecesi
			Yaşı (ay)	Yaşı (ay)	süre (ay)	Yaş (ay)		
1		E	3	218	115	333	Canlı	1
2		K	4	105	39	144	Canlı	1
3	Glikojen Depo Hastalığı Tip 1A	K	6	121	100	221	Canlı	-
4		K	24	169	136	305	Canlı	-
5		E	1	13	7	20	Canlı	1
6		K	3	110	5	115	Canlı	2
7	Glikojen Depo Hastalığı Tip 9	E	14	168	187	355	Canlı	-
8		K	30	149	189	-	Eksitus	Aynı köy
9		K	72	164	211	375	Canlı	1
10		E	10	112	208	320	Canlı	3
11		E	36	113	161	-	Eksitus	1
12	Tirozinemi Tip 1	E	63	77	153	230	Canlı	1
13		K	9	14	23	37	Canlı	1
14		E	7	8	183	191	Canlı	-
15		K	36	94	74	168	Canlı	Aynı köy
16		E	7	76	1 gün	-	Eksitus	2
17		K	10	68	125	193	Canlı	-
18		K	48	147	158	305	Canlı	1
19	Ailesel Hiperkolesterolemi	K	30	158	125	283	Canlı	1
20		E	54	72	105	177	Canlı	2
21		E	6	52	1 gün	-	Eksitus	3
22		K	96	119	122	241	Canlı	1
23		E	72	89	113	202	Canlı	1
24	Primer Hiperoksalüri Tip1	E	2	6	73	79	Canlı	3
25		E	48	96	2	-	Eksitus	1
26		E	4	40	2	-	Eksitus	1
27	AL eksikliği	E	1	18	99	117	Canlı	-
28	CPS eksikliği	K	1	7	78	85	Canlı	-
29	OTC eksikliği	E	22	47	115	162	Canlı	-
30		K	1	5	101	106	Canlı	2
31	Sitrüllinemi Tip 1	K	1	6	19	25	Canlı	1
32		K	1	5	19 gün	-	Eksitus	3
33		K	1	39	41	80	Canlı	1
34	Propiyonik Asidemi	E	6	83	2	-	Eksitus	2
35	Metilmalonik Asidemi	E	1	99	8	-	Eksitus	1
36	DGUOK eksikliği	K	7	7	31	-	Eksitus	1
37	DGUOK eksikliği+PFIC Tip 3	K	45	47	19	66	Canlı	1
38	Nieman-Pick Tip B	E	165	206	23 gün	-	Eksitus	-
39	Neonatal Kolestaz+ Alkaptonüri	E	12	16	99	115	Canlı	1
40	SASB	K	1	5	112	127	Canlı	1

AL: arjininosüksinat liyaz, CPS: karbomoil fosfat sentetaz, OTC: ornitin transkarbamilaz, DGUOK: deoksiguanozin kinaz, PFIK: progresif familial intrahepatik kolestaz, SASB: safra asidi sentez bozuklukluğu.

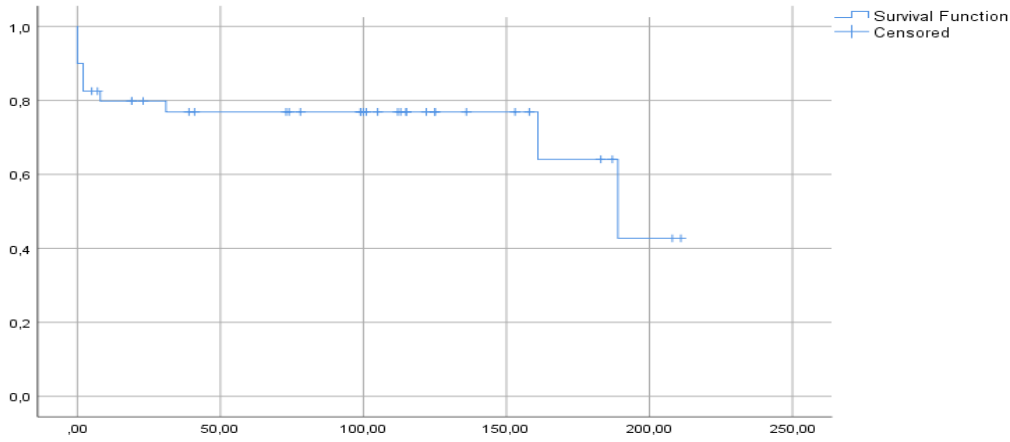
Başkent Üniversitesi, Ankara Hastanesinde 2004-2021 yılları arasında metabolik hastalık tanısı ile karaciğer nakli uygulanan 40 çocuk hasta [Glikojen Depo Hastalığı (n=7), tirozinemi tip 1 (n=10), homozigot ailesel hiperkolesterolemi (n=4), primer oksalüri (n=5), üre döngüsü bozuklukları (n=6), Propiyonik asidemi (n=2), Metilmalonik asidemi (n=1), DGUOK (deoksiguanozin kinaz) eksikliği (n=2), Niemann-Pick Hastalığı (n=1),

Alkaptonüri ve neonatal kolestaz (n=1), safra asit sentez bozukluğu (n=1)] çalışmaya dahil edildi. Hastaların 20'si (%50), kız 20'si (%50) erkekti.

Çalışmaya alınan hastaların tanı yaşı ortalaması  $24 \pm 5,2$  ay (1-165), nakil yaşı ortalaması  $78,7 \pm 9,7$  ay (5-218), nakil sonrası izlem süresi  $83,5 \pm 10,6$  ay (0-211), yaşayan hastaların güncel yaş ortalaması  $178,5 \pm 19,1$  ay (20-375) bulundu. 4 hasta soy geçmişinde hasta kardeş öyküsü olması nedeniyle erken tanı almıştı. Karaciğer nakli uygulanan 40 hastanın 11'inin [GDH (n=4), tirozinemi tip 1 (n=4), AH (n=2), PH (n=1)] erişkin yaşa ulaştığı görüldü.

Hastaların 29'unda (%72,5) anne-baba arasında akrabalık öyküsü vardı. Bunların 20'si (%69) 1.derece, 5'i (%17) 2.derece, 4'ü (%14) 3.derece akraba evliliği idi. Ayrıca 2 hastanın anne ve babası aynı köy kökenliydi.

40 hastanın 11'i (%27,5) kaybedildi. Kaybedilen hastaların nakil sonrası ortalama izlem süresi 35 aydı (0-189). Hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %79,8, 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranı % 76,9 bulundu.



**Şekil 7.** Sağkalım Analizi

Hastaların tanı, cinsiyet, tanı yaşı, nakil yaşı, nakil sonrası izlem, güncel yaş, sağkalım, akraba evliliği özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Nakil endikasyonu, donör, nakil yöntemi, explant karaciğer patolojisi, AR epizod sayısı

Hasta No	Nakil Endikasyonu	Donör	Nakil Yöntemi	Explant Karaciğer Patolojisi	ARE (n)
1	Adenom	Kadavra	Kadavra	12 adet adenom-%50 hepatosteatoz	1
2	Adenom + KMK	Baba	Sol LS	3 adet adenom-%20 hepatosteatoz	9
3	KMK	Anne	Sol LS	Siroz	-
4	Adenom	Baba	Sol LS	Siroz-1 adet adenom	3
5	KMK	Hala	Sol LS	%40 hepatosteatoz-portoportal köprüleşme	1
6	Adenom + KMK	Anne	Sol LS	7 adet adenom -1 adet iyi diferansiye HSK nodülü	-
7	Siroz	Baba	Sol LS	Siroz	1
8	HSK	Kardeş	Sağ Lob	Siroz-multifokal HSK	9
9	HSK	Anne	Sağ Lob	Makronodüler siroz-iyi diferansiye multifokal HSK-ektopik Pankreas	-
10	HSK	Anne	Sol LS	Siroz-multifokal HSK	5
11	HSK	Hala	Sol LS	Siroz- 2 odakta HSK	-
12	HSK	Kadavra	Kadavra	Siroz- 4 odakta HSK	-
13	HSK	Anne	Sol LS	Siroz-3 odakta iyi diferansiye HSK	-
14	Siroz	Baba	Sol LS	Siroz	2
15	Siroz	Anne	Sol LS	Siroz	-
16	Siroz	Kadavra	Kadavra	Siroz	-
17	Siroz	Dayı-Hala	Sol LS	Siroz	1
18	KAH	Kadavra	Kadavra	Normal	1
19	KAH	Babaanne	Sol LS	Minimal makro-mikroveziküler yağlı değişiklik	1
20	KAH	Anne	Sol LS	Normal	1
21	KAH'den önce	Hala	Sol LS	Normal	-
22	KBH	Anne	Sol LS	Normal	-
23	KBH	Hala	Sol LS	Az sayıda köprüleşme nekrozu ile karakterli hepatoselüler zedelenme	-
24	KBH	Anne	Sol LS	Normal	-
25	KBH	Hala	Sol LS	Portal minimal kronik inflamatuvar hücre varlığı Parankimde minimal balonlaşma dejenerasyonu	-
26	KBH	Baba	Sol LS	Fokal mikroveziküler yağlı değişim-yaygın nötrofil infiltrasyonu ve fokal parankim kaybı	-
27	Kronik karaciğer hastalığı	Anne	Sol LS	Portal alanlarda hafif inflamasyon-portoportal köprüleşme fibrozisi- yer yer nodülasyon-hepatositlerde belirgin balonlaşma, genişleme	1
28	KMK	Anne	Sol LS	Portoportal köprüleşme fibrozisi Hafif portal inflamasyon ve interfaz aktivite	-
29	KMK	Anne	Sol LS	Fokal parankimal nekroz, şiddetli balon hücre değişikliği	-
30	KMK	Baba	Sol LS	Sentrilobüler nekroz-hepatosellüler zedelenme	-
31	KMK	Anne	Sol LS	Yerel alanlarda portoportal köprüleşme fibrozisi-yaygın parankimal balonlaşma	-
32	MSS etkilenmeden	Anne	Sol LS	Normal	-
33	KMK	Baba	Sol LS	Normal	-
34	KMK +DKMP	Amca	Sol LS	Parankimde dağınık nekroz ve mikroabse odakları-yaygın mikroveziküler steatoz, portoportal köprüleşme fibrozisi	-
35	KMK	Anne	Sol LS	Portoportal ve portosantral köprüleşmeler ile karakterli nodül oluşumu, orta derecede portal inflamasyon Yer yer duktüler proliferasyon	-
36	Kronik karaciğer hastalığı	Anne	Sol LS	Şiddetli hepatokanaliküler kolestaz-parankimal kollaps-pleomorfik mitokondriler ve anormal kristalar mevcut	-
37	Siroz	Baba	Sol LS	Siroz	-
38	Siroz	Baba-Kadavra	Sol LS	Siroz	-
39	Siroz	Anne	Sol LS	Siroz-yaygın kolestatik tıkaçlar	1
40	Kolestaz	Hala	Sol LS	Yaygın parankimal kayıp-intrahepatik safra duktus azlığı şiddetli kolestaz-nötrofilik apseler-dev hücre transf.	-

RE: akut hücresele rejeksiyon epizodu, DKMP: dilate kardiyomiopati, KAH: koroner arter hastalığı, KBH: kronik böbrek hasarı, KMK: kötü metabolik kontrol, Sol LS: sol lateral segment.

Nakil endikasyonları, GDH Tip 1'de adenom (4 hastada) ve kötü metabolik kontrol, GDH Tip 9'da siroz, tirozinemi tip 1'de 6 hastada HSK, 4 hastada siroz, AH'de koroner arter hastalığı, PH'de kronik böbrek hasarı, AL eksikliğinde kronik karaciğer hastalığı, diğer üre döngüsü bozukluklarında kötü metabolik kontrol, organik asidemilerde kötü metabolik kontrol, DGUOK eksikliğinde siroz ve kolestaz, Nieman-Pick tip B'de siroz, alkaptonüri hastasında nedeni bilinmeyen siroz, SASB olan hastada ise kolestaz olarak saptandı. Bir AH hastasında (Hasta no: 21) KAH gelişmeden ve bir sitrüllinemi tip 1 hastasında (Hasta no: 32) nörolojik etkilenme gelişmeden nakil yapılmıştır (Tablo 7).

İki hastada re-transplantasyon uygulanması ile birlikte toplam 42 karaciğer nakli uygulandığı, 5 (% 12,5) kadaverik donör ve 37 (%87,5) canlı donörden nakil gerçekleştirildiği görüldü. Canlı vericilerin 17'si (%45,9) anne 9'u (%24,3) baba 7'si (%18,9) hala 1'i (%2,7) amca 1'i (%2,7) erkek kardeş 1'i (%2,7) babaanne olduğu saptandı. Canlı vericilerden yapılan nakillerde iki hasta hariç diğer hastalarda yöntem olarak karaciğer sol lateral segment kullanılmıştı. Hastaların eksplant karaciğer patolojisi hastalıkları ile uyumluydu ve saptanan bulgular Tablo 7'de verildi. Akut hücresele rejeksiyon hastalarının 14'ünde (%35) görüldü, AR gelişen hastaların epizod sayıları 1 ile 9 arasında bulundu.

**Tablo 8.** Nakil öncesi ve sonrası bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi

<b>Bilişsel İşlevler</b>			
<b>Hasta No</b>	<b>Tanı</b>	<b>Nakil Öncesi</b>	<b>Nakil Sonrası Son Durum</b>
1	GDH Tip 1A	WISC-R Test: Normal	8.sınıfa kadar okumuş/ Çalışmıyor
2		WISC-R Test: Normal	6.sınıfta okuyor
3		WISC-R Test: Hafif MR	12.sınıfta okuyor
4		WISC-R Test: Normal	Lise Mezunu/ Çalışmıyor
5		AGTE Test: Gelişim basamaklarında %30 gerilik	Gelişim basamaklarında gerilik devam ediyor / Fizik tedavi alıyor
6		WISC-R Test: Orta MR	3.sınıfta okuyor
7	GDH Tip 9	WISC-R Test: Hafif MR	Üniversite mezunu/ Çalışıyor
8	Tirozinemi Tip 1	-	Lise mezunu
9		-	9.sınıfa kadar okumuş / Evli
10		WISC-R Test: Hafif MR	WISC-R Test: Hafif MR Ortaokul mezunu
11		-	8.sınıfa kadar okumuş
12		-	Lise mezunu
13		AGTE Test: Gelişim basamaklarında %20-30 gerilik	-
14		Denver 2 Test: Normal	11.sınıfta okuyor
15		-	-
16		AGTE Test: Gelişim basamaklarında %30 gerilik	-
17		Stanford Binet Test: Normal	WISC-R Test: Hafif MR 10.sınıfa kadar okumuş
18		WISC-R Test: Normal	Üniversite mezunu /Çalışıyor/ Evli
19		-	Üniversitede okuyor
20	AH	WISC-R Test: Normal	DEHB, ÖÖG / 9. sınıfta okuyor
21		AGTE test: Gelişim basamaklarında %20-30 gerilik	-
22		WISC-R Test: Normal	Üniversitede okuyor
23	-	11. sınıfta okuyor	
24	PH Tip 1	-	AGTE: Gelişim basamaklarında %30 gerilik / 1. sınıfta okuyor
25		-	-
26		AGTE Test: Gelişim basamaklarında %60-80 gerilik	-
27		AL eksikliği	AGTE Test: Normal
28	CPS eksikliği	AGTE Test: Gelişim basamaklarında %30 gerilik	6 yaşında yürüdü, konuşmada gecikme Özel eğitim alıyor
29	OTC eksikliği	AGTE Test: Gelişim basamaklarında %50 gerilik	WISC-R Test: normal / 7.sınıfta okuyor Nakil öncesinde yürüme yoktu, nakil sonrası yürüteç yardımıyla yürüyor, fizik tedavi alıyor
30	Sitrülinemi Tip 1	AGTE Test: Normal	3.sınıfta okuyor
31		AGTE: Test: Normal	-
32		-	-
33	PA	AGTE Test: Gelişim basamaklarında %30 gerilik	ÖÖG / özel eğitim alıyor 1. sınıfta okuyor
34		-	-
35	MMA	AGTE Test: Orta MR	-
36	DGUOK eksikliği	Denver 2 Test: Normal	-
37	DGUOK eksikliği+PFIC-3	AGTE Test: Gelişim basamaklarında %20-30 gerilik	AGTE: Gelişim basamaklarında %20-30 gerilik
38	Nieman-Pick Tip B	WISC-R Test: Hafif MR	-
39	Alkaptonüri	AGTE Test: Normal	AGTE Test: Gelişim basamaklarında %30 gerilik DEHB, atipik otizm / Özel eğitim alıyor
40	SASB	-	4.sınıfa gidiyor

AGTE: Ankara Gelişim Tarama Envanteri, DEHB: dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, Denver 2 Gelişimsel Tarama Envanteri, MR: mental retardasyon, ÖÖG: özgül öğrenim güçlüğü, WISC-R Zeka Testi.

Hastaların 28'inin nakil öncesi gelişim veya zeka testi verisine ulaşıldı. Bu hastaların gelişim/zeka testleri değerlendirildiğinde 13 hastada (%46,4) normal, 4 hastada (%14,2) hafif MR, 2 hastada (%7,1) orta MR, 7 hastada (%25) gelişim basamaklarında %30 gerilik, 2 (%7,1) hastada ise gelişim basamaklarında %50'nin üzerinde gerilik saptanmıştı. Nakil sonrası izlemde yetişkin yaşa ulaşan hastaların 2'si üniversite mezunu ve çalışıyor, 2'si üniversite öğrencisi, 3'ü lise mezunu, 3'ü lisede okuyor, 4'ü ortaokul mezunuydu. Hastaların 7'si ilk-ortaöğretime devam ediyor, bunların 2'si (hasta no: 3 ve 6) okulda yaşlılarından daha alt sınıflarda okuyordu. Hastaların 3'ü (PA, CPS eksikliği, Alkaptonüri) özel eğitim, 2'si (GDH, OTC eksikliği) fizik tedavi alıyordu (Tablo 8).

**Tablo 9.** Nakil sonrası izlemde görülen komplikasyonlar

<b>Komplikasyonlar</b>			
<b>İmmünespresif Tedaviye Bağlı (hasta no)</b>	<b>Enfeksiyöz (hasta no)</b>	<b>Cerrahi (hasta no)</b>	<b>Diğer (hasta no)</b>
Geçici hiperglisemi (1, 2, 8, 33)	Sepsis (7, 8, 11, 25, 29, 34, 36, 38)	Safra yolu darlığı (1, 2, 7, 8, 14, 15, 18, 23, 24, 25, 27, 28, 34, 36, 37, 38, 39)	SOS (2,37) Kronik rejeksiyon süreci (17)
Geçici hipertansiyon (2, 4, 8)	Aspergillus enfeksiyonu (8, 13, 25, 34, 38)	Safra kaçağı (5, 6, 10, 14, 18, 19, 22, 24, 25, 26, 31, 34)	Hepatosetatoz (5)
Pansitopeni (8,25, 37)	Candida enfeksiyonu (8, 11, 34, 35)	Hepatik arter trombozu (9, 16, 21, 28, 29, 31, 32, 35, 36, 38)	Rekürren hepatoselüler karsinoma (9, 11)
PRESS (10, 22, 25, 30, 38)	Pnömoni (8, 25)	Hepatik arter darlık (8, 10, 12, 13 )	Fokal serebrit sonrası EEG'de anomali ve antiepileptik başlanması (18)
Tübülopati (37)		Portal ven trombozu (5, 32, 38)	Beyin akut intraparakimal hematoma (26)
Nötropeni (29)		Portal vende darlık (28)	Sağ serebellar hemisferde, her iki oksipital lobda, sağ frontal lobda akut enfarkt, sol talamusta milimetrik çaplı subakut enfarkt (28)  Serebellar enfarkt, hemoraji, hidrocefali, eksternal ventriküler drenaj ile tedavi (30)  Bir kez göz muayenesi sonrası metabolik asidoz atağı, C3-propionilkarnitinde hafif yükseklik, nakil sonrası L-karnitin tedavisi almaya devam ediyor. (33)

PRESS: Posterior reversible ensefalopati sendromu SOS: Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu, EEG: Elektroensefalografi.

Primer hiperoksalüri 2 hastaya karaciğer nakli sonrası canlı ve kadaverik vericiden böbrek nakli de yapıldı. Yaşayan hastaların 28'si normal karaciğer fonksiyonları, normal diyet ve tekli veya ikili immunsupresif tedavi ile hayatlarını sürdürmektedir. DGUOK ve aynı zamanda PFIC-3 tanılı hasta (hasta no: 37) nedeni bilinmeyen greft kaybı nedeniyle izlenmektedir. İmmunsupresiflere bağlı görülen komplikasyonlar hiperglisemi, hipertansiyon, pansitopeni, nötropeni, tübülopati ve PRESS idi. Bu komplikasyonların hepsi tedaviye yanıt vermişti. Enfeksiyöz komplikasyonlardan ise pnömoni, sepsis en önemli komplikasyonlardı. Cerrahi komplikasyonlar ise biliyer komplikasyonlar (safra yolu darlığı, safra kaçağı) ve vasküler komplikasyonlar (hepatik arter/portal ven trombozu, hepatik arter/portal ven darlığı) olarak değerlendirilmiştir. Safra yolu komplikasyonları radyolojik girişimsel tedaviler ile (safra yollarına stent/balon dilatasyon/biliyer eksternal drenaj), vasküler komplikasyonlar cerrahi ve radyolojik girişimlerle (reanastomoz/revaskülarizasyon cerrahisi, trombektomi, stent) tedavi edildi.

2 hastada karaciğer nakilleri sonrası ilaç ve metabolitlere sekonder görülen Sinuzoidal Obstrüksiyon Sendromu saptandı, bu durum defibrotid ile tedavi edildi. 1 GDH tanılı hastada nakil sonrası hepatosteatoz saptandı. 1 hastanın (hasta no: 33, organik asidemi) nakil sonrası hastalığına özgü metabolik asidoz atağı gelişti, daha sonra tekrarlamadı (Tablo 9).

## **4.2. Primer Hastalığa Özgü Klinik Bulgular**

### **4.2.1. GDH Hasta Verileri**

GDH olan hastaların 4'ü kız, 2'si erkekti. Ortalama tanı yaşı 7,8 ay (1-24), ortalama nakil yaşı 129,1 ay (13-218), ortalama nakil sonrası izlem süresi 84,1 ay (5-187), ortalama güncel yaş 213,2 ay (20-355), 1 yıllık, 5 yıllık, 10 yıllık sağkalım %100 bulundu. Bir hastamız (hasta no 6) henüz postoperatif 5. ayındadır.

Hastaların %57'sinde akraba evliliği vardı. İki hasta (hasta no: 5 ve 6) birinci derece kuzendi.

GDH'de nakil endikasyonları genellikle adenom ve kötü metabolik kontroldü, yalnızca GDH Tip 9 tanılı hastanın nakil endikasyonu sirozdu. Hastaların 4'ünde hepatik adenom mevcuttu, bu hastaların 1'inin eksplant karaciğer patolojisinde HSK saptandı. Dört hasta izlemde erişkin yaşa ulaştı.

**Tablo 10.** Primer hastalığa bağlı bulgular

Hasta No	Hepatik Adenom	HSK	FSGS	Böbrek Taşı	Proteinüri	Tübülopati	Hiperlipidemi	Boy Kısaldığı (≤ -2SD)	Epilepsi		
				NÖ NS	NÖ NS	NÖ NS	NÖ NS	NÖ NS	NÖ NS		
1	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+
2	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
3	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
4	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-
5	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
6	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-

HSK: hepatosellüler karsinom, FSGS: fokal segmental glomerüloskleroz, NÖ: nakil öncesi, NS: nakil sonrası.

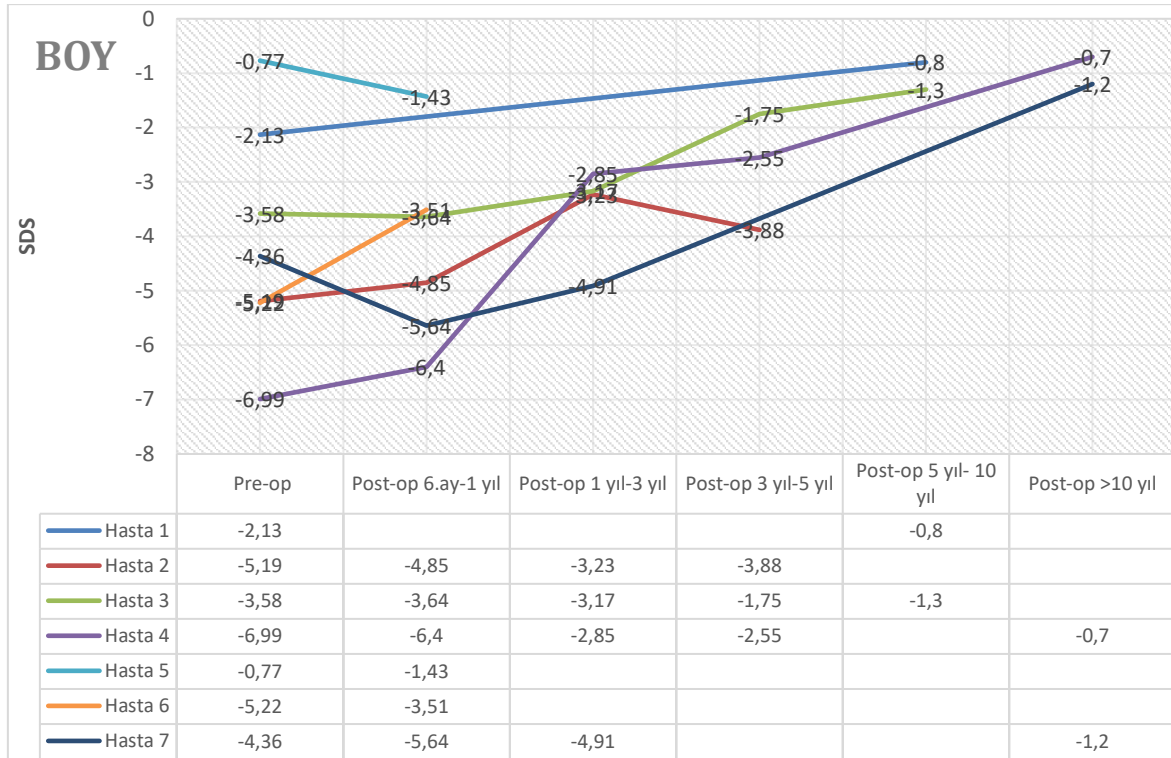
**Tablo 11.** Primer hastalığa bağlı biyokimyasal bulgular

Hasta No	Laktat (mmol/L) N: 0,5-1,6		Trigliserid (mg/dL) N: 50-150		Total kolesterol (mg/dL) N: 130-200	
	NÖ	NS	NÖ	NS	NÖ	NS
1	3,4	0,7	733	76	307	176
2	15	1,7	1420	99	-	177
3	14	1,3	1354	67	289	142
4	15	0,7	365	91	-	233
5	12,5	1,4	672	144	-	105
6	16	2,5	1302	82	-	-
7	1,5	1,3	153	92	133	138

Hastaların nakil öncesi ve sonrası hastalıkla ilişkili bulguları değerlendirildi. Hastaların dördünde hepatik adenom mevcuttu, 1 hastada hem hepatik adenom hem HSK mevcuttu (hasta no: 6). Bir hastada eşlik eden FSGS tanısı vardı (Böbrek nakli endikasyonu yoktu). İki hastada böbrek taşı mevcuttu, nakil sonrası böbrek taşı tekrarlamadı. Dört hastanın nakil öncesi proteinürisi vardı, nakil sonrası iki hastada proteinüri devam etti, bu hastaların biri FSGS tanılı hastaydı. Tübülopati yönünden değerlendirmek için hastaların nakil öncesi ve sonrası tubüler fosfor reabsorpsiyonu hesaplandı ve %90'ın altı tübülopati olarak kabul edildi. Nakil öncesi tübülopatisi olan beş hastanın hepsinde nakil sonrasında tübülopatinin düzeldiği görüldü. Nakil öncesinde epilepsi tanısı olan iki hastanın da (hasta no: 1 ve 3) nakil sonrası epilepsisi halen devam etmektedir ve antiepileptik tedavi almaktadırlar (Tablo 10). Nakil öncesi tüm hastalarda hipertrigliseridemi mevcuttu nakil sonrası tüm hastaları trigliserid düzeyleri normale döndü, 1 numaralı hastanın hiperkolesterolemisi devam ettiği için hala statin kullanmaktadır. Altı hastanın nakil öncesi laktat yüksekliği mevcutken nakil sonrası laktat değerleri normale döndü (Tablo 11). Nakil öncesi hiperürisemi nedeniyle GSH Tip 1a tanılı hastalar allopurinol kullandığı için ürik asit değerleri çoğunun normaldi, bu nedenle nakil sonrası değerleri ile karşılaştırılmadı; ancak nakil sonrası hastaların hiperürisemisi ve allopurinol ihtiyacı yoktu.

Nakil öncesinde 6 hastada boy kısalığı mevcutken nakil sonrası erişkin yaşa ulaşan dört hastada (hasta no: 1, 3, 4 ve 7) boy kısalığının düzeldiği görüldü. Pediatrik yaş grubunda olan iki hastanın (hasta no: 2 ve 6) boy kısalığı devam etmektedir (Şekil 7).





**Şekil 8.** GDH hastalarının nakil öncesi ve sonrası izlemlerde boy SD değerleri

#### 4.2.2. Tirozinemi Tip 1 Hasta Verileri

Tirozinemi tip 1 tanısı ile karaciğer nakli uygulanan 10 hastanın 5'i kız, 5'i erkekti. Hastaların ortalama tanı yaşı 28 ay (7-72), ortalama nakil yaşı 87,5 ay (8-164), ortalama nakil sonrası izlem süresi 132,7 ay (0-211), yaşayan hastaların ortalama güncel yaşı 216,2 ay (37-375) bulundu. Hastaların %60'ında akraba evliliği vardı. İki hasta (hasta no: 11 ve 12) kardeşti. Karaciğer nakli uygulanan 10 hastanın 3'ü kaybedildi (nakil sonrası 0.ay, 161.ay, 189.ay). Kaybedilen hastaların ortalama nakil sonrası izlem süresi 116,6 aydı. Eksitus nedenleri pnömoni ve sepsis (hasta no:8), HSK rekürrensi (hasta no: 11), hepatik arter trombozu ve hiperakut rejeksiyon (?) (hasta no:16) olarak bulundu. Bir hastaya (hasta no: 17) kronik rejeksiyon nedeniyle re-transplantasyon yapıldı. 1, 5 ve 10 yıllık sağkalım %90 bulundu.

On hastadan sekizinde tanı konulduktan hemen sonra NTBC tedavisi başlanmıştı. Bu hastaların 4'ü bir yaşından küçüktü. NTBC tedavisine rağmen dekompanse kronik karaciğer gelişen ve HSK gelişen hastalara karaciğer nakli yapıldığı görüldü. Nakil endikasyonları HSK ve sirozdu. Altı hastada HSK mevcuttu. Bu hastaların dördü nakil öncesi kemoterapi almıştı. İki hastada nakil sonrası HSK tekrarladı. Bu 2 hastadan birinde (hasta no: 9) nakilden 22 ay sonra omental metastaz saptanarak omental LAP (lenfadenopati) rezeksiyon ve KT ile

kür kabul edildi. Diğer hastada (hasta no: 11) ise nakil karaciğerinde rekürren HSK meydana geldi. Bu hastada akciğere, parotis bezine, sağ perirenal fasiyaya ve frontal kemiğe ve beyne metastaz gelişti. Metastazlara yönelik kemoterapi ve kitle rezeksiyonu yapılan ve karaciğerdeki kitleye radyoterapi, radyofrekans ablasyon, kemoembolizasyon ve segmentektomi de yapılan hasta kaybedildi. İzlemede hastaların dördü (hasta no: 8, 9, 10 ve 11) erişkin yaşa ulaştı (Tablo 12).

**Tablo 12.** HSK gelişen hastaların tümör özellikleri, nakil öncesi tedavi, nakil sonrası relaps gelişimi ve tedavisi.

Hasta No	Tümör Yeri	Nakil öncesi			Nakil Sonrası		
		Tümör Sayısı	Metastaz	KT	Relaps/Rekürrens (ay)	Relaps Yeri	KT/RT/RF Cerrahi
8	Sağ lob posterior inferior	15	-	+	-	-	-
9	Sol lob medial ve sağ lob anterior	12	-	+	+	Omental LAP	KT+Cerrahi
10	Sağ lob posterior inferior ve orta lob	2	-	+	-	-	-
11	Sağ lob posterior	2	-	-	+	Karaciğer Akciğer Kemik Beyin Parotis Sağ perirenal fasya	KT+RT+R F+Cerrahi
12	Tüm lob ve segmentlerde	Çok sayıda	-	-	-	-	-
13	Sağ posterior inferior ve sol lob	3	-	+	-	-	-

LAP: lenfadenopati, KT: kemoterapi, RT: radyoterapi, RF: radyofrekans.

**Tablo 13.** Nakil öncesi NTBC tedavisi başlanan hastaların özellikleri, HSK varlığı, primer hastalığa bağlı tübülopati ve boy kısalığı bulguları

Hasta No	NTBC			HSK	Tübülopati		Boy Kısalığı (-2 SD ve altı)	
	Kullanım	Başlama yaşı (ay)	Süre (ay)		NÖ	NS	NÖ	NS
8	+	30	119	+	-	-	-	-
9	+	72	84	+	+	-	-	-
10	+	10	103	+	-	-	-	-
11	-	-	-	+	-	-	-	-
12	+	63	9	+	+	-	+	-
13	-	-	-	+	-	-	+	-
14	+	6	2	-	+	-	-	-
15	+	36	60	-	+	-	-	-
16	+	7	69	-	-	-	+	Eksitus
17	+	9	60	-	+	-	+	-

NÖ: nakil öncesi, NS: nakil sonrası.

Nakil öncesi 5 hastada renal proksimal tübülopati mevcuttu, nakil sonrası hastaların hepsinin tübülopatisi düzeldi (Tablo 13). Nakil öncesi 4 hastada boy kısalığı mevcuttu nakil sonrası hiçbir hastada boy kısalığı yoktu (Şekil 8).

**Tablo 14.** Primer hastalığa bağlı biyokimyasal bulgular

Hasta No	AFP* (IU/mL)		Kan Süksinilaseton (µmol/L) Normal<1		İdrar Süksinilaseton (mmol/mol kre) Normal<0,05**		Kan Tirozin (mg/dL) Normal=0,65-1,9	
	NÖ	NS	NÖ	NS	NÖ	NS	NÖ	NS
8	3,57	3,3	-	-	-	0	8,21	-
9	3,8	3,6	-	-	0	-	↑***	-
10	94,4	2,1	-	-	-	-	-	-
11	4100	275	0,06	-	0	0,65	4,98	0,90
12	125	3,9	↑***	-	↑***	0	2,65	0,64
13	2579	3,4	<1	-	0	0	6,49	1,13
14	8144	3,5	-	<1	↑***	2,64	3,35	1,38
15	39,3	1,5	-	-	↑***	0,79	↑***	1,59
16	7,1	-	-	-	-	-	-	-
17	539,2	4	-	0,2	↑***	0,43	5,22	1,54

NÖ: nakil öncesi, NS: nakil sonrası.

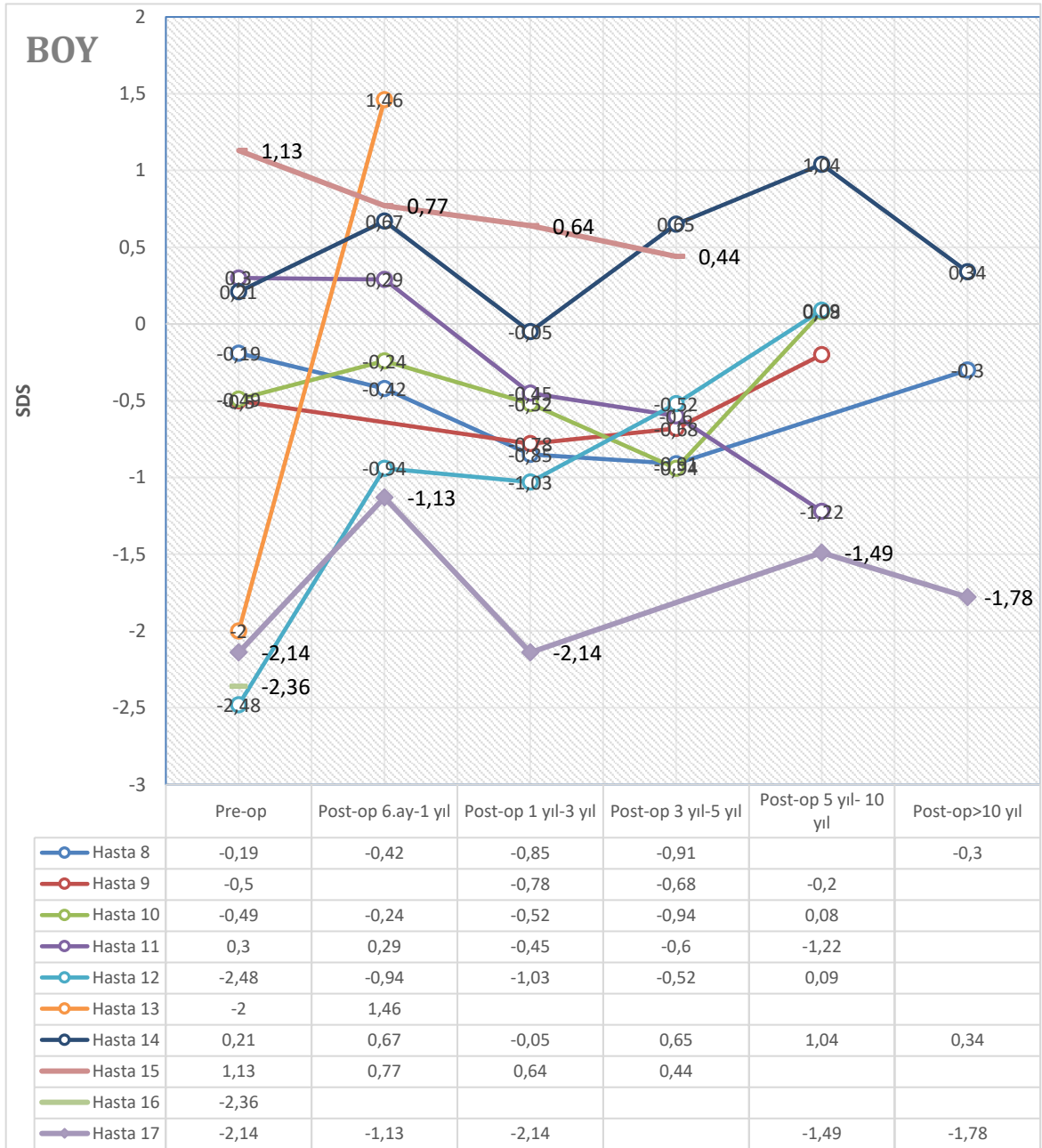
Kalın belirtilmiş rakamlar, yaşa uygun referansdan yüksek olan değerlerdir.

\*AFP değerleri için hastane laboratuvarının normal değer aralıkları referans alınmıştır.

\*\*normalde idrarda süksinil aseton atılımı beklenmez, literatürde üst sınırın <0.05 mol/mol kreatinin olarak kabul edilmiştir [62].

\*\*\*Ölçüm değeri yok, hasta dosyalarına artmış veya yüksek olarak kaydedilmiş.

AFP değerinde yükseklik saptanan hastaların 2'sinde (hasta no: 11 ve 13) nakil öncesi NTBC kullanılmamıştı. Bir hasta ise (hasta no: 14) kısa süreli NTBC tedavisi aldığı için AFP değeri çok yüksekti. Nakil sonrası AFP değerleri bir hastada (hasta no: 14) sınırdaki bulundu. 11 numaralı hastanın nakil sonrasında 4 yıl AFP değerleri normal düzeyde seyretmiş (3 ve 4 IU/mL), nakilden 4 yıl sonra AFP değerlerinde hafif yükselme (9, 12 ve 17 IU/mL) görülmesi üzerine yapılan karaciğer US normal bulunmuş, nakilin 6. yılında AFP değeri 60 IU/mL bulunmuş, görüntüleme herhangi bir nodül veya metastaz bulgusu saptanmamış, reimplantasyon metastazı düşünülerek izlenmeye alınmış. Nakilden 9 yıl sonra AFP değeri 275 IU/mL bulunmuş, BT'de karaciğerde nodül ve akciğerde milimetrik nodül saptanması üzerine rekürren HSK ve metastazı düşünülmüş. Hastaya kemoterapi, radyoterapi, radyofrekans ablasyon, karaciğer, akciğer, parotis, kraniumda frontal kemik ve beyin dokularında kitle rezeksiyonları uygulanmış ve nakil sonrası 14. yılında kaybedilmiş. Verisine ulaşılabilen hastaların nakil sonrası kan tirozin değerleri normal bulundu, nakil sonrası yaşayan 3 hastanın idrarda hafif süksinil aseton atılımı devam etmekteydi. Bu hastaların takibi devam etmektedir (Tablo 14).



**Şekil 9.** Tirozinemi tip 1 hastalarında nakil öncesi ve sonrası izlemlerde Boy SD

#### 4.2.3. Ailesel Hiperkolesterolemi Hasta Verileri

Ailesel homozigot hiperkolesterolemi tanısı ile karaciğer nakli uygulanan 4 hastanın 2'si kız, 2'si erkekti. Tanı yaşı ortalama 34,5 ay (6-54), nakil yaşı ortalama 107,2 ay (52-158), nakil sonrası izlem süresi ortalama 97 ay (0-158), yaşayan hastaların güncel yaşı ortalama 255 ay (177-305) bulundu. Hastaların 1'i HAT ve kanama nedeniyle nakil sonrası birinci günde kaybedildi. Hastaların hepsinde akraba evliliği vardı. Nakil endikasyonları 3 hastada KAH idi, 1 hastada KAH gelişmeden nakil yapılmıştır.

**Tablo 15.** Nakil öncesi ve sonrası kullanılan hastalığa özgü tedaviler ve EKO bulguları.

Hasta No	Nakil Öncesi		Nakil Sonrası	
	İlaç Kullanımı	Lipid Aferezi/Süre	Ekokardiyografi KVC/Yaş (ay)	Ekokardiyografi KVC/Yaş (ay)
18	Atorvastatin Ezetimib	Evet/7 yıl	AS	Prostetik kapak yetmezliği (minimal)
			AY (2.derece) TY (1.derece)	MY (1.derece) TY (minimal)
			3'lü koroner bypass/143	AVR kök değiştirilmesi/184
19	Rosuvastatin, Kolestramin	Hayır	Rezidüel AS AY (2-3.derece) MY (minimal)-TY (minimal)	Hiperdinamik sol ventrikül sistolik işlev Sol ventrikül konsantrik hipertrofisi MY (1.derece) Protez aort valv gardienti artmış Paravalvüler AY (1.derece)
			Supravalvüler AS aortplastisi/156	AVR aortik anulus genişletilmesi/206
20	Atorvastatin	Hayır	AY (1.derece) AS (hafif)	AS (valvüler, hafif-orta) AY (1-2.derece) MY (minimal) TY (minimal)
			-	-
21	Atorvastatin Ezetimib	Hayır	Normal	-
			-	-

KVC: kardiyovasküler cerrahi, AVR: aort kapak değişimi, EKO: ekokardiyografi, AS: aort stenozu, AY: aort yetmezliği, MY: mitral yetmezlik, TY: triküspid yetmezlik.

**Tablo 16.** Primer hastalığa özgü biyokimyasal bulgular

Hasta No	Total Kolesterol (mg/dl) N: 130-200		Trigliserid (mg/dl) N: 50-150		LDL (mg/dl) N: 60-130	
	NÖ	NS	NÖ	NS	NÖ	NS
18	626	202	84	72	395	145
19	430	212	163	85	339	119
20	818	223	133	102	745	205
21	730	27	122	45	727	18

NÖ: nakil öncesi, NS: nakil sonrası.

Nakil öncesi hastaların hepsinde kolesterol düşürücü ilaç tedavisi başlanmıştı. Bir hastaya nakil öncesinde 7 yıl lipid aferezi uygulanmıştı. İki hastaya nakil öncesinde KAH ve kapak hastalığı nedeniyle kardiyovasküler cerrahi yapılmıştı. Nakil sonrası aynı hastalara tekrar aort kapak cerrahisi yapılmıştı (Tablo 15). Sadece bir hastanın eksplant karaciğer biyopsisinde minimal makro-mikroveziküler yağlı değişme saptanmıştı. Diğer hastaların karaciğer patolojisi normaldi. Hastaların 2'si erişkin yaşa ulaştı (hasta no: 18 ve 19). Nakil sonrası hastaların lipid profili belirgin şekilde düzeldi. İki hastada nakil sonrası LDL düzeyi, heterozigot ailesel hiperkolesterolemi düzeyinde saptanırken, iki hastanın LDL düzeyi normal bulundu. LDL düzeyleri heterozigot hiperkolesterolemi düzeyinde seyreden hastalardan 20 numaralı hastada atorvastatin tedavisine devam edildi (Tablo 16). Nakil öncesi 18 numaralı hastanın boy kısalığı mevcuttu, nakil sonrası birinci yıldan itibaren boy kısalığı düzeldi.

#### 4.2.4. Primer Hiperoksalüri Hasta Verileri

Primer hiperoksalüri tanısı ile nakil uygulanan 5 hastanın 4'ü erkek, 1'i kızdı. Hastaların tanı yaşı ortalaması 44,4 ay (2-96), nakil yaşı ortalama 70 ay (6-119), nakil sonrası süre 62,4 ay (2-122), yaşayan hastaların güncel yaşı 174 aydı (79-241). Tüm hastalarda akraba evliliği mevcuttu. İki hasta (hasta no: 22 ve 23) kardeşti. Nakil endikasyonları KBH'di. Hastaların 2'si nakil sonrası 2.ayında kaybedildi. Eksitus nedenleri kardiyak komplikasyon (aritmi) ve intrakraniyal kanama olarak saptandı.

**Tablo 17.** Nakil öncesi tedavi yöntemleri

Hasta No	Nakil Öncesi Diyaliz			Nakil Sonrası Diyaliz			Ürolojik Cerrahi		Böbrek Nakli
	Var Mı?	Tip	Süre (ay)	Var Mı?	Tip	Süre (ay)	Nakil öncesi	Nakil sonrası	
22	Evet	HD+PD	9	Evet	HD	4	Evet	Hayır	Canlı
23	Yok	-	-	Evet	HD	2	Evet	Hayır	Kadavra
24	Yok	-	-	Hayır	-	-	Evet	Hayır	Yok
25	Evet	HD	16	Evet	HD	2	Evet	Hayır	Yok
26	Evet	PD	39	Evet	HD	1	Hayır	Hayır	Yok

HD: hemodiyaliz, PD: periton diyalizi

**Tablo 18.** Primer hastalığa özgü biyokimyasal bulgular

Hasta No	Nakil Öncesi			Nakil Sonrası		
	İdrar oksalat (mg/24 saat) N: 7-44	Kreatinin (mg/dl)*	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )** N: 90-120	İdrar oksalat (mg/24 saat) N: 7-44	Kreatinin (mg/dl)*	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )** N: 90-120
22	↑	8,67	8,3	18,3	2,81	26,2
23	127,8	1,19	56,8	39,9	1,67	29,7
24	40,1	1,08	27	26,7	0,96	101
25	-	3,29	19,2	-	1,06	-
26	-	4,31	10,4	-	2,58	-

\*Yaşa göre normal değer aralıkları hastane laboratuvarı referans alınmıştır.

\*Schwartz formülüne göre GFR: Glomerül Filtrasyon Hızı: Kas faktörü\*Boy/serum kreatinin

Nakil öncesinde bir hastanın göz muayenesinde bir hastada oksalat kristali birikimi (hasta no: 26) vardı. Bir hastanın (hasta no: 25) ekokardiyografik incelemesinde kronik böbrek hasarına ikincil hipertansiyona bağlı olduğu düşünülen hipertansif değişiklikler vardı. Nakil öncesinde hastaların beyin MR tetkiklerinde hastalığa özgü bulgu saptanmadı. Nakil öncesi 4 hastaya böbrek taşı nedeniyle ürolojik cerrahi işlem yapılmıştı, nakil sonrası bu hastalara tekrar işlem yapılmadı. Nakil öncesi tüm hastaların kronik böbrek hasarı vardı ve 3 hasta diyaliz tedavisi almaktaydı. Nakil sonrası bu hastaların diyaliz tedavisi devam etti. Nakil sonrası GFR< 40 olan iki hastaya (hasta no: 22 ve 23) karaciğer naklinden sırayla 4 ay ve 5 yıl sonra böbrek nakli yapıldı (Tablo 17). Her iki hastada da böbrek nakli sonrası GFR değerleri normal (22 ve 23 nolu hastalar, sırasıyla 106 ve 70) bulundu. 24 numaralı hastada böbrek nakline ihtiyaç duyulmadan GFR'si nakil sonrası normale döndü (Tablo 18).

Nakil öncesi 2 hastanın boy kısalığı mevcuttu, bu hastalar kaybedildiği için nakil sonrası izlemleri yoktu (hasta no: 25 ve 26).

#### 4.2.5. Üre Döngüsü Bozuklukları Hasta Verileri

Üre döngü bozukluğu tanısı ile nakil uygulanan 6 hastanın 4'ü kız, 2'si erkekti. Tanı yaşı ortalaması 4,5 ay (1-22), nakil yaşı ortalaması 14,67 ay (5-47), nakil sonrası izlem süresi ortalaması 68,67 ay (0-115), yaşayan hastaların güncel yaşı ortalama 99 ay (25-162) bulundu. Sadece sitrüllinemi tip 1 tanılı 3 hastanın anne babası arasında akrabalık vardı. Nakil endikasyonları kötü metabolik kontroldü. Hastaların 1'i HAT ve kanama nedeniyle nakil sonrası 19. günde kaybedildi.

**Tablo 19.** Primer hastalığa özgü klinik bulgular

Hasta No	İlk Semptom	İlk Semptom Zamanı	Diyaliz İhtiyacı/Zamanı/Türü	Ensefalopati	Beslenme Yolu	Beyin MR
27	Kusma Beslenememe	Postnatal 1.Gün	Evet Postnatal 5.gün PD	Var	Oral	Periventriküler beyaz cevherde retrotrigonal kesimde yoğunlaşan demiyelinizasyon veya dismyelinizasyona ait olabilecek alanlar
28	Kusma Beslenememe Nöbet	Postnatal 1.Gün	Hayır	Var	Nazogastrik sonda (NG)	Diffüz serebral atrofi Her iki insüler korteks, kapsüla eksterna düzeyinde ve parietookspital periventriküler beyaz cevherde T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintensite görünümleri
29	Kusma Nöbet	21 Ay	Hayır	Var	Oral	Normal
30	Letarji	Postnatal 1.Gün	Evet Yenidoğan dönemi PD	Var	Oral	Myelinizasyonda gecikme
31	Nöbet	Postnatal 1.Gün	Evet Yenidoğan dönemi PD ve HD	Var	Oral	Normal
32	Asemptomatik	-	Hayır	Yok	Oral	-

NG: Nazogastrik, PEG: Perkütan endoskopik gastrostomi, PD: Periton diyalizi, HD: Hemodiyaliz

OTC eksikliği olan bir hasta ve kardeşinden dolayı semptom gelişmeden tanı alan hasta dışında diğer hastaların hepsi hayatın ilk bir haftasında kusma, beslenme bozukluğu, emmede azalma, letarji ve epileptik nöbet gibi akut ensefalopati bulguları gelişerek tanı almıştı. Kardeşinden dolayı semptomsuz dönemde, erken tanı alarak tedavisi başlanan bir sitrüllinemi tip 1 hastası dışında diğer hastalarda, akut ensefalopati görüldü. Bu hastaların üçünde diyaliz ihtiyacı gelişmişti. Karaciğer nakli öncesi hastaların kreatinin değerleri

normaldi, böbrek nakli ihtiyacı olan hasta yoktu. Sadece bir hasta oral beslenmeyi tolere edemeyip nakil öncesi NG ile beslendi. Beş hastaya nakil öncesi beyin MR yapılmıştı, bu hastalardan 3'ünün hastalığa özgü santral sinir sistemi bulguları vardı (Tablo 19).

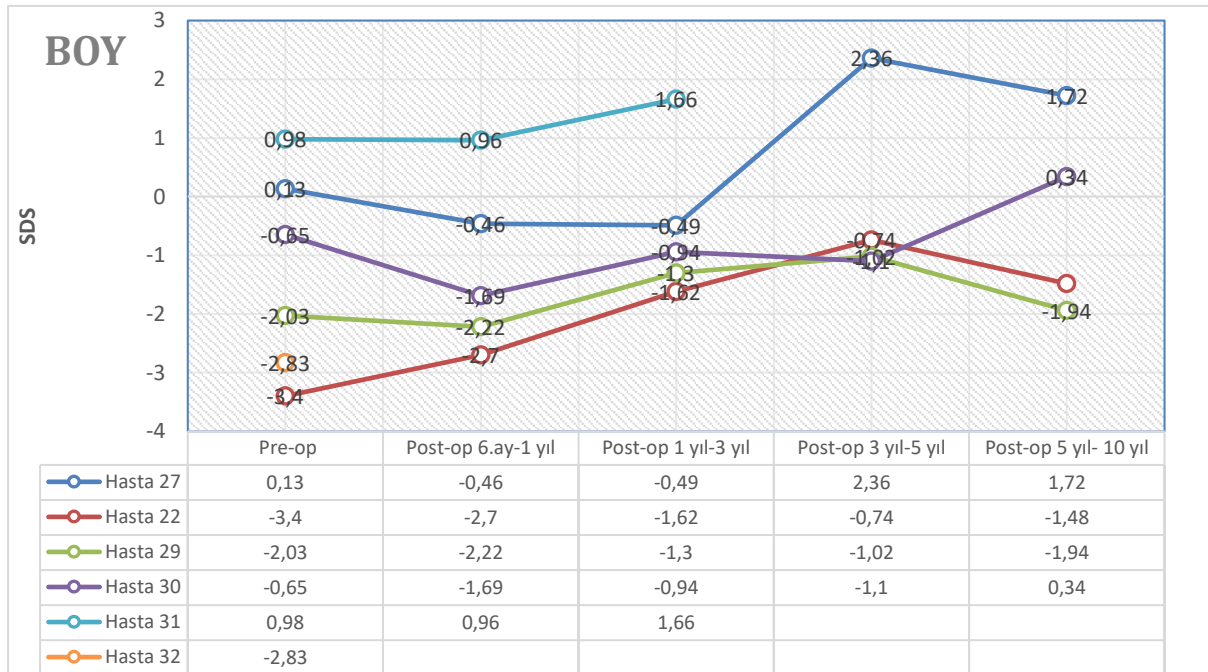
Hastaların nakil öncesi ortalama amonyak değerleri 45,4-108,8 mg/dL arasındayken; nakil sonrası, 27,2- 70,8 mg/dl olarak saptandı. Nakil öncesi üre değerleri düşük saptanan hastaların nakil sonrası normal sınırlara geldiği saptandı (Tablo 20).

**Tablo 20.** Primer hastalığa özgü biyokimyasal bulgular

Hasta No	Nakil Öncesi							Nakil Sonrası						
	Üre (mg/dl) N: 6-17	Amonyak Değerleri (mg/dl) N: 10-80					Ortalama	Üre (mg/dl) N: 6-17	Amonyak Değerleri (mg/dl) N: 10-80					Ortalama
		-1	-2	-3	-4	-5			+1	+2	+3	+4	+5	
27	4	232	53	73	125	61	108,8	12	32	37	53	35	42	39,8
28	5	178	95	215	97	128	142,6	15	72	70	83	38	91	70,8
29	10	56	257	41	75	-	107,2	12	33	27	30	17	29	27,2
30	3	46	18	38	34	91	45,4	12	39	52	21	29	42	36,6
31	3	76	317	107	62	113	135	24	31	27	41	58	43	40
32	<2	117	181	66	52	84	100	38,5	44	48	30	39	33	38,8

Yaşa göre belirlenmiş referans değerlere göre yüksek veya düşük değerler kalın harflerle belirtilmiştir.

Nakil öncesi 3 hastada boy kısalığı vardı, nakil sonrası 2 hastada boy kısalığı düzeldi, 1 hasta kaybedildiği için olduğu izlemi yoktu (Şekil 9).



**Şekil 10.** ÜDB hastalarının nakil öncesi ve sonrası izlemlerde Boy SD



#### 4.2.6. Organik Asidemiler Hasta Verileri

Metilmalonik asidemili hasta kız iken propiyonik asidemili iki hastadan biri kız, biri erkekti. Hastaların tanı yaşı ortalaması 2,6 ay (1-6), nakil yaşı ortalaması 73,6 ay (39-99), nakil sonrası izlem süresi ortalaması 17 ay (2-41), yaşayan hastanın güncel yaşı 80 aydı. Hastaların hepsinde akraba evliliği vardı. Nakil endikasyonları sık asidoz atakları şeklinde kötü metabolik kontroldü. Hastaların 2'si nakil sonrası 2.ay (PA) ve 8.ay (MMA) sepsis, kalp yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

**Tablo 21.** Primer hastalığa özgü klinik bulgular

Hasta No	İlk Semptom / Zaman	Böbrek tutulumu	Ataklarda Diyaliz İhtiyacı	Beslenme Yolu	Nakil öncesi	
					Beyin MR	EKO
33	Ensefalopati Yenidoğan	Yok	Evet	NG	-	MY(1)
34	Kusma Beslenememe Yenidoğan	Tübülopati	Hayır	Oral	Serebral atrofi	DKMP MY(4)
35	Ensefalopati 1 yaş	Tübülopati	Evet	PEG	Diffüz serebral atrofi Bilateral lateral ventrikül hornlarında koroid pleksus kistleri Ponsta nonspesifik intensite artışı	Çıkan aortada dilatasyon

DKMP: dilate kardiyomiopati, PEG: perkutan endoskopik gastrostomi.

Propiyonik asidemili her iki hasta da yenidoğan döneminde, MMA hastası ise bir yaşında akut ensefalopati bulguları ile tanı aldı, 33 numaralı propiyonik asidemi hastası ve metilmalonik asidemi hastasında bu dönemde diyaliz ihtiyacı oldu. Nakil öncesi kreatinin değerleri normaldi. Böbrek nakli ihtiyacı olan hasta yoktu. Oral beslenmeyi tolere edemeyen 33 numaralı propiyonik asidemi hastası ve metilmalonik asidemi hastasında beslenmesi NG ve PEG ile sağlandı. Nakil öncesi beyin MR yapılan 2 hastanın santral sinir sistemi bulgusu mevcuttu. Nakil öncesi yapılan ekokardiyografik değerlendirmesinde bir PA hastasında DKMP tanısı mevcuttu (Tablo 21). 2 hastanın nakil öncesi boy kısalığı mevcuttu, nakil sonrası yaşayan 33 numaralı hastanın 1.yıldan itibaren boy kısalığı düzeldi, diğer hasta kaybedildiği için izlemi yoktu.

#### 4.2.7. DGUOK Eksikliği Hasta Verisi

İki hastanın da cinsiyeti kızdı ve akraba evliliği vardı. 36 numaralı hastanın doğumunun birinci gününde konvülsiyon, izleminde ise hipoglisemi, hipotoni, kolestaz, hepatosplenomegali, karaciğer yetmezliği bulguları gelişmiş, mitokondriyal hastalık düşünülmüş, 7 aylıkken kesin tanı bilinmeden karaciğer nakli uygulanmıştır. Bu hastanın

nakil öncesinde beyin MR incelemesi ve ekokardiyografik incelemesi normal bulundu. 37 numaralı hastada ise 6 aylık iken hepatosplenomegali saptanmış, hipoglisemi, hipotoni ve konvülsiyon öyküsü olmamış, gelişim basamaklarında hafif gecikme mevcuttu. 45 aylık iken PFIK-3 ve DGUOK tanıları almış, 47 aylık iken karaciğer nakli uygulanmıştı. Nakil öncesi beyin MR incelemesinde hastalığa özgü bir bulgu olan globus pallidusda bilateral intensite değişikliği saptandı, ekokardiyografik incelemesi normal bulundu. 36 numaralı hasta nakil sonrası 31. ayında (38 aylık) gastrointestinal kanama sonrası kaybedilmiş. 37 numaralı hastanın ise nakil sonrası izlem süresi 19 ay, güncel yaşı 66 aydır. Bu hasta nedeni bilinmeyen greft kaybı ile izlenmektedir.

Her iki hastada da nakil öncesinde yüksek saptanan plazma laktat düzeyleri (36 numaralı hasta 4,9 mmol/L; 37 numaralı hasta 5,6 mmol/L; normal <2,2 mmol/L), nakil sonrasında sınırdan yüksek (sırasıyla 2,6 ve 2,9 mmol/L) saptandı.

#### **4.2.8. Niemann Pick Hastalığı Tip B Hasta Verisi**

Hastanın cinsiyeti erkekti. Tanı yaşı 165 ay, nakil yaşı 206 aydı. Hasta nakil sonrası hepatik arter oklüzyonu sonrası masif nekroz nedeniyle kadavradan 2. kez nakil oldu, aspergillus pnömonisi nedeniyle nakil sonrası 23. günde kaybedildi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. İki yaşındayken hepatosplenomegali ve kolestaz bulguları olan hasta, 13 yaşında sfingomyelinaz enzim düzeyi düşük [0,97 mmol/17h/mg prt (normal: 7,73 ±3,08)] bulunarak tanı almıştı. Takipte boy kısalığı, akciğer tutulumu, kas güçsüzlüğü, böbrek taşı ve proteinüri görüldü. Karaciğer nakli endikasyonu sirozdu. Nakil öncesi toraks BT incelemesinde kardiyomegali, mediastinel hiler lenf nodları, sağ hemitoraksta efüzyon, her iki akciğer inter-intralobüler septal kalınlık artışı, yamasal yaygın bulu cam dansite artışı, her iki akciğer alt loblarda fibrotik değişiklikler, beyin MR incelemesinde minimal serebral atrofi, her iki globus pallidusta kronik karaciğer parankim hastalığı ile uyumlu T1 hiperintensiteleri görüldü. Nakil öncesi WISC-R zeka testinde hafif MR saptandı. Hastalığa özgü klinik bulgulardan HSM, boy kısalığı, akciğer tutulumu, böbrek tutulumu mevcuttu.

#### **4.2.9. Alkaptonüri Hasta Verisi**

Hastanın cinsiyeti erkekti. Tanı yaşı 12 ay, nakil yaşı 16 ay, nakil sonrası izlem süresi 99 ay, hastanın güncel yaşı 115 aydı. Anne baba arasında akrabalık mevcuttu.

Hasta yenidoğan döneminde uzamış sarılık bulgusu saptanması nedeniyle neonatal kolestaz etiyojisi açısından araştırılmış, 4 aylık iken karaciğer biyopsisi yapılmış ve biyopside duktal azalma saptanmış, on bir aylık iken beklemiş idrar renginde koyulaşma bulgusu

saptanması ve idrar organik asit analizinde artmış homogentisik asit atılımının gösterilmesiyle alkaptonüri tanısı almıştı. Ancak bu hastada nakil endikasyonu alkaptonüri değil, kronik karaciğer hastalığıdır [49]. Hastaya tüm ekzom dizileme yapılmıştır, alkaptonüriye özgü HGD geninde mutasyonu saptanmıştır. Karaciğer hastalığına yönelik genetik incelemeler devam etmektedir. Karaciğer hastalığının etiyojisi henüz aydınlatılmamıştır. Kronik karaciğer hastalığına ve kolestaza bağlı karaciğer fonksiyon testlerindeki ALT, AST, GGT yüksekliği nakil sonrası düzelmişti. Nakil sonrası alkaptonüri hastalığına özgü bir bulgu olan idrarda homogentisik asit düzeyi hafif artmış (86,9 mmol/mol kre; normal < 0.017 mmol/mmol kreatinin) [63] bulundu. İdrar renginde koyulaşma bulgusu kayboldu. Nakil öncesi boy kısalığı olan hastanın nakil sonrası izlemde boy kısalığı devam etmektedir. Hastada retinada periferik alanlarda retinitis pigmentosa saptandı. Otizm ve mental retardasyon nedeniyle özel eğitim almaktadır.

#### **4.2.10. Safra Asit Sentez Bozukluğu Hasta Verisi**

Hastanın cinsiyeti kızdı. Nakil yaşı 5 ay, nakil sonrası süre 112 ay, güncel yaş 127 aydı. Anne baba arasında akrabalık mevcuttu. Doğumunun birinci ayında kolestaz tanısı konulan hastanın nakil öncesinde fizik muayenesinde splenomegali saptanmış, büyüme geriliği veya herhangi bir nörolojik bulgu saptanmamıştı. Nakil endikasyonu kolestazdı.

Hastanın nakil öncesinde hipoalbüminemi, transaminaz yüksekliği (ALT: 90 U/L, AST: 180 U/L), INR yüksekliği (4,4; normal 0.8-1.2) saptanırken GGT düzeyi normaldi. Kolestaza özgü bir bulgu olarak direkt bilirubin yüksek (16,8 mg/dL; normal: 0,0-0,5) bulundu. Hastaya nakil sonrası yapılan genetik inceleme ile 5-beta redüktaz eksikliği saptanarak safra asit sentez bozukluğu tanısı konmuştur.

#### **4.3. Genetik Analiz Verileri**

Genetik doğrulayıcı testi olmayan 7 hastaya proje kapsamında hastalığı ile ilişkili ilgili genlerde mutasyon analizi çalışıldı (Tablo 22). Üç hastanın genetik incelemesi dosya kayıtlarından alındı. AGXT geninde saptanan değişiklik dışında saptanan bütün değişiklikler daha önce tanımlanmış patojenik mutasyonlardı. Primer hiperoksalürisi olan 2 kardeş hastamızda AGXT geninde daha önce tanımlanmamış bir değişiklik (c.151A>T ; p.L51X) saptandı. Bu değişiklik ACMG kriterlerine göre patojenik mutasyon olarak değerlendirildi. Alkaptonüri ve nedeni bilinmeyen kolestazlı olan hastamızda Alkaptonüri ile ilişkili HGD geninde daha önce tanımlanmış, patojenik mutasyon tespit edildi. Bu hastamıza proje

kapsamında “tüm ekzom dizi analizi” yapıldı; ancak bilinen bir hastalık saptanmadı. Bu hastanın ileri genetik incelemeleri devam etmektedir.

**Tablo 22.** Genetik analiz sonuçları

Hasta No	Hastalık	Gen OMIM No	Ekzon	İntron	Nükleotid	Protein	Genotip	ACMG Kriterlerine Göre Değerlendirme
1	GDH Tip Ia	G6PC1 OMIM*613742	2	-	c.247C>T NM_000151.4	p.R83C	Homozigot	Patojenik (PP5, PM2, PM5, PP3, PM1, PP2)
3	GDH Tip Ia	G6PC1 OMIM*613742	2	-	c.247C>T NM_000151.4	p.R83C	Homozigot	Patojenik (PP5, PM2, PM5, PP3, PM1, PP2)
4	GDH Tip Ia	G6PC1 OMIM*613742	2	-	c.247C>T NM_000151.4	p.R83C	Homozigot	Patojenik (PP5, PM2, PM5, PP3, PM1, PP2)
18	AH	LDLR OMIM*606945	-	12	c.1845+1G>A NM_000527.5	-	Homozigot	Patojenik (PVS1, PM2, PP5)
19	AH	LDLR OMIM*606945	9	-	c.1222G>A NM_000527.5	p.E408K	Homozigot	Patojenik (PP5, PM2, PM5, PM1, PS3, PP1, PS4, PP3, PP2)
20	AH	LDLR OMIM*606945	12	-	c.1729T>C NM_000527.5	p.W577R	Homozigot	Patojenik (PP5, PP3, PM2, PM5, PM1, PP2)
22	PH Tip 1	AGXT	1	-	c.106C>T	p.R36C	Heterozigot	Patojenik (PP5, PM2, PM5, PP3, PM1, PP2)
			1	-	c.151A>T	p.L51X	Homozigot	Muhtemel Patojenik (PVS1, PM2)
23	PH Tip 1	AGXT	1	-	c.106C>T	p.R36C	Heterozigot	Patojenik (PP5, PM2, PM5, PP3, PM1, PP2)
			1	-	c.151A>T	p.L51X	Homozigot	Muhtemel Patojenik (PVS1, PM2)
24	PH Tip 1	AGXT	1	-	c.33dup NM_000030.3	p.L12fs	Homozigot	Patojenik (PVS1, PP5)
30	Sitrülinemi Tip 1	ASS1	13	-	c.1087C>G NM_054012.4	p.R363G	Homozigot	Patojenik (PP3, PM2, PM5, PM1, PP2)
39	Alkaptonüri	HGD	3	-	c.175del NM_001048171	p.S59fs	Homozigot	Patojenik (PVS1, PM2, PP5)

## 5. TARTIŞMA

Karaciğerde birçok metabolik yolak bulunur ve üre döngüsü, fenilalanin yıkım yolağı gibi bazı metabolik yolaklar ise sadece karaciğerde bulunmaktadır. Karaciğer nakli birçok kalıtsal metabolik hastalıkta uygulanmaktadır. Tirozinemi tip 1 gibi ana metabolizmanın karaciğerde olduğu hastalıklarda karaciğer nakli kesin tedavi edici olur. Metilmalonik asidemi, propiyonik asidemi gibi enzim eksikliğinin karaciğer dışı dokularda da olduğu hastalıklarda ise kısmen tedavi edici ve yaşam kalitesini arttırıcı olmuştur (Tablo 23) [4].

**Tablo 23.** Çalışmamızda yer alan karaciğer nakli ile tedavi edilebilen hastalıklar [64]

Hastalıklar	Nakil sonrası takip edilmesi gereken sistemler
<b><u>Karaciğer Naklinin Küratif Olduğu Hastalıklar</u></b>	
<b>Tirozinemi Tip 1</b>	Böbrek
<b>ÜDB</b>	MSS (öncesinde etkilenme olan hastalar için )
<b>GDH</b>	Böbrek, kemik iliğı, gastrointestinal sistem
<b>PH1</b>	Böbrek
<b><u>Karaciğer Nakli Sonrası Metabolik Bozuklukların Devam Ettiği Hastalıklar</u></b>	
<b>AH</b>	KVS
<b>OA</b>	KVS, böbrek, MSS (öncesinde etkilenmesi varsa)
<b>Mitokondriyal Hastalıklar</b>	KVS, böbrek, MSS (öncesinde etkilenmesi varsa)

Çocukluk yaş gruplarında karaciğer nakli endikasyonlarını kolestatik karaciğer hastalıkları, metabolik hastalıklar, akut karaciğer yetmezliğı, siroz ve maligniteler oluşturur. KMH, karaciğer nakli endikasyonları içinde biliyer atreziden sonra ikinci sıklıktadır [55]. SPLIT kayıtlarına göre 1995-2008 yılları arasında yapılan pediatrik karaciğer nakillerinin %14,9'unun nedeni KMH'dir. ABD'de ise tüm karaciğer nakillerinin %20'sini oluşturur [65]. KMH'de karaciğer nakli %25,6 ile en sık üre döngüsü bozukluklarında, ikinci sıklıkta tirozinemi tip 1 (%7,4) ve üçüncü sıklıkta GDH'de (%5,2) uygulanmıştır [64]. Pritchard ve arkadaşlarının yaptığı 27 yıllık 35 hastanın yer aldığı çalışmada karaciğer nakli yapılan hastaların çoğunu tirozinemi tip 1, Elserafy ve ark.nın yaptığı 33 yıllık 21 hastanın yer aldığı çalışmada ise çoğunu ÜDB hastaları oluşturmaktadır [66].

Çalışmamızda KMH tanısıyla izlenen 40 hastada 42 karaciğer naklinin uygulandığı merkezimizin 18 yıllık deneyimi sunulmuştur. Çalışmamızda en sık nedenler sırasıyla tirozinemi tip 1 (%25), GDH (%17,5) ve ÜDB (%15) olarak bulundu. Ayrıca daha nadir karaciğer nakil endikasyonları olan DGUOK eksikliğı, Niemann-Pick Hastalığı Tip B ve

safranın sentez bozukluğu (5-β redüktaz eksikliği) gibi nedenler de vardı. Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda nakil nedenlerinden GDH 2.sıklıkta görülmüştür.

Hastalarımızın hem tanı yaşı (1 ay ile 13 yaş 9 ay), hem de nakil yaşı (5 ay-18 yaş) geniş bir yaş aralığında yer alıyordu. Elserafy ve ark.nın çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde en erken tanı yaşı 1 ay, en küçük nakil yaşı 5 aydı [67]. Çalışmamızda tanı yaşının erken yaşlarda olmasını belirleyen ana faktörün 4 hastanın pozitif aile öyküsü nedeniyle erken tanı almış olması olarak değerlendirildi.

KMH tanılı hastaların nakil sonrası sağkalımları, diğer nedenlerle yapılan karaciğer nakilleriyle benzerdir [66]. Çalışmamızda 1 yıllık sağkalım oranı %79,8, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranı ise %76,9 olarak bulundu. Çelik ve ark.nın ülkemizde yaptığı çalışmada 1 yıllık sağkalım oranı %65, yaşamını kaybeden hastaların nakil sonrası ortalama yaşam süresini 12,7 ay olarak bulunmuştur [55]. Bizim çalışmamızda kaybedilen hastaların nakil sonrası ortalama izlem süresi (35 ay) daha uzundu.

Çalışmamızda hastaların 29'unda (%72,5) anne-baba arasında akrabalık öyküsü vardı. Bunların 20'si 1.derece (%69) akrabalıktı. TÜİK'e göre Türkiye'de 2010 yılında 1.derece akraba evliliği oranı %5,9, 2021 yılında ise %4'tür [68]. Avustralya'da yapılan bir çalışmada KMH nedeniyle nakil olan hastalarda akraba evliliği oranı %28 bulunmuştur [67]. Çalışmamızda yabancı literatürden daha yüksek oranda akraba evliliği oranı saptanmıştır. Bu durumun ülkemizde akraba evliliği oranının daha yüksek olması ile ilişkili olduğu düşünölmüştür.

Organik asidemiler, üre döngüsü bozuklukları, mitokondriyal hastalıklar gibi KMH'de ateş, enfeksiyon gibi katabolik süreçlerde ani bozulmaların olması, uyumun çok önemli olduğu diyet ve diğer tedavilerinin uygulanması bu hastalıkların seyrinde bireysel farklılıklar görölmesine neden olmaktadır. Hasta ve/veya ailesinin tedaviye çok uyumlu olduğu durumlarda ani metabolik bozulma dönemleri daha az veya daha hafif olabilmektedir. Diyet tedavisinin aksadığı, enfeksiyon dönemlerinde uygun yaklaşımın uygulanmadığı hastalarda hastalığın seyri daha ciddi olmaktadır. Bir diğer önemli faktör de hastadaki mutasyonun ciddiyetidir. Mutasyon sonucu enzim hiç üretilmiyorsa veya çok az üretiliyorsa bu durumda diyet ve diğer tedavilere yanıt daha zor olmasa ve daha sık ve ciddi akut bozulmalar, diğer bir deyişle kötü metabolik kontrol görölmektedir. Bu hastalarda diyet ve diğer tedavilere yanıtın az olması, hastada kalıcı etkilenmelerin olmasına neden olduğu için bir tedavi yaklaşımı olarak karaciğer nakli uygulanmaktadır. Bizim çalışmamızda üre döngüsü

bozuklukları, organik asidemiler ve glikojen depo hastalıklarında en sık nakil endikasyonları literatüre benzer olarak kötü metabolik kontroldü [66, 67]. Yine literatüre benzer olarak çalışmamızda karaciğer naklinin ikinci en sık endikasyonu siroz olarak bulundu. Siroz en sık tirozinemi tip 1 hastalarında, bunun dışında GDH tip 9, Niemann-Pick B, DGUOK ve arjininosüksinat liyaz eksikliği hastalarında nakil endikasyonu olmuştur.

İki hastada re-transplantasyon uygulanması ile birlikte toplam 42 karaciğer naklinin 5'i (% 12,5) kadaverik donör, 37'si (%87,5) canlı donörden gerçekleştirilmişti. Canlı vericilerin çoğunluğunu ebeveynler [17'si anne (%45,9), 9'u baba (%24,3)] oluşturmuştur. Canlı vericilerden yapılan nakillerde iki hasta hariç diğer hastalarda yöntem olarak karaciğer sol lateral segment kullanılmıştı. Daha önce yapılan çalışmalarda da en sık seçilen donör ve nakil yöntemi benzerdi [5, 55]. İlginç olarak Avustralya'da yayınlanan Elserafy ve ark.nın yaptığı 21 hastanın yer aldığı çalışmada donörlerin tamamının kadaverik olduğu belirtilmiştir [67]. Bizim çalışmamızda ise yalnızca 5 donör kadaverikti. Kadaverik donör sayısı az olduğu için donör tipinin sağkalıma ve komplikasyona etkisi değerlendirilememiştir. Kadaverik nakil oranımızın düşük olması, ülkemizde kadavra nakillerinin artması gerektiğini vurgulamaktadır. Ani yaşamı tehdit eden metabolik dekompanzasyon riskleri nedeniyle KMH hastalarına bekleme listelerinde öncelik verilmesine rağmen donör özellikleri ülkeler arası farklılık gösterebilmektedir. ABD'de yapılan çalışmalarda canlı donör kullanımı %10-19 arasında bildirilmiştir. Canlı donörden yapılan nakillerde eğer verici hastalık açısından heterozigot taşıyıcı ise normal enzim aktivitesine sahip olmayacağı için naklin daha az etkili olabileceğine dair endişeler mevcuttur. Ancak deneyimler canlı donörler heterozigot taşıyıcı akrabalar olsa da karaciğer naklinin gayet etkili olduğunu, akraba donörlerinin kronik rejeksiyon riskini azalttığını göstermiştir [65]. Farklı bir bakış açısı da, metabolik hastalıkların nakil için acil endikasyon olabileceği, erken karaciğer naklinin uzun vadeli nörolojik sonuçları iyileştireceği, canlı donör seçiminin kadavra nakillere göre zamanlama açısından daha avantajlı olabileceğidir. Örneğin ÜDB gibi erken dönemde ortaya çıkan hastalıklar için yaşı 3 aydan büyük ve kilosu 5 kg'dan ağır çocuklar seçilebilir. Bu da nakil kararının çok erken yaşta alınmasını gündeme getirebilir [67]. Bizim çalışmamızda da en küçük nakil yaşı 5 aydı. Bu nedenle canlı donörden nakillerle ilgili yapılan çalışmalar literatüre önemli katkı sağlayacaktır.

Literatürde pediatrik karaciğer nakli sonrası akut rejeksiyonun %30-60 arasında olduğu belirtilmiştir [5]. Bizim çalışmamızda da hastaların 14'ünde (%35) akut rejeksiyon görüldü.

HAT ve kronik rejeksiyon nedeniyle literatüre benzer olarak 2 hastaya re-transplantasyon yapıldı [66, 67].

Nakil öncesi gelişim/zeka testi verisi olan 28 hastanın 15'inin hafif-orta derecede MR ve gelişim basamaklarında gerilik vardı. Nakil sonrası izlemde ise yetişkin yaşa ulaşan hastalarımızın 2'si üniversite mezunu ve çalışıyor, 2'si halen üniversite öğrencisi, 3'ü lise mezunu, 3'ü halen lisede okuyor ve 4'ü ortaokul mezunuydu. Hastalarımızın 7'si ilk veya ortaöğretime devam ediyor, bu hastaların 2'si okulda yaşlılarından daha alt sınıflarda okuyor. Üç hastamız özel eğitim, iki hastamız da fizik tedavi alıyor. Nakil sonrası hastaların çoğunun eğitim ve öğretime devam etmesi ve yaşlılarını yakalaması umut vericidir. Çalışmalarda hastaların büyük bir kısmının nakil öncesi gelişim basamaklarında gerilik olduğu, sebebinin ise sık hastane yatışları, nörolojik komplikasyonlar, psikiyatrik sorunlar ve düşük hayat kalitesi olduğu belirtilmiş, ayrıca bu durumların okul devamsızlığını artırdığı belirtilmiştir [64].

Yaşayan hastalarımızın 28'si normal karaciğer fonksiyonları, normal diyet, tekli veya ikili immunsupresif tedavi ile hayatlarını sürdürmektedir. Hastalarımızda eksitus nedenleri hepatik arter trombozu gibi cerrahi komplikasyonlar, kardiyak komplikasyonlar, pnömoni, sepsis ve HSK rekürrensiydi. Diğer benzer çalışmalarda da bizim çalışmamızda olduğu gibi en sık eksitus nedenleri perioperatif komplikasyon, sepsis, kronik rejeksiyon, pnömoni, HSK rekürrensi ve metastazı olarak bulunmuştur [55, 66, 67]. Karaciğer naklini takiben HAT insidansı %2 ila %9 arasında değişir, greft kaybının ve mortalitenin ana nedenlerinden biridir [39]. Nakil sonrasında immunsupresiflerin yan etkilerine bağlı komplikasyonlar, enfeksiyöz veya cerrahi komplikasyonlar görülebilmektedir. Çalışmamızda immunsupresiflere bağlı hiperglisemi, hipertansiyon, pansitopeni, nütropeni, tübülopati ve PRESS gibi komplikasyonlar görüldü. Enfeksiyöz komplikasyonlardan ise en önemlileri pnömoni ve sepsisdi (kandida, aspergillus). Cerrahi komplikasyonlar ise biliyer komplikasyonlar ve vasküler komplikasyonlar olarak değerlendirilmişti. Ayrıca 2 hastada SOS saptandı. Kök hücre ve karaciğer nakilleri sonrası ilaç ve metabolitlere ikincil görülen bu durum adenozin reseptör agonisti olan defibrotid ile tedavi edildi. Nakil sonrası ilk 2 ay içinde gelişen karaciğer disfonksiyonlarının (KCFT yüksekliği, asit) sebebini araştıran bir çalışmada en sık sebep steatoz, ikincisi ise akut hücresel rejeksiyon olarak bulunmuş. Steatozisin yalnızca canlı verici nakillerde görüldüğü, çoğunun bir ay içinde kendiliğinden düzeldiği, devam eden bir hastanın ise beslenme durumu ile ilişkili olduğu, greft kaybına yol açma ihtimalinin çok düşük olduğu, erken dönemde beklendiği ve tedavide diyet tedavisinin kullanıldığı



gösterilmiştir. Özellikle akrabalarından seçilen heterozigot taşıyıcı olan bireyden alınan greftin strese daha duyarlı olabileceği veya nakil sonrası normal beslenme sürecine geçen hastaların metabolizmasındaki ani değişikliklerin grefti etkileyebileceği belirtilmiştir [5]. Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda sadece bir GDH tanılı hastada (canlı vericiden) nakil sonrası KCFT yüksekliği araştırılırken karaciğer biyopsisinde steatoz saptandı, sebebinin beslenme durumuna bağlı olduğu düşünüldü.

GDH Tip 1a, glikojen metabolizması bozukluğu sonucu karaciğerde adenom ve kronik karaciğer hasarına sebep olabilen hipoglisemi ve hepatomegali ile kendini gösteren kalıtsal metabolik hastalıktır. GDH IX (X'e bağlı) dışında tümü OR kalıttır. GDH tip IX ise diğer formlara göre daha hafif, ancak bazen ilerleyici karaciğer hastalığına neden olabilen tipidir. GDH'de beslenme tedavisine rağmen kötü metabolik kontrol (hipoglisemi atakları), ilerleyici karaciğer hastalığı, hepatik adenom ve HSK nakil endikasyonlarını oluşturur [65].

Çalışmamızda GDH tanılı hastaların ortalama nakil yaşı 129 ay (13-218), ortalama nakil sonrası izlem süresi 84 ay (5-187) bulundu. Bizim çalışmamıza göre daha büyük yaş grubundaki çocukların yer aldığı, nakil yaşları 10-17 yaş arasında olan 6 GDH tip Ia hastasının bulunduğu bir çalışmada çalışmamızla benzer olarak izlem süresince kaybedilen hasta olmamış [69]. Daha önce ülkemizde yapılan GDH Tip Ia tanılı hastalarda akraba evliliği oranı %73,9 ve %77,8 olarak bildirilmiştir [13]. Bizim çalışmamızda ise oran %57 olarak bulundu.

GDH'li hastalarla yapılan bir çalışmada hepatik adenomun en sık (%44,4) GDH Tip1'de görüldüğü ve HSK (%5,6) saptanan hastaların hepsinin de GDH Tip1 tanılı ve öncesinde hepatik adenomu olan hastalar olduğu, ayrıca nakil sonrasında bir hastada HSK rekürrensi olduğu bildirilmiştir [70]. Başka bir çalışmada ise takip edilen GDH tanılı hastaların %30'unda adenom saptandığı, nakil yapılan GDH hastaların ise tamamında adenom olduğu belirtilmiştir. [69]. Bizim çalışmamızda GDH'de nakil endikasyonlarının önemli bir kısmını oluşturan hepatik adenomlar hastalarımızın 4'ünde mevcuttu, bu hastaların 1'inin eksplant karaciğer patolojisinde aynı zamanda HSK saptanmıştı, rekürren HSK görülmemişti. Literatürle benzer olarak hepatik adenom varlığı en sık nakil endikasyonunu oluşturuyordu.

GDH'de nakil öncesi hastalığa bağlı komplikasyonlardan proteinüri, tübülopati, hiperlipidemi, laktat yüksekliği ve boy kısalığı izlenmişti. Literatürde de hastalığa ait nakil öncesi komplikasyonlar benzerdi [13, 71]. Özellikle bu hastaların %50-%90'ında boy kısalığı bildirilmiş ve kötü metabolik kontrolün boy uzamasına negatif etkisi üzerinde

durulmuştur [13]. Çalışmamızdaki 7 hastanın 6'sında boy kısalığı mevcuttu ve nakil sonrası izlemlerde 4 hastanın boy kısalığının düzeldiği görüldü. Daha önceki çalışmalarda da nakil sonrası hastaların çoğunlukla normal büyümeyi yakaladıkları bildirilmiştir [69].

Hiperlipideminin ve laktat yüksekliğinin uzun dönemde hepatik adenom ve HSK riskinde artış ile ilişkili olabileceği belirtilmiş ve trigliserid düzeyinin 500'ün altında tutulması gerektiği önerilmiştir [70, 71]. GDH tip Ia hastalarımızın çoğunluğunda metabolik kontrolünün yetersiz olması nedeniyle karaciğer nakli planlanan hastalardı ve bir hasta hariç bütün hastalarda trigliserid düzeyi 500 mg/dL'nin üzerinde seyrediyordu. Plazma laktat düzeyleri de bütün GDH tip Ia hastalarda yüksek bulunurken, GDH tip IX hastasında normaldi. Nakil öncesi hipogliseminin ve laktik asidozun iyi kontrol edilmesi, operasyon sırasında cerrahiye bağlı stresin de tetiklediği hayatı tehdit edici laktik asidozu ve çoklu organ yetmezliğini engellemektedir. Bizim çalışmamızda hastaların nakil sonrası trigliserid ve laktat değerlerinin normale döndüğü görüldü. Nakil öncesinde böbrek hasarı gelişen hastalarda nakil sonrası kronik böbrek hastalığı gelişim riski ortadan kalkmaz; bu nedenle bu hastaların böbrek fonksiyonlarının takibine devam edilir [64]. Nakil sonrası kullanılan immunsupresiflerinde böbrek hasarına etkisinin olup olmayacağı kesinlik kazanmamıştır [69]. Bizim çalışmamızda da 2 hastanın proteinürisinin devam ettiği, bu hastaların birinin aynı zamanda FSGS tanısı olduğu saptandı. Hastalarımızın böbrek fonksiyonları takip edilmektedir, son dönem böbrek hasarı gelişen hastamız yoktur.

Karaciğer nakli ile kronik karaciğer hasarı, adenom ve adenomlara bağlı HSK riski azalır; sık beslenme, gece beslenmesi, hipoglisemi, laktik asidoz ve primer hastalığın yol açtığı sorunlara yönelik sürekli ilaç kullanımı (ACE inhibitörleri, allopürinol, statinler) ortadan kalktığı için hastaların yaşam kalitesini yükselir. Özellikle bu grup hastalarda beslenmenin normale dönmesi ve yaşam kalitesinin yükselmesi hasta ve ebeveynleri için çok önemli bir konudur [55]. Bu sayede çocukların sosyal hayat ve okul hayatı becerilerini kazanmaları kolaylaşır. Bu çalışmadaki 3 hastamız (hasta no: 3, 4 ve 7) daha önce bir çalışmada yayınlanmıştır [72]. Bu makalenin yayınlanmasından sonraki 5 yıllık izleminde hastaların hepsi halen yaşıyor, ciddi bir komplikasyon gelişmemiştir.

Ülkemizde akraba evliliği oranlarının yüksek olması nedeniyle KMH ve dolayısıyla GDH Tip Ia sık görülür. *G6PC* gen mutasyonları etnisiteye göre farklılık gösterebilir, beyaz ırkta en sık görülen mutasyonlar R83C ve Q347X (daha çok Avrupa)'dir. Daha önce %63,6 ile ülkemizdeki en sık mutasyon R83C olarak bildirilmiş, güncel olarak da Çakar ve ark.nın

yaptığı çalışmada sıklığını %83,3 saptamışlardır [73]. Biz de genetik analiz çalıştığımız üç hastada G6PC geninde aynı mutasyonu (R83C) saptadık. Üstelik bu hastaların ikisinin anne ve babaları arasında akraba evliliği yoktu. Bu durum, bu mutasyonun ülkemizde en sık görülen mutasyonlardan biri olduğu ile açıklanabilir. Diğer KMH'lerde olduğu gibi bu hastalıkta da gelecekte yeni tedavi yöntemleri hedeflenmektedir. GDH'de gen terapisi henüz hayvan deneyi aşamasındadır [70].

Tirozin ve fenilalanin amino asitlerinin yıkım yolağı metabolizmasındaki bozukluk sonucu biriken toksik metabolitlerinin özellikle karaciğer ve böbrek üzerinde toksisitesiyle seyreden, akut karaciğer yetmezliği, yüksek HSK riski ile birlikte kronik karaciğer hasarına kadar değişen geniş bir spektrumda görülen Tirozinemi Tip 1 hastalığı, 1987 yılında karaciğer nakli ile tedavi edilen ilk KMH'dir [66]. Şu an için güncel tedavisi toksik metabolitlerin oluşumunu bloke eden NTBC ve diyet tedavisidir [55, 65]. NTBC tedavisinin bulunmasından sonra karaciğer nakli endikasyonunda azalma ve ortalama nakil yaşında artış meydana gelmiştir [64]. İlk tedavi seçeneği günümüzde karaciğer nakli olmasa da, NTBC tedavisine yanıtız, geç tanı almış hastalarda tedaviye rağmen karaciğer yetmezliği, yeni displastik nodül, HSK gelişen ve nadir olarak da hayat kalitesinde düşüklük olan hastalarda karaciğer nakli hala tek seçenektir [66].

Çalışmamızın en büyük hasta grubu 10 hasta ile Tirozinemi Tip 1'di. On hastadan sekizinde tanı konulduktan hemen sonra NTBC tedavisi başlanmıştı. Bu hastaların 4'ü bir yaşından küçüktü. NTBC tedavisine rağmen dekompanse kronik karaciğer hastalığı ve HSK gelişen hastalara karaciğer nakli uygulandığı görüldü. Nakil endikasyonları, 6 hastada HSK ve 4 hastada sirozdu. Karaca ve ark.nın yaptığı çalışmada en sık endikasyon sirozdu [16]. Bizim hastalarımızda HSK endikasyonu daha fazla bulundu.

NTBC tedavisinin başlama yaşı ile HSK arasında sıkı bir ilişki vardır. HSK insidansı, NTBC tedavisi 1 yaşından önce başlananlarda %1'in altında, 1-2 yaş arasında başlananlarda %7, 2-7 yaş arasında başlananlarda %27 ve 7 yaşından sonra başlananlarda %35 bulunmuştur. NTBC tedavisi almayanlarda HSK insidansı %75 bulunmuştur [14]. Görüldüğü gibi 2 yaşından önce NTBC başlanması malignite riskini azaltır. Bir yaşından önce tanı alarak NTBC tedavisi başlanıp uzun süre (>5 yıl) izlenen 3 hastamızdan (hasta no: 10, 16 ve 17) birinde (hasta no: 10) izlemde HSK gelişmiştir, diğer hastalarda siroz nedeniyle nakil uygulanmıştır. HSK 2 yaşın altındaki hastalarda da rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda da bir hastamızda 2 yaşından önce HSK gelişmişti. 14 aylık tanı alan (hasta no: 13) bu

hastamızda tanı anında HSK saptanmıştı ve hiç NTBC tedavisi almadan karaciğer nakli uygulandı. 113 aylık iken tanı alan hastamıza (hasta no: 11) önce siroz tanısı konulmuş, izleminde HSK gelişmesi üzerine tirozinemi tip 1 tanısı olarak karaciğer nakli uygulanmıştı. Burada da görüldüğü gibi HSK gelişme zamanı hastadan hastaya büyük farklılıklar gösterebilmektedir.

Tirozinemi Tip 1’de karaciğer nakli tüm metabolik anormallikleri düzeltmeyebilir; örneğin NTBC kullanımından öncesinde böbreklerde süksinilasetonla ilişkili kalıcı hasarlar oluşmuş olabilir [55]. Nakil sonrası da böbrekte rezidüel süksinil aseton üretimi vardır; ancak bu üretim donör tipinden bağımsızdır ve klinik olarak anlamlı olmadığı ileri sürülmektedir [65]. Ayrıca nakil sonrası kullanılan immünsupresif ajanlar da tübülopati yapabilmektedir. Kesin olarak nedeni bilinmese de nakil sonrasında tübüler disfonksiyonun arttığı hastalarda böbrekte süksinilaseton üretiminin ve immünsupresif ajanların etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Pierik ve ark.nın yaptığı çalışmada nakil sonrası 7-14 yıllık izlemde idrar süksinil aseton atılımının devam ettiği ve bazı hastalarda da tübülopatinin devam ettiği gösterilmiştir [74]. Bu sürekli atılımın uzun vadeli sonuçları iyi bir şekilde belgelenmemiştir, başarılı karaciğer naklinden sonra tübülopati veya diğer böbrek belirtileri geliştirebileceğine dair endişeler vardır ancak yeterli kanıt yoktur [14]. Renal süksinilaseton üretiminin bu olası etkisi nedeniyle nakil sonrası idrar süksinilaseton takibinin yapılıp yapılmaması ve nakil sonrası NTBC kullanımının gerekliliği tartışma konusudur [64]. Bizim çalışmamızda ise nakil sonrası süksinil aseton atılımı bazı hastalarda devam etmesine rağmen, tüm hastaların tübülopatisi düzelmişti. Nakil sonrası idrarda süksinilaseton düzeyi hafif yüksek seyreden ve nakilden 9 yıl sonra HSK rekürrensi gelişen hastamızda, diğer dokularda düşük düzeyde süksinilaseton üretiminin etkisi olabilir.

Karaca ve ark.nın yaptığı çalışmada nakil öncesi AFP değerleri yüksek saptanan hastaların çoğunda HSK gelişmiş, nakil sonrası tüm hastaların AFP değeri normale dönmüş ve rekürren HSK görülmemiştir. HSK saptanan 1 hastada ise AFP düzeyi normal saptanmıştır [16]. Benzer olarak bizim çalışmamızda da AFP düzeyi yüksek saptanan 8 hastanın 4’ünde HSK gelişmişti. Nakil sonrası AFP düzeyi bir hastanın sınırda yüksek, bir hastanın yüksek bulunmuştu; yüksek bulunan hastaya daha sonra rekürren HSK tanısı konulmuştu. HSK saptanan 2 hastanın ise AFP değeri normaldi. AFP, HSK tanısında çok değerli bir belirteç olmasına karşın HSK gelişen 2 hastamızın AFP’si normaldi, o nedenle HSK tanısında tek başına AFP yüksekliğinin değerlendirilmesinin güvenilir olmayabileceğini düşündürmektedir [16]. Çalışmamızda 2 hastada nakil sonrası malignite tekrarladı. Bu

nedenle metastaz gelişmeden nakil kararı almak kritik düzeyde önemlidir. Nakil sonrası rekürren HSK gelişme ihtimaline karşı AFP takibi ve metastaz açısından sistemik kontroller gereklidir [64]. Hastalar nakil sonrası diyet tedavisine ihtiyaç duymadan normal karaciğer fonksiyonları, normal AFP, tirozin ve süksinil aseton değerleri ve yaşa göre normal büyüme-gelişme ile nakil sonrası yaşamlarını sürdürebilirler [64]. Çalışmamızda verisine ulaşılabilen hastaların nakil sonrası kan tirozin değerleri normal bulundu, nakil sonrası 3 hastanın idrarda hafif süksinil aseton atılımı devam etmekteydi, bu hastaların takibi devam etmektedir.

Nakil öncesi 4 hastada boy kısalığı mevcuttu nakil sonrası hepsi normal büyüme ve gelişmeyi yakalamışlardı. Tirozinemi tip 1’de karaciğer nakli sonrası hasta ve greft sağkalım oranları açısından diğer KMH’lerle benzerdir [65]. UNOS verilerine göre 125 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 1 ve 5 yıllık sağkalım %90,4 bulunmuş [14]. Çalışmamızda da 1 ve 5 yıllık sağkalım %90 bulundu.

AH, yüksek LDL düzeyleri, erken başlangıçlı ateroskleroz (tipik olarak aort kökünde) ve koroner arter hastalığı riskinde artış ile seyreden ve en sık LDLR gen mutasyonundan kaynaklanan bir KMH’dir. AH hastalarında ilaçlarla kan lipid düzeyinde azalma sağlanabilse de özellikle LDLR mutasyonu başta olmak üzere homozigot hastalar medikal tedaviye dirençlidir. Bu tür mutasyonu olan hastalarda statinler, ezetimib, safra asit sekestranları gibi ana etki mekanizması LDLR üzerinden olan tedaviler, yine LDLR’yi arttıran ve PCSK9 üzerinden etki gösteren ilaçlar da hedef LDL-kolesterol düzeyine ulaşmayı sağlayamazlar. LDLR dışında mekanizmalarla etki gösteren yeni nesil ilaçlar (lomitamid ve evinacumab) bu hastalarda etkili olmaktadır. Homozigot AH’li hastaların tedavisinde umut vadeden bu ilaçların çocukluk çağına halen onaylı kullanımı yoktur. Homozigot AH’li hastalarda LDL-kolesterolde %65-70 oranında azalma yapan lipid aferezi halen çocuklarda en etkili tedavi yöntemidir. Lipid aferezi çok etkilidir; ancak haftada 1-2 kez uygulanması zorunluluğu nedeniyle yaşam kalitesini düşürmesi ve tedaviye ulaşımın bazı hastalar için zor olması gerekçeleriyle bazı hastalarda uygulanamamaktadır. Bu hastalarda KVS komplikasyonlarının ciddiyeti göz önüne alındığında mümkün olan en kısa sürede kolesterolü yaklaşık %80 oranında düşüren karaciğer nakli tedavide tercih edilir. Karaciğer nakli ile çoğu hastada hedef LDL kolesterol düzeyine ulaşılır, uzun vadeli kardiyovasküler faydalar hala belirsiz olsa da koroner arter stenozu gibi ilişkili birçok durumda LDL’deki azalmaya paralel olarak kademeli bir iyileşme görülür. Nakil sonrası düzenli kardiyak kontrol yapılmalı, LDL düzeyleri yüksek seyreden hastalara statin tedavisi devam etmeli ve KAH ilerlemesini minimuma indirmek hedeflenmelidir [64, 65, 72, 75].

Heterozigot donörden karaciğer nakli yapılan 3 vakada kolesterol seviyeleri önemli ölçüde düzelmesine rağmen lipid düşürücü ilaç gereksinimi devam etmiştir [65]. Avrupa Ateroskleroz Derneğinin önerisine göre pediatrik hastada hedef LDL değeri 135 mg/dl'nin altında olmalıdır. Sanna ve ark.nın yaptığı çalışmada karaciğer nakli yapılan hastaların tamamında homozigot *LDLR* mutasyonu olduğu ve hedef LDL düzeylerine ulaşıldığı belirtilmiştir [18]. Bizim çalışmamızda da nakil sonrası kan lipid düzeylerinde belirgin azalma saptandı. Bir hastamızda nakil sonrasında hedef LDL düzeyine ulaşamadığı için statin tedavisi ihtiyacı oldu. Bu hastada ebeveyn donör nedeniyle hastanın heterozigot AH kliniğine dönüştüğü düşünülmüştür. Heterozigot bireylerin donör olduğu hastalarda medikal tedaviye ihtiyaç duyulabileceği göz önüne alınınca kadavra nakilleri önem kazanıyor. Ancak kardiyak hasar gelişmeden optimal nakil zamanını belirlerken kadavra nakil beklemenin de riskleri olduğu için canlı verici karaciğer nakline ait hasta verileri literatüre katkı sağlayacak ve nakil sonrası bu hastalar daha iyi yönetilecektir [76]. Yaşayan hastalarda saptadığımız mutasyonlar hepsi *LDLR* genine aitti. Plazma LDL düzeyi çok yüksek olan bir hastamızda (hasta no: 20) W577R mutasyonu saptadık. W577R mutasyonu ilk kez 2000 yılında Gutierrez ve ark. tarafından karaciğer nakli ile tedavi edilen bir Türk hastada saptanmıştır [77]. Daha önce Sözen ve ark.nın yaptığı çalışmaya benzer olarak, 2021 yılında Türkyılmaz ve ark.nın yaptığı geniş bir kohortta da Türk hastalarda en sık bu mutasyon saptanmış ve bu mutasyonun LDL reseptör aktivitesini %5'in altına düşürdüğü, ciddi kardiyovasküler sistem hasarı ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır [78, 79]. Başka bir çalışmada bu mutasyona sahip ve KAH gelişmiş Türk bir hastada yapılan karaciğer naklinden bahsedilmiş, hastanın nakil sonrası lipid profili düzelmiş, KAH bulgularında gerileme olmuş ancak nakilden yıllar sonra tekrar lipid profili yüksek bulunmuş ve bizim hastamızla benzer olarak lipid düşürücü medikal tedavi başlanmıştır; bu nedenle donörlere genetik inceleme yapılması, mümkünse heterozigot ebeveynlerin donör olmaması önerilmiştir [80]. Alim ve ark.nın yaptığı çalışmada nakil olan hastaların ortalama yaşları bizim çalışmamızla benzer bulunmuş, yine bizim hastamızla benzer olarak heterozigot annenin donör olduğu bir hastanın nakil sonrası medikal tedaviye ihtiyacı olmuştur [76]. Saptadığımız E408K mutasyonunun da LDLR reseptör aktivitesini %2'nin altına düşürdüğü ve hastalarda ciddi KVS komplikasyonlarına yol açtığı bildirilmiştir [81]. E408K mutasyonu saptadığımız hastamızda (hasta no: 19) da nakil öncesi supralvalvüler aort stenozu nedeniyle cerrahi uygulanmıştı. Diğer hastamızda ise (hasta no: 18) c.1845+1G>A mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyonda da LDLR aktivitesinin %2'nin altında olduğu bildirilmiştir [82]. Daha önce hastalarımızın 3'ü (hasta

no: 18, 19 ve 20) yetişkin hastaların da olduğu iki çalışmada yayınlanmıştır [72, 83]. Hastaların nakil sonrasındaki 3 ve 5 yıllık izlemlerinde ciddi bir sorun gelişmemiştir.

Homozigot AH hastalarında başarılı tek tedavinin 30 yılı aşkın bir süredir %90'a varan 5 yıllık sağkalım oranları ile karaciğer nakli olduğu gösterilmiştir [18]. Nakil zamanlaması ve eş zamanlı kalp nakli gerekliliği güncel tartışmaların konusudur. Sonuç olarak kardiyak komplikasyon gelişmeden nakil yapılması, geliştirse de KVS cerrahi sonrası nakil uygulanmasının yaşam süresini artıracaklarını düşünmekteyiz.

PH, karaciğerde sentezlenen AGXT enzim eksikliğine bağlı aşırı oksalat üretiminin sonucu gelişen nefrokalsinoz, böbrek taşı ve nihayetinde böbrek yetmezliği ile seyreden bir KMH'dir. Oksalat sadece böbreklerden atılarak uzaklaştırılır ve renal hasar ilerledikçe oksalat birikerek kardiyak, oküler ve kemik iliği tutulumu da olabilen sistemik oksalozise neden olur [65]. Bu hastaların karaciğer fonksiyonları normaldir. İlk ipucu idrar oksalat atılımının artışı olabilir. PH hastalarının %50'sinde 15 yaşına kadar son dönem böbrek hastalığı gelişmektedir. Tek başına böbrek nakli yeterli değildir; çünkü enzim karaciğerde sentezlendiği için böbrek nakli sonrası hastalık tekrarlar ve kalp, kornea ve beyinde oksalat birikimi devam eder. Bu nedenle son dönem böbrek hasarı gelişmeden (GFR>40-50) karaciğer nakli yapılması; geliştirse de (GFR< 30-40) kombine karaciğer-böbrek nakli yapılması önerilir. Böbrek hasarı gelişmeden önleyici karaciğer nakli yapılması genelde pek mümkün değildir, çünkü hastaların çoğu böbrek hasarı geliştikten sonra tanı alır. Ancak karaciğer nakli sonrası böbrek fonksiyonlarında iyileşme sağlanabilir. Önce karaciğer nakli yapılmış hastalarda kullanılan immunsupresifler sonrasında yapılan böbrek nakli için de koruyuculuk sağlar. Heterozigot taşıyıcılar karaciğer ve böbrek donörleri olarak başarıyla kullanılmıştır. Nakil sonrası idrar oksalat atılımı devam edebilir bu nedenle takibi gereklidir [64, 72, 84]. Bir çalışmada KBH gelişmeden yapılan 9 önleyici karaciğer naklinden sonra yine de 4 hastanın ilerleyen zamanlarda böbrek nakli ihtiyacı geliştiği bildirilmiştir [20]. Xiang ve ark.nın yaptığı çalışmada önce karaciğer nakli uygulanan hastalar ile kombine karaciğer-böbrek nakli uygulanan hasta grupları karşılaştırılmış ve önce karaciğer nakli uygulanan grubun 1 ve 5 yıllık sağkalımı daha yüksek bulunmuş, nakil sonrası böbrek fonksiyonları benzer bulunmuştur. Erken karaciğer nakli prosedürünün uygun donör kaynağı dahil olmak üzere sınırlı koşulları olan hastalarda kombine karaciğer nakline iyi bir alternatif olduğu vurgulanmıştır. PH'li hastalarda karaciğer-böbrek nakli sonrası sonuçlar yıllar içerisinde özellikle kombine nakillerde iyileşmiştir. Önce karaciğer nakli sonra böbrek nakli yapılması prosedüründe karaciğer nakli sonrası yoğun diyaliz uygulaması karaciğer greftinin

yüksek derecede sistem oksalat birikiminin neden olduğu hasardan arındırılmasına yardımcı olabilir, böylelikle böbrek greftinin sağ kalımı arttırılabilir. Bu prosedür canlı donör nakillerinde de başarılı olmuştur [23]. Bizim 2 hastamızda da karaciğer naklinden 4 ay ve 5 yıl sonra böbrek nakli yapıldı ve hastaların nakil sonrası izlem süreleri 122 ay ve 113 aydı. 2 hasta ise nakilden 2 ay sonra böbrek nakli yapılamadan kaybedildi. Sıralı nakil yapılmasının bir diğer avantajı da kadavra donör olmadığında böbrek nakli yapılamayacak kadar küçük çocuklarda karaciğer naklinin uygulanabilmesidir. Sonrasında yoğun diyaliz tedavisi ile böbrek nakli beklenebilir. Aynı donörden alınan greftlerin sağ kalımının daha yüksek olduğu bildirilmiştir ancak eğer donör kadeverik değilse bu her zaman mümkün olmayabilir [20].

Bernabeu ve ark.nın yaptığı çalışmada PH Tip1 ve otozomal resesif polikistik karaciğer ve böbrek hastalığına sahip hastalara kombine böbrek ve karaciğer nakli yapılmış ve 1 yıllık sağkalım %92,9 saptanmış. Bu çalışmada PH-1 hastalarının hepsi nakil öncesi diyaliz tedavisi alıyormuş ve nakil sonrası bu hastaların böbrek fonksiyonlarının daha yavaş düzeldiği görülmüş, bu yavaş düzelmelerin nakil sonrasında erken dönemde oksalat atılımının hala yüksek olması ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür [84].

Çalışmamızda hastaların 3'ünde karaciğer nakli öncesi diyaliz gereken son dönem böbrek hastalığı mevcuttu. İki hastaya karaciğer nakli sonrası böbrek nakli yapıldı. Bu hastalar erişkin yaşa ulaşmışlardır, bir hastanın karaciğer nakli sonrası böbrek fonksiyonlarında belirgin düzelme olmuştur ve renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulmamıştır. Çalışmamızda bulunan PH'li hastaların üçü (hasta no: 22, 23 ve 26) daha önceki çalışmalarda yayınlanmıştı [72, 85]. Hastaların biri nakil sonrası intrakraniyal kanama nedeniyle kaybedilmiş, biri ise daha önce yayınlanmış olup karaciğer naklinden 2 ay sonra gelişen kardiyak oksalozise bağlı aritmi ve kontraksiyonda azalma nedeniyle kaybedilmiştir. PH'de kardiyak tutulum nadir olmakla birlikte ciddi bir komplikasyondur. Hemodiyalizin neden olduğu kardiyak komplikasyonlarla (aritmi, kardiyomiyopati) birleşince kötü seyir gösterir. Araştırmacılar bu vakada oksalat kristallerinin kalpte yeniden depolanarak komplikasyona yol açma riskinden dolayı literatürdeki çalışmalardan farklı olarak eş zamanlı karaciğer-böbrek naklinin uzun süre diyaliz tedavisi alan hastalarda daha iyi bir seçenek olabileceği vurgulamışlardır [21].

Daha önce yayınlanan bir metaanalizde 1 yıllık mortalite oranı %16 olarak bildirilmiştir. PH'li hastalarda diğer metabolik hastalıklardaki karaciğer nakillerine göre daha yüksek



mortalitenin sebebinin kronik böbrek hasarı, diyaliz tedavileri ve böbrek nakli komplikasyonlarının da eklenmesinin olduğunu düşünmekteyiz [20].

Böbrek oksalat atılımını azaltan yeni nesil, substrat redüksiyonu yapan ilaçlar klinik deney aşamadadır ve bu yeni ilaçlar muhtemelen karaciğer nakli ihtiyacını ortadan kaldıracaktır, ancak SDBH gelişmiş hastalarda böbrek nakli ihtiyacı devam edecektir.

Hastalarımızın 2'si kardeşti ve AGXT geninde heterozigot R36C ve homozigot c.151A>T Lys51X olmak üzere iki farklı mutasyon saptandı. Homozigot R36C mutasyonu daha önce bu hastalıkta tanımlanmış ve heterozigot formları da klinik olarak daha geç SDBH gelişmesi nedeniyle iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [86]. AGXT: c.151A>T (NM\_000030.3) (p.Lys51Ter) varyantı proteinin 51. amino asidinde bir dur kodonu oluşmasına neden olmaktadır. Alanin-Glioksilat Aminotransferaz enziminin fonksiyonel domaini 37 ile 376. amino asitler arasında yer alan aminotransferaz sınıf V domainidir. Oluşan dur kodonu protein sentezinin 51. pozisyonunda sonlanmasına neden olmaktadır. Tespit edilen bu varyant daha önce veri bankalarında bildirilmemiş olan yeni bir varyanttır. ACMG kriterlerine göre ilgili varyant erken dur konu oluşturması ve popülasyonda görülme sıklığının düşük olmasından dolayı muhtemel patojenik varyant olarak sınıflandırılmaktadır [87].

Bu iki kardeşle klinik bulguların daha hızlı ilerleme göstermesinin 2 farklı mutasyonun bir arada olmasının enzim aktivitesini daha da azaltmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Diğer hastamızda dördüncü yaygın patojenik varyant olan c.33dupC (p.Lys12GlnfsTer156) saptanmıştı. Bu varyant PH1'e neden olan alellerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır [88].

PH hastalarında nakil zamanı ve karaciğer-böbrek naklinin sıralı mı eş zamanlı mı olması gerektiği tartışmalıdır ve merkezlere göre değişiklik gösterir. Çalışmamızdaki hastalardan yola çıkarak önleyici karaciğer nakli yapılması, eğer böbrek hasarı geliştirse de önce karaciğer nakli daha sonra böbrek nakli yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. PH-1 hastalarımızın hem karaciğer hem böbrek nakli sonrası uzun dönem sonuçlarını sunarak bu sınırlı hasta popülasyonu olan grupta en uygun nakil stratejisinin belirlenmesinde literatüre katkı sunmaktan dolayı heyecan duyuyoruz.

ÜDB, hiperamonemiye bağlı olarak gelişen hayatı tehdit edici akut ensefalopati atakları ile seyreden bir grup KMH'dır. Tamamen normal doğmuş bir yenidoğanda gün veya günler içerisinde gelişen veya hayatın ilerleyen dönemlerinde özellikle enfeksiyon, ateş gibi katabolik süreçlerde görülen akut ensefalopati ataklarında emme bozukluğu, beslenme

bozukluğu, kusma, epileptik nöbet, letarjiden komaya kadar değişen bilinç değişiklikleri ve davranış bozuklukları gibi bulgular görülür, tedavi edilmezse ölümlü veya ciddi kalıcı nörolojik sekellerle sonuçlanır. Çoğunlukla erken başlangıçlı olduğu için optimal diyet ve ilaç tedavisine rağmen hastalarda geri dönüşümsüz nörolojik komplikasyonlara yol açabilir ve yüksek mortalite ile seyrederek. Karaciğer nakli bu hastalık grubunda yaşam kalitesini de artıran hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemidir [65]. ABD’de tüm pediatrik karaciğer nakillerinin %5’ini oluşturur. Karaciğer naklinin amacı hiperamonyemi ataklarını engellemek ve nörolojik hastalık riskini en aza indirmek ve yaşam kalitesini artırmaktır. Karaciğer naklinin cerrahi ve sonrasında immunsupresiflere bağlı risklerinden dolayı bu hastalarda genellikle medikal tedavi tercih edilmiştir. Karaciğer naklindeki cerrahi tekniklerin iyileşmesi, immunsupresif yönetiminin başarılı hale gelmesi ile çok iyi sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Karaciğer nakli uygulanan ÜDB’lerde 1 ve 5 yıllık sağkalım %97,3, %94,7 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 6 hastanın 1’i kaybedildi. Kan amonyak düzeyi ne kadar yüksek ve süresi ne kadar uzunsa nörogelişimsel sonuçlar o kadar kötüdür, karaciğer nakli ile hiperamonyemi atakları önlenerek nörogelişimsel bozulma önlenebilir [89]. En sık endikasyon OTC eksikliği, ikinci en sık endikasyon ise sitrüllinemi tip 1’dir. Ülkemizde Nakip ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık sitrüllinemi tip 1 hastalarında karaciğer nakli yapıldığı belirtilmiş ve erken tanı için yenidoğan taramalarının sitrullin amino asid düzeyini kapsayacak şekilde olması önerilmiştir [25].

Bizim çalışmamızda 6 hastanın 3’ü sitrüllinemi tip 1, 1’i OTC eksikliği idi. Amonyakın detoksifikasyonunda en önemli rol karaciğerde olduğu için nakil sonrası amonyak değerlerinde normalleşme görülür. Hastaların normal diyete geçmesi sağlanır. Bizim çalışmamızda nakil sonrası ortalama amonyak değerleri nakil öncesine göre belirgin düzelmişti. Karaciğer nakli sonrasında bilişsel yönde değerlendirilen hastalardaki % 40’ında bilişsel basamaklarda gecikme, nakil öncesi yüksek amonyak maruziyetine bağlanmıştır. Ayrıca kadavra listesinde her 1 aylık bekleminin bu bilişsel gecikmeyi % 10 artırdığı saptanmış. Bu nedenle bu hastaların nakil açısından erken değerlendirilmesi önerilmektedir [90]. Bizim çalışmamızda hastaların nakil yaşı 5-47 ay arasındaydı, 2 hastamız (OTC ve AL eksikliği olan hastalar) dışında diğer hastalarımızın nakil yaşı nakil yaşı 1 yaşın altındaydı.

Hiperamonyemiye daha az maruz kalan, erken karaciğer nakli yapılan vakaların normal nörogelişimsel sonuçlara ulaşmasının daha muhtemel olduğu belirtilmiştir [89]. Kido ve ark.nın yaptığı çalışmada hastaların çoğu ilk 10 gün içinde semptomatik olmuşlardır ve bu yenidoğan başlangıçlı olan tiplerde prognoz daha kötüdür [89]. Bizim çalışmamızda da OTC

eksikliği hariç diğer hastalar yenidoğan döneminde semptomatik olmuştur. Karaciğer naklinin hastaların genel durumunu stabilize etmesi ve devam eden beyin hasarını önlemeye katkıda bulunması nedeniyle büyüme ve bilişsel gelişim üzerinde olumlu bir etkisi beklenir; ancak nakil öncesi yüksek amonyak düzeyine maruziyete bağlı nörogelişimsel gecikme nakil sonrası tamamen normale dönmeyebilir. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç olmakla birlikte Kido ve ark.nın yaptığı çalışmada sitrüllinemi tip 1 hastalarında OTC eksikliği ve CPS hastalarına göre hiperamonyeminin uzun vadeli nörogelişimsel etkisi daha az şiddetli görülmüş, nakil sonrası sitrüllinemi tip 1 hastalarında OTC ve CPS hastalarına göre genel durum ve nörogelişimsel sonuçların daha iyi olduğu belirtilmiştir. Neonatal başlangıçlı sitrüllinemi tip 1 hastalarının, ciddi hiperamonyemi ( $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ ) mevcut olsa bile erken nakilden fayda göreceği vurgulanmıştır [91]. Bizim çalışmamızda nakil öncesi CPS ve OTC eksikliği hastalarında gelişim basamaklarında gerilik mevcuttu. Nakil sonrası metabolik kontrol ve yaşam kalitesinde iyileşme olmakla birlikte CPS eksikliğinde gelişim basamaklarında gerilik, OTC eksikliğinde ise motor gerilik devam etti.

Ziogas ve ark.nın yaptığı çalışmada OTC eksikliğinde 1 ve 5 yıllık sağkalım %97,7 , % 93,4, CPS eksikliğinde %96,9; AL eksikliğinde %100, Sitrüllinemi tip 1 hastalarında ise %96 saptanmıştır [90]. Bizim çalışmamızda sitrüllinemi tip 1 hastalarından biri kaybedildi. Diğer hastalarımız nakil sonrası 19-115 ay arasında izlemleri devam etmektedir. Hastaların 3'ü daha önce yayınlanmıştır (hasta no: 27, 29 ve 30). Hastalarımızın yayınlanmasından sonra geçen 7 yıl içerisinde herhangi ciddi bir komplikasyon veya sorun gelişmemiştir [92].

Argininosüksinik asidüride hiperamonyemiye ilave olarak karaciğer fibrozisi ve siroz gelişebilmektedir. 1989-2010 arası yayınlanan Japon verilerine göre 2224 pediatrik nakil hastasının sadece 2'si ASA eksikliğiydi. ASA tanılı bebeklerde majör nörolojik hasar ancak yaşamın ilk aylarında nakil yapılarak önlenir. Küçük bebeklerde nakil teknik olarak zordur ve yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir. Literatürde 1 yaşın altındaki hastalarda erken nakil ile sağkalımda iyileşme bildirilmiştir [31]. Literatürdeki diğer raporlara benzer şekilde bizim çalışmamız da bu nadir endikasyona sahip 1 vaka ile sınırlıdır. Hastamız 18 aylıkken kronik karaciğer hastalığı nedeniyle nakil yapılmış, eksplant karaciğer patolojisi fibrozis ile uyumlu bulunmuştur. Nakil sonrası 99'unca ayındadır, güncel yaşı 117 aydır. Farmakolojik veya diyet tedavisi olmaksızın DEHB tanısı dışında normal büyüme ve gelişmeyi yakalamıştır. Diğer yayınlarda görüldüğü gibi erken nakil bu vakalarda da önemli görünmektedir.

CPS eksikliği hastamızda nakil sonrası gelişim basamaklarında gerilik devam etmektedir ve halen özel eğitim almaktadır.

X'e bağlı kalıtılan OTC eksikliği, ÜDB içinde en sık görülen tiptir ve genellikle erken başlangıç gösterir. Taşıyıcı heterozigot kadınların yaklaşık %20'si katabolizmanın arttığı dönemlerde semptomatik olabilmektedir. İlk defa 1995 yılında nakil yapılan bu hastalar için ciddi MSS hasarı gelişmeden, metabolik olarak stabil durumda erken nakil önerilmiştir. Çünkü nakil sonrası nörogelişimsel gerilik tamamen düzelmeyebilir [32]. Jin ve ark.nın yaptığı çalışmada geç başlangıçlı 11 yaşında MSS etkilenmesi ve motor işlev kaybı olan hastaya nakil uygulanmış, hastanın motor işlev kaybı normale dönmüş ancak konuşma kaybı tam olarak düzelmemiştir. Bizim hastamız da 22 aylıkken tanı almış, 47 aylıkken nakil olmuştu. İzlemede güncel yaşı 162 aydır, nakil sonrası zeka testi normaldir, öğrenimi yaşlılarıyla aynı düzeydedir. Nakil öncesi yürüme kaybı olan hasta nakil sonrası yürüme yardımcı ile yürümektedir, motor kaybı tam olarak düzelmemiştir.

OTC eksikliğinde asemptomatik heterozigot kadın bireyler subklinik hastalık dışlandıktan sonra başka donör adayı yoksa verici adayı olabilirler. Bizim çalışmamızda da OTC eksikliğinde anne donör olmuştur. Karbamoil fosfat sentetaz 1 eksikliği, sitrüllinemi (tip I ve tip II) ve argininosüksinik asidüri hastalarında ise canlı donör nakil sonuçları çok iyi olarak bildirilmiştir [65]. Benzer şekilde çalışmamızdaki hastaların donörleri anne ve babaydı. Nakil öncesi hiperamonyeminin kontrolü, ameliyat sırasında ve sonrasında amonyak takibi, cerrahi strese, beslenme ilişkili sorunlara ve metabolik kontrolün sağlanmasında önemlidir [64].

Sitrüllinemi tip 1'de şu anda küratif tek tedavi seçeneği karaciğer naklidir ve nörogelişimsel geriliği önlemenin tek yoludur. Liu ve ark.nın yaptığı çalışmada nakil öncesi hastaların çoğunda gelişim basamaklarında orta derece gerilik olmasına karşın nakil sonrası zeka gelişimi büyük ölçüde iyileşmiş ve hastalar okul becerilerini kazanmıştır. Literatürde nakil yaşı ortalaması 1 yaşın altındadır, bu hastalarda sağkalım %90'nın üzerine çıkmıştır ve hastalar medikal ya da diyet tedavisine gerek duymadan yaşamlarını sürdürebilmektedirler [35]. Hastalarımızın 3'ü sitrüllinemi tanılıydı, 2'si 5 aylıkken 1'i 7 aylıkken nakil yapılmıştı. Nakil öncesi nörogelişimsel etkilenmeleri yoktu, nakil sonrası nörogelişimsel sonuçları iyiydi. Küçük yaşta yapılan nakillerin cerrahi komplikasyonlarının daha yüksek bildirilmesine karşın, literatürde 3-12 aylıkken nakil önerilmektedir [92]. Erken dönemde nakil yapılmasının nörogelişimsel sonuçların iyi olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Hastalarımızın birinde ASS1 geninde R363G varyantı proteinin 363. pozisyonunda yer alan arjininin glisine dönüşümüne neden olmaktadır. Arjininosüksinat sentaz 1 enziminin fonksiyonel domaini 176. ile 408. amino asitler arasında yer almaktadır. Hastada tespit edilen bu varyant enzimin fonksiyonel domaininde bulunmaktadır. Bu varyant daha önce 1 ailede bildirilmiştir [93].

Hepatosit transplantasyonu ve gen tedavisi gibi metabolik yolundaki patolojiyi düzeltebilen yeni tedavi modaliteleri halen çalışılmaktaysa da karaciğer transplantasyonu kadar etkili oldukları henüz gösterilememiştir [25]. Sonuç olarak hastalarımızda nakil öncesi nörolojik bozuklukları olan hastalarda tamamen düzelme görülmesi de iyileşme saptanmış, nakil sonrası metabolik dekompanseasyon yaşanmamış ve nörolojik etkilenme olmayan hastaların prognozunun daha iyi olduğu görülmüştür.

Valin, izolösin, metionin, treonin, tek karbonlu yağ asitleri ve kolesterol yan zincirinin yıkım yolağında toksik metabolitlerin birikimi ile seyreden, multisistemik hastalığa yol açan PA ve MMA en sık nakil endikasyonu olan organik asidemilerdir. Klasik bulguları özellikle enfeksiyon ve katabolik süreçlerin de tetiklediği kusma, letarji, metabolik asidoz, hiperamonyemi ve ensefalopatidir. Agresif medikal tedaviye rağmen prognozu kötüdür. Hayatı tehdit edici bu metabolik dekompanseasyon atakları sonucu hipotoni, kardiyomiyopati, renal tutulum, MSS etkilenmesi, büyüme ve gelişme geriliği gibi multisistemik bulgular oluşabilir.

Her iki organik asidemide de en önemli karaciğer nakli endikasyonu kötü metabolik kontroldür. Tedaviye uyum sağlayamayan, tekrarlayıcı akut atakları olan kötü metabolik kontrolün olduğu hastalarda karaciğer nakli uygulanması önerilmektedir [1, 36, 37]. Bu hastalarda kalp, MSS, böbrek gibi diğer sistem tutulumu olmadan erken dönemde karaciğer nakli yapılması en ideal yaklaşımdır. Bu hastalarda izole karaciğer nakli ile düşük proteinli diyet ihtiyacı ortadan kalkar, akut metabolik bozulma, metabolik asidoz ve hiperamonyemi atakları, hastaneye yatış oranları büyük ölçüde azalır, hayat kalitesinde artış meydana gelir. Hastaların çoğunluğunda nörolojik ve bilişsel işlev gelişimi stabilize olur; ancak bazı hastalarda akut atak sıklığının ve ciddiyetinin azalmasına karşın devam ettiği ve bazal ganglia tutulumunun geliştiği rapor edilmiştir [1, 39, 40, 67]. Propiyonil-KoA karboksilaz ve metilmalonil-KoA mutaz enzimlerinin beyin dokusunda da eksprese olduğu gösterilmiştir, karaciğer nakli ile eksik enzimler büyük oranda üretilmesine karşın beyin dokusunda hücre içi enzim eksikliğine bağlı olarak toksik metabolitlerin birikimi sonucu

MSS etkilenmesi olduğu düşünülmektedir. Karaciğer nakli ile metabolik asidoz ataklarının azaldığı Pillai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da gösterilmiştir; 11 hastadan sadece birinde nakil sonrası metabolik asidoz atağı gerçekleşmiştir [39]. Bizim çalışmamızda da 1 hastanın nakil sonrası hastalığına özgü metabolik asidoz atağı gelişti, daha sonra tekrarlamadı.

MMA hastalarında KBH meydana gelen hastalarda kombine karaciğer-böbrek nakli uygulanabilir [67]. MMA hastalarında erken karaciğer nakli ile toksik metabolitler azalacağı için kronik böbrek hasarına gidişatı da önleyeceği varsayılır, ancak nakil sonrası kullanılan immunsupresiflerin nefrotoksik yan etkileri ve renal dokuda toksik metabolit birikimi göz önüne alınmalıdır [94]. İzole karaciğer nakli uygulanan hastalarda böbrekte enzim eksikliği devam ettiği için böbrek dokusunda biriken toksik metabolitler az da olsa renal hasara neden olabilir. Bu nedenlerle bu hastalarda düzenli olarak böbrek işlevlerinin takibi önerilir. Kombine karaciğer ve böbrek nakli uygulanan hastalarda metabolik kontrol daha iyidir ve bu hastalarda tekrar renal tutulum görülmesi beklenmez. Bizim çalışmamızdaki MMA hastasında nakil öncesi HD gereken atakları olmasına rağmen karaciğer nakli öncesi böbrek fonksiyon testleri normaldi, böbrek nakli uygulanmadı.

PA'li hastalarda dilate veya hipertrofik kardiyomiyopati (DKMP veya HKMP), uzun QT sendromu gibi kardiyolojik sorunlar gelişebilmektedir [1, 36, 37]. Tedaviye uyum sağlayamayan, tekrarlayıcı akut atakları olan kötü metabolik kontrolün olduğu ve özellikle dilate kardiyomiyopati gelişen hastalarda karaciğer nakli uygulanmaktadır [1, 36, 37]. Özellikle kardiyomiyopati gelişen hastalarda karaciğer nakil sonrası kardiyak bulgulara iyileşmenin saptandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki PA'li hastalardan birinde kötü metabolik kontrol, diğerinde ise kötü metabolik kontrole ilave olarak dilate kardiyomiyopati nedeniyle karaciğer nakli uygulandı.

Organik asidemilerde nakil sonrası erken dönemde mortalite yüksektir, çünkü genellikle erken dönemde nakil yapılır ve küçük çocuklarda cerrahi zordur, bu hastalarda çoklu organ yetmezlikleri ve metabolik bozulmalar daha şiddetli olmaktadır. Bu nedenle nakil öncesinde ve nakil sırasında metabolik stabilitenin sağlanması gereklidir. ABD'de hastaların %33'üne bir yaşından önce nakil yapılır, Avrupa kohortunun yapıldığı çalışmada ise %6'sı 1 yaşından küçüktür [94]. Bizim çalışmamızda hastaların hepsi 1 yaşından büyüktü. Genel olarak nakil sonrası metabolik kontrolde iyileşme, ataklarda azalma ve yaşam kalitesinde iyileşme saptanırken bazı hastalarda yine de protein kısıtlı diyet vermek gerekebilir; ayrıca nakil

sonrası kardiyak, nörolojik ve nefrolojik takip devam etmelidir [64, 66]. Geçmişte nakiller, metabolik kontrol sağlamanın zor olduğu veya diyet kısıtlamalarına rağmen metabolik kontrolün sağlanamadığı zor vakalara yapılmıştır, günümüzde nakil ünitelerinin ve deneyimin artmasıyla daha erken bir aşamada nakil yapma eğilimi olmuştur [40]. Molema ve ark.nın yaptığı çalışmada 2 yıllık sağkalım PA'da %78, MMA'da %87 saptanmıştır. PA hastaları normal diyete geçmiş, MMA hastalarının 1/3'ü protein kısıtlı diyet ile devam etmiştir. Nakil öncesi nörolojik etkilenmesi olan hastaların çoğunun nakil sonrası da nörogelişimsel geriliği devam etmiştir. [94]. Bizim çalışmamızda 2 PA hastadan dilate kardiyomyopatisi olan hastamız nakil sonrası ikinci ayında kaybedilmiştir, diğer hasta nakil sonrası 41. ayında izlemine devam edilmektedir. Bu hastanın nakil öncesi gelişim basamaklarında gerilik mevcuttu, nakil sonrası izlemde özgül öğrenim güçlüğü nedeniyle özel eğitim almaktadır ve normal diyet ile hayatını sürdürmektedir. Otizm spektrum bozukluğu dahil davranışsal anormallikler daha önce PA'lı bireylerde bildirilmiştir, özgül öğrenme güçlüğü'nün de hastalıkla ilişkisi olduğunu düşünmekteyiz [39]. MMA tanılı bir hastamız nakil sonrası 8.ayda kaybedilmiştir.

Organik asidemili hastalarda en yaygın mortalite sebepleri HAT ve sepsis olarak raporlanmıştır [39, 40]. Bizim hastalarımızın eksitus nedenleri sepsis ve kalp yetmezliğiydi.

Canlı donör kullanımı etkili ve güvenlidir, sağ kalımları kadavra nakiller ile benzerdir. Japonya'da canlı donör kullanımı yaygındır, Avrupa'da da son yıllarda artmıştır [65, 94]. Bizim çalışmamızda hastaların tamamına canlı donörden nakil yapılmıştır.

Güncel Avrupa kılavuzları kötü metabolik kontrol ile seyreden MMA ve PA hastalarında geri dönüşümsüz nörolojik hasar oluşmadan karaciğer nakli yapılmasını önermiştir [66]. Uzun vadeli komplikasyonları önleyip önlemeyeceği kesin değildir çünkü bu hastalarda bazı komplikasyonlar diğer dokulardaki (beyin, kalp ve böbrek) enzim eksikliği, buna bağlı gelişen mitokondriyal işlev bozukluğu sonucu ortaya çıkar [94]. Organik asidemilerin erken tanısı ve nakil ihtiyacının erken değerlendirilebilmesi için yenidoğan tarama programlarına girmesini önermekteyiz.

Mitokondriyal hastalıklar, mitokondriyal veya nükleer DNA'daki genetik bozukluklar sonucu ortaya çıkar. Mitokondriyal disfonksiyon sonucu gelişen ATP eksikliği, özellikle enerji gereksiniminin en yüksek olduğu dokuları (beyin, kas, karaciğer, göz) etkileyerek multisistemik tutulum meydana getirir [65]. Her yaşta ortaya çıkabilir; ancak özellikle ağır tipleri infantil dönemde bulgu verir. Kesin veya çok etkili bir medikal tedavisi olmadığı için

karaciğer, kalp, böbrek ve beyini etkileyerek karaciğer naklinin nadir bir endikasyonunu oluşturur. Karaciğer nakli uygulanan hasta sayısı çok azdır ve genellikle nakil sonrası prognoz kötüdür, özellikle MSS tutulumu olan hastaların henüz nakil sonrası uzun dönem sonuçları da tam açıklanmış değildir; bu nedenlerle bu hastalarda karaciğer nakli tartışmalı bir konudur [64]. Bu hastalıklarda ekstrahepatik dokularda enzim eksikliğine bağlı mitokondriyal disfonksiyon, MMA ve PA'de olduğundan daha belirgindir. Bu nedenle nakilden sonra da ekstrahepatik semptomlar gelişebileceği veya ilerleyebileceği için nakil kararı vermek zordur. Her bir mitokondriyal hastalıkta dokulardaki enzim miktarındaki farklılıklar nedeniyle organ tutulumlarında da farklılıklar görülür. Ekstrahepatik tutulumun varlığını akut vakalarda değerlendirmek zor olduğu ve tüm ekstrahepatik tutulumlar da kötü seyretmeyeceği için nakil kararı her vakaya özgü verilmelidir [65]. Mitokondriyal hastalıklarda karaciğer nakli sonrası 1 yıllık sağkalım % 41.7 olarak bildirilmiş, 6 aydan önce hastalık bulgusu ortaya çıkan hastaların sağkalımının daha düşük olduğu ve karaciğer naklinin geç başlangıçlı hastalarda daha etkili olabileceği vurgulanmıştır [95].

DGUOK eksikliği 2. kromozomda yer alan DGUOK genindeki mutasyonlar sonucu otozomal resesif kalıtılır, mitokondriyal DNA deplesyon sendromlarının ikinci en sık nedenidir. Hepatomegali, kolestaz, siroz, hipotoni, nistagmus gibi bulgular veren hepatik ve nörolojik hastalık oluşturur. Geçmiş yıllarda nörolojik semptomları olan (nistagmus, hipotoni) hastalar için karaciğer nakli kontrendike kabul edilirdi. Artık nörolojik semptomları hafif ve stabil olan hastalardan seçilmiş vakalara karaciğer nakli uygulanmaktadır ve hastalığın prognozunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Klinik sadece karaciğer ile sınırlıysa daha iyi sonuçlar bildirilmekle birlikte, nakil sonrası nörolojik semptomlar sonradan da ortaya çıkabilir [96]. Bu hastalarda hipotoni ve gelişim basamaklarında gerilik, kronik hastalığa ve sık hastane yatışlarına bağlı da gelişebilir, bu nedenle nakil kararını çok etkilemez; ancak nistagmus nörolojik hasarın daha ciddi belirtisidir ve bazı merkezler nakil için olumsuz bir faktör olarak kabul etmektedir [97]. Hassan ve ark.nın yayınladığı, nörolojik muayenesi normal olan, siroz gelişmiş bir hastaya 11 aylıkken babadan nakil yapılmış ve hasta nakil sonrası 6. yıl izleminde nörogelişimsel olarak normal değerlendirilmiştir [98]. Waich ve ark.nın yayınladığı, siroz ve HSK tanılı bir hastaya 8 aylıkken anneden nakil yapılmış, nakil sonrası DGUOK tanısı almış, 3 yıllık izlemde şaşılık dışında nörogelişimsel olarak normal değerlendirilmiştir. Bu hastalıkta çok nadir olarak HSK gelişen vakalar olabileceği vurgulanmıştır [42]. Grabhorn ve ark.nın yayınladığı çalışmada ise 14 hastanın 8'i nakil sonrası ilk iki yıl içinde pulmoner



hipertansiyon, çoklu organ yetmezliği, ciddi nörolojik hastalık veya cerrahi komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiş. Bu çalışmada yaşayan hastaların izlem süresi 5-23 yıl arasında, 1 yıllık sağkalım %64 olarak bildirilmiştir. Yaşayan hastaların nakil öncesi nörolojik etkilenmesi mevcut olup nakil sonrası da 3 hastada hipotoni, 1 hastada miyopati, 1 hastada DEHB bildirilmiştir [97].

Bizim çalışmamızda hastaların biri 7 aylıkken karaciğer yetmezliği tanısıyla kesin tanı bilinmeden nakil olmuş, genetik mutasyon analizi daha sonra sonuçlanmıştır, bu hastanın nakil öncesi nörolojik semptomları mevcut olup nakil sonrası da devam etmiş ve nakil sonrası 31.ayda gastrointestinal kanama nedeniyle kaybedilmiştir. Diğer hastamız ise 47 aylıkken karaciğer yetmezliği nedeniyle nörolojik bulgular ortaya çıkmadan nakil olmuş, nakil öncesi gelişim basamaklarında gerilik olan hastanın nakil sonrası da gerilik devam etmiş ancak ciddi nörolojik hastalık bulgusu gelişmemiştir. Bu hastanın aynı zamanda eşlik eden PFIK-3 tanısı da mevcuttu. Hasta halen nakil sonrası 19. ayında nedeni bilinmeyen greft kaybı sürecindedir. Literatüre benzer şekilde her iki hastamız da canlı vericiden (ebeveyn) nakil olmuştur. Heterozigot taşıyıcıların enzim aktivitesinin %50 olduğu kabul edilirse, nakil yapılan hastada enzim aktivitesi yine tam olmayacağı için uzak akraba veya kadavra nakil önerilmiştir [98]. Aksine bazı araştırmacılar diğer otozomal resesif kalıtılan KMH'lerde olduğu gibi canlı donörün kabul edilebilir olduğu ve nakil için zamanlamayı iyi yönde etkilediğini belirtmişlerdir [97].

Akut karaciğer yetmezliği kliniği ile gelip acil nakil kararı alınan hastaların bir kısmında genetik mutasyon sonucu beklenmeyebilir. Ayrıca küçük çocuklarda nörolojik hastalık belirtilerini saptamak zor olabilir ya da hastalar erken dönemde nörolojik açıdan asemptomatik olup, karaciğer hastalığı daha erken ortaya çıkmış olabilir. DGUOK eksikliğinde sağlıklı görünen çocukta viral enfeksiyonların tetiklediği akut karaciğer yetmezliği ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Bu şekilde gelen hastalarda özellikle kaybedilmiş kardeş öyküsü de varsa ayırıcı tanıda DGUOK eksikliği akılda tutulmalı, genetik inceleme yapılmalıdır [96, 97].

Hangi hastada nörolojik tutulumun karaciğer tutulumundan daha ağır seyredeceğini tahmin etmek zordur [42]. DGUOK eksikliğinde hastalar nakilden önce yüksek mortaliteye sahiptir. Nakil sonrası ise yüksek komplikasyon riski ile karşı karşıyadır. Grabhorn ve ark.nın yaptığı çalışmada hastaların 1/3'ü nakilden fayda görmüştür, yüz güldürücü vakalar olmasına karşın hala DGUOK eksikliğinde nakil kararı tartışmalı bir konudur [97]. Karaciğer naklinin uzun

dönem sonuçlarını inceleyen çalışmalar kısıtlı olduğu için, literatürde bu konuda çalışmalar arttıkça başarılı karaciğer nakil deneyimleri de artacaktır.

Niemann-Pick Tip A/B hastalığı, otozomal resesif kalıtılan nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. Tip A ve tip B asit sfingomyelinaz enzimini kodlayan genlerdeki bozukluktan kaynaklanır ve hücrelerde sfingomyelin birikimi olur, başta karaciğer ve dalak olmak üzere akciğer kemik iliği gibi dokuları da etkileyerek multisistemik bir hastalık oluşturur. Tip B geç başlangıçlıdır, kronik nörolojik bulguları yoktur ya da minimal düzeyde görülür, ana olarak hepatosplenomegali, hipersplenizm (pansitopeni), interstisyel akciğer hastalığı ve büyüme gelişme geriliği ile karşımıza çıkar. Hastaların bir kısmında siroz ve pulmoner hipertansiyon gelişir ve bu tablolar mortalitenin ana nedenlerini oluşturur. Şu an için hastalığa özgü bir tedavi yöntemi yoktur. Kemik iliği nakli yapıp pansitopenide iyileşme sağlanan vakalar bildirilmiştir. Erişkin hastalara olipudase alfa ile enzim replasman tedavisi denenmiş, karaciğer ve dalakta sfingomyelin depolanması azalmış, akciğer bulguları düzelmiş ve yaşam kalitesi artmıştır, ancak bu enzim kan beyin bariyerini geçemediği için nörolojik tutulumu etkisi yoktur; pediatrik hasta grubunda henüz çalışma aşamasındadır. Bu hastalarda karaciğer nakli sınırlı sayıda yapılmıştır, kusurlu enzimin tamamı karaciğerde bulunmadığı için karaciğer dışındaki sistemlere yararını değerlendirmek için henüz yeterli deneyim yoktur. Nakil sonrası uzun dönem sonuçları net olarak bilinmese de dekompanse sirozda etkili olabileceği vurgulanmıştır [47, 99].

Liu ve ark.nın yayınladığı çalışmada 6-14 yaş aralığında ciddi akciğer ve karaciğer tutulumu olan 7 hastaya karaciğer nakli ve eş zamanlı splenektomi uygulanmış, hastaların 5-53 ay arasındaki takiplerinde pansitopeni normale dönmüş, akciğer fonksiyonlarında iyileşme saptanmış, 1 hasta hariç diğerleri normal büyümeyi yakalamış ve 4 hastanın nörolojik gelişiminde gerilik devam etmiştir. Sonuç olarak karaciğer yetmezliği ve şiddetli akciğer hastalığı olan hastalarda karaciğer naklinin endike olabileceğini belirtmişlerdir [47]. Bizim çalışmamızda siroz, portal hipertansiyon, interstisyel akciğer hastalığı endikasyonları ile 206 aylıkken nakil yapılan hastamıza, hepatik arter trombozu nedeniyle re-transplantasyon yapıldı ancak hasta aspergillus pnömonisi nedeniyle nakil sonrası 23. günde kaybedildi. Enzim replasman tedavisinin çocukluk yaş gurubunda da devreye girmesi ile nakil gerektiren karaciğer ve diğer organ tutulumlarının oluşumu engellenebilir ve karaciğer nakline ihtiyaç kalmayabilir; ancak bugün için ilerleyen bulguları olan hastalarda karaciğer nakli halen umut verici bir seçenek gibi görünüyor.

Alkaptonüri, metabolizması ana olarak karaciğerde yer alan tirozin yıkım yolağında homogentisik asit oksidaz enzim eksikliğinden kaynaklanan, otozomal resesif geçişli bir KMH'dir. Enzim eksikliği sonucu oluşan metabolik blok nedeniyle homogentisik asit birikimi olur. Homogentisik asit idrarla atılarak hastalıktaki ilk bulgu olan idrarın siyah renge dönüşmesinden sorumludur. Biriken homogentisik asit, özellikle dermis ve kartilaj gibi kollajenden zengin dokularda biriken melanin benzeri okronotik bir pigmente dönüşür. Bu pigment dokularda inflamasyona, oksijen radikallerinin oluşumuna ve lipidlerin peroksidasyonuna yol açarak özellikle bağ dokusu, kemik ve eklemlerde geri dönüşümsüz okronotik artropatiye yol açar [100]. Hastalığın tedavisinde proteinden kısıtlı diyet tedavisi ve c vitamini uygulanır, yetişkin hastalarda NTBC tedavisi, fenilalanin ve tirozinden kısıtlı diyet tedavisi kullanılır. Bu hastalığın yavaş ilerleyici olması, kardiyak ve eklem bulgusunun yetişkin çağda ortaya çıkması, NTBC tedavisinin çocuklarda tirozin düzeyinin artmasına yol açarak MSS üzerine olumsuz etkilerinin olması, NTBC tedavisinin yakın izlem ve diyet gerektirmesi nedeniyle halen çocukluk yaş grubunda NTBC kullanım onayı yoktur. Ancak alkaptonüride pediatrik hastalarda NTBC kullanımı için çalışmalar devam etmektedir. Bu hastalığın karaciğer nakil endikasyonu yoktur. Bizim çalışmamızdaki hasta sebebi bilinmeyen neonatal kolestaz, kronik karaciğer hastalığı nedeniyle karaciğer nakli olmuştur, hastanın aynı zamanda alkaptonüri tanısı da mevcuttu. Genetik incelemede *HGD* geninde c.175del mutasyonu saptandı. Bu mutasyon daha önce yapılan çalışmalarda ülkemizde en sık en sık görülen mutasyondur [101]. Hastamızın nakil sonrası idrarda renk değişikliği bulgusu kayboldu ve idrarda homogentisik asit atılımı belirgin olarak (> % 95) azaldı. Daha önce ülkemizden Kobak ve ark.nın yayınladığı Hepatit B'ye ikincil siroz gelişen, aynı zamanda alkaptonüri tanısı ve okronotik artropatisi olan 47 yaşındaki bir hastaya karaciğer nakli uygulanmıştır. Nakil sonrası hastanın idrar renk değişikliği düzelmiş, idrarda homogentisik asit atılımı saptanmamıştır. Hastanın dejeneratif artropati bulguları devam etmiştir; ancak ilerlemesinin durduğu düşünülmüştür [100]. Hastamızda idrar homogentisik asit atılımı az da olsa devam etmektedir. Alkaptonüriden sorumlu gen olan *HGD* geninin ana olarak karaciğer olmak üzere böbrekler, ince bağırsak, prostat, beyin ve osteoartiküler dokularda da eksprese olduğu gösterilmiştir [1]. Karaciğer nakli uygulansa da karaciğer dışı diğer dokulardaki enzim eksikliği devam etmektedir ve bu dokularda biriken homogentisik asitin idrarla atıldığını düşünüyoruz. Ayrıca donörün hastalık için taşıyıcı olan anne olması, diğer dokularda biriken homogentisik asit atılımının tamamen metabolize edilmesini engelleyen bir faktör olabilir. Hastamızın yaşı henüz alkaptonürinin kemik, eklem ve kardiyak kapak patolojilerinin ortaya çıkması için erken bir yaştır ve nakil sonrası izleminde

alkaptonüriye bağılı bu tür bir bulgu gelişmemiştir. Hastada karaciğer naklinin yapılmış olması, özellikle orteoartiküler doku olmak üzere karaciğer dışı dokularda lokal olarak biriken homogentisik asitin ve ondan oluşan okronotik pigmentin lokal hasar oluşturmayacağı anlamına gelmeyebilir, bu açıdan hastanın izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bizim hastamız karaciğer nakli sonrası alkaptonüri hastalığının uzun dönem seyrini ortaya koyan ilk pediatrik vakadır. Hastanın ilerleyen yıllarda izleminde klinik bulgularının takip edilerek olası organ tutulumunun gözlenmesi, hastalığın fizyopatolojisi hakkında yeni bilgiler verecektir.

Safra asit sentez bozukluğu tip 2, neonatal kolestaz, hepatosplenomegali, normal veya hafif yükselmiş safra asitleri ve normal GGT bulguları ile ortaya çıkan nadir, otozomal resesif geçiş gösteren bir KMH'dır. Tüm neonatal kolestaz vakalarının % 2'sini oluşturur. Hastalığa safra asidi biyosentezinde yer alan  $\Delta 4$ -3-oksosteroid 5- $\beta$ -redüktaz enzimini kodlayan *AKR1D1* gen defekti sorumludur. 5- $\beta$ -redüktaz eksikliği, ilk olarak 1988'de Setchell ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Klinik ve laboratuvar testlerine dayalı olarak diğer kolestaz nedenlerinden ayırt etmek zordur; ancak ileri metabolik incelemelerle toksik safra asit ara metabolitlerindeki artışlar gösterilerek biyokimyasal tanı ve sonrasında genetik inceleme ile ayırıcı tanı yapılabilir. Azalmış 5- $\beta$ -redüktaz aktivitesi, çeşitli hepatik enfeksiyonlara sekonder de kaynaklanabilir, bu da tanıyı karmaşılaştırır. Oral yolla primer safra asidi verilmesiyle safra akışı sağlanarak kolestaz düzelir; böylelikle yağ ve yağda eriyen vitaminlerin emilimi ve toksik metabolitlerin atılımı sağlanır, hepatotoksik ve kolestatik safra asit sentezi azalır, karaciğer nakline ihtiyaç kalmaz. Tanı ve tedavide gecikme siroz gibi kötü sonuçlara yol açar. Bu hastalığın tedavisi ile ilgili deneyim hala sınırlıdır [102, 103]. 15 hastanın özetlendiği bir çalışmada 4 hasta medikal tedaviden fayda görmeyerek kaybedilmiş, sadece bir hastada karaciğer nakil ihtiyacı gelişmiştir [102]. Safra asit sentez bozukluğunun en az görülen formlarından biri olan oksisterol 7 $\alpha$ -hidroksilaz eksikliğinde de karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer nakli uygulanan ve fayda gören vakalar vardır [104].

Bizim hastamızda da 1 aylıkken kolestaz tanısı konulmuş, dekompanse karaciğer hastalığı nedeniyle 5 aylıkken nakil yapılmış, nakil sonrası genetik inceleme ile safra asit sentez bozukluğu (5-beta redüktaz eksikliği) tanısı konmuştur. Nakil sonrası hastanın karaciğer fonksiyonları normale dönmüş, takipte 112 aylık sürede normal büyüme ve gelişme sağlanmıştır. Neonatal kolestazı olan bebeklerde tedavi edilebilir KMH olması nedeniyle

ayırıcı tanıda ön planda düşünölmeli, erken tanı konularak ilerleyici karaciğer hastalığı gelişmeden ilaç tedavisi başlanmalıdır [103].

Hastanemizde KMH tanısı ile karaciğer nakli uygulanan hastaların az bir kısmında genetik inceleme yoktu. Son yıllardaki genetik incelemelerdeki ilerlemelere paralel olarak genetik testlere ulaşabilirlik artmıştır ve artık neredeyse hastaların tamamına nakil öncesi genetik inceleme yapılabilmektedir. Tanı konulduğunda ebeveynlere, erişkin ve adölesan çağa gelindiğinde hastalara mutlaka genetik danışmanlık verilmelidir. Yetişkin çağda hasta ve ailelerinin stresli ve zorlu olan hastalık ve sonrasındaki nakil süreci bu konunun öncelik olmasını engelleyebilir. Ülkemizde akraba evliliği oranının da yüksek olması nedeniyle genetik danışmanlık verilmesi çok önemlidir.

Çalışmamızın retrospektif doğasından kaynaklanan bazı sınırlılıklara mevcuttu. Hastaların nörogelişimsel durumunu değerlendirmek için standart yöntemler yoktu ve verisine ulaşamayan hastalar vardı. Bununla birlikte, ülkemizdeki KMH'lerin tedavi yöntemlerinden karaciğer naklini inceleyen en büyük vaka serisidir ve KMH'lerin klinik, genetik ve nakil sonrası izlemi konusunda yol gösterici olabilir.

Karaciğer nakli özellikle erken başlangıçlı ve hızlı ilerleyen bazı KMH'ler için etkili, hayat kurtarıcı bir seçenektir ve küratif tedavi olarak yerini korumaktadır. Çoğu KMH enzim kusuru nedeniyle meydana geldiği için aslında karaciğer nakli bir çeşit enzim replasman tedavisidir. Çalışmalar gösteriyor ki karaciğer nakli metabolik dekompanyasyonu düzeltir, hastane yatışlarını azaltır ve nörolojik sorunlarda iyileşme sağlar [66,105].

Hastalıkların erken tanınması ve son dönem karaciğer hastalığı gelişen hastaların komplikasyonlarının nakil öncesi iyi yönetilmesi, nakil öncesi ve sonrası nitelikli pediatrik tıbbi bakım, teknolojinin gelişmesi ile birlikte ömür boyu kullanılması gereken immunsupresiflerin ve cerrahi tekniklerin gelişmesi ile nakil sonrası uzun dönemde sonuçlar daha da iyileşecektir [55, 67].

Tedavisi karaciğer nakli olan bu hastaların pediatrikler tarafından nakil merkezine erken sevk edilmesi çok önemlidir. Bu hastalıklarda nakil öncesi ve sonrası gidişatın her hastaya özgü olması, nakil kararı sürecinin zorlu olması nedeniyle kısa ve uzun dönem sonuçlarını daha iyi anlamak, özellikle yetişkinliğe geçen hastaların gelişimsel sonuçlarını daha iyi değerlendirebilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Gelecekte gen tedavilerinin uygulanmasıyla birçok KMH tamamen tedavi edilebilir; ancak bu tedaviler klinik uygulamaya başarılı bir şekilde geçinceye kadar bazı KMH'de karaciğer nakli önemini koruyacaktır [66].

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kalıtsal metabolik hastalıklar (KMH), protein, yağ ve karbohidratların sentez, yıkım taşınmasında rol oynayan enzim, yapısal protein veya taşıyıcı proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan % 95 oranında otozomal resesif kalıtılan çoğunlukla tek gen hastalıklarıdır.
2. Hastaların % 72,5'inin anne-baba arasında akrabalık öyküsü vardı. KMH'lerin büyük çoğunluğunun otozomal resesif kalıtılması nedeniyle ülkemizde olduğu gibi akraba evliliği oranının yüksek olduğu toplumlarda KMH'ler çok daha sık görülür . Bu nedenle özellikle kardeş veya akrabalarda metabolik hastalık öyküsü olan çocuklar bu açıdan dikkatli değerlendirilmelidir. Akraba evliliği öyküsü bulunan hastalarda özellikle tedavi edilebilir kalıtsal metabolik hastalıkların araştırılması ve kalıcı hasar oluşmadan tedavisinin başlanması çok önemlidir. Özgün tedavisi olan hastalıkların erken tanı ve tedavi ile kalıcı hasarların engellenmesi için ülkemizde de genişletilmiş yenidoğan tarama programları uygulanmalıdır.
3. KMH, genel olarak karaciğer nakli endikasyonları içinde biliyer atreziden sonra ikinci sıklıktadır.
4. Çalışmamızda GDH (n=7), tirozinemi tip 1 (n=10), homozigot ailesel hiperkolesterolemi (n=4), primer oksalüri (n=5), üre döngüsü bozuklukları (n=6), PA (n=2), MMA (n=1), DGUOK eksikliği (n=2), Niemann-Pick Hastalığı (n=1), alkaptonüri ve neonatal kolestaz (n=1), safra asit sentez bozukluğu (n=1) tanılı toplam 40 hastaya karaciğer nakli uygulanmıştır. En sık nedenler sırasıyla tirozinemi tip 1 (%25), GDH (%17,5) ve ÜDB (%15)'dir.
5. Üre döngüsü bozuklukları, organik asidemiler ve glikojen depo hastalıklarında en sık nakil endikasyonu kötü metabolik kontroldür. Uygun tedavi yaklaşımı uygulanamayan veya tedaviye rağmen tekrarlayıcı metabolik bozulma görülen bu hastalarda kalıcı hasarlar oluşmadan en uygun zamanda karaciğer nakli kararının verilmesi gereklidir. Bu hastalıklarda etkili, hayat kurtarıcı bir seçenektir ve küratif tedavi olarak yerini korumaktadır. Karaciğer nakli metabolik dekompanseasyonu düzeltir, hastane yatışlarını azaltır ve nörolojik sorunlarda iyileşme sağlar. Bu şekilde kötü metabolik kontrolü olan hastaları izleyen uzmanların karaciğer nakli gerekliliğini akılda bulundurması ve kalıcı hasar gelişmeden nakil için yönlendirmesi önemlidir.

6. Kalıtsal metabolik hastalıklarda karaciğer naklinin ikinci en sık endikasyonu sirozdur. Özellikle tirozinemi tip 1 bu şekilde karaciğer nakli endikasyonu gerektiren en sık hastalıktır. DGUOK ve Niemann Pick Tip A/B de siroza yol açarak nakil gerektiren diğer nadir nedenlerdir.
7. Karaciğer nakil endikasyonunun diğer önemli bir nedeni, hepatoselüler karsinomadır; özellikle tirozinemi tip ve glikojen depo hastalıklarında önemli bir nakil endikasyonudur.
8. Safra sentez bozukluğu olan hastada şiddetli kolestaz ve karaciğerde yaygın parankimal hasar nedeniyle karaciğer nakli uygulanmıştır. Safra asit sentez bozuklukları günümüzde primer safra asitlerinin oral yolla verilmesiyle çok iyi tedavi edilmekte ve karaciğer nakline ihtiyaç duyulmamaktadır. Bu tür tedavi edilebilen hastalıkların ayırıcı tanıda bulundurulması ve güncel tedavi seçeneklerinin değerlendirilerek nakil kararı verilmesi gereklidir.
9. Karaciğer naklinin % 12,5 kadaverik donör, % 87,5 canlı donörden (en sık ebeveyn) gerçekleştirilmiştir. Kadaverik nakil oranlarımız dünya geneline göre düşüktür. Bu durum, ülkemizde kadavra nakillerinin artmasına yönelik çalışmaların artırılması gerektiğini vurgulamaktadır.
10. Hastalarımızda en sık canlı donörlerden nakil uygulanmıştır. Canlı donörler sıklıkla yakın akrabalarından, özellikle ebeveynlerden yapılmaktadır. Heterozigot taşıyıcı akrabalarından karaciğer naklinin etkili olduğu görülmüştür. Kalıtsal metabolik hastalıklar, nakil için acil endikasyon oluşturabileceği için canlı donör seçimi kadavra nakillere göre zamanlama açısından daha avantajlı olabilir.
11. Çalışmaya alınan hastaların tanı yaşı ortalaması 24 ay, nakil yaşı ortalaması 78,7 ay, nakil sonrası izlem süresi 83,5 ay, yaşayan hastaların güncel yaş ortalaması 178,5 aydır.
12. Hastaların 1 yıllık sağkalım oranı % 79,8, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranı % 76,9 bulundu.
13. Hastalarımızda eksitus nedenleri hepatik arter trombozu gibi cerrahi komplikasyonlar, kardiyak komplikasyonlar, pnömoni, sepsis ve HSK rekürrensiydi.
14. Nakil sonrasında immunsupresiflerin yan etkilerine bağlı (hiperglisemi, hipertansiyon, pansitopeni, nötropeni, tübülopati, PRESS), enfeksiyöz (pnömoni, sepsis) veya cerrahi (biliyer ve vasküler) komplikasyonlar görülebilmektedir.
15. Yaşayan hastaların 28'si normal karaciğer fonksiyonları, normal diyet, tekli veya ikili immunsupresif tedavi ile hayatlarını sürdürmektedir. 40 hastanın 11'i (%27,5) erişkin yaşa ulaşmıştır.
16. Nakil öncesi boy kısalığı olan hastaların çoğunun izlemde boy kısalığı düzeldi.

17. Hastaların büyük bir kısmının nakil öncesi gelişim basamaklarında gerilik olduğu, nakil sonrası hastaların çoğunun yaşlılarını yakaladığı görüldü.
18. İki hastaya HAT ve kronik rejeksiyon nedeniyle re-transplantasyon uygulandı.
19. GDH'de nakil endikasyonları adenom ve kötü metabolik kontroldü, yalnızca GDH Tip 9 tanılı hastanın nakil endikasyonu sirozdu.
20. GDH hastalarının nakil sonrası tübülopati, hipertrigliseridemi ve hiperlaktatemi bulguları tüm hastalarda, proteinüri ve boy kısalığı hastaların çoğunda düzeldi.
21. Genetik analiz çalıştığımız 3 GDH Tip Ia hastasında G6PC geninde aynı mutasyonu (R83C) saptadık. Bu mutasyon ülkemizde en sık saptanan mutasyondur.
22. Tirozinemi tip 1 hastalığında NTBC tedavisine yanıtızsız, geç tanı almış hastalarda tedaviye rağmen karaciğer yetmezliği, yeni displastik nodül, HSK gelişen ve nadir olarak da hayat kalitesinde düşüklük olan hastalarda karaciğer nakli hala tek seçenektir.
23. Tirozinemi tip 1 tanılı iki hastada nakil sonrası malignite tekrarladı (omental metastaz ve rekürren HSK).
24. Tirozinemi tip 1 tanılı 5 hastada nakil öncesinde bulunan renal proksimal tübülopati, nakil sonrası düzeldi. Nakil sonrası yaşayan 3 hastanın idrarda hafif süksinil aseton atılımı devam etti.
25. AH hastalarının nakil endikasyonları 3 hastada KAH idi, 1 hastada KAH gelişmeden nakil yapılmıştır.
26. AH hastalarının nakil sonrası hastaların lipid profili belirgin şekilde düzeldi. İki hastada nakil sonrası LDL düzeyi, heterozigot ailesel hiperkolesterolemi düzeyinde saptanırken, iki hastanın LDL düzeyi normal bulundu.
27. Primer hiperoksalüri tanısı ile nakil uygulanan hastaların tümünde nakil öncesi tüm hastaların kronik böbrek hasarı vardı. Nakil sonrası GFR < 40 olan iki hastaya böbrek nakli yapıldı. 1 hasta böbrek nakline ihtiyaç duyulmadan GFR'si nakil sonrası normale döndü.
28. Primer hiperoksalürili iki kardeş hastamızda, daha önce tanımlanmamış, homozigot yeni bir mutasyon (c.151A>T; p.L51X) saptanmıştır.
29. ÜDB hastalarının nakil sonrası ortalama amonyak değerleri normal düzeylerde seyretti.
30. Alkaptonüri tanılı hastanın nakil sonrası alkaptonüri hastalığına özgü bir bulgu olan idrarda homogentisik asit düzeyi belirgin olarak azaldı. İdrar renginde koyulaşma bulgusu kayboldu.
31. Ülkemizde akraba evliliği oranı yüksek olması nedeniyle sonraki gebelikler açısından genetik danışmanlık verilmesi çok önemlidir.



32. KMH'lerde erken tanı ve karaciğer nakli, hastaların sağkalım oranını artırmaktadır, ayrıca normal diyete geçilmesi ile yaşam kalitesinde ve büyüme- gelişmede iyileşme sağlamaktadır.
33. Hastalıkların erken tanınması ve son dönem karaciğer hastalığı gelişen hastaların komplikasyonlarının nakil öncesi iyi yönetilmesi, nakil öncesi ve sonrası nitelikli pediatrik tıbbi bakım, teknolojinin gelişmesi ile birlikte ömür boyu kullanılması gereken immunsupresiflerin ve cerrahi tekniklerin gelişmesi ile nakil sonrası uzun dönemde sonuçlar daha da iyileşecektir.

## 7. KAYNAKÇA

1. Yurdakök M. Yurdakök Pediatri Kısım 9 : Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2018.
2. Bijarnia-Mahay S, Kapoor S. Testing modalities for inborn errors of metabolism - What a clinician needs to know?. *Indian Pediatr* Sep 15;56(9):757-766, 2019.
3. Önal H, Doğumsal metabolizma bozukluklarına yaklaşım. *Klinik Tıp Aile Hekimliği* 10(4): 0-0, 2018.
4. Ergün O, Sözbilen M. Çocuklarda karaciğer nakli. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 26(1-2):4-19, 2012.
5. Irie R, Nakazawa A, Sakamoto S, Takeda M, Yanagi Y, Shimizu S, Uchida H, Fukuda A, Horikawa R, Kasahara M. Etiology of liver dysfunction after liver transplantation in children with metabolic disorders. *Hepatol Res.* May;50(5):635-642, 2020.
6. Stockler-Ipsiroglu S, Potter BK, Yuskiv N, Tingley K, Patterson M, van Karnebeek C. Developments in evidence creation for treatments of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* Jan;44(1):88-98, 2021.
7. Ferreira CR, van Karnebeek CDM. Inborn errors of metabolism. *Handb Clin Neurol.* 162:449-481, 2019.
8. Illsinger S, Das AM. Impact of selected inborn errors of metabolism on prenatal and neonatal development. *IUBMB Life.* Jun;62(6):403-13, 2010.
9. Akca Çağlar A, Akça H. Metabolik hastalığa acil yaklaşım. Tuynun N, editör. *Çocuk Acilde Kritik Hasta ve Yönetimi, Türkiye Klinikleri 1. Baskı: p.66-72, 2021.*
10. Saudubray JM, Garcia-Cazorla À. Inborn errors of metabolism overview: Pathophysiology, manifestations, evaluation, and management. *Pediatr Clin North Am.* Apr;65(2):179-208, 2018.
11. Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter JH. *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment 6th edition, Berlin, Springer, 2016.*
12. Shimizu S, Sakamoto S, Horikawa R, Fukuda A, Uchida H, Takeda M, Yanagi Y, Irie R, Yoshioka T, Kasahara M. Longterm outcomes of living donor liver transplantation for glycogen storage disease type 1b. *Liver Transpl.* Jan;26(1):57-67, 2020.
13. Eminoğlu FT , Tümer L , Okur İ , Ezgü FS , Hasanoğlu A. Glikojen depo tip 1a ve tip 1b olgularında klinik özellikler ve hastalığın seyri. *Türk Pediatri Arşivi* 48(2): 117-122, 2013.
14. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, Waisbren SE, Guçsavas-Calikoglu M, Wasserstein MP, Coakley K, Scott CR. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med.* Dec;19(12), 2017.

15. Dursun A, Ozgöl RK, Sivri S, Tokatlı A, Güzel A, Mesci L, Kılıç M, Aliefendioglu D, Ozçay F, Gündüz M, Coşkun T. Mutation spectrum of fumarylacetoacetase gene and clinical aspects of tyrosinemia type I disease. *JIMD Rep.* 1:17-21, 2011.
16. Karaca CA, Yilmaz C, Farajov R, Iakobadze Z, Aydogdu S, Kilic M. Live donor liver transplantation for type 1 tyrosinemia: An analysis of 15 patients. *Pediatr Transplant. Sep;23(6):e13498*, 2019.
17. France M. Homozygous familial hypercholesterolaemia: update on management. *Paediatr Int Child Health Nov;36(4):243-247*, 2016.
18. Sanna C, Stéphenne X, Revencu N, Smets F, Sassolas A, Di Filippo M, Descamps OS, Sokal EM. Homozygous familial hypercholesterolemia in childhood: Genotype-phenotype description, established therapies and perspectives. *Atherosclerosis Apr;247:97-104*, 2016.
19. Ison HE, Clarke SL, Knowles JW. Familial Hypercholesterolemia. 2014 Jan 2 [updated 2022 Jul 7]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
20. Metry EL, van Dijk LMM, Peters-Sengers H, Oosterveld MJS, Groothoff JW, Ploeg RJ, Stel VS, Garrelfs SF. Transplantation outcomes in patients with primary hyperoxaluria: a systematic review. *Pediatr Nephrol. Aug;36(8):2217-2226*, 2021.
21. AlShalabi O, Ayvazoglu Soy EH, Akdur A, Karakaya E, Kahraman G, Moray G, Haberal M. Oxalosis Crystals' Redeposition in Cardiac Tissue Leading to New-Onset Fatal Cardiac Complication After Liver Transplant in Primary Oxalosis Patient: Case Report. *Exp Clin Transplant. Nov;18(6):744-748*, 2020.
22. Soylu A, Kavukçu S, Türkmen M, Yilmaz Ş, Yörükoğlu K. Primer hiperoksalürili iki kardeşte tanı ve izlem. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2:87-90*, 1999.
23. Xiang J, Chen Z, Xu F, Mei S, Li Z, Zhou J, Dong Y, Gu Y, Huang Z, Hu Z. Outcomes of liver-kidney transplantation in patients with primary hyperoxaluria: an analysis of the scientific registry of transplant recipients database. *BMC Gastroenterol. Jul 3;20(1):208*, 2020.
24. Kor D. Üre döngüsü enzim eksikliği tanısı ile izlenen 20 hastanın klinik ve moleküler özelliklerinin değerlendirilmesi: Sekiz yeni mutasyon ile Çukurova Üniversitesi deneyimi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 14(2): 119-123*, 2020.
25. Saritaş Nakip Ö, Yıldız Y, Tokatlı A. Retrospective evaluation of 85 patients with urea cycle disorders: one center experience, three new mutations. *J Pediatr Endocrinol Metab. May 24;33(6):721-728*, 2020.
26. Dorum S, Havalı C. Üre döngüsü bozuklukları klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri: Tek merkez deneyimi. *MKÜ Tıp Dergisi 13(45): 74-79*, 2022

27. Kalkan Uçar S, Canda E, Köse M, Kağınıcı M, Altun Köroğlu Ö, Çalkavur Ş, Habif S, Çoker M. Presentation and management of classical urea cycle disorders: lessons from our experience. *J Dr Behcet Uz Child Hosp.* 6(2): 89-96, 2016.
28. Gerstein MT, Markus AR, Gianattasio KZ, Le Mons C, Bartos J, Stevens DM, Mew NA. Choosing between medical management and liver transplant in urea cycle disorders: A conceptual framework for parental treatment decision-making in rare disease. *J Inherit Metab Dis.* May;43(3):438-458, 2020.
29. Nagamani SC, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genet Med.* May;14(5):501-7, 2012.
30. Yilmaz C, Dogan M, Cesur Y, Caksen H, Arı Yuca S, Atas B, Tuncer O. Late onset arginine succinate lyase deficiency with normal plasma ammonia level. *Nobel Medicus cilt.7*, ss.115-118, 2011.
31. Yankol Y, Mecit N, Kanmaz T, Acarli K, Kalayoglu M. Argininosuccinic Aciduria- A Rare Indication for Liver Transplant: Report of Two Cases. *Exp Clin Transplant.* Oct;15(5):581-584, 2017.
32. Jin X, Zeng X, Zhao D, Jiang N. Liver transplantation in rare late-onset ornithine transcarbamylase deficiency with central nervous system injury: A case report and review of the literature. *Brain Behav.* Oct;12(10):e2765, 2022.
33. Peng MZ, Li XZ, Mei HF, Sheng HY, Yin X, Jiang MY, Cai YN, Su L, Lin YT, Shao YX, Liu L. Clinical and biochemical characteristics of patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Clin Biochem.* Oct;84:63-72, 2020.
34. Fan L, Zhao J, Jiang L, Xie L, Ma J, Li X, Cheng M. Molecular, biochemical, and clinical analyses of five patients with carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency. *J Clin Lab Anal.* Apr;34(4):e23124, 2020.
35. Liu Y, Luo Y, Xia L, Qiu B, Zhou T, Feng M, Wang C, Xue F, Chen X, Han L, Zhang J, Xia Q. Outcome of liver transplantation for neonatal-onset citrullinemia type I. *Transplantation* Mar 1;105(3):569-576, 2020.
36. Işıkkay S, Kör Y, Keskin M, Coşkun S, Balat A. Propiyonik asidemi: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Turkiye Klinikleri J Pediatr.* 21(2):126-9, 2012.
37. Curnock R, Heaton ND, Vilca-Melendez H, Dhawan A, Hadzic N, Vara R. Liver Transplantation in Children With Propionic Acidemia: Medium-Term Outcomes. *Liver Transpl.* Mar;26(3):419-430, 2020.
38. Brassier A, Krug P, Lacaille F, Pontoizeau C, Krid S, Sissaoui S, Servais A, Arnoux JB, Legendre C, Charbit M, Scemla A, Francoz C, Benoist JF, Schiff M, Mochel F, Touati G, Broué P, Cano A, Tardieu M, Querciagrossa S, Grévent D, Boyer O, Dupic L, Oualha M, Girard M, Aigrain Y, Debray D, Capito C, Ottolenghi C, Salomon R, Chardot C, de Lonlay P. Long-term outcome of methylmalonic aciduria after kidney, liver, or combined liver-kidney transplantation: The French experience. *J Inherit Metab Dis.* Mar;43(2):234-243, 2020.

39. Pillai NR, Stroup BM, Poliner A, Rossetti L, Rawls B, Shayota BJ, Soler-Alfonso C, Tunuguntala HP, Goss J, Craigen W, Scaglia F, Sutton VR, Himes RW, Burrage LC. Liver transplantation in propionic and methylmalonic acidemia: A single center study with literature review. *Mol Genet Metab. Dec*;128(4):431-443, 2019.
40. Yap S, Vara R, Morais A. Post-transplantation Outcomes in Patients with PA or MMA: A Review of the Literature. *Adv Ther. May*;37(5):1866-1896, 2020.
41. Sezer T, Ozçay F, Balci O, Alehan F. Novel deoxyguanosine kinase gene mutations in the hepatocerebral form of mitochondrial DNA depletion syndrome. *J Child Neurol. Jan*;30(1):124-8, 2015.
42. Waich S, Roscher A, Brunner-Krainz M, Cortina G, Köstl G, Feichtinger RG, Entenmann A, Müller T, Knisely AS, Mayr JA, Janecke AR, Vodopiutz J. Severe Deoxyguanosine Kinase Deficiency in Austria: A 6-Patient Series. *J Pediatr Gastroenterol Nutr. Jan*;68(1):e1-e6, 2019.
43. Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
44. Kiliç M, Sivri HS, Dursun A, Tokatli A, De Meirleir L, Seneca S, Akçören Z, Yiğit S, Topaloğlu H, Coşkun T. A novel mutation in the DGUOK gene in a Turkish newborn with mitochondrial depletion syndrome. *Turk J Pediatr. Jan-Feb*;53(1):79-82, 2011.
45. Bajwa H, Azhar W. Niemann-Pick Disease. In: *StatPearls* [Internet], 2022.
46. Zorlu P, Uçar Ş, Yaralı H, Demirçeken F. Niemann-Pick hastalığı tip A ve tip B: İki olgu sunumu. *Marmara Medical Journal*, 27, ss.54 - 57, 2014.
47. Liu Y, Luo Y, Xia L, Qiu B, Zhou T, Feng M, Xue F, Chen X, Han L, Zhang J, Xia Q. The effects of liver transplantation in children with Niemann-Pick disease type B. *Liver Transpl. Aug*;25(8):1233-1240, 2019.
48. Kliegman R, Stanton B, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th edition, Elsevier, Philadelphia, Pennsylvania, 2016.
49. Şahin E, İlhan Bayram B, Yüce N, Okumuş Ö, Ezgü FS, Özkaya O. İdrar renginde koyulaşmanın nadir bir nedeni: Alkaptonüri. *İKSST Derg* 9(1):37-39, 2017.
50. Özkan B. İzmir Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatri. *Ankara Nobet Tıp Kitabevleri*, 2022.
51. Vernon HJ, Manoli I. Milestones in treatments for inborn errors of metabolism: Reflections on Where chemistry and medicine meet. *Am J Med Genet A. Nov*;185(11):3350-3358, 2021.
52. Kılıç M, Aydın Hİ. Doğumsal Metabolik Hastalıklarda Hücresel Tedavi Yaklaşımı. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 7(3):46-57, 2014.
53. Otte JB. History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? *Pediatr Transplant. Oct*;6(5):378-87, 2002.

54. Haberal M. Transplantation in Turkey and in our Regions. Ankara, Başkent University, 2021.
55. Çelik N. , Emiroglu R. Pediatric liver transplantation for hereditary metabolic disorders with structural liver damage. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 15(5): 408-414, 2021.
56. Sevmis S, Karakayali H, Tutar NU, Boyvat F, Ozcay F, Torgay A, Haberal M. Management of early hepatic arterial thrombosis after pediatric living-donor liver transplantation. *Transplant Proc*. Mar;43(2):605-8, 2011.
57. Karakayali H, Sevmis S, Boyvat F, Aktas S, Ozcay F, Moray G, Arslan G, Haberal M. Diagnosis and treatment of late-onset portal vein stenosis after pediatric living-donor liver transplantation. *Transplant Proc*. Mar;43(2):601-4, 2011.
58. Karakayalı F, Kırnap M, Akdur A, Tutar N, Boyvat F, Moray G, Haberal M. Biliary complications after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc*. 45(10):3524-7, 2013.
59. Akin Sarı B, Baskın SE, Özçay F, Sezgin A, Haberal M. Psychiatric evaluation of children during the organ transplant process. *Exp Clin Transplant*. Apr 9, 2018.
60. Demir K, Özen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A Comprehensive online calculator for pediatric endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS Metrics. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. Jun 1;9(2):182-184, 2017.
61. <https://tall.life/height-percentile-calculator-age-country/>. Erişim tarihi: 13/12/2022.
62. Fuenzalida K, Leal-Witt MJ, Guerrero P, Hamilton V, Salazar MF, Peñaloza F, Arias C, Cornejo V. NTBC treatment monitoring in Chilean patients with tyrosinemia type 1 and its association with biochemical parameters and liver biomarkers. *J Clin Med*. Dec 13;10(24):5832, 2021.
63. Oláh AV, Llyés I, Szoke A, Csízy I, Tóth J, Varga J. Urinary homogentisic acid in alkaptonuric and healthy children. *Clin Chem Lab Med*. Mar;41(3):356-9, 2003.
64. Oishi K, Arnon R, Wasserstein MP, Diaz GA. Liver transplantation for pediatric inherited metabolic disorders: Considerations for indications, complications, and perioperative management. *Pediatr Transplant*. Sep;20(6):756-69, 2016.
65. Sood V, Squires JE, Mazariegos GV, Vockley J, McKiernan PJ. Living related liver transplantation for metabolic liver diseases in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Jan 1;72(1):11-17, 2021.
66. Pritchard AB, Izumi K, Payan-Walters I, Yudkoff M, Rand EB, Bhoj E. Inborn error of metabolism patients after liver transplantation: Outcomes of 35 patients over 27 years in one pediatric quaternary hospital. *Am J Med Genet A*. May;188(5):1443-1447, 2022.
67. Elserafy N, Thompson S, Dalkeith T, Stormon M, Thomas G, Shun A, Sawyer J, Balasubramanian S, Bhattacharya K, Badawi N, Ellaway C. Liver transplantation in children with inborn errors of metabolism: 30 years experience in NSW, Australia. *JIMD Rep*. May 4;60(1):88-95, 2021.

68. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Aile-2021-45632>. Erişim tarihi: 13/12/2022.
69. Yuen WY, Quak SH, Aw MM, Karthik SV. Long-term outcome after liver transplantation in children with type 1 glycogen storage disease. *Pediatr Transplant*. Mar;25(2):e13872, 2021.
70. Jang HJ, Yang HR, Ko JS, Moon JS, Chang JY, Seo JK. Development of hepatocellular carcinoma in patients with glycogen storage disease: a single center retrospective study. *J Korean Med Sci*. Jan 6;35(1):e5, 2020.
71. Szymańska E, Lipiński P, Rokicki D, Książyk J, Tylki-Szymańska A. Over 20-year follow-up of patients with hepatic glycogen storage diseases: Single-center experience. *Diagnostics (Basel)*. May 13;10(5):297, 2020.
72. Akdur A, Kirnap M, Ayvazoglu Soy EH, Ozcay F, Moray G, Arslan G, Haberal M. Unusual indications for a liver transplant: A single-center experience. *Exp Clin Transplant*. Feb;15(Suppl 1):128-132, 2017.
73. Çakar NE, Gezirici A, Topuz HŞ, Önal H. Novel variants in Turkish patients with glycogen storage disease. *Pediatr Int*. Oct;62(10):1145-1150, 2020.
74. Pierik LJ, van Spronsen FJ, Bijleveld CM, van Dael CM. Renal function in tyrosinaemia type I after liver transplantation: a long-term follow-up. *J Inher Metab Dis*. 28(6):871-6, 2005.
75. Ishigaki Y, Kawagishi N, Hasegawa Y, Sawada S, Katagiri H, Satomi S, Oikawa S. Liver Transplantation for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. Feb 1;26(2):121-127, 2019.
76. Alim A, Tokat Y, Erdogan Y, Gokkaya Z, Dayangac M, Yuzer Y, Oezcelik A. Liver transplantation for homozygote familial hypercholesterolemia: the only curative treatment. *Pediatr Transplant*. Dec;20(8):1060-1064, 2016.
77. Gutierrez G, Schneider A, Jobs J, Schmidt H, Korte A, Manns MP, Stuhmann M. Homozygous familial hypercholesterolemia: A novel point mutation (W556R) in a Turkish patient. *Hum Mutat*. Oct;16(4):374, 2000.
78. Sözen MM, Whittall R, Oner C, Tokatli A, Kalkanoğlu HS, Dursun A, Coşkun T, Oner R, Humphries SE. The molecular basis of familial hypercholesterolaemia in Turkish patients. *Atherosclerosis*. May;180(1):63-71, 2005.
79. Turkyilmaz A, Kurnaz E, Alavanda C, Yarali O, Kartal Baykan E, Yavuz D, Cayir A, Ata P. The Spectrum of Low-Density Lipoprotein Receptor Mutations in a Large Turkish Cohort of Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Metab Syndr Relat Disord*. Aug;19(6):340-346, 2021.
80. Schmidt HH, Tietge UJ, Buettner J, Barg-Hock H, Offner G, Schweitzer S, Dedoussis GV, Rodeck B, Kallfelz HC, Schlitt HJ, Oldhafer K, Klempnauer J. Liver transplantation in a subject with familial hypercholesterolemia carrying the homozygous p.W577R LDL-receptor gene mutation. *Clin Transplant*. Mar-Apr;22(2):180-4, 2008.

81. Galiano M, Hammersen J, Sauerstein K, Blessing H, Rümmele P, Purbojo A, Schöber M, Moosmann J, Raffelsbauer G, Heibges A, Klingel R. Homozygous familial hypercholesterolemia with severe involvement of the aortic valve-A sibling-controlled case study on the efficacy of lipoprotein apheresis. *J Clin Apher. Jun*;35(3):163-171, 2020.
82. Jelassi A, Slimani A, Jguirim I, Najah M, Maatouk F, Varret M, Slimane MN. Effect of a splice site mutation in LDLR gene and two variations in PCSK9 gene in Tunisian families with familial hypercholesterolaemia. *Ann Clin Biochem. Jan*;48(Pt 1):83-6, 2011.
83. Gulsoy Kirnap N, Kirnap M, Bascil Tutuncu N, Moray G, Haberal M. The curative treatment of familial hypercholesterolemia: Liver transplantation. *Clin Transplant. Dec*;33(12):e13730, 2019.
84. Quintero Bernabeu J, Juamperez J, Muñoz M, Rodriguez O, Vilalta R, Molino JA, Asensio M, Bilbao I, Ariceta G, Rodrigo C, Charco R. Successful long-term outcome of pediatric liver-kidney transplantation: a single-center study. *Pediatr Nephrol. Feb*;33(2):351-358, 2018.
85. Moray G, Tezcaner T, Özçay F, Baskın E, Akdur A, Kirnap M, Yıldırım S, Arslan G, Haberal M. Liver and kidney transplant in primary hyperoxaluria: a single center experience. *Exp Clin Transplant. Apr*;13 Suppl 1:145-7, 2015.
86. Mandrile G, van Woerden CS, Berchiolla P, Beck BB, Acquaviva Bourdain C, Hulton SA, Rumsby G; OxalEurope Consortium. Data from a large European study indicate that the outcome of primary hyperoxaluria type 1 correlates with the AGXT mutation type. *Kidney Int. Dec*;86(6):1197-204, 2014.
87. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med. May*;17(5):405-24, 2015.
88. Milliner DS, Harris PC, Sas DJ, Cogal AG, Lieske JC. Primary hyperoxaluria type 1. 2002 Jun 19 [updated 2022 Feb 10]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
89. Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Endo F, Nakamura K. Early liver transplantation in neonatal-onset and moderate urea cycle disorders may lead to normal neurodevelopment. *Metab Brain Dis. Oct*;33(5):1517-1523, 2018.
90. Ziogas IA, Wu WK, Matsuoka LK, Pai AK, Hafberg ET, Gillis LA, Morgan TM, Alexopoulos SP. Liver Transplantation in Children with Urea Cycle Disorders: The Importance of Minimizing Waiting Time. *Liver Transpl. Dec*;27(12):1799-1810, 2021.



91. Kido J, Matsumoto S, Häberle J, Inomata Y, Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, Tanemura A, Okajima H, Suzuki T, Nakamura K. Role of liver transplantation in urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan. *J Inher Metab Dis*. Nov;44(6):1311-1322, 2021.
92. Özçay F, Barış Z, Moray G, Haberal N, Torgay A, Haberal M. Report of 3 Patients With Urea Cycle Defects Treated With Related Living-Donor Liver Transplant. *Exp Clin Transplant*. Nov;13 Suppl 3:126-30, 2015.
93. Gao HZ, Kobayashi K, Tabata A, Tsuge H, Iijima M, Yasuda T, Kalkanoglu HS, Dursun A, Tokatli A, Coskun T, Trefz FK, Skladal D, Mandel H, Seidel J, Kodama S, Shirane S, Ichida T, Makino S, Yoshino M, Kang JH, Mizuguchi M, Barshop BA, Fuchinoue S, Seneca S, Zeesman S, Knerr I, Rodés M, Wasant P, Yoshida I, De Meirleir L, Abdul Jalil M, Begum L, Horiuchi M, Katunuma N, Nakagawa S, Saheki T. Identification of 16 novel mutations in the argininosuccinate synthetase gene and genotype-phenotype correlation in 38 classical citrullinemia patients. *Hum Mutat*. Jul;22(1):24-34, 2003.
94. Molema F, Martinelli D, Hörster F, Kölker S, Tangeraas T, de Koning B, Dionisi-Vici C, Williams M; additional individual contributors of MetabERN. Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: An overview on European data. *J Inher Metab Dis*. May;44(3):593-605, 2021.
95. Shimura M, Kuranobu N, Ogawa-Tominaga M, Akiyama N, Sugiyama Y, Ebihara T, Fushimi T, Ichimoto K, Matsunaga A, Tsuruoka T, Kishita Y, Umetsu S, Inui A, Fujisawa T, Tanikawa K, Ito R, Fukuda A, Murakami J, Kaji S, Kasahara M, Shiraki K, Ohtake A, Okazaki Y, Murayama K. Clinical and molecular basis of hepatocerebral mitochondrial DNA depletion syndrome in Japan: evaluation of outcomes after liver transplantation. *Orphanet J Rare Dis*. Jul 24;15(1):169, 2020.
96. Jankowska I, Czubkowski P, Rokicki D, Lipiński P, Piekutowska-Abramczuk D, Ciara E, Płoski R, Kaliciński P, Szymczak M, Pawłowska J, Socha P. Acute liver failure due to DGUOK deficiency-is liver transplantation justified? *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. Jan;45(1):101408, 2021.
97. Grabhorn E, Tsiakas K, Herden U, Fischer L, Freisinger P, Marquardt T, Ganschow R, Briem-Richter A, Santer R. Long-term outcomes after liver transplantation for deoxyguanosine kinase deficiency: a single-center experience and a review of the literature. *Liver Transpl*. Apr;20(4):464-72, 2014.
98. Hassan S, Mahmoud A, Mohammed TO, Mohammad S. Pediatric liver transplantation from a living donor in mitochondrial disease: Good outcomes in DGUOK deficiency? *Pediatr Transplant*. Jun;24(4):e13714, 2020.
99. Gasperini S, D'Antiga L. Liver Transplantation for lysosomal storage disorders: A novel option to Pick. *Liver Transpl*. Aug;25(8):1140-1141, 2019.
100. Kobak AC, Oder G, Kobak S, Argin M, Inal V. Ochronotic arthropathy: disappearance of alkaptonuria after liver transplantation for hepatitis B-related cirrhosis. *J Clin Rheumatol*. Dec;11(6):323-5, 2005.

101. Kisa PT, Gunduz M, Dorum S, Uzun OU, Cakar NE, Yildirim GK, Erdol S, Hismi BO, Tugsal HY, Ucar U, Gorukmez O, Gulden ZA, Kucukcongar A, Bulbul S, Sari I, Arslan N. Alkaptonuria in Turkey: Clinical and molecular characteristics of 66 patients. *Eur J Med Genet.* May;64(5):104197, 2021.
102. Wang HH, Wen FQ, Dai DL, Wang JS, Zhao J, Setchell KD, Shi LN, Zhou SM, Liu SX, Yang QH. Infant cholestasis patient with a novel missense mutation in the AKR1D1 gene successfully treated by early adequate supplementation with chenodeoxycholic acid: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* Sep 21;24(35):4086-4092, 2018.
103. Pham AN, Thi KB, Thi MN, Ngo DN, Naritaka N, Nittono H, Hayashi H, Dao TT, Nguyen KT, Nguyen HN, Giang H, Tang HS, Nguyen TT, Truong DK, Tran MD. Clinical and genetic features of congenital bile acid synthesis defect with a novel mutation in AKR1D1 gene sequencing: Case reports. *Medicine (Baltimore).* Jun 24;101(25):e29476, 2022.
104. Hong J, Oh SH, Yoo HW, Nittono H, Kimura A, Kim KM. Complete recovery of oxysterol 7 $\alpha$ -hydroxylase deficiency by living donor transplantation in a 4-month-old infant: the first Korean case report and literature review. *J Korean Med Sci.* Nov 22;33(51):e324, 2018.
105. Sze YK, Dhawan A, Taylor RM, Bansal S, Mieli-Vergani G, Rela M, Heaton N. Pediatric liver transplantation for metabolic liver disease: experience at King's College Hospital. *Transplantation.* Jan 15;87(1):87-93, 2009.