

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALINDA YAPILAN
KARACİĞER BİYOPSİLERİNİN ENDİKASYONLAR,
KOMPLİKASYONLAR VE TANI AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Halit BAY

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**Ankara
2018**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALINDA YAPILAN
KARACİĞER BİYOPSİLERİNİN ENDİKASYONLAR,
KOMPLİKASYONLAR VE TANI AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Halit BAY

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Aydan KANSU

**Ankara
2018**

KABUL VE ONAY
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Halit BAY	Sınav tarihi: 23/10/ 2018
Anabilim/Bilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Aydan KANSU	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı:	<i>Gocuk Gastroenteroloji Bilim Dalında Yapılan Karaciğer Biyopsilerinin Endikasyonları, Komplikasyonları ve Tanı Açısından Değerlendirilmesi</i>
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı Unvanı, Adı, Soyadı Prof. Dr. Ergin Çiftçi Pediatrik Enfeksiyon Bilim Dalı	Jüri Üyesi Unvanı, Adı, Soyadı Prof. Dr. Hasan ÖZEN Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı
Jüri Üyesi Unvanı, Adı, Soyadı Prof. Dr. Aydan KANSU Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı	

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimim süresince üzerimde emeği olan, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Semra ATALAY olmak üzere tüm hocalarıma,

Asistanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecinde bilgileri ve fikirleriyle bana yol gösteren, sabırla çalışmalarımı izleyen ve destekleyen değerli hocam Prof. Dr. Aydan KANSU'ya,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, yardım ve desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize,

Tüm yaşamım boyunca her kararında yanımda olan, bana destek olan ve iyi bir birey olarak beni yetiştirmek için çabalayan, bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan canım aileme ve hayatıma anlam katan, bana yoldaş olan, çok sevdiğim eşim Ülker BAY'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Halit Bay
Ekim 2018, Ankara

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Aminotransferaz Yüksekliğine Yaklaşım	3
2.2. Karaciğer Biyopsi Tarihçesi	13
2.3. Çocuklarda Karaciğer Biyopsisi Endikasyonları	13
2.3.1. Metabolik ve Genetik Hastalıklar	14
2.3.2. Yenidoğan Kolestazları	15
2.3.3. Enfeksiyonlar	17
2.3.4. Karaciğer Tümörleri	17
2.3.5. Otoimmün Hepatit	18
2.3.6. İlaç Kaynaklı Karaciğer Hasarı	18
2.3.7. Diğer Biyopsi Endikasyonları	18
2.4. Çocuklarda Karaciğer Biyopsisi Kontrendikasyonları	19
2.5. Karaciğer Biyopsi Teknikleri	20
2.5.1. Perkütan Karaciğer Biyopsisi	20
2.5.2. Transjuguler Karaciğer Biyopsisi	20
2.5.3. Laparoskopi ve Laparotomi ile Karaciğer Biyopsisi	21
2.6. Biyopsi Öncesi Hazırlık ve Gerekli Testler	21
2.7. Biyopsi Araçları	22
2.8. Biyopsi Örneğinin Alınması	23
2.9. Biyopsi Sonrası Bakım	23
2.10. Biyopsi Komplikasyonları	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi.....	26
3.2. Hastaların Kaydedilen Özellikleri	26
3.3. Yöntem	26
3.4. İstatistiksel İnceleme	28
4. BULGULAR	29
4.1. Cinsiyet ve Yaş.....	29
4.2. Fizik İnceleme Bulguları	29
4.2.1. Boy Ölçümleri	29
4.2.2. Boya Göre Ağırlık	30
4.2.3. Diğer Fizik Muayene Bulguları	30
4.3. Laboratuar Bulguları	31
4.3.1. ALT Değerleri	31
4.4. Ultrasonografi Bulguları.....	32
4.5. Endoskopi Bulguları.....	33
4.6. Biyopsi Endikasyonları	34
4.7. Biyopsi Yöntemi.....	35
4.8. Biyopsi Uygulama Sayıları	36
4.9. Girişim Sayıları	36
4.10. Histopatolojik Tanılar.....	37
4.12. Biyopsi Komplikasyonları.....	41
5. TARTIŞMA	42
ÖZET.....	54
ABSTRACT	56
6. KAYNAKLAR	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMA	: Antimitokondriyal antikor
AML	: Akut miyeloblastik lösemi
ANA	: Antinükleer antikor
Anti LKM	: Anti karaciğer-böbrek mikrozomal antikoru
APTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASMA	: Anti düz kas antikoru
AST	: Aspartat aminotransferaz
CMV	: Sitomegalovirüs
CPK	: Kreatin fosfokinaz
CTFR	: Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör
EBV	: Epstein Barr Virüsü
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
GGT	: Gama glutamil transferaz
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
HAV	: Hepatit A Virüsü
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCC	: Hepatoselüler karsinoma
HCV	: Hepatit C Virüsü
HİDA	: Hepatobiliyer İminodiasetik Asit
HLH	: Hemofagositik lenfhistiyositoz
INR	: İnternasyonal normalize oran
JMML	: Juvenil miyelomonositer lösemi

KML	: Kronik miyeloid lösemi
KPR	: Kardiyopulmoner resüsitasyon
LIPA	: Lizozomal Asit Lipaz A
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
MR	: Manyetik rezonans
MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi
PT	: Protrombin zamanı
USG	: Ultrasonografik görüntüleme
α_1AT	: Alfa 1 antitripsin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Trucut İğnesi.....	22
Şekil 2. Menghini İğnesi.....	23



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çocuklarda Yaşa Göre ALT Üst Sınırları.....	4
Tablo 2. Aminotransferaz Yüksekliğine Yol Açan Karaciğer Hastalıkları.....	5
Tablo 3. Aminotransferaz Yüksekliğine Yol Açan Karaciğer Dışı Hastalıklar	6
Tablo 4. Yağlı Karaciğer Hastalığı Nedenleri	10
Tablo 5. Yenidoğan Kolestazına Yol Açan Nedenler	11
Tablo 6. Çocuklarda Karaciğer Biyopsisi Endikasyonları	14
Tablo 7. Çocuklarda Karaciğer Biyopsisi Kontrendikasyonları.....	20
Tablo 8. Cinsiyet ve Yaş	29
Tablo 9. Boy Ölçümleri.....	30
Tablo 10. Boya Göre Ağırlık.....	30
Tablo 11. Diğer Fizik Muayene Bulguları	31
Tablo 12. Laboratuvar Bulguları	31
Tablo 13. ALT Düzeyinin Yaş ve Cinsiyete Göre Sınıflandırılması	32
Tablo 14. Ultrasonografi Bulguları	33
Tablo 15. Splenomegali Saptanan Hastalardaki Endoskopi Bulguları.....	33
Tablo 16. Biyopsi Endikasyonları	34
Tablo 17. Biyopsi Yöntemi	36
Tablo 18. Biyopsi Uygulama Sayıları	36
Tablo 19. Girişim Sayıları	36
Tablo 20. Tüm Hastaların Histopatolojik Tanıları	37
Tablo 21. Yenidoğan Kolestazlarına İlişkin Veriler	39
Tablo 22. Metabolik Hastalıklara İlişkin Veriler	40
Tablo 23. Ön Tanısı Olmayan Hastalardan Elde Edilen Histopatolojik Tanılar	41
Tablo 24. Biyopsi Komplikasyonları	41

1. GİRİŞ

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalıklarının tanısı, evrelendirilmesi, tedavi seçimi ve prognoz hakkında fikir edinme açısından altın standart olarak kullanılan ve son yıllarda önemi giderek artan bir tanı yöntemidir. İlk olarak, 1883 yılında Almanya'da Paul Ehrlich tarafından yapılan karaciğer biyopsisi, 1950'lerin sonundan itibaren Menghini tekniğinin kullanıma girmesiyle ve yıllar içinde biyopsi tekniklerinin geliştirilmesiyle birlikte, daha basit ve güvenli bir yöntem olarak uygulanmaktadır (1-3).

Çocukluk çağı karaciğer hastalıkları; yenidoğan kolestazları, konjenital gelişimsel-yapısal anomaliler, enfeksiyöz hastalıklar, akut karaciğer yetmezliği, metabolik karaciğer hastalıkları, otoimmün hastalıklar, sistemik hastalıkların karaciğer tutulumu, obezite ilişkili yağlı karaciğer hastalığı, toksik-ilaç ilişkili karaciğer hastalıklarını içine alan, karaciğer yetmezliği ve siroza kadar ilerleyebilen geniş bir yelpazede görülmektedir (1, 3). Karaciğer hastalıkları, çocuklarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Tedavi ve izlem yaklaşımının belirlenmesi için doğru ve hızlı tanı çok önemlidir (4).

Karaciğer hastalığının varlığı, öykü ve fizik inceleme bulgularıyla birlikte, yapılacak bazı biyokimyasal incelemelerle ve görüntüleme yöntemleriyle saptanabilir. Bazı kalıtsal hastalıkların tanısında moleküler incelemeler de gerekli olmaktadır. DNA dizileme, yeni görüntüleme yöntemleri, fibroz ve apoptozun invaziv olmayan biyobelirteçleri, proteomik ve genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, çocuklarda karaciğer hastalığının değerlendirilmesinde potansiyel alternatif yöntemler sunmasına rağmen tüm bu testler karaciğer hastalığını belirlemede her zaman özgül ve duyarlı değildir. Bazen de etiyolojiyi belirlemede yetersiz kalırlar. Bu nedenle karaciğer biyopsisi tanı anlamında hala geçerliliğini korumakta ve altın standart olarak kabul edilmektedir (5).

Karaciğer biyopsisi tanı anlamında klinisyene destek sağlamasının yanında; hastalığının şiddeti, tedavi protokolünün belirlenmesi, prognoz hakkında öngöründe bulunabilme şansı sağlaması, tedaviye yanıtın denetlenebilmesi için de önem arz etmektedir (4).

Güvenli bir yöntem olarak uygulanmasına rağmen, invaziv bir işlem olduğu için karaciğer biyopisisinde az da olsa komplikasyonlar görülebilmektedir. En sık karşımıza çıkan komplikasyon ağrıdır (6). En ciddi komplikasyon ise çocuklarda %0,6 sıklıkla görülen ölümdür (7).

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalında yapılmış olan karaciğer biyopsilerinin endikasyonları, klinik ve laboratuvar veriler, ön tanı, histopatolojik tanıları ve gelişen komplikasyonlar açısından analizi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aminotransferaz Yüksekliğine Yaklaşım

Serum aminotransferazlar, hepatosit hasarını değerlendirmek için kullanılan ana testlerdir. Aspartat aminotransferaz (AST), hepatositler dışında, kalp ve iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, akciğerler ve eritrositlerde bulunur. Alanin aminotransferaz (ALT), hepatosit hasarına daha spesifiktir, Kas ve kıkırdaklarda daha düşük düzeyde bulunur (8). Bu bakımdan karaciğer hasarının değerlendirilmesinde öncelikle ALT düzeyi dikkate alınır. Aminotransferazlar akut hepatit ya da kronik bir karaciğer hastalığının varlığı düşünüldüğünde ilk basamak olarak değerlendirilen biyokimyasal testlerdendir (9). Bunların yanı sıra büyüme yetersizliği, kronik ishal, kronik karın ağrısı gibi durumlarda, operasyon öncesi incelemelerde ve bazen rutin sağlık kontrolünde de aminotransferaz düzeyleri değerlendirilir (10, 11).

Karaciğer hastalığının değerlendirilmesinde, aminotransferaz düzeylerine ek olarak kolestatik göstergesi olarak gama glutamil transferaz (GGT) ve alkalen fosfataz (ALP), karaciğer ekskresyon fonksiyonunu gösteren serum bilirübin ve fraksiyonları, karaciğerin sentez fonksiyonunu gösteren serum albumin, protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), internasyonal normalize oran (INR) ve pıhtılaşma faktörlerinin düzeyleri de kullanılır (9). Amonyak düzeyi karaciğerin metabolik fonksiyonları hakkında bilgi verir (12).

Çocukluk çağında serum ALT düzeyinin normal değerleri yaşa göre farklılık gösterir. Tablo 1'de serum ALT düzeyinin yaşa göre üst sınırları verilmiştir. 0-18 ay arası erkek çocuklar için üst sınır 60 IU/L, kız çocuklar için 55 IU/L; 18 ay-12 yaş arası erkek çocuklar için 40 IU/L, kız çocuklar için 35 IU/L; 12-18 yaş arasındaki erkek çocuklar için 26 IU/L, kız çocuklar için 22 IU/L olarak kabul edilmektedir (13, 14).

Tablo 1. Çocuklarda Yaşa Göre ALT Üst Sınırları

ALT düzeyi (IU/L)	Erkek	Kız
0-18 ay	60	55
18 ay - 12 yaş	40	35
12 yaş-18 yaş	26	22

Aminotransferaz yüksekliklerinde etiyoloji, hastanın öyküsü ve fizik inceleme bulgularının değerlendirilmesinin ardından, aşamalı bir yaklaşımla araştırılmalıdır. Tesadüfen saptanan transaminaz yüksekliğinde sessiz bir karaciğer hastalığı olasılığının yanı sıra olası kas hastalıkları da akla gelmelidir (15). Olası kas hastalığı, kardiyomyopati gibi kalp hastalıkları, hemolitik kan hastalıkları, endokrin hastalıklar ve bazı metabolik hastalıklara yönelik olarak kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyi değerlendirilmelidir. Sebat eden transaminaz yüksekliklerinde, altta yatan sistemik bir hastalık ya da karaciğer hastalığı olabileceğinden uygun biçimde inceleme gerekir (8). Ayrıntılı bir öykü ve fizik inceleme, bazı hastalıklar için ipucu verebilir. Pek çok ciddi karaciğer hastalığının tek göstergesinin aminotransferaz yüksekliği olabileceği ve hiçbir belirti ve bulgu vermeden fibrozis ve siroza kadar ilerleyebileceği akılda tutulmalıdır (16). Aminotransferaz yükseklikleri temelde karaciğer kökenli ve karaciğer dışı nedenlere bağlı yükseklikler olarak sınıflandırılabilir. Aminotransferaz yüksekliğine yol açan bazı durumlar tablo 2 ve 3'te belirtilmiştir (9).

Tablo 2. Aminotransferaz Yüksekliğine Yol Açan Karaciğer Hastalıkları

• Metabolik Nedenler • Wilson hastalığı • Konjenital glikozilasyon bozuklukları • Sitrin eksikliği • Safra asitleri sentez bozuklukları • Herediter fruktoz intoleransı • α_1- antitripsin eksikliği • Mitokondriyal hastalıklar • Glikojen depo hastalıkları (Tip I,VI,IX) • Üre siklus bozuklukları • Organik asidemiler • Lizozomal asit lipaz eksikliği • Abetalipoproteinemi / Hipobetalipoproteinemi • Otoimmün Hastalıklar • Otoimmün hepatit • Tip I diabetes mellitus • Çölyak hastalığı • Obesiteye Bağlı (Alkolik Olmayan) Yağlı Karaciğer Hastalığı • İskemi • Hemodinamik şok • Akut kalp yetmezliği	• Viral Enfeksiyonlar • HAV, HBV, HCV, HDV, HEV • EBV • CMV • VZV • HSV • Konjenital Hepatik Fibrozis • Toksik Nedenler • İlaçlar (steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler, antitüberkuloz ilaçlar, antikonvülzanlar, statinler) • Bitkisel ilaçlar • Mantar • Uyuşturucu maddeler • Pestisitler • Alkol • Kriptojenik
--	--

Tablo 3. Aminotransferaz Yüksekliğine Yol Açan Karaciğer Dışı Hastalıklar

- **Kas Kaynaklı nedenler**
 - Musküler Distrofiler (Duchenne, Becker)
 - Yoğun egzersiz
 - Kardiyomyopatiler
 - Diğer myopatiler
- **Nefropatiler**
- **Hemolitik hastalıklar**
 - Hemolitik anemiler
 - Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
 - Orak hücreli anemi
- **Endokrin nedenler**
 - Hipotiroidi
 - Adrenal yetmezlik
- **Makro AST**

Aminotransferaz yüksekliklerinin etiyolojisini değerlendirmede yüksekliğin derecesi yol gösterici olabilir. Aminotransferaz düzeyleri, üst normal sınırın beş katından daha az ise, hafif yükseklik; 5-10 katı yüksekse, orta derecede yükseklik; üst normal sınırın 10 katından yüksekse, ciddi yükseklik olarak adlandırılır (9).

Normal düzeyin 10 katından daha yüksek olan aminotransferaz değerleri (ciddi yükseklik) saptandığında, öncelikle acil yaklaşım gerektiren durumların belirlenmesi ve hastalığın ciddiyetinin gösterilmesi açısından, karaciğer yetmezliğinin ve karaciğerin sentez fonksiyonunun göstergesi olan PT, PTT ve INR bakılmalıdır (12, 17). Normal düzeyin 10 katından daha yüksek ve aniden olan aminotransferaz yüksekliklerinde öncelikle akut hepatit düşünülür. Hasta akut hepatit nedenlerinden viral hepatitler (Hepatit A, Hepatit B, Hepatit E gibi virüsler), Wilson Hastalığı, otoimmün hepatit, safra kanalı tıkanıklığı, iskemi (hemodinamik şok, akut kalp yetmezliği gibi) ve toksik nedenler (mantar gibi) açısından incelenmelidir. Ancak karaciğer yetmezliği gelişmişse hastaneye yatırılarak hızlı bir şekilde yetmezliğe sebep olan durumların kontrol altına alınması, karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Transaminaz yüksekliğine ciddi kas ağrısı eşlik

ediyorsa ya da hasta komadaysa, hipoglisemi varsa ve AST düzeyi ALT'ye göre belirgin yüksekse, serum CPK düzeyi ölçülmeli ve enfeksiyöz, metabolik, travmatik ya da toksik olaylara bağlı rabdomiyoliz dışlanmalıdır (8, 9).

Ciddi aminotransferaz yüksekliklerinde etiyolojik inceleme her zaman sonuç vermeyebilir. İzlemede aminotransferaz düzeylerinin normale gerilediği ve normal düzeylerde devam ettiği görüldüğünde hasta, nedeni açıklanamamış bir akut hepatit olarak değerlendirilebilir (13). Ancak aminotransferaz yüksekliği devam ediyorsa hasta daha ileri laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle incelenmeli ve karaciğer biyopsisi planlanmalıdır (8)

Hafif ya da orta derecede aminotransferaz yüksekliklerinde, testlerin doğruluğu kontrol edilebilir. Yükseklik devam ediyorsa, hastanın öyküsü ve fizik inceleme bulgularına göre araştırmalar planlanabilir. Önceki yıllarda enzim yüksekliği saptanan hastaların bir süre izlenebileceği görüşü belirginken, enzim yüksekliğinin 3-6 ay gibi sürelerle sebat etmesini beklemek, altta yatan ciddi bir karaciğer hastalığının tanısı açısından zaman kaybına yol açabileceğinden, bu görüş eski geçerliliğini yitirmiştir. Bu nedenle enzim yüksekliği saptandığında etiyolojik incelemelerin hemen başlatılması daha uygun bir yaklaşım olur (9).

Hafif ya da orta derecede aminotransferaz yüksekliklerinde, hasta olası kas ve karaciğer hastalıkları açısından değerlendirilir. Öyküde ilaç, toksik madde kullanımı (nonsteroidal anti-inflammatuar ilaçlar, anti-tuberküloz ilaçlar, antibiyotikler, antikonvülzanlar, bitkisel ilaçlar gibi) sorgulanmalıdır (8). Soygeçmişte, aile bireylerinde kronik viral hepatit (HBV, HCV) öyküsü sorulur. Anne-baba arasında akrabalık, ailede Wilson hastalığı, Alfa-1- antitripsin eksikliği gibi bilinen metabolik hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve konjenital hastalıklar sorgulanır (8, 18).

Fizik incelemede ağırlık ve boy ölçümü yapılarak büyümede gerilik/malnutrisyon ya da obezite varlığı değerlendirilir. Altta yatan kronik karaciğer hastalığı açısından sarılık, hepatosplenomegali, telenjiektaziler, parmaklarda çomaklaşma, karında asit bulgularına dikkat edilmelidir. (16).

İlk adımda yapılacak incelemeler, aminotransferaz düzeylerine ek olarak total, direkt ve indirekt bilirübin, GGT, ALP, CPK düzeyleri, tam kan sayımı ve karaciğer sentez işlevleri açısından PT, PTT ve INR olmalıdır (9).

Etyolojiyi belirlemek amacıyla viral belirteçler (HBV, HCV, HEV, EBV, CMV HHV6 serolojisi gibi), otoimmün hepatit açısından immünglobulin G (IgG) düzeyi, antinükleer antikor (ANA), anti düz kas antikor (ASMA), anti karaciğer-böbrek mikrozomal antikor (anti-LKM), anti soluble karaciğer antikor (anti-SLA) gibi otoantikörler, alfa 1 antitripsin eksikliği açısından düzeyi ve fenotip tayini, Wilson hastalığı açısından seruloplazmin düzeyi, 24 saatlik idrar bakır düzeyi ve beraberinde gözde Kayser-Fleischer halkası açısından göz hastalıkları danışımı yapılır (8, 19-21).

Çölyak hastalığı tek başına aminotransferaz yüksekliği şeklinde bulgu verebileceğinden, immünglobulin A (IgA) ve doku transglutaminaz antikor (tTG) bakılır (22). Endokrin hastalıklar (hipotiroidi ya da hipokortizolizm) açısından tiroid hormon düzeyleri (T3, T4, TSH) ve kortizol düzeyi bakılır (23, 24) Kistik fibroz açısından ter testi, hastanın yaşı ve diğer belirti ve bulguları da göz önüne alınarak değerlendirilmeli, metabolik hastalıklar açısından; kan gazı, laktat, amonyak düzeyleri, kan lipid düzeyleri görülür (5). Çocukluk çağında genetik/metabolik hastalıklar karaciğer hastalıklarının %20-30' unu oluşturmaktadır (16).

Karaciğer ve safra yollarının görüntülenmesi için hepatobiliyer ultrasonografi istenir. Kolestaz durumunda karaciğer ve safra yolları için hepatobiliyer ultrasonografiye ek olarak MR istenmesi, kolelitiazis, koledokolitiazis, konjenital dilataşyon veya sklerozan kolanjiti dışlamak için gereklidir (8).

İzole AST yükselmesi varsa, makro AST de akla gelmelidir. Makro AST, immünglobulinlerle kompleks oluşturan AST nedeniyle oluşan benign bir durumdur. İmmünglobulinlerle kompleks halindeki AST'nin böbreklerden atılamaması sonucu, serum AST'de yanlış pozitif yükselme şeklinde görülür. AST kronik olarak yükselebilir, dalgalanmalar gösterebilir veya zaman içinde normal düzeye ulaşabilir (25).

Yapılan tüm incelemeler normal ve aminotransferazlar azalma eğilimindeyse, sonraki 3-6 ayda tam normalleşmeyi görmek için izlem gereklidir. Bu aşamada olguların %26 ila %73'ünde aminotransferaz düzeylerinin normale döndüğü bildirilmektedir (16). Aminotransferaz düzeyinde kalıcı bir artış izlenmesi, çok hafif düzeyde bile olsa anormaldir ve mutlaka karaciğer biyopsisi de dahil olmak üzere araştırmaya devam edilmelidir (8). Çok sayıda kronik karaciğer hastalığının sessiz bir şekilde fibrozis ve siroza kadar ilerleyebileceği akılda tutulmalıdır (16).

İleri araştırmalara karşın bir kısım olguda ise etiyoloji gösterilemez, bu durum kriptojenik karaciğer hastalığı olarak adlandırılır (9).

Bunlarla birlikte, çocukluk çağında alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve yenidoğan kolestazları aminotransferaz yüksekliğine yol açan önemli hastalık gruplarını oluşturmaktadır. Bu hastalıkların ortaya çıkmasında çok sayıda etiyolojik faktör bulunmaktadır (9, 26).

Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı: Obezitenin artması, çocuklarda karaciğer hastalıklarının artmasına yol açmıştır. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (karaciğer steatozu) ve alkolik olmayan steatohepatit de obez çocuklar için akılda bulundurulmalıdır (27-29). Hepatobiliyer ultrasonografide karaciğerde yağlanma bulgusu yol göstericidir ancak steatoz ve steatohepatit ayrımı yapmak için karaciğer biyopsisi ile histopatolojinin değerlendirilmesi gerekir (12). Yaş, öykü özellikleri ve aile öyküsü gözönünde bulundurularak incelemeler planlanmalıdır. Kesin tanı için biyopsi gerekli olmasına rağmen, rutinde hastalığa spesifik bulguların sınırlı olması nedeniyle tarama amaçlı biyopsi yapılması önerilmez. Genellikle altta yatan başka hastalıkların olabileceği düşünüldüğünde biyopsi tercih edilir (30). Çocuklarda karaciğer steatozunun, obesite dışında başka durumların, özellikle metabolik hastalıkların bir bulgusu olabileceği unutulmamalıdır. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığına yol açan nedenler Tablo 4'de verilmiştir (9).

Tablo 4. Yağlı Karaciğer Hastalığı Nedenleri

• Genel • Obezite • Metabolik sendrom • Polikistik over sendromu • Tip 1 DM • Tiroid hastalıkları • Hipotalamohipofizer bozukluklar • İnflamatuvar bağırsak hastalığı • Çölyak hastalığı • Protein kalori malnutrisyonu • Hızlı kilo kaybı • Anoreksiya nervoza • İntestinal bakteriyel aşırı çoğalma • Hepatit C • İlaçlar/Kimyasallar • Alkol • Ekstazi, kokain, solventler • Pestisitler • Nifedipin • Diltiazem • Östrojen • Kortikosteroidler • Metotreksat • Valproat • Zidovudin ve diğer HIV ilaçları	• Genetik ve Metabolik Nedenler • Kistik fibrozis • Shwahnmann Sendromu • Wilson Hastalığı • α_1-antritripsin eksikliği • Herediter fruktoz intoleransı • Lizozomal asit lipaz eksikliği • Glikojen depo hastalığı (tip I, VI ve IX) • Mitokondriyal ve peroksizomal bozukluklar • Organik asidemiler • Abeta/hipobetalipoproteinemiler • Homosistinüri • Ailesel hiperlipoproteinemiler • Safra asit sentez bozuklukları • Konjenital glikozilasyon bozuklukları • Sitrin eksikliği • Turner Sendromu
---	--

Yenidoğan Kolestazı: Yenidoğan bir bebekte, 15 günden uzun süren bir sarılık varsa, bu durum uzamış sarılık olarak adlandırılır ve mutlaka zaman kaybetmeden yenidoğan kolestazı açısından incelenmelidir. Aminotransferazlarla birlikte total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, GGT, ALP düzeyleri ve karaciğer sentez fonksiyonları açısından PT, PTT ve INR değerlendirilmelidir. Yaşamın ilk üç ayında sarılık bulgusu olan bebekler de kolestaza yol açan hastalıklar açısından incelenmelidir (31). Yenidoğan kolestazına yol açan nedenler Tablo 5’te verilmiştir (26).

Tablo 5. Yenidoğan Kolestazına Yol Açan Nedenler

• Safra Yolları Hastalıkları • Biliyer atrezi • Koledok kisti • Biliyer hipoplazi • Safra yolları perforasyonu • Alagille Sendromu • Non sendromik safra kanalı azlığı • Konjenital hepatik fibrozis • Neonatal sklerozan kolanjit • Progressif intrahepatik kolestaz	• Karaciğer Hastalıkları • Enfeksiyonlar (HBV, CMV, HSV, Adenovirüs, Enterovirüs, Parvovirus B19, sifiliz, toksoplazmozis) • Alfa-1 antitripsin eksikliği • Kistik fibrozis • Tirozinemi • Galaktozemi • Herediter fruktoz intoleransı • Glikojen depo hastalığı • Sitrin eksikliği • Lipid depo hastalıkları • Peroksizomal hastalıklar • Safra asit sentez bozuklukları • Üre siklus bozuklukları • Yağ asidi oksidasyon bozuklukları • Mitokondriyal hastalıklar • Gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı • Hipotiroidi, panhipopituitarizm • Total parenteral beslenme ilişkili kolestaz • Trizomiler, Turner Sendromu, Aagenes sendromu gibi genetik hastalıklar • Hemofagositik lenfositik hepatit • Perinatal asfiksi • İdiyopatik neonatal hepatit
---	---

Bu bebeklerde de öykü ve fizik inceleme bulguları yol gösterici olabilir. Annenin hamilelikte geçirdiği hastalıklar, kullandığı ilaçlar, akrabalık, ailede benzer olgu varlığı, bebeğin doğum ağırlığı, idrar rengi, akolik dışkısının olup olmadığı, beslenme şekli, kusma, ishal, kaşıntı gibi yakınmalar sorgulanmalıdır (32).

Fizik incelemede kilo ve boy tartılarak kilo alımı ve büyümesi değerlendirilir. Dismorfik bulgular, Alagille sendromu ve bazı kromozomal hastalıklar için, lenfödem Aagenaes sendromu açısından ipucu olabilir (33, 34). Hepatomegali ve splenomegali varlığı değerlendirilir. Splenomegali saptanması portal hipertansiyon, ve lizozomal depo hastalıklarını (Gaucher Hastalığı, Niemann-Pick Hastalığı,

lizozomal asit lipaz eksikliği gibi) düşündürmelidir. Kalpte üfürüm varlığı Alagille sendromu açısından, dektrokardi/situs inversus biliyer atrezi açısından değerlendirilmelidir. Hipotoni gibi nörolojik incelemede patolojik bulgular Niemann-Pick C ve konjenital glikozilasyon bozuklukları açısından yol gösterici olabilir (5, 35).

Yenidoğan kolestazlarının ayırıcı tanısında ilk yapılacak inceleme, biliyer atrezinin erken tanısı ve tedavisi açısından hepatobiliyer ultrasonografi ile karaciğer ve safra yolunun görüntülenmesidir. Kolestaz bulgularıyla birlikte erken dönemde ciddi karaciğer sentez fonksiyon bozukluğu olan bebekler hastaneye yatırılarak viral enfeksiyonlar, gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı, tirozinemi, galaktozemi, Niemann-Pick C gibi metabolik hastalıklar, hemofagositik lenfhistiositoz, mitokondriyal hastalıklar ve safra asidi sentez bozuklukları açısından araştırılmalı ve destek tedavileri yapılmalıdır (31).

Yenidoğan kolestazı olan olgularda viral nedenler (HSV, CMV, HHV-6, HAV, HBV, HCV, enterovirus) açısından serolojik incelemeler, glikojen depo hastalığı açısından kan şekeri, galaktozemi açısından idrarda redüktan madde, katarakt varlığı açısından göz hastalıkları danışımı, endokrin nedenler açısından tiroid hormonları ve kortizol düzeyi, gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı açısından serum demir ve ferritin düzeyi, metabolik hastalıklar açısından kan gazı, laktat, piruvat, amonyak düzeyi, kan ve idrar aminoasitleri, idrar organik asitleri, alfa fetoprotein düzeyi, kan lipidleri, α_1 -antitripsin düzeyi ve fenotip tayini, kistik fibroz açısından ter testi, safra asidi sentez bozuklukları açısından serum safra asitleri bakılır. Kaşıntı yakınması ve GGT düzeylerine göre progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC 1, 2, 3) açısından bebek değerlendirilir, genetik analiz planlanır (36). Tüm bu tetkiklerle birlikte, yenidoğan kolestaz olgularının değerlendirilmesinde, karaciğer biyopsisi çok önemli bir yer tutmaktadır (37). Olguların bir kısmında ise yenidoğan kolestazına yol açan spesifik bir neden saptanmaz; etiyolojik nedenlerin dışlanması ve karaciğer histopatolojik bulguları ile idiyopatik neonatal hepatit olarak değerlendirilir (26).

2.2. Karaciğer Biyopsi Tarihçesi

İlk karaciğer biyopsisi 1883 yılında Paul Ehrlich tarafından, Almanya'da yapılmıştır. Bu teknikte biyopsinin intrahepatik fazı 15 dakikayı bulabilmekte, bu durum biyopsiyi kullanışsız ve tehlikeli hale getirmekteydi (4). Sonraki yıllarda Lucatello, Schüpfen, Huard ve Baron gibi bilim insanları kendi tekniklerini yayınlamışlar, bu tekniklerde intrahepatik faz kısalmış ancak karaciğer biyopsisi bu yıllarda standart güvenli bir işlem haline gelememiştir (38). 1958 yılında Menghini yeni bir teknik geliştirmiş ve bu teknik karaciğer biyopsisi için bir milat haline gelmiştir. Bu teknik sayesinde intrahepatik faz bir saniyenin altına inerek karaciğer biyopsinin komplikasyonları azalmış ve çok daha güvenli bir girişim haline gelmiştir (4).

2.3. Çocuklarda Karaciğer Biyopsisi Endikasyonları

Karaciğer biyopsisi, klinik ve laboratuvar olarak etiyolojinin belirlenemediği karaciğer hastalıklarında tanı amacıyla, klinik ve laboratuvar olarak düşünülen etiyolojinin doğrulanması amacıyla, hastalık şiddetinin değerlendirilmesi, prognoz belirlenmesi amacıyla ve hastalığın progresyonunun ya da tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla yapılır (1). Rejeksiyon şüphesi gibi gerekli durumlarda nakil yapılan karaciğerde de gerçekleştirilebilir (39). Karaciğer biyopsisinin endikasyonları tablo 6'da belirtilmiştir (1).

Tablo 6. Çocuklarda Karaciğer Biyopsisi Endikasyonları

• Metabolik ve Genetik Hastalıklar - α-1 antitripsin eksikliği - Wilson Hastalığı - Lizozomal asit lipaz eksikliği - Glikojen depo hastalıkları • Yenidoğan kolestazi - Biliyer atrezi - İdiyopatik neonatal hepatit - Progresif familial intrahepatik kolestaz - Alagille Sendromu - Safra asit sentez bozuklukları • Enfeksiyonlar - Kronik HBV enfeksiyonu - Kronik HCV enfeksiyonu • Karaciğer tümörleri	• Transplantasyon - Karaciğer transplantasyonu sonrası rejeksiyon şüphesi - Kemik iliği transplantasyonu sonrası GVHH şüphesi - CMV enfeksiyonu - EBV enfeksiyonu • Nedeni bilinmeyen aminotransferaz yüksekliği • Akut karaciğer yetmezliği • Hepatomegali ve karaciğer parankim değişiklikleri • Konjenital hepatik fibrozis • Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı • Otoimmün hepatit • Sklerozan kolanjit • İlaç ilişkili karaciğer hasarı
---	---

2.3.1. Metabolik ve Genetik Hastalıklar

α ₁- antitripsin (α ₁AT) eksikliği, pulmoner amfizem ve karaciğer sirozu olarak ortaya çıkan genetik bir bozukluktur. α ₁AT eksikliği, çocuklarda karaciğer hastalığının en sık görülen genetik sebebidir. Batı Avrupa'da genel nüfustaki yaygınlık yaklaşık 2,000'de 1'dir (20). Karaciğerde histopatolojik olarak kolestaz, duktular reaksiyon, safra kanalı hipoplazisi, hafif periportal steatoz ve portal fibrozis görülür (40).

Wilson Hastalığı, ATP7B genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif bir bakır depo hastalığıdır. Wilson Hastalığı'nın temel özellikleri, karaciğer hastalığı ve nöropsikiyatrik bulgulardır (21). Wilson Hastalığı'nın karaciğer bulguları (steatoz, inflamasyon, fibrozis ve siroz gibi) diğer hastalıklarda da bulunabileceğinden histopatolojik bulgular tanısal değildir. Bununla birlikte, karaciğer kuru bakır ağırlığı Wilson Hastalığı tanısında çok önemlidir ve tanısal skorlamada yer almaktadır. Bu nedenle de biyopsi tanı için yardımcıdır (41, 42).

Lizozomal asit lipaz eksikliği, Wolman Hastalığı ve kolesterol ester depo hastalığına neden olan, enzim eksikliği ve lizozomal kolesterol esterlerin ve trigliseritlerin birikmesiyle sonuçlanan LIPA genindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkan otozomal resesif kalıtılan bir bozukluktur. Hepatomegali, aminotransferaz yüksekliği, ilerleyici karaciğer fibrozisi ve siroz gibi birçok özellik ile kendini gösterir (43). Yoğun mikroveziküler yağlanma ve balonlaşma ile birlikte hepatosit hacminde artış, Kupffer hücreleri ve portal makrofajlarda trigliserid depolanması gibi biyopsi bulguları vardır (44).

Glikojen depo hastalıkları başta karaciğer, iskelet kası, kalp ve bazen merkezi sinir sistemi ve böbrekleri etkileyen, glikojenin sentezini veya yıkımını etkileyen enzim eksikliklerine bağlı bir hastalık grubudur. Enzim eksikliğinin türüne göre sınıflandırılırlar. Bu enzim eksikliklerine bağlı olarak glikojen organlarda depolanır. Glikojen içeriğinin ve karaciğer dokusunun yapısının değerlendirilmesi için karaciğer biyopsisi hastalığın belirlenmesinde bir başlangıç olabilir. Sonraki adımlarda da hastalığının türünün kesin olarak belirlenebilmesi için enzim analizleri gibi ileri incelemeler yapılır (45).

2.3.2. Yenidoğan Kolestazları

Yenidoğan kolestazına yol açan pek çok genetik, metabolik, enfeksiyöz ve endokrin nedenler olmakla birlikte en sık görülen durumlar biliyer atrezi ve idiyopatik neonatal hepatitdir. Yenidoğan kolestazına neden olan bazı genetik, metabolik ve enfeksiyöz durumlar; biyokimyasal incelemeler, genetik analizler ve görüntüleme yöntemleriyle tanımlanabilse de çoğu için karaciğer biyopsisi gereklidir (1).

Biliyer atrezi, safra yollarında progresif yıkım ve inflamasyonla giden bir hastalıktır (46). Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Patogeneizde viral enfeksiyonlar, otoimmün aracılı safra kanalı yıkımı ve genetik mutasyonlar nedeniyle safra kanalı gelişimindeki anormalliklerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Sarılık genellikle doğumdan 2-6 hafta sonra ortaya çıkar, akolik dışkılama, idrar renginde koyulaşma ve hepatomegali gelişir. Asit ve splenomegali ise portal hipertansiyon sonucu geç bulgu olarak ortaya çıkar, başlangıçta görülmez. Laboratuvar da ALT, AST, total ve direkt bilirubin, GGT ve ALP yüksek saptanır. Ultrasonografide safra kesesi yokluğu, üçgen kord işareti gibi bulgular çok uyarıcı olmakla birlikte, ultrasonografi biliyer atrezi tanısında sensitif ve spesifik değildir (47). HIDA sintigrafisi, ERCP, MRCP de kullanılabilmesine rağmen bu görüntüleme yöntemleri de sınırlı bilgi sağlar (48, 49). Kesin tanı için ise karaciğer biyopsisi gerekmektedir. Histolojik karakteristik bulgular olarak; duktuler proliferasyon, portal safra kanallarında safra tıkaçları, portal yol inflamasyonu ve fibrozisi görülür (47).

İdiyopatik neonatal hepatit ise, doğumdan 4. aya kadar olan, klinik ve laboratuvar değerlendirmelerine rağmen etiyolojisi aydınlatılamamış hepatitlere denir (50). Biyopside dev hücreler, safra stazı, inflamatuvar hücre infiltrasyonu gibi bulgular görülebilir (51).

Progresif familiyal intrahepatik kolestaz (PFIC) safra sekresyonunda defektin neden olduğu ve genellikle bebeklik ve çocukluk döneminde intrahepatik kolestaz ile ortaya çıkan bir grup nadir hastalıktır. Otozomal resesif kalıtılırlar ve 50.000-100.000 doğumda bir görülmektedir. Klinik prezentasyon, laboratuvar bulguları, karaciğer histolojisi ve genetik bozukluğa dayanarak PFIC tip 1, PFIC tip 2 ve PFIC tip 3 olarak 3 tipe ayrılır. Genetik incelemenin yanı sıra karaciğer biyopsisi tanı ve PFIC tipinin belirlenmesi için önemlidir (36).

Alagille sendromu, arteriohepatik displazi olarak da bilinen, Notch sinyal yolağındaki en sık JAG1, daha az sıklıkla da NOTCH2'deki mutasyonlara bağlı olarak görülen multisistemik otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır ve karaciğer, kalp, iskelet, gözler, böbrekler ve merkezi sinir sistemini etkileyebilir. Patolojik bulgular intrahepatik safra yollarındaki azlığa bağlı kronik kolestaz, periferik pulmoner arter darlığı, minör vertebral segmentasyon anomalileri, gözde posterior

embriyotokson/ön segment anormallikleri, pigmenter retinopati, displastik böbrekler ve geniş alın, derin yerleşimli gözler, belirgin kulaklar, düz burun ucu, sivri çene gibi karakteristik yüz özellikleri görülür (33). Alagille Sendromu klinik ve ekstrahepatik kriterler kullanılarak büyük ölçüde teşhis edilir, ancak önemli bir özellik olan intrahepatik safra kanallarının azlığı sadece histolojik olarak belgelenebilir. Bu nedenle bu hastalıkta da karaciğer biyopsisi önemlidir (52).

Safra asit sentezindeki bozukluklar genellikle süt çocukluğu döneminde ciddi kolestatik karaciğer hastalığı olarak, daha sonra çocukluk ve erişkinlik döneminde de ilerleyici nörolojik hastalık olarak seyreder. Bu tür hastalıklar, enzim eksikliğini yerine koyma ile başarılı bir şekilde tedavi edilebildiği için erken dönemde tanı koymak çok önemlidir. Karaciğer biyopsisinde spesifik değişiklikler görülmez ancak yol gösterici olabilir. Biyopsi örneğinde genellikle dev hücreli hepatit saptanır. Steatoz ve ekstramedüller hematopoez de mevcut olabilir (5).

2.3.3. Enfeksiyonlar

Hepatit B ve C enfeksiyonları kronik hepatite yol açan viral hastalıklardır. İnflamasyon derecesi ve fibrozisin evrenmesinde, tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde biyopsi yarar sağlamaktadır. EBV ve CMV enfeksiyonlarında biyopsi ise, transplante karaciğerde primer veya reaktif olmuş enfeksiyonu rejeksiyondan ayırmak için faydalıdır. Bu viral enfeksiyonlar karaciğer transplantasyonu yapılmış hastalar için önemli bir morbidite nedenidir. EBV ilişkili posttransplant lenfoproliferatif hastalık için de biyopsi yapılır (1).

2.3.4. Karaciğer Tümörleri

Karaciğer tümörleri çocuklarda nadirdir. Hepatoblastom en sık görülen malignitedir. Alfa-fetoprotein düzeylerine bağlı olarak, genellikle tanı için histoloji gereklidir; histopatolojik bulgular prognoza büyük ölçüde katkıda bulunur. Hepatoselüler karsinom (HCC) çocukluk döneminde ikinci en sık görülen karaciğer malignitesidir. Biyopsi, iğne yoluyla ekim riski taşıdığı için görüntüleme ile tanı konulamadığında düşünülmelidir (5, 53).

2.3.5. Otoimmün Hepatit

Otoimmün hepatit, kızlarda daha sık görülen ve aminotransferaz yüksekliği, hipergamaglobulinemi, otoantikör pozitifliği ve immünosupresyona olumlu yanıt ile karakterize, ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır (54). Tanıyı doğrulamak, inflamasyonu derecelendirmek ve fibrozisin evrelendirilmesi için otoimmün hepatitten şüphelenilen hastalarda, karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Biyopside histopatolojik olarak, lobüle doğru uzanan portal mononükleer hücre infiltrasyonu (arayüz hepatiti), emperipolezis, hepatosit rozet formasyonu ile birlikte safra duktus hasarı, duktus proliferasyonu, fibroz ve kolestaz gibi bulgular saptanabilir (55, 56). En az 1 yıllık tam biyobelirteç remisyonundan sonra immünsüpresyonun kesilmesi düşünüldüğünde, inflamasyonun yokluğunu kanıtlamak için yine karaciğer biyopsisi zorunludur (19).

2.3.6. İlaç Kaynaklı Karaciğer Hasarı

İlaç kaynaklı karaciğer hasarı klinik, biyokimyasal ve histopatolojik veriler (tarih, maruz kalma ile karaciğer hasarı arasındaki aralık ve şüpheli ajanın bilinen toksisitesi) temelinde konulan bir dışlama tanısıdır (57). İlaç kaynaklı karaciğer hasarındaki histolojik bulgular arasında sıklıkla plazma hücre infiltratları bulunur ve immün aracılı hasarı düşündüren kolestaz, hepatit, fibroz ve enflamasyon bulunur (58).

2.3.7. Diğer Biyopsi Endikasyonları

Konjenital hepatik fibrozis, klinik olarak, hepatik fibroz, portal hipertansiyon ve renal kistik hastalık ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Klinik tablodaki benzerlikler nedeniyle, konjenital karaciğer fibrozisini idiyopatik portal hipertansiyondan ve erken karaciğer sirozundan ayırmak için karaciğer biyopsisi gereklidir. Biyopside değişken dereceli periportal fibrozis ve düzensiz şekilli proliferatif safra kanalları görülür (59).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının kesin tanısı için karaciğer biyopsisi gereklidir, ancak taramada önerilmemektedir. Bir çok biyopsi bulgusu bu

hastalığa spesifik değildir. Başka bir hastalık şüphesi varsa bunları dışlamak amacıyla biyopsi yapılabilir (30).

Sklerozan kolanjit, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen büyük ve orta büyüklükteki safra kanallarının kronik inflamasyonu ve fibrozisiyle giden bir hastalıktır. Çocuklarda sıklıkla inflamatuvar bağırsak hastalıkları özellikle de ülseratif kolitle birliktelik göstermektedir (60). Histolojik olarak duktal proliferasyon, periportal inflamasyon, portal fibrozis, periportal bakır birikimi görülür (60, 61).

Karaciğer biyopsisi, transplante karaciğer için graft disfonksiyonunu gösteren biyobelirteçler varlığında, akut hücresel rejeksiyon, kronik duktopenik rejeksiyon ve rekürren hastalık şüphesinde, graft fonksiyonlarının evrelendirme ve derecelendirmesinde, tekrarlayan veya dirençli kolanjit için bakteriyolojik kültür alınması durumlarında endikedir (1).

Hematolojik ve onkolojik maligniteler, immün yetmezlikler gibi çeşitli hastalıklar için yapılan kemik iliği nakli sonrasında gelişen GVHH'nin bir komponenti olarak karaciğer tutulumu görülebilir. Bu durumda hastada aminotransferaz değerlerinde yükselme, konjuge hiperbilirubinemi, hepatosplenomegali ve asit görülebilir. Bu hastalarda, hepatik venlerin endotelial hücreleri ve hepatik sinüzoidlerin tutulumu ile giden sinüzoidal obstrüksiyon sendromu görülebilir. Akut GVHH'de izole karaciğer tutulumu nadirdir, genellikle başka organ ve sistem bulguları da eşlik eder. Karaciğer biyopsisi kesin tanı için gereklidir ve genellikle biyopside safra duktus hasarı görülür (62).

2.4. Çocuklarda Karaciğer Biyopsisi Kontrendikasyonları

Karaciğer biyopsisi için kontrendikasyonlar kesin ve rölatif kontrendikasyonlar olarak sınıflandırılmıştır. Ciddi koagülopati varlığı, son bir hafta içinde NSAİİ kullanılmış olması, anemi olup gerekli olduğu halde çeşitli nedenlerle kan transfüzyonu yapılamaması durumu kesin kontrendikasyondur. Asit varlığı, obezite ve hemofili varlığı ise rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir. Hemofili hastalarında kan ürünleri transfüzyonu ve faktör replasmanı sonrasında biyopsi yapılması mümkündür. (4). Tablo 7'de karaciğer biyopsisi kontrendikasyonları belirtilmiştir.

Tablo 7. Çocuklarda Karaciğer Biyopsisi Kontrendikasyonları

Kesin	Rölatif
- Ciddi koagülopati (INR>1,5 Trombosit <50.000/mm³) - Son 1 hafta içinde NSAİİ ile tedavi - Gerekli olduğu halde kan transfüzyonu yapılamaması	- Asit - Obezite - Hemofili (transfüzyon sonrası)

2.5. Karaciğer Biyopsi Teknikleri

Karaciğer biyopsisi hastada mevcut risk faktörlerine ve klinisyenin deneyimine göre bireysel olarak seçilmelidir. Perkütan, transjuguler, laparoskopik ve laparotomik yolla yapılabilir. En yaygın olarak kullanılan yöntem perkütan biyopsidir (1).

2.5.1. Perkütan Karaciğer Biyopsisi

Bu metod üç şekilde yapılabilir: Kör biyopsi, ultrasonografi ile işaretleme yapılarak biyopsi ve ultrasonografi eşliğinde biyopsi. Kör biyopsi, palpasyon ve perküsyon ile karaciğerin yerinin saptanıp herhangi bir görüntüleme yöntemi kullanılmadan, midklaviküler interkostal aralıktan biyopsi iğnesiyle girilerek yapılmasıdır. Bu yöntem, yaygın parankimal hastalıklarda kullanılabilmesine rağmen günümüzde, hem fokal hastalıklarda uygun örneğin alınabilmesi hem de güvenli alandan girişimin yapılabilmesi için ultrasonografi ile önceden işaretlenerek yapılan ya da ultrasonografi eşliğinde yapılan biyopsi daha çok tercih edilmektedir (63). Karaciğerin fibrotik veya sirotik olduğu düşünülüyorsa, karaciğer dokusu daha fazla parçalandığı için Menghini iğneleri yerine daha büyük parça alabilen tru-cut iğneleri tercih edilebilir (4).

2.5.2. Transjuguler Karaciğer Biyopsisi

Transjuguler karaciğer biyopsisi ilk olarak 1967'de Hanafée ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. O zamandan beri bu tekniğin yetişkinlerde ve çocuklarda güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. İşlem sırasında sağ internal juguler venin ultrasonografi ile gerçek zamanlı olarak lokalize edilmesi işlemin güvenliğini

arttırması açısından tavsiye edilmektedir (64). Sağ internal juguler venden ucunda biyopsi iğnesi olan bir kateterle girilerek hepatik vene ulaşılır ve hepatik ven duvarından 1-2 cm ilerletilerek örnek alınır (65). Bu metod ciddi karaciğer hastalığı, koagülopati, yaygın asit, peritonit, morbid obezite gibi perkütan karaciğer biyopsisi için kontrendikasyon oluşturan durumlarda kullanılabilir. 1998 yılında Bergey ve arkadaşları, her yaştan çocukta hatta küçük bebeklerde bile tanı kalitesi iyi olan örneklerin elde edilebileceğini göstermiştir. Yine de bu yöntem erişkin hastalarda yaygın olarak kullanılmasına rağmen, çocuk hastalarda rutin kullanımda değildir (66).

2.5.3. Laparoskopi ve Laparotomi ile Karaciğer Biyopsisi

Doğrudan gözlem altında wedge biyopsi özel durumlarda önerilir çünkü örneklenen doku standart iğne biyopsisine göre, özellikle fibrozisin evrenmesi gibi durumlarda karaciğeri daha az temsil etmektedir. Bununla birlikte laparoskopik yaklaşım, karaciğer dokusu ile ilgili özel durumların örneklerini elde etmek için gerçekleştirilebilir. Herhangi bir etiyoloji saptanamayan asitte, abdominal kitlenin değerlendirilmesinde, başarısız perkütan karaciğer biyopsisi denemelerinden sonra, bazı metabolik hastalıklar gibi enzimatik analiz için büyük örnek boyutu gerektiren durumlarda tercih edilebilir (1, 66). Laparoskopinin olası yararları, daha büyük örnek alınabilmesi ve işlem esnasında oluşabilecek kanamanın kontrol edilebilmesi ve doğrudan gözlem olanağı olduğu için biyopsi alanının seçilmesine olanak sağlamasıdır (9, 67). Dezavantajları ise histopatolojik yorum yapılmasını büyük ölçüde engelleyebilen elektrokoter kullanımınıdır. Soğuk-bıçak eksizyonu örnek alma için tercih edilir, daha sonra elektrokoagülasyon ile hemostaz sağlanır (1).

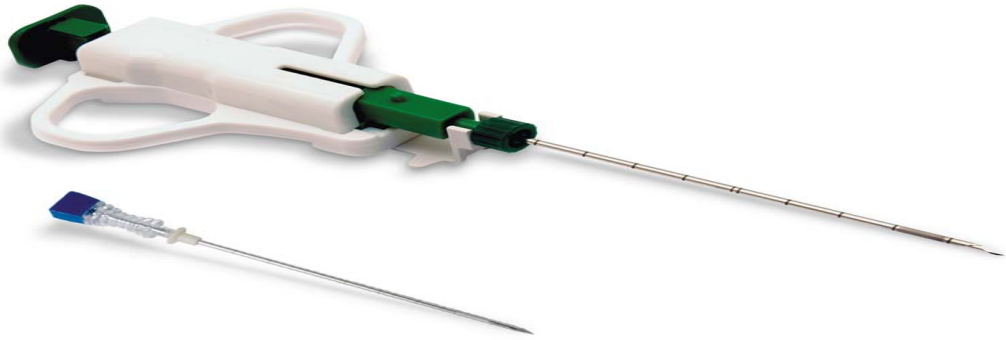
2.6. Biyopsi Öncesi Hazırlık ve Gerekli Testler

Biyopsi öncesi hazırlık, biyopsinin güvenle yapılabilmesi ve biyopsi sonrası gerçekleşebilecek komplikasyonların azaltılması için gereklidir. Bunun için hastanın öyküsünde, kan pıhtılaşmasını geciktirebilecek ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluğu düşündürebilecek bulgular açısından dikkatli olunmalıdır. İşlem öncesi mutlaka tam kan sayımı ve PT, INR, aPTT gibi koagülasyon testleri çalışılmalıdır. Hastanın anemisinin olması,

trombosit sayısının bazı kaynaklara göre 60.000/mm³, bazı kaynaklara göre 50.000/mm³'ün altında olması ve PT'de referans değerlerine göre 4 sn üzerinde uzama olması, PTT'nin normal değere göre 10 sn üzerinde uzaması halinde güvenli bir biyopsiden söz edilemez (4, 68-70). Bu testlerde anormal sonuçlar alınması halinde hasta eritrosit, trombosit süspansiyonu veya K vitamini, taze donmuş plazma ile desteklenmeli ve testler bu desteklerden sonra tekrarlanmalıdır (3, 70).

2.7. Biyopsi Araçları

Karaciğer biyopsisi yapmak için genellikle iki tip iğne kullanılır: 'kesim iğneleri' (Tru-Cut, Vim-Silverman ve Temno) ve 'emme iğneleri' (Menghini, Klatskin, Jamshidi) (71, 72). Bu iki tip doku örnekleme için farklı yöntemler kullanır. Farklı çaplarda iğneler mevcuttur. Perkütan karaciğer biyopsisi için optimal tip ve ölçü çeşitli çalışmalarda ele alınmıştır (71). Karaciğer biyopsisi için kullanılan iğnenin çapı, hastanın yaşına göre 1.2 ila 1.8 mm arasında, uzunluğu 7 ila 9 cm arasında değişmektedir. Küçük emme iğneleri güvenlik açısından avantajlıdır, ancak karaciğer biyopsi örneği daha küçük olacağından yeterliliğine ilişkin dezavantajlarına karşı tartılmalıdır (71, 72). Şekil 1 ve şekil 2 de trucut ve Menghini iğneleri görülmektedir.



Şekil 1. Trucut İğnesi



Şekil 2. Menghini İğnesi

2.8. Biyopsi Örneğinin Alınması

Biyopsi emme iğneleriyle yapılacaksa tercihe göre önceden işaretlenmiş alandan girişim yapılır. Emme iğnelerinin içinde biyopsi materyalinin şeklini korumaya yardımcı olan bir kılavuz vardır. Serum fizyolojik ile doldurulmuş bir enjektöre bağlanan iğneyle, işaretlenen alandan girilir. İğneyle çok az ciltaltına girildikten sonra bir miktar serum fizyolojik iğnenin ucunu temizlemek için verilir. Bu aşamadan sonra koopere olabilecek yaştaki hastalara nefesini tam ekspiryumda tutması söylenir. Enjektörün pistonu negatif basınç oluşturmak için 1-2 mm kadar geri çekilir. Sonrasında hızlıca iğne ileri doğru itilir ve yine hızlıca geri çekilir. Bu işlemin toplamı 1 saniyeden az sürmelidir. Kesme iğnesiyle yapılan işlem için genellikle Tru-Cut iğnesi kullanılır. İğnenin ucunda bir obturator iğne bulunur ve bir kanülle birleşir. İğnenin içindeki boşluğa materyal girdiği zaman bunun üzerinde kayan ikinci bir silindirik iğne ile materyal kesilerek örnek elde edilir. Kaymayı sağlayan mekanizma iğnenin çeşidine göre biyopsi tabancası denilen otomatik sistemle ya da manuel olarak elle tetiklenir. Bu işlem 2-3 saniye kadar sürmektedir (73).

2.9. Biyopsi Sonrası Bakım

Karaciğer biyopsisinden hemen sonra, iğne giriş yeri, hemostaz sağlamak için baskılı pansumanla kapatılmalıdır. Hastanın karaciğer biyopsisinden sonra 2 saat boyunca ağızdan alımı kapalı tutulmalı ve vital bulgular (kan basıncı, nabız, solunum hızı, vücut sıcaklığı) şiddetli ağrı, omuz ağrısı (büyük çocuklarda), ajitasyon

(bebeklerde), kanama, solunum sıkıntısı, solukluk gibi komplikasyonları gösteren belirtiler için en az 6 saat süreyle gözlemlenmelidir. Oksijen saturasyonunun izlemi de tavsiye edilir. Hasta en az 1 saat ve vital bulguları stabil olana kadar yatakta kalmalıdır. Kanama şüphesi açısından, tam kan sayımı ya da hematokrit takibi yapılır. Kanama komplikasyonlarının değerlendirilmesinde karın ultrasonografisi gerekebilir. Hayatı tehdit eden kanamalarda, laparotomi veya görüntü kılavuzluğunda embolizasyon gerekebilir. Pnömotoraks şüphesi varsa, posteroanterior ve lateral göğüs grafileri yararlı olabilir (1, 74).

2.10. Biyopsi Komplikasyonları

Karaciğer biyopsi komplikasyonları, major ve minör olarak sınıflandırılır. Minör komplikasyonlar olarak ağrı, transfüzyon gerektirmeyen subkapsüler kanama veya hospitalizasyonda uzama, enfeksiyon, minör safra kaçağı, hemobili ve arteriyovenöz fistül görülebilir. Major komplikasyonlar ise transfüzyon, operasyon veya yoğun bakım gerektiren kanama veya hemobili, pnömotoraks, hemotoraks ve ölümdür (7). Yetişkinlerde yapılan çalışmalara göre biyopsi komplikasyonlarının %60'ı işlemden sonraki ilk 2 saat içinde, %96'sı işlemden sonraki ilk 24 saat içinde görülür (75). Ciddi, ölümcül komplikasyonlar ise, geç ve öngörülemeyenler hariç olmak üzere ilk 6 saat içinde görülür (76).

Yetişkin hastalarda yapılan karaciğer biyopsisinde en fazla bildirilen komplikasyon, %84 oranında ağrıdır. Biyopsi sonrası ağrı, biyopsi bölgesinde ve yansıyan ağrı şeklinde sağ omuzda görülebilir (6). Yetişkin hastalar için biyopsi sonrası ağrıyla ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen çocukluk yaş grubunu içeren yeterli veri bulunmamaktadır. Klinik deneyimlere göre çocuk hastalardaki ağrı; daha hafif, daha iyi tolere edilebilen ve basit analjeziklerle kontrol altına alınabilir niteliktedir. Ağrı kontrol altına alınamazsa, artış gösterirse veya sebat ederse, mutlaka ultrasonografi ile görüntüleme yapılması gerekmektedir (1).

Çocuk hastalarda yapılan bazı çalışmalarda, biyopsi sonrası olguların %2,6 (266 hasta, 7 kanama) ile %2,8'inde (469 hasta, 13 kanama) kanama komplikasyonu bildirilmiştir (77, 78). Malignitesi olan ve kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda kanama riski artmaktadır (79). Bir başka çalışmada onkolojik hastalığı

olan hastalarda yapılan karaciğer biyopsisinde kanama oranının %15 olduğu bildirilmiştir (80).

Karaciğer biyopsisi sonrası arteriyovenöz fistül ise çok nadir görülmektedir. Bu komplikasyona yol açan risk faktörleri net olarak bilinmemektedir. Biyopsi sonrası akut portal hipertansiyon, abdominal distansiyon ve karaciğer yetmezliği gelişmişse, arteriyovenöz fistülden şüphelenmek gerekir. Yönetimi ise ultrason eşliğinde girişimle veya ameliyatla acil olarak fistülün kapatılması şeklindedir (81).

Pnömotoraks, perkütan karaciğer biyopsisinin olası komplikasyonlarından biridir. Çocuklarda %0,5 oranında görüldüğü bildirilmiştir (82).

Yetişkinlerde biyopsi sonrası organ perforasyonu %0,07 oranında saptanmıştır (32). Bu konuda çocukluk yaş grubunu içeren yeterli veri bulunmamaktadır (1).

Safra kaçağı oranı çocukluk yaş grubunda yapılan bir çalışmada %0,6 bulunmuştur (79). Hemobili komplikasyonu yetişkin verilerine göre, transjuguler karaciğer biyopsisi sonrası %0,04 oranında görülmüştür (82).

Biyopsi sonrası enfeksiyon olası bir komplikasyondur ancak oldukça düşük oranda görülmektedir. Daha çok karaciğer nakli olan çocuklarda görülmektedir. Risk grubundakilere antibiyotik profilaksisi düşünülebilir (83).

Biyopsi sonrası ölüm oranlarıyla ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır, genel olarak düşük oranda görülmüştür. Çocuk yaş grubundaki bir çalışmada 469 biyopsi vakasında 3 ölüm meydana gelmiştir (%0,6) ve bunların tamamı hematolojik veya onkolojik hastalığı bulunan çocuklarda görülmüştür (27). Daha yakın zamanda yapılan iki çalışmada ise mortalite görülmediği bildirilmektedir (78, 84).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalında 2008-2017 yılları arasında çeşitli nedenlerle karaciğer biyopsisi yapılan 0-18 yaş grubundaki 264 hasta çalışma grubunu oluşturmuştur.

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. Çalışmaya alınan hastaların bilgilerine hastane otomasyon sisteminden ulaşılmıştır; biyopsi bilgilerinde eksiklik olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışma için 24 Temmuz 2017 tarihli, 12-740-17 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

3.2. Hastaların Kaydedilen Özellikleri

Biyopsi yapılan hastaların kaydına Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı biyopsi defterinden ulaşılmıştır. Biyopsi yöntemi ve kullanılan iğne bilgisi, biyopsi defterinden elde edilmiştir. Hastane otomasyon sistemi kullanılarak hastaların yaş, cinsiyet, fizik inceleme bulguları, biyopsi öncesi laboratuvar incelemeleri, görüntüleme raporları, endoskopi raporları, biyopsi endikasyonu, biyopsi patoloji raporu gibi bilgilere ulaşılmıştır. Hastaların laboratuvar incelemeleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda, görüntülemeler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda, biyopsi örneğinin histopatolojik incelenmesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.3. Yöntem

Biyopsi işlemi; öykü, fizik inceleme ve laboratuvar incelemeleriyle klinik ön tanısı olan hastalara ve spesifik ön tanısı olmayan hastalara yapılmıştır. Bu amaçla hepatosit hasarını araştırmak amacıyla 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 serum bakır 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; α_1 -antitripsin eksikliği düşünülen çocuklardan serum α_1 -antitripsin düzeyi ve fenotip analizleri; metabolik hastalık düşünülen çocuklardan da çocuk metabolizma bölümünün önerilerine göre, laktat-piruvat düzeyleri, idrar-kan aminoasitleri, idrar organik asitleri, tandem MS ve lüzum halinde genetik incelemeler gönderilmiştir. Hepatit B enfeksiyonu için HBsAg, Anti-Hbs, HBeAg, HBV DNA; Hepatit C enfeksiyonu için Anti-HCV, HCV RNA tetkikleri, ayrıca lipid profili, Çölyak hastalığına yönelik doku transglutaminaz düzeyi değerlendirilmiştir. Yenidoğan kolestazi 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 lateral vertebra grafisi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. Genetik nedenler açısından, gönderilebilen hastalarda, 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. Bunların yanında talasemi majör hastaları sık kan transfüzyonu aldıkları için, bu hastalara kemik iliği transplantasyonu öncesinde karaciğer demir birikiminin belirlenebilmesi için biyopsi yapılmıştır. Çeşitli nedenlerle kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda GVHH bulgularının saptanması durumunda, karaciğer etkilenimini belirlemek amacıyla ve karaciğer transplantasyonu olan hastalarda da rejeksiyon şüphesi olması halinde bunu doğrulamak amacıyla biyopsi yapılmıştır.

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 Haziran 2009 tarihine kadar kör biyopsi yöntemi kullanılarak, sonrasında ultrasonografi ile işaretlenerek ya da ultrasonografi eşliğinde yapılmıştır. Hastaların %98'inde Menghini iğnesi kullanılarak, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyelerince yapılmıştır. Hastaların yaşlarına göre 1,2 - 1,6 mm arasındaki boyutlarda iğne tercih edilmiştir.

3.4. İstatistiksel İnceleme

Hastalardan alınan ölçümler için sayı (n) ve yüzde (%) analizleri gerçekleştirilmiştir. Her bir değişken için elde edilen sonuçlar ayrı başlıklar halinde sunulmuştur. Kayıp değer içeren ölçümlerde, kayıp değerlerin veri setinde olmadığı varsayılarak yüzde değerleri hesaplamaları yapılmıştır. Bütün analizler SPSS 20.0 paket programında yapılırken, sonuçların düzenlemesi için Microsoft Office Excel programından faydalanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Cinsiyet ve Yaş

Çocukların cinsiyet ve yaşı için sayı ve yüzdeleri tablo 8’de sunulmuştur. Çalışmaya alınan çocukların 140’ı (%53) erkek ve 124’ü (%47) kızdır. Yaş ortalaması $8,78 \pm 5,74$ ‘tür. Olgular, ALT ölçümlerinin yaşa göre üst sınırlarına göre belirlenen, üç ayrı yaş kategorisine ayrılarak verilmiştir. Buna göre çocukların 48’i (%18,2) 0-18 ay arasında, 126’sı (%47,7) 18 ay-12 yaş arasında, 90’ı (%34,1) 12 – 18 yaş aralığında bulunmaktadır.

Tablo 8. Cinsiyet ve Yaş

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde(%)
Erkek	140	53
Kız	124	47
Toplam	264	100
Yaş		
0-18 ay	48	18,2
18 ay-12 yaş	126	47,7
12 – 18 yaş	90	34,1
Toplam	264	100
Ort _{yaş} : 8,78 ve SS _{yaş} : 5,74		

4.2. Fizik İnceleme Bulguları

Çocukların fizik inceleme bulgularına göre sayı ve yüzdeleri üç ayrı alt başlık altında sunulmuştur. İlk başlık altında çocukların boy uzunluklarına, ikinci başlık altında ise boya göre vücut ağırlıkları için elde edilen z skorları kullanılarak belirlenen sonuçlar paylaşılmıştır. Üçüncü başlıkta ise diğer fizik muayene bulguları açıklanmıştır.

4.2.1. Boy Ölçümleri

Çocukların boy ölçümleri için elde edilen sayı ve yüzdeler tablo 9’da sunulmuştur. Sınıflandırma için yaşa göre boy z skorlarından yararlanılmıştır. Buna göre boy için z skoru -2’nin altında olanlar bodur, -2 ile +2 arasında bulunanlar normal uzunlukta ve +2’nin üzerinde olanlar uzun boylu olarak sınıflandırılmıştır. 40

çocuk (%21,2) bodur, 148 çocuk (%78,3) normal uzunlukta, 1 çocuk da (%0,5) uzun boylu olarak saptanmıştır.

Tablo 9. Boy Ölçümleri

GRUP	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bodur	40	21,2
Normal	148	78,3
Uzun boylu	1	0,5
Toplam	189	100

4.2.2. Boya Göre Ağırlık

Çocukların boya göre ağırlıkları için elde edilen sayı ve yüzdelere tablo 10'da sunulmuştur. Sınıflandırma yapılırken z skorlarından yararlanılmıştır. Buna göre z skoru -3'ün altında olanlar ağır derecede zayıf, -2 ile -3 arasında olanlar zayıf, -2 ile +2 arasında olanlar normal, +2'nin üzerindeki aşırı kilolu, +3'ün üzerindeki obez olarak sınıflandırılmıştır. Ağırlık verilerine ulaşılabilen 189 çocuğun 17'sinin (%8,9) malnutrisyonu bulunurken, 8'inde (%4,3) vücut ağırlıkları normalden fazla olarak tespit edilmiştir.

Tablo 10. Boya Göre Ağırlık

GRUP	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ağır derecede zayıf	8	4,2
Zayıf	9	4,7
Normal	164	86,8
Aşırı kilolu	6	3,2
Obez	2	1,1
Toplam	189	100

4.2.3. Diğer Fizik Muayene Bulguları

Çocukların fizik muayene bulguları için elde edilen sayı ve yüzdelere tablo 11'de sunulmuştur. Buna göre 103 (%40,7) çocukta hepatomegali, 66 (%26,1) çocukta splenomegali, 17 (%6,7) çocukta sarılık ve 4 çocukta da (%1,6) asit olduğu saptanmıştır.

Tablo 11. Diğer Fizik Muayene Bulguları

Bulgular	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hepatomegali	103	40,7
Splenomegali	66	26,1
Sarılık	17	6,7
Asit	4	1,6

4.3. Laboratuvar Bulguları

Çocuklardan alınan laboratuvar ölçümlerine göre elde edilen istatistikler tablo 12’de sunulmuştur. Laboratuvar ölçümlerine için elde edilen sonuçlar farklı sayıda çocuktan elde edilmiştir. Tablo 12’de verilen laboratuvar ölçümüne ilişkin istatistiklere göre ALT, AST, total bilirubin, direkt bilirubin, INR, PTT, hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc) ve trombosit (PLT) sonuçları aritmetik ortalamaları sırasıyla 156,7 U/L; 139,4 U/L; 2,12 mg/dL; 1,12 mg/dL; 1,04; 34,31 sn; 12,01 g/dL; %36,05; 290,7 $\times 10^9/L$ şeklindedir. ALT ve AST ölçümlerinin standart sapmaları 244,10 ve 245,88 şeklinde hesaplanmıştır. Total bilirubin, direkt bilirubin, INR, PTT, Hb, Htc ölçümlerinin standart sapmaları ise 0,22 ile 36,45 arasında değişiklik göstermektedir.

Tablo 12. Laboratuvar Bulguları

	ALT	AST	T.bil	D.Bil	INR	PTT	Hb	Htc	PLT
n	263	261	241	242	264	264	264	264	264
Ortalama	156,7	139,4	2,12	1,12	1,04	34,31	12,01	36,05	290,7
Ortanca	71	58	0,8	0,22	1,03	34,5	12,1	36,45	258
Standart Sapma	244,1	245,8	3,86	2,49	0,12	5,43	1,80	5,25	141
Min.	4	11	0,12	0,02	0,50	16,6	8,1	23,90	25,0
Max.	1890	1766	36,2	21,50	1,43	60,8	16,6	50,1	804

4.3.1. ALT Değerleri

Çocukların ALT değerleri, ALT'nin yaş ve cinsiyete göre üst sınırları literatürden bulunarak sınıflandırılmıştır ve sonuçları tablo 13'te sunulmuştur. Buna göre ALT düzeyleri yükseklik derecesine göre 4 gruba ayrılmıştır. 1. Grup normal sınırlarda ALT düzeyi, 2. Grup normal-5 kat arasında yükseklik saptananlar (hafif),

3. grup 5-10 kat arası yükseklik saptananlar (orta derece), 4. Grup 10 katın üzerinde (ciddi) yükseklik saptananlar olarak belirlenmiştir.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre tüm yaş kategorilerinde en fazla sayıda hasta 2. gruplarda yer almaktadır.

Tablo 13. ALT Düzeyinin Yaş ve Cinsiyete Göre Sınıflandırılması

ALT	n (%)	n (%)
<18 ay	Kız	Erkek
1. Grup	4 (18,2)	7 (26,9)
2. Grup	13 (59,1)	16 (61,5)
3. Grup	5 (22,7)	1 (3,9)
4. Grup	0 (0)	2 (7,7)
Toplam	22 (100)	26 (100)
18 ay-12 yaş		
1. Grup	22 (36,7)	20 (30,3)
2. Grup	28 (46,6)	29 (44)
3. Grup	4 (6,7)	7 (10,6)
4. Grup	6 (10)	10 (15,2)
Toplam	60 (100)	66 (100)
12 -18 yaş		
1. Grup	15 (35,7)	11 (22,3)
2. Grup	15 (35,7)	27 (56,3)
3. Grup	5 (11,9)	6 (12,5)
4. Grup	7 (16,7)	4 (8,3)
Toplam	42 (100)	48 (100)

4.4. Ultrasonografi Bulguları

Ultrasonografi bulgularına göre elde edilen sayı ve yüzdeler tablo 14'te açıklanmıştır. Toplam 224 hastanın ultrasonografi bulgularına ulaşılmıştır. Buna göre hastaların %64,7'sinde karaciğer parankimi normal, %14,3'ünde heterojen görünümde ve %21'inde de hiperekoik görünümde olduğu saptanmıştır. Hiperekoik görünümde parankimi olan hastaların 22'sinde (%9,8) steatoz olduğu belirtilmiştir. Safra yolları hastaların büyük çoğunluğunda (%96,9) normal olarak görülmüştür. Hepatomegali, hastaların %28,6'sında görülürken, splenomegali %23,7'sinde ve asit %1,8'inde saptanmıştır.

Tablo 14. Ultrasonografi Bulguları

Bulgular	Sayı (n)	Yüzde (%)
Karaciğer parankimi		
Normal	145	64,7
Heterojen	32	14,3
Hiperekoik	47	21
Safra Yolları		
Normal	217	96,9
Görülememi	1	0,4
Genişlemiş	6	2,7
Hepatomegali	64	28,6
Splenomegali	53	23,7
Asit	4	1,8

4.5. Endoskopi Bulguları

Splenomegalisi olan çocukların endoskopi bulguları için elde edilen sayı ve yüzde değerleri tablo 15'te verilmiştir. Toplamda, splenomegalisi olan 53 hastadan 21'ine endoskopi yapılmış, bu hastaların verisi üzerinden sonuçlar elde edilmiştir. Buna göre, endoskopi yapılan çocuklardan 15'inde (%71,4) varis olmadığı, 4'ünde (%19,1) evre 1 düzeyinde varis olduğu, 2'sinde (%9,5) evre 2 düzeyinde varis olduğu saptanmıştır.

Tablo 15. Splenomegali Saptanan Hastalardaki Endoskopi Bulguları

Endoskopi varis	Sayı (n)	Yüzde (%)
Varis yok	15	71,4
Evre 1 Varis	4	19,1
Evre 2 Varis	2	9,5
Toplam	21	100

4.6. Biyopsi Endikasyonları

Biyopsi endikasyonları için sayı ve yüzde değerleri Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. Biyopsi Endikasyonları

Biyopsi endikasyonu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Talasemi major-demir birikimi	57	21,5
Viral hepatit	30	11,3
GVHH	21	8
Otoimmün hepatit	19	7,2
Yenidoğan kolestazı	16	6
Wilson Hastalığı	15	5,7
Metabolik hastalık	12	4,5
Toksik hepatit	6	2,3
Karaciğer nakli rejeksiyon	4	1,5
Karaciğerde kitle	2	0,8
Karaciğer nakli CMV hepatiti	1	0,4
Konjenital hepatik fibrozis	1	0,4
Primer sklerozan kolanjit	1	0,4
Ön tanısı olmayan hastalar	79	30
Toplam	264	100

79 (%30) hastaya laboratuvar incelemelerle spesifik ön tanı belirlenmeden biyopsi yapılmıştır. En sık görülen diğer endikasyonlar; %21,5 talasemi major hastalarında demir birikimi, %11,3 viral hepatit, %8 GVHH, %7,2 otoimmün hepatit, %6 yenidoğan kolestazı, %5,7 Wilson Hastalığı, %4,5 metabolik hastalıklar ve %2,3 toksik hepatittir.

Spesifik ön tanısı olmayan 79 hasta içinde; 59 hastaya nedeni belirlenemeyen aminotransferaz yüksekliği, 8 hastaya etiyolojisi belirlenememiş kronik karaciğer hastalığı, 6 hastaya hepatomegali, 1 hastaya ultrasonografik incelemede karaciğer

parankiminde ekojenite artışı ve 5 hastaya ultrasonografik incelemede karaciğer parankiminde heterojenite bulgusu saptanması nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Bu hastaların 36'sının (%46,2) takipli olduğu kronik bir hastalığı bulunmaktadır. 10 hastada immün yetmezlik, 4 hastada diabetes mellitus tip 1, 4 hastada ALL, 2'şer hastada Ailesel Akdeniz Ateşi ve kronik böbrek yetmezliği, 1'er hastada da juvenil dermatomyozit, hipotiroidi, çölyak hastalığı, AML, miyelodisplastik sendrom, otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, Crohn Hastalığı, Turner Sendromu, Fanconi Aplastik Anemisi, nefrokalsinozis, restriktif KMP, retinoblastom, kistik fibrozis ve sistemik lupus eritematozus bulunmaktadır.

Kemik iliği transplantasyonu yapıp GVHH şüphesiyle biyopsi yapılan 21 hastanın primer hastalıklarına bakıldığında; 6'sının AML, 4'ünün SCID, 3'ünün ALL, 2'sinin KML, 2'sinin MDS, 2'sinin JMML, 1'inin talasemi major ve 1'inin de HLH olduğu saptanmıştır.

Yenidoğan kolestazı nedeniyle biyopsi yapılan 16 hastanın 2'sinde neonatal hemokromatozis (gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı), 2'sinde biliyer atrezi, 2'sinde alfa-1 antitripsin eksikliği, 10'unda spesifik olmayan yenidoğan kolestazı ön tanısı ile karaciğer biyopsisi yapılmıştır.

Yenidoğan kolestazı grubu dışında metabolik hastalık ön tanısı olan 12 hasta içinde; 1 hastada Niemann-Pick Hastalığı, 1 hastada kolesterol ester depo hastalığı, 9 hastada spesifik olmayan metabolik hastalıklar ve 1 hastada spesifik olmayan depo hastalıkları düşünülerek biyopsi yapılmıştır.

4.7. Biyopsi Yöntemi

Biyopsi yöntemi için sayı ve yüzdeler tablo 17'de sunulmuştur. Verilen sonuçlar incelendiğinde çocuklara en çok uygulanan biyopsi yönteminin ultrasonografi ile işaretleme (N=239 - %90,5) olduğu görülmektedir. Ultrasonografi ile işaretlenerek ve ultrasonografi eşliğinde alınan toplam 245 biyopsi örneğinin 240'ında (%98) Menghini iğnesi, 5'inde de(%2) Tru-cut iğnesi kullanılmıştır.

Tablo 17. Biyopsi Yöntemi

Biyopsi yöntemi	Sayı (n)	Yüzde (%)
USG ile işaretleme	239	90,5
Kör Biyopsi	19	7,2
USG eşliğinde	6	2,3
Toplam	264	100

4.8. Biyopsi Uygulama Sayıları

Biyopsi uygulama sayılarına ilişkin sayı ve yüzdelere tablo 18’de sunulmuştur. Bu sonuçlara göre 264 çocuktan 236’sına (%89,40) bir kez biyopsi yapılmıştır. Çocuklardan 17’sine (%6,40) iki kez, 10’una (%3,80) üç kez, 1’ine (%0,40) ise dört kez biyopsi yapılmıştır.

Tablo 18. Biyopsi Uygulama Sayıları

Biyopsi Uygulama Sayısı	Sayı (n)	Yüzde (%)
1	236	89,4
2	17	6,4
3	10	3,8
4	1	0,4
Toplam	264	100

4.9. Girişim Sayıları

Biyopsi işlemi sırasında uygulanan girişim sayısı sayı ve yüzdelere tablo 19’da sunulmuştur. Bu değişken için sayı ve yüzde değerleri 264 çocuk için elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre biyopsi işlemi sırasında, 264 çocuktan 213’üne (%80,7) 1 kez, 33’üne (%6,8) 2 kez, 18’ine de (%6,8) 3 kez ve üzeri girişim uygulandığı belirlenmiştir.

Tablo 19. Girişim Sayıları

Girişim sayısı	Sayı(n)	Yüzde (%)
1 kez	213	80,7
2 kez	33	12,5
3 kez ve üzeri	18	6,8
Toplam	264	100

4.10. Histopatolojik Tanılar

Biyopsi sonuçlarına göre en sık histopatolojik tanılar; 57 (%21,5) hastada talasemi majör nedeniyle oluşan demir birikimi, 30 (%11,4) hastada viral hepatit, 15 (%5,7) hastada otoimmün hepatit, 15 (%5,7) hastada çeşitli yenidoğan kolestazları, 14 (%5,3) hastada toksik hepatit, 13 (%4,9) hastada çeşitli metabolik hastalıklar, 12 (%4,5) hastada Wilson Hastalığı, 11 (%4,2) hastada GVHH, 6 (%2,3) hastada steatohepatit saptanmıştır. Karaciğer biyopsisi yapılan hastalar arasında 71'inde (%26,9) spesifik tanı elde edilememiştir. Spesifik tanısı olmayan bu olgularda en sık görülen histopatolojik bulgular; 37'sinde reaktif değişiklikler, 13'ünde portal inflamasyon, 16'sında lobüler inflamasyon, 11'inde kolestaz, 5 hastada da siroz bulguları olarak saptanmıştır. Tablo 20'de tüm hastaların histopatolojik tanıları verilmiştir.

Tablo 20. Tüm Hastaların Histopatolojik Tanıları

Histopatolojik Tanı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Demir birikimi (Talasemi major)	57	21,5
Viral hepatit	30	11,3
GVHH araştırılması	21	8
• GVHH var	11	4,2
• GVHH yok	10	3,8
Otoimmün hepatit	15	5,7
Yenidoğan kolestazları	15	5,7
Toksik hepatit	14	5,3
Metabolik hastalıklar	13	4,9
Wilson Hastalığı	11	4,2
Steatohepatit	6	2,3
Karaciğer nakli - Rejeksiyon yok	4	1,5
Konjenital hepatik fibrozis	2	0,8
Karaciğer nakli (CMV hepatiti saptanmadı)	1	0,4
Hepatoselüler karsinom	1	0,4
Fokal nodüler hiperplazi	1	0,4
Primer sklerozan kolanjit	1	0,4
Glikojenik hepatopati	1	0,4
Tanısal olmayan bulgular	71	26,9
Toplam	264	100

Talasemi major tanılarıyla Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda izlenen ve KİT planlanan 57 hastaya, demir birikiminin derecelendirilmesi amacıyla karaciğer biyopsisi yapılmış; 15 hastada evre 1, 16 hastada evre 2, 17 hastada evre 3, 9 hastada evre 4 demir birikimi saptanmıştır.

Kronik viral hepatit tanısı ile izlenen 30 hastaya tedavi planı açısından değerlendirilmek üzere karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Bu hastalardan 27'si kronik HBV enfeksiyonu, 3'ü kronik HCV enfeksiyonu olan hastalardır.

Otoimmün hepatit ön tanısı ile 19 hastaya biyopsi yapılmıştır. Bunların 13'ünde biyopsi sonucunda histopatolojik olarak otoimmün hepatit bulguları saptanmıştır. Dört hastada histopatolojik olarak toksik hepatit bulguları saptanırken, 2 hastanın biyopsi bulguları otoimmün hepatiti desteklememiş, spesifik bir hastalık düşündürmemiştir. 19 hastadan 1'inin hali hazırda otoimmün hepatit tanısı vardır, bu hastada tedavi kesimi düşünülmüş ve bu nedenle, histopatolojik remisyonun kanıtlanması için biyopsi yapılmıştır. Primer sklerozan kolanjit düşünülen ve spesifik ön tanısı olmayan birer hastada da biyopsi sonucunda otoimmün hepatit saptanmıştır. Otoimmün hepatit tanısı alan hastalardan histopatolojik olarak en sık elde edilen bulgular; 14 (%93,3) hastada kronik hepatit, 4 (%26,7) hastada portal inflamasyon, 4(%26,7) hastada köprüleşme fibrozisi, 5(%33,3) hastada duktulit, 3 (%20) hastada lobuler inflamasyon, 3 (%20) hastada kolestaz 2 (%13,3) hastada portal fibrozis şeklindedir.

Yenidoğan kolestazı nedeniyle 16 hastaya karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Histopatolojik değerlendirme sonucunda 3 hasta idiyopatik neonatal hepatit, 2 hasta alfa-1 antitripsin eksikliği, 2 hasta biliyer atrezi, 2 hasta gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı, 1 hasta nonsendromik intrahepatik safra duktus azlığı tanısı almıştır. Bir hasta nonspesifik metabolik hastalık olarak değerlendirilmiş, 5 hastada spesifik tanı elde edilemeyen yenidoğan kolestazı bulguları saptanmıştır. Yenidoğan kolestazlarına ilişkin veriler tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 21. Yenidoğan Kolestazlarına İlişkin Veriler

Tanı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Spesifik olmayan yenidoğan kolestazı bulguları	5	31,2
İdiyopatik neonatal hepatit	3	18,8
Biliyer atrezi	2	12,5
α_1 -antitripsin eksikliği	2	12,5
Gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı	2	12,5
Nonsendromik intrahepatik safra duktus azlığı	1	6,3
Spesifik olmayan metabolik hastalık bulguları	1	6,3
Toplam	16	100

Toksik hepatit ön tanısıyla 6 hastaya biyopsi yapılmıştır. Dördünde biyopsi sonucunda toksik hepatit tanısı doğrulanmış, 2 hastada da spesifik tanı elde edilememiştir. Otoimmün hepatit ön tanısı ile biyopsi yapılan 4 hastada ve spesifik öntanısı olmadan biyopsi yapılan 6 hastada histopatolojik bulgular toksik hepatit olarak değerlendirilmiştir. Toksik hepatit tanısı alan 14 hastanın 9'unda (%64,3) hepatosit hasarı, 2'sinde (%14,3) kolestaz, 3'ünde de (%21,4) miks tip hasar olduğu görülmüştür.

Metabolik hastalık öntanısıyla 12 hastaya biyopsi yapılmış, 9 hastada biyopsi ile metabolik hastalıklar saptanmış, 3'ünde de spesifik hastalık bulguları elde edilememiştir. Spesifik öntanısı olmayan 3 hastada da biyopsiyle metabolik hastalık tanıları koyulmuştur. Bir hastaya da yenidoğan kolestazı nedeniyle-biyopsi yapılmış, biyopsi bulguları spesifik olmayan metabolik hastalıklarla uyumlu bulunmuştur. Toplamda 13 (%4,9) hasta metabolik hastalık tanısı almıştır. Hastaların 4'ü glikojen depo hastalığı, 2'si Niemann-Pick Hastalığı tanısı alırken, 3'ünde spesifik olmayan depo hastalığı bulguları, 4 hastada da spesifik olmayan metabolik hastalık bulguları elde edilmiştir. Metabolik hastalıklara ilişkin veriler Tablo 22'de verilmiştir.

Tablo 22. Metabolik Hastalıklara İlişkin Veriler

Tanı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Glikojen Depo Hastalığı	4	30,8
Niemann Pick Hastalığı	2	15,4
Spesifik olmayan metabolik hastalık bulguları	4	30,8
Spesifik olmayan depo hastalığı bulguları	3	23
Toplam	13	100

Wilson Hastalığı ön tanısı ile 15 hastaya karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Bunlardan 10'unda histopatolojik bulgular Wilson Hastalığı'nı desteklemiştir. Hastaların 5'inde spesifik hastalık bulguları elde edilememiştir. Etiyolojisi aydınlatılamamış kronik karaciğer hastalığı olan 1 hasta da biyopsi bulguları ile Wilson Hastalığı tanısı almıştır. Sonuç olarak Wilson Hastalığı tanısı alan 11 hastanın histopatolojik bulguları; 4 hastada steatoz, 2 hastada lobüler inflamasyon, 2 hastada portal inflamasyon, 3 hastada köprüleşme fibrozisi, 1 hastada reaktif değişiklikler, 1 hastada kronik hepatit ve 1 hastada siroz şeklindedir. Ayrıca Wilson Hastalığı tanısı alan hastalardan karaciğer kuru bakır ağırlığı da incelenmiş, 9 hastanın sonuçlarına ulaşılabilmektedir. Bu hastaların karaciğer kuru bakır ağırlıkları 211, 338, 368, 573, 678, 1010, 1094, 1716, 1982 µg/g olarak saptanmıştır.

Karaciğer transplantasyonu yapılan 4 hastaya, rejeksiyon şüphesiyle biyopsi yapılmıştır. Biyopsi sonucunda hiçbir hastada rejeksiyon lehine bulgu saptanmamıştır. Karaciğer transplantasyonu yapılan bir hastaya CMV hepatiti ön tanısıyla biyopsi yapılmıştır, biyopsi sonucunda CMV hepatiti saptanmamıştır.

İki hastaya karaciğerde kitle olduğu için biyopsi yapılmıştır. Biyopsi sonucunda 1 hastada hepatoselüler karsinom ve 1 hastada da fokal nodüler hiperplazi saptanmıştır.

Yirmi bir hastaya GVHH açısından karaciğer biyopsisi yapılmış, 11'inde GVHH bulguları saptanırken, 10'unda saptanmamıştır.

Spesifik ön tanısı olmayan ve karaciğer biyopsisi yapılan 79 hasta bulunmaktadır. Tablo 23'te bu hastalarla ilgili veriler paylaşılmıştır. Sonuçlara göre

bu hastaların; 58'inde (%73,4) biyopsi ile de tanı elde edilememiştir. 6 (%7,6) hastada toksik hepatit, 6 (%7,6) hastada steatohepatit, 2 (%2,5) hastada glikojen depo hastalığı, 2 (%2,5) hastada konjenital hepatik fibrozis, 1'er (%1,4) hastada otoimmün hepatit, Wilson Hastalığı, primer sklerozan kolanjit, glikojenik hepatopati ve depo hastalığı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Tablo 23. Ön Tanısı Olmayan Hastalardan Elde Edilen Histopatolojik Tanılar

Tanı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Steatohepatit	6	7,6
Toksik hepatit	6	7,6
Glikojen depo hastalığı	2	2,5
Konjenital hepatik fibrozis	2	2,5
Spesifik olmayan depo hastalığı	1	1,3
Otoimmün hepatit	1	1,3
Wilson Hastalığı	1	1,3
Primer sklerozan kolanjit	1	1,3
Glikojenik hepatopati	1	1,3
Tanısal olmayan bulgular	58	73,4
Toplam	79	100

4.12. Biyopsi Komplikasyonları

Komplikasyon için sayı ve yüzdeleri tablo 24'te sunulmuştur. Buna göre 4 (%1,5) hastada komplikasyon gelişmiştir. Bu komplikasyonlar; 2 hastada kanama (transfüzyon gereken), 1 hastada karın duvarında hematoma, 1 hastada da işlem sırasında KPR ile dönen solunum arresti şeklinde gerçekleşmiştir. Kanama komplikasyonlarının biri kör biyopsiyle, diğer 3 komplikasyon ultrasonografi rehberliğinde yapılan biyopsilerde gerçekleşmiştir.

Tablo 24. Biyopsi Komplikasyonları

Komplikasyon	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yok	260	98,5
Var	4	1,5
Toplam	264	100

5. TARTIŞMA

Karaciğer biyopsisi, çocukluk çağı karaciğer hastalıklarının tanı ve yönetiminde önemli bir araçtır. Karaciğer dokusunun histopatolojik analizi, öykü, fizik inceleme bulguları ve laboratuvar incelemeler ile birlikte konjenital ve edinsel karaciğer hastalıklarına kesin olarak tanı koyma, hastalık evresini belirleme, prognozu değerlendirme ve tedavi seçeneklerini belirleme gibi önemli rollere sahiptir (85). Spesifik histolojik bulgular, kolestatik karaciğer tutulumu, steatoz, enfeksiyöz hastalıklar, hepatit ve depo hastalıkları gibi geniş bir yelpazede karşımıza çıkan karaciğer hastalıklarının tanımlanmasında yol göstericidir (5). Karaciğer biyopsisi, özellikle tipik olmayan klinik bulguların varlığında tanı ve tedavinin yönlendirilmesinde çok değerli olabilmektedir. İnflamasyon ve fibrozisin derecesi hakkında fikir verir ve hastalığın prognozunu öngörmede de yardımcıdır. Karaciğer biyopsisi, sadece primer karaciğer hastalıklarının değil, GVHH, metabolik ve genetik hastalıkların karaciğer tutulumları gibi sekonder problemlerin de tanısında faydalı bir işlemdir (86). Ciddi komplikasyonları olsa da deneyimli uzmanlar tarafından ve ultrasonografi rehberliğinde yapılan biyopsiler sayesinde komplikasyon oranları düşmüştür (78, 85).

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından 2008-2017 yılları arasında primer karaciğer hastalığı veya çeşitli hastalıkların karaciğer tutulumları açısından yapılan karaciğer biyopsileri, endikasyonlar, histopatolojik tanılar ve gelişen komplikasyonlar açısından incelenmiştir. Çalışmamızda toplam 264 adet biyopsi yapılan olgu değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, çeşitli laboratuvar tetkikleri, biyopsi endikasyonları, komplikasyonlar, histopatolojik bulgular retrospektif olarak incelenmiş, elde edilen veriler mevcut literatür bulgularıyla karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda biyopsi yapılan hastaların %53'ü erkek, %47'si kız olarak saptanmıştır. Yaş ortalamasının ise $8,78 \pm 5,74$ olduğu tespit edilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da, çalışmamızla uyumlu olarak, biyopsi yapılan hastalar içinde erkeklerin kızlardan daha fazla sayıda olduğu görülmüştür (87-91).

Fizik muayene, tüm hastalıklarda olduğu gibi karaciğer hastalıklarında da yol gösterici olmaktadır. Çocuklarda karaciğer hastalıklarıyla birlikte en sık saptanan fizik muayene bulguları, hastalıklara göre değişmekle beraber, hepatomegali ve sarılıktır (92). Türkiye'de Barış ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut karaciğer yetmezliğiyle başvuran çocukların %82,4'ünde sarılık, %63,5'inde hepatomegali, %29,7'sinde splenomegali, %21,6'sında ise asit saptanmıştır (93). Diğer bir çalışmada ise kronik karaciğer hastalıkları incelenmiş ve çalışmaya alınan hastaların %63'ünde hepatomegali, %60'ında splenomegali, %73'ünde sarılık, %41,8'inde asit saptanmıştır (94). Serdaroğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da aminotransferaz yüksekliğiyle başvuran hastalar incelenmiş ve hastaların %22,8'inde hepatomegali ve sarılık saptanırken, %10,7'sinde de splenomegali saptanmıştır (95). Bizim çalışmamızdaki hastalarda da en fazla %40,7 ile hepatomegali saptanmıştır. Hastaların %26,1'inde splenomegali saptanmıştır. Sarılık ve asit bulgusunun ise %6,7 ve %2,8 ile diğer çalışmalara göre düşük olduğu görülmüştür.

Literatüre ve klinik bilgilerimize göre karaciğer hasarının en iyi laboratuvar göstergesi aminotransferazlar ve yetmezlikle gelen hastalarda karaciğerin sentez fonksiyonunun göstergesi koagülasyon parametrelerindeki yükselmedir. Burada ALT yüksekliği karaciğere daha spesifikken, AST diğer dokularda da bulunabildiğinden yüksekliği ALT kadar spesifik değildir ve karaciğer hasarı olan olgularda görülen ALT/AST oranı genellikle 1'in üzerindedir (8, 13, 92). Bizim çalışmamızdaki hastalara baktığımızda ALT ortalaması 156,7 iken AST ortalaması 139,4 saptanmıştır. Biyopsi endikasyonları arasında 59 hastada görülen nedeni açıklanamayan aminotransferaz yüksekliği en sık endikasyonu oluşturmuştur.

Dehghani ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada 308 hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış; sıklık sırasına göre kronik hepatit (%23,1), tanısal olmayan bulgular (%16,2), metabolik hastalıklar (%12,1), siroz(%8,8), hemakromatozis(%7,1), neonatal hepatit(%7,1), hepatik malignite(%6,8), biliyer atrezi(%4,5), steatoz(%4,2), familial intrahepatik kolestaz(%2,3), akut hücresel rejeksiyon (%2,3), kronik granülomatöz hastalık (%1,9), kist hidatik (%1,9), intrahepatik safra kanallarında azalma (%0,9), eozinofilik hepatit (%0,3), CMV hepatiti (%0,3) saptanmıştır (87).

İran'da yapılan çalışmada ise 425 hastaya biyopsi yapılmış, en sık %17,5 hastada talasemi majore bağlı demir birikimi, %9,7 hastada biliyer atrezi saptanmış; %8,7 hastanın materyali tanısal bulunmamıştır (88).

Diğer bir çalışmada 450 hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış, %26 karaciğer sirozu, %20 neonatal hepatit, %12 steatoz, %10 biliyer atrezi, %8 kronik hepatit, %6 metabolik hastalıklar, %5 progresif familiyal intrahepatik kolestaz, %4,4 tanısal olmayan, %4 hepatoselüler karsinom, %2 safra kanal azlığı, %1,3 venooklüzif hastalık, %1,3 hepatoblastom, nöroblastom, histiyositoz saptanmış (90).

Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise 128 hastadan biyopsi örneği alınmış, hastaların %23'ünde tanısal olmayan bulgular saptanmış, %20,3'ünde siroz, %17,9'unda neonatal hepatit, %8,5 hastada depo hastalıkları en yaygın biyopsi bulguları olarak saptanmış. Daha az sıklıkla da Reye sendromu, fulminan hepatit, steatoz, konjenital hepatik fibrozis ve maligniteler saptanmış (96).

Bir diğer çalışmada ise 100 hastaya biyopsi yapılmış, hastaların %30'unda talasemi majöre bağlı hemakromatozis, %20'sinde biliyer atrezi, %20'sinde hepatit, %16'sında metabolik/depo hastalıkları, %10'unda karaciğer sirozu, %2 tümörler saptanmış (89).

Başka bir çalışmada da %28,9 ile neonatal hepatit, %11,8 ile biliyer atrezi, %9,2 ile siroz en sık saptanan hastalıklar olmuş (91).

İran'da yapılan bir başka çalışmada ise 209 adet biyopsi materyali alınmış; biyopsi endikasyonları; kolestaz (%27,2), hepatomegali ve aminotransferazlarda yükseklik (%24,8), izole karaciğer enzim yüksekliği (%13,9), kemik iliği nakli yapılmış talasemi major (%7,2), talasemi major ve HCV (%3,8), otoimmün hepatit (takip) (%3,3), karaciğer nakli(%2,9), HBV (%2,9), kronik hepatit (%2,9), portal hipertansiyon (%2,4), hepatit A (takipte persistan transaminaz yüksekliği) %1,9, hepatomegali ve büyüme geriliği (%1,4), kaşıntı (%1), splenomegali (%1), karaciğerde kitle (%1), HCV (%0,5), metabolik hastalık (%0,5), diğer (%1,4) olarak raporlanmıştır. Biyopsi sonucunda en sık bulgular; hastaların %16'sında spesifik olmayan değişiklikler, %9,5'inde glikojen depo hastalığı, %7,1 siroz, %7,1 sekonder hemokromatozis, %6,6 kronik hepatit, %6,2 progresif familiyal intrahepatik kolestaz,

%5,7 neonatal hepatit, %5,2 kronik hepatit ve sekonder hemokromatozis, %4,3 steatoz, %2,8 depo hastalıkları, %2,3 intrahepatik kolestaz, %1,9 otoimmün hepatit şeklinde saptanmıştır (97).

Ochoa ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da en sık görülen histopatolojik tanımlar %33 kronik hepatit, %10 neonatal hepatit, %9,5 glikojen depo hastalıklarıdır (98).

Bizim çalışmamızda ise en sık endikasyonlar; hastaların %21,5'inde talasemi major hastalarındaki demir birikimi, %11,3'ünde viral hepatit, %8'inde GVHH şüphesi, %7,2'sinde otoimmün hepatit, %6'sında neonatal kolestaz, %5,7'sinde Wilson Hastalığı, %4,5'inde metabolik hastalıklar ve %2,3'ünde toksik hepatit şeklinde olduğu görülmüştür. Çalışmamızda 79 (%30) hastaya klinik ön tanı elde edilemeden biyopsi yapılmıştır.

Elde ettiğimiz en sık histopatolojik tanımlar; 57 (%21,5) hastada talasemi majöre bağı demir birikimi, 30 (%11,3) hastada viral hepatit (Hepatit B: 27 hasta, Hepatit C: 3 hasta), 15 (%5,7) hastada otoimmün hepatit, 15 (%5,7) hastada neonatal kolestaz, 14 (%5,3) hastada toksik hepatit, 13 (%4,9) hastada metabolik hastalıklar, 11 (%4,2) hastada Wilson Hastalığı, 11 (%4,2) hastada GVHH, 6 (%2,3) hastada steatohepatit şeklinde kaydedilmiştir.

Çalışmamızda, klinik olarak ön tanısı olmayan 79 hastaya karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle ön tanısı olmayan bu hasta grubundan 59 hastaya nedeni belirlenemeyen aminotransferaz yüksekliği, 8 hastaya etiyolojisi belirlenememiş kronik karaciğer hastalığı, 6 hastaya hepatomegali, 1 hastaya ultrasonografik incelemede karaciğer parankiminde ekojenite artışı ve 5 hastaya ultrasonografik incelemede karaciğer parankiminde heterojenite bulgusu saptanması nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Bu hastalardan biyopsiyle elde edilen histopatolojik tanımlara bakıldığında; 58'inde (%73,4) biyopsi ile tanı elde edilememiştir. 6 (%7,6) hastada toksik hepatit, 6 (%7,6) hastada steatohepatit, 2 (%2,5) hastada glikojen depo hastalığı, 2 (%2,5) hastada konjenital hepatik fibrozis, 1'er (%1,3) hastada da otoimmün hepatit, Wilson

Hastalığı, primer sklerozan kolanjit, glikojenik hepatopati ve depo hastalığı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Açıklanamayan aminotransferaz yüksekliklerinde karaciğer biyopsisinin tanı açısından önemli bir girişim olduğu genel olarak kabul edilmekle birlikte, histopatolojik bulguların tanıya ulaşmadaki rolü hakkında kısıtlı bilgi birikimi vardır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda biyopsinin tanıdaki rolü hakkında birbiriyle çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Klinik olarak ön tanısı olmayan ve karaciğer biyopsisi yapılan 354 erişkin hastanın incelendiği bir çalışmada olguların %64'ünün alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı tanısı aldığı, olguların sadece %6'sının biyopsisinin normal olarak değerlendirildiği bildirilmektedir (99). Bir başka erişkin çalışmasında ise klinik ön tanısı olmayan hastaların sadece %14'ünde karaciğer biyopsisinin değerlendirilmesiyle spesifik bir tanıya ulaşıldığı bildirilmektedir (100).

Aminotransferaz yüksekliği olan 166 çocukta etiyolojik dağılımın incelendiği bir çalışmada klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle ön tanısı olmayan 22 olgunun 18'inde karaciğer biyopsisi yapıldığı, bunlarda hafif-orta derecede hepatit bulgularının saptandığı, ancak olguların hiçbirinde histopatolojik değerlendirmeye spesifik bir tanı elde edilemediği bildirilmektedir (16). Bebek ve küçük çocukları içeren, aminotransferaz yüksekliğinin etiyolojisinin klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle açıklanamadığı 19 olgunun rapor edildiği bir başka çalışmada, 7'sine karaciğer biyopsisi yapıldığı, bunların hiçbirinde spesifik bir tanı elde edemediklerini bildirmişlerdir (101)

Bu iki çalışmayla karşılaştırıldığında bizim verilerimize göre klinik ön tanısı olmayan hastalarda karaciğer biyopsisi ile spesifik bir tanıya ulaşma %26,6 bulunmuştur. Sonuç olarak, kısıtlı literatür bilgileri; klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle spesifik bir ön tanı elde edilemeyen çocuk hastalarda biyopsi ile tanı elde etmenin çok düşük bir olasılık olduğu belirtilse de bizim çalışmamızda, karaciğerin histopatolojik olarak değerlendirilmesinin spesifik tanı elde etmede önemli olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler değerlendirildiğinde; klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle ön tanıya gidilemeyen hastalarda, karaciğer

biyopsisinin riskleri ve spesifik bir tanı elde etmedeki yararları göz önünde bulundurularak biyopsi kararı verilmesinin uygun olacağı görülmektedir.

Beta talasemi major dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir (102). Türk toplumda beta talasemi taşıyıcılığı %2,1 olarak belirlenmiş, 4000 civarı da hasta çocuk olduğu saptanmıştır (103). Talasemi majör hastalarının yaşayabilmesi için düzenli eritrosit transfüzyonu ihtiyaçları vardır. Bununla birlikte alınan kan ürününün içerdiği demir başta karaciğer, pankreas, kalp olmak üzere birçok organda birikmektedir. Demir birikimine bağlı olarak bu organların işlevlerinde bozukluklar ortaya çıkabilmektedir (104). Transplantasyon öncesi demir birikiminin derecesi ile transplantasyon sonrası özellikle sinüzoidal obstrüksiyon sendromu arasında ilişki saptanmıştır. Bu nedenle hastaların transplantasyon öncesi karaciğer biyopsisiyle demir birikiminin belirlenmesi önemlidir (105). Çin'de yapılan bir çalışmada talasemi majör hastalarından 81 biyopsi örneği alınmış ve karaciğer demir birikimleri değerlendirilmiş, hastaların %23'ünde 1. derece, %33'ünde 2. derece, %26'sında 3. derece, %18'inde 4. derece demir birikimi saptanmıştır (106). Diğer bir çalışmada da 40 talasemi hastasının biyopsileri incelenmiş ve hastaların %30'unda 2. derece, %50'sinde 3. derece, %20'sinde 4. derece demir birikimi saptanmıştır (107). Bizim çalışmamızda 57 beta talasemi majör hastasına kemik iliği transplantasyonu öncesi karaciğer biyopsisi yapılmış, bunların 15'inde (%26,3) evre 1, 16'sında (%28,1) evre 2, 17'sinde (%29,8) evre 3 ve 9'unda (%15,8) evre 4 demir birikimi saptanmıştır. Sonuçlara bakıldığında özellikle 4. derece demir birikimi, bizim çalışmamızda daha az sıklıkta görülmüştür. Bu durum, merkezimizde talasemi hastalarına, demir şelasyon tedavisinin, erken ve etkili bir şekilde verilmesine bağlanabilir.

Viral hepatitler tüm dünyada önemli bir sağlık problemidir. Dünyada en az 2 milyar kişinin HBV ile enfekte olduğu ve 378 milyon kişinin de kronik taşıyıcı olduğu belirtilmektedir. Toy ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları bir meta-analizde coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte HBsAg seroprevalansının çocukluk yaş grubunda %1,88 ile %5,45 arasında olduğu belirlenmiştir (108). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre HBV için Türkiye, orta derecede endemik bölge olarak kabul edilmektedir. HBsAg seroprevalansının Türkiye'de %2-7 arasında olduğu gösterilmiştir. HCV için ise Türkiye düşük endemik bölge kabul edilmektedir. Anti

HCV'nin, Türkiye'de %1 pozitif saptandığı belirtilmiştir (109). Bizim çalışmamızda hastaların %10,2'sinde HBV, %1,1'inde de HCV saptanmıştır.

GVHH, kemik iliği transplantasyonu sonrasında görülen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Çocukluk çağında görülme sıklığı %20-50 arasında değişmektedir. GVHH'de karaciğer tutulumu, tanı koymanın en zor olduğu durumlardandır; çünkü pek çok durum karaciğerde inflamasyon ve hasara sebep olabilmektedir. Biyopsi GVHH için önemli bir tanı aracıdır (110). Bizim çalışmamızda da GVHH şüphesi nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastalar tüm hastaların %8'ini oluşturmaktadır. Toplamda 21 hastaya GVHH şüphesi nedeniyle biyopsi yapılmış, bunların 11'inde GVHH bulguları saptanırken, 10'unda saptanmamıştır.

Çalışmamızda Wilson Hastalığı 11 (%4,2) hastada saptanmıştır. Wilson hastalığının ön tanısı, klinik şüphe, laboratuarda serum seruloplazmin düşüklüğü ve 24 saatlik idrar bakır düzeyinde yükseklik saptanmasıyla gerçekleşir. Karaciğerde saptanacak histopatolojik bulgular spesifik olmadığından tek başına Wilson hastalığı tanısı koymak için yeterli olmamaktadır (41). Wilson hastalığında saptanabilecek histopatolojik bulgular, mikro ve makroveziküler yağlanma, nukleusta glikojenize vakuoller, portal fibrozis, interportal köprüleşme fibrozisi ve sirozdur; bakır boyası her zaman yol gösterici olmaz (42). Bizim olgularımızdan elde edilen histopatolojik bulgular; 4 hastada steatoz, 2 hastada lobüler inflamasyon, 2 hastada portal inflamasyon, 3 hastada köprüleşme fibrozisi, 1 hastada reaktif değişiklikler, 1 hastada kronik hepatit ve 1 hastada siroz şeklindedir. Literatürde daha önce Wilson Hastalığı'nı inceleyen çalışmalara baktığımızda; Brezilya'da yapılan bir çalışmada 28 hastaya Wilson Hastalığı tanısı koyulmuş, bunların 6'sında kronik hepatit, 7'sinde siroz, 2'sinde steatoz, 1'inde portal fibrozis olduğu saptanmıştır (111). Amerika'dan Cope-Yokoyama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 12 Wilson Hastalığı tanılı hastanın biyopsi sonuçlarına göre; 7 hastada steatoz, 5 hastada fibrozis, olduğu bildirilmiştir (112). Yine Amerika'dan Stromeyer ve arkadaşlarının çalışmasında ise 34 Wilson Hastalığı tanısı alan çocuğa biyopsi yapılmış. 7 hastada steatoz, 7 hastada kronik hepatit, 3 hastada da periportal bakır birikimi olduğu bildirilmiştir (113). Bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda Wilson Hastalığı tanılı olguların hemen

hepsinde benzer bulgular elde edildiği görülmüştür. Çoğu hastanın histopatolojik bulguları olan steatoz, portal, periportal inflamasyon, kronik hepatit gibi bulguların bu hastalığa spesifik olmadığı görülmektedir. Karaciğer dokusunda bakırın kantitatif miktarı tanıya yardımcıdır. Bizim hastalarımız arasında karaciğer kuru bakır ağırlığı, verilerine ulaşılabilen olguların hemen hepsinde yüksek saptanmıştır. Cope-Yokoyama ve arkadaşlarının çalışmasında, tüm hastalarda karaciğer kuru bakır ağırlığı, sınır olan 250 µg/g değerinden yüksek saptanmıştır (112). Wilson Hastalığı için yol gösterici olabilecek öykü ve fizik muayene bulguları, kan ve idrar tetkikleri, biyopsi örneğinden belirlenen karaciğer kuru bakır ağırlığı gibi bulgular hepsi bir arada değerlendirilerek tanı koyulabilmektedir (41).

Otoimmün hepatit tanısı, klinik öykü ve bulgular, biyokimyasal ve immünolojik laboratuvar verileri, karaciğer histopatolojik bulgularının bir arada değerlendirilmesiyle ve karaciğer hastalığına yol açan toksik, enfeksiyöz ve metabolik nedenlerin dışlanması ile gerçekleşir (54, 114). Çalışmamızda 15 (%5,7) hasta otoimmün hepatit tanısı almıştır. Bu hastaların 13 (%86,7) tanesi kız, 2 (%13,3) tanesi erkektir ve literatür bilgisiyle uyumludur (55, 115).

Otoimmün hepatitin tipik histopatolojik bulguları, portal inflamasyon, lenfoplasmositik hücre infiltrasyonu ve arayüz hepatiti şeklindedir (56). Bizim hastalarımızdan histopatolojik olarak en sık elde edilen bulgular; 14 (%93,3) hastada kronik hepatit, 4 (%26,7) hastada portal inflamasyon, 4 (%26,7) hastada köprüleşme fibrozisi, 5 (%33,3) hastada duktulit, 3 (%20) hastada lobuler inflamasyon, 3 (%20) hastada kolestaz, 2 (%13,3) hastada portal fibrozis şeklindedir. Bir çalışmada histopatolojik olarak hastaların %96'sında kronik hepatit, %78'inde safra duktus hasarı, %44'ünde fibrozis, %35'inde de kolestaz saptanmıştır (55). Yapılan bir diğer çalışmada otoimmün hepatit tanısı alan 5 hastanın biyopsi sonuçlarına göre; hastaların 3'ünde kronik hepatit, 2'sinde siroz, 1'inde sklerozan kolanjit, 2'sinde de fibrozis saptanmıştır. (115). Laboratuvarda saptanabilecek otoimmün hepatit lehine önemli otoantikör ve belirteçler olmasına rağmen, bunlar her zaman pozitif saptanmayabilir. Bu durumda klinik olarak şüphelenilen olgularda otoimmün hepatit için biyopsi bulguları değerli olmaktadır (114). Bizim hasta grubumuzda da, klinik

ve laboratuvar verilerle spesifik ön tanısı olmayan bir hasta biyopsi sonucunda otoimmün hepatit tanısı almıştır.

Yenidoğan kolestazları, 2500-5000 canlı doğumda bir görülen, hızlı bir biçimde etiyojisi açısından araştırılması gereken ciddi bir durumdur. Etiyojinin araştırılmasında karaciğer biyopsisinin son derece önemli bir rolü vardır. En sık rastlanan yenidoğan kolestaz nedeninden biri olan biliyer atrezide erken tanı ve erken yapılan cerrahi girişim prognozu belirler. Yenidoğan kolestazının nedenleri, %30 biliyer atrezi, %30 idiyopatik neonatal hepatit, %15 enfeksiyonlar, %10 α -1 antitripsin eksikliği, %5 Alagille Sendromu, %5 PFIC, %3 nadir görülen metabolik bozukluklar, %2 kromozomal anomaliler, %1 çeşitli (endokrin bozukluklar, kistik fibrozis, asfiksi, neonatal sklerozan kolanjit, safra kanalı taşları) hastalıklar olarak bildirilmektedir. (116). Yenidoğan kolestazı konjenital hastalıkların yanı sıra edinsel durumlarla da ortaya çıkar (117). Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yenidoğan kolestazı düşünülen 35 hasta incelenmiş, 11'inde (%31,4) enfeksiyona bağlı, 4'ünde (%11,4) safra yollarındaki bozukluklara, 7'sinde (%20) konjenital anomaliler ve kromozomal bozukluklara, 3'ünde (%8,6) metabolik hastalıklara, 3'ünde de (%8,6) bilinmeyen sebeplere bağlı olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, parenteral beslenmenin de neonatal kolestazın önemli nedenlerinden olduğu belirtilmiştir (118). Yenidoğan kolestazlarında karaciğer biyopsisi, biliyer atrezi, alfa-1 antitripsin eksikliği ve intrahepatik safra kanalları azlığının tanısı açısından diagnostiktir (5). Ayrıca klinik ve laboratuvar bulgular ile spesifik bir kolestaz nedeni ön tanısı olmayan hastalarda mikroveziküler steatoz gibi bazı histopatolojik bulgular alta yatan metabolik bir hastalığa işaret edebilir (37).

Bizim çalışmamızda 16 hastaya (%5,7) yenidoğan kolestazı nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Bunların 3'ü (%18,8) idiyopatik neonatal hepatit, 2'si (%12,5) α 1-antitripsin eksikliği, 2'si (%12,5) biliyer atrezi, 2'si gestasyonel alloimmün karaciğer hastalığı (%12,5), 1'i (%6,3) nonsendromik intrahepatik safra duktus azlığı, 5'i (%31,2) spesifik hastalığa ait bulgular elde edilemeyen yenidoğan kolestazı olarak tanı almıştır. Çalışmamızdaki hastaların enfeksiyonlara ve parenteral beslenmeye bağlı olarak gelişen kolestazı olan hastaları içermediği görülmektedir. Bunun nedeni de bu gruptaki hastalarda genellikle biyopsiye ihtiyaç duyulmaması, laboratuvar ve

görüntüleme yöntemleriyle hastalığın yönetilebilmesi ve uygun tedavilerle düzelme sağlanabilmesidir.

Metabolik hastalıkların karaciğer tutulumları ağır kliniklere yol açmaktadır ve bu hastalar karaciğer transplantasyonuna kadar gidebilmektedir (119). Çalışmamızda metabolik hastalıklar biyopsi sonuçlarında tanımlanabilen patolojilerden talasemi majöre bağlı demir birikimi ve kronik viral hepatitlerin ardından en sık saptanan 3. hastalık grubunu oluşturmaktadır. Çalışmamızda biyopsi yapılan 264 hastanın 24'ünde (%9,1) çeşitli metabolik hastalıklar tespit edilmiştir. Bunların 11 (%45,8) tanesinde Wilson Hastalığı, 4 tanesinde glikojen depo hastalıkları (%16,7), 4'ünde (%16,7) spesifik olmayan metabolik hastalık bulguları, 2'sinde (%8,3) Niemann-Pick Hastalığı, 3'ünde de (%12,5) spesifik olmayan depo hastalığı bulguları saptandı. Metabolik hastalığı olan 51 hastanın incelendiği bir çalışmada en sık; hastaların 17'sinde (%33,33) Wilson Hastalığı, 12'sinde (%23,53) glikojen depo hastalıkları, 10'unda (%19,61) galaktozemi olduğu saptanmıştır (120). Amerika Birleşik Devletlerinde Kayler ve arkadaşlarının yaptığı, karaciğer transplantasyonu yapılan hastaları ele alan bir çalışmada, metabolik hastalık nedeniyle transplantasyon yapılan 378 hastanın 261'inde α 1 antripsin eksikliği, 67'sinde Wilson Hastalığı, 15'inde glikojen depo hastalıkları, 9'unda ise tirozinemi tip 1 saptanmıştır (121).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, karaciğerde aşırı yağ birikimi ile karakterize bir kronik karaciğer hastalığıdır. Toplumlarda obezitenin artmasıyla birlikte %10 prevalansa ulaşarak en yaygın karaciğer hastalığı haline gelmiştir. Prevalansı, görüntüleme ya da karaciğer biyopsi bulgusu gibi saptama yöntemine göre değişiklik gösterir (27). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmada ise prevalans %29 ile %38 arasında bildirilmiştir (122). Schwimmer ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada vücut ağırlığı normal olan çocuklarda steatohepatit %9.6 oranında görülürken, obezitesi olan çocukların %38'inde görülmüştür (28). Anderson ve arkadaşları tarafından yapılan, 1767 çalışmanın sonuçlarını inceleyen bir meta-analizde, genel toplumda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı prevalansı ortalama %7.6 saptanırken, obezitesi olanlarda %34.2 saptanmıştır (123). Giorgio ve arkadaşlarının çalışmasına göre ise alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının sıklığı %3 ile %10 arasında değişmektedir (29). Bizim çalışmamızda ise fazla kilolu olan

çocuklar %4,3 oranında saptanırken biyopsi bulgularına göre alkolik olmayan steatohepatit %3,4 oranında görülmüştür, bu oranın Giorgio ve arkadaşlarının çalışmasına uyduğu görülürken, diğer literatür bilgilerine göre düşük olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni de; merkezimizde ultrasonografi ile steatoz saptanan obez çocukların genellikle biyopsi yapılmadan izlenmesidir. Nitekim, çalışmamızda ultrasonografi ile saptanan steatoz %9,8 oranında bulunmuş ve yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmamıza dahil edilen hastalar içinde obezitenin nadir olması, bu oranın daha yüksek çıkmamasında bir diğer etken olabilir.

Toksik hepatit, çalışmamızda 14 (%5,3) hastada saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada toksik hepatit tanılı 69 çocuğun biyopsi bulgularına göre; %89,9 hepatoselüler, %2,9 kolestatik, %7,2 miks tipte hasar saptanmıştır. En fazla antibiyotikler ve bitkisel ilaçların toksik hepatite neden olduğu belirtilmiştir (124). Kore'de yapılan bir diğer çalışmada toksik hepatit tanısı alan 65 hasta incelenmiş bunların %67,7'si hepatoselüler, %21,5 kolestatik, %10,8 miks tipte olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada da bitkisel kökenli ilaçların toksik hepatit için önemli bir etken olduğu belirtilmiştir (125). Bizim çalışmamızdaki hastalarda histopatolojik olarak 14 hastanın 9'unda (%64,3) hepatosit hasarı, 2'sinde (%14,3) kolestatik, 3'ünde de (%21,4) miks tip hasar olduğu saptanmıştır. Bu açıdan bakıldığında sonuçlar benzerdir.

Karaciğer biyopsisi güvenli olarak kabul edilen bir girişimdir. Deneyimli kişiler tarafından yapılması halinde komplikasyon oranı oldukça az görülmektedir. Buna karşılık, tanı koymada, hastalıkların progresyonunun ve tedavi seçeneklerinin belirlenebilmesinde bize sağladığı fayda nedeniyle karaciğer hastalıklarındaki yeri tartışmasızdır (4, 7). Karaciğer biyopsisinde komplikasyonlar major ve minör olarak sınıflandırılmaktadır (126). Çalışmamızda, hastaların %1,5'inde komplikasyon kaydedilmiştir. 2 hastada transfüzyon gerektiren kanama, 1 hastada karın duvarında hematoma, 1 hastada da işlem sırasında KPR ile dönen solunum arresti görülmüştür. Sık görülen minör komplikasyonlara ise hasta dosyalarında bilgi olmadığı için ulaşılamadı. Ancak klinik gözlemimize göre bizim hastalarımızda en sık görülen minör komplikasyonun ağrı olduğu düşünülmektedir. Scott ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 213 hastaya biyopsi yapılmış, bunların 11'inde (%5,2) kanama görülmüş ve kanama olan hastaların 1 tanesi kaybedilmiştir (126). Dehghani ve arkadaşlarının

çalışmasında ise 11 (%3,6) hastada biyopsi yerinde ciddi ağrı gelişmiş ve 6 hastada da subkapsüler hematoma komplikasyonu (%1,9) görülmüştür. Bunların beşi konservatif tedaviyle iyileşirken, birinde cerrahi onarım yapılmıştır (87). Lichtman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 184 biyopsi yapılmış ve 5 (%2,7) hastada transfüzyon gerektiren hemoglobin düşüşü görülmüştür, mortalite saptanmamıştır (127). Fransa'dan bir diğer çalışmada ise 447 hastanın sadece 2 tanesinde transfüzyon gerektiren kanama komplikasyonu görülmüş, 1 tane de iğneden hücre ekimi nedeniyle 42 ay sonra ortaya çıkan tümör komplikasyonu bildirilmiştir (128). Çalışmalara bakıldığında, bizim çalışmamızda daha düşük komplikasyon görüldüğü saptanmıştır.

Sonuç olarak, çalışmamız, 9 yıllık süreçte merkezimizde yapılan karaciğer biyopsilerinin sonuçlarının tanımlanması açısından önem taşımaktadır. Çalışmamızda en sık endikasyonlar; ön tanı elde edilemeyen durumlar, talasemi majör hastalarında demir birikiminin araştırılması, viral hepatitler, GVHH araştırılması, otoimmün hepatit, yenidoğan kolestazi, Wilson Hastalığı ve metabolik hastalıklardır. Histopatolojik tanılardan en sık elde edilenler ise; talasemi majör hastalarında demir birikimi, viral hepatitler, otoimmün hepatit, yenidoğan kolestazi, toksik hepatit, metabolik hastalıklar, Wilson Hastalığıdır. Sonuçlar özellikle endikasyonlar ve histopatolojik tanıların sıklığı anlamında literatürdeki verilerle farklılıklar taşımaktadır. Ülkelerin farklı sosyoekonomik düzeyleri, popülasyonların farklı genetik ve metabolik hastalıklara yatkınlıkları, çalışmalarda hastaların yaş gruplarının aynı olmaması gibi sebeplerden dolayı bu farklılıkların olabileceği düşünülmüştür. Hastalıklara spesifik histopatolojik bulgulara baktığımızda ise, diğer çalışmalarla benzer bulgulara ulaştığımız görülmüştür. Komplikasyon oranımızın, diğer çalışmalara göre daha az sayıda olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızdaki sonuçlara göre, klinik ve laboratuvar incelemelerle spesifik ön tanı koyulamayan hastalarda biyopsi sonucunda da %73,4 oranında tanısal hastalık bulguları elde edilememiştir; diğer taraftan biyopsi, ön tanı alamayan %26,6 oranındaki hastanın da tanı almasına katkı sağlamıştır. Buradan, biyopsinin karaciğer hastalıklarının tanı ve yönetiminde önemi büyük olmakla birlikte, klinik ve laboratuvar incelemelerin de son derece önemli olduğu sonucu çıkmaktadır.

ÖZET

Amaç: Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalında yapılmış olan karaciğer biyopsilerinin endikasyonları, klinik ve laboratuvar veriler, ön tanı, histopatolojik tanıları ve gelişen komplikasyonlar açısından analizi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, 2008-2017 yılları arasında, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda ya da diğer bilim dallarında takipli olup çeşitli nedenlerle karaciğer biyopsisi yapılan hastaların bilgilerinin, geriye dönük ve kayıtlı veriler üzerinden incelenmesiyle yürütülmüştür. 0-18 yaş grubu arasında, karaciğer biyopsisi yapılan olgular, çalışma grubunu oluşturmuştur.

Bulgular: Toplamda 264 hastaya biyopsi yapılmıştır. 78 hastaya klinik laboratuvar incelemelerle spesifik ön tanı belirlenmeden biyopsi yapılmıştır. En sık görülen diğer endikasyonlar; %21,5 talasemi major hastalarında demir birikimi, %11,3 viral hepatit, %8 GVHH, %7,2 otoimmün hepatit, %5,7 Wilson Hastalığı, %5,3 neonatal kolestaz, %4,5 metabolik hastalıklar ve %2,3 toksik hepatittir. Biyopsi sonuçlarına göre en sık histopatolojik tanıları; 57 (%21,5) hastada talasemi majör nedeniyle oluşan demir birikimi, 30 (%11,4) hastada viral hepatit, 15 (%5,7) hastada otoimmün hepatit, 14 (%5,3) hastada toksik hepatit, 13 (%4,9) hastada çeşitli metabolik hastalıklar, 12 (%4,5) hastada Wilson Hastalığı, 11 (%4,2) hastada GVHH, 15 (%5,7) hastada çeşitli neonatal kolestazlar, 6 (%2,3) hastada steatohepatit olarak saptanmıştır. 4 (%1,5) hastada komplikasyon gelişmiştir. Bu komplikasyonlar; 2 hastada kanama, 1 hastada karın duvarında hematoma, 1 hastada da işlem sırasında KPR ile dönen solunum arresti şeklinde gerçekleşmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, özellikle endikasyonlar ve histopatolojik tanıların sıklığı anlamında biyopsi yapılan çocukları inceleyen diğer çalışmalardaki verilerle sıklık açısından farklılıklar taşımaktadır. Ülkelerin sosyoekonomik düzeylerinin aynı olmaması, popülasyonların farklı genetik ve metabolik hastalıklara yatkınlıkları, çalışmalarda hastaların yaş gruplarının aynı olmaması gibi sebeplerden dolayı bu farklılıkların olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızdaki sonuçlara göre, klinik ve laboratuvar incelemelerle ön tanı koyulamayan hastalarda biyopsi sonucunda da %73,4 oranında spesifik hastalık

bulguları elde edilememiştir. Buradan biyopsinin kesin tanı koymadaki önemi anlaşılacakla birlikte, klinik ve laboratuvar incelemelerin de son derece önemli olduğu sonucu çıkmaktadır. Merkezimizde biyopsi yapılan hastalarda literatürdeki verilere göre daha az oranda komplikasyon görülmüştür. Çalışmamız 9 yıllık süreçte yapılan karaciğer biyopsisi sonuçlarının tanımlanması açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Biyopsi, karaciğer, çocuk, histopatolojik tanı, komplikasyon,



ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the indications, clinical and laboratory data, preliminary diagnosis, histopathological diagnosis and complications of liver biopsies performed in the Department of Pediatric Gastroenterology.

Materials and Methods: The study was conducted between 2008-2017 on the basis of retrospective and recorded data of patients who were followed up in the Department of Pediatric Gastroenterology or other sciences and underwent liver biopsy for various reasons. The study group consisted of patients who underwent liver biopsy between 0-18 years of age.

Results: A total of 264 patients underwent a biopsy. 78 patients underwent a biopsy without specific pre-diagnosis with clinical and laboratory examinations. Other common indications are; 21,5% Iron accumulation in thalassemia major patients, 11,3 %viral hepatitis, 8% GVHD, 7.2% autoimmune hepatitis, 5,7% Wilson disease, 5,3% neonatal cholestasis, 4,5% metabolic diseases and 2,3% toxic hepatitis. According to biopsy results, the most common histopathological diagnoses are; 57 (21,5%) patients had iron accumulation due to thalassemia major, 30 (11,4%) patients had viral hepatitis, 15 (5,7%) patients had autoimmune hepatitis, 14 (5,3%) patients had hepatitis, 13 (4,9%) patients had various metabolic diseases, 12 (4,5%) patients had Wilson's disease, 11 (4,2%) had GVHD, 15 (5,7%) had various neonatal cholestasis, 6 (2,3%) patients had steatohepatitis. Complications occurred in 4 (1,5%) patients. These complications; 2 patients had bleeding, 1 had hematoma in the abdominal wall, and 1 had respiratory arrest who returned with CPR.

Conclusion: The results we obtained from our study differ in terms of frequency with data from other studies examining children who underwent biopsy, especially in terms of indications and histopathological diagnoses. It is thought that these differences may be due to the fact that the socioeconomic status of countries is not the same, the populations are predisposed to different genetic and metabolic diseases and the age groups of the patients are not the same. According to the results of our study, 73,4% of patients did not have specific disease findings who could not be pre-diagnosed by clinical and laboratory examinations. It is concluded that, with

the importance of biopsy in definitive diagnosis, clinical and laboratory investigations are also very important. In our center, patients who underwent biopsy had less complication than the literature. Our study is important in terms of defining the results of liver biopsy performed in 9 years period.

Keywords: Biopsy, liver, child, histopathological diagnosis, complication



6. KAYNAKLAR

1. Dezsofi A, Baumann U, Dhawan A, Durmaz O, Fischler B, Hadzic N, Hierro L, Lacaille F, McLin VA, Nobili V, Socha P, Vajro P, Knisely AS. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 60(3): 408-20.
2. Campbell MS, Reddy KR. Review article: the evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(3): 249-59.
3. Russo P, Magee JC, Boitnott J, Bove KE, Raghunathan T, Finegold M, Haas J, Jaffe R, Kim GE, Magid M, Melin-Aldana H, White F, Whittington PF, Sokol RJ, Biliary Atresia Research C. Design and validation of the biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9(4): 357-62 e2.
4. Pietrobattista A, Alterio A, Natali G, Fruhwirth R, Comparcola D, Sartorelli M, Nobili V, Needle biopsy in children with liver diseases, in *Liver Biopsy in Modern Medicine.* 2011, InTech.
5. 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): 250-62.
6. Eisenberg E, Konopniki M, Veitsman E, Kramskay R, Gaitini D, Baruch Y. Prevalence and characteristics of pain induced by percutaneous liver biopsy. *Anesth Analg.* 2003; 96(5): 1392-6, table of contents.
7. 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.
8. 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.

9. Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: a stepwise approach. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(18): 2740-51.
10. Hegarty R, Dhawan A. Fifteen-minute consultation: The child with an incidental finding of elevated aminotransferases. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2018; 103(5): 228-30.
11. Drebbler U, Andersen M, Kasper HU, Lohse P, Stolte M, Dienes HP. Severe chronic diarrhea and weight loss in cholesteryl ester storage disease: a case report. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(15): 2364.
12. Haghighat M. Approach to Liver Function Tests in Children. *J Compr Ped*. 2014; 5(2).
13. 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.
14. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, Sirlin CB. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology*. 2010; 138(4): 1357-64, 64 e1-2.
15. Wright MA, Yang ML, Parsons JA, Westfall JM, Yee AS. Consider muscle disease in children with elevated transaminase. *J Am Board Fam Med*. 2012; 25(4): 536-40.
16. 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): 820-26.
17. Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, Bodenheimer HC. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology*. 2008; 47(4): 1363-70.

18. Ersoy Ö, Alkim C, Onuk MD, Demirsoy H, Argon D. A rare cause of Fatty liver and elevated aminotransferase levels: chnarin-dorfman syndrome: a case report. *Int J Hepatol*. 2011; 2011: 341372.
19. Vergani D, Longhi MS, Bogdanos DP, Ma Y, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. in *Seminars in immunopathology*. 2009. Springer.
20. Bouche-careilh M. [Alpha-1-antitrypsin deficiency]. *Med Sci (Paris)*. 2014; 30(10): 889-95.
21. Ranucci G, Socha P, Iorio R. Wilson disease: What is still unclear in pediatric patients? *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014; 38(3): 268-72.
22. Anania C, De Luca E, De Castro G, Chiesa C, Pacifico L. Liver involvement in pediatric celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(19): 5813.
23. Saha B, Maity C. Alteration of serum enzymes in primary hypothyroidism. *Clin Chem Lab Med*. 2002; 40(6): 609-11.
24. Vafaeimanesh J, Bagherzadeh M, Parham M. Adrenal insufficiency as a cause of acute liver failure: a case report. *Case Rep Endocrinol*. 2013; 2013: 487189.
25. Lee M, Vajro P, Keefe EB. Isolated aspartate aminotransferase elevation: think macro-AST. *Dig Dis Sci*. 2011; 56(2): 311-3.
26. Karpen SJ. Update on the etiologies and management of neonatal cholestasis. *Clin Perinatol*. 2002; 29(1): 159-80.
27. Mann JP, Goonetilleke R, McKiernan P. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: a practical overview for non-specialists. *Arch Dis Child*. 2015; 100(7): 673-7.
28. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, Lavine JE. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 42(3): 641-9.

29. Giorgio V, Prono F, Graziano F, Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr.* 2013; 13(1): 40.
30. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, Durmaz O, Lacaille F, McLin V, Nobili V. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(5): 700-13.
31. Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr.* 2015; 41(1): 69.
32. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, McLin VA, Molleston JP, Neimark E, Ng VL. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(1): 154-68.
33. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20(3): 251-7.
34. Morris AA, Sequeira JSS, Malone M, Slaney S, Clayton P. Parent-child transmission of infantile cholestasis with lymphoedema (Aagenaes syndrome). *J Med Genet.* 1997; 34(10): 852-3.
35. Mathur P, Gupta R, Soni V, Ahmed R, Goyal RB. Biliary Atresia Associated with Polysplenia Syndrome, Dextrocardia, Situs Inversus Totalis and Malrotation of Intestines. *J Neonatal Surg.* 2014; 3(1).
36. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol.* 2014; 4(1): 25-36.

37. Goetze T, Blessing H, Grillhösl C, Gerner P, Hoerning A. Neonatal cholestasis—differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment. *Front Pediatr*. 2015; 3: 43.
38. Sherlock S, Dooley J, Diseases of the liver and biliary system. 2008: John Wiley & Sons.
39. Mandal S, Miraglia R, Maruzzelli L, Liotta R, Tuzzolino F, Spada M, Riva S, Luca A. US-guided percutaneous liver biopsy in pediatric liver transplant recipients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(6): 756-61.
40. Bakula A, Socha P, Pawlowska J, Teisseyre M, Jankowska I, Kalicinski P. Good and bad prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency in children: when to list for liver transplantation. in *Transplantation proceedings*. 2007. Elsevier.
41. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, Schilsky M, Cox D, Berr F. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int*. 2003; 23(3): 139-42.
42. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'antiga L, Tanner S, Iorio R, Vajro P, Houwen R, Fischler B. 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): 334-44.
43. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hovingh GK, Lobritto SJ, Malinova V, McLin VA, Raiman J, Di Rocco M, Santra S, Sharma R, Sykut-Cegielska J, Whitley CB, Eckert S, Valayannopoulos V, Quinn AG. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 61(6): 619-25.
44. Tommaso AMAD, Barra FFdC, Hessel G, Moreno CA, Giugliani R, Escanhoela CAF. Importance of Liver Biopsy In The Diagnosis of Lysosomal Acid Lipase Deficiency: A Case Report. *Rev Paul Pediatr*. 2018; 36(1): 113-6.

45. Wolfsdorf JI, Holm IA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases: phenotypic, genetic, and biochemical characteristics, and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28(4): 801-23.
46. Ramonet M, Ciocca M, Alvarez F. Biliary atresia: a severe illness. *Arch Argent Pediatr.* 2014; 112(6): 542-7.
47. Feldman AG, Mack CL, nutrition. Biliary atresia: clinical lessons learned. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61(2): 167-75.
48. Esmaili J, Izadyar S, Karegar I, Gholamrezanezhad A. Biliary atresia in infants with prolonged cholestatic jaundice: diagnostic accuracy of hepatobiliary scintigraphy. *Abdom Imaging.* 2007; 32(2): 243-7.
49. Yang J-G, Ma D-Q, Peng Y, Song L, Li C-L. Comparison of different diagnostic methods for differentiating biliary atresia from idiopathic neonatal hepatitis. *Clin Imaging.* 2009; 33(6): 439-46.
50. Spiroglou K, Chatziparasidis G, Karagiozoglou-Lamboudi T, Xinias J, Demertzidou V, Patsiaura K. Idiopathic neonatal hepatitis: a long term follow-up study. *Ann Gastroenterol.* 2001.
51. Kheir AE, Ahmed WM, Gaber I, Gafer SM, Yousif BMJSJoP. Idiopathic neonatal hepatitis or extrahepatic biliary atresia? The role of liver biopsy. *Sudan J Paediatr.* 2016; 16(1): 58.
52. Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, Qureshi S, Aclimandos W, Karani J, Baker A. Diagnosis of Alagille syndrome—25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52(1): 84-9.
53. Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, Brown J, Shafford E, Aronson D, Pritchard J, Chapchap P, Keeling J, Plaschkes J, Otte JB, Liver Tumors Study Group of the International Society of Pediatric O. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol.* 2002; 20(12): 2798-804.

54. Zachou K, Muratori P, Koukoulis G, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, Dalekos G, Muratori L. autoimmune hepatitis–current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38(8): 887-913.
55. Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga G, Hernandez L, Rodriguez MM. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Fetal Pediatr Pathol.* 2014; 33(4): 202-9.
56. Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA. Role of histopathology in autoimmune hepatitis. *Dig Dis.* 2015; 33(Suppl. 2): 53-64.
57. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Bjornsson E, Day CP, Serrano J, Hoofnagle JH. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2010; 52(2): 730-42.
58. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, Lucena MI, Castiella A, Lindor K, Björnsson E. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2011; 54(3): 931-9.
59. Shorbagi A, Bayraktar Y. Experience of a single center with congenital hepatic fibrosis: a review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(6): 683.
60. Feldstein AE, Perrault J, El-Youssif M, Lindor KD, Freese DK, Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology.* 2003; 38(1): 210-7.
61. LaRusso NF, Shneider BL, Black D, Gores GJ, James SP, Doo E, Hoofnagle JH. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology.* 2006; 44(3): 746-64.
62. Kambham N, Higgins JP, Sundram U, Troxell ML. Hematopoietic stem cell transplantation: graft versus host disease and pathology of gastrointestinal tract, liver, and lung. *Adv Anat Pathol.* 2014; 21(5): 301-20.

63. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009; 49(3): 1017-44.
64. Dohan A, Guerrache Y, Boudiaf M, Gavini J-P, Kaci R, Soyer P. Transjugular liver biopsy: indications, technique and results. *Diagn Interv Imaging*. 2014; 95(1): 11-5.
65. Ble M, Procopet B, Miquel R, Hernandez-Gea V, García-Pagán JC. Transjugular liver biopsy. *Clin Liver Dis*. 2014; 18(4): 767-78.
66. Esposito C, Garipoli V, Pasquale M, Porreca A, Raia V, Vajro P. Percutaneous blind needle biopsy versus combined laparoscopic excisional and guided needle biopsy in the diagnosis of liver disorders in pediatric patients. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1997; 29(2): 179-81.
67. Esposito C, Garipoli V, Vecchione R, Raia V, Vajro P. Laparoscopy-guided biopsy in diagnosis of liver disorders in children. *Liver*. 1997; 17(6): 288-92.
68. El-Shabrawi MH, El-Karaksy HM, Okahsa SH, Kamal NM, El-Batran G, Badr KA. Outpatient blind percutaneous liver biopsy in infants and children: is it safe? *Saudi J Gastroenterol*. 2012; 18(1): 26.
69. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut*. 1999; 45(suppl 4): IV1-IV11.
70. Pettersson M, Fischler B, Petrini P, Schulman S, Nemeth A. Recombinant FVIIa in children with liver disease. *Thromb Res*. 2005; 116(3): 185-97.
71. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001; 344(7): 495-500.
72. 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.
73. Strassburg CP, Manns MP. Approaches to liver biopsy techniques-revisited. in *Seminars in liver disease*. 2006. Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.

74. Kelly D, Biliary System in Children reOBP. Differential diagnosis and useful investigations. *Diseases of the Liver*. 2008; 21-34.
75. Pietrobattista A, Fruwirth R, Natali G, Monti L, Devito R, Nobili V. Is juvenile liver biopsy unsafe? Putting an end to a common misapprehension. *Pediatr Radiol*. 2009; 39(9): 959-61.
76. Garcia-Tsao G, Boyer JL. Outpatient liver biopsy: how safe is it? *Ann Intern Med*. 1993; 118(2): 150-3.
77. Gonzalez-Vallina R, Alonso EM, Rand E, Black DD, Whittington PF. Outpatient percutaneous liver biopsy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993; 17(4): 370-5.
78. Westheim BH, Ostensen AB, Aagaenæs 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.
79. Cohen MB, HH AK, Lambers D, Heubi JE. Complications of percutaneous liver biopsy in children. *Gastroenterology*. 1992; 102(2): 629-32.
80. Hoffer FA. Liver biopsy methods for pediatric oncology patients. *Pediatr Radiol*. 2000; 30(7): 481-8.
81. Jabbour N, Reyes J, Zajko A, Nour B, Tzakis AG, Starzl TE, Van Thiel DH. Arterioportal fistula following liver biopsy. Three cases occurring in liver transplant recipients. *Dig Dis Sci*. 1995; 40(5): 1041-4.
82. Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, Marelli L, Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Burroughs AK. Transjugular liver biopsy—indications, adequacy, quality of specimens, and complications—a systematic review. *J Hepatol*. 2007; 47(2): 284-94.
83. 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.

84. Amaral JG, Schwartz J, Chait P, Temple M, John P, Smith C, Taylor G, Connolly B. Sonographically guided percutaneous liver biopsy in infants: a retrospective review. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 187(6): W644-9.
85. Potter C, Hogan MJ, Henry-Kendjorsky K, Balint J, Barnard JA. Safety of pediatric percutaneous liver biopsy performed by interventional radiologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53(2): 202-6.
86. Dezsöfi A, Knisely AS. Liver biopsy in children 2014: Who, whom, what, when, where, why? *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014; 38(4): 395-8.
87. Dehghani SM, Haghighat M, Imanieh MH, Geramizadeh B, Eskandari Z, Erfanifar F, Malekpour A. Percutaneous Needle Biopsy in the diagnosis of liver diseases in children. *J Compr Ped*. 2013; 4(4): 184-8.
88. Monajemzadeh M, Tabriz HM, Mahjoub F, Fallahi G, Farahmand F. Liver needle biopsy in Iranian pediatric patients: diagnostic significance and pattern of liver diseases. *Indian J Pathol Microbiol*. 2009; 52(1): 10-3.
89. Ahmad M, Afzal S, Roshan E, Mubarik A, Bano S, Khan SA, Hashmi SN. Usefulness of needle biopsy in the diagnosis of paediatric liver disorders. *J Pak Med Assoc*. 2005; 55(1): 24-8.
90. Sabir OM. Pathologic causes of liver disease in Sudanese children: Results of 450 liver needle biopsies at a single children hospital. *Sudan J Paediatr*. 2011; 11(1): 38.
91. Akinbami F, Venugopalan P, Nirmala V, Suresh J, Abiodun P. Pattern of chronic liver disease in Omani children—A clinicopathological review. *West Afr J Med*. 2004; 23(2): 162-6.
92. D'Agata ID, Balistreri WF. Evaluation of liver disease in the pediatric patient. *Pediatr Rev*. 1999; 20(11): 376-90; quiz 89-90.
93. Barış Z, Saltık Temizel İN, Uslu N, Usta Y, Demir H, Gürakan F, Özen H, Yüce A. Acute liver failure in children: 20-year experience. *Turk J Gastroenterol*. 2012; 23(2): 127-34.

94. 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.
95. Serdaroglu F, Koca T, Dereci S, Akçam M. The etiology of hypertransaminasemia in Turkish children. *Bosn J Basic Med Sci.* 2016; 16(2): 151.
96. 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.
97. Honar N, Jooya P, Haghighat M, Imanieh MH, Dehghani SM, Zahmatkeshan M, Javaherizadeh H. Complications of blind versus ultrasound-guided percutaneous liver biopsy in children. *Arab J Gastroenterol.* 2015; 16(3-4): 90-3.
98. Ochoa López JM, Cruz NS, López Cervantes G. Experiences in hepatic biopsy in the children of the Hospital of Sonora. *Rev Mex Pediatr.* 2009; 76(1): 13-5.
99. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol.* 2001; 35(2): 195-9.
100. Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Therneau TM, Henry J, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(11): 3206-10.
101. Bugeac N, Pacht A, Mandel H, Iancu T, Tamir A, Srugo I, Shaoul R. The significance of isolated elevation of serum aminotransferases in infants and young children. *Arch Dis Child.* 2007; 92(12): 1109-12.
102. Ehteram H, Bavarsad MS, Mokhtari M, Saki N, Soleimani M, Parizadeh S, Mobarra N. Prooxidant-antioxidant balance and hs-CRP in patients with beta-thalassemia major. *Clin Lab.* 2014; 60(2): 207-15.
103. Topal H, Timur İH, Ceylan MN, Azık FM, Kocabaş CN. Beta Talasemi ile Mücadelede Muğla Deneyimleri. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2014; 9(3): 226-9.

104. Livrea M, Tesoriere L, Piantaudi A, Calabrese A, Maggio A, Freisleben H, D'arpa D, D'anna R, Bongiorno A. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants. *Blood*. 1996; 88(9): 3608-14.
105. Mathews V, Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major, in *Regenerative Medicine: Laboratory to Clinic*. 2017, Springer. p. 343-57.
106. Li C, Chik K, Lam C, To K, Yu S, Lee V, Shing M, Cheung A, Yuen P. Liver disease in transfusion dependent thalassaemia major. *Arch Dis Child*. 2002; 86(5): 344-7.
107. Afzal S, Ahmad M, Roshan E, Mubarik A, Qureshi A, Saleem N, Khan S. Morphological study of liver biopsy in Thalassaemia major. *J Pak Med Assoc*. 2004; 54(8): 415-8.
108. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, van Rosmalen J, Richardus JH, Yurdaydin C. Age-and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2011; 11(1): 337.
109. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoglu S, Ergonul O, Infection. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21(11): 1020-6.
110. Baird K, Cooke K, Schultz KR. Chronic graft-versus-host disease (GVHD) in children. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57(1): 297-322.
111. Kleine RT, Mendes R, Pugliese R, Miura I, Danesi V, Porta G. Wilson's disease: an analysis of 28 Brazilian children. *Clinics*. 2012; 67(3): 231-5.
112. Cope-Yokoyama S, Finegold MJ, Sturniolo GC, Kim K, Mescoli C, Rugge M, Medici V. Wilson disease: histopathological correlations with treatment on follow-up liver biopsies. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(12): 1487.

113. Stromeyer FW, Ishak KG. Histology of the liver in Wilson's disease: a study of 34 cases. *Am J Clin Pathol.* 1980; 73(1): 12-24.
114. Maggiore G, Socie G, Sciveres M, Roque-Afonso A-M, Nastasio S, Johanet C, Gottrand F, Fournier-Favre S, Jacquemin E, Bernard O. Seronegative autoimmune hepatitis in children: spectrum of disorders. *Dig Liver Dis.* 2016; 48(7): 785-91.
115. Farid E, M Isa H, Al Nasef M, Mohamed R, Jamsheer H. Childhood autoimmune hepatitis in Bahrain: a tertiary center experience. *Iran J Immunol.* 2015; 12(2): 141-8.
116. Fischler B, Lamireau T. Cholestasis in the newborn and infant. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014; 38(3): 263-7.
117. Champion V, Carbajal R, Lozar J, Girard I, Mitanchez D, nutrition. Risk factors for developing transient neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(5): 592-8.
118. Wang J, Zhang R, An N, Yuan L, Chen C. Clinical features and etiology of cholestasis in neonates. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2012; 92(18): 1259-63.
119. Arnon R, Kerkar N, Davis MK, Anand R, Yin W, Gonzalez-Peralta RP. Liver transplantation in children with metabolic diseases: the studies of pediatric liver transplantation experience. *Pediatr Transplant.* 2010; 14(6): 796-805.
120. Roy A, Samanta T, Purkait R, Mukherji A, Ganguly S. Etiology, clinical spectrum and outcome of metabolic liver diseases in children. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2013; 23(3): 194-8.
121. Kayler LK, Rasmussen CS, Dykstra DM, Punch JD, Rudich SM, Magee JC, Maraschio MA, Arenas JD, Campbell DA, Jr., Merion RM. Liver transplantation in children with metabolic disorders in the United States. *Am J Transplant.* 2003; 3(3): 334-9.
122. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, Mouzaki M, Sathya P, Schwimmer JB, Sundaram SS, nutrition. 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; 64(2): 319.

123. 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.
124. Zhu Y, Li Y-g, Wang J-b, Liu S-h, Wang L-f, Zhao Y-l, Bai Y-f, Wang Z-x, Li J-y, Xiao X-h. Causes, features, and outcomes of drug-induced liver injury in 69 children from China. *Gut Liver.* 2015; 9(4): 525.
125. Lee BM, Lee WC, Jang JY, Ahn P, Kim JN, Jeong SW, Park EJ, Lee SH, Kim SG, Cha S-W. Clinical features of drug-induced liver injury according to etiology. *J Korean Med Sci.* 2015; 30(12): 1815-20.
126. Short SS, Papillon S, Hunter CJ, Stanley P, Kerkar N, Wang L, Azen C, Wang K. Percutaneous liver biopsy: pathologic diagnosis and complications in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 57(5): 644-8.
127. Lichtman S, Guzman C, Moore D, Weber JL, Roberts EA. Morbidity after percutaneous liver biopsy. *Arch Dis Child.* 1987; 62(9): 901-4.
128. Mbengue M, Ka MM, Leye A, Dia D, Diao A, Dangou JM, Fall B, Moreira-Diop T. [Ultrasound-guided puncture and biopsy in the diagnosis of chronic liver diseases: report of 447 cases]. *Dakar Med.* 2003; 48(2): 99-104.