



**T.C.**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ BÖLÜMÜNDE ÇOCUK YAŞ  
GRUBUNDA YAPILAN KARACİĞER BİYOPSİLERİNİN  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. MERVE HATUN ARPACIOĞLU**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**SAMSUN-2021**



**T.C.**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ BÖLÜMÜNDE ÇOCUK YAŞ  
GRUBUNDA YAPILAN KARACİĞER BİYOPSİLERİNİN  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. MERVE HATUN ARPACIOĞLU**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Gönül ÇALTEPE

SAMSUN-2021

## TEŞEKKÜR

Bağımsız bir ülkede okuyan, çalışan bir kadın olarak öncelikle Ulu Önder Mustafa Kemal ATATÜRK'e minnet ve şükranlarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimleri ile her zaman yol gösteren, tez hazırlama sürecim boyunca desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Gönül ÇALTEPE'ye,

Asistanlık sürecimiz boyunca sorunlarımızla ilgilenen, bizleri destekleyen, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR'e,

Pediyatri uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli hocalarıma ve yan dal uzman doktorlarımıza,

Zorlu asistanlık süresini birlikte yaşadığımız, güzel anılar biriktirdiğimiz çok sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hayatta tutum ve davranışlarını her zaman örnek aldığım, her türlü zorlukta yanımda olan ve desteğini esirgemeyen, sevgileri ile beni saran biricik annem ve babama,

Kardeşi olmaktan gurur duyduğum biricik abim Mustafa ARPACIOĞLU'na ve yengeden çok öte sevgili ablam Gülşah ARPACIOĞLU'na,

Ve son olarak bana halalık gibi muhteşem bir duyguyu tattıran canım yeğenim Aybüke Melek ARPACIOĞLU'na,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Merve Hatun ARPACIOĞLU

## **BEYAN**

“*Çocuk Gastroenteroloji bölümünde çocuk yaş grubunda yapılan karaciğer biyopsilerinin retrospektif incelenmesi*” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Merve Hatun ARPACIOĞLU

## ÖZET

**Amaç:** Karaciğer dokusunun histopatolojik olarak değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisinin önemli rolü vardır. İnvaziv bir yöntem olduğu için, çocuk hastalarda karaciğer biyopsisi kararı kâr zarar dengesi göz önüne alınarak verilmelidir, bu nedenle uygun endikasyonların belirlenmesi çok önemlidir. Bu çalışmadaki amacımız, karaciğer biyopsisi yapılan çocuk hastaların klinik, laboratuvar, görüntüleme tetkikleri sonucunda elde edilen veriler ile biyopsi endikasyonlarını, sonuçlarını ve komplikasyonlarını değerlendirmektir.

**Hastalar ve Yöntem:** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji Bölümünde 1 Ocak 2014 – 31 Aralık 2019 tarihleri arasında karaciğer biyopsisi yapılan 290 hasta çalışmaya alındı. Hastaların biyopsi öncesinde yapılan laboratuvar bulguları, görüntüleme tetkikleri, biyopsi endikasyonları, histopatolojik bulguları, komplikasyonları değerlendirildi.

**Bulgular:** 290 hastanın 125'i (%43,1) kız, 165'i(%56,9) erkekti. Ortalama tanı yaşı  $8,5\pm 6,9$  yıl idi. En sık başvuru şikâyeti %23,4 sarılık, en sık saptanan fizik muayene bulgusu %40,6 hepatomegali idi. Sık görülen karaciğer biyopsisi endikasyonları %26,2 metabolik/genetik hastalık, %18,3 neonatal kolestaz, %17,9 otoimmün hepatit (OİH), %14,5 kronik viral hepatit, %7,9 non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), %7,6 nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliği idi. Histopatoloji sonucuna göre en sık görülen tanı %14,3 kronik hepatit B, diğer sık görülen tanılar %10,3 wilson hastalığı (WH), %10,3 OİH, %9,3 NAYKH, %7,6 nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliği, %5,5 biliyer atrezi (BA), %5,1 idiyopatik neonatal hepatit (İNH), %2,7 progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC), %2,7 glikojen depo hastalığı (GDH) idi. Ön tanı belirlenmeden biyopsi yapılan 26 hastadan 22'sine (%84,6) tanı konulamamıştı. 290 hastadan 13 (%4,5) hastaya karaciğer nakli yapıldı, en sık nakil nedeni 6 (%46) hasta ile BA, 4 (%30,7) hasta ile PFIC idi. 266 (%91,7) hastaya USG eşliğinde, 24 (%8,3) hastaya laparotomik yöntemle biyopsi işlemi uygulandı. Karaciğer biyopsisi sonrası hiçbir hastada major komplikasyon görülmedi, 12 (%4,1) hastada minör kanama, 1 (%0,3) hastada kendiliğinden rezorbe olan cilt altı hematoma görüldü.

**Tartışma ve Sonuç:** Karaciğer biyopsisi neonatal kolestaz ve çocukluk çağı her yaşta kronik karaciğer hastalığı tanı ve tedavisinde, prognozunda önemli rol oynamaktadır, artan noninvaziv tanı yöntemlerine rağmen karaciğer biyopsisinin karaciğer hastalıklarında uzun süre önemli tanı aracı olmaya devam edeceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** karaciğer biyopsisi, KC bx, çocuk, KC bx endikasyonları, KC bx komplikasyonları



## **ABSTRACT**

**Aim:** Liver biopsy is a significant role of in the histopathological evaluation of the liver tissue. Liver biopsy is an invasive tool, biopsy decision must be given in child patients the according to the balance of snow damage, so it is important to determine proper indications. Our aim in this study is to evaluate biopsy results and biposy complications, data obtained from liver biopsy patients, clinical, laboratory, imaging techniques and biopsy results.

**Patients and Methods:** 290 patients who underwent liver biopsy in Ondokuz Mayıs University Department of Pediatric Gastroenterology between 1 January 2014 and 31 December 2019 were included in the study. Patients were evaluated with laboratory findings, imaging tests, biopsy indications and complications, and histopotological findings.

**Results:** 125 of 290 patients (43.1%) were female and 165 (56.9%) were male. Their mean age at time of the diagnosis was  $8.5\pm 6.9$  years. The most common complaint was 23.4% jaundice, and the most common physical examination finding was 40.6% hepatomegaly. Common liver biopsy indications were 26.2% metabolic/genetic disease, 18.3% neonatal cholestasis, 17.9% autoimmune hepatitis (AIH), 14.5% chronic viral hepatitis, 7.9% non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), 7.6% abnormal liver tests of unknown etiology. According to histopathology results, the most common diagnosis was 14.5% chronic viral hepatitis, other common diagnoses were 10.3% wilson's disease (WH), 10.3% AIH, 9.3% NALFD, 7.6% unknown aminotransferase elevation, 5.5% biliary atresia (BA), 5.1% idiopathic neonatal hepatitis (INH), 2.7% progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC), 2.7% glycogen storage diseases (GSD). 22 (84.6%) of the 26 patients who had biopsy without determining a pre-diagnosis could not be diagnosed. Liver transplantation was performed 13 (4.5%) patients out of 290 patients, most common reasons for transplantation were BA with 6 (46%) patients and PFIC with 4 (30.7%) patients. Biopsy procedure was performed in 266 (91.7%) patients with USG and in 24 (8.3%) patients by laparotomic method. After liver biopsy, no major complications were observed any patients; 12 (4.1%) patients had minor bleeding and 1 (0.3%) patient had spontaneously resorbed subcutaneous hematoma.

**Discussion and conclusions:** Liver biopsy has an important role that diagnosis, treatment and prognosis of neonatal cholestasis and chronic liver disease at all ages in childhood, we think that liver biopsy will continue to be an important diagnostic tool in liver diseases for a long time, despite increasing noninvasive diagnostic methods.

**Key Words:** liver biopsy, LB, child, LB indications, LB complications



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGE ve KISALTMALAR.....	ix
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Karaciğer Embriyolojisi.....	2
2.2. Karaciğer Anatomisi.....	3
2.3. Karaciğer Histolojisi.....	6
2.4. Karaciğer Fizyolojisi.....	7
2.5. Karaciğer Hastalıkların Belirti ve Bulguları.....	8
2.5.1. Sarılık.....	8
2.5.2. Hepatomegali.....	10
2.5.3. Splenomegali.....	12
2.5.4. Asit.....	13
2.6. Karaciğer Hastalıklarını Değerlendirmede Kullanılan Testler.....	14
2.6.1. Hepatosellüler veya safra yolu hasarını gösteren testler.....	14
2.6.2. Karaciğer sentez kapasitesini gösteren testler.....	18
2.7. Karaciğer Hastalıklarında Görüntüleme Yöntemleri.....	19
2.8. Karaciğer Biyopsisi.....	20
2.8.1. Karaciğer biyopsi tarihçesi.....	20
2.8.2. Çocuklarda karaciğer biyopsisi endikasyonları.....	21
2.8.3. Çocuklarda karaciğer biyopsi kontrendikasyonları.....	40
2.8.4. Karaciğer biyopsi teknikleri.....	41
2.8.5. Çocuklarda karaciğer biyopsisi öncesi hazırlık.....	43
2.8.6. Karaciğer biyopsisinde kullanılan araçlar.....	44
2.8.7. Karaciğer biyopsisi işleminin yapılması.....	44
2.8.8. Biyopsi sonrası bakım.....	45

2.8.9.Karaciğer biyopsi materyalinin değerlendirilmesi.....	46
2.8.10.Karaciğer biyopsisi komplikasyonları .....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	49
3.1. Çalışma Şekli .....	49
3.2. İstatistiksel İnceleme.....	51
3.3. Etik Kurul.....	51
4. BULGULAR.....	52
4.1. Yaş ve Cinsiyet .....	52
4.2. Başvuru Şikayetleri .....	52
4.3. Fizik Muayene Bulguları.....	53
4.4. Laboratuvar Bulguları .....	53
4.4.1. ALT değerleri .....	54
4.5. Görüntüleme Bulguları.....	55
4.5.1. Ultrasonografi bulguları.....	55
4.5.2. Endoskopi bulguları.....	56
4.6. Endikasyonlar.....	56
4.6.1. Metabolik/genetik hastalıklar .....	57
4.6.2. Neonatal kolestatik hepatit.....	64
4.6.3. Otoimmün hepatit .....	72
4.6.4. Kronik viral hepatit.....	75
4.6.5. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı .....	77
4.6.6. Nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliği .....	80
4.6.7. Diğer nedenler.....	81
4.7. Karaciğer Transplantasyonu.....	85
4.8. Biyopsi Yöntemi .....	85
4.8.1. Biyopsi uygulanma sayısı .....	87
4.8.2. Karaciğere girişim sayısı .....	87
4.9. Komplikasyonlar .....	87
5. TARTIŞMA .....	89
6. SONUÇLAR .....	105
7. KAYNAKLAR .....	109
8. EKLER.....	122

## SİMGE ve KISALTMALAR

ALT	Alaninaminotransferaz
AST	Aspartataminotransferaz
BA	Biliyer atrezi
CMV	Sitomegalovirus
CPK	Kreatinfosfokinaz
D.BİL	Direkt bilirubin
GDH	Glikojen depo hastalığı
GIS	Gastrointestinal sistem
GGT	Gama-glutamiltranspeptidaz
GVHD	Graftversushost hastalığı
İNH	İdiyopatikneonatal hepatit
MR	Manyoteik rezonans
NAYKH	Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
OİH	Otoimmün hepatit
PFIC	Progresifamilyalintrahepatikkolestaz
PHT	Portal hipertansiyon
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut kitle indeksi
WH	Wilson hastalığı

## TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Karaciğer gelişim aşamaları .....	3
Şekil 2. Karaciğer üst, ön, alt görünüşleri ve ligamentleri .....	4
Şekil 3. Porta Hepatis .....	5
Şekil 4. Karaciğer segmental anatomisi .....	5
Şekil 5. Karaciğer asiner yapısı .....	7
Tablo 1. Hiperbilirubinemi nedenleri .....	10
Tablo 2. Karaciğerin yaşa ve boya göre boyutları .....	11
Tablo 3. Hepatomegali nedenleri .....	11
Tablo 4. Dalak yaş ve boya göre boyutları .....	12
Tablo 5. Splenomegali Nedenleri .....	13
Tablo 6. Asit nedenleri .....	14
Tablo 7. ALT yaş ve cinsiyete göre üst sınırları .....	15
Tablo 8. Aminotransferaz yüksekliği nedenleri .....	16
Tablo 9. Neonatal kolestaz ayırıcı tanısı .....	22
Tablo 10. Neonatal kolestazda istenmesi gereken tetkikler .....	23
Tablo 11. Neonatal kolestazın en yaygın nedenleri .....	25
Tablo 12. PFIC tipleri ve klinik, biyokimyasal, histolojik özellikleri .....	26
Tablo 13. Leipzig skorlama sistemi .....	27
Tablo 14. Bakır metabolizması testleri .....	28
Tablo 15. Çocuklarda GDH tipleri ve klinik, biyokimyasal belirtileri .....	29
Tablo 16. Akut ve kronik HBV enfeksiyonu fazlarını belirlemede kullanılan tanısal testler .....	31
Tablo 17. Karaciğer nakli için histolojik ret aktivite indeksi .....	34
Tablo 18. Çocuklarda OİH tanı kriterleri .....	36
Tablo 19. NAYKH ayırıcı tanısında görülen hastalıklar .....	37
Tablo 20. METAVİR skoru .....	39
Tablo 21. Knodel skorlama sistemi .....	39
Tablo 22. Modifiye Knodel histolojik aktivite derecelendirmesi .....	39
Tablo 23. Modifiye Knodel histolojik aktivite indeksi evrelemesi .....	40
Tablo 24. Çocuklarda perkütan karaciğer biyopsi kontrendikasyonları .....	41
Tablo 25. Transjuguler karaciğer biyopsisi endikasyonları ve kontrendikasyonları .....	42
Tablo 26. Karaciğer biyopsisi komplikasyonları .....	46
Tablo 27. Karaciğer biyopsisinde komplikasyonlar için risk faktörleri .....	47
Tablo 28. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları .....	52
Tablo 29. Başvuru şikayetleri .....	53
Tablo 30. Hastaların fizik muayene bulgularının dağılımı .....	53
Tablo 31. Laboratuvar bulguları .....	53
Tablo 32. ALT düzeyinin yaşa göre sınıflaması .....	55
Tablo 33. Ultrasonografi bulguları .....	56
Tablo 34. Endoskopi bulguları .....	56

Tablo 35. Endikasyonlar .....	57
Tablo 36. WH tanısı alan ve WH tanısı almayan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme ve histopatolojik bulguları. ....	59
Tablo 37. Karaciğer kuru doku bakır ağırlığı ve rodamin boyanma karşılaştırması .	60
Tablo 38. GDH nedeni ile biyopsi yapılan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, USG ve histopatolojik bulguları. ....	61
Tablo 39. GDH tanısı alan ve nonspesifik metabolik hastalık tanısı olan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme ve USG bulguları. ....	63
Tablo 40. A1AT eksikliği tanısı alan hastaların histopatolojik bulguları. ....	64
Tablo 41. Neonatal kolestaz nedeniyle biyopsi yapılan hastaların demografik, klinik, laboratuvar bulguları. ....	65
Tablo 42. Neonatal kolestaz etyolojisi için biyopsi yapılan hastaların tanıları. ....	66
Tablo 43. Biliyer atrezi tanısı alan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme ve histopatolojik bulguları. ....	67
Tablo 44. İdiyopatik neonatal hepatit ve biliyer atrezi tanısı alan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme ve histomorfolojik bulguları. ....	69
Tablo 45. PFIC tanısı alan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, USG ve histopatolojik bulguları. ....	71
Tablo 46. OİH ön tanısı ile biyopsi yapılan hastaların otoantikör değerleri. ....	73
Tablo 47. OİH tanısı alan ve OİH tanısı dışlanan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, USG ve histopatolojik bulguları. ....	74
Tablo 48. Kronik hepatit B tanısı ile biyopsi yapılan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, USG ve histopatolojik bulguları. ....	76
Tablo 49. Kronik HBV’de inflamasyon ile ilişkili olabilecek parametreler. ....	77
Tablo 50. Kronik HBV’de fibrozis ile ilişkili olabilecek parametreler. ....	77
Tablo 51. NAYKH tanısı alan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, USG ve histopatolojik bulguları. ....	78
Tablo 52. İnsülin direnci olan ve olmayanların NAYKH olanların USG ve histopatolojik bulguları. ....	79
Tablo 53. NAYKH’da USG hepatik steatoz derecesi ve histolojik parametrelerin karşılaştırılması. ....	80
Tablo 54. Nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliği tanısı alan hastaların demografik, laboratuvar, USG ve histopatoloji bulguları. ....	81
Tablo 55. Konjenital hepatik fibrozis tanısı alan hastaların demografik, laboratuvar, USG ve histopatolojik bulguları. ....	82
Tablo 56. Nonspesifik hepatomegali etyolojisi nedeni ile biyopsi yapılan hastaların klinik, laboratuvar, USG ve histopatolojik bulguları. ....	84
Tablo 57. Kriptojenik siroz tanısı alan hastaların histopatolojik bulguları. ....	85
Tablo 58. Karaciğer nakli yapılan hastaların verileri. ....	85
Tablo 59. İğne boyut-portal alan sayısı. ....	86
Tablo 60. Portal alan sayısı ve histopatolojik tanı. ....	86
Tablo 61. Portal alan sayısı ve spesifik histopatolojik tanı. ....	87

Tablo 62. Biyopsi uygulama sayısı.....	87
Tablo 63. Karaciğere girişim sayısı.....	87
Tablo 64. Komplikasyonlar .....	88



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik karaciğer hastalığı, dünyada ve ülkemizde her yaş grubunda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kronik karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisi karaciğer dokusunu değerlendirerek, inflamasyon, fibrozis, siroz, safra yolları hakkında detaylı bilgi vermektedir. Birçok kronik karaciğer hastalığının tanı ve tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır, ayrıca sistemik hastalıkların karaciğer tutulumu, karaciğerin kitlesel lezyonları hakkında da fikir vermektedir. Kronik karaciğer hastalığında tedaviyi belirlemede, var olan tedavi kesim kararının alınmasında da yol gösterici olmaktadır. Nakilli karaciğerde rejeksiyon, nüks gibi durumların saptanmasına olanak sağlamaktadır. Karaciğer biyopsisi ilk uygulandığı dönemde uzun sürmekte, komplikasyonlar daha sık görülmekte idi. Günümüzde perkutan karaciğer biyopsi işlemi bir saniyeden kısa sürmektedir, ayrıca USG eşliğinde biyopsi yönteminin yaygın kullanılmasıyla komplikasyonlar daha az görülmektedir.

Karaciğer biyopsi endikasyonlarını Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Birliği (ESPGHAN) listelemiştir (42). Yapılan çalışmalar arasında karaciğer biyopsisi endikasyonları ve elde edilen histopatolojik tanıları, biyopsi komplikasyonları farklılık göstermektedir.

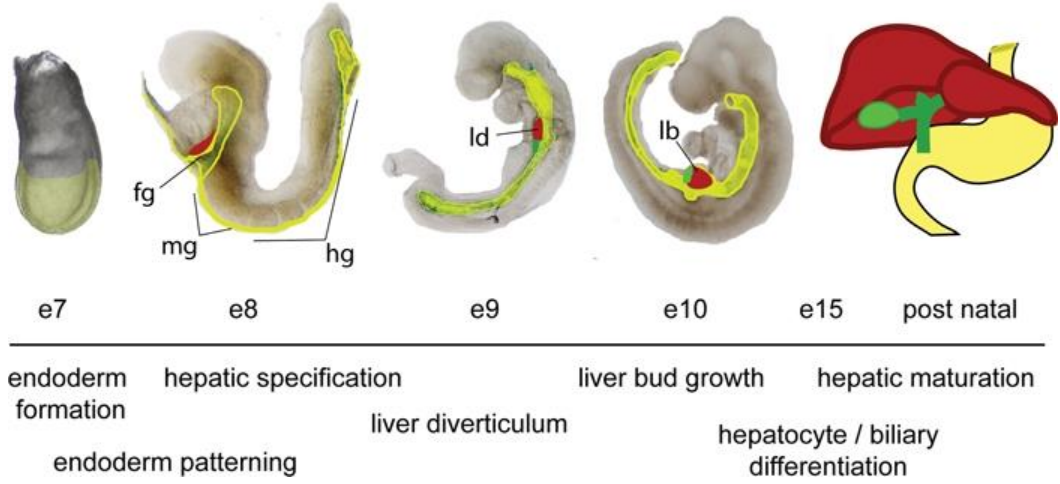
Bu tez çalışmasında karaciğer biyopsisi yapılan hastaların biyopsi endikasyonlarını, klinik, laboratuvar, radyolojik ve patolojik bulgularını, biyopsi komplikasyonlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda karaciğer biyopsisi işleminin hangi endikasyon ile yapıldığı, bu hastalarda kullanılan diğer laboratuvar verileri ile görüntüleme tetkiklerinin değerlendirilmesi, demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile histolojik bulguların karşılaştırılması ve biyopsi komplikasyonlarının belirlenmesi planlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Karaciğer Embriyolojisi

Gebeliğin üçüncü haftasının başında distal ön bağırsağın ventral duvarında kalınlaşması ile oluşan hepatik divertikül genişleyerek çift divertikül haline gelir, baş ve kuyruk kısmına bölünür. Baş kısımdan karaciğer ve intrahepatik safra kanalları, kuyruk kısmından safra kesesi ve ekstrahepatik safra yolları gelişecektir (1). Hepatoblast olarak tanımlanan hepatik tomucuğun primitif endodermal hücreleri hepatosit ve biliyer epitel hücrelere farklılaşabilen bipotansiyel hücrelerdir (2). Septum transversum hepatoblastlarla yakın temas halindedir, hepatoblastların indüksiyonu, maturasyonu ve hepatositlere farklılaşması için gerekli büyüme faktörlerini salgırlar. Olgunlaşan hepatositler sonunda uzun hepatosit kordonlarına dönüşecek olan hepatik plakaları oluşturmak üzere septum transversum mezenjimine göç ederler (3).

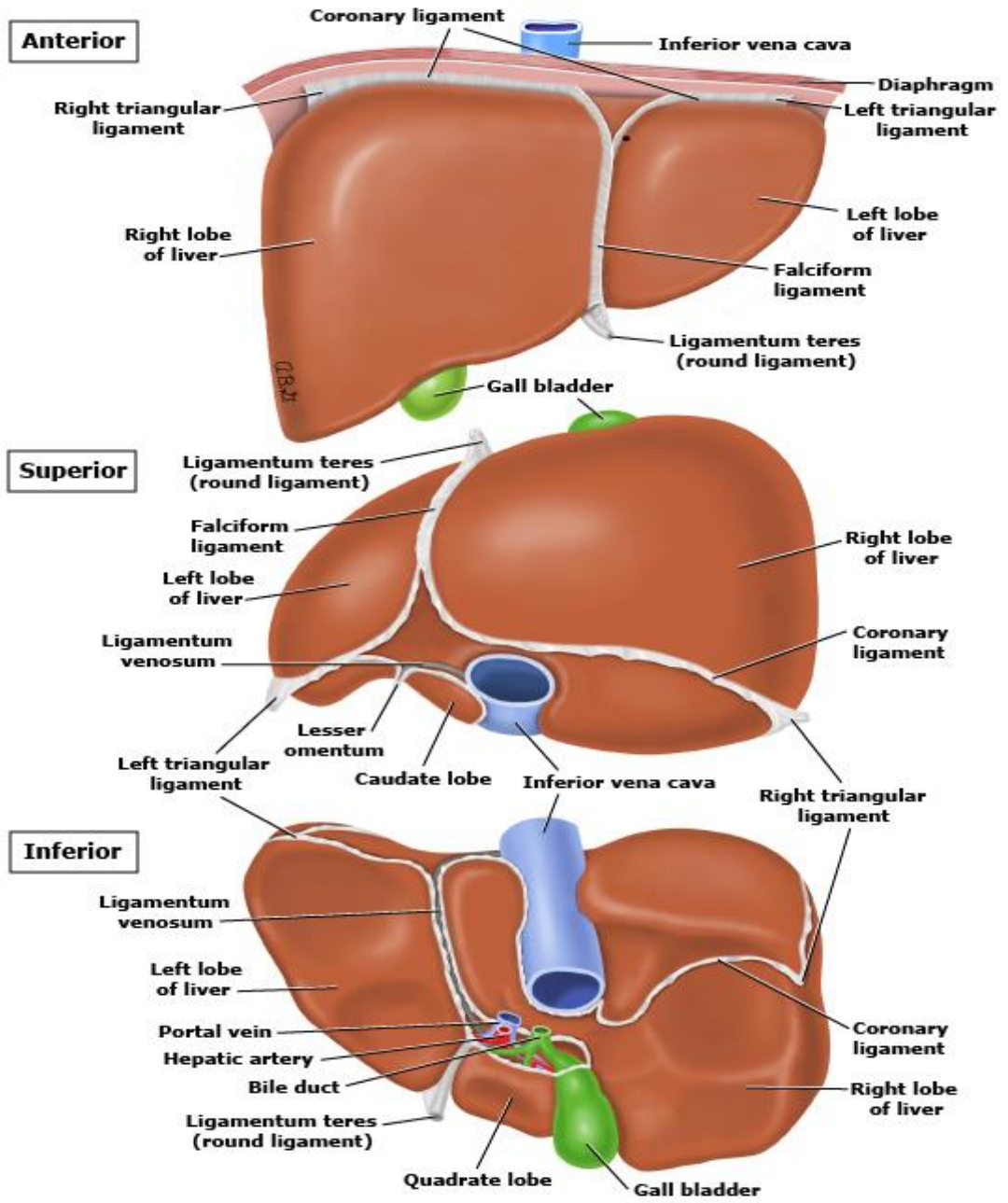
Tomurcuklanma işlemi tamamlanan karaciğer önce vitellin venleri sonra umblikal venleri sarar. Karaciğerin vitellin venleri sarması ile venlerin orta kısmı kapillerize olur, kaudal kısım primitif portal venler, kranial kısım primitif hepatik venler olarak devam eder. Gebeliğin beşinci haftasında vitellin venlerin kanalları ile hepatositlerin kaynaşması sonucu hepatik sinüzoidler oluşur. İntrahepatik safra yolları gebeliğin altıncı haftasında karaciğer hilusunda periportal hepatoblastlar tarafından oluşturulmaya başlar, üçüncü ayda tamamlanır. Safra kesesinin içi başlangıçta hücrelerle kapalıdır zamanla rekanalize olarak üçüncü ayda safra kesesinin içi tamamen boş hale gelir ve intrahepatik ve ekstrahepatik safra yapıları oluşmuş haldedir. Dördüncü ayda safra salgısı başlar. Rekanalizasyon olmaması durumunda safra kesesi gelişemez ve atrezik kalır (4). **Şekil 1** 'de karaciğer gelişim aşamaları gösterilmiştir (1).



**Şekil 1. Karaciğer gelişim aşamaları (1)**

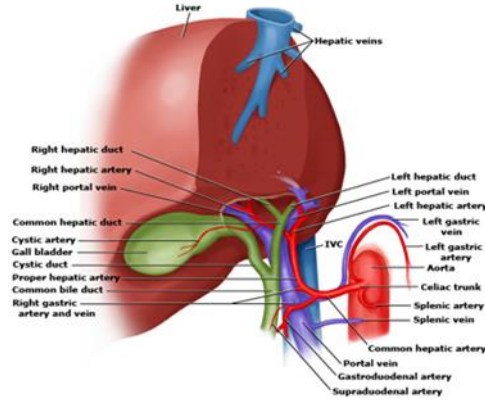
## 2.2. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer deriden sonra vücudun ikinci en büyük organıdır. Erişkindeki ağırlığı yaklaşık 1500 gramdır ve tüm vücut ağırlığının %2'sini oluşturmaktadır. Yenidoğan ve bebeklerde karaciğer vücut ağırlığına oranla daha büyüktür ve tüm vücut ağırlığının %5ini oluşturur. Karnın sağ üst tarafında bulunan karaciğerin üst sınırı, diafram kubbesinin alt hizasında, alt sınırı ise genellikle kosta kavisi hizasındadır. Karaciğerin büyük bir bölümü, sağ hipokondriak bölgede bulunur ve epigastrik bölge ile komşudur. Karaciğer karın duvarına falsiform ve trianguler ligamentlerle sabitlenir ve Glisson kapsülü adı verilen bir zarla sarıdır (5). **Şekil 2**'de karaciğerin anterior, superior ve inferior görünümü gösterilmiştir (6).



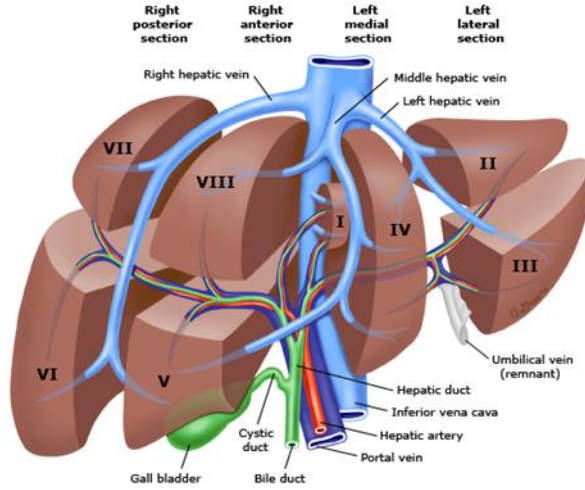
Şekil 2. Karaciğer üst, ön, alt görünüşleri ve ligamentleri (6)

Porta hepatis, hepatic arter, portal ven ekstrahepatik safra kanallarını içeren önemli bir yapıdır, hepatoduodenal ligament tarafından sarılıdır, karaciğere yapılacak girişimlerde kontrol edilmesi gerekir (5). Şekil 3'te porta hepatis gösterilmiştir (6)



**Şekil 3. Porta Hepatis (6)**

Karaciğerin bölümlere ayrılması hepatic arterlerin ve safra kanallarının anatomisine dayanarak yapılır. Karaciğerin sol yarısı 2-4. segment, sağ yarısı 5-8. segmentlerden oluşur. Kaudat lob ise 1. segmentten oluşur. Karaciğerin segmentlere ayrılması birçok noktada önemli olmakla birlikte karaciğere yapılacak girişimsel işlemlerde girişimin yapılacağı yerin belirlenmesi açısından da önemlidir (4). Şekil 4'te karaciğerin segmental anatomisi gösterilmiştir (6).



**Şekil 4. Karaciğer segmental anatomisi (Caunaid segmentleri) (6)**

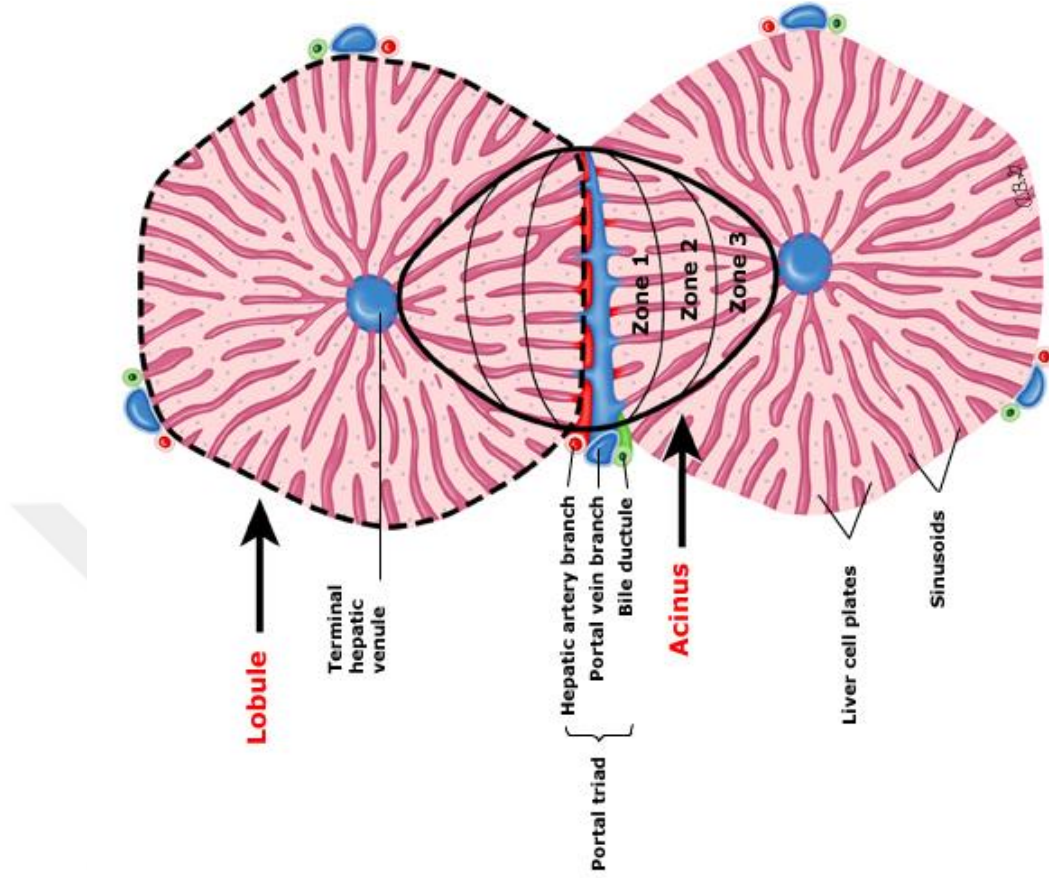
Karaciğere iki ayrı damardan kan taşınır. Portal ven, karaciğere kanının yaklaşık %75'ini taşır ve besinlerden zengindir, hepatic arter, karaciğerin yaklaşık %25'inin kanlanmasından sorumludur ve oksijenden zengin kanı taşır. Santral venlerin

birleşmesi ile ortaya çıkan hepatik venler karaciğerden kanı inferior vena kavaya taşır (4).

### **2.3.Karaciğer Histolojisi**

Karaciğer fonksiyonel birimi asinüs olarak adlandırılan hepatosit, safra kanalikülleri ve sinüzoidlerden oluşur. Rappaport tarafından tariflenen karaciğerin asiner birimi üç zona ayrılmaktadır. Zon1; portal alan ve santral ven terminal hepatik venül, zon 2; asinüsün ortasındaki zon ve zon 3; terminal hepatik venül etrafındaki hepatositlerden oluşur. Zon 1 hücreleri asinüsün en aktif hücreleridir, ilk rejenere olan en son ölen hücreleridir. Zon 3 hücreleri toksik, viral, hipoksik/anoksik hasara en duyarlı hücrelerdir (7). **Şekil 5**'te karaciğer asiner yapısı ve karaciğer zonları gösterilmiştir (8).

Kuppfer hücreleri, sinüzoidal duvarda yer alan makrofajlardır ve en fazla birinci zonda bulunur, mikroorganizmaları hasara uğratır, endotoksinleri ve yaşlı eritrositleri temizler, antijen sunan hücre gibi davranabilir gerekli hallerde sitokin salgılayabilen karaciğerin retiküloendotelial hücreleridir. Stellate hücreler karaciğerin yağ depolayan hücreleridir, A vitamini depolayarak retinoid metabolizmasına katılırlar, hücre dışı matriks protein üretirler ve bundan dolayı kronik hasarda ortaya çıkan hepatik fibroze neden olurlar. Çukur (pit) hücreler sinüzoidlerde bulunan lenfositlerdir ve natural killer aktiviteye sahiptirler (4).



Şekil 5. Karaciğer asiner yapısı (8)

#### 2.4. Karaciğer Fizyolojisi

Karaciğerin birçok fonksiyonu vardır, metabolik şef olarak da bilinir. Karaciğerin %60'ını hepatosit adı verilen parankim hücreleri, %30'unu kuppfer hücreleri ve stellate hücreler, %10'unu sinüzoidler ve safra kanalcığı oluşturur. Karaciğer karbonhidrat metabolizmasında önemli bir göreve sahiptir, karaciğerde bulunan glukoz-6-fosfataz enzimi sayesinde glikojenin yıkılması sonucu glukoz-6 fosfattan fosfat grubunu uzaklaştırarak kana serbest glukozun geçisini sağlar. Uzun süren açlık durumunda kan şekerinin sabit sınırlarda kalmasını sağlar. Kolesterolün sentezlenmesi, depolanması, serbestleştirilip kullanması ve apolipoproteinlerin sentezi de karaciğerde olur. Karaciğer, pek çok önemli proteinin sentezinde ve metabolizmasında görev alır. Vücudumuz için önemi büyük olan birçok protein

karaciğerde üretilir. Albümin, transferrin, seruloplazmin, haptoglobulin, antitrombin-III, alfa 1-antitripsin (A1AT), protrombin, fibrinojen gibi hemostaz proteinleri bunlara örnek verilebilir. Aminoasitlerin tepkimeleri sonucu ortaya çıkan amonyağı üreye çevirir. Hepatositler tarafından sentezlenen safra salgısı safra kesesinde depolanır, gerektiğinde ince barsağa salgılanarak lipidlerin sindirimine katkı sağlar. Karaciğerde kolesterolden primer safra asitleri olan kolik ve kenodeoksikolik asit sentezlenir. Yağ asidi sentezi de karaciğerde olmaktadır. Bilirubin, eritrositlerin parçalanması sonucu oluşan hem molekülünden ortaya çıkar. Bilirubin suda çözünmediğinden albumine bağlanarak karaciğere gelir. Karaciğerde konjugasyon işleminden sonra suda çözünür hale gelerek dolaşıma verilir. Karaciğer bir kısım tepkimeler sonucu metabolik atıkların, bazı ilaçların faz 1 ve faz 2 reaksiyonlar sonucu vücuttan uzaklaştırılmasında da rol oynar. Karaciğerde zon 1 hepatositlerde ağırlıklı olarak glukoneogenez, yağ asidi  $\beta$  oksidasyonu, kolesterol biyosentezi, safra asidi sekresyonu, üre yapımı, ilaçların sülfasyonu gerçekleşirken; zon 3 hepatositlerde glikoliz, lipogenez, ketogenez, glutamin entezi, ilaçların glukuronidasyonu gerçekleşir (4, 9).

## **2.5.Karaciğer Hastalıklarının Belirti ve Bulguları**

Çocuklarda karaciğer hastalıkları yenidoğan döneminde sık görülen uzamış sarılıktan, akut karaciğer yetmezliğine kadar değişen geniş bir yelpazede kendini göstermektedir. Karaciğer hastalıklarında en sık saptanan fizik muayene bulguları; sarılık, hepatomegali ve/veya splenomegali, asit olmakla beraber hastalar pek çok farklı semptomlarla başvurabilirler (10). Bazen hastalar asemptomatik olabilirler başka bir nedenle tetkik edilirken tesadüfen karaciğer hastalığı tespit edilebilir.

### **2.5.1.Sarılık**

Kandaki bilirubin düzeyinin artmasına bağlı olarak cilt, sklera ve mukoz membranların sarı renk almasına sarılık denir (11). Bilirubin artışı; bilirubin aşırı üretilmesinden, metabolize olamamasından ya da aşırı salgılanmasından kaynaklanabilir (12). Bilirubin hem metabolizması sonucu oluşur. Oluşan bilirubin unkonjuge formdadır ve suda çözünmez, albumine bağlı halde hepatositlere taşınır ve konjugasyon reaksiyonu ile konjuge bilirubin haline gelir, aktif transportla safra

kanalına, sonra da barsağa geçerek bakteriler tarafından ürobilinojene çevrilir (11). Ürobilinojenin büyük bir kısmı enterohepatik siklusla karaciğere tekrar gider, az bir kısmı ise kan dolaşımı ile böbreklere gelerek idrarla atılır. Barsaklara bilirubin akışının olamadığı ekstrahepatik safra yolu tıkanıklıklarında, biliyer atrezide, şiddetli kolestazda ürobilinojen oluşmadığı için dışkı beyaz renkte, aynı zamanda kanda bilirubin artışına bağlı olarak cilt sarı renkte olur. Gözle görülür sarılık bilirubin düzeyi 3-4 mg/dl olduğunda saptanır. Yenidoğan döneminde sarılık oluşturan bilirubin düzeyleri farklılık gösterir (4).

Konjuge bilirubin ölçümünde reaktiflerle doğrudan reaksiyona girdiği için direkt, unkonjuge bilirubin hızlandırıcı bir reaktifle dolaylı olarak reaksiyona girdiği için indirekt olarak serumda tespit edilir (13).

Konjugasyon reaksiyonunu sağlayan UDP glukuroniltransferaz (UDPGT) enzimi yokluğunda Crigler Najjar Tip 1 hastalığı meydana gelir, hastalar erken neonatal dönemde kaybedilir. UDPGT kısmi yokluğunda ise Crigler Najjar tip 2 oluşur (14). Gilbert sendromu, UDPGT enzimini kodlayan gendeki bir kusurdan kaynaklanan, indirekt hiperbilirubinemi ile seyreden ailesel hemolitik olmayan sarılıkla karakterize bir hastalıktır (15). Hepatositlerden bilirubin atılım bozukluğuna bağlı Dubin Johnson ve Rotor hastalığı meydana gelir. Dubin Johnson hastalığında karaciğerde melanin benzeri pigment birikimi olur (4).

Sarılık; büyük çocuk ve ergenlerde, yenidoğan ve bebeklere göre daha nadir görülür ve ayırıcı tanıları farklılık göstermektedir (11). **Tablo 1**'de direkt ve indirekt hiperbilirubinemi nedenleri gösterilmiştir (13).

**Tablo 1. Hiperbilirubinemi nedenleri (13)**

<b>İndirekt Hiperbilirubinemi</b>	<b>Direkt Hiperbilirubinemi</b>
<b>Yapım artışı</b>	<b>Bilirubin kanaliküler ekskresyon</b>
-Ekstravasküler/intravasküler hemoliz -Diseritropoez -Wilson hastalığı	-Dubin Johnson sendromu -Rotor sendromu -Alagille sendromu
<b>Bozulmuş hepatik bilirubin alımı</b>	<b>Hepatosellüler zedelenme</b>
-Kalp yetmezliği -Gilbert sendromu -Albumine yarışmalı bağlanan bazı ilaçlar	<b>İntrahepatik kolestaz</b>
<b>Bozulmuş bilirubin konjugasyonu</b>	-Viral hepatit -Nonalkolik steatohepatit -Kronik hepatit -Primer biliyer kolanjit -İlaçlar ve toksinler -Total parenteral beslenme
-Crigler-Najar Tip1 ve 2 -Gilbert sendromu -Yenidoğan bebekler -Anne sütü sarılığı -Hipertiroidi -Kronik hepatit, siroz	<b>Ekstrahepatik kolestaz</b>
<b>Barsak floranın bozulması sonucu enzimatik dekonjugasyon</b>	-Primer sklerozan kolanjit -Akut ve kronik pankreatit -Koledokta/safra kesesinde yapısal anomaliler, taş, tümör, kitle -Biliyer atrezi

### 2.5.2.Hepatomegali

Hepatomegali, karaciğer içindeki hücresel ve yapısal elemanların sayı ve büyüklüğünde artışla ortaya çıkan bir büyüme durumudur (16). Karaciğer büyüklüğündeki bu artış karaciğer kaynaklı ya da başka sistemik bir bozukluğun fizik muayene bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Karaciğer 5. İnterkostal aralıktan midklavikular çizgide sağ kosta kavsine uzanır. Karaciğerin sağ kosta kavsini yenidoğanlarda 3.5 cm'yi, büyük çocuklarda 2 cm'yi aşması hepatomegali olarak kabul edilir (17). Perküsyon ve palpasyon ile karaciğer boyutu hakkında tahmin edebilmekle beraber; karaciğer boyutlarındaki artış ve ek patolojileri değerlendirmek için ultrasonografi sıklıkla kullanılan bir görüntüleme yöntemidir (18 ). **Tablo 2'**de 307 çocuk ile yapılan bir çalışmadan oluşan verilerle yaşa ve boya göre karaciğerin normal boyutları gösterilmiştir (19).

**Tablo 2. Karaciğerin yaşa ve boya göre boyutları (19)**

Karaciğer sağ lobunun boya ve yaşa göre uzunlamasına boyutları (mm)							
Boy (cm)	Yaş (ay)	Ort.	SS	Min.	Max	5. per.	95. per.
47-64	1-3	64	10,4	45	90	48	82
54-73	4-6	73	10,8	44	92	53	86
65-78	7-9	79	8,0	68	100	70	90
71-92	12-30	85	10,0	67	104	68	98
85-109	36-59	86	11,8	69	109	63	105
100-130	60-83	100	13,6	73	125	77	124
110-131	84-107	105	10,6	81	128	90	123
124-149	108-131	105	12,5	76	135	83	128
137-153	132-155	115	14,0	93	137	95	136
143-168	156-179	118	14,6	87	137	94	136
152-175	180-200	121	11,7	100	141	104	139

Hepatomegali genellikle inflamasyon, uygunsuz depolanma, infiltrasyon, vasküler konjesyon ve obstrüksiyon sonucu ortaya çıkar. Birçok karaciğer hastalığında karşımıza çıkabilmekle birlikte genetik faktörler, hematolojik, enfeksiyöz, kalp hastalıkları, metabolik, kitlesel lezyonlar gibi nedenlerle de oluşabilmektedir. Bazen de hepatomegaliyi açıklayacak bir neden bulunamayabilir (17 ) (Tablo 3).

**Tablo 3. Hepatomegali nedenleri (17)**

<b>İnflamasyon</b>	<b>Uygunsuz depolanma</b>	<b>İnfiltrasyon</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Enfeksiyon</li> <li>-Toksinler</li> <li>-İlaçlar</li> <li>-Neonatal hepatit</li> <li>-Otoimmün hastalıklar</li> <li>-Kupffer hücre hiperplazisi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b><u>Glikojen</u></b></li> <li>-Glikojen depo hastalığı</li> <li>-Diabet mellitus</li> <li><b><u>Lipid</u></b></li> <li>-Wolman hastalığı</li> <li>-Nieman Pick</li> <li>-Gaucher hastalığı</li> <li><b><u>Yağ asidi</u></b></li> <li>-Yağ asidi oksidayon defektleri</li> <li>-Obezite</li> <li>-Diabet mellitus</li> <li>-Mukopolisakkaridoz 1,2,3,4</li> <li><b><u>Bakır:</u></b> Wilson</li> <li><b><u>Demir:</u></b> Hemakromatozis</li> <li><b><u>Anormal protein:</u></b> A1AT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b><u>Primer neoplastik tümörler</u></b></li> <li>-Hepablastom</li> <li>-Hepatosellüler karsinom</li> <li><b><u>Primer non-neoplastik tümörler</u></b></li> <li>-Hemanjiyom</li> <li>-Hemanjioendotelyoma</li> <li>-Teratom</li> <li>-Fokal nodüler hiperplazi</li> <li><b><u>Metastatik tümörler</u></b></li> <li>-Lösemi/Lenfoma</li> <li>-Nöroblastom</li> <li>-Histiositoz</li> <li><b><u>Kist</u></b></li> <li>-Koledokal kist</li> <li>-Polikistik karaciğer hastalığı</li> </ul>

### 2.5.3.Splenomegali

Splenomegali; fizik muayenede dalağın sol kostadan itibaren 2 cm ve daha fazla ele gelmesi olarak tanımlanır. Dalak boyutları yaşa göre farklılık gösterir. Normalde sağlıklı çocuklarda ve yenidoğanlarda da palpe edilebilir. Beş yaşından sonra dalağın palpe edilmesi patolojiktir, palpe edilen dalak normalden 2-3 kat büyüktür. Palpasyon ve perküsyon dalak muayenesinde standart yöntemlerdir, ancak küçük boyuttaki artışları belirlemede yeterli olamayabilir. USG, dalak boyutlarını belirlemede noninvaziv, güvenilir bir yöntemdir (20 ). **Tablo 4**'te 307 çocuktan elde edilen verilere göre dalağın yaş ve boya göre boyutları sunulmuştur (19).

**Tablo 4. Dalak yaş ve boya göre boyutları (19 )**

Dalağın boya ve yaşa göre uzunlamasına boyutları (mm)							
Boy (cm)	Yaş (ay)	Ort.	SS	Min.	Max.	5. per	95.per
48-64	1-3	53	7,8	33	71	40	65
54-73	4-6	59	6,3	45	71	47	67
65-78	7-9	63	7,6	50	77	53	74
71-92	12-30	70	9,6	54	86	55	82
85-109	36-59	75	8,4	60	91	61	88
100-130	60-83	84	9,0	61	100	70	100
110-131	84-107	85	10,5	65	102	69	100
125-149	108-131	86	10,7	64	114	70	100
137-153	132-155	97	9,7	72	100	81	108
143-168	156-179	101	11,7	84	120	85	118
152-175	180-200	101	10,3	88	120	88	115

Splenomegali, karaciğer hastalıklarında ileri evrede karşımıza çıkabilir, kronik karaciğer hastalığında portal hipertansiyonun geliştiğinin göstergesi olabilir, aynı zamanda portal ven ve/veya splenik vende akımı engelleyen patolojilerde de splenomegali gelişebilir. Splenomegali ile eş zamanda gelişen lökopeni, anemi, trombositopeni gibi kan hücrelerinin düşüklüklerinde malignite atlanmaması gereken bir durumdur, akut miyelositer lösemi, akut lenfositik lösemi, hodgkin ve non-hodgkin lenfoma masif splenomegali nedenlerindedir. Malarya, kalaazar, şistomazis gibi pek çok enfeksiyonda da splenomegali karşımıza çıkabilir. Orak hücreli anemide splenik sekestrasyona bağlı dalak büyüklüğü oluşabilir. Gaucher, Niemann Pick gibi depo hastalıkları, travma sonrası oluşan psödokistler, konjenital dalak kistleri ve extrameduller hematopoeze ek olarak, nöroblastomda dalağın

metastatik tutulumuna ve langerhans hücreli histiositozda dalağın infiltrasyonuna bağlı splenomegali gelişebilir (21) (**Tablo 5**)

**Tablo 5. Splenomegali Nedenleri (21)**

<b>Enfeksiyöz nedenler</b>	<b>Hematolojik malignite</b>
-EBV -Tüberküloz -Enfektif endokardit -Sıtma -HIV -Kedi tırmığı hastalığı -Babesiosis -Tularemi -CMV -HAV, HBV, HCV -Sfiliz	-Akut lenfolastik lösemi -Akut miyelositik lösemi
	<b>Lenfoproliferatif hastalıklar</b>
	-Lenfoma -Langerhans hücreli histiositoz -Hemofagositik lenfhistiositoz -Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
	<b>Otoimmün hastalıklar</b>
	-SLE -JRA
<b>Depo hastalıkları</b>	<b>Yer kaplayan lezyonlar</b>
-Gaucher -Nieman-Pick -Mukopolisakkaridozlar -Wolman hastalığı -Diğer lizozomal depo hastalıkları	-Hemanjiyom -Hamartom -Kistler -İntrakapsüler hematom
<b>Karaciğer hastalığı</b>	<b>İmmünolojik Hastalıklar</b>
-Biliyer atrezi -Viral hepatit -Wilson hastalığı -Metabolik karaciğer hastalıkları (örn:galaktozemi..) -Primer sklerozan kolanjit -A1AT eksikliği -Alagille sendromu -Kistik fibrozis	-Common variable immün yetmezlik -Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
	<b>Hemolitik anemiler</b>
	-Eritrosit membran kusurları -Eritrosit enzim kusurları -Hemoglobinoopatiler -Otoimmün hemolitik anemi -Diğer edinilmiş hemolitik anemiler
<b>Portal ven trombozu</b>	

#### 2.5.4.Asit

Asit, normal şartlar altında periton boşluğundaki fizyolojik miktarda bulunan sıvının patolojik boyuttaki artışıdır. Etyolojide birçok neden olmakla birlikte, çocuklarda en sık karaciğer ve böbrek patolojilerine bağlı ortaya çıkar. Asit, sirozda sık görülen bir komplikasyondur. **Tablo 6**'da çocuklarda ortaya çıkan asit nedenleri gösterilmiştir (22).

Asit meydana geldiğinde inspeksiyonla batın bombe bir şekilde görülebilir, göbek çukuru kaybolmuş olabilir. Perküsyonla; açıklığı yukarı bakan matite alınır, hasta yan döndüğünde matite yer değiştirir. Palpasyonla sıvı dalgasının yer değiştirdiği ballotman bulgusu olabilir (4). Asit derecelendirilmesi; grade1: fizik muayenede

saptanamayan ve ancak USG ile saptanabilen hafif derecede asit, grade2: flanklarda simetrik şişlik olarak fark edilebilen orta derecede asit, grade3: karında çok belirgin şişlik ve gerginlik oluşturan asit, şeklinde yapılabilir (23).

**Tablo 6. Asit nedenleri (22)**

<b>Hepatobilier Hastalıklar</b> -Siroz -Konjenital hepatik fibrozis -Wilson hastalığı -Akut hepatit -Budd-chiari sendromu -Veno-okluziv hastalık -Vena cava inferior trombozu -Safra kanalı perforasyonu -Karaciğer transplantasyonu	<b>Gastrointestinal Hastalıklar</b> -Akut apandisit -İntestinal atrezi -Pankreatit -Pilor duplikasyonu <b>Psödoasit</b> -Çölyak hastalığı -Kistik mezotelyoma -Omental kist -Over kisti
<b>Şilöz Asit</b> -İntestinal lenfenjektazi -Lenfatik kanal obstruksiyonu	<b>Metabolik hastalıklar</b> <b>Nefrotik sendrom</b>
<b>Kalp yetmezliği</b>	<b>Malnütrisyon</b>

Karaciğer hastalıklarında; sarılık, hepatomegali, splenomegali, asit bulgularının yanı sıra pek çok bulgu görülebilir ya da hastalar halsizlik, ateş, iştahsızlık, kusma gibi nonspesifik semptomlarla başvurabilirler. Hipoalbuminemiye bağlı ödem, ciltte lipid birikimine bağlı ksantom, bilirubin artışına bağlı kaşıntı, portal hipertansiyon bağlı olarak umblikus bölgesinde görülen kaput medusa, ileri evre karaciğer yetmezliğinde görülen ensefalopati ve flapping tremor, wilson hastalığında ortaya çıkan okul başarısında düşme , yazmada bozulma ve görme problemleri, hepatopulmoner sendroma bağlı gelişen dispne, kronik karaciğer hastalıklarında ortaya çıkan hormonal dengesizlikler, hipersplenizme bağlı anemi, pıhtılaşma faktörlerinin sentez bozukluklarına bağlı kanama problemleri ortaya çıkabilir (4).

## 2.6. Karaciğer Hastalıklarını Değerlendirmede Kullanılan Testler

### 2.6.1. Hepatosellüler veya safra yolu hasarını gösteren testler

#### 2.6.1.1. Aminotransferazlar

Aminotransferazlar; aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) olarak ikiye ayrılır, hepatosit hasarını göstermede kullanılmaktadırlar. ALT sitozolik bir enzimdir ve karaciğere daha spesifiktir, AST ise hem sitozolik hem de

mitokondriyal bir enzimdir; karaciğer, çizgili kaslar, beyin, pankreas ve kan hücrelerinde bulunur (24).

ALT ve AST düzeylerinde 3 katına kadar yüksek değerler hafif derece, 3-10 kat arası değerler orta derece ve 10 katından daha fazla değerler ise ciddi yükseklik olarak kabul edilir (25). Kronik karaciğer hastalıklarında yüksek seyreden aminotransferazların düşme eğilimine geçmesi hasara uğrayacak hepatosit kalmadığının göstergesi olduğundan kötü prognoz işaretidir (4). Klinik semptom ve bulgular ortaya çıkmadan önce hepatosellüler hasar, artmış aminotransferaz ile kendini gösterir (24).

ALT değerleri yaşa göre farklılık göstermektedir. ALT normal aralığı laboratuvaradan laboratuvara da farklılık göstermektedir (26). **Tablo 7**'de ALT değerlerinin yaşa göre üst sınırları gösterilmiştir. Çok sayıda sağlıklı çocukların katıldığı farklı çalışmalar sonucu yaşa ve cinsiyete göre ALT için üst sınır belirlenmiştir. 0-18 ay arası erkeklerde üst sınır 60 U/L, kızlarda üst sınır 55 U/L; 18 ay-12 yaş arası erkeklerde 40 U/L, kızlarda 35 U/L, 12-18 yaş arasındaki erkek çocuklar için 26 U/L, kız çocuklar için 22 U/L olarak kabul edilmektedir (27,28).

**Tablo 7. ALT yaş ve cinsiyete göre üst sınırları (27,28)**

ALT üst sınır düzeyi (U/L)	Erkek	Kız
0-18 ay	60	55
19 ay-12 yaş	40	35
13-18 yaş	26	22

AST yüksekliği karaciğer ya da karaciğer dışı nedenlerden kaynaklanabilir. İzole AST yüksekliğinde hemoliz, akut rabdomiyolizis, miyopati gibi kas hastalıkları, miyokardiyal hastalıklar, ağır fiziksel aktivite akla gelmesi gereken durumlardır. Uzayan izole AST yüksekliğinde ise makro AST akla gelmelidir. Makro AST; AST'nin immunoglobulin G (IgG) ile kompleks yaparak klirensinde azalma sonucu AST değerinin yüksek bulunmasıdır (29).

Aminotransferazların kandaki seviyelerinin artması enzimlerin zengin olduğu dokuların hasarına bağlı olmaktadır, hasarlı dokulardan salınarak kana geçerler. Özellikle ALT yüksekliği hepatosellüler hasar hakkında fikir vermekle birlikte

karaciğer sentez bozuklukları gibi diğer bozuklukları hakkında bilgi vermezler. **Tablo 8**'de aminotransferaz yüksekliğine yol açan karaciğer kaynaklı ve karaciğer dışı hastalıklar listelenmiştir (4, 30)

**Tablo 8. Aminotransferaz yüksekliği nedenleri (4,30 )**

<b>Enfeksiyon</b>	<b>Metabolik hastalıklar</b>	<b>Otoimmün hastalıklar</b>
-Hepatit A,B,C,D,E, -TORCH -EBV, CMV -Bakteriyel -Paraziter -Fungal	-Galaktozemi -Tirozinemi -Organik asidüriler -Laktik asidemiler -Üre siklus enzim defektleri -A1AT eksikliği -Kistik fibrozis -Glikojen depo hastalıkları -Lipid depo hastalıkları -Hemokromatozis -Abetalipoproteinemi -Wilson hastalığı -Lizozomal asit lipaz eksikliği	-Otoimmün hepatit -Çölyak hastalığı -Diabetes mellitus tip1
<b>Endokrin bozukluklar</b>		<b>İskemik</b>
-Hipo-hipertiroidi -Addison hastalığı		-Hemodinamik şok -Akut kalp yetmezliği - Hipoksi
<b>İlaçlar ve toksinler</b>	<b>Vasküler lezyonlar</b>	<b>Diğer nedenler</b>
-Non steroid antiinflamatuar ilaçlar - Antibiyotikler -Antitüberkuloz ilaçlar -Antikonvülzanlar -Pestisitler -Alkol	Budd-Chiari sendromu -Venoklüziv hastalık - Konjestif kalp yetmezliği -Perikardit	-Miyokardiyal hastalıklar -Konjenital hepatik fibrozis -Miyopati/kas hastalığı -Kollajen vasküler hastalıklar -Malignensi -Künt karın travması -Yoğun egzersiz -Nefropatiler -Hemolitik hastalıklar -MakroAST -Kriptojenik
<b>Biliyer malformasyonlar</b>	<b>Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı</b>	
	<b>Nutrisyonel bozukluklar</b>	
	-Malnütrisyon -Total parenteral nutrisyon	

Ciddi aminotransferaz yüksekliklerinde hasta yatırılarak tetkik ve tedavi edilmelidir. Şiddetli ve aniden olan aminotransferaz yüksekliklerinde öncelikle akut hepatit düşünülür, hasta akut hepatit nedenleri açısından incelenmelidir. Karaciğer yetmezliğine sebep olan durumları tedavi etmek ve karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirmek gerekmektedir (31).

Ciddi aminotransferaz yüksekliklerinde altta yatan neden her zaman bulunamayabilir. Takibinde aminotransferaz düzeylerinin normal seviyelere geldiği ve zamanla yeniden yükselmenin görülmediği durumlarda hasta, idiyopatik akut hepatit olarak değerlendirilebilir (30). Bununla birlikte aminotransferaz yüksekliği

devam ediyorsa etyolojiyi belirlemek açısından hasta ileri tetkiklerle incelenmeli ve karaciğer biyopsisi planlanmalıdır.

#### 2.6.1.2.Laktat dehidrogenaz

Laktat dehidrogenaz, AST gibi karaciğer dışında da birçok dokuda bulunur. Aminotransferazlar kadar karaciğer hastalıklarına duyarlı değildir, tanısal özgüllüğü düşüktür. Karaciğer hastalıklarının dışında hemoliz, iskelet ve kalp kasında zedelenme, inme, renal enfarkt gibi çeşitli durumlarda artabilmektedir. Özellikle karaciğer iskemik hepatitinde aminotransferazlarla beraber artabilmektedir (32 ).

#### 2.6.1.3.Alkalin fosfataz

Alkalin fosfataz (ALP), karaciğer, kemik, böbrek, bağırsak ve plasenta kaynaklı bir enzimdir (33). ALP seviyeleri yaşa göre farklılık gösterir, ilk artış yaşamın ilk üç ayında, ikinci artış ergenlik döneminde kemik büyüme hızındaki artıştan dolayı olur, bu artış iki-üç kat olabilmektedir (34). Serum ALP düzeyleri kemik ya da karaciğer hastalıklarında yükselebilir, osteoblastik ve metastatik kemik tümörleri, rikets, paget hastalığında, kolestaza neden olan tüm karaciğer hastalıklarında ve hepatitlerde serum ALP düzeylerinde artış olabilmektedir (35).

#### 2.6.1.4. Gama-glutamiltranspeptidaz

Gama-glutamiltransferaz (GGT), özellikle safra kanaliküllerinde yer alan diğer dokularda da yaygın olarak bulunan mikrozomal bir enzimdir. Serum GGT düzeyi, biliyer sistemi etkileyen karaciğer hastalıklarında yükselir, ekstrahepatik biliyer atrezi, sklerozan kolanjit ve progresif ailesel intrahepatik kolestaz (PFIC) tip 3 bu duruma örnek verilebilir. PFIC tip 1 ve tip 2’de normal veya düşük serum GGT aktivitesi vardır. GGT ayrıca parenteral beslenme ile ilişkili kolestazın saptanmasında ve ursodeoksikolik asidin tedavisindeki etkinliğinin değerlendirilmesinde de yararlıdır. GGT için referans aralığı yaşa bağlıdır. Yenidoğanlarda yetişkin referans aralığının üst sınırının yaklaşık altı ile yedi katıdır, beş ay civarında yetişkin seviyelerine ulaşır (36).

#### 2.6.1.5. 5'-Nükleotidaz

5'-nükleotidaz, birçok dokuda bulunmasına rağmen sadece hepatobiliyer hücreler tarafından seruma salınır. Bilier obstruksiyon, kolestaz ve hepatik infiltrasyon gibi durumlarda yükselir, ALP seviyeleri ile paralellik göstermekle birlikte ALP'den farklı olarak kemik hastalığında artış göstermez (32).

## **2.6.2.Karaciğer sentez kapasitesini gösteren testler**

### **2.6.2.1.Albumin**

Albumin, karaciğerde sentezlenen bir plazma proteindir, onkotik basıncın düzenlenmesinde rol alır (37). Albüminin normal plazma konsantrasyonu 3.5-5 gr/dl arasında olup, konsantrasyonu 2.5 gr/dl'nin altına düştüğü zaman plazma onkotik basıncında azalma meydana gelir (38). Hipoalbuminemi, karaciğer hastalığında azalmış albümin sentezinden kaynaklandığından dolayı ciddi karaciğer hasarını yansıtır ve kronik karaciğer hastalıklarında sık görülen bir durumdur (39). Hipoalbuminemi sadece karaciğer hastalıklarında değil nefrotik sendrom, malnütrisyon gibi pek çok durumda görülebilir (4).

### **2.6.2.2.Protrombin zamanı ve INR**

Faktör 5, 7, 9, 10, 11, protrombin, fibrinojen koagülasyon faktörleri karaciğerde sentezlenmektedir, karaciğer hastalıklarında bu koagülasyon faktörlerinin sentezinin azalmasına bağlı olarak hemostaz bozuklukları görülebilmektedir. Ancak karaciğer rezervi geniş olduğundan her karaciğer hastalığında koagülasyon bozukluğu görülemeyebilir, bu nedenle protrombin zamanı tarama testi olarak değil karaciğer hastalığının ilerlemesini takip etmek için, invaziv işlemler öncesi kanama riskini belirlemek için kullanılmaktadır. Koagülasyon faktörlerinin yarılanma ömrü kısa olduğundan dolayı protrombin zamanı karaciğer sentez fonksiyonundaki değişiklikleri hemen yansıtır. Bundan dolayı prognozu belirlemede iyi bir belirteçtir. K vitaminine hızlı cevap veren protrombin zamanı parankim fonksiyonunun iyi olduğunun göstergesidir (4,40).

#### 2.6.2.3.Lipidler

Karaciğer lipoproteinlerin ve lipidlerin yapım ve yıkımında önemli bir rol oynar. Kolestatik karaciğer hastalıklarında kolesterol düzeylerinde artış gözlenir. Akut hepatoselüler hasarda hafif hipertrigliseridemi gözlenmektedir (4).

#### 2.6.2.4.Bilirubin

Bilirubin hemoglobinin yıkım ürünüdür, albumin ile hepatositlere taşınır ve burada konjuge olduktan sonra safraya atılır (11). Konjuge ve unkonjuge hiperbilirubinemi nedenleri farklılık göstermektedir (13). Hepatobiliyer hastalık varlığında genellikle konjuge hiperbilirubinemi görülmektedir (4).

#### 2.6.2.5.Safra asitleri

Serum safra asitleri kolesterolden birkaç reaksiyon sonrasında sentezlenirler. Safra içinde primer safra asitleri olan kolik asit ve kenodeoksilik asit bulunur. Safra asitleri kolesterol metabolizmasında önemli görev alır, seviyeleri bir takım hepatobiliyer hastalıklarda değişebilir (4).

#### 2.6.2.6.Amonyak

Amonyak, aminoasitlerin deaminasyonu sonucu ortaya çıkar ve karaciğerde üre siklusunu sonucu üre ve glutamine dönüştürülür. Aminoasitten üre oluşumuna kadar geçen basamaklarda oluşan sorunlarda kanda amonyak seviyesi yükselerek karaciğer yetmezliğinin komplikasyonu olan hepatik ensefalopati kliniği ortaya çıkar. Kan amonyak düzeyi karaciğer fonksiyon bozukluklarında artabilmesine rağmen birçok karaciğer dışı nedenlerle artabilmesi, alım esnasında birçok faktörden etkilenmesi nedeni ile hepatoselüler hastalık prognozu, hepatik ensefalopati derecesi hakkında fikir vermek açısından güvenilir değildir (41).

### **2.7. Karaciğer Hastalıklarında Görüntüleme Yöntemleri**

Ultrasonografi (USG) ile ses dalgaları kullanarak karaciğer yapısındaki değişiklikler gösterilir. Kistik lezyonlar, solid tümörler, hepatositlerin depo maddeleri ile infiltrasyonu, safra kesesi ve safra yolları, karaciğer boyutları ve ekosu, safra kesesi

taşı, safra yollarında dilatasyon varlığı USG ile değerlendirilebilir. Doppler USG, karaciğerin damarsal yapılarını ve akım yönünün değerlendirilmesine olanak sağlar.

Bilgisayarlı tomografi (BT) rutinde çok kullanılmamakla birlikte kalsifiye lezyonların görüntülenmesini sağlar.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tümöral yapıları ve doku infiltrasyonlarını daha iyi saptar. Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) damar içi veya kanal içi kontrast madde verilmeksizin safra kanallarının görüntülenmesini sağlar.

Endoskopik Retrograt Kolanjiyopankreatografi (ERCP), ampulla vater yoluyla koledok kanalına kontrast madde verilerek endoskop yardımı ile intra ve ekstrahepatik safra yollarının görüntülenmesini sağlar. ERCP ile taş çıkarılması, stent uygulanması gibi müdahaleler yapılabilir (4).

## **2.8.Karaciğer Biyopsisi**

Karaciğer biyopsisi, mikroskopik olarak karaciğer yapısının görüntülenmesini sağlar, tanı ve tedavide önemli bir yer tutar, diğer noninvaziv tekniklerin gelişimine rağmen, çocuklarda karaciğer hastalığının değerlendirilmesi ve yönetiminin temelini oluşturmaktadır (42). Karaciğer biyopsisi, histopatolojik inceleme için standart prosedürdür ve biyopsi endikasyonları, pediatrik karaciğer hastalığında etyoloji, noninvaziv biyomarker alternatifleri ve tedavi seçeneklerinin artmasıyla değişmektedir (43).

### **2.8.1.Karaciğer biyopsi tarihçesi**

İlk perkütan karaciğer biyopsisi 1883 yılında Almanya'da Paul Ehrlich tarafından yapılmıştır, ancak o dönemde biyopsi işleminin uzun sürmesi biyopsiyi kullanılabilir ve güvenilir olmaktan uzaklaştırmaktaydı. Menghini 1958'de yeni bir teknik geliştirerek biyopsi uygulamasını yaptı ve bu teknik karaciğer biyopsisi için dönüm noktası olmuştur, yeni teknik sayesinde intrahepatik faz 1 sn'den kısa sürerek karaciğer biyopsinin komplikasyonları azalmış ve çok daha güvenli bir girişim haline gelmiştir (44). Menghini tekniği günümüzde en yaygın perkütan karaciğer biyopsi tekniği olup kör olarak yapılabileceği gibi USG eşliğinde de yapılmaktadır. Son yıllarda USG eşliğinde biyopsi yapılması daha yaygın hale gelmiştir (45).

## 2.8.2.Çocuklarda karaciğer biyopsisi endikasyonları

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalıklarında tanı amacıyla, ön tanıyı doğrulamak için, hastalık şiddetini değerlendirmek, prognozu belirlemek için ve hastalığın progresyonunun ya da tedaviye yanıtının değerlendirilmesi amacıyla yapılabilir (42). Biyopsi kronik karaciğer hastalıklarında; karaciğer doku tanımı, hepatit, nekroenflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesi, fibrozis ve şiddeti, sirozun tespiti açısından son derece önemlidir (46). Transplant karaciğer değerlendirilmesinde de biyopsinin önemli bir görevi vardır, rejeksiyonun değerlendirilmesi, hastalığın nüksü, immunsupresyon tedavisinin düzenlenmesinde kullanılabilir (42).

### 2.8.2.1.Neonatal kolestaz

Kolestaz, safranın atılımında, safranın intrahepatik üretiminde, safranın transmembran taşınmasında veya safra akışındaki mekanik tıkanıklıktan kaynaklanabilecek bir bozukluk olarak tanımlanır. Neonatal kolestaz, konjuge hiperbilirubinemi ile karakterize hepatobiliyer fonksiyon bozukluğunu gösteren bir durumdur, en sık nedenleri biliyer atrezi ve neonatal hepatittir (47) **(Tablo 9)**

**Tablo 9. Neonatal kolestaz ayırıcı tanısı (47)**

<b>Safra kanalı hastalıkları</b>	<b>Karaciğer hastalıkları</b>	<b>Sistemik hastalıklar</b>
<b><u>Ekstrahepatik</u></b> -Koledok kisti -Kolelitiazis -Safra kanalı darlığı -Biliyer sisteme bası yapan kitle	<b><u>Enfeksiyonlar</u></b> -CMV, Herpes, Varisella, Rubella, Eterovirus, Adenovirus, Hepatit B, C, HIV, Parvovirus B19, EBV -Sfiliz, Listeria, Tüberküloz -Sıtma, Toxoplazma -Fungal	<b><u>Enfeksiyonlar</u></b> -Bakteriyel sepsis -Ürosepsis <b><u>Endokrin hastalıklar</u></b> -Hipotiroidi -Panhipopitüiterizm -Diyabet insipit -Hipoparatiroidizm
<b><u>İntrahepatik</u></b> -Konjenital hepatik fibrozis -Caroli hastalığı -Alagille sendromu -Non-sendromik safra kanal azlığı -Neonatal sklerozan kolanjit	<b><u>İdiyopatik</u></b> -Dev hücreli neonatal hepatit <b><u>Metabolik hastalıklar</u></b> -Alfa 1 Antitripsin eksikliği -Kistik fibrozis -Tirozinemi, galaktozemi, glikojen depo hastalığı tip IV, -Gaucher, Nieman Pick Tip C, Wolman -Neonatal hemokromatozis -Peroksizomal hastalıklar -Safra asit biyosentez defektleri -Mitokondriyal hastalıklar -Kolesterol biyosentez defektleri	<b><u>Genetik hastalıklar</u></b> -Trizomiler -Turner sendromu -Artrogripozis-renal tübülopati-kolestaz (ARC) sendromu -Rotor sendromu -Agenes sendromu
<b><u>Safra transport defektleri</u></b> -Progresif familiyal intrahepatik kolestaz (PFIC) -Benign rekürren intrahepatik kolestaz (BRIC) -Neonatal Dubin Johnson sendromu	<b><u>Diğer</u></b> -Perinatal asfiksi -Konjestif kalp yetmezliği	<b><u>Hematolojik hastalıklar</u></b> -Hemofagositik lenfhistiositozis -Eritroblastozis fetalis <b><u>Toksik nedenler</u></b> -İlaçlar -Total parenteral beslenme

Direkt hiperbilirubinemi, yenidoğan kolestazında karakteristik bir özelliktir. Total bilirubin 5mg/dl'den yüksekse ve direkt bilirubin total bilirubinin %20'sinden fazlasını oluşturuyorsa ya da total bilirubin 5 mg'dan düşük ve direkt bilirubin 1 mg/dl'den yüksekse direkt hiperbilirubinemi olarak adlandırılır. Yenidoğan döneminde görülen fizyolojik sarılık bebeklerin çoğunda iki hafta içerisinde düzelir. Postnatal iki haftalık olan ve hala sarılığı devam eden bebeklerin çoğunda iyi huylu nedenler olsa da, nadiren hızlı tanı ve tedavi gerektiren diğer hastalıklar da mevcuttur (48,49). Neonatal kolestazda sarılık, koyu renk idrar ve akolik gaita sıklıkla görülen bulgulardır. Altta yatan enfeksiyon veya metabolik hastalığı olan bebeklerde vital bulgularda bozukluk ve toksik görünüm beklenen bulgular olmakla beraber biliyer atrezili hastaların genellikle genel durumu iyidir. Alagille sendromlu ve diğer sendromik bebekler karakteristik bir yüz görünümüne sahip olabilirler ve bu durumda genetik bozukluklar için daha fazla değerlendirme yapılmalıdır. Neonatal

kolestaz durumunda göz muayenesi de dikkat edilmesi gereken bir diğer noktadır; katarakt saptanması konjenital enfeksiyon veya galaktozemi; maküler kiraz kırmızısı nokta Niemann-Pick'i; posterior embriyotokson Alagille sendromunu düşündürür. Konjenital kalp hastalıkları Alagille ve biliyer atreziye eşlik edebilir, anormal solunum sistemi muayenesinde kistik fibrozis düşünülebilir. Batın muayenesinde asit trozinemi, galaktozemide ortaya çıkabilir, hepatomegali ve/veya splenomegali glikojen ve lipid depo hastalıklarında karşımıza çıkabilir. Ekstremit ve nörolojik muayenedeki bozukluklar depo hastalıkları, genetik hastalıklarda olabilir (49). (Tablo 10)

**Tablo 10. Neonatal kolestazda istenmesi gereken tetkikler (50)**

<b>İlk Aşamada İstenen Testler</b>
<p><b>-Direk ve Total Bilirubin:</b> Direkt ve indirekthiperbilirubinemi ayırımı için  <b>-ALT veAST:</b> Hepatosit hasarını değerlendirmek  <b>-ALP ve GGT:</b> Biliyer hasarı değerlendirmek  <b>-Total protein ve albümin:</b> Hepatosit fonksiyonunu değerlendirmek  <b>-Elektrolitler, bikarbonat, glukoz:</b> Metabolik hastalığı değerlendirmek  <b>-Tam kan sayımı:</b> Enfeksiyon ve/veya dalak sekestrasyonunu değerlendirmek  <b>-PT/INR:</b> Hepatosit fonksiyonunu ve/veya K vitamini eksikliğini değerlendirmek.</p>
<b>Ek Testler</b>
<p><b>-Tam idrar tahlili:</b> Kolestazlı bebeklerin çoğunda idrar yolu enfeksiyonunu dışlamak  <b>-Kan kültürü:</b> Sepsis düşünülüyorsa  <b>-İdrar redüktan madde:</b> Galaktozemi açısından değerlendirmek  <b>-Serum safra asitleri:</b> Kolestazda yükselir  <b>-A1AT:</b> Düşük seviyeler A1AT eksikliğini gösterir. Normal seviyeler A1AT eksikliğini dışlamaz.  <b>-TSH, sT4:</b> Hipotirodi açısından değerlendirmek  <b>-Metabolik testler:</b> Metabolik bir bozukluktan şüpheleniliyorsa, ilk tarama plazma amino asitleri, idrar organik asitleri, asilkarnitin profili, amonyak, laktat: piruvat oranını içerir  <b>-Genetik testler:</b> Genetik hastalık açısından değerlendirmek</p>

Neonatal kolestazlı bir hastada kullanılacak ilk görüntüleme tetkiği USG'dir. Karaciğer, safra kesesi ve yolları ve diğer intraabdominal organların yapısal anomalilerini tanımlamaktadır, ayrıca biliyer atrezi varlığını da gösterebilmektedir. Hepatobiliyer sintigrafi de biliyer sistem tıkanıklığını görüntülemeye kullanılacak bir diğer görüntüleme tekniğidir ancak rutinde sık kullanılmamaktadır. Sintigrafi ile biliyer atrezi doğrulanmaz ya da dışlanmaz, destekleyici olarak kullanılır. İlk yapılan laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile spesifik bir tanı konulamazsa, özellikle biliyer atrezi veya diğer safra yolu tıkanıklığı nedenleri klinik şüphesi olduğunda perkütan karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir. Karaciğer biyopsisi; cerrahiye gerek duyulan tıkanma ile uyumlu histolojik değişiklikleri tanımlar diğer taraftan

biliyer atreziyi cerrahiye ihtiyaç duyulmayan diğer intrahepatik kolestaz nedenlerinden ayırır (4,49).

Biliyer atrezi (BA), sadece neonatal dönemde biliyer obstrüksiyon ile ortaya çıkan ekstrahepatik biliyer ağacın ilerleyici, idiyopatik, fibro-obliteratif bir hastalıdır. Seyrek görülmesine rağmen çocuklarda karaciğer naklinin en sık nedenidir. BA'nın nedeni bilinmemektedir, etyolojide viral, toksik, genetik, immunolojik nedenlerin rol alabileceği düşünülmektedir. Klinik belirti ve bulgular; sarılık, koyu renk idrar, alkolik gayta, ilerleyen vakalarda hepatomegali, splenomegali, asit ve portal hipertansiyondur (51). Laboratuvarda ALT, AST, total ve direkt bilirubin, GGT ve ALP yüksek saptanır. USG'de safra kesesinin yokluğu uyarıcı olmakla birlikte tanıda duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür (52). MRCP, ERCP, HIDA sintigrafisi de sınırlı veriler sağlar. Kesin tanı için karaciğer biyopsisi ve intraoperatif kolanjiyografi yapılmalıdır. Ameliyat sırasında alınan karaciğer biyopsisi histopatolojik incelemeye gönderilir. Histopatolojik ve kolanjiyografik özellikler tüm biliyer atrezi tiplerinde ortaktır. Histopatolojik incelemede inflamasyon, portal fibrozis, kolestaz ve safra kanal proliferasyonu varlığı, kolanjiyografide ise ekstrahepatik safra kanallarının devamlılığının görülmemesi tipiktir (52). BA şüphesi olan bebekler hızlı bir şekilde değerlendirilmelidir çünkü cerrahi girişimin başarısı yaşla ters orantılı olarak azalmaktadır (53). Toplam 1692 kolestazlı bebekten oluşan bir metaanaliz çalışmasının sonucuna göre BA sık görülen (%25) neonatal kolestaz nedenlerinden biriydi, diğer neonatal kolestaz nedenleri ve görülme yüzdeleri **Tablo 11**'de gösterilmektedir (54). Biliyer atrezi tanısı alan bebeklere hızlıca Kasai operasyonu yapılmalıdır, bu ameliyatla karaciğerden barsağa doğru yeniden safra akışının sağlanması amaçlanır. BA'lı olguların çoğuna karaciğer nakli gerekmektedir (53).

**Tablo11. Neonatal kolestazın en yaygın nedenleri (54 )**

Tanı	Yüzde (%)
-Biliyer atrezi	%25
-İdiyopatik neonatal hepatit	%25
-Enfeksiyöz hepatit	%11
-Parenteral beslenme ilişkili	%6
-Metabolik hastalıklar (galaktozemi, tirozinemi, glikojen depo hastalığı)	%4
-Alfa-1-antitripsin eksikliği	%4
-Alagille sendromu	%1
-Progresif familial intrahepatik kolestaz	%1

İdiyopatik neonatal hepatit, tanımlanabilir enfeksiyöz ve metabolik/genetik nedenleri dışladıktan sonra belirgin bir etiyojisi olmayan uzun süreli konjuge hiperbilirubinemi olarak tanımlanır. Karaciğer biyopsisi lenfositlerin, nötrofillerin ve eozinofillerin infiltrasyonu ile değişken inflamasyonu; safra kanalı proliferasyonu azlığı veya yokluğu ile karakterizedir. Dev hücreli hepatit tipiktir. İdiyopatik neonatal hepatit, uzun süreli tıkanma sarılığı olan bebeklerin ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Karaciğer biyopsisi, intrahepatik neonatal hepatiti ekstrahepatik biliyer atreziden ayırmanın en güvenilir yöntemidir (55,56).

Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC), hepatosellüler taşıma sisteminde yer alan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan, nadir görülen, otozomal resesif kalıtım gösteren çocukluk çağı karaciğer bozukluklarıdır. PFIC, karaciğer nakli gereken çocukların %10-15'ini oluşturmaktadır. Sarılık ve kaşıntı ile seyreden kolestaz PFIC için uyarıcıdır. Genetik mutasyonlara göre PFIC1, PFIC2, PFIC3 olmak üzere üç tip olarak sınıflandırılmıştır. **Tablo 12**'de PFIC tiplerinin özellikleri gösterilmiştir. Karaciğer biyopsisinde; kanaliküler kolestaz, biliyer tıkaçlar ve lobüler düzensizlik görülmektedir (57).

**Tablo 12. PFIC tipleri ve klinik, biyokimyasal, histolojik özellikleri (57)**

ÖZELLİK	PFIC1	PFIC2	PFIC3
Yaş	İnfant	Yenidoğan dönemi-erken bebeklik	Geç bebeklikten erken yetişkinliğe
Karaciğer yetmezliği gelişme yaşı	İlk on yıl	İlk birkaç yıl	Birinci ve ikinci dekat
Hastalığın seyri	Orta şiddetli	Şiddetli	Sinsi
Kaşıntı	Şiddetli	Çok şiddetli	İlımlı
Ekstrahepatik belirtiler*	Mevcut	Yok	Yok
Karaciğer tümör gelişme riski	Yok	Yüksek	Hafif artmış
Kolesterol taşı oluşum riski	Yok	Artmış	Artmış
Serum ALT	Hafif yüksek	Orta yüksek	Hafif yüksek
Serum AFP	Normal	Artmış	Normal
Serum GGT	Normal	Normal	Yüksek
Serum safra asitleri	Yüksek++	Yüksekk+++	Yüksek+
Karaciğer histolojisi	İlımlı kolestaz, hafif lobüler fibrozis	Kolestaz, dev hücreli hepatit, hepatosellüler nekroz, portal fibrözis	Safra kanalı proliferasyonu, inflamasyon, biliyer fibrozis

\*sulu ishal, pankreatit, sensönerinal işitme kaybı, kısa boy, anormal ter testi

Alagille sendromu, genellikle yaşamın ilk üç ayında ortaya çıkan nadir görülen otozomal dominant kalıtılan Notch sinyal yolundaki mutasyonlardan kaynaklanan multisistemik bozukluklarla karakterize bir sendromdur. Klinik özellikleri; kronik kolestaz, kardiyovasküler anormallikler, kelebek vertebra, posterior embriyotokson, renal anomaliler, vasküler tutulum ve üçgen yüz, geniş burun kökü, derin göz çukuru ile karakterize yüz görünümü ile ilişkili safra kanal azlığı olarak tanımlanmaktadır. Karaciğer biyopsisinde; interlobüler safra kanal sayısında azalma görülür (58).

#### 2.8.2.2. Metabolik ve genetik hastalıklar

Alfa 1 antitripsin (A1AT), hepatositlerde üretilen proteolitik enzim elastazın ve ayrıca proteaz tripsin, kimotripsin ve trombinin bir proteaz inhibitörüdür (59). A1AT eksikliği, A1AT proteinini kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklanan, kalıtsal metabolik bir bozukluktur (46). A1AT eksikliği pulmoner amfizem, karaciğer sirozu başta olmak üzere birçok organda hastalık meydana getirebilir. Karaciğerde hastalık hepatositlerde A1AT birikimi ile olmaktadır (59). A1AT tanısı için karaciğer biyopsisi gerekmez, tanı için A1AT fenotip tayini de yeterlidir (46). Karaciğer biyopsisinde, histolojik olarak kolestaz, duktular reaksiyon, safra kanalı hipoplazisi, hafif periportal steatoz, portal fibrozis görülür (59). Biyopside periyodik asit schiff (PAS ) pozitif diastaza dirençli globüllerin görülmesi karakteristiktir (46).

Wilson hastalığı (WH), bakır metabolizmasındaki bozukluktan kaynaklanan, bakır birikimine bağlı hepatik ve nörolojik bozukluklarla karakterize otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. ATP7B proteini, hepatositlerde bulunur ve aposerüloplazminden serüloplazmin oluşturmak için bakırı hücre membranlarına taşır, aynı zamanda hücre içindeki fazla bakırın biliyer sisteme atılmasından sorumludur. WH’da defektif ATP7B proteini bu işlevi yapamaz, serüloplazmin azalır, aynı zamanda hepatositlerde bakır artar, karaciğerin bakır depolama kapasitesi aşıldığında karaciğerin yanı sıra diğer organlarda da hasar ortaya çıkar. WH genellikle 5-35 yaş arasında tanı almaktadır. WH; hepatik, nörolojik, psikiyatrik belirtiler ve bunların kombinasyonu ile klinikte karşımıza çıkmaktadır (60). WH tanı kriterlerlerinde kullanılan Leipzig skorum sistemi **Tablo 13**’de gösterilmiştir (61).

**Tablo13. Leipzig skorum sistemi (61)**

<i>Kayser Fleischer halkası</i>		<i>Karaciğer bakır</i>	
Var	2	>4 mmol/gr	2
Yok	0	0.8-4 mmol/gr	1
		<0.8 mmol/gr	-1
		Rhodamin (+) globül	1
<i>Nörolojik bulgular</i>		<i>İdrar bakır</i>	
Şiddetli	2	Normal	0
Orta	1	1-2xNormal üst sınır	1
Yok	0	>2xNormal üst sınır	2
		İdrar bakır normal ancak D-penisilamin yükleme sonrası >5xNormal üst sınır	2
<i>Serüloplazmin</i>		<i>Mutasyon analiz</i>	
>0.2 gr/dl	0	2 kromozomda mutasyon	4
0.1-0.2 gr/dl	1	1 kromozomda mutasyon	1
<0.1 gr/dl	2	Mutasyon yok	0
<i>Coombs(-) hemolitik</i>		<i>Toplam skor</i>	
Yok	0	Kesin tanı	≥4
Var	1	Muhtemel, ek tetkik gerekir	3
		Tanı olası değil	<2

Serüloplazmin, 24 saatlik idrar bakır atılımı ve karaciğer kuru doku bakır ağırlığı için **Tablo 14**’te normal ve bozulan bakır metabolizması durumunda referans değerleri gösterilmiştir (62).

**Tablo 14. Bakır metabolizması testleri (62)**

Parametreler	Normal	WH yüksek olasılık
Serüloplazmin	20-40 mg/dl	<10 mg/dl
24 saat idrar bakır atılımı	<40 mcg (0.65 mmol )	>100 mcg (1.6 mmol )
Karaciğer kuru doku bakır ağırlığı	<50 mcg/gr	>250 mcg/gr (4 mmol )

Wilson hastalığında, karaciğer belirtileri geniş bir yelpazede karşımıza çıkar, asemptomatik aminotransferaz ve bilirubin yüksekliğinden, steatoz, akut veya kronik hepatit, siroz, karaciğer yetmezliğine kadar değişen bulgular saptanabilir (63). Karaciğer biyopsisinde, hepatositlerde mikro-makrosteatoz, glikojenize çekirdekler, ileri evrede hepatoselüler nekroz, portal inflamasyon ve fibrozis, hepatositlerde şişme, periportal hepatositlerin nekrozu ve siroz görülebilir. İleri evre bulgular otoimmün hepatite benzeyebilir (60).

Karaciğer biyopsi bulguları WH için spesifik olmamakla birlikte karaciğer kuru bakır ağırlığı tayini tanıda altın standarttır, kronik kolestatik karaciğer hastalığı olmayan Wilson hastalarında karaciğer kuru bakır ağırlığı 250 mcg/gr (4 mikromol) üzerindedir (63). WH tedavi edilmezse mortaldir, diğer taraftan tanı anında karaciğer hastalığı olan hastalarda bile tedavi başlandığında prognoz çok iyidir (60, 62).

Wilson hastalığı asemptomatik serum aminotransferaz yüksekliğinden karaciğer yetmezliğine kadar değişen klinik tablo ile başvuran bir yaş üzeri tüm çocuklarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Açıklanamayan kognitif, psikiyatrik, davranış bozuklukları olan adölesanlarda düşünülmelidir. Bir hastada Wilson hastalığı tespit edildiğinde tüm aile taranmalıdır. Tanı konulup tedavi başladıktan sonra hastalar yakın takibe alınmalıdır (62).

Lizozomal asit lipaz eksikliği, Wolman hastalığı ve kolesterol ester depolama hastalığı (CESD) lipaz A işlev kaybı mutasyonlarından kaynaklanan nadir görülen otozomal resesif hastalıklardandır. Wolman hastalığı, neredeyse tam LAL aktivitesi kaybına bağlı olarak çocukluk çağında başlayan ölümcül bir hastalıktır. CESD, rezidüel LAL aktivitesine bağlı olarak geniş bir klinik bulgu spektrumuna sahiptir. Kolesterol ester depolama hastalığında ağırlıklı olarak karaciğer, dalak, gastrointestinal sistem ve vücuttaki makrofajlarda kolesterol ester ve trigliserit birikimi ile karakterizedir (64). Erken yaşta ateroskleroz ile ilişkilendirilen

dislipidemi en sık gözlenen bulgudur. Mikroveziküler hepatostetoz ve transaminaz yüksekliği ile ortaya çıkan ilerleyici kronik karaciğer hastalığı diğer görülen karakteristik bulgusudur. Karaciğer biyopsisinde; yoğun mikroveziküler steatoz ve balonlaşma, Kupffer hücreleri ve portal makrofajlarda trigliserid depolanması gibi bulgular görülmektedir (64,65).

Glikojen depo hastalıkları (GDH), glikojen metabolizması yolunda tek tek enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır ve enzim kusuru tipine bağlı olarak karaciğer başta olmak üzere, böbrek, iskelet kası, kalp ve merkezi sinir sistemi farklı derecelerde etkilemektedir. Genel semptomlar; büyüme gelişme geriliği, egzersiz intoleransı, hipoglisemi, hepatomegali, asidoz ve hiperlipidemidir. Karaciğerin etkilendiği glikojen depo hastalıklarında açlık hipoglisemisi ve/veya hepatomegali sıklıkla görülmektedir. (66). Enzim kusuruna göre glikojen depo hastalıkları sınıflandırılmaktadır (**Tablo 15**) (67).

**Tablo15. Çocuklarda GDH tipleri ve klinik, biyokimyasal belirtileri (67)**

Enzim eksikliği	Laktik Asidoz	Ürik Asit	Ketoz	Lipidler	Klinik özellikler
<b>Glikojen sentaz (GDH 0)</b>	+	↑	+	↑	-Başlangıç dönemi; yenidoğan -Hepatomegali yok -Açlık hipoglisemisi, postprandial hiperglisemi ve laktik asidoz
<b>Glukoz6 fosfataz (GDH 1)</b>	+	↑	+	↑	-Başlangıç dönemi; yenidoğan -Hepatomegali -Şiddetli açlık hipoglisemisi
<b>Glikojen dal kırıcı (GDH III)</b>	-/+	N	+	N/↑	-Başlangıç dönemi; infant -Hepatomegali -Hafif açlık hipoglisemisi -Kas belirtileri olabilir
<b>Glikojen dallayıcı (GDH IV)</b>	+/-	N	+	N/↑	-Başlangıç dönemi; yenidoğan -Hepatosplenomegali -Hipoglisemi -Siroz
<b>Hepatik fosforilaz (GDH VI)</b>	N	N	+	N/↑	-Başlangıç dönemi; erken çocukluk -Hepatomegali -Hafif açlık hipoglisemisi
<b>Hepatik fosforilaz b kinaz</b>	N	N/↑	+	N/↑	-Başlangıç dönemi; erken çocukluk -Hepatomegali -Hafif açlık hipoglisemisi

Glikojen depo hastalıkları; hipoglisemi, hepatomegali, laktik asidoz, hipertrigliseridemi, hiperürisemi saptanan yenidoğan, infant ve çocuklarda

düşünülmelidir. Karaciğer biyopsisi tanıda yardımcı olabilir, histolojik olarak glikojen birikimi, sayıca artmış büyük lipid vakuöleri görülür, periportal fibrozis ve özellikle tip IV GDH'de siroz da görülebilmektedir. Geçmişte tanıda karaciğer biyopsisi sık kullanılsa da, günümüzde rutin olarak tercih edilmemektedir. Genetik testler tanıyı doğrulamak amacıyla kullanılmaktadır (68).

Kistik fibrozis; çocuklarda ve erişkinlerde görülen yaşamı sınırlayan en yaygın otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal multisistemik bir hastalıktır, dünya genelinde 3000 canlı doğumda 1 görülmektedir. Kistik fibrozis tanısında; ter testi ve kistik fibrozis gen analizi kullanılmaktadır. Kistik fibroziste karaciğer hasarı multiorgan hasarının bir sonucudur. Karaciğer histolojisinde; biliyer tıkanıklık, periportal fibrozis, steatoz, intrahepatik safra yolunda anormallikler, fokal biliyer siroz görülebilmektedir. Birçok merkezde kistik fibrozisin karaciğer hastalığı tanısında laboratuvar ve USG tetkikleri yanı sıra karaciğer biyopsisi de rutin olarak kullanılmaktadır (46).

#### 2.8.2.3.Enfeksiyonlar

Hepatit B virusu (HBV) tüm dünyada çocuklarda ve ergenlerde akut ve kronik karaciğer hastalığına neden olmaktadır. Çocukluk dönemindeki enfeksiyon yaşamın ilerleyen döneminde dekompanse karaciğer hastalığı, siroza bağlı artmış hastalık ve hepatoselüler karsinomayla ilişkilidir (69). ABD'de, 15 yaşın altındaki çocuklarda akut hepatit B insidansı 2015 yılında 100.000 kişi başına 0.02 vakanın altında olarak tespit edilmişti (70). Türkiye HBV enfeksiyonu için orta endemik bölgedir ve 6-10 yaş arası çocuklarda %6,2 oranında hepatit B yüzey antijen (HBsAg) pozitifliği vardır (71).

HBV enfeksiyonu, serumdaki antijen ve antikor seviyelerinin karakteristik değişiklikleri ile ilişkilidir. Akut enfeksiyon, başlangıçta klinik öncesi fazdan başlayarak HBeAg, HBsAg ve HBV DNA'nın varlığı ile karakterizedir. Anti-HBc IgM klinik fazın başlarında görülür ve HBsAg ile akut enfeksiyon tanısı koyar. Kronik enfeksiyon, HBeAg, HBsAg ve HBV DNA'nın kalıcılığı ile karakterizedir, bu evrede anti-HBs görülmez. Akut enfeksiyondan sonra altı aydan

fazla HBsAg'nın pozitif olması kronik enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilir (72 ).

Akut HBV enfeksiyonu, klinik belirti vermeden tetkiklerle saptanabilir, yenidoğan ve bebeklik döneminde hastalar asemptomatik olabilir. Semptomatik akut HBV enfeksiyonunda belirtiler başlangıçta karın ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik, iştahsızlık gibi nonspesifiktir, daha sonra idrar renginde koyulaşma, sarılık, karında hassasiyet, hepatomegali sıklıkla görülmektedir. Akut HBV enfeksiyonu olan vakalarda fulminan hepatit gelişebilir ve yenidoğan döneminde gelişen akut HBV enfeksiyonlarının kronik HBV enfeksiyonu olma ihtimali oldukça yüksektir (70). Kronik HBV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir, müphem karın ağrısı ve halsizlik görülebilir. HBsAg pozitifliğinin altı aydan uzun süre devam etmesi durumunda kronik HBV enfeksiyonundan bahsedilebilir. Kronik HBV enfeksiyonu farklı formlarda karşımıza çıkmaktadır. **Tablo 16**'da akut ve kronik HBV enfeksiyonu fazları ve tanıda kullanılan testler gösterilmiştir. (72 )

**Tablo16. Akut ve kronik HBV enfeksiyonu fazlarını belirlemede kullanılan tanısal testler (72)**

HBsAg	HBe Ag	Anti-HBc IgM	Total Anti-HBc	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	ALT*	Yorum
<b>Akut HBV Enfeksiyon</b>								
+	+	+				+++	Yüksek	Erken evre
		+				+	Yüksek	Pencere dönemi
			+	+	+	+/-	Normal	İyileşme dönemi
<b>Kronik HBV Enfeksiyon (HBsAg+ &gt;6 ay )</b>								
+	+		+	-	-	+++ (HBV DNA > 10 <sup>6</sup> kopya)	Normal ya da hafif yüksek	İmmun toleran Faz
+	+		+	-	-	+++ (HBV DNA >20000 kopya)	Kalıcı yüksek	HBeAg(+) aktif bağışıklık faz
+	-		+	-	+	++ (HBV DNA >2000 kopya)	Yüksek	HBeAg(-) aktif bağışıklık faz
+	-		+		+	-/+++ (HBV DNA < 2000 kopya)	Normal ya da hafif yüksek	HBV taşıyıcılığı
-	-		+/-	+/-	+/-	Karaciğerde+, serumda +/-	Normal	Geçirilmiş HBV enfeksiyonu ile bağışıklık
*ALT üst sınırları referans aralıkları erkek ve kız çocuklar için sırasıyla; 25-38 U/L ve 21-31 U/L olarak belirlenmiştir.								

Karaciğer biyopsisi, inflamatuvar aktivite, fibrozis evresini de içine alacak şekilde karaciğer hasarının derecesini belirlemek için kullanılmaktadır. Ayrıca, karaciğer biyopsisi, hepatoselüler karsinomun öncü lezyonlarını tanımlar ve steatohepatit, otoimmün hepatit ve ilaca bağlı karaciğer hasarı gibi diğer hastalıkların ayırıcı tanısını yapmada yardımcı olur. Kronik hepatit B enfeksiyonunda, arayüz hepatiti ve lobüler inflamasyonla birlikte ağırlıklı olarak lenfositik portal inflamasyon vardır. Köprüleşme nekrozu, konfluent nekroz, periportal fibrözis, buzlu cam manzarası kronik hepatit B enfeksiyonunda görülebilir. Ancak bu bulgular kronik hepatit B enfeksiyonuna özgü değildir ve ayrıca kronik hepatit C, otoimmün hepatit, ilaca bağlı karaciğer hasarı ve kronik kolestaz gibi diğer karaciğer hastalıklarında da görülür. Bu nedenle, klinik korelasyon ve serolojik araştırmalar, spesifik bir tanı konulmasında büyük önem taşımaktadır. Tedavinin amacı devam eden nekroenflamasyonu durdurmak ve siroz ve HCC'ye ilerlemeyi önlemek olduğundan, takip biyopsileri, tedavi ayarlamasında yardımcı olabilir. Fibrozis evresi, kronik hepatit B enfeksiyonunda en önemli histolojik prognostik faktördür. Karaciğer biyopsisi invaziv bir yöntem olduğundan, fibrozu değerlendirmek için birçok noninvaziv yöntem geliştirilmesine rağmen karaciğerin histolojik değerlendirmesi fibrozis evresini değerlendirmek için altın standart olmaya devam etmektedir (73).

HCV virusu en yaygın kronik karaciğer hastalıklarından biridir, karaciğer naklinde alta yatan önemli nedenlerden biridir. Çocuklar arasında en yaygın HCV enfeksiyonu erken çocukluk döneminde annenin yenidoğan çocuğu enfekte etmesiyle olur. Akut hepatit C hastaları genellikle asemptomatiktir. HCV enfeksiyonlarında serum aminotransferazları genellikle artar, HCV RNA seviyesi ve genotipinin belirlenmesi verilecek tedavi kararında önemlidir. Karaciğer biyopsisi hepatit C enfeksiyonunda fibrozis derecesi hakkında bilgi verir, aynı zamanda karaciğeri etkileyen diğer hastalıkların tanınmasına olanak sağlar. Kronik hepatit C enfeksiyonunda karakteristik histopatolojik bulgular; portal alanda inflamasyon, arayüz hepatit, lobüler inflamasyon, fibrozis, portal alanda lenfoid agregatlar ve follüküller, safra kanalı hasarı, sinüzoidlerde lenfositler ile steatoz görülen bulgulardır (74).

#### 2.8.2.4.Karaciğer tümörleri

Karaciğer tümörleri çocuklarda nadir görülmektedir. Hepatoblastom çocuklarda en sık görülen karaciğer tümörüdür. Histolojik olarak hepatoblastom epitelyal (fetal/embriyonal/undiferansiye küçük hücreli) ve epitelyal-mezenkimal olmak üzere tiplere ayrılır. Karaciğer biyopsisi tanı için gereklidir, kemoterapiye yanıtı zayıf daha kötü prognoza sahip undiferansiye küçük hücreli tümörler için önemli bir prognostik değeri vardır. Hepatosellüler karsinom(HCC), ikici en sık görülen tümördür, tanısında karaciğer biyopsisi iğne yoluyla ekim riski taşıdığından sadece görüntüleme yoluyla tanı konulamıyorsa yapılmalıdır (46).

#### 2.8.2.5.İlaça bağlı karaciğer hasarı

İlaça bağlı karaciğer hasarı klinik, biyokimyasal ve histopatolojik veriler sonucuna göre bir dışlama tanısıdır. Histolojik bulgular, fibrozis, kolestaz, hepatit ve genellikle plazma hücre aracılı inflamasyondan oluşur. Karaciğer biyopsisi akut ve kronik hasarın belirlenmesinde yardımcı olabilir (42).

#### 2.8.2.6.Transplantasyon

Çocuklarda karaciğer nakli sonrası karaciğer biyopsisi ve histolojik değerlendirme nakil yapılan hastaların yönetiminde önemlidir. Biyopsi; rejeksiyon, safra kanalı hasarı veya tıkanıklığı, viral enfeksiyon, primer hastalığın nüksü, ilaca bağlı hasarın araştırılmasına olanak sağlar. İmmüsupresyon tedavinin düzenlenmesinde, sonlandırılmasında da karaciğer biyopsisi yardımcı olmaktadır (46). Karaciğer biyopsisi karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda; görüntüleme tetkiklerinde greft disfonksiyonu saptanıp biyokimyasal ve mikrobiyolojik testlerle açıklayacak neden bulunamamışsa, akut hücresel ve duktopenik ret şüphesinde, orijinal hastalığın nüks şüphesinde, greft fonksiyonunun değerlendirilmesinde ve tekrarlayan ve dirençli kolanjit durumunda bakteriyolojik kültür almak gibi endikasyonlarla yapılabilmektedir (42). Rejeksiyonda görülen histopatolojik bulgular; portal alanda genellikle mononükleer tip inflamasyon, interlobüler safra kanalı epitelini içeren nonsüpüratif kolanjit ve endotelittir. Endotelit, diagnostik olarak en güvenilir red belirtisidir (75). **Tablo 17** 'de karaciğer nakli için histolojik ret aktivite indeksi gösterilmiştir (76).

**Tablo 17. Karaciğer nakli için histolojik ret aktivite indeksi (76)**

Kategori	Kriterler	Puan
<b>Portal inflamasyon</b>	-Portal alanların azında görülen lenfositik inflamasyon	<b>1</b>
	-Portal alanların çoğunda görülen, nötrofil, eozinofil, lenfosit içeren mikst tip inflamasyon	<b>2</b>
	-Portal alanların çoğunun vaye tamamında görülen, mikst tip infalamasyon, periportal parankim içine genişleme	<b>3</b>
<b>Safra kanal inflamasyonu</b>	-Kanalların az bir kısmında inflamasyon, safra kanalı epitel hücrelerinde hafif reaktif değişiklikler	<b>1</b>
	-Safra kanalların çoğu veya tamamında inflamasyon, safra kanalı epitelyum hücrelerinde pleomorfizm, sitoplazmik vaküolizasyon gibi dejeneratif değişiklikler	<b>2</b>
	-Safra kanallarının çoğu veya tamamında inflamasyon, safra kanalı epitelyum hücrelerinde pleomorfizm, sitoplazmik vaküolizasyon gibi dejeneratif değişiklikler, fokal lümen bozulması	<b>3</b>
<b>Endotel inflamasyonu</b>	-Portal ve/veya hepatik venüllerin azında subendotelial lenfositik inflamasyon	<b>1</b>
	-Portal ve/veya hepatik venüllerin çoğunda subendotelial lenfositik inflamasyon	<b>2</b>
	-Portal ve/veya hepatik venüllerin çoğunda subendotelial lenfositik inflamasyon ile perivenüler hepatosit nekrozu ile ilişkili perivenüler parankime uzanan orta veya şiddetli perivenüler inflamasyon	<b>3</b>

#### 2.8.2.7.Nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliği

Herhangi bir nedenle açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliği olan asemptomatik hastaların değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisinin rolü net değildir. Karaciğer biyopsisi, detaylı anamnez ve fizik muayene, biyokimyasal, serolojik ve görüntüleme tetkiklerinin ardından kullanılabilir. Bu konuda yetişkinlerde pek çok araştırma yapılmış, farklı görüşler ortaya çıkmıştır. Çocuklarda etyolojisi bilinmeyen anormal karaciğer testlerine yönelik karaciğer biyopsisi yapmadan önce biyopsinin riskleri ve yararları değerlendirilmeli, kapsamlı noninvaziv tetkiklerden sonra teşhis konulamamışsa biyopsi yapma kararı gözden geçirilmelidir (46). Diğer taraftan noninvaziv testlerle etyolojisi tespit edilememiş aminotransferaz yüksekliğinde karaciğer biyopsisi; fibrozisi evrelemede, inflamasyonu derecelendirmede, tedavi başlatılmasında ve prognoz hakkında bilgi vermede yol gösterici olacaktır (42).

#### 2.8.2.8.Akut karaciğer yetmezliği

Akut karaciğer yetmezliği, daha önce bilinen karaciğer hastalığı öyküsü olmadan ortaya çıkan sarılık, koagülopati ve ensefalopati başlangıcı ile karakterize klinik bir sendromdur (77). Akut karaciğer yetmezliğinde etyoloji her zaman aydınlatılamaz. Pediyatrik hastalarda akut karaciğer yetmezliğinin etyolojileri; enfeksiyonlar,

immunolojik, metabolik ya da ilaç-toksin ilişkili nedenler olarak tanımlanabilir. Çocuklarda sık kullanılan asetaminofen ilaç ilişkili karaciğer yetmezliğinin başında gelmektedir. Akut karaciğer yetmezliği saptanan hastaların tedavisine hızlı bir şekilde başlanmalıdır, hızlıca karaciğer nakli yapılabilen bir merkeze sevk edilmelidirler. Bir yandan semptomatik tedavi yapılırken diğer taraftan altta yatan neden tespit edilip ona yönelik tedavi başlanmalıdır. Karaciğer biyopsi biyokimyasal, serolojik ve görüntüleme tetkikleri ile bir tanıya varılamadığında tercih edilebilir ancak bu hasta grubunda artmış kanama riskinden dolayı perkutan biyopsi yerine transjuguler biyopsi tercih edilmelidir (78). Transjuguler karaciğer biyopsisi, hem yetişkin hem de pediyatrik hastalarda karaciğer dokusu elde etmek için güvenli bir tekniktir. Histolojik özellikler, özellikle etiyolojik tanı ve hepatosit nekroz derecesi, bu hastalarda karaciğer nakline gerek duyulan klinik kararı vermede yardımcı olabilir (77).

#### 2.8.2.9.Otoimmün hepatit

Otoimmün hepatit (OİH); aminotransferaz ve Ig G yüksekliği ve dolaşımda antikor varlığı, histolojide arayüz hepatiti ve hepatiti açıklayacak bir nedenin olmaması ile karakterize ilerleyici bir karaciğer bozukluğudur. Kız çocuklarda daha sık görülür, klinik tablo çok çeşitlidir. Aminotransferaz yükseliği, akut hepatit, siroz veya akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Çocuklarda daha agresif seyirlidir, bu nedenle erken tedavi başlanması remisyonunda, ayrıca siroz ve karaciğer yetmezliğini önlemede önemlidir. OİH, çocuklarda son dönem karaciğer hastalığının nadir bir nedenidir ve hepatositlerde inflamasyona neden olan immün sistem aktivasyonu ile karakterizedir. Multifaktöriyel nedenlerle ortaya çıkar, ancak başlangıçta inflamasyona neden olan etken henüz bilinmemektedir. Hastalar genellikle yorgunluk, sarılık, bulantı-kusma, solukluk, kaşıntı, aminotransferaz yüksekliği gibi belirti ve bulgularla başvururlar. Başvuruda öncelikle toksik ya da viral hepatit sıklıkla düşünülür. Ancak başvuru üzerinden 4-6 hafta geçmesine rağmen herhangi bir etyoloji tanımlanamayan hepatitli çocuklarda otoimmün hepatitten şüphelenilmelidir (79,80). OİH, otoantikor profiline göre iki tipe ayrılmaktadır; ANA (anti nükleer antikor), ASMA (anti-düz kas antikor) ve AMA (anti-mitokondriyal antikor) tip1, anti-LKM (karaciğer böbrek antimikrozomal

antikör) ve anti-LC-1 (anti-karaciğer sitozol antikör) tip2, anti-SLA/LP (anti-çözünür karaciğer antijeni/karaciğer pankreas antikör) hem tip1 hem tip 2 otoimmün hepatitte pozitiflik göstermektedir. Hastaların %20'sinde otoantikör negatif otoimmün hepatit tespit edilmiştir (81). Karaciğer biyopsisinde; portal alanda lenfositik/lenfoplazmositik tip inflamasyon, arayüz hepatiti, lobüle uzanan emperipolez (bir hücrenin diğer hüceye invaze olması), duktular reaksiyon, hepatik rozet oluşumu görülebilen histolojik bulgulardır (79). OİH tanısında klinik, biyokimyasal ve histolojik bulgulara göre uluslar arası tanı kriterleri geliştirilmiştir. (82) (Tablo 18 ).

**Tablo 18. Çocuklarda OİH tanı kriterleri (82 )**

<i>Parametre</i>	<i>Özellik</i>
Çocuklarda yaygın hepatit nedenlerin dışlanması	Viral hepatitler:(HAV,HBV,HCV), Wilson hastalığı, A1AT eksikliği, yağlı karaciğer hastalığı
Yüksek aminotransferaz	Laboratuvar referans değerlerinin üst limitinden fazla olması
Yüksek IgG	Yaşa göre normal değerlerin üst sınırından fazla olması
Tip1 Otoimmün Hepatit ANA ve/veya ASMA	Titre $\geq 1/20$
Tip 2 Otoimmün Hepatit Anti-LKM ve/veya anti-LC-1	Titre $\geq 1/10$
Tip 1 ya da Tip 2 Otoimmün Hepatit Anti-SLA	Seropozitif
Karaciğer histoloji	Arayüz ya da multilobüler hepatit
Nükleer MR ya da retrograd kolanjiyogram	Normal kolanjiyogram bulguları

#### 2.8.2.10.Primer sklerozan kolanjit

Primer sklerozan kolanjit (PSK), intrahepatik ve/veya safra yollarının inflamasyonu ve progresif obliteratif fibrozisi ile karakterize kronik bir karaciğer hastalığıdır. Tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte bazı özellikler çocuklara özgüdür. Sklerozan kolanjit yavaş seyirlidir, biliyer siroz, karaciğer yetmezliği, yetişkinlerde kolanjiyokarsinoma ilerleyebilir. Primer sklerozan kolanjit tanısı, klinik, biyokimyasal ve kolanjiyografi bulgularına dayanır. Hastalarda aminotransferaz seviyelerinde hafif artış, GGT ve ALP düzeylerinde iki katına varabilen artış görülebilmektedir, ERCP ve MRCP'de meydana gelen gelişmelerden dolayı çocukluk yaş grubunda da tanı alma sıklığı artmıştır. Sklerozan kolanjit tanısı genellikle ERCP ve MRCP ile konulsa da, görüntülemenin normal olduğu küçük kanallı primer sklerozan kolanjit vakaları da tespit edilmiştir (83,84). Primer

sklerozan kolanjitte en spesifik histolojik bulgu; küçük safra kanallarının fibröz obliterasyonu olup 'soğan zarı' görünümüne sahip bağ dokusudur. Florid safra kanalı lezyonu patognomoniktir ancak nadir görülür. Safra kanal harabiyeti, safra asitlerinin hasarı ile oluşan köpüklü dejenerasyon sonucu hepatosit hasarı görülen diğer bulgulardır (85).

#### 2.8.2.11. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) çocuklarda en yaygın görülen karaciğer hastalığıdır ve bu durum çocuklarda obezitenin artması ile bağlantılıdır (46). NAYKH; abdominal obezite, insülin direnci, diyabet, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendrom komponentleri ile yakından ilişkilidir, genellikle asemptomatik seyirlidir (86). Fizik muayenede; hepatomegali ve/veya splenomegali, insülin direncine bağlı akantozis nigrikans tespit edilebilir. NAYKH tespit edilen bir hastada tam kan sayımı, ALT, AST, GGT, total ve direkt bilirubin, albumin, HbA1c, açlık glukoz ve trigliserid, total kolesterol, LDL, HDL tetkikleri istenmelidir. Ultrasonografi, karaciğerde yağlanma varlığını ve derecesini göstermektedir (87). Görüntüleme ile karaciğerde steatoz tespit edilen hastalarda non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile karaciğerde steatoza neden olabilecek diğer hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalıdır (**Tablo 19**)(88).

**Tablo 19. NAYKH ayırıcı tanısında görülen hastalıklar (88)**

<i>Genetik/Metabolik</i>	<i>İmmun Aracılı</i>	<i>Enfeksiyon</i>
Wilson Hastalığı	Çölyak Hastalığı	HCV
Lizozomal Asit Lipaz Eksikliği	Otoimmün Hepatit	HIV ile ilişkili lipodistrofi
Yağ asidi oksidasyon kusurları		
Mitokondriyal hastalıklar	<i>Endokrin</i>	<i>İatrojenik</i>
Kısmi/total lipodistrofi	Panhipopituarizm	Kortikosteroidler
Abetalipoproteinemi	Hipotiroidi	Metotreksat
	Kontrolsüz diyabet	Amiadoron
		Hızlı cerrahi kilo kaybı

Karaciğer biyopsisi, NAYKH tanısı koymak, fibrozis varlığını belirlemek, otoimmün hepatit veya toksik nedenler gibi ayırıcı tanıda düşünülen hastalıkları tanımlamak ya da dışlamak ve diğer ko-morbid hastalıkları tanımlamak için kabul edilen tek tetkiktir. Histopatolojide; steatoz, balonlaşma dejenerasyon, portal inflamasyon ve fibrozis, lobüler inflamasyon görülen tipik özelliklerdir (46).

#### 2.8.2.12.Diğer nedenler

Neonatal hemokromatozis, nadir görülen, genellikle geç fetal kayıpla sonuçlanan, yenidoğan döneminde karaciğer yetmezliğinin sık nedenlerinden biridir. Histolojik olarak; santral ven çevresinde ve lobüllerde fibrozis, dev hücreli hepatositler, kanaliküler safra tıkaçları, kaba granüler demir boyanması ve siroz görülmektedir (89).

Konjenital hepatik fibrozis, duktal plaka malformasyonu, intrahepatik venlerin anormal dallanması ve portal yolların ilerleyici fibrozisi ile karakterize portobiliyer sistemin gelişimsel bozukluğundan kaynaklanan otozomal resesif geçiş gösteren bir karaciğer hastalığıdır. Ultrasonografide artmış karaciğer ekojenitesi, karaciğer parankiminde kistler, splenomegali ve böbrekte fibrokistik değişiklikler saptanır, USG ile tanı sıklıkla konulmasına rağmen karaciğer kistleri, siroz, portal hipertansiyon, Caroli hastalığında da benzer bulgular olabildiğinden karaciğer biyopsisi tanıda yardımcı olabilmektedir. Karaciğer biyopsisinde histolojik olarak, portal alanda anormal şekilli, çok sayıda embriyonik safra kanalı yapıları, portal vende anormal dallanma, inflamasyonun eşlik etmediği periportal fibrozis, porto-portal köprüleşme fibrozisi, yoğun septalı stroma içinde çoklu safra kanal hamartomları görülmektedir (90).

Karaciğer biyopsileri, hepatosplenomegali, kriptojenik siroz, portal hipertansiyon, ilaç toksisitesi, diğer metabolik bozuklukların değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaya devam etmektedir. Orak hücre hastalığı olan hastalarda, karaciğer malignitelerinde ve kemik iliği nakli veya kalp nakli alıcılarında karaciğer fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesi sırasında elde edilen karaciğer biyopsisi, bu hastaların klinik yönetimi üzerinde önemli bir etkisi olan önemli bir tanı aracı olarak kullanılabilir (46).

Karaciğer biyopsisi akut ve kronik karaciğer hastalıkları tanısında önemli bir rol oynamaktadır (46). Pediyatrik hastalarda kronik hepatititi değerlendirmede nekroinflamasyon ve fibrozisin belirlenmesi, evrelemesi için karaciğer biyopsisi altın standarttır (91). Kronik hepatiti değerlendirmede birçok skorlama sistemi olmakla beraber METAVIR, Knodel, Ishak (modifiye Knodel skorlaması) puanlama

sistemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. **Tablo 20, Tablo 21, Tablo 22, Tablo23**'te sırasıyla METAVIR, Knodel, Ishak skorumla sistemleri gösterilmiştir (92, 93, 94).

**Tablo 20. METAVIR skoru (92)**

METAVIR Fibrozis Skoru		METAVIR Aktivite Puanı	
Fibrozis yok	F0	Aktivite yok	A0
Septa içermeyen portal fibrozis	F1	Hafif aktivite	A1
Az sayıda septa olan portal fibrozis	F2	İlmlı aktivite	A2
Çok sayıda septa olan portal fibrozis	F3	Şiddetli aktivite	A3
Siroz	F4		

Kronik hepatit için genel bir skorumla sistemi olarak tasarlanan Knodell skorunun aksine, METAVIR skoru HCV hastaları için özel olarak tasarlanmıştır (92).

**Tablo 21. Knodel skorumla sistemi (93)**

Periportal+/-köprü nekrozu	Puan	Portal inflamasyon	Puan
Yok	0	Yok	0
Hafif, parça parça nekroz	1	Hafif(<1/3 portal alan tutulumu)	1
Orta derece parçalı nekroz	3	Orta (1/3-2/3 portal alan tutulumu)	3
Belirgin parçalı nekroz	4	Şiddetli (>2/3 portal alan tutulumu )	4
Orta derece parçalı nekroz+köprü nekroz	5		
Belirgin parçalı nekroz+köprü nekroz	6		
Multilobüler nekroz	10		
İntralobüler dejenerasyon+ fokal nekroz	Puan	Fibrozis	Puan
Yok	0	Yok	0
Hafif(<1/3 lobül tutulumu )	1	Portal alanda genişleme	1
Orta (1/3-2/3 arası lobül tutulumu )	3	Portoportal/portakaval köprüleşme	3
Şiddetli (>2/3 lobül tutulumu )	4	Siroz	4

**Tablo 22. Modifiye Knodel histolojik aktivite derecelendirmesi (94)**

Periportal veya periseptal arayüz hepatit	Puan	Fokal litik nekroz, apopitoz, fokal inflamasyon	Puan
Yok	0	Yok	0
Hafif(fokal, birkaç portal alan)	1	10X hedefi başına bir veya daha az odak	1
Hafif/orta(fokal, çoğu portal alan)	2	10X hedef başına iki ila dört odak	2
Orta (trakt ve septaların yaklaşık %50si)	3	10X hedefi başına 5 ila 10 odak	3
Şiddetli(>%50 trakt ve septa )	4	10X hedefi başına 10'dan fazla odak	4
Konfluent Nekroz	Puan	Portal inflamasyon	Puan
Yok	0	Yok	0
Odak konfluent nekrozu	1	Hafif(bazı veya tüm portal alanlar )	1
Bazı bölgelerde zon 3 nekroz	2	Orta(bazı veya tüm portal alanlar )	2
Çoğu bölgede zon 3 nekroz	3	Orta / belirgin(tüm portal alanlar )	3
Bölge 3 nekrozu + zaman zaman portal-kaval köprüleşme	4	Tüm portal alanlarda	4
Bölge 3 nekroz + çoklu portal-merkezi köprüleşme	5		
Panacinar veya multiacinar nekrozu	6		

**Tablo 23. Modifiye Knodel histolojik aktivite indeksi evrelemesi (94)**

Değişiklik	Puan
Fibrozis yok	0
Birkaç alan da fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve ++ kısa fibröz septa	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve seyrek porto-portal köpüleşme	3
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme belirgin porto-portal/ porto-santral köprüleşme	4
Belirgin porto-portal ve/veya portosantral köprüleşme ile seyrek nodül	5
Siroz (olası veya kesin )	6

### 2.8.3. Çocuklarda karaciğer biyopsi kontrendikasyonları

Yetişkinlerde görülen en yaygın kontrendikasyon hasta uyumsuzluğu olmasına rağmen çocuklarda sedasyon uygulaması nedeni ile neredeyse hiç görülmemektedir. INR> 1.5 ve trombosit sayısının 60.000/ml altında olması karaciğer biyopsisinden sonra kanama için risk oluşturmaktadır (46). Bu hastalarda gerekli replasmanlar yapıp değerler normal seviyeye geldikten sonra karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Karaciğer biyopsisinden sonra kanama riskini artıracak ilaç kullanım öyküsü (aspirin gibi ) mutlaka sorgulanmalıdır, kullanımına ara verilebiliyorsa ara verilip daha sonra biyopsi yapılmalıdır. Belirgin asiti olan hastalarda biyopsiden hemodinamik komplikasyonlar ve peritonit riski nedeni ile kaçınılmalıdır (42). Asiti olan hastada biyopsi öncesi drenaj ile asitin boşaltılması güvenli bir perkütan karaciğer biyopsisine izin vermekle birlikte transjuguler yaklaşım tercih edilmelidir (46). Özellikle kök hücre naki yapılan hematolojik-onkolojik hastalığı olanlar, orak hücreli krizde, hemafagositik lenfositariosis durumunda karaciğer biyopsisinden kaçınılmalıdır. Hemofili hastalarında kar-zarar oranı dikkate alınarak karaciğer biyopsisine karar verilmelidir (42). Enfeksiyöz lezyonlar varlığında biyopsi yapılabilir ancak ekinokok kisti anafilaksiye neden olabileceğinden biyopsi için kontrendikedir. Biyopside diğer potansiyel kontrendikasyonlar; morbid obezite, olası vasküler lezyonlar, ekstrahepatik biliyer tıkanıklık, bakteriyel kolanjit ve kan ürünlerinin transfüzyon için kullanılamamasıdır (46). Komplikasyonları en aza indirmek, kontrendikasyonları tanımlamak için karaciğer biyopsisinden önce USG yapılmalıdır. **Tablo 24** 'te karaciğer biyopsisi kontrendikasyonları gösterilmiştir (42).

**Tablo 24. Çocuklarda perkütan karaciğer biyopsi kontrendikasyonları (42)**

<b>Kesin</b>	<b>Rölatif</b>
Artmış kanama riski(INR>1.5,Trombosit<60.0000)	Asit
Kan ürünleri transfüze edilememe durumu	Morbid obezite
Son 1 hafta içinde kanama riskini arttıracak ilaç kullanımı	Hemofili
	Olası vasküler lezyonlar

#### **2.8.4.Karaciğer biyopsi teknikleri**

Karaciğer biyopsisi perkütan, transjuguler veya laparoskopik olarak yapılabilmektedir. Perkütan karaciğer biyopsisi Menghini tekniği, Trucut yöntemi gibi kör olarak yapılabildiği gibi ultrasonografi eşliğinde de yapılmaktadır (95). Son zamanlarda perkütan ya da transjuguler yaklaşımlara alternatif olarak endoskopik ultrason kılavuzluğunda karaciğer biyopsilerine ilgi artmaktadır (96). Perkütan karaciğer biyopsisi en yaygın kullanılan biyopsi yöntemi olmaya devam etmektedir (44 ).

##### **2.8.4.1.Perkütan karaciğer biyopsisi**

Perkütan karaciğer biyopsisi perküsyon-palpasyon yöntemi ile (kör biyopsi), daha önceden ultrason ile işaretlenerek ya da ultrason ile eş zamanlı yapılabilmektedir (42). Yöntemin seçimini biyopsi işlemi yapacak hekimin deneyimi belirlemektedir. Kör biyopsi yani perküsyon-palpasyon yöntemi ile sırt üstü yatar pozisyonda ön ve orta aksiller çizgiler arasında interkostal alanda biyopsi için alan seçilir, daha sonra biyopsi iğnesi ile karaciğere girilir, doku alınır ve karaciğerden çıkarılır, toplam süre yaklaşık üç saniye sürmektedir (97). Kör biyopsi, diffüz parankimal karaciğer hastalıkları şüphesinde yaygın olarak önce USG ile iğnenin girileceği lokalizasyon belirlenir. Lokalizasyonu belirlemede; hepatic damarlara ve kanallara olan yakınlık, varsa fokal lezyonun konumu önem taşımaktadır, buna göre kullanılmaktadır (42). Ultrasonografi ile işaretleme yöntemi; biyopsiden hemen iğnenin gireceği optimal alan ve derinlik tespit edilir. Ultrason ile eş zamanlı karaciğer biyopsisinde uygulamayı yapan hekim bir elinde USG probu ile görüntüleme yaparken diğer elinde otomatik biyopsi cihazı ile karaciğer dokusunu almaktadır. Fokal karaciğer lezyonlarında veya hastalıklarında ultrason işaretleme ya da eş zamanlı ultrason

rehberliğinde yapılan karaciğer biyopsisi yaygın olarak kullanılmaktadır (97). Yapılan büyük randomize bir çalışmada USG ile işaretleme ya da USG eşliğinde yapılan karaciğer biyopsisinde ağrı ve hastanede yatış süresinde azalma olduğu ancak hipotansiyon ve kanama komplikasyonlarının benzer olduğu gösterilmiştir (98). Günümüz şartlarında imkanların elverdiği koşullarda USG eşliğinde karaciğer biyopsisi yapılması daha çok tercih edilmektedir.

#### 2.8.4.2. Transjuguler karaciğer biyopsisi

Transjuguler karaciğer biyopsisi genellikle asit ve/veya kogülopati, kanama riski nedeniyle perkütan karaciğer biyopsisinin yapılamadığı durumlarda kullanılan bir yöntemdir (99). Transjuguler karaciğer biyopsi yönteminde, kateter yardımı ile biyopsi iğnesi sağ internal juguler venden sırasıyla superior vena cava, inferior vena cava ve hepatik vene ulaşır ve biyopsi örneği alınır (100). Karaciğer biyopsisi işlemine ek olarak hepatik venöz basınç gradyen ölçümleri veya transjuguler intrahepatik portosistemik şant planı olduğunda da transjuguler biyopsi tercih edilmektedir (46). **Tablo 25**'te transjuguler karaciğer biyopsisi endikasyonları ve kontrendikasyonları gösterilmiştir (99).

**Tablo 25. Transjuguler karaciğer biyopsisi endikasyonları ve kontrendikasyonları (99)**

Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar
<b>Kesin</b>	Santral venöz erişim eksikliği
Asit	-inferior vena cava obstruksiyonu
Ciddi koagülopati	-hepatik venlerin oklüzyonu
Ek girişim ihtiyacı	Gleen şanti, Fontan prosedürü
<b>Rölatif</b>	Polikistik karaciğer hastalığı
Obezite	Karaciğer hidatik hastalığı
Sirotik karaciğer	Akut kolanjit
Sağ plevral efüzyon/enfeksiyon	Sepsis
Hepatik peliosis şüphesi	Kontrast maddelere alerji
Hepatik hemanjiyom	
Perkütan karaciğer biyopside başarısızlık	

#### 2.8.4.3. Laparaskopi ya da laparotomi ile karaciğer biyopsisi

Intraoperatif ya da laparoskopik karaciğer biyopsisi periton boşluğunun ve karaciğerin görüntülenmesini sağlamaktadır. Bu yöntemle kama rezeksiyonu veya iğne biyopsisi yapılabilir. Kama rezeksiyonu karaciğer kapsülüne yakınlığı nedeni ile fibrozis hakkında daha detaylı bilgi verebilir ancak elektrokoter kullanımı nedeni ile

histopatolojik yorumu etkileyebilmesi dezavantajdır. Buna rağmen cerrahi karaciğer biyopsileri görünür lezyonlardan doku elme etme avantajına sahiptir olası bir kanamada anında müdahale imkanı sağlar. Laparoskopik/laparotomi ile karaciğer biyopsisi; artmış kanama riski, etyolojisi bilinmeyen asitler, karın kitlelerinin değerlendirilmesi ve müdahalesi, perkütan/transjuguler karaciğer biyopsisinin başarısız olması ve metabolik hastalık şüphesinde enzimatik analiz için büyük bir biyopsi örneğine gereksinim duyulması durumlarında tercih edilmektedir (42, 46).

### **2.8.5.Çocuklarda karaciğer biyopsisi öncesi hazırlık**

Karaciğer biyopsisinden önce mutlaka ebeveynlerden aydınlatılmış yazılı onam formu alınmalıdır. Ebeveynler işlemin neden yapıldığı, nasıl yapılacağı, işlemin hastalığın tanısına olacak yararı ve olası riskleri hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirilmelidir. Çocuk hastaların çoğunluğunda anestezi/sedasyon uygulanarak biyopsi yapılmaktadır, biyopsi tarihinden önce anestezi için gerekli hazırlıklar yapılmalıdır. Biyopsiden önce tam kan sayımı, hepatobilyer yaralanma indeksinin belirlenmesi için direkt ve total bilirubin, ALT, AST, ALP, GGT, PT/INR testlerinin yapılması gerekir. Özellikle karaciğer biyopsisinden önceki gün trombosit sayısı, PT/INR değerleri tekrar kontrol edilmelidir. Trombosit değeri  $60.000/mm^3$  altında ise trombosit süspansiyon desteği,  $INR > 1.5$  ve/veya PT 14 saniyeden uzun ise K vitamini gerekirse taze donmuş plazma desteği verilerek testler tekrarlanmalıdır, değerler uygunsa karaciğer biyopsisi yapılmalıdır (46).

Hastanın yaşına, klinik durumuna bağlı olarak değişse de biyopsi işleminden en az dört saat önce oral alımı durdurulmalıdır. Karaciğer biyopsisinden önce hastanın kalp hızı, solunum hızı, kan basıncı, vücut sıcaklığı gibi vital bulguları değerlendirilmelidir (42).

Çocuk hastalarda karaciğer biyopsisinden sonra vital bulguları ve oluşabilecek komplikasyonları takip etmek amacıyla en az bir gün hospitalizasyon gereklidir (46).

Biyopsinin yapılma amacına bağlı olarak birkaç karaciğer dokusu gerekebilir, ne kadar numuneye gerek olduğu klinisyen tarafından belirtilmelidir. Karaciğer dokusu histokimyasal inceleme için formalde sabitlenir, bunun yanı sıra Wilson hastalığında

kuru doku bakır ağırlığı incelemesi nedeniyle olduğu gibi özel durumlarda ek doku gerekebilir. Genetik, moleküler incelemeler ve enfeksiyon durumunda nadiren kültür ya da PCR için de ek doku gerekebilir. Uygun tedaviyi belirlemek, doğru tanıyı koymak için gerekli değerlendirmeleri yapabilmek ve tekrar biyopsi yapılmasını önlemek için yeterli karaciğer dokusunu elde etmek son derece önemlidir (46).

### **2.8.6.Karaciğer biyopsisinde kullanılan araçlar**

Perkütan karaciğer biyopsisinde kullanılan iğne tipleri kesme ve emme iğneleri olmak üzere ikiye ayrılır. Kesme iğnelere Tru-cut, Vim Silverman iğneleri, emme iğnelere de Menghini, Klatzkin iğneleri örnek verilebilir. Yay yüklü cihazlar (tabanca sistemi) kullanılarak karaciğer biyopsisi otomatik olarak gerçekleştirilebilir. Otomatik biyopsi tabancası ile manuel aktif iğne arasındaki seçim, biyopsiyi yapacak hekimin deneyimine göre değişir (101). Yapılan çalışmalar Menghini tekniği ile yapılan karaciğer biyopsisinin Tru-cut tekniğine göre biyopsi sonrası komplikasyonların daha nadir olduğunu göstermiştir (102). Perkütan karaciğer biyopsisinde kullanılan iğne çapları 1.2-1.8 mm arasında ve uzunlukları 7-9 cm arasında hastanın yaşına bağlı olarak değişir. Literatürden elde edilen verilere göre karaciğer biyopsisi komplikasyonları ile kullanılan iğne boyutu arasında korelasyon saptanmıştır (101). Diğer taraftan küçük iğne kullanımının komplikasyon açısından avantaj sağlarken yeterli doku konusunda dezavantaj sağladığı tartışılmaktadır (103). Karaciğerden birden fazla biyopsi alınmasının komplikasyonu artırabilmesine rağmen doğru tanı için gerekli olan yeterli karaciğer dokusunu elde etmek için daha sonra yeni bir biyopsi yapmak yerine aynı seansta gerekirse birden fazla biyopsi alınmalıdır (101).

### **2.8.7.Karaciğer biyopsisi işleminin yapılması**

Hasta sırt üstü yatar pozisyonda sağ kol başın altına yerleştirilir. Sedasyon/anestezi sonrası uzun etkili lokal anestetik madde topikal olarak cilt ve cilt altı dokuya uygulanır. Perküsyonla 7.- 9. interkostal boşlukta karaciğer üst sınırının hissedildiği en son nokta bulunur veya USG yapılarak bölge tayin edilir. İğnenin giriş yapılacağı bölge batikon/alkol ile temizlenmeli ve steril örtülerle çevrelenmelidir, USG kullanılmadan perkütan karaciğer biyopsisi yapılacaksa iğne; midklavikuler hat

üzerinde karaciğer üst sınırının hissedildiği en son noktanın altındaki interkostal aralıktan ve kostanın altından ilerletilmelidir. Ultrasonografi ile biyopside; iğnenin akciğer, kolon, vasküler yapılar ve safra kesesinden uzakta hareket edilmesine imkan sağladığı için komplikasyon oranlarını azaltır (101-103).

Emme iğneleri ile karaciğer biyopsisinde iğneyle, işaretlenen alandan cilt altına girildikten sonra iğnenin ucundaki enjektörün pistonu negatif basınç oluşturmak için 1-2 mm kadar geri çekilir, hemen ardından hızlıca iğne ileri doğru itilir ve yine hızlıca geri çekilir. Bu işlemin toplamı bir saniyeden az sürmektedir (104).

Kesme iğnesiyle yapılan karaciğer biyopsisinde iğnenin ucunda başka küçük bir iğne daha bulunur ve bir kanülle birleşir. Tru-cut iğnesi kanül içindeki boşluğa karaciğer dokusu girdiğinde ikinci iğne ile doku kesilerek örnek elde edilir. Biyopsi tabancası denilen otomatik sistemle ya da manuel olarak elle yapılabilir. Bu işlem 2-3 saniye kadar sürmektedir (104).

#### **2.8.8. Biyopsi sonrası bakım**

Karaciğer biyopsisinden hemen sonra girişimin yapıldığı bölge kanama kontrolü için sıkı pansumanla kapatılmalıdır. Hasta iki saat boyunca ağızdan beslenmemelidir, altı saat boyunca vücut sıcaklığı, nabız, solunum sayısı, tansiyon ve oksijen saturasyonu açısından moniterize edilmeli ve yakın takibi yapılmalıdır. Hasta en az bir saat boyunca ya da vital bulgular stabil oluncaya kadar yatar pozisyonda olmalıdır. Kanama komplikasyonu açısından değerlendirmek için hemogloblin takibi yapılır, gerekli durumda USG ile tetkik edilir. Hayati tehdit eden kanama durumunda cerrahi müdahale gerekir. Hastada pnömotoraks şüphesi varsa posterioanterior ve lateral akciğer grafisi çekilmelidir. Hastalara ayaktan karaciğer biyopsisi yapılabileceği önerilmesine rağmen pek çok merkez hastayı yatırarak en az bir gece takip etmeyi tercih etmektedir. Karaciğer biyopsisi yapılan büyük çocuk hastalara bir hafta spordan uzak durması önerilir (42).

### 2.8.9.Karaciğer biyopsi materyalinin değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsisinde alınması gereken doku boyutu ile bir kural olmamasına rağmen alınan numunenin genellikle en az 15 mm uzunluğunda olması ve 6-8 tam portal alan içermesi gerektiği kabul edilmektedir (105). Karaciğer dokusu alındıktan hemen sonra %10 formaldehit içeren solüsyon içerisine konulmalıdır, bu şekilde hem rutin histokimyasal hem de immunohistokimyasal değerlendirmelere imkan sağlanmış olur. Wilson hastalığında karaciğer kuru doku bakır değerlendirilmesi için ve diğer özel durumlarda ek numune alınmalıdır. Rutin histokimyasal değerlendirmede hemotoksilin eozin ve massom trikom boyaması kullanılmakta olup özel endikasyonlarda farklı tip boyamalar (PAS, Rhodamin..) kullanılmaktadır (106).

Değerlendirmede en önemli faktörlerden biri de karaciğer biyopsisini çocuk karaciğer hastalıklarında deneyimli bir patoloğun yorumlamasıdır (46). Ayrıca biyopsi istek kağıtlarının hastanın klinik ve laboratuvar bulgularını ayrıntılı anlatacak şekilde doldurulması ve klinisyen ve değerlendirmeyi yapan patolog arasında fikir alışverişinde bulunması da önemli noktalardır.

### 2.8.10.Karaciğer biyopsisi komplikasyonları

Karaciğer biyopsisi komplikasyonları; ağrı, transfüzyon gerektirmeyen ya da hastanede yatışı uzatmayan subkapsüler/intrahepatik hematoma, minör safra kaçağı ya da hematom, arteriovenöz fistül olmak üzere minör komplikasyonlar ve transfüzyon, cerrahi ya da yoğun bakım gerektiren intraperitoneal kanama, pnömotoraks/hemotoraks, ölüm olmak üzere major komplikasyonlar olarak sınıflandırılır. **Tablo 26** 'da karaciğer biyopsisi major ve minor komplikasyonları ve **Tablo 27** 'de komplikasyonlar için risk faktörleri gösterilmiştir (106).

**Tablo 26. Karaciğer biyopsisi komplikasyonları (106)**

Major Komplikasyonlar	Minor Komplikasyonlar
Transfüzyon gerektiren kanama	Ağrı
Cerrahi ya da yoğun bakım yatış gerektiren kanama	Transfüzyon gerektirmeyen kanama
Pnömotoraks/hemotoraks	Hastanede yatışı uzatmayan kanama
Safra peritoniti	Minor safra kaçağı
Ölüm	Arteriovenöz fistül

**Tablo 27. Karaciğer biyopsisinde komplikasyonlar için risk faktörleri (106)**

-Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı	-Masif asit
-Fokal lezyon	-Trombositopeni
-Akut karaciğer yetmezliği	-Kronik böbrek yetmezliği
-Hasta yaşının < 3 ay olması	-Kronik biliyer dilatasyon
-Malignite tanısı veya KİT olan hasta	

Karaciğer biyopsisinden sonra en sık görülen komplikasyon ağrıdır. Hastaların yaklaşık dörtte birinde sağ üst kadranda ve sağ omuzda ağrı görülür (107). Ağrı genellikle hafif ve analjeziye yanıt verir ancak kalıcı ve şiddetli ağrı ve/veya ağrıya eşlik eden hemodinamik instabilite nadir görülür, bu durumda gerekli laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri kanama açısından hızlıca yapılmalıdır (42,107).

Intraperitoneal kanama karaciğer biyopsisinin en yaygın ciddi komplikasyonu olmakla beraber hemobilia, hematoma da ortaya çıkabilmektedir (106). Yüz doksan çocuk ile yapılan bir çalışmada fokal lezyonlarda ve düşük-molekül ağırlıklı heparin kullananlarda kanama riskinin önemli ölçüde arttığı tespit edilmiş, aynı çalışmada ayrıca karaciğer biyopsisinden sonra yapılan USG ile değerlendirmede %2.6 oranında kanama saptanmıştır (108). Akut karaciğer yetmezliği olanlar major kanama komplikasyonu açısından risk altındadır (42). Yapılan çalışmalar onkolojik hastalar ve kemik iliği nakli yapılan hastalarda artmış kanama riskinin olduğunu tespit etmiştir (106, 107, 109).

Arteriovenöz fistül çok nadir görülen bir komplikasyondur. Karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda karın ağrısına ek olarak akut portal hipertansiyon gelişmesi, batın distansiyonu ile başvuran hastalarda şüphelenilmelidir (110).

Pnömotoraks ve hemotoraks karaciğer biyopsilerinde görülebilecek olası komplikasyonlardır. Pediyatrik hastalarla yapılan bir çalışmada %0.2 oranında raporlanmıştır (107).

Safra kaçağı da oluşabilecek komplikasyonlar arasındadır, yapılan bir çalışmada %0.6 oranında raporlanmıştır (107). Ani başlayan karın ağrısı, ateş, lökositoz, ileus gibi belirtiler ortaya çıkmışsa safra peritonitinden şüphelenilmelidir.

Yetişkin hastalarda karaciğer biyopsisinden sonra organ perforasyonuna ait vakalar bildirilse de çocuklarda bu oran bilinmemektedir. Karaciğer biyopsisinden sonra anormal seyir ve şiddetli ağrı durumunda şüphenilmelidir (42).

Çocuklarda yetişkinlere göre enfeksiyon riski daha fazla görülmektedir. Özellikle karaciğer nakli yapılan, koledokojejunostomili hastalarda karaciğer biyopsisinden sonra enfeksiyon riski artmıştır (111).

Karaciğer biyopsisi ciddi komplikasyonların toplam oranı 3000 ile 6000 hasta ile yapılan iki farklı çalışmada yaklaşık %1 olarak saptanmıştır (112,113). Perkütan karaciğer biyopsisine bağlı genel ölüm oranı düşük saptanmıştır, %0,008-0,031 arasında oran bildirilmiştir (114).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Şekli

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalında 1 Ocak 2014-31 Aralık 2019 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle karaciğer biyopsisi yapılan 0-18 yaş grubundaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar, doğrudan Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'na başvuran ve değerlendirilen hastalar ve diğer bilim dallarının izleminde olup çeşitli nedenlerle Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'na danışılarak biyopsi yapılmasına karar verilmiş hastaları içermektedir.

#### *Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri*

1.18 yaşından küçük olmak

2.01.01.2014-31.12.2019 tarihleri arasında Çocuk Gastroenteroloji biriminde karaciğer biyopsi işlemi yapılmış olması

#### *Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri*

1.18 yaşından büyük olması

2.Verilerin eksik olması

Belirlenen süre içinde karaciğer biyopsisi yapılan ve kriterleri karşılayan toplam 290 hasta çalışmaya alındı. Hastane otomasyon sistemi kullanılarak hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, biyopsi öncesi laboratuvar tetkikleri, görüntüleme raporları, endoskopi raporları, biyopsi endikasyonu, biyopsi yapılma şekli, biyopside kullanılan araçlar, biyopsi patoloji raporu, biyopsi sonrası komplikasyon gibi bilgilere ulaşılmıştır. Biyopsi yöntemi ve kullanılan iğne bilgisine, radyoloji bilim dalının biyopsi notundan ulaşılmıştır. Hastaların laboratuvar incelemeleri Ondokuz Mayıs Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda, görüntülemeler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda, biyopsi örneğinin histopatolojik incelenmesi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda, karaciğer kuru doku bakır ve idrar bakır incelenmesi özel laboratuvarlarda yapılmıştır.

Biyopsi işlemi; öykü, fizik inceleme ve laboratuvar incelemeleriyle klinik ön tanıyı desteklemek ve karaciğer hasarını belirlemek amacıyla yapılmıştır. Bu amaçla hepatosit hasarını belirlemek için aminotransferazlar, kolestaz açısından total ve direkt bilirubin, GGT ve ALP testleri çalışılmış; hepatobiliyer ultrasonografi değerlendirilmiştir. Sonrasında ön planda düşünülen hastalıklara yönelik ileri incelemeler yapılmıştır. Wilson Hastalığı düşünülen çocuklardan seruplazmin düzeyi, 24 saatlik idrarda bakır düzeyi gönderilmiştir, gözde Kayser-Fleisher halkasının araştırılması için göz muayenesi ve gerekli olan durumlarda penisilamin uyarı testi yapılmıştır. Otoimmün hepatit düşünülen çocuklardan IgG, ANA, AMA, ASMA, anti LKM, anti SLA; A1AT eksikliği düşünülen çocuklardan serum  $\alpha$ 1-antitripsin düzeyi ve fenotip analizleri; metabolik hastalık düşünülen çocuklardan da çocuk metabolizma bölümünün önerilerine göre, laktat-piruvat düzeyleri, idrar ve kan aminoasitleri, idrar organik asitleri, tandem MS ve lüzum halinde genetik incelemeler gönderilmiştir. Hepatit B enfeksiyonu için HBsAg, Anti-Hbs, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA PCR; Hepatit C enfeksiyonu için Anti-HCV, HCV RNA PCR tetkiklerine bakılmıştır. Hastalarda lipid profili, Çölyak hastalığına yönelik doku transglutaminaz düzeyi değerlendirilmiştir. Yenidoğan kolestazı olan hastalardan etioloji açısından; TORCH serolojisi, hepatobiliyer ultrasonografi, laktat, piruvat, idrar-kan aminoasitleri, idrarda organik asit analizleri, tandem MS gibi metabolik tetkikler, tiroid hormonları gönderilmiştir ve Alagille Sendromu açısından ön-arka ve lateral vertebra grafisi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. Genetik nedenler açısından, gerekli görülen durumlarda genetik incelemeler yapılmıştır. Splenomegalisi olan hastaların gerekli olanlarına özofagus varisi açısından endoskopi yapılmıştır.

Tüm bu tetkikler sonucunda oluşan ön tanıları doğrulamak veya spesifik hastalık bulguları elde edilemeyen hastalarda tanı elde edilebilmesi için veya hastalıklara göre tedavi seçeneklerinin belirlenmesi, tedavi kesim kararının alınabilmesi amacıyla biyopsi işlemi gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda karaciğer biyopsisi yapılan hastaların endikasyonları ESPGHAN Hepatoloji Komitesinin 2015'te yayınladığı çalışmaya göre kategorize edilmiştir (42).

Biyopsi öncesi hastaların tam kan sayımı ve koagülasyon parametreleri gönderilmiştir. İhtiyacı olan hastalara, eritrosit, trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, K vitamini gibi destekler verilerek güvenli şartlar altında biyopsi işlemi yapılmıştır. Tüm hastalara işlem öncesi, hastaya göre seçilecek şekilde, midazolam veya ketaminle sedasyon uygulanmıştır. Biyopsi işlemi USG eşliğinde girişimsel radyoloji departmanı tarafından radyoloji bilim dalı öğretim üyeleri ve araştırma görevlileri tarafından yapılmıştır. Histopatoloji bulguları patoloji bilim dalı öğretim üyeleri ve araştırma görevlileri tarafından raporlanmıştır.

### **3.2. İstatistiksel İnceleme**

Çalışmanın istatistiksel analizinde IBM SPSS Statics 22 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu kişi sayısı göz önünde bulundurularak Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Bağımsız grup verilerinin karşılaştırmaları yapılırken normal dağılıma uyanlarda parametrik test olan bağımsız gruplarda t testi (Student T Testi) , uymayanlarda ise nonparametrik test olan Mann Whitney U testi kullanıldı. Dağılım aralıklarını göstermek için normal dağılıma uygunluk durumuna göre ortalama standart sapma veya ortanca minimum maksimum değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin kıyaslamaları 4 gözlü ve çok gözlü ki kare tablosu ile yapıldı. Çalışmanın tüm istatistiksel analizinde 0,05 in altındaki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.3. Etik Kurul**

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu Başkanlığının 26.12.2019 tarihli ve OMU KAEK 2019/889 karar numarası ile Etik Kurul onayı alındı (Ek-1)

## 4. BULGULAR

### 4.1. Yaş ve Cinsiyet

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bölümü'nde 1 Ocak 2014-31 Aralık 2019 tarihleri arasında 290 hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsi yapılan 290 hastanın 165'i (%56,9) erkek, 125'i (%43,1) kız ve kız/erkek oranı 1:1,32 idi. Hastaların yaş ortalaması  $8,3\pm 6,5$  yıl idi, 0-18 ay grubunda 77 (%26,5), 19 ay-12 yaş grubunda 100 (%34,5), 13-18 yaş grubunda 113 (%39,0) hasta vardı (Tablo 28).

**Tablo 28. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları**

Parametre (n:290)	n (%)
<i>Cinsiyet</i>	
-Kız	125 (43,1)
-Erkek	165 (56,9)
Yaş (yıl) ort±SS	8,3±6,5
Yaş aralığı	
-0-18 ay	77 (26,5)
-19 ay-12 yaş	100 (34,5)
-13-18 yaş	113 (39,0)

### 4.2. Başvuru Şikayetleri

Karaciğer biyopsisi yapılan 290 hastanın ilk başvuru anındaki şikayetleri incelendiğinde; 68 (%23,4) hasta sarılık, 38'i (%13,1) karın ağrısı, 19'u (%6,6) obezite, 16'sı (5,6) ateş, 15'i (%5,2) bulantı-kusma, 6'sı (%2,0) gastrointestinal kanama, 9'u (%3,1) hasta karında şişlik, 5'i (1,7) cilt döküntüsü, 3'ü (%1,0) okul derslerinde başarısızlık, 2'ser (%0,7) hasta kaşıntı ve burun kanaması, 1'er (%0,3) hasta nöbet ve saç dökülmesi şikayeti ile başvurdu. Semptomu olmayan hastalar değerlendirildiğinde; 53 (%18,3) hastada başka hastalık nedeni ile takipli iken takiplerinde ortaya çıkan veya rutin tetkiklerde tespit edilen aminotransferaz yüksekliği vardı, 42'si (%14,5) kronik hepatit nedeni ile takip edilmekte idi, 8'i (%2,8) ailede wilson hastalığı saptanması nedeni ile başvurdu, 2 (%0,7) hasta otoimmün hepatit tanısı ile takipli idi ve aktif şikayet yoktu (Tablo 29).

**Tablo 29. Başvuru şikayetleri**

Bulgular	(n:290)	n (%)
Sarılık		68 (23,4)
Aseptomatik transaminaz yüksekliği*		53 (18,3)
Kronik viral hepatit enfeksiyonu ile takipli hasta		42 (14,5)
Karın ağrısı		38 (13,1)
Obezite		19 (6,6)
Ateş		16 (5,6)
Bulantı-kusma		15 (5,2)
Karında şişlik		9 (3,1)
Wilson kardeş öyküsü		8 (2,8)
Gastrointestinal kanama		6 (2,0)
Cilt döküntüsü		5 (1,7)
Okul derslerinde başarısızlık		3 (1,0)
Burun kanaması		2 (0,7)
Kaşıntı		2 (0,7)
Otoimmün hepatit tanılı hasta tedavi sonlandırma		2 (0,7)
Saç dökülmesi		1 (0,3)
Nöbet		1 (0,3)

\*Aseptomatik transaminaz yüksekliği grubunu; rutin bakılan kanlarda tespit edilen ve başka hastalık nedeni ile takip edilirken ortaya çıkan aminotransferaz yüksekliği olan hastalar oluşturmaktadır.

### 4.3. Fizik Muayene Bulguları

Biyopsi yapılan 290 hastanın fizik muayene bulgularına bakıldığında; 118 (%40,6) hastada hepatomegali saptandı, 53'ü (%18,3) ikterikti, 49'unda (%16,9) hepatosplenomegali, 59'unda (%20,3) splenomegali, 3'ünde (%1,0) splenomegali ve asit vardı, 129 (%44,3) hastada patolojik muayene bulgusu yoktu (**Tablo 30**)

**Tablo 30. Hastaların fizik muayene bulgularının dağılımı**

Bulgular	(n:290)	n (%)
Hepatomegali		118 (40,6)
İkterik		53 (18,3)
Hepatosplenomegali		49 (16,9)
Splenomegali		59 (20,3)
Splenomegali+asit		3 (1,0)
Normal		129 (44,3)

### 4.4. Laboratuvar Bulguları

Karaciğer biyopsisi yapılan 290 hastanın biyopsi öncesi yapılan tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildi. Başvuru anında ortanca AST değeri 105,5 U/L (11-6231 U/L), ALT 126 U/L (8-2745 U/L), GGT 32 U/L (6-1510 U/L), CPK 91 U/L (7-1 541 U/L), T. Bil 0,6 mg/dl (0,11-20,3 mg/dl), D.Bil 0,22 mg/dl

(0,01-18,1 mg/dl), albumin ortalama değeri 4,21±0,6 g/dl idi. Tam kan sayımı sonuçlarına bakıldığında biyopsi öncesi ortalama Hb değeri 12,04±1,98 gr/dl, trombosit 292,3±128,9 bin/uL idi. Hastaların INR ortalaması ise 1,09±0,15 idi  
(**Tablo 31**)

**Tablo 31. Laboratuvar bulguları**

Parametreler (n:290)	Min.	Max.	Ort.	Ortanca	SS
AST (U/L) (0-40 U/L)	11	6231	283,8	105,5	632,4
ALT (U/L) (0-40 U/L)	8	2745	227,7	126,0	350,8
T.Bil (mg/dl) (0-1,2 mg/dl)	0,11	20,32	1,88	0,60	1,98
D.Bil (mg/dl) (0-0,3 mg/dl)	0,01	18,10	1,34	0,22	2,65
GGT (U/L) (7-40 U/L)	6,0	1.510	92,82	32,0	185,8
CPK (U/L) (35-195 U/L)	7	1541	134,5	91,0	184
Albumin (g/dl) (3,5-5,5 g/dl)	2,4	5,4	4,21	4,30	0,60
INR (INR) (0,85-1,15)	0,81	1,90	1,09	1,07	0,15
Hb (mg/dl) (13,3-17,2 mg/dl)	6,60	17,70	12,04	12,20	1,98
PLT (bin/uL) (180-385 bin/uL)	35.000	955.000	292.335	280.000	128.980

#### 4.4.1. ALT değerleri

Karaciğer biyopsisi yapılan 290 hastanın ALT değerleri, ALT'nin yaşa göre üst sınırları literatürden bulunarak sınıflandırılmıştır ve sonuçları **Tablo 32**'de sunulmuştur. Buna göre ALT düzeyleri yükseklik derecesine göre 4 gruba ayrılmıştır; normal sınırlarda ALT düzeyi, hafif yüksek; normal-5 kat arasında yükseklik saptananlar, orta yüksek; 5-10 kat arası yükseklik saptananlar, ciddi yüksek ise 10 katın üzerinde yükseklik saptananlar olarak belirlenmiştir.

**Tablo 32: ALT düzeyinin yaşa göre sınıflaması**

ALT	0-18 ay (0-60 U/L) n (%)	19 ay-12 yaş (0-40 U/L) n (%)	13-18 yaş (0-26 U/L) n (%)	Toplam n (%)
Normal	12 (24,5 <sup>+</sup> ) (15,6*)	13 (26,5 <sup>+</sup> ) (13,0*)	24 (48,9 <sup>+</sup> ) (21,2*)	<b>49<sup>+</sup> (16,9)</b>
Hafif yüksek (Normal üst sınır-5 kat arası yükseklik)	41 (31,1 <sup>+</sup> ) (53,2*)	47 (35,6 <sup>+</sup> ) (47,0*)	44 (33,3 <sup>+</sup> ) (38,9*)	<b>132+ (45,5)</b>
Orta yüksek (5-10 kat arası yükseklik)	14 (21,8 <sup>+</sup> ) (18,2*)	26 (40,0 <sup>+</sup> ) (26,0*)	24 (37,5 <sup>+</sup> ) (21,2*)	<b>64<sup>+</sup> (22,1)</b>
Ciddi yüksek (10 kattan fazla olan artış)	10 (22,2 <sup>+</sup> ) (12,9*)	14 (31,1 <sup>+</sup> ) (31,0*)	21 (46,6 <sup>+</sup> ) (18,6*)	<b>45+ (15,5)</b>
<b>Toplam</b>	<b>77* (26,5)</b>	<b>100 (34,5)</b>	<b>113 (39,0)</b>	<b>290 (100)</b>
*n değerinin yaş aralığındaki toplam değere oranını göstermektedir. + n değerinin ALT aralığındaki toplam değere oranını göstermektedir.				

Elde edilen verilere göre; karaciğer biyopsisi yapılan hastaların en sık saptanan ALT değerleri hafif yüksek aralığında olup, 290 hastadan 132'si (%45,5) bu aralıkta yer almaktadır. Aminotransferaz yüksekliği en fazla 89 (%30,6) hasta ile 13-18 yaş arasında saptanmıştır. ALT yüksekliği ve yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p:0,34).

#### 4.5. Görüntüleme Bulguları

##### 4.5.1. Ultrasonografi bulguları

Ultrasonografi yapılan 290 hastanın parankimi değerlendirildiğinde; 29 (%10) hastada parankim ekojenitesinde artış, 23'ünde (%7,9) hepatosteatoz vardı, 12'sinde (%4,1) parankim kaba ve granülerdi. USG ile organ boyutlarına bakıldığında; 167 (%57,5) hastada hepatomegali, 111'inde (%38,2) splenomegali, 3'ünde (%1,0) asit vardı, 19 (%6,6) hastada safra kesesi görülemedi, 2'sinde (%0,7) safra yolları dilate idi. Karaciğer biyopsisi yapılan 290 hastadan 107'sinde (%36,9) normal USG bulguları saptandı (**Tablo 33**).

**Tablo 33. Ultrasonografi bulguları**

<b>Bulgular</b>	<b>(n:290)</b>	<b>n (%)</b>
<b><i>Parankim</i></b>		
Ekojenitede artış		29 (10,0)
Hepatosteatoz		23 (7,9)
Parankim kaba ve granüler		12 (4,1)
<b><i>Safra kesesi ve yolları</i></b>		
Safra kesesi görülemedi		19 (6,6)
Safra yolları dilate		2 (0,7)
<b>Hepatomegali</b>		167 (57,5)
<b>Splenomegali</b>		111 (38,2)
<b>Asit</b>		3 (1,0)
<b>Normal</b>		107 (36,9)

#### 4.5.2. Endoskopi bulguları

Portal hipertansiyon (PHT) ön tanısı ile endoskopi yapılan 22 hastanın 9'unda (%40,9) PHT bulguları saptandı, 15 (%68,1) hastada özefagus varis vardı. Özefagus varis sınıflaması yapıldığında 6 (%27,3) hastada F1, 4 (%18,2) hastada F2, 5 (%22,7) hastada F3 varis vardı ve 1 (%4,5) hastada gastrik varis saptandı (**Tablo 34**).

**Tablo 34. Endoskopi bulguları**

<b>Bulgular</b>	<b>(n:22)</b>	<b>n (%)</b>
F1 özefagus varis		6 (27,3)
F2 özefagus varis		4 (18,1)
F3 özefagus varis		5 (22,7)
Portal gastropati +		9 (40,9)
Gastrik varis +		1 (4,5)
Normal endoskopi bulguları		7 (31,8)

#### 4.6. Endikasyonlar

Karaciğer biyopsisi yapılan 290 hastanın biyopsi yapılma nedenleri incelendiğinde; 76 (%26,2) hastaya metabolik/genetik hastalık, 53'üne (%18,3) neonatal kolestaz, 52'sine (%17,9) otoimmün hepatit, 42'sine (%14,5) kronik viral hepatit, 23'üne (%7,9) non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, 22'sine (%7,6) nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliği, 6'sına (%2,1) konjenital hepatik fibrozis, 2'sine (%0,7) graft versus host hastalığı (GVHD), 1'er (%0,3) hastaya primer sklerozan kolanjit ve nakilli karaciğerde rejeksiyon, 7 (%2,4) hastaya hepatomegali etyolojisi, 4'üne (%1,4) ise siroz etyolojisi ile biyopsi uygulanmıştır (**Tablo 35**).

**Tablo 35. Endikasyonlar**

<b>Bulgular</b>	<b>(n:290)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Metabolik/genetik hastalık</b>		76 (26,2)
Wilson hastalığı		50 (17,2)
Glikojen depo hastalığı		8 (2,7)
A1AT eksikliği		3 (1,0)
Ön tanısı olmayan metabolik hastalık		15 (5,2)
<b>Neonatal kolestaz etyolojisi</b>		53 (18,3)
<b>Otoimmün hepatit</b>		52 (17,9)
<b>Viral enfeksiyonlar</b>		42 (14,5)
<b>Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı</b>		23 (7,9)
<b>Nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliği</b>		22 (7,6)
<b>Diğer nedenler</b>		
-Hepatomegali etyolojisi	7 (2,4)	
-Konjenital hepatik fibrozis	6 (2,1)	
-Siroz etyolojisi	4 (1,4)	
-Graft versus host hastalığı (GVHD)	2 (0,7)	
-Primer sklerozan kolanjit	1 (0,3)	
-Alagille sendromu	1 (0,3)	
-Nakilli karaciğerde rejeksiyon	1 (0,3)	

#### 4.6.1. Metabolik/genetik hastalıklar

Metabolik/genetik hastalık ön tanısı ile biyopsi yapılan 76 hastadan 50'sine (%65,8) wilson hastalığı (WH), 8'ine (%10,5) glikojen depo hastalığı (GDH) ve 3'üne (%3,9) A1AT eksikliği nedeni ile karaciğer biyopsisi yapıldı. Metabolik hastalık ön tanısı ile karaciğer biyopsi yapılan 15 (%20,5) hastada ise özel bir endikasyondan bahsedilmemiş ve nonspesifik metabolik hastalık ön tanısı ile biyopsi yapılmıştı.

##### 4.6.1.1. Wilson hastalığı

Wilson hastalığı (WH) tanısı ve diğer kronik karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısı için 50 hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Otuz (%60) hastaya WH tanısı konuldu, 20 (%40) hasta WH tanısı almadı, aminotransferaz yüksekliği ve/veya hepatomegali nedeni ile takibe alındı.

Wilson hastalığı tanısı alanların yaş ortalaması  $9,7 \pm 4,9$  yıldır, hastaların %13,3'ü 5 yaş altındaydı ve 14'ü (%46,7) kadın, 16'sı (%53,3) erkekti. Ortalama tanı yaşı WH olan grupta daha düşüktü ( $p:0,006$ ), cinsiyet açısından iki grup arasında fark yoktu ( $p:0,59$ ). Başvuru anında; WH tanısı alanların 9'u (%30) rastlantısal aminotransferaz yüksekliği ve 8 (%26,7) hasta sadece WH olan kardeş öyküsü ile, 2 (%6,7) hasta okul ders başarısında azalma, 6 (%20) hasta karın ağrısı, 3'ü (%10) bulantı-kusma,

1'er (%3,3) hasta burun kanaması ve sarılık şikayeti ile başvurdu. WH tanısı alan 17 (%56,7) hasta başvuru anında asemptomatikti. Fizik muayenede; WH tanısı alan 8 (%26,7) hastada hepatomegali, 5'inde (%16,7) splenomegali vardı, KF halkası sadece 1 hastada saptandı. Laboratuvar parametrelerine bakıldığında; AST ve ALT değerleri WH tanısı alanlarda daha yüksek saptanırken (sırasıyla;  $p<0,001$ ,  $p:0,001$ ), WH olmayanlarda AST/ALT oranı, T.Bil ve D.Bil değerleri daha yüksekti (sırasıyla;  $p:0,01$ ,  $p:0,022$ ,  $p:0,042$ ). USG ile incelemede grade 1 hepatik steatoz; WH olanlarda WH olmayan gruba göre daha sık görülmüştü ( $p:0,043$ ). WH ön tanısı ile karaciğer biyopsisi yapılan bütün hastaların serüloplazmin değeri düşüktü, ancak wilson olmayan grupta alt sınıra (20 mg/dl) yakın değerler daha sık görülürken, WH tanısı alanlarda serüloplazmin değerleri belirgin düşüktü ( $p:0,021$ ). WH tanısı alanlarda, 24 saatlik idrar bakır atılımı wilson hastalığı olmayan gruba göre çok yüksekti ( $p:<0,001$ ). Penisilamin yükleme testi için iki grup arasında istatistiksel olarak zayıf fark vardı ( $p:0,049$ ). Histopatolojide; WH olanlarda inflamasyon, hidropik dejenerasyon, makroveziküler yağlanma WH olmayan gruba göre daha fazla görüldü (sırasıyla;  $p:0,004$ ,  $p:0,015$ ,  $p:0,023$ ). Rodamin boyanma WH olan 16 (%53,3) hastada pozitif, WH olmayan grupta ise 19 (%95) hastada rodamin ile boyanma yoktu, rodamin pozitif boyanma için iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p:0,001$ ). Bunun yanı sıra WH tanısı alan hastalarda karaciğer kuru doku bakır düzeyi ile rodamin pozitif boyanma arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ( $p:0,76$ ). Karaciğer kuru doku bakır ağırlığı ortalaması WH tanısı alanlarda WH olmayan gruba göre oldukça yüksekti ( $p:<0,001$ ).

On iki hastanın ATP7B gen analiz sonucuna ulaşıldı, WH tanısı alan ve mutasyon bakılan 4 hastada ATP7B geninde mutasyon saptanırken, WH tanısı dışlanan hastalardan 8'ine genetik inceleme yapılmış ancak hiçbir hastada ATP7B geninde mutasyon saptanmamıştı.

Histopatolojide siroz saptanan sadece 1 tane wilson hastası vardı, KF halkası aynı zamanda sadece bu hastada mevcuttu, çekilen beyin MR'da bazal ganglionda sinyal artışı tespit edildi, fulminan karaciğer yetmezliğinde olan hastaya WH tanısı aldıktan iki ay sonra karaciğer nakli yapıldı. WH tanısı ile karaciğer nakli yapılma oranı 1:30 (%3,3) olarak saptandı. **Tablo 36**'da WH tanısı alan ve WH tanısı almayan hastaların

demografik, klinik, laboratuvar, USG ve histopatolojik bulguları karşılaştırılmalı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 36. WH tanısı alan ve WH tanısı almayan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme ve histopatolojik bulguları**

Parametre	WH tanısı alan (n:30)		WH tanısı almayan (n:20)		P
	Ort.±SS	Anormal Sonuç* n (%)	Ort.±SS	Anormal Sonuç* n (%)	
Cinsiyet (K/E)	14/16 (1:1.14)		7/13 (1:1.85)		0,59
Yaş (yıl)	9,7±4,9		12,9±3,6		<b>0,006</b>
AST (N:0-40 U/L)	121 (14-610)	19 (63,3)	22 (11-944)	3 (15)	<b>&lt;0,001</b>
ALT (N:0-40 U/L)	163 (9-557)	24 (80)	15 (9-985)	4 (20)	<b>0,001</b>
AST/ALT	0,9±0,57		1,27±0,52		<b>0,01</b>
Alb. (N:3,5-5g/dl)	4,5 (2,6-5,2)	0	4,6 (2,7-5,2)	0	0,438
T.Bil. (N:0-1,2 mg/dl)	0,44 (0,15-2,3)	3 (10)	1,08(0,22-2,7)	5 (25)	<b>0,022</b>
D.Bil. (N:0-0,3 mg/dl)	0,14(0,03-1,5)	2 (6,7)	0,21(0,1-1,83)	5 (25)	<b>0,042</b>
INR (N:0,85-1,15)	1,09±0,14	4 (13,3)	1,06±0,06	1 (5)	0,403
Serüloplazmin (N:20-40 mg/dl)	12,8±5,8	30 (100)	15,95±3,17	20 (100)	<b>0,021</b>
24 saatlik idrar bakır (N<100 mcg/gün)	173(18-1830) (n:18)	16 (88,9)	19,2 (6-251) (n:18)	2 (12,5)	<b>&lt;0,001</b>
D-penisilamin yüklemesi testi <sup>β</sup>	797,0±461,1 (n:7)	2 (28,5)	359,8±230,8 (n:10)	0	<b>0,049</b>
<b>USG bulguları</b>					
Hepatomegali		8 (26,7)		7 (35,0)	0,563
Splenomegali		5 (16,7)		3 (15,0)	0,531
Grade 1 hepatik steatoz		10 (33,3)		1 (5,0)	<b>0,043</b>
<b>Histopatolojik bulgular</b>					
- İnflamasyon		25 (83,3)		6 (30)	<b>0,004</b>
-Hidropik dejenerasyon		13 (43,3)		1 (5)	<b>0,015</b>
-Makroveziküler steatoz		17 (56,7)		3 (15)	<b>0,023</b>
-Fibroz genişleme		14 (46,7)		3 (15)	0,212
-Fibrozis		1 (3,3)		0	-
-Siroz		1 (3,3)		0	-
<b>Karaciğer kuru doku bakır ağırlığı(N &lt;50 mcg/g)</b>	90 (22,8-1131) (n:21)	21 (100)	9 (4,7-41) (n:17)	0	<b>&lt;0,001</b>
<b>Rodamin + boyanma</b>		16 (53,3)		1 (5)	<b>0,001</b>
<b>AT7B mutasyonu</b>	(n:4)	4 (%100)	(n:8)	0	-
<b>Karaciğer nakli</b>		1 (3,3)		0	-

\*Anormal sonuç; ALT, AST, T.Bil ve D.Bil, INR, 24 saatlik idrar bakır atılımı için referans aralığının üzerindeki; Alb., serüloplazmin için referans değerlerinin altındaki değerler olarak yorumlanmıştır.  
<sup>β</sup> D-penisilamin yüklemesi testi, 24 saatlik idrar bakır atılımı normal olan hastalara yapılmış ve idrar bakır atılımı için normal üst sınırın 5 kat ve üzeri değerleri anormal sonuç olarak yorumlanmıştır.  
-INR, serüloplazmin, D penisilamin yüklemesi testi, normal dağılıma uymaktadır, diğer laboratuvar parametreleri normal dağılıma uymadığı için median değer kullanılmıştır.

Wilson hastalığı tanısı alanlarda karaciğer kuru bakır ağırlığı düzeyi ile tanı yaşı ve diğer histopatolojik bulgular (inflamasyon, hidropik dejenerasyon, makroveziküler steatoz, fibröz genişleme) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla; p:0,48, p:0,9, p:0,8, p:0,2, p:0,8).

Wilson hastalığı ön tanısı ile karaciğer biyopsisi yapılan ve karaciğer kuru doku bakır ağırlığına ulaşılan 38 hastanın 29'unda (%76,3) karaciğer kuru doku bakır ağırlığı 100 mcg/g altında, 5'inde (%13,1) 100-250 mcg/g arasında, 4'ünde (%10,5) 250 mcg/g üzerinde idi. 38 hastanın kuru doku bakır ağırlığı ile rodamin boyanma arasında karşılaştırma yapıldı. Histopatolojik olarak karaciğer biyopsisinde rodamin ile pozitif boyanma (bakır birikimi) görülen 15 hastanın 3'ünde (%20) karaciğer kuru doku bakır ağırlığı 250 mcg/gr üzerinde, rodamin ile negatif boyanan 23 hastanın 1'inde (%4,3) hastanın kuru doku bakır ağırlığı 250 mcg/gr üzerinde idi. Sonuç olarak, rodamin boyanma ile karaciğer kuru doku bakır ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bağ bulunmadı (p:0,280) (**Tablo 37**).

**Tablo 37. Karaciğer kuru doku bakır ağırlığı ve rodamin boyanma karşılaştırması**

Parametreler	RodaminCu		Toplam n (%)	P
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)		
Karaciğer kuru doku bakır ağırlığı	≥250 mcg/g/doku	3 (20)	4 (10,5)	0,280
	<250 mcg/g/doku	12 (80)	22 (95,7)	
	<b>Toplam</b>	15 (100)	23 (100)	

#### 4.6.1.2. Glikojen depo hastalığı

Glikojen depo hastalığı (GDH) nedeni ile 8 hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı, hastaların 3'ü (%37,5) kadın, 5'i (%62,5) erkekti ve ortanca tanı yaşı 17,5 aydı (5-180 ay), hastaların %50'si 0-18 ay aralığında idi, 1 hasta 15 yaşında GDH tanısı almıştı. Başvuru şikayetleri 5 hastada (%63,5) karında şişlik, 2'sinde (%25) ateş, 1'inde (%12,5) nöbet olarak tespit edildi, fizik muayenede bütün hastalarda hepatomegali, 4 (%50) hastada splenomegali de vardı, hastaların hiçbirinde sarılık, asit yoktu. GDH tanısı alan hastalarda ALT, AST, laktat ortalama değerleri bütün hastalarda yüksekti, TG yüksekliği 7 (%97,5) hastada mevcuttu, derin açlık hipoglisemisi sadece 2 hastada tespit edilebilmişti (**Tablo 38**)

**Tablo 38. GDH nedeni ile biyopsi yapılan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, USG ve histopatolojik bulguları**

Parametre	Ort.±SS	Anormal Sonuç* n (%)
<b>Cinsiyet</b> (K/E)	3/5 (1:1.67)	
<b>Yaş</b> (ay)	17,5 (5-180)	
<b>AST</b> (N:0-40 U/L)	262,2±179,7	8 (100)
<b>ALT</b> (N:0-40 U/L)	228,8±218,2	8 (100)
<b>T.Bil</b> (N:0-1,2 mg/dl)	0,7±0,49	1 (12,5)
<b>D.Bil</b> (N:0-0,3 mg/dl)	0,34±0,43	1 (12,5)
<b>Glukoz</b> (N:70-110 mg/dl)	76,8±19,6	2(25)
<b>TG</b> (N:0-200 mg/dl)	379,3±215,1	7 (97,5)
<b>Ürik asit</b> (N:2,7-8 mg/dl)	4,81±1,14	0
<b>Laktat</b> (N:0,4-1,4 mmol/L)	3,3±1,05	8 (100)
<b>Alb.</b> (N:3,5-5 gr/dl)	4,09±0,25	0
<b>INR</b> (N:0,85-1,15)	1,02±0,76	1 (12,5)
<b>Amonyak</b> (N:19-87 µg/dl)	100±67,6	1 (12,5)
<b>CPK</b> (N:35-195 U/L)	375,4±494,5	4 (50)
<b>USG bulguları</b>		
-Hepatomegali		8 (100)
-Splenomegali		4 (50)
-Parankim kaba/granüler		4 (50)
<b>Histopataolojik bulgular</b>		
-İnflamasyon		5 (62,5)
-Fibröz genişleme		2 (25)
-Fibrozis		2 (25)
-Porto-portal köprüleşme		4 (50)
-Siroz		1 (12,5)
-Hepatositlerde glikojen birikimi		6 (75)
-PAS + boyanma		5 (62,5)
<b>Karaciğer nakli</b>		1 (12,5)

\*\*Anormal sonuç; AST, ALT, T.Bil, D. Bil, INR, TG, laktat, ürik asit, CPK, amonyak için referans aralığının üzerindeki, glukoz ve Alb. için referans aralığının altındaki değerler olarak yorumlanmıştır.

Glikojen depo hastalığı tanısı alan 4 hastanın genetik test sonuç bilgisine ulaşıldı. Buna göre 3 (%32,5) hasta GDH tip 3 ve 1 (%12,5) hasta GDH tip 4 idi, kalan 4 (%50) hastanın tiplendirmesi bilinmemektedir. GDH tip 4 tanısı alan hastaya 4 yaşında GDH şüphesi ile karaciğer biyopsisi yapılmış GDH ile uyumlu bulunmuştu, ancak hasta takiplerine düzenli gelmemişti, 15 yaşında tekrar hastaneye başvurduğunda karaciğer yetmezliği vardı, karaciğer biyopsisi sirotikti ve 12 ay sonra hastaya karaciğer nakli yapıldı. GDH nedeni karaciğer nakli yapılma oranı 1:8 (%12,5) saptandı.

#### 4.6.1.3. Nonspesifik metabolik hastalık

Metabolik hastalık ön tanısı ile biyopsi yapılan ancak spesifik endikasyon belirlenemeyen 15 hastanın 6'sı (%40) ateş, 3'ü (%20) karın ağrısı, 2'si (%13,3)

rastlantısal aminotransferaz yüksekliği, 1'er (%6,7) hasta sarılık, karın ağrısı, gastrointestinal kanama ve cilt döküntüsü nedeni ile başvurdu. Fizik muayenede; 12 (%80) hastada hepatomegali, 10'unda (%66,7) splenomegali vardı. Gastrointestinal kanama ile başvuran bir hastaya endoskopi yapıldı ve F3-4 özefagus varis ve portal hipertansiyon saptandı. Bütün hastaların göz muayeneleri normaldi, tandem MS-IOA testlerinde bir patoloji yoktu. Altı hastadan gönderilen lizozomal asit lipaz enzim seviyeleri normaldi. Nieman Pick ve Gaucher hastalığı nedeni ile enzim düzeyi bakılan dört hastanın sonucunun her iki hastalık için de negatif olduğu saptandı. İki hastada juvenil pompe ve duchenne muskuler distrofi için dış merkeze test gönderildi, sonuçlar normaldi.

Ateş, hepatosplenomegali, pansitopeni, akut faz reaktan ve ferritin yüksekliği olan bir hastada kemik iliği incelemesinde hemofagositozdan bahsedilmemiş ancak karaciğer biyopsisi histopatolojik incelemede; lenfoplazmositer ve histiyositlerden oluşan inflamasyon, panlobüler nekrozdan bahsedilmişti ve immunohistokimyasal boyamada CD3+, CD68+, MPO+ boyanmıştı, hastaya biyopsi sonucuna göre HLH tanısı konuldu ve biyopsiden üç yıl sonra karaciğer nakli yapıldı. Spesifik tanı konulamayan 14 hasta için çocuk metabolizma bilim dalında metabolik hastalık etyolojisi ve çocuk gastroenteroloji tarafından hepatosplenomegali ve/veya aminotransferaz yüksekliği nedeni ile takiplerine devam edildi.

Spesifik tanı konulamayan metabolik hastalığı ve GDH olan iki grup karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, hepatomegali ve splenomegali için fark bulunmadı. Ürik asit ve trigliserid yüksekliği GDH olanlarda daha fazlaydı (sırasıyla; p:0,026, p:0,024), ayrıca laktik asit yüksekliği GDH tanısı alan hastalarda diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p:<0,001). Diğer laboratuvar parametreleri için her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. GDH olanların karaciğer biyopsisinde, PAS (+) boyanma diğer gruba göre daha fazla görüldü (p:0,01), bununla birlikte hepatositlerde glikojen birikimi GDH olanlarda diğer gruba göre yüksekti, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,001) (**Tablo 39**).

**Tablo 39. GDH tanısı alan ve nonspesifik metabolik hastalık tanısı olan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme ve USG bulguları**

Parametreler	GDH tanısı alan (n:8)		Nonspesifik metabolik hastalık (n:14)		p
	Ort.±SS	Anormal Sonuç* n (%)	Ort.±SS	Anormal Sonuç* n (%)	
<b>Cinsiyet</b> (K/E)	3/5 (1:1.7)		6/8 (1:1.3)		
<b>Yaş</b> (ay)	17,5 (5-180)		23 (8-216)		0,322
<b>AST</b> (N:0-40 U/L)	218 (82-576)	8 (100)	132(17-805)	11 (78,5)	0,219
<b>ALT</b> (N:0-40 U/L)	170 (47-179)	8 (100)	108(11-1125)	11 (78,5)	0,375
<b>CPK</b> (N:35-195 U/L)	204 (53-1541)	4 (50)	38 (41-241)	1 (7,1)	0,116
<b>T.Bil</b> (N:0-1,2 mg/dl)	0,7±0,49	1 (12,5)	0,93±1,52	1 (7,1)	0,638
<b>D.Bil</b> (N:0-0,3 mg/dl)	0,34±0,43	1 (12,5)	0,55±1,29	1 (7,1)	0,567
<b>Glukoz</b> (N:70-110 mg/dl)	79 (43-100)	2 (25)	85,5 (76-111)	0	0,219
<b>TG</b> (N:0-200 mg/dl)	379,3±215,1	7 (97,5)	173,4±122,7	4 (28,5)	<b>0,024</b>
<b>Ürik asit</b> (N:2,7-8 mg/dl)	5,2 (3,0-6,4)	0	3,8 (2,0-4,9)	0	<b>0,026</b>
<b>Laktat</b> (N:0,4-1,4 mmol/L)	3,3±1,05	8 (100)	1,42±0,91	2 (14,2)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Alb.</b> (N:3,5-5 gr/dl)	4,09±0,25	0	4,3±0,45	0	0,145
<b>INR</b> (N:0,85-1,15 )	1,02±0,76	1 (12,5)	1,13±0,85	4 (28,5)	0,160
<b>Amonyak</b> (N:19-87 µg/dl)	100±67,6	1 (12,5)	75,5±24,02	2 (14,2)	0,419
<b>USG bulguları</b> -Hepatomegali -Splenomegali -Parankim kaba/granüler		8 (100) 4 (50) 4 (50)		12 (85,7) 7 (50) 2 (14,2)	1,0 1,0 0,07
<b>Histopatolojik bulgular</b> -İnflamasyon -Fibröz genişleme -Porto-portal köprüleşme -Fibrozis -Siroz -PAS + boyanma -Hepatositlerde glikojen birikimi		5 (62,5) 2 (25) 4 (50) 2 (25) 1 (12,5) 5 (62,5) 6 (75)		9 (64,3) 3 (21,4) 4 (28,6) 2 (14,2) 0 0 1 (7,1)	1,0 1,0 0,38 0,6 1,0 <b>0,01</b> <b>0,001</b>
<p>**Anormal sonuç; AST, ALT, T.Bil, D. Bil, INR, TG, laktat, ürik asit, CPK, amonyak için referans aralığının üzerindeki, glukoz ve Alb. için referans aralığının altındaki değerler olarak yorumlanmıştır. -AST, ALT, glukoz, CPK, Ürik asit normal dağılıma uymadığı için median değer kullanılmıştır.</p>					

#### 4.6.1.4. Alfa 1 antitripsin eksikliği

Metabolik/genetik hastalık ön tanısı ile biyopsi yapılan ve A1AT eksikliği tanısı alan 3 hastanın tamamı 18 ay-12 yaş aralığında ve erkekti, bütün hastalar transaminaz yüksekliği nedeni ile başvurdu, sadece 1 hastada hepatomegali vardı. Hastaların ortalama A1AT değeri  $47\pm 25,94$  idi. Hastaların histopatolojik bulguları **Tablo 40** 'da sunulmuştur. Hastalara A1AT genotip değerlendirmesi yapıldığında, 2 (%66,7) hastada PiZZ, 1 (%33,3) hastada PiMZ mutasyonu saptanmıştır.

**Tablo 40. A1AT eksikliği tanısı alan hastaların histopatolojik bulguları**

Bulgular	(n:3)	n (%)
İnflamasyon		2 (66,7)
Fibrozis		3 (100)
Duktular reaksiyon		2 (66,7)
Periportal steatoz		2 (66,7)
PAS pozitif granüler ve globüler boyanma		2 (66,7)

Alfa 1 antitripsin eksikliği için patognomonik bir histopatolojik bulgu olan PAS (+) globüler boyanma 3 hastanın ikisinde görüldü, PAS (+) granül saptanmayan hastanın genetik değerlendirmesinde PiMZ mutasyonu saptandı.

#### 4.6.2. Neonatal kolestatik hepatit

Neonatal kolestatik hepatit nedeniyle başvuran 53 hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı, 25'i (%47,2) kız, 28'i (%52,8) erkek ve başvuru yaş ortalaması  $4,0\pm 3,9$  ay idi. Başvuru şikayetlerine bakıldığında; 50 (%94,3) hasta sarılık, 2'si (%3,8) kaşıntı, 1'i (%1,9) karında şişlik ile başvurdu. Neonatal kolestatik hepatit nedeniyle başvuran hastalarda ayırıcı tanıya yönelik tetkikler yapıldıktan sonra karaciğer biyopsisi kararı verilmiştir (**Tablo 41**).

**Tablo 41. Neonatal kolestaz nedeniyle biyopsi yapılan hastaların demografik, klinik, laboratuvar bulguları**

Parametre (n:53)	Ort.±SS	Anormal sonuç* n (%)
<b>Cinsiyet</b> (K/E)	25/28 (1:1,12)	
<b>Yaş</b> (ay)	4,0±3,9	
<b>AST</b> (N:8-46 U/L)	704,5±1638,1	47 (88,6)
<b>ALT</b> (N:0-60 U/L)	293,8±397,6	44 (83,0)
<b>T.Bil</b> (N:0,1-1,5 mg/dl)	6,06±4,5	47 (88,6)+
<b>D.Bil</b> (N:0-0,4 mg/dl)	5,0±3,94	47 (88,6)+
<b>GGT</b> (N:5-35 U/L)	273,9±328,5	42 (79,2)
<b>INR</b> (N:0,85-1,15)	1,07±0,16	10 (18,8)
<b>Alb.</b> (N:3,5-5 gr/dl)	3,78±0,57	8 (15,1)
<b>AFP<sup>β</sup></b> (n:44)	31.787±73.852	0
<b>Amonyak</b> (N:19-87µg/dl) (n:22)	97,91±27,12	6 (27,2)
<b>TSH</b> (N:0,7-11 µIU/ml)	3,77±2,77	0
<b>sT4</b> (N:0,89-2,2 ng/dl)	1,58±0,6	2 (3,8)
<b>A1AT</b> (N:90-200 mg/dl)	142,3±41,2	2 (3,8)
<b>Viral seroloji<sup>γ</sup></b>		
-CMV pozitif		7 (13,2)
<b>Ter testi</b> (N:0-30 mmol/L) (n:14)		2 (14,2)
<b>İdrar redüktan madde</b> (n:50)		11 (22,0)
<b>GALT aktivite</b> (n:3)		0
<b>Gaita yağ hazmı</b> (n:14)		1 (7,1)
<b>Tandem MS-İOA<sup>γ</sup></b> (n:9)		0
<b>Fizik Muayene</b>		
-İkter		50 (94,3)
-Akolik gayta		20 (37,7)
-Hepatomegali		22 (41,5)
-Splenomegali		14 (26,4)
-Asit		1 (1,9)
-Posterior embryotokson		2 (3,8)
*Anormal sonuç; AST,ALT, GGT, T.Bil, D.Bil, INR, amonyak, TSH, ter testi, idrar redüktan madde için referans aralığının üzerindeki değerler ve Alb., sT3, sT4 için referans değerleri altındaki değerler olarak yorumlanmıştır.		
<sup>β</sup> Viral markerlarda CMV Ig M pozitifliği dışında pozitif değer saptanmadığından diğer TORCH grubu etkenleri özellikle belirtilmemiştir.		
<sup>γ</sup> Normal aralık aya göre değişkenlik göstermektedir.		

Neonatal kolestaz etyolojisi nedeni ile tetkik edilen ve biyopsi yapılan 53 hastadan 21'i (%39,6) biliyer atrezi, 15'i (%28,3) idiyopatik neonatal hepatit, 8'i (%15,1) PFIC, 2'ser (%3,8) hasta A1AT eksikliği ve tirozinemi, 1'er (%1,9) hasta kistik fibrozis, Alagille sendromu, Caroli hastalığı, Nieman Pick ve gestasyonel alloimmun karaciğer hastalığı (neonatal hematokromatozis) tanısı almıştır (**Tablo 42**).

**Tablo 42. Neonatal kolestaz etyolojisi için biyopsi yapılan hastaların tanıları**

Bulgular	(n:53)	n (%)
Biliyer atrezi		16 (30,1)
Biliyer atrezi mükerrer biyopsi		5 (9,5)
İdiyopatik neonatal hepatit		15 (28,3)
PFIC		8 (15,1)
Tirozinemi		2 (3,8)
A1AT eksikliği		2 (3,8)
Caroli hastalığı		1 (1,9)
Kistik fibrozis		1 (1,9)
Nieman Pick		1 (1,9)
Alagille sendromu		1 (1,9)
Neonatal hemokromatozis		1 (1,9)

Neonatal kolestaz endikasyonu ile yapılan ve biliyer atrezi (BA) tanısı alan biyopsi sayısı 21 idi. Üç hastaya 2 kez, bir hastaya ise 3 kez tekrarlayan biyopsi uygulandı. Tekrarlayan biyopsi işlemi uygulanan hastalarda ilk biyopsi USG eşliğinde yapıldı, patoloji sonucu BA ile uyumlu gelmesi üzerine 2. biyopsi işlemi kasai operasyonu sırasında uygulandı. Üç kez biyopsi uygulanan hasta değerlendirildiğinde; birinci biyopsi USG eşliğinde yapılmış, patoloji sonucu ekstrahepatik biliyer atrezi ile uyumlu gelmiş, hastanın intraoperatif kolanjiogramında safra kesesi ve yolları doğal görünümde olması nedeni ile kasai gerçekleştirilmemiş, ikinci biyopsi gönderilmiş histopatolojisi kolestatik ve fibrotik karaciğer olarak değerlendirilmesi üzerine hastaya kasai operasyonu gerçekleştirilmişti ve operasyon esnasında üçüncü biyopsi uygulanmıştı ve sonucu BA ile uyumlu gelmişti, sonuç olarak 16 hasta BA tanısı aldı. BA tanısı alan 16 hastadan 2'sinde (%12,5) USG'de safra kesesi görülmüştü ancak intraoperatif kolanjiyogramda bu iki hastanın safra yollarına kontrast geçişi yoktu, histopatolojisi BA ile uyumlu bulunmuştu. **Tablo 43**'te BA tanısı alan 16 hastanın klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguları sunulmuştur, mükerrer biyopsiler tabloya dahil edilmemiştir. BA'de safra kanal proliferasyonu (%68,8), kanaliküler kolestaz (%68,8) en sık saptanan histopatolojik bulgulardı.

**Tablo 43. Biliyer atrezi tanısı alan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme ve histopatolojik bulguları**

Bulgular	(n:16)	Ort±SS	Anormal sonuçlar* (n) (%)
Cinsiyet	(E/K)	6/10 (1:1.67)	
Yaş	(ay)	2,2±1,1	
AST	(N:8-46 U/L)	1431±2107	16 (100)
ALT	(N:0-60 U/L)	447,8±599,7	14 (87,5)
T.Bil	(N:0,1-1,5 mg/dl)	8,96±3,99	16 (100)
D.Bil	(N:0-0,4 mg/dl)	7,60±3,51	16 (100)
GGT	(N:5-35 U/L)	529,6±397,6	15 (93,7)
INR	(N:0,85-1,15)	1,13±0,24	4 (25,0)
Alb.	(N:3,5-5 gr/dl)	3,43±0,55	5 (31,3)
<b>Akolik gayta</b>			14 (87,5)
<b>USG bulguları</b>			
Hepatomegali			4 (25)
Splenomegali			3 (18,7)
Safra kesesi yokluğu			14 (87,5)
<b>İntraoperatif kolanjiyogram</b>			15 (93,8)
<b>Histopatolojik bulgular</b>			
İnflamasyon			6 (37,5)
Kanaliküler kolestaz			11 (68,8)
Safra kanal proliferasyonu			11 (68,8)
Duktular reaksiyon			7 (43,8)
Portal fibrozis			4 (25,0)
<b>Karaciğer nakli</b>			6 (37,5)
*Anormal sonuç; AST, ALT, T.Bil, D.Bil, GGT, INR, amonyak için referans aralığı üzerindeki değerler, Alb. için referans aralığı altındaki değerler olarak yorumlanmıştır.			

Biliyer atrezi tanısı alan 16 hastanın 6'sına (%37,5) karaciğer nakli yapıldı. Biyopsiden sonra nakile kadar geçen süre ortalama 18,5±14,4 ay idi. Biliyer atrezi tanısı alan ve karaciğer nakli yapılan 6 hastadan 2'si (%33,3) lenfoma tanısı almıştı. BA tanısı alan ve karaciğer nakli yapılan hastalarda exitus olan yoktu. Bununla birlikte, BA tanısı alan 16 hastadan 2'si karaciğer transplantasyonu yapılacak bir merkeze yönlendirilmiş, transplantasyon yapılamadan exitus olduğu öğrenilmişti. BA tanısı alan ve exitus olan diğer hastalara bakıldığında; bir hasta trizomi 18 idi, genel durumu kötü, solunum desteği almaktaydı, kasai operasyonu sonrası postop 2. günde exitus olmuştu. Bir diğer hasta kasai operasyonu sonrası extübe edilememesi nedeni ile yoğun bakıma yatırılmış, takibinde ventilatör ilişkili pnömoni gelişmiş ve operasyondan 1 ay sonra exitus olmuştu. Bir başka hastada ise situs inversus mevcuttu, operasyon sonrasında yoğun bakımda takip edilmekte iken sepsis nedeni ile postop 4. günde exitus oldu. BA tanısı alan 16 hastadan 5'inde (%31,2) ölüm gerçekleşmişti.

Neonatal kolestaz endikasyonu ile biyopsi yapılan 53 hastadan 15'inde (%28,3) etyolojik bir neden bulunamadı ve idiyopatik neonatal hepatit (İNH) tanısı aldı. İNH tanısı alan 15 hastadan 1'inde USG ile safra yolları görülmedi, ancak intraoperatif kolanjiyogramda safra kesesi ve yolları normaldi, histopatolojisi neonatal hepatit ile uyumlu idi.

Biliyer atrezi ve İNH olan hastalar karşılaştırıldığında; her iki grup arasında yaş, cinsiyet, hepatomegali, splenomegali açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Akolik gayta BA tanısı alanlarda İNH tanısı alanlara göre belirgin yüksekti (p:0,001), benzer şekilde T.Bil ve D.Bil ort. değerleri BA tanısı alan grupta daha yüksek bulundu (her ikisi için; p:0,03), ayrıca GGT yüksekliği ile BA tanısı arasında pozitif korelasyon saptandı (p:0,001). Safra kesesinin görülmemesi BA olan grupta İNH olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0,001). Histopatolojide; safra kanal proliferasyonu BA'de İNH olan gruba göre daha yüksek bulundu (p:0,006), dev hücreli hepatit İNH grubunda daha sık saptandı (p:0,02). İNH ve BA tanısı alan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme ve histomorfolojik bulguları karşılaştırılmalı olarak **Tablo 44** 'te gösterilmiştir.

**Tablo 44. İNH ve BA tanısı alan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme ve histomorfolojik bulguları**

Bulgular	Biliyer Atrezi (n:16)		İdiyopatik neonatal hepatit (n:15)		P
	Ort±SS	Anormal sonuç* (n) (%)	Ort±SS	Anormal sonuç* (n) (%)	
Cinsiyet (E/K)	7/12 (1:1.7)		10/5 (2:1)		0,156
Yaş ort. (ay)	2,2±1,1		2,9±2,1		0,206
Akolik gayta	<b>BA için Duyarlılık:%87,5 Özgüllük :%80</b>	14 (87,5)		3 (20)	<b>0,001</b>
AST (N:8-46 U/L)	478 (42-6231)	16 (100)	219 (31-1518)	14 (93,3)	0,105
ALT (N:0-60 U/L)	203 (16-2333)	14 (87,5)	142 (15-424)	11 (73,3)	0,236
T.Bil (N:0,1-1,5 mg/dl)	7,82 (4,2-20,3)	16 (100)	4,69 (0,13-17,3)	12 (80)	<b>0,030</b>
D.Bil (N:0-0,4 mg/dl)	7,0 (3,64-18,1)	16 (100)	4,19 (0,06-14,8)	12 (80)	<b>0,030</b>
GGT (N:5-35 U/L)	482 (30-1510)	15 (93,7)	75 (15-753)	13 (86,7)	<b>0,001</b>
INR (N:0,85-1,15)	1,13±0,24	4 (25,0)	1,07±0,12	3 (20)	0,646
Alb. (N:3,5-5g/dl)	3,43±0,55	5 (31,3)	3,77±0,57	5 (33,3)	0,112
<b>USG bulguları</b> Hepatomegali Splenomegali Safra kesesi yok	<b>BA için Duyarlılık:%87,5 Özgüllük :%93,3</b>	4 (25) 3 (18,7) 14 (87,5)		6 (40) 4 (26,6) 1 (6,7)	0,372 0,252 <b>&lt;0,001</b>
<b>İntraoperatif kolanjiyogram</b>	<b>BA için Duyarlılık:%93,8 Özgüllük :%100</b>	15 (93,8)		0 (n:1)	
<b>Histopatolojik bulgular</b> İnflamasyon Kanaliküler kolestaz SK proliferasyonu Duktular reaksiyon Portal fibrozis Dev hücreli hepatit		6 (37,5) 11 (68,8) 11 (68,8) 7 (43,8) 4 (25,0) 4 (25)		5 (33,3) 7 (46,7) 2 (13,3) 7 (46,7) 2 (13,3) 11 (73,3)	0,879 0,378 <b>0,006</b> 1,0 0,124 <b>0,02</b>
<b>Karaciğer nakli</b>		6 (37,5)		0	

\*Anormal sonuç; AST, ALT, T.Bil, D.Bil, GGT, INR için referans aralığı üzerindeki değerler, Alb. için referans aralığı altındaki değerler olarak yorumlanmıştır.  
-Albumin, INR, normal dağılıma uymakta, diğer laboratuvar parametreleri normal dağılıma uymadığından median değer kullanılmıştır.

İNH tanısı alan ve exitus olan hastalara bakıldığında; 1 hasta ileus nedeni ile opere edildi, hasta postop 14. günde sepsis nedeni ile exitus olmuştu, bir diğer hasta hipoksik iskemik ensefalopati nedeni ile takip edilmekteydi, sepsis ve çoklu organ yetmezliği sonucu exitus olmuştu. Diğer 2 hasta takiplerine devam etmemişti, e-nabız sisteminden exitus olduğu öğrenildi, ölüm nedeni ve ölüm tarih bilgisine

ulaşılamadı. Toplamda İNH tanısı alan 15 hastadan 4'ü exitus oldu ve ölüm oranı %26,6 idi.

Neonatal kolestatik hepatit tablosu ile başvuran 53 hastanın 8'i (%15,1) progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC) tanısı aldı, hastaların yaş ortalaması  $9,8\pm 5,2$  ay idi ve 1'i (%12,5) kız, 7'si (%87,5) erkekti. PFIC tanısı alan hastaların hiçbirinde akolik gayta yoktu, hastaların tamamı sarılık ve 2'si (%25) kaşıntı şikayeti ile başvurdu. Histopatolojide bütün hastalarda kanaliküler kolestaz vardı, safra kanal proliferasyonu (%62,5), inflamasyon (%87,5) sık görülen bulgulardı, portal fibrozis 3 (%37,5) hastada görülmüştü.

PFIC tanısı alan sekiz hastadan 5'inin genetik tiplendirmesine ulaşıldı, 3 (%60) hasta PFIC tip 2, 1'er (%20) hasta PFIC tip 1 ve tip 3 idi. Hastaların biyopsi sonrası tedavilerine bakıldığında; 3'üne (%37,5) biliyer diversiyon, 4'üne (%50) karaciğer nakli yapıldı, 1 hasta takiplerine gelmediğinden tedavi ve prognoz hakkında bilgi edinilemedi. Karaciğer nakli yapılan 4 hastadan 3'ü (%75) PFIC tip 2 ve 1'i (%25) PFIC tip 1 idi. PFIC tip 1 tanısı alan hastaya biyopsiden 6 ay sonra biliyer diversiyon ve 18 ay sonra karaciğer nakli yapıldı. Nakil yapılma zamanı değerlendirildiğinde; tanı aldıktan sonra nakile kadar geçen süre ortalama  $10,5\pm 7,1$  ay idi. Biliyer diversiyon yapılan hastalardan biri beş ay sonra B cell ALL tanısı aldı, 24 ay sonra multiorgan yetmezliğinden ex oldu. PFIC tanısı alan hastalarda ölüm oranı %12,5 idi

**(Tablo 45)**

**Tablo 45. PFIC tanısı alan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, USG ve histopatolojik bulguları**

<b>Bulgular (n:8)</b>	<b>Ort±SS</b>	<b>Anormal sonuç* (n) (%)</b>
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	7/1	
<b>Yaş (ay)</b>	9,8±5,2	
<b>Akolik gaita</b>		0
<b>AST (N:8-46 U/L)</b>	364,1±274,6	7 (87,5)
<b>ALT (N:0-60 U/L)</b>	428,0±436,2	6 (75)
<b>T.Bil (N:0,1-1,5 mg/dl)</b>	5,13±3,87	8 (100)
<b>D.Bil (N:0-0,4 mg/dl)</b>	4,03±2,74	8 (100)
<b>GGT (N:5-35 U/L)</b>	31 (9-249)	2 (25)
<b>INR (N:0,85-1,15 INR)</b>	1,01±0,13	1 (12,5)
<b>Alb. (N:3,5-5 gr/dl)</b>	4,25±0,17	0
<b>-CMV IgM pozitif</b>		1 (12,5)
<b>USG bulguları</b> Hepatomegali Hepatosplenomegali Parankim kaba ve granüler		5 (67,5) 2 (25) 3 (37,5)
<b>Histopatolojik bulgular</b> İnflamasyon Kanaliküler kolestaz Safra kanal proliferasyonu Duktular reaksiyon Portal fibrozis Dev hepatosit		7 (87,5) 8 (100) 5 (62,5) 1 (12,5) 3 (37,5) 2 (25)
<b>Tiplendirme</b> PFIC 1 PFIC 2 PFIC 3 Bilinmeyen		1 (12,5) 4 (50) 1 (12,5) 2 (25)
<b>Biliyer diversiyon</b>		3 (37,5)
<b>Karaciğer nakli</b>		4 (50)

\*Anormal sonuç; AST, ALT, T.Bil, D.Bil, GGT, INR için referans aralığı üzerindeki değerler, Alb. için referans aralığı altındaki değerler olarak yorumlanmıştır.

Neonatal kolestaz nedeni ile biyopsi yapılan 53 hastadan 2'sine A1AT eksikliği tanısı konuldu; her iki hasta sarılık şikayeti ile başvurdu, A1AT ortalaması 55 idi, histopatolojisinde her ikisinde de A1AT ile immunohistokimyasal boyama pozitif idi.

Tirozinemi tanısı alan iki hasta değerlendirildiğinde; sarılık ve hepatomegali her iki hastada ortak semptomdu, idrar reduktan madde negatifti, metabolik testler neticesinde tirozinemi tanısı konuldu ve fibrozis, siroz açısından karaciğer biyopsisi yapıldı ancak ek patoloji tespit edilmedi.

Caroli hastalığı teşhisi konulan 1 hastanın USG'sinde karaciğerde kistik oluşum mevcuttu, histopatolojisinde inflamasyon, safra kanal proliferasyon ve fibröz bant vardı.

Alagille sendromu tanısı konulan bir hasta 10 aylık, erkek cinsiyette idi, hastada hepatosplenomegali, posterior embriyotokson, mitral yetmezlik ve atrial septal defekt vardı, histopatolojisinde kolestaz, safra kanal azlığı tespit edildi.

Nieman Pick tip C teşhisi alan 1 hasta; hepatomegalisi ve kriotropozidaz yüksekliği vardı; karaciğer biyopsisi histopatolojik değerlendirmede inflamasyon, safra kanal proliferasyon, fibrozis saptandı. Hastaya NPC1 geninde homozigot mutasyon saptanması üzerine Nieman Pick tip C tanısı konuldu.

Kistik fibrozis tanısı alan 1 hastada topuk kanı taramasında kistik fibrozis testinde bozukluk vardı, hastanın ter testi sonucu 25 mmol/l idi, hastanın 3 gayta testinde de gayta yağ hazmı bozuktu, histopatolojisinde inflamasyon, dev hepatosit, nekroz vardı. Genetik incelemede CTFR geninde V470M homozigot mutasyon saptanması üzerine hastaya kistik fibrozis tanısı konuldu.

Neonatal hemokromatozis tanısı alan bir hastada, hepatomegali vardı, karaciğer parankim kaba/granülerdi, histopatolojide; inflamasyon, kolestaz, fibrozis, duktular reaksiyon, demir birikimi görüldü, hasta takiplerine gelmediğinden prognozu hakkında bilgi edinilemedi.

#### **4.6.3. Otoimmün hepatit**

Otoimmün hepatit (OİH) ön tanısı ile biyopsi yapılan 50 hastadan 30'u (%60) OİH tanısı alırken, 20 (%40) hastada OİH tanısı dışlanmıştır. Daha önceden OİH tanısı olan iki hastada tedavi kesilme kararı için biyopsi yapıldı ve biyopsi sonucuna göre tedavi kesilme kararı verildi, bu iki hasta otoimmün hepatit endikasyonu ile biyopsi yapılan hasta grubuna dahil edilmemiştir. OİH ön tanısı ile biyopsi yapılan hastaların otoantikor (ANA, AMA, ASMA, anti-LKM) sayı ve yüzdeleri **Tablo 46'**da gösterilmektedir. Hastalarda en sık ASMA pozitifliği; 25 (%50) hastada saptandı. Ortalama IgG değeri 16,73±9,23 idi.

**Tablo 46. OİH ön tanısı ile biyopsi yapılan hastaların otoantikör değerleri**

<b>Bulgu</b>	<b>(n:50)</b>	<b>n (%)</b>	<b>Bulgu</b>	<b>n (%)</b>
<b>ANA</b>			<b>AMA</b>	
Negatif		18 (36)	Negatif	48 (96)
+ pozitif		20 (40)	+ pozitif	0
++ pozitif		9 (18)	++ pozitif	1 (2)
+++ pozitif		3 (16)	+++ pozitif	1 (2)
<b>ASMA</b>			<b>Anti-LKM</b>	
Negatif		25 (50)	Negatif	46 (92)
+ pozitif		5 (10)	+ pozitif	2 (4)
++ pozitif		8 (16)	++ pozitif	0
+++ pozitif		12 (24)	+++ pozitif	2 (4)

Otoimmün hepatit endikasyonu ile biyopsi yapılan 50 hastadan 2'sine mükerrer biyopsi yapılmış olup ilk biyopside nonspesifik bulgulardan bahsedilmiş ancak klinik şüphe üzerine biyopsi tekrarlanmış ve 2. biyopsi sonucuna göre iki hasta otoimmün hepatit tanısı almıştır. Tanısal değeri olmayan bu iki mükerrer biyopsi OİH tanısı dışlanan hasta grubundan çıkarıldı. Otuz (%60) hastada biyopsi bulguları OİH ile uyumlu bulundu ve klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgular ile OİH tanısı olarak tedavi başlandı, 18 (%36) hastada OİH tanısı dışlandı. OİH tanısı alan hastaların 16'sı (%53,3) aminotransferaz yüksekliği, 6'sı (%20) sarılık, 3'ü (%10) karın ağrısı, 2'si (%6,7) bulantı-kusma, 1'er (%3,3) hasta karında şişlik, ateş, obezite nedeni ile hastaneye başvurdu. OİH tanısı alan ve OİH tanısı dışlanan iki grup arasında yaş, cinsiyet, fizik muayene bulguları (hepatomegali, splenomegali) açısından fark yoktu. Direkt bilirubin ort. değeri OİH tanısı alanlarda daha yüksekti (p:0,029). OİH tanısı alanlarda IgG ort. değeri OİH tanısı dışlanana göre daha yüksek tespit edildi (p:0,024). Diğer otoantikör pozitifliği her iki grupta benzer sıklıkta görülürken, ANA pozitifliği OİH tanısı alanlarda daha fazla saptandı (p:0,021). Histopatolojide; OİH tanısı alanlarda arayüz hepatit, fibröz genişleme, porto-portal köprüleşme, fibrozis, psödorozet daha sık görüldü (sırasıyla; p:0,006, p:0,016, p:0,044, p:0,037, p:0,033). Lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu OİH tanısı alanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0,001).

Otoimmün hepatit endikasyonu ile biyopsi yapılan ve OİH tanısı dışlanan 18 hastadan 3'üne non alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı konuldu, 2 hasta toksik hepatit tanısı aldı. Toksik hepatit tanısı alan iki hastanın histopatolojisinde zon 3

hasarı ortak bulgu idi. OİH tanısı dışlanan ve aynı zamanda ASMA pozitifliği saptanan diğer 12 hastada ASMA pozitifliği takiplerinde negatifleşti. OİH tanısı dışlanan ve histopatolojide OİH ile uyumlu bulgular saptanan 6 hasta otoimmün hepatit skoru düşük olması nedeni ile OİH kabul edilmedi. OİH tanısı dışlanan bir hasta lenfoma ön tanısı ile de tetkik edilmekte idi, biyopsiden iki ay sonra ani gelişen solunum sıkıntısı nedeni ile ex oldu. **Tablo 47'**de OİH tanısı alan ve OİH tanısı dışlanan hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguları karşılaştırılmalı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 47. OİH tanısı alan ve OİH tanısı dışlanan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, USG ve histopatolojik bulguları**

Parametreler	OİH tanısı alan (n:30)		OİH tanısı dışlanan (n:18)		P
	Ort.±SS	Anormal sonuç n (%)	Ort.±SS	Anormal sonuç n (%)	
Yaş (yıl)	10,3±5,3		10,6±6,4		0,84
Cinsiyet E/K	14/16 (1:1,14)		12/6 (2:1)		0,254
AST (N:0-40 U/L)	156,5(13-1500)	28 (93,3)	80 (15-2584)	13 (72,2)	0,055
ALT (N:0-40 U/L)	262,5(11-1740)	28 (93,3)	135 (17-2400)	16 (88,9)	0,180
T.Bil (N:0-1,2 mg/dl)	0,95(0,15-10,4)	7 (23,3)	0,47 (0,15-7,99)	2 (11,1)	0,117
D.Bil (N:0-0,3 mg/dl)	0,35(0,05-8,96)	10 (33,3)	0,19 (0,03-6,34)	1 (5,6)	<b>0,029</b>
T.protein (N:6-8,5gr/dl)	7,30±0,59	0	6,93±0,85	0	0,201
Alb. (N:3,5-5 gr/dl)	4,50±0,56	3 (10)	4,20±0,49	0	0,819
INR (N:0,85-1,15)	1,12±0,19	3 (10)	1,10±0,19	3 (16,7)	0,090
IgG <sup>B</sup> (N:7-16 gr/dl)	17,6 (7,5-39,1)		11,65 (6,8-49,5)		<b>0,024</b>
<b>Otoantikolarlar</b>					
-ANA		23 (76,7)		17 (94,4)	<b>0,021</b>
-ASMA		12 (40,0)		12 (66,7)	0,136
-AMA		2 (6,7)		0	0,521
-Anti-LKM		3 (10)		1 (5,6)	1,0
<b>USG bulguları</b>					
-Hepatomegali		11 (36,7)		11 (61,1)	0,323
-Splenomegali		9 (30,0)		6 (33,3)	1,0
-Grade 1 steatoz		9 (30,0)		1 (5,6)	0,071
<b>Histopatolojik bulgular</b>					
-Lenfoplazmositer infiltr.		27 (90,0)		1 (5,6)	<b>&lt;0,001</b>
-Makroveziküler steatoz		4 (13,3)		5 (27,8)	0,454
-Fibroz genişleme		14 (46,6)		3 (16,7)	<b>0,044</b>
-Portoportall köprüleşme		11 (36,7)		1 (5,6)	<b>0,016</b>
-Fibrozis		9 (30,0)		1 (5,6)	<b>0,037</b>
-Nekroz		9 (30,0)		3 (16,7)	0,317
-Zon 3 hasarı		0		2 (11,1)	0,155
-Arayüz hepatit		22 (73,3)		6 (33,3)	<b>0,006</b>
-Psödorozet		7 (2,3)		0	<b>0,033</b>

\*Anormal sonuç; AST, ALT, T.Bil, D.Bil, INR, T.protein için referans aralığı üzerindeki değerler, Alb. için referans aralığı altındaki değerler olarak yorumlanmıştır. <sup>B</sup>IgG değeri referans aralığı yaşa göre farklılık göstermektedir.-T.protein, albumin, INR değerleri normal dağılıma uymaktadır, diğer laboratuvar parametreleri normal dağılıma uymadığından median değer kullanılmıştır.

#### 4.6.4. Kronik viral hepatit

Kronik viral hepatit nedeni ile takip edilen ve karaciğer biyopsisi yapılan 42 hastadan 39'u kronik hepatit B, 3'ü kronik hepatit C idi; takiplerinde aminotransferaz yüksekliğinde ve/veya HBV DNA ve HCV RNA kopya sayısında artış olması üzerine biyopsi yapıldı. Kronik hepatit B nedeniyle biyopsi yapılan hastaların ort. tanı yaşı  $12,6 \pm 5,4$  yıl ve 17'si (%43,5) kadın, 22'si (%56,5) erkekti. Fizik muayenede, 7 (%17,9) hastada hepatomegali, 6 (%15,4) hastada splenomegali, 2 (%4,8) hastada asit vardı, 31 (%73,8) hastanın fizik muayenesi normaldi. ALT, AST yüksekliği en sık görülen laboratuvar bulgusu idi, 7 (%17,9) hastada INR'de uzama görüldü. Yedi (%17,9) hastada USG'de grade 1 hepatosteatoz saptandı. Histopatolojide hastaların tamamında değişik derecelerde inflamasyon, 26 (%84,6) hastada fibrozis görüldü, siroz saptanan hasta yoktu, 6 (%15,4) hastada fibrozis görülmedi (**Tablo 48**).

Kronik hepatit B enfeksiyonu nedeni ile biyopsi yapılan 39 hastadan 21'ine (%53,8) tedavi başlandı veya tedaviye yeni ajan eklendi, 10'una (%25,6) tedavi başlanmadı ancak takiplerine devam edildi, 3'ünde (%7,7) mevcut tedaviye devam edildi, 5 (%12,8) hasta biyopsi sonrası takiplerine gelmediğinden tedavi hakkında veri sağlanamadı. Kronik hepatit C nedeni ile biyopsi yapılan üç hastaya biyopsi sonucuna göre tedavi başlandı.

**Tablo 48. Kronik hepatit B tanısı ile biyopsi yapılan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, USG ve histopatolojik bulguları**

<b>Bulgular</b> (n:39)	<b>Ort.±SS</b>	<b>Anormal değer n (%)</b>
<b>Yaş</b> (yıl)	12,6±5,4	
<b>Cinsiyet</b> (K/E)	17/22 (1:1.29)	
<b>AST</b> (N:0-40 U/L)	75,59±53,84	35 (89,7)
<b>ALT</b> (N:0-40 U/L)	112,21±81,24	38 (97,4)
<b>Alb.</b> (N:3,5-5 gr/dl)	4.31±0,54	0
<b>INR</b> (N:0,85-1,15 )	1,09±1,10	7 (17,9)
<b>HBeAg pozitifliği</b>		30 (76,9)
<b>HBV DNA PCR</b> (n:36)	220x10 <sup>6</sup> (1980-127x10 <sup>7</sup> )	36 (100)
<b>USG bulguları</b> -Hepatomegali -Splenomegali -Asit -Normal USG bulguları -Grade 1 hepatosteatoz		7 (17,9) 6 (15,4) 2 (4,8) 31 (73,8) 7 (17,9)
<b>Histopatolojik bulgular</b> <b>-İnflamasyon</b> -minimal -hafif -orta -şiddetli <b>-Fibrozis</b> -yok -hafif -orta -şiddetli -siroz -Arayüz hepatit -Nekroz -Portoportall köprüleşme -Buzlu cam görünümü		6 (15,4) 17 (43,6) 5 (12,8) 11 (28,2) 6 (15,4) 26 (66,7) 3 (7,7) 4 (10,3) 0 29 (74,4) 5 (12,8) 7 (17,9) 15 (38,5)

\*Anormal sonuç; AST, ALT, INR, için referans aralığı üzerindeki değerler, Alb. için referans aralığı altındaki değerler olarak yorumlanmıştır.

Kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastaların histopatolojisinde inflamasyon şiddetinin küçük yaşlarda daha yüksek olduğu saptandı (p:0,013), cinsiyet için fark yoktu. ALT, AST yüksekliği, HBeAg pozitifliği, viral yük (HBV DNA PCR) ile inflamasyon şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (**Tablo 49**)

**Tablo 49. Kronik HBV’de inflamasyon ile ilişkili olabilecek parametreler**

Parametreler	İnflamasyon		P	
	Minimal ve hafif (n:23)	n (%)		Orta ve şiddetli (n:16)
Yaş (yıl)	16,4 (0,5-17,8)		10,8 (1,8-17,8)	<b>0,013</b>
Cinsiyet				1,0
-kadın	10 (43,5)		7 (43,8)	
-erkek	13 (56,5)		9 (56,3)	
ALT (IU/L)	84 (33-406)		92 (50-372)	0,7
AST (IU/L)	53 (15-268)		60 (24-141)	0,278
HBeAg				0,235
-pozitif	20 (87)		11 (68,8)	
-negatif	3 (13)		5 (31,3)	

Kronik hepatit B enfeksiyonunda 6 (%15,4) hastada fibrozis yoktu, 33’ünde (%84,6) değişen derecelerde fibrozis saptandı. Fibrozise eğilim ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bağ yoktu (sırasıyla; p:0,31, p:0,32). Bununla birlikte, şiddetli fibrozis küçük yaşlarda daha fazla saptandı (p:0,014). Şiddetli fibrozis olanlarda AST ortalaması daha yüksek tespit edildi (p:0,029). Nekroenflamatuvar aktivite, şiddetli fibrozisi olanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p:0,008). Cinsiyet, ALT yüksekliği, HBeAg pozitifliği, viral yük ile fibrozis şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 50**)

**Tablo 50. Kronik HBV’de fibrozis ile ilişkili olabilecek parametreler**

Parametreler	Fibrozis		p	
	Hafif-orta (n:26)	n (%)		Şiddetli (n:7)
Yaş (yıl)	16,41 (1,8-17,8)		9,5 (3,2-15,6)	<b>0,014</b>
Cinsiyet				0,560
-kadın	13 (50)		2 (28,6)	
-erkek	13 (50)		5 (71,4)	
ALT (IU/L)	82 (33-372)		92 (83-159)	0,252
AST (IU/L)	53 (15-268)		87,5 (54-141)	<b>0,029</b>
HBeAg				0,584
-pozitif	22 (84,6)		5 (71,4)	
-negatif	4 (15,4)		2 (28,6)	
İnflamasyon				<b>0,008</b>
-Hafif/orta	19 (73,1)		1 (14,3)	
-Şiddetli	7 (26,9)		6 (85,7)	

#### 4.6.5. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

Karaciğer biyopsisi yapılan 290 hastadan 23’üne (%85,2) hastaya non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), 3’üne (%11,1) otoimmün hepatit, 1 (%3,7) hastaya

WH endikasyonu ile biyopsi yapıldı hitopatoloji sonucuna göre toplam 27 hastaya NAYKH tanısı konuldu. NAYKH tanısı konulan 27 hastadan 11'i (%40,7) kadın, 16'sı (%59,3) erkekti ve ort. tanı yaşı  $13,9\pm 3,9$  yıl ve %70,4'ü 13-18 yaş aralığında idi, 18'inde (%66,7) obezite dışında şikayet yoktu, 7'si (25,9) karın ağrısı, 1'er hasta (3,7) bulantı kusma ve karında şişlik şikayeti ile başvurdu. Fizik muayene bulgularına bakıldığında; 27 hastadan 10'u (%37) 90-97 persentil, 17'si (%63) 97 persentil üzerindeydi ve ortalama VKİ değeri  $28,5\pm 5,3$  idi, 12 (%44,4) hastada hepatomegali, 5'inde (%18,5) hepatosplenomegali vardı (**Tablo 51**).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların VKİ ile histopatolojik bulguları karşılaştırıldı, inflamasyon, fibrozis, hidropik dejenerasyon arasında fark saptanmadı (sırasıyla; p:0,82, p:0,15, p:0,39), bununla beraber VKİ değerleri daha yüksek olan hastalarda, USG steatoz derecesi ve histopatolojik steatoz derecesi daha yüksek tespit edildi (sırasıyla; p:0,036, p:0,024).

**Tablo 51. NAYKH tanısı alan hastaların demografik, klinik, laboratuvar, USG ve histopatolojik bulguları**

Parametre (n:27)	Ort.±SS	Anormal Sonuç* n (%)
<b>Cinsiyet</b> (K/E)	11/16 (1:1.45)	
<b>Yaş</b> (yıl)	13,9±3,9	
<b>AST</b> (N:0-40 U/L)	76,4±57,3	20 (74,0)
<b>ALT</b> (N:0-40 U/L)	125,0±84,8	25 (92,5)
<b>GGT</b> (N:5-35 U/L)	37,42±18,62	14 (51,8)
<b>Alb.</b> (N:3,5-5 g/dl)	4,56±0,48	0
<b>Glukoz</b> (N:70-110 mg/dl)	89,7±31,7	1 (3,7)
<b>Homa-IR</b> (N<2,5) (n:19)	6,9±5,2	17 (89,4)
<b>INR</b> (N:0,85-1,15)	1,0±0,08	2 (7,4)
<b>T. Kol.</b> (N:0-200 mg/dl)	189,9±71,9	9 (30,0)
<b>TG</b> (N:0-130 mg/dl)	178,5±80,6	20 (74,0)
<b>LDL</b> (N:0-130 mg/dl)	112,5±73,5	7 (25,9)
<b>HDL</b> (N: >40 mg/dl)	45±20,5	14 (51,8)
<b>VKİ</b>	28,3±5,4	
<b>USG bulguları</b>		
-Hepatomegali		17 (63)
-Splenomegali		6 (22,2)
-Hepatosteatoz		27 (100)
<b>Histopatolojik bulgular</b>		
-İnflamasyon		22 (81,5)
-Hidropik dejenerasyon		12 (44,4)
-Fibrozis		16 (59,2)
-Makroveziküler steatoz		27 (100)
*Anormal sonuç; AST, ALT, GGT INR, T.Kol, TG, LDL, Homa-IR için referans aralığı üzerindeki değerler, HDL, Alb. için referans aralığı altındaki değerler olarak yorumlanmıştır.		

Laboratuvar parametreleri ile karaciğer histopatolojisinde steatoz derecesi karşılaştırıldığında, steatoz derecesi ile ALT, AST, T.kolesterol, LDL, TG yüksekliği ve HDL düşüklüğü arasında anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla; p:0,54, p:0,83, p:0,14, p:0,93, p:0,56, p:0,24), steatoz derecesi yüksek olanlarda GGT ortalaması daha yüksek saptandı (p:0,02).

Hepatosteatoz saptanan 27 hastanın 17'sinde (%63) insülin direnci veya tip 2 diyabet vardı, 10'unda (%37) insülin direnci yoktu ve insülin direnci olanlar ve olmayanlar USG ile yapılan steatoz derecesi ve histopatolojik bulgular (inflamasyon, steatoz derecesi, fibrozis şiddeti, balonlaşma dejenerasyonu) ile karşılaştırıldı, iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. İnsülin direnci olanlarda histopatolojide şiddetli hepatosteatoz daha sık saptandı (p:0,035) (**Tablo 52**).

**Tablo 52. İnsülin direnci olan ve olmayanların NAYKH olanların USG ve histopatolojik bulguları**

Parametreler	İnsülin direnci olanlar		İnsülin direnci olmayanlar		P
	(n:17)	n (%)	(n:10)	n (%)	
<b>USG steatoz derecesi</b>					
-Grade 1	2	(11,8)	3	(30)	0,24
-Grade 2-3	15	(88,2)	7	(70)	
<b>İnflamasyon</b>					
-yok	3	(17,6)	2	(20)	0,87
-hafif	14	(82,4)	8	(80)	
<b>Hepatik steatoz derecesi</b>					
-Grade 1	4	(23,5)	4	(40)	<b>0,035</b>
-Grade 2	8	(47,1)	0		
-Grade 3	5	(29,4)	6	(60)	
<b>Fibrozis</b>					
-hafif	6	(35,3)	5	(50)	0,61
-orta	4	(23,5)	1	(10)	
<b>Balonlaşma dejenerasyonu</b>					
-var	10	(58,8)	2	(20)	0,11
-yok	7	(41,2)	8	(80)	

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı alan 27 hastanın USG ile yapılan steatoz dercelendirmesine göre 5 (%18,5) hastada grade 1, 22'sinde (%81,5) grade 2-3 steatoz vardı, histopatolojik incelemede 8 (%29,6) hastada grade 1 (hepatositlerde %5-33 yağlanma), 8'inde (%29,6) grade 2 (%33-66 yağlanma), 11'inde (%40,8) grade3 (>%66 yağlanma) steatoz saptandı, 22 (%81,5) hastada hafif inflamasyon, 11'inde (%40,8) hafif fibrozis, 5'inde (%18,5) orta şiddette fibrozis, 12 (%44,4)

balonlaşma dejenerasyonu tespit edildi. Histopatolojik ve USG hepatik steatoz arasında güçlü pozitif korelasyon vardı (p:0,001), USG’de tespit edilen steatoz derecesi ile inflamasyon, fibrozis şiddeti ve hidropik dejenerasyon arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla; p:0,92, p:0,54, p:0,34) (**Tablo 53**).

**Tablo 53. NAYKH’da USG hepatik steatoz derecesi ve histolojik parametrelerin karşılaştırılması**

Histopatolojik parametreler	USG hepatik steatoz derecesi		p
	Grade 1 steatoz (n:5)	Grade 2 steatoz (n:22)	
<b>Steatoz</b>			
-Grade 1	5 (100)	3 (13,6)	<b>0,001</b>
-Grade 2	0	8 (36,4)	
-Grade 3	0	11 (50)	
<b>İnflamasyon</b>			
-Yok	1 (20)	4 (18,2)	0,92
-Var	4 (80)	18 (81,8)	
<b>Fibrozis</b>			
-Yok	3 (60)	8 (36,4)	0,54
-Hafif	1 (20)	10 (45,5)	
-Orta	1 (20)	4 (18,2)	
<b>Hidropik dejenerasyon</b>			
-Yok	1 (20)	11 (50)	0,34
-Var	4 (80)	11 (50)	

Histopatolojik değerlendirmede yapılan steatoz derecelendirmesi ile diğer histopatolojik bulgular karşılaştırıldığında; steatoz derecesi ile inflamasyon, fibrozis şiddeti ve hidropik dejenerasyon arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla; p:0,62, p:0,57, p:0,22).

#### 4.6.6. Nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliği

İzole aminotransferaz yüksekliği ile 22 hastaya biyopsi yapıldı ve 22 hasta nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliği tanısı aldı. Başvuru şikayetlerine bakıldığında; 8 (%36,3) hastada rutin alınan kan tetkiklerinde tesadüfen aminotransferaz yüksekliği tespit edildi, 5’i (%22,7) ateş, 3’er (%13,6) hasta karın ağrısı ve bulantı-kusma, 2’si (%9,1) cilt döküntüsü, 1’i (%4,5) saç dökülmesi nedeni ile başvurdu, bütün hastaların muayene ve USG bulguları normaldi. Nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliği tanısı konulan 22 hastadan 1’i (%4,5) çölyak ve tip 1 DM ile takipli idi, kalan 21 (%95,5) hastada ek hastalık yoktu (**Tablo 54**).

**Tablo 54. Nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliği tanısı alan hastaların demografik, laboratuvar, USG ve histopatoloji bulguları**

Parametre (n:22)	Ort.±SS	Anormal Sonuç n (%)
Yaş (ay)	31 (9-198)	
Cinsiyet (K/E)	10/12 (1:1.2)	
AST (N:0-40 U/L)	423,1±419,8	22 (100)
ALT (N:0-40 U/L)	520,2±559,1	22 (100)
CPK (N:40-200 U/L)	87,4±39,7	0
GGT (N:7-60 U/L)	22,9±15,9	0
Alb. (N:3,5-5 g/dl)	4,21±0,41	1 (4,5)
T.Bil. (N:0-1,2 mg/dl)	0,38±0,27	0
D.Bil. (N:0-0,3 mg/dl)	0,14±0,08	0
INR (N:0,85-1,15)	1,66±0,11	3 (13,6)
<b>USG bulguları</b>		
-Hepatomegali		0
-Splenomegali		0
<b>Histopatoloji</b>		
İnflamasyon		12 (54,5)
Fibröz genişleme		7 (31,8)
Portoportal köprüleşme		5 (22,7)
Nekroz		2 (9,1)
Fibrozis		0

\*Anormal sonuç; AST, ALT, T.Bil, D.Bil, CPK, GGT, INR için referans aralığı üzerindeki değerler, Alb. için referans aralığı altındaki değerler olarak yorumlanmıştır.

Histopatolojide, 14 (%63,5) hastada nonspesifik değişiklikler, 8'inde (%36,4) kronik hepatitten bahsedilmişti ve histopatoloji sonucuna göre hiç bir hastaya spesifik tanı konulamamıştı. Aminotransferaz yüksekliği ile histopatolojik bulgular karşılaştırıldığında ALT ile inflamasyon, fibröz genişleme, porto-portal köprüleşme (sırasıyla; p:0,69, p:0,3, p:0,5) ve AST ile inflamasyon, fibröz genişleme, porto-portal köprüleşme arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla; p:0,94, p:0,69, p:0,72).

#### 4.6.7. Diğer nedenler

Karaciğer biyopsisi yapılan 290 hastadan 6'sı (%2,0) konjenital hepatik fibrozis, 2'si (%0,6) GVHD, 1'er (%0,3) hasta Alagille sendromu ve PSK tanısı aldı. 11 hastada spesifik endikasyon belirlenemedi, 7 (%2,4) hastaya hepatomegali etyolojisi nedeni ile biyopsi yapıldı, spesifik tanı konulamadı; 4'üne (%1,3) siroz etyolojisi ile biyopsi yapıldı ve kriptojenik hepatit nedeni ile takibe alındı. Bir hasta önceden PFIC tanısı almış ve karaciğer nakli yapılmıştı, rejeksiyon ön tanısı ile biyopsi yapıldı.

Konjenital hepatik fibrozis tanısı alan 6 hastadan 3'ü (%50) gastrointestinal kanama, 2'si (%33,3) cilt döküntüsü, 1'i (%16,7) sarılık şikayeti ile başvurdu, doppler USG incelemede 2'sinde (%33,3) portal hipertansiyon vardı. Üç hastaya endoskopi yapıldı, 2'sinde (%33,3) F3-4 özefagus varisi, 1'inde (%16,7) F2-3 özefagus varisi ve portal gastropati vardı (**Tablo 55**).

**Tablo 55. Konjenital hepatik fibrozis tanısı alan hastaların demografik, laboratuvar, USG ve histopatolojik bulguları**

Parametre (n:6)	Ort.±SS	Anormal Sonuç* n (%)
<b>Yaş</b> (yıl)	8,2±5,0	
<b>Cinsiyet</b> (K/E)	3/3 (1:1)	
<b>AST</b> (N:0-40 U/L)	38,0±17,36	1 (16,7)
<b>ALT</b> (N:0-40 U/L)	35,5±42,55	1 (16,7)
<b>GGT</b> (N:7-60)	92,0±156,6	1 (16,7)
<b>Alb.</b> (N:3,5-5 g/dl)	3,74±0,45	1 (16,7)
<b>T.Bil.</b> (N:0-1,2 mg/dl)	0,78±0,37	2 (33,3)
<b>D.Bil.</b> (N:0-0,3 mg/dl)	0,30±0,16	2 (33,3)
<b>INR</b> (N:0,85-1,15 INR)	1,17±0,2	2 (33,3)
<b>USG bulguları</b>		
Splenomegali		1 (16,7)
Hepatosplenomegali		4 (66,7)
Parankim kaba ve granüler		4 (66,7)
Portal HT (dopler USG)		2 (33,3)
<b>Endoskopi (n:3)</b>		
-F3 özefagus varis+portal gastropati		1 (33,3)
-F4 özefagus varis		2 (66,7)
<b>Histopatoloji</b>		
İnflamasyon		4 (66,7)
Fibröz genişleme		2 (33,3)
Fibroz bant		2 (33,3)
Fibrozis		0
*Anormal sonuç; AST, ALT, T.Bil, D.Bil, GGT, INR için referans aralığı üzerindeki değerler, Alb. için referans aralığı altındaki değerler olarak yorumlanmıştır.		

Graft versus host hastalığı (GVHD) ön tanısı ile 2 hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Hastalara primer hastalıkları nedeni ile kemik iliği transplantasyonu yapılmıştı, takiplerinde sarılık, aminotransferaz yüksekliği ve kolestaz gelişmesi üzerine GVHD şüphesi ile biyopsi yapıldı, histopatolojide her iki hastada portal alanlarda duktus sayısında azalma ve hepatosit kaybı ve safra duktus epitellerinde artmış rejeneratif aktivite görüldü ve GVHD için anlamlı idi. Hastalardan biri biyopsiden iki ay sonra primer hastalık kaynaklı sepsis ve çoklu organ yetmezliğinden ex oldu.

Primer sklerozan kolanjit tanısı alan 1 hastada kolestazı vardı, GGT'si yüksek idi, USG'de safra yollarında dilatasyon vardı, histopatolojisi portal alan yetersizliği nedeni ile değerlendirilemedi, klinik bulgular ile hasta PSK tanısı aldı.

Transaminaz yüksekliği ile başvuran 14,8 yaş, erkek hastanın muayenesinde; hepatomegali, derin göz, geniş burun kökü, aksenfeld anomalisi, posterior embriyotokson, hipertelorizm, retinada pigmenter değişimler vardı, ALT'si hafif atılmıştı ve kolestazı vardı, ekokardiyografide; pulmoner stenoz ve pulmoner yetmezlik, USG'de; ekojenitede azalma (dark karaciğer) saptandı, histopatolojisi; inflamasyon, fibröz septa, psödorozet mevcuttu, safra kanaliküllerinde azalma vardı. Hastaya klinik, laboratuvar, USG ve histopatolojik bulgular sonucunda Alagille tanısı konuldu.

Biyopsi yapılmadan iki yıl önce PFIC tip 2 nedeni ile karaciğer nakli olmuş 5,3/yıl yaşında kadın hasta sarılık şikayeti ile başvurdu, ciddi ALT yüksekliği ve kolestazı olan hastanın muayene ve USG'si normaldi, yapılan biyopside safra kanal proliferasyonu, kanaliküler kolestaz, fibrozis, arayüz hepatit vardı, hastada biyopsi sonucuna göre rejeksiyon düşünüldü ve buna yönelik tedavi başlandı. Karaciğer biyopsisi yapılan 290 hastadan 1'inde transplant karaciğer mevcuttu, nakilli karaciğere biyopsi yapılma oranı %0,3 idi.

Spesifik endikasyon belirlenmeden hepatomegali etyolojisi nedeni ile biyopsi yapılan 7 hastadan 4'ü (%57,1) karın ağrısı, 3'ü (%32,9) transaminaz yüksekliği nedeni ile başvurdu. Hepatomegali ve aminotransferaz yüksekliği etyolojisine yönelik bakılan tetkiklerde; serüloplazmin, A1AT, AFP, ANA, ASMA, AMA, anti-LKM, IgG, viral panel, hepatit seroloji test sonuçları normaldi (**Tablo 56**).

**Tablo 56. Nonspesifik hepatomegali etyolojisi nedeni ile biyopsi yapılan hastaların klinik, laboratuvar, USG ve histopatolojik bulguları**

Parametre	(n:7)	Ort.±SS	Anormal Sonuç*
Yaş (yıl)		10,2±7,0	
Cinsiyet (E/K)		7/0	
AST (N:0-40 U/L)		198,71±269,40	6 (85,7)
ALT (N:0-40 U/L)		185,43±175,64	7 (100)
GGT (N:7-60)		55,86±41,89	3 (42,9)
Alb. (N:3,5-5 g/dl)		4,18±0,65	1 (14,3)
T.Bil. (N:0-1,2 mg/dl)		1,40±1,82	3 (42,9)
D.Bil. (N:0-0,3 mg/dl)		0,86±1,63	3 (42,9)
INR (N:0,85-1,15)		1,15±0,10	3 (42,9)
Serüloplazmin (N:20-40)		32,60±5,68	0
A1AT		171,8±59,51	0
AFP**		1,63±1,32	0
Viral panel			0
Hepatit seroloji			0
Otoantikör panel			0
<b>USG bulguları</b>			
Hepatomegali			7 (100)
Splenomegali			3 (42,9)
<b>Histopatoloji</b>			
İnflamasyon			5 (71,4)
Arayüz hepatit			2 (28,6)
Fibröz genişleme			1 (14,3)
Zon 3 hasarı			3 (42,9)
Nekroz			2 (28,6)
*Anormal sonuç; AST,ALT, T.Bil, D.Bil, GGT, INR için referans aralığı üzerindeki değerler, Alb. için referans aralığı altındaki değerler olarak yorumlanmıştır.			
**AFP, değeri yaşa göre farklılık göstermektedir.			

Spesifik endikasyon belirlenmeyen hepatomegali etyolojisi nedeni ile biyopsi yapılan 7 hastanın 2'sinde (%28,6) arayüz hepatit saptandı ancak hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ile OİH ile uyumlu değildi; birinin (%14,3) ise histopatolojisi WH ile uyumlu idi, hastanın serüloplazmin değeri, idrar bakır ve karaciğer kuru doku bakır ağırlığı WH tanısını desteklemedi, 2 (%42,9) hastanın histopatolojisi toksik hepatiti ile uyumluydu, klinik ile desteklenmesi üzerine ise toksik hepatit tanısı ile takibe alındı, Hepatomegali etyolojisi neden ile biyopsi yapılan 7 hastadan biri kolon kanseri nedeni ile takipli idi, biyopsiden dokuz ay sonra intrakranial hematoma boşaltılmasından sonra postop 2. günde ex oldu.

Karaciğer biyopsisi yapılan 290 hastadan 4'ünde siroz etyolojisi yapılan laboratuvar, görüntüleme tetkikleri ile belirlenemedi ve karaciğer biyopsisi yapıldı. Hastaların yaş ort. 6,6±5,5 yıldır, 2'si (%50) kadın ve 2'si (%50) erkekti, 2'si (%50) gastrointestinal kanama, 2'si (%50) sarılık şikayeti ile başvurdu, 2 (%50) hastada

hepatosplenomegali, 1'er (%25) hastada hepatomegali ve splenomegali vardı. Üç hastaya endoskopi yapıldı; 1 hastada portal hipertansiyon, 2'sinde özafagus varis vardı. Hepatit seroloji, viral seroloji, serülopzmin, A1AT, AFP, otoantikör panel test sonuçları normaldi. Siroz etyolojisi ile biyopsi yapılan hastaların histopatolojik bulguları nonspesifikti (**Tablo 57**), 4 hasta kriptojenik hepatit tanısı ile takibe alındı. Kriptojenik hepatit tanısı alan hiçbir hastada karaciğer nakli yapılmadı.

**Tablo 57. Kriptojenik siroz tanısı alan hastaların histopatolojik bulguları**

Bulgular	(n:4)	n (%)
İnflamasyon		1 (25)
Safra kanal proliferasyon		2 (50)
Fibröz genişleme		1 (25)
Fibrozis		1 (25)

#### 4.7. Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer biyopsisi yapılan 290 hastadan 13'üne (%4,5) karaciğer nakli yapıldı. En sık karaciğer nakli yapılma nedeni BA idi, nakil yapılan hastaların %46'sını ve tüm biyopsi yapılan hastaların %2'sini oluşturmaktaydı. **Tablo 58** 'de karaciğer nakli yapılan hastaların tanıları ve yüzdeleri gösterilmektedir.

**Tablo 58. Karaciğer nakli yapılan hastaların verileri**

Tanılar	Nakil yapılan hastalar n (%) n:13	Tüm biyopsi hastaları n (%) n:290
Biliyer atrezi	6 (46)	6 (2)
PFIC	4 (30,7)	4 (1,3)
Wilson	1 (7,6)	1 (0,3)
GDH tip 4	1 (7,6)	1 (0,3)
HLH	1 (7,6)	1 (0,3)

#### 4.8. Biyopsi Yöntemi

Karaciğer biyopsisi yapılan 290 hastadan 266'sına (%91,7) USG eşliğinde, 24'üne (%8,3) laparotomik yöntemle biyopsi işlemi uygulanmıştır. USG eşliğinde biyopsi yapılan hastalarda hastaların yaş ve kilosuna uygun 16G ve 18 G boyutlarında Mengihni iğnesi kullanılmıştır. Karaciğer biyopsisi yapılan 290 hastadan 19'una (%6,5) karaciğer biyopsi dokusunda yeterli portal alan görülemediğinden dolayı histopatolojisi sağlıklı değerlendirme yapılamadı olarak raporlandı, 19 hastanın

ortalama portal alan sayısı  $4,11 \pm 1,28$  idi ve 7'sinde (%36,8) 16 G, 12'sinde (%63,2) 18 G boyutunda biyopsi iğnesi kullanıldı. Altı ve üzeri portal alan sayısı karaciğer dokusunu net değerlendirmek için yeterli olarak alındı.

İğne boyut ve portal alan sayısı bilgisine ulaşılan 236 hastaya bakıldığında; altıdan az portal alan sayısı içeren 22 biyopsiden 5'i (%22,7) 16 G, 17'si (%77,3) 18 G boyutunda iğne ile; altıdan fazla portal alan içeren 214 biyopsiden 34'ü (%15,9) 16G, 180'i (%84,1) 18 G boyutunda iğne ile yapıldı. İğne boyutu ile yeterli portal alan sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p:0,411$ ) (**Tablo 59**).

**Tablo 59. İğne boyut-portal alan sayı**

Bulgular	<6 portal alan n (%)	≥6 portal alan n (%)	Toplam n (%)	P
16 G	5 (22,7)	34 (15,9)	39 (16,5)	0,411
18 G	17 (77,3)	180 (84,1)	197 (82,6)	
Toplam	22 (100)	214 (100)	236 (100)	

Karaciğer biyopsisi yapılan 290 hastadan 251'inde portal alan belirtilmişti ve 251 hastanın 23'ünde (%9,2) portal alan sayısı altıdan az, 228'inde (%90,8) hastada altı ve üzerinde idi. Portal alan yetersizliği nedeni ile histopatolojik olarak tanı konulamayan 19 hastadan 17'sinde (%89,5) 6'dan az portal alan vardı, 2 (%10,5) hastada 6 ve üzeri portal alan vardı. Tanı konulan ve portal alan yetersizliğinden dolayı tanı konulamayan toplam 251 hasta değerlendirildiğinde portal alan sayısı ile histopatolojik tanı koyma arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p:<0,001$ ) (**Tablo 60**).

**Tablo 60. Portal alan sayısı ve hispatolojik tanı**

Bulgular	Numune yetersizliği nedeniyle konulamayan n (%)	Histopatolojik tanı/bulgu saptanan n (%)	Toplam n (%)	p
<6 portal alan	17 (89,5)	6 (2,6)	23 (9,2)	<0,001
≥6 portal alan	2 (10,5)	226 (97,4)	228 (90,8)	
Toplam	19 (100)	232 (100)	251 (100)	

Histopatolojik tanı ve portal alan bilgisine ulaşılan 251 hasta; etyolojiye yönelik spesifik tanı konulan ve nonspesifik bulgu belirten biyopsiler olmak üzere iki gruba

ayrıldı ve portal alan sayıları belirlendi. Spesifik tanı konulma ile portal alan sayısı arasında korelasyon yoktu (p:0,75) (**Tablo 61**)

**Tablo 61. Portal alan sayısı ve spesifik histopatolojik tanı**

Bulgular	Spesifik tanı konulamayan biyopsi n (%)	Etyolojiye yönelik spesifik tanı konulan n (%)	Toplam n (%)	p
<6 portal alan	1 (2)	5 (2,8)	23 (9,2)	0,75
≥6 portal alan	50 (98)	176 (97,2)	228 (90,8)	
<b>Toplam</b>	51 (100)	181 (100)	251 (100)	

#### 4.8.1. Biyopsi uygulanma sayısı

Karaciğer biyopsisi yapılan 290 hastadan 6'sına (%2,1) iki kez, 1'ine (%0,3) üç kez tekrarlayan biyopsi yapıldı. Tekrarlayan biyopsi yapılma nedeni, 2 biyopside numune yetersizliği, 5'inde ise biliyer atrezi nedeniyle tekrarlayan biyopsiler idi (**Tablo 62**).

**Tablo 62. Biyopsi uygulama sayısı**

Biyopsi uygulama sayısı (n:290)	n (%)
1	283 (97,6)
2	6 (2,1)
3	1 (0,3)

#### 4.8.2. Karaciğere girişim sayısı

Karaciğer biyopsisi yapılan 290 hastadan 169'una (%58,3) 1 kez, 119'una (%41,0) 2 kez, 2'sine (%0,7) 3 kez girişim uygulandığı saptandı. Tekrarlayan girişimler kuru doku bakır ağırlığı gibi ek tetkikler nedeniyle yapılmıştır (**Tablo 63**).

**Tablo 63. Karaciğere girişim sayısı**

Karaciğere girişim sayısı (n:290)	n (%)
1 kez	169 (58,3)
2 kez	119 (41,0)
3 kez	2 (0,7)

#### 4.9. Komplikasyonlar

Karaciğer biyopsisi yapılan 290 hastadan 277'sinde (%95,5) komplikasyon görülmedi ve 12 (%4,1) hastada cerrahi girişim gerektirmeyen minör kanama, 1

(%0,3) hastada kendiliğinden rezorbe olan hematom gelişti. Karaciğer biyopsisine bağlı ölüm bildirilmemiştir (**Tablo 64**)

**Tablo 64. Komplikasyonlar**

<b>Komplikasyon</b>	<b>(n:290)</b>	<b>n (%)</b>
Yok		278 (95,5)
Minör kanama		12 (4,1)
Hematom		1 (0,3)

## 5. TARTIŞMA

Karaciğer biyopsisi, çocuklarda parankimal karaciğer hastalıklarının tanısı için değerli bir araçtır ve mikroskopik olarak karaciğer yapısının görüntülenmesini sağlar, tanı ve tedavide önemli bir yer tutar, diğer noninvaziv tekniklerin gelişimine rağmen, çocuklarda karaciğer hastalığının değerlendirilmesi ve yönetiminin temelini oluşturmaktadır (42). Biyopsi kronik karaciğer hastalıklarında; karaciğer doku tanımı, hepatit, nekroenflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesi, fibrozis ve şiddeti, sirozun tespiti açısından son derece önemlidir (46). Karaciğer biyopsisi endikasyonları; sebebi bilinmeyen karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, kronik hepatit B, C enfeksiyonlarının seyrinde özel endikasyonlar, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, Wilson hastalığı, depo hastalıklarında karaciğer tutulumu, otoimmün hepatit, sebebi bilinmeyen hepatomegali, karaciğer fokal ve kitle lezyonlarının ayırıcı tanısı, transplant sonrası rejeksiyonunun değerlendirilmesi ve neonatal kolestaz gibi hastalıklardır (42). Karaciğer biyopsisine bağlı major ve minor komplikasyonlar görülebilmektedir (107).

Karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda yaş ortalaması çalışmalar arası farklılık göstermekle birlikte çalışmamızda biyopsi en fazla 13-18 yaş arası hastalara uygulanmıştı (%39), diğer çalışmalarla benzer olarak erkek cinsiyet (%56,9) çalışmamızda daha fazla saptanmıştı (45,115,116,117,118).

Kronik karaciğer hastalığında, en sık rastlanan bulgu sarılık ve hepatomegalidir. (11,17) Bununla birlikte hastalar çok çeşitli semptomlarla başvurabilmektedir. Çalışmamızda; sarılık, gastrointestinal kanama, karında şişlik, karın ağrısı şikayetleri ile başvuran semptomatik hastalar olduğu gibi, sadece rutin tetkilerde saptanan aminotransferaz yüksekliği ile başvuran asemptomatik hastalar (%19,7) da fazla idi. Bununla birlikte, sarılık (%23,4) ve hepatomegali (%36,2) en sık görülen semptomlardı. Kronik karaciğer hastalığı olan çocuklarla yapılan diğer çalışmalarda da benzer şekilde sarılık ve hepatomegalinin en sık saptanan semptomlar olduğu görüldü (116,119,120).

Kronik karaciğer hastalıklarının takibinde aminotransferazlar özellikle karaciğere daha spesifik olması nedeniyle ALT öncelikle bakılan parametrelerdir.(24,25)

Çalışmamızda karaciğer biyopsisi yapılan hastaların ALT değerleri geniş dağılım göstermekteydi, bununla birlikte ALT değerleri en sık hafif yükseklik aralığında saptandı (%45,5). Yapılan diğer çalışmalarda da ALT değerlerinin geniş aralıkta olduğu görüldü (119,121). Serdaroğlu ve ark. yaptığı çalışmada; ortalama ALT değerleri ile yaş grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştı (119), bizim çalışmamızda da anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; p:0,37, p:0,34).

Karaciğer biyopsisi, histopatolojik inceleme için standart prosedürdür ve biyopsi endikasyonları, pediatrik karaciğer hastalığında etyoloji, noninvaziv biyomarker alternatifleri ve tedavi seçeneklerinin artmasıyla değişmektedir (43). Çalışmamızda en sık görülen biyopsi endikasyonları; metabolik/genetik hastalık, neonatal kolestatik, otoimmün hepatit, kronik viral hepatit, non-alkolik hepatosteatoz, nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliği idi. Diğer çalışmalarda endikasyonlar farklılık gösterse de genellikle kronik viral hepatit, nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliği sık biyopsi yapılma nedenler arasındaydı (45, 115,122). Çalışmamızda farklı olarak malignite ön tanısı ile biyopsi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmemişti, nakilli karaciğere biyopsi yapılma oranı belirtilen çalışmalara göre oldukça düşük (%0,3) bulunmuştu.

Biyopsi sonucuna göre çalışmamızda en sık kronik viral hepatit enfeksiyonu saptandı, diğer sık görülen tanılar wilson, otoimmün hepatit, steatohepatit, nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliği idi. Neonatal kolestatik hepatit etyolojisinde literatürle uyumlu olarak çalışmamızda biliyer atrezi ve idiyopatik neonatal hepatit en sık görülen histopatolojik tanılardı (54). Çalışmamızda biyopsi yapılan hastaların %6,6'sında numune yetersizliğinden sağlıklı değerlendirme yapılamamıştı ve %13,5'inde tanısal olmayan bulgular mevcuttu. Yapılan bir çalışmada histopatolojide %16,2 tanı konulamayanlar, başka bir çalışmada %14,7 nonspesifik bulgular saptanmıştı (123, 45). Biyopsi sonucuna göre çalışmamızda hastaların %7,6'sında normal karaciğer dokusu vardı, Akbulut ve ark. (45) yaptığı çalışmada ise %2,6 normal biyopsi bulguları görülmüştü, başka bir çalışmada ise normal karaciğer histolojisi %25 oranında saptanmıştı (122). Çalışmalar arasında biyopsi yapılma endikasyonları ve elde edilen histopatolojik tanı oranları farklılık göstermektedir (45,115-122), bu durumun epidemiyolojik faktörler, çalışmaya alınan hastaların

demografik ve klinik özelliklerinin yanı sıra biyopsi alınma şekli, histopatolojik değerlendirmede klinisyen ve patoloğların yorumu gibi multifaktöriyel nedenlerden dolayı kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Kronik hepatit B enfeksiyonunda karaciğer biyopsisi, fibrozis derecesi, siroz hakkında bilgi vermekle birlikte, ek karaciğer patolojilerini tanımaya, antiviral tedavi endikasyonu belirlemeye olanak sağlar. Kronik hepatit B'li çocuklar için tedavinin amacı; hastalığın ilerlemesini durdurmak, siroz ve kanser gelişme riskini azaltmaktır. Tedaviye başlamadan önce; nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis evresinin değerlendirilmesi önerilir (91).

Çalışmamızda kronik hepatit B nedeniyle biyopsi yapılan hastaların ortalama tanı yaşı diğer çalışmalarla benzerdi, ayrıca diğer çalışmalarla benzer olarak ALT, AST ortanca değerleri genellikle hafif yükseklikte idi (124-127). Çalışmamızda kronik hepatit B'li hastaların %76,9'unda HBeAg pozitifliği vardı, histopatolojide, bütün hastalarda değişen derecelerde nekroenflamasyon, %66,7 hafif, %7,7 orta, %10,3 şiddetli fibrozis vardı, siroz hiçbir hastada saptanmadı. Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer olarak klinik, laborotauvar bulguları ile inflamasyon ve fibrozis şiddeti arasında karşılaştırma yapıldı (124-127). Çalışmamızda fibrozise eğilim ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bağ yoktu (sırasıyla; p:0,31, p:0,32), ancak fibrozis derecelendirmesi yapıldığında küçük yaşta şiddetli fibrozis daha sık saptandı (p:0,014). Yapılan bir çalışmada ise yaş ile fibrozis arasında bağ olmadığı (p:0,7) ancak şiddetli fibrozisi olanlarda daha uzun süreli enfeksiyona sahip olduğu tespit edilmişti (126), diğer çalışmalarda yaş ve fibrozis arasında anlamlı fark bulunmamıştı (124,125, 127). Çalışmamızda küçük yaşta nekroinflamatuvar aktivitenin daha şiddetli olduğu görüldü (p:0,013), diğer çalışmalarda yaş ile nekroenflamasyon şiddeti arasında fark bulunmamıştı (124-127). Çalışmamızda ALT yüksekliği, HBeAg pozitifliği, viral yük (HBV DNA PCR) ile nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis şiddeti arasında korelasyon bulunmamıştı, ancak şiddetli fibrozisi olanlarda daha yüksek AST değerleri görüldü (p:0,029), Pokorska-Śpiewak ve ark. (124) yaptığı bir çalışmada; çalışmamıza benzer şekilde HBeAg pozitif ve negatif hastalar arasında fibrozis şiddeti için fark saptanmazken, AST yüksekliği ve fibrozis şiddeti arasında pozitif korelasyon tespit edilmişti (p:0,001). Yapılan bir çalışmada

nekroenflamatuar aktivite ile karaciğer fibrozis evresi arasında fark bulunmamıştı (126), bunun yanı sıra çalışmamızda ve Mozer-Lisewska ve ark. (127) yapmış olduğu çalışmada ise nekroenflamatuar aktivite ile fibrozis arasında pozitif korelasyon tespit edilmişti (sırasıyla;  $p:0,008$ ,  $p<0,001$ ).

Kronik hepatit B enfeksiyonunda ALT, AST, viral yük (HBV DNA), HBeAg pozitifliği ile karaciğer hasarı arasında ilişki tartışmalıdır, tanı koymada belirtilen parametreler yeterli olsa da karaciğer hasarını değerlendirmede yeterli olmadığı düşünülmektedir, bu nedenle nekroenflamatuar aktivite, fibrozis şiddeti, siroz hakkında bilgi vermesi amacıyla karaciğer biyopsisinin kronik hepatit B enfeksiyonu tedavi yönetiminde önemli bir araç olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda şiddetli fibrozis ve nekroenflamatuar aktivitenin küçük yaşta daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Wilson hastalığı (WH), bakır metabolizmasındaki bozukluktan kaynaklanan otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır, genellikle hepatik, nörolojik, psikiyatrik belirtiler ve bunların kombinasyonu ile klinikte karşımıza çıkmaktadır. Wilson hastalığı tanısı genellikle klinik (nöropsikiyatrik semptomlar, KF halkası), laboratuvar (serüloplazmin, 24 saatlik idrar bakır atılımı) parametrelerin kombinasyonu ile konulabilmektedir, ancak WH tanısı şüphesine rağmen noninvaziv tetkiklerle tanı konulamıyorsa veya başka kronik karaciğer hastalığı şüphesi de varsa karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir (60, 62).

Wilson hastalığında hastaların büyük çoğunluğu 5-35 yaş arasında tanı almakta, çocukların genellikle ort. tanı yaşı 9-13 arasında değişmektedir, klinik bulgular genellikle 5 yaştan önce görülmemektedir (60). Çalışmamızda WH ort. tanı yaşı diğer çalışmalarla benzerdi (128-131). Çalışmamızda WH olanların %13,3'ü 5 yaş altındaydı, Arıkan ve ark. (128) yaptığı çalışmada hastaların %17'si 5 yaş altında bulunmuştu. Diğer çalışmalarla benzer olarak çalışmamızda WH'da erkek cinsiyet daha fazla idi (128-131). Başvuru şikayetleri, çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte, çalışmamızda WH tanısı alan hastaların %57'si asemptomatikti ve %26,7'sinde sadece aile öyküsü vardı, asemptomatik başvuruların %33'ünü 5 yaş altındaki hastalar oluşturmaktaydı, diğer çalışmalarda da asemptomatik başvuru oranı

yüksekti (128-131). Klinik belirtiler ortaya çıkmadan WH tanısı konulmasında karaciğer biyopsisinin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda KF halkası sadece bir hastada tespit edilmişti, Arıkan ve ark. (128) çalışmasında hastaların %43'ünde, Güngör ve ark. (129) %40,6 hastada KF halkası saptamıştı, bu farklılığın çalışmamızda sadece 1 wilson hastasında nörolojik tutulum olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü, ayrıca bu çalışmalar transplantasyon merkezinde yapıldığı için fulminan karaciğer hastalığı tablosu daha fazla idi. Çalışmamızda wilson hastalarının %90'ında ortalama serüloplazmin değerleri düşüktü, %10'unda ise sınır değerde (20 mg/dl) idi, Arıkan ve ark. (128) çalışmasında WH olanların %80,4'ünde serüloplazmin düşüklüğü saptarken, Güngör ve ark. (129) wilson hastalarının %11,3'ünde normal serüloplazmin değerleri tespit etmişti. Bununla birlikte çalışmamızda WH olmayan hastaların da ortalama serüloplazmin değerleri düşüktü, ancak WH tanısı dışlanarlarda daha çok referans aralığına yakın değerler saptanırken WH tanısı alanlarda sıklıkla çok düşük serüloplazmin değerleri tespit edildi (p:0,021), diğer çalışmalarda da buna benzer korelasyon saptanmıştı (130,131). Wilson hastalığında, 24 saatlik idrar bakır atılımı >100 mcg/gün anlamlı kabul edilir (62). Çalışmamızda WH olanların %88,9'unda 24 saatlik idrarda bakır atılımı >100 mcg/gün idi ve WH tanısı ile yüksek idrar bakır atılımı arasında güçlü pozitif korelasyon vardı (p<0,001), diğer çalışmalarda da idrar bakır atılımı WH olan grupta belirgin yüksek saptamıştı (p:<0,001) (130,131). Penisilamin yükleme testi için yapılan bir çalışmada WH olan ve olmayan iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (130), çalışmamızda WH tanısı ile penisilamin yükleme testi arasında istatistiksel olarak zayıf ilişki bulundu (p:0,049), yapılan başka bir çalışmada ise penisilamin yükleme testi için WH olan ve olmayan grupta istatistiksel anlamlı fark saptanmıştı (p:0,002) (131). Karaciğer biyopsisinde; inflamasyon, hidropik dejenerasyon, makroveziküler steatoz, fibrozis, siroz WH'da görülebilen histopatolojik bulgulardır, ancak WH'na spesifik değildir, buna rağmen çalışmamızda inflamasyon, hidropik dejenerasyon, makroveziküler steatoz WH olan grupta daha fazla görüldü (sırasıyla; p:0,004, p:0,015, p:0,023). Karaciğer kuru doku bakır ağırlığı tayini WH tanısında önemli bir parametredir. Çalışmamızda karaciğer kuru doku bakır ağırlığı ortalaması WH olan grupta, WH olmayan gruba göre oldukça yüksekti, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001), yapılan bir çalışmada çalışmamıza

benzer korelasyon ( $p<0,001$ ) saptanmıştı (130). Nicastro ve ark. (130) kuru bakır ağırlığı düzeyi ile tanı anındaki yaş, karaciğer hasarı arasında değerlendirme yapmış, ancak anlamlı fark bulmamıştı, çalışmamızda da benzer şekilde karaciğer bakır düzeyi ile tanı yaşı, inflamasyon, hidropik dejenerasyon, makroveziküler steatoz, fibrozis (her biri için  $p>0,05$ ) arasında anlamlı fark yoktu. Manoloki ve ark. (132) yaptığı çalışmada, WH tanısı olanları semptomatik ve asemptomatik olmak üzere iki gruba ayırmıştı. Semptomatik grupta; KF halkası, 24 saatlik idrar bakır atılımı, histopatolojide steatoz ve siroz asemptomatik gruba göre daha yüksek bulunmuştu (her biri için  $p<0,05$ ), ancak tanı yaşı, serüloplazmin için iki grup arasında fark saptanmamıştı (132).

Wilson hastalığında siroz, fulminan karaciğer yetmezliği gibi ciddi klinik tablolar oluşabilir. Çalışmamızda tanı anında siroz gelişmiş olan sadece bir wilson hastası vardı, aynı zamanda KF halkası olan tek hastamızdı, kranial MR'da bazal ganglionlarında birikim saptandı, fulminan karaciğer yetmezliğinde olan hastaya karaciğer nakli yapıldı, WH olanlarda karaciğer nakil oranı %3,3 saptandı. Çalışmamızda wilson hastalığı nedeni ile exitus olan hasta yoktu. Arıkan ve ark. (128) çalışmasında 46 WH hastasından 9'una (%19,5) nakil yapılmış, iki hasta nakil yapılamadan exitus olmuştu, Güngör ve ark. (129) çalışmasında 64 WH olan çocuktan 7'sine (%10) karaciğer nakli yapılmıştı. Çalışmamızda asemptomatik wilson hastalarının fazla olması, fulminan karaciğer yetmezliği görülme oranının çok düşük olması, klinik belirtiler ortaya çıkmadan tanı konulan hasta oranının yüksek olması gibi nedenlerden dolayı karaciğer nakil oranının daha düşük olduğu benzer şekilde exitus olmadığı düşünülmektedir.

Otoimmün hepatit (OİH) her yaşta, cinsiyette hastayı etkileyen; aminotransferaz ve Ig G yüksekliği ve dolaşımda antikor varlığı, histolojide arayüz hepatiti ve hepatiti açıklayacak başka bir nedenin olmaması ile karakterize ilerleyici bir karaciğer bozukluğudur. Kız çocuklarda daha sık görülür, klinik tablo çok çeşitlidir.(79)

Çalışmamızda OİH tanısı alan hastaların ortalama tanı yaşı diğer çalışmalarla benzerdi ve literatürle uyumlu olarak kadın cinsiyet hakimdi, ayrıca diğer çalışmalarla benzer olarak, sarılık ve hepatomegali sık görülen semptomlardı (133-135). Çalışmamızda OİH tanısı alanlarda en sık ASMA pozitifliği saptanmıştı, bunun

yanı sıra OİH dışlanan grupta da ASMA pozitifliği tespit edilmiş ancak biyopsi bulgularının otoimmün hepatit ile uyumlu olmaması üzerine OİH tanısı ekarte edilmişti ve hastaların takiplerinde ASMA negatifleşmişti. Yapılan diğer çalışmalarda da otoantikörler içinde en sık ASMA pozitifliği görülmüştü (133-135). Çalışmamızda OİH tanısı alanlarda direkt bilirubin ve IgG ortalama değerleri OİH olmayan gruba göre daha yüksek bulunurken (sırasıyla; p:0,029, p:0,024); ALT, AST, total bilirubin, albumin ve total protein değerleri için iki grup arasında anlamlı fark yoktu (her biri için p>0,05). Güleç ve ark. (133) çalışmasında, OİH tanısı alan hastalar tip 1, tip 2 ve tanımlanamayan OİH olmak üzere 3 gruba ayrılmıştı, belirtilen laboratuvar parametreleri için gruplar arasında fark bulunmamıştı. Başka bir çalışmada hastalar sirotik ve non sirotik olmak üzere iki gruba ayrılmış, sirotik hastalarda total protein ve ASMA pozitifliği daha yüksek saptanmış (sırasıyla; p:0,005, p:0,01), albumin değerleri daha düşük bulunmuştu (p:0,039) (134). Çalışmamızda OİH'e bağlı siroz gelişen hasta yoktu.

Karaciğer biyopsisinde; portal alanda lenfositik-lenfoplazmositik tip inflamasyon, arayüz hepatiti, lobüle uzanan emperipolez (bir hücrenin diğer hüceye invaze olması), duktular reaksiyon, hepatik rozet oluşumu görülebilen histolojik bulgulardır (79). Diğer çalışmalarda olduğu gibi, çalışmamızda OİH tanısı alanlarda arayüz hepatit (%73,3) ve lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu (%90) sık görülen histopatolojik bulgulardı (133-135). Kumari ve ark (135); OİH tanısı alan ve olmayan 2 grup arasında arayüz hepatit, lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu için anlamlı fark tespit etmemişti, rozet formasyonunu OİH tanısı alanlarda daha yüksek saptamıştı (p<0,05). Çalışmamızda ise arayüz hepatit ve rozet formasyonu OİH tanısı alanlarda yüksekti (sırasıyla; p:0,006, p:0,033), ayrıca lenfoplazmositer infiltrasyon ile OİH tanısı arasında pozitif güçlü korelasyon saptandı (p<0,001).

Otoantikörlerin OİH tanısı koymada yetersiz kalabileceği, antikor pozitifliği veya negatifliğinin yanlış ve/veya eksik yorumlamalara neden olabileceği için karaciğer biyopsisi OİH tanısı koymada önemli bir yer tutmaktadır, ayrıca otoimmün hepatite spesifik histopatoloji bulguları hakkında fikir vermektedir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gelişmiş ülkelerde çocuklarda en yaygın görülen karaciğer hastalığıdır, prevalansı genel popülasyondaki çocuklar ve

adolesanlar arasında yaklaşık %7 ve obez çocuklar arasında yaklaşık %34 saptanmıştır (136). Karaciğer biyopsisi, NAYKH tanısı koymak, fibrozis varlığını belirlemek, otoimmün hepatit veya toksik nedenler gibi ayırıcı tanıda düşünülen hastalıkları tanımlamak ya da dışlamak ve diğer ko-morbid hastalıkları tanımlamak için kullanılmaktadır (46).

Çalışmamızda NAYKH tanısı alan hastaların yaş ortalaması diğer çalışmalarla benzerdi, erkek cinsiyette daha sık görülmekteydi (137-139) Çalışmamızda en yaygın başvuru şikayeti izole obezite (%66,7) ve en sık rastlanan muayene bulgusu hepatomegali idi. Yapılan bir çalışmada obezite nedeni ile başvuran çocuk hastalar, NAYKH olan/olmayan iki gruba ayrılmış, her iki grup arasında yaş, cinsiyet, VKİ, glukoz, Homa-IR, LDL için fark saptanmamış, ancak AST, ALT, TG yüksekliği ve HDL düşüklüğü NAYKH olan grupta daha yüksek saptanmıştı (her biri için  $p<0,05$ ) (137). Shannon ve ark. (138) yaptığı çalışmada; NAYKH olan hastalar USG steatoz derecesine göre grade 1 steatoz ve grade 2-3 steatoz olarak iki gruba ayrılmış ve grade 2-3 steatoz erkek cinsiyet, ileri yaşta daha yüksek saptanmıştı (sırasıyla;  $p:0,042$ ,  $p:0,005$ ), ayrıca VKİ ile hepatik steatoz derecesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştı ( $p:0,002$ ). Çalışmamızda benzer olarak VKİ daha yüksek olanlarda USG'de grade 2-3 steatoz daha fazla bulunmuştu ( $p:0,036$ ).

Histopatolojide NAYKH'da steatoz, balonlaşma dejenerasyon, portal inflamasyon ve fibrozis, lobüler inflamasyon görülen tipik özelliklerdir.(46) Yapılan bir çalışmada NAYKH olanlar diyabetik-prediabetik ve normal glukoz toleransı olan hastalar olarak iki gruba ayrılmış ve histopatolojik bulgular ile iki grup karşılaştırılmıştı; diyabetik-prediabetik grupta daha fazla şiddetli inflamasyon ve steatoz olduğunu tespit etmişti (her ikisi için;  $p<0,005$ ) (137). Bizim çalışmamızda; insülin direnci olanlarda daha şiddetli steatoz saptanmış ( $p:0,033$ ), inflamasyon için iki grup arasında fark bulunmamıştı. Shannon ve ark. (138) çalışmasında; NAYKH olan ve USG'de grade 2-3 steatoz saptanan hastalarda histopatolojide balonlaşma dejenerasyonunu ve şiddetli steatozu daha fazla tespit etmişti, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu (her ikisi için;  $p<0,001$ ), çalışmamızda diğer histopatolojik bulgularla USG steatoz arasında ilişki bulunmazken ( $p>0,05$ ), makroveziküler steatoz ile USG steatoz derecesi arasında korelasyon saptandı

(p:0,001). Yapılan başka bir çalışmada ise USG'de grade 2-3 steatozu olanlarda daha fazla şiddetli fibrozis ve makroveziküler steatoz (p<0,001) saptanmıştı (139).

Obezitenin çocukluk çağında da giderek artması nedeni ile NAYKH sıklığı artmaktadır, yapılan çalışmalarda USG'de belirlenen steatoz derecesi ile histopatolojide saptanan steatoz derecesi korele olsa da diğer histopatolojik bulgularla net korelasyon saptanamamıştır. Ayrıca karaciğerde yağlanma yapan NAYKH dışındaki nedenlerin ayırıcı tanısında USG yetersiz kalmakta ve karaciğer biyopsisi ayırıcı tanıda yol gösterici olmaktadır.

Nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliğinde karaciğer biyopsisinin rolü net olmamakla beraber, karaciğer hasarı hakkında, tedavi başlatılmasında ve prognoz hakkında bilgi vermede yol gösterici olacaktır. Bu konuda yetişkinlerde pek çok araştırma yapılmış, farklı görüşler ortaya çıkmıştır (44). Çocuklarda etyolojisi bilinmeyen anormal karaciğer testlerine yönelik karaciğer biyopsisi yapmadan önce biyopsinin riskleri ve yararları değerlendirilmeli, kapsamlı noninvaziv tetkiklerden sonra teşhis konulamamışsa biyopsi yapma kararı gözden geçirilmelidir (46). Yapılan bir çalışmada, ALT seviyeleri 6 aydan uzun süre yüksek seyreden ve eşlik eden enfeksiyon, metabolik/genetik, ilaç kullanım öyküsü olmayan 18 hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış, bütün hastalarda değişen derecelerde nonspesifik kronik hepatitten bahsedilmişti ve hiçbir hastada OİH, metabolik ve biliyer hastalık düşündürecek bulgu saptanmamıştı (140). Akbulut ve ark. (45) yaptığı çalışmada, 13 hastaya izole ALT yüksekliği ile biyopsi yapılmış, %69,2 nonspesifik değişiklikler, %15,3 normal biyopsi bulguları, %7,6 OİH saptanmıştı ve %7,6 hastaya yetersiz numune nedeni ile tanı konulamamıştı. Çalışmamızda, 22 hastaya izole aminotransferaz yüksekliği ile biyopsi yapıldı, histopatolojide %54,5 nonspesifik değişiklikler, %36,4 kronik hepatitten bahsedilmişti. Çalışmamızda ALT aktivitesi ile histopatolojik bulgular karşılaştırıldığında, inflamasyon ve fibrozis şiddeti ile ALT aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştı (her biri için p>0,05). Yetişkin hastalarda yapılan bir çalışma değerlendirildiğinde, izole aminotransferaz yüksekliği nedeni ile biyopsi yapılan hastalarda biyopsinin tanı koymada ve tedavi değişikliğine nadiren etkisi olduğunu saptamıştı (141).

Karaciğer biyopsisi nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliği tanısında, tedavi değişikliğinde nadiren etkili olsa da, karaciğer hasarını, fibrozis ve siroz varlığını ya da yokluğunu göstermesi açısından klinisyene yol göstermektedir.

Neonatal kolestaz, konjuge hiperbilirubinemi ile karakterize hepatobiliyer fonksiyon bozukluğunu gösteren bir durumdur, en sık nedenleri biliyer atrezi ve neonatal hepatittir (47). Karaciğer biyopsisi; intrahepatik neonatal hepatiti, ekstrahepatik biliyer atreziden ayırmanın en güvenilir yöntemidir.

Çalışmamızda neonatal kolestaz endikasyonu ile biyopsisi yapılan hastalarda en sık görülen semptomlar diğer çalışmalarda da olduğu gibi; sarılık, hepatomegali, splenomegali, akolik gayta idi (143-146). Yapılan diğer çalışmalara benzer olarak çalışmamızda, biyopsi sonucuna göre en sık görülen tanılar biliyer atrezi (BA) ve idiyopatik neonatal hepatit (İNH) idi, görülme yüzdeleri sırasıyla %30, %28 olarak saptandı (54, 143-146).

Biliyer atrezi (BA), neonatal dönemde biliyer obstrüksiyon ile ortaya çıkar, seyrek görülmesine rağmen çocuklarda karaciğer naklinin en sık nedenidir (51). Çalışmamızda BA tanısı alan hastaların tamamı ikterikti, %87,5'inde akolik gaita görüldü, İNH tanısı alan hastaların %20'sinde akolik gayta vardı, akolik gayta BA grubunda istatistiksel anlamlı yüksek bulundu (p:0,001). Biliyer atrezi hastalarından oluşan çok merkezli bir metaanaliz çalışması sonucuna göre akolik gayta semptomu BA tanısı için %87 duyarlı ve %78 spesifik bulunmuştu (142), çalışmamızda benzer şekilde duyarlılık %87,5 ve özgüllük %80 tespit edilmişti. Çalışmamızda tanı yaşı (ay), cinsiyet, sarılık, hepatomegali, splenomegali için İNH ve BA arasında çalışmamızda anlamlı fark bulunmamıştı (her biri için; p>0,5). Çalışmamızda BA grubunda total ve direkt bilirubin ortalaması İNH grubuna göre daha yüksekti (her ikisi için p:0,03), ayrıca GGT ort. değeri BA olanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p:0,001). Kuloğlu ve ark. (143) yaptığı çalışmada, çalışmamıza benzer olarak direkt bilirubin ve GGT ort. değerleri BA grubunda daha yüksek saptandı (sırasıyla; p:0,025, p:0,013). Ultrasonografi intrahepatik/ekstrahepatik kolestaz ayırıcı tanısında birincil yapılması gereken tetkiklerden biridir. Çalışmamızda BA tanısı konulan %87,5 hastada safra kesesi görüntülenemedi, bunun yanı sıra İNH tanısı alan hastalardan %6,7'sinde safra kesesi görülemedi.

İntraoperatif kolanjiyogram ile USG'de yanlış sonuç veren bu hastalara kesin tanı konulabilmişti. Bununla birlikte, USG'de safra kesesi görülememesi çalışmamızda BA tanısı için %87,5 duyarlı ve %93,3 spesifik bulundu. Yapılan bir çalışmada, USG'nin BA tanısı için %71 duyarlı ve %82 özgül olduğu saptanmıştı (144). Başka bir çalışmada ise ultrasonografi BA için %50 duyarlı ve %82,8 özgül bulunmuştu (145). Çalışmamızda USG'de safra kesesi ve safra yolları görüntülenemeyen ancak intraoperatif kolanjiyogramda safra yolları normal görülen bir hasta vardı, hastaların %93,8'ine BA için kolanjiyogram ile doğru tanı konulmuştu. Çalışmamızda intraoperatif kolanjiyogramın sensitivitesi %93,8 ve spesifivitesi %100 olarak bulundu.

Histopatolojide BA için inflamasyon, portal fibrozis, kolestaz ve safra kanal proliferasyonu varlığı sık görülen bulgulardır, kolanjiyografide ise ekstrahepatik safra kanallarının devamlılığının görülmemesi tipiktir. İdiyopatik neonatal hepatitte histopatolojide dev hücreli hepatit tipiktir (52,56). Çalışmamızda İNH ve BA grupları arasında inflamasyon, kolestaz, dukular reaksiyon, portal fibrozis için istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bununla birlikte safra kanal proliferasyonu BA grubunda daha fazla görüldü (p:0,006), dev hücreli hepatit ise İNH tanısı alanlarda daha fazla idi (p:0,02). Rastogi ve ark. (146) yaptığı çalışmada, safra kanal proliferasyon ve portal fibrozis BA grubunda anlamlı derecede yüksek saptanırken (her ikisi için; p:0,002), dev hücreli hepatit ile İNH tanısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştı (p:0,007). Yapılan bir çalışmada karaciğer biyopsisin BA tanısı için %100 sensitive ve spesifik olduğunu göstermişti (144). Rastogi ve ark. (146) ise karaciğer biyopsisinin duyarlılık ve özgüllüğün %88,2 olduğunu saptamıştı, başka bir çalışmada ise duyarlılık %94,4 ve özgüllük %100 tespit edilmişti (145). Yapılan çalışmalarda (142-146) İNH ve BA tanısında yapılan noninvaziv tetkiklerin ve karaciğer biyopsisinin doğru tanı koymadaki rolleri araştırılmış, çalışmamızda farklı olarak histopatolojik bulgular ayrıntılı kaydedilerek iki grup arasında karşılaştırılma yapılmış ve sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda İNH tanısı alan hiçbir hastaya karaciğer nakli yapılmadı, BA tanısı alanlarda karaciğer nakli yapılma oranı %37,5 tespit edildi. Kuloğlu ve ark. (143) yaptığı çalışmada, BA tanısı alanların %27'sine transplantasyon yapılmıştı. Başka bir çalışmada ise neonatal

kolestatik hepatitli tüm hastalar içinde BA en sık karaciğer nakil yapılma nedeni olarak bulunmuştu, ayrıca ölüm oranı en fazla BA grubunda görülmüştü (147).

Biliyer atrezi çocukluk çağı karaciğer naklinin en sık nedenidir (52). Akolik gayta, konjuge hiperbilirubinemi, USG’de safra kesesi görülememesi BA olanlarda daha sık görülen semptomlar olmasına rağmen BA tanısına spesifik olmadığı görülmektedir. İntrahepatik/ekstrahepatik kolestaz ayırıcı tanısını yapmak tedavi kararını belirlemede oldukça önemlidir. İntraoperatif kolanjiyogram BA tanısını koymada yol gösterici olmaktadır, ancak kolanjiyogramda ekstrahepatik kolestaz nedenlerin dışlanması durumunda diğer intrahepatik kolestaz ayırıcı tanısı için de karaciğer biyopsisi gerekmektedir. Ayrıca karaciğer biyopsisi ekstrahepatik/intrahepatik kolestazda inflamasyon, safra kanal değişiklikleri, fibrozis, siroz gibi karaciğer hasarı, hasarın şiddeti hakkında detaylı bilgi vermekte, tedavi seyrini etkilemektedir. Yapılan bir çok çalışmaya göre karaciğer biyopsisinin neonatal kolestaz nedenlerin belirlenmesinde en duyarlı yöntem olduğu görülmektedir (142-146).

Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC), otozomal resesif kalıtım gösteren çocukluk çağı karaciğer bozukluklarıdır. Genetik mutasyonlara göre PFIC 1, PFIC 2, PFIC 3 olmak üzere üç tip olarak sınıflandırılmıştır (57). Çalışmamızda PFIC tanısı alan hastaların, ortalama tanı yaşı BA ve İNH grubuna göre daha yüksekti. Diğer çalışmalara benzer olarak; erkek cinsiyet fazla görüldü ve sarılık, kaşıntı, hepatomegali sık rastlanan bulgulardı (148-150). Genetik analiz sonucuna göre çalışmamızda en çok PFIC 2 (%50), daha az sıklıkta PFIC 1 ve PFIC 3 (her ikisi için %12,5) görülmüştü, diğer çalışmalarda da en sık rastlanan tip PFIC 2 idi (148-150). Histopatolojide PFIC’te görülen bulgular; kanaliküler kolestaz, biliyer tıkaçlar ve lobüler düzensizlik, safra kanal proliferasyonu, dev hücreli hepatit, lobüler fibrozistir, portal fibrozis özellikle PFIC tip 2’de daha sık görülmektedir (57). Çalışmamızda, histopatolojide inflamasyon, kolestaz, safra kanal proliferasyonu, portal fibrozis, lobüler yapıda bozulma, dev hücreli hepatit değişen oranlarda saptanmıştı. Diğer çalışmalarda da histopatoloji sonuçları çalışmamızla benzerdi (148-150). Yapılan bir çalışmada PFIC’li hastaların %80’inde siroz saptanmıştı (149), çalışmamızda tüm PFIC’li hastalarda siroz oranı %25 idi. PFIC, genel olarak karaciğer nakli gereken çocukların %10-15’ini oluşturmaktadır (57). Çalışmamızda

biyopsi sonrası PFIC tanısı alan hastaların %50'sine karaciğer nakli yapıldı. Çalışmamızda karaciğer nakli en sık PFIC 2 olan hastalara yapılmıştı. PFIC 2 olan bir hasta biyopsiden 6 ay sonra B cell ALL tanısına bağlı multiorgan yetmezliğinden ex oldu. Çalışmamızda PFIC tanısı alan hastalarda ölüm oranı %12,5 idi. Lee ve arkadaşlarının (149) yaptığı çalışmada ise; hastaların %60'ı karaciğer nakli yapılamadan, %20'si nakil sonrası exitus olmuştu. Başka bir çalışmada ise PFIC nedeniyle ölen hasta bildirilmemişti (148). PFIC tanılı hastaların büyük çoğunluğunda karaciğer nakli gerekmektedir, erken tanı karaciğer nakline kadar geçen süreç içerisinde prognozda son derece önemlidir. Lee ve ark. (149) çalışmasında siroz gelişen hastalar ve siroza bağlı gelişen ölüm oranının yüksek bulunması diğer çalışmalarda ölüm oranlarının düşük olması bu durumu desteklemektedir. Çalışmamızda karaciğer biyopsisi ile büyük oranda PFIC tanısını siroz gelişmeden koyabildiğimiz için sağ kalımı olumlu yönde etkilediği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, neonatal kolestazda karaciğer biyopsisi intrahepatik/ekrahepatik kolestaz ayırıcı tanısında, tedavi kararının belirlenmesinde, karaciğer nakli gereken durumların erken tanınmasında, ciddi karaciğer hasarının saptanmasında, prognozda, sağ kalımda oldukça önemli rol almaktadır.

Glikojen depo hastalıkları (GDH), glikojen metabolizması ile ilgili kalıtsal metabolik bozukluklardır (66). Karaciğer biyopsisi tanıda yardımcı olabilir, histolojik olarak glikojen birikimi, sayıca artmış büyük lipid vaküülleri görülür, periportal fibrozis ve özellikle tip IV'te siroz da görülebilmektedir. Geçmişte tanıda karaciğer biyopsisi sık kullanılsa da, günümüzde rutin olarak tercih edilmemektedir (68). Çalışmamızda da GDH tanısı alan hastalara tanıyı destekleme ve karaciğer hasarı ve hasarın şiddeti hakkında fikir edinebilmek amacıyla uygulanmıştır. Çalışmamızda GDH tanısı alan hastaların en sık başvuru şikayeti %63,5 oranında karında şişlik idi, tanı anında bütün hastalarda hepatomegali vardı, USG ile incelemede %50 hastada parankim kaba ve granülerdi, laktat yüksekliği diğer metabolik hastalık şüphesi ile biyopsi yapılanlara göre belirgin yüksek saptandı ( $p<0,001$ ). Histopatolojik bulgulardan en sık %62,5 inflamasyon, bütün hastalarda değişen derecelerde fibrozis saptandı, GDH tip 4 olan bir hastada siroz saptandı. Halaby ve ark. (151) yapmış olduğu çalışmada, çocuk ve

yetişkinden oluşan GDH hastalarında karaciğer biyopsileri retrospektif incelenmiş, bütün hastalarda değişen derecelerde fibrozis ve %70 inflamasyon saptanmıştı, evre 4 fibrozis sadece yetişkin hastalarda görülmüştü. Çalışmamızda GDH'de sık görülen hepatositlerde glikojen birikimi ve PAS pozitif boyanma sırasıyla %75 ve %62,5 hastada görülmüştü. Çalışmamızda %75 GDH tip 3 tespit edilmişti. GDH tip 4 ve sirotik olan bir hastaya karaciğer nakli yapıldı. Glikojen depo hastalığı tanısı alan hastalarda exitus olan yoktu. Yapılan bir çalışmada GDH'ye bağlı karaciğer nakil nedenleri araştırılmış, yetişkin GDH tip 3 hastalarında karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinomaya bağlı, GDH tip 4 hastalarının hepsinde çocukluk döneminde gelişen siroza bağlı karaciğer nakli tespit edilmişti (152). Çalışmamızda GDH tip 3 hastalarının karaciğer biyopsisinde siroz saptanmadı ancak yetişkin dönemde bu hastalarda siroz, karsinom gelişme riski olduğu bilinmektedir, ilerleyen dönemde biyopsi yapılma durumunda yapmış olduğumuz biyopsinin referans alınabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda spesifik etyoloji belirlenemeyen metabolik hastalık, hepatomegali ve siroz endikasyonları ile toplam 26 hastaya ön tanı belirlenmeden biyopsi yapılmıştır ve biyopsi sonrası %15'ine tanı konulabilmiş ve %85'i biyopsi sonucuna göre spesifik bir tanı alamamıştır. Çalışmamızda ön tanı belirlenmeden yapılan karaciğer biyopsisinin büyük oranda tanı koymada yol gösterici olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda kronik karaciğer hastalığı tanısı olan ve tedavi değişikliği veya tedavi kesme kararı için 3 hastaya biyopsi uygulanmıştır, biyopsi sonucuna göre iki otoimmün hepatit tanılı hastanın tedavisi sonlandırılmış, PFIC nedeniyle karaciğer nakli olan bir hastada rejeksiyon saptanmış ve buna yönelik tedavi başlanmıştır.

Çalışmamızda biyopsi sonrası karaciğer nakli yapılanların tüm hastalara oranı %4,5 idi, karaciğer nakli yapılanlar arasında en sık nedenler %46,1 biliyer atrezi ve %30,7 PFIC idi, diğer nedenleri wilson hastalığı, glikojen depo hastalığı tip 4 ve HLH (her biri için %7,6) oluşturmaktaydı.

Karaciğer biyopsisi perkütan, transjuguler veya laparoskopik olarak yapılabilir. Perkütan karaciğer biyopsisi; kör biyopsi olarak yapılabilirdiği gibi ultrasonografi eşliğinde de yapılmaktadır (95). Yapılan bir çalışmada kör biyopsi ile

USG eşliğinde yapılan biyopsiler için tüm komplikasyonlar açısından anlamlı fark saptanmamıştı (p:0,9) (153). Çalışmamızda karaciğer biyopsisi; %91,7 USG eşliğinde, %8,3 laparotomik yöntemle uygulandı. Ultrasonografi eşliğinde biyopsi yapılan hastalarda hastaların yaş ve kilosuna uygun 16 G ve 18 G boyutlarında Mengihni iğnesi kullanıldı. Bazı çalışmalar küçük boyutta iğne kullanımının komplikasyon görülme oranını azalttığını göstermiş, diğer taraftan başka bir çalışmada küçük iğne kullanımının komplikasyon açısından avantaj sağlarken yeterli doku konusunda dezavantaj sağladığı tartışılmaktadır (101,103).

Karaciğer biyopsisinde sağlıklı değerlendirme için 6-8 tam portal alan içermesi gerektiği kabul edilmektedir (105). Çalışmamızda altıdan az portal alan içeren numunelerin %23'ünde 16 G iğne kullanılmıştı, ayrıca altıdan fazla portal alanı olan biyopsilerin %16'sında da 16 G iğne kullanılmıştı, iki grup karşılaştırıldığında iğne boyutu ile yeterli portal alan sağlama arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,411). Başka bir çalışmada trasjuguler biyopsi ve perkutan biyopsi tekniği ile yeterli portal alan eldesi arasında karşılaştırma yapılmış, perkutan karaciğer biyopsisinin yeterli doku eldesinde daha üstün olduğunu bulmuştu (p<0,001) (153).

Çalışmamızda numune yetersizliği nedeni ile tanı konulamayan ve tanı konulan hastaların portal alan sayıları karşılaştırıldı, literatüre uygun olarak altıdan az portal alan sayısı olanlar yetersiz numune olarak değerlendirildi, sonuç olarak portal alan sayısı ve histopatolojik tanı koyma arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p:<0,001). Bununla birlikte, aynı karşılaştırma spesifik tanı konulamayan ve spesifik tanı konulan hastalar arasında yapıldı ve numune yetersizliği ile spesifik tanı koyabilme arasında ilişki bulunmadı (p:0,75).

Karaciğer biyopsisi komplikasyonları; ağrı, transfüzyon gerektirmeyen hematoma, minör safra kaçağı, arteriovenöz fistül gibi minor komplikasyonlar ve transfüzyon/cerrahi/yoğun bakım yatışı gerektiren intraperitoneal kanama, pnömotoraks/hemotoraks, ölüm olmak üzere major komplikasyonlar olarak sınıflandırılır (106).

Yapılan bir çalışmada 469 çocuk hastaya perkütan karaciğer biyopsisi uygulanmış ve %3,8 ciltte hematoma, %3,6 ağrı, %2,6 fazla sedasyon, %1,7 diğer (ateş, döküntü,

iğnenin kostaya denk gelmesi) minor komplikasyonlar gözlenmişti (107). Short ve ark. (153), karaciğer biyopsisi yapılan 213 çocuk hastayı değerlendirmiş ve %5,1 kanama komplikasyonu olduğunu belirlemiştir, kanama komplikasyonunun daha küçük çocuklarda daha sık görüldüğünü saptamıştır (p:0,05). Srivastava ve ark. (154) çalışmasında, USG eşliğinde biyopsi yapılan hastalarda major komplikasyon hiç görülmemiştir, %3,2 minör komplikasyonlar (ağrı, subkapsüler hematoma, ateş, geçici hipotansiyon) saptanmıştır. Çalışmamızda en sık tespit edilebilen biyopsi komplikasyonu %4,1 transfüzyon gerektirmeyen minör kanama ve %0,3 kendini sınırlayan cilt altı hematoma idi, major komplikasyon ve karaciğer biyopsisi komplikasyonu nedeniyle exitus olan saptanmadı.

Karaciğer biyopsisi, kronik karaciğer hastalıklarında önemli bir tanı aracı olmakla birlikte, ön tanı belirlenmeden yapılan yapılan biyopsilerde tanı koymada genellikle yol gösterici olmamaktadır. Kronik karaciğer hastalıklarında genellikle klinik, laboratuvar, görüntüleme bulguları ile birlikte histopatoloji sonucu değerlendirilerek tanı konulmakta, tedavi kararı verilmektedir. Bununla birlikte, karaciğer biyopsisi histopatolojik olarak karaciğer dokusu hakkında detaylı bilgi vermektedir ve çocukluk çağı her yaşta kronik karaciğer hastalığı tanı ve tedavisinde, prognozunda önemli rol oynamaktadır. Artan noninvaziv tanı yöntemlerine rağmen karaciğer biyopsisinin uzun süre önemli tanı aracı olmaya devam edeceğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Hastanesi Gastroenteroloji Bölümünde, 1 Ocak 2014 -31 Aralık 2019 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle karaciğer biyopsisi yapılan 290 hastanın klinik, laboratuvar, görüntüleme ve histopatolojik bulgularının değerlendirilmesiyle aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Karaciğer biyopsisi yapılan 290 hastanın 125'i (%43,1) kız ve 165'si (%56,9) erkekti. Hastaların yaş ortalaması  $8,3\pm 6,5$  yıl idi, 0-18 ay grubunda 77 (%26,5), 19 ay-12 yaş grubunda 100 (%34,5), 13-18 yaş grubunda 113 (%39,0) hasta vardı.
2. En sık görülen başvuru şikayetleri; 68 (%23,4) hasta ile sarılık, 53 (%18,3) hasta ile rastlantısal aminotransferaz yüksekliği, 42 (%14,5) hasta ile kronik viral hepatit, 38 (%13,1) hasta ile karın ağrısı, 19 (%6,6) hasta ile obezite semptomları idi.
3. Fizik muayene bulgularında; 118 (%40,6) hastada hepatomegali, 53 (%18,3) hastada ikter, 49 (%16,9) hastada hepatosplenomegali, 59 (%20,3) hastada splenomegali, 3 (%1) hastada splenomegali ve asit vardı.
4. ALT değerleri; 49 (%16,9) hastada normal, 132 (%45,5) hastada hafif yükseklikte, 64 (%22,1) hastada orta yükseklikte, 45 (%15,5) ciddi yükseklikte tespit edildi. ALT değerleri ile yaş grupları arasında karşılaştırma yapıldığında anlamlı fark bulunmadı ( $p:0,36$ ).
5. USG bulgularında fizik muayene bulgularına ek olarak, 29 (%10) hastada parankim ekojenitesinde artış, 23 (%7,9) hastada hepatosteatoz vardı, 12 (%4,1) hastada kaba ve granüler parankim saptandı, 20 (%6,9) hastada safra kesesi görülemedi, 2 (%0,7) hastada safra yolları dilate idi.
6. Portal hipertansiyon (PHT) ön tanısı ile endoskopi yapılan 22 hastanın 9'unda (%40,9) PHT bulguları saptandı, 15'inde (%68,1) özefagus varisi saptandı.
7. En sık karaciğer biyopsisi yapılma endikasyonları; 76 (%26,2) hasta ile metabolik/genetik hastalık, 53 (%18,3) hasta ile neonatal kolestaz, 52 (%17,9) hasta ile otoimmün hepatit, 42 (%14,5) hasta ile kronik viral hepatit, 23 (%7,9) hasta ile non-alkolik hepatosteatoz, 22 (%7,6) hasta ile nedeni bilinmeyen

aminotransferaz yüksekliği ön tanısı idi. Toplam 26 (%8,9) hastaya ön tanı belirlenmeden karaciğer biyopsisi yapılmıştı.

8. Biyopsi sonrası sık elde edilen tanılar; 42 (%14,5) hasta ile kronik viral hepatit, 30 (%10,3) hasta ile wilson hastalığı, 30 (%10,3) hasta ile otoimmün hepatit, 27 (%9,3) hasta ile non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, 22 (%7,5) hasta ile nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliği 16 (%5,5) hasta ile biliyer atrezi, 15 (%5,1) hasta ile idiyopatik neonatal hepatit, 8 (%2,7) hasta ile PFIC, 8 (%2,7) hasta ile GDH tanıları idi.
9. Çalışmamızda kronik hepatit B enfeksiyonunda nekroenflamatuar aktivite ve fibrozis şiddetinin küçük yaşta daha yüksek olduğu görüldü. (sırasıyla; p:0,013, p:0,014) Ayrıca fibrozis şiddeti ile AST ve nekroenflamatuar aktivite arasında pozitif korelasyon vardı (sırasıyla; p:0,029 p:0,008).
10. Çalışmamızda WH olanlarda serüloplazmin, 24 saatlik idrar bakır, penisilamin yükleme testi, karaciğer kuru doku bakır ağırlığı WH olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla; p:0,021, p<0,001, p:0,049, p<0,001). WH olanlarda karaciğer hasarı WH olmayanlara göre yüksek tespit edildi (p<0,05). WH tanısı olanlarda karaciğer bakır düzeyi ile diğer histopatolojik bulgular arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Tanı anında siroz saptanan 1 hastaya karaciğer nakli yapıldı.
11. Çalışmamızda OİH tanısı alan ve almayan grupta ASMA pozitifliği yüksekti, biyopsi sonucuna göre OİH tanısı kesinleştirildi. OİH olanlarda arayüz hepatit, lenfoplazmositer infiltrasyon, rozet formasyonu OİH olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla; p:0,006, p<0,001, p:0,033)
12. Çalışmamızda NAYKH tanısı alan hastaların USG'de saptanan steatoz derecesi ile histopatolojik steatoz derecesi arasında korelasyon saptandı (p:0,001). Ayrıca VKİ yüksek olanlarda hem USG hem de histopatolojik steatoz derecesinin yüksek olduğu görüldü (sırasıyla; p:0,036, p:0,024). İnsülin direnci olan ve olmayan NAYKH hastaları karşılaştırıldığında insülin direnci olanların histopatolojik steatoz derecesi yüksek bulundu (p:0,035).
13. Çalışmamızda neonatal kolestatik hepatit tablosunda başvuran hastalarda en sık görülen tanılar %30,1 BA, %28,3 İNH ve %15,1 PFIC idi. Çalışmamızda BA tanısı için; akolik gayta %87,5 duyarlı ve %80 özgül, USG %87,5 duyarlı ve

%93,3 özgül, intraoperatif kolnjiyogram %93,8 duyarlı ve %100 özgül bulundu. Histopatolojide safra kanal proliferasyonu BA'de daha sık görüldü (p:0,006), dev hücreli hepatit İNH'de daha fazla saptandı (p:0,02). BA tanısı alan 16 hastadan 6'sına (%37,5) karaciğer nakli yapıldı, İNH tanısı alanlarda karaciğer nakli olan yoktu. PFIC tanısı konulan 8 hastadan 4'ü (%50) PFIC tip 2 idi. PFIC tanısı alan hastaların histopatolojisinde kolestaz, lobüler yapıda bozulma, dev hücreli hepatit sık görülen bulgulardı. PFIC tanısı alan 8 hastadan 4'üne (%50) karaciğer nakli yapıldı.

14. Çalışmamızda GDH tanısı alan 6 hastanın biyopsisinde PAS pozitif boyanma, hepatositlerde glikojen birikimi sık görülen histopatolojik bulgulardı. GDH tip 4 olan hastaya siroz nedeniyle karaciğer nakli yapıldı. Nonspesifik metabolik hastalık nedeniyle biyopsi yapılan bir hasta karaciğer biyopsi sonucuna göre HLH tanısı aldı ve hastaya karaciğer nakli yapıldı.
15. Çalışmamızda sadece bir hastada nakilli karaciğere biyopsi yapıldı, PFIC nedeni ile karaciğer nakli olan hastada rejeksiyon saptandı, buna yönelik tedavi başlandı.
16. Çalışmamızda 290 hastadan 266'sına (%91,7), USG eşliğinde, 24'üne (%8,3) laparatomik yöntemle biyopsi işlemi yapıldı.
17. Çalışmamızda 19 hastaya numune yetersizliği ile tanı konulamadı. İğne boyutu ile yeterli portal alanı sağlayabilme arasında karşılaştırma yapıldı ancak anlamlı ilişki bulunamadı (p:0,411). Portal alan sayısı ile tanı koyabilme arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001)
18. Çalışmamızda hiçbir hastada major komplikasyon saptanmadı, 12 (%4,1) transfüzyon gerektirmeyen minör kanama ve 1 (%0,3) hastada kendini sınırlayan cilt altı hematom görüldü.
19. Sonuç olarak, çalışmalar arası biyopsi endikasyonları ve elde edilen histopatolojik tanıları ve yüzdeleri farklılık göstermekteydi, bu durumun epidemiyolojik faktörler, çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri kadar biyopsi alınma şekli, patolog ve klinisyenin yorumları gibi multifaktöriyel nedenlerden kaynaklabileceği düşünüldü. Çalışmamıza ve yapılan diğer çalışmalara göre ön tanı belirlenmeden biyopsi yapıldığında patolojinin genellikle yol gösterici olmadığı görüldü. Çocuklarda daha çok USG eşliğinde biyopsi tercih edilmesinin komplikasyon oranını azalttığı düşünüldü. Bu konuda

prospektif çalışmaların daha kapsamlı yol göstereceği düşünülmektedir. Karaciğer biyopsisi çocukluk ağı her yaşta kronik karaciğer hastalığı tanı ve tedavisinde, prognozunda önemli rol oynamaktadır, artan noninvaziv tanı yöntemlerine rağmen karaciğer biyopsisinin uzun süre önemli tanı aracı olmaya devam edeceğini düşünmekteyiz.



## 7. KAYNAKLAR

1. Zorn AM. Liver development. In: StemBook [Internet]. Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute; 2008
2. Shiojiri N. Development and differentiation of bile ducts in the mammalian liver. *Microsc Res Tech.* 1997; 15;39(4):328-35.
3. Zaret KS. Hepatocyte differentiation: from the endoderm and beyond. *Curr OpinGenet Dev.* 2001;11(5):568–574.
4. Teitelbaum JE, Squires RH. Karaciğer ve safra yolları hastalıkları. In: Rudolph's pediatrics textbook. Ed.Karpel S. 22. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 2013;1491-1501.
5. Juza RM, Pauli EM. Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians. *Clin Anat.* 2014 ;27(5):764-9.
6. Hepatic resection techniques:UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/hepatic-resection-techniques> adresinden 12.02.2020 tarihinde erişilmiştir.
7. Rappaport AM. The structural and functional unit in the human liver (liver acinus). *Anat Rec.* 1958;130(4):673-89.
8. Interpretation of liver biopsy specimens:UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/interpretation-of-liver-biopsy-specimens> adresinden 12.02.2020 tarihinde erişilmiştir.
9. Karaciğer fizyolojisi, Guyton tıbbi fizyoloji, Guyton AC, Hall JE, 11th ed. Ankara, Nobel Tıp, 2007, s 859-864.
10. Mann JP, Gallagher K, Fitzpatrick E, Dhawan A. Fifteen-minute consultation: liver disease in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2018;103(4):170-176.
11. Pashankar D, Schreiber RA. Jaundice in older children and adolescents. *Pediatr Rev.* 2001;22(7):219-26.
12. Chee YY, Chung PH, Wong RM, Wong KK. Jaundice in infants and children: causes, diagnosis, and management. *Hong Kong Med J.* 2018;24(3):285-292.
13. Classification and causes of jaundice or asymptomatic hyperbilirubinemia:UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/classification-and-causes-of-jaundice-or-asymptomatic-hyperbilirubinemia> adresinden 16.02.2020 tarihinde erişilmiştir.

14. Fevery J. Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver Int.* 2008;28(5):592-605.
15. Fretzayas A, Moustaki M, Liapi O, Karpathios T. Gilbert syndrome. *Eur J Pediatr.* 2012;171(1):11-5.
16. Aydoğdu S, Çocukluk Çağında Hepatomegali, *Türkiye Klinikleri-J Pediatr Sci.* 2012;8(1):90-5
17. Wolf AD, Lavine JE. Hepatomegaly in neonates and children. *Pediatr Rev.* 2000;21(9):303-10.
18. Niederau C, Sonnenberg A, Müller JE, Erckenbrecht JF, Scholten T, Fritsch WP. Sonographic measurements of the normal liver, spleen, pancreas, and portal vein. *Radiology.* 1983;149(2):537-40.
19. Konuş OL, Ozdemir A, Akkaya A, Erbaş G, Celik H, Işık S. Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171(6):1693-8.
20. Kazancı NÖ, Özer S, Yılmaz S, Karaaslan E, Çocukluk çağında splenomegali, *DergiPark, Pediatric Practice and Research* 2013;1(1): 10-16
21. Approach to the child with enlarged spleen:UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-an-enlarged-spleen> adresinden 16.02.2020 tarihinde erişilmiştir.
22. Giefer MJ, Murray KF, Colletti RB. Pathophysiology, diagnosis, and management of pediatric ascites. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:503-13
23. Yachha SK, Khanna V. Ascites in childhood liver disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73:819-24
24. David H. Vroon and Zafar Israili. Chapter 99 Aminotransferases *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3rd edition, Boston, 1990
25. Serdaroğlu F, Akçam M, Transaminaz yüksekliği olan çocuklarda klinik yaklaşım , *Med J SDU/SDÜ Tıp Fak Derg* 2015;26-33
26. Senior JR. Alanine aminotransferase: a clinical and regulatory tool for detecting liver injury-past, present, and future. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(3):332-9.
27. England K, Thorne C, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Age- and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European paediatric HCV network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(1):71-7.

28. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, et al. Safety study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology*. 2010 Apr;138(4):1357-64, 1364.
29. Caropreso M, Fortunato G, Lenta S, et al. Prevalance and long-term course of macro-aspartateaminotransferase in children. *J Pediatr* 2009; 154: 744-748
30. Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: a stepwise approach. *World J Gastroenterol*. 2013;19(18):2740-51.
31. Lamireau T, McLin V, Nobili V, Vajro P. A practical approach to the child with abnormal liver tests. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014 ;38(3):259-62.
32. Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests:UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-biochemical-and-function-tests> adresinden 19.02.2020 tarihinde erişilmiştir.
33. Corathers SD. Focus on diagnosis: the alkaline phosphatase level: nuances of a familiar test. *Pediatr Rev*. 2006;27(10):382-4.
34. Dori N, Levi L, Stam T, Sukhotnik I, Shaoul R. Transient hyperphosphatasemia in children revisited. *Pediatr Int*. 2010;52(6):866-71.
35. Stein P, Rosalki SB, Foo AY, Hjelm M. Transient hyperphosphatasemia of infancy and early childhood: clinical and biochemical features of 21 cases and literature review. *Clin Chem*. 1987; 33(2 Pt 1):313-8.
36. Cabrera-Abreu JC, Green A. Gamma-glutamyltransferase: value of its measurement in pediatrics. *Ann Clin Biochem*. 2002;39(Pt 1):22-5
37. Uhing MR. The albumin controversy. *Clin Perinatol*. 2004;31(3):475-88.
38. Grootendorst AF, van Wilgenburg MG, de Laat PH, van der Hoven B. Albumin abuse in intensive care medicine. *Intensive Care Med*. 1988;14(5):554-7.
39. Rothschild MA, Oratz M, Zimmon D, Schreiber SS, Weiner I, Van Caneghem A. Albumin synthesis in cirrhotic subjects with ascites studied with carbonate-14C. *J Clin Invest*. 1969 Feb;48(2):344-50
40. Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1064-74.

41. Stahl J. Studies of the blood ammonia in liver disease. Its diagnostic, prognostic, and therapeutic significance. *Ann Intern Med.* 1963;58:1-24.
42. Dezsőfi A, Baumann U, Dhawan A, et al; ESPGHAN Hepatology Committee. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Mar;60(3):408-20.
43. Dezsőfi A, Knisely AS. Liver biopsy in children 2014: who, whom, what, when, where, why? *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014 Sep;38(4):395-8.
44. Pietrobattista A, Alterio A, Natali G, et al. Needle biopsy in children with liver diseases, in *Liver Biopsy in Modern Medicine.* 2011, InTech
45. Akbulut UE, Çobanoğlu Ü, Çakır M. Çocuklarda Kör Karaciğer Biyopsilerinin Değerlendirilmesi Türkiye Klinikleri/ *J Pediatr.* 2014;23(2):64-73
46. Ovchinsky N, Moreira RK, Lefkowitz JH, Lavine JE. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Adv Anat Pathol.* 2012;19(4):25062.
47. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, 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):154-168.
48. [Winfield CR, MacFaul R. Clinical study of prolonged jaundice in breast- and bottle-feed babies. \*Arch Dis Child\* 1978;53:506.](#)
49. Gürakan F. Kolestaz. Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme. Akademi Yayınevi, 3. Baskı, 2016;221-237.
50. Approach to evaluation of cholestasis in neonates and young infants:UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-evaluation-of-cholestasis-in-neonates-and-young-infants> adresinden 20.02.2020 tarihinde erişilmiştir.
51. Haber BA, Russo P. Biliary atresia. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003;32(3):891-911.
52. Feldman AG, Mack CL. Biliary Atresia: Clinical Lessons Learned. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(2):167-75.
53. Serinet MO, Wildhaber BE, Broué P, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics.* 2009;123(5):1280-6.

54. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr.* 2015 Nov 20;15:192.
55. Ferry GD, Selby ML, Udall J, Finegold M, Nichols B. Guide to early diagnosis of biliary obstruction in infancy. Review of 143 cases. *Clin Pediatr (Phila).* 1985 Jun;24(6):305-11.
56. Mowat AP, Psacharopoulos HT, Williams R. Extrahepatic biliary atresia versus neonatal hepatitis. Review of 137 prospectively investigated infants. *Arch Dis Child.* 1976;51(10):763-70.
57. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(1):25-36.
58. Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(2):148-156.
59. Fairbanks KD, Tavill AS. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: a review. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(8):2136-41; 2142
60. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012 Mar;56(3):671-85
61. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int.* 2003;23(3):139-42.
62. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(2):334-344.
63. Ferenci P. Pathophysiology and clinical features of Wilson disease. *Metab Brain Dis.* 2004;19(3-4):229-39.
64. Bernstein DL, Hůlková H, Bialer MG, Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013 ;58(6):1230-43.
65. Hůlková H, Elleder M. Distinctive histopathological features that support a diagnosis of cholesterol ester storage disease in liver biopsy specimens. *Histopathology.* 2012;60(7):1107-13.

66. Kanungo S, Wells K, Tribett T, El-Gharbawy A. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. *Ann Transl Med.* 2018 Dec;6(24):474.
67. Overview of inherited disorders of glucose and glycogen metabolism:UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-inherited-disorders-of-glucose-and-glycogen-metabolism> adresinden 22.02.2020 tarihinde erişilmiştir.
68. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2014;16(11):e1.
69. Akbulut UE, Çakır M. Çocukluk çağında kronik hepatit B virüs enfeksiyonunun uzun dönem seyri, *Türk Ped Arş* 2014;49: 117-23.
70. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep.* 2018 Jan 12;67(1):1-31.
71. Kanra G, Tezcan S, Badur S. Hepatitis B and measles seroprevalence among Turkish children. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 105-10.
72. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018 Apr;67(4):1560-1599.
73. Mani H, Kleiner DE. Liver biopsy findings in chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2009 ;49(5 Suppl):S61-71.
74. Dhingra S, Ward SC, Thung SN. Liver pathology of hepatitis C, beyond grading and staging of the disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1357-66.
75. Höroldt BS, Burattin M, Gunson BK, et al. Does the Banff rejection activity index predict outcome in patients with early acute cellular rejection following liver transplantation? *Liver Transpl.* 2006;12(7):1144-51.
76. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology.* 1997;25(3):658-63.
77. Singhal A, Vadlamudi S, Stokes K, et al. Liver histology as predictor of outcome in patients with acute liver failure. *Transpl Int.* 2012 Jun;25(6):658-62.
78. Acute liver failure in children:Management, complications, and outcomes:UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/acute-liver-failure-in->

tarihinde erişilmiştir

79. Pathak S, Kamat D. Autoimmune Hepatitis in Children. *Pediatr Ann.* 2018;47(2):e81-e86.
80. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(6):320-9.
81. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet.* 2013 Oct 26;382(9902):1433-44.
82. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology.* 1993;18(4):998-1005.
83. Mieli-Vergani G, Vergani D. Sclerosing Cholangitis in Children and Adolescents. *Clin Liver Dis.* 2016;20(1):99-111.
84. Fagundes EDT, Ferreira AR, Hosken CC, Queiroz TCN. [Primary Sclerosing Cholangitis in Children and Adolescents.](#) *Arq Gastroenterol.* 2017;54(4):286-291.
85. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1978 Aug 22;379(2):103-12.
86. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, et al. Obesity Consensus Working Group. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1871-87.
87. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140908.
88. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Feb;64(2):319-334.
89. Knisely AS, Mieli-Vergani G, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003;32(3):877-89.
90. Gunay-Aygun M, Gahl WA, Heller T. Congenital Hepatic Fibrosis Overview — Retired Chapter, for Historical Reference Only. 2008 [updated 2014]. In: Adam

- MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
91. Pokorska-Śpiewak M, Kowalik-Mikołajewska B, Aniszewska M, Pluta M, Marczyńska M. Is liver biopsy still needed in children with chronic viral hepatitis? *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 14;21(42):12141-9.
  92. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):289-93.
  93. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431-5.
  94. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696-9.
  95. Hegarty JE, Williams R. Liver biopsy: techniques, clinical applications, and complications. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Apr 28;288(6426):1254-6.
  96. Schulman AR, Thompson CC, Odze R, Chan WW, Ryou M. Optimizing EUS-guided liver biopsy sampling: comprehensive assessment of needle types and tissue acquisition techniques. *Gastrointest Endosc*. 2017 Feb;85(2):419-426.
  97. Al Knawy B, Shiffman M. Percutaneous liver biopsy in clinical practice. *Liver Int*. 2007;27(9):1166-73.
  98. Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, et al. The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy. *Hepatology*. 1996;23(5):1079-83.
  99. Ble M, Procopet B, Miquel R, Hernandez-Gea V, García-Pagán JC. Transjugular liver biopsy. *Clin Liver Dis*. 2014;18(4):767-78.
  100. Yavuz K, Geyik S, Barton RE, et al. Transjugular liver biopsy via the left internal jugular vein. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(2):237-41.
  101. Sporea I, Popescu A, Sirli R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2008 ;14(21):3396-402.
  102. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol*. 1986;2(2):165-73.

103. Plecha DM, Goodwin DW, Rowland DY, Varnes ME, Haaga JR. Liver biopsy: effects of biopsy needle caliber on bleeding and tissue recovery. *Radiology*. 1997;204(1):101-4.
104. Strassburg CP, Manns MP. Approaches to liver biopsy techniques--revisited. *Semin Liver Dis*. 2006;26(4):318-27.
105. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):495-500.
106. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009 Mar;49(3):1017-44.
107. Cohen MB, A-Kader HH, Lambers D, Heubi JE. Complications of percutaneous liver biopsy in children. *Gastroenterology*. 1992;102(2):629-32.
108. Westheim BH, Østensen AB, Aagenæs I, Sanengen T, Almaas R. Evaluation of risk factors for bleeding after liver biopsy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(1):82-7.
109. Hoffer FA. Liver biopsy methods for pediatric oncology patients. *Pediatr Radiol*. 2000;30(7):481-8.
110. Jabbour N, Reyes J, Zajko A, et al. Arterioportal fistula following liver biopsy. Three cases occurring in liver transplant recipients. *Dig Dis Sci*. 1995;40(5):1041-4
111. Bubak ME, Porayko MK, Krom RA, Wiesner RH. Complications of liver biopsy in liver transplant patients: increased sepsis associated with choledochojejunostomy. *Hepatology*. 1991;14(6):1063-5.
112. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, et al; HALT-C Trial Group. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Oct;8(10):877-83.
113. Boyum JH, Atwell TD, Schmit GD, et al. Incidence and Risk Factors for Adverse Events Related to Image-Guided Liver Biopsy. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(3):329-35.
114. Approach to liver biopsy:UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-liver-biopsy> adresinden 03.01.2021 tarihinde erişilmiştir.

115. Almeida P, Schreiber RA, Liang J, Mujawar Q, Guttman OR. Clinical Characteristics and Complications of Pediatric Liver Biopsy: A Single Centre Experience. *Ann Hepatol.* 2017;16(5):797-801.
116. Dhole SD, Kher AS, Ghildiyal RG, Tambse MP. Chronic Liver Diseases in Children: Clinical Profile and Histology. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(7):SC04-7.
117. Weigand K, Weigand K. Percutaneous liver biopsy: retrospective study over 15 years comparing 287 inpatients with 428 outpatients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(5):792-9.
118. El-Shabrawi MH, El-Karaksy HM, Okahsa SH, et al. Outpatient blind percutaneous liver biopsy in infants and children: is it safe? *Saudi J Gastroenterol.* 2012;18(1):26-33.
119. Serdaroğlu F, Koca T, Dereci S, Akçam M. The etiology of hypertransaminasemia in Turkish children. *Bosn J Basic Med Sci.* 2016;16(2):151-6.
120. Ramakrishna B, Date A, Kirubakaran C, Raghupathy P. The pattern of liver disease in Indian children: a review of 128 biopsied cases. *Ann Trop Paediatr.* 1993;13(2):159-63
121. Samanta T, Basu R, Purkait R, Kar S, Das D, Ganguly S. Clinicohistological correlation of etiological spectrum of chronic liver disease diagnosed during noncirrhotic stages in children: Can need of liver biopsy be obviated? *JGH Open.* 2020;5(1):20-27.
122. Bilreiro C, Noruegas MJ, Gonçalves I, Moreira Â. Ultrasound-guided Liver Biopsies in Children: A Single-center Experience and Risk Factors for Minor Bleeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(2):137-140.
123. Dehghani SM, Haghighat M, Imanieh MH, et al. Percutaneous Needle Biopsy in the diagnosis of liver diseases in children. *J Compr Ped.* 2013; 4(4): 184-8.
124. Pokorska-Śpiwak M, Kowalik-Mikołajewska B, Aniszewska M, Pluta M, Walewska-Zielecka B, Marczyńska M. Predictors of Liver Disease Severity in Children with Chronic Hepatitis B. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(4):681-8.
125. Boxall EH, Sira J, Standish RA, Davies P, Sleight E, Dhillon AP, Scheuer PJ, Kelly DA. Natural history of hepatitis B in perinatally infected carriers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(5):F456-60.

126. Dzierzanowska-Fangrat K, Woynarowski M, Szczygielska I, et al. Hepatitis B virus genotypes in children with chronic hepatitis B in Poland. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18(6):655-8.
127. Mozer-Lisewska I, Słuzewski W, Mania A, et al. Histopathological evaluation of liver biopsy specimens in children with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2006;34(1):9-14.
128. Arıkan Ç. 46 olgunun klinik, laboratuvar ve histopatolojik özellikleri ile birlikte tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Ege Pediatri Bülteni* 2007;14:157-65.
129. Güngör Ş, Selimoğlu MA, Varol Fİ, Güngör S. Pediatric Wilson's disease: findings in different presentations. A cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2018;136(4):304-309.
130. Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology.* 2010;52(6):1948-56.
131. Güngör Ş, Selimoğlu MA, Bağ HGG, Varol FI. Is it possible to diagnose fulminant Wilson's disease with simple laboratory tests? *Liver Int.* 2020 Jan;40(1):155-162.
132. Manolaki N, Nikolopoulou G, Daikos GL, et al. Wilson disease in children: analysis of 57 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(1):72-7.
133. Geylani Güleç S, Urgancı N, Demirel E, Erdem E, Polat TB. Otoimmün hepatitli olgularımızın irdelenmesi: 11 yıllık deneyimimiz. *Türk Pediatri Arşivi,* 2012;47(1), 28–32
134. Radhakrishnan KR, Alkhouri N, Worley S, et al. Autoimmune hepatitis in children--impact of cirrhosis at presentation on natural history and long-term outcome. *Dig Liver Dis.* 2010;42(10):724-8.
135. Kumari N, Kathuria R, Srivastav A, Krishnani N, Poddar U, Yachha SK. Significance of histopathological features in differentiating autoimmune liver disease from nonautoimmune chronic liver disease in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(3):333-7.
136. Nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents:UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-children-and-adolescents> adresinden 25.01.2020 tarihinde erişilmiştir.

137. Nobili V, Mantovani A, Cianfarani S, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes in children and adolescents with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2019;71(4):802-810.
138. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R, Feldstein AE, Nobili V. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(2):190-5.
139. Kang BK, Kim M, Shin SJ, Kim YJ. Correlation of Clinical and Histopathologic Parameters with Ultrasonographic Grades in Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Korean Med Sci.* 2019;34(47):e298.
140. Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, Cirillo F, Vegnente A. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. *J Gastroenterol.* 2005;40(8):820-6.
141. Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, et al. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3206-10.
142. Wang L, Yang Y, Chen Y, Zhan J. Early differential diagnosis methods of biliary atresia: a meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(4):363-380.
143. Kuloğlu Z, Ödek Ç, Kırsaçlıoğlu CT, ve ark. Yenidoğan kolestazı olan 50 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2008;51:140-146.
144. Poddar U, Thapa BR, Das A, Bhattacharya A, Rao KL, Singh K. Neonatal cholestasis: differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in a developing country. *Acta Paediatr.* 2009;98(8):1260-4.
145. Yang JG, Ma DQ, Peng Y, Song L, Li CL. Comparison of different diagnostic methods for differentiating biliary atresia from idiopathic neonatal hepatitis. *Clin Imaging.* 2009;33(6):439-46.
146. Rastogi A, Krishnani N, Yachha SK, Khanna V, Poddar U, Lal R. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(1):97-102.

147. Lee WS, Chai PF, Boey CM, Looi LM. Aetiology and outcome of neonatal cholestasis in Malaysia. *Singapore Med J.* 2010;51(5):434-9.
148. Agarwal S, Lal BB, Rawat D, Rastogi A, Bharathy KG, Alam S. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) in Indian Children: Clinical Spectrum and Outcome. *J Clin Exp Hepatol.* 2016 ;6(3):203-208.
149. Lee WS, Chai PF, Looi LM. Progressive familial intrahepatic cholestasis in Malaysian patients--a report of five cases. *Med J Malaysia.* 2009;64(3):216-9.
150. Kang HJ, Hong SA, Oh SH, et al. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis in Korea: A Clinicopathological Study of Five Patients. *J Pathol Transl Med.* 2019;53(4):253-260.
151. Halaby CA, Young SP, Austin S, et al. Liver fibrosis during clinical ascertainment of glycogen storage disease type III: a need for improved and systematic monitoring. *Genet Med.* 2019;21(12):2686-2694.
152. Matern D, Starzl TE, Arnaout W, et al. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr.* 1999;158 Suppl 2(Suppl 2):S43-8.
153. Short SS, Papillon S, Hunter CJ, et al. Percutaneous liver biopsy: pathologic diagnosis and complications in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(5):644-8.
154. Srivastava A, Prasad D, Panda I, et al. Transjugular Versus Percutaneous Liver Biopsy in Children: Indication, Success, Yield, and Complications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(4):417-422.

## 8. EKLER

### 8.1. Orjinallik Raporu

Yazar : Merve Arpacioğlu Sayfa Sayısı : 147 Kelime Sayısı : 28462 Karakter Sayısı : 238002

#### ORJİNALLİK RAPORU

BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
%11	-	-	-

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Ankara Üniversitesi - Çocuk gastroenteroloji bilim dalında yapılan karaciğer biyopsilerinin endikasyonlar, komplikasyonlar ve tanı açısından değerlendirilmesi	%2
2	Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Kann ağrsı ile giden fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda laktoz ve fruktoz intolerans sıklığının araştırılması	<%1
3	Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Çocuk alerji immünoloji polikliniğindetakip edilen alevi akdeniz ateşi hastalarının retrospektif incelemesi	<%1
4	Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Gastroözefageal reflü hastalarının retrospektif incelenmesi	<%1
5	Erciyes Üniversitesi - Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Kliniği'nde takip edilen fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi tanılı hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerinin retrospektif ve prospektif olarak değerlendirilmesi	<%1
6	Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Febril konvülsiyonda rekürrens ve epilepsi gelişimi için risk faktörlerinin saptanması ve etkileri	<%1
7	Hacettepe Üniversitesi - Protez enfeksiyonunu tanımlamak için spesifik parametrelerin eklemden alınan sıvıda bakılması	<%1
8	İstanbul Üniversitesi - İnflamatuar bağırsak hastalığı tanılı hastalarda biyolojik ajanlarla tedavinin hayat kalitesi üzerine etkisi	<%1
9	GATA - Toplumda gelişen pnömonili hastalarda, hastalığın şiddetini ve tedaviye cevabını belirlemede yoğunlaştırılmış ekspiryum havası 'pH' ölçümünün yeri	<%1
10	Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Toplum kökenli ve nozokomiyal sepsislerde etkenler ve direnç sorunu	<%1
11	Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Otoimmün hemolitik anemi tanısı olan splenektomili hastaların retrospektif olarak sonuçlarının değerlendirilmesi	<%1
12	Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Yenidoğan döneminde dirençli ve uzamış hipoglisemi: Risk faktörleri, izlem ve prognoz	<%1

## 8.2. Etik Kurul



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/1017

27.12.2019

Sayın Prof. Dr. Gönül ÇALTEPE

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Çocuk Gastroenteroloji bölümünde çocuk yaş grubunda yapılan karaciğer biyopsilerinin retrospektif değerlendirilmesi** başlıklı OMÜ KA EK 2019/889 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 26.12.2019 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramis ÇOLAK  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı