

# Herediter Trozinemi Tip 1 ve Canlı Vericili Karaciğer Nakli: Zamanlama-Hasta Seçimi-Komplikasyonlar

## Hereditary Tyrosinemia Type 1 and Living Donor Liver Transplantation: Timing-Patient Selection-Complications

<sup>1</sup>Altan ALİM<sup>a</sup>, <sup>2</sup>Mehmet Burak DAL<sup>a</sup>, <sup>3</sup>Yalçın ERDOĞAN<sup>a</sup>, <sup>4</sup>Ertuğrul KIYKIM<sup>b</sup>,  
<sup>5</sup>Necdet GÜLER<sup>a</sup>, <sup>6</sup>Ayşe Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK<sup>b</sup>, <sup>7</sup>Koray ACARLI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Şişli Memorial Hastanesi, Organ Nakli Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>b</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Beslenme ve Metabolizma, İstanbul, TÜRKİYE

**ÖZET Amaç:** Bu çalışmada, Tirozinemi Tip I (HT-1) ve hepatosellüler karsinom (HCC) şüphesi nedeni ile karaciğer nakli yapılan hastalarda endikasyon, hazırlık, süreç, sonuçlar ve karaciğer nakil zamanlamasının önemi paylaşılmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Kliniğimizde, HT-1 nedeni ile karaciğer nakli yapılan tüm hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastaların ve kullanılan canlı donörlerin; demografik bulguları, ameliyat öncesi alfa-fetoprotein (AFP) ve tomografi/MRI bulguları başta olmak üzere tüm tetkikler incelendi. Ameliyat endikasyonları sorgulandı. Hepatektomi materyalinde HCC varlığı, tümör derecesi ve yaygınlığı, tümör yükü kaydedildi. Ameliyat sonrası komplikasyonlar, sağkalım ve HCC nüksü araştırıldı. **Bulgular:** Yaş ortalaması 8,5±7 yıl ve kilo ortalaması 30,6±23,4 kg olan, 6 kız, 5 erkek 11 HT-1 hastası çalışmaya dâhil edildi. Ameliyata giriş ortalama AFP değeri 10,682±22,612 U/ml (R: 8-76000) idi. Sadece 1 hastada AFP değeri normal sınırlardaydı. Üç hastaya, karaciğer yetersizliği nedeni ile nakil yapıldı ve HCC saptanmadı. HCC tanısı ile nakil yapılan 8 hastanın, 7 (%87) tanesinde HCC saptandı. Bir hastada ameliyat sonrası 6. ayda çok odaklı akciğer metastazları saptandı. Transplantasyon sonrası ortalama takip süresi 4,6±3,4 yıl olup, tüm hastalar hâlen yaşamaktadır. **Sonuç:** Karaciğer yetersizlik bulguları olan ya da klinik ya da radyolojik HCC tanısı olan HT-1 hastalarında, canlı vericili karaciğer nakli küratif tedavi yöntemidir. Olası karaciğer nakli komplikasyonları ve mortalitesi, hayat boyu immünsupresyon kullanımı ve uzun dönemde tekrar karaciğer nakli gerekebileceği gerçeği nedenleri ile nakil yapılacak hastalar dikkatle seçilmelidir.

**ABSTRACT Objective:** In this study, the importance of indication, preparation, process, results and liver transplant timing were reviewed in patients who underwent liver transplantation due to Tyrosinemia Type 1 (HT-1) and the suspicion of hepatocellular carcinoma (HCC). **Material and Methods:** All patients who underwent liver transplantations due to HT-1 in our clinic were included in the present study. The demographic findings, preoperative alpha-fetoprotein (AFP) levels and tomography/MRI findings of the patients and live donors were examined. Indications for surgery were questioned. The presence of HCC, tumor grade, extension and burden in the hepatectomy materials were recorded. The postoperative complications, the recurrences of HCC and the survival rates were investigated. **Results:** A total of 11 patients with Tyrosinemia Type 1, 6 of whom were female and 5 were male, with a median age of 8.5±7 years and a median weight of 30.6±23.4 kg were included in this study. The mean AFP value before surgery was 10.682±22.612 U/ml (R: 8-76000). AFP value was within normal limits in only one patient. HCC was not detected in three patients transplanted due to liver failure. In seven (87%) of 8 patients who were transplanted with the diagnosis of HCC, HCC was determined. Multifocal lung metastases were detected in one at the postoperative sixth month. The average follow-up time after transplantation is 4.6±3.4 years and all patients are still alive. **Conclusion:** Living donor liver transplantation is a curative treatment method in HT-1 patients with liver failure findings or the diagnosis of clinical or radiological HCC. The patients should be carefully selected because of the possible complications and mortality of the liver transplantation, lifelong immunosuppression usage and the fact of requirement for a re-transplantation in a long-term period.

**Anahtar Kelimeler:** Trozinemiler; karaciğer nakli; nitisinone; metabolizma

**Keywords:** Tyrosinemias; liver transplantation; nitisinone; metabolism

Tirozinemi Tip I (HT-1), tirozinin yıkılmasındaki son enzim olan fumarilasetat hidrolaz enzim eksikliği/yokluğu nedeniyle karaciğer, böbrek ve santoral sinir sisteminde hasar ile seyreden otozomal resesif

sikliği/yokluğu nedeniyle karaciğer, böbrek ve santoral sinir sisteminde hasar ile seyreden otozomal resesif

**Correspondence:** Altan ALİM

Şişli Memorial Hastanesi, Organ Nakli Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** ctfaltan@yahoo.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

**Received:** 08 May 2020

**Received in revised form:** 08 Jan 2021

**Accepted:** 12 Jan 2021

**Available online:** 17 Feb 2021

2146-8990 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



sif geçişli bir doğumsal metabolizma hastalığıdır.<sup>1</sup> Klinik yakınma ve bulgular oldukça geniş bir spekt-ruma sahiptir. Hastalar, akut ya da kronik karaciğer yetersizliği, renal tübül disfonksiyon, hipofosfate-mik raşitizm, porfiri benzeri nörolojik krizler ile baş-vurabileceği gibi bazen ilk bulgu hepatosellüler karsinom (HCC) da olabilir.<sup>2</sup> Dokularda biriken fu-marilasetoasetaz özellikle karaciğer üzerinde muta-jenik etkiye sahiptir ve bu hastalarda hayatlarının bir döneminde HCC ortaya çıkma olasılığı çeşitli kay-naklara göre %37 ile %50 arasında değişmektedir.<sup>3-5</sup> Tirozineminin ana tedavisini NTBC [2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoil)-1,3 cyclohexanedione] ve ti-rozin kısıtlı düşük proteinli tıbbi beslenme oluşturmaktadır. NTBC karaciğer disfonksiyonu ve renal bulguları hızla düzeltmektedir ancak özellikle geç tanı konulan hastalarda HCC riski devam etmek-tedir.<sup>4,6</sup> İki yaşından önce tanı konularak NTBC teda-visi başlanan hastalarda hastalığın uzun dönemdeki en önemli komplikasyonu olan HCC gelişim riskinin azaldığı düşünülmektedir.<sup>1,7</sup>

HT-1'li hastalarda, eskiden tek tedavi yöntemi olan karaciğer nakli, 1992'de NTBC tedavisinin uy-gulanmaya başlanması sonrasında tedaviye rağmen düzelmeyen karaciğer yetersizliği bulguları olan has-talar, NTBC kullanamayan hastalar ve HCC gelişen hastalarda uygulanmaya başlanmıştır.<sup>1,6</sup> Karaciğer naklinin zamanlaması hâlen tartışmalıdır. Bu tartış-manın önemli nedenlerinden birisi, Batı'lı ülkelerde kadavra karaciğer naklinin baskın olması, kadavra-nın bulunma sıkıntısı ve kadavra organının dağıtı-mındaki sınırlamalardır. Canlı vericili karaciğer naklinin yaygın kullanıldığı ülkelerde riskli guruba (tedavi almayan, alamayan, tümör gelişme riski olan, tümör gelişen) kanser bulguları ortaya çıkıp hastalık ilerlemeden nakil yapılması hayat kurtarıcı öneme sa-hiptir. Bu çalışmada, kliniğimizde HT-1 ve HCC şüp-hesi nedeni ile karaciğer nakli yapılan hastalarla ilgili endikasyon, hazırlık, süreç ve sonuçlarımızı paylaş-mayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimizde HT-1 tanısı ile karaciğer nakli yapılan tüm hastalar çalışmaya dâhil edildi. Çalışma için etik kurul onayı Memorial Hastanesi Etik Kurul Başkan-lığı'ndan, 29.04.2020 tarih ve karar no:2 olarak alındı.

Çalışma 2008 yılı Helsinki Deklarasyonu Prensipler-i'ne göre ilerletildi ve tamamlandı. Karaciğer nakli yapılan hastaların tamamı, Çocuk Hastalıkları Bes-lenme ve Metabolizma bölümünden tanı konulmuş olarak başvurdu. Tüm alıcı hastalar, kliniğimizde uy-gulanan rutin karaciğer nakil hazırlık programına göre hazırlandı. Rutin kan sayımı, koagülasyon test-leri, kapsamlı biyokimya analizi, viral seroloji, kan ve idrar kültürlerinin yanında tüm batın ultrason-doppler, kontrastlı toraks-batın tomografi ve hepatik vasküler rekonstrüksiyon, akciğer fonksiyon testleri ve kardiyak incelemeler yapıldı. Hem donör hem alıcılar için erişkin ve çocuk hastalara uygun olarak; gastroen-teroloji, göğüs hastalıkları, kardiyoloji, enfeksiyon has-talıkları değerlendirmeleri yapıldı. HCC saptanan hastalarda, radyolojik incelemelerde karaciğer dışı me-tastaz varlığı ve makrovasküler tümör invazyonu kara-ciğer nakli için kontrendikasyon kabul edildi ve bu hastalara karaciğer nakli yapılmadan onkoloji bölü-müne refere edildi.

Kliniğimiz, donör kriterlerinde ilk olarak kan grubu uyumu olmak şartıyla 4. derece akraba veya etik kurul komisyonundan geçen adaylar donör olarak kabul edildi. Adaylarda 18-65 yaş aralığında olması, %10'un altında hepatosteatoz olması, homozigot faktör 5 Lei-den ve/veya homozigot faktör 2 mutasyonunun olma-ması ve sistemik komorbiditesinin olmaması şartı arandı. Karaciğer trifazik angiografi ile parankim ya-pısı, vasküler anatomi ve Manyetik Rezonans Kolan-jiopankreatografi ile biliyer anatomi görüntüledi. Tomografik olarak karaciğer naklinde kullanılacak greftin, ortalama ağırlığı hesaplandı ve kullanılacak greft, alıcı hastanın yaş ve kilosuna göre belirlendi.

Nakil sonrası immüsupresif tedavi olarak CNI (tacrolimus veya siklosporin) ve prenisolon temelli protokol uygulandı. İhtiyaca göre immüsupresyona mikofenolat mofetil eklendi. CNI dozları, günlük ola-rak bakılan plazma düzeyine göre ayarlandı. Nakil son-rası dönemde hastalar ilk yıl en az ayda 1 kez, 2. yıldan sonra ihtiyaca göre 3-6 ayda bir poliklinikte görülerek takip edildi. HCC saptanan hastaların poliklinik takip-lerinde rutin olarak alfa-fetoproteine (AFP) bakıldı, nakil sonrası ilk yıl 6 ayda bir olmak üzere sonraki yıl-larda yılda bir defa kontrastlı batın MR/tomografi ve toraks tomografisi çekilerek HCC nüks kontrolü ya-pıldı.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS 21 istatistik paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uymadığından medyan (en az-en fazla değerleri) ve ortalama±standart sapma olarak verildi. Tanımlayıcı tipte bir çalışma olduğundan istatistiksel karşılaştırma yapılmadı.

## BULGULAR

Kliniğimizde 2006-2020 yılları arasında 1.203 hastaya 1.246 karaciğer nakli uygulandı. HT-1 tanısı ile 6 kız, 5 erkek toplam 11 hasta ameliyat edildi. Hastaların yaş ortalaması 8,5±7, vücut ağırlıkları 30,6±23,4, beden kitle indeksleri (BKİ) ise 19,2±4,6 idi. Donör olarak 10 hastada 4. dereceye kadar olan akrabalar kullanılırken, bir tanesinde donör etik kurul onaylı uzak akrabaydı.

Yedi kadın, 4 erkek donörün ortalama yaşı 35,5±5,8 ve ortalama BKİ 27,6±2,4 idi. Vericiler ortalama 7±0,5 günde taburcu oldular. İki donörde postop akciğer enfeksiyonu nedeni ile antibiyotik kullanımı gerekli olurken hiçbir donörde major komplikasyon görülmedi.

Kullanılan greftler incelendiğinde, bir tanesi küçültülmüş boyut (reduced size) olmak üzere 6 hastaya sol lateral segment, 4 hastaya sağ lob, 1 hastaya da sol lob nakli yapıldığı saptandı. Ortalama kullanılan greft ağırlığı 442,7±282 gr olarak hesaplandı. Yapılan nakillerde greft/hasta kilo oranı ortalama %1,6±0,8 idi.

Nakil öncesi AFP değerleri incelendiğinde, bir hasta hariç tüm hastalar yüksek AFP değerine sahipti. En düşük ve en yüksek AFP değeri 8 ve 76.000 U/mL olmak üzere ortalama 10,682±22,612 U/mL olarak hesaplandı.

Karaciğer nakil endikasyonu 3 hastada siroz ve komplikasyonları, 8 hastada ise değişik derecede kronik karaciğer hasarı bulguları yanında, medikal tedavi ve diyet düzenlemesine rağmen yükselen AFP ve/veya radyolojik HCC şüphesi idi.

Karaciğer yetersizliği endikasyonu ile ameliyat edilen 3 hastada ameliyat öncesi AFP değerleri 890, 5.068 ve 76.000 U/mL gibi yüksek olmasına rağmen histolojik olarak tümör tespit edilmedi.

Radyolojik görüntülemelerde, ameliyat öncesi HCC düşünülen 6 hastanın tamamında kanser saptandı. Bu 6 hastanın bir tanesinde AFP değeri normal olmakla birlikte diğerlerinde yüksekti. Radyolojik olarak HCC saptanmayan ve hızlı AFP yükselişi nedeni ile nakil yapılan 2 hastanın bir tanesinde çok odaklı HCC saptanırken, diğerinde kanser saptanmadı. Kanser saptanmayan hastanın patolojik incelemesinde displastik nodüller mevcuttu (Tablo 1).

HCC tümör yükü incelendiğinde, toplam tümör çapı olarak ortalama 5,1±4,7 cm olduğu gözlemlendi. Dört (%57) hastanın Milan kriterleri içinde olduğu, diğer 3 hastanın ise (%43) Milan dışı olduğu görüldü. Tümör sayısı olarak 4 hastada tek lezyon ve 3 hastada tek lobda çok odaklı lezyon olduğu saptandı.

**TABLO 1:** HT-1 nedeni ile karaciğer nakli yapılan hastaların bilgileri.

Hastalar	Cinsiyet	Yaş	Kilo	Nakil nedeni	Ameliyat öncesi AFP	Nakil öncesi Radyolojik HCC	Patoloji incelemede HCC
1	K	1,1	8,6	Karaciğer yetersizliği	76000	0	0
2	K	1,4	9	Karaciğer yetersizliği	5068	0	0
3	K	1,5	12	HCC	832	0	HCC
4	E	3,8	15	Karaciğer yetersizliği	890	0	0
5	K	4,7	15	HCC	8	1	HCC
6	E	6,1	18	HCC	109	0	Displastik nodül
7	K	11,3	38	HCC	141	1	HCC
8	K	11,4	39	HCC	1217	1	HCC
9	E	14,3	76	HCC	19309	1	HCC
10	E	15,6	40	HCC	13828	1	HCC
11	E	22,5	66	HCC	107	1	HCC

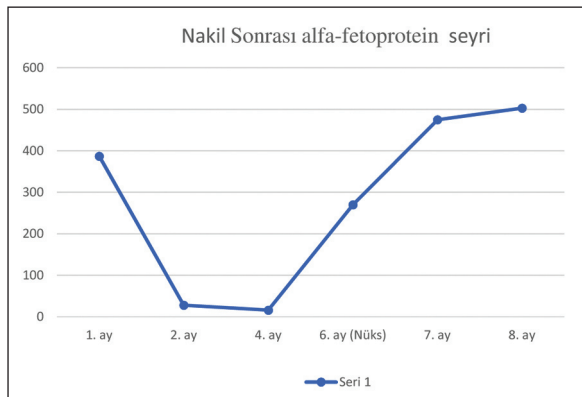
HT-1: Tirozinemi Tip I; AFP: Alfa-fetoprotein; HCC: Hepatosellüler karsinom.

Tümör biyolojisi incelendiğinde 2 hastada iyi diferansiye, 1 hastada kötü diferansiye ve 4 hastada orta diferansiye HCC olduğu, bir hastada mikrovasküler invazyon olduğu diğer hastaların patolojik incelemelerinde ise makrovasküler, mikrovasküler, perinöral ve lenfatik invazyon olmadığı görüldü. Yurt dışından tarafımıza başvuran, HT-1 nedeni ile tedavi altında olmayan ve ameliyat öncesi tümör yükü fazla olan, patolojik incelemede mikrovasküler invazyon bulunan (15 cm) bir hastada 6. ay kontrolünde AFP değerinin tekrar yükseldiği ve toraks tomografisinde akciğerde multiple metastaz olduğu saptandı (Resim 1) (Şekil 1).

Nakil yapılan hastaların postoperatif izlemlerinde, 4 hastada minör komplikasyon geliştiği gözlemlendi. Majör komplikasyon gelişen tek hastaya plevral efüzyonu için tüp torakostomi gerekti. Orta-



**RESİM 1:** Dış ülkeden karaciğer nakli için refere edilen gecikmiş vaka. Ameliyat sonrası 6. ayda tekrar alfa-fetoprotein yükselmesi ve multiple akciğer metastazları ortaya çıktı.



**ŞEKİL 1:** Nakil sonrası 6. ayda hepatosellüler karsinom nüksü saptanan hastanın alfa-fetoprotein seyri.

lama hastanede yatış süresi, ameliyat sonrası 16,3±3,4 gündü. Hastaların ortalama takip süresi, 4,6±3,4 yıl olup tüm hastalar hâlen yaşamaktadır. Yukarıda belirtildiği gibi 1 hasta, postoperatif 6. ayda ortaya çıkan çoklu akciğer metastazı ile takip edilmektedir.

## TARTIŞMA

HT-1 otozomal resesif genetik geçiş gösteren, fumarilasetat hidrolaz enzim eksikliği nedeni ile trozin metabolizmasında yıkım basamaklarında bozukluk oluşturan ve dokularda toksik etkili fumarilasetoasetat, maleylasetoasetat ve süksinilaston birikimi ile karakterize çoklu sistem tutulumu gözlenen bir doğumsal metabolizma hastalığıdır. Akut (6 aydan önce bulgu veren) ve kronik (6-12 ay arası bulgu veren) olarak 2 alt tipi tanımlanmıştır. Hastalarda karaciğer, böbrek ve merkez sinir sistemi tutulumu gözlenir. Ender olarak kalp tutulumu ve pankreas tutulumu bildirilmektedir. Akut tirozinemi hastalarında, ağır karaciğer yetersizliği ön planda iken kronik olgularda siroz ve kronik karaciğer disfonksiyon bulguları gözlenir. Fanconi tipi renal tubuler asidoz (RTA) ve hipofosfatemik raşitizm öne çıkan böbrek tutulumu bulgularıdır. Tedavi edilmeyen hastalarda, porfiri benzeri lethal seyirli olabilen akut periferik nöropati atakları gelişebilmektedir. Hastalığın en önemli uzun dönem komplikasyonları arasında HCC gelişimi bulunmaktadır.<sup>1</sup>

HT-1 hastalarında, biriken fumarilasetoasetat/maleylasetoasetatin siroz ve HCC gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. NTBC tedavisinin, karaciğer hastalığını koruma yönünde etkinliği bilinse de özellikle geç tanı konulan HT-1 hastalarının, hayatlarının bir döneminde HCC ile karşılaşma ihtimalinin hâlen %37-%50 arasında olduğu vurgulanmaktadır.<sup>3-5</sup>

Son dönemlerde, HT-1'de erken tanı ve tedaviye başlamanın hastalığın komplikasyonlarının azaltıcı veya geciktirici etkisi önem kazanmıştır. Bazı çalışmalarda, yenidoğan tarama testleri sırasında tanı konulan hastaların, erken NTBC tedavisi altında karaciğer ve diğer sistemik tutulum belirti ve bulgularının geciktiği ve takip edilen hastalardan hiçbirin karaciğer nakline ihtiyaç duymadığı bildirilmiştir.<sup>7,8</sup>

Bu bilgiler ışığında, yenidoğan tarama testlerinin rutin yapılması, hastalığın erken tanı ve tedavi ile oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi için basit ve çok önemli olduğu vurgulanmalıdır.

Böbrek tutulumu, HT-1'in seyrinde sık karşılaşılan bir durum olmakla beraber erken yaşta başlanılan NTBC tedavisinin karaciğer fonksiyonlarını düzeltme, nörolojik bulguları engelleme yanında böbrek fonksiyonlarını üzerine de koruyucu etkisi vardır.<sup>7,8</sup> Bununla birlikte karaciğer nakli yapılan olgularda kullanılan kalsinörin inhibitörlerinin [calcineurin inhibitors (CNI)] sınırdaki giden böbrek fonksiyon bozukluğu olan, özellikle GFR'nin %40'nın altında olduğu olgularda, var olan durumu ağırlaştırabileceği ve böbrek fonksiyonlarında uzun dönemde bozulma yapabileceği unutulmamalıdır.<sup>9</sup>

Serimizde 3 hastaya, erken dönem karaciğer yetersizliği nedeni ile karaciğer nakli yapılmıştır. Bu 3 hastanın geçmişi sorgulandığında, HT-1 tanısının karaciğer fonksiyon bozukluğu ortaya çıktıktan sonra konulduğu saptanmıştır ve nakil öncesi NTBC tedavisi almamışlardır. Hastalarımızdaki bu durum, NTBC tedavisinin erken başlanması gerekliliği ve sistemik koruyucu etkisi ile literatür ile uyumludur.

HCC varlığının saptanması için AFP değeri ve şüpheli hastalarda trifazik kontrastlı karaciğer tomografisi (BT)/manyetik rezonans görüntüleme (MRI) 2 ana test olarak ön plana çıkmaktadır. HT-1 hastalarında AFP yüksekliğinin malignite dışında hastalığın seyri ile yüksek olabileceği ve NTBC tedavisinin etkinliğinin takibi için kullanılabilirliği bilinmektedir.<sup>10</sup> Kontrastlı BT veya MRI tetkiklerinin karaciğer kitellerinin tanısında oldukça etkili yöntemler olmakla birlikte, küçük çaplı HCC'lerde yalancı negatif sonuç verdiği bir gerçektir. Tüm bunlar düşünüldüğünde, karaciğer fonksiyonları bozulmamış HT-1'li hastaların HCC takip ve nakil kararı dikkatli incelenmesi gereken bir konudur.

Serimizde, radyolojik bulgu olarak HCC nedeni ile nakil yapılan 6 hastanın tamamında HCC olduğu saptanmıştır. Radyolojik olarak tamamen normal olan 2 hastada, hızlı yükselen AFP nedeni ile HCC düşünülmüş ve nakil sonrası patolojik incelemelerinde bir tanesinde altı odakta HCC olduğu görülmüştür (Resim 2). Diğerinde ise kanser saptanmamış olup

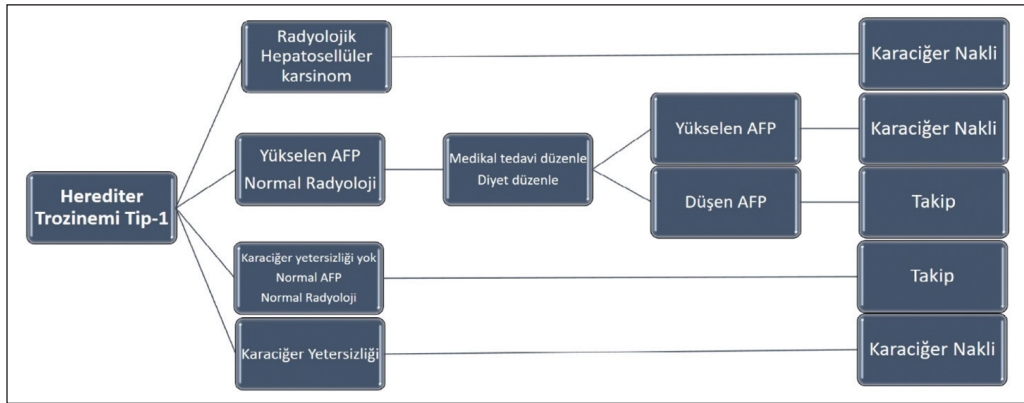


**RESİM 2:** Radyolojik olarak hepatosellüler karsinom saptanmayan, diyet ve medikal tedavi düzenlenmesine rağmen alfa-fetoprotein yükselmesi devam eden hasta. Karaciğerinde 6 odakta orta diferansiye hepatosellüler karsinom saptandı.

displastik nodüllerin olduğu dikkati çekmiştir. Bu durum, karaciğer yetersizlik bulguları olmayan HT-1 tanılı hastaları HCC açısından değerlendirirken, tek başına AFP veya tek başına radyolojik incelemelerin yeterli olmadığını; AFP, Tomografi ve MRI bulgularının mutlaka NTBC tedavisi ve diyetin düzenlenmesi ile birleştirilerek klinik bir sonuç çıkartılması gerektiğini göstermektedir.

HT-1'li hastalarda karaciğer nakil zamanlaması, karaciğer nakil merkezleri ile konsültasyon yapılarak ilgili kılavuzlar oluşturulmuştur.<sup>11</sup> Bu hasta grubunda, siroz gelişimi ve HCC gelişme riskinin yüksek olması karaciğer nakli eğiliminin artmasını mantıklı hâle getirmektedir. Başarılı ve zamanında yapılan bir karaciğer nakli, hastalığın kesin tedavisi gibi görünmektedir. Buna karşılık karaciğer naklinin cerrahi mortalitesi ve komplikasyonları, hayat boyu kullanılacak olan immünsupresyon, malignite riski ve uzun zamanda tekrar karaciğer nakli ihtiyacı olabileceği gerçeği nedeni ile hastalar çok iyi incelenmeli ve seçilmelidir. Kliniğimize başvuran ya da konsülte edilen hastalarda oluşturduğumuz algoritma doğrultusunda çalışarak karaciğer nakil veya takip gerekliliğini Çocuk Beslenme ve Metabolizma Birimleri ile birlikte değerlendirmekteyiz (Şekil 2).

Hastalar ve donörlerin sonuçları incelediğinde hiçbir donörde majör komplikasyon gelişmemiştir. Nakil yapılan 11 hastanın tamamı hâlen yaşamakta olup, ameliyat sonrası erken dönemde, bir hastada belirgin plevral efüzyon nedeni ile tüp torakostomi yer-



ŞEKİL 2: Şişli Memorial Hastanesi, Organ Nakli bölümü, HT-1 karaciğer nakil algoritması.

leştirilmesi dışında hiçbir hastada majör komplikasyon saptanmamıştır. Kliniğimizde yapılan diğer nakillere oranla HT-1’li hastalarda yapılan, nakillerin sonuç ve sağkalımı oldukça iyi olup komplikasyonları oldukça düşüktür (Tablo 2). Ortaya çıkan bu başarılı sonuçlar; 1) Hastaların daha önce geçirilmiş cerrahi girişimlerinin olmaması ve normale yakın karaciğer morfolojisi olması 2) Hastaların ameliyata siroz hastaları ile karşılaştırıldığında ağır malnütrisyon ya da yüksek MELD skoru ile girmemesi 3) Elektif ameliyat nedeni ile en uygun donör ve metabolik-fizik olarak en iyi durumdaki alıcının ameliyata alınması 4) Pediatrik metabolizma hastalıkları bölümü ile ameliyat öncesi ve sonrası tedavi yaklaşımında yakın işbirliği içinde olunması ile ilişkilendirilmiştir.

## SONUÇ

HT-1 multisistemik, ölümcül komplikasyonlarla seyreden genetik bir hastalıktır. Karaciğer yetersizliği ve HCC şüphesi olan hastalar için canlı vericili karaciğer nakli son derece etkin ve tedavi edici bir cerrahi uygulamadır. HCC tanısı için AFP, tomografi ve MRI ayrı ayrı yeterli olmayıp, klinik olarak hepsinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Tedavi altında iken hızla yükselmeye başlayan AFP değeri HCC açısından önemli bir risk teşkil etmektedir. Karaciğer nakli planlanan hastaların böbrek fonksiyonları açısından da dikkatlice değerlendirilmesi, böbrek yetersizliği ile seyreden hastalarda böbrek-karaciğer kombine nakli gündeme getirilmelidir.

TABLE 2: HT-1 nedeni ile karaciğer nakli yapılan hastaların sonuçlarının diğer karaciğer nakil hastaları ile karşılaştırılması (10. yılı tamamlayan hasta bulunmamaktadır).

	Hasta Sayısı	1. yıl	3. yıl	5. yıl	10. yıl
Tüm hastalar	1203	86,0	81,6	78,8	74,9
Çocuk yaş grubu	372	85,0	83,0	80,9	79,3
HT-1	11	100,0	100,0	100,0	-

HT-1: Tirozinemi Tip I.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Altan Alim, Mehmet Burak Dal; **Tasarım:** Altan Alim, Koray Acarlı; **Denetleme/Danışmanlık:** Altan Alim; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Yalçın Erdoğan, Ertuğrul Kıyık; **Analiz ve/veya Yorum:** Altan Alim, Koray Acarlı; **Kaynak Taraması:** Yalçın Erdoğan, Necdet Güler; **Makalenin Yazımı:** Altan Alim, Koray Acarlı; **Eleştirel İnceleme:** Koray Acarlı, Ayşe Çiğdem Aktuğlu Zeybek.

## KAYNAKLAR

- Chinsky JM, Singh R, Ficioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med*. 2017;19(12). [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Jaffe R. Liver transplant pathology in pediatric metabolic disorders. *Pediatr Dev Pathol*. 1998;1(2):102-17. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ali Bahador, Seyed Mohsen Dehghani, Bitá Geramizadeh, Saman Nikeghbalian, Mohsen Bahador, Seyed Ali Malekhosseini, et al. Liver Transplant for Children with Hepatocellular Carcinoma and Hereditary Tyrosinemia Type 1. *Experimental and Clinical Transplantation* 2015;13(4):329-32. [[Link](#)]
- Schady DA, Roy A, Finegold MJ. Liver tumors in children with metabolic disorders. *Transl Pediatr*. 2015;4(4):290-303. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Weinberg AG, Mize CE, Worthen HG. The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia. *J Pediatr*. 1976;88(3):434-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G, Segarra NG, de Baulny HO, van Spronsen F, et al. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:107. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: a review. *Pediatr Dev Pathol*. 2001;4(3):212-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Larochelle J, Alvarez F, Bussi eres JF, Chevalier I, Dallaire L, Dubois J, et al. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Québec. *Mol Genet Metab*. 2012;107(1-2):49-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Paradis K, Weber A, Seidman EG, Larochelle J, Garel L, Lenaerts C, et al. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia: the Quebec experience. *Am J Hum Genet*. 1990;47(2):338-42. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Imseis EM, Bynon JS, Thornhill C. Case of hepatocellular carcinoma in a patient with hereditary tyrosinemia in the post-newborn screening era. *World J Hepatol*. 2017;9(9):487-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]