

**T.C.**

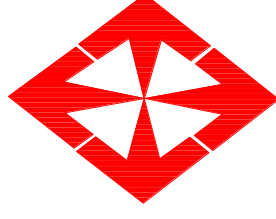
**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA PROGRESİF FAMILİYAL  
İNTRAHEPATİK KOLESTAZ TANISI İLE İZLENEN VE  
KARACİĞER NAKLİ YAPILAN HASTALARIN RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Khaled M.A. WARASNHE**

**ANKARA, 2023**



**T.C.**

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA PROGRESİF FAMILİYAL  
İNTRAHEPATİK KOLESTAZ TANISI İLE İZLENEN VE  
KARACİĞER NAKLİ YAPILAN HASTALARIN RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Khaled M.A. WARASNHE**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Figen ÖZÇAY**

**ANKARA, 2023**

## TEŞEKKÜR

Asistanlığa başladığım günden beri her zaman desteğini hissettiğim, her konuda kendisini örnek aldığım değerli hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Esra Baskın'a,

Hem asistanlık eğitimim hem tez çalışmam boyunca desteğini esirgemeyen, sonsuz sabır ve güvenle bana yol gösteren, asistanı olduğum için her zaman gurur duyacağım, tez danışmanım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Figen Özçay'a,

Asistanlığım boyunca bilgi ve birikimleri ile uzmanlık eğitimime katkıda bulunan, çalışmalarımı destekleyen değerli hocamlarım Prof. Dr. Halil İbrahim Aydın, Prof. Dr. İlkay Erdoğan, Doç. Dr. Özden Turan, Doç. Dr. Beril Aydın'a ve asistanı olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim tüm hocalarıma, asistanlık süresince birlikte çalıştığımız, birbirimize destek olduğumuz tüm asistan ve intörn arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatım boyunca her zaman beni sabırla dinleyen ve destekleyen sevgili hocalarım Dr. Hakan Güney ve Dr. Ender Fakıoğlu'na,

Tez çalışmalarım boyunca sonsuz yardımını ve desteğini için sevgili dostlarım Dr. Hazel Kar, Dr. Recep Kar, Dr. Utku Dönger, Dr. Nuriye Yarar ve Dr. Alara Akdeniz'e,

Her konuda değerli fikirlerini veren ve yaptığım tüm hataları melekisi kalbi ile beni affeden Zeynep'e,

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



## ÖZET

### Çocukluk Çağında Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz Tanısı ile İzlenen ve Karaciğer Nakli Yapılan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

#### Giriş

Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFİK), safra akışının bozulmasıyla karakterize edilen heterojen kalıtsal bozukluklar grubudur ve farklı klinik fenotipler, başlangıç yaşı ve ilerleme paterni gösterir. Tıbbi ve cerrahi tedavi yöntemlerine rağmen hastaların çoğunda son dönem karaciğer hastalığı gelişmekte ve karaciğer nakli gerekmektedir. Kolestatik karaciğer hastalıklarından PFİK çocukluk çağı karaciğer nakillerinin %10-15'ini oluşturmaktadır. İnatçı kaşıntı ile yaşam kalitesinin bozulması, büyüme geriliği, karaciğer yetmezliği, portal hipertansiyon, hepatopulmoner sendrom ve hepatosellüler karsinom PFİK hastalarında başlıca karaciğer nakli endikasyonlarıdır. Genel olarak PFİK hastalarında hasta ve greft sağkalımı açısından olumlu sonuçlar bildirilmiştir. PFİK 1, 2 ve 3 hastalarında karaciğer naklinin sonuçları hakkında geniş bir literatür varken, yeni tanımlanan PFİK varyantlarında nakil sonuçlarına ilişkin göreceli bir veri eksikliği vardır.

#### Gereç ve yöntem

Ocak 2001- Eylül 2023 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde çocukluk yaş grubunda 321 hastaya karaciğer nakli yapıldı. Genetik olarak PFİK tanısı alan 30 (%10.7 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek nakil endikasyonları, sonrasında karşılaşılan sorunlar ve prognoz araştırıldı.

#### Bulgular

PFİK genetik tanısı ile karaciğer nakli yapılan 30) çocuk hasta [PFİK1 (n=5), PFİK2 (n=12), PFİK3 (n=12), PFİK4 (n=1)] çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda akrabalık oranı %76.7 idi ve vakaların %40'ında ailede PFİK öyküsü vardı. Başvuru yakınmalarından sarılık ve kaşıntı tüm hastalarımızda görülmüştür. Büyüme geriliği hematom ve tekrarlayan burun kanamaları diğer başvuru yakınmalarıydı. Karaciğer nakli endikasyonları; inatçı kaşıntı, bozulmuş yaşam kalitesi, büyüme geriliği, dekompanze kronik karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinomdu. (HSK). Beş (%16,6) hastada HSK rapor edildi [PFİK2 (n=2), PFİK3 (n=2), PFİK4 (n=1)]. Tüm PFİK1 hastalarında nakil sonrası greft steatozu gelişti. Bir hastada PFİK2 rekürrensi saptandı. 30 hastadan üçü (%10) nakil sonrası kaydedildi. [PFİK1 (n=1), PFİK2 (n=1) ve PFİK3 (n=1)]. PFİK1 hastalarında nakil öncesi büyüme geriliği ve boy kısalığı PFİK2

ve PFİK3 hastalarına göre daha belirgindi. Nakilden sonra PFİK1 hastalarının boy büyümesinin ve ağırlık artışının yaşitlarını yakalamadığı görüldü.

PFİK1 hastalarının 1 5 ve 10 yıllık yıllık sağkalım oranı %100, %75, %75 ve 5 ve 10 yıllık greft sağkalım oranı %80 idi. PFİK2 hastaların 1, 5, 10 ve 15 yıllık sağkalım oranı %90 idi ve 1, 5, 10 ve 15 yıllık greft sağkalım oranı %81.5 idi. PFİK3 astaların 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları %100 ve 10 yıllık hasta sağkalım oranı %80 ve 1, 5 ve 10 yıllık greft sağkalım oranı %91.7 idi. Tüm PFİK grubunda bir, 5 ve 10 yıllık greft sağkalım oranı %85,9 iken, 1, 5 ve 10 yıllık hasta sağkalım oranları sırasıyla %96,3, %91,2 ve %83,6 idi.

### **Sonuç**

PFİK hastalarının tedavisinde karaciğer nakli etkin bir tedavi yöntemidir ve olumlu uzun vadeli sonuçlar ve yüksek sağkalım oranları ile ilişkilidir. PFİK1 hastalarında ekstrahepatik bulguların devam etmesi veya kötüleşmesi olumsuz nakil sonuçlarına neden olur; bu nedenle PFİK1 hastaları greft steatozu ve kronik diyare alevlenmesi açısından yakından takip edilmelidir. PFİK2, PFİK3 ve PFİK4 hastaları yüksek HSK gelişme riski nedeniyle yakından izlenmelidir.

**Anahtar kelime:** Kolestatik karaciğer hastalıkları, progresif familial intrahepatik kolestaz, karaciğer nakli.

## **ABSTRACT**

### **Liver Transplantation Outcomes in Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC): A Single Center Experience**

#### **Objectives**

Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) is a constellation of heterogenous inherited disorders that are characterized by impaired bile flow. These disorders display heterogenous clinical phenotypes, onset, presentation and disease progression patterns. Despite medical and surgical management modalities, most of the patients develop end stage liver disease that necessitates liver transplantation. Intractable pruritus, failure to thrive, impaired quality of life, decompensated chronic liver failure, and hepatocellular carcinoma are the main indications for liver transplantation in PFIC patients. Favorable liver transplantation outcomes in terms of patient and graft survival were reported in PFIC patients. While there is an ample literature about liver transplantation outcomes in PFIC1, 2, and 3 patients, there is a relative paucity of data regarding liver transplantation outcomes in newly emerging PFIC variants.

#### **Materials and methods**

A total number of 321 pediatric patients underwent liver transplantation between January 2001 to September 2023 at Başkent University Ankara Hospital. Thirty (10.7%) children with genetically confirmed PFIC who underwent liver transplantation were included in the study. Patients data was retrospectively collected from patients records and hospital registry system.

#### **Results**

A total of 30 PFIC patients [PFIC1 (n=5), PFIC2 (n=12), PFIC3 (n=12), and PFIC4 (n=1)] were included. PFIC patients presented 10.7% of the liver transplantation cases in our center. Consanguinity rate in our cohort was 76.7% and positive family history of PFIC was 40%. Patients in our study typically presented with jaundice, pruritus, failure to thrive and hepatosplenomegaly. Some of PFIC2 and PFIC3 patients in our cohort presented with clinical manifestations of coagulopathy. Three (60%) of PFIC1 patients had pretransplant chronic diarrhea that persisted after liver transplantation. Liver transplantation indications in our cohort were intractable pruritus, impaired quality of life, failure to thrive, decompensated chronic liver failure, and hepatocellular carcinoma (HCC). HCC was reported in five (16.6%) patients in our cohort [PFIC2 (n=2), PFIC3 (n=2), PFIC4 (n=1)]. All PFIC1 patients developed posttransplant graft steatosis during their follow up. PFIC2 recurrence was reported in one patient. Mortality rate was 10% [PFIC1 (n=1), PFIC2 (n=1), and PFIC3 (n=1)]. Failure to thrive and short stature

were more prominent compared to PFIC2 and PFIC3 patients. There was no improvement in weight and height SD values in PFIC1 patients after liver transplantation.

One-year patient survival rate in PFIC1 patients was 100% while 5- and 10-year survival rate was 75%; 5-, and 10-year graft survival rate was 80%. For PFIC2 patients, 1- and 5- and 10-year survival rate was 90%; 1-, 5-, 10-year graft survival rate was 81.5%. 1- and 5-year patient survival rate in PFIC3 patients was 100% while 10-year survival rate was 80%; 1-, 5-, 10-year graft survival rate was 91.7%. The overall 1-, 5-, and 10-year graft survival rate was 85.9%. The overall 1-, 5-, and 10-year patient survival rates in our cohort were 96.3%, 91.2% and 83.6%, respectively.

### **Conclusion**

Liver transplantation is an effective treatment for PFIC patients with satisfactory long-term survival rates and outcomes. Extrahepatic manifestations are associated with poor transplantation outcomes in PFIC1 patients; thus, patients should be closely followed up for graft steatosis and exacerbation of chronic diarrhea. PFIC2, 3, and 4 patients should be closely monitored for HCC development.

**Key words:** Cholestatic liver disorders, progressive familial intrahepatic cholestasis, liver transplantation.



# İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Safra fizyolojisi ve kolestaz</b>	<b>3</b>
<i>2.1.1 Safra içeriği ve sekresyonu</i>	<i>3</i>
<i>2.1.2 Kolestaz</i>	<i>4</i>
<i>2.1.3 Kolestaz ayırıcı tanısında genetik testlerin kullanımı</i>	<i>7</i>
<b>2.2 Progresif Familiyal İntrahepatik Kolestaz (PFİK)</b>	<b>9</b>
<b>2.3 PFİK1 (FIC1 eksikliği)</b>	<b>11</b>
<i>2.3.1 Terminoloji</i>	<i>12</i>
<i>2.3.2 Genetik tanı</i>	<i>12</i>
<i>2.3.3 Genotip-fenotip korelasyonu</i>	<i>13</i>
<i>2.3.4 Klinik ve laboratuvar bulgular</i>	<i>14</i>
<i>2.3.5 Hastalık yönetimi</i>	<i>15</i>
<i>2.3.6 Hastalık takibi</i>	<i>16</i>
<b>2.4 PFİK2 (BSEP eksikliği)</b>	<b>19</b>
<i>2.4.1 Ayırıcı Tanı</i>	<i>20</i>
<i>2.4.2 Hepatobiliyer kanserler</i>	<i>21</i>
<b>2.5 PFİK3 (MDR3 eksikliği)</b>	<b>23</b>
<b>2.6 PFİK4 (TJP2 eksikliği)</b>	<b>27</b>
<b>2.7 Diğer PFİK'ler</b>	<b>29</b>
<i>2.7.1 FXR Eksikliği (PFİK5)</i>	<i>29</i>
<i>2.7.2 MYO5B Eksikliği (PFİK6)</i>	<i>29</i>
<i>2.7.3 USP53 Eksikliği (PFİK7)</i>	<i>30</i>
<i>2.7.4 Diğer PFİK'ler</i>	<i>30</i>

<b>2.8 Progresif Familiyal İntrahepatik Kolestazın Medikal Tedavisi</b>	<b>31</b>
2.8.1 <i>Semptomatik tedavi</i>	<b>31</b>
2.8.2 <i>Hastalığa özgün tedavi yöntemleri</i>	<b>32</b>
2.8.3 <i>Progresif Familiyal İntrahepatik Kolestazın Cerrahi Tedavisi</i>	<b>32</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>36</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>38</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>72</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>82</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>85</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A1AT ( $\alpha$ -1AT) : Alfa-1 antitripsin

ABC: ATP binding cassette

AFP ( $\alpha$ FP) : Alfa feto protein

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

ARC: Artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz

ASBT: Apical sodium–bile acid transporter

AST: Aspartat aminotransferaz

ATP: Adenozin trifosfat

BRİK (BRIC) : Benign rekürren intrahepatik kolestaz

BSEP: Bile salt export pump

CBD: Cerrahi bilier diversiyon

CLDN1: Klaudin 1

DB: Direkt bilirubin

DGUOK : Deoksiguanozin kinaz

ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

FGF: Fibroblast growth factor

FIC1: Familial intrahepatik cholestasis 1

FXR: Fomesid x reseptör

GALD: Gestasyonel alloimmun karaciğer hastalığı

GGT: Gama glutamil transferaz

HSK: Hepatosellüler karsinom

ICP: Gebeliğin intrahepatik kolestazı (intrahepatic cholestasis of pregnancy)

INR: International normalized ratio

IVIG: intravenöz immunglobulin

İBAT: İleal bile acid transporter

İE: İleal bypass

KA: Kolik asit

KDKA: Kenodeoksikolik asit

LPAC: Düşük fosfolipitli kolelitiyazis sendromu  
MDR3: Multidrug resistance 3 p-glycoprotein  
MRP2: Multidrug resistance-associated protein 2  
MVID: Mikrovillus inklüzyon hastalığı  
NASPGHAN: North American Society Of Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition  
NTBC: 2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclo-hexanedione  
NTCP: Sodium-taurocholate cotransporter  
OATPs: Organic-anion-transporting polypeptides  
OCT: Organik katyon taşıyıcı (Organic cation transporter)  
OST $\alpha/\beta$ : Organic solute transporter alpha/beta  
PC: Fosfotidilkolin  
PEBD: Parsiyel eksternal biliyer diversiyon  
PFİK (PFIC) : Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz  
PTLH; Post-transplant lenfoproliferatif hastalık  
PNALD: Parenteral nütrisyonu bağı karaciğer hastalığı  
PRESS: Posterior reversible ensefalopati sendromu  
sBA: Serum safra asidi düzeyi  
SD: Standart sapma  
TB: Total bilirubin  
TJP2: Tight junction protein 2  
TNC: Geçici yenidoğan kolestazi  
TPN: Total parenteral nutrisyon  
UDKA: Ursodeoksikolik asit  
ZO: Sıkı bağlantı (zonula okludens)  
HAT: Hepatik arter trombozu  
HVS: Hepatik ven stenozu  
PVS: Portal ven stenozu  
SYD: Safra yolları darlığı

## TABLolar DİZİNİ

<b>TABLO</b>		<b>SAYFA</b>
<b>Tablo 2.1</b>	Neonatal kolestatiz etiyolojileri	<b>5</b>
<b>Tablo 2.2</b>	Düşük ve yüksek GGT ile seyreden genetik kolestatik bozukluklar.	<b>6</b>
<b>Tablo 2.3</b>	Kolestatik karaciğer hastalıkları ile ilişkili en yaygın taranan genler	<b>8</b>
<b>Tablo 2.4</b>	ATP8B1 eksikliği ile ilişkili fenotiplerin terminolojisi	<b>12</b>
<b>Tablo 2.5</b>	Klinik öneme sahip bazı ATP8B1 varyantlarının/mutasyonlarının özellikleri	<b>14</b>
<b>Tablo 2.6</b>	ATP8B1 eksikliği klinik özellikler ve yönetimi	<b>17-18</b>
<b>Tablo 2.7</b>	Şiddetli FIC1 eksikliği ile BSEP eksikliği arasındaki prezentasyon ve progresyondaki farklılıklar	<b>21</b>
<b>Tablo 2.8</b>	ABCB4'teki varyantların sınıflandırılması	<b>24</b>
<b>Tablo 2.9</b>	MDR3 eksikliği ile ilişkili klinik fenotipler	<b>26</b>
<b>Tablo 2.10</b>	Kolestatik kaşıntı için klinik pratiğinde kullanılan semptomatik tedavi yöntemleri	<b>31</b>
<b>Tablo 4.1</b>	PFİK hastalarının klinik ve demografik özellikleri	<b>39</b>
<b>Tablo 4.2</b>	PFİK1 hastalarının klinik ve demografik özellikleri	<b>41</b>
<b>Tablo 4.3</b>	PFİK1 hastalarda kullanılan cerrahi ve medikal tedavi yöntemleri	<b>42</b>
<b>Tablo 4.4</b>	PFİK1 hastalarının nakil öncesi fizik incelemesi ve klinik bulguları	<b>43</b>
<b>Tablo 4.5</b>	PFİK1 hastalarının karaciğer nakli endikasyonları ve özellikleri	<b>43</b>
<b>Tablo 4.6</b>	PFİK1 hastalarının nakil sonrası izlemi ve komplikasyonları	<b>45</b>
<b>Tablo 4.7</b>	PFİK1 hastalarında nakil sonrası görülen uzun dönem komplikasyonları	<b>45</b>
<b>Tablo 4.8</b>	PFİK2 hastalarının nakil öncesi değerlendirmesi	<b>46</b>
<b>Tablo 4.9</b>	PFİK2 hastalarının demografik ve klinik bulguları	<b>47</b>
<b>Tablo 4.10</b>	PFİK2 hastaların cerrahi ve medikal tedavi yöntemleri	<b>48</b>
<b>Tablo 4.11</b>	PFİK2 hastalarının karaciğer nakli endikasyonları ve özellikleri	<b>50</b>
<b>Tablo 4.12</b>	PFİK2 hastalarının nakil sonrası izlemi ve komplikasyonları	<b>51</b>

<b>Tablo 4.13</b>	PFİK2 hastalarında nakil sonrası görülen uzun dönem komplikasyonları özetlemektedir.	<b>52</b>
<b>Tablo 4.14</b>	PFİK3 hastalarının nakil öncesi değerlendirmesi	<b>53</b>
<b>Tablo 4.15</b>	PFİK3 hastalarının demografik ve klinik bulguları	<b>54</b>
<b>Tablo 4.16</b>	PFİK3 hastaların cerrahi ve medikal tedavi yöntemleri	<b>55</b>
<b>Tablo 4.17</b>	PFİK3 hastalarının karaciğer nakli endikasyonları ve özellikleri	<b>56</b>
<b>Tablo 4.18</b>	PFİK3 hastalarının nakil sonrası izlemi ve nakil sonrası komplikasyonlar	<b>58</b>
<b>Tablo 4.19</b>	PFİK3 hastalarında nakil sonrası uzun dönem komplikasyonları	<b>59</b>
<b>Tablo 4.20</b>	PFİK4 tanılı hastanın demografik ve klinik bulguları	<b>60</b>
<b>Tablo 4.21</b>	PFİK4 tanılı hastanın nakil öncesi değerlendirmesi	<b>60</b>
<b>Tablo 4.22</b>	PFİK4 hastanın karaciğer nakli endikasyonları ve özellikleri	<b>60</b>
<b>Tablo 4.23</b>	PFİK4 hastanın nakil sonrası izlemi ve karaciğer nakli komplikasyonları	<b>60</b>
<b>Tablo 4.24</b>	PFİK hastalarında tespit edilen mutasyonlar	<b>62</b>
<b>Tablo 4.25</b>	PFİK hastalarında nakil öncesi vücut ağırlığı ve boy SDS değerleri	<b>64</b>
<b>Tablo 4.26</b>	PFİK hastalarında nakil sonrası vücut ağırlığı ve boy SDS değerleri	<b>64</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL		SAYFA
Şekil 2.1	Safra asitlerinin enterohepatik dolaşımında rol oynayan taşıma proteinleri	4
Şekil 2.2	Progresif familiyal intrahepatik kolestaz ile ilişkili kolestazın moleküler mekanizmaları	9
Şekil 2.3	Cerrahi biliyer diversiyon tipleri	33
Şekil 4.1	PFİK1 hastaların sağkalım ve greft sağkalım oranları	44
Şekil 4.2	PFİK2 hastaların sağkalım ve greft sağkalım oranları	49
Şekil 4.3	PFİK3 hastaların sağkalım ve greft sağkalım oranları	57
Şekil 4.4	PFİK hastaların sağkalım ve greft sağkalım oranları	63
Şekil 4.5	PFİK1 hastalarında nakil sonrası vücut ağırlığı SDS değerleri	66
Şekil 4.6	PFİK1 hastalarında nakil sonrası boy SDS değerleri	67
Şekil 4.7	PFİK2 hastalarında nakil sonrası vücut ağırlığı SDS değerleri	68
Şekil 4.8	PFİK2 hastalarında nakil sonrası boy SDS değerleri	69
Şekil 4.9	PFİK3 hastalarında nakil sonrası vücut ağırlığı SDS değerleri	70
Şekil 4.10	PFİK3 hastalarında nakil sonrası boy SDS değerleri	71

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Safra oluşumunu veya akımını azaltan patolojik duruma kolestaz adı verilir ve safra ile atılması gereken maddelerin vücutta birikmesine neden olan her durum buna sebep olabilir. Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFİK) grubu, çocukluk çağı kolestazların %10-15'ini oluşturmakta olup, 50.000-100.000 canlı doğumda bir insidansa sahiptir. PFİK, safra oluşumunu sağlayan hepatosellüler transport sistem genlerindeki mutasyonlara bağlı ortaya çıkmaktadır. Hepatosellüler transport sistemin bozulması ilerleyici kolestaza yol açar ve kronik karaciğer yetmezliğine neden olmaktadır[1]. Günümüzde OMIM'de (Online Mendelian Inheritance in Man) PFİK'in 12 tipi kayıt altına alınmıştır. Uluslararası hepatoloji topluluklarında ise bu numaralandırma sistemi tartışmalıdır. PFİK tip 1; ATP8B1 geni (FİK1 eksikliği), PFİK tip 2; ABCB11 geni [safra tuzu eksport pompası (BSEP) eksikliği], PFİK tip 3; ABCB4 geni [Çoklu ilaç direnci pompası 3 (MDR 3) eksikliği], PFİK 4; TJP2 geni (Zona occludens-2 eksikliği), PFİK 5; NR1H4 geni [Farnesoid X reseptör (FXR) eksikliği], ve PFİK 6; MYO5B geni (Myosin-5b eksikliği) mutasyonu sonucu oluşmaktadır [2].

PFİK hastalarında genellikle kaşıntı ve sarılık mevcuttur. Hastalık tipine göre semptomların başlangıcı, şiddeti ve ilerlemesi değişiklik gösterir. PFİK 1 erken çocukluk döneminde ortaya çıkar, kaşıntı ve sarılık ile prezente olur. Sensorinöral işitme kaybı, kronik ishal, pankreatit, büyüme gelişme geriliği ve gecikmiş puberte benzeri ekstrahepatik bulgular PFİK 1 hastalarında tanımlanmıştır[3]. PFİK 2 diğer PFİK tiplerine göre daha şiddetli bir seyir gösterir. Karaciğer yetmezliği hızlı gelişir; hepatosellüler karsinom ve kolanjiokarsinom ile ilişkilendirilmiştir[4]. PFİK 3 diğer tiplere göre daha siliik bir klinik gösterir, kaşıntı ve sarılık yakınmaları diğer PFİK tiplerine kıyasla daha hafiftir ve siroz gelişim hızı daha yavaştır [5].

PFİK tedavisinde medikal ve cerrahi yöntemler yer alır. Koloretik ilaçlar ursodeoksikolik asit (UDKA), kolestiramin, rifampisin en sık kullanılan ilaçlardır. Cerrahi yöntemler; parsiyel eksternal biliyer diversiyon, ileal bypass ve parsiyel internal biliyer diversiyon, PFİK 1 ve 2 hastalarında kolestazın hafifletilmesinde etkilidir.

Medikal ve cerrahi yöntemlere yanıt vermeyen vakalarda karaciğer nakli alternatif ve küratif bir yöntemdir[1]. PFİK'li hastalarda karaciğer nakli, düşük morbidite ve uzun sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Karaciğer naklinden sonra büyüme ve gelişme ivmelerinin arttığı bildirilmiştir. PFİK 2 ve 3 hastalarında yapılan karaciğer nakli sonuçları ve prognozu PFİK 1 tipine kıyasla daha iyidir. PFİK 1 tanılı hastalarda karaciğer naklinden sonra hepatosteatoz gelişebilir ve ishal daha da artabilir[6].



PFİK'li hastalarda karaciğer nakli planlaması, nakil sonrası komplikasyonların erken dönemde tanımlanması ve gelişebilecek sorunların önlenmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada, merkezimizde PFİK tanısı ile izlenen ve karaciğer nakli yapılmış olan hastaların nakil sonrası gelişen cerrahi ve medikal komplikasyonları, sağkalım oranları, büyüme parametreleri, PFİK tiplerine özgül komplikasyonları, nakil öncesi ve sonrası karşılaşılan sorunları geriye dönük olarak değerlendirildi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Safra fizyolojisi ve kolestaz

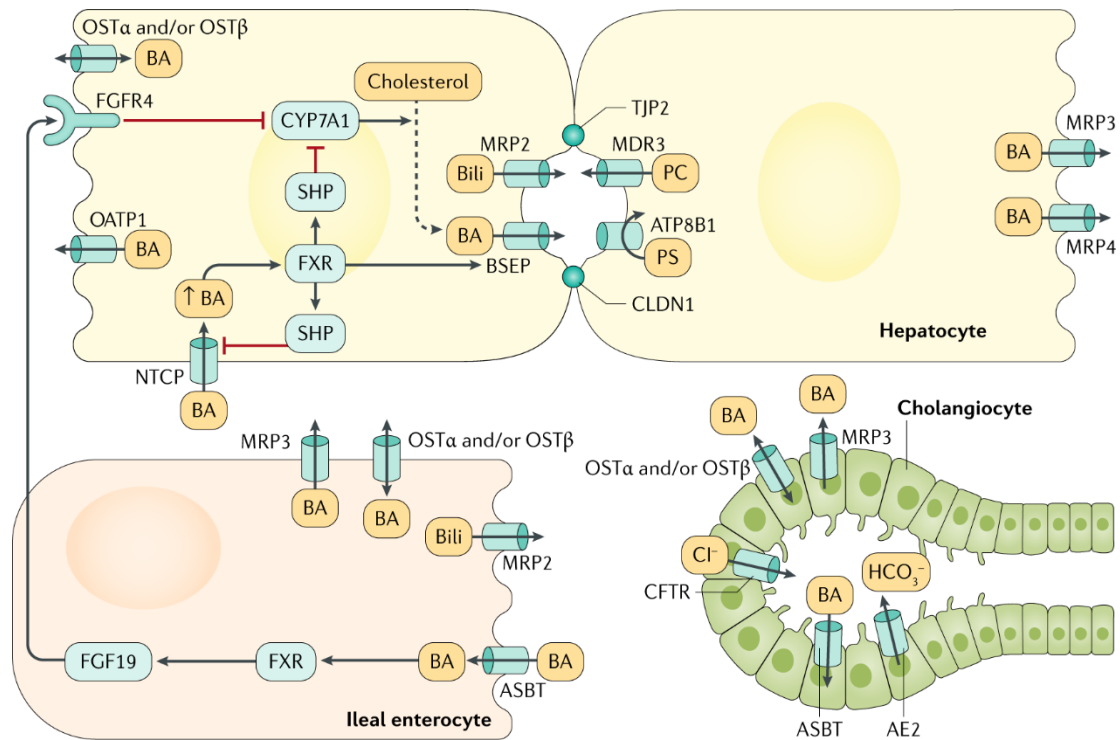
#### 2.1.1 Safra içeriği ve sekresyonu

Safra, su, bilirubin, safra asitleri, iyonlar, fosfolipidler, kolesterol, ksenubiyotikler, glutatyon ve diğer peptitlerden oluşan lipitlerin sindirimi ve yağda çözünen maddelerin (ADEK vitaminleri) emilmesi için gerekli olan bir bileşiktir. Safra, hepatositlerde sentezlenir, safra kanalları ile safra kesesine ve bağırsağa akar. Bilirubin safraya sarı-yeşilimsi rengi verir. Hem içeren proteinlerin (hemoglobin ve miyogloblin) parçalanması ile hem açığa çıkar ve daha sonra biliverdine okside olur. Biliverdin, indirekt bilirubine indirgenir. İndirekt bilirubinin çözünürlüğünü artırmak ve toksisitesini azaltmak için üridin 5' difosfat glukuronosiltransferaz 1A1 (UGT1A1) enzimi tarafından konjuge edilerek direkt bilirubine dönüştürülür[7-9].

Safra asitleri, hepatositlerdeki enzimatik yollar (klasik ve alternatif yollar) aracılığıyla kolesterolden sentezlenen renksiz ve deterjan benzeri moleküllerdir. Kolik asit (KA) ve kenodeoksikolik asit (KDKA), insanlarda primer safra asitleridir. Safra asitleri sentezlendikten sonra, çözünürlüklerini artırmak için taurin veya glisin ile konjuge edilirler. Daha sonra sodyum veya potasyuma bağlanan safra asitleri safra tuzlarını oluşturur. Safra tuzları safra kesesinde depolanır ve kolesistokinin uyarısı ile yemekten sonra salgılanır. Bağırsak lümenine salgılandıktan sonra safra asitleri lipitleri ve yağda çözünen vitaminleri miseller oluşturarak emülsifiye eder. Oluşan miseller, diyetdeki lipid emilimini kolaylaştırır.

Konjuge safra asitleri, terminal ileumdaki enterositlerin apikal membrandan apikal sodyum bağımlı safra asit taşıyıcı (*ASBT*) aracılığı ile emilir. Daha sonra absorbe edilen safra asitleri sitozolik ileal safra asit bağlayıcı protein (*I-BABP*) tarafından bazolateral membrana taşınır ve bazolateral safra asit taşıyıcıları (çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein 3 (*MRP3*) ve organik solüt taşıyıcı  $\alpha/\beta$  (*OST\alpha/\beta*)) yoluyla portal dolaşıma iletilir. Sodyum-taurokolat ko-transport proteini (*NTCP*) ve organik anyon taşıyan polipeptit 1 (*OATP1*), portal dolaşımdaki safra asitlerini hepatositlere taşır. Hepatositlerdeki safra asitleri, safra tuzu eksport pompası (*BSEP*) yoluyla safra kanaliküllerine veya *MRP3*, *MRP4* ve *OST\alpha/\beta* yoluyla sistemik dolaşıma atılır (**Şekil 2.1**). Distal ileumdaki bağırsak florası safra asitlerini deoksikolik asit (DKA), ursodeoksikolik asit (UDKA), litokolik asit (LKA), hipokolik asit (HKA), hiyodeoksikolik asit ve murideoksikolik asit (MDKA) gibi sekonder safra asitlerini oluşturmak üzere dekonjuge eder. Safra asitleri, lipid emilimindeki rollerinin yanı sıra, bağırsak mikrobiyomunu şekillendirir ve

farnesoid X reseptörü (FXR) ve Takeda G-protein eşli reseptör 5 (*TGR5*) gibi membran ve nükleer reseptörleri aktivasyonu ile hücresel süreçleri düzenleyen sinyal faktörleri olarak işlev görür[10]. Safra asitleri, enterohepatik sirkülasyondaki aktif taşıma mekanizması ile portal ven yoluyla karaciğere geri döner. Enterohepatik sirkülasyon, fizyolojik bölgelerde yeterli safra asitleri konsantrasyonunu sağlayan, karaciğer ve bağırsak arasındaki safra asitlerinin dinamik bir döngüsüdür. Safra asit havuzunun yaklaşık %95'i enterohepatik sirkülasyon yoluyla geri dönüştürülür. Dışkıya atılan safra asitleri (%5), hepatositlerde de-novo sentez yolağı ile yeniden sentezlenir. Sonuç olarak, vücutta safra asit havuzunun hacmi sabit kalır[10].



**Şekil 2.1. Safra asitlerinin enterohepatik dolaşımında rol oynayan taşıma proteinleri** (Reproduced with permission from Springer Nature, License number 5619520953312)[11].

### 2.1.2 Kolestaz

Kolestaz, hepatositler, intrahepatik veya ekstrahepatik safra sistemi düzleminde safra akışının bozulması olarak tanımlanır. Kolestaz, hepatositlerde safra asitleri, bilirubin ve diğer metabolitlerin birikimine ve bağırsakta lipid metabolizmasının bozulmasına neden olur. Hastalar tipik olarak sarılık, akolik dışkı, kaşıntı ve koagülopati gibi yağda çözünen vitamin eksikliklerinin belirtileri ile başvururlar. Kolestaz, anatomik yerleşimine göre intrahepatik ve ekstrahepatik kolestaz olarak sınıflandırılır. Ekstrahepatik kolestaz, ekstrahepatik safra yollarındaki yapısal anormalliklerden (örn., biliyer atrezi, kolelitiazis, koledok kistleri) kaynaklanır. Hepatoselüler ve safra transport sistemlerindeki bozukluklar, intrahepatik duktal

anomaliler, hepatobiliyer enfeksiyonlar, ilaçlar, iskemik hasar, sepsis, metabolik bozukluklar ve total parenteral beslenme ise intrahepatik kolestaza neden olur[9]. Neonatal kolestaz, yenidoğan döneminden yaşamın ilk üç ayında görülen kolestazı ifade eder. Kolestaz etiyojileri edinsel veya doğumsal olabilir. İdiyopatik neonatal kolestaz, ekstrahepatik biliyer atrezi, enfeksiyonlar, TPN ile ilişkili kolestaz, metabolik bozukluklar ve genetik bozukluklar neonatal kolestazın en yaygın nedenleri arasında yer alır[12]. **Tablo 2.1** neonatal kolestaz etiyojilerini özetlemektedir.

**Tablo 2.1.** Neonatal kolestaz etiyojileri

<b>Obstrüksiyon</b>	<b>Metabolik hastalıklar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biliyer atrezi</li> <li>• Biliyer kistler</li> <li>• Safra tıkaçı/safra çamuru</li> <li>• Kolelitiazis</li> <li>• Tümör/kitleler (intrinsik veya ekstrinsik)</li> </ul>	<p><b>Karbonhidrat metabolizması bozuklukları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Galaktozemi</li> <li>• Fruktozemi</li> <li>• Glikojen depo hastalığı tip IV</li> <li>• Transaldolaz eksikliği</li> </ul> <p><b>Amino asit metabolizması bozuklukları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirozinemi tip 1</li> </ul> <p><b>Lipit metabolizması bozuklukları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lizozomal asit lipaz eksikliği (Wolman hastalığı), Niemann-Pick tip C, Gaucher tip 1</li> <li>• Yağ asit oksidasyon bozuklukları</li> </ul> <p><b>Konjenital glikolizasyon bozuklukları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fosfomannomutaz 2 eksikliği</li> <li>• Fosfoglukomutaz 1 eksikliği</li> <li>• Mannoza fosfat izomeraz eksikliği</li> </ul> <p><b>Üre siklus defekti</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitrin eksikliği</li> </ul> <p><b>Mitokondriyal hastalıklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DGOUK</li> </ul>
<b>Enfeksiyonlar (viral, bakteriyel ve protozoal)</b>	
<b>Genetik kolestatik hastalıklar</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alagille sendromu</li> <li>• Alfa-1 antitripsin eksikliği</li> <li>• ARC sendromu (artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz)</li> <li>• Kistik fibrozis</li> <li>• Progresif familyal intrahepatik kolestazlar (PFİK)</li> <li>• NISCH sendromu (neonatal iktiyozis, sklerozan kolanjit) (CLDN1)</li> <li>• Neonatal sklerozan kolanjit (DCDC2)</li> <li>• Dubin-Johnson sendromu</li> <li>• Rotor sendromu</li> <li>• Aagaes sendromu</li> </ul>	
<b>Safra asit sentez bozuklukları</b>	<b>İmmün hastalıklar</b> (Gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Safra asit sentez bozuklukları (Tip 1-6)</li> <li>• Serebrotendinöz ksantomatozis</li> <li>• Amidasyon bozuklukları (BAAT or SLC27A5 gen mutasyonları)</li> <li>• Zellweger spektrum bozuklukları</li> <li>• Smith-Lemli-Opitz sendromu</li> </ul>	<p><b>Diğer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• İdiyopatik neonatal hepatit</li> <li>• Sendromik olmayan intrahepatik safra kanal azlığı</li> <li>• Hemofagositik lenfositik lenfositosis (HLH)</li> <li>• Sepsis</li> <li>• İntestinal obstrüksiyon</li> <li>• Konjenital porto-sistemik şant</li> <li>• Hipotiroidizm</li> <li>• Hipopituitarizm</li> </ul>
<b>Toksik nedenler</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bağırsak yetmezliğine bağlı karaciğer hastalığı (TPN)</li> <li>• İlaçlar</li> </ul>	

Kolestatik bozukluklar ayrıca serum gama glutamil transferaz (GGT) düzeylerine göre düşük GGT'li ve yüksek GGT'li kolestaz olarak sınıflandırılır. **Tablo 2.2** her gruptaki genetik bozuklukları özetlemektedir[13].

**Tablo 2.2** Düşük ve yüksek GGT ile seyreden genetik kolestatik bozukluklar.

Düşük GGT'li kolestatiz	Yüksek GGT'li kolestatiz
<b>Kanaliküler taşıyıcı protein defektleri</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ATP8B1</i> (PFİK1)</li> <li>• <i>ABCB11</i> (PFİK2)</li> <li>• <i>NR1H4</i> (PFİK5)</li> </ul>	<b>Kanaliküler taşıyıcı protein defektleri</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ABCB4</i> (PFİK3)</li> <li>• <i>ABCC2</i> (Dubin-Johnson sendromu)</li> </ul>
<b>Bazolateral taşıyıcı protein defektleri</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>SLC10A1</i> (NTCP eksikliği)</li> <li>• <i>SLCO1B1, SLCO1B3</i> (Rotor sendromu)</li> </ul>	<b>Bazolateral taşıyıcı protein defektleri</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>SLC51A, SLC51B</i> (organik solüt taşıyıcı <math>\alpha/\beta</math> eksikliği)</li> </ul>
<b>Hücre içi trafik defektleri</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>VIPAS39, VPS33B, VIPAR</i> (ARC sendromu)</li> <li>• <i>MYO5B</i> (PFİK6)</li> <li>• <i>UNC45A</i> (Osteo-oto-hepato-enterik sendrom)</li> <li>• <i>SCYLI</i> (CALFAN sendromu)</li> </ul>	<b>Hücre içi trafik defektleri</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>UNC45A</i></li> <li>• <i>KIF12</i></li> </ul>
<b>Hücre iskeleti ve sıkı bağlantı bozuklukları</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>TJP2</i> (PFİK4)</li> <li>• <i>USP53</i> (PFİK7)</li> <li>• <i>LSR</i></li> <li>• <i>VPS50</i></li> <li>• <i>PLEC</i></li> </ul>	<b>Hücre iskeleti ve sıkı bağlantı bozuklukları</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>CLDN1</i> (NISCH sendromu)</li> <li>• <i>PLEC</i></li> </ul>
<b>Hepatosellüler hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>TALDO1</i> (Transaldolaz eksikliği)</li> </ul>	<b>Hepatosellüler hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>SERPINA1</i> (A1AT eksikliği)</li> <li>• <i>DGUOK</i> (Mitokondriyal hipatopati)</li> <li>• <i>MPV17</i></li> <li>• <i>POLG</i></li> <li>• <i>TRMU</i></li> </ul>
<b>Safra asit metabolizması bozuklukları</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>HSD3B7</i></li> <li>• <i>AKR1D1</i></li> <li>• <i>CYP8B1</i></li> <li>• <i>DHCR7</i> (Smith-Lemil-Opitz sendromu)</li> <li>• <i>BAAT</i></li> <li>• <i>BAL</i></li> <li>• <i>SLC27A5</i></li> <li>• <i>PEX1, PEX6</i> (Periksizomal bozukluklar)</li> </ul>	<b>Karbonhidrat metabolizması bozuklukları</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>GALT</i> (Galaktozemi)</li> <li>• <i>ALDOB</i> (Hereditör früktoz intoleransı)</li> </ul>
	<b>Amino asit metabolizması bozuklukları</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>FAH</i> (Tirozinemi)</li> </ul>
	<b>Safra kanal azlığı</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>JAG1, NOTCH2</i> (Alagille sendromu)</li> </ul>
<b>Safra kanal azlığı</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ABCC12</i> (MRP9 transporter)</li> </ul>	<b>Silyopatiler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>DCDC2, ZFYVE19</i> (Neonatal sklerozan kolanjit)</li> <li>• <i>INVS, NEK8i, NPHP9</i> (Nefronoftizis)</li> <li>• <i>CC2D2A, MKS1, TMEM216</i> (Meckel-Joubert sendromu)</li> <li>• <i>HNF1B</i> (Renal Kist ve Diyabet Sendromu)</li> <li>• <i>PKD1L1</i></li> </ul>
	<b>Kolanjiyosit kanal defektleri</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>CFTR</i> (Kistik fibrozis)</li> </ul>
	<b>Kolanjiyosit bazolateral taşıyıcı protein defektleri</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>SLC51A, SLC51B</i> (Organik solüt taşıyıcı <math>\alpha/\beta</math> eksikliği)</li> </ul>

Kolanjiyosit ile ilişkili bozukluklar

Hepatosit ile ilişkili bozukluklar

### 2.1.3 Kolestaz ayırıcı tanısında genetik testlerin kullanımı

Son yıllarda genetik tanı yöntemlerindeki gelişmeler, kolestatik bozukluklarda erken tanı koymayı ve klinik karar verme sürecini kolaylaştırmıştır. Masif paralel dizileme prensibine dayanan yeni nesil dizileme (NGS), geleneksel dizileme yöntemlerinin (Sanger dizileme yöntemi) yerini almıştır. Yeni nesil dizileme teknolojisi, hedefe yönelik yeni nesil dizileme paneli (bir panelde yer alan hedef genlerin dizilenmesi), tüm ekzom sekanslaması (WES) (genomun kodlayan bölgelerinin dizilenmesi) veya tüm genom sekanslaması (WGS) (genomun hem kodlayan hem de kodlamayan bölgelerinin dizilenmesi) olarak kullanılabilir. Klinisyenlerin test metodunu seçerken her teknolojinin artılarını ve eksilerini göz önünde bulundurmaları gerekir. Monogenik hastalıklar neonatal kolestaz vakalarının yaklaşık %25-50'sini oluşturur. SIGENP (Italian Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) karaciğer hastalığı çalışma grubu, metabolik tarama ve NGS testleri yapmadan önce biliyer atrezi ve enfeksiyöz etiyojilerin dışlanmasını önermektedir[14]. NASPGAN/ESPGHAN yönergeleri, kolestazlı çocukların tanısız değerlendirilmesinde yeni nesil dizileme teknolojisinin dahil edilmesini önermektedir[15]. Kolestaz ile ilişkili olan ve daha önce tanımlanmayan varyantlar nedeniyle NGS sonuçlarının yorumlanması bazen zor olabilir. Tanı sürecinde öncelikle hedefe yönelik yeni nesil dizileme paneli ile başlayıp elde edilen sonuçlar tanısız değilse bir sonraki aşamada tüm ekzom veya genom sekanslaması yapılabilir[13]. Tablo 3. kolestazın en yaygın genetik nedenlerini özetlemektedir[16].

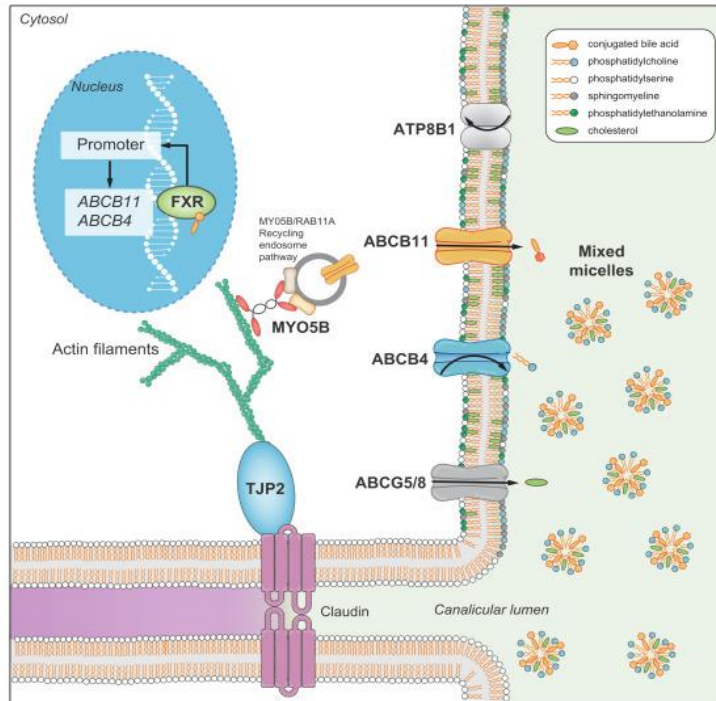
**Tablo 2.3** Kolestatik karaciğer hastalıkları ile ilişkili en yaygın taranan genler

<b>Kolestatik hastalık</b>	<b>Gen</b>
Alagille sendromu	<i>JAG1, NOTCH2</i>
$\alpha$ 1-Antitripsin eksikliği	<i>SERPINA1</i>
Artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz (ARC) sendromu	<i>VIPAS39, VPS33B</i>
Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı/Caroli hastalığı	<i>PKHD1</i>
Safra asitleri konjugasyon defektleri	<i>BAAT, SLC27A5</i>
Safra asitleri geri emilim defektleri	<i>SLC10A1, SLC10A2</i>
Safra asitleri reseptör defektleri	<i>GPBAR1</i>
Safra asitleri sentez defektleri	<i>AKR1D1, AMACR, CYP27A1, CYP7A1, CYP7B1, HSD17B4, HSD3B7</i>
Kolesterol ester depo hastalığı	<i>LIPA</i>
Sitrin eksikliği	<i>SLC25A13</i>
Crigler-Najjar sendromu	<i>UGT1A1</i>
Kistik fibrozis	<i>CFTR</i>
Dubin-Johnson sendromu	<i>ABCC2</i>
Fanconi renotübüler sendromu	<i>EHHADH</i>
Hereditör fruktoz intoleransı	<i>ALDOB</i>
İktiyozis, lökosit vakuelleri, alopesi ve sklerozan kolanjit	<i>CLDN1</i>
İnfanıl nefronofitizis	<i>INVS</i>
Lipit depo hastalığı	<i>SCP2</i>
Meckel sendromu/Joubert sendromu	<i>CC2D2A, MKS1, TMEM216</i>
Mitokondriyal solunum zinciri defektleri	<i>DGUOK, MPV17, POLG</i>
Neonatal sklerozan kolanjit	<i>DCDC2</i>
Nefronofitizis	<i>NPHP1, NPHP3, NPHP4</i>
Niemann-Pick hastalığı	<i>NPC1, NPC2, SMPD1</i>
Peroksizomal hastalıklar	<i>PEX1, PEX2, PEX3, PEX5, PEX6, PEX7, PEX10, PEX11B, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX26</i>
Progresif familiyal intrahepatik kolestatiz	<i>ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4, MYO5B</i>
Renal kist ve diyabet sendromu	<i>HNF1B</i>
Sitosterolemi	<i>ABCG5, ABCG8</i>
Smith-Lemli-Opitz sendromu	<i>DHCR7</i>
Geçici infanıl karaciğer yetmezliği	<i>TRMU</i>
Tirozinemi	<i>FAH</i>

## 2.2 Progresif Familiyal İntrahepatik Kolestaz (PFİK)

Progresif familiyal intrahepatik kolestaz, heterojen, otozomal resesif olarak kalıtılan kolestatik hastalıkların ortak klinik fenotipini tanımlayan bir terimdir. Tahmin edilen insidansı doğum sayısı üzerinden 1:10.000-1:50.000'dir[1]. Hastalık kanaliküler taşıyıcı proteinler, hücre içi trafik ve hücre iskeleti ve sıkı bağlantı bozuklukları sonucunda gelişir.

Karaciğerdeki kan ve safra kompartmanları, bazolateral ve apikal membranlar arasındaki konsantrasyon gradyanlarını koruyan ve metabolik olarak aktif bir epitelial membran ile ayrılır. Konjuge primer safra asitleri (kolik asit ve kenodeoksikolik asit) hepatositlerde sentezlenir ve BSEP proteini aracılığıyla kanaliküler lümene taşınır. Misel oluşturmak üzere konjuge primer safra asitleri, kolesterol ve MDR3 proteini tarafından salgılanan fosfatidilkolin (PK) bağlanırlar. Bu süreç sırasında, amino-fosfolipidler (AL), kanaliküler membranın iç yüzeyinden dış yüzeyine kendiliğinden taşınır. Amino-fosfolipidlerin rastgele dağılımı, plazma membranını deterjan safra asitlerine duyarlı hale getirir. Plazma membranının asimetrisinin korunması gerektiğinden FIC1, AL'yi çift katmanlı kanaliküler membranın dış yüzeyinden iç yüzeyine çevirir (Şekil 2). Bu mekanizmadaki taşıyıcı proteinlerde defekt olursa sırasıyla PFİK2, PFİK3 ve PFİK1 ile sonuçlanır[17].



**Şekil 2.2 Progresif familiyal intrahepatik kolestaz ile ilişkili kolestazın moleküler mekanizmaları.** [Adapted from [18], Creative Commons Attribution – Non Commercial – No Derivs (CC BY-NC-ND 4.0)]



ATP8B1, ABCB11 ve ABCB4 genlerindeki patojenik varyantlar 1990'ların sonlarında tanımlanmıştır. Tüm genom sekanslama teknolojisindeki gelişmeler ile genetik kolestatik hastalıklara yol açan birçok yeni gen tanımlanmış ve PFİK varyantları (TJP2 (PFİK4), NR1H4 (PFİK5)) oluşmuştur. Karışıklığı önlemek için, PFİK1, 2, 3, 4, 5 rakamsal terminolojisinin devam etmesi, bundan sonra saptanmış/saptanacak olan PFİK fenotiplerinin ise sorunlu genin ve kodladığı proteinin adıyla sunulması önerisi vardır[19]. PFİK grubu hastalıkların numaralandırılmasını yapan bir komisyon kurulmamıştır. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) rakamsal terminolojiyi kullanmayı sürdürmektedir; örneğin en son PFİK 12 adıyla VPS33B eksikliğini kaydetmiştir.

Progresif familyal intrahepatik kolestazın çocukluk çağındaki kolestatik hastalıkların ve çocukluk çağı karaciğer nakillerinin %10-15'ini oluşturduğu bildirilmiştir[1]. Başlıca klinik belirtileri sarılık, kaşıntı, hepatosplenomegali ve büyüme geriliğidir. Bazı hastalar yağda çözünen vitamin eksikliği belirtileri (raşitizm, nöbet, kanama) ile başvurabilir. Ekstrahepatik tutulumlar (pankreatit, pankreas yetmezliği, diyare, boy kısalığı, işitme kaybı, patolojik kırıklar, tırnak distrofisi, el ve ayak derisinde kabalaşma ve kalınlaşma, mikrosefali, tübülöpato, proteinüri, hipotoni) PFİK1, 2, 4, 5 ve 6 tiplerinde bildirilmiştir. PFİK hastalarında görülen ekstrahepatik tutulumlar düşük yaşam kalitesi ve morbidite ile ilişkilendirilmiştir. Karaciğer nakline rağmen ekstrahepatik tutulumlar devam edebilir veya kötüleşebilir[20].

PFİK1 ve PFİK2 hastaları normal serum GGT, normal serum kolesterol ve yüksek serum safra asidi düzeyleri ile başvurur. PFİK2 hastalarının PFİK1 hastalarına göre serum transaminazları ve AFP düzeyleri daha yüksektir. PFİK3 hastaları ise yüksek serum GGT, normal serum kolesterol ve orta derecede serum safra asidi yüksekliği ile başvururlar[21].

### 2.3 PFİK1 (FIC1 eksikliği)

*ATP8B1* genindeki mutasyonlar, membran asimetrisini sağlayan ve kanaliküler membran yapısını koruyan ATP'ye bağımlı bir fosfolipid flippaz (P-tip ATPaz) olan FIC1 eksikliğine neden olur. Kanaliküler membran boyunca lipit asimetrisinin devamlılığı, safra asitleri taşınması dahil olmak üzere çok sayıda hücrel fonksiyon için gereklidir. FIC1 eksikliği, membran lipit asimetrisinin bozulmasına neden olur ve BSEP dahil olmak üzere safra asidi taşıyıcılarının işlevini bozar[22]. Paulusma ve ark. [23] *Atp8b1* eksikliği olan farelerin hepatosit apikal membranından orantısız kolesterol ekstraksiyonu (düşük kolesterol/fosfolipid oranı) ve *Abcb11* aracılı taşımada dramatik düşüş bildirmiştir; bu bulgular FIC1 eksikliğindeki kolestatın patofizyolojisini açıklayabilir. Bunun yanı sıra, *ATP8B1* eksikliğinde FIC1 aracılı FXR aktivitesinin bozulmuş stimülasyonu, BSEP dahil olmak üzere FXR hedeflerinde eş zamanlı azalmaya neden olur[7, 24].

PFİK1 prevalansı ve toplumdaki taşıyıcı sıklığı bilinmemektedir. PFİK1 prevalansı, tanı zorlukları nedeniyle düşük görünmektedir. Yüksek akraba evliliği olan ülkelerde ve bazı özgün gruplarda (Amiş ve İnuit toplulukları) kurucu etkisi nedeniyle artmış PFİK1 prevalansı bildirilmiştir.

FIC1 eksikliği, süt çocukluğu döneminde başlayan sarılık ve şiddetli kaşıntı ile karakterizedir. FIC1 eksikliğinin fenotipik şiddeti, erken kolestat olarak başlayıp hızla son dönem karaciğer hastalığına ilerleyen şiddetli formdan, değişken derecelerde hepatik fibroz ile seyreden ve epizodik kolestat ile giden hafif-orta forma kadar değişir[25]. Kolestatik semptomların yanı sıra büyüme geriliği, malabsorpsiyon ve ADEK vitaminleri eksiklikleri gibi sekonder bulgular da görülmektedir[22]. FIC1 proteini ayrıca kolanjiyositlerde, böbrekte, bağırsak epitelinde, iç kulak koklear tüylü hücrelerde ve pankreasta da ifade edilir; bu nedenle ishal, iştme kaybı ve pankreatit gibi ekstrahepatik belirtiler sıklıkla görülür[26].

PFİK1'de 18 yaşına kadar nativ (yerli) karaciğer sağkalım oranı yaklaşık %44'tür. Cerrahi biliyer diversiyon, PFİK1 hastalarında kaşıntıyı azaltır ve karaciğer fibrozunun ilerlemesini yavaşlatır. Tıbbi ve cerrahi müdahalelere yanıt vermeyen hastalarda karaciğer nakli endikedir. Ekstrahepatik tutulumlar karaciğer naklinden sonra devam edebilir hatta kötüleşebilir; bu nedenle karaciğer nakli bu hastalarda tamamen küratif olarak kabul edilemez[27].

### 2.3.1 Terminoloji

Byler hastalığı ilk olarak 1960'ların ortalarında Jacob Byler'ın soyundan gelen Amiş toplumunda tanımlanmıştır. Byler hastalığı veya PFİK1'in Amiş topluluğunda *ATP1B8* gen mutasyonlarından kaynaklandığı gösterilmiştir. Byler hastalığı daha sonra kolestaz ile karakterize edilen ve farklı klinik fenotipleri kapsayan genel bir tanım olan progresif familial intrahepatik kolestaza evrilmiştir. Byler hastalığı ve PFİK1 terimleri birbirinin yerine kullanılsa da, bazı raporlarda Byler hastalığı terimi sadece kurucu homozigot (c.923G>T) G308V missense mutasyonu taşıyan hastalar için kullanılmıştır[28]. **Tablo 2.4** ATP8B1 eksikliği ile ilişkili fenotiplerin terminolojisini özetlemektedir[25].

<b>Tablo 2.4 ATP8B1 eksikliği ile ilişkili fenotiplerin terminolojisi</b>	
Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 1 (PFİK1)	Şiddetli ATP8B1 eksikliği için fenotipe dayalı terminoloji
Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 1 (PFİK1) veya familial intrahepatik kolestaz 1 (FIC1) eksikliği	Şiddetli ATP8B1 eksikliği için fenotip ve gen lokusuna dayalı terminoloji
Byler hastalığı ve Grönland çocukluk kolestazı/Grönland familial kolestaz	Şiddetli ATP8B1 eksikliği için etnik kökene dayalı terminoloji. Amiş toplumunda Byler hastalığı, İnuit toplumunda Grönland çocukluk kolestazı / Grönland familial kolestaz için kullanılır
Benign rekürren intrahepatik kolestaz tip 1 (BRIC1) veya hafif FIC1 eksikliği	Hafif ATP8B1 eksikliği için fenotip ve gen lokusuna dayalı terminoloji
Gebeliğin intrahepatik kolestazı tip 1 (ICP-1)	Hafif ATP8B1 eksikliği için fenotipe dayalı terminoloji

### 2.3.2 Genetik tanı

PFİK 1, fosfolipidleri ekzoplazmik plazma membran yüzeyinden sitoplazmik yüzeyine taşıyan P-tipi katyon taşıyıcı ATPazını kodlayan *ATB8B1* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Hastalık otozomal resesif olarak kalıtılır. Genetik testlerindeki metodolojik sınırlamalar nedeniyle *ATP8B1* mutasyonları bazen tespit edilemeyebilir. PFİK1 ve BRİK'li hastalarda *ATB8B1* mutasyonları test edilirken intronları, translasyonu olmayan bölgeleri (UTR) ve yukarı akış regülatuar bölgeleri etkileyen mutasyonlar gözden kaçabilir; bu durum PFİK1 ve BRİK hastalarında tespit edilen düşük mutasyon oranını açıklayabilir[29]. PFİK1 şüphesi olan ve ekzom sekanslama test sonuçları tanısal olmayan hastalarda, *ATP8B1*'deki olası ekzom delesyonları ve duplikasyonları saptamak için gen duplikasyon/delesyon analizi düşünülmelidir. Sekans analiz yöntemi ile *ATP8B1*'deki patojenik varyantların yaklaşık %95'i tespit edilirken, gen duplikasyon/delesyon analizi ile geri kalan %5'i tespit edilir[25].

### 2.3.3 Genotip-fenotip korelasyonu

PFİK1 hastalarında fenotip değişkendir ve kısmen genotip tarafından belirlenir[29-31]. Şiddetli FIC1 eksikliği (PFİK1 fenotipi), erken başlangıçlı ve aralıksız kolestaz ile karakterizedir. Tipik klinik belirtiler sarılık, akolik dışkı, kaşıntı, sekretuar diyare, büyüme geriliği, kanama ve hepatosplenomegalidir. Kolestaz tipik olarak süt çocukluğu döneminde başlar. Bebeklerde kaşınma davranışı olmadığı için ajitasyon ve huzursuzluk bebeklerde kaşıntının göstergeleri olabilir. Pıhtılaşma bozukluğu, malabsorpsiyon ve kilo alamama, ilk üç ayda saptanabilir.

Hafif-orta form (BRİK fenotipi), kalıcı karaciğer hasarı olmaksızın tekrarlayan kolestaz atakları ile karakterizedir. Şiddetli formun aksine, hafif-orta form, yaşamın ilk on yılından sonra ortaya çıkar. Hastalar tipik olarak sarılık ve kaşıntı ile başvururlar. Daha hafif formları olan hastalar sadece kaşıntı ile başvurabilir. Başlangıç yaşı, atak süresi ve ataklar arasındaki süre değişkendir. Bazı hastalarda ataklar, enfeksiyöz hastalıklar, ilaçlar, hormonal değişiklikler (oral kontraseptif kullanımı, gebelik) veya malignite ile tetiklenebilir. Hafif-orta şiddetli form (BRİK fenotipi) ile izlenen bazı hastalar, son dönem karaciğer yetmezliğine (PFİK fenotipi) ilerleyebilir. İlk başvuruda hafif formları olan ve karaciğer biyopsisinde hepatik fibrozis saptanan hastalar orta şiddetli form olarak değerlendirilmeli ve dikkatle izlenmelidir[25]. G Vitale ve ark.[32] kriptojenik sirozlu bazı erişkin vakalarda patojenik ATB8B1 varyantları bildirmiştir.

*ATP8B1* mutasyonları BRİK fenotipli hastaların %41'inde ve PFİK fenotipli hastaların %30'unda saptanmıştır. Klinik fenotipin şiddeti, *ATP8B1* mutasyonlarının tipi ve yeri ile ilişkilidir. Missense mutasyonları BRİK fenotipinde daha yaygın olarak rapor edilirken, büyük delesyonlar, nonsense ve çerçeve kayması mutasyonları PFİK fenotipi ile ilişkilendirilmiştir[29]. Mutasyon tipinin yanı sıra, mutasyonun yeri fenotipin şiddeti ile ilişkili görünmektedir. N-ucuna yakın olan ve protein yapısını değiştiren homozigot çerçeve kayması mutasyonları, daha şiddetli PFİK fenotipine neden olur[29].

FIC1 eksikliği olan 130 hastadan oluşan ve genetik olarak tanımlanmış bir kohortta, hastalar tahmini protein truncated (kısaltıcı) mutasyonlarının (PPTM) sayısına göre FIC-A (PPTM yok), FIC-B (bir PPTM) ve FIC-C (iki PTTM) olarak alt gruplara ayrılmıştır[27]. PFİK1 fenotipinin daha şiddetli truncated mutasyonlarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. PFİK2'nin aksine, PFİK1 hastalarındaki PPTM sayısının (gen dozu etkisi) fenotip şiddeti üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Bu bulgular, ATB8P1 mutasyonlarının, ABCB11 (PFİK2) mutasyonlarının aksine dolaylı olarak safra asidi taşınmasını etkilediğinden kaynaklı olabilir.

Öngörülen şiddetli fenotip FIC1-C, daha hafif fenotipler FIC1-A ve FIC1-B ile karşılaştırıldığında daha erken klinik prezentasyonla ilişkilendirilmiştir[27].

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (ICP), gebeliklerin %0.5-4'ünde görülen ve gebelik sırasında kolestaz ve kaşıntı ile karakterize benign bir durumdur. Gebeliğin intrahepatik kolestazı daha önce ATP8B1 patojenik varyantlarını taşıyan heterozigotlarda rapor edilmiştir[33]. Kanaliküler ATP'e bağlı taşıma sistemindeki heterozigot genetik defektlerin geçici neonatal kolestazı tetiklediği gösterilmiştir ve geçici neonatal kolestazlı bir yenidoğan olguda heterozigot ATP8B1 delesyonu bildirilmiştir[34]. **Tablo 2.5** klinik öneme sahip bazı ATP8B1 varyantlarının/mutasyonlarının özelliklerini özetlemektedir.

<b>Varyant/mutasyon</b>	<b>Fenotip</b>
Nonsense ve çerçeve kayması mutasyonları, büyük delesyonlar	PFİK1 (şiddetli)
Missense mutasyonlar/varyantlar	Gebeliğin intrahepatik kolestazı (ICP)/BRİK (hafif)
Gly308Val (Amiş popülasyonu) ve Asp554Asn (Grönland familial kolestazı)	Hastalığın progresyonu ile ilişkilidir ve cerrahi müdahale gerektirir
I6661T	Batı Avrupa kökenli BRİK hastalarının %80'i en az bir I661T kopyası taşıdığından, I6661T taraması BRİK hastalarını belirlemek için kullanılabilir. Homozigot I661T azalmış penetrasyon gösterir. Şiddetli fenotipli hastalarda nadiren patojenik bileşik heterozigotlarda bulunur.
IVS23-3C>A	BRIC ve PFİK1 hastalığı arasında ilerleyici bir ara form (epizodik kolestaz) ile ilişkilidir.

### 2.3.4 Klinik ve laboratuvar bulgular

FIC1 eksikliği, hiperkolanemi (serum safra asitlerinin yüksekliği) ve normal veya düşük GGT düzeyleri olan direkt hiperbilirubinemi (DB) (düşük GGT'li kolestaz) ile karakterizedir. Serum kolesterol düzeyleri genellikle düşük veya normaldir. Ter testinde yüksek klorür konsantrasyonu saptanabilir[25]. Total bilirubin (TB) ve DB düzeyleri hastalık seyri boyunca değişkendir ve hastalık şiddeti veya kullanılan ilaçlarla ilişkili değildir. Kolestaz derecesi bilirubin düzeyinden çok serum safra asidi düzeyleri ve kaşıntı şiddeti ile ilişkilidir[28]. Başvuruda serum safra asitleri (sBA) düzeyi < 194 µmol/L veya TB düzeyi <72 µmol/L olan hastalarda nativ (yerli) karaciğer sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. 15 yıllık nativ (yerli) karaciğer sağkalımı, başvuru sırasında sBA konsantrasyonu < 194 µmol/L

olan hastalarda, daha yüksek sBA konsantrasyonları olan hastalara kıyasla 3 kat daha yüksektir; bu nedenle sBA seviyesinin, PFİK1 hastalarında uzun dönem nativ karaciğer sağkalımı için bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir[27]. **Tablo 3.** PFİK1 hastalarında görülen klinik özellikleri özetlemektedir.

PFİK 1'de karaciğer hasarı ile seyreden diğer kolestatik hastalıklara benzer şekilde transaminazlar yükselir. Hastalığın klinik seyrinde ALT seviyelerindeki belirgin değişiklikler ek hastalıklara işaret edebilir. D vitamini ve K vitamini eksiklikleri yaygın olmakla birlikte, A vitamini düzeylerinin normal veya yüksek olarak bildirilmiştir[28]. A vitamini desteğine başlamadan önce A vitamini düzeylerinin ölçülmesi önerilir. K vitamini desteği yenidoğan döneminde gereklidir; diğer hastalarda, INR düzeyleri normal olsa bile rutin olarak uygulanmalıdır[25].

Şiddetli FIC1 eksikliği olan çocuklarda karaciğer biyopsisinde hücre hasarı veya inflamasyonu olmaksızın kanaliküler kolestaz ve korunmuş lobüler yapı görülür. Safra kanalları küçük ve hipoplastik görünebilir. İnterlobüler safra kanallarının azlığı ve belirgin duktüler reaksiyon görülmez. Hafif FIC1 eksikliği olan hastalarda kolestaz atağı esnasında yapılan karaciğer biyopsisi bulguları şiddetli eksikliğindeki benzer. Hepatosellüler karsinom PFİK1 hastalarında tanımlanmamıştır[35]. Elektron mikroskopide amorföz ve granüler materyal (Byler safrası), mikrovilüslerde azalma ve fokal kanaliküler membran düzensizliği görülür[36]. Karaciğer görüntüleme yöntemleri, ilerleyici hastalığı ve sirozu olan hastaların değerlendirilmesinde yardımcı olur.

Aynı genotipe sahip olan hastalar farklı klinik prezentasyonları ile başvurabilir. Direkt hiperbilirubinemi ile başvuran yenidoğanlarda PFİK1,  $\alpha$ 1 antitripsin eksikliği ile karışabilir. Tanıdaki gecikme, başlangıçta normal serum GGT ve aminotransferaz düzeylerine bağlı olabilir. Yağda çözünen vitamin eksiklikleri, raşitizm ve koagülopati, bu hastalarda ilk başvuru şekli olabilir. Bu hastalarda kolestazı tanısını koymak için serum safra asit düzeylerinin ölçülmesi ve diğer laboratuvar bulgularının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir[28].

### **2.3.5 Hastalık yönetimi**

Koleretik ajanlar (fenobarbital, ursodeoksikolik asit), kolestimamin, rifampisin, karbamazepin, sertralin, naltrekson, antihistaminikler genellikle şiddetli formlarda etkisizdir ve hastalığın progresyonu üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Bazı PFİK1 hastaları cerrahi biliyer diversiyondan (CBD) fayda görebilir. Cerrahi biliyer diversiyondan sonra serum safra asitleri düzeylerinde

belirgin düşme olması, CBD başarısının göstergesidir[37]. Karaciğer naklinden sonra ekstrahepatik tutulumlar devam edebilir ve karaciğer naklinin başarısını önemli ölçüde azaltır[38]. **Tablo 2.6** PFİK1 hastalarında görülen bulguların kanıta dayalı yönetimini özetlemektedir.

### **2.3.6 Hastalık takibi**

PFİK1'de karaciğer yetmezliği hızla ilerlediğinden hastalar rutin olarak takip edilmelidir. PFİK1'li çocuklarda kaşıntıyı ölçmek için klinik ölçekler kullanılabilir. PFİK1 hastalığının uzun dönem sonuçlarını öngörmede serum safra asitlerinin ölçümü önerilir. Büyüme geriliği, ishal ve gelişim geriliği olan hastalar, yeterli kalori alımı ve yağda çözünen vitamin desteğini sağlamak için yakından takip edilmelidir. Kronik pankreatit ve ekzokrin pankreas yetmezliği gelişme riski taşıyan hastalar, gerekirse pankreas görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidir. Tüm hastalar asemptomatik olsalar bile sensörinöral işitme kaybı açısından odyogramlarla taranmalıdır[25].

**Tablo 2.6 ATP8B1 eksikliği klinik özellikler ve yönetimi[25].**

	<b>Klinik</b>	<b>Özellikler</b>	<b>Medikal yönetim</b>	<b>Cerrahi yönetim</b>
<b>Hepatik Tutulum</b>	<b>Kolestaz</b>	Şiddetli formda devamlı ve kalıcıdır. Hafif ve orta şiddetli formlarda aralıktır. İlaçlar, enfeksiyöz hastalıklar, gebelik, oral kontraseptifler ve malignite tarafından tetiklenebilir.	Farmakoterapi şiddetli formda etkisizdir.	Cerrahi girişimler (cerrahi biliyer diversiyon), şiddetli formdaki hepatik fibrozisin ilerlemesini durdurabilir ve yavaşlatabilir. Sirozlu olgularda karaciğer nakli düşünülmelidir[39]. Bazı hastalar nakil sonrası sekretuar diyare ve steatohepatit ile başvururlar ve siroza ilerleyip yeniden karaciğer nakli gerektirebilir[38]. Hafif ve orta formlarda nazobilier drenaj ve ekstrakorporeal karaciğer desteği kolestaz atakları sırasında düşünülebilir[40, 41]. Cerrahi girişimlerin (cerrahi biliyer diversiyon) faydası bilinmemektedir ve karaciğer nakli tartışmalıdır.
	<b>Kaşıntı</b>	Şiddetli formda evrenseldir. Hafif ve orta şiddetli formlarda yaygın ve aralıktır. Serum safra asit düzeyleri ile orantılıdır. Hiperbilirubineminin derecesi ile ilişkili değildir. Hastalarda şiddetli kaşıntı nedeniyle cilt ekskoriyasyonları görülür.	Koleretik ajanlar (fenobarbital, ursodeoksikolik asit), kolestimamin, rifampisin, karbamazepin, sertralin, naltrekson, antihistaminikler genellikle şiddetli formlarda etkisizdir ve hastalığın progresyonu üzerinde hiçbir etkisi yoktur. FDA onaylı IBAT inhibitörleri (Odevixibat ve Maralixibat) gelecek için umut vaat edebilir[42]. Hafif ve orta formdaki hastalar rifampisin, ursodeoksikolik asit, sertralin, naltrekson ve kolestimamininden fayda görebilirler[43, 44].	Cerrahi girişimler (cerrahi biliyer diversiyon) şiddetli formu olan hastalarda kaşıntıyı azaltır.
	<b>Beslenme eksiklikleri (yağda çözünen vitamin eksiklikleri dahil)</b>	Şiddetli formda sık görülür. Hafif ve orta formlarda nadirdir. Şiddetli formu olan hastalarda önemli ölçüde mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Yağda çözünen vitamin eksiklikleri koagülopati (K vitamini eksikliği), raşitizm (D vitamini eksikliği) ve nörolojik belirtiler (E vitamini eksikliği) ile ilişkilidir. A vitamini seviyeleri genellikle normal veya yüksektir ve nadiren destek gerektirir.	D, E ve K vitamini desteği önemlidir. Yenidoğan döneminde K vitamini desteği şarttır. INR seviyeleri normal olsa bile K vitamini rutin olarak uygulanmalıdır. Şiddetli kolestazı olan hastalarda E vitamini takviyesi için tokoferil polietilen glikol-1000 süksinat tercih edilmelidir. Serum seviyeleri düşükse A vitamini takviyesi düşünülmelidir.	-
	<b>Büyüme geriliği</b>	Şiddetli formda sık görülür. Hafif ve orta formlarda nadirdir. Sekretuar diyare ve kolestaz ile ilişkili beslenme komplikasyonlarına bağlı orantısız kilo kaybı ve lineer büyüme hızında azalma erken yaşlarda daha belirgindir. Büyüme geriliği şiddetli ATP8B1 eksikliği olan çocuklarda daha belirgindir[45].	Orta zincirli trigliserit bazlı formüllerle destek faydalıdır. Yeterli kalori alımını sağlamak için nazogastrik sonda ile beslenme düşünülebilir.	Karaciğer naklinden sonra yakalama büyümesi görülmeyebilir. Bazı hastalarda boy kısalığı devam edebilir (PFİK1 hastalarında boy kısalığı için büyüme hormonu tedavisine ilişkin veri yoktur).
	<b>Kronik karaciğer hastalığı</b>	Şiddetli formda daha yaygındır. Siroz ve komplikasyonları mortalite ve morbidite ile ilişkilidir ve karaciğer nakli gerektirir. Nakil sonrası steatohepatit vericinin karaciğerinde gelişebilir ve greft yetmezliği ile sonuçlanabilir[46].	Siroz komplikasyonlarının belirtilen kılavuzlara dayalı yönetimi.	Sirozlu hastalarda karaciğer nakli düşünülmelidir.



# Ekstrahepatik Tutulum

<b>Diyare</b>	Şiddetli formda yaygındır. Hafif ve orta formlarda nadirdir. PFİK1'deki sekretuar diyare, pankreatik yetmezlik ve terminal ileumda bozulmuş ATP8B1 fonksiyonu ile ilişkili olabilir. Diyare, karaciğer naklinden sonra bazı hastalarda devam etme ve hatta kötüleşme eğilimindedir[4].	Klonidin ve safra asidi şelatörlerinin (Kolestiramin) nakilden sonra diyareyi azalttığını bildirilmiştir.	Cerrahi biliyer diversiyon, nakil sonrası görülen diyare ve steatohepatiti azaltabilir. Nakil sırasındaki cerrahi diversiyon düşünülebilir.
<b>Sensörinöral işitme kaybı</b>	Hafif, orta ve şiddetli formlarda yaygındır. Geç ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde belirgindir. Zamanla ilerleyebilir.	Asemptomatik olsa bile tüm hastalar odyogram ile taranmalı ve rutin olarak odyologlar tarafından takip edilmelidir.	-
<b>Pankreatit/pankreas ekzokrin yetmezliği</b>	Hafif, orta ve şiddetli formlarda nadirdir. Yüksek amilaz, lipaz ve fekal yağ içeriği olan hastalarda düşünülmelidir[4].	Akut pankreatit epizodunun medikal tedavisi. Ekzokrin pankreas yetmezliği belirgin ise pankreatik enzim desteği düşünülmelidir.	-
<b>PTH direnci</b>	Nadir. ATP8B1'deki bileşik heterozigot (C1208A/nt 2373insT) ve missense bileşik heterozigot mutasyonlarına bağlı PFİK1 ve BRİK1 fenotipleri olan iki hastada paratiroid hormonu (PTH) direnci nedeniyle epizodik hipokalsemi bildirilmiştir. Psödohipoparatiroidizm tip II (PHP-II) nedeniyle kolestaz epizodu sırasında idrar kalsiyum atılımının arttığı bildirilmiştir.	Nadir. PFİK1 hastaları için kanıta dayalı yönetim yoktur.	-
<b>Nefrolitiazis/akut böbrek yetmezliği</b>	Nadir. Homozigot I661T mutasyonları olan 10 hastanın 4'ünde böbrek taşı bildirilmiştir[47]. Akut pankreatit ile birlikte akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir[48].	Nadir. PFİK1 hastaları için kanıta dayalı yönetim yoktur.	-
<b>Puberte gecikmesi</b>	Nadir. Puberte gecikmesi 2/5 hastada bildirilmiştir. Puberte gecikmesi, PFİK1 hastalarında görülen büyüme sorunları ve beslenme eksiklikleri ile ilgili olabilir[37].	Nadir. PFİK1 hastaları için kanıta dayalı yönetim yoktur.	-
<b>Tırnak distrofisi (nadir)</b>	Nadir. Distrofik tırnak değişiklikleri, Byler-benzeri familial kolestazi olan beş çocukta bildirilmiştir[30].	Nadir. PFİK1 hastaları için kanıta dayalı yönetim yoktur.	-

## 2.4 PFİK2 (BSEP eksikliği)

PFİK2, safra tuzlarını hepatositlerden kanaliküler lümene atan BSEP (bile salt export pump) proteinini kodlayan ABCB11'deki (2q24) mutasyonlardan kaynaklanır. BSEP, kanaliküler membranda primer safra asitlerini yüksek konsantrasyon gradyanlarına karşı aktif olarak taşıyan adenosin trifosfat bağlayıcı kaset (ABC) ve P-glikoprotein/çoklu ilaç direnci (MDR) ailesinin bir üyesidir[49]. BSEP eksikliği bozulmuş kanaliküler sekresyona, hepatositlerde toksik safra tuzlarının birikmesine ve karaciğer hasarına yol açar. BSEP'in rezidüel ekspresyonu hastalık şiddeti ile ilişkilidir; BSEP ekspresyonu az olan hastalar, erken çocukluk döneminde ciddi PFİK fenotipi gösterme eğilimindedir. Hastalar tipik olarak sarılık ve kaşıntı ile başvururlar. Laboratuvar testlerinde belirgin hipertransaminazemi, yüksek serum safra asidi düzeyleri, yağda çözünen vitamin eksiklikleri ve normal GGT seviyeleri görülür. BSEP ekspresyonu, ciddi vakaların yaklaşık %90'ında anormal veya yoktur. Karaciğer biyopsisinde dev hücre transformasyonu ve hücre içi kolestaz görülür[50]. İmmünohistokimyasal çalışmalarda kanaliküler BSEP boyanması az veya tamamen yoktur. Missense varyantları olan hastalarda rezidüel BSEP boyanması bildirilmiştir[51].

ABCB11 genindeki insersiyon, delesyon, splice varyantı ve nonsense mutasyonlar, hepatositin kanaliküler membranında BSEP ekspresyonunu belirgin ölçüde etkileyip ağır fenotip ile sonuçlanır. BSEP eksikliği, protein, mRNA seviyeleri veya her ikisindeki primer defektlerle ilişkilidir. Amino asit değişikliğine neden olduğu tahmin edilen missense mutasyonlar, protein katlanma defektleri ve proteinin kanaliküler membranda yanlış lokalizasyonuna neden olabilir. ABCB11'deki missense mutasyonlar ve tek nükleotid polimorfizmleri anormal pre-mRNA splicing ve düşük mRNA seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir[52]. Missense mutasyonlar, protein trafiği, işlevi veya yapısını değiştirebilir. Missense varyantlara bağlı fonksiyonel BSEP eksikliği olan hastalarda rezidüel BSEP ekspresyonu saptanabilir[51].

Kanaliküler membrandaki BSEP ekspresyonu, ABCB11 mutasyonlarının fenotipik spektrumu (PFİK2, BRİK2 ve ICP) ile doğrudan ilişkilidir[53, 54]. BSEP eksikliğinin daha hafif formları (BRİK2), daha az korunmuş bölgelerdeki (Walker A/B motifleri ve ABC imzası) missense mutasyonlar ile ilişkilendirilmiştir[50]. ABCB11'deki heterozigot mutasyonlar, gebeliğin intrahepatik kolestazı (ICP) [55] ve ilaca bağlı kolestaz [56] ile ilişkilendirilmiştir. Geçici yenidoğan kolestazı 2. kromozomun uzun kolunda küçük heterozigot delesyonu (46, XX, del(2)(q24.2q31.3)) olan bir bebekte bildirilmiştir[57].

Erişkin dönemde klinik bulgu veren bazı hastalarda ABCB11 geninde biallelik mutasyonlar bildirilmiştir. Avrupada ICP vakalarının %1'inde ABCB11 varyasyonu bildirilmiştir. V444A polimorfizmi, gebeliğin intrahepatik kolestazi ile ilişkilendirilmiştir [58]. ABCB11 geni E297G ve D482G varyantları, BSEP proteininin trafiğinin bozulmasına neden olup daha iyi klinik ve tedavi sonuçları[59, 60] ve daha uzun süreli nativ (yerli) karaciğer sağkalımı ile ilişkilendirilmiştir[61].

Farmakoterapi, ciddi BSEP eksikliği vakalarında genellikle etkili değildir. Rezidüel protein aktivitesi olan hastaların bir kısmı parsiyel eksternal biliyer diversiyondan (PEBD) fayda görebilir[37].BSEP eksikliği birkaç yıl içinde karaciğer nakli gerektiren son dönem karaciğer hastalığına ilerler. Hepatoselüler karsinom (HSK), PFİK2 hastalarının yaklaşık %15'inde bildirilmiştir. Klinik olarak ve eksplant karaciğerde saptanan hepatosellüler karsinom, hayatın ilk 5 yılında rapor edilmiştir[62].

PFİK2 hastalarında karaciğer nakli sonuçları ve prognozu iyidir. Proteinin hücre dışı halkasına karşı allo-reaktif antikorların gelişmesine bağlı olarak karaciğer naklinden sonra hastalarda PFİK2 rekürrensi (anti-BSEP sendromu) bildirilmiştir. Anti-BESP sendromu yönetimi konvansiyonel immünsüpresyona yanıt vermeyen olgularda zordur[63-65]. Bu hastalarda konvansiyonel immünosüpresif rejimlere (plazmaferez, İVİG, steroid) yanıt alınmayan hastalarda B hücre deplesyonu (rituksimab) tedavisi yararlıdır[66]. Daha önce bahsedilen tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen ve son dönem karaciğer hastalığına ilerleyen dirençli olgularda yeniden karaciğer nakli yapılırsa da aynı şekilde rekürrens tablosu ile karşılaşılabilir.

#### **2.4.1 Ayrııcı Tanı**

Hem PFİK1 hem de PFİK2, başvuru sırasında düşük GGT'li kolestaz ile karakterizedir. Pawlikowska ve ark. [45] şiddetli BSEP ve FIC1 eksiklikleri arasındaki prezentasyon ve progresyondaki farklılıkları incelemiştir. Çalışmadaki PFİK1 hastalarının %85'i, D482G varyantı olan PFİK2 hastalarının %67'si ve D482G olmayan PFİK2 hastalarının %71'i üç ayıktan önce başvurmuştur. Ortanca başlangıç yaşı her iki grup arasında benzer olmasına rağmen, PFİK1 hastaları PFİK2 hastalarına kıyasla daha erken başvurmuştur. D482G varyantı olan PFİK2 hastalarında sarılık, PFİK1 ve diğer PFİK2 hastalarına kıyasla daha az sıklıkta görülmüştür. İshal, PFİK1 hastalarında daha sık görülmüştür. Hastaların %9'unda (12/145) yağda çözünen vitamin eksikliklerinin (koagülopati, raşitizm, nöbetler) klinik belirtileri bildirilmiştir[45].

Serum aminotransaminazları ve safra asitleri PFİK2 hastalarında daha yüksekken serum alkalen fosfataz seviyeleri PFİK1 hastalarında daha yüksek ve albümin düzeyleri daha düşüktür. ALT ve AST seviyeleri, başvuru sırasında PFİK1'i PFİK2'den ayırmada en güçlü prediktif değere sahiptir[45]. **Tablo 2.7** şiddetli FIC1 ve BSEP eksiklikleri arasındaki farkları özetlemektedir.

<b>Parametre</b>	<b>FIC1 eksikliği</b>	<b>BSEP eksikliği</b>
Serum aminotransaminazlar	↑	↑↑
Serum safra asitleri	↑	↑↑
Serum alkalen fosfataz	↑↑	↑
Serum albümin	↓↓	↓
Serum kolesterol	↑	↑↑
Beyaz küre hücre sayısı	↑	↑↑
Karaciğer biyopsisinde dev hücre/ çok çekirdekli hücre	+	+++
Safra taşı	-	+
Hepatosellüler karsinom (HSK)	-	+
Portal hipertansiyon	+	++
Diyare	+++	+
Pankreas hastalığı (akut pankreatit, ekzokrin pankreas yetmezliği)	+++	+
Raşitizm	+++	+
Pnömoni	+++	+
Anormal ter testi sonuçları	+++	+
Sensörinöral işitme kaybı	+	-
Gelişim geriliği	++	+
Büyüme geriliği	++	+

#### 2.4.2 Hepatobiliyer kanserler

PFİK2 hastaları hepatobiliyer maligniteler geliştirme açısından yüksek riske sahiptir. PFİK2 hastalarında bildirilen hepatobiliyer malignite (hepatosellüler karsinom, pankreatik adenokarsinom ve kolanjiokarsinom) insidansı yaklaşık %15'tir[62]. BSEP hastalarında hepatosellüler karsinomun genom profilinde ErbB, PI3K/Akt ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yollarının bileşenlerinde büyük miktarda edinilmiş gen amplifikasyonu saptanmıştır. BSEP eksikliğinde karaciğer karsinogenezinin altında yatan moleküler mekanizmalar, Mdr2-knockout farelerdeki karsinogenez mekanizmalarına benzer[67]. Kolestaza sekonder kronik karaciğer inflamasyonu, karsinogenezin geç aşamalarında MAPK sinyal yolağında ve JNK düzenleyicilerinde büyük gen amplifikasyonunu ve yeniden düzenlenmelerini artırır[68].

BSEP eksikliği olan hastalar, özellikle iki protein truncated (kısaltıcı) mutasyonu taşıyanlar, hepatobilyer malignite açısından yakından izlenmelidir. Erken yaşta karaciğer nakli, hepatobilyer malignite gelişme olasılığını azaltabilir; bu nedenle, PFİK2 hastalarında gerçek hepatobilyer malignite insidansı bildirilenden daha yüksek olabilir[45]. Hepatobilyer malignite için yakın izlem, PFİK2 hastalarının bakımı sırasında rutin bir uygulama olarak uygulanmalıdır.

## 2.5 PFİK3 (MDR3 eksikliği)

ABCB4, ATP bağlayan kaset (ABC) taşıyıcı ailesinin bir üyesi olan ve fosfatidilkolin'i kanaliküler membranın sitoplazmik yaprakçığından ekzoplazmik yaprakçığına taşıyan MDR3 proteinini kodlar. MDR3, karaciğerde hepatositlerin apikal membranında sınırlı olarak ifade edilir. MDR3, primer safrada misel oluşturmak için safra tuzları tarafından ekstrakte edilen fosfolipidleri ve fosfatidilkolin'i kanaliküler lümene taşır. Fosfatidilkolin miselleri, safra kanalı epitel hücrelerini deterjan safra tuzlarının toksisitesinden korur. MDR3 eksikliği, bozulmuş misel oluşumu, misel dışında kalan deterjan safra tuzlarının birikmesi, kolesterol kristalizasyonu ve safra taşı oluşumu ile sonuçlanır[69, 70]. MDR3 eksikliği, primer olarak hepatositlerde safra tuzlarının birikmesine neden olan bir hepatoselüler kolestatik durum değildir; safra ağacı içindeki deterjan ve hidrofobik safra tuzlarının neden olduğu primer biliyer hasar ile ilişkilidir[71].

PFİK3 hastalarındaki histopatolojik patern *Abcb4* knockout (KO) fare modeline benzer. *Abcb4* knockout farelerinin safraya fosfatidilkolin salgılaması anormaldir. Fosfatidilkolin kolesterolün çözünürlüğü gerekli olduğundan bu durum kolesterolün biliyer atılımının azalmasına neden olabilir. *Abcb4* KO fareleri, progresif inflamasyon ve hepatoselüler karsinoma dönüşen nodül oluşumu ile 4 ila 6 aylıkken erken karaciğer hastalığı gösterir[72, 73].

MDR3 eksikliği neonatal kolestazdan erişkin dönemde siroza kadar değişen geniş fenotipik spektrumlu bir hastalıktır. MDR3 eksikliği, yüksek GGT düzeyleri ile karakterize edilen kronik progresif kolestaz (PFİK3) ile sonuçlanır[72]. PFİK3'lü hastalar tipik olarak sarılık, şiddetli kaşıntı, hepatosplenomegali, portal hipertansiyon belirtileri ve büyüme geriliği ile başvururlar. Şiddetli vakalarda yağda çözünen vitamin eksikliklerinin klinik belirtileri (tekrarlayan epistaksis episodları, ekimoza yatkınlık, kırıklar ve iskelet deformiteleri) görülür. PFİK3 hastalarında ekstrahepatik belirtiler bildirilmemiştir. PFİK3 hastalarına yanlılıkla biliyer atrezi, Alagille sendromu veya otoimmün hepatit-sklerozan kolanjit, neonatal sklerozan kolanjit gibi diğer kronik kolestatik bozuklukların tanısı konulabilir. Uzamış kolestazı olan PFİK3 hastalarında karaciğer biyopsisinde belirgin pan-lobüler bakır birikimi ve, karaciğer doku bakırı yüksekliği ve idrarda bakır atılımında artış görülebilir; bu nedenle PFİK3 yanlılıkla Wilson hastalığı olarak teşhis edilebilir[74].

Biyokimyasal testlerde transaminaz yüksekliği, konjuge hiperbilirubinemi, yüksek GGT ve ALP, normal kolesterol düzeyleri saptanır. Hastalarda serum primer safra asitlerinin

konsantrasyonu yüksek olmasına rağmen serum safra asitleri konsantrasyonu normaldir. Karaciğer biyopsisinde portal inflamatuvar infiltrasyon, belirgin peri-portal duktüler reaksiyon ve fibrozis saptanır. Progresif vakalarda biliyer tip siroz, dev hücre transformasyonu, hepatokanaliküler kolestaz ve lobüler düzensizlik görülür. Bazen safra kanallarında kolesterol kristalleri görülebilir. Bazı vakalar kronik kolanjiyopati bulguları gösterebilir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda kanaliküler MDR3 ekspresyonu erken başlangıçlı hastalığı olan vakalarda az veya tamamen yoktur[75].

ABCB4 genotipi ile fenotipik şiddet arasında bir korelasyon vardır. **Tablo (2.8)** ABCB4 varyantlarının önerilen işlevsel sınıflandırmasını özetlemektedir[76]. Homozigot mutasyonlar şiddetli PFİK3 fenotipi ile ilişkilendirilirken, birleşik heterozigot varyantlar daha az şiddetli formlarla ilişkilidir. Şiddetli genotipler, azalmış ABCB4 ekspresyonu, ursodeoksikolik asit tedavisine yanıtızlık ve yaşamın ilk yirmi yılında son dönem karaciğer hastalığına progresyon ile ilişkilendirilmiştir. Daha hafif genotipler, hafif hastalık fenotipi ve bazen asemptomatik seyir ile ilişkilendirilmiştir. Karaciğer biyopsisinde immünohistokimyasal MDR3 tespiti, genetik test için adayları belirlemek için bir tanı aracı olarak kullanılabilir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda MDR3 ekspresyonunun olmaması tipik olarak ağır hastalığı olan vakalarda görülür. Patojenik mutasyonlar MDR3'ün kanaliküler membrana trafiğini etkilemeden fosfatidilkolin taşıma aktivitesini bozabilir; bu nedenle, ağır hastalarda orta düzeyde MDR3 ekspresyonu saptanabilir[77].

<b>Tablo 2.8</b> ABCB4'teki varyantların sınıflandırılması	
<b>Sınıf I</b>	Nonsense mutasyonlar
<b>Sınıf II</b>	MDR3 matürasyonu etkileyen missense mutasyonlar
<b>Sınıf III</b>	MDR3 aktivitesini etkileyen missense mutasyonlar
<b>Sınıf IV</b>	MDR3 stabilitesini etkileyen missense mutasyonlar
<b>Sınıf V</b>	MDR3 ekspresyonu veya fonksiyonu üzerinde tanımlanabilir etkisi olmayan varyasyonlar

Ursodeoksikolik asit (UDKA), PFİK3 hastalarında klinik semptomları ve karaciğer fonksiyonlarını iyileştirilmesinde etkin olup başlıca tedavi yöntemidir. UDKA'nın etkisi safrada hidrofilik safra asitlerin artışına bağlanabilir. Jacquemin ve ark. [78] PFİK3 hastalarının %46'sının UDKA tedavisine tamamen, %31'inin ise kısmen yanıt verdiğini bildirmiştir. UDKA tedavisine yanıt vermeyen hastalarda kanaliküler membranda ABCB4 ekspresyonu (nonsense varyantlar) ve safrada fosfatidilkolinin olmadığını göstermiştir. Missense varyantlara bağlı rezidüel ABCB4 ekspresyonu ve fosfatidilkolin atılımı olan hastaların UDKA tedavisine yanıt verdiği gösterilmiştir[79]. PFİK1 ve PFİK2'nin aksine, PFİK3 hastalarında parsiyel biliyer

diversiyon önerilmemektedir. UDKA ve ikinci sıra farmakolojik ajanlar (rifampisin ve fenobarbital) kombinasyonunun başarısızlığı, karaciğer hastalığının ilerlemesi ve karaciğer nakli ihtiyacı ile sonuçlanır. Hastaların çoğuna yaşamın ilk on yılında karaciğer nakli gerekir[77]. Heterozigot vericilerden yapılan karaciğer nakli, alıcılarda uzun dönemde olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmemiştir[80].

ABCB4 varyantları ile ilişkili kolelitiazisli hastalarda tipik olarak genç yaşta (<40 yaş) ve kolesistektomiye rağmen kolesterol safra taşları, tekrarlayan biliyer semptomlar ve intrahepatik mikrolitiazis ile karakterize olan düşük fosfolipidli kolelitiazis sendromu (LPAC) tanımlanmıştır. LPAC'li hastalar ayrıca inatçı kolanjit ile birlikte intrahepatik kahverengi pigment taşları ile başvururlar. ABCB4 varyantları ayrıca, üçüncü trimesterde kaşıntı, yüksek serum safra asitleri ve nadiren sarılık ve steatore ile karakterize olan gebeliğin intrahepatik kolestazi (ICP) ile ilişkilendirilmiştir. ICP'in doğumdan sonra kendiliğinden düzelmesine ve anne için iyi seyirli olmasına rağmen, erken doğum ve fetal distres riskini artırır. ABCB4 varyantları, yetişkin hastalarda hepatoselüler karsinom, kolanjiokarsinom ve safra kesesi karsinomu ile ilişkilendirilmiştir[81]. ABCB4 mutasyonlarına bağlı malign fokal lezyonlar bildirilmiştir; bu nedenle, PFIK3 hastaları PFIK2 hastalarında olduğu gibi hepatobilier maligniteler açısından yakından takip edilmelidir[77]. **Tablo 2.9** ABCB4 varyantları ile ilişkili klinik fenotipleri özetlemektedir[70, 72, 82-86].



**Tablo 2.9 MDR3 eksikliği ile ilişkili klinik fenotipler**

<b>Progresif familyal intrahepatik kolestaz tip 3 (PFİK3)</b>	Yüksek GGT düzeyleri ile seyreden progresif kolestazdır. Hastalar tipik olarak sarılık, hafif kaşıntı, hepatosplenomegali ve akolik dışkı ile başvururlar. PFİK1 ve 2'ye kıyasla geç başlangıçlı ve siroza ve son dönem karaciğer hastalığına daha yavaş ilerler. Homozigot protein kısaltıcı mutasyonlar, homozigot ve heterozigot missense mutasyonlara kıyasla erken başlangıçlı hastalıkla ilişkilidir.
<b>Kolelitiyazis/ Düşük fosfolipitli kolelitiyazis sendromu (LPAC)</b>	Safrada azalmış fosfolipid sekresyonu, kolesterol kristalizasyonunu ve kolesterol taşı oluşumunu artırır. Tekrarlayan intrahepatik mikrolitiyazis. Kolesistektomiye rağmen biliyer sistemde taş oluşumu <40 yıl başlar.
<b>Gebeliğin intrahepatik kolestazı (ICP)</b>	Üçüncü trimesterde kaşıntı ve ara sıra sarılık (% 10) ile karakterizedir. Hastalarda GGT ve serum safra asidi seviyeleri yüksek. Heterozigot ABCB4 varyantları (düşük ABCB4 aktivitesi) ICP gelişimi için predispozan bir faktör olabilir. Gebelik stresi, hormonal faktörler ve çevresel faktörler nedeniyle hastalar semptomatik hale gelir. Doğumdan sonra kendiliğinden düzelir. ICP prematürite, ölü doğum ve fetal distres ile ilişkilidir.
<b>Kronik kolanjiyopati</b>	Tekrarlayan intrahepatik kahverengi pigment taşları ve inatçı kolanjit atakları. Biyopside safra kanallarının fibröz obliterasyonu, biliyer fibrozis/siroz ve duktopeni gibi histopatolojik bulgular bildirilmiştir.
<b>Erişkin biliyer fibrozis/siroz</b>	Transaminaz yüksekliği ve karaciğer fibrozu veya sirozu ile seyreden ve nedeni bilinmeyen kronik karaciğer hastalığı.
<b>İlaça bağlı karaciğer hasarı (DILI)</b>	Ağır olarak kolestatik hasar paterni (karaciğer fonksiyon testlerin anormalliği, sub-ikterus). İlaç kesildikten sonra düzelir. ICP öyküsü olan kadın hastalar daha yatkındır.
<b>Geçici yenidoğan kolestazı (TNC)</b>	Spontan rezolüsyon gösteren neonatal kolestaz.
<b>Parenteral nütrisyonla bağlı karaciğer hastalığı (PNALD)</b>	Yenidoğan döneminde şiddetli ve değişken başlangıçlı formlar ile karakterizedir. Sarılık, safra çamuru, kolelitiyazis, hepatosteatoz, kolestaz, karaciğer fibrozu veya siroz ile karakterizedir.

## 2.6 PFİK4 (TJP2 eksikliği)

TJP2 geni (9q21), hepatositler arasındaki sıkı bağlantı komplekslerinin bütünlüğünü koruyan sıkı bağlantı proteini 2'yi (TJP2) kodlar. TJP2 geni ilk defa 1991 yılında tanımlanmıştır. Zona occludens-2 olarak da bilinen TJP2, integral sıkı bağlantı proteinleri (klaudinler) ve aktin hücre iskeleti arasında bir bağlantıyı oluşturulmasında görevlidir. Hastalar tipik olarak sarılık ve kaşıntı ile başvurur. GGT düzeyleri normal veya hafif yükselmiş olabilir. TJP2 mutasyonları, klaudin-1'in apikal membranda yerleşiminin bozulmasına ve parankimde azalmış klaudin-1 ifadesine neden olur. TJP2 eksikliğinde sıkı bağlantıların bütünlüğünün bozulması ve safra asitlerinin paraselüler boşluktan karaciğer parankimine sızması karaciğer hasarı ile sonuçlanır[87]. Klaudin-1 mutasyonları daha önce iktiyozis ve neonatal sklerozan kolanjit ile karakterize olan bir sendromla (NISCH sendromu) ilişkilendirilmiştir[88].

TJP2'deki missense mutasyonlara bağlı ailesel hiperkolanemili (FHC) daha önce Amiş toplumunda tanımlanmıştır. Hastalar, belirgin karaciğer hastalığı olmaksızın kaşıntı ve yüksek serum safra asidi düzeyleri ile başvurur. Homozigot TJP2 varyantları olan bazı hastalarda normal serum safra asidi düzeyleri de bildirilmiştir. Hastaların fenotipleri arasındaki varyasyonlar azalmış penetrasyona ve olası oligogenik kalıtıma bağlı olabilir. TJP2 eksikliğinde nörolojik, solunumsal semptomlar ve sendromik olmayan işitme kaybı gibi ekstrahepatik tutulumlar bildirilmiştir[89]. TJP2 hastalarındaki görülen fenotipik değişkenlik, kompensatuvar mekanizmaların aktivasyonuna veya sıkı bağlantı komplekslerindeki diğer proteinlerin değişken ifadesine bağlanabilir[17]. TJP2 eksikliğinde hepatobiliyer malignitelerin (hepatoselüler karsinom ve kolanjiokarsinom) riskinde artış bildirilmiştir. TJP2 varyantları erişkin bir hastada kriptojenik siroz ile ilişkilendirilmiştir[90].

PFİK4 hastalarında İBAT inhibitörü Odevixibat tedavisi yakın zamanda 5 çocuk hastada başarı ile kullanılmıştır[91]. TJP2 eksikliği erken çocukluk döneminde hepatosellüler karsinom riskini artırır ve erken karaciğer naklini gerektirir[92]. Jagadeesh Menon ve ark. PFİK4 tanılı 4 hastada karaciğer nakli sonuçlarını bildirmiştir. Üç hastada belirgin büyüme geriliği olmasına rağmen karaciğer naklinden sonra belirgin yakalama büyümesi saptanmıştır. Hiçbir hastada ekstrahepatik belirtiler veya hastalık rekürrensi bildirilmemiştir[93].

Sambrotta ve ark.'nın bildirdiği on iki PFİK4 tanılı olgunun 9'unda (%75) karaciğer nakli yapılmıştır[87]. Zhang ve ark. 'nın çalışmasında yedi hastadaki kolestazın çoğunlukla tıbbi tedaviye yanıt verdiği ve karaciğer nakli gerekmediği bildirilmiştir[94]. Homozigot mutasyonlar protein sentezini durdurduğu için TJP2 proteinin ifadesi tamamen kaybolur[87].

Missense ve çerçeve kayması mutasyonlarında rezidüel TJP2 ifadesi nedeniyle daha hafif klinik fenotipe yol açar[94]. TJP2'deki bialellik truncated (kısaltıcı) veya splice bölge mutasyonlarına bağlı olarak protein ifadesinin tamamen kaybolduğu hastaların daha şiddetli bir fenotipe sahip oldukları gösterilmiştir. Bu mutasyonlar büyüme geriliği ile ilişkili olup, missense varyantlar normal büyüme ve tıbbi tedaviye yanıt ile ilişkilendirilmiştir.

## 2.7 Diğer PFİK'ler

### 2.7.1 FXR Eksikliği (PFİK5)

NR1H4, BSEP ve MDR3 proteinlerinin ekspresyonunu düzenleyen farnesoid X reseptörü (FXR) proteinini kodlar. İleumdaki yüksek safra asit düzeyi, karaciğerdeki fibroblast büyüme faktörü 19 (FGF19)-fibroblast büyüme faktörü reseptörü 4 (FGFR4)- $\beta$  Klotho kompleks yolağını aktive ederek FXR ekspresyonunu indükler[95]. FXR eksikliği hastaları tipik olarak yenidoğan döneminde normal GGT'li kolestaz ve K vitamininden bağımsız koagülopati ile başvururlar. FXR eksikliği, K vitamini tedavisine yanıt vermeyen erken başlangıçlı koagülopati ile ilişkilendirilmiştir. FXR eksikliği olan hastalarda görülen koagülopati, FXR tarafından indüklenen fibrinojen ve kininojen genlerinin ekspresyonunun azalmasından kaynaklı olabilir[96]. Biyokimyasal testlerde hiperbilirubinemi, normal transaminazlar, yüksek AFP düzeyleri ve K vitamininden bağımsız koagülopati görülür. İmmünohistokimyasal boyama ile kanaliküler membranda BSEP ekspresyonu genellikle saptanamaz. Karaciğer biyopsisinde intralobüler kolestaz, duktüler reaksiyon, hepatosit balonlaşması, fibrozis, mikronodüler siroz ve dev hücre transformasyonu görülür[96]. Hastalar hızla kötüleşen koagülopati ve hiperammonemi ile son dönem karaciğer yetmezliğine ilerler. Kaşıntı tedavisinde UDKA, rifampisin, İBAT inhibitörleri ve FXR agonistleri (obetikolik asit) kullanılır[95]. Karaciğer nakli birkaç vakada bildirilmiştir. Karaciğer nakli küratif olmasına rağmen, karaciğer naklinden sonra iki vakada greft hepatosteatozu bildirilmiştir[97].

### 2.7.2 MYO5B Eksikliği (PFİK6)

MYO5B geni, epitel hücrelerinin polarizasyonu ve BSEP proteininin kanaliküler lokalizasyonu için gerekli olan, aktin ile ilişkili moleküler motor proteini MYO5B'yi kodlar. MYO5B/RAB11A'nın endozomal geri dönüşümünün bozulması, BSEP'in yanlış lokalizasyonuna neden olur. MYO5B mutasyonları, ömür boyu total parenteral beslenme (TPN) gerektiren diyare ve malabsorpsiyon ile karakterize olan mikrovillus inklüzyon hastalığı (MVID) ile ilişkilendirilmiştir[95]. MVID hastalarındaki kolestaz uzun süreli TPN kullanımına bağlanmıştır. Ancak daha sonra MYO5B eksikliği hastalarında izole karaciğer tutulumu bildirilmiştir. MYO5B mutasyonları, çocuklarda düşük GGT'li kolestaz ile ilişkilendirilmiştir[98]. Bu hastalar tipik olarak sarılık, kaşıntı ve hepatomegali ile başvururlar. Bazı hastalarda ekstrahepatik belirtiler, boy kısalığı ve nörolojik bulgular bildirilmiştir. Laboratuvar testlerinde düşük-normal GGT düzeyleri, hafif transaminaz yüksekliği ve yüksek serum safra asitleri düzeyleri görülür. Karaciğer biyopsisinde dev hücre transformasyonu,

lobüler ve portal fibrozis görülür. İmmünohistokimyasal boyamada BSEP ve MDR3 proteinlerinin bozulmuş kanaliküler lokalizasyonu saptanmıştır[99].

İlimli mutasyonlar, enterositler üzerinde önemli etkisi olmayan kanaliküler taşıma defektleri ile ilişkilendirilirken, şiddetli mutasyonlar hem hepatositlerde hem de enterositlerde defektlere yol açar. Enterosit hasarına bağlı olarak safra tuzlarının enterohepatik dolaşımının bozulması, ciddi genotipi olan hastalarda kolestatik semptomları iyileştirebilir[100]. Kaşıntı tedavisi için UDKA, rifampisin ve kolestiramin kullanılır. Medikal tedavi başarısız kaldığında parsiyel eksternal biliyer diversiyon yararlı olabilir. Karaciğer nakli, inatçı kaşıntı ve son dönem karaciğer hastalığı olan hastalarda endikedir. Karaciğer naklinden sonra kolestaz tekrar oluşabilir. Nakil tipi kararı (izole karaciğer nakli veya kombine karaciğer-ince bağırsak nakli) vaka bazında değerlendirilmelidir[99].

### **2.7.3 USP53 Eksikliği (PFİK7)**

Ubikuitin spesifik peptidaz 53 (USP53), TJP2 ile etkileşerek sıkı bağlantıların bütünlüğünü korur. Bi-alelik USP53 mutasyonları, değişken başlangıçlı kolestaz, hipokalsemi ve işitme kaybı ile ilişkilendirilmiştir. USP53 mutasyonları, azalmış TJP2 ve klaudin1 ekspresyonuna neden olur. Hastalar tipik olarak, UDKA, rifampisin ve kolestiramin tedavisine yanıt veren sarılık ve kaşıntı ile başvururlar. Laboratuvar testlerinde düşük GGT düzeyleri, transaminaz yüksekliği ve yüksek ALP düzeyleri görülür. Karaciğer biyopsisinde lobüler düzensizlik, hepatoselüler ve kanaliküler kolestaz, portal fibrozis, duktüler proliferasyon, rozet oluşumu ve dev hücre oluşumu görülür. Karaciğer nakli, USP53 eksikliği ve inatçı kaşıntısı olan bir çocukta bildirilmiştir[101, 102].

### **2.7.4 Diğer PFİK'ler**

Progresif familiyal intrahepatik kolestaz fenotipi, lipolizin uyardığı lipoprotein reseptörü (LSR) ve WD tekrar bölgesi 83 karşı zincir (WDR83OS) mutasyonlarına bağlı bildirilmiştir[103]. LSR eksikliği, belirgin nörolojik belirtiler ve boy kısalığı ile birlikte seyreden kolestaz ile karakterizedir. WDR83OS eksikliği kolestaz, dismorfik yüz özellikleri, mikrosefali ve genital anormalliklerle ilişkilendirilmiştir[101]. KIF12 (PFİK8) mutasyonları 2019'da tanımlanmış olup, bilier atrezi veya neonatal sklerozan kolanjit ile karışabilen klinik-laboratuvarı oluşturan bulgular ve yüksek GGT'li kolestaz ile seyreder. KIF12 mutasyonları MRP2 trafiğinin bozulması sonucunda hücre polaritesi kaybı ile sonuçlanır[104]. ZFYVE19 mutasyonları ise yüksek GGT'li kolestaz ve siliyopati ile ilişkilendirilmiş ve PFİK9 olarak adlandırılmıştır[105].

Yakın zamanda tanımlanmış PFİK tiplerinin patofizyolojisi ve klinik seyri hakkında bilgi eksikliği olup gelecek çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

## 2.8 Progresif Familiyal İntrahepatik Kolestazın Medikal Tedavisi

### 2.8.1 Semptomatik tedavi

Kolestazlı çocukların tıbbi yönetimi, kaşıntı tedavisi, yağda çözünen vitaminlerin desteği ve yeterli kalori alımının sağlanmasına dayanır. Kolestatik kaşıntı yönetimi PFİK hastalarında zordur ve bazı hastalarda sorun çözülemez. Tablo 4, kolestatik kaşıntı için kullanılan tedavi yöntemlerini özetlemektedir[106].

<b>Tedavi</b>	<b>Özellikler</b>
<b>Ursodeoksikolik asit (UDKA)</b>	Safra akışını arttıran ve safra toksisitesini azaltan koleretik ve antipruritik bir ajandır.
<b>Safra asidi bağlayan reçineler (kolestiramin)</b>	Distal ileumda safra asitlerinin geri alımını azaltır ve dışkı ile safra asitlerinin atılımını artırır. Kaşıntıyı azaltır. Bağlanacak safra asitleri olmadığı için PFİK, Alagille sendromu veya biliyer atrezide faydasız olabilir. Yağ malabsorpsiyonunu ve yağda çözünen vitamin eksikliklerine yol açabilir.
<b>Antihistaminikler (Hidroksizin)</b>	Kolestazlı çocuklarda kaşıntının geleneksel tedavisidir. Kolestatik çocuklarda kaşıntı tamamen histaminerjik kökenli olmadığı için kaşıntı yönetiminde etkisi sınırlıdır.
<b>Rifampisin</b>	İkinci basamak antipuritik ajan. Ekstrahepatik kolestaz, primer biliyer kolanjit (PBK) ve gebeliğin intrahepatik kolestazı (ICP) vakalarında etkilidir. Etki mekanizması kesin olarak bilinmiyor. Nükleer pregnan X reseptörünü aktive ederek safra asitlerini daha hidrofilik hale getirir veya ototaksin inhibisyonu yoluyla etki edebilir. Yan etkileri mide bulantısı, iştahsızlık ve hepatiti içerir.
<b>Opioid antagonistleri (Naltrekson)</b>	Bazı kolestatik hastalarda yanıt bildirilmiştir. Kolestatik hastalar, opioid antagonistlerine başladıktan sonra opioid yoksunluk semptomları gösterebilir. Opioid antagonistlerine potansiyel tolerans gelişebilir ve tedavi etkinliği azalabilir. Ekstrahepatik kolestaz hastalarında faydası düşükken intrahepatik kolestaz hastalarında daha iyi terapötik etki gösterir. Rifampisin tedavisine yanıt vermeyen hastalarda düşünülebilir.
<b>Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (Sertralin)</b>	Yetişkinlerde dördüncü basamak antipuritik ajandır. Dirençli vakalarda kaşıntıyı hafifletir. PFİK ve Alagille sendromlu çocuklarda kaşıntıya yönelik sertalin tedavisinin kullanıldığı bildirilmiştir. Potansiyel yan etkileri ajitasyon, kusma ve cilt reaksiyonunu içerir.
<b>İleal safra asidi taşıyıcı (IBAT) inhibitörleri (Maralixibat, Odevixibat)</b>	Enterohepatik sirkülasyonu kesintiye uğratan ve safra asidi havuzunu azaltan FDA onaylı ajanlardır. Alagille sendromu ve PFİK'li çocuklarda serum safra asitleri düzeylerini ve kaşıntı şiddetini azalttığı gösterilmiştir.

## 2.8.2 Hastalığa özgün tedavi yöntemleri

### Farmakolojik şaperon tedavisi

Moleküler ve kimyasal şaperonlar, protein katlanma defektlerini stabilize etmeyi ve düzeltmeyi sağlayan bileşiklerdir. Protein katlanma bozuklukları çeşitli genetik hastalıklarla bağlantılıdır. Yanlış katlanmış proteinler sitozolde birikir ve hücre içi taşıma mekanizmaları ile taşınamaz, sonuç olarak etki bölgesindeki aktif proteinlerin miktarı azalır. Gonzalez ve ark. PFİK2'li bir çocukta 4-fenil bütirik asit (4-PB) tedavisi ile bir vakada serum safra asidi düzeylerini azaltarak kaşıntıda azalma ve karaciğer fonksiyon testlerinde iyileşme bildirmiştir[107]. Ancak 4-BP ve sitokrom P450 arasındaki potansiyel etkileşime bağlı olarak 4-PB tedavisinden sonra fenilasetat hepatotoksitesinin rapor edilmiş olması da dikkat çekicidir[108]. Van der Woerd ve ark. ise CFTR düzelticilerin in vitro FIC1 trafiğini düzelttiğini bildirmiştir[109].

### Gen Tedavisi

Viral vektörler ve anlamsız gen susturma (nonsense suppression) tedavileri PFİK tedavisinde ana yaklaşımları oluşturur. Viral vektörler kullanılarak MDR3 ekspresyonunun düzeltilmesi daha önce PFİK3 fare modellerinde rapor edilmiştir[110-112]. Anlamsız gen susturma (nonsense suppression) tedavi yaklaşımı, anlamsız mutasyonların neden olduğu translasyon kesintisini baskılayarak proteinin translasyonu ve ekspresyonunu yeniden kazandırmaya dayanır. Amzal ve ark. [113] in vitro BSEP eksikliği modelinde aminoglikositler ve şaperon ilaçları (4-PB) ile kanaliküler BSEP ekspresyonunun arttığını ve kısmen düzeldiğini bildirmiştir.

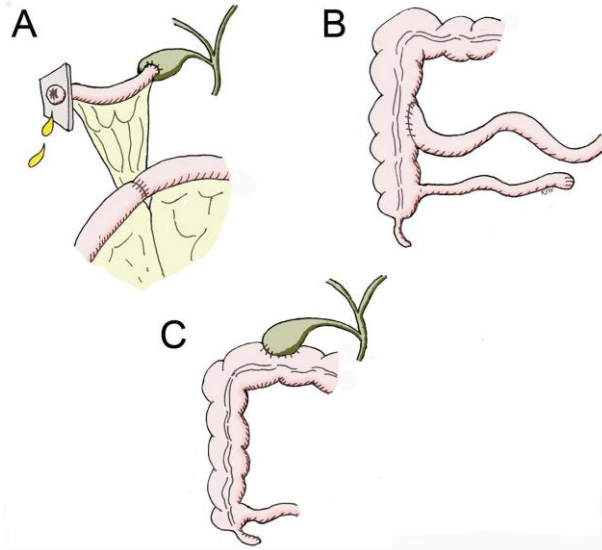
## 2.8.3 Progresif Familiyal İntrahepatik Kolestazın Cerrahi Tedavisi

### Cerrahi Biliyer Diversiyon

Tıbbi tedaviye rağmen kaşıntı yakınması devam eden ve karaciğer fonksiyonları korunmuş hastalarda safra asit havuzunu küçültmeye yönelik cerrahi yöntemler uygulanır. Uygulanan cerrahi yöntemlerden alınan sonuçlar hastalığın evresine, cerrahi tekniğe ve altta yatan genotipe bağlıdır. Parsiyel eksternal biliyer diversiyon (PEBD) tekniğinde, safra kesesi ve karın ön duvarına açılan stoma arasında bağlantı oluşturmak için serbest bir jejunal segment kullanılır[13]. PEBD'de düşük komplikasyon oranlarına rağmen, stoma ile atılan safra asitlerinin miktarı değişkendir. Aşırı safra diversiyonu, elektrolit bozukluklarına ve nütrisyonel eksikliklere neden olabilirken, kısıtlı diversiyon, tekniğin etkinliğini azaltabilir[114]. İleal bypass (İE), safra tuzlarının dışkı yoluyla atılımını artırmak için proksimal ileum-çekum

anastomozu yapılarak safra tuzların emildiği terminal ileumun bypass edilmesine dayanır. PEBD'den daha az etkili olmasına rağmen, ileal bypass, PEBD'ye alternatif bir seçenektir ve PEBD'nin teknik olarak mümkün olmadığı durumlarda düşünülmelidir[115]. **Şekil** 'de biliyer diversiyon cerrahi teknikleri gösterilmiştir.

PEBD enterohepatik sirkülasyonu kesintiye uğratıp kaşıntı ve karaciğer fonksiyonlarını iyileştirir. PFİK1 ve PFİK2 hastalarında PEBD sonrası biyokimyasal parametrelerin (bilirubin, serum safra asitleri, transaminazlar) düzeldiği bildirilmişse de, bu hastalarda PEBD sonrası kaşıntının düzelmesi subjektif görünmektedir. D482G veya E297G varyantlarına sahip PFİK2 hastaları, diğer PFİK2 varyantlarına kıyasla PEBD'ye daha iyi yanıt verirler. Cerrahi biliyer diversiyondan sonra serum safra asidi düzeylerinin 65 µmol/L'nin altına düşmesi nativ karaciğerin sağkalımının artması ile ilişkilendirilmiştir; aksine cinsiyet, genotip veya cerrahi yaşı ile biliyer diversiyon sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır[27].



**Şekil 2.3 Cerrahi biliyer diversiyon tipleri (A) parsiyel eksternal biliyer diversiyon, (B) ileal bypass ve (C) safra kesesi-kolon biliyer diversiyonu.** (Reproduced from journal of hepatology. License number: 5596161486719)[59].

### **Karaciğer Nakli**

Progresif familiyal intrahepatik kolestaz nedeniyle takip edilen hastalardaki karaciğer nakli için başlıca endikasyonlar, dekompanze son dönem karaciğer hastalığı, inatçı kaşıntı, büyüme geriliği ve hepatoselüler karsinomdur. Bu hastalarda karaciğer naklinin sonuçları olumlu olsa da, özellikle PFİK1 hastaları için karaciğer naklinin zamanlaması hala tartışmalıdır. Genotip-fenotip ilişkisine dayanarak karaciğer naklinin sonuçlarının tahmini, nakil zamanlaması ve nakil sonrası hasta takibi için kişiselleştirilmiş yönetim stratejilerinin oluşturulması üzerinde



çalışılmaktadır[13]. Genel olarak PFİK hastalarında hasta sağkalımı ve greft sağkalımı açısından olumlu sonuçlar bildirilmiştir[116]. PFİK 1, 2 ve 3 hastalarında karaciğer naklinin sonuçları hakkında geniş bir literatür varken, yeni tanımlanan PFİK varyantlarında nakil sonuçlarına ilişkin göreceli bir veri eksikliği vardır.

PFİK1, ishal, büyüme geriliği, pankreatit, işitme kaybı ve hipotiroidizm gibi ekstrahepatik belirtilerle ilişkili bir multi-sistemik hastalıktır. PFİK1 hastalarında karaciğer nakli planlanırken ekstrahepatik tutulumlar dikkate alınmalıdır. Karaciğer nakli sonrası ekstrahepatik belirtilerin devam etmesi veya kötüleşmesi nedeniyle boy kısalığı, büyüme geriliği ve büyümeyi yakalayamama PFİK1 hastalarında daha belirgindir. PFİK1 hastalarında nakil sonrası diyare ve greft steatozu ve greft kaybı bildirilmiştir[117]. İntestinal FIC1 eksikliğine bağlı PFİK1 hastalarında karaciğer nakli sonrası gelişen hepato-steatoz, bozulmuş bağırsak-karaciğer aksına bağlanabilir. Gastrointestinal disfonksiyon ve pankreas yetmezliği, nakil sonrası diyare ve büyüme geriliğine katkıda bulunabilir. Karaciğer nakli sonrası steatoz, ciddi steatohepatit, karaciğer fibrozu ve siroza ilerleyebilir. Şiddetli diyaresi olan hastalarda karaciğer nakli sonrası greft steatozu daha fazla tespit edilmiştir[118]. Donör greftin genotipi (heterozigot verici), karaciğer nakli sonrası steatoz gelişimi ile ilişkili olabilir.

Kolestiramin tedavisinin PFİK1 hastalarında diyare şiddetini ve greft steatozunu azalttığı bildirilmiştir[38]. Karaciğer naklinden sonra veya eş zamanlı olarak yapılan parsiyel eksternal biliyer diversiyon, diyare ve hepatosteatozu azaltabilirse de, uygulanması hala tartışmalıdır[119]. PFİK1 hastalarında karaciğer nakli sonrası diversiyon kararı, diversiyon sonrası bakımı, diversiyon tekniği ve zamanlamasını optimize etmek için gelecekte ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. IBAT inhibitörleri (Maralixibat ve Odevixibat), safra asitlerinin geri emilimini inhibe ederek kaşıntıyı hafifletir ve serum safra asidi düzeylerini düşürür. IBAT inhibitörleri ile farmakolojik biliyer diversiyon, PFİK1 hastalarında karaciğer nakli sonrası cerrahi biliyer diversiyona benzer bir şekilde enterohepatik sirkülasyonu kesintiye uğratarak nakil sonrası diyare ve steatozun azaltmasında faydalı olabilir[38].

PFİK1 hastalarında karaciğer naklinin etkinliği, karaciğer naklinden sonra ekstrahepatik tutulumların devam etmesi veya hatta kötüleşmesine bağlı greft kaybı, önemli mortalite ve morbidite nedeniyle hala tartışmalıdır. Karaciğer naklinin uzun vadeli sonuçlarını değerlendirmek için geniş kohortların ve çok merkezli çalışmaların bir araya getirilmesi faydalı olacaktır.

Hastalığın hızlı ilerlemesi ve artmış hepatobilier malignite riski nedeniyle PFİK2'li hastalarda erken karaciğer nakli düşünülmelidir. PFİK1'in aksine, PFİK2 primer olarak karaciğer nakli ile küratif tedavi edilebilen bir karaciğer hastalığıdır. Karaciğer naklinden sonra PFİK2 hastalarında yüksek greft sağkalım oranları ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi dahil olmak üzere olumlu sonuçlar bildirilmiştir[120]. Karaciğer naklinden önce biliyer diversiyon greft sağkalımını artırabilir. PFİK 2 ve 3 hastalarında biliyer diversiyon sonrası karaciğer nakli yapılan hastalar, yalnızca karaciğer nakli yapılan hastalara kıyasla daha iyi greft sağkalımına sahipken her iki grupta da hasta sağkalımı eşit olarak bildirilmiştir[116].

PFİK3'lü hastalarda karaciğer nakli sonuçları hakkında az çalışma olsa da yüksek greft sağkalım oranları ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Literatürde PFİK3 hastalarında karaciğer naklinden sonra sağkalım oranı %80'in üzerinde bildirilmiştir[121].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2001- Eylül 2023 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde çocukluk yaş grubunda (0-18 yaş) 321 hastaya 330 (9 re-transplantasyon) karaciğer nakli yapılmıştır. Genetik olarak progresif familial intrahepatik kolestaz (PFİK) tanısı alan 30 hasta [PFİK1 (n=5), PFİK2 (n=12), PFİK3 (n=12), PFİK4 (n=1)] çalışmaya dahil edildi. Kesin tanısı genetik analiz ile doğrulanmayan PFİK hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Dosya kayıtlarından cinsiyet, yakınmalarının başlangıç zamanı, yakınmaları, hastanemize başvuru yaşları, başvurudan karaciğer nakline kadar hastanemizde takip süresi, anne-baba akrabalığı, ailede benzer hastalık öyküsü olup olmadığı, tanı yaşları, başvuru sırasındaki fizik muayene ve eşlik eden ekstrahepatik bulguları, antropometrik ölçümleri, ağırlık ve boy SDS skorları, laboratuvar ve üst endoskopi bulguları, PELD-MELD skorları, nakil endikasyonları, karaciğer biyopsisi sonuçları, eksplant karaciğer biyopsisi sonuçları, izlemde uygulanan tıbbi ve cerrahi tedavi yöntemleri ve mutasyon tipleri kaydedildi.

Karaciğer nakli aşamasında nakil yaşı, greftin tipi (canlı vs kadavra), greftin ağırlığı, ve kullanılan cerrahi teknikler değerlendirildi. Hastaların nakilden sonra erken cerrahi komplikasyonları (kanama, hepatik arter trombozu, karın içi kompartman sendromu), girişimsel işlemleri (balon anjiyoplasti, stent konulması), yoğun bakımda kalış süresi ve immünoşüpresif ilaçlar kaydedildi. Hastaların erken-geç dönem diğer komplikasyonları (safra kaçağı, safra yolları darlığı, hepatik arter ve ven trombozu, posttransplant lenfoproliferatif hastalığı (PTLH), hepatosellüler karsinoma (HSK), enfeksiyonlar), nakil sonrası takip süreleri, sağkalım oranları, büyüme gelişme eğrileri, ve PFİK rekürrensi değerlendirildi.

Nakil sonrası büyümeyi değerlendirmek için 6. ay, 9. ay, 12. ay, 1. yıl, 2. yıl, 3. yıl, 4. yıl, 5. yıl ve 10. yıl vücut ağırlığı ve boy değerleri kaydedildi. Pediatrik veriler ÇEDD-Çözüm Uygulaması (Neyzi) kullanılarak SD (standart deviasyon) hesaplandı; boyun değerlendirilmesinde -2 SD'nin altı boy kısalığı ve vücut ağırlığının değerlendirilmesinde -2 SD'nin altı malnütrisyon olarak kabul edildi. Biyokimyasal testlerin normal değer aralıkları için hastane laboratuvar referans değerleri kullanıldı. Greftin kategorisi, greftin ağırlığının-alıcının ağırlığına oranına göre (greftin ağırlığı (gr) veya greftin hacmi (ml)/ alıcının ağırlığı (kg) x 10) hesaplandı. Greftin ağırlığının-alıcının ağırlığına oranı <1 ise küçük greft hacmi (small-for-size graft),  $\geq 1$ -<3 arası ise yeterli greft hacmi,  $\geq 3$ -<4 arası ise büyük greft hacmi ve  $\geq 4$  ise ekstra büyük greft hacmi olarak sınıflandırıldı[122].

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulunun kararı doğrultusunda proje numaralı KA22/447 olarak bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur.

### **3.1 İstatistiksel Analiz**

Çalışmada IBM SPSS Statistics Version 23 programı kullanılarak tanımlayıcı istatistikler, minimum, maksimum ve ortalama değerler tanımlandı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier testi kullanıldı. Gruplar arası sayısal ölçümlerde farklılık olup olmadığı Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılarak değerlendirildikten sonra, ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U Testi ile yapıldı ve  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde Ocak 2001- Eylül 2023 yılları arasında 321 çocuk hastaya 330 (9 re-transplantasyon) karaciğer nakli yapılmıştır. Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFİK) genetik tanısı ile karaciğer nakli yapılan 30 (%10.7) hasta [PFİK1 (n=5), PFİK2 (n=12), PFİK3 (n=12), PFİK4 (n=1)] çalışmaya dahil edildi. Hastaların 12'si (%40) kız, 18'i (%60) erkekti. Tüm PFİK2 hastalarının erkek olması tesadüf olarak değerlendirilmiştir. Yakınmaların başlangıç yaşı ortanca 4.5 (0.3-96) ay, klinik tanı yaşı ortanca 6.25 (1-95) aydır. Hastanemize başvuru sırasındaki yaşları ortalaması  $46.8 \pm 46.6$  (5.4-184.8) aydır. Başvurudan karaciğer nakline kadar merkezimizde ortanca takip süresi 4.24 (0.15-107.05) aydır. Nakil yaşı ortalaması  $60.54 \pm 48.66$  (10-189) ay, nakil sonrası izlem süresi  $78.36 \pm 69.9$  (4-229) aydır (**Tablo 4.1**).

Çalışmada anne ve baba arasında akrabalık evliliği oranı 76.7% (n=23), ailede PFİK öyküsü oranı 40% (n=12). Karaciğer nakli uygulanan 30 hastanın 7'si (%23.3) [PFİK2 (n=3), PFİK3 (n=4)] erişkin yaşa ulaşmış erişkin kliniklerine devir edildi.

**Tablo 4.1 PFİK hastalarının klinik ve demografik özellikleri**

	PFİK1 (n= 5)	PFİK2 (n= 12)	PFİK3 (n= 12)	PFİK4 (n= 1)
<b>Cinsiyet</b>				
Kız	1 (%20)	0 (%0)	8 (%66.7)	0 (%0)
Erkek	4 (%80)	12 (%100)	4 (%33.3)	1 (%100)
<b>Ailede PFİK öyküsü</b>	2 (%40)	5 (%41.7)	6 (%50)	0 (%0)
<b>Akraba evliliği</b>	5 (%100)	9 (%75)	9 (%75)	0 (%0)
<b>Sarılık</b>	5 (%100)	10 (%83.3)	10 (%83.3)	1 (%100)
<b>Kaşıntı</b>	5 (%100)	10 (%83.3)	10 (%83.3)	0 (%0)
<b>Büyüme geriliği</b>	4 (%80)	5 (%41.6)	3 (%25)	1 (%100)
<b>Total bilirubin (mg/dL)</b>	19 ± 12.87 (5.2-36.1)	15.86 ± 14.3 (4.3-50.9)	6.26 ± 5.63 (0.6-20)	39.5
<b>ALT (U/L)</b>	99 ± 83.5 (19-205)	179 ± 111.19 (50-373)	97.5 (30-672) *	43
<b>AST (U/L)</b>	123 ± 100 (42-283)	371.5 ± 228.9 (87-897)	175.4 ± 107.8 (54-423)	120
<b>GGT(U/L)</b>	26.8 ± 3.83 (24-33)	40.75 ± 18.7 (14-85)	231.3 ± 175.12 (28-583)	23
<b>AFP (ng/ml)</b>	1.62 ± 0.57 (1.2-2.6)	43.5 (1.2-4810)*	1.69 (0.8-28192)*	2337
<b>HSK yüzdesi</b>	0 (%0)	2 (%16.6)	2 (%16.6)	1 (%100)
<b>Klinik tanı yaşı/ay</b>	2,9 ± 1,74 (2-6)	4,5 ± 3,44 (1-12)	30.7 ± 29 (6.5-95)	1.5
<b>Nakil yaşı/ay</b>	47,72 ± 9,84 (38-63)	24 ± 8.33 (14-45)	106.62 ± 45.4 (52-189)	10.2
<b>Nakil sonrası ölen hasta sayısı</b>	1 (%20)	1 (%8.3)	1 (%8.3)	0 (%0)
<b>Nakil sonrası PFİK rekürrensi</b>	0 (%0)	1 (%8.3)	0 (%0)	0 (%0)
<b>Nakil sonrası takip süresi/ay</b>	92 ± 53.8 (34-142)	39.1 (4-229) *	106.62 ± 45.4 (52-189)	3.6
<b>Nakil sonrası İS</b>				
TAC	5 (%100)	12 (%100)	11 (%91.7)	0 (%0)
CSA	0 (%0)	0 (%0)	1 (%8.3)	1 (%100)
<b>Genetik allel</b>				
Homozigot	5 (%100)	10 (%83.3)	10 (%83.3)	0 (%0)
Heterozigot	0 (%0)	1 (%8.3)	2 (%16.7)	1 (%100)
Blinmiyor	0 (%0)	1 (%8.3)	0 (%0)	0 (%0)

AFT; Alfa fetoprotein, ALT; Alanin aminotransferaz, AST, Aspartat aminotransferaz, CSA; Siklosporin, HSK; Hepatosellüler karsinom, TAC; Takrolimus, İS; İmmünoşpresif tedavi. PFİK1; Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 1, PFİK2; Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 2, PFİK3; Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 3, PFİK4; Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 4. \*Ortanca değer.

#### 4.1 PFİK1 Hasta Verisi

PFİK1 tanı 5 hastaya karaciğer nakli yapılmıştır. Hastaların 4'ü kız (%80), 1'i erkektir (%20). Ortalama klinik tanı yaşı  $2,9 \pm 1,74$  (2-6) aydır. Anne ve baba arasında akrabalık oranı %100'dür (%60'ında 1. derece kuzen evliliği, %40'ında uzak akrabalık). İki hastada (%40) ailede PFİK1 öyküsü vardı. Hastalar yaşamın ilk 2-6 ayında sarılık ve kaşıntı ile başvurmuştu. Hastalar daha önce nedeni bilinmeyen kolestaz, kolestatik hepatit ve sınıflanmamış PFİK ön tanıları ile takip edilmişti. Hastanemize ortalama başvuru yaşı  $39.84 \pm 16.35$  (19.9-58.2) aydı. Başvurudan karaciğer nakline kadar merkezimizde ortalama takip süresi 4.5 (0.15-18.1) aydır.

Hastaların hiçbirinde hastanemize başvuru sırasında yağda çözünen vitamin eksikliklerinin belirtileri saptanmadı. **Tablo 4.2** PFİK1 hastalarının demografik ve klinik bulgularını özetlemektedir.

**Tablo 4.2 PFİK1 hastalarının demografik ve klinik bulguları**

Hasta No	Cinsiyet	Yakınmalar ve başlangıç yaşı/ay	Klinik tanı yaşı/ay	Ön tanı	Genetik tanı yaşı (Yıl)	Genotip	Ailede PFİK öyküsü	Akraba evliliği	Akraba evliliği derecesi
1	K	Sarılık, kaşıntı, ishal/3 ay	3	PFİK sınıflanmamış	12	ATP8B1; 18q21-31 Homozigot delesyon	-	+	Uzak akrabalık
2	K	Sarılık, kaşıntı/2 ay	22	Kolestatik hepatit	2.95	ATP8B1; IVS18-2A>G (c.2210-2A>G) Homozigot	-	+	1. Derece kuzen evliliği
3	K	Sarılık, kaşıntı/2 ay	2	PFİK sınıflanmamış	-	ATP8B1; c. 49 G>A (p.val164val) Homozigot	+	+	Uzak akrabalık
4	E	Sarılık/2 ay	2.5	Nedeni bilinmeyen kolestaz	10.34	ATP8B1; c.1764delC Homozigot	+	+	1. Derece kuzen evliliği
5	K	Kaşıntı, sarılık / 6 ay	6	Nedeni bilinmeyen kolestaz	1.55	ATP8B1; c.279 G>A p.(Ala93Ala) Homozigot	-	+	1. Derece kuzen evliliği

E; Erkek, K; Kız, PFİK1; Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 1



Bütün hastalar sarılık ve kaşıntı yakınmaları ile başvurdu. Hiçbir hastada asit, ensefalopati veya gastrointestinal kanama öyküsü yoktu. Üç (%60) hastada kronik ishal mevcuttu. Karaciğer nakli öncesi iki hastada (%40) boy kısalığı vardı. Hasta 5'in vücut ağırlığı -2SD altındaydı. Hastalarda akut pankreatit veya pankreas yetmezliği görülmedi. **Tablo 4.4** PFİK1 hastalarının karaciğer nakli öncesi fizik muayene bulguları ve klinik bulguları özetlemektedir. Hiçbir hastaya cerrahi biliyer diversiyon uygulanmamıştı. Tüm hastaların ursodeoksikolik asit, bir hastanın kolesteramin, üç hastanın rifampisin tedavisi aldığı görüldü (**Tablo 4.3**).

**Tablo 4.3** PFİK1 hastalarda kullanılan cerrahi ve medikal tedavi yöntemleri

Hasta No	Cerrahi biliyer diversiyon	UDKA tedavisi	Kolestiramin tedavisi	Rifampisin tedavisi
1	-	+	-	+
2	-	+	-	+
3	-	+	+	+
4	-	+	-	-
5	-	+	-	-

UDKA; ursodeoksikolik asit, PFİK1; Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 1.

Hastalarda karaciğer nakli endikasyonları; inatçı kaşıntı (n=5), büyüme geriliği (n=4), hepatopulmoner sendrom (n=2) ve bozulmuş yaşam kalitesiydi (n=5). Ortalama karaciğer nakli yaşı  $47,72 \pm 9,84$  (38-63) aydı. PELD skorları 3.8-18.2 arasındaydı. Tüm hastalara canlı vericilerden ABO kan grubu uyumlu karaciğer nakli yapıldı. Canlı vericiler iki hastanın annesi, iki hastanın babası ve bir hastanın yakın akrabasıydı. Üç hastaya sol lateral segment, iki hastaya sol lob nakil edildi. Ortalama greft ağırlığı  $332 \pm 57,61$  (260-400) gramdı. Greftin ağırlığının-alıcının ağırlığına oranları 1.82-2.94 arasındaydı. Dört hastaya uç-uca safra yolu anastomozu, bir hastaya Roux en Y hepatikojejunostomi uygulandı. Tüm hastalarda karın duvarı primer olarak kapatıldı (**Tablo 4.5**).

**Tablo 4.4 PFİK1 hastalarının nakil öncesi fizik incelemesi ve klinik bulguları**

Hasta No	Sarılık	Kaşıntı	Splenomegali	Hepatomegali	Asit	GİS Kanama Öyküsü	Ekstrahepatik Tutulum	Ekstrahepatik Tutulum Tipi
1	+	+	+	+	-	-	+	Kronik diyare
2	+	+	+	+	-	-	+	Kronik diyare, boy kısalığı,
3	+	+	-	+	-	-	-	
4	+	+	+	+	-	-	+	Kronik diyare
5	+	+	+	+	-	-	+	Boy kısalığı

GİS; Gastrointestinal sistem, PFİK1; Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 1.

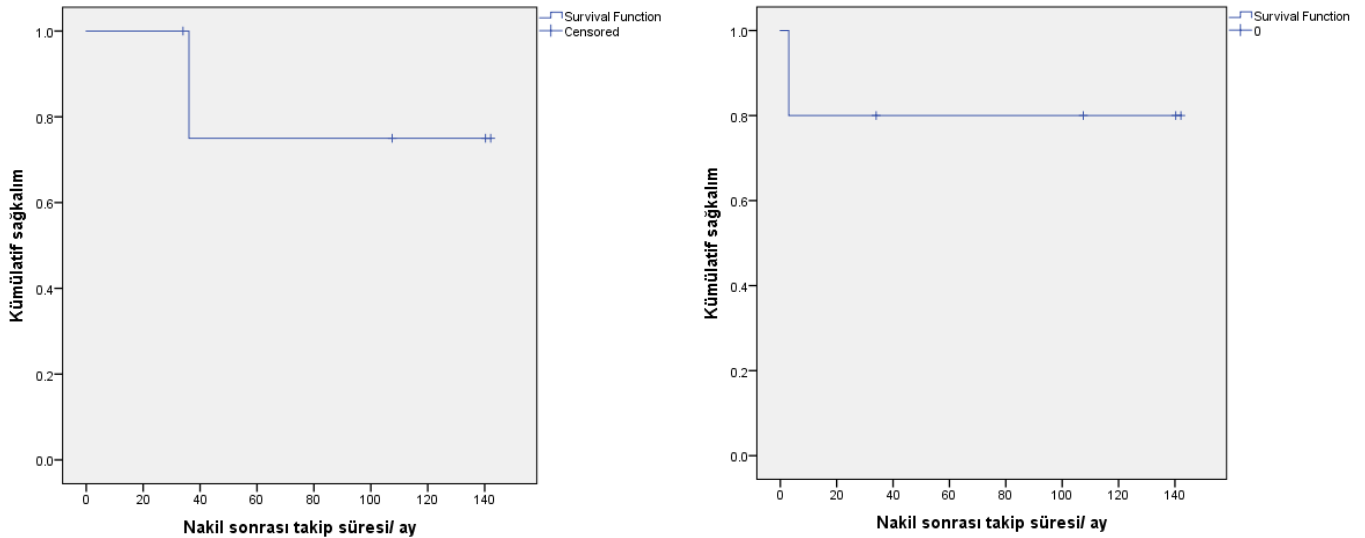
**Tablo 4.5 PFİK1 hastalarının karaciğer nakli endikasyonları ve özellikleri**

Hasta No	Nakil endikasyonu	Nakil yaşı/ay	CHILD skoru/evresi	PELD skoru	Greft	Greftin tipi	Verici	Greftin ağırlığı/gr	GRWR %	Greftin kategorisi	Safra yolu cerrahi tekniği	Kapatma tipi
1	Şiddetli kaşıntı, büyüme geriliği	38	7/B	14.9	Canlı	Sol LS	Yenge	380	2.92	Size-matched	Uç uca anastomoz	Primer
2	Şiddetli kaşıntı, büyüme geriliği	42.5	7/B	10.5	Canlı	Sol lob	Anne	320	2.46	Size-matched	HJ	Primer
3	HPS, şiddetli kaşıntı	43.15	7/B	15.9	Canlı	Sol LS	Baba	300	2.54	Size-matched	Uç uca anastomoz	Primer
4	HPS, büyüme geriliği	62.7	8/B	18.2	Canlı	Sol lob	Anne	400	2.5	Size-matched	Uç uca anastomoz	Primer
5	Şiddetli kaşıntı, hayat kalitesi bozulması	52.25	7/B	3.8	Canlı	Sol LS	Baba	260	2	Size-matched	Uç uca anastomoz	Primer

PELD; Pediatric end-stage liver disease, GRWR; Graft-to-recipient weight ratio, HJ; Hepatikojejunostomi, LS; Lateral segment

Karaciğer nakli sonrası yoğun bakımda ortalama yatış süresi  $7 \pm 6,55$  (2-18) gündü. Hastanede ortalama yatış süresi  $26,8 \pm 3,27$  (22-31) gündü. Vasküler komplikasyonlar üç hastada [PVS (n=1), HAT (n=1), HVS ve HAT (n=1)] saptandı. Üç hastada (%60) biliyer komplikasyon görüldü. Hasta 1'de nakil sonrası 28. günde hepatikojejunostomi ile onarım gerektiren safra kaçağı saptandı. Hasta 5'e nakil sonrası 4. ayda kolanjit ve safra kanalı dilatasyonu nedeniyle hepatikojejunostomi ile safra kanalı reveziyonu yapıldı. Dört hastada greft rejeksiyonu saptandı. Akut hücresel rejeksiyon, hasta 1'de nakil sonrası 6. günde, hasta 3'te nakil sonrası 20. günde ve hasta 4'te nakil sonrası 1. yılda saptandı. Hasta 3'te nakil sonrası 96. günde yapılan biyopside kronik rejeksiyona ikincil greft kaybı saptandı. Hiçbir hastada nakil sonrası PTLH saptanmadı. Tüm hastalarda (%100) greft biyopsinde hepatosteatoz saptandı. Hasta 1 ve 3'teki greft hepatosteatozu remisyon-nüks paterni (remittan hepatosteatoz) gösterdi. Karaciğer naklinden sonra hasta 1, 2, ve 4'te diyare devam etti. Hasta 1'deki karaciğer naklinden sonra diyarenin şiddetlenmesi, inflamatuvar barsak hastalığının gelişmesine bağlanmış ve steroid ve mesalazin tedavileri verilmişti (**Tablo 4.6**).

Nakil sonrası ortalama takip süresi  $92 \pm 53.8$  (34-142) aydı. Kronik rejeksiyonu olan hasta 3, sepsis nedeniyle karaciğer naklinden 36 ay sonra öldü. Bir yıllık sağkalım oranı %100, 5 ve 10 yıllık hasta sağkalım oranları %75 idi. Beş ve 10 yıllık greft sağkalım oranı %80'dir (**Şekil 4.1**).



**Şekil 4.1** PF1K1 hastaların sağkalım ve greft sağkalım oranları.

**Tablo 4.6 PFİK1 hastalarının nakil sonrası izlemi ve komplikasyonları**

Hasta No	İlk İS rejimi	Son İS rejimi	YBÜ yatış süresi	Hastanede toplam yatış süresi	Vasküler komplikasyon	Biliyer komplikasyon	Rejeksiyon	PTLH	Greft kaybı	Greft steatozu	Diyare	Son durum	Takip süresi/ay
1	TAC, P, MMF	EV	4	31	+ (PVS)	+ (HJ ile onarım)	+ (AR)	-	-	+	+ (İBH)	Hayatta	142,1
2	TAC, P, MMF	TAC	2	26	-	-	-	-	-	+	+	Hayatta	140,3
3	TAC, P, MMF, EV	TAC, EV, P	8	28	+ (HAT)	-	+ (AR, KR)	-	+	+	-	Eksitus	36,1
4	TAC, P, MMF	TAC, P	3	22	-	+ (SYD, balon dilatasyonu)	+ (AR)	-	-	+	+	Hayatta	107,5
5	TAC, P, MMF	TAC	18	27	+ (HVS + HAT)	+ (SYD, HJ ile onarım)	+ (AR)	-	-	+	-	Hayatta	34

AR; Akut rejeksiyon, CSA; Siklosporin, EV; Everolimus, HAT; Hepatik arter trombozu, HJ; Hepatikojejunostomi, HVS; Hepatik ven stenozu, İBH; İnflamatuvar bağırsak hastalığı, İS; İmmünoşüpresif, KR; Kronik rejeksiyon, MMF; Mikofenolat mofetil, P; Prednizolon, PTLH; Post-transplant lenfoproliferatif hastalık, PFİK1; Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 1, PVS; Porta ven stenozu, SYD; Safra yolu darlığı, TAC; Takrolimus.

**Tablo 4.7 PFİK1 hastalarında nakil sonrası görülen uzun dönem sorunları özetlemektedir.****Tablo 4.7 PFİK1 hastalarında uzun dönem sorunları**

Hasta No	Nakil sonrası diğer komplikasyonlar
1	Akut ve kronik malnütrisyon, boy kısalığı, çoklu besin alerjisi, inflamatuvar bağırsak hastalığı
2	Boy kısalığı, büyüme hormon eksikliği, tüberküloz reaktivasyonu
3	Malnütrisyon
4	Boy kısalığı, osteoporoz, kronik malnütrisyon, DEHB
5	Boy kısalığı, süt allerjisi, konuşma geriliği, PRES

DEHB; Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, PRES; Posterior reversible ensefalopati sendromu, PFİK1; Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 1

## 4.2 PFİK 2 Hasta Verisi

On iki hastaya PFİK2 nedeniyle karaciğer nakli yapılmıştı. Hastaların hepsi erkekti (100%). Ortalama klinik tanı yaşı  $4.5 \pm 3.44$  (1-12) aydı. Anne ve baba arasında akraba evliliği oranı %75'tir (1. derece kuzen evliliği %44.4, 2. derece kuzen evliliği %22.22 ve uzak akrabalık %33.33). Beş (%41.7) hastanın ailesinde PFİK2 öyküsü vardı. Hastalar yaşamın ilk yılında sarılık ve kaşıntı yakınmaları ile başvurmuştu. Hasta 12, koagülopatiyeye sekonder epistaksis ile başvurdu. Hastalar daha önce neonatal hepatit, dev hücreli neonatal hepatit, galaktozemi ve sınıflanmamış PFİK ön tanıları ile takip edilmişlerdi (**Tablo 4.9**). Hastanemize ortalama başvuru yaşı  $18.52 \pm 7.16$  (5.4-29.7) aydı. Başvurudan karaciğer nakline kadar merkezimizde ortanca takip süresi 1.9 (0.2-24.9) aydır.

Bütün hastalarda sarılık, hepatomegali, splenomegali, 11 (%91.7) hastada kaşıntı mevcuttu. Dört (%33.3) hastada asit vardı. Hiçbir hastada ensefalopati, gastrointestinal kanama öyküsü veya ekstrahepatik tutulum saptanmadı (**Tablo 4.8**).

**Tablo 4.8 PFİK2 hastalarının nakil öncesi değerlendirmesi**

Hasta No	Sarılık	Kaşıntı	Splenomegali	Hepatomegali	Asit	GİS Kanama Öyküsü
1	+	+	+	+	-	-
2	+	+	+	+	+	-
3	+	+	+	+	-	-
4	+	+	+	+	-	-
5	+	+	-	+	-	-
6	+	+	+	+	+	-
7	+	+	+	+	-	-
8	+	+	+	+	-	-
9	+	+	+	+	-	-
10	+	+	+	-	+	-
11	+	-	+	+	-	-
12	+	+	+	+	+	-

PFİK2; Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 2, GİS; Gastrointestinal sistem.

**Tablo 4.9 PFİK2 hastalarının demografik ve klinik bulguları**

Hasta No	Cinsiyet	Yakınlıklar ve başlangıç yaşı/ay	Klinik tanı yaşı/ay	Ön tanı	Genetik tanı yaşı/ay	Genotip	Ailede PFİK öyküsü	Akraba evliliği	Akraba evliliği derecesi
1	E	Sarılık, kaşıntı / 5.5 ay	5.5	Nedeni bilinmeyen kolestaz	-	ABCB11	-	-	
2	E	Sarılık, akolik dışkı/1 ay	4	Dev hüceli neonatal hepatit	-	ABCB11; c.3268 C>T (p. Arg1090Ter) Homozigot	-	+	Uzak akrabalık
3	E	Sarılık/1 ay	1	PFİK2	67	ABCB11; c.2343+2T>C Homozigot (splice bölgesi, 5' intron 19, novel splice varyantı)	+	+	1. Derece kuzen evliliği
4	E	Sarılık /2 ay	2	Kronik kolestatik karaciğer hastalığı, A1AT eksikliği	13	ABCB11; c.394G>T (p. E1302*) Homozigot	-	-	
5	E	Sarılık/1 ay	1	PFİK2	6	ABCB11; c.3692 G>A (p. Arg1231Gln) / c. 3904G>T (p. Glu1302*) Bileşik heterozigot	+	-	
6	E	Sarılık/ 3 ay	3	Neonatal hepatit, metabolik hastalık	33	ABCB11; c.2316T>G (p.Y772X) Homozigot	-	+	1. Derece kuzen evliliği
7	E	Sarılık, kaşıntı/12 ay	12	PFİK 2	12	ABCB11; c.1409 G>A (p.Arg470Gln) Homozigot	+	+	2. Derece kuzen evliliği
8	E	Sarılık/ 9 gün, ilerleyen dönemde hepatosplenomegali ve kaşıntı	1	Neonatal kolestaz/ PFİK sınıflanmamış	-	ABCB11; c.377C>T (p. Ser226Leu) Homozigot	+	+	1. Derece kuzen evliliği
9	E	Sarılık, kaşıntı / 6 ay	6	Kolestatik hepatit/Tip 1 OİH	9	ABCB11; c.677 C>T (p. Ser226Leu) Homozigot	-	+	2. Derece kuzen evliliği
10	E	Sarılık/ 3.5 ay	3.5	Neonatal kolestatik hepatit	123.2	ABCB11; c.124G>A (p.Gly42Ser) Homozigot	-	+	1. Derece kuzen evliliği
11	E	Sarılık/ 3 ay	7	PFİK sınıflanmamış	18	ABCB11; c.1466 T>G (p.Leu489Arg) Homozigot	-	+	Uzak akrabalık
12	E	Epistaksis ve kaşıntı/5 ay	5	Galaktozemi	38	ABCB11; IVS19+2T>C Homozigot (splice site destruction)	+	+	Uzak akrabalık

A1AT; Alfa 1 antripsin eksikliği, E; Erkek, K; Kız, OİH; otoimmün hepatit, PFİK2; Progresif familyal intrahepatik kolestaz tip 2.

Hasta 4'e 16.5 aylıkken başka bir merkezde cerrahi biliyer diversiyon (CBD) uygulanmıştı. Diversiyon sonrası hastanın kaşıntısı azalmış, ancak ilerleyen dönemde elektrolit bozuklukları, tekrarlayan kolanjit atakları ve şiddetli kaşıntı ortaya çıkması nedeniyle 45 aylıkken merkezimizde karaciğer nakli yapıldı. Tüm hastaların ursodeoksikolik asit, üç hastanın kolesteramin, üç hastanın rifampisin tedavisi aldığı görüldü. Hasta 5, hem kolesteramin hem de rifampisin tedavisi aldı.

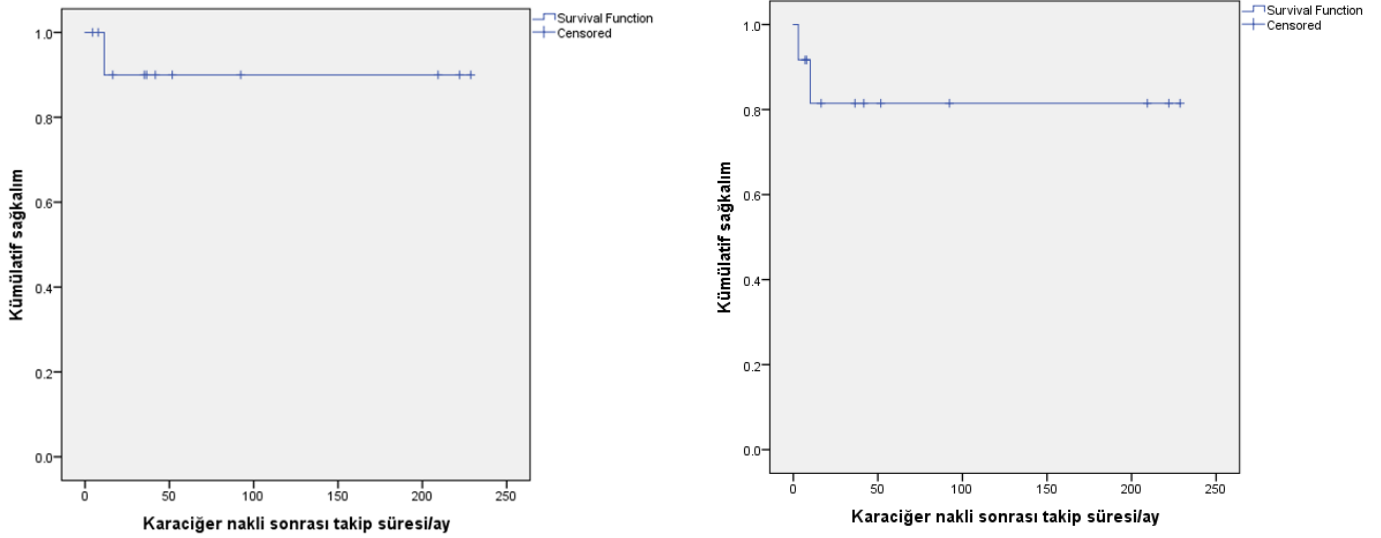
**Tablo 4.10 PFİK2 hastaların cerrahi ve medikal tedavi yöntemleri**

Hasta NO	Cerrahi biliyer diversiyon/yaş	UDKA tedavisi	Kolestiramin tedavisi	Rifampisin tedavisi
1	-	+	+	-
2	-	+	-	+
3	-	+	+	-
4	+ (PEBD)	+	-	+
5	-	+	+	+
6	-	+	-	-
7	-	+	-	-
8	-	+	-	-
9	-	+	-	-
10	-	+	-	-
11	-	+	-	-
12	-	+	-	-

PEBD; Parisyel eksternal biliyer diversiyon, UDKA; Ursodeoksikolik asit, PFİK2; Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 2.

Hastaların karaciğer nakli endikasyonları; kronik karaciğer hastalığı (n=12), şiddetli kaşıntı (n=6), büyüme geriliği (n=5) idi. Hasta 6 ve 12'de eksplant karaciğerde insidental hepatosellüler karsinom saptandı. Karaciğer nakli sırasındaki ortalama yaş  $24 \pm 8.33$  (14-45) aydı. PELD skorları 0.5-32 arasındaydı. Tüm hastalara canlı vericilerden ABO kan grubu uyumlu karaciğer nakli yapıldı. Altı (%50) hastaya anneden ve 6 (%50) hastaya babadan greft elde edildi. On (%83.3) hastaya sol lateral segment ve iki (%16.7) hastaya sol lob nakil edildi. Ortalama greft ağırlığı  $286.8 \pm 62.26$  gramdı. Nakil edilen greftlerin hacimleri 8'i (%66.7) istenilen sınırlarda (size-matched graft), ikisi (%16.7) büyüktü (large-for-size graft) ve biri (%8.3) ekstra büyüktü (extra large-for-size graft). Sekiz hastaya uç-uca safra yolu anastomozu (%66.7), 4 hastaya Roux en Y hepatikojejünostomi (%33.3) uygulandı. Hastaların 11'i (%91.7) karın duvarı primer olarak kapatıldı. Bir hastada (%8.3) büyük greft hacmi (large-for-size graft) nedeniyle karın duvarı bogota bağ yöntemi ile kapatıldı.

Karaciğer nakli sonrası yoğun bakımda ortalama yatış süresi  $4.83 \pm 2.4$  (1-8) gündü. Hastanede ortalama yatış süresi  $16.58 \pm 7.75$  (9-33) gündü. Vasküler komplikasyon üç (%25) hastada [HVS (n=1, HAT (n=2))] saptandı. Nakil sonrası 9 (%75) hastada biliyer komplikasyon görüldü. Dört (%33) hastada greft rejeksiyonu saptandı. Kronik rejeksiyon iki hastada (hasta 9 ve 11) görüldü. Hiçbir hastada nakil sonrası PTLH olmadı. Hasta 2’de PFİK2 rekürrensi nedeniyle karaciğer naklinden 7 ay sonra şiddetli kolestaz gelişti. PFİK2 rekürrensi tanısı konularak İVİG, plazmaferez ve rituksimab tedavileri verildi ve düzelme sağlandı. İki hastada greft kaybı oldu. Hasta 9’da kronik rejeksiyon nedeniyle karaciğer naklinden 3 ay sonra greft fonksiyon bozukluğu gelişti ve retransplantasyon yönünden değerlendirilmektedir. Hasta 11, kronik rejeksiyona bağlı olarak karaciğer naklinden 10 ay sonra eksitus oldu. Hiçbir hastada greft hepatosteatozu saptanmadı (**Tablo 4.11**). Nakil sonrası ortanca takip süresi 39.1 (4-229) aydır. Hastaların 1, 5, 10 ve 15 yıllık sağkalım oranı %90 idi. 1, 5, 10 ve 15 yıllık greft sağkalım oranı %81.5’tir (**Şekil 4.2**).



**Şekil 4.2** PFİK2 hastaların sağkalım ve greft sağkalım oranları.



**Tablo 4.11 PFİK2 hastalarının karaciğer nakli endikasyonları ve özellikleri**

Hasta No	Nakil endikasyonu	Nakil yaşı/ay	CHILD skoru/evresi	PELD skoru	Greft	Greftin tipi	Verici	Greftin ağırlığı	GRWR %	Greftin kategorisi	Cerrahi teknik	Kapatma tipi
1	Şiddetli kaşıntı, hayat kalitesi bozulması	23.5	7/B	0.5	Canlı	Sol LS	Baba	310	2.82	Size-matched	Uç uca anastomoz	Primer
2	Dekompanze kronik karaciğer yetmezliği	25.7	11/C	26.3	Canlı	Sol LS	Anne	380	4.1	Extra-large-for-size	Uç uca anastomoz	Primer
3	Şiddetli kaşıntı, kronik karaciğer yetmezliği	21.7	8/B	19.6	Canlı	Sol LS	Baba	260	2.89	Size-matched	Uç uca anastomoz	Primer
4	HPS, biliyer diversiyon sonrası elektrolit bozukluğu, kaşıntı ve tekrarlayan kolanjit atakları	45	7/B	2.5	Canlı	Sol LS	Anne	360	2.4	Size-matched	HJ	Primer
5	Büyüme geriliği, şiddetli kaşıntı	22.5	7/B	13.4	Canlı	Sol LS	Baba	225	2.81	Size-matched	HJ	Primer
6	Dekompanze kronik karaciğer yetmezliği, HSK	15	10/C	22.2	Canlı	Sol LS	Anne	280	2.61	Size-matched	Uç uca anastomoz	Primer
7	Kronik karaciğer yetmezliği, şiddetli kaşıntı, hayat kalitesi bozulması	27.2	9/B	9.5	Canlı	Sol LS	Anne	220	1.69	Size-matched	HJ	Primer
8	Kronik karaciğer yetmezliği, şiddetli kaşıntı, hayat kalitesi bozulması	22.5	9/B	23.1	Canlı	Sol LS	Baba	215	1.79	Size-matched	Uç uca anastomoz	Primer
9	Büyüme geriliği, şiddetli kaşıntı	23.5	7/B	1.6	Canlı	Sol lob	Baba	380	3.8	Large-for-size	HJ	Bogota bag
10	Dekompanze kronik karaciğer yetmezliği	16.5	11/C	32.0	Canlı	Sol LS	Anne	270	3	Large-for-size	Uç uca anastomoz	Primer
11	Dekompanze kronik karaciğer yetmezliği	31.4	9/B	23.0	Canlı	Sol LS	Baba	255	1,875	Size-matched	Uç uca anastomoz	Primer
12	Dekompanze kronik karaciğer yetmezliği, HSK	13.6	10/C	30.0	Canlı	Sol lob	Anne	-	-	-	-	Primer

HJ; Hepatikojejunostomi, LS; Lateral segment, HSK; Hepatosellüler karsinom, HPS; Hepatopulmoner sendrom, GRWR; Graft-to-recipient weight ratio, PELD; Pediatric end-stage liver disease, PFİK2; Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 2

**Tablo 4.12 PFİK2 hastalarının nakil sonrası izlemi ve komplikasyonları**

Hasta No	İlk İMS rejimi	Son İMS rejimi	YBÜ yatış süresi/gün	Hastanede toplam yatış süresi/gün	Vasküler komplikasyon	Biliyer komplikasyon	Rejeksiyon	PTLH	Greft kaybı	PFİK2 rekürrensi	Son durum	Takip süresi/ay
1	TAC, P, MMF	TAC	7	10	-	+ SYD	+ (AR)	-	-	-	Hayatta	36.5
2	TAC, P, MMF	TAC,P, MMF	4	14	-	+ SYD (HJ ile onarım)	+ (AR)	-	-	+	Hayatta	35.1
3	TAC, P, MMF	TAC	2	27	-	+ SYD (internal- eksternal drenaj, balon dilatasyonu, safra yolu revizyonu (uç uca anastomoz ile onarım))	-	-	-	-	Hayatta	92.3
4	TAC, P, MMF	TAC	8	13	-	Jejunojejunostomi anastomoz kaçağı	-	-	-	-	Hayatta	51.7
5	TAC, P, MMF	TAC	4	17	-	-	-	-	-	-	Hayatta	41.7
6	TAC, P, MMF	TAC	5	15	-	+ SYD	-	-	-	-	Hayatta	222
7	TAC, P, MMF	TAC	8	16	-	Hepatikojejunostomi anastomoz hattı çevresinden safra kaçağı	-	-	-	-	Hayatta	7.8
8	TAC, P, MMF	TAC	8	33	+ HVS	+ SYD (balon dilatasyonu, stent ve intra- ve ekstrahepatik PTK dreni).	-	-	-	-	Hayatta	16.4
9	TAC, P, MMF	TAC	4	9	-	HJ anastomoz kaçağı. + SYD (biliyer dilatasyon ve eksternal drenaj)	+ (AR, KR)	-	+	-	Hayatta	4.4
10	TAC, P,MMF	TAC	1	25	+ HAT	+ SYD (balon dilatasyonu ve internal-eksternal biliyer drenaj)	-	-	-	-	Hayatta	209.3
11	TAC, P,MMF	TAC, P	3	11	-	-	+ (A, KR)	-	+	-	Eksitus	11.4
12	TAC, P,MMF	TAC	4	9	+ HAT	+ SYD (eksternal biliyer drenaj)	-	-	-	-	Hayatta	228.7

AR; Akut rejeksiyon, CSA; Siklosporin, EV; Everolimus, HAT; Hepatik arter trombozu, HJ; Hepatikojejunostomi, HVS; Hepatik ven stenozu, İS; İmmünoşüpresif, KR; Kronik rejeksiyon, MMF; Mikofenolat mofetil, P; Prednizolon, PFİK2; Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 2, PTLH; Post-transplant lenfoproliferatif hastalık, PVS; Porta ven stenozu, SYD; Safra yolu darlığı, TAC; Takrolimus.

**Tablo 4.13** PFİK2 hastalarında nakil sonrası görülen uzun dönem sorunları özetlemektedir.

<b>Tablo 4.13 PFİK2 hastalarında nakil sonrası uzun dönem sorunları</b>	
<b>Hasta No</b>	<b>Nakil sonrası diğer sorunlar</b>
<b>1</b>	-
<b>2</b>	Boy kısalığı, ağır raşitizm
<b>3</b>	Tekrarlayan İYE
<b>4</b>	İlaca bağlı nötropeni
<b>5</b>	Büyüme geriliği, malnütrisyon, tekrarlayan brid ileus
<b>6</b>	Sol tiroid bezinde nodül, kronik EBV taşıyıcılığı
<b>7</b>	Abdominal herni
<b>8</b>	Diyafragma hernisi
<b>9</b>	-
<b>10</b>	İnek sütü allerjisi, eozinofilik kolit
<b>11</b>	-
<b>12</b>	-

PFİK2; Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 2, İYE; İdrar yolu enfeksiyonu; EBV; Epstein-Barr virüsü.

#### **4.3 PFİK3 Hasta Verisi**

PFİK3 tanı 12 hastaya karaciğer nakli yapıldı. Hastaların 8'i kız (%66.7), dördü erkektir (%33.3). Ortalama klinik tanı yaşı  $30.7 \pm 29$  (6.5-95) aydı. Ortalama genetik tanı yaşı  $10.3 \pm 6.1$  (3.4-24) yıldı. Hastanemize ortalama başvuru yaşı  $81.45 \pm 56.84$  (19.6-184.8) aydı. Başvurudan karaciğer nakline kadar merkezimizde ortanca takip süresi 8.45 (0.65-107) aydır. Anne ve baba arasında akrabalık oranı %75 (%88.9'unda 1. derece kuzen evliliği, %11.1'inde uzak akrabalık vardı). Altı hastada (%50) ailede PFİK3 öyküsü vardı (**Tablo 4.14**).

Hastalar sarılık, kaşıntı, hepatosplenomegali ve kanama yakınmaları ile başvurdu. Bazı hastaların insidental karaciğer transaminaz yüksekliği, hematoma oluşumu veya organomegali etiyojisini araştırırken tanı aldıkları görüldü. Kriptojenik siroz, kronik kolestatik hepatit, primer sklerozan kolanjit ve metabolik karaciğer hastalığı ön tanıları ile takip edilmişlerdi. İki (%16.7) hastada karaciğer naklinden önce HSK saptandı. Hasta 1, 12.5 yaşındayken HSK nedeniyle karaciğer nakli oldu, ayrıca karaciğer naklinden 4 yıl sonra HSK rekürrensi nedeniyle radyofrekans ablasyon yapıldı ve 6 kür PLADO (cisplatin ve doksirubisin) kemoterapi protokolü aldı. HSK rekürrensi nedeniyle hasta 20 yaşındayken eksitus oldu. Hasta 5, 4 yaşındayken karaciğerde metastatik olmayan HSK ile uyumlu fokal lezyonlar (5-8 segmentte 15mm, sağ lobda 7. segment 8 mm boyutunda birkaç adet nodül) saptandı. Sağ lobdaki lezyonlara yönelik kemoembolizasyon ve radyofrekans ile ablasyon, sol lobdaki lezyonlara ise radyofrekans ablasyon tedavisi uygulandı. Hastada karaciğer naklinden sonra HSK rekürrensi saptanmadı (**Tablo 4.15**).

On (%83.3) hastada sarılık, 10 (%83,3) hastada kaşıntı mevcuttu. Bütün hastalarda splenomegali vardı. Hastaların %83.3'ünde hepatomegali saptandı. Dört hastada (%33.3) asit vardı. Üç hastada gastrointestinal kanama öyküsü vardı. Hiçbir hastada ensefalopati veya ekstrahepatik tutulum saptanmadı (**Tablo 4.14**).

**Tablo 4.14 PFİK3 hastalarının nakil öncesi değerlendirmesi**

Hasta NO	Sarılık	Kaşıntı	Splenomegali	Hepatomegali	Asit	GİS Kanama Öyküsü
1	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	-	+	+
3	+	-	+	+	+	-
4	+	+	+	+	-	-
5	-	+	+	+	-	-
6	+	+	+	-	-	-
7	+	+	+	+	-	-
8	-	+	+	+	-	-
9	+	-	+	+	+	+
10	+	+	+	+	-	-
11	+	+	+	+	-	-
12	+	+	+	+	-	-

PFİK3; Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 3, GİS; Gastrointestinal sistem.

**Tablo 4.15 PFİK3 hastalarının demografik ve klinik bulguları**

Hasta No	Cinsiyet	Yakınmalar ve başlangıç yaşı/ay	Klinik tanı yaşı/ay	Ön tanı	Genetik tanı yaşı/ay	Genotip	Ailede PFİK öyküsü	Akraba evliliği	Akraba evliliği derecesi
1	K	Sarılık, asit/60 ay	60	Kriptojenik siroz	289	ABCB4; c.2177C>T (p.Pro726Leu) Homozigot	+	+	1.Derece kuzen evliliği
2	K	Splenomegali/ 18 ay	18	Kriptojenik siroz	169.9	ABCB4; c.475C>T (p. Arg159) (R159*) Homozigot	+	+	1.Derece kuzen evliliği
3	E	Hepatomegali/ 12 ay	12	Kriptojenik siroz	200	ABCB4; c.169A>G (p.Met57Val) Homozigot	+	+	1.Derece kuzen evliliği
4	K	Transaminaz yüksekliği/ 9 ay	18	Primer sklerozan kolanjit	135	ABCB4; c.1768C>T (p. Arg590Ter) Homozigot	-	-	
5	E	Transaminaz yüksekliği / 12 ay	12	Kriptojenik siroz ve HSK	65.4	ABCB4; c.169A>G (p.Met57Val) Homozigot	+	+	1.Derece kuzen evliliği
6	K	Sarılık ve kaşıntı/ 5 yaş	72	-	156	ABCB4; c.959 C>T (P.5320F), c.2395-1C>G (IVS19-1C>G) Bileşik heterozigot	-	+	Uzak akrabalık
7	K	Transaminaz yüksekliği / 4 ay	36	Otoimmün hepatit-sklerozan kolanjit overlap sendromu	50.5	ABCB4; c.1768 C>T (p.Arg590Ter) Homozigot	-	+	1.Derece kuzen evliliği
8	E	Kas içi hematoma/ 2 ay	12	Kronik kolestatik hepatit/ Sklerozan kolanjit	123.9	ABCB4; IVS14+2T>C (c.1731+2T>C), c.2177C>T (p.Pro726Leu) Bileşik heterozigot	-	-	
9	K	Hepatomegali/ 6.5 ay	6.5	Metabolik karaciğer hastalığı	106	ABCB4; c.683G>T (p.Gly228Val) Homozigot, DGUOK; c.137A>G (p.Asn46Ser) Homozigot	-	+	1.Derece kuzen evliliği
10	K	Kaşıntı, karın şişliği, burun kanaması / 8 yaş	95	Kriptojenik siroz	102	ABCB4; c.536+9 A>G Homozigot varyant (Önemi bilinmeyen varyant ; Novel splice varyantı)	+	+	1.Derece kuzen evliliği
11	E	Kaşıntı/ 9 ay	14	Kronik kolestatik hepatit	43.7	ABCB4; c.1667 delT (p. Leu556Argfs*31) Homozigot	+	-	
12	K	Hepatosplenomegali, koagülopati, kaşıntı/ 5 ay	13	Genetik kolestatik karaciğer hastalığı	41	ABCB4; c.2177C>T (p. Pro726Leu) Homozigot	-	+	1.Derece kuzen evliliği

E; Erkek, K; Kız, HSK; Hepatosellüler karsinom, PFİK3; Progresif familial intrahepatik kolestatik tip 3.

Hiçbir hastada cerrahi biliyer diversiyon (CBD) uygulanmadı. Hastaların %91.7'sinde UDKA tedavisi verildi. İki hasta (%16.7) kolestiramin tedavisi aldı. Hiçbir hasta rifampisin tedavisi almadı (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16 PFİK3 hastaların cerrahi ve medikal tedavi yöntemleri**

Hasta No	Cerrahi biliyer diversiyon/yaş	UDKA tedavisi	Kolestiramin tedavisi	Rifampisin tedavisi
1	-	+	-	-
2	-	+	-	-
3	-	+	-	-
4	-	+	-	-
5	-	+	-	-
6	-	+	+	-
7	-	+	-	-
8	-	+	+	-
9	-	-	-	-
10	-	+	-	-
11	-	+	-	-
12	-	+	-	-

UDKA; Ursodeoksikolik asit, PFİK3; Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 3.

Hastaların karaciğer nakli endikasyonları; kronik karaciğer hastalığı, hepatopulmoner sendrom, şiddetli kaşıntı, büyüme geriliği, hayat kalitesi bozulması ve hepatosellüler karsinomdu. Hasta 1 ve 5'ye hepatosellüler karsinom nedeniyle karaciğer nakli yapıldı. Ortalama karaciğer nakli yaşı  $106.62 \pm 45.4$  (52-189) aydı. PELD skorları on hastada 0-28 arasındaydı. İki hastada MELD skorları 17 ve 19 idi. On (%83.3) hastaya canlı vericilerden ABO kan grubu uyumlu karaciğer nakli yapıldı. İki (%16.7) hastaya kadavradan karaciğer nakli yapıldı. Dört (%40) hastaya anneden, dört (%40) hastaya babadan ve 2 (%20) hastaya diğer akrabalarından greft elde edildi. Altı (%50) hastaya sol lateral segment, 4 (%33.3) hastaya sol lob ve 2 (%16.7) hastaya tüm karaciğer nakil edildi. Ortalama greft ağırlığı  $422 \pm 108$  (260-580) gramdı. Nakil edilen greftlerin hacimleri 7'si (%77.8) yeterliydi (size-matched graft), 2'si (%22.7) büyüktü (large-for-size graft). On bir hastaya uç-uca safra yolu anastomozu (%91.7), 1 hastaya Roux en Y hepatikojejunostomi (%8.3) uygulandı. Tüm hastalarda karın duvarı primer olarak kapatıldı (Tablo 4.17).

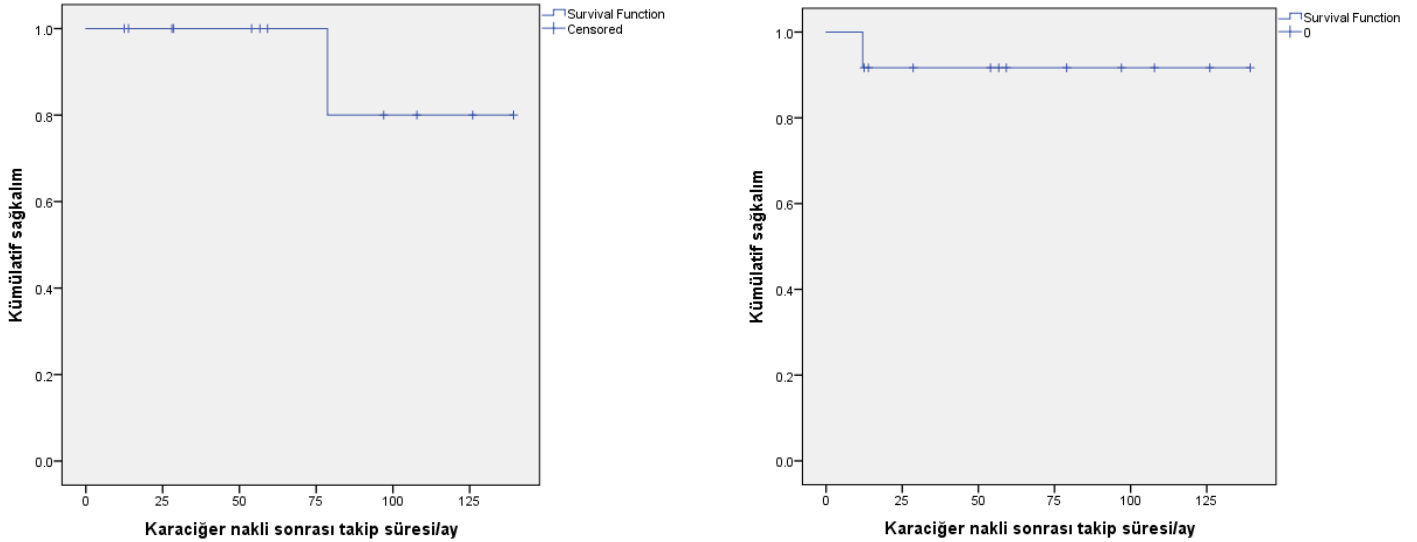
**Tablo 4.17 PFİK3 hastalarının nakli endikasyonları ve özellikleri**

Hasta No	Nakil endikasyonu	Nakil yaşı/ay	CHILD skoru/evresi	PELD skoru	Greft	Greftin tipi	Verici	Greftin ağırlığı	GRWR %	Greftin kategorisi	Cerrahi teknik	Kapatma tipi
1	Dekompanze kronik karaciğer yetmezliği, HSK	149.75	10/C	23	Canlı	Sol lob	Baba	-	-	-	HJ	Primer
2	Dekompanze kronik karaciğer yetmezliği, HPS	143.3	12/C	27.9	Kadavra	Tüm karaciğer	Kadavra	-	-	-	Uç uca anastomoz	Primer
3	Dekompanze kronik karaciğer yetmezliği	90.9	11/C	7	Canlı	Sol lob	Babaanne	450	1.67	Size-matched	Uç uca anastomoz	Primer
4	Kronik karaciğer hastalığı, kaşıntı	62	7/B	3	Canlı	Sol LS	Anne	320	1.78	Size-matched	Uç uca anastomoz	Primer
5	Kronik karaciğer hastalığı, HSK	60.3	5/A	0	Kadavra	Tüm karaciğer	Kadavra	-	-	-	Uç uca anastomoz	Primer
6	Kronik karaciğer hastalığı, kaşıntı	189.4	8/B	17*	Canlı	Sol lob	Baba	515	0.87	Small-for-size	Uç uca anastomoz	Primer
7	Kronik karaciğer hastalığı	51.8	7/B	22	Canlı	Sol LS	Anne	480	3.2	Large-for-size	Uç uca anastomoz	Primer
8	Kronik karaciğer hastalığı, şiddetli kaşıntı, hayat kalitesi bozulması, büyüme geriliği	82	5/A	3	Canlı	Sol lob	Baba	580	3.41	Large-for-size	Uç uca anastomoz	Primer
9	Dekompanze kronik karaciğer yetmezliği	107.6	7/B	0	Canlı	Sol LS	Baba	300	1.67	Size-matched	Uç uca anastomoz	Primer
10	Kronik karaciğer hastalığı	168	7/B	19*	Canlı	Sol LS	Anne	485	1.07	Size-matched	Uç uca anastomoz	Primer
11	Dekompanze kronik karaciğer yetmezliği	94.2	10/C	15.7	Canlı	Sol LS	Anne	260	1.13	Size-matched	Uç uca anastomoz	Primer
12	Kronik karaciğer hastalığı, epistaksis	80.2	8/B	10	Canlı	Sol LS	Dayı	410	1.41	Size-matched	Uç uca anastomoz	Primer

HJ; Hepatikojejunostomi, LS; Lateral segment, HSK; Hepatosellüler karsinom, HPS; Hepatopulmoner sendrom, GRWR; Graft-to-recipient weight ratio, PELD; Pediatric end-stage liver disease, PFİK3; Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 3. \*MELD skoru

Karaciğer nakli sonrası yoğun bakımda ortalama yatış süresi  $7.58 \pm 15.35$  (1-56) gündü. Hastanede ortalama yatış süresi  $23.75 \pm 20.2$  (6-70) gündü. Dört (%33.3) hastada vasküler komplikasyonlar (2 HAT, 1 PVS ve 1 HVS) saptandı. Üç (%25) hastada biliyer komplikasyonlar oldu. Üç (%25) hastada akut hücresel greft rejeksiyonu saptandı. Hastalarda kronik greft rejeksiyonu olmadı. Hiçbir hastada nakil sonrası PTLH gelişmedi. Hasta 9'da karaciğer naklinden 2 ay sonra nedeni saptanamayan greft disfonksiyonu başladı ve 1 yıl sonra greft kaybı oldu. Defibrotide, İVİG, plazmaferez ve rituksimab tedavilerine rağmen hastada dekompanze karaciğer yetmezliği gelişti ve hastaya ilk karaciğer naklinden 28 ay sonra propionik asidemili bir vakadan ikinci karaciğer nakli yapıldı.

Hastaların nakil sonrası ortalama takip süresi  $66.81 \pm 43.2$  (13-139) aydır (**Tablo 4.18**). Hasta 1'de , karaciğer naklinden 4 yıl sonra HSK rekürrensi gelişti ve karaciğer naklinden 6.5 yıl sonra eksitus oldu. Hastaların 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları %100 ve 10 yıllık hasta sağkalım oranı %80. 1, 5 ve 10 yıllık greft sağkalım oranı %91.7 'dir (**Şekil 4.3**).



**Şekil 4.3** PFİK3 hastaların sağkalım ve greft sağkalım oranları.



**Tablo 4.18 PFİK3 hastalarının nakil sonrası izlemi ve nakil sonrası komplikasyonlar**

Hasta No	İlk İS rejimi	Son İS rejimi	YBÜ yatış süresi/gün	Hastanede toplam yatış süresi/gün	Vasküler komplikasyon	Biliyer komplikasyon	Rejeksiyon	PTL H	Greft kaybı	Son durum	Takip süresi/ay
1	TAC > CSA > TAC, P, MMF	TAC, S	2	28	-	+ SYD (balon dilatasyonu, internal ve eksternal PTK drenaj+)	+ (AR)	-	-	Eksitus	78.7
2	TAC > CSA > TAC+ Ev, P, MMF	TAC	56	56	+ PVS (stent + anjiyoplasti)	-	-	-	-	Hayatta	97
3	TAC, P, MMF	TAC	5	21	-	-	-	-	-	Hayatta	139.3
4	TAC, P, MMF	TAC	6	24	-	-	-	-	-	Hayatta	126
5	TAC, P, MMF	TAC	6	15	+ HAT	-	-	-	-	Hayatta	59.2
6	TAC, P, MMF	CSA	4	70	-	-	-	-	-	Hayatta	56.7
7	TAC, P, MMF	TAC	1	9	-	-	+ (AR)	-	-	Hayatta	54
8	TAC, P, MMF	TAC	1	28	+ HVS (stent+)	-	-	-	-	Hayatta	107.8
9	TAC, P, MMF	EV, TAC	3	7	-	-	-	-	+	Hayatta	28
10	TAC, P, MMF	TAC	1	7	-	-	+ (AR)	-	-	Hayatta	12.5
11	TAC, P, MMF	TAC	3	6	-	+ SYD (balon dilatasyonu, internal ve eksternal PTK drenaj+)	-	-	-	Hayatta	13.9
12	TAC, P, MMF	TAC	3	14	+ HAT (stent+)	+ SYD (balon dilatasyonu) safra kaçağı (eksternal ve internal PTK drenaj +)	-	-	-	Hayatta	28.6

AR; Akut rejeksiyon, CSA; Siklosporin, EV; Everolimus, HAT; Hepatik arter trombozu, HJ; Hepatikojejunostomi, HVS; Hepatik ven stenozu, İS; İmmünoşüpresif, KR; Kronik rejeksiyon, MMF; Mikofenolat mofetil, P; Prednizolon, PFİK3; Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 3, PTLH; Post-transplant lenfoproliferatif hastalık, PTK; perkütan transhepatik kolanjiyografi, PVS; Porta ven stenozu, S; Sirolimus, SYD; Safra yolu darlığı, TAC; Takrolimus.

**Tablo 4.19** PFİK3 hastalarında nakil sonrası uzun dönem sorunları özetlemektedir.

**Tablo 4.19 PFİK3 hastalarında nakil sonrası uzun dönem sorunları**

Hasta No	Nakil sonrası sorunlar
1	PRES, HSK rekürrensi
2	Hepatorenal sendrom, patolojik kırık, ensefalopati, PRES, intraretinal hemoraji, boy kısalığı, osteoporoz, jeneralize eplileptik anomali, tekrarlayan İYE, hafif derecede trombosit fonksiyon bozukluğu, kaşıntı, transplant karaciğerde birkaç adet nodüler kalsifikasyon
3	Ensefalopati, massif asit, nakil sonrası lökopeni ve trombositpeni, hipersplenizm
4	Öğrenme güçlüğü
5	-
6	PRES, small-for-size greft, peritonit
7	-
8	Alopesi
9	Perikardiyal effüzyon, ilaca bağlı toksik hepatit
10	Hiperglisemi, greft disfonksiyonu, kolestaz, asit, VOH, akut böbrek yetmezliği, pansitopeni, kolanjit
11	-
12	-

PRES; Posterior reversible ensefalopati sendromu, VOH; Hepatik veno-oklüziv hastalık, İYE; İdrar yolu enfeksiyonu, HSK; Hepatosellüler karsinom, PFİK3; Progresif familyal intrahepatik kolestaz tip 3.

#### 4.4 PFİK4 Hasta Verisi

Postnatal 3. gün sarılığı başlayan sarılık ve akolik dışkı yakınmaları, yüksek AFP düzeyleri, transaminaz yüksekliği ile başvurdu. GGT düzeyleri 33- 98 U/L arasındaydı. Serum safra asit düzeyi 151 (0-10) umol/L idi. Hasta neonatal hepatit ön tanısı ile takip edildi. Karaciğer biyopsisinden safra kanalı azlığı (17 adet portal alan izlenmiş olup 6 portal alanda safra duktus yapısı vardır), yaygın duktuler proliferasyon ve metaplazi, portal alanların bir kısmında hafif derecede kronik inflamasyon, fokal interfaz hepatit bulguları görüldü. Parankimde hepatositlerde yaygın multinükleasyon ve dev hücre transformasyonu, balonlaşma dejenerasyonu, asiner transformasyon, dağınık nekroinflamatuvar odaklar ve tek hücre nekrozları, bir alanda nötrofilden zengin nekroinflamatuvar odak, ekstramedüller hematopoez odakları, yaygın hepatokanaliküler ve bir alanda duktuler kolestaz saptandı. Hastanemizdeki 9 aylık izlemi boyunca tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle birçok kez yatışı yapılmıştır (**Tablo 4.21**). Hastada nörolojik bulgular saptanmadı. Genetik analizinde *TJP2* geninde c.1234C>T(p.Arg412Ter) heterozigot mutasyon ve chr9-68748567-69205376 bölgeler arasında heterozigot delesyon saptandı (**Tablo 4.20**).

On aylıkken dekompanze kronik karaciğer hastalığı (Child 10/C, PELD 37) nedeniyle anneden sol lob karaciğer nakli yapıldı (**Tablo 4.22**). Ekplant karaciğerde siroz ve 1.2 cm çapında bir odakta orta derece differensiyel HSK saptandı. Karaciğer nakli sonrasında PRES oldu. Bir defa akut hücrel rejeksiyon saptandı ve steroid ile tedavi edildi. Hastanın izleminde HSK rekürrensi veya AFP yüksekliği saptanmadı (**Tablo 4.23**).

**Tablo 4.20 PFİK4 tanılı hastanın demografik ve klinik bulguları**

Hasta No	Cinsiyet	Klinik prezentasyon/yaşı	Klinik tanı yaşı/ay	Ön tanı	Genetik tanı yaşı/ay	Genotip	Ailede PFİK öyküsü	Akraba evliliği	Akraba evliliği derecesi
1	Erkek	Transaminaz yüksekliği, sarılık, akolik dışkı/ 1.5 ay	1.5	Neonatal hepatit	4	TJP2; c.1234 C>T(p.Arg412Ter) Heterozigot ve chr9-68748567-69205376 bölgeler arasında heterozigot delesyon	-	-	-

**Tablo 4.21 PFİK4 tanılı hastanın nakil öncesi değerlendirmesi**

Hasta No	Sarılık	Kaşıntı	Splenomegali	Hepatomegali	Asit	GİS Kanama Öyküsü	Ekstrahepatik Tutulum
1	+	-	+	-	-	-	+ (Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları)

**Tablo 4.22 PFİK4 hastanın karaciğer nakli endikasyonları ve özellikleri**

Hasta No	Nakil endikasyonu	Nakil yaşı/ay	CHILD skoru/evresi	PELD skoru	Greft	Greftin tipi	Verici	Greftin ağırlığı	GRWR %	Greftin kategorisi	Cerrahi teknik	Kapatma tipi
1	Dekompanze kronik karaciğer yetmezliği, büyüme geriliği	10.18	10/C	42	Canlı	Sol lob	Anne	245	3.06	Large-for-size	Hepatikojejunostomi	Primer

**Tablo 4.23 PFİK4 hastanın nakil sonrası izlemi ve karaciğer nakli komplikasyonları**

Hasta No	İlk İS rejimi	Son İS rejimi	YBÜ yatış süresi / gün	Hastanede toplam yatış süresi/gün	Vasküler komplikasyon	Biliyer komplikasyon	Rejeksiyon	PTLH	Greft kaybı	Greft steatozu	Diğer	Son durum	Takip süresi/ ay
1	TAC> CSA, P, MMF	CSA, MMF	3	9	-	-	+ (AR)	-	-	-	Eksplant HSK	Hayatta	3.6

AR; Akut rejeksiyon, CSA; Siklosporin, İS; İmmünoşüpresif, KR; Kronik rejeksiyon, MMF; Mikofenolat mofetil, P; Prednizolon, PTLH; Post-transplant lenfoproliferatif hastalık, TAC; Takrolimus, PFİK4; Progresif familial intrahepatik kolestaz tip 4.

#### 4.5 Karaciğer nakli öncesi laboratuvar ve karaciğer biyopsisi bulguları

Nakil öncesi PFİK1 hastalarında ALT düzeyi  $99 \pm 83.53$  (19-205) U/L, AST düzeyi  $123 \pm 100$  (42-283) U/L, GGT düzeyi  $26.8 \pm 3.83$  (24-33) U/L ve total bilirubin düzeyi  $19 \pm 12.87$  (5.2-36.1) mg/dL'dir.

PFİK2 hastalarında ALT düzeyi  $179 \pm 111.19$  (50-373) U/L, AST düzeyi  $371.5 \pm 228.9$  (87-897) U/L, GGT düzeyi  $40.75 \pm 18.7$  (14-85) U/L ve total bilirubin düzeyi  $15.86 \pm 14.3$  (4.3-50.9) mg/dL'dir. AST düzey ortalaması PFİK2 hastalarında PFİK1 hastalarına göre daha yüksek bulundu ( $p = 0.036$ ). ALT, GGT, albümin, INR ve total bilirubin düzeylerinde PFİK1 ve 2 hastaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

PFİK3 hastalarında ALT düzeyi ortalama  $97.5$  (30-672) U/L, ortalama AST düzeyi  $175.4 \pm 107.8$  (54-423) U/L, GGT düzeyi  $231.3 \pm 175.12$  (28-583) U/L ve total bilirubin düzeyi  $6.26 \pm 5.63$  (0.6-20) mg/dL'dir.

PFİK1 hastalarında ortalama AFP düzeyleri  $1.62 \pm 0.57$  (1.2-2.6) ng/mL, PFİK2 hastalarında ortalama  $43.5$  (1.2-4810) ng/mL ve PFİK3 hastalarında ortalama  $1.69$  (0.8-28192) ng/mL olarak saptandı. AFP düzeyleri PFİK2 hastalarında, PFİK1 ve PFİK3 hastalarına göre daha yüksekti ( $p=0.011$ ). GGT düzeyleri PFİK3 hastalarında PFİK1 ve 2 hastalarına göre daha yüksek saptandı ( $p= 0.001$ ).

PFİK2 tanılı yedi hastanın karaciğer nakli öncesi biyopsi sonuçlarına ulaşıldı. Duktopeni ( $n=2$ ), neonatal dev hücreli hepatit bulguları ( $n=6$ ), HSK ( $n=2$ ) ve tümünde hepatokanaliküler kolestaz tespit edilmişti. PFİK3 tanılı iki hastada karaciğer biyopsisinde HSK saptandı.

## 4.6 Genetik Sonuçlar

**Tablo 4.24 PFİK hastalarında tespit edilen mutasyonlar**

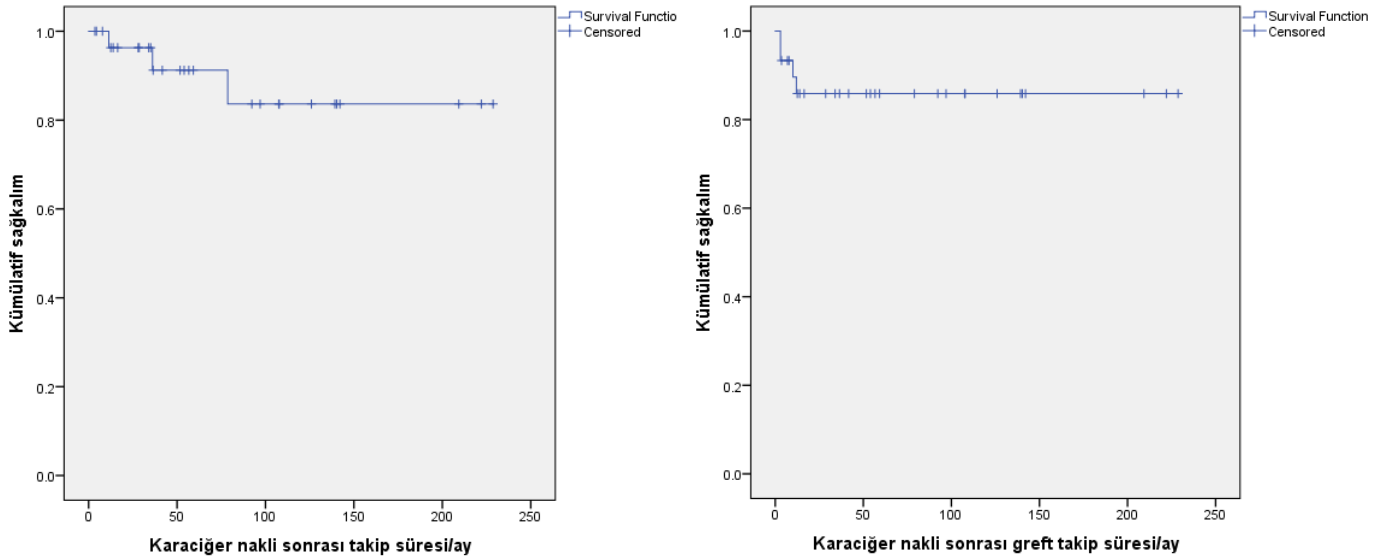
Hasta	Gen	Nükleotid	Protein	Genotip
<b>PFİK1</b>				
1	ATP8B1	18q21-31del	-	Homozigot
2	ATP8B1	IVS18-2A>G (c.2210- 2A>G) †	-	Homozigot
3	ATP8B1	c. 49 G>A †	p.val164val	Homozigot
4	ATP8B1	c.1764delC	-	Homozigot
5	ATP8B1	c.279 G>A	p.Ala93Ala	Homozigot
<b>PFİK2</b>				
1	ABCB11	-	-	-
2	ABCB11	c.3268 C>T	p. Arg1090Ter	Homozigot
3	ABCB11	c.2343+2T>C †	-	Homozigot
4	ABCB11	c.394G>T †	p. E1302*	Homozigot
5	ABCB11	c.3692 G>A / c. 3904G>T	p. Arg1231Gln, p. Glu1302*	Bileşik heterozigot
6	ABCB11	c.2316T>G	p.Y772X	Homozigot
7	ABCB11	c.1409 G>A	p.Arg470Gln	Homozigot
8	ABCB11	c.377C>T	p. Ser226Leu	Homozigot
9	ABCB11	c.677 C>T	p. Ser226Leu	Homozigot
10	ABCB11	c.124G>A	p.Gly42Ser	Homozigot
11	ABCB11	c.1466 T>G	p.Leu489Arg	Homozigot
12	ABCB11	IVS19+2T>C	-	Homozigot
<b>PFİK3</b>				
1	ABCB4	c.2177C>T	p.Pro726Leu	Homozigot
2	ABCB4	c.475C>T	p. Arg159 (R159*)	Homozigot
3	ABCB4	c.169A>G	p.Met57Val	Homozigot
4	ABCB4	c.1768C>T	p.Arg590Ter	Homozigot
5	ABCB4	c.169A>G	p.Met57Val	Homozigot
6	ABCB4	c.959 C>T, c.2395-1C>G (IVS19-1C>G)	P.5320F, -	Bileşik heterozigot
7	ABCB4	c.1768 C>T	p.Arg590Ter	Homozigot
8	ABCB4	IVS14+2T>C (c.1731+2T>C), c.2177C>T	-, p.Pro726Leu	Bileşik heterozigot
9	ABCB4	c.683G>T	p.Gly228Val	Homozigot
10	ABCB4	c.536+9 A>G †	-	Homozigot
11	ABCB4	c.1667 delT	p. Leu556Argfs* 31	Homozigot
12	ABCB4	c.2177C>T	p. Pro726Leu	Homozigot
<b>PFİK4</b>				
1	TJP2	c.1234 C>T ve chr9-68748567- 69205376 del	p.Arg412Ter, -	Bileşik heterozigot

Çalışmaya dahil edilen hastaların 25'inde homozigot varyantlar ve dördünde bileşik heterozigot varyantlar saptandı. PFİK2 tanılı bir hastanın (hasta 1) ayrıntılı genetik test raporuna ulaşılamadı. Hasta 3 ve 5 kardeşi ve aynı mutasyona sahiplerdi. Hasta 1 ve 12 ise kardeş değildi ve aynı mutasyona sahiplerdi. Geri kalan 26 hastanın her biri farklı mutasyonlara sahipti.

#### 4.7 Mortalite ve sağkalım analizi

Merkezimizde toplam 322 pediatrik hastadan oluşan kohortta genetik PFİK(1-4) tanılı 30 (%10.7) hastaya karaciğer nakli yapıldı. PFİK1 ve PFİK2 hastaları arasında yakınmaların başlangıç yaşı benzerdi ( $p = 0.702$ ), ancak PFİK3 hastalarında yakınmaların başlangıç yaşı, PFİK1 ve 2 hastalarına göre daha geç idi ( $p= 0.032$ ). PFİK1 ve PFİK2 hastaları arasında karaciğer nakli yaşında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0.702$ ). PFİK3 hastalarında karaciğer nakli yaşı, PFİK1 ve 2 hastalarına göre daha geç idi ( $p= 0.032$ ).

Tüm PFİK’li hastaların 1,5 ve 10 yıllık greft sağkalım oranı %85.9, 1, 5 ve 10 yıllık hasta sağkalım oranı sırasıyla %96.3, %91.2 ve %83.6’dır (**şekil 4.4**).



**şekil 4.4** PFİK hastaların sağkalım ve greft sağkalım oranları.

#### 4.8 Antropometrik ölçümler

PFİK1 hastalarında nakil öncesi vücut ağırlığı ve boy ortalama SDS değerleri sırasıyla  $-1.38 \pm 0.39$  (ortanca vücut ağırlığı SDS değeri  $-1.27$ ) ve  $-2.89 \pm 1.12$  (ortanca boy SDS değeri  $-2.7$ ) idi. Karaciğer nakli sonrası son değerlendirmede vücut ağırlığı ve boy ortalama SDS değerleri sırasıyla  $-2.58 \pm 1.9$  (ortanca  $-2.64$ ) ve  $-3.49 \pm 1.69$  (ortanca  $-2.87$ ) idi. **Şekil (4.5) ve (4.6)** PFİK1 hastalarında nakil öncesi ve sonrası vücut ağırlığı ve boy SDS eğrilerini gösterir.

PFİK2 hastalarında nakil öncesi vücut ağırlığı ve boy ortalama SDS değerleri sırasıyla  $-1.62 \pm 1.23$  (ortanca  $-1.63$ ) ve  $-2.62 \pm 1.22$  (ortanca  $-2.47$ ) idi. Bu hastaların karaciğer nakli sonrası son değerlendirmelerinde vücut ağırlığı ve boy ortalama SDS değerleri sırasıyla  $-0.42 \pm 1.6$  (ortanca  $0.03$ ) ve  $-0.71 \pm 1.68$  ( $-1.51$ ) idi. **Şekil (4.7) ve (4.8)** PFİK2 hastalarında nakil öncesi ve sonrası vücut ağırlığı ve boy SDS eğrilerini gösterir.

PFİK3 hastalarında nakil öncesi vücut ağırlığı ve boy ortalama SDS değerleri sırasıyla  $-0.55 \pm 1.6$  (ortanca  $-0.18$ ) ve  $-1.04 \pm 1.76$  (ortanca  $-1.13$ ) idi. Karaciğer nakli sonrası son değerlendirmelerinde vücut ağırlığı ve boy ortalama SDS değerleri sırasıyla  $0.14 \pm 1.4$  (ortanca  $0.15$ ) ve  $0.34 \pm 1.58$  (ortanca  $-0.28$ ) idi. **Şekil (4.9) ve (4.10)** PFİK3 hastalarında nakil öncesi ve sonrası vücut ağırlığı ve boy SDS eğrilerini gösterir (**Tablo 4.25**).

**Tablo 4.25 PFİK hastalarında nakil öncesi vücut ağırlığı ve boy SDS değerler**

		N	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca	Minimum	Maksimum	P değeri
<b>Nakil öncesi vücut ağırlığı SDS</b>	PFİK1	5	$-1.3860 \pm 0.38695$	-1.27	-1.99	-0.97	<b>0.146</b>
	PFİK2	12	$-1.6250 \pm 1.22954$	-1.63	-3.87	-0.16	
	PFİK3	12	$-0.5567 \pm 1.59227$	-0.185	-3.16	1.74	
	Total	29	$-1.1417 \pm 1.36703$	-1.2	-3.87	1.74	
<b>Nakil öncesi boy SDS</b>	PFİK1	5	$-2.8640 \pm 1.12740$	-2.7	-4.39	-1.32	<b>0.022</b>
	PFİK2	12	$-2.6017 \pm 1.22751$	-2.46	-4.73	-0.42	
	PFİK3	12	$-1.0450 \pm 1.76387$	-1.13	-3.43	1.87	
	Total	29	$-2.0028 \pm 1.63558$	-2.35	-4.73	1.87	

**Tablo 4.26 PFİK hastalarında nakil sonrası vücut ağırlığı ve boy SDS değerleri**

		N	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca	Minimum	Maksimum	P değeri
<b>Nakil sonrası vücut ağırlığı SDS</b>	PFİK1	5	$-2.57 \pm 1.89$	-2.64	-4.68	-0.45	<b>0.017</b>
	PFİK2	9	$-0.422 \pm 1.6$	0.03	-3.30	1.40	
	PFİK3	10	$0.13 \pm 1.40$	0.155	-1.86	2.96	
	Total	24	$-0.64 \pm 1.84$	0.53	-4.68	2.96	
<b>Nakil sonrası boy SDS</b>	PFİK1	5	$-3.48 \pm 1.69$	-2.87	-6.12	-1.69	<b>0.001</b>
	PFİK2	9	$-0.71 \pm 1.68$	-1.51	-2.72	1.23	
	PFİK3	10	$0.122 \pm 1.23$	-0.28	-1.44	1.75	
	Total	24	$-0.94 \pm 2.0$	-1.0	-6.12	1.75	

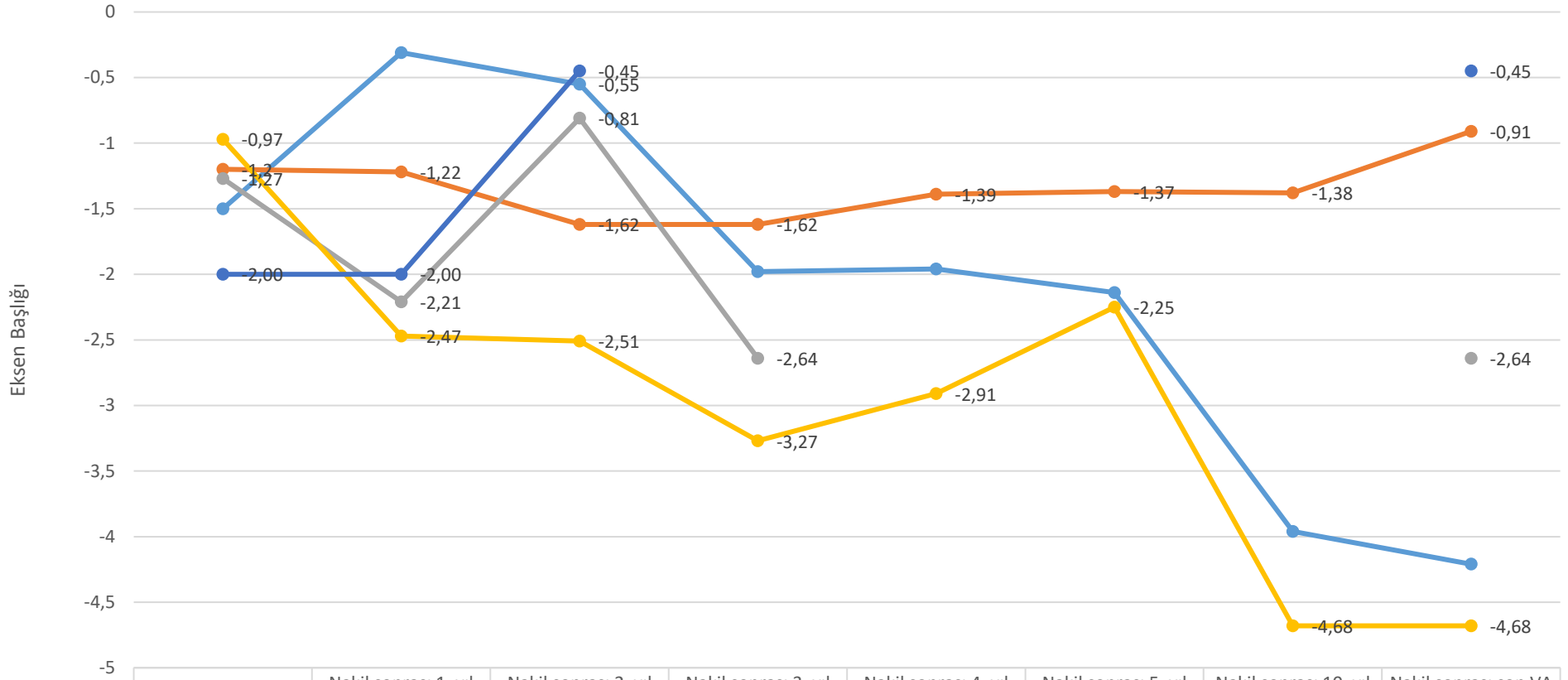
Karaciğer naklinden önce boy kısalığı PFİK1 hastalarında, PFİK2 ve PFİK3 hastalarına göre daha belirgindir ( $p=0.021$ ), vücut ağırlığı açısından PFİK1, PFİK2, ve PFİK3 hastaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Karaciğer naklinden sonraki son değerlendirmede hem ağırlık hem de boy SDS değerleri PFİK1 hastalarında PFİK2 ve PFİK3 hastalarına göre daha düşüktü ( $p=0.017$ ,  $p=0.01$ ) (**Tablo 4.26**).

PFİK1 hastalarında nakil öncesi ve sonrası vücut ağırlığı ve boy SDS değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.281$ ,  $p=0.29$ ) ve PFİK1 hastalarının nakilden sonra boy büyümesinin ve ağırlık artışının yaşitlarını yakalamadığı görüldü.

PFİK2 ve PFİK3 hastalarında ise nakil öncesi ve sonrası boy SDS değerleri arasında anlamlı fark saptandı (PFİK2  $p=0.021$ , PFİK3  $p=0.013$ ), ise de nakil öncesi ve sonrası vücut ağırlığı SDS değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (PFİK2  $p=0.126$ , PFİK3  $p=0.331$ ).

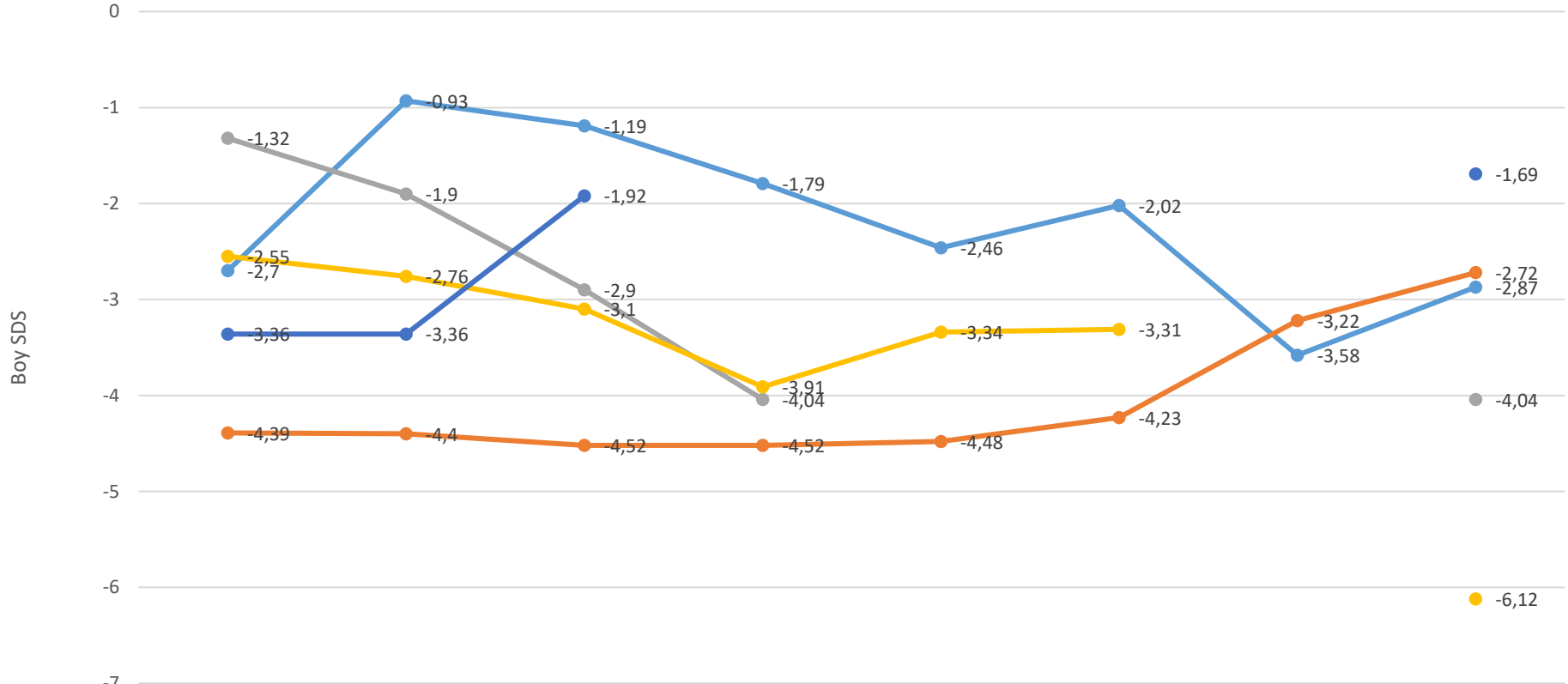


Şekil (4.5) PFİK1 hastalarında nakil sonrası vücut ağırlığı SDS değerleri



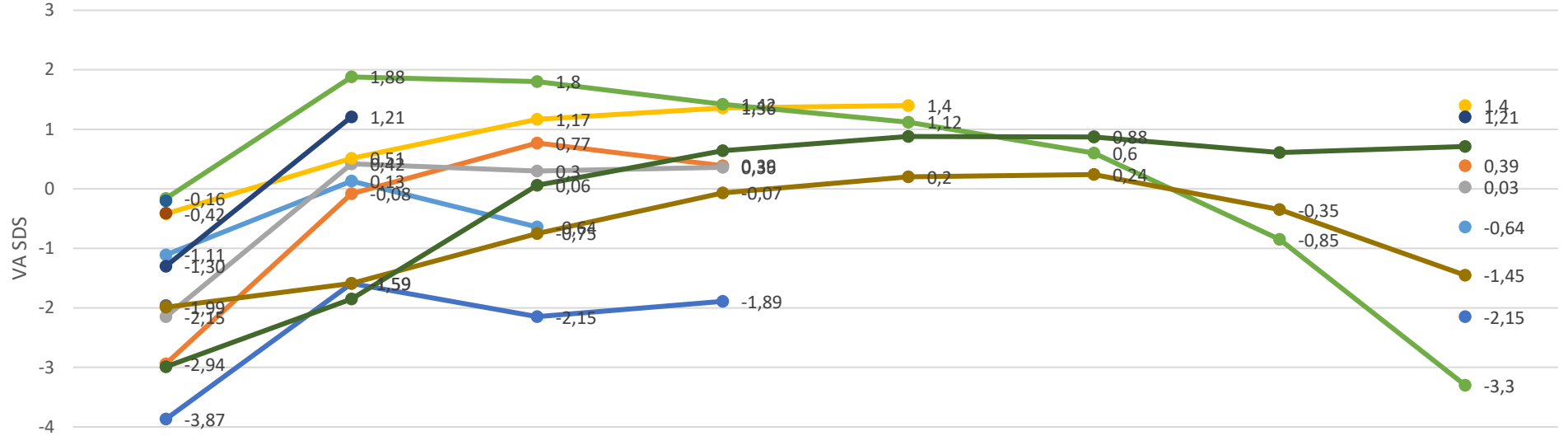
	Nakil öncesi VA SDS	Nakil sonrası 1. yıl VA SDS	Nakil sonrası 2. yıl VA SDS	Nakil sonrası 3. yıl VA SDS	Nakil sonrası 4. yıl VA SDS	Nakil sonrası 5. yıl VA SDS	Nakil sonrası 10. yıl VA SDS	Nakil sonrası son VA SDS
Hasta 1	-1,5	-0,31	-0,55	-1,98	-1,96	-2,14	-3,96	-4,21
Hasta 2	-1,2	-1,22	-1,62	-1,62	-1,39	-1,37	-1,38	-0,91
Hasta 3	-1,27	-2,21	-0,81	-2,64				-2,64
Hasta 4	-0,97	-2,47	-2,51	-3,27	-2,91	-2,25	-4,68	-4,68
Hasta 5	-2,00	-2,00	-0,45					-0,45

**Şekil (4.6) PFİK1 hastalarında nakil sonrası boy SDS değerleri**



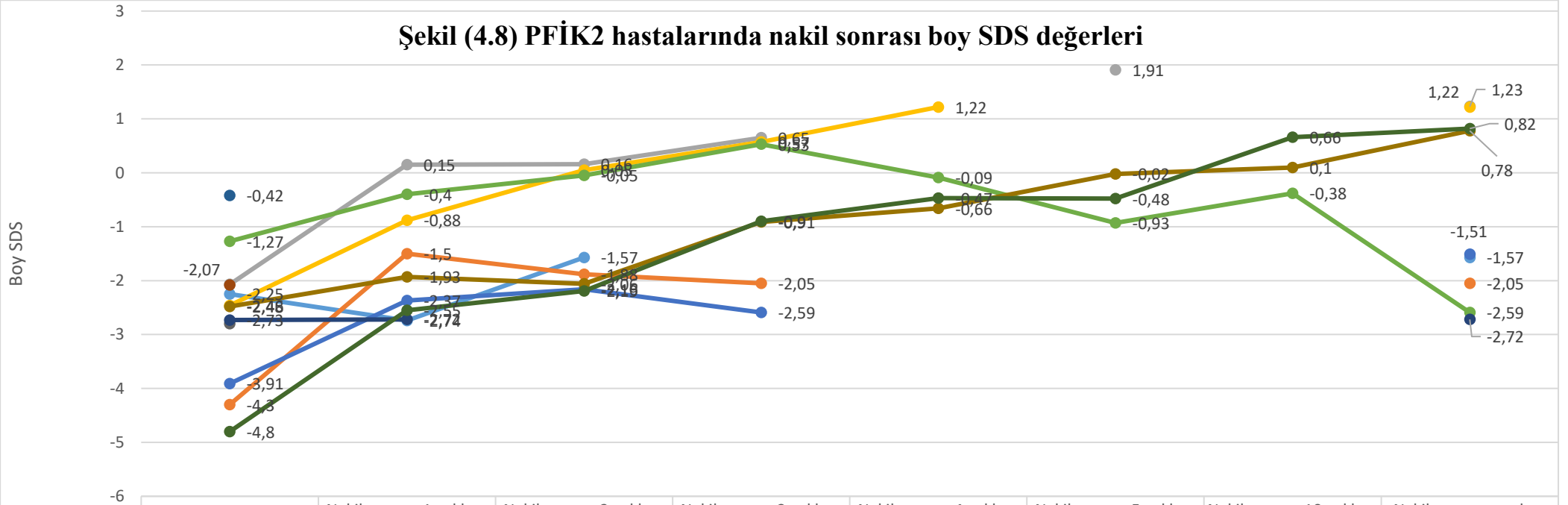
	Nakil öncesi VA SDS	Nakil sonrası 1. yıl boy SDS	Nakil sonrası 2. yıl boy SDS	Nakil sonrası 3. yıl boy SDS	Nakil sonrası 4. yıl boy SDS	Nakil sonrası 5. yıl boy SDS	Nakil sonrası 10. yıl boy SDS	Nakil sonrası son boy SDS
Hasta 1	-2,7	-0,93	-1,19	-1,79	-2,46	-2,02	-3,58	-2,87
Hasta 2	-4,39	-4,4	-4,52	-4,52	-4,48	-4,23	-3,22	-2,72
Hasta 3	-1,32	-1,9	-2,9	-4,04				-4,04
Hasta 4	-2,55	-2,76	-3,1	-3,91	-3,34	-3,31		-6,12
Hasta 5	-3,36	-3,36	-1,92					-1,69

Şekil (4.7) PFİK2 hastalarında nakil sonrası vücut ağırlığı SDS değerleri



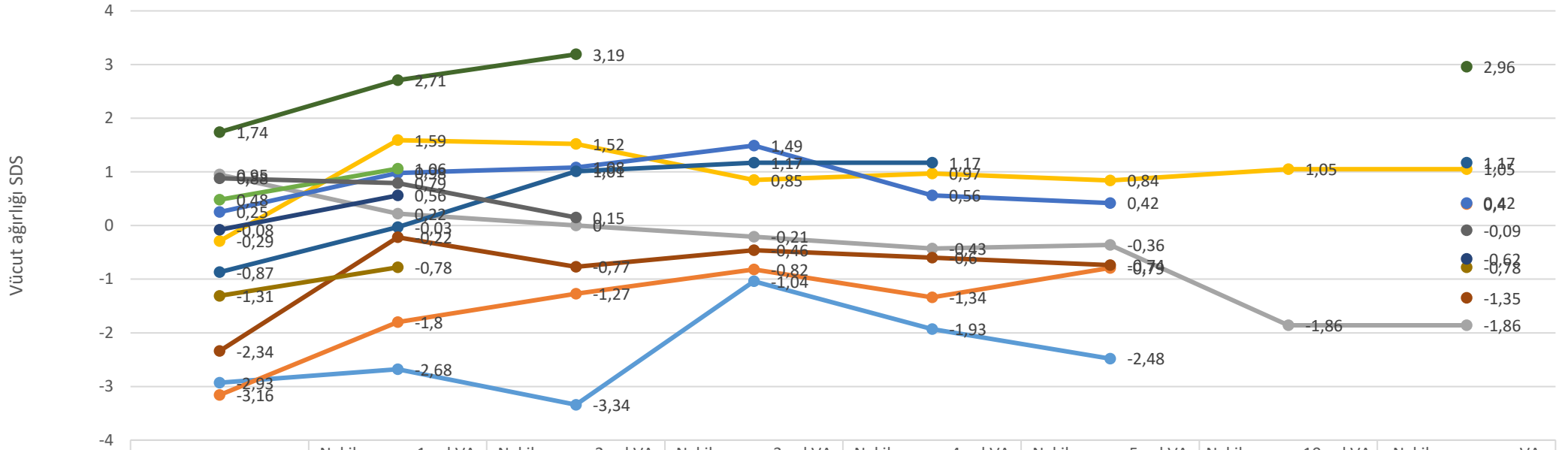
	Nakil öncesi VA SDS	Nakil sonrası 1. yıl VA SDS	Nakil sonrası 2. yıl VA SDS	Nakil sonrası 3. yıl VA SDS	Nakil sonrası 4. yıl VA SDS	Nakil sonrası 5. yıl VA SDS	Nakil sonrası 10. yıl VA SDS	Nakil sonrası son VA SDS
Hasta 1	-1,11	0,13	-0,64					-0,64
Hasta 2	-2,94	-0,08	0,77	0,39				0,39
Hasta 3	-2,15	0,42	0,3	0,36		0,88		0,03
Hasta 4	-0,42	0,51	1,17	1,36	1,4			1,4
Hasta 5	-3,87	-1,59	-2,15	-1,89				-2,15
Hasta 6	-0,16	1,88	1,8	1,42	1,12	0,6	-0,85	-3,3
Hasta 7	-0,2							
Hasta 8	-0,41							
Hasta 9	-1,96							
Hasta 10	-1,99	-1,59	-0,75	-0,07	0,2	0,24	-0,35	-1,45
Hasta 11	-1,30	1,21						1,21
Hasta 12	-2,99	-1,85	0,06	0,64	0,88	0,87	0,61	0,71

Şekil (4.8) PFİK2 hastalarında nakil sonrası boy SDS değerleri



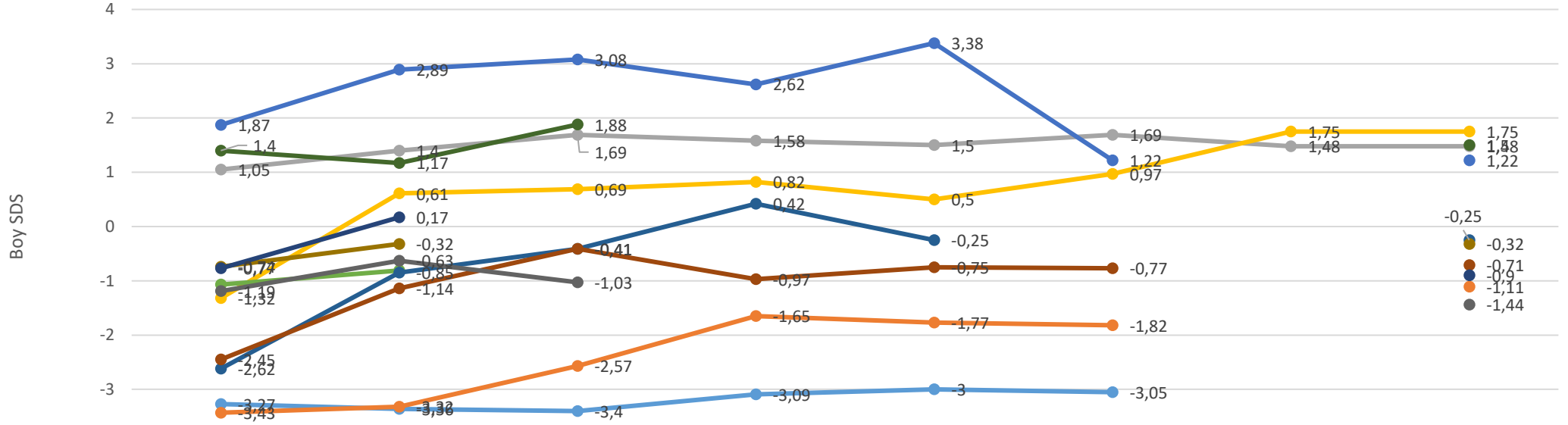
	Nakil öncesi boy SDS	Nakil sonrası 1. yıl boy SDS	Nakil sonrası 2. yıl boy SDS	Nakil sonrası 3. yıl boy SDS	Nakil sonrası 4. yıl boy SDS	Nakil sonrası 5. yıl boy SDS	Nakil sonrası 10. yıl boy SDS	Nakil sonrası son boy SDS
Hasta 1	-2,25	-2,74	-1,57					-1,57
Hasta 2	-4,3	-1,5	-1,88	-2,05				-2,05
Hasta 3	-2,07	0,15	0,16	0,65		1,91		1,23
Hasta 4	-2,46	-0,88	0,05	0,57	1,22			1,22
Hasta 5	-3,91	-2,37	-2,16	-2,59				-1,51
Hasta 6	-1,27	-0,4	-0,05	0,53	-0,09	-0,93	-0,38	-2,59
Hasta 7	-0,42							
Hasta 8	-2,08							
Hasta 9	-2,8							
Hasta 10	-2,48	-1,93	-2,06	-0,91	-0,66	-0,02	0,1	0,78
Hasta 11	-2,73	-2,72						-2,72
Hasta 12	-4,8	-2,55	-2,19	-0,9	-0,47	-0,48	0,66	0,82

Şekil (4.9) PFİK3 hastalarında nakil sonrası vücut ağırlığı SDS değerleri



	Nakil öncesi VA SDS	Nakil sonrası 1. yıl VA SDS	Nakil sonrası 2. yıl VA SDS	Nakil sonrası 3. yıl VA SDS	Nakil sonrası 4. yıl VA SDS	Nakil sonrası 5. yıl VA SDS	Nakil sonrası 10. yıl VA SDS	Nakil sonrası son VA SDS
Hasta 1	-2,93	-2,68	-3,34	-1,04	-1,93	-2,48		
Hasta 2	-3,16	-1,8	-1,27	-0,82	-1,34	-0,79		0,4
Hasta 3	0,95	0,22	0	-0,21	-0,43	-0,36	-1,86	-1,86
Hasta 4	-0,29	1,59	1,52	0,85	0,97	0,84	1,05	1,05
Hasta 5	0,25	0,98	1,08	1,49	0,56	0,42		0,42
Hasta 6	0,48	1,06						
Hasta 7	-0,87	-0,03	1,01	1,17	1,17			1,17
Hasta 8	-2,34	-0,22	-0,77	-0,46	-0,6	-0,74		-1,35
Hasta 9	0,88	0,79	0,15					-0,09
Hasta 10	-1,31	-0,78						-0,78
Hasta 11	-0,08	0,56						-0,62
Hasta 12	1,74	2,71	3,19					2,96

Şekil (4.10) PFİK3 hastalarında nakil sonrası boy SDS değerleri



	Nakil öncesi boy SDS	Nakil sonrası 1. yıl boy SDS	Nakil sonrası 2. yıl boy SDS	Nakil sonrası 3. yıl boy SDS	Nakil sonrası 4. yıl boy SDS	Nakil sonrası 5. yıl boy SDS	Nakil sonrası 10. yıl boy SDS	Nakil sonrası son boy SDS
Hasta 1	-3,27	-3,36	-3,4	-3,09	-3	-3,05		
Hasta 2	-3,43	-3,32	-2,57	-1,65	-1,77	-1,82		-1,11
Hasta 3	1,05	1,4	1,69	1,58	1,5	1,69	1,48	1,48
Hasta 4	-1,32	0,61	0,69	0,82	0,5	0,97	1,75	1,75
Hasta 5	1,87	2,89	3,08	2,62	3,38	1,22		1,22
Hasta 6	-1,07	-0,81						1,5
Hasta 7	-2,62	-0,85	-0,41	0,42	-0,25			-0,25
Hasta 8	-2,45	-1,14	-0,41	-0,97	-0,75	-0,77		-0,71
Hasta 9	-1,19	-0,63	-1,03					-1,44
Hasta 10	-0,74	-0,32						-0,32
Hasta 11	-0,77	0,17						-0,9
Hasta 12	1,4	1,17	1,88					1,5

## 5. TARTIŞMA

Kolestatik bozukluklar (Alagille sendromu, biliyer atrezi, progresif familial intrahepatik kolestaz, safra asidi sentez bozuklukları, primer sklerozan kolanjit ve duktal anomaliler) çocuklarda karaciğer naklinin başlıca nedenlerinden biridir. Progresif familiyal intrahepatik kolestaz safra akışının bozulmasıyla karakterize edilen heterojen kalıtsal bozuklukların bir grubudur ve değişken klinik fenotipler, başlangıç yaşı ve ilerleme paterni gösterir. Tıbbi ve cerrahi tedavi yöntemlerine rağmen hastaların çoğunda son dönem karaciğer hastalığı gelişmekte ve karaciğer nakli gerektirmektedir. Kolestatik karaciğer hastalıklarından PFİK çocukluk çağı karaciğer nakillerinin %10-15'ini oluşturmaktadır. İnatçı kaşıntı ile yaşam kalitesinin bozulması, büyüme geriliği, karaciğer yetmezliği, portal hipertansiyon, hepatopulmoner sendrom ve hepatosellüler karsinom PFİK hastalarında başlıca karaciğer nakli endikasyonlarıdır[120].

Avrupa karaciğer nakli veri tabanına (European Liver Transplant Registry (ELTR)) göre kolestatik bozukluklar, Avrupa'da karaciğer naklinin başlıca endikasyonlarından biridir ve Avrupa'daki karaciğer nakli vakalarının %11'ini teşkil eder[123]. 1141 pediatrik vakadan oluşan bir kohortta toplam pediatrik karaciğer naklinin %13.4'ünü PFİK hastalarının oluşturduğu bildirilmiştir. PFİK alt gruplarından en çok PFİK2'de karaciğer nakli yapıldığı gösterilmiştir[124]. Ocak 2001-Eylül 2023 tarihleri arasında merkezimizde karaciğer nakli yapılan 321 pediatrik yaş grubundaki hastanın 30'unu (%10,73) PFİK tanılı hastalar oluşturmuştur. Ülkemizde akraba evliliğinin sık olması nedeniyle ve sadece genetik mutasyonu kanıtlanmış PFİK hastaları çalışmamıza alındığı için bu oranın aslında daha yüksek olduğunu tahmin etmekteyiz.

Merkezimizde başvurudan karaciğer nakline kadar ortanca izlem süresi geniş bir aralıkta (15 gün- 9 yıl) olup, bazı hastalar son dönem kronik karaciğer hastalığı nedeniyle merkezimize sevk edilmiş ve hemen karaciğer nakli gerçekleştirilmiştir. Bir kısmı ise kronik karaciğer hastalığı nedeniyle merkezimizde uzun süre takip edilip nakile karar verilmiştir.

Çalışmamızda akrabalık oranı %76.7 idi ve vakaların %40'ında ailede PFİK öyküsü vardı. Bu oranlar, Türkiye'deki daha önce yayınlanan PFİK hastalarına ilişkin raporlarla uyumludur. Türkiye'de genetik olarak PFİK tanılı 34 hastadan oluşan bir çalışmada akraba evliliği ve kardeş ölüm öyküsü oranları sırasıyla %85.3 ve %35.3 olarak bildirilmiştir[125]. Suudi Arabistan'da yapılan başka bir çalışmada ise akrabalık oranı ve ailede PFİK öyküsü oranları sırasıyla %87

ve %61.8 olarak bulunmuştur[126]. Akraba evliliklerinin sık olduğu bazı toplumlarda ve küçük etnik gruplarda PFİK insidansı daha yüksek bildirilmiştir.

Başvuru yakınmalarından sarılık ve kaşıntı tüm hastalarımızda görülmüştür. Büyüme geriliği ve kas içi enjeksiyonu takiben gelişen hematom ve tekrarlayan burun kanamaları hastaların diğer başvuru yakınmalarını oluşturmuştur. Çalışmamızda yedi PFİK3 tanılı hastada insidental transaminaz yüksekliği veya organomegali etiyolojisi araştırılırken PFİK3 tanısı konulmuştur.

Çalışmamızda karaciğer nakli endikasyonları; inatçı kaşıntı, bozulmuş yaşam kalitesi, büyüme geriliği, dekompanze kronik karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinomdu. Çalışmamızda toplam beş (%16,6) hastada HSK rapor edildi [PFİK2 (n=2), PFİK3 (n=2), PFİK4 (n=1)]. PFİK1 hastalarımızda HSK saptanmadı. Literatürde hepatoselüler karsinom (HSK), PFİK2 hastalarının yaklaşık %15'inde 5 yaşına kadar saptanmıştır[51, 62]. Çalışmamızda PFİK2 tanılı iki (%16,6) hastada (hasta 6 ve 12) iki yaşından önce HSK saptandı. PFİK2 hastalarında HSK riski, alta yatan genotip ve hastalık şiddeti ile ilişkilidir. Truncated (kısaltıcı) mutasyonları ve BSEP fonksiyonunu etkileyen mutasyonları (BSEP3 genotipi) taşıyan PFİK2 hastalarında yüksek HSK insidansı (%34) saptanmıştır. Rezidüel BSEP fonksiyonu ile birlikte en az bir p.D482G veya p.E297G varyantı (BSEP1 genotipi) taşıyan PFİK2 hastalarında HSK görülme sıklığı %4 iken, p.D482G veya p.E297G varyantı dışında en az bir missense mutasyonu taşıyan (BSEP2 genotipi) PFİK2 hastalarında ise %7 olarak bildirilmiştir[127]. Çalışmamızda hasta 6'daki mutasyon, ekzon 19'a erken sonlandırma kodonunun doğrudan eklenmesiyle (BSEP3 genotipi) sonuçlanırken, hasta 12'deki mutasyon splicing defekti ve truncated protein üretimiyle (BSEP3 genotipi) sonuçlanmıştır.

ABCB4 varyantları yetişkin hastalarda hepatobiliyer maligniteler (hepatoselüler karsinom, kolanjiyokarsinom ve safra kesesi karsinomu) ile ilişkilidir[81]. PFİK3'lü çocuklarda ortalama HSK gelişime yaşı, PFİK2 ve PFİK4 hastalarına göre daha yüksek görünmektedir[1]. PFİK3 tanılı hastalarda HSK gelişim riski ile ilgili alta yatan genotip, hastalık şiddeti ve başlangıç yaşı hakkında literatürde az veri bulunmaktadır. MDR3 eksikliğinde HSK ilk defa 2015 yılında altı yaşındayken karaciğer nakli olan bir kız çocukta bildirilmiştir. Bu makalede MDR3 eksikliğinde HSK'nin gelişimi insidental olduğu ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir[128]. Çalışmamızda iki (%16,6) PFİK3 tanılı hastaya (hasta 1 ve 5), sırasıyla 12 ve 4 yaşında hepatoselüler karsinom nedeniyle karaciğer nakli yapıldı. Hasta 1'de MDR3'ün 7. transmembran alanını etkileyen bir missense mutasyon bulunurken, hasta 5'te proteinin N-terminaline yakın ve MDR3'ün intrasitoplazmik halkasını etkileyen bir missense mutasyon saptanmıştır. Hasta 1, karaciğer naklinden 4 yıl sonra HSK rekürrensi nedeniyle eksitus oldu.



Hasta 5'te ise 5 yıllık takip süresince HSK rekürrensi saptanmamıştır. Bulgularımıza dayanarak PFIK 3 hastalarında da PFIK 2 hastalarında olduğu gibi izlemde HSK yönünden dikkatli olunmasını önermekteyiz.

HSK daha önce PFIK4 hastalarında da rapor edilmiştir[92]. Birçok çalışma TJP2 eksikliğinin hepatokarsinogenезin erken gelişimine zemin hazırladığını öne sürmüştür. Safranin karaciğer parankimine paraselüler kaçağına bağlı kronik karaciğer hasarının, BSEP eksikliğine benzer şekilde HSK gelişme riskini arttırdığı öne sürülmüştür. TJP2'nin kontrolsüz hepatosit büyümesini ve bölünmesini engelleyen bir tümör süpresor gen olarak işlev gördüğü tahmin edilmektedir. TJP2 downregülasyonu kronik karaciğer hastalıklarında rapor edilmiştir; bu nedenle TJP2 eksikliğinin HSK'nin gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir(). Çalışmamızda PFIK4'lü bir hastaya, büyüme geriliği ve dekompanze kronik karaciğer yetmezliği nedeniyle karaciğer nakli yapıldı. Nakil öncesi serum AFP düzeyleri belirgin bir şekilde yüksek izlenen hastanın eksplant karaciğer patolojisinde orta derecede diferansiye HSK tespit edildi. Nakil sonrası 4 aylık izleminde HSK rekürrensi saptanmadı ve takipteki AFP düzeyleri normale döndü.

IBAT inhibitörlerinin PFIK hastalarında HSK riski üzerindeki uzun vadeli etkilerini araştırmak için gelecekte çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

PFIK1, FIC1 proteininin ekstrahepatik ifadesine bağlı olarak ekstrahepatik belirtilerle birlikte bebeklik döneminde düşük GGT'li kolestaz ile karakterizedir. Çalışmamızda klinik belirtiler yaşamın ilk 2-6 ayda ortaya çıkmıştı. Hastalarımız tipik olarak sarılık, kaşıntı ve ishal şikayetleriyle başvurmuştu. Bu bulgularımız literatürdeki PFIK1 hastalarında görülen tipik başvuru şekilleri ve yaşı ile tutarlıdır. Yağda çözünen vitamin eksikliklerinin belirtileri de PFIK1 hastalarında görülebilir, ancak hastalarımızda bu belirtiler saptanmamıştı. Çalışmamızda PFIK1'de akrabalık oranı %100 idi ve hastaların %40'ında PFIK1 aile öyküsü vardı. Bu bulgular, PFIK'in otozomal resesif kalıtımı nedeniyle aile öyküsü olmayan hastalarda da teşhis edilebildiğini gösterir[25].

Klomp LW ve ark. [29] FIC1 eksikliğindeki fenotipik şiddetinin ATP8B1 mutasyon tipiyle korele olduğunu göstermiştir. Missense mutasyonlar BRİK fenotipinde daha yaygın olarak rapor edilirken büyük delesyonlar, nonsense ve çerçeve kayması mutasyonları PFIK fenotipiyle ilişkilendirilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, tahmin edilen truncated (kısaltıcı) protein mutasyonlarının (PPTM) sayısı ile PFIK1'deki prognoz veya klinik seyir arasında bir korelasyon bulunamamıştır[27]. Çalışmamızdaki PFIK1 hastalarında iki delesyon (hasta 1 ve

4), bir splice varyantı (hasta 2) ve iki missense mutasyonu (hasta 3 ve 5) saptandı ve hastaların tamamı homozigottu. Okamoto T ve ark. [129] nakil sonrası intestinal belirtilerin ve uzun vadeli sonuçların ATP8B1 mutasyon tipi veya yeri ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Ölen hastalarda missense mutasyonlar daha sık görülürken, hayatta kalan hastalarda çerçeve kayması mutasyonları, splice varyantları ve büyük delesyonlar daha fazla saptanmıştır. Çalışmamızda missense mutasyonu olan hasta 3, karaciğer naklinden 3 yıl sonra kronik rejeksiyonu takiben eksitus oldu, hasta 5 ise hala hayatta ve takibinin üçüncü yılındadır. Karaciğer nakli öncesinde veya sonrasında bu iki hastada ishal görülmemiştir. Çalışmamızdaki delesyonları ve splice varyantı olan 3 hastanın karaciğer naklinden önce de var olan ishal ve büyüme geriliği yakınmaları nakilden sonra artarak devam etmiştir. Ancak genotip-fenotip ilişkisi belirlemek için hasta sayımız yeterli değildir.

Hasta 1, 3 aylıkken tipik PFİK1 belirtileriyle (sarılık, kaşıntı ve ishal) başvurmuştu, ayrıca başlangıçtaki ATP8B1 diziliminde mutasyon saptanmamıştı. Hasta on iki yaşındayken ATP8B1 genindeki olası delesyonlar veya duplikasyonlar açısından yeniden test edilmişti ve delesyon/duplikasyon testinde ATP8B1 geninde homozigot delesyon (18q21-31) saptanmıştı. Tüm ekzom diziliminin tanısal olmadığı hastalarda, ATP8B1'deki olası ekzom delesyonların ve duplikasyonların tespiti için ekzom array testi kullanılabilir. Tüm ekzom dizilimi yöntemi ile ATP8B1'deki patojenik varyantların yaklaşık %95'i tespit edilirken, %5'i delesyon/duplikasyon testi ile tespit edilir[25].

PFİK1 hastalarında ishal, sensörinöral işitme kaybı, pankreatit, pankreatik yetmezlik, hipotiroidizm, büyüme geriliği, raşitizm ve anormal ter testi gibi ekstrahepatik belirtiler bildirilmiştir. PFİK1 hastalarının %81'inde nakil sonrası kronik diyare, %40'ında ise pankreatit ve pankreas yetmezliği rapor edilmiştir. Nakil sonrası ekstrahepatik belirtilerin devam etmesi veya kötüleşmesi uzun dönem karaciğer nakli sonuçlarını olumsuz etkiler[20, 37]. Çalışmamızdaki nakil öncesi PFİK1 tanılı 4 (%80) hastada ekstrahepatik belirtiler [kronik ishal (n=3), büyüme geriliği (n=3)] mevcuttu. Karaciğer naklinden sonra 3 (%60) hastada (hasta 1, 2 ve 4) kronik ishal şikayeti devam etti. PFİK1 hastalarımızın hiçbirinde pankreatit veya pankreas yetmezliği saptanmadı.

Allogreft steatozu, PFİK1 hastalarında karaciğer naklinden sonra görülen en önemli komplikasyonlardan biridir ve steatohepatit, fibrozis, siroz ve greft yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Karaciğer naklinden sonra PFİK1 hastalarının %90'ında allograft steatozu rapor edilmiştir[20]. Koyoto kohortunda PFİK1 hastalarının %73'ünde greft steatozu rapor edilmiştir. Bildirilen vakaların çoğu siroza ilerlemiş ve 10 yıllık sağkalım oranı %72,7 bildirilmiştir[118].

Çalışmamızda PFİK1 hastalarının tamamında nakil sonrası biyopside greft steatozu tespit edildi. Literatürde karaciğer nakli sonrası greft steatozu, belirgin ishal alevlenmeleri olan hastalarda daha çok görülmüştür[118]. Verici greftin genotipi (heterozigot verici), karaciğer nakli sonrası steatoz gelişimi ile ilişkili olabilir. Hastalarımızın karaciğer naklinde ebeveynlerinden heterozigot varyantlar taşıyan greftler kullanılması yüksek greft steatoz oranını açıklayabilir.

Kolestiramin tedavisinin nakil sonrası PFİK1 hastalarında ishal şiddetini ve greft steatozunu azalttığı bildirilmiştir[38, 117]. Karaciğer nakli sonrası PEBD yöntemi, PFİK1 hastalarında ishal ve hepatosteatozu hafifletebileceği düşüncesi ile kullanılmıştır. PFİK1 hastalarında nakil sonrası yapılan biliyer diversiyonun zamanlamasına veya tekniğine bakılmaksızın diversiyon sonrası greft steatozunda iyileşme rapor edilmiştir[119, 130].

Çalışmamızda hasta 1, kolestiramin tedavisine kısmi yanıt vermişti, ancak ishali devam etti. İshalindeki alevlenmenin sebebi olarak altta yatan inflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı olduğu düşünüldü. Hasta 1 ve 3'teki nakil sonrası karaciğer patoloji örneklerinde greft steatozunun remisyon-nüks paterni (remitan steatoz) görüldü. Allogreft steatozunun remisyon-nüks paterni daha önce kolestiramin tedavisi altındaki PFİK1 hastalarının abdominal bilgisayar tomografi görüntülemelerinde bildirilmiştir[131]. Hasta 3, karaciğer naklinden önce kolestiramin tedavisi almıştı, hasta 1'e ise nakil sonrası ishal tedavisi için kolestiramin tedavisi başlandı; dolayısıyla kolestiramin tedavisinin hastalarda görülen remitan greft steatozu seyrinde rolü olduğu düşünülmektedir. İBAT inhibitörleriyle farmakolojik biliyer diversiyon, PFİK1 hastalarında nakil sonrası ishali ve allograft steatozunu cerrahi biliyer diversiyona benzer mekanizma ile hafifletebilir. İBAT inhibitörlerinin PFİK1 hastalarında uzun vadeli karaciğer nakli sonuçları üzerindeki etkisini araştırmak için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ülkemizden PFİK1, PFİK2'li hastalara uygulanan internal vetya eksternal bilier diversiyon sonuçlarını içeren çok sayıda yayın vardır[132-135]. Çalışmamızda cerrahi biliyer diversiyon yapılmış hasta olmaması canlı vericiden nakil olasılığı nedeniyle karaciğer nakli bekleme süresinin kısa olmasına ve ebeveyn tercihinine bağlanabilir.

Karaciğer nakli PFİK1 hastalarında tamamen küratif olmasa da etkili bir tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir. Bazı hastalara karaciğer yetmezliği nedeniyle transplantasyon kararı verilebilirken kaşıntı, büyümeme gibi diğer endikasyonlar iyi tanımlanmamıştır. Ekstrahepatik bulgular olumsuz uzun vadeli karaciğer nakli sonuçları ile ilişkilidir ve greft yetmezliğiyle sonuçlanabilir. Yedi hastadan oluşan Pittsburgh kohortunda, ortalama 10 yıllık takip süresinde

hem hasta sağkalım hem de greft sağkalım oranları %100 olarak bildirilmiştir[38]. Okamoto ve arkadaşları karaciğer nakli sonrası 12 PFİK1 hastasını 1, 5 ,10,15,20 ve 25 yıl boyunca izlemişler ve hasta sağkalımını sırasıyla %100, %100, %91, %58 ve %58 olarak bildirmişlerdir[129]. Beş hastadan oluşan PFİK1 grubumuzda ortalama 7.5 yıllık izlem süremizde 1, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %100, %75 ve %75 idi. Beş ve 10 yıllık greft sağkalım oranı %80 idi. Çalışmamızda PFİK1 greft sağkalım oranları, Koyoto kohortunda bildirilen greft sağkalım oranlarına benzerdir.

Kolestazla ilişkili malabsorbsiyon ve steatore nedeniyle kronik malnütrisyon tüm PFİK hastalarında yaygındır ancak PFİK1 hastalarında daha belirgindir[118]. Kronik kolestazda karaciğer ile hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı arasındaki etkileşimin bozulması, kolestatik çocuklarda büyüme geriliğine de katkıda bulunabilir[136]. Yağda çözünen vitaminlerin eksikliği sonucu kronik kolestazlı hastalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma görülür. Başta ishal ve pankreas yetmezliği olmak üzere ekstrahepatik belirtiler, PFİK1 hastalarında büyüme geriliğine katkıda bulunur[20]. Karaciğer naklinden sonra PFİK1 hastalarında malnütrisyon, büyüme geriliği ve puberte gecikmesi görülür. Karaciğer nakli sonrası PFİK1 hastalarında büyümenin yakalanamaması, ekstrahepatik belirtilerin devam etmesine veya kötüleşmesine bağlanabilir. PFİK1 hastalarımızda karaciğer nakli sonrası büyüme yakalaması veya büyüme parametrelerinde anlamlı bir iyileşme saptanamadı.

Yeni FDA onaylı IBAT inhibitörü Odevixibat 'ın PFİK1 ve PFİK2 hastalarında kaşıntı, büyüme ve serum safra asit düzeyleri üzerinde anlamlı iyileşme bildirilmiştir. Kaşıntı ve safra asit düzeyleri yüksek olan PFİK1 ve PFİK2 li hastalarda Odevixibat'ın faz 3 çalışması **ile ve** bu tedavi yönteminin plaseboya göre hastaların kaşıntı ve safra asit düzeylerini belirgin olarak azalttığı ve iyi tolere edildiği sonucuna varılmıştır[42]. Ancak cerrahi bilier diversiyon yöntemi köprüleme tedavisi olarak başarısını korumaktadır.

PFİK2 hastaları tipik olarak neonatal dönemde düşük GGT'li kolestaz ile başvurur ve takipte hızla son dönem karaciğer hastalığı gelişir. Karaciğer nakli yapılmayan PFİK2 hastaları genellikle yaşamın ilk 10 yılında, bunların da çoğu yaşamın ilk yılında karaciğer yetmezliğine ilerler[120]. Bazı PFİK2'li hastalarda ekstrahepatik belirtiler rapor edilmiştir. Hastalar tipik olarak sarılık, kaşıntı, hepatosplenomegali ve akolik dışkı ile başvururlar. Bazı hastalarda yağda çözünen vitamin eksiklikleri (koagülopati, raşitizm ve nöbet) belirtileri saptanabilir. Çalışmamızda PFİK2 hastalarının çoğunluğu yaşamın ilk yılında sarılık, kaşıntı ve akolik dışkı yakınmaları ile başvurdu. Bir hastamız, 5 aylıkken altta yatan koagülopatiyeye sekonder tekrarlayan epistaksis ile başvurdu.

Cerrahi biliyer diversiyon prosedürleri enterohepatik dolaşımı kesintiye uğratarak safra asitleri havuzunun hacmini azaltır. Biliyer diversiyon, kolik asit/kenodeoksikolik asit oranını artırarak, taurin-glisin konjugat oranını azaltarak ve sekonder safra asitleri havuzunu artırarak safranin hidrofilik özelliğini artırır[137]. Cerrahi biliyer diversiyon (CBD) kaşıntıyı azaltır, büyüme iyileştirir, karaciğer fonksiyonlarını normalleştirir ve fibrozise ilerlemeyi yavaşlatır. İnatçı kaşıntısı olan ve karaciğer fonksiyonları korunmuş (hafif genotip) PFIK2 hastalarında cerrahi diversiyon düşünülmelidir[114]. Diversiyon sonuçları, cerrahi zamanına, tekniğine, hastalık evresine ve altta yatan genotipe bağlıdır. Şiddetli BSEP eksikliği olan hastalarda karaciğer nakli gerektiğinden biliyer diversiyon sonuçları tatmin edici değildir[37]. Hastaların %23-75'inde CBD başarısı bildirilmiştir, özellikle işlemden sonra serum safra asitlerinde anlamlı azalma olan hastalarda nativ karaciğer sağkalım oranlarının artmasıyla ilişkilendirilmiştir. CBD düşük komplikasyon oranına rağmen, asendan kolanjit, koleretik ishal, anastomoz prolapsusu, elektrolit bozuklukları ve yüksek safra diversiyon hacmi nedeniyle dehidratasyon gibi önemli komplikasyonlarla ilişkilidir[120]. Literatürde CBD sonrası hastaların yaklaşık 1/3'ünde hiponatremi ve dehidratasyon bildirilmiştir[138]. CBD sonrası çocukların %18-39'una 5-10 yıllık takipte karaciğer nakli gerekebilmektedir. Bu durum CBD sırasında nativ karaciğerde ilerlemiş fibrozisi veya CBD başarısızlığı olanlarda görülür[21]. Çalışmamızda hasta 4'e 16 aylıkken PEBD uygulanmıştı. İşlem sonrasında hastada elektrolit bozukluğu, kaşıntı ve tekrarlayan kolanjit şikayetleri oluştu. Biliyer diversiyonun başarısız olması ve siroz nedeniyle hastaya 45 aylıkken karaciğer nakli yapıldı.

Otoimmün anti-BSEP sendromu, BSEP proteininin ekstrasellüler halka 1 bölgesine karşı de novo poliklonal antikorların gelişmesine bağlı olarak karaciğer naklinden sonra PFIK2 hastalarında kolestaz rekürrensi ile karakterize edilir. Bu durum BSEP protein ifadesinin tamamen yokluğuyla sonuçlanan şiddetli ABCB11 mutasyonları olan hastalarda daha yaygındır. Alıcıda BSEP ifadesinin yokluğundan dolayı, greftteki BSEP proteini alıcının immün sistemi tarafından yeni bir antijen olarak tanınır. Akut hücresel rejeksiyon atakları genellikle alıcının immün sistemini aktive ederek bu durumu tetikleyebilir[64, 139]. Otoimmün anti-BSEP sendromunun tedavisinde yoğun immünoşüpresif tedavi, IVIG, plazmaferez ve B hücre deplesyon ajanları (rituksimab, bortezomib) kullanılır. Dirençli vakalarda retransplantasyon gerektiren greft yetmezliği ve siroz görülebilir[140]. Çalışmamızda bir hastada PFIK2 rekürrensi tespit edildi. Hastada c.3268 C>T (p. Arg1090Ter) homozigot mutasyonu mevcuttu. Bu mutasyon truncated (kesik)/protein ekspresyonu olmamasıyla sonuçlanan nonsense bir mutasyondur (BSEP3 genotipi)[4, 127]. Bizim hastamızda otoimmün

anti-BSEP sendromu başlangıcından 1 ay önce akut hücresel rejeksiyon atağı gelişmişti. Hasta pulse steroid, IVIG, plazmaferez ve rituksimab ile başarılı bir şekilde tedavi edildi.

PFİK2 hastalarında HSK gelişme riskinin yüksek olması ve hızla siroza ilerledikleri için erken karaciğer nakli düşünülmelidir. PFİK2 hastalarında olumlu karaciğer nakli sonuçları bildirilmiştir. Englert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CBD uygulanan hastalarda greft sağkalım oranları %100, CBD yapılmaksızın karaciğer nakli yapılan hastalarda %89; her iki grupta da hasta sağkalım oranı %100 bildirilmiştir[116]. Başka bir çalışmada ise, karaciğer nakli sonrası PFİK2 hastalarında 5 yıllık hasta sağkalım oranı %96 olarak bildirilmiştir[131]. Çalışmamızda PFİK2' li bir hasta, karaciğer naklinden 10 ay sonra kronik rejeksiyona bağlı greft yetmezliği nedeniyle eksitus oldu. Bir, 5, 10 ve 15 yıllık greft sağkalım oranı %81,5 saptandı. Çalışmamızda 1, 5, 10 ve 15 yıllık hasta sağkalım oranı %90 idi.

ABCB4 varyantları geniş bir yelpazedeki karaciğer hastalığı fenotipleriyle ilişkilendirilmiştir. ABCB4 genindeki bialellik mutasyonlar PFİK3 fenotipi ile ilişkiliyken, monoalellik mutasyonlar çocukluk çağında kolelitiazis, gebelikte intrahepatik kolestaz veya ilaca bağlı kolestaz ile sonuçlanabilir[72].

PFİK3, PFİK 1 ve 2'ye kıyasla geç başlangıçlı bir tabloya sahiptir. Hastalar tipik olarak yüksek GGT'li kolestaz ile başvurur, peri-portal inflamasyon ve siroza doğru ilerler. PFİK3'ün tipik klinik özellikleri sarılık, kaşıntı, hepatomegali ve splenomegalidir. Patognomonik klinik semptom veya bulguların bulunmaması nedeniyle, PFİK'ün kesin tanısı ABCB4 genetik analizine dayanmaktadır[141].

PFİK3 hastalarımızda klinik başvuru yaşı, PFİK1 ve PFİK2 hastalarına göre daha yüksekti. Hastalarımızın bazıları sarılık ve kaşıntı gelişmeden önce izole transaminaz yüksekliği veya organomegali ile başvurdu; bu nedenle, yüksek GGT ile seyreden transaminaz yüksekliği veya organomegalisi olan hastaları değerlendirirken PFİK3 akılda tutulmalıdır[142].

Karaciğer nakli PFİK3 hastaları için küratiftir ve olumlu hasta ve greft sağkalım oranları ile ilişkilidir. Literatürde PFİK3 hastalarında karaciğer nakli sonuçlarıyla ilgili az çalışma bulunmaktadır. Hang C ve arkadaşlarının yeni bir çalışmasında PFİK3'lü 12 hastada karaciğer nakli sonuçları bildirmiştir. Karaciğer nakli sonrası 5 yıllık hasta sağkalım oranı %83,3 bildirilmiştir[131]. Çalışmamızda PFİK3 hastalarının sağkalım oranı literatürdeki bildirilen çalışmalarla benzerdi. Hastalarımızda 1 ve 5 yıllık sağkalım oranı %100 iken 10 yıllık sağkalım oranı %80; 1, 5 ve 10 yıllık greft sağkalım oranı ise %91,7 idi.

Genetik kolestatik karaciğer hastalıklarında heterozigot ebeveynlerin verici olarak kullanılması konusunda endişeler vardır, ancak heterozigot vericilerden karaciğer nakli, alıcılarda uzun vadeli olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmemiştir. Greftlerin başarısı, vericideki gen varyantlarının heterozigotluğunun varlığı veya yokluğundan çok , yeterli greft uyumu ve greft hacmi ile ilişkilendirilmiştir[80].

Literatürde PFİK3'lü 31 hastanın %29'unda dikkat eksikliği, %32'sinde büyüme geriliği ve %13'ünde kemik dansitesinde azalma olduğu rapor edilmiştir. PFİK3 hastalarında daha düşük akademik başarı, MDR3 eksikliğinin veya yüksek serum safra asitleri düzeylerinin neden olduğu fizyolojik değişikliklerin doğrudan bir sonucu olmaktan çok, tekrarlayan ve uzun süreli hastane yatışlarından kaynaklı olduğu düşünülmektedir[142]. PFİK3 hastalarımızın akranlarına göre daha düşük akademik performans gösterdiğini saptadık. Ailelerin çoğu bunu uzun süreli hastaneye yatışlar nedeniyle okula gidememelerine bağladı. Hiçbir hastamızda zeka geriliği, otizm ya da DEHB tanısı yoktu.

Literatürde PFİK4 hastalarında karaciğer nakli ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. PFİK4 ile ilgili literatürdeki hastaların çoğunda normal GGT'li kolestaz bildirilse de özellikle TJP-2 geninde bileşik heterozigot mutasyonları olan hastalar, yüksek GGT'li kolestaz ile başvurabilir. Nadir de olsa, yüksek GGT'li kolestazı olan hastaların ayırıcı tanısında PFİK4'ün dışlanmaması gerektiğini göstermektedir[143]. Hastamızda heterozigot c.1234C>T(p.Arg412Ter) ve chr9-68748567-69205376 bölgeleri arasında delesyon saptanmıştı ve GGT düzeyleri normaldi. Ekstrahepatik belirtilerin varlığı nedeniyle PFİK4 ve PFİK1'in kliniği benzer olabilir. PFİK4 hastalarında daha önce solunum sistemi tutulumu bildirilmiştir. Hastamızın tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle birçok kez hastaneye yattı.

PFİK4'lü hastalarda HSK görülme sıklığı diğer kronik karaciğer hastalıklarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Literatürde bildirilen 31 PFİK4 taanlı hastanın 5'inde (%16) HSK rapor edilmiştir[92]. Daha önce PFİK4 hastalarında insidental HSK bildirilmiştir[93]. Hastamızda eksplant karaciğer patolojisinde insidental olarak HSK saptandı.

Literatürde toplamda PFİK4'lü 11 hastada karaciğer nakli rapor edilmiştir. Yedi hastalık bir seride nakil sonrası takip ve uzun vadeli sonuçlarına ilişkin verileri yoktu [94]. Diğer çalışmada dört hastanın karaciğer nakli sonrası herhangi bir komplikasyon veya HSK rekürrensi gelişmeden olumlu sonuçlar bildirilmiştir[93]. Hastamıza 10 aylıkken karaciğer nakli yapıldı ve takiplerinde önemli bir komplikasyon veya HSK rekürrensi görülmedi.

Karaciğer nakli sonrası PFİK hastalarının bildirilen 1 yıllık sağkalım oranları, PFİK alt tipleri ve merkezler arasında değişmekle birlikte %64 ile %100 arasında bildirilmiştir[116]. Bununla birlikte, uzun vadeli sağkalım oranlarına ilişkin büyük çalışmalar literatürde nispeten nadirdir. Çalışmamızda karaciğer nakli sonrası tüm PFİK grubunda 10 yıllık sağkalım oranı %83,6 olarak saptandı; bu oran biliyer atrezi veya diğer kolestatik hastalık nedeniyle karaciğer nakli olan hastalarla benzerdi.



## 6. SONUÇLAR

- 1) Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde Ocak 2001- 1 Eylül 2023 yılları arasında 321 çocuk hastaya 330 (9 re-transplantasyon) karaciğer nakli yapılmıştır. Otuz hasta (%10.7) mutasyon analizi ile kanıtlanmış PFİK tanısı almıştır [PFİK1 (n=5), PFİK2 (n=12), PFİK3 (n=12), PFİK4 (n=1)] Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFİK) merkezimizde yapılan çocukluk çağı karaciğer nakillerinin %10.7'sini oluşturmuştur.
- 2) PFİK hastalarının 12'si (%40) kız, 18'i (%60) erkekti. Hastanemize başvuru sırasındaki yaş ortalaması  $46.8 \pm 46.6$  (5.4-184.8) aydır. Başvurudan karaciğer nakline kadar merkezimizde ortanca takip süresi  $4.24$  (0.15-107.05) aydır. Nakil yaşı ortalaması  $60.54 \pm 48.66$  (10-189) ay, nakil sonrası izlem süresi  $78.36 \pm 69.9$  (4-229) aydır.
- 3) Tüm PFİK hastalarında anne ve baba arasında akrabalık evliliği oranı  $76.7\%$  (n=23), ailede PFİK öyküsü oranı  $40\%$  (n=12).
- 4) PFİK1 tanılı 5 (K/E 4/1) hastaya karaciğer nakli yapılmıştır. Ortalama klinik tanı yaşı  $2,9 \pm 1,74$  (2-6) aydır. Anne ve baba arasında akrabalık oranı %100'dür. İki hastada (%40) ailede PFİK1 öyküsü vardı. Hastalar yaşamın ilk 2-6 ayında sarılık ve kaşıntı ile başvurmuştu. Hastalar daha önce nedeni bilinmeyen kolestaz, kolestatik hepatit ve sınıflanmamış PFİK ön tanıları ile takip edilmişti.
- 5) Bütün PFİK 1 hastaları sarılık ve kaşıntı yakınmaları ile başvurdu. Hiçbir hastada asit, ensefalopati veya gastrointestinal kanama öyküsü yoktu. Üç hastada kronik ishal mevcuttu. Karaciğer nakli öncesi iki hastada boy kısalığı vardı.
- 6) PFİK1 hastalarda karaciğer nakli endikasyonları; inatçı kaşıntı (n=5), büyüme geriliği (n=4), hepato-pulmoner sendrom (n=2) ve bozulmuş yaşam kalitesiydi (n=5). Ortalama karaciğer nakli yaşı  $47,72 \pm 9,84$  (38-63) aydı. Tüm hastalara canlı vericilerden karaciğer nakli yapıldı. Üç hastaya sol lateral segment, iki hastaya sol lob nakil edildi.
- 7) Hiçbir PFİK1 hastasında nakil sonrası PTLH saptanmadı. Tüm hastalardada greft biyopsinde hepatosteatoz saptandı. İki hastada greft hepatosteatozu remisyon-nüks paterni (remittan hepatosteatoz) gösterdi. Karaciğer naklinden sonra üç hastada diyare devam etti.
- 8) Nakil sonrası PFİK1 hataların ortalama takip süresi  $92 \pm 53.8$  (34-142) aydı. 1 yıllık sağkalım oranı %100, 5 ve 10 yıllık hasta sağkalım oranları %75 idi. ve 5 ve 10 yıllık greft sağkalım oranı %80'dir.
- 9) On iki hastaya PFİK2 nedeniyle karaciğer nakli yapılmıştı. Hastaların hepsi erkekti (100%). Ortalama klinik tanı yaşı  $4.5 \pm 3.44$  (1-12) aydı. Anne ve baba arasında akraba

evliliği oranı %75'tir. Beş (%41.7) hastanın ailesinde PFİK2 öyküsü vardı. Hastalar yaşamın ilk yılında sarılık ve kaşıntı yakınmaları ile başvurmuştu. Hastalar daha önce neonatal hepatit, dev hücreli neonatal hepatit, galaktozemi ve sınıflanmamış PFİK ön tanıları ile takip edilmişlerdi.

- 10) Bütün PFİK2 hastalarında sarılık, hepatomegali, splenomegali, 11 (%91.7) hastada kaşıntı mevcuttu. Dört (%33.3) hastada asit vardı. Hiçbir hastada ensefalopati, gastrointestinal kanama öyküsü veya ekstrahepatik tutulum saptanmadı.
- 11) PFİK2 hastalarında karaciğer nakli endikasyonları; kronik karaciğer hastalığı (n=12), şiddetli kaşıntı (n=6), büyüme geriliği (n=5) idi. İki hastada eksplant karaciğerde insidental hepatosellüler karsinom saptandı. Karaciğer nakli ortalama yaş  $24 \pm 8.33$  (14-45) aydı. Tüm hastalara canlı vericilerden karaciğer nakli yapıldı. Altı (%50) hastaya anneden ve 6 (%50) hastaya babadan greft elde edildi. On (%83.3) hastaya sol lateral segment ve iki (%16.7) hastaya sol lob nakil edildi.
- 12) PFİK2 hastaların üçünde vasküler komplikasyon [HVS (n=1, HAT (n=2)] saptandı. Nakil sonrası 9 (%75) hastada biliyer komplikasyon görüldü. Dört (%33) hastada greft rejeksiyonu saptandı. Kronik rejeksiyon iki hastada görüldü. Hiçbir hastada nakil sonrası PTLH olmadı. Bir hastada PFİK2 rekürrensi saptandı.
- 13) PFİK2 hastaların nakil sonrası ortanca takip süresi 39.1 (4-229) aydır. 1, 5, 10 ve 15 yıllık sağkalım oranı %90 idi. 1, 5, 10 ve 15 yıllık greft sağkalım oranı %81.5'tir.
- 14) PFİK3 tanı 12 hastaya karaciğer nakli yapılmıştır. Hastaların 8'i kız (%66.7), dördü erkektir (%33.3). Ortalama klinik tanı yaşı  $30.7 \pm 29$  (6.5-95) aydı. Anne ve baba arasında akrabalık oranı %75. Altı hastada (%50) ailede PFİK3 öyküsü vardı.
- 15) PFİK3 hastaları sarılık, kaşıntı, hepatosplenomegali ve kanama yakınmaları ile başvurdu. Bazı hastaların insidental karaciğer transaminaz yüksekliği, hematoma oluşumu veya organomegali etiyolojisini araştırırken tanı aldıkları görüldü. Kriptojenik siroz, kronik kolestatik hepatit, primer sklerozan kolanjit ve metabolik karaciğer hastalığı ön tanıları ile takip edilmişlerdi. İki (%16.7) hastada karaciğer naklinden önce HSK saptandı.
- 16) PFİK3 hastaların 10'unda (%83.3) sarılık, 10'unda (%83,3) hastada kaşıntı mevcuttu. Bütün hastalarda splenomegali vardı. Hastaların %83.3'ünde hepatomegali saptandı. Dört hastada (%33.3) asit vardı. Üç hastada gastrointestinal kanama öyküsü vardı. Hiçbir hastada ensefalopati veya ekstrahepatik tutulum saptanmadı.
- 17) PFİK3 hastaların karaciğer nakli endikasyonları; kronik karaciğer hastalığı, hepatopulmoner sendrom, şiddetli kaşıntı, büyüme geriliği, hayat kalitesi bozulması ve

hepatosellüler karsinomdu. İki hastaya hepatosellüler karsinom nedeniyle karaciğer nakli yapıldı. Ortalama karaciğer nakli yaşı  $106.62 \pm 45.4$  (52-189) aydı. On hastaya canlı vericiden ve 2 hastaya kadavradan karaciğer nakli yapıldı. Altı (%50) hastaya sol lateral segment, 4 (%33.3) hastaya sol lob ve 2 (%16.7) hastaya tüm karaciğer nakil edildi.

- 18) Nakil sonrası PFİK3 hastaların dördünde (%33.3) vasküler komplikasyonlar ve üçünde (%25) hastada biliyer komplikasyonlar saptandı. Üç (%25) hastada akut hücrel greft rejeksiyonu saptandı.
- 19) PFİK3 hastaların nakil sonrası ortalama takip süresi  $66.81 \pm 43.2$  (13-139) aydı. Hastaların 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları %100 ve 10 yıllık hasta sağkalım oranı %80'dir. 1, 5 ve 10 yıllık greft sağkalım oranı %91.7'dir.
- 20) AFP düzeyleri PFİK2 hastalarında, PFİK1 ve PFİK3 hastalarına göre daha yüksekti ( $p=0.011$ ). GGT düzeyleri PFİK3 hastalarında PFİK1 ve 2 hastalarına göre daha yüksek saptandı ( $p=0.001$ ).
- 21) PFİK1 ve PFİK2 hastaları arasında yakınmaların başlangıç yaşı benzerdi ( $p=0.702$ ), ancak PFİK3 hastalarında yakınmaların başlangıç yaşı, PFİK1 ve 2 hastalarına göre daha geç idi ( $p=0.032$ ). PFİK1 ve PFİK2 hastaları arasında karaciğer nakli yaşında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.702$ ). PFİK3 hastalarında karaciğer nakli yaşı, PFİK1 ve PFİK2 hastalarına göre daha geç idi ( $p=0.032$ ). Tüm PFİK'li hastaların 1,5 ve 10 yıllık greft sağkalım oranı %85.9, 1, 5 ve 10 yıllık hasta sağkalım oranı sırasıyla %96.3, %91.2 ve %83.6'dır.
- 22) Karaciğer naklinden önce PFİK1 hastalarında boy kısalığı, PFİK2 ve PFİK3 hastalarına göre daha belirgindir ( $p=0.022$ ), vücut ağırlığı ise PFİK1, PFİK2, ve PFİK3 arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Karaciğer naklinden sonra hem ağırlık hem de boy SDS değerleri PFİK1 hastalarında PFİK2 ve PFİK3 hastalarına göre daha düşüktü ( $p=0.017$ ,  $p=0.01$ ).
- 23) PFİK1 hastalarında nakil öncesi ve sonrası vücut ağırlığı ve boy SDS değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.281$ ,  $p=0.29$ ) ve PFİK1 hastalarının nakilden sonra boy büyümesinin ve ağırlık artışının yaşitlarını yakalamadığı görüldü.
- 24) PFİK2 ve PFİK3 hastalarında ise nakil öncesi ve sonrası boy SDS değerleri arasında anlamlı fark saptandı (PFİK2  $p=0.021$ , PFİK3  $p=0.013$ ), ise de nakil öncesi ve sonrası vücut ağırlığı SDS değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (PFİK2  $p=0.126$ , PFİK3  $p=0.331$ ).

## 7. KAYNAKLAR

- [1] Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36 Suppl 1:S26-35.
- [2] Vinayagamoorthy V, Srivastava A, Sarma MS. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol* 2021;13(12):2024-38.
- [3] Bull LN, Thompson RJ. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clin Liver Dis* 2018;22(4):657-69.
- [4] Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, Baussan C, Gonzales E, Stieger B, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology* 2010;51(5):1645-55.
- [5] Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: a review of the liver pathology findings. *Semin Liver Dis* 2011;31(1):3-10.
- [6] Liu Y, Sun LY, Zhu ZJ, Wei L, Qu W, Zeng ZG. Liver Transplantation for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Ann Transplant* 2018;23:666-73.
- [7] Alvarez L, Jara P, Sánchez-Sabaté E, Hierro L, Larrauri J, Díaz MC, et al. Reduced hepatic expression of farnesoid X receptor in hereditary cholestasis associated to mutation in ATP8B1. *Hum Mol Genet* 2004;13(20):2451-60.
- [8] Di Ciaula A, Garruti G, Lunardi Baccetto R, Molina-Molina E, Bonfrate L, Wang DQ, et al. Bile Acid Physiology. *Ann Hepatol* 2017;16(Suppl. 1: s3-105.):s4-s14.
- [9] Chen HL, Wu SH, Hsu SH, Liou BY, Chen HL, Chang MH. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J Biomed Sci* 2018;25(1):75.
- [10] Perino A, Demagny H, Velazquez-Villegas L, Schoonjans K. Molecular Physiology of Bile Acid Signaling in Health, Disease, and Aging. *Physiol Rev* 2021;101(2):683-731.
- [11] Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(6):346-60.
- [12] Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr* 2015;15:192.
- [13] Ibrahim SH, Kamath BM, Loomes KM, Karpen SJ. Cholestatic liver diseases of genetic etiology: Advances and controversies. *Hepatology* 2022;75(6):1627-46.

- [14] Ranucci G, Della Corte C, Alberti D, Bondioni MP, Boroni G, Calvo PL, et al. Diagnostic approach to neonatal and infantile cholestasis: A position paper by the SIGENP liver disease working group. *Dig Liver Dis* 2022;54(1):40-53.
- [15] Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(1):154-68.
- [16] Goldberg A, Mack CL. Inherited Cholestatic Diseases in the Era of Personalized Medicine. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2020;15(3):105-9.
- [17] Sambrotta M, Thompson RJ. Mutations in TJP2, encoding zona occludens 2, and liver disease. *Tissue Barriers* 2015;3(3):e1026537.
- [18] Stättermayer AF, Halilbasic E, Wrba F, Ferenci P, Trauner M. Variants in ABCB4 (MDR3) across the spectrum of cholestatic liver diseases in adults. *J Hepatol* 2020;73(3):651-63.
- [19] Ibrahim SH, Kamath BM, Loomes KM, Karpen SJ. Reply. *Hepatology* 2022;76(2):E47.
- [20] Pfister ED, Dröge C, Liebe R, Stalke A, Buhl N, Ballauff A, et al. Extrahepatic manifestations of progressive familial intrahepatic cholestasis syndromes: Presentation of a case series and literature review. *Liver Int* 2022;42(5):1084-96.
- [21] Alam S, Lal BB. Recent updates on progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3: Outcome and therapeutic strategies. *World J Hepatol* 2022;14(1):98-118.
- [22] Felzen A, Verkade HJ. The spectrum of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis diseases: Update on pathophysiology and emerging treatments. *Eur J Med Genet* 2021;64(11):104317.
- [23] Paulusma CC, de Waart DR, Kunne C, Mok KS, Elferink RP. Activity of the bile salt export pump (ABCB11) is critically dependent on canalicular membrane cholesterol content. *J Biol Chem* 2009;284(15):9947-54.
- [24] Chen F, Ananthanarayanan M, Emre S, Neimark E, Bull LN, Knisely AS, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis, type 1, is associated with decreased farnesoid X receptor activity. *Gastroenterology* 2004;126(3):756-64.
- [25] Bull LN, Morotti R, Squires JE. ATP8B1 Deficiency. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2023, University of Washington,

Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.

- [26] Stapelbroek JM, Peters TA, van Beurden DH, Curfs JH, Joosten A, Beynon AJ, et al. ATP8B1 is essential for maintaining normal hearing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(24):9709-14.
- [27] van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Shneider BL, Sokal E, et al. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. *Hepatology* 2021;74(2):892-906.
- [28] Morris AL, Bukauskas K, Sada RE, Shneider BL. Byler disease: early natural history. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(4):460-6.
- [29] Klomp LW, Vargas JC, van Mil SW, Pawlikowska L, Strautnieks SS, van Eijk MJ, et al. Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis. *Hepatology* 2004;40(1):27-38.
- [30] Bourke B, Goggin N, Walsh D, Kennedy S, Setchell KD, Drumm B. Byler-like familial cholestasis in an extended kindred. *Arch Dis Child* 1996;75(3):223-7.
- [31] Bull LN, Juijn JA, Liao M, van Eijk MJ, Sinke RJ, Stricker NL, et al. Fine-resolution mapping by haplotype evaluation: the examples of PFIC1 and BRIC. *Hum Genet* 1999;104(3):241-8.
- [32] Vitale G, Gitto S, Raimondi F, Mattiaccio A, Mantovani V, Vukotic R, et al. Cryptogenic cholestasis in young and adults: ATP8B1, ABCB11, ABCB4, and TJP2 gene variants analysis by high-throughput sequencing. *J Gastroenterol* 2018;53(8):945-58.
- [33] Dixon PH, Sambrotta M, Chambers J, Taylor-Harris P, Syngelaki A, Nicolaides K, et al. An expanded role for heterozygous mutations of ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCC2 and TJP2 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Sci Rep* 2017;7(1):11823.
- [34] Jacquemin E, Malan V, Rio M, Davit-Spraul A, Cohen J, Landrieu P, et al. Heterozygous FIC1 deficiency: a new genetic predisposition to transient neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(4):447-9.
- [35] Saxena R. 29 - Intrahepatic Cholestasis. In: Saxena R, editor *Practical Hepatic Pathology: a Diagnostic Approach (Second Edition)*. Philadelphia: Elsevier; 2018, p. 445-64.
- [36] Bull LN, Carlton VE, Stricker NL, Baharloo S, DeYoung JA, Freimer NB, et al. Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler

- disease [PFIC-1] and Byler syndrome): evidence for heterogeneity. *Hepatology* 1997;26(1):155-64.
- [37] Bull LN, Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Dodge JL, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. *Hepatol Commun* 2018;2(5):515-28.
- [38] Henkel SAF, Salgado CM, Reyes-Mugica M, Soltys KA, Strauss K, Mazariegos GV, et al. Long-term liver transplant outcomes for progressive familial intrahepatic cholestasis type 1: The Pittsburgh experience. *Pediatr Transplant* 2021;25(8):e14108.
- [39] Squires JE, Celik N, Morris A, Soltys K, Mazariegos G, Shneider B, et al. Clinical Variability After Partial External Biliary Diversion in Familial Intrahepatic Cholestasis 1 Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(3):425-30.
- [40] Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, Venneman NG, Schwartz TP, van Berge Henegouwen GP, et al. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2006;43(1):51-3.
- [41] Saich R, Collins P, Ala A, Standish R, Hodgson H. Benign recurrent intrahepatic cholestasis with secondary renal impairment treated with extracorporeal albumin dialysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(5):585-8.
- [42] Thompson RJ, Arnell H, Artan R, Baumann U, Calvo PL, Czubkowski P, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7(9):830-42.
- [43] Thébaut A, Habes D, Gottrand F, Rivet C, Cohen J, Debray D, et al. Sertraline as an Additional Treatment for Cholestatic Pruritus in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(3):431-5.
- [44] Zellos A, Roy A, Schwarz KB. Use of oral naltrexone for severe pruritus due to cholestatic liver disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(6):787-9.
- [45] Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Emerick K, Antoniou A, et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol* 2010;53(1):170-8.
- [46] Lykavieris P, van Mil S, Cresteil D, Fabre M, Hadchouel M, Klomp L, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 and extrahepatic features: no catch-up of stature growth, exacerbation of diarrhea, and appearance of liver steatosis after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;39(3):447-52.

- [47] Tygstrup N, Steig BA, Juijn JA, Bull LN, Houwen RH. Recurrent familial intrahepatic cholestasis in the Faeroe Islands. Phenotypic heterogeneity but genetic homogeneity. *Hepatology* 1999;29(2):506-8.
- [48] Folvik G, Hilde O, Helge GO. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: review and long-term follow-up of five cases. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(4):482-8.
- [49] Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998;20(3):233-8.
- [50] Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:1.
- [51] Strautnieks SS, Byrne JA, Pawlikowska L, Cebecauerová D, Rayner A, Dutton L, et al. Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB11 mutations in 109 families. *Gastroenterology* 2008;134(4):1203-14.
- [52] Byrne JA, Strautnieks SS, Ihrke G, Pagani F, Knisely AS, Linton KJ, et al. Missense mutations and single nucleotide polymorphisms in ABCB11 impair bile salt export pump processing and function or disrupt pre-messenger RNA splicing. *Hepatology* 2009;49(2):553-67.
- [53] Lam P, Pearson CL, Soroka CJ, Xu S, Mennone A, Boyer JL. Levels of plasma membrane expression in progressive and benign mutations of the bile salt export pump (Bsep/Abcb11) correlate with severity of cholestatic diseases. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;293(5):C1709-16.
- [54] Kagawa T, Watanabe N, Mochizuki K, Numari A, Ikeno Y, Itoh J, et al. Phenotypic differences in PFIC2 and BRIC2 correlate with protein stability of mutant Bsep and impaired taurocholate secretion in MDCK II cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294(1):G58-67.
- [55] Pauli-Magnus C, Lang T, Meier Y, Zodan-Marin T, Jung D, Breyman C, et al. Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenetics* 2004;14(2):91-102.
- [56] Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2006;44(4):778-87.
- [57] Hermeziu B, Sanlaville D, Girard M, Léonard C, Lyonnet S, Jacquemin E. Heterozygous bile salt export pump deficiency: a possible genetic predisposition to transient neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(1):114-6.



- [58] Dixon PH, van Mil SW, Chambers J, Strautnieks S, Thompson RJ, Lammert F, et al. Contribution of variant alleles of ABCB11 to susceptibility to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2009;58(4):537-44.
- [59] Wang KS, Tiao G, Bass LM, Hertel PM, Mogul D, Kerkar N, et al. Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis. *Hepatology* 2017;65(5):1645-54.
- [60] Hayashi H, Takada T, Suzuki H, Akita H, Sugiyama Y. Two common PFIC2 mutations are associated with the impaired membrane trafficking of BSEP/ABCB11. *Hepatology* 2005;41(4):916-24.
- [61] Felzen A, van Wessel DBE, Gonzales E, Thompson RJ, Jankowska I, Shneider BL, et al. Genotype-phenotype relationships of truncating mutations, p.E297G and p.D482G in bile salt export pump deficiency. *JHEP Rep* 2023;5(2):100626.
- [62] Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, Stieger B, Byrne JA, Portmann BC, et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 2006;44(2):478-86.
- [63] Jara P, Hierro L, Martínez-Fernández P, Alvarez-Dofero R, Yáñez F, Diaz MC, et al. Recurrence of bile salt export pump deficiency after liver transplantation. *N Engl J Med* 2009;361(14):1359-67.
- [64] Kubitz R, Dröge C, Kluge S, Stross C, Walter N, Keitel V, et al. Autoimmune BSEP disease: disease recurrence after liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;48(2-3):273-84.
- [65] Siebold L, Dick AA, Thompson R, Maggiore G, Jacquemin E, Jaffe R, et al. Recurrent low gamma-glutamyl transpeptidase cholestasis following liver transplantation for bile salt export pump (BSEP) disease (posttransplant recurrent BSEP disease). *Liver Transpl* 2010;16(7):856-63.
- [66] Grammatikopoulos T, Knisely AS, Dhawan A, Hadzic N, Thompson RJ. Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy in Functional Bile Salt Export Pump Deficiency After Liver Transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(6):e50-3.
- [67] Katzenellenbogen M, Mizrahi L, Pappo O, Klopstock N, Olam D, Jacob-Hirsch J, et al. Molecular mechanisms of liver carcinogenesis in the *mdr2*-knockout mice. *Mol Cancer Res* 2007;5(11):1159-70.
- [68] Iannelli F, Collino A, Sinha S, Radaelli E, Nicoli P, D'Antiga L, et al. Massive gene amplification drives paediatric hepatocellular carcinoma caused by bile salt export pump deficiency. *Nat Commun* 2014;5:3850.

- [69] Morita SY, Terada T. Molecular mechanisms for biliary phospholipid and drug efflux mediated by ABCB4 and bile salts. *Biomed Res Int* 2014;2014:954781.
- [70] Sticova E, Jirsa M. ABCB4 disease: Many faces of one gene deficiency. *Ann Hepatol* 2020;19(2):126-33.
- [71] Reichert MC, Hall RA, Krawczyk M, Lammert F. Genetic determinants of cholangiopathies: Molecular and systems genetics. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018;1864(4 Pt B):1484-90.
- [72] Sundaram SS, Sokol RJ. The Multiple Facets of ABCB4 (MDR3) Deficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10(6):495-503.
- [73] Jacquemin E. Role of multidrug resistance 3 deficiency in pediatric and adult liver disease: one gene for three diseases. *Semin Liver Dis* 2001;21(4):551-62.
- [74] Boga S, Jain D, Schilsky ML. Presentation of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 3 Mimicking Wilson Disease: Molecular Genetic Diagnosis and Response to Treatment. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2015;18(3):202-8.
- [75] Wendum D, Barbu V, Rosmorduc O, Arrivé L, Fléjou JF, Poupon R. Aspects of liver pathology in adult patients with MDR3/ABCB4 gene mutations. *Virchows Arch* 2012;460(3):291-8.
- [76] Delaunay JL, Durand-Schneider AM, Dossier C, Falguières T, Gautherot J, Davit-Spraul A, et al. A functional classification of ABCB4 variations causing progressive familial intrahepatic cholestasis type 3. *Hepatology* 2016;63(5):1620-31.
- [77] Colombo C, Vajro P, Degiorgio D, Coviello DA, Costantino L, Tornillo L, et al. Clinical features and genotype-phenotype correlations in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 related to ABCB4 mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(1):73-83.
- [78] Jacquemin E, Hermans D, Myara A, Habes D, Debray D, Hadchouel M, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1997;25(3):519-23.
- [79] Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Genetic basis and treatment. *Clin Liver Dis* 2000;4(4):753-63.
- [80] Bassas A, Chehab M, Heby H, Al Shahed M, Al Hussein H, Al Zahrani A, et al. Living related liver transplantation in 13 cases of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Transplant Proc* 2003;35(8):3003-5.

- [81] Degiorgio D, Crosignani A, Colombo C, Bordo D, Zuin M, Vassallo E, et al. ABCB4 mutations in adult patients with cholestatic liver disease: impact and phenotypic expression. *J Gastroenterol* 2016;51(3):271-80.
- [82] Gotthardt D, Runz H, Keitel V, Fischer C, Flechtenmacher C, Wirtenberger M, et al. A mutation in the canalicular phospholipid transporter gene, ABCB4, is associated with cholestasis, ductopenia, and cirrhosis in adults. *Hepatology* 2008;48(4):1157-66.
- [83] Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, Sokal EM, Sturm E, Dumont M, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001;120(6):1448-58.
- [84] Lucena JF, Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Garcia-Foncillas J, Zabalegui N, et al. A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelithiasis, cholestasis of pregnancy, and adulthood biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;124(4):1037-42.
- [85] Yang XF, Liu GS, Li MX. Analysis of mutations of MDR3 exons 9 and 23 in infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *Exp Ther Med* 2015;10(6):2361-5.
- [86] Yang XF, Liu GS, Yi B. Correlation between mutation of MDR3 gene exon 6 and parenteral nutrition-associated cholestasis of preterm infants. *Exp Ther Med* 2014;8(5):1655-9.
- [87] Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, Rushton P, Clark BE, Parry DA, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. *Nat Genet* 2014;46(4):326-8.
- [88] Hadj-Rabia S, Baala L, Vabres P, Hamel-Teillac D, Jacquemin E, Fabre M, et al. Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis: a tight junction disease. *Gastroenterology* 2004;127(5):1386-90.
- [89] Kim MA, Kim YR, Sagong B, Cho HJ, Bae JW, Kim J, et al. Genetic analysis of genes related to tight junction function in the Korean population with non-syndromic hearing loss. *PLoS One* 2014;9(4):e95646.
- [90] Wei CS, Becher N, Friis JB, Ott P, Vogel I, Grønbaek H. New tight junction protein 2 variant causing progressive familial intrahepatic cholestasis type 4 in adults: A case report. *World J Gastroenterol* 2020;26(5):550-61.
- [91] Di Giorgio A, Sciveres M, Fuoti M, Sonzogni A, Mandato C, D'Antiga L. Treatment with an ileal bile acid transporter inhibitor in patients with TJP2 deficiency. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2023;47(8):102185.
- [92] Zhou S, Hertel PM, Finegold MJ, Wang L, Kerkar N, Wang J, et al. Hepatocellular carcinoma associated with tight-junction protein 2 deficiency. *Hepatology* 2015;62(6):1914-6.

- [93] Menon J, Shanmugam N, Vij M, Rammohan A, Rela M. Liver transplantation in tight junction protein-2 deficiency associated liver disease. *Liver Transpl* 2022;28(11):1796-9.
- [94] Zhang J, Liu LL, Gong JY, Hao CZ, Qiu YL, Lu Y, et al. TJP2 hepatobiliary disorders: Novel variants and clinical diversity. *Hum Mutat* 2020;41(2):502-11.
- [95] Amirneni S, Haep N, Gad MA, Soto-Gutierrez A, Squires JE, Florentino RM. Molecular overview of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Gastroenterol* 2020;26(47):7470-84.
- [96] Gomez-Ospina N, Potter CJ, Xiao R, Manickam K, Kim MS, Kim KH, et al. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Commun* 2016;7:10713.
- [97] Himes RW, Mojarrad M, Eslahi A, Finegold MJ, Maroofian R, Moore DD. NR1H4-related Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 5: Further Evidence for Rapidly Progressive Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70(6):e1111-e3.
- [98] Gonzales E, Taylor SA, Davit-Spraul A, Thébaut A, Thomassin N, Guettier C, et al. MYO5B mutations cause cholestasis with normal serum gamma-glutamyl transferase activity in children without microvillous inclusion disease. *Hepatology* 2017;65(1):164-73.
- [99] Henkel SA, Squires JH, Ayers M, Ganoza A, McKiernan P, Squires JE. Expanding etiology of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol* 2019;11(5):450-63.
- [100] van ISCD, Li Q, Qiu YL, Wang JS, Overeem AW. Unequal Effects of Myosin 5B Mutations in Liver and Intestine Determine the Clinical Presentation of Low-Gamma-Glutamyltransferase Cholestasis. *Hepatology* 2020;72(4):1461-8.
- [101] Maddirevula S, Alhebbi H, Alqahtani A, Algoufi T, Alsaif HS, Ibrahim N, et al. Identification of novel loci for pediatric cholestatic liver disease defined by KIF12, PPM1F, USP53, LSR, and WDR83OS pathogenic variants. *Genet Med* 2019;21(5):1164-72.
- [102] Zhang J, Yang Y, Gong JY, Li LT, Li JQ, Zhang MH, et al. Low-GGT intrahepatic cholestasis associated with biallelic USP53 variants: Clinical, histological and ultrastructural characterization. *Liver Int* 2020;40(5):1142-50.
- [103] Uehara T, Yamada M, Umetsu S, Nittono H, Suzuki H, Fujisawa T, et al. Biallelic Mutations in the LSR Gene Cause a Novel Type of Infantile Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr* 2020;221:251-4.

- [104] Ünlüsoy Aksu A, Das SK, Nelson-Williams C, Jain D, Özbay Hoşnut F, Evirgen Şahin G, et al. Recessive Mutations in KIF12 Cause High Gamma-Glutamyltransferase Cholestasis. *Hepatol Commun* 2019;3(4):471-7.
- [105] Luan W, Hao CZ, Li JQ, Wei Q, Gong JY, Qiu YL, et al. Biallelic loss-of-function ZFYVE19 mutations are associated with congenital hepatic fibrosis, sclerosing cholangiopathy and high-GGT cholestasis. *J Med Genet* 2021;58(8):514-25.
- [106] Rodrigo M, Dong X, Chien D, Karnsakul W. Cholestatic Pruritus in Children: Conventional Therapies and Beyond. *Biology (Basel)* 2023;12(5).
- [107] Gonzales E, Grosse B, Cassio D, Davit-Spraul A, Fabre M, Jacquemin E. Successful mutation-specific chaperone therapy with 4-phenylbutyrate in a child with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *J Hepatol* 2012;57(3):695-8.
- [108] Gonzales E, Grosse B, Schuller B, Davit-Spraul A, Conti F, Guettier C, et al. Targeted pharmacotherapy in progressive familial intrahepatic cholestasis type 2: Evidence for improvement of cholestasis with 4-phenylbutyrate. *Hepatology* 2015;62(2):558-66.
- [109] van der Woerd WL, Wichers CG, Vestergaard AL, Andersen JP, Paulusma CC, Houwen RH, et al. Rescue of defective ATP8B1 trafficking by CFTR correctors as a therapeutic strategy for familial intrahepatic cholestasis. *J Hepatol* 2016;64(6):1339-47.
- [110] Aronson SJ, Bakker RS, Shi X, Duijst S, Ten Bloemendaal L, de Waart DR, et al. Liver-directed gene therapy results in long-term correction of progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 in mice. *J Hepatol* 2019;71(1):153-62.
- [111] Siew SM, Cunningham SC, Zhu E, Tay SS, Venuti E, Bolitho C, et al. Prevention of Cholestatic Liver Disease and Reduced Tumorigenicity in a Murine Model of PFIC Type 3 Using Hybrid AAV-piggyBac Gene Therapy. *Hepatology* 2019;70(6):2047-61.
- [112] Weber ND, Odriozola L, Martínez-García J, Ferrer V, Douar A, Bénichou B, et al. Gene therapy for progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 in a clinically relevant mouse model. *Nat Commun* 2019;10(1):5694.
- [113] Amzal R, Thébaut A, Lapalus M, Almes M, Grosse B, Mareux E, et al. Pharmacological Premature Termination Codon Readthrough of ABCB11 in Bile Salt Export Pump Deficiency: An In Vitro Study. *Hepatology* 2021;73(4):1449-63.
- [114] Lemoine C, Bhardwaj T, Bass LM, Superina RA. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 2017;52(2):268-72.

- [115] Jankowska I, Czubkowski P, Kaliciński P, Ismail H, Kowalski A, Ryżko J, et al. Ileal exclusion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(1):92-5.
- [116] Englert C, Grabhorn E, Richter A, Rogiers X, Burdelski M, Ganschow R. Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Transplantation* 2007;84(10):1361-3.
- [117] Miyagawa-Hayashino A, Egawa H, Yorifuji T, Hasegawa M, Haga H, Tsuruyama T, et al. Allograft steatohepatitis in progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 after living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15(6):610-8.
- [118] Hori T, Egawa H, Takada Y, Ueda M, Oike F, Ogura Y, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: a single-center experience of living-donor liver transplantation during two decades in Japan. *Clin Transplant* 2011;25(5):776-85.
- [119] Nicastro E, Stephenne X, Smets F, Fusaro F, de Magnée C, Reding R, et al. Recovery of graft steatosis and protein-losing enteropathy after biliary diversion in a PFIC 1 liver transplanted child. *Pediatr Transplant* 2012;16(5):E177-82.
- [120] Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, Galliano G, Reichman TW. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *World J Transplant* 2016;6(2):278-90.
- [121] Kaur S, Sharma D, Wadhwa N, Gupta S, Chowdhary SK, Sibal A. Therapeutic interventions in progressive familial intrahepatic cholestasis: experience from a tertiary care centre in north India. *Indian J Pediatr* 2012;79(2):270-3.
- [122] Herden U, Wischhusen F, Heinemann A, Ganschow R, Grabhorn E, Vettorazzi E, et al. A formula to calculate the standard liver volume in children and its application in pediatric liver transplantation. *Transpl Int* 2013;26(12):1217-24.
- [123] Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57(3):675-88.
- [124] Nikeghbalian S, Malekhosseini SA, Kazemi K, Arasteh P, Eghlimi H, Shamsaeefar A, et al. The Largest Single Center Report on Pediatric Liver Transplantation: Experiences and Lessons Learned. *Ann Surg* 2021;273(2):e70-e2.
- [125] Varol F, Selimoğlu MA, Güngör Ş, Yılmaz S, Tekedereli İ. Single-center experience in management of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Arab J Gastroenterol* 2021;22(4):310-5.

- [126] Alsohaibani FI, Peedikayil MC, Alfadley AF, Aboueissa MK, Abaalkhail FA, Alqahtani SA. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: A Descriptive Study in a Tertiary Care Center. *Int J Hepatol* 2023;2023:1960152.
- [127] van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *J Hepatol* 2020;73(1):84-93.
- [128] Vij M, Safwan M, Shanmugam NP, Rela M. Liver pathology in severe multidrug resistant 3 protein deficiency: a series of 10 pediatric cases. *Ann Diagn Pathol* 2015;19(5):277-82.
- [129] Okamoto T, Sonoda M, Ogawa E, Ito S, Togawa T, Hayashi H, et al. Long-term Outcomes of Living-donor Liver Transplantation for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 1. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;72(3):425-9.
- [130] Uchida H, Sakamoto S, Komine R, Kodama T, Nakao T, Yanagi Y, et al. Optimal liver transplant procedure in progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 treated with biliary diversion or intestinal transplantation: Lessons learned from three cases treated with different approaches. *Pediatr Transplant* 2023;27(6):e14566.
- [131] Hang C, Jin Y, Luo Y, Feng M, Zhou T, Zhu J, et al. Long-Term Results of Pediatric Liver Transplantation for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *J Clin Med* 2022;11(16).
- [132] Gunaydin M, Tander B, Demirel D, Caltepe G, Kalayci AG, Eren E, et al. Different techniques for biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 2016;51(3):386-9.
- [133] Öztürk H, Sarı S, Sözen H, Eğritaş Gürkan Ö, Dalgıç B, Dalgıç A. Long-Term Outcomes of Patients With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis After Biliary Diversion. *Exp Clin Transplant* 2022;20(Suppl 3):76-80.
- [134] Ekinci S, Karnak I, Gürakan F, Yüce A, Senocak ME, Cahit Tanyel F, et al. Partial external biliary diversion for the treatment of intractable pruritus in children with progressive familial intrahepatic cholestasis: report of two cases. *Surg Today* 2008;38(8):726-30.
- [135] Gün F, Erginel B, Durmaz O, Sökücü S, Salman T, Celik A. An outstanding non-transplant surgical intervention in progressive familial intrahepatic cholestasis: partial internal biliary diversion. *Pediatr Surg Int* 2010;26(8):831-4.

- [136] Petrescu AD, Kain J, Liere V, Heavener T, DeMorrow S. Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Dysfunction in Cholestatic Liver Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:660.
- [137] Schukfeh N, Metzelder ML, Petersen C, Reismann M, Pfister ED, Ure BM, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 2012;47(3):501-5.
- [138] Mousavi SA, Karami H. Partial internal biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: introduction of a new approach. *Hepat Mon* 2014;14(3):e13549.
- [139] Krebs-Schmitt D, Briem-Richter A, Brinkert F, Keitel V, Pukite I, Lenhartz H, et al. Alloimmunity and Cholestasis After Liver Transplantation in Children With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68(2):169-74.
- [140] Stindt J, Kluge S, Dröge C, Keitel V, Stross C, Baumann U, et al. Bile salt export pump-reactive antibodies form a polyclonal, multi-inhibitory response in antibody-induced bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 2016;63(2):524-37.
- [141] Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4(1):25-36.
- [142] Schatz SB, Jüngst C, Keitel-Anselmo V, Kubitz R, Becker C, Gerner P, et al. Phenotypic spectrum and diagnostic pitfalls of ABCB4 deficiency depending on age of onset. *Hepatol Commun* 2018;2(5):504-14.
- [143] Shah AA, Deswal S, Mohan N, Rastogi AN. TJP2 Deficiency Presenting as High  $\gamma$ -Glutamyl Transferase (GGT) Neonatal Cholestasis and Mimicking Biliary Atresia: A Case Report. *JPGN Rep* 2021;2(2):e071.