



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ETYOLOJİSİ AÇIKLANAMAYAN KARACİĞER FONKSİYON
TESTLERİ YÜKSEK SEYREDEN HASTALARDA KARACİĞER
BİYOPSİSİNİN TANI VE TEDAVİYE KATKISI

Dr. Serap TÜR K

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025



T.C. Sğlık Bilimleri Üniversitesi
ANKARA BİLKENT ŞEHİR
Sğlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
İÇ Hastalıkları Kliniğı

ETYOLOJİSİ AÇIKLANAMAYAN KARACİĞER FONKSİYON
TESTLERİ YÜKSEK SEYREDEN HASTALARDA KARACİĞER
BİYOPSİSİNİN TANI VE TEDAVİYE KATKISI

Dr. Serap TRK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Meral AKDOĞAN KAYHAN

Doç. Dr. Betl ERİŞMİŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecinde desteğini esirgemeyen destek veren sayın hocam Prof.Dr.Meral AKDOĞAN KAYHAN'a,

İyi bir hekim olma yolunda bizlere rehberlik eden, asistanlık eğitimi ve tez yazım sürecinde bilgi ve tecrübeleri ile hiçbir anımda yalnız bırakmayan akademik yolculuğumda örnek alacağım tez danışmanım ve değerli hocam Doç. Dr. Betül ERİŞMİŞ'e,

Doç.Dr.Derya ARI'ya ,Dr.Dilara TURAN GÖKÇE'ye

Asistanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşarak her zaman yanımda olan, bir insanın ve hastanın hayatına dokunmanın değerini bizlere öğreten, duruşuyla güven veren değerli hocamız ve klinik şefimiz Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER'e

Zorlu asistanlık sürecini birlikte göğüslediğimiz, destekleri ve dostluklarıyla her zaman yanımda olan, birlikte çalışmaktan büyük bir gurur duyduğum başta eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde her zaman yanımda olan, sevgileri ve fedakârlıklarıyla bana güç veren, hayallerimi gerçekleştirmem için cesaretlendiren ve her koşulda desteklerini hissettiren değerli aileme,

Sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Serap TÜRK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KARACİĞER EMBRİYOLOJİSİ	2
2.2. KARACİĞER ANATOMİSİ	3
2.3. KARACİĞER MİKRO YAPISI	4
2.3.1. Asiner Model.....	4
2.3.2. Geleneksel Lobül Modeli	5
2.4. KARACİĞER FİZYOLOJİSİ	6
2.5. KARACİĞER, SAFRA KESESİ ve SAFRA YOLLARI İLİŞKİSİ	8
2.6. KARACİĞER HASTALIKLARINDA BELİRTİLER VE BULGULAR.....	10
2.7. KARACİĞER HASTALIKLARINI DEĞERLENDİRMEDE	
KULLANILAN TESTLER	12
2.7.1. Hepatositlerde Hasarı Gösteren Testler.....	13
2.7.2. Hepatik Kolestazı Gösteren Testler.....	15
2.7.3. Total Bilirubin	16
2.7.4. Karaciğerin İlaç Metabolizasyonu ve Organik Anyon Taşıma	
Kapasitesini Gösteren Testler.....	16
2.7.5. Karaciğerin Biyosentetik Kapasite Testleri.....	17
2.7.6. Karaciğerde İmmünregülasyon Değişikliğini, Kronik İltihabi	
Durumu ve Viral Enfeksiyonları Gösteren Testler.....	17
2.8. KARACİĞER HASTALIKLARINDA GÖRÜNTÜLEME	
YÖNTEMLERİ	17
2.8.1. Ultrasonografi.....	17

2.8.2. Bilgisayarlı Tomografi	17
2.8.3. Manyetik Rezonans	18
2.8.4. Ek Görüntüleme Yöntemleri	18
2.9. KARACİĞER BİYOPSİSİ.....	19
2.9.1. Karaciğer Biyopsisi Endikasyonları	21
2.9.2. Karaciğer Biyopsisi Yöntemleri.....	21
2.9.3. Karaciğer Biyopsisi Komplikasyonları	23
2.9.4. Karaciğer Biyopsisinin Histopatolojik Değerlendirilmesinde Portal Alan.....	25
2.10. NONİNVAZİV FİBROZİS SKORLAMALARI	25
2.10.1. Aspartat Aminotransferaz / Trombosit Oranı İndeksi.....	25
2.10.2. Fibrozis-4 Skoru	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. DAHİL ETME KRİTERLERİ	28
3.2. DIŞLAMA KRİTERLERİ	28
3.3.BAKILAN PARAMETRELER	28
3.4.VERİLERİN TOPLANMASI.....	29
3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR	64
ÖZGEÇMİŞ	69
EKLER.....	70
EK-1: ETİK KURUL ONAYI	70
EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU	74

KISALTMALAR

ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMA	: Antimitokondriyal Antikor
ANA	: Antinükleer Antikor
ANCA	: Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
ANOVA	: Analysis of Variance (Varyans Analizi)
APRI/APRI	: Aspartat Aminotransferaz Platelet Ratio Index
ASMA	: Anti-Düz Kas Antikoru (Anti-Smooth Muscle Antibody)
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
EASL	: European Association for the Study of the Liver (Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği)
FGF	: Fibroblast Growth Factor
FIB/FIB4	: Fibrozis-4 Skoru
GDH	: Glutamat Dehidrogenaz
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HB	: Hemoglobin
HCV	: Hepatit C Virüsü
IDH	: İzositrat Dehidrogenaz
INR	: International Normalized Ratio (Uluslararası Normalize Oranı)
IU	: International Unit (Uluslararası Birim)
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LKM	: Karaciğer-Böbrek Mikrozomal Antikoru (Liver-Kidney Microsomal Antibody)
MAFLD	: Metabolik İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (Metabolic Associated Fatty Liver Disease)
MR	: Manyetik Rezonans

MKG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAD/NADH/NADP/NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid ve Fosfat Türevleri
NAFLD	: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)
NASH	: Non-Alkolik Steatohepatit
NSAİ	: Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar
PLT	: Platelet (Trombosit)
PT	: Protrombin Zamanı
SDH	: Sorbitol Dehidrogenaz
SGOT	: Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminaz (Eski AST adı)
SGPT	: Serum Glutamat Piruvat Transaminaz (Eski ALT adı)
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences (İstatistik Analiz Yazılımı)
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon (Thyroid Stimulating Hormone)
UDKA	: Ursodeoksikolik Asit
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: White Blood Cell (Beyaz Kan Hücresi)

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Katılımcıların Yaşları ve Cinsiyet Dağılımları.....	30
Tablo 2. Katılımcıların Laboratuvar Değerleri	32
Tablo 3. Katılımcıların Tanılarıyla Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması-1	34
Tablo 4. Katılımcıların Antikor Değerleri	37
Tablo 5. Otoimmün Hepatit Durumuyla Antikor Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	38
Tablo 6. Katılımcıların KCFT Artış Sınıflamaları.....	39
Tablo 7. Katılımcıların Biyopsi Sonuçlarıyla KCFT Artış Sınıflamalarının Karşılaştırılması.....	40
Tablo 8. Başvuru Tarihi ile Biyopsi Tarihi Arası 6 Aydan Kısa Olanların Biyopsi Sonuçlarıyla KCFT Artış Sınıflamalarının Karşılaştırılması ...	41
Tablo 9. Başvuru ve Biyopsi Arası 6 Ay ve Daha Uzun Olanların Biyopsi Sonuçlarıyla KCFT Artış Sınıflamalarının Karşılaştırılması	42
Tablo 10. Katılımcıların KCFT Artışlarıyla Tanılarının Karşılaştırılması	43
Tablo 11. Katılımcıların Klinik ve Patolojik Özellikleri	44
Tablo 12. Katılımcıların Tanılarıyla Portal Alan Sayılarının Karşılaştırılması	44
Tablo 13. Katılımcıların Biyopsi Sonuçlarıyla Değerlendirilen Portal Alan Sayısının Karşılaştırılması.....	45
Tablo 14. Katılımcıların Tanılarıyla Başvuru Tarihi ve Biyopsi Yapılma Tarihi Arası Geçen Sürenin Karşılaştırılması.....	45
Tablo 15. Katılımcıların APRI ve FIB4 Skorları.....	46
Tablo 16. Katılımcıların Biyopsi Sonuçlarıyla APRI ve FIB4 Skorlarının Karşılaştırılması.....	46
Tablo 17. Katılımcıların Tanılarıyla APRI Skorlarının Karşılaştırılması.....	46
Tablo 18. Katılımcıların Tanılarıyla FIB4 Skorlarının Karşılaştırılması.....	47
Tablo 19. Katılımcıların APRI ve FIB4 Sınıflamaları.....	47
Tablo 20. Katılımcıların APRI ve FIB4 Skorları Arasındaki İlişki	48
Tablo 21. Katılımcıların Görüntüleme Sonuçları	49

Tablo 22.	Biyopsi ve Görüntüleme Yöntemlerinde Steatoz Saptanma Durumunun Uyumu	49
Tablo 23.	Katılımcılara Uygulanan Tedaviler	50



ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Karaciğer Lobları.....	4
Şekil 2. Portal Triad	6
Şekil 3. Safra Tuzlarının Enterohepatik Dolaşımı	9
Şekil 4. Katılımcıların Karaciğer Biyopsisi ile Tanı Dağılımı.....	31
Şekil 5. Katılımcıların APRI ve FIB4 Skorlarının İlişkisi	48



ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, karaciğer biyopsisinin, açıklanamayan karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) yüksekliği ve karaciğer hastalıklarının etiyolojik değerlendirilmesindeki tanısal etkinliği ile biyopsi sonuçlarının klinik yönetim üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 2019 Şubat ayından itibaren gastroenteroloji polikliniğine başvuran, 18 yaş üstü ve KCFT yüksekliği nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Viral hepatit ve malignite tanısı olan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya dahil edilen hastalar KCFT artış değerlerine göre toplam 4 (2 kattan az, 2-5 kat, 5-10 kat ve 10 kattan fazla artış), biyopsi sonrası konulan tanılarına göre ise toplam 5 (otoimmün hepatit, toksik hepatit, kolestatik hastalıklar, hepatosteatoz, diğer) gruba ayrıldı. Gruplar demografik, klinik, laboratuvar ve patolojik özelliklerine göre uygun istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılarak karaciğer biyopsisinin etiyolojik tanıya katkısı açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 388 hastanın 232'si (%59,64) kadın, 156'sı (%40,36) erkek olup, yaş ortalaması 48,26 /yıl olarak saptandı. Karaciğer biyopsisinin hastaların %93,3'ünde tanısal olduğu görüldü. En sık tespit edilen tanımlar ise, otoimmün hepatit (%26,2) ve hepatosteatoz (%20,7) olarak tespit edildi. Laboratuvar parametrelerinden AST ve ALT artış oranlarının tanı koyma başarısı ile anlamlı bir ilişki gösterdiği, ancak kolestatik enzimlerin tanısal değerinin sınırlı olduğu tespit edildi. Görüntüleme yöntemlerinden MR, karaciğer yağlanmasını saptamada biyopsi ile en yüksek uyumu sağlarken, USG ve BT'nin uyumu daha düşük bulundu. Laboratuvar bulguları ve KCFT artış sınıflamaları ile biyopsi sonuçları arasında anlamlı ilişkiler saptandı.

Sonuç: Karaciğer biyopsisi, invaziv bir yöntem olmasına rağmen, karaciğer hastalıklarının tanı, evreleme ve tedavi süreçlerinde hayati bir öneme sahiptir. Çalışmamızda elde edilen veriler, biyopsi sonuçlarının klinik yönetimde önemli katkılar sunduğunu ve karaciğer hastalıklarında erken tanı açısından biyopsinin değerini ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra, biyopsi öncesinde non-invaziv yöntemlerin kullanılması, invaziv girişimlere duyulan ihtiyacı azaltma potansiyelini doğrulamıştır. Ayrıca, biyopsi endikasyonlarının titizlikle belirlenmesinin, tanısal başarının artırılmasında ve hasta güvenliğinin sağlanmasında kritik bir rol oynadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliği, karaciğer biyopsisi, otoimmün hepatit, toksik hepatit

ABSTRACT

Objective: This study aims to evaluate the diagnostic efficacy of liver biopsy in the etiological assessment of unexplained liver function test (LFT) elevations and liver diseases, as well as its impact on clinical management.

Materials and Methods: Patients aged 18 years and older who underwent liver biopsy due to elevated LFTs and presented to the gastroenterology clinic starting from February 2019 were retrospectively reviewed. Patients diagnosed with viral hepatitis or malignancy were excluded. The included patients were classified into four groups based on LFT increase levels (less than 2-fold, 2–5-fold, 5–10-fold, and more than 10-fold) and into five groups based on biopsy-diagnosed conditions (autoimmune hepatitis, toxic hepatitis, cholestatic diseases, hepatic steatosis, and others). The groups were compared using appropriate statistical methods regarding their demographic, clinical, laboratory, and pathological characteristics to evaluate the contribution of liver biopsy to etiological diagnosis.

Results: Among 388 patients included in the study, 232 (59.64%) were female and 156 (40.36%) were male, with a mean age of 48.26 years. Liver biopsy was diagnostic in 93.3% of the cases. The most frequently identified diagnoses were autoimmune hepatitis (26.2%) and hepatic steatosis (20.7%). Significant associations were found between AST and ALT elevation levels and diagnostic success, while the diagnostic value of cholestatic enzymes was limited. Among imaging methods, MRI demonstrated the highest concordance with biopsy findings for detecting liver fat accumulation, whereas USG and CT had lower concordance. Meaningful correlations were observed between laboratory findings, LFT elevation classifications, and biopsy results.

Conclusion: Despite being an invasive method, liver biopsy remains critical for the diagnosis, staging, and management of liver diseases. The findings emphasize the significant contributions of biopsy results to clinical management and the role of biopsy in achieving early diagnosis. Additionally, pre-biopsy use of non-invasive methods was confirmed to reduce the need for invasive procedures. Careful determination of biopsy indications was highlighted as crucial for optimizing diagnostic success and ensuring patient safety.

Keywords: Unexplained liver enzyme elevation, liver biopsy, autoimmune hepatitis, toxic hepatitis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer fonksiyon testlerindeki (KCFT) yükseklik, modern tıpta oldukça sık karşılaşılan bir durumdur ve hem klinisyenler hem de araştırmacılar için önemli bir tanısal zorluk teşkil etmektedir. KCFT yüksekliği; viral hepatitlerden metabolik hastalıklara, toksik maruziyetlerden otoimmün patolojilere kadar geniş bir etyolojik spektrumu yansıtır. Bununla birlikte, hastaların önemli bir kısmında, ileri laboratuvar testleri, detaylı görüntüleme yöntemleri ve klinik değerlendirmelerle bile KCFT yüksekliğinin altında yatan neden tespit edilememektedir. Bu durum, tanı sürecinde gecikmelere ve bazı durumlarda gereksiz ya da yanlış tedavilere yol açarak hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir.

Etyolojisi açıklanamayan KCFT yüksekliklerinde karaciğer biyopsisi, tanısal açıdan kritik bir araçtır. Bu yöntem, karaciğerin histopatolojik yapısını değerlendirerek, klinik olarak saptanamayan subklinik inflamasyon, fibrozis veya spesifik patolojik süreçlerin ortaya konmasını sağlar. Örneğin, otoimmün hepatit, toksik hepatit veya diğer spesifik tanımlar biyopsi ile kesinleştirilebilmektedir. Ayrıca, karaciğer biyopsisi, tedavi kararlarını doğrudan etkileyebilen bilgiler sunarak doğru ve zamanında müdahalelerin yapılmasına olanak tanır. Bu bağlamda, karaciğer biyopsisinin faydalarının yanı sıra, invaziv bir prosedür olmasının getirdiği riskler ve hasta seçimi konusundaki titizlik ihtiyacı da göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik tabloların heterojen yapısı ve biyopsi sonuçlarının yorumlanmasındaki karmaşıklık, yöntemin doğru kullanımı için multidisipliner bir yaklaşımı gerekli kılmaktadır.

Çalışmamızın amacı, etyolojisi açıklanamayan KCFT yüksekliği olan hastalarda karaciğer biyopsisinin tanı koyma ve tedavi süreçlerindeki rolünü belirlemektir. Karaciğer biyopsisinin klinik ve laboratuvar değerlendirmelerle ulaşılamayan spesifik tanımlara ulaşmaktaki etkinliği ve biyopsi sonuçlarının tedavi planlamasına olan etkisi incelenerek noninvaziv parametrelerin sınırlarını anlamak için daha geniş bir perspektif sunulabilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER EMBRİYOLOJİSİ

Karaciğer, metabolizmanın merkezi düzenleyicisi olması nedeniyle karaciğer fonksiyon bozukluğu ciddi bir sağlık sorunu teşkil eder. Bu organın embriyonik gelişimini anlamak, karaciğerin rejenerasyonunu nasıl teşvik edebileceğimiz ve işlevsel karaciğer replasman dokusunu nasıl tasarlayabileceğimiz konusunda önemli bilgiler sağlar. Son dönemde hayvan modelleri kullanılarak yapılan araştırmalar, karaciğer progenitör hücreleri ile farklılaşmış hücre türlerini ve bu hücrelerin işlevsel dokular oluşturmada rol oynayan temel sinyal yollarını ve doku etkileşimlerini ortaya koymuştur. Ayrıca, bu hücrelerin etkileşimlerinin ve transkripsiyonel sinyal programlarının karaciğer gelişimindeki hassas düzenlemelerini anlamaya yönelik ilerlemeler, bu karmaşıklığın altında yatan moleküler mekanizmaların açıklanmasına katkıda bulunmaktadır (1).

Memeli organogenezi sırasında, farklı Fibroblast Growth Factor (FGF) sinyallerinin karaciğer gelişiminin çeşitli aşamalarını tetiklediği gözlemlenmiştir. Karaciğer parankimi endoderm kökenliken, stroması mezodermden türetilmiştir. Karaciğer, safra kesesi ve safra kanalları, üçüncü haftanın ortası ile dördüncü haftanın başında, ön bağırsağın kaudal kısmındaki 'diverticulum hepaticum'dan gelişmeye başlar. Karaciğer divertikülü, ovulasyondan sonraki 22-24. günlerde ilk kez gözlemlenmiştir (2). Karaciğer divertikülünün ön bölgesinden karaciğer ile intrahepatik safra kanalları meydana gelirken, arka bölgesinden safra kesesi ve ekstrahepatik safra kanalları oluşmaktadır (3). Bu divertikül, septum transversumu geçerek hızla çoğalan hücre dizilerinden oluşur. Karaciğer hücreleri septuma doğru ilerledikçe, divertikül ile ön barsak arasındaki bağlantı daralır ve safra kanalları oluşmaya başlar. Bu kanallardan çıkan bir ventral çıkıntı, safra kesesi ve sistik kanalı oluşturur.

Epitelyal karaciğer kordonları, hepatik sinüzoidleri oluşturmak üzere vitellin ve umbilikal venlerle etkileşime girer. Bu kordonlar, karaciğer parankiminde farklılaşarak safra kanallarının döşemesini meydana getirir. Septum transversumun mezoderminden ise hematopoetik hücreler, bağ dokusu hücreleri ve Kupfer hücreleri gelişir. Sonrasında, septum transversum mezodermi karaciğerle karın ön duvarı

arasında sıkışarak membranöz bir yapı oluşturur ve bu durum falsiform ligamentin oluşumuna katkıda bulunur.

Gebeliğin 12. haftasına kadar sistik kanal ve safra kesesi tam olarak gelişir ve bu haftadan itibaren hepatik hücreler safra üretmeye başlar. Sistik kanal ile hepatik kanalın birleşiminden meydana gelen koledok kanalı, safranin bağırsaklara taşınmasını sağlar. Duodenumun pozisyon değiştirmesiyle koledokun duodenuma giriş noktası anterior pozisyonundan posteriora kayar. Böylece koledok, duodenumun arkasında konumlanır.

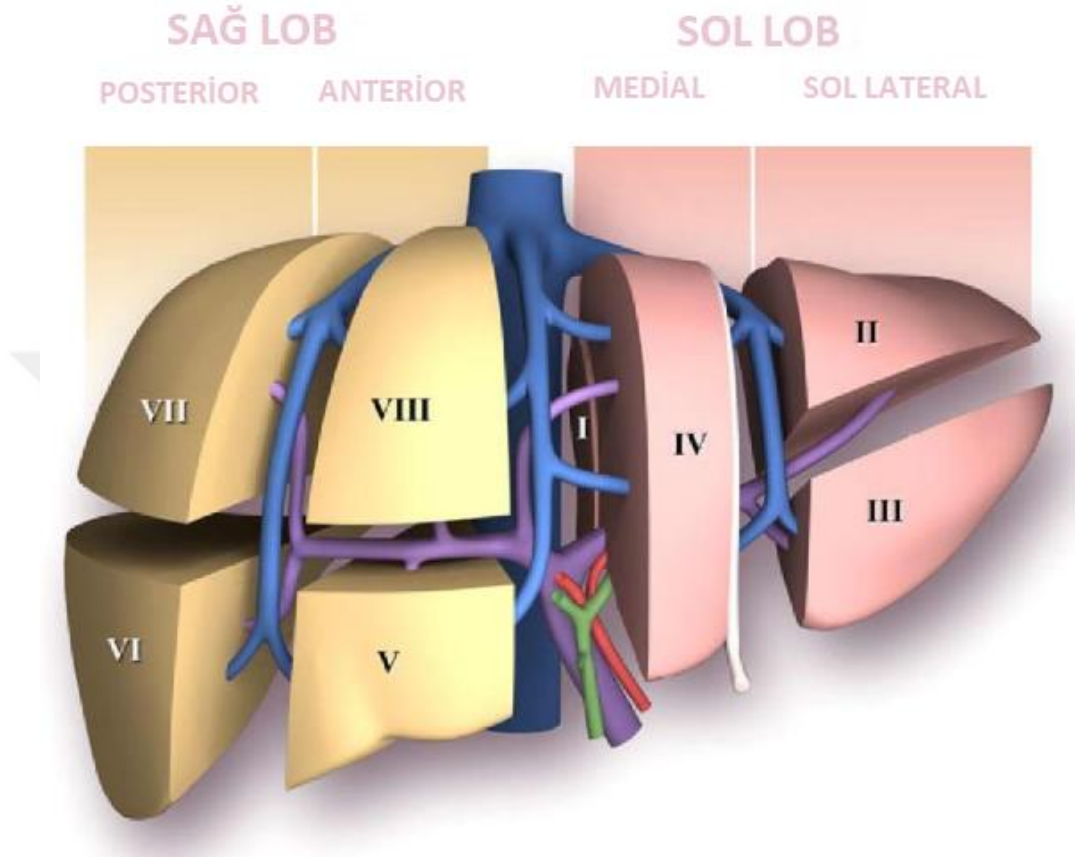
2.2. KARACİĞER ANATOMİSİ

Karaciğer, tipik olarak beşinci interkostal aralıktan orta klaviküler çizgide sağ kostal kenara kadar uzanmaktadır. Ultrasonografi ile yapılan incelemelerde, normal bir karaciğer açıklığı orta klaviküler çizgide genellikle 16 cm'den daha küçüktür. Ancak karaciğerin boyutu, cinsiyete ve vücut yapısına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (4). Karaciğer boyutu 15 cm ve hacmi 2000 ml'nin üzerinde olduğunda hepatomegali olarak kabul edilir. Ayrıca, sağ ve sol karaciğer lobları arasındaki oran 3/2'dir.

İnsan vücudundaki en büyük parankimal organ olan karaciğer falsiform ligamanla morfolojik olarak sağ ve sol loblara bölünürken; fonksiyonel olarak portal ve hepatik venlerin yapısına göre sekiz segmente ayrılmaktadır (5).

Loblar ve segmentler, kendilerine özgü safra kanalları, arterler ve portal venler ile yapılandırılmıştır. Kan, karaciğere iki ana damar -portal ven ve hepatik arter- vasıtasıyla ulaşır. Toplam kanın yaklaşık %25'i ve oksijenin %75'i hepatik arterden sağlanırken, geri kalan kısmı portal ven tarafından taşınmaktadır. Bu damarlarla gelen kan, karaciğeri hepatik venler aracılığıyla terk eder ve nihayetinde vena cava inferiora açılır. Hepatik venlerin dalları, fissürler içinde veya loblar ile segmentler arasındaki boşluklarda konumlanır ve safra ağacının dallarını takip etmezler. Sağ hepatik ven genellikle intersegmental fissürde tek bir damar olarak seyrederken, orta ve sol hepatik ven ana trunkus olarak inferior vena cava'ya açılır. Bu damarların kapakçık yapısı bulunmamaktadır. Superior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik venin birleşmesiyle ana portal ven oluşur. Portal hilus sonrası sağ ve sol ana dallara ayrılır; sağ dal ise anterior ve posterior dallara bölünür. Kapakçık bulunmadığı için akım yönü

hepatopedaldır. Çok sayıda metabolik işleve sahip olan karaciğer, karmaşık bir yapıya sahiptir; bu nedenle anatomik varyasyonlar sıkça görülmektedir (6,7). Karaciğer lobları şekil 1’de gösterilmiş (8).



Şekil 1. Karaciğer Lobları

2.3. KARACİĞER MİKRO YAPISI

Karaciğer mikro yapısı asiner ve geleneksel lobül modeli olmak üzere iki şekilde açıklanmaya çalışılmaktadır.

2.3.1. Asiner Model

Asinüs merkezde küçük bir portal yol ve çevrede terminal hepatik venüller içeren bir birimdir. Bu model fonksiyonel mikrodolaşım düzenine dayanır. Asiner model, hepatik dolaşımı besin ve oksijen içeriği farklı oranlarda bulunan üç bölgeye ayırır. Asinüsün merkezi 1.bölgedir (periportal), çevresi 3.bölgedir (perivenüler) ve bu ikisi arasında kalan bölge ise 2.bölgedir. 1.bölge, en yüksek oksijen ve besin

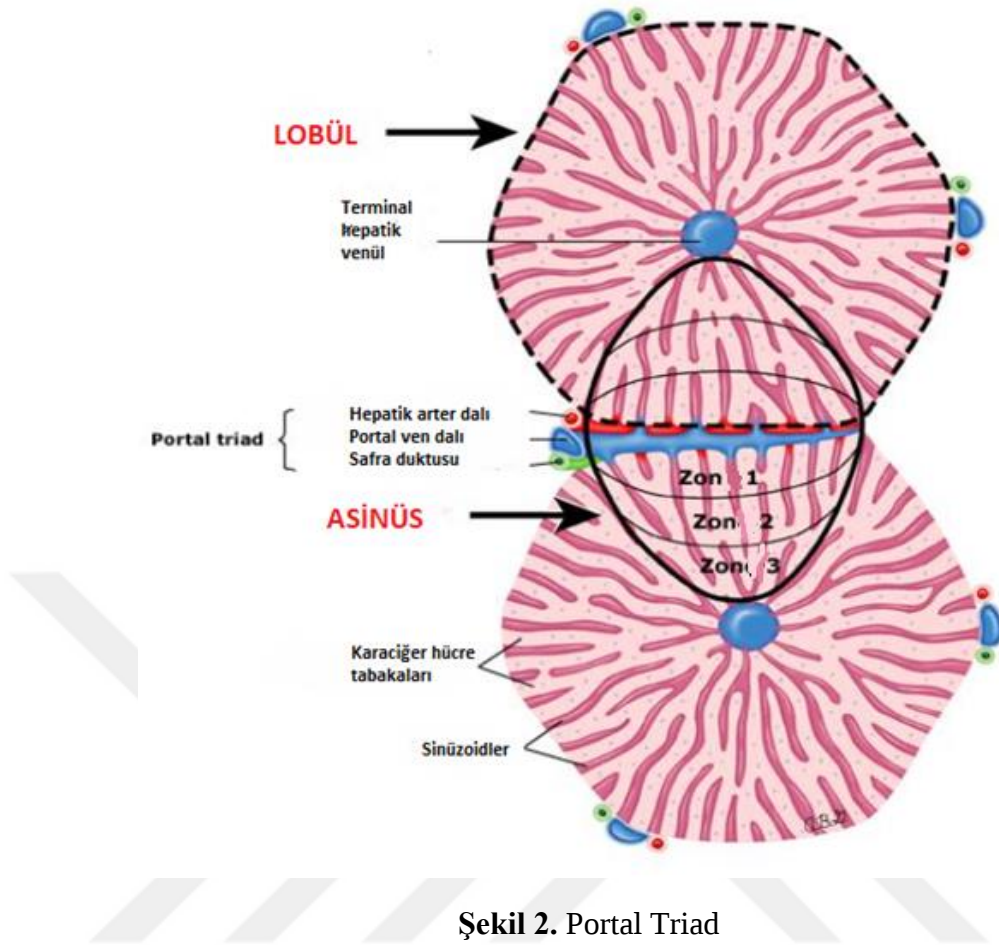
seviyelerine sahip kanı alır. 3.bölge oksijen ve besinden en fakir olan bölge olması sebebiyle dolaşım sebebiyle hasarlara en hassas olan bölgedir.

Asinüs, hepatik arteriyol ve portal venülün uç dalları etrafında gruplanmış bir hepatosit topluluğundan oluşur. Kan akışı portal alanlardan santral venlere doğru olur. Daha ayrıntılı şekilde, portal venin ve hepatik arterin bir dalından gelen kan portal ve periportal bölgelerdeki asinüse girer, hepatik sinüzoidlerden akar ve terminal hepatik venüle boşalır. Kanın santral venlere doğru gittikçe oksijeni ve besin değeri azalmaktadır.

Bölge 1,2 ve 3'te bulunan hepatositler bulundukları konuma göre yapılaşma göstermiş, adapte olmuşlardır. Bölge 1 hepatositleri yüksek oksidatif aktivitelere sahiptir ve mitokondrileri diğerlerine göre daha büyüktür. Bu sebeple glukoneogenez, yağ asitlerinin beta oksidasyonu, amino asit katabolizması, üreagenezi, kolesterol sentezi ve safra asidi salgılanması gibi işlemlerde çokça rol oynarlar. Bölge 3 hepatositleri ise glikoliz ve lipogeneze daha fazla rol oynamaktadır .

2.3.2. Geleneksel Lobül Modeli

Bu modelde mikro dolaşımın ana yapısı terminal hepatik venüldür (merkezi ven olarak da adlandırılır). Bu sebeple, bu alan sentrilobüler bölge olarak bilinmektedir. Periferi portal bölgeleri saran parankim bölgesi ise periportal alan olarak adlandırılır (6). Portal triad şekil 2'de gösterilmiştir (7).



Şekil 2. Portal Triad

2.4. KARACİĞER FİZYOLOJİSİ

Karaciğer, birçok hayati işlevi yerine getiren bir organdır. Bu işlevler sindirim, atıkların boşaltılması (ekskreasyon), sentez, metabolizma, taşıma ve depolama, temizleme (klirens), detoksifikasyon ve inaktivasyon olarak sıralanabilir.

Karbonhidrat metabolizmasında glukoz, vücudun en kritik enerji kaynağıdır. Fazla glukoz, hepatositler tarafından aminoasitler, yağ asitleri ve glikojene dönüştürülür. İhtiyaç halinde karaciğer, glukoneogenez ve glikojenoliz süreçleri ile glukoz üretir. Açlık döneminin ilk saatlerinde, glikozun birincil kaynağı hepatik glikojenolizdir. Depolanan glikojen, kabaca bir günlük enerji ihtiyacını karşılayarak 190 gram glukoz sunar; günlük glikoz ihtiyacı ise 160 gramdır. Birkaç saatlik açlık sonrasında, glukoneogenez ve glikojenoliz kan glikoz seviyesine eşit oranda katkıda bulunur. Glikojenin sağladığı glukoz miktarı hızla azalırken, glukoneogenezden elde edilen glukoz fraksiyonu artar ve bu durum toplam glukoz miktarının sabit kalmasını sağlar. Tahminlere göre, 14 saatlik açlıkta glukozun %54'ü glukoneogenezden elde

edilir; bu oran 22 saat sonra %64'e ve 42 saat sonra %84'e çıkar (9). Karaciğer yetersizliği durumunda, glukoz homeostazı bozulur ve hipoglisemi riski ortaya çıkar.

Protein metabolizması bakımından, immünglobulinler haricindeki tüm plazma proteinleri karaciğerde sentezlenir. Hepatositler, günde 15-50 gram protein üreterek vücudun gereksinim duyduğu proteinlerin yaklaşık %90'ını sağlar. Bu proteinlerin başında albümin ve pıhtılaşma faktörleri gelir. Albümin, plazma proteinleri arasında en önemli olanıdır. Vücut sıvılarında yaklaşık 300 ila 500 gram albümin bulunur ve ortalama bir yetişkin karaciğeri günde yaklaşık 15 gram (günde 200 mg/kg) albümin sentezler. Albümin kaybı veya serum albümin düzeylerinde azalma olduğunda, sentez hızı iki katına kadar çıkabilir. Albümin sentezi ve işlevi, beslenme durumu, serum onkotik basıncı, sitokinler ve hormonlar gibi çeşitli faktörler tarafından etkilenir ve düzenlenir (10). Albümin sentezini teşvik eden maddeler, bu sürecin verimliliğini artırır. Öte yandan, tümör nekroz faktörü ve interlökin 1 gibi inflamatuvar durumlardaki inhibitör bileşenler, albümin sentezini olumsuz yönde etkiler (11). Karaciğer, aynı zamanda plazma proteinlerinin sentezlendiği ana yerdir. Bu proteinler; Faktör I (fibrinojen), Faktör II (protrombin), Faktör V, Faktör VII, Faktör IX, Faktör X, Faktör XII ve Faktör XIII'tür. Pıhtılaşma faktörü eksiklikleri, genellikle karaciğer hastalığının seyrinde meydana gelir. Bu proteinlerin düzeyleri, protrombin zamanı gibi genel pıhtılaşma yeteneği testleriyle doğrudan veya dolaylı olarak değerlendirilebilir.

Karaciğerde, özellikle yağ asidi oksidasyonu, kolesterol, fosfolipid ve lipoprotein sentezi gibi işlemler yoğun bir şekilde gerçekleştirilir. Ayrıca, fazla karbonhidrat ve proteinler yağ formuna dönüştürülür (12).

Biyotransformasyon ya da metabolizma, ilaç ve benzeri maddelerin, organizmadaki enzimlerin etkisiyle kimyasal değişikliğe uğrayarak genellikle daha polar yeni bileşiklere dönüşmesine denir (13). Metabolizma reaksiyonları her zaman detoksifikasyon sağlamaz. Bazen de daha etkili ya da daha toksik bileşiklerin oluşmasına yol açabilir (14). Ekskresyon, organizmanın atık maddeleri ve zararlı bileşenleri dışarı atma sürecidir. Bu süreç, böbrekler, karaciğer, akciğerler ve deride bulunan çeşitli mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştirilir. Karaciğer safra ve metabolitleri ile atıkları vücuttan uzaklaştırır.

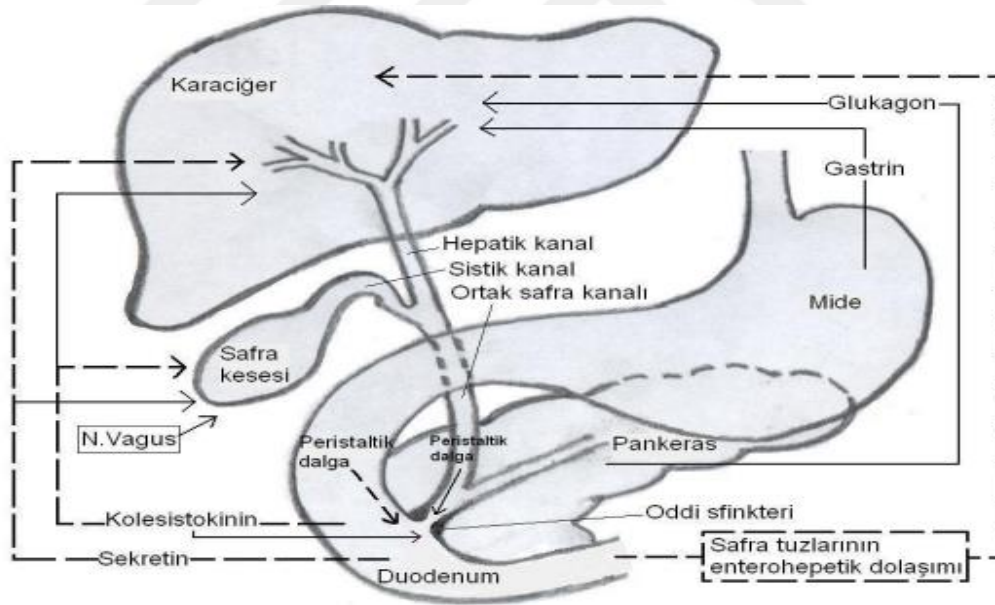
Enerji metabolizmasında büyük rol oynayan karaciğer ayrıca vitaminler ve bazı elementler için de depo görevi görür. A, D, E ve K yağda çözünen dört temel

vitamindir ve her birinin kendine özgü besin kaynakları bulunur. Suda çözünen vitaminler, örneğin B ve C vitaminleri, insan vücudunda büyük miktarlarda depolanmaz fazlası İdrarla atılır. Aksine, yağda çözünen vitaminler ise, yağ dokularında ve karaciğerde birikebilmektedir. Bahsedilen vitaminler dışında vücut için önemli elementler de depo edilmektedir. Örneğin demir, eritropoezis, oksidatif metabolizma ve hücrel bağışıklık için gerekli olan esansiyel bir elementtir. Erişkin bir erkeğin vücudundaki toplam demir miktarı yaklaşık 3500 mg'dır (50 mg/kg). Bu demirin çoğunluğu (%65; 2300 mg) hemoglobin içerisinde bulunur, karaciğerde ise yaklaşık (200 mg) kadar depo edilir.

2.5. KARACİĞER, SAFRA KESESİ ve SAFRA YOLLARI İLİŞKİSİ

Safra kesesinin temel görevi, safrayı gerektiğinde kullanılmak üzere yoğunlaştırmak ve depolamaktır (15). Ortak safra kanalında yer alan Oddi sfinkteri normalde kapalıdır; bu durum, karaciğer tarafından sürekli olarak üretilen safranın sistik kanal yoluyla safra kesesine yönelmesine yol açar (16). Karaciğerden salgılanan safranın basıncı ortalama 25 cm H₂O'dur. Sindirim olmadığı ve Oddi sfinkteri kapalı olduğunda, bu basınç 30 cm H₂O'ya yükselebilmektedir. Safra kesesi lümenindeki basınç ise 0 ile 16 cm H₂O arasında değişiklik gösterir (17). Safra kesesi, yemek aralarında ve gece boyunca safra asitlerini biriktirir. Bu organın maksimum kapasitesi 30-60 ml'dir; ancak 450 ml safrayı yoğunlaştırıp depolayabilir. Safra tuzları, bilirubin, kolesterol ve lesitin, safra kesesinde 5-20 kat daha yoğun hale gelir (18). Kalsiyum haricindeki sodyum, klor ve bikarbonat gibi elektrolitler, safra kesesi mukozasından sürekli emildiği için safra içinde yoğunlaşmazlar. İyonlar ve su, epitel hücreleri aracılığıyla hücrelerarası kanallar ve bazal membran üzerinden kılcal damarlara taşınır. Sodyum, aktif taşıma süreci (sodyum-potasyum pompası) ile safra kesesi tarafından emilir. Klor ve bikarbonat, sodyumun aktif taşıma mekanizmasıyla oluşturulan elektriksel potansiyel sayesinde taşınır. Hücrelerarası alanda yüksek iyon yoğunluğu, osmotik basıncı artırarak suyun safra kesesi lümeninden emilmesine neden olur. Karaciğer safrasının pH değeri 8,0-8,6 iken, safra kesesi safrasının pH'ı 7,0-7,4'e düşerek daha asidik bir hale gelir. Nervus vagus, asetilkolin salgılayan enterik sinir sistemi lifleri ve gastrin gıda alımından hemen sonra safra kesesinin daha az ve aralıklı bir şekilde kasılmasına ve Oddi sfinkterinin kısmen gevşemesine neden olur.

Yemekten yaklaşık 30 dakika sonra, bilhassa yağlı yiyeceklerin duodenuma ulaşmasıyla safra kesesinin boşalması hızlanır. Boşalma esnasında, safra kesesinin ritmik kasılmaları ve Oddi sfinkterinin gevşemesi önemli bir rol oynar. Yağ asitleri ve amino asitlerin duodenuma girmesi, duodenum mukozasından kana kolesistokinin hormonunun salınımını uyarır. Kolesistokinin, safra kesesi kasılmalarını tetikleyen en güçlü faktördür. Vagal uyarı ve sekretin de kolesistokininin etkisini artırır. Duodenum duvarında peristaltik dalganın ilerlemesi sırasında Oddi sfinkterinde güçlü bir gevşeme görülür. Ayrıca, kolesistokinin ve safra kesesi kasılmalarından kaynaklanan peristaltik dalgaların Oddi sfinkterine ulaşması daha az etkili de olsa bir miktar gevşemeye sebep olur. Sindirimin ilk saatinde safra kesesi, içindeki safranın yaklaşık 2/3 ünü boşaltır ve sindirim süresince kasılı kalır. Bu şekilde, sindirim boyunca karaciğer safrası safra kesesinde depolanmaz. Ayrıca, safra kesesi epitelinden salgılanan mukus, safra kesesi safrasının viskozitesini artırır. Safra Tuzlarının Enterohepatik Dolaşımı şekil 3’de gösterilmiştir (19).



Şekil 3. Safra Tuzlarının Enterohepatik Dolaşımı

Safra ile salınan maddeler kabaca, safra tuzları, kolesterol ve bilirubinler olarak üç başlık altında toplanabilir.

Safra tuzları, kuru safra ağırlığının %50'sini teşkil eder. Karaciğer hücreleri, kolesterolden sentezlenen safra asitlerini dört farklı formda bulundurur. Karaciğerde

Üretilen kolik asit ve kenodoksikolik asit, primer safra asidi olarak adlandırılır. Kolonda bakteriyel etkiyle bu asitler, sekonder safra asitleri olan deoksikolik asit ve litokolik aside dönüşür. Safra asitleri, karaciğerde glisin ve taurinle etkileşerek konjuge safra asitlerini meydana getirir. Bağırsak bakterileri, bazı safra asitlerini dekonjuge eder. Bu nedenle bağırsaklarda hem konjuge hem de dekonjuge safra asitleri mevcuttur. Gastrointestinal kanalda, safra asitlerinin büyük bir kısmı sodyum ve potasyum katyonları ile birleşerek safra tuzlarını oluşturur. Bu tuzlar, emülsiyon ve miçelleme yoluyla yağıların sindirimine katkıda bulunur. Sindirim sonrası %90-95'i ince bağırsaklardan difüzyon yoluyla emilir. Çoğunlukla terminal ileumdan aktif taşıma ile emilim gerçekleşir. Portal kan dolaşımına katılan bu tuzlar, venöz sinüsler aracılığıyla karaciğer hücrelerine taşınır ve ardından safrayla birlikte tekrar salgılanır. Bu duruma safra tuzlarının enterohepatik dolaşımı denir.

2.6. KARACİĞER HASTALIKLARINDA BELİRTİLER VE BULGULAR

KCFT yüksekliğı açısından değerlendirilen hastanın hikayesi, potansiyel hepatotoksin maruziyeti, viral hepatit riski, karaciğer hastalığıyla ilişkili ek sağlık sorunu ve/veya yatkınlığına ve işaret edebilecek semptomların mevcudiyeti açısından detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır.

Alkol tüketimi, karaciğer hastalıklarının en yaygın nedenlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Ancak, hastaların alkol alışkanlıklarını doğru bir şekilde değerlendirmek zor olabilir. nemli alkol tüketiminin ne şekilde tanımlanacağına dair farklı kriterler önerilmiştir. nemli alkol alımını erkeklerde haftada ortalama 210 gramdan fazla ve kadınlarda haftada 140 gramdan fazla olarak kabul edilmektedir ve bu durumun en az iki yıl sürmesi gerekmektedir (20).

Uyuşturucu kullanımıyla ilgili yapılan sorgulama, hastanın kullandığı tüm uyuşturucu maddeleri, bu maddelerin miktarlarını ve kullanım sürelerini belirlemeye odaklanmalıdır. Uyuşturucu kullanımı yalnızca reçeteli ilaçlarla sınırlı olmayıp, reçetesiz satılan ilaçlar, bitkisel takviyeler ve yasadışı uyuturucuları da kapsamaktadır. İlaç toksisitesini düşündüren belirtiler arasında, ilaç alınmadan önce hastalık bulunmaması, ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan klinik semptomlar veya biyokimyasal anormallikler ve ilacın kesilmesinin ardından hastanın iyileşmesi

yer alır. Eğer bir immünolojik reaksiyon söz konusuysa, hastalık genellikle suçlu madde tekrar kullanıldığında nüksetme gösterir, ancak tekrar deneme önerilmez.

Viral hepatit için risk faktörleri, potansiyel parenteral işlemler, hepatit açısından endemik bölgelere yapılan seyahatler ve hepatit hastalarıyla temas gibi unsurları içerir. Hepatit B ve C, parenteral yollarla bulaşırken, hepatit A ve E enfeksiyonları genellikle kişiden kişiye fekal-oral yol ile ve sıklıkla kontamine besinler aracılığıyla yayılmaktadır.

Hastalara, sağ kalp yetmezliği (konjestif hepatopati), diyabetes mellitus, ciltteki pigment değişiklikleri, artrit, hipogonadizm ve dilate kardiyomiyopati (hemokromatozis) gibi durumlar açısından sorgulama yapılmalıdır. Ayrıca, obezite (metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı), gebelik (safra kesesi taşları), inflamatuvar bağırsak hastalıkları (örneğin, primer sklerozan kolanjit ve safra kesesi taşları), erken başlangıçlı amfizem (alfa-1 antitripsin eksikliği), çölyak hastalığı ve tiroid hastalığı gibi hepatobiliyer hastalıklar da dikkate alınmalıdır.

Ek olarak, hastalara mantar toplama faaliyetinde olduğu gibi hepatotoksinlere mesleki veya eğlence amaçlı maruziyetleri hakkında sorular sorulmalıdır. Hepatotoksinlere bağlı hepatit örnekleri arasında viniklorür ve ciddi bir hepatotoksin olan amatoksin bulunduran Amanita phalloide ve Amanita verna mantarları gibi endüstriyel kimyasallar da bulunmaktadır.

Fizik muayene değerlendirmesinde, karın muayenesi, karaciğerin boyutunu ve dokusunu, dalağın büyüklüğünü ve asit varlığını değerlendirmeye yönelik olmalıdır. Sirozlu bireylerde karaciğerin sol lobu büyüyebilir ve ksifoidin altında hissedilir. Ayrıca dalak boyutları da artmış olabilir ve bu durum en iyi hastanın sağ yan yatma pozisyonunda belirlenir. Aşırı derecede büyümüş, sert ve nodüler bir karaciğer ya da belirgin bir karın kitlesi, malignite şüphesi uyandırır. Hassas ve büyümüş bir karaciğer, genellikle viral veya alkol kaynaklı hepatitlerden kaynaklanırken, daha nadir durumlarda sağ kalp yetmezliği veya Budd-Chiari sendromuna bağlı akut konjesyonu da yansıtabilir (21). Pozitif Murphy işareti, sağ üst kadrana baskı yapıldığında inspirasyonun kesilmesiyle ortaya çıkar ve bu durum, şiddetli sağ üst kadranda hassasiyetinin kolesistit ya da bazen asendan kolanjit ile ilgili olabileceğini gösterir. Asit varlığı ise, siroz ya da peritoneal yayılım gösteren maligniteler açısından dikkate alınır.

Sarılık, bilirubin üretimi ve eliminasyonu arasındaki dengenin bozulması sebebiyle ortaya çıkarak deri ve mukozaların sarı renk alması olarak tanımlanır. Eğer hemoliz sebebiyle oluşmuş ise idrar rengi normaldir fakat kolestatik ya da hepatoselüler kaynaklı ise koyu renkli idrar gözlenir. Ateşle birlikte üşüme ve titremenin varlığı karaciğer apsesi, leptospiroz, sıtma ve bakteriyemi olasılığını düşündürür. Eğer yalnızca ateş ve sarılık varsa, ayırıcı tanıda idiyopatik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom ve viral hepatit değerlendirilmelidir. Temporal ve proksimal kas kaybı, uzun süreli hastalıkların varlığını düşündürür ve bunlara ek olarak bu hastalarda örümcek nevüsü, palmar eritem, jinekomasti ve kaput medusa gibi belirtiler görülebilir. Dupuytren kontraktürleri, parotis bezi büyümesi ve testis atrofisi genellikle alkol kaynaklı ileri evre siroz hastalarında saptanır. Virchow nodülü (sol supraklaviküler) veya Sister Mary Joseph nodülü (periumbilikal) abdominal maligniteyi akla getirir. Sağ kalp yetmezliğinin göstergesi jugüler venöz basınç artışı hepatik konjesyonu gösterebilir. İlerlemiş sirozda, batında asitin az olması durumunda dahi sağ plevral efüzyon saptanabilir. Wilson gibi bazı özellikli karaciğer hastalıklarında hastalar nöropsikiyatrik bulgularla tarafımıza başvurabilir.

2.7. KARACİĞER HASTALIKLARINI DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN TESTLER

Klinik pratikte en yaygın kullanılan testler arasında serum aminotransferazları, bilirubin, alkalen fosfataz, albümin ve protrombin zamanı yer almaktadır. Bu testler, genellikle "karaciğer fonksiyon testleri" olarak anılsa da bu terim yanıltıcı olabilir; çünkü çoğu karaciğerin ne kadar etkin çalıştığını tam olarak göstermez ve anormal bulgular karaciğerle ilgili olmayan hastalıklardan da kaynaklanabilir. Ayrıca, ileri derecede karaciğer hastalığına sahip bireylerde bu test sonuçları normal seviyelerde olabilir. Bu nedenle, belirli zaman aralıklarıyla alınan birden fazla testin birlikte yorumlanması, klinik bulguların da dahil edilmesiyle, hepatik disfonksiyonun tanısı ve prognozuyla ilgili kapsamlı bilgiler elde edilebilir. Bu yaklaşım, hastalığın seyrini daha iyi anlamaya ve uygun tedavi stratejileri geliştirmeye olanak tanır.

2.7.1. Hepatositlerde Hasarı Gösteren Testler

Aminotransferazlar, normalde hepatositlerin içinde bulunan ve bu hücreler hasar gördüğünde kana salınan enzimlerdir. Bunun yanı sıra, laktat dehidrogenaz, glutamat dehidrogenaz, izositrat dehidrogenaz ve sorbitol dehidrogenaz gibi diğer hepatik enzimler de karaciğer hasarını değerlendirmek için önemli göstergelerdir. Ancak bu enzimler, aminotransferazlarla kıyaslandığında daha az duyarlı ölçümlerdir.

2.7.1.1 Aminotransferazlar:

Serum aminotransferazları, daha önceki adlarıyla transaminazlar, karaciğer hücre hasarını gösteren duyarlı biyomarkerlerdir. Bu enzimlerin en yaygın olarak ölçülenleri alanin aminotransferaz (ALT; serum glutamik-pirüvik transaminaz [SGPT]) ve aspartat aminotransferaz (AST; serum glutamik-oksaloasetik transaminaz [SGOT]) olarak bilinir. ALT ve AST, sırasıyla alanin ve aspartatın alfa-amino gruplarını ketoglutarata transfer edip ketoglutarik aside dönüşümünü katalizleyerek pirüvat ve oksaloasetat oluşumuna yol açan kimyasal reaksiyonları katalize ederler. Bu reaksiyon sonucunda pirüvat ve oksaloasetat oluşur ve sonrasında sitrik asit döngüsüne katılırlar.

Transaminazlardan zengin olan dokular, karaciğer, iskelet kası, kalp kası, böbrek, beyin, pankreas, lökositler ve eritrositlerdir. Bu dokularda hasar meydana geldiğinde, ilgili enzimler kana salınır. ALT sitozolik bir enzim olarak karaciğere AST'den daha özgü bir göstergedir (22). Öte yandan, AST hem sitozolik hem de mitokondriyal kaynaklardan gelip karaciğer dışında çizgili kaslar, beyin, pankreas ve kan hücrelerinde de bulunur (23).

AST'nin hem sitozolik hem de mitokondriyal formları, birbirinden farklı laboratuvar teknikleriyle ayırt edilebilen immünolojik olarak farklı izoenzimlerdir. İnsan karaciğerindeki AST aktivitesinin yaklaşık %80'i mitokondriyal izoenzimden kaynaklanırken, sağlıklı bireylerde dolaşan AST aktivitesinin büyük bir kısmı sitozolik izoenzimden gelir (24). Bu durum, AST'nin farklı kaynaklardan gelmiş olma ihtimalinin değerlendirilebilmesini sağlar.

2.7.1.2. Laktat dehidrogenaz:

Laktat dehidrogenaz (LDH), vücut dokularında bulunan bir sitoplazmik enzimdir. Serumda LDH'nin beş farklı izoenzim formu mevcuttur ve bu formlar çeşitli elektroforetik yöntemlerle ayrıştırılabilir. Karaciğer dokusunda en yavaş hareket eden bant baskın durumdadır(25). Karaciğer hastalığı olan bireylerde LDH, serum aminotransferazlarına göre daha az duyarlı bir göstergedir ve izoenzim analizi yapıldığında tanısal özgüllüğü düşük kalmaktadır. Akut hepatosellüler hasarı olan hastalarda, yüksek serum LDH seviyeleri, iskemik hepatit ve viral hepatit ayırımında rol oynar(26)

2.7.1.3. Glutamat dehidrogenaz:

Serum glutamat dehidrogenaz (GDH) düzeyi nadir olarak ölçülür. GDH, esas olarak karaciğer, kalp, kas ve böbreklerde bulunan bir mitokondriyal enzimdir (27). Karaciğerde en yüksek konsantrasyon, sentrilobüler hepatositlerde gözlemlenir (28). GDH, ilaç kaynaklı karaciğer hasarını tespit etmek için potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir; ancak hepatotoksisite olmaksızın da GDH seviyelerinde artış meydana gelebilir (29, 30). Ayrıca, serum GDH, alkol ilişkili hepatit gibi karaciğer hastalıkları için spesifik bir belirteç olarak incelenmiştir. İlk raporlar, GDH'nin alkol ilişkili hepatit için duyarlı ve nispeten spesifik bir belirteç olabileceğini öne sürse de bu bulgu diğer araştırmalar tarafından doğrulanmamıştır (31, 32).

2.7.1.4. İzositrat dehidrogenaz:

İzositrat dehidrogenaz (IDH), sitrik asit döngüsünde (Krebs döngüsü) yer alan önemli bir enzimdir. Hücresel metabolizmanın merkezi bir parçası olan bu enzim, izositratı oksidatif dekarboksilasyon yoluyla α -ketoglutarata dönüştürür. Bu reaksiyon sırasında NAD^+ veya NADP^+ indirgenir ve NADH veya NADPH oluşur.

2.7.1.5. Sorbitol dehidrogenaz:

Sorbitol dehidrogenaz (SDH), glikoz metabolizmasında ve poliol yolunda yer alan bir enzimdir. Bu enzim, sorbitolü (bir şeker alkolü) fruktoza oksitleyen bir reaksiyonu katalizler. Reaksiyon sırasında NAD^+ kullanılır ve NADH üretilir. SDH, özellikle karaciğer, böbrek, overler ve diğer metabolik açıdan aktif dokularda bulunur.

2.7.2. Hepatik Kolestazi Gösteren Testler

2.7.2.1. Alkalen Fosfataz:

Alkalen fosfataz (ALP), alkali pH koşullarında çeşitli organik fosfat esterlerinin hidrolizine yardımcı olan enzimler grubunu tanımlar. Bu enzimlerin etkinliğinde çinko önemli bir koenzim olarak görev yapar. ALP, vücutta farklı dokularda geniş bir dağılıma sahiptir. En az üç ayrı gen, çeşitli izoenzim formlarını üreten farklı ALP'yi kodlar (33, 34). Klinik açıdan önemli olan ALP izoenzimlerinin çoğu, karaciğer, kemik, ilk trimester plasenta ve böbreklerden kaynaklanırken ve tek bir gen tarafından kodlanır. Bu izoenzimler, benzer immünolojik özellikler ve amino asit dizilimleri gösterdikleri için "dokuya özgü olmayan ALP" olarak isimlendirilir. Bu ALP izoenzimleri, benzer reaksiyonları katalize etmesine rağmen, translasyon sonrası modifikasyonlar sırasında eklenen karbonhidrat ve lipid yan zincirleri sayesinde farklı fizikokimyasal özellikler geliştirirler (35, 33).

Karaciğer hastalığında serum ALP'nin artışı kolestatik hastalık göstergesidir (36). Hepatosit hasarında, serum ALP seviyesindeki artış, kemik, bağırsak ve karaciğerde üretilen ALP'nin atılamaması sebebiyle değil, hasar görmüş karaciğerin hepatik ALP'sinin seruma geri sızdırmasından kaynaklanır.

2.7.2.2. 5'-nükleotidaz:

Karaciğerde, bağırsakta, beyinde, kalpte, kan damarlarında ve endokrin pankreasta bulunan bu enzim, yalnızca hepatobiliyer doku tarafından seruma salınır (37). Fizyolojik işlevi tam olarak anlaşılamamakla birlikte, 5'-nükleotidaz, fosfatın pentoz kısmının 5. pozisyonuna bağlanmış adenozin 5'-fosfat ve inozin 5'-fosfat gibi nükleotidlerin hidrolizini spesifik olarak katalize eder.

2.7.2.3. Gama-glutamil transpeptidaz:

Gama-glutamil transferaz (GGT), glutation gibi gama-glutamil peptitlerini diğer peptitler ve L-amino asitlere aktaran bir enzimdir. GGT, esas olarak hepatositlerde ve safra epitel hücrelerinde bulunur, ancak böbrekler, pankreas, karaciğer, dalak, kalp, beyin ve seminal veziküller gibi pek çok dokudaki hücre

zarlarında da mevcuttur (38). Amino asitlerin taşınmasında bir işlevi olduğu düşünülmektedir (39).

Serum GGT düzeyindeki artış, hepatobiliyer hastalığın kesin bir göstergesi değildir. Yüksek serum GGT seviyeleri, barbitürat veya fenitoin kullanımı ya da aşırı alkol tüketimi ile ilişkilendirilebilir; bu durumlarda diğer serum enzim testleri ve serum bilirubin düzeyleri normal kalabilir. Bu gibi durumlarda, serum GGT ile ALP arasında bir ilişki gözlemlenmez (40). Nadir olarak, izole yüksek serum GGT seviyeleri genetik nedenlere bağlı olarak ailelerde görülebilir (41).

2.7.3. Total Bilirubin

Bilirubin, hemoglobin, miyoglobin, sitokromlar, katalaz, peroksidaz ve triptofan pirolazda bulunan hemin parçalanmasıyla oluşan hem metabolizmasının katabolik bir ürünüdür. Günlük bilirubin üretiminin yaklaşık %80'i (250 ila 400 mg) hemoglobinden kaynaklanırken, geri kalan %20'si diğer hemoproteinlerden ve hızla değişen küçük bir serbest hem havuzundan oluşur. Üretilen bilirubinin bir kısmı, karaciğerde glukuronid ile bağlanarak suda çözünür hale gelir ve bu süreç, safra yoluyla atılmasına olanak tanır (42).

Serumda bulunan total bilirubin, üretim ve temizleme süreçleri arasındaki dengeyi yansıtır. Bu nedenle yüksek serum bilirubin seviyeleri, bilirubin aşırı üretimi veya bilirubinin bozulmuş alımı, konjugasyonu, atılımı ya da hasarlı hepatositler veya safra kanallarından geriye doğru sızıntı gibi durumlarla ilişkili olabilir.

Toplam serum bilirubin seviyesi, hepatik disfonksiyonun güvenilir bir göstergesi olarak değerlendirilmez. Serum bilirubin düzeyleri, orta ila şiddetli karaciğer parankim hasarı veya kısmi ya da geçici safra kanalı tıkanıklığına rağmen normal aralıklarda kalabilir. Buradaki hassasiyet eksikliği, insan karaciğerinin bilirubini uzaklaştırma rezerv kapasitesiyle ilişkilendirilebilir (43,44).

2.7.4. Karaciğerin İlaç Metabolizasyonu ve Organik Anyon Taşıma Kapasitesini Gösteren Testler

Karaciğerin endojen veya ekzojen maddeleri temizleme yeteneğini değerlendiren için en iyi testler arasında bilirubin, safra asitleri, kafein ve lidokain metabolitlerinin serum düzeylerinin ölçümleri bulunmaktadır. Ayrıca, çeşitli nefes

testleri ve bromsülfalein indosiyanin yeşili gibi temizleme testleri de karaciğerin detoksifikasyon kapasitesini belirlemede önemli bir rol oynamaktadır.

2.7.5. Karaciğerin Biyosentetik Kapasite Testleri

Serum albümin düzeyi ve protrombin zamanı, karaciğerin biyosentetik kapasitesini değerlendirmek için en yaygın yapılan testlerdir; çünkü protrombin zamanı, karaciğerde üretilen pıhtılaşma faktörlerinin varlığını gerektirmektedir. Ayrıca, karaciğerin biyosentetik işlevini yansıtan diğer testler arasında lipoproteinler, seruloplazmin, ferritin ve alfa-1 antitripsin gibi maddelerin serum düzeyleri sayılabilir.

2.7.6. Karaciğerde İmmünregülasyon Değişikliğini, Kronik İltihabi Durumu ve Viral Enfeksiyonları Gösteren Testler

Bu testler, immünoglobulinleri, hepatit serolojilerini ve spesifik otoantikörleri kapsamaktadır. Bu maddelerin büyük bir kısmı B lenfositler tarafından üretilen proteinlerdir. Ancak bazı karaciğer hastalıklarında spesifik gösterge olarak kabul edilebilmektedirler.

2.8. KARACİĞER HASTALIKLARINDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.8.1. Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG), tanı süreçlerinde ilk tercih edilen yöntemdir. Uygulama kolaylığı ve düşük maliyeti sayesinde hem parankim hem de vasküler yapıları aynı anda görüntüleme imkanı (Doppler USG) sunması en önemli avantajlarından. Elastografi modülü, dokuların sertliği hakkında bilgi edinilmesine yardımcı olur. Normal bir karaciğer USG'sinde, karaciğer kenarları düzgün, parankim ekojenitesi böbrek korteksi ile benzer görüntüde ve paterni ise homojen olarak görüldüğü izlenir (45).

2.8.2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı Tomografi (BT), hızlı bir tanı yöntemi olarak öne çıkar ve manyetik rezonansa (MR) göre daha erişilebilir olması nedeniyle daha avantajlıdır.

Ancak, yumuşak doku çözünürlüğü MR'ye kıyasla daha düşüktür. Dual enerji tekniği sayesinde parankimal yağ ve demir birikimlerini daha yüksek bir hassasiyetle tespit etmek mümkündür. BT'nin en büyük dezavantajı ise iyonizan radyasyon riski taşımasıdır.

2.8.3. Manyetik Rezonans

MR görüntüleme, karaciğer lezyonlarının tespitinde oldukça yüksek bir duyarlılığa sahiptir ve nodüler lezyonların ayırıcı tanısında en etkili yöntemlerden biridir. Tanı sürecinde, morfolojik bulgular ile birlikte sinyal karakteristikleri de dikkate alınır. Ayrıca, parankimde demir ve yağ birikimlerini kantitatif olarak yüksek doğrulukla gösterme kapasitesine sahiptir. Bununla birlikte, uzun inceleme süresi en önemli dezavantajı olarak öne çıkar. Normal karaciğer, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintens olarak gözlemlenir.

2.8.4. Ek Görüntüleme Yöntemleri

USG elastografi, Dual Enerji BT, BT Perfüzyon, Difüzyon ağırlıklı MR, MR spektroskopi ve MR elastografi gibi görüntüleme yöntemleriyle de hepatobiliyer sistem değerlendirilebilir. Bu görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesiyle invaziv bir yöntem olan karaciğer biyopsisine olan ihtiyacın azalacağı düşünülmektedir (46).

Görüntüleme yöntemlerinde saptanan bulgular kabaca aşağıda sıralanmıştır:

- ☐ Diffüz Karaciğer Hastalıkları; karaciğerde fokal değişiklikler oluşturmayan, geniş bir hastalık yelpazesini kapsar. Bu hastalıklar, inflamatuvar, vasküler, metabolik veya doğumsal kökenli olabilirler.
- ☐ Hepatit; karaciğerin inflamatuvar veya enfeksiyöz hastalıklarını tanımlayan genel bir terimdir. Akut hepatit, karaciğer hasarının hafif düzeyde olmasının yanı sıra, masif nekroza veya karaciğer yetmezliğine neden olabilecek şiddette de ortaya çıkabilir. Akut hepatitin USG bulguları arasında hepatosplenomegali, karaciğer ekojenitesinde azalma, periportal ekojenite artışı (yıldızlı gök manzarası), perihepatik alanda minimal sıvı birikimi ve safra kesesi duvarında kalınlaşma yer alır. Kronik hepatitte ise inflamasyon perilobüler bir şekilde yayılır ve bu durum nekroz ve fibrozise yol açar. USG'de karaciğer parankimi

kaba ve granüler bir görünüm sergilerken, portal dallarda duvar ekojenitesinde azalma gözlemlenir (47).

- Hepatosteatoz; hepatositler içinde yağ birikimini ifade eder. Bu durum, kilo fazlalığı, malnutrisyon, hepatotoksik maddeler, diyabet, steroid kullanımı, alkolik karaciğer hastalığı ve hepatit gibi çeşitli hastalıklarda görülebilir. Radyolojik görüntülemelerde, USG’de ekojenite artışı BT’de ise dansite kaybı (referans olarak dalak kullanılarak) izlenir. MR görüntülemelerde, iç-dış faz görüntülemelerde sinyal kaybı görülmektedir. MR, hepatosteatozun değerlendirilmesinde en yüksek doğruluk ve özgüllük oranına sahip radyolojik yöntemdir (48).
- Siroz;geri dönüşümsüz yoğun fibrozis, hepatoselüler nekroz ve nodüler rejenerasyon ile tanımlanabilir. Etyolojisi oldukça çeşitlidir. Sirozda sıkça gözlemlenen görüntüleme bulguları arasında kontur düzensizliği, nodülarite, parankimal heterojenite, sağ lobda atrofi ve kaudat lobda hipertrofi yer alır.
- Hepatoselüler karsinom; genellikle %80-90 oranında siroz zemininde gelişir ve nodüler, masif ve diffüz tipleri bulunmaktadır. Radyolojik görüntülemelerde USG’de heterojen yapıda bir nodül olarak görünür ve farklı ekojenitelerde olabilir. BT’de, arteriyel fazda kontrast alırken, venöz fazda kontrastını kaybeder (wash-out). MR görüntülemelerde ise T1 ağırlıklı görüntülerde değişken, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens olarak gözlemlenir. Arteriyel fazda erken kontrastlanma gerçekleşirken, venöz fazda kontrast kaybı (wash-out) izlenir. Ayrıca, difüzyon ağırlıklı serilerde difüzyon kısıtlanması olmaktadır.

2.9. KARACİĞER BİYOPSİSİ

Karaciğer biyopsisi, bir yüzyıldan fazla süredir tanı amaçlı kullanılan bir yöntemdir. İlk karaciğer biyopsisi, 1883 yılında Paul Ehrlich tarafından, diabetik hastaların karaciğerlerinde glikojen birikimini göstermek için gerçekleştirilmiştir (49). 1895'te Lucatello, İtalya'da tropikal abselerin tanısında bu yöntemi kullanmıştır. Schüpfer, 1907 yılında siroz ve karaciğer tümörleri olan hastaların tanısında uyguladığı teknikleri ilk kez yayınlamıştır (50). 1937'de Fransa'dan Huard ve ekibi ile Amerika'dan Baron ve arkadaşları, kapsamlı çalışmalar yapmalarına rağmen karaciğer

biyopsisinin standart bir tıbbi prosedür olarak benimsenmesi konusunda zorluklar yaşamışlardır. 1958'de Menghini, "bir-saniye" karaciğer biyopsi iğnesini tanıttıktan sonra bu yöntem yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Önceki tekniklerde biyopsi süreci 6-15 saniye sürerken, Menghini tekniğiyle bu süre bir saniyenin altına düşmüştür. Bu gelişme, komplikasyon oranlarını önemli ölçüde azaltmış ve doktorların endişelerini hafifletmiştir. Teknolojik ilerlemelerle birlikte hem biyopsi endikasyonları hem de karaciğer biyopsi teknikleri de evrim geçirmiştir (51).

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalıklarının tanımlanması, evrelerinin belirlenmesi, prognoz tahmin edilmesi ve tedavi kararlarının verilmesi amacıyla yüzyıldan uzun bir süredir kullanılan önemli bir tanı yöntemidir (49). Teknolojinin ilerlemesiyle birlikte, biyopsi uygulama kriterleri ve teknikleri de değişiklik göstermiştir. Günümüzde, karaciğer biyopsisinin en fazla talep gördüğü alanlar arasında kronik karaciğer hastalıklarının evrelendirilmesi, tedaviye yönelik kararların alınması ve tedaviye yanıtların histopatolojik açıdan değerlendirilmesi bulunmaktadır. Ayrıca, nedeni bilinmeyen karaciğer fonksiyon bozuklukları, karaciğerde yer kaplayan lezyonların analizi ve sistemik hastalıkların karaciğer üzerindeki etkilerinin araştırılması da önemli biyopsi endikasyonları arasında yer almaktadır (52). Biyopsi yapılması tanı ve tedavi için ne kadar önemliyse, biyopsi öncesi dönem de bir o kadar önem arz etmektedir. Olası komplikasyonların en aza indirilmesi için hastaların biyopsiye iyi bir şekilde hazırlanmaları gerekmektedir. Hastanın tıbbi geçmişi ve fiziksel muayenesi, kan sayımı ve koagülasyon parametreleri ile kullandığı ilaçlar dikkatlice gözden geçirilmelidir. Eğer hasta, kanama süresini uzatabilecek ilaçlar veya yan ürünler kullanmaktaysa, işlemden bir hafta önce bu maddeleri kesmesi gerekmektedir (53). Trombosit sayısı $60.000/\text{mm}^3$ altında olan ve protrombin zamanının normalden 4 saniye fazla uzadığı hastalara, biyopsi öncesinde trombosit veya taze donmuş plazma replasmanı yapılmalı ya da transjugüler yöntemle biyopsi gerçekleştirilmelidir (54). Hastaya, kendi dilinde düzenlenmiş bir bilgilendirme belgesi sunulmalı ve yazılı onayı alınmalıdır. Bu belgede, biyopsi yapılma nedenleri, işlem hakkında kısa bilgi ve işlem sonrası gelişebilecek komplikasyonlar ile alternatif yöntemler hakkında detaylı bilgi yer almalıdır (55).

2.9.1. Karaciğer Biyopsisi Endikasyonları

Karaciğer biyopsisi yapılma amacına göre başlıca 3 sınıfa ayrılabilir

- Tanısal değerlendirme; görüntüleme çalışmalarında tespit edilen fokal ya da diffüz anormalliklerin, parankimal karaciğer hastalığının, etyolojisi saptanamamış altı aydan uzun süren anormal karaciğer testlerinin invaziv olmayan bir değerlendirmeden sonra etiyolojisinin belirlenmesi ve sebebi bilinmeyen ateş nedenini anlayabilmek amacıyla
- Bilinen parankimal karaciğer hastalığının evrelemesi ve hastalığın prognozunu belirleyebilmek amacıyla
- Histolojik analize dayanan tedavi planlarının oluşturulması amacıyla gibi nedenler için karaciğer biyopsisi yapılmaktadır (56).

2.9.2. Karaciğer Biyopsisi Yöntemleri

Karaciğer biyopsisi, perkütan, transjugüler, laparoskopik ve intraoperatif yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Her bir yaklaşımın kendine özgü avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Perkütan karaciğer biyopsisi, gastroenteroloji kliniklerinde pratik ve yaygın bir uygulama olarak öne çıkmaktadır. Perkütan karaciğer biyopsisinin kontrendike olduğu durumlarda, örneğin yaygın asit veya koagülopati varlığında, transjugüler biyopsi tercih edilse de bu yöntem bir radyolog tarafından az sayıda hastada uygulanmaktadır. Transjugüler biyopsinin en önemli faydalarından biri, intrahepatik portal basıncın ölçülmesi olup, bilhassa sirozlu hastalarda tanı ve tedavi süreçlerine önemli katkı sağlar. Ancak, transjugüler biyopsi ile elde edilen örnekler genellikle küçük boyutludur ve patolojik tanı koymayı zorlaştırabilir. Diffüz hastalık durumlarında perkütan veya transjugüler biyopsi uygunken, fokal lezyonlar için görüntüleme eşliğinde biyopsi yapılması daha uygundur. Laparoskopik karaciğer biyopsisi, karaciğerin makroskopik özelliklerinin incelenmesine olanak tanır fakat yüksek maliyet ve komplikasyon riskleri nedeniyle yalnızca özellikli vakalarda tercih edilmektedir. Abdominal cerrahi sırasında karaciğer hastalığından şüphelenildiğinde intraoperatif biyopsi yapılması mümkündür (50).

2.9.2.1. Perkütan karaciğer biyopsisi:

Genellikle ayaktan tedavi alan hastalara yönelik hızlı ve güvenilir bir uygulamadır. Bu işlemde, emme (suction), kesme (cutting) ve yaylı kesme (spring-loaded cutting) iğneleri kullanılmaktadır (57). Siroz şüphesi taşıyan hastalarda, karaciğer dokusunun emme iğneleri ile (Menghini yöntemi) rahatlıkla parçalanabilmesi sebebiyle kesme (Tru-Cut) iğneleri daha çok kullanılmaktadır (58). İşlem, hasta sırtüstü pozisyonda, yatağın kenarına paralel bir şekilde yatar ve sağ elini başının arkasında tutar pozisyonda iken ön ve orta aksiller çizgi arasında kaudal yönde matiteye ulaştıktan sonra, bir alt interkostal aralıktan yapılır. Çoğunlukla biyopsi için tercih edilen alanlar 7. ve 8. interkostal aralıklardır ve USG eşliğinde yapılmaktadır. İşlemin ağrısız gerçekleştirilebilmesi için önce subkutan alana, ardından interkostal bölgeye ve son olarak diafragmanın altına doğru karaciğer kapsülüne lidokain enjeksiyonu yapılır (59).

Perkütan karaciğer biyopsisi için mutlak kontraendike durumlar; Hastanın işlem için iş birliği içinde olmaması, koagülopati veya trombositopeni, son 7 ila 10 gün içinde NSAID kullanımı, hastanın kan transfüzyonunu reddetmesi, şüpheli hemanjiyom, vasküler tümör veya ekinokok kisti, perküsyon ve USG ile yeterli biyopsi alanının belirlenememesi, ekstrahepatik safra yolu tıkanıklığı olarak sayılabilir. Nisbi kontrendikasyonlar ise; Morbid obezite, asit, hemofili hastalığı, sağ plevra boşluğunda enfeksiyon, sağ hemidiyaframın altında enfeksiyon ve amiloidoz'dur.

2.9.2.2. Transjuguler karaciğer biyopsisi:

1970'li yıllarda tanımlanan bu yöntem, koagülasyon bozukluğu bulunan hastalarda perkütan karaciğer biyopsisi için alternatif bir uygulama olarak kullanılmıştır. Özel bir Tru-Cut iğnesi ile donatılmış kateter aracılığıyla sağ internal juguler ven üzerinden hepatik vene ve venöz duvardan geçerek karaciğer dokusuna gelmektedir. İğnenin doğru pozisyonda olup olmadığını kontrol etmek için kateterden kontrast madde enjekte edilir (60). Bu teknik, serbest ve wedge hepatik venöz basıncın ölçülmesine olanak tanır (61). Bu biyopsi yöntemi günümüzde koagülasyon bozukluğu, geniş asit varlığı, küçük karaciğer, morbid obezite ve akut karaciğer yetmezliği olan hastaların transplantasyon öncesi değerlendirilmesinde, ayrıca hepatik

venöz basıncın bilinmesi istenilen durumlarda tercih edilmektedir. Komplikasyon riski %0 ile %20 arasında değişirken, mortalite oranı oldukça düşüktür. Ancak, karaciğer kapsülünün perforasyonu ciddi sonuçlar doğurabilir. Perkütan biyopsiye kıyasla maliyeti on kat daha fazladır (62).

2.9.2.3. Laparoskopik ve intraoperatif karaciğer biyopsisi:

Bu yöntem, büyük bir biyopsi materyali olan karaciğerin bütünüyle değerlendirilmesine olanak tanıdığından hastalığın ciddiyeti hakkında detaylı bilgi sunar (63). Ayrıca, malignitelerin ekstrahepatik yayılımını göstermesi, açıklanamayan asidi bulunan hastaların incelenmesi ve peritoneal biyopsi alınabilmesi bu yöntemin diğer avantajları arasında yer alır. Dezavantajları arasında ise maliyetin yüksek olması ve anesteziye bağlı riskler bulunmaktadır. Abdominal cerrahi sırasında, hastada karaciğer hastalığına dair şüphe oluştuysa intraoperatif iğne veya wedge biyopsisi yapılabilir (64).

2.9.3. Karaciğer Biyopsisi Komplikasyonları

Karaciğer biyopsisi, deneyimli kişiler tarafından gerçekleştirildiğinde son derece güvenilir bir yöntemdir. Yıllık ellinin üstünde biyopsi yapan hekimler tarafından yapılan biyopsilerin komplikasyon oranlarının azaldığı tespit edilmiştir. Komplikasyonların %60'ı işlemin ilk 2 saatinde meydana gelirken, %96'sı ilk 24 saat içinde ortaya çıkmaktadır (65).

Biyopsi sonrası oluşan komplikasyonlar minör ve majör komplikasyonlar olarak 2'ye ayrılmaktadır.

2.9.3.1. Minör komplikasyonlar:

Analjezi gereksinimi olup olmaksızın hissedilen ağrı ve vazovagal semptomlar yer almaktadır.

- Ağrı; biyopsi sonrasında hastaların %30'unda hafif, %3'ünde orta düzeyde ve %1,5'inde ise şiddetli ağrı yaşandığı gözlemlenmiştir (66). Biyopsinin uzman kişiler tarafından yapılması ve anestezinin karaciğer kapsülüne USG rehberliğiyle doğru şekilde uygulanması, ağrı sıklığını önemli ölçüde azaltır (67). Eğer ağrının şiddeti artar ve sürekli hale gelirse, kanama ve peritonit gibi

ciddi komplikasyonlar açısından değerlendirmek gerekir. Ağrının tedavisinde parasetamol, kodein veya meperidin gibi ilaçlar kullanılabilir ancak NSAİ analjeziklerin kullanılmamasına dikkat edilmelidir.

- Vazovagal semptomlar; işlemin hemen sonrasında hastaların yaklaşık %1,3-2'sinde ortaya çıkabilir. Periton veya plevranın irritasyonu sonucu vagus sinirinin uyarılması, hastalarda hipotansiyon, bradikardi, özellikle işlem sırasında sağ üst abdomen bölgesinde yoğun bir ağrı, zayıf nabız, soluk görünüm, terleme ve solunumun hızlanması gibi belirtilere yol açabilir.

2.9.3.2. Majör komplikasyonlar:

Majör komplikasyonlar arasında, kanama, enfeksiyon, visseral perforasyon, hemotoraks, pnömotoraks, subkutan amfizem ve anesteziye bağlı alerjik reaksiyonlar yer almaktadır.

- Kanama; en sık görülen majör komplikasyondur. Biyopsi sonrasında intrahepatik ve/veya subkapsüler, intraperitoneal veya hemobilia biçiminde ortaya çıkabilir (67). Kanama, biyopsiden sonra üç ila dört saat içinde belirtiler vermeye başlar. İşlem sonrasında görülen taşikardi, hipotansiyon ve birlikte abdominal ağrı genellikle kanama göstergeleri olarak değerlendirilir (68).
- Safra Peritoniti; %0,03-0,22 oranı ile en sık görülen ikinci büyük komplikasyondur (69). Ekstrahepatik bilier obstrüksiyonu olan veya safra kesesi perforasyonu olan hastalarda gözlenebilir ve bulguların ortaya çıkması yaklaşık beş dakikayı bulur. Geniş spektrumlu antibiyotik ve sıvı replasmanı başlanır fakat durumun ciddiyetine göre cerrahi de gerekebilir.
- Geçici Bakteriyemi; %6 ila %14 hastada gözlemlenmektedir fakat önem arz etmez. Rutin antibiyotik profilaksisi yapılmamaktadır.
- Organ Yaralanması; Pnömotoraks ve hemotoraks, diğerlerine kıyasla çok daha az rastlanan komplikasyonlardır ve genellikle kendiliğinden iyileşir. Bu durumlar nadiren göğüs tüpüyle müdahale gerektirir (70). Diğer karın organlarının yanlışlıkla delinmesi ise genellikle iyi tolere edilir ve özel bir müdahale gerektirmez (71).

2.9.4. Karaciğer Biyopsisinin Histopatolojik Değerlendirilmesinde Portal Alan

Portal alan, karaciğerin histolojik yapısındaki temel anatomik birimler arasında yer alır ve hastalık süreçlerini anlamada kilit rol oynar. Bu alan portal ven, hepatik arter ve safra kanallarını içerir. Bu yapılar, portal alanın karaciğerin metabolizma, detoksifikasyon ve safra üretimi gibi temel fonksiyonlarını desteklemesini sağlar.

Karaciğer biyopsisinde sağlıklı bir değerlendirme için en az 4-6 portal alan ve 10-15 mm'lik bir karaciğer materyali gereklidir (72). Yeterli portal alanın görüldüğü biyopsiler birçok karaciğer hastalığının tanısında ve evrelendirilmesinde kritik bilgiler sağlar:

- **Fibrozis:** Portal alan çevresindeki bağ dokusu birikimi, kronik karaciğer hastalıklarının derecesini belirlemede önemli bir parametredir.
- **Enflamasyon:** Portal alanda görülen lenfosit, plazma hücresi ve diğer enflamatuvar hücreler, özellikle viral hepatit ve otoimmün hepatit gibi durumların tanısında değer taşır.
- **Safra Kanalı Değişiklikleri:** Safra kanallarındaki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler, primer biliyer kolanjit ve diğer kolestatik hastalıkların teşhisinde önemli ipuçları sunar.
- **Vasküler Anormallikler:** Portal ven veya hepatik arterde görülen değişiklikler, portal hipertansiyon veya vasküler hastalıkların değerlendirilmesine yardımcı olur.

2.10. NONİNVAZİF FİBROZİS SKORLAMALARI

Noninvaziv fibrozis skorlamaları, karaciğer fibrozisinin derecesini tahmin etmek için kullanılan, biyopsi gerektirmeyen yöntemlerdir. Klinik ve laboratuvar bulgularıyla desteklendiğinde bu skorlar, hastalığın evresi ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde güçlü bir yardımcıdır. Bununla birlikte, karmaşık ya da belirsiz durumlarda karaciğer biyopsisi halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu skorlamalar, genellikle klinik ve laboratuvar parametreleri temel alır.

2.10.1. Aspartat Aminotransferaz / Trombosit Oranı İndeksi

AST / Trombosit Oranı İndeksi (APRI) skoru, karaciğer fibrozisinin derecesini non-invaziv bir şekilde değerlendirmek için kullanılan klinik bir parametredir. 2003

yılında Wai ve ekibi tarafından 192 kronik HCV enfeksiyonu olan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada geliştirilmiştir. Çalışmada, APRI skorunun belirgin fibrozis için pozitif prediktif değerinin %51, siroz tanısı için ise %81 olduğu belirtilmiştir. APRI skoru, laboratuvar değerlerinden elde edilen AST düzeyi ile trombosit sayısı kullanılarak hesaplanır ve APRI skoru aşağıdaki formül ile hesaplanır;

$$[(AST/\text{normal AST aralığının üst sınırı}) \times 100] / \text{Trombosit Sayısı}$$

APRI <0,5:

- Fibrozis düşük olasılıkta ve biyopsi genellikle gerekli değil.

APRI 0,5–1,5:

- Şüpheli durum, daha fazla değerlendirme (FibroScan veya diğer testler) gerekebilir.

APRI $\geq$ 1,5:

- İleri fibrozis olasılığı yüksek, biyopsi veya ileri tetkikler önerilir.

APRI $\geq$ 2,0:

- Siroz riski yüksek, tedavi planı için ileri değerlendirme şart.

2.10.2. Fibrosis-4 Skoru

Fibrosis-4(FİB-4) skoru, karaciğer fibrozisinin derecesini non-invaziv bir şekilde değerlendirmek için kullanılan matematiksel bir modeldir ve dört parametreye dayalı olarak hesaplanır ve bunlar AST, ALT, yaş ve trombosit sayısıdır. Bu skor, 2007 yılında Vallet-Pichard ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada geliştirilmiştir. Çalışmada, 592 HCV hastası değerlendirilmiş ve FİB-4 skorunun belirgin fibrozis için %82 pozitif prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir. Özellikle kronik karaciğer hastalıklarında, fibrozis varlığını ve şiddetini tahmin etmek amacıyla yaygın olarak kullanılan pratik bir araçtır. FİB-4 skoru, kronik hepatit B ve C, alkolik karaciğer hastalığı ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) gibi durumlarda karaciğer biyopsisinin yerine ya da biyopsi ihtiyacını azaltmak için kullanılır.

FİB-4 skoru, aşağıdaki formül ile hesaplanır;

$$\text{FİB-4} = [\text{yaş (yıl)} \times \text{AST (U/l)} / \text{trombosit sayısı (109/l)} \times \text{ALT (U/l)}^{1/2}]$$

FİB-4 skorunun belirli kesme noktaları, hastada klinik olarak anlamlı fibrozis ($F \geq 3$) olup olmadığını tahmin etmeye yardımcı olur. Skoru yorumlanması genellikle şu şekilde yapılır:

- Düşük Skor ($<1,45$): Fibrozis olasılığı düşük. Karaciğer biyopsisine genellikle ihtiyaç duyulmaz.
- Yüksek Skor ($>3,25$): İleri fibrozis (F3-F4) veya siroz olasılığı yüksek. Daha ileri tetkiklerin yapılması önerilir.
- Orta Skor ($1,45-3,25$): Belirsiz durum. Daha ileri değerlendirme (örneğin elastografi veya biyopsi) gerekebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, retrospektif bir kohort çalışması olarak tasarlanmıştır. Etik kurul onayı, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25/10/2023 tarihinde alınmıştır (E.Kurul – E2-23-5317). Araştırma, karaciğer biyopsisinin, etyolojisi açıklanamayan karaciğer fonksiyon testleri yüksek seyreden hastalarda tanı koyma ve tedavi süreçlerini nasıl etkilediğini, bu süreçlere yaptığı katkıları retrospektif bir analiz yöntemiyle ortaya koymak amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya, 1 Şubat 2019 ile 25 Ekim 2023 tarihleri arasında gastroenteroloji polikliniğine karaciğer fonksiyon testi yüksekliği ile başvuran ve etiyolojisi net bilinmeyen ve karaciğer biyopsisi yapılan 388 hasta dahil edilmiştir. Katılımcılar, 18 yaş ve üzeri bireylerden oluşmaktadır. Veriler, hastane otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak toplanmıştır. Katılımcıların demografik verileri, klinik öyküleri, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları kayıt altına alınmıştır.

3.1. DAHİL ETME KRİTERLERİ

- 18 yaş ve üzeri olmak.
- Etiyolojisi açıklanamayan KCFT yüksekliği nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmış olmak.
- Yeterli biyopsi materyaline sahip olmak ve eksiksiz laboratuvar sonuçlarına sahip olmak.

3.2. DIŞLAMA KRİTERLERİ

- Karaciğer malignitesi veya karaciğer transplantasyonu öyküsü bulunmak.
- Bilinen karaciğer hastalığı olması
- Akut ya da kronik viral hepatit öyküsü olması
- Yetersiz biyopsi sonuçlarına sahip olmak.
- 18 yaş altında olmak

3.3.BAKILAN PARAMETRELER

Çalışmada hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi (VKİ), komorbid hastalıkları, kullanılan ilaçlar, laboratuvar parametreleri ve biyopsi sonuçları

incelenmiştir. Laboratuvar verileri arasında glukoz, kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, koagülasyon parametreleri, hemogram, ferritin ve fibrinojen düzeyleri yer almıştır. Fib-4 ve APRI skorları hesaplanarak biyopsi sonuçlarıyla uyumları değerlendirilmiştir. Ayrıca, portal alan genişliği 6'nın altında ve üstünde olan hastalar iki gruba ayrılmış ve biyopsi sonuçlarıyla istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. KCFT düzeyleri 2 katın altındaki yükseklikler, 2-5 kat, 5-10 kat ve 10 katın üzerindeki yükseklikler olarak sınıflandırılarak biyopsi bulgularıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca patoloji sonucuna göre hastalar otoimmün hepatit, toksik hepatit, hepatosteatoz, kolestatik hastalıklar, diğer hastalıklar şeklinde 5 gruba ayrıldı. Diğer hastalıklar grubuna da Wilson hastalığı, Sarkoidoz, glikojenik hepatopati, karaciğer tüberkülozu, karaciğer apsesi, iskemik hepatit, neonatal hepatit, primer amiloidoz, sekonder hemokromatozis, fokal nodüler hiperplazileri ve kriptojenik karaciğer sirozlarını ekledik.

3.4. VERİLERİN TOPLANMASI

Araştırmada kullanılan tüm veriler, hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden araştırmacılar tarafından retrospektif olarak elde edilmiştir. Çalışmaya özgü ek tetkik talep edilmemiştir. Veriler, biyopsi öncesi ve sonrası takip dönemlerini kapsayacak şekilde ayrıntılı bir biçimde analiz edilmiştir.

3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Elde edilen verilerin analizi IBM SPSS Statistics (v25.0) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama, medyan, standart sapma ve yüzde dağılımları olarak sunulmuştur. Gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek için parametrik testler (Student t-testi, ANOVA) veya nonparametrik testler (Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi) kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizi için Ki-kare testi uygulanmıştır. Biyopsi sonuçları ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiler, Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

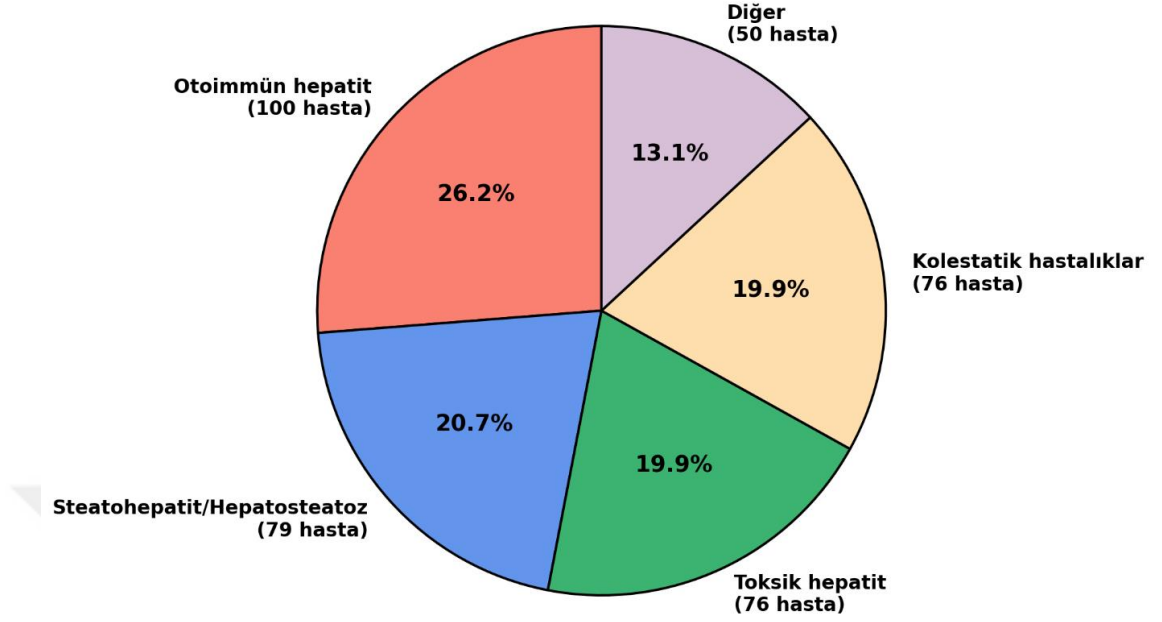
Çalışmaya toplam 388 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri değerlendirilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması 48,3 ($\pm 14,7$) olup, ortalanca yaş 50 olarak saptanmıştır (18-86 yaş aralığı). Katılımcıların 232'si kadın (%59,6), 156'sı erkektir (%40,4).

Tablo 1. Katılımcıların Yaşları ve Cinsiyet Dağılımları

Özellik	Değer
Yaş	Ortanca: 50 (18-86)
	Ortalama: 48,26 $\pm$ 14,7
Cinsiyet	Kadın: 232 (%59,64)
	Erkek: 156 (%40,36)

Patolojik sonuçlarına göre etiyolojik açıdan 5 gruba ayrılmış olan katılımcıların %26,25'inin(n=100) otoimmün hepatit, %20,73'ünün (n=79) hepatosteatoz, %19,95'inin(n=76) toksik hepatit ve %19,95'inin(n=76) kolestatik hepatit olarak tanı aldığı belirlendi. Diğer hastalık grubunun içerisinde Wilson hastalığı, Sarkoidoz, Addison hastalığı, Chrohn hastalığı, glikojenik hepatopati, karaciğer tüberkülozu, karaciğer apsesi, fokal nodüler hiperplazi, karaciğerde ülseratif kolit etkisi hastalıkları bulunmaktadır. Biyopsi sonuçlarına göre etyolojik dağılım grafikte gösterildi.

Katılımcıların Karaciğer Biyopsisi ile Tanı Dağılımı



Şekil 4. Katılımcıların Karaciğer Biyopsisi ile Tanı Dağılımı

Katılımcıların laboratuvar bulgularında AST, ALT, ALP, GGT, LDH ve T. Bilirubin dahil olmak üzere glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, total protein ve albumin değerleri değerlendirilmiştir. Glukoz ortalaması 100,76 ($\pm 34,85$), ortanca değeri 90 olarak saptanmıştır (46-324 aralığı). Üre ortalaması 28,05 ($\pm 14,13$), ortanca değeri 26'dır (0,6-165 aralığı). Kreatinin ortalaması 0,76 ($\pm 0,41$), ortanca değeri ise 0,72 olarak bulunmuştur (0,31-7,24 aralığı). Ürik asit ortalaması 306,69 ($\pm 3696,65$), ortanca değeri 4,8 olarak saptanmıştır (0,9-45507 aralığı). Total protein ortalaması 71,29 ($\pm 8,21$), ortanca değeri 72 (48-105 aralığı); albumin ortalaması ise 41,51 ($\pm 6,84$), ortanca değeri 43 (21-55 aralığı) olarak kaydedilmiştir. AST ortalaması 273,41 ($\pm 390,84$), ortanca değeri 84 (16-1985 aralığı); ALT ortalaması 323,84 ($\pm 442,26$), ortanca değeri 124 (11-3264 aralığı) olarak bulunmuştur. ALP ortalaması 218,87 ($\pm 249,46$), ortanca değeri 152 (30-3312 aralığı); GGT ortalaması 211,39 ($\pm 241,19$), ortanca değeri 129 (9-1743 aralığı) olarak kaydedilmiştir. LDH ortalaması 283,74 ($\pm 124,61$), ortanca değeri 252 (136-1289 aralığı) ve total bilirubin ortalaması 4,24 ($\pm 7,19$), ortanca değeri 1,1 (0,1-2,18 aralığı) olarak saptanmıştır.

İmmün globulin (Ig) ve seruloplazmin değerlerinin değerlendirilmesi sonucunda, IgA ortalaması 0,95 ($\pm 0,57$), IgM ortalaması 0,94 ($\pm 0,55$), IgG ortalaması 1,18 ($\pm 1,24$) olarak tespit edilmiştir. Seruloplazmin ortalaması ise 1,72 ($\pm 22,73$) olarak kaydedilmiştir.

Tablo 2. Katılımcıların Laboratuvar Değerleri

Parametre	Ortanca (Minimum-Maksimum)	Ortalama $\pm$ Standart Sapma
Glukoz (mg/dL)	90 (46-324)	100,76 $\pm$ 34,85
Üre (mg/dL)	26 (0,6-165)	28,05 $\pm$ 14,13
Kreatinin (mg/dL)	0,72 (0,31-7,24)	0,76 $\pm$ 0,41
Ürik Asit (mg/dL)	4,8 (0,9-9,1)	4,86 $\pm$ 1,64
Toplam Protein (g/L)	72 (48-105)	71,29 $\pm$ 8,21
Albumin (g/L)	43 (21-55)	41,51 $\pm$ 6,84
AST (U/L)	84 (16-1985)	273,41 $\pm$ 390,84
ALT (U/L)	124 (11-3264)	323,84 $\pm$ 442,26
ALP (U/L)	152 (30-3312)	218,87 $\pm$ 249,46
GGT (U/L)	129 (9-1743)	211,39 $\pm$ 241,19
LDH (U/L)	252 (136-1289)	283,74 $\pm$ 124,61
Total Bilirubin (mg/dL)	1,1 (0,1-45355)	4,24 $\pm$ 7,19
Total Kolesterol (mg/dL)	178 (0,2-606)	182,56 $\pm$ 59,24
Trigliserid (mg/dL)	136 (35-695)	162,47 $\pm$ 95,98
LDL (mg/dL)	106 (0-530)	111,46 $\pm$ 49,28
PT (saniye)	12,4 (1-122)	13,71 $\pm$ 7,21
INR	1,1 (0,9-16)	1,21 $\pm$ 0,87
TSH (μ IU/mL)	1,57 (0-45476)	2,18 $\pm$ 3,00
Ferritin (ng/mL)	78 (1-13337)	262,33 $\pm$ 796,36
WBC ($10^3/\mu$ L)	6,47 (1,48-15,9)	6,76 $\pm$ 2,28
Hemoglobin (g/dL)	13,6 (2,63-17,5)	13,17 $\pm$ 2,27
PLT ($10^3/\mu$ L)	247 (34-2632)	255,81 $\pm$ 151,75
IGA (g/L)	1 (0-3)	0,95 $\pm$ 0,57
IGM (g/L)	1 (0-2)	0,94 $\pm$ 0,55
IGG (g/L)	1 (0-22)	1,18 $\pm$ 1,24
Seruloplazmin (mg/dL)	0 (0-369)	1,72 $\pm$ 22,73

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalın fosfataz, GGT: Gamma glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, PT: Protrombin zamanı, INR: Uluslararası normalize oran, TSH: Tiroid stimulan hormon, WBC: Beyaz kan hücresi (White Blood Cell), HB: Hemoglobin, PLT: Trombosit (Platelet), IGA: İmmünoglobulin A, IGM: İmmünoglobulin M, IGG: İmmünoglobulin G

Biyopsi sonucu hepatosteatozolanların üre değeri otoimmün hepatit olanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksekti (p 0,019). hepatosteatoz olanların kreatinin

değeri otoimmün ve toksik hepatit olanlardan, kolestatik hastalık olanların kreatinin değeri otoimmün hepatit olanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,001$). Hepatosteatoz olanların ürik asit değeri toksik hepatit, otoimmün hepatit, kolestatik hastalıklar ve diğer tanı grubunda yer alanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0,001$). Toksik hepatit olanların total protein değeri hepatosteatoz, otoimmün hepatit, kolestatik hastalıklar ve diğer tanı grubunda yer alanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0,001$). Hepatosteatoz olanların albumin değeri toksik hepatit, otoimmün hepatit, kolestatik hastalıklar ve diğer tanı grubunda yer alanlardan, diğer tanı grubunda ve kolestatik hastalık olanların ise otoimmün ve toksik hepatit olanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,001$). Otoimmün ve toksik hepatit olanların AST değeri hepatosteatoz ve kolestatik hastalık olanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,001$).

Biyopsisi otoimmün ve toksik hepatit olarak sonuçlananların ALT değeri kolestatik hastalıkları, hepatosteatoz ve diğer tanı grubunda yer alanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0,001$). hepatosteatoz olanlarda GGT değeri otoimmün hepatit, toksik hepatit ve kolestatik hastalık grubunda olanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p < 0,001$). Otoimmün ve toksik hepatitte LDH değeri hepatosteatoz, kolestatik hastalıklar ve diğer tanı grubunda yer alanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0,001$). Otoimmün ve toksik hepatitte total bilirubin değeri hepatosteatoz, kolestatik hastalıklar ve diğer tanı grubunda yer alanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0,001$). Otoimmün hepatit ve diğer tanı grubunda yer alanların total kolesterol değerleri kolestatik hastalıklar ve steatoz hepatit olanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p < 0,001$). Hepatosteatoz saptananlarda trigliserit değeri diğer tanı gruplarında yer alanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Kolestatik hastalık saptananlarda ise PT değeri otoimmün hepatit ve toksik hepatit saptananlardan istatistiksel anlamlı düzeyde düşüktü ($p < 0,001$). Otoimmün hepatit, toksik hepatit ve diğer tanı gruplarında yer alanların INR değeri hepatosteatoz olanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0,001$). Kolestatik hastalıkların TSH değeri toksik hepatit olanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p = 0,015$). Otoimmün hepatit olanların ferritin değeri , toksik hepatit , hepatosteatoz, kolestatik hastalığı olan ve diğer tanı grubuna dahil olanlardan

istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0,001$) . Hepatosteatoz olanların hemoglobin değeri otoimmün hepatit, toksik hepatit, kolestatik hastalıklar ve diğer tanı grubuna dahil olanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0,001$) .

Tablo 3. Katılımcıların Tanılarıyla Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması-1

	Tanılar	Ortanca (Minimum- maksimum)	Ortalama±standart p sapma	
Glukoz (mg/dl)	Otoimmün hepatit	90 (46-210)	97,81±27,1	^a 0,170
	Toksik hepatit	89 (61-278)	101,03±35,99	
	Hepatosteatoz	93 (64-324)	105,82±39,37	
	Kolestatik hastalıklar	90 (46-280)	94,92±31,05	
	Diğer	92 (73-307)	107,4±43,33	
Üre (mg/dl)	Otoimmün hepatit	24 (6-165)	26,2±16,71	^a 0,019* S>o
	Toksik hepatit	26 (9-58)	26,93±10,47	
	Hepatosteatoz	28 (0,83-115)	29,78±13	
	Kolestatik hastalıklar	27 (15-124)	30,16±16,55	
	Diğer	26 (0,6-59)	27,74±11,51	
Kreatinin (mg/dl)	Otoimmün hepatit	0,66 (0,38-7,24)	0,74±0,67	^a <0,001** s,k>o S>t
	Toksik hepatit	0,71 (0,31-1,3)	0,71±0,2	
	Hepatosteatoz	0,83 (0,51-3,47)	0,83±0,34	
	Kolestatik hastalıklar	0,72 (0,32-2,23)	0,79±0,27	
	Diğer	0,73 (0,36-1,9)	0,76±0,25	
Ürik asit (mg/dl)	Otoimmün hepatit	4,5 (0,9-7,7)	4,49±1,45	^a <0,001**
	Toksik hepatit	4 (0,9-7,9)	4,24±1,56	
	Hepatosteatoz	5,9 (2,5-9,1)	6,22±1,63	
	Kolestatik hastalıklar	4,9 (2,3-7,9)	4,97±1,38	
	Diğer	4,7 (1,5-7,8)	4,66±1,5	
Total protein (g/L)	Otoimmün hepatit	72 (53-105)	72,56±9,48	^a <0,001**
	Toksik hepatit	65 (48-88)	65,58±7,9	
	Hepatosteatoz	74 (56-83)	73,29±5,86	
	Kolestatik hastalıklar	74 (56-86)	73,37±6,48	
	Diğer	71 (55-89)	71,43±8,07	
Albumin (g/L)	Otoimmün hepatit	39 (21-51)	37,92±6,68	^a <0,001**
	Toksik hepatit	39 (25-51)	38,82±6,22	
	Hepatosteatoz	48 (30-54)	46,94±4,63	
	Kolestatik hastalıklar	44 (25-53)	42,84±5,44	
	Diğer	44 (22-55)	42,12±6,98	
AST (U/L)	Otoimmün hepatit	484 (17-1948)	545,69±461,22	^a <0,001**
	Toksik hepatit	149 (20-1985)	418,08±513,15	
	Hepatosteatoz	63 (24-401)	78,62±64,64	
	Kolestatik hastalıklar	56 (23-760)	103,89±140,09	
	Diğer	63 (16-618)	104,64±121,32	

Tablo 3 (Devamı). Katılımcıların Tanılarıyla Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması-2

	Tanılar	Ortanca (Minimum- maksimum)	Ortalama±standart sapma	p
ALT (U/L)	Otoimmün hepatit	469 (11-2134)	583,93±483,18	a<0,001**
	Toksik hepatit	240 (31-3264)	525,21±637,14	
	Hepatosteatoz	110 (27-540)	127,71±88,37	
	Kolestatik hastalıklar	71 (16-880)	129,71±175,38	
	Diğer	87 (18-1098)	136,32±176,39	
ALP (U/L)	Otoimmün hepatit	156 (30-1191)	210,47±176,15	a<0,001**
	Toksik hepatit	182 (55-1332)	243,74±214,42	
	Hepatosteatoz	90 (47-1328)	120,9±151,79	
	Kolestatik hastalıklar	233 (66-3312)	316,41±402,31	
	Diğer	150 (46-1285)	205,16±194,46	
GGT (U/L)	Otoimmün hepatit	147 (11-1081)	195,65±182,79	a<0,001**
	Toksik hepatit	155 (11-1743)	255,14±274,53	
	Hepatosteatoz	76 (11-1113)	130,85±184,87	
	Kolestatik hastalıklar	179 (14-1729)	280,5±285,64	
	Diğer	118 (11-1635)	210,6±270,52	
LDH (U/L)	Otoimmün hepatit	298 (146-739)	326,05±124,99	a<0,001**
	Toksik hepatit	291 (147-1289)	328,6±169,1	
	Hepatosteatoz	224 (149-773)	244,28±90,59	
	Kolestatik hastalıklar	226 (142-523)	245,18±84,47	
	Diğer	223 (136-594)	243,04±80,13	
T. Bilirubin (mg/dl)	Otoimmün hepatit	2,3 (0,3-29,1)	5,44±6,45	a<0,001**
	Toksik hepatit	4,75 (0,3-33)	8,24±8,57	
	Hepatosteatoz	0,7 (0,3-75)	2,07±8,55	
	Kolestatik hastalıklar	0,9 (0,3-32,9)	2,88±5,07	
	Diğer	0,75 (0,1-21,8)	1,71±3,16	
T. Kolesterol (mg/dl)	Otoimmün hepatit	156,5 (82-316)	164,79±45,07	a<0,001**
	Toksik hepatit	175,5 (0,2-606)	180,37±79,21	
	Hepatosteatoz	191 (88-513)	201,52±55,4	
	Kolestatik hastalıklar	196,5 (0,5-373)	197,49±57,7	
	Diğer	163 (64-270)	168,47±46,37	
TG (mg/dl)	Otoimmün hepatit	126 (51-540)	148±79,76	a<0,001**
	Toksik hepatit	160 (44-499)	188,22±112,25	
	Hepatosteatoz	169 (46-695)	198,04±107,05	
	Kolestatik hastalıklar	131 (59-427)	143,93±73,82	
	Diğer	111 (35-597)	125,32±86,89	
LDL (mg/dl)	Otoimmün hepatit	95 (49-219)	100,66±32,31	a0,002**
	Toksik hepatit	113 (13-530)	118,25±65,19	
	Hepatosteatoz	114 (34-452)	116,47±53,76	
	Kolestatik hastalıklar	110 (54-328)	123,44±47,7	
	Diğer	94 (0-195)	96,67±39,57	

Tablo 3 (Devamı). Katılımcıların Tanılarıyla Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması-3

	Tanılar	Ortanca (Minimum- maksimum)	Ortalama±stand art sapma	p
PT (saniye)	Otoimmün hepatit	13,7 (1-26)	13,97±2,92	^a <0,001**
	Toksik hepatit	13 (10,2-69,9)	15,03±8,74	
	Hepatosteatoz	11,6 (10-122)	13,34±12,52	
	Kolestatik hastalıklar	11,9 (10-32)	12,82±3,21	
	Diğer	12,5 (10,8-24,5)	13,23±2,41	
INR	Otoimmün hepatit	1,2 (0,9-16)	1,42±1,56	^a <0,001**
	Toksik hepatit	1,1 (0,9-6,5)	1,27±0,68	
	Hepatosteatoz	1 (0,9-1,4)	1,03±0,1	
	Kolestatik hastalıklar	1 (0,9-3)	1,11±0,31	
	Diğer	1,1 (0,9-2,2)	1,15±0,23	
TSH (µIU/mL)	Otoimmün hepatit	1,455 (0-8,94)	1,77±1,36	^a 0,015*
	Toksik hepatit	1,23 (0,01-8,68)	1,75±1,73	
	Hepatosteatoz	1,71 (0,08-7,63)	2,06±1,25	
	Kolestatik hastalıklar	1,78 (0,32-42,9)	2,98±5,29	
	Diğer	1,59 (0,282-26)	2,55±3,86	
Ferritin (ng/ml)	Otoimmün hepatit		445,21±1433,1	^a <0,001**
		108 (4-13337)	4	
	Toksik hepatit	154 (3-2506)	375,69±553,56	
	Hepatosteatoz	82,5 (6-966)	141,92±161,33	
	Kolestatik hastalıklar	45,5 (3-492)	93,22±122,68	
WBC (10 ³ /µL)	Diğer	39 (1-1143)	170,92±262,57	^a 0,068
	Otoimmün hepatit	5,95 (1,48-15,17)	6,51±2,29	
	Toksik hepatit	6,26 (2,31-15,9)	6,59±2,41	
	Hepatosteatoz	7,12 (2,45-11,5)	6,96±1,72	
	Kolestatik hastalıklar	6,91 (2,33-13,7)	6,99±2,14	
HB (g/dl)	Diğer	6,34 (2,18-15,3)	6,63±2,71	^a <0,001**
	Otoimmün hepatit	13 (2,63-16,8)	12,71±2,16	
	Toksik hepatit	13,4 (3,28-16,5)	12,85±2,45	
	Hepatosteatoz	14,5 (7,6-17,5)	14,42±1,8	
	Kolestatik hastalıklar	13,3 (3,24-17,4)	12,76±2,29	
PLT (10 ³ /µL)	Diğer	13,4 (5,7-17,4)	13,18±2,3	^a 0,022*
	Otoimmün hepatit	233 (84-2632)	260,84±251,79	
	Toksik hepatit	233 (98-549)	240,75±86,3	
	Hepatosteatoz	253 (47-450)	251,78±71,82	
	Kolestatik hastalıklar	271 (57-634)	276,86±106,42	
	Diğer	234 (34-461)	229,4±104,86	

Kısaltmalar AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalın fosfataz, GGT: Gamma glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, PT: Protrombin zamanı, INR: Uluslararası normalize oran, TSH: Tiroid stimulan hormon, WBC: Beyaz kan hücresi (White Blood Cell), HB: Hemogloblin, PLT: Trombosit (Platelet), IGA: İmmünoglobulin A, IGM: İmmünoglobulin M, IGG: İmmünoglobulin G

KCFT yüksekliği etyolojisi araştırılmak üzere gönderilen karaciğer otoimmün marker sonuçları değerlendirildiğinde; 389 hasta içerisinde ANA değerleri %49,48(n=191) pozitif, %44,82(n=173) negatif, %5,7 bakılmamıştı. ASMA değerleri

%9,59(n=37) pozitif, %83,16(n=321) negatif, %7,25(n=28) bakılmamıştı. AMA değerleri %10,62(n=41) pozitif, %82,12(n=317) negatif, %7,25(n=28) bakılmamıştı. ANCA değerleri %4,94 pozitif(n=19), %16,1(n=62) negatif, %78,96(n=304) bakılmamıştı.

Tablo 4. Katılımcıların Antikor Değerleri

	Bakılmamış	Negatif sonuç	Pozitif sonuç
	N (%)	N (%)	N (%)
ANA	22 (5,7)	173 (44,82)	191 (49,48)
ASMA	28 (7,25)	321 (83,16)	37 (9,59)
AMA	28 (7,25)	317 (82,12)	41 (10,62)
LKM	28 (7,27)	356 (92,47)	1 (0,26)
ANCA	304 (78,96)	62 (16,1)	19 (4,94)

Satır yüzdesi verilmiştir.

ANA (Antinükleer Antikor), **ASMA** (Düz Kas Antikoru- Anti-Smooth Muscle Antibody), **AMA** (Antimitokondriyal Antikor- Anti-Mitochondrial Antibody), **LKM** (Karaciğer-Böbrek Mikrozomal Antikoru- Liver Kidney Microsomal Antibody), **ANCA** (Antinötrofil Sitoplazmik Antikor- Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody)

Otoimmün hepatit saptanmayan hastaların %40,49’unda ANA pozitifken, %51,76’sında ANA negatifti. Otoimmün hepatit saptanan hastaların ise %75,25’inde ANA pozitifliği mevcutken, %24,75’inde ANA negatifti.

ASMA sonuçlarına göre otoimmün hepatiti olmayanların %85,21’i ASMA negatif, %5,28’i ASMA pozitif ve %9,51’i ASMA test edilmemişti. Otoimmün hepatiti olanların %21,78’inde ASMA pozitif, %77,23’ünde ASMA negatifti.

AMA sonuçlarında otoimmün hepatiti olmayanların %78,52’si AMA negatif, %11,97’si AMA pozitif ve %9,51’i test edilmemişken, otoimmün hepatiti olanların %92,08’i AMA negatif, %6,93’ü pozitif.

LKM sonuçlarına göre otoimmün hepatiti olmayanların %90,46’sı LKM negatif, %0’ı pozitif ve %9,54’ü test edilmemişti. Otoimmün hepatiti olanların %98,02’si LKM negatif, %0,99’u LKM pozitif.

ANCA sonuçlarında otoimmün hepatiti olmayanların %16,96’sı ANCA negatif, %3,53’ü ANCA pozitif ve %79,51’i test edilmemişti. Otoimmün hepatiti olanların %12,87’si ANCA negatif, %8,91’i ANCA pozitif ve %78,22’si test edilmemişti.

Tablo 5. Otoimmün Hepatit Durumuyla Antikor Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Otoimmün Hepatit	
		Yok	Var
		N (%)	N (%)
ANA	Bakılmamış	22 (7,75)	0 (0)
	Negatif	147 (51,76)	25 (24,75)
	Pozitif	115 (40,49)	76 (75,25)
ASMA	Bakılmamış	27 (9,51)	1 (0,99)
	Negatif	242 (85,21)	78 (77,23)
	Pozitif	15 (5,28)	22 (21,78)
AMA	Bakılmamış	27 (9,51)	1 (0,99)
	Negatif	223 (78,52)	93 (92,08)
	Pozitif	34 (11,97)	7 (6,93)
LKM	Bakılmamış	27 (9,54)	1 (0,99)
	Negatif	256 (90,46)	99 (98,02)
	Pozitif	0 (0)	1 (0,99)
ANCA	Bakılmamış	225 (79,51)	79 (78,22)
	Negatif	48 (16,96)	13 (12,87)
	Pozitif	10 (3,53)	9 (8,91)

Sütun yüzdesi verilmiştir

ANA (Antinükleer Antikor), **ASMA** (Düz Kas Antikoru- Anti-Smooth Muscle Antibody), **AMA** (Antimitokondriyal Antikor- Anti-Mitochondrial Antibody), **LKM** (Karaciğer-Böbrek Mikrozomal Antikoru- Liver Kidney Microsomal Antibody), **ANCA** (Antinötrofil Sitoplazmik Antikor- Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody)

Katılımcılar karaciğer fonksiyon testleri yüksekliğine göre toplam 4 gruba ayrıldı. AST artış sınıflamasına göre katılımcıların %37,25'inde 2 kattan az, %26,07'sinde 2-5 kat, %10,32'sinde 5-10 kat ve %26,36'sında 10 kattan fazla artış gözlemlendi. ALT artışına göre ise; katılımcıların %34,11'inde 2 kattan az, %30,03'ünde 2-5 kat, %12,54'ünde 5-10 kat, %23,32'si ise 10 kattan fazla artış gözlemlendi. ALP açısından; katılımcıların %68,35'inde 2 kattan az, %25,69'unda 2-5 kat, %5,5'inde 5-10 kat ve %0,46'sında 10 kattan fazla artış saptandı. GGT açısından ise; katılımcıların %19,47'sinde 2 kattan az, %41,3'ünde 2-5 kat, %21,83'ünde 5-10 kat ve %17,4'ünde de 10 kattan fazla artış gözlemlendi.

Tablo 6. Katılımcıların KCFT Artış Sınıflamaları

		N (%)
AST Artış Sınıflaması	2 kattan az	130 (37,25)
	2-5 kat	91 (26,07)
	5-10 kat	36 (10,32)
	10 kattan fazla	92 (26,36)
ALT Artış Sınıflaması	2 kattan az	117 (34,11)
	2-5 kat	103 (30,03)
	5-10 kat	43 (12,54)
	10 kattan fazla	80 (23,32)
ALP Artış Sınıflaması	2 kattan az	149 (68,35)
	2-5 kat	56 (25,69)
	5-10 kat	12 (5,5)
	10 kattan fazla	1 (0,46)
GGT Artış Sınıflaması	2 kattan az	66 (19,47)
	2-5 kat	140 (41,3)
	5-10 kat	74 (21,83)
	10 kattan fazla	59 (17,4)

AST: Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **ALP:** Alkalen fosfataz, **GGT:** Gamma glutamil transferaz

10 kattan fazla AST artışı gözlenenlerin biyopsi sonrası tanı koyma oranı 2 kattan az artış izlenenlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,01$). ALT artış sıklığı 10 kattan fazla olanların biyopsi sonrası tanı konma oranı ise 2 kattan az ve 2-5 kat arasında artanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$). Katılımcıların biyopsi sonuçları ile KCFT artış sınıflamaları arasındaki ilişki tablo 7’de gösterildi.

Tablo 7. Katılımcıların Biyopsi Sonuçlarıyla KCFT Artış Sınıflamalarının Karşılaştırılması

		Sonuç		p
		Normal/nonspesifik	Tanı konmuş	
		N (%)	N (%)	
AST Artış Sınıflaması	2 kattan az	15 (11,54)	115 (88,46)	^a0,003**
	2-5 kat	5 (5,49)	86 (94,51)	
	5-10 kat	1 (2,78)	35 (97,22)	
	10 kattan fazla	0 (0)	92 (100)	
ALT Artış Sınıflaması	2 kattan az	12 (10,26)	105 (89,74)	^a0,012*
	2-5 kat	10 (9,71)	93 (90,29)	
	5-10 kat	1 (2,33)	42 (97,67)	
	10 kattan fazla	0 (0)	80 (100)	
ALP Artış Sınıflaması	2 kattan az	8 (5,37)	141 (94,63)	^b 0,888
	2-5 kat	4 (7,14)	52 (92,86)	
	5-10 kat	0 (0)	12 (100)	
	10 kattan fazla	0 (0)	1 (100)	
GGT Artış Sınıflaması	2 kattan az	3 (4,55)	63 (95,45)	^b 0,267
	2-5 kat	7 (5)	133 (95)	
	5-10 kat	7 (9,46)	67 (90,54)	
	10 kattan fazla	1 (1,69)	58 (98,31)	

Satır yüzdesi verilmiştir, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

^aPearson ki karek

^bFisher's Exact

AST: Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **ALP:** Alkalen fosfataz, **GGT:** Gamma glutamil transferaz

Başvuru tarihi ile biyopsi tarihi arası 6 aydan kısa olan hastalarda AST ve ALT artışı 10 kattan fazla olanların tanı konma oranı, 2 kattan az olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0,01$). (Tablo 8)

Tablo 8. Başvuru Tarihi ile Biyopsi Tarihi Arası 6 Aydan Kısa Olanların Biyopsi Sonuçlarıyla KCFT Artış Sınıflamalarının Karşılaştırılması

		Sonuç		p
		Normal/nonspesifik	Tanı konmuş	
		N (%)	N (%)	
AST Artış Sınıflaması	2 kattan az	10 (11,76)	75 (88,24)	^a0,004
	2-5 kat	3 (4,17)	69 (95,83)	
	5-10 kat	1 (3,45)	28 (96,55)	
	10 kattan fazla	0 (0)	84 (100)	
ALT Artış Sınıflaması	2 kattan az	8 (9,76)	74 (90,24)	^a0,029
	2-5 kat	5 (6,76)	69 (93,24)	
	5-10 kat	1 (2,78)	35 (97,22)	
	10 kattan fazla	0 (0)	70 (100)	
Alp Artış Sınıflaması	2 kattan az	5 (4,39)	109 (95,61)	^a 1,00
	2-5 kat	2 (4,26)	45 (95,74)	
	5-10 kat	0 (0)	11 (100)	
	10 kattan fazla	0 (0)	1 (100)	
GGT Artış Sınıflaması	2 kattan az	2 (4,08)	47 (95,92)	^a 0,945
	2-5 kat	5 (4,55)	105 (95,45)	
	5-10 kat	3 (5,36)	53 (94,64)	
	10 kattan fazla	1 (2,04)	48 (97,96)	

Satır yüzdesi verilmiştir.

^aFisher's Exact, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

AST: Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **ALP:** Alkalen fosfataz, **GGT:** Gamma glutamil transferaz

Başvuru tarihi ile biyopsi tarihi arası 6 ay ve daha uzun olanların biyopsi sonuçlarıyla KCFT artış sınıflamaları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 9. Başvuru ve Biyopsi Arası 6 Ay ve Daha Uzun Olanların Biyopsi Sonuçlarıyla KCFT Artış Sınıflamalarının Karşılaştırılması

		Sonuç		p
		Normal/nonspesifik	Tanı konmuş	
		N (%)	N (%)	
AST Artış Sınıflaması	2 kattan az	5 (11,11)	40 (88,89)	^a 1,00
	2-5 kat	2 (10,53)	17 (89,47)	
	5-10 kat	0 (0)	7 (100)	
	10 kattan fazla	0 (0)	7 (100)	
ALT Artış Sınıflaması	2 kattan az	4 (11,43)	31 (88,57)	^a 0,609
	2-5 kat	5 (17,24)	24 (82,76)	
	5-10 kat	0 (0)	7 (100)	
	10 kattan fazla	0 (0)	9 (100)	
Alp Artış Sınıflaması	2 kattan az	3 (8,82)	31 (91,18)	^a 0,359
	2-5 kat	2 (22,22)	7 (77,78)	
	5-10 kat	0 (0)	1 (100)	
	10 kattan fazla	0 (0)	0 (0)	
GGT Artış Sınıflaması	2 kattan az	1 (5,88)	16 (94,12)	^a 0,311
	2-5 kat	2 (6,67)	28 (93,33)	
	5-10 kat	4 (22,22)	14 (77,78)	
	10 kattan fazla	0 (0)	9 (100)	

Satır yüzdesi verilmiştir.

^aFisher's Exact

AST: Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **ALP:** Alkalen fosfataz, **GGT:** Gamma glutamil transferaz

Otoimmün hepatit ve toksik hepatitlerde AST 2 kattan az artış sıklığı hepatosteatoz, kolestatik hastalıklar ve diğer tanılardan düşükken 10 kattan fazla artış sıklığı yüksekti. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,001$). Otoimmün hepatit ve toksik hepatitlerde ALT 10 kattan fazla artış sıklığı hepatosteatoz, kolestatik hastalıklar ve diğer tanılardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$). Kolestatik hastalık tanısında ALT artışının 2 kattan az olma sıklığı otoimmün ve toksik hepatit tanılarında yüksek bulundu. Hepatosteatoz ve diğer tanı grubunda ALT artışının 2 kattan az olma sıklığı otoimmün hepatitlerden yüksekti. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). Hepatosteatoz tanısında ALT artışının 2-5 kat olma sıklığı otoimmün hepatitlerden istatistiksel anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). Hepatosteatoz tanısında GGT artışının 2 kattan az olma sıklığı otoimmün hepatit, toksik hepatit, kolestatik hastalıklar ve diğer tanılardan yüksekken 5-10 kat artış sıklığı otoimmün hepatit tanısından düşüktü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark mevcuttu. Kolestatik

hastalıklarda GGT 10 kattan fazla artış sıklığı hepatosteatoz tanısından istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$).

Katılımcıların KCFT artışlarıyla biyopsi sonuçlarına göre konan tanıların istatistiki karşılaştırması tablo 10'de gösterildi.

Tablo 10. Katılımcıların KCFT Artışlarıyla Tanılarının Karşılaştırılması

		Tanılar					p
		Otoimmün hepatit	Toksik hepatit	Hepatosteatoz	Kolestatik hastalıklar	Diğer	
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
AST Artış Sınıflaması	2 kattan az	9 (9,47)	15 (21,74)	40 (57,97)	40 (59,7)	22 (51,16)	^a<0,001**
	2-5 kat	18 (18,95)	18 (26,09)	24 (34,78)	17 (25,37)	12 (27,91)	
	5-10 kat	12 (12,63)	9 (13,04)	3 (4,35)	5 (7,46)	7 (16,28)	
	10 kattan fazla	56 (58,95)	27 (39,13)	2 (2,9)	5 (7,46)	2 (4,65)	
ALT Artış Sınıflaması	2 kattan az	9 (9,57)	17 (23,94)	34 (45,95)	36 (60)	17 (45,95)	^a<0,001**
	2-5 kat	19 (20,21)	17 (23,94)	34 (45,95)	16 (26,67)	14 (37,84)	
	5-10 kat	20 (21,28)	11 (15,49)	5 (6,76)	3 (5)	4 (10,81)	
	10 kattan fazla	46 (48,94)	26 (36,62)	1 (1,35)	5 (8,33)	2 (5,41)	
Alp Artış Sınıflaması	2 kattan az	49 (75,38)	36 (67,92)	10 (83,33)	35 (58,33)	18 (69,23)	^b 0,575
	2-5 kat	14 (21,54)	13 (24,53)	1 (8,33)	20 (33,33)	7 (26,92)	
	5-10 kat	2 (3,08)	4 (7,55)	1 (8,33)	4 (6,67)	1 (3,85)	
	10 kattan fazla	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,67)	0 (0)	
GGT Artış Sınıflaması	2 kattan az	12 (13,79)	10 (14,08)	26 (40)	10 (13,89)	7 (17,95)	^a0,001*
	2-5 kat	38 (43,68)	30 (42,25)	28 (43,08)	27 (37,5)	14 (35,9)	
	5-10 kat	25 (28,74)	15 (21,13)	6 (9,23)	16 (22,22)	11 (28,21)	
	10 kattan fazla	12 (13,79)	16 (22,54)	5 (7,69)	19 (26,39)	7 (17,95)	

Sütun yüzdesi verilmiştir, * $p<0,01$, ** $p<0,001$

^aPearson ki kare testi

^bFisher's Exact test

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gamma glutamil transferaz

Hastaların %83,98'inde karaciğer biyopsisinde görülen portal alan sayısı 6 ve üzerinde bulundu. Biyopsi sonrası tanı konma oranı %93,3 olarak belirlendi. Tanılar incelendiğinde, hastaların %20,1'inde toksik hepatit, %26,03'ünde otoimmün hepatit saptandı. Ayrıca, hastaların %24,29'unda ilk başvuru ile biyopsi yapılma arasındaki sürenin 6 ay ve üzerinde olduğu tespit edildi. Katılımcıların portal alan sayısı, biyopsi sonrasındaki aldıkları tanılar ve başvuru anından biyopsi yapılan ana kadar geçen süreleri ile ilgili veriler tablo 11'te gösterildi.

Tablo 11. Katılımcıların Klinik ve Patolojik Özellikleri

		N (%)
Portal Alan	<6	58 (16,02)
	≥6	304 (83,98)
Biyopsi sonrası tanısal durum	Normal/nonspesifik	26 (6,7)
	Tanı konmuş	362 (93,3)
Başvuru tarihi ile biyopsi tarihi arasındaki süre	<6 ay	293 (75,71)
	≥6 ay	94 (24,29)

Çalışmada katılımcıların biyopsi sonrası konulan tanılarıyla biyopside saptanan portal alan sayısı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 12)

Tablo 12. Katılımcıların Tanılarıyla Portal Alan Sayılarının Karşılaştırılması

		Tanılar					p
		Otoimmün hepatit	Toksik hepatit	Hepatosteatoz	Kolestatik hastalıklar	Diğer	
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Portal Alan	<6	14 (14,74)	10 (13,51)	17 (22,37)	8 (11,94)	8 (17,78)	^a 0,451
	≥6	81 (85,26)	64 (86,49)	59 (77,63)	59 (88,06)	37 (82,22)	

Sütun yüzdesi verilmiştir.

^aPearson ki kare testi

Katılımcıların biyopsi sonuçlarına göre tanı alanlar ve normal/nonspesifik olarak değerlendirilenler arasında portal alan sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 13. Katılımcıların Biyopsi Sonuçlarıyla Değerlendirilen Portal Alan Sayısının Karşılaştırılması

		Portal Alan		P
		Ortanca (Minimum- maksimum)	Ortalama±standart sapma	
Sonuç	Normal/nonspesifik	9 (3-29)	9,74±6,18	^a 0,066
	Tanı konmuş	11 (1-47)	11,67±6,29	

^aMann Whitney U testi

Başvuru tarihi ile biyopsi yapılma tarihi arasındaki süre 6 aydan kısa olan hastalarda otoimmün hepatit ve toksik hepatit tanısı alma oranı, 6 ay ve üzeri olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Buna karşılık, başvuru tarihi ile biyopsi yapılma tarihi arasındaki süre 6 aydan kısa olan hastalarda hepatosteatoz tanısı alma oranı ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Tablo 14. Katılımcıların Tanılarıyla Başvuru Tarihi ve Biyopsi Yapılma Tarihi Arası Geçen Sürenin Karşılaştırılması

		Başvuru Tarihi ve Biyopsi Yapılma Tarihi Arası Geçen Süre		P
		<6 ay N (%)	≥6 ay N (%)	
Tanılar	Otoimmün hepatit	85 (29,21)	15 (16,67)	^a <0,001*
	Toksik hepatit	67 (23,02)	9 (10)	
	Hepatosteatoz	47 (16,15)	32 (35,56)	
	Kolestatik hastalıklar	56 (19,24)	20 (22,22)	
	Diğer	36 (12,37)	14 (15,56)	

^aPearson ki kare

Katılımcıların laboratuvar bulguları kullanılarak noninvaziv fibrozis testlerinden APRI ve FİB-4 skorları hesaplanmıştır. APRI skoru ortalaması 3,77 ($\pm 5,96$) olarak hesaplanırken, ortanca değer 1 (aralık: 0-37) olarak tespit edilmiştir. FİB 4 skoru ortalaması ise 3,17 ($\pm 3,76$) olarak bulunmuş olup, ortanca değer 1,65 (aralık: 0,2-25,65) olarak saptanmıştır.

Tablo 15. Katılımcıların APRI ve FIB4 Skorları

	Ortanca (Minimum-maksimum)	Ortalama±standart sapma
APRI	1 (0-37)	3,77±5,96
FIB4	1,65 (0,2-25,65)	3,17±3,76

APRI: Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index, **FIB-4** (Fibrosis-4 Score):

Biyopsi sonucunda etiyolojik bir tanı konan hastaların APRI ve FIB4 skorları, biyopsisi normal ya da nonspesifik olarak değerlendirilen hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$).

Tablo 16. Katılımcıların Biyopsi Sonuçlarıyla APRI ve FIB4 Skorlarının Karşılaştırılması

		Sonuç		
		Ortanca (Minimum-maksimum)	Ortalama±standart sapma	p
APRI	Normal/nonspesifik	1 (0-3)	0,69±0,61	^a <0,001*
	Tanı konmuş	1 (0-37)	3,99±6,12	
FIB4	Normal/nonspesifik	0,87 (0,21-3,19)	1,02±0,76	^a <0,001*
	Tanı konmuş	1,73 (0,2-25,65)	3,31±3,84	

APRI: Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index, **FIB-4** (Fibrosis-4 Score):

Katılımcıların aldıkları tanıya göre APRI skorları incelendiğinde en yüksek skor ortalaması otoimmün hepatit tanısı alanlar olurken, skor ortalamasına göre sırayla toksik hepatit, hepatosteatoz, kolestatik hastalıklar ve diğer tanısı alanlar takip etti($p<0,001$).

Tablo 17. Katılımcıların Tanılarıyla APRI Skorlarının Karşılaştırılması

		APRI		p
		Ortanca (Minimum-maksimum)	Ortalama±standart sapma	
Tanılar	Otoimmün hepatit	4 (0-37)	7,45±7,58	^a <0,001*
	Toksik hepatit	2 (0-31)	5,84±7,46	
	Hepatosteatoz	1 (0-4)	0,96±0,71	
	Kolestatik hastalıklar	1 (0-24)	1,47±2,97	
	Diğer	1 (0-14)	1,63±2,12	

^aKruskal Wallis testi, * $p<0,001$

Katılımcıların aldıkları tanıya göre FİB4 skorları incelendiğinde en yüksek skor ortalaması otoimmün hepatit tanısı alanlar olurken, skor ortalamasına göre sırayla toksik hepatit, hepatosteatoz, kolestatik hastalıklar ve diğer tanısı alanlar takip etti($p<0,001$).

Tablo 18. Katılımcıların Tanılarıyla FIB4 Skorlarının Karşılaştırılması

		FIB4		p
		Ortanca (Minimum- maksimum)	Ortalama±standart sapma	
Tanılar	Otoimmün hepatit	3,66 (0,62-25,65)	5,4±4,9	^a <0,001*
	Toksik hepatit	2,18 (0,2-20,37)	3,8±4,08	
	Hepatosteatoz	1,02 (0,2-8,66)	1,47±1,39	
	Kolestatik hastalıklar	1,34 (0,38-9,04)	1,88±1,75	
	Diğer	1,52 (0,21-20,26)	2,68±3,3	

^aKruskal Wallis testi, * $p<0,001$

APRI: Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index, **FIB-4** (Fibrosis-4 Score):

APRI sınıflamasına göre, hastaların %20,57'sinde düşük fibrozis olasılığı, %27,25'inde orta fibrozis olasılığı, %15,68'inde ileri fibrozis olasılığı ve %36,5'inde siroz olasılığı saptandı. FIB4 sınıflamasına göre ise, hastaların %45,24'ünde düşük fibrozis riski, %25,19'unda orta fibrozis riski ve %29,56'sında yüksek fibrozis riski tespit edildi. Katılımcıların APRI ve FİB-4 Sınıflamalarına göre risk grupları ve yüzdeleri Tablo 19'de gösterildi.

Tablo 19. Katılımcıların APRI ve FIB4 Sınıflamaları

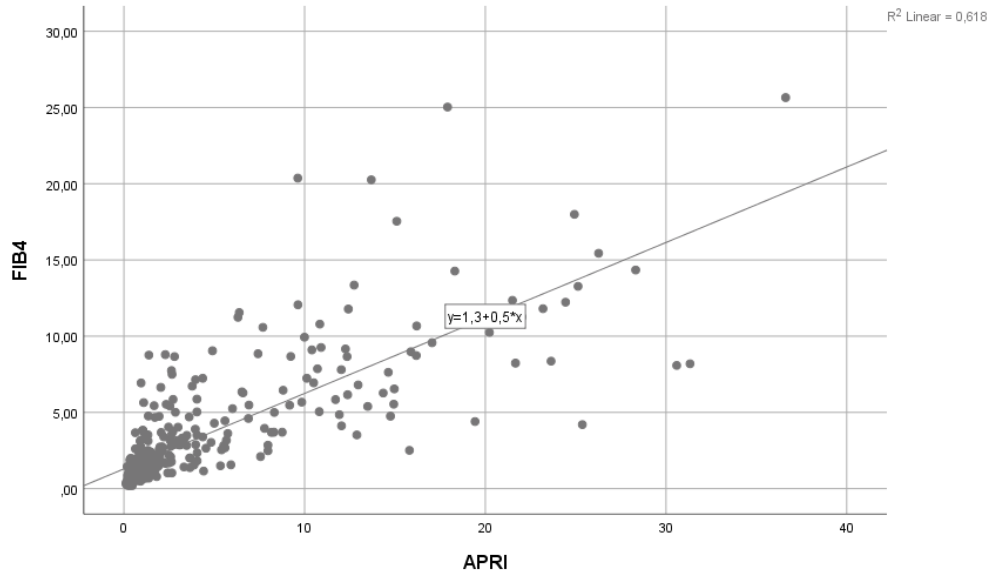
		N (%)
APRI Sınıfı	Düşük fibrozis olasılığı	80 (20,57)
	Orta fibrozis olasılığı	106 (27,25)
	İleri fibrozis olasılığı	61 (15,68)
	Siroz olasılığı	142 (36,5)
FIB4 Risk	Düşük fibröz riski	176 (45,24)
	Orta fibröz riski	98 (25,19)
	Yüksek fibröz riski	115 (29,56)

APRI: Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index, **FIB-4** (Fibrosis-4 Score):

Katılımcıların APRI ve FIB4 skorları arasındaki ilişki incelendiğinde, APRI VE FİB-4 skorları arasında pozitif yönlü ve mükemmel yakın düzeyde bir korelasyon saptandı ($p<0,001$) (Şekil 5).

Tablo 20. Katılımcıların APRI ve FIB4 Skorları Arasındaki İlişki

			FIB4
Spearman's rho	APRI	r	0,835
		p	<0,001
		N	388



Şekil 5. Katılımcıların APRI ve FIB4 Skorlarının İlişkisi

USG sonuçlarına göre katılımcıların %40,17'sinde yağlanma ve %6,36'sında nodüler lezyon saptanırken, %53,47'sinde ise herhangi bir patoloji saptanmadı ve normal olarak değerlendirildi. BT sonuçlarında ise; %12,35 oranında yağlanma ve %12,35 oranında nodüler lezyon saptanırken, %75,31 oranındaki katılımcıda patoloji saptanmadı. MR görüntülemeleri değerlendirildiğinde; katılımcıların %18,94'ünde yağlanma ve %10,13'ünde nodüler lezyon izlenirken, %70,93'ünde herhangi bir patoloji saptanmadığı görüldü. Katılımcıların görüntüleme tetkiklerine göre tanısal dağılımları Tablo 21'te gösterildi.

Tablo 21. Katılımcıların Görüntüleme Sonuçları

	Yağlanma	Nodüler lezyon	Normal
	N (%)	N (%)	N (%)
USG sonuç	139 (40,17)	22 (6,36)	185 (53,47)
BT sonuç	20 (12,35)	20 (12,35)	122 (75,31)
MR sonuç	43 (18,94)	23 (10,13)	161 (70,93)

Satır yüzdesi verilmiştir.

USG: ultrasonografi, **BT:** bilgisayarlı tomografi, **MR:** manyetik rezonans

Çalışmada biyopsi ve görüntüleme yöntemlerinin steatoz saptama durumları açısından uyumları değerlendirildi. Biyopsi ile USG arasında orta altı düzeyde, BT ile arasında kötü düzeyde, MR ile arasında orta düzeyde uyum olduğu belirlendi.

Tablo 22. Biyopsi ve Görüntüleme Yöntemlerinde Steatoz Saptanma Durumunun Uyum

		Biyopside Steatoz		Total	p/Kappa
		Yok	Var		
USG 'de Steatoz	Yok	228	21	249	<0,001/0,368
	Var	81	58	139	
BT'de Steatoz	Yok	302	66	368	<0,001/0,197
	Var	7	13	20	
MR' da Steatoz	Yok	297	48	345	<0,001/0,426
	Var	12	31	43	
Total		309	79	388	

Kappa testi

USG: ultrasonografi, **BT:** bilgisayarlı tomografi, **MR:** manyetik rezonans

Katılımcılar biyopsi sonrası aldıkları tanılarına göre verilen tedaviler açısından değerlendirildiğinde; %56,1'inin UDKA tedavisi aldığı görüldü. Diğer katılımcılara ise sırasıyla; steroid (%44,9), steroid dışı immünsupresif ajan (azotiyopürin ve mikofenolik asit) (%39), yalnızca diyet (%5,4) ve nakil (%4,9) uygulandığı görüldü. Belirtilen tedaviler dışında kalan ve 'Diğer' olarak tanımlanan tedavilerin verildiği katılımcı oranı ise %7,3 olarak saptandı. Katılımcılara uygulanan tedavi çeşitleri ve oranları Tablo 23'de gösterildi.

Tablo 23. Katılımcılara Uygulanan Tedaviler

		N (%)
Tedavi ^a	UDKA	115 (56,1)
	Steroid	92 (44,9)
	Steroid dışı immünsüpresif tedavi	80 (39,0)
	Diyet	11 (5,4)
	Nakil	10 (4,9)
	Diğer	15 (7,3)
Total		323 (157,6)

Sütun yüzdesi verilmiştir

^aBirden fazla seçenek işaretlenebilmiştir

UDKA: ursodeoksikolik asit

5. TARTIŞMA

Karaciğer biyopsisi ,karaciğer hastalıklarının tanı, evreleme, prognoz tahmini ve tedavi kararlarının verilmesinde kullanılan invaziv bir yöntemdir (73). Yapılan çalışmalarda biyopsinin tanıyı %8-14, tedaviyi %12-18 ve hastalık takibini ise %36 oranında değiştirdiği gösterilmiştir (74,75). Amerikan Karaciğer hastalıkları çalışma grubu yayınladığı kılavuzda karaciğer biyopsisi endikasyonlarını şöyle sıralamıştır: multiple parankimal karaciğer hastalıkları (NAFLD, NASH, viral hepatitler, otoimmün hepatitler, metabolik karaciğer hastalıkları), etiyolojisi bilinmeyen karaciğer enzim değer yükseklikleri, parankimal karaciğer hastalığının evreleme ile prognozu hakkında bilgi sahibi olma ile, histolojik analiz üzerine tedavi planı/düzenleme şeklinde belirlemiştir. Çalışmamızda karaciğer biyopsisinin klinik ve laboratuvar değerlendirmelerle ulaşılamayan spesifik tanılara ulaşmaktaki etkinliği ve biyopsi sonuçlarının tedavi planlamasına olan etkisi incelenmiştir.

2014-2018 yılları arasında Khalifa ve arkadaşları tarafından açıklanamayan anormal karaciğer testlerini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, 383 hastanın karaciğer biyopsisi incelenmiştir. Çalışmada, hastaların %53'ünün kadın olduğu ve yaş ortalamasının 51 /yıl olarak tespit edildiği bildirilmiştir (76). Danış ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, 1783 hastanın yaş ortalaması $48,7 \pm 14,4$ /yıl ve ortalama yaşı 50 /yıl olarak raporlanmış; kadın oranı %55,9, erkek oranı ise %44,1 olarak belirlenmiştir (77). Gençdal ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılan çalışmada ise 155 hastanın yaş ortalamasının $38 \pm 13,3$ /yıl olduğu, erkeklerin %67,7, kadınların ise %32,3 oranında olduğu ifade edilmiştir (78).

Bizim 388 hasta üzerinde gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda ise katılımcıların %59,64'ü kadın olup, yaş ortalaması $48,26$ /yıl olarak saptanmıştır.

Yaş ve cinsiyet dağılımları açısından bakıldığında, çalışmamızın sonuçları literatürdeki diğer çalışmalarla genel olarak uyumludur. Kadın katılımcıların çoğunlukta olduğu ve yaş ortalamalarının benzer olduğu gözlenmiştir. Ancak, farklı çalışmalarda cinsiyet dağılımında belirgin değişiklikler olduğu dikkat çekmektedir. Örneğin, Gençdal ve arkadaşlarının çalışmasında erkeklerin daha yüksek oranlarda yer alması, karaciğer biyopsisi endikasyonlarının farklılığına, çalışmanın yapıldığı coğrafi

bölgeye ya da hasta popülasyonuna ve dolayısıyla klinik özellik farklılıklarına da bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda karaciğer biyopsi sonuçları, otoimmün hepatit, toksik hepatit, kolestatik hastalıklar, hepatosteatoz ve diğer olarak beş ana grup altında sınıflandırılmıştır. Literatürde yer alan bir çalışmada, biyopsi sonuçlarına göre hepatosteatoz tanısının %17 ile en sık görülen grup olduğu, bunu %10 ile otoimmün hepatitin izlediği bildirilmiştir (76). İsviçre’de yapılan ve 365 hastanın incelendiği başka bir çalışmada da en sık teşhis edilen grup %18 ile hepatosteatoz olmuştur (75).

Çalışmamızda ise %26,25 ile otoimmün hepatit birinci sırada yer alırken, ikinci sırada %20,73 oranıyla hepatosteatoz bulunmaktadır. Literatürde, anormal karaciğer fonksiyon testi etiyolojisine yönelik yapılan karaciğer biyopsilerinde en sık görülen grubun hepatosteatoz olduğu belirtilmesine karşın, çalışmamızda otoimmün hepatitin ilk sırada yer alması dikkat çekicidir. Bu durum, otoimmün hepatit etyopatogenezinde viral veya bakteriyel enfeksiyonların tetikleyici rol oynayabileceğini gösteren önceki bulgularla uyumlu olabilir. Nitekim, COVID-19 pandemisi sonrası otoimmün hepatit vakalarının arttığına dair bildirimler yapılmıştır (79,80).

COVID-19 enfeksiyonunun ve bu virüse karşı geliştirilen aşılamanın otoimmün hastalıklar üzerindeki etkilerini daha iyi anlayabilmek için zamana ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda otoimmün hepatit oranının yüksek bulunması, pandemi sonrası döneme özgü bir durum olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda, enzim yüksekliği olan ve etiyolojisi belirlenemediği için karaciğer biyopsisi yapılan hastaların laboratuvar verileri incelenmiş ve ortalama değerleri hesaplanmıştır. Glukoz ortalaması 100,76 mg/dL olarak saptanmış olup, bu değer karaciğer hastalığı olan bireylerde sıklıkla görülen hafif hiperglisemi ile uyumludur. Özellikle hepatosteatoz gibi durumlarda insülin direnci ve diyabet gelişimi riski artmakta, bu da glukoz seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır. Literatürde de karaciğer hastalığı olan bireylerde glukoz seviyelerinin normalin üst sınırında veya hafifçe üzerinde olduğu ifade edilmiştir (81).

Çalışmamızda üre ve kreatinin ortalama değerleri sırasıyla 28,05 mg/dL ve 0,76 mg/dL olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular, karaciğer hastalığı olan bireylerde böbrek fonksiyonlarının genellikle korunduğunu göstermektedir. Ancak, ileri evre

karaciğer hastalıklarında, özellikle hepatorenal sendrom gibi komplikasyonların ortaya çıkması durumunda bu değerlerin artabileceği bilinmektedir. Çalışmamızda, karaciğer biyopsisi yapılan hastaların ürik asit ortalaması 306,69 µmol/L olarak bulunmuş ve bu değer hiperürisemi sınırlarının üzerinde seyretmiştir. Bu durum, karaciğer hastalığı olan bireylerde ürik asit metabolizmasında bozulmayı işaret etmektedir. Literatürde, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ile hiperürisemi arasında güçlü bir ilişki olduğu vurgulanmaktadır. Araştırmalara göre hiperürisemi, NAFLD'nin hem bir nedeni hem de sonucu olabilmekte ve bu iki durum arasındaki metabolik bozukluklar karşılıklı bir etkileşim yaratmaktadır (82). Çalışma grubumuzda hepatosteatoz tanılı hastaların bulunması, bu bulguların literatür ile uyumlu olmasını sağlamaktadır.

Khalifa ve arkadaşlarının çalışmasında, biyopsi yapılan hastaların ortalama AST, ALT, ALP, GGT ve total bilirubin değerleri sırasıyla 237 IU/L, 253 IU/L, 200 IU/L, 190 IU/L ve 3,9 mg/dL olarak bildirilmiştir (76). Çalışmamızda ise bu değerler sırasıyla 273 IU/L, 323 IU/L, 218 IU/L, 211 IU/L ve 4,24 mg/dL olarak tespit edilmiştir. Her iki çalışmada da enzim ve total bilirubin seviyelerinin hepatoselüler hasarı yansıttığı ve benzer yükseklikler gösterdiği görülmektedir. Ancak, çalışmamızda enzim seviyelerinin biraz daha yüksek bulunması, hasta popülasyonumuzun özelliklerinden ya da hastalıkların daha ileri bir evresinde bulunmasından kaynaklanabilir.

Khalifa ve arkadaşlarının çalışmasında bildirilen ortalama değerlerle çalışmamızda elde edilen sonuçlar arasındaki bu paralellik, karaciğer biyopsisi yapılan hastaların genel laboratuvar profillerinin evrensel özellikler taşıdığını göstermektedir. Çalışmamızın bulguları, literatürde bildirilen verilerle uyumlu olup, karaciğer hastalıklarının laboratuvar parametreleri üzerindeki etkilerini bir kez daha doğrulamaktadır. Bununla birlikte, hasta popülasyonunun özellikleri ve hastalığın evresi gibi faktörlerin laboratuvar sonuçlarındaki farklılıklarda etkili olduğu unutulmamalıdır.

Hepatosteatozu olan hastalarda, AST ve ALT düzeylerinin diğer gruplara göre daha düşük, ancak lipid profili değerlerinin belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, metabolik sendrom ile ilişkili patofizyolojik mekanizmaların bir yansımasıdır. Literatürde, steatohepatitli hastalarda hipertrigliseridemi ve

hiperinsülineminin yaygın olduğu, bu durumun karaciğer yağlanması artırarak steatohepatite yol açtığı belirtilmiştir (83). Çalışmamızda da bu gruptaki hastalarda ürik asit düzeylerinin diğer gruplara oranla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Çin'de yapılan bir araştırmada, serum ürik asit/kreatinin oranının metabolik sendrom ve bileşenleriyle ilişkili olduğu ve bu oranın metabolik sağlığın bir göstergesi olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir (84). Benzer şekilde, başka bir çalışmada da yüksek serum ürik asit/kreatinin oranının metabolik disfonksiyonla ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) riskini artırdığı ve metabolik bozuklukların bir göstergesi olabileceği vurgulanmıştır (85). Bu veriler, hepatosteatoz hastalarında böbrek fonksiyon bozukluklarının ve hiperüriseminin metabolik sendrom bileşenleriyle ilişkili olduğunu ve bulgularımızın literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, hepatosteatoz tanısı alan hastalarda hemoglobin seviyelerinin diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu artış, metabolik sendromun bir yansıması olabilir. Literatürde, hiperinsülinemi ve insülin direncinin eritropoezi artırarak hemoglobin seviyelerini yükseltebileceği bildirilmiştir (86). Ayrıca, Lonardo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hepatosteatozlu hastalarda inflamasyonun ve oksidatif stresin artmasının hemoglobin düzeylerini etkileyebilecek sistemik değişikliklere yol açabileceği ifade edilmiştir (87). Çin'de yapılan başka bir çalışmada ise NAFLD'nin hemoglobin seviyeleri ile pozitif bir ilişki gösterdiği ve hemoglobin düzeylerindeki artışın karaciğer hastalığının ciddiyetiyle bağlantılı olabileceği belirtilmiştir (88).

NAFLD'de hemoglobin artışının olası mekanizmalarından biri de kronik hipoksiye sekonder eritropoez artışı olabilir. Kronik hipoksi, adipositler ve hepatositlerde oksijen talebini artırarak dokularda hipoksi sinyal yollarını aktive edebilir ve bu durum eritropoietin üretimini artırarak hemoglobin seviyelerini yükseltebilir (89). Öte yandan, literatürde steatohepatit hastalarında anemi prevalansını inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Frith ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, özellikle NASH ile ilişkili fibrozis ilerlediği durumlarda aneminin yaygın olduğu bildirilmiştir (90). Bu durum, hemoglobin artışının hastalığın erken evresi ile metabolik sendrom arasındaki ilişkisinin tartışılmasını gerektirmektedir.

Çalışmamızda hepatosteatoz tanısı alan hastalarda hemogloblin yüksekliği, NAFLD'nin metabolik sendrom bileşenleriyle ilişkili olduğuna dair literatürdeki bulgularla uyumlu bulunmuştur. Ancak bu artışın klinik önemi, hastalığın evresiyle ilişkisi ve altta yatan mekanizmalar daha ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Hemogloblin düzeylerinin NAFLD yönetiminde potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilme olasılığı, gelecekteki araştırmalar açısından önemli olabilir.

Çalışmamızda otoimmün hepatit tanısı alan hastaların laboratuvar değerleri incelenmiş ve AST, ALT, GGT, total bilirubin ve LDH gibi karaciğer hasar göstergelerinin seviyelerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, otoimmün hepatitin öncelikli olarak hepatoselüler hasara yol açtığını ve karaciğer parankim hasarının şiddetli olduğunu göstermektedir. Literatürde, otoimmün hepatitli hastalarda bu enzimlerin yükselmesinin immün aracılı inflamasyonun bir sonucu olduğu ifade edilmektedir (91).

Otoimmün hepatit grubumuzda, total bilirubin ortalaması 5,44 mg/dL olarak hesaplanmıştır. Bu durum, intrahepatik safra akışının etkilenmesi ve ilerlemiş karaciğer hastalığı ile ilişkilendirilebilir. Literatürde, otoimmün hepatitli hastalarda bilirubin yüksekliğinin genellikle hastalığın ileri evrelerinde görüldüğü ve kötü prognozun bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (92). Çalışmamızda ayrıca otoimmün hepatitli hastalarda total protein ve albümin seviyelerinin diğer gruplara göre düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, karaciğerin protein sentez kapasitesindeki bozulmayı yansıtmaktadır. Bunun yanında, PT ve INR değerlerinin yüksek bulunması, koagülasyon faktörlerinin sentezindeki azalmaya işaret etmektedir. Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin (EASL) otoimmün hepatit kılavuzunda da bu parametrelerin düşüklüğünün hastalığın ciddiyetiyle ilişkili olduğu vurgulanmıştır (93).

Çalışmamızda toksik hepatit grubunun laboratuvar bulguları incelendiğinde, karaciğer fonksiyon testlerinin yanı sıra total bilirubin seviyelerinin diğer tanı gruplarına kıyasla belirgin derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, toksik hepatitin karaciğerde hem hepatosellüler hasara hem de kolestaza neden olduğunu göstermektedir. Ayrıca, total protein ve albümin düzeylerinin ortalama değerlerinin diğer gruplara göre düşük olması, toksik hepatit grubunda karaciğerin protein sentez kapasitesinin daha fazla etkilendiğini ortaya koymaktadır.

Kolestatik hastalık grubunda ise ALP ve GGT düzeylerindeki belirgin artış, bu hastalıkların safra akışı üzerindeki etkisini yansıtmaktadır. Diğer tanı gruplarında ise hepatosellüler hasarın ön planda olduğu görülmüştür. Literatürde ALP ve GGT'nin, safra yollarındaki hasarı yansıtan özgül biyokimyasal parametreler olduğu bildirilmektedir (94). Çalışmamızda, kolestatik hastalık grubunda TSH seviyelerinin diğer gruplara kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Kolestaz sırasında karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın, tiroid hormonlarının metabolizmasını ve dolaşımdaki seviyelerini etkileyebileceği düşünülmektedir. Ancak, bu mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi için daha kapsamlı ve spesifik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, hastalar AST, ALT, ALP ve GGT değerlerindeki artış düzeylerine göre dört farklı sınıfa ayrılmıştır: üst sınırın 2 katından az artış gösterenler, 2-5 katı arasında artış gösterenler, 5-10 katı arasında artış gösterenler ve üst sınırın 10 katından fazla artış gösterenler. Ayrıca, biyopsi sonuçları spesifik bir tanı konmuş olanlar ve normal/nonspesifik bulgular gösterenler şeklinde iki gruba ayrılmış ve KCFT artış oranları ile biyopsinin tanı koymadaki etkinliği istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, AST ve ALT düzeylerindeki artış oranlarının biyopsi sonuçlarıyla anlamlı bir ilişki gösterdiği saptanmıştır. Özellikle AST ve ALT artışının üst sınırın 10 katından fazla olduğu durumlarda, tüm hastalara spesifik bir tanı konulabilmiştir. Bu bulgu, ciddi hepatosellüler hasar durumlarında biyopsinin spesifik bir tanıya ulaşma ihtimalinin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Farooq ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışmada da benzer şekilde, ALT seviyelerinin üst sınırın 5 katından fazla yüksek olduğu hastaların biyopsi sonuçlarının %90'ında spesifik bir tanıya ulaşıldığı, ALT artışı olmayan hastalarda ise bu oranın anlamlı şekilde düştüğü rapor edilmiştir (95).

Bunun aksine, ALP ve GGT gibi kolestatik enzimlerin artış oranlarının biyopsi sonrası tanı koymadaki etkisi çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum, kolestatik enzimlerin nonspesifik artışlarının karaciğer dışı faktörlere de bağlı olabilmesi ve spesifik histopatolojik tanılarla doğrudan ilişkilendirilememesi ile açıklanabilir. Bu bulgu, kolestatik enzimlerin karaciğer biyopsisi ile spesifik tanıya ulaşmadaki değerinin sınırlı olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, biyopsi yapılan hastalarda konulan tanıların AST, ALT, ALP ve GGT artış düzeylerine göre dağılımını ayrıca inceledik. AST ve ALT değerlerindeki artış sınıflamaları incelendiğinde, yüksek düzeydeki artışların genellikle otoimmün hepatit ve toksik hepatit gibi spesifik tanımlarla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle otoimmün hepatit tanısı alan hastalarda %58,95 oranında 10 kattan fazla AST artışı saptanmış, toksik hepatit grubunda ise bu oranın %39,13 olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, şiddetli hepatoselüler hasarın otoimmün ve toksik hepatitlerde öne çıktığını göstermektedir.

Hepatosteatoz grubunda ise AST ve ALT artışlarının büyük ölçüde 2 katın altında olduğu gözlenmiştir. Bu durum, bu hasta grubunda karaciğer hasarının daha hafif seyrettiğini ve metabolik sendromla ilişkili patofizyolojik süreçlerin ön planda olduğunu düşündürmektedir. Kolestatik hastalık grubunda ise GGT seviyelerinin çok yüksek artış gösterdiği görülmüştür. Bu bulgu, GGT'nin kolestatik önemli biyokimyasal belirteçlerinden biri olduğunu bir kez daha desteklemektedir.

Sonuç olarak, karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda laboratuvar parametrelerindeki artış seviyelerinin tanı gruplarına göre farklılık göstermesi, bu biyokimyasal göstergelerin tanısal süreçteki önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda hastalar, ilk başvuru tarihi ile karaciğer biyopsisi yapılma tarihi arasındaki süreye göre iki gruba ayrılmıştır: 6 aydan kısa süre geçenler ve 6 aydan uzun süre geçenler. Her iki grup için AST, ALT, ALP ve GGT artış sınıflamaları üzerinden biyopsi sonuçları analiz edilmiş ve biyopsi sonrası tanısal durum değerlendirilmiştir.

İlk başvuru tarihi ile biyopsi yapılma tarihi arasında 6 aydan kısa süre geçen hastalarda, AST ve ALT artışının özellikle 5-10 kat veya 10 kattan fazla olduğu durumlarda biyopsi ile tanı konma oranının %100 olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, 6 aydan uzun süre geçen hastalarda da AST ve ALT artışının 5-10 kat veya daha fazla olduğu durumlarda tanı konma oranlarının %100 olduğu tespit edilmiştir. Ancak, 6 aydan uzun süre geçen grupta ALT artışının, tanısal başarı üzerindeki etkisinin özellikle daha az anlamlı farklar gösterdiği dikkat çekmiştir.

Bu bulgular, karaciğer hasarının şiddetli olduğu akut dönemde yapılan karaciğer biyopsilerinin, hasta kronik sürece ilerledikten sonra yapılan biyopsilere kıyasla tanı koyma başarısı açısından daha değerli olduğunu düşündürmektedir. Akut

dönemdeki yüksek AST ve ALT seviyelerinin, karaciğer parankim hasarını daha net bir şekilde yansıttığı ve biyopsinin spesifik bir tanıya ulaşmadaki etkinliğini artırdığı düşünülmektedir. Bu sonuçlar, biyopsi zamanlamasının tanısal süreçteki önemini ortaya koymaktadır.

Ayrıca istatistiksel analizler, otoimmün hepatit tanısı alan hastalarda başvuru ile biyopsi arasındaki sürenin anlamlı derecede kısa olduğunu göstermektedir. Literatürde, otoimmün hepatitin erken dönemde tanınması ve immünosüpresif tedaviye başlanması durumunda hastalığın ilerleyişinin durdurulabileceği, histolojik düzeyde fibrozisin gerileyebileceği ve siroza ilerlemenin önlenebileceği vurgulanmaktadır (96). Hastalığın hızlı ilerlemesi ve ciddi komplikasyonlara yol açma potansiyeli, otoimmün hepatit tanısı alan hastalarda başvuru ile biyopsi arasındaki sürenin genellikle 6 ayın altında olmasını açıklamaktadır. Bu bulgu, otoimmün hepatitli hastalarda erken tanı ve tedavinin önemini ortaya koymaktadır.

Hepatosteatoz tanısı alan hastalarda ise başvuru ile biyopsi yapılma süresinin daha uzun olduğu gözlenmiştir. Bunun olası nedeni, bu hastalıkların genellikle asemptomatik olması, sinsi bir seyir izlemesi ve yavaş ilerlemesidir. Hepatosteatoz hastalarında klinik belirtilerin geç ortaya çıkması, tanı ve müdahale sürecini uzatabilmektedir. Bu durum, erken dönemde belirti göstermeyen karaciğer hastalıklarının takibinde düzenli kontrol ve laboratuvar incelemelerinin önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamız, karaciğer hastalıklarında tanı zamanlamasının hastalığın doğası ve seyri ile de ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Otoimmün hepatit gibi hızlı ilerleyen durumlarda erken biyopsi ve tedavi kritik önem taşırken, hepatosteatoz gibi yavaş seyreden hastalıklarda düzenli takipler daha büyük bir öneme sahiptir.

Çalışmamızda, karaciğer biyopsisi yapılan hastaların %93,3 oranında tanı aldığı belirlenmiştir. Bravo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, biyopsinin etyolojisi açıklanamayan karaciğer hastalıklarında kesin tanı sağlama oranının %80'in üzerinde olduğu rapor edilmiştir (97). Kronik olarak yüksek karaciğer fonksiyon testleri olan 100 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise biyopsi, hastaların %74'ünde klinik tanıya ulaşılmasını sağlamıştır (98). Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği tarafından referans gösterilen bir çalışmada ise kronik olarak yüksek karaciğer testlerine sahip 354 hasta incelenmiş ve karaciğer biyopsisi %94

oranında klinik tanı sağlamış, %6'sında ise normal bulgular tespit edilmiştir (99). Hasta sayılarının yakın olduğu bu çalışma ile çalışmamız, tanı konma oranı açısından büyük ölçüde uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda biyopsi sonrası hastaların %1,79'unda normal bulgular saptanmıştır. Normal bulgular dışındaki spesifik bir tanı konulmayan biyopsilerde ise nonspesifik bulgular izlenmiş ve bu durum klinik tanıya ulaşmada bir katkı sağlamamıştır. 2017 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ve iki farklı kurumdan toplanan, anormal karaciğer fonksiyon testleri sebebiyle yapılan 97 histolojik olarak neredeyse normal karaciğer biyopsisi örneğinin incelendiği bir çalışmada, medyan takip süresi (4,3 yıl) sonunda hastaların %72'sinde tanı konulabildiği rapor edilmiştir (100).

Bu bulgular ışığında, çalışmamızda patoloji sonucu normal olarak sonuçlanan hastalar, nonspesifik bulgular gösteren biyopsi sonuçları ile birlikte ele alınmıştır. Ancak, normal ve nonspesifik bulguların biyopsi sonrası klinik değerlendirme sürecine dahil edilmesi gerektiği, bu hastaların uzun süreli izleniminin tanısal kesinlik açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Histopatolojik incelemelerde portal alan sayısı, karaciğer dokusundaki inflamasyon ve fibrozis derecesini yansıtan önemli bir parametre olarak değerlendirilmektedir. Ancak, portal alan sayısının farklı tanı grupları ve biyopsi sonuçları açısından belirleyici bir rol oynayıp oynamadığı, klinik uygulamalarda tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada, karaciğer biyopsisi ile değerlendirilen portal alan sayısının hem biyopsi sonrası konulan tanılarla hem de biyopsi sonuçlarının normal/nonspesifik veya tanı konmuş olarak sınıflandırılmasıyla olan ilişkisi incelenmiştir.

Elde edilen bulgular, biyopsi sonrası konulan tanılar ile biyopside saptanan portal alan sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını göstermiştir. Bu sonuç, portal alan sayısının tanı koymada doğrudan belirleyici bir parametre olmadığını, ancak karaciğer dokusundaki inflamasyon ve fibrozis gibi histolojik süreçlerin değerlendirilmesinde destekleyici bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bedossa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da portal alan değerlendirmesinin histolojik sınıflandırmalarda önemli bir parametre olduğu, ancak

farklı tanı grupları arasında belirgin bir fark yaratmadığı ifade edilmiştir (101). Çalışmamızdaki bulgular bu yaklaşımı destekler niteliktedir.

Karaciğer biyopsisi, invaziv bir yöntem olması ve çeşitli komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle belirli sınırlamalara sahip bir tanı aracıdır. Bununla birlikte, bazı karaciğer hastalıklarının karaciğeri homojen bir şekilde etkilememesi, örnekleme hatalarına neden olabilir. Ayrıca, biyopsi sırasında alınan örneğin karaciğer dokusunun sadece çok küçük bir bölümünü (yaklaşık 1/50.000'i) temsil etmesi ve patoloji uzmanları arasında değerlendirme farklılıklarının yaşanabilmesi yöntemin dezavantajları arasında yer almaktadır. Bu nedenlerle invaziv olmayan testler ve görüntüleme teknikleri, karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde giderek daha fazla tercih edilmektedir (84). Çalışmamızda da biyopsi yapılan hastaların FİB-4 ve APRI skorları hesaplanarak patoloji sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Elde edilen bulgular, biyopsi sonucunda tanı konulan hastaların APRI ve FİB-4 skorlarının, biyopsisi normal veya nonspesifik sonuçlanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu göstermiştir. APRI ve FİB-4 skorlarının yüksek olduğu hasta gruplarında biyopsinin tanı koyma gücünün artmış olması, literatürde non-invaziv karaciğer fibrozisini öngören biyokimyasal parametreler açısından yapılan araştırmalarla uyumlu bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada otoimmün hepatit, primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit veya toksik karaciğer hastalığı tanısı alan 648 hasta üzerinde APRI ve FİB-4 skorlarının incelendiği ve toksik hepatit grubunda bu skorların daha yüksek bulunduğu rapor edilmiştir (102). Ancak, bizim çalışmamızda FİB-4 ve APRI skorları otoimmün hepatit tanısı alan hastalarda tüm diğer tanı gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Bu açıdan iki çalışma farklılık göstermektedir.

Ancak, çalışmamızda APRI ve FİB-4 skorlarının yüksek olduğu hastalarda biyopsinin tanısız değerinin arttığının saptanmış olması, non-invaziv biyokimyasal parametrelerin karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde etkin bir rol oynayabileceğini ve biyopsi ile birlikte kullanıldığında tanısız sürece önemli katkılar sağlayabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, farklı çalışmalar arasında ortaya çıkan tutarsızlıklar, hasta gruplarındaki farklılıklar ve hastalığın doğal seyri ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda karaciğer biyopsisi yapılan hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve patoloji raporlarının ve yanı sıra görüntüleme tetkikleri de retrospektif olarak incelenmiştir. Bu aşamada BT, MR ve USG görüntüleme sonuçları değerlendirilmiştir. Görüntüleme sonuçları, yağlanma görülen, nodüler patern görülen ve normal olarak üç ayrı gruba ayrılmıştır.

USG sonuçlarına göre katılımcıların %40,17'sinde yağlanma, %6,36'sında nodüler patern saptanmış, %53,47'sinde ise normal görüntü bulunmuştur. BT sonuçlarında %12,35 yağlanma, %12,35 nodüler patern ve %75,31 normal sonuç tespit edilmiştir. MR görüntüleme sonuçlarında ise %18,94 yağlanma, %10,13 nodüler patern ve %70,93 normal sonuç görülmüştür.

Elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda, biyopsi ve görüntüleme yöntemlerinin karaciğer yağlanmasını (steatoz) saptama durumları arasındaki uyum istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda biyopsi ile USG arasında orta düzeyin altında, BT ile kötü düzeyde, MR ile orta düzeyde uyum olduğu belirlenmiştir. MR görüntülemenin iyonizan radyasyon içermemesi ve karaciğerdeki yağ miktarını hassas bir şekilde ölçebilmesi, karaciğer yağlanmasının tanı ve izlenmesinde önemli avantajlar sağladığını göstermektedir. 2016 yılında Sivas'ta 112 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada da MR görüntülemenin hepatosteatoz tanısında BT'ye kıyasla daha üstün bir yöntem olduğu bildirilmiştir (103).

USG sonuçlarının, steatoz tespit oranında diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha yüksek olmasına rağmen, biyopsi ile olan uyumunun istatistiksel olarak orta düzeyin altında kalması, klinik pratik açısından dikkat çekicidir. Bu durum, USG'nin kolay ulaşılabilirliği ve düşük maliyeti gibi avantajlarına rağmen, karaciğer yağlanmasının kesin tanısında özellikle subjektif bir değerlendirme de olmasından ötürü sınırlamaları olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız MR görüntülemenin steatoz tanısı ve izlenmesinde daha güvenilir bir yöntem olduğunu, USG ve BT'nin ise biyopsi ile karşılaştırıldığında tanısal doğruluklarının sınırlı kalabileceğini göstermiştir.

KISITLILIKLAR

Çalışmamızın retrospektif doğası, verilerin geriye dönük olarak toplanması nedeniyle bazı eksiklikler ve sınırlamalar barındırmaktadır. Retrospektif veri toplama

yöntemi, hasta kayıtlarının eksik veya standart olmayan şekilde tutulmasından kaynaklanabilecek bilgi kayıplarını beraberinde getirebilmekte ve sonuçların doğruluğunu sınırlayabilmektedir.

Çalışmamızın yalnızca tek bir merkezde gerçekleştirilmiş olması, elde edilen bulguların genellenebilirliğini sınırlayan bir diğer önemli faktördür. Farklı bölgelerdeki hasta gruplarını veya çok merkezli bir hasta popülasyonunu içermemesi, sonuçların evrensel doğruluğunu ve geçerliliğini etkileyebilir.

Biyopsi sonuçlarının yorumlanmasında patologlar arası değerlendirme farklılıkları ve biyopsi materyalinin yetersizliği gibi teknik zorluklar, çalışmamızın bir diğer önemli sınırlamasıdır. Karaciğer biyopsisi gibi invaziv yöntemlerde, örnekleme sırasında alınan doku miktarının yetersiz olması veya patolojik değerlendirme süreçlerindeki bireysel farklılıklar, tanısal doğruluk üzerinde etkili olabilmektedir. Bu durum, biyopsi sonuçlarının tanıya katkısının tam olarak değerlendirilmesini zorlaştırabilir.

Görüntüleme sonuçlarının (USG, BT ve MR) yorumlanması, değerlendirmeyi yapan radyoloğun deneyimine ve uzmanlık düzeyine bağlı olarak farklılık gösterebilir. Özellikle USG gibi kişi bağımlılığı yüksek olan yöntemlerde, yağlanma veya nodüler patern gibi bulguların tespitinde kişisel deneyim önemli bir rol oynar. Bu durum, görüntüleme sonuçlarının standardizasyonunu ve farklı hasta grupları arasında karşılaştırılabilirliğini sınırlayabilir.

MR ve BT gibi daha standart protokollere sahip yöntemlerde ise cihaz kalitesi, kullanılan teknikler ve görüntüleme protokollerindeki farklılıklar nedeniyle değerlendirme tutarsızlıkları meydana gelebilir. Bu faktörler, görüntüleme bulguları ile biyopsi sonuçları arasındaki uyumun istatistiksel olarak tam anlamıyla değerlendirilememesine neden olabilir.

Ayrıca, çalışmamızda tanı ve tedavi sürecindeki yaklaşımların farklı klinisyenler arasında değişiklik göstermesi, biyopsinin tanı ve tedaviye katkısını standart bir şekilde değerlendirmenin önünde geçebilmektedir.

6. SONUÇ

Bulgularımız, karaciğer biyopsisinin özellikle tanı koymada yüksek bir başarı oranına sahip olduğunu göstermektedir (%93,3). Spesifik tanı oranlarının laboratuvar parametrelerindeki belirgin artışlarla ilişkili olduğu ve özellikle AST ve ALT artışlarının tanısallık değerinin yüksek olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, kolestatik enzimlerin artışının tanısallık sürecinde daha sınırlı bir katkı sağladığı saptanmıştır.

Hastalık grupları arasında otoimmün hepatitin yüksek oranlarda teşhis edilmesi, COVID-19 pandemisi sonrası dönemin olası etkilerini vurgulamaktadır. Sepsitostatoz gibi metabolik hastalıkların, laboratuvar ve görüntüleme parametreleri ile değerlendirilmesinde biyopsinin yanı sıra MR gibi daha hassas görüntüleme yöntemlerinin önem kazandığı görülmüştür. USG ve BT'nin karaciğer yağlanmasını belirlemede biyopsi ile uyumu sınırlı bulunmuş, MR görüntüleme daha yüksek tanısallık doğruluk sunmuştur.

Çalışmamız, karaciğer biyopsisinin hastalıkların erken tanısında ve klinik karar süreçlerinde önemli bir role sahip olduğunu bir kez daha doğrulamaktadır. Bununla birlikte, biyopsinin invaziv bir yöntem olması nedeniyle non-invaziv biyokimyasal ve görüntüleme yöntemlerinin destekleyici rolü vurgulanmıştır. Elde edilen veriler, karaciğer biyopsisinin klinik uygulamalarda dikkatli endikasyonlarla kullanımının, hem hasta güvenliğini hem de tanısallık verimliliği artıracağını göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Gordillo M, Evans T, Gouon-Evans V. Orchestrating liver development. *Development*. 2015 Jun 15;142(12):2094–108.
2. Jung J, Zheng M, Goldfarb M, Zaret KS. Initiation of Mammalian Liver Development from Endoderm by Fibroblast Growth Factors. *Science* (1979). 1999 Jun 18;284(5422):1998–2003.
3. Zorn. Liver Development. *Stembook*. 2008;
4. Kratzer W, Fritz V, Mason RA, Haenle MM, Kaechele V, Roemerstein Study Group. Factors affecting liver size: a sonographic survey of 2080 subjects. *J Ultrasound Med*. 2003 Nov;22(11):1155–61.
5. YÜCELER Z, KANTARCI M, KIZRAK Y. Karaciğer Anatomisi ve Segmentasyonu. *Türkiye Klinikleri Radiology-Special Topics*. 2013;6(2):8–13.
6. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol*. 2003 Aug;39(2):239–44.
7. Krishna M. Microscopic anatomy of the liver. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2013 Mar;2(S1):S4–7.
8. Sibulesky L. Normal liver anatomy. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2013 Mar;2(S1):S1–3.
9. Chandramouli V, Ekberg K, Schumann WC, Kalhan SC, Wahren J, Landau BR. Quantifying gluconeogenesis during fasting. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1997 Dec 1;273(6):E1209–15.
10. Bernardi M, Angeli P, Claria J, Moreau R, Gines P, Jalan R, et al. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut*. 2020 Jun;69(6):1127–38.
11. Perlmutter DH, Dinarello CA, Punsal PI, Colten HR. Cachectin/tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression. *Journal of Clinical Investigation*. 1986 Nov 1;78(5):1349–54.
12. Rui L. Energy Metabolism in the Liver. In: *Comprehensive Physiology*. Wiley; 2014. p. 177–97.
13. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji . 2009.
14. Rollas S. İlaç Metabolizması (Biyotransformasyon) 1992. Marmara Üniversitesi Yayın No: 525, Eczacılık Fakültesi Yayın No: 10, İstanbul.
15. Greger R WR. *Comprehensive Human Physiology*, Springer Publishing, New York / Heidelberg, 1996.
16. Gökhan N ÇH. Kayserilioğlu A. İnsan Fizyolojisi, Sermet Matb., Kırklareli, 1983.
17. Guyton AC HJE. *Textbook of Medical Physiology*, WB Saunders Comp., USA, 2000.
18. Ganong WF. *Review Medical Physiology*, McGraw Hill Inc, USA, 2003. .
19. Üçok K, Mollaoğlu H, Genç A, Akkaya M, Şener Ü. Biliary system physiology. *SAFRA SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ. JOURNAL OF SURGICAL ARTS/Cerrahi Sanatlar Dergisi*. 2010;3(1):1–8.
20. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012 Jun;142(7):1592–609.
21. Myers RP, Cerini R, Sayegh R, Moreau R, Degott C, Lebrec D, et al. Cardiac hepatopathy: clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations. *Hepatology*. 2003 Feb;37(2):393–400.

22. Reutemann B, Gordon FD. Evaluation of the Patient with Markedly Abnormal Liver Enzymes. *Clin Liver Dis.* 2023 Feb;27(1):1–16.
23. Rej R. Aspartate aminotransferase activity and isoenzyme proportions in human liver tissues. *Clin Chem.* 1978 Nov;24(11):1971–9.
24. Boyde TR L AL. Starch gel electrophoresis of transaminase in human tissue extracts and serum , *Biochem J.* 1961; 82:52. .
25. Marshall T, Williams J, Williams KM. Electrophoresis of serum isoenzymes and proteins following acute myocardial infarction. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1991 Sep;569(1–2):323–45.
26. Cassidy WM, Reynolds TB. Serum Lactic Dehydrogenase in the Differential Diagnosis of Acute Hepatocellular Injury. *J Clin Gastroenterol.* 1994 Sep;19(2):118–21.
27. Schmidt E, Schmidt FW. Methode und Wert der Bestimmung der Glutaminsure-Dehydrogenase-Aktivität im Serum. *Klin Wochenschr.* 1962 Sep;40(18):962–9.
28. Guder WG, Habicht A, Kleißl J, Schmidt U, Wieland OH. The Diagnostic Significance of Liver Cell Inhomogeneity: Serum Enzymes in Patients with Central Liver Necrosis and the Distribution of Glutamate Dehydrogenase in Normal Human Liver. *Clin Chem Lab Med.* 1975;13(7).
29. Fu S, Wu D, Jiang W, Li J, Long J, Jia C, et al. Molecular Biomarkers in Drug-Induced Liver Injury: Challenges and Future Perspectives. *Front Pharmacol.* 2020 Jan 30;10.
30. Church RJ, Kullak-Ublick GA, Aubrecht J, Bonkovsky HL, Chalasani N, Fontana RJ, et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort. *Hepatology.* 2019 Feb 27;69(2):760–73.
31. Ellis G, Goldberg DM, Spooner RJ, Ward M. Serum Enzyme Tests in Diseases of the Liver and Biliary Tree. *Am J Clin Pathol.* 1978 Aug 1;70(2):248–58.
32. Van Waes L, Lieber CS. Glutamate dehydrogenase: a reliable marker of liver cell necrosis in the alcoholic. *BMJ.* 1977 Dec 10;2(6101):1508–10.
33. Lowe D JS. S. StatPearls Yayıncılık, Treasure Island (FL) 2020.
34. Sussman HH. İnsan alkali fosfatazının yapısal analizi. İçinde: İnsan alkali fosfatazı, Stigbrand T, Fisher WH (Ed.), Alan R Liss, New York 1984. s.87.
35. Kaplan MM. Alkaline phosphatase. *Gastroenterology.* 1972 Mar;62(3):452–68.
36. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med.* 2000 Apr 27;342(17):1266–71.
37. Goldberg DM. 5’Nucleotidase: Recent Advances in Cell Biology, Methodology and Clinical Significance. *Digestion.* 1973;8(1):87–99.
38. Goldberg DM. Structural, Functional, and Clinical Aspects of γ -Glutamyltransferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci.* 1980 Jan 27;12(1):1–58.
39. Meister A. The gamma-glutamyl cycle. Diseases associated with specific enzyme deficiencies. *Ann Intern Med.* 1974 Aug;81(2):247–53.
40. Rosalki SB, Tarlow D, Rau D. PLASMA GAMMA-GLUTAMYL TRANSPEPTIDASE ELEVATION IN PATIENTS RECEIVING ENZYME-INDUCING DRUGS. *The Lancet.* 1971 Aug;298(7720):376–7.
41. De Grandi A, Franzini M, Rosipal Š, Rosipal R, Debreova M, Corti A, et al. Highly Elevated Plasma γ -Glutamyltransferase Elevations: A Trait Caused by γ -Glutamyltransferase 1 Transmembrane Mutations. *Hepatology.* 2020 Mar 28;71(3):1124–7.
42. Sticova E. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol.* 2013;19(38):6398.

43. Raymond GD, Galambos JT. Hepatic storage and excretion of bilirubin in man. *Am J Gastroenterol*. 1971 Feb;55(2):135–44.
44. ya Thompson HE WB. Deneysel olarak oluşturulan sarılık (hiperbilirubinemi): Atrofik artritli hastalarda hayvan deneyleri ve sarılığın fizyolojik etkisine ilişkin rapor , *Arch Stajyer Med*. 1938; 61:481. .
45. KARAVAŞ E. Kronik Karaciğer Hastalarında Görüntüleme Yöntemleri.
46. Sade R, Kantarci M. Hepatobiliyer İleri Görüntüleme. *Türk Radyoloji Seminerleri*. 2016 Feb 29;3(3):472–82.
47. Tuncel E. (2008). In *Klinik Radyoloji* (2 ed., pp. 461-537). Bursa: Nobel&Güneş Kitabevi.
48. Gurses B, Secil M. Diffüz Karaciğer Hastalıkları. *Türk Radyoloji Seminerleri*. 2016 Feb 29;3(3):349–65.
49. Kuntz E, Kuntz HD. *Hepatology Kuntz*. 2nd. Edition. Springer Medizin Verlag printed in Germany 2006. *Liver Biopsy And Laparoscopy*;7 P:142-166 .
50. Sherlock S DJ eds., *Disease of The Liver and Biliary System*, 11 th. Edition, Blackwell Publishing, Italy 2002 Chapter;3 P:37-46 .
51. Campbell MS RK. Review article: The evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:249-259 .
52. Solis Herruzo JA. Current indications of liver biopsy. *Rev. Esp Enferm Dig* 2006;98:122-139 .
53. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. *New England Journal of Medicine*. 2001 Feb 15;344(7):495–500.
54. Boberg KM, Brosstad F, Egeland T, Egge T, Schrumpf E. Is a prolonged bleeding time associated with an increased risk of hemorrhage after liver biopsy? *Thromb Haemost*. 1999 Mar;81(3):378–81.
55. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut*. 1999 Oct 1;45(Supplement 4):iv1–11.
56. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009 Mar;49(3):1017–44.
57. Riley TR. How often does ultrasound marking change the liver biopsy site? *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3320 -3322 .
58. Strassburg CP. And Manns MP. Approaches to Liver Biopsy Techniques Revisited. *Semin Liver Dis* 2006; 26:318-327.
59. Hegarty J E WR. Liver biopsy: Techniques, clinical applications, and complications. Regular review. *BMJ* 1984;288:1254 -1255.
60. Siegel CA, Silas AM, Suriawinata AA, van Leeuwen DJ. Liver biopsy 2005: when and how? *Cleve Clin J Med*. 2005 Mar 1;72(3):199–201.
61. Chau TN, Tong SW, Li TM, To HT, Lee KC, Lai JY, et al. Transjugular liver biopsy with an automated trucut-type needle: comparative study with percutaneous liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Jan;14(1):19–24.
62. Chau TN, Tong SW, Li TM, To HT, Lee KC, Lai JY, et al. Transjugular liver biopsy with an automated trucut-type needle: comparative study with percutaneous liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Jan;14(1):19–24.
63. Ponichik J, Bernstein DE, Reddy KR, Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Civantos F, et al. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc*. 1996 Jun;43(6):568–71.
64. Haydon G. Diagnostic laparoscopy by physicians: we should do it. *QJM*. 1997 Apr 1;90(4):297–304.

65. Sparchez Z. Complications after percutaneous liver biopsy in diffuse hepatopathies. *Rom J Gastroenterol*. 2005 Dec;14(4):379–84.
66. Pokorny CS, Waterland M. Short-stay, out-of-hospital, radiologically guided liver biopsy. *Medical Journal of Australia*. 2002 Jan 21;176(2):67–9.
67. Sparchez Z. Complications after percutaneous liver biopsy in diffuse hepatopathies. *Rom J Gastroenterol*. 2005 Dec;14(4):379–84.
68. Castéra L, Nègre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology*. 1999 Dec;30(6):1529–30.
69. Malnick S, Melzer E. Routine Ultrasound-Guided Liver Biopsy. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Nov;39(10):900–3.
70. VAN THIEL DH, GAVALER JS, WRIGHT H, TZAKIS A. ITS SAFETY AND COMPLICATIONS AS SEEN AT A LIVER TRANSPLANT CENTER. *Transplantation*. 1993 May;55(5):1087–9.
71. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G, Battocchia A, Bernardi M, et al. Complications following percutaneous liver biopsy. *J Hepatol*. 1986 Jan;2(2):165–73.
72. El-Zayadi AR, Badran HM, Saied A, Shawky S, Attia MED, Zalata K. Evaluation of liver biopsy in Egyptian HBeAg-negative chronic hepatitis B patients at initial presentation: implications for therapy. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2009;104(4):906–11.
73. Campbell MS, R. Reddy K. The evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Aug 15;20(3):249–59.
74. Sheela H, Seela S, Caldwell C, Boyer JL, Jain D. Liver Biopsy. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Aug;39(7):603–10.
75. Spycher C, Zimmermann A, Reichen J. The diagnostic value of liver biopsy. *BMC Gastroenterol*. 2001 Oct 31;1(1):12.
76. Khalifa A, Lewin DN, Sasso R, Rockey DC. The Utility of Liver Biopsy in the Evaluation of Liver Disease and Abnormal Liver Function Tests. *Am J Clin Pathol*. 2021 Jul 6;156(2):259–67.
77. DANIŞ N, GÜNŞAR F, YILMAZ F, NART D, TURAN İ, KARASU Z, et al. Karaciğer biyopsisi endikasyonlarında ve histopatolojik tanılarda yıllar içindeki değişim: 7 yıllık tek merkez deneyimi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2022 Aug 25;21(2):80–8.
78. GENCDAL G. Karaciğer Biyopsisi Nedenleri ve Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*. 2019 Jan 30;24(1):42–6.
79. Kabaçam G, Wahlin S, Efe C. Autoimmune hepatitis triggered by COVID-19: A report of two cases. *Liver International*. 2021 Oct 3;41(10):2527–8.
80. Balraj Singh, Parminder Kaur, Michael Maroules. Autoimmune Hepatitis–Primary Biliary Cholangitis Overlap Syndrome Triggered by COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2021 Feb 4;(LATEST ONLINE).
81. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic Fatty Liver, Steatohepatitis, and the Metabolic Syndrome. *Hepatology*. 2003 Apr;37(4):917–23.
82. Oikonomou, T., Goulis, I., Kiourtis, S., Katsinelos, P., & Kountouras, J. (2015). Non-alcoholic fatty liver disease and hyperuricemia: A complex relationship. *Annals of Gastroenterology*, 28(4), 398-404.
83. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul 22;64(1):73–84.
84. Zhong D, Liu D, Guo Y, Huang H, Li L, Wu F, et al. Association of the serum uric acid to creatinine ratio with metabolic syndrome in the middle age and older population in China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec 21;13.

85. Chen B, Peng XE. Association Between Serum Uric Acid to Creatinine Ratio and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease in Southeast China (TyG-BMI as a Potential Mediator). *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2024 Dec;Volume 17:4711–20.
86. Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2005 Aug;16(4):421–7.
87. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Digestive and Liver Disease*. 2015 Mar;47(3):181–90.
88. Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:1–9.
89. Sangiorgio, D., Cardinale, V., Carpino, G., & Gaudio, E. (2021). Chronic hypoxia and liver fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3117.
90. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Older People. *Gerontology*. 2009;55(6):607–13.
91. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):2193–213.
92. Nastasio S, Mosca A, Alterio T, Sciveres M, Maggiore G. Juvenile Autoimmune Hepatitis: Recent Advances in Diagnosis, Management and Long-Term Outcome. *Diagnostics*. 2023 Aug 24;13(17):2753.
93. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015 Oct;63(4):971–1004.
94. Lindor KD, Gershwin EM, Poupon R, Kaplan M, Bergasa N V., Heathcote JE. Primary biliary cirrhosis # †. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):291–308.
95. 1. Farooq, A., et al. (2018). “ALT ve AST Artışının Karaciğer Biyopsisi ile Tanıya Katkısı.” *Journal of Hepatology Research*, 45(3), 123-129.
96. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1):S100–11.
97. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. *New England Journal of Medicine*. 2001 Feb 15;344(7):495–500.
98. Schwake L, Müller U, Theilmann L, von Herbay A, Hofmann WJ, Stremmel W, et al. Klinischer Nutzen und diagnostische Bedeutung der Leberbiopsie bei chronisch erhöhten Leberwerten nicht viraler Genese. *Z Gastroenterol*. 2003 Apr;41(4):303–9.
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 Aug;35(2):195–9.
100. Czczok TW, Van Arnem JS, Wood LD, Torbenson MS, Mounajjed T. The Almost-Normal Liver Biopsy. *American Journal of Surgical Pathology*. 2017 Sep;41(9):1247–53.
101. Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: The best, not the gold standard. *J Hepatol*. 2009 Jan;50(1):1–3.
102. Danielsson O, Vesterinen T, Arola J, Åberg F, Nissinen MJ. Coexistence of metabolic-associated fatty liver disease and autoimmune or toxic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2024 Jul;36(7):961–9.
103. Öztoprak B, Atalar MH, Alagözlü H. Comparison of ultrasonography and dual echo magnetic resonance imaging in the diagnosis of fatty liver disease. *Pamukkale Medical Journal*. 2016;9(3):180–7.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı :Serap Türk

Doğum yeri ve tarihi :

Uyruğu : T.C.

Medeni durumu :Bekar

İletişim adresi ve telefonu :
,kat:10 ,daire:72

E posta :

Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi 2021 Eylül -

Fırat Üniversitesi İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi 2021 Şubat-2021 Ağustos

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi 2014-2020

III- Ünvanları

Asistan Hekim 2021

Pratisyen Hekim 2020

IV- Mesleki Deneyimi

2020-2021 İstanbul Arnavutköy Devlet Hastanesi

2021 Şubat-2021 Ağustos Fırat Üniversitesi

2021 Eylül-Halen Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-24-8761 No'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde yapılması planlanan; Prof. Dr. Meral Akdoğan KAYHAN'ın sorumlu araştırmacısı olduğu "Etyolojisi açıklanamayan karaciğer fonksiyon testleri yüksek seyreden hastalarda karaciğer biyopsisinin tanı ve tedaviye katkısı" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

14/10/2024

Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Üniversiteler Mahallesi
1604. Caddesi No:9 Bilkent/Çankaya/ANKARA

İrtibat; Etik Kurul: B.Özkan
G.Uzun
K.Çetindağ

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197-721198

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Etyolojisi açıklanamayan karaciğer fonksiyon testleri yüksek seyreden hastalarda karaciğer biyopsisinin tanı ve tedaviye katkısı
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Meral Akdoğan KAYHAN
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gastroenteroloji
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-
	DESTEKLEYİCİ	-
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		Düşük riskli bilimsel çalışma ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐
		İlaç dışı klinik araştırma ☐
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma (Dr. Serap Türk' ün tezi)	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Etyolojisi açıklanamayan karaciğer fonksiyon testleri yüksek seyreden hastalarda karaciğer biyopsisinin tanı ve tedaviye katkısı
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMACI BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒	Çalışma başlığının değişiklik talebi ile	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:E2-24-8761	Tarih: 14.10.2024		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Etiyolojisi açıklanamayan karaciğer fonksiyon testleri yüksek seyreden hastalarda karaciğer biyopsisinin tanı ve tedaviye katkısı
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	I	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	I	
Prof. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☐	E ☐	H ☒	I	
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü.)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	I	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nalır ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	I	
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	I	
Prof. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	I	
Prof. Dr. Yasemin Özderin ÖZİN	Gastroenteroloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	I	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	I	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	I	
Doç. Dr. Gökhan UÇAR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	I	
Uzm. Dr. Zehra Aydın BEK	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	I	
Sağ. Mens. Otm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	I	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	I	
Mühendis Erhan BAYSAL	Biyomedikal Mühendis	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	I	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Serap TÜRK
Uzmanlık Dalı:	İç Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	10.02.2021
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	17.02.2025
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Enes Seyda Şahiner
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Meral Akdoğan Kayhan

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) Etyolojisi açıklanamayan karaciğer fonksiyon testleri yüksek seyreden hastalarda Karaciğer Biyopsisinin Tanı ve Tedaviye Katkısı
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Etyolojisi açıklanamayan yüksek karaciğer fonksiyon testleri bulunan hastalarda karaciğer biyopsisinin, tanı koyma ve tedavi planlama süreçlerinde neden bu kadar önemli bir rol oynadığı ve bu rolün klinik sonuçlar üzerindeki etkileri nasıl değerlendirilebilir?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), karaciğerin genel sağlık durumunu değerlendirmede yaygın olarak kullanılan biyomarkerlerdir. Ancak, etyolojisi açıklanamayan yüksek KCFT sonuçları, klinik pratiği zorlaştıran bir durumdur. Bu durum, hem hastaların tedavi sürecinde belirsizlik yaratmakta hem de sağlık hizmetleri için ek maliyetler doğurmaktadır. Etyolojisi belirlenemeyen yüksek KCFT sonuçları, farklı hastalıkların bir belirtisi olabileceği gibi, bazı hastalarda spesifik bir bozukluk olmayabilir. Bu belirsizlik, hekimlerin tanı koyma ve tedavi planlama süreçlerinde zorluk yaşamalarına neden olmaktadır. Karaciğer biyopsisi, bu tür durumlarda tanı koyma açısından kritik bir rol oynamaktadır. Histopatolojik inceleme, karaciğerin morfolojik değişikliklerini değerlendirerek, inflamatuvar hastalıklar, siroz veya malignite gibi durumların ayırt edilmesine yardımcı olabilir. Literatürde, biyopsinin karaciğer hastalıklarının tanısında ve tedaviye yön verme süreçlerinde sağladığı katkılar üzerinde çok sayıda çalışma

bulunmaktadır. Ancak, etyolojisi belirsiz yüksek KCFT sonuçları olan hastalarda biyopsinin spesifik rolü üzerine sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu bağlamda, araştırmamızın amacı, etyolojisi açıklanamayan yüksek KCFT sonuçları olan hastalarda karaciğer biyopsisinin tanı ve tedavi süreçlerine katkısını değerlendirmektir. Bu çalışma, hem klinik pratiğe yönelik önemli veriler sunacak hem de hasta yönetiminde daha etkili stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır. Sonuç olarak, bu araştırma, karaciğer biyopsisinin neden kritik bir tanı aracı olduğunu ve nasıl daha etkin kullanılabileceğini anlamak için gerekli bir adım olacaktır.
3-Araştırma amacı (Objectives) Bu araştırmanın amacı, etyolojisi açıklanamayan yüksek karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) sonuçları olan hastalarda karaciğer biyopsisinin tanı ve tedavi süreçlerine katkısını değerlendirmektir. Spesifik hedeflerimiz şunlardır: 1. Etyolojisi belirsiz yüksek KCFT sonuçlarına sahip hastalarda karaciğer biyopsisinin tanı koyma başarısını belirlemek. 2. Karaciğer biyopsisinin, klinik sonuçlarla ilişkisini incelemek ve biyopsi ile elde edilen verilerin tedavi kararlarına etkisini değerlendirmek. 3. Etyolojisi açıklanamayan yüksek KCFT sonuçları ile karaciğer biyopsisi sonuçları arasındaki uyum/benzerlikleri analiz etmek. 4. Hastaların klinik özellikleri ile biyopsi bulguları arasındaki ilişkileri açıklamak. Bu hedefler doğrultusunda, araştırmamız etyolojisi belirsiz yüksek KCFT sonuçları olan hastalarda karaciğer biyopsisinin rolünü daha iyi anlamayı amaçlamaktadır.
4-Hipotez (Hypothesis) Etyolojisi açıklanamayan yüksek karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) sonuçlarına sahip hastalarda, karaciğer biyopsisi uygulaması, hastaların tanı süreçlerini ve tedavi yönetimini iyileştirerek, daha doğru ve etkili klinik sonuçlar elde edilmesine olanak sağlar." Bu hipotez, karaciğer biyopsisinin etyolojisi belirsiz yüksek KCFT sonuçları olan hastalar için önemli bir tanı aracı olduğunu varsaymaktadır. Araştırmada, bu varsayımın doğruluğu test edilecek ve biyopsinin tanı ve tedavi süreçlerine sağladığı katkılar gözlemlenecektir. Elde edilen veriler, biyopsinin klinik karar verme üzerindeki etkilerini açıklamaya yardımcı olacak ve yeni bulguların ortaya çıkmasını sağlayacaktır.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) Araştırmamız, tek merkezli, retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışma, gözlemsel bir tasarım içermekte olup, analitik bir yaklaşım benimsemektedir. Bu çalışma, vaka serisi biçiminde olup, belirli bir zaman diliminde (01/02/2019 tarihinden etik kurul onayı alınana kadar) Ankara Şehir Hastanesine başvuran, karaciğer hasarı etyolojisi araştırılan ve karaciğer biyopsisi yapılan 18 yaş üstü hastaların verilerini incelemektedir. Hastaların en yüksek karaciğer

fonksiyon testleri ile tedavi sonrası KCFT sonuçları karşılaştırılarak, karaciğer biyopsisinin tanı ve tedavi süreçlerine olan katkıları analiz edilecektir. Bu doğrultuda, araştırmamız hem tanı koyma hem de tedavi sürecinin değerlendirilmesine yönelik önemli veriler sağlamayı amaçlamaktadır.
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location) Araştırma, hastane tabanlı bir çalışma olarak tek merkez düzeyinde gerçekleştirilecektir. Çalışma, Ankara Şehir Hastanesi gastroenteroloji servislerinde/yoğun bakımlarında yatan hastalar üzerinde yürütülecektir. Bu bağlamda, etyolojisi açıklanamayan yüksek karaciğer fonksiyon testleri bulunan hastaların verileri incelenecek ve karaciğer biyopsisinin tanı ve tedavi süreçlerine katkıları değerlendirilecektir.
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population) Araştırmamıza, Ankara Şehir Hastanesi iç hastalıkları ve gastroenteroloji servislerinde/yoğun bakımlarında yatan, karaciğer hasarı etyolojisi araştırılan ve karaciğer biyopsisi yapılmış olan 18 yaş üstü hastalar katılacaktır. Seçim Kriterleri: • Dahil Edilme Kriterleri: ○ 18 yaş ve üzeri bireyler. ○ Yüksek karaciğer fonksiyon testlerine (KCFT) sahip ve etyolojisi açıklanamayan karaciğer hasarı bulunan hastalar. ○ Karaciğer biyopsisi yapılmış olan hastalar. ○ Çalışma süresince Ankara Şehir Hastanesine başvurmuş olan hastalar. • Hariç Tutulma Kriterleri: ○ Önceden bilinen karaciğer hastalığı olan (örneğin, hepatit B, hepatit C, alkolik siroz) hastalar. ○ 18 yaş altında olan bireyler ○ Araştırma süresi içinde herhangi bir şekilde veri eksikliği veya takip edilemez durumda olan hastalar.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Birincil Sonuç Değişkeni: 1. Karaciğer Fonksiyon Testleri Sonuçları: Etüolojisi açıklanamayan yüksek KCFT sonuçlarına sahip hastaların, karaciğer biyopsisinden önceki ve sonraki KCFT değerleri (örneğin, ALT, AST, ALP, bilirubin düzeyleri) karşılaştırılarak değerlendirilecektir. Bu ölçüt, sürekli bir değişken olarak kabul edilecektir. İkincil Sonuç Değişkenleri: 1. Tanı Değişiklikleri: Karaciğer biyopsisi sonrasında hastalarda elde edilen tanı sonuçları (örneğin, toksik hepatit ,hepatosteatoz) değerlendirilerek, tanı değişikliği oranları incelenecektir.

2. Tedavi Cevabı: Biyopsi sonrasında uygulanan tedaviye yanıt olarak hastaların KCFT değerlerindeki değişiklikler ve klinik durumlar (örneğin, semptomların iyileşmesi, hastanede yatış süreleri) analiz edilecektir. Bu sonuç değişkenleri, araştırmanın amacına ulaşmasına yardımcı olacak ve karaciğer biyopsisinin hastaların tanı ve tedavi süreçlerine olan katkısını değerlendirmek için gerekli verileri sağlayacaktır.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) 1. Katılımcıların Çalışmaya Alınma Yöntemi: Araştırma, 01/02/2019 tarihinden itibaren etik kurul onayı alınana kadar Ankara Şehir Hastanesi iç hastalıkları ve gastroenteroloji servislerinde/yoğun bakımlarında yatan ve karaciğer biyopsisi yapılmış hastaların geçmiş verilerini inceleyerek gerçekleştirilecektir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun hastaların kayıtları, hastane arşivlerinden ve elektronik kayıt sistemlerinden taranacaktır. 2. Grupların Oluşturulması: Hastalar biyopsi sonuçlarına göre gruplara ayrılacaktır. hepatosteatoz, otoimmün hepatit gibi daha sonra gruplar, yaş, cinsiyet ve diğer klinik özellikler açısından eşleştirilecektir. Randomizasyon yapılmayacaktır, çünkü çalışma retrospektif bir tasarıma sahiptir ve mevcut verilere dayalı olarak analiz gerçekleştirilecektir. 3. İncelemeler ve Testler: Katılımcılara herhangi bir müdahale yapılmayacak; yalnızca geçmiş veriler üzerinden inceleme yapılacaktır. Aşağıdaki veriler analiz edilecektir: • Karaciğer Biyopsisi Sonuçları: Biyopsi sonuçları, patolog raporları üzerinden değerlendirilecektir. • Karaciğer Fonksiyon Testleri (KCFT): Biyopsi öncesinde ve sonrasında elde edilen ALT, AST, ALP, bilirubin gibi test sonuçları laboratuvar kayıtlarından elde edilecektir. 4. Sonuç Değişkenlerini Ölçmek için Kullanılacak Araçlar: • Birincil Sonuç Değişkeni için: Karaciğer fonksiyon testlerinin sonuçları, hastane laboratuvar analiz raporları üzerinden değerlendirilecektir. Laboratuvar testlerinin geçerliliği, standart tıbbi protokollere uygun olarak belirlenmiş yöntemlerle sağlanacaktır. • İkincil Sonuç Değişkenleri için: ◦ Tanı Değişiklikleri: Biyopsi sonuçları, geçmiş dönem patolog raporları aracılığıyla değerlendirilecektir. ◦ Tedavi Cevabı: Klinik durum ve KCFT değişiklikleri, hastane kayıtları ve geçmiş takip formları aracılığıyla izlenecektir. Bu süreçler, araştırmanın amacına ulaşmasına yardımcı olacak ve karaciğer biyopsisinin hastaların tanı ve tedavi süreçlerine olan katkısını değerlendirmek için gerekli verileri sağlayacaktır. Tüm veriler, hastane kayıtları üzerinden elde edileceği için katılımcılara herhangi bir müdahale yapılmayacaktır.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)

Örnek Büyüklüğü: Araştırmamızda, karaciğer biyopsisi yapılmış ve etyolojisi açıklanamayan yüksek karaciğer fonksiyon testleri olan yaklaşık 400 hasta bulunmaktadır. Bu hasta sayısı, araştırma için yeterli bir örnek büyüklüğü sunmaktadır. İstatistiksel analizlerin güvenilirliği için hedeflenen istatistiksel güç 0.80 (yüzde 80) ve alfa değeri 0.05 olarak belirlenmiştir.

Bu durumda, mevcut 400 hastadan, hipotezin test edilmesi için gereken minimum hasta sayısını belirlemek amacıyla bir alt grup seçimi yapılacaktır. Elde edilen veriler, etyolojisi belirsiz yüksek KCFT sonuçlarına sahip ve biyopsi yapılmış hastaların tanı ve tedavi süreçlerine olan katkısını analiz etmek için yeterli güce sahip olacaktır.

İstatistiksel Güç: İstatistiksel güç, bir hipotez testinin doğru bir şekilde alternatif hipotezi reddetme olasılığıdır. Bu çalışmada hedeflenen istatistiksel güç 0.80 olarak belirlenmiştir, bu da çalışmamızın, gerçekten etkili bir durum söz konusu olduğunda, bu durumu %80 olasılıkla tespit edebileceği anlamına gelmektedir.

Örnek büyüklüğü hesaplamasında aşağıdaki faktörler dikkate alınmıştır:

- Beklenen etki büyüklüğü: Karaciğer biyopsisinin tanı ve tedavi üzerindeki etkisi, literatürdeki benzer çalışmalardan elde edilen veriler ile tahmin edilmiştir.
- Hata payı (alfa): %5 (0.05) olarak kabul edilmiştir, bu da %95 güven aralığına karşılık gelir.

Sonuç olarak, çalışma için mevcut 400 hastanın analiz edilmesi planlanmaktadır. Bu sayede, istatistiksel analizlerin geçerliliği sağlanacak ve hipotez test edilerek sonuçlar güvenilir bir biçimde elde edilecektir

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)

Verilerin analizi için IBM SPSS analiz programı kullanılacaktır. Tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra, verilerin parametrik/ nonparametrik koşulları karşılama durumuna göre uygun istatistiksel analizler yapılacaktır.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)

Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilecek ve araştırma etik kuralları ile çelişmeyecektir.

13- Anahtar kelimeler (Key words) :

- Karaciğer Fonksiyon Testleri (Liver Function Tests)
- Karaciğer Biyopsisi (Liver Biopsy)
- Etiyoloji (Etiology)
- Tanı Süreci (Diagnostic Process)
- Retrospektif Çalışma (Retrospective Study)

Tez konusu onay formu açıklamalar: