



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2018 -2023 YILLARI ARASI HİPERTRANSAMİNAZEMİ,
HEPATOMEGALİ, SPLENOMEGALİSİ OLAN VE KARACİĞER
BİYOPSİSİ YAPILAN HASTALARIN ETİYOLOJİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Şirin IŞIK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet BAŞTÜRK

GAZİANTEP

MAYIS-2025



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**2018 -2023 YILLARI ARASI HİPERTRANSAMİNAZEMİ,
HEPATOMEGALİ, SPLENOMEGALİSİ OLAN VE KARACİĞER
BİYOPSİSİ YAPILAN HASTALARIN ETİYOLOJİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Şirin IŞIK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet BAŞTÜRK

GAZİANTEP

MAYIS-2025

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2018 -2023 YILLARI ARASI HİPERTRANSAMİNAZEMİ, HEPATOMEGALİ VE
SPLENOMEGALİSİ OLAN HASTALARDAN KARACİĞER BİYOPSİSİ YAPILAN
HASTALARIN ETİYOLOJİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet Şirin IŞIK

06.05.2025

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

İmza

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

İmza

Prof. Dr. Mehmet KESKİN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

İmza

Doç. Dr. Ahmet BAŞTÜRK

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİ

1. Doç. Dr. Ahmet BAŞTÜRK
2. Prof. Dr. Mehmet KESKİN
3. Prof. Dr. Metin KILINÇ

YEDEK TEZ JÜRİ

4. Doç. Dr. Murat KARAOĞLAN
5. Prof. Dr. Osman BAŞPINAR

I. TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı' nda asistanlık eğitimim süresince üzerimde emeği olan, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet KESKİN olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Asistanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecinde bilgileri ve fikirleriyle bana yol gösteren, çalışmalarımı yakından takip eden ve desteklerini hiç esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Ahmet BAŞTÜRK ve değerli ailesine,

Bu tez süresi boyunca desteklerinden dolayı değerli Patolog Dr. Öğretim Üyesi Ömer ERONAT hocamıza,

Çocuklarda karaciğer biyopsisi işleminin gerçekleştiği bölüm radyoloji anabilim dalı bölümüne ve değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Hanifi Ayhan Özkur hocamıza,

Hayatım boyunca her çalışmamda beni destekleyen ve iyi bir birey olarak beni yetiştirmek için çabalayan, bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan annem Emine Işık, babam Sabri Işık ve daima yanımda olup desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen sevgili eşim Neslihan Işık, biricik kızlarım olan Nazerin ve Elif Ada Işık desteklerinden ve yanımda olduklarından dolayı çok teşekkür ederim.

MAYIS 2025

Dr. Mehmet Şirin IŞIK

II. ÖZET

2018 -2023 YILLARI ARASI HİPERTRANSAMİNAZEMİ, HEPATOMEGALİ VE SPLENOMEGALİSİ OLAN HASTALARDAN KARACİĞER BİYOPSİSİ YAPILAN HASTALARIN ETİYOLOJİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet Şirin IŞIK

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Ahmet BAŞTÜRK

Mayıs 2025

Amaç: Çocuklarda yapılmış olan karaciğer biyopsilerinin endikasyonları, klinik ve laboratuvar verileri ve histopatolojik tanıları açısından karşılaştırılmaları amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yapılan çalışma 2018-2023 tarihleri arasında Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda karaciğer biyopsisi yapılan 0-18 yaş arası hasta gurubunun arşivde kayıtlı verileri ışığında retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Toplam 106 hastaya biyopsi yapılmıştır. Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların tanıları incelendiğinde metabolik hastalıklar içinde en sık olarak; hemosiderozis (% 10.4), Wilson hastalığı (% 8.5), glikojen depo hastalığı (% 3.8) bulundu. Onkolojik hastalıklara bağlı nedenler en sık olarak; hepatoblastom (% 2.8), burkitt lenfoma (% 1.9) bulundu. Viral enfeksiyonlara bağlı nedenler kronik hepatit B (% 9.4), kronik hepatit C (% 0.9) bulundu. Diğer nedenler içinde en sık olarak sırasıyla; kriptojenik kronik hepatit (% 19.8), otoimmün hepatit (% 12.3), idiyopatik neonatal hepatit (% 3.8), kriptojenik siroz (% 3.8), biliyer atrezi (% 1.9), primer biliyer siroz (% 1.9) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamız incelendiğinde 2018 ile 2023 yılları arası karaciğer biyopsisi yapılan hastalarının tanımlanması açısından önem taşır. Histopatolojik tanılar incelendiğinde en sık olarak kriptojenik hepatit, otoimmün hepatit, hemosiderozis, kronik hepatit B ve wilson hastalığı olduğu tespit edildi. Sonuçlarımız ve histopatolojik tanılarımız incelendiğinde literatürlerden farklılık göstermesinin sebebi araştırıldığında farklı ülkelerdeki sosyoekonomik düzey, ırk ve genetik farklılıklar olması ve karaciğer biyopsisi yapılan hastaların yaş farklılığından kaynaklandığı görülmüştür. Karaciğer biyopsisi histopatolojik tanılar ve hastaların kliniği, laboratuvar, görüntüleme tekniği bilgileri ile birlikte değerlendirildiğinde hastaların kesin tanısına katkı sağlamıştır. Çalışmamız literatüre göre incelendiğinde; karaciğer hastalıklarının kesin tanısı için karaciğer biyopsisi yapılması gerektiğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalıkları, retrospektif.

III. ABSTRACT

INVESTIGATION OF ETIOLOGY OF PATIENTS WITH LIVER BIOPSY FROM PATIENTS WITH HYPERTRANSAMINAZEMIA, HEPATOMEGALY AND SPLENOMEGALY BETWEEN 2018 AND 2023

Dr. Mehmet Şirin IŞIK

Expertise Thesis, Department of Child Health and Diseases

Thesis Advisor: Ahmet BAŞTÜRK

May 2025

Objective: The indications of liver biopsies made in children are aimed at comparison in terms of clinical and laboratory data and histopathological diagnoses.

Materials and Methods: The study was examined in the light of the data registered in the archive between the dates of 2018-2023 in the light of the data registered in the archive between 0-18 years of liver biopsy.

Findings: A total of 106 patients had a biopsy. When the diagnosis of patients with liver biopsy is examined, the most common metabolic diseases; Hemosiderosis (10.4 %), Wilson's disease (8.5 %), glycogen storage disease (3.8 %) were found. Causes of oncological diseases are most commonly; Hepatoblastoma (2.8%), Burkitt lymphoma (1.9 %) was found. Causes of viral infections were found chronic hepatitis B (9.4 %) and chronic hepatitis C (0.9 %). Among other reasons, most often, respectively; Cryptogenic chronic hepatitis (19.8 %), autoimmune hepatitis (12.3 %), idiopathic neonatal hepatitis (3.8 %), cryptogenic cirrhosis (3.8 %), biliary atresis (1.9 %), primary biliary cirrhosis (1.9 %).

Conclusion: When our study is examined, it is important for the identification of patients with liver biopsy between 2018 and 2023. When histopathological diagnoses were examined, it was most commonly found to be cryptogenic hepatitis, autoimmune hepatitis, hemosiderosis, chronic hepatitis B and Wilson's disease. When our results and histopathological diagnoses are examined, the reason for the literature was investigated and it was seen that socioeconomic levels, race and genetic differences in different countries were caused by age difference of patients with liver biopsy. Liver biopsy contributed to the definitive diagnosis of patients when evaluated with histopathological diagnoses and clinic of patients, laboratories, imaging technique information. When our study is examined according to the literature; It supports the need to perform liver biopsy for the definitive diagnosis of liver diseases.

Keywords: Liver biopsy, liver diseases, retrospective.

IV. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR.....	iv
II. ÖZET.....	v
III. ABSTRACT.....	vi
IV. İÇİNDEKİLER	vii
V. SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
VI. ŞEKİLLER	xv
VII. TABLOLAR	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karaciğer Dokusuna Genel Yaklaşım	2
2.2. Karaciğer Biyopsinin Geçmişi.....	7
2.3. Karaciğer Biyopsi Endikasyonu	7
2.3.1. Kronik Viral Hepatitler	8
2.3.2. Karaciğer Organ Nakli Sonrası Rejeksiyon	10
2.3.3. Karaciğer Kanseri	10
2.3.4. Otoimmün Hepatit	10
2.3.5. Akut Karaciğer Yetmezliği	10
2.3.6. Konjenital Hepatik Fibrozis.....	11
2.3.7. Metabolik İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı.....	11
2.3.8. Alfa 1-Antitripsin Eksikliği.....	11
2.3.9. Wilson Hastalığı	11

2.3.10. Lizozomal Depo Hastalığı.....	12
2.3.11. Glikojen Depo Hastalıkları.....	12
2.3.12. Biliyer Atrezi.....	12
2.3.13. İdiyopatik Neonatal Hepatit.....	13
2.3.14. Safra Asit Sentez Bozuklukları.....	14
2.3.15. Neonatal Kolestaz	14
2.4. Karaciğer Biyopsi Yapılmaması Gereken Durumlar	14
2.5. Biyopsi İşlemi Yapılmadan Önce Yapılması Gerekenler	15
2.6. Biyopsi İşlemi Sırasında Kullanılan Tıbbi Aletler.....	15
2.7. Biyopsi Örneğinin Alınma Şekli ve Materyal Boyama.....	17
2.8. Biyopsi Sonrası Hastanın Değerlendirmesi ve Yapılması Gerekenler...18	
2.9. Yapılan Karaciğer Biyopsine Bağlı Oluşabilecek Komplikasyonlar.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Bilimsel Araştırmanın Sınırlarının Belirlenmesi.....	20
3.2. Biyopsi Yapılan Hasta Grubunda Bakılacak Parametreler	20
3.3. Araştırma Şekli.....	21
3.4. İstatistik Çalışma Tekniği	22
4. BULGULAR	23
4.1. Biyopsi Yapılma Yaşı ve Cinsiyet.....	23
4.1.1. Yaş Grupları ile Cinsiyet Arasındaki İlişki.....	24
4.2. Fizik Muayenenin Değerlendirilmesi	25
4.3. Laboratuvar Değerleri	26

4.3.1. Karaciğer Fonksiyon Sentez Testleri	27
4.3.2. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Hemogram Değerlendirilmesi	28
4.3.3. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Lipid Profili	29
4.3.4. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Demir Yükü Durumu	29
4.3.5. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Doku Transglutaminaz IgA Sonuçları	30
4.3.6. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Troid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi	31
4.3.7. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Seruloplazmin ve Bakır Sonuçları	31
4.3.8. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların AAT ve AFP Sonuçları...	32
4.3.9. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların İmmüoglobulin Sonuçları	33
4.3.10. ALT Gruplarının Değerlendirilmesi	33
4.3.11. Kan Aminoasit Değerleri.....	35
4.3.12. İdrar Organik Asit Değerleri.....	37
4.3.13. İdrarda Redüktan Madde Değerleri	38
4.4. Genetik İnceleme	38
4.5. Ultrasonografi Bulguları	39
4.6. Özofagogastroduodenoskopi (Üst GİS Endoskopisi) Bulgular	40
4.7. Ekokardiyografi Bulguları	40
4.8. Malnütrisyon Bilgileri	41
4.9. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Tanıları	42

4.10. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Histopatolojilerine Göre Fibrozis Dereceleri ve Gruplarının Değerlendirilmesi	44
4.11. Yaş Gruplarına göre Karaciğer Biyopsisi Yapılan Histopatolojik Tanıların Karşılaştırılması	45
4.12. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Fizik Muayene Bulgularına Göre Tanıları	47
4.13. ALT Gruplarının Histopatolojik Sonuçlara Göre Karşılaştırılması	49
4.14. INR, Albumin ve Glukoz Değerlerinin Histopatolojik Tanılar Arasındaki İlişki	51
4.15. Özofagogastroduodenoskopi Bulgular ile Histopatolojik Tanılar Arasında İlişki	53
4.16. Malnütrisyonu Olan Hastalarda Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastalar.	54
4.17. Fibrozis Grupları Arasında Histopatolojik Tanılar Arasında Değerlendirme	56
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	64
7. KAYNAKLAR	65
8. EKLER	

V. SİMGELER VE KISALTMALAR

AAT:	Alfa-1 Antitripsin
AFP:	Alfa-Fetoprotein
ALT:	Alanin Aminotransferaz
ALP:	Alkalen Fosfataz
AMA:	Antimitokondriyal Antikor
ANA:	Antinükleer Antikor
Anti-HBS:	Anti-Hepatit B Yüzey Antikoru
Anti-LKM:	Anti Karaciğer-Böbrek Mikrozomal Antikoru
aPTT:	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ASMA:	Anti Düz Kas Antikoru
ASD:	Atriyal Septal Defekt
AST:	Aspartat Aminotransferaz
AY:	Aort Yetmezliği
BA:	Biliyer Atrezi
BCS:	Budd Chiari Sendromu
BD:	Batın Distansiyonu
CDS:	Chanarin Dorfman Sendromu
KHF:	Konjenital Hepatik Fibrozis
CPK:	Kreatinin Fosfokinaz
CMV:	Sitomegalovirüs
DB:	Direkt Bilirubin

DBK:	Demir Bağlama Kapasitesi
DTG-IgA:	Doku TransglutaminazIgA
EBV:	Ebstein Barr Virüsü
EKO:	Ekokardiyografi
FM:	Fizik Muayene
GAD:	Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz
GGT:	Gama Glutamil Transferaz
GH:	Glikojenik Hepatopati
GDH:	Glikojen Depo Hastalığı
HA:	Hepatosellüler Adenom
HAV:	Hepatit A Virüsü
HBL:	Hepatoblastom
HBsAg:	Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV:	Hepatit B Virüsü
HCC:	Hepatosellüler Karsinom
HCV:	Hepatit C Virüsü
HDL:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HEV:	Hepatit E Virüsü
HFI:	Hereditör Fruktoz İntoleransı
HGB:	Hemoglobin
IgA:	İmmünoglobulin A
IgE:	İmmünoglobulin E

IgG:	İmmünoglobulin G
IgM:	İmmünoglobulin M
INH:	İdiyopatik Neonatal (Dev Hücreli) Hepatit
INR:	Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
KHB:	Kronik Hepatit B
KHC:	Kronik Hepatit C
KY:	Kalp Yetmezliği
LDL:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MY:	Mitral Yetmezlik
MVP:	Mitral Valv Prolapsusu
MPS Tip 3B:	Mukopolisakkaridoz Tip 3B
PBS:	Primer Biliyer Siroz
PLT:	Trombosit
PPG:	Portal Basınç Gradyanı
PS:	Pulmoner Stenoz
PT:	Protrombin Zamanı
PVDA:	Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi
SBS:	Sekonder Biliyer Siroz
SMG:	Splenomegali
sT4:	Serbest T4
TB:	Total Bilirubin
TG:	Trigiliserid

TK:	Total kolesterol
TSH:	Troid Uyarıcı Hormon
TY:	Triküspit Yetmezliği
OİH:	Otoimmün Hepatit
ÖGD:	Özefagogastroduedenoskopi
USG:	Ultrasonografik Görüntüleme
WBC:	Beyaz Kan Hücresi
WH:	Wilson Hastalığı



VI. ŞEKİLLER

Şekil 2.1:	Karaciğer Histopatolojisi Baykuş Gz Manzarası IŞık Mikroskop Görüntüsü	9
Şekil 2.2:	Karaciğer Biyopsisi IŞık Mikroskop Görüntüsünde Portal Yolların ve Dev Hücrelerin Görülmesi	13
Şekil 2.3:	Tru-cut İğnesi Manuel Sistem	16
Şekil 2.4:	Tru-cut İğnesi Yarı Otomatik Sistem	16
Şekil 2.5:	Otomatik Biyopsi Gun Tabancası ve Tru-cut Kesici İğnesi	17
Şekil 2.6:	Karaciğer Biyopsi Sonrası IŞık Mikroskobunda İncelenmeye Hazır Bir Preparat	18

VII. TABLOLAR

Tablo 2.1:	Cinsiyet ve Yaş Göre ALT Üst Sınırları	2
Tablo 2.2:	Transaminaz Yüksekliğini Etkileyen Hastalıklar	3
Tablo 2.3:	Transaminaz Miktarlarının Yaş ve Cinsiyete Göre Sınıflandırılması	4
Tablo 2.4:	Çocuklarda Karaciğer Biyopsisi Endikasyonları	8
Tablo 2.5:	Pediyatrik Yaş Gurubunda Karaciğer Biyopsisi Kontrendikasyon Durumları	15
Tablo 4.1:	Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Cinsiyet Dağılımı	23
Tablo 4.2:	Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Yaş Gruplarının Dağılımı	24
Tablo 4.3:	Cinsiyet ve Yaş Grupları Arasındaki Dağılım	25
Tablo 4.4:	Fizik Muayene Bulguları	26
Tablo 4.5:	Laboratuvar Değerleri	27
Tablo 4.6:	Karaciğer Fonksiyon Sentez Testleri	28
Tablo 4.7:	Tam Kan Sayımı Laboratuvar Sonuçları	28
Tablo 4.8:	Lipid Profili Laboratuvar Sonuçları	29
Tablo 4.9:	Laboratuvar Değerlerden Demir Yüğü Sonuçları	30
Tablo 4.10:	Laboratuvar bulgularından DTG-IgA	30
Tablo 4.11:	Troid Fonksiyon Testleri	31
Tablo 4.12:	Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Seruloplazmin ve İdrarda Bakır Değerleri	32
Tablo 4.13:	Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların AAT ve AFP Sonuçları	32
Tablo 4.14:	Bağışıklık Sistemi Antikor Değerleri	33

Tablo 4.15:	Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Cinsiyet ve ALT Grupları Arasındaki İlişki	34
Tablo 4.16:	Yaş Gurubu ALT Grubu Arasındaki İlişki	35
Tablo 4.17:	Kanda Aminoasit Durumu	36
Tablo 4.18:	Kan Aminoasit Yüksekliği Olanların Değerlendirilmesi	36
Tablo 4.19:	İdrarda Organik Asit Anlamı Olanların Belirlenmesi	37
Tablo 4.20:	İdrar Organik Asit Pozitif Olanların Durumu	37
Tablo 4.21:	İdrarda Redükten Madde	38
Tablo 4.22:	Abdominal/Hepatobiliyer USG Bulguları Hakkında	39
Tablo 4.23:	Özofagogastroduodenoskopi Bulguları	40
Tablo 4.24:	EKO Bulguları	41
Tablo 4.25:	Malnütrisyon Durumları	42
Tablo 4.26:	Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Tanıları	43
Tablo 4.27:	Fibrozis Derecelendirme	44
Tablo 4.28:	Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Fibrozis Değerlerine Göre Değerlendirmesi	45
Tablo 4.29:	Yaş Gruplarına Göre Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Tanıları	46
Tablo 4.30:	Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Tanıları ve Fizik Muayeneleri ...	48
Tablo 4.31:	ALT Gruplarının Hastaların Tanılarına Göre Karşılaştırılması	50
Tablo 4.32:	Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Tanıları ile INR, Albumin ve Glukoz Laboratuvar Değerlerinin İncelenmesi	52
Tablo 4.33:	Özofagogastroduodenoskopi Bulguları ile Tanılar Arasında İlişki	53
Tablo 4.34:	Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastalarda Malnütrisyon Durumu	55

Tablo 4.35: Fibrozis Grupları Arasında Histopatolojik Tanılar Arasında Değerlendirme	57
--	----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer, vücudumuzun metabolizmasında temel rol oynayan büyük bir organdır. Zararlı maddelerin temizlenmesinde rol oynar (1). Pediatrik yaş gurubunda karaciğer hastalıklarına bağlı meydana gelen birçok hastalık mevcuttur. Bunlar, enfeksiyonlar, konjenital gelişim bozuklukları, metabolik bozukluğa bağlı oluşan karaciğer hastalıkları, otoimmün hepatit, kronik karaciğer hastalıkları ve siroza kadar ilerleyebilen birçok hastalık görülebilir (2, 3). Bunlar yaşam kalitesini etkiler hatta ölümlere sebep olabilir (4).

Karaciğer hastalıklarının tanısı için anemnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, görüntülemeleri ve genetik tetkikler gerekebilmektedir. Bununla birlikte hastalıklarının tanısında yeterli olmayabilir. Bu yüzden hastalara karaciğer biyopsisi yapılması gerekebilmektedir (5). Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalıklarının tanı ve tedavinin planlanmasında çok önemli role sahip olan temel bir yöntemdir. Biyopsi sonuçları spesifik bulgular sayesinde hastalığın kesin tanısında yardımcı olabileceği gibi non-spesifik bulgular ile de karşımıza çıkabilir. Karaciğer hastalığının tespiti için hastanın bir bütün olarak değerlendirilmesi gerekir (6).

Bu çalışmamızda Gaziantep Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalında 2018-2023 yılları arası karaciğer biyopsisi yapılmış hastaların laboratuvar verileri, gerçekleştirilmiş olan görüntülemeleri, metabolik ve moleküler çalışmaları ve yapılan karaciğer biyopsinin histopatolojik verileri ile etiyolojilerinin belirlenip nedenlerin dağılımı ortaya konmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Dokusuna Genel Yaklaşım

Biyokimya testlerinden transaminaz değerlerinden olan Aspartat Aminotransferaz (AST), karaciğer organına spesifik değildir. Alanin aminotransferaz (ALT), karaciğer doku zedelenmesinde daha spesifik olup daha önemli bir testtir (7). Bu yüzden karaciğer hasarını değerlendirmek için ilk olarak temel biyokimya parametreleri ile birlikte ALT miktarı öncelikli olarak değerlendirmek gerekir (8). Bazen normal kontrol sırasında herhangi bir şikayeti olmadan yada karaciğer dışı non-spesifik şikayetleri olan hastalarda yapılan tetkikler sonucu ALT yüksekliğini tespit edilebiliriz (9, 10). Pediatrik hastalarda cinsiyet ve yaşa göre kandaki ALT düzeyi üst sınırları **tablo 2. 1'** de kabul edilen değerler verilmiştir (11, 12).

Tablo 2.1: Cinsiyet ve Yaşa Göre ALT Üst Sınırları

ALT Düzeyi (IU/L)	Kız	Erkek
0 Yaş-2 Yaş	55	60
3 Yaş-12 yaş	35	40
12 yaş-18 yaş	22	26

Karaciğer hastalıklarını değerlendirmek için transaminazlar ile birlikte glukoz, gama glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), koagulasyon faktörleri olan protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve uluslararası normleştirilmiş oran (INR), total bilirubin (TB), direkt bilirubin (DB), ürik asit, albumin ve hemogram değerlerine ilk başta bakmak gerekir (8). Transaminaz yüksekliği araştırılması aşamalı bir şekilde yapılır. Genel kontrol sırasında bulunan yükseklikler sinsi ilerleyen bir karaciğer hastalığını veya kas dokusuna bağlı hastalıkları akla getirmek gerekir (13). Olası bir kas hastalığı değerlendirmek için kreatinin fosfokinaz (CPK) miktarı değerlendirilir. Bunlar içinde kardiyak kas hastalıkları ve metabolizmaya bağlı hastalıkları yer alabilir (7). Karaciğer hastalıkları bazen herhangi

bir şikayet olmadan siroz gibi kalıcı karaciğer hastalıkları ile de karşımıza çıkabilir. Bu yüzden hastaları değerlendirilirken çok hafif bir transaminaz yüksekliği bile bizim için çok önemli bir ipucu olabilir. Bu nedenle hastaları incelerken hastalıktan şüphelenmek gerekir (14). Transaminaz yüksekliğine sebep olan hastalıklar kendi aralarında gruplandırmak işimizi kolaylaştırır. Bu gruplar içinde viral hepatitler, otoimmün hastalıklar, metabolik ve endokrin hastalıklara bağlı olabildiği gibi bazen de kas hastalıkları gibi karaciğer dışındaki hastalıklar sebebiyle de olabilir. Bazen de nedeni bilinmeyen karaciğer hastalıkları nedeniyle transaminaz yüksekliği meydana gelir. Bunları değerlendirmek için **tablo 2.2'de** gösterildi (8).

Tablo 2.2: Transaminaz Yüksekliğini Etkileyen Hastalıklar

<p>1) Metabolik Nedenler</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Wilson hastalığı ➤ Konjenital glikozilasyon defekti ➤ Herediter fruktoz intoleransı ➤ Alfa-1 antitripsineksikliği ➤ Mitokondriyal hastalıklar ➤ Glikojen depo hastalıkları ➤ Üre siklus defektleri ➤ Organik asidemiler ➤ Lizozomal asit lipaz eksikliği 	<p>2) Viral Enfeksiyonlara Bağlı Hepatitler</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ HAV ➤ HBV ➤ HCV ➤ HEV ➤ CMV ➤ EBV
<p>3) Otoimmün Nedenler</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Otoimmün hepatit ➤ Çölyak hastalığı 	<p>4) Sistemik Hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Diabetes mellitus
<p>5) Konjenital Hepatik Fibrozis</p>	<p>6) Toksik Hepatitler</p>
<p>7) Endokrin Bozukluklar Sebebiyle Oluşanlar</p>	<p>8) Nonspesifik Nedenler</p>

Ebstein-Barr virüsü (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), Hepatit A virüsü (HAV), Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV), Hepatit E virüsü (HEV).

Transaminaz yüksekliğinin etiyolojisini araştırırken artış miktarlarını sınıflandırmak gerekir. **Tablo 2.3'de** belirtildiği gibi transaminaz sınıflandırması için yaş

ve cinsiyete göre transaminaz düzeylerinin normal değerlerinin üst sınırına göre az, hafif, orta ve ciddi derece olarak sınıflandırılmıştır (8).

Tablo 2.3: Transaminaz Miktarlarının Yaş ve Cinsiyete Göre Sınıflandırılması

Derece	ALT Yüksekliği
Hafif	5 katından az
Orta	5-10 katı arasında
Ciddi	10 katından fazla

Alanin aminotransferaz (ALT)

Transaminaz yüksekliği saptandığında acil tedavi gerekebileceğinden hastanın karaciğer sentez fonksiyonunu belirleyen koagulasyon değerlerine bakmak gerekir (15, 16). Ciddi transaminaz yüksekliği saptanan durumlarda öncelikle akut bir olay düşünmek gerekir. Bunlar içinde hepatit A, hepatit B, hepatit C gibi viral enfeksiyonlar ve diğer karaciğer organını etkileyen bir hastalık akla gelmelidir. Wilson Hastalığı (WH), otoimmün hepatit (OİH), kolestaz, toksik hepatit, kas hastalıklarına bağlı transaminaz yükseklikleri, metabolik ve endokrin bozukluklar ile birlikte genetik hastalıklar düşünülmelidir (7, 8). Bazen de hastalığın etiolojisini belirlemek için yapılan tüm tetkikler yetersiz kalabilir ve non-spesifik bir karaciğer hastalığı olarak değerlendirilebilir (11). Hastalarda transaminaz yüksekliği devam ediyor ise ileri tetkikler yapılmalı ve gereken tüm hastalara karaciğer biyopsisi yapılmalıdır (7). Hafif ve orta düzey transaminaz yüksekliklerinde testler belli aralıklar ile kontrol edilebilir ve tedavi planlaması yapılabilir. Ancak bu yaklaşım eskiden daha çok kullanılan bir yaklaşım olarak kalmıştır. Bugün transaminaz yüksekliği saptandığında hemen incelemeler başlayıp nedenini bulup tedaviye başlamak gerekir (8).

Fizik muayenede hastanın antropometrik ölçümleri, bunların başında boy ve tartı ölçümü gelmektedir. Malnütrisyon açısından hasta değerlendirilir. Karaciğer

hastalığının sebebini belirlemek için sarılık, hepatomegali (HMG), splenomegali (SMG), batın distansiyonu, ishal ve kusma bulgularına dikkat edilmelidir (14).

İlk olarak transaminaz düzeyleri ile birlikte bilirubin seviyeleri, GGT, ALP, CPK, hemoglobin (HGB), trombosit (PLT), koagülasyon parametreleri bakılır (8). Etiyoloji değerlendirmek için viral enfeksiyonlar açısından HAV, HBV, HCV, EBV, CMV ve otoimmün hastalıklar açısından immunoglobulin G (IgG), antinükleer antikor (ANA), anti karaciğer böbrek mikrozomal antikor (anti-LKM), anti düz kas antikor (ASMA), perinükleer anti-nötrofil stoplazmik antikor (p-ANCA) ve antimitokondriyal antikor (AMA) değerlendirilir. WH açısından seruloplazmin, 24 saatlik idrarda bakır bakılır (7, 17, 18). Çölyak bazen transaminaz yüksekliği ile karşımıza çıkabilir bu yüzden immünoglobulin A (IgA) ve doku transglutaminaz IgA (DTG-IgA) incelenir (19). Troid hastalıklar açısından serbest T4 (sT4), Troid Uyarıcı Hormon (TSH) değerlendirilir (20, 21). Metabolik hastalıklarda lipidlerden total kolesterol (TK), trigliserid (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerine bakılır metabolik hastalardan amonyak, kan gazı, laktat, pirüvat kinaz, kanda ve idrarda aminoasitler ve idrarda organik asit tetkikleri bakılır (5). Pediatrik yaş grubunda genetik ve metabolik nedenlerden oluşan karaciğer hastalıkları, tüm nedenlerin yaklaşık olarak % 20-30' unu oluşturur (14). Karaciğer; çevresindeki tüm organları incelemek açısından hastanın abdominal ve/veya hepatobiliyer ultrasonografisi (USG) ve görüntülemesi yapılır (7). Portal venöz sistem incelendiğinde bağırsaklar, dalak ve pankreas, birçok kollateral anastomozların batın bölgesinde diğer venözlere birleşirler. Sonuçta tüm portal ve sistemik dolaşım hepatik damarlar yolu ile vena kava inferiora doğru dolaşım olur. Karaciğer, yüksek oranda kan dolaşımına (istirahat kalp debisinin \approx % 27'si) ve az bir vasküler dirence sahiptir. Portal basınç gradyanı (PPG), vena kava inferior ile portal ven dolaşımı arasındaki basınç farkıdır. Ortalama PPG 0 ila 5 mm Hg'dir. Portal hipertansiyon, 6 ila 10 mm Hg arasında bir PPG olarak tanımlanır. 10 mm Hg'nin üzerindeki bir PPG, özofagus varislerinin gelişimi için risk taşır ve 12 mm Hg'nin üzerindeki bir PPG, asit oluşumuna yatkın hale getirir (22). Yapılmış olan tüm değerlendirmeler normal ve transaminazlar normal düzeye yakın ise ortalama 6 ay boyunca normalleşmeyi görmek için hastayı takibe almak gereklidir.

Bu aşamada yapılan araştırmalar % 26 ile % 73 aralığında transaminaz düzeylerinin normale döndüğü bildirilmiştir (14). Transaminaz düzeylerinde gerileme olmayıp anlamlı yükseklikte devam ediyorsa hastanın ileri araştırılmasına devam edilmelidir ve karaciğer biyopsisi yapılarak tanısı konulmalıdır (7). Bazen de karaciğer hastalığı hiçbir bulgu vermeden hastalık ilerleyerek karaciğerde fibrozis ve siroza ilerleyebilir. Bu yüzden hastalığın tanısı açısından bunu unutmamak gerekir (14). Yapılan tüm tetkikler ve karaciğer biyopsisine rağmen hastalığın kesin olarak tanısı konulamaz ise buna etiyojisi belli olmayan karaciğer hastalığı olarak tanımlanır (8).

Yenidoğan kolestazi açısından hastanın sarılığı ve süresi değerlendirilir. 15 günden uzun süren sarılık uzamış sarılık olarak değerlendirilir ve ileri tetkikler ile yenidoğan kolestazi açısından tetkik yapmak ve araştırmak gerekir. Birçok hastalık yenidoğan kolestazına sebep olabilir. Hastalarda karaciğer ve dalak büyümesi değerlendirilmelidir. SMG' si olanlarda portal hipertansiyon, lizozomal depo hastalıkları olan Gaucher Hastalığı ve Niemann-Pick Hastalığı akılda olmalıdır (5, 23). Yenidoğan kolestazi olan hastalar için viral enfeksiyonlar için viral seroloji değerlendirilir. Glikojen depo hastalığı (GDH) açısından kan glikoz değeri ve genetik çalışmalar önemlidir. Galaktozemi gibi metabolik testler açısından idrarda redükta madde bakılır. Metabolik hastalıklarda kan aminoasitleri, idrar organik asitleri ve Alfa-1 antitripsin eksikliği açısından alfa-1 antitripsin (AAT) düzeyi bakılır (24). Bununla birlikte karaciğer biyopsisi yapılması yenidoğan kolestazi açısından çok değerli bir işlemdir (25). Yapılan tüm testlere rağmen yenidoğan kolestazının nedeni bulunamayabilir, bu durumda yapılan karaciğer biyopsisinde dev hücreli hepatit sağlanması durumunda idiyopatik neonatal hepatit olarak tanı konulur (26).

Karaciğer dokusunun fibrozis derecelendirmesi için karaciğer biyopsisi yapılması çok önemlidir. Fibrozis değerlendirmek için kullanılan birçok yöntem vardır. Bunlardan bir tanesi Modifiye Knodel sınıflandırmasıdır. Fibrozis 0'dan fibrozis 6'ya kadar sınıflandırma yapılmış olup F0, F1, F2, F3, F4, F5 ve F6 olarak isimlendirilmiştir. F0 fibrozis yok olarak değerlendirilir. F1, F2 hafif fibrozis mevcuttur. F3, F4 orta derece fibrozis ve F5, F6 ise ileri derece fibrozis olarak sınıflandırılır (27-31).

2.2. Karaciğer Biyopsinin Geçmişi

İlk defa karaciğere yönelik girişimsel işlem olan karaciğer biyopsisi 1883 yılında Almanya'da gerçekleştirilmiştir. Daha sonra 1958 yılında daha iyi bir teknik kullanılarak günümüzde de kullanılan, saniyeler içinde yapılabilen bir işlem haline gelen karaciğer biyopsi yapılmaya başlanmıştır (4).

2.3. Karaciğer Biyopsi Endikasyonu

Karaciğer biyopsisi, yapılan laboratuvar ve görüntüleme tekniklerine rağmen etiyojisi bulunamayan hastalarda tanı koymak ve tedaviyi planlamak amacıyla karaciğer biyopsisi yapılır. Enfeksiyonlar (viral hepatitler), Karaciğer organ nakli sonrası rejeksiyon durumunda, Karaciğer kanseri, OİH, akut karaciğer yetmezliği, konjenital hepatik fibrozis (KHF), non-spesifik transaminaz yüksekliği, AAT eksikliği, WH, lizozomal depo hastalığı, GDH, biliyer atrezi (BA), idiyopatik neonatal hepatit, safra asit sentaz bozuklukları, kolestaz gibi hastalıkların kesin tanı ve tedavisini için karaciğer biyopsisi endikasyonu vardır. Bazen karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların rejeksiyonu durumu saptamak için karaciğer biyopsisi yapılabilir. Karaciğer biyopsi endikasyonları **Tablo 2.4'**de belirtilmiştir (3).

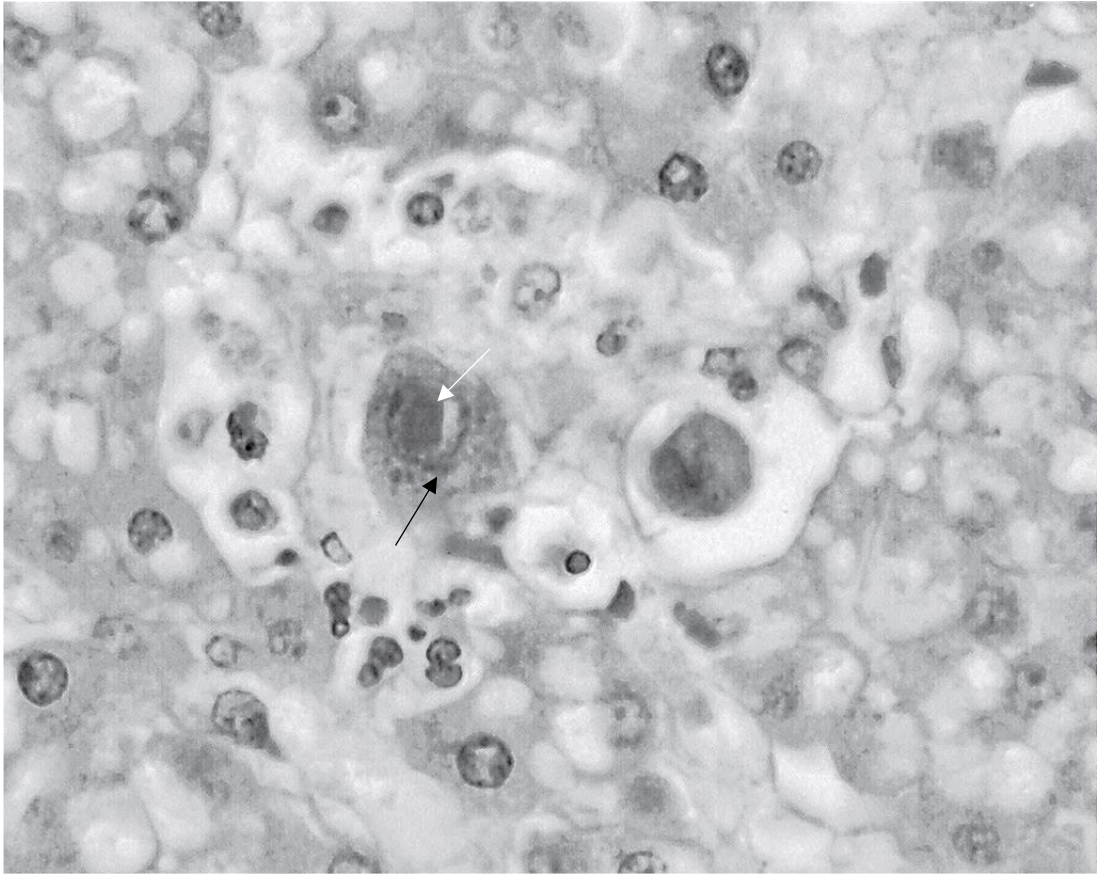
Tablo 2.4: Karaciğer Biyopsisi Endikasyonları

Kronik Viral Hepatitler
Karaciğer Organ nakli Sonrası Rejeksiyon
Karaciğer Kanseri
Otoimmün Hepatit
Akut Karaciğer Yetmezliği
Konjenital Hepatik Fibrozis
Metabolik ilişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı
Alfa-1 Antitripsin Eksikliği
Wilson Hastalığı
Lizozomal Depo Hastalığı
Glikojen Depo Hastalıkları
Biliyer Atrezi
İdiopatik Neonatal Hepatit
Safra Asit Sentez Bozuklukları
Yenidoğan Kolestazi

2.3.1. Kronik Viral Hepatitler

Hepatit B ve hepatit C viral enfeksiyonu için karaciğer enzimlerinde devamlı bir artışın olması viral enfeksiyonun replikasyonu gösterir. Kronik viral hepatit vakalarının çoğunluğu KHB veya Kronik hepatit C (KHC) oluşturur. Dünya çapında 360 milyondan fazla kişi (dünya nüfusunun% 6'sı) hepatit B virüsü (HBV) tarafından kronik olarak enfekte olmaktadır. Her ne kadar HBV enfeksiyonu insidansı, çeşitli ülkelerde evrensel aşı programlarının uygulanmasından bu yana önemli ölçüde azalmış olsa da, her yıl önemli sayıda çocuk hala enfekte olur, genellikle kronik enfeksiyon geliştirir ve uygun takip gerektirir(32). Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu tedaviye başlamadan önce tedavisini planlamak için karaciğer biyopsisi yapılır. Kronik olarak karaciğerde inflamasyon ve fibrozis sebep olur bu yüzden karaciğer biyopsisi fibrozisi evrelemesi açısından tedavinin düzenlenmesi için çok önemlidir. Orta ve şiddetli fibrozisi olan hastalara antiviral başlanır ancak hafif seviyede fibrozisi olan hastalar için tedavinin faydası hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilip karar verilir. Karaciğer histopatolojisi incelendiğinde buzlu cam görüntüsü hepatit B enfeksiyonuna özgü olmasına rağmen

başka hastalıklardan da kaynaklanabilir (33). Bununla birlikte EBV ve CMV enfeksiyonlarında karaciğer biyopsisi, karaciğer nakli olmuş hastaların değerlendirilerek primer enfeksiyon kaynağını belirlemek için hayati öneme sahiptir (3). CMV enfeksiyonu, karaciğer histopatolojisi incelendiğinde genişlemiş olarak hücre stoplazmasında baykuş gözüne benzeyen görüntü görülür. **Şekil 2.1' de** baykuş gözü manzarası görülmektedir. Bunun sebebi stoplazmadaki bazofilik granüller ve şişmiş bir çekirdekten kaynaklanır (34).



Şekil 2.1: Karaciğer Histopatolojisi Baykuş Gözü Manzarası Işık Mikroskop Görüntüsü. CMV enfeksiyonu büyütülmüş karaciğer hücresinde stoplazmik bazofilik granüller (siyah ok) ve intranükleer inklüzyonlar (beyaz ok) ile gösterilmiştir. (Hematoksilen & eozin, orijinal büyütme $\times 600$).

2.3.2. Karaciğer Organ Nakli Sonrası Rejeksiyon

Karaciğer transplantasyon sonrası karaciğer biyopsisi karaciğer reddini, viral enfeksiyon durumunda, hastalığının tekrarlanması durumunda karaciğer nedenini belirlemek ve tedavisini düzenlemek için yapılır. Transaminaz değerlerinin aşırı yükselmesi durumunda karaciğer biyopsisi tekrarlanabilir (35).

2.3.3. Karaciğer Kanseri

Karaciğer tümörleri, çocuklarda çok nadir olmakla birlikte en sık olarak hepatoblastom (HB) görülmektedir. HB 5 yaş altında en sık görülen primer hepatik malign kanserdir. Tanıda Alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi önemlidir ancak kesin tanı için histopatolojik yani biyopsi yapılması gerekir (5, 36). İkinci sıklıkta en sık görülen tanı karaciğer tümörü hepatosellüler karsinomdur (HCC) (37).

2.3.4. Otoimmün Hepatit

OİH, kızlarda daha sık gözlenmektedir. Transaminaz yüksekliği, gama globülin yüksekliği, otoantikör yüksekliği ile seyretmektedir. Viral enfeksiyonlar genellikle negatiftir (38). OİH düşünüldüğünde tanıyı netleştirmek ve hastalığın fibrozis derecesini bilmek için karaciğer biyopsisi yapılır. Genellikle histopatolojik olarak arayüz hepatit, rozet formasyonları, safra duktus bozukluğu, fibrozis ve hepatosellüler nekroz gözlenmektedir (39). Histopatolojik bulgular ile birlikte transaminaz değerlerinin yüksekliği, IgG artışı, ANA, ASMA, anti-LKM otoantikör artışı ile seyretmektedir. Bazen de atipik bulgulardan otoantikörler negatif olan tedaviye yanıt veren OİH vakaları da olabilmektedir(40-42).

2.3.5. Akut Karaciğer Yetmezliği

Pediyatrik yaş grubunda akut karaciğer yetmezliği birçok sistemi ilgilendiren hastalıktır. Erken başlangıçlı hayati tehdit edecek şekilde karaciğer fonksiyonlarının bozukluğu ve koagülasyon bozukluğu ile birlikte daha önce bilinen bir karaciğer hastalığı olmayan hasta grubunu temsil eder. Bu hasta grubunda ensefalopati ile de karşımıza çıkabilmektedir (43). En sık sebepleri arasında viral hepatitler, bazı ilaçlar ve kimyasallardır (44).

2.3.6. Konjenital Hepatik Fibrozis

KHF, karaciğerde fibrozis, portal dolaşımdan kaynaklı hipertansiyon ve renal organlarda kistik yapılar ile karakterizedir. Diğer birçok karaciğer fibrozisi ile benzerliğinden dolayı karaciğere yönelik biyopsi yapılır. Biyopside birbirinden farklı boyutta fibrozis ve birbirinden farklı boyutta genişlemiş safra kanalları görülür (45).

2.3.7. Metabolik İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı

Genellikle aşırı kilo ve diyabet birlikteliği ile görülür. Karaciğerde veziküllerde makro birikimler ile karşımıza çıkar. Histolojik olarak birçok şekilde karşımıza çıkabilir. Bunlar hepatositlerde yağ birikimi, siroz ve karaciğer yetmezliği gibi çok farklı şekillerde karşımıza çıkabilir. Çoğu hastada semptom vermeden ilerleyebilmektedir (46).

2.3.8. Alfa-1-Antitripsin Eksikliği

AAT genellikle karaciğer hücrelerinde üretilen bir glikoproteindir. Karaciğer dışında da üretimi olur. Çok önemli görevi olan hücre dışı matris bozulmasını engeller (47). Eksikliğinde, karaciğer ve akciğer hastalıkları ile seyreden genetik alt yapısı olan bir sorundur. Pediatrik yaş grubunda AAT eksikliği, genetik olarak karaciğer hastalığına bağlı olarak meydana gelen en sık kalıtsal metabolik hastalıklardan biridir. Karaciğerdeki patogenezi incelendiğinde programlı hücre ölümü, fibrozis, karaciğer hücrelerindeki anormal glikoprotein artışı, ve inflamasyonlar görülür (48). Genellikle portal alandaki safra yollarında tıkanıklık oluşur. Hasta bazen de idiyopatik neonatal hepatit ile karşımıza çıkar (49).

2.3.9. Wilson Hastalığı

WH otozomal resesif kalıtım ile aktarılan dokularda bakır birikimi ile ortaya çıkan karaciğer bulguları dışında nörolojik bulgular ile de ortaya çıkabilir (18). WH'nın karaciğer hastalığı histopatolojik olarak bakılan parametreler tanısal olmayıp oldukça değişkendir. Diğer karaciğer hastalıklarında da görülebilir. Bu nedenle karaciğerde kuru bakır düzeyi ölçülerek WH tanısını koymak çok önemlidir. Ancak tüm nodüllerde bakır birikimi olmayabilir. Bu yüzden alınan biyopsi materyalinde bakılan bakır düzeyi

yetersiz olabilir. Bu sebeple klinik ile birlikte diğer laboratuvar tetkiklerin yanında genetik tetkiklerin yapılması tanıda çok önemlidir (50-52).

2.3.10. Lizozomal Depo Hastalığı

Nadir gözüken bir hastalıktır. Genetik geçiş gösterir. Lizozom ile ilişkili genlerde defekt mevcuttur. Lizozom işlevlerinde bir çok farklı bozukluk sonucu depolama bozuklukları ile karşımıza çıkar (53, 54).

2.3.11. Glikojen Depo Hastalıkları

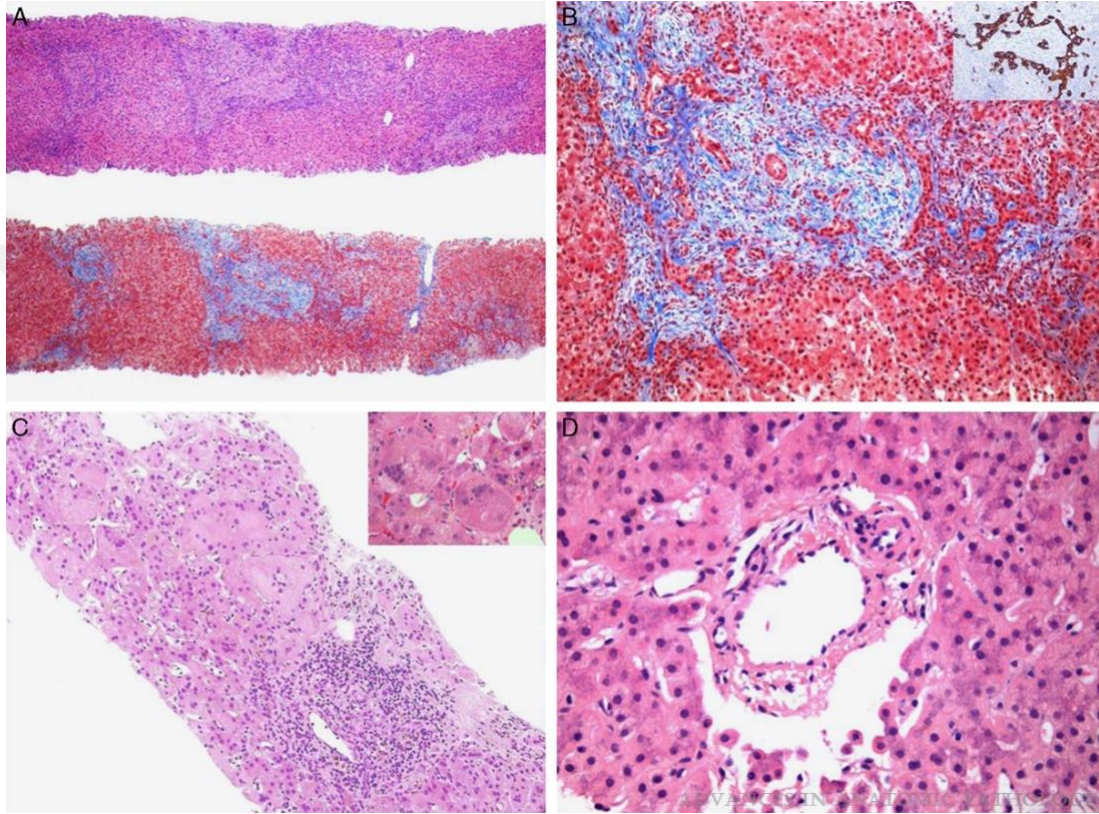
GDH, karaciğer dışında kas dokusu, kalp, santral sinir sistemi ve böbrek dokusunu tutabilen glikojen depolanmasındaki veya yıkımındaki enzim defektleri veya eksikliğinden kaynaklı meydana gelen bir hastalık grubudur. Karaciğer biyopsisi sayesinde karaciğer dokusunu inceleyerek GDH tanısının konulmasını kolaylaştırır. Daha sonra enzim araştırmaları ile hangi gruptan kaynaklı olduğu bulunabilir (55).

2.3.12. Biliyer Atrezi

BA, safra yollarını etkiler. Safra yollarında sürekli artan bir yıkım ve bozulma ile gider. BA, doğumdan hemen sonra ekstrahepatik safra ağacının yok edilmesine neden olan ilerleyici bir fibroinflamatuvar karaciğer hastalığıdır.(56, 57). Nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak birçok enfeksiyon ve genetik yatkınlıktan kaynaklanır. Hastalığın tanısı yapılan tetkiklerde transaminaz yüksekliği bilirubin değerlerinde yükselme ve ALP, GGT yüksekliği ile karşımıza çıkabilir. Yapılan USG'de safra kesesi olmayışı ile bize ipucu verebilir ancak kesin tanıyı koydurmaz. Yapılan muayenesinde asit ve SMG ile karşımıza geç dönemde de çıkabilir. BA için kesin tanı karaciğer biyopsisi ile ortaya çıkar. Histopatolojik olarak portal yollarda inflamasyon ve safra kanallarında tıkanmalar ve portal yollarda fibrozis görülür (58). BA'nın tipik özelliklerini şekil 2.0' de gösterilmiştir (27). Tedavi olmadan BA, aylar içinde son evre siroza ve iki yaşına kadar karaciğer yetmezliğine bağlı ölüme yol açar(59).

2.3.13. İdiyopatik Neonatal Hepatit

İdiyopatik neonatal hepatit yenidoğan döneminde ilk 4 ayda olan yapılan tüm tetkiklere rağmen nedeni belli olmayan hepatit olarak adlandırılır (60). Biyopside safra yolları ile ilgili tıkanıklıklar ve dev hücreler görülebilir. Spesifik bulgu vermeyebilir. **Şekil 2.2' de** gösterilmiştir (27, 61).



Şekil 2.2: Karaciğer Biyopsisi Işık Mikroskop Görüntüsünde Portal Yolların ve Dev Hücrelerin Görülmesi. (A-B)' de görülen portal yollarda belirgin inflamasyon, fibroze bağlı belirgin genişleme mevcuttur. (C)' de portal yollarda fibrozis az ve dev hücre görülmektedir. (D)' de safra kanalı görülmeyen bir portal yol göstermektedir A, hematoksinin ve eozin (H&E) ve Masson trikromu, 20x. B, Masson'un trikromu, 100x; C-D, H&E, 40–100x.

2.3.14. Safra Asit Sentez Bozuklukları

Safranın meydana gelmesi ve atılması için safra tuzlarının aktif miktarı sayesinde salgılanması ve sirkülasyonu hayati önemi vardır (62). Safra asidinin karaciğer hücrelerinden salgılanması için birçok aşamadan geçer. Bunlar safra asitlerinin getirilmesi, hücre içine geçişi ve safra kanallarından sekresyonu aşamalarını geçirir (63). Safra üretiminde, sentezinde ve salgılanmasında bozukluk safra asit sentez bozukluklarına neden olur. Sağlıklı üretilen safranın atılımında safra yolu boyunca herhangi bir yerde engellenebilir (64). Tanısal ve tedavi amacı ile incelememizi kolaylaştırmak amaçlı karaciğer içi ve karaciğer dışı meydana gelen safra yolları bozukluğuna göre farklı sebeplere göre değerlendirilir. Safra yollarında tıkanıklık sonucu basınç artar. Safra yollarındaki genişlemeye bağlı hepatositlerde ve safra yollarında hasar oluşur (65, 66).

2.3.15. Neonatal Kolestaz

Yenidoğan kolestazi acil müdahale gerektiren bir hastalık olduğundan acil olarak sebebinin araştırılması gereken bir hastalıktır (67). Yenidoğan kolestazına sebep olan birçok sebep mevcuttur. Bunlar içinde en çok olarak BA ve idiyopatik neonatal hepatit karşımıza çıkar. Bazı testler ile tanı konulabilse de genellikle karaciğer biyopsisi kesin tanı için gereklidir (3).

2.4. Karaciğer Biyopsisi Yapılmaması Gereken Durumlar

Çocuklarda karaciğer biyopsisi bazı durumlarda yapılması kontrendike ve riskli olup bazı durumlarda ise yapılabilme ihtimali vardır ancak burada önemli olan yapan kişinin tecrübesi çok önemli olup hastalığın tanısında, tedavinin planlanması açısından klinik olarak hastayı değerlendiren doktorun iyi değerlendirmesi gerekir. Kesin yapılmaması gereken durumlar arasında ciddi derecede INR yüksekliği, son 7 gün içerisinde non steroid anti inflamatuvar ilaç kullanma öyküsü olması, hemoglobin değeri düşük ihtiyaç halinde kan verilme ihtimali olmayan hastalara karaciğer biyopsisi yapılmaması gerekir. Batında sıvı birikimi olması, aşırı kilo ve hemofili gibi hastalıklar olması uygun şart ve ortamlarda yapılabilirliği olan durumlardır. Faktör 8 eksikliği gibi

hastalar kan ürünü transfüzyonu ve faktör tedavisi sonrası karaciğer biyopsisi yapılabilirliği klinik tecrübeli kişiler tarafından ihtimali vardır. Aşağıdaki **tablo2.5'**de yapılmaması gereken durumlar belirtilmiştir (4).

Tablo 2.5: Pediatrik Yaş Gurubunda Karaciğer Biyopsisi Kontrendikasyon Durumları

Kesin
<ul style="list-style-type: none"> - INR>1,5 ve PLT<50.000/mm³ - Son 1 hafta içinde non steroid anti inflamatuvar ile tedavi - Gerekli olduğu halde kan transfüzyonu yapılamaması
Relatif
<ul style="list-style-type: none"> - karın bölgesinde sıvı varlığı - obezite varlığı - Faktör 8/9 eksikliği

Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR), Trombosit (PLT).

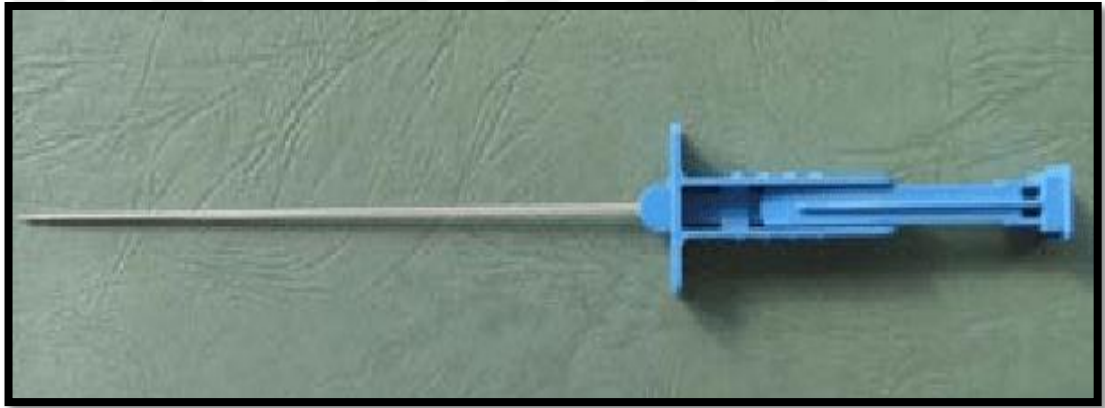
2.5. Biyopsi İşlemi Yapılmadan Önce Yapılması Gerekenler

Biyopsi yapılmadan önce bazı test ve tetkikler yapılır. Bunlar daha emniyetli biyopsi yapılması içindir. Hastadan tam kan koagulasyon tetkikleri istenir. Hastanın trombosit düşüklüğü olmaması gerekir. Kullandığı ilaçlar arasında non steroid anti inflamatuvar ilaçları son 1 haftada kullanılmamış olması gerekir (4, 68-70). Bu yapılacak tetkikler bir anormallik olması durumunda hasta, vitamin K, ihtiyaç halinde kan ürünleri ile desteklenir ve işleme almadan önce testler tekrarlanır. Uygun ise hasta karaciğer biyopsisi işlemine alınır (2, 70).

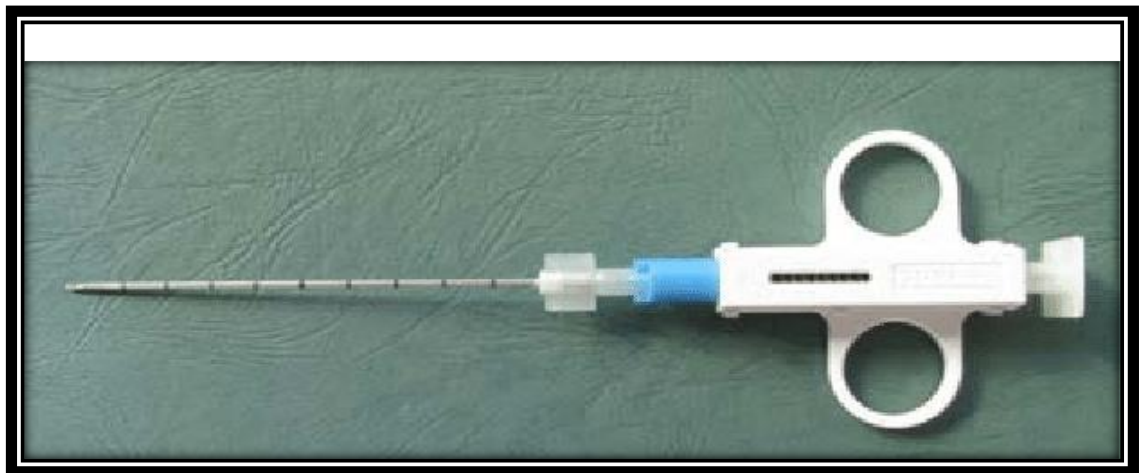
2.6. Biyopsi İşlemi Sırasında Kullanılan Tıbbi Aletler

Karaciğer biyopsi çeşitleri olarak perkütan biyopsi, trans-venöz biyopsi yani transjuguler biyopsi ve cerrahi veya laparoskopik biyopsi şeklinde yapılabilir. Bunlardan perkütan biyopsi olarak palpasyon veya perküsyon şeklinde yapılabilenleri

ile birlikte bu yöntemden daha kullanışlı olan USG eşliğinde biyopsi yapılabilir. Karaciğer biyopsi iğneleri olarak emici iğneler ve kesici iğneler kullanılabilir. Emici iğneler diğer adı aspirasyon iğnesi bunlarda menghini, jamshidi ve kaltskin iğneleri mevcuttur. Kesici iğneler vim-silverman ve tru-cut iğnelerdir. Karaciğer biyopsisi için kullanılan iğnelerin çapları hastanın yaşına durumuna göre değerlendirilir. 1.2 ile 1.8 mm arasında boyutlar değişmektedir. Uzunlukları ise 7 ile 9 santimetre arasında hastaya göre karar verilir. Avantaj ve dezavantajlarına göre hastanın kliniği ve genel durumu göz önünde bulundurularak seçim yapılır(71). **Şekil 2.3** ve **şekil 2.4**'de tru-cut iğnelerinin manuel ve yarı otomatik sistem iğneleri görüntüsü mevcuttur (72).



Şekil 2.3: Tru-cut İğnesi Manuel Sistem.



Şekil 2.4: Tru-cut İğnesi Yarı Otomatik Şeklinde Olanlar.

Hastanemizde çocuklarda yapılan karaciğer biyopsisi girişimsel radyoloji bölümü tarafından hastalar anestezi altında lokal veya genel anestezi eşliğinde perkütan biyopsi ile yapılmaktadır. Perkütan biyopsi ultrason eşliğinde uygulanmaktadır. Karaciğer biyopsi kesici tru-cut iğneleri kullanılmaktadır. Tru-cut kesici iğneleri 18 gauge boyutları tercih edilmektedir. Otomatik biyopsi gun tabancası kullanılmaktadır. Hastanemizde kullanılan biyopsi tabancasının şekli gösterilmiştir (şekil 2.5).



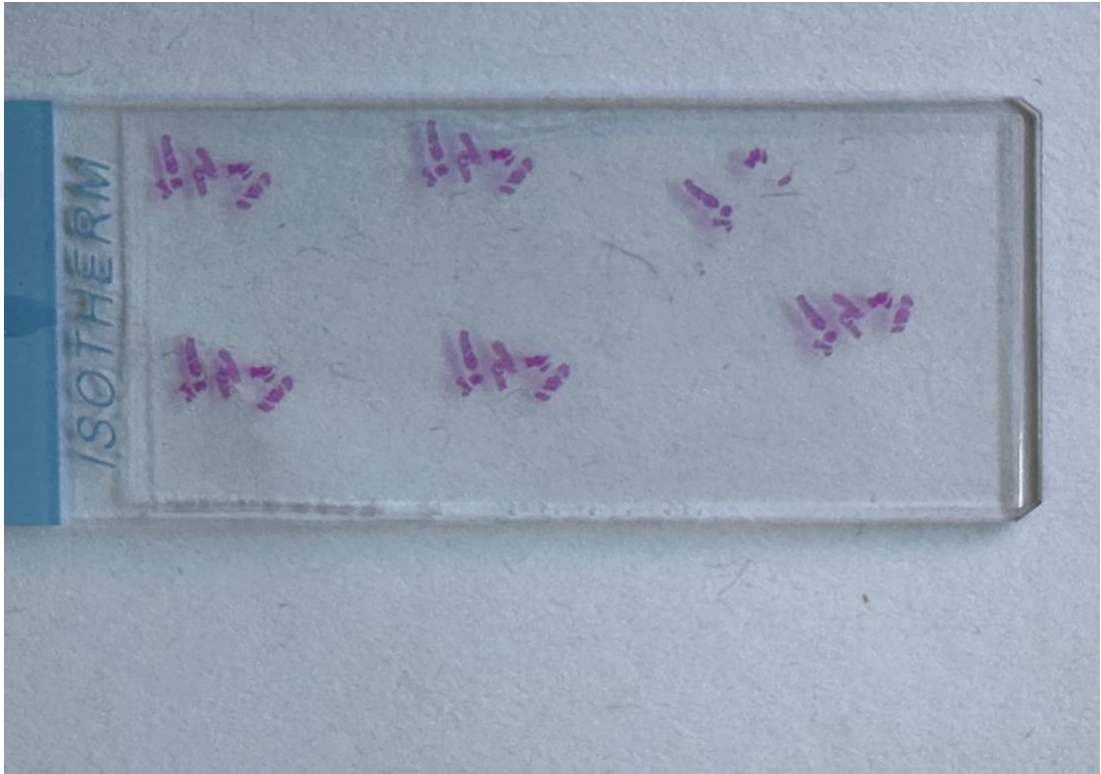
Şekil 2.5: Otomatik Biyopsi Gun Tabancası ve Tru-cut Kesici İğnesi.

2.7. Biyopsi Örneğinin Alınma Şekli ve Materyal Boyama

Biyopsi işlemi saniyeler içinde gerçekleştirilir. Biyopsi işlemi esnasında yapılan teknik ile birlikte alınan materyal yapısını koruyan bir sistem mevcuttur. Biyopsi işlemleri için Periyodik asit Schiff, Hemotoksilen&Eozin, Masson&Trikron ve Retikülin boyalar kullanılarak biyopsi preparatları boyanır. Uygun şartlarda ışık mikroskopunda incelenerek tanı konulmuştur.

Patoloji Ana Bilim Dalımızda çocuklardan alınan karaciğer biyopsi materyali formaldehit içinde patoloji laboratuvarına getirilir. Biyopsi işlemleri için Periyodik asit

Schiff, Hemotoksilen&Eozin, Masson&Trikron ve Retikülin boyalar kullanılarak biyopsi preparatları boyanır. Uygun şartlarda ışık mikroskopunda incelenerek tanı konulur. Hastanemizde yapılan karaciğer biyopsisi sonrası yapılan işlemlerden sonra ışık mikroskobu altında incelenmeye hazır olan preparat örneği şekilde gösterilmiştir (şekil 2.6).



Şekil 2.6: Karaciğer Biyopsi Sonrası Işık Mikroskobunda İncelenmeye Hazır Bir Preparat.

2.8. Biyopsi Sonrası Hastanın Değerlendirilmesi ve Yapılması Gerekenler

Karaciğer biyopsisinden hemen sonra hastanın kanaması olmaması açısından sıkı bir pansuman yapılır. En az 2 saat ağızdan sıvı veya yemek alınması engellenir. Hastanın tansiyon, nabız, satürasyon takibi için kontrol altında tutulur. Hastanın kanama açısından kontrol amaçlı hemogram kontrolü yapılır. En az bir saat kanama

olmaması için hasta yatakta sabit durmalıdır. Komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalı ihtiyaç halinde USG ile bakılmalıdır (3).

2.9. Yapılan Karaciğer Biyopsisine Bağlı Oluşabilecek Komplikasyonlar

Karaciğer biyopsisi komplikasyonları arasında basit ve ciddi komplikasyonlar ile karşımıza çıkabilir. Basit komplikasyonlar karın bölgesinde hassasiyet olması, kan ihtiyacı olmadan kanama olması, enfeksiyon riskidir. Ciddi komplikasyonlar arasında kan ihtiyacı olması, akciğer yaralanması, yoğun bakım ihtiyacı olmasıdır. Ölüm riski az da olsa mevcuttur (73). Onkolojik hastaların ve kemik iliği nakli yapılan hastaların komplikasyon ve kanama riski çok daha fazladır (74). Yapılan bir çalışmada malignitesi olan hastalarda karaciğer biyopsi sonrası kanama ihtimali % 15 olarak gösterilmiştir (75). Karaciğer biyopsi esnasında pediatrik yaş gurubunda akciğer yaralanmasına bağlı komplikasyon % 0,5 olarak belirtilmiştir (76). Biyopsi sonrası enfeksiyon riski çok düşüktür ancak enfeksiyon riskine dikkat etmek gerekir. Daha çok transplantasyon olan hastalarda görülme riski daha yüksektir. Riskli hasta gurubuna antibiyotik profilaksisi başlanmalıdır (77). Karaciğer biyopsi sonrası ölüm oranı çok düşük olmasına rağmen yapılan bir çalışmada 469 biyopsi işlemi sonrası 3 ölüm (% 0,6) oluşmuştur ve bu hasta gurubunda ölenlerin hepsi immün yetmezlik ve malignitesi olan hasta gurubunda meydana gelmiştir (78). Daha sonra yapılan iki farklı çalışmada ise mortalite görülmemiştir (79, 80).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bilimsel Araştırmanın Sınırlarının Belirlenmesi

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalında 2018-2023 yılları arasında karaciğer hastalıklarının tanısı için 0-18 yaş grubundaki karaciğer biyopsisi uygulanan 106 hasta ile çalışma yapılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalar, doğrudan Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'na başvuran ve değerlendirilen hastalar ve diğer bilim dallarının izleminde olup karaciğer hastalıkları tanısı için Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'na danışılarak biyopsi yapılmasına karar verilmiş hastaları kapsamaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların bilgilerine hastane otomasyon sisteminden ve istatistik biriminden ulaşılmıştır; biyopsi bilgilerinde eksiklik olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırma sınıfının belirlenmesi için 15 Kasım 2023 tarihinde, 2023/357 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.2. Biyopsi Yapılan Hasta Grubunda Bakılacak Parametreler

Biyopsi yapılan hastaların kaydına Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı olarak Gaziantep Üniversitesi istatistik biriminden alınmıştır. Hastanenin otomasyon sisteminden ve arşiv kayıtları araştırılarak hastaların yaş, cinsiyet, başvuru nedeni, fizik muayene bulguları, biyopsi öncesi laboratuvar tetkikleri, ekokardiyografi (EKO) yapılmış olan hepatobiliyer ve/veya abdominal USG sonuçları, özefagogastroduodenoskopi (ÖGD) sonuçları, düşünülen hastalığına yönelik yapılmış olan genetik mutasyon analizleri, hastaların anemnezleri incelenerek malnütrisyon olanlar belirlenmiş ve patoloji sonuçları gibi bilgiler bulunmuştur. Hasta malnütrisyon değerleri "*child metrics*" Dünya Sağlık Örgütü kaynak türü kullanılarak değerlendirilmiştir. Uygun yaş ve kilo değerlerine göre belirlenmiştir. Hastaların laboratuvar tetkikleri Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda, görüntüleme kaynakları Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim

Dalı'nda, biyopsi örneğinin histopatolojik incelenmesi Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.3. Araştırma Şekli

Biyopsi işlemi yapılmış olan hastalarda biyopsi önemi ön tanıya yönelik olarak tetkik ve görüntüleme işlemleri yapılır. Tanıyı kesinleştirmek için veya tetkikler sonucunda tanısı konulamayan hastalar için kesin tanı ve tedavi için karaciğer biyopsisi endikasyonu uygun olan hastalara karaciğer biyopsisi uygun ortam ve şartlarda yapılmıştır. Bunun için hastanın karaciğer organı hakkında bilgi sahibi olabilmek için transaminaz düzeyleri, bilirubin, albumin, koagülasyon değerleri olan PT, aPTT, INR değerleri gibi için temel tetkikler istenmiş ve USG ile karaciğer değerlendirilmeleri yapılmıştır. Öncelikle hangi hastalık düşünülüyorsa o hastalığa spesifik testler ve tetkikler istenerek hastalığın tanısı konmaya çalışılmıştır. Bunlar arasında WH'na yönelik olarak 24 saatlik idrarda bakır ve seruloplazmin bakılmıştır. OİH ön planda düşünülen hastalardan IgG, ANA, ASMA, P-ANCA, anti LKM bakılmıştır. AAT eksikliği öncelik olan hastalar için serum AAT miktarı ve hastalığa yönelik mutasyon analizi bakılmıştır. Metabolik hastalık düşünülen hastalar için öncelikle kan aminoasitleri, idrarda redüktan madde, idrar organik asitleri ve açıl karnitin, troid hormon tetkikleri olan TSH, sT4 bakılmıştır. Viral bir enfeksiyon düşünülen hastalar için Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), Anti-Hepatit B Yüzey Antikoru (Anti-HBS), HBV DNA, HCV RNA, Anti HCV, HEV, EBV ve CMV ön tanı olarak düşünülen hastalar için viral tetkikler istenmiştir. Çölyak hastalığı ön planda olabilen hastalar için DTG-IgA ve serum IgA bağırsak değerlendirilmesini kesinleştirmek amaçlı bağırsak biyopsisi istenmiştir. Yenidoğan kolestazi, yenidoğan hastalara yönelik bir enfeksiyondan kaynaklı olduğu düşünülen hastalar için Toksoplazma, rubella, CMV, EBV enfeksiyonları için tetkikleri istenmiştir. Genetik bir hastalık ön planda olanlardan ön planda düşünülen hastalığı yönelik mutasyon analizi; depo hastalıkları için Niemann-Pick ve Gaucher enzim düzeyleri ve genetikleri istenmiştir. Karaciğer ve dalak organlarına yönelik spesifik portal hipertansiyonu olan hastaların özofagus varis değerlendirilmesi ve tedavisini yapmak için endoskopi yapılmıştır. Yapılan tetkik ve

testlere rağmen spesifik olarak tanısı konulamayan karaciğer hastalığını kesin tanısını tespit etmek için karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Talasemi major gibi sık kan alma öyküsü olan hastaların kemik iliği transplantasyonu (KİT) önce karaciğer durumunu ayrıca tanıda ayırıcı hastalıkların dışlanması için hastaların karaciğer demir yükünü belirlemek ve tedavisini düzenlemek için hastalara karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Biyopsi yapılmadan önce hastaların rutin tetkikleri ve koagülasyon parametreleri kontrol edilmiştir. İhtiyacı olan hastalara eritrosit, trombosit, taze donmuş plazma ve K vitamini ile desteklenerek işlem yapılmıştır. Güvenli ve uygun şartlar altında aile onamı alınarak işlemleri gerçekleştirilmiştir.

3.4. İstatistik Çalışma Tekniği

Hastaların tüm arşiv taramasından alınan ve elde edilen tüm bilgiler ışığında elde edilmiştir. Her ayrı değişken ayrı bir başlık altında verilmiştir. Sonuç olmayan veriler, sonucu olmayan değerlerin veri içine olmadığı varsayılarak hesaplar bulunmuştur. Bütün incelemeler SPSS 22.0 programında yapılmıştır. Sonuçların gözden geçirilmesi verilerin analizi ve incelenmesi için Microsoft Office Excel ekranından yararlanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (sıklık dağılımları, ortalama, ortanca, minimum, maksimum değer, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi, T testi, üç veya daha fazla grupların karşılaştırılmasında Anova testi, Kruskal-Wallis H testi ve nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sonuçların anlamlılığı $p<,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Biyopsi Yapılma Yaşı ve Cinsiyet

Karaciğer biyopsisi yapılmış olan hastaların cinsiyet dağılımı kız ve erkek olarak sayı ve yüzdeleri, biyopsi yaş grupları olarak 2 yaş ve altı, 3 ile 12 yaş arası ve 13 ile 18 yaş arası belirtilen 3 farklı kategori şeklinde gruplandırılmış olup **tablo 4.1'de** gösterilmiştir. **Tablo 4.1'deki** veriler incelediğimizde toplam karaciğer biyopsisi yapılan toplam hasta sayısı (n) 106 olarak bulundu. Bu hastaların 64 tanesi erkek (% 60,37) olarak bulundu. Geri kalan 42 (% 39,63) hastanın cinsiyeti kız olarak bulundu. Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak bağımsız örneklem t testi anlamlılık değeri ($p=,016$) $p<,05$ olduğundan erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Tablo 4.1: Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Cinsiyet Dağılımı

	n	%
Erkek	64	60,37
Kız	42	39,63

$t(104) = -2,164; p = ,016$

Yaş grupları incelendiğinde 2 yaş ve altı hastalar toplam 34 hasta (% 32,08); 3 ile 12 yaş arası hastalar toplam olarak 52 (% 49,06) ve 13 ile 18 yaş arası karaciğer biyopsisi yapılan hastaların sayısı toplam 20 (% 18,86) olarak tespit edildi (**tablo 4.2**). İstatistiksel olarak ki-kare uyum testinde hesaplanan anlamlılık değeri ($p=,001$) $p<,05$ olduğundan yaş grupları arasında 3 ile 12 yaş arası lehine anlamlı oranda daha yüksek bulundu.

Tablo 4.2: Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Yaş Gruplarının Dağılımı

	Sayı (n)	%
2 Yaş ve Altı	34	32,08
3 ile 12 yaş arası	52	49,06
13 ile 18 Yaş Arası	20	18,86

$\chi^2 (2, n=106) = 14,566; p = ,001$

4.1.1. Yaş Grupları ile Cinsiyet Arasındaki İlişki

Yaş gruplarının cinsiyetlere göre dağılımlarını **tablo 4.3'de** gösterildi. Tablo incelediğimizde 2 yaş ve altında toplam olarak erkek hasta sayısı 24, cinsiyete göre erkek hastaların (% 37,5); kız hasta sayısı 10, toplam kız hasta sayısının (% 23,8)'idi. 3 ile 12 yaş arası toplam hasta sayısı olarak 32 erkek, toplam erkek hastaların (% 50,0); kız hasta sayısı 20 ve toplam kız hastaların (% 47,6) olarak bulundu. 13 ile 18 yaş arası 8 tane erkek hasta, toplam erkek hasta sayısının (% 12,5); kızların sayısı 12 kişi ve toplam kız hasta sayısının (% 28,6) olarak bulundu. İstatistiksel olarak ki kare bağımsızlık testi kullanıldı. Erkek ve kız cinsiyet dağılımı ile yaş grupları arasında ($p=,083$) $p>,05$ olduğundan cinsiyet ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tablo 4.3: Cinsiyet ve Yaş Grupları Arasındaki Dağılım

		Cinsiyet		<i>p</i>
		Erkek	Kız	
2 Yaş ve Altı	Sayı (n)	24	10	,083
	Yaş Gurubu (%)	70,6	29,4	
	Cinsiyet (%)	37,5	23,8	
3 ile 12 yaş arası	Sayı(n)	32	20	
	Yaş Gurubu (%)	61,5	38,5	
	Cinsiyet (%)	50,0	47,6	
13 ile 18 Yaş Arası	Sayı(n)	8	12	
	Yaş Gurubu (%)	40,0	60,0	
	Cinsiyet (%)	12,5	28,6	

$$\chi^2 (2, n=106) = 4,983; p = ,083; V = ,217$$

4.2. Fizik Muayenenin Değerlendirmesi

Karaciğer biyopsisi yapılan hasta grubunda fizik muayene bulguları incelendiğinde yedi kategoride değerlendirilmiştir. Bunlar **tablo 4.4'de** gösterilmiştir. Fizik Muayene bulguları (HMG, SMG, sarılık, batın distansiyonu, HMG ve sarılık birlikte olanlar, HMG ve SMG birlikte olanlar ve fizik muayenesi normal olanlar) şeklinde değerlendirildi. Yaptığımız çalışmada veriler incelendiğinde sadece HMG'si olan toplam 18 hasta (% 17,0); sadece SMG olan 2 hasta (% 1,9) bulunmuştur. Sarılık olan hasta sayısı 21 (% 19,8) olarak tespit edilmiştir. Batın distansiyonu olan hasta sayısı 22 (% 20,8) olarak bulunmuştur. HMG ve sarılık birlikte tespit edilen hasta sayısı 5 (% 4,7) bulunmuştur. HMG ve SMG birlikte olan hasta sayısı 13 (% 12,3) olarak bulunmuştur. Fizik muayenesi normal olan hasta sayısı 25 (% 23,6) olarak tespit edilmiştir. İstatiksel olarak Ki-Kare Uyum testinde hesaplanan anlamlılık değeri ($p=,000$) $p<,05$ olduğundan yapılan karaciğer biyopsisi yapılan hastaların fizik muayene bulgularının her biri için beklenen ve gözlenen frekans değerleri aynı değildir ve anlamlı olarak bulundu. Fizik muayene patolojik bulgular içinde en sık olarak batın distansiyonu (% 20,8), sarılık (% 19,8) ve HMG (% 17) olarak bulundu.

Tablo 4.4: Fizik Muayene Bulguları

Bulgular	n	%
HMG	18	17,0
SMG	2	1,9
Sarılık	21	19,8
Batın Distansiyonu	22	20,8
HMG ve Sarılık	5	4,7
HMG ve SMG	13	12,3
Fizik Muayene Normal	25	23,6

Hepatomegali (HMG), Sarılık (SMG). $\chi^2 (6, n=106) = 30,830; p = ,000$

4.3. Laboratuvar Değerleri

Karaciğer biyopsisi yapılan çocuk hastaların Glukoz, ALT, AST, GGT, ALP, TB ve DB değerleri laboratuvar değerleri **Tablo 4.5'de** belirtilmiştir. Laboratuvar ölçümüne ilişkin istatistiklere göre glukoz, ALT, AST, GGT, ALP, TB ve DB değerleri incelenmiştir. Hasta sonuçlarının ortalama değerleri, ortanca değerleri, minimum, maksimum ve standart sapma (\pm SD) belirlenmiştir. Ortalama değerleri incelendiğinde sırası ile 95 mg/dL; 128 U/L; 165 U/L; 128 U/L; 229 U/L; 2,1 mg/dL; 0,9 mg/dL olarak bulundu. Ortanca değerleri incelendiğinde sırası ile 86 mg/dL; 59 U/L; 64 U/L; 42 U/L; 199 U/L; 0,7 mg/dL; 0,2 mg/dL olarak bulundu. Minimum değerleri bakıldığında sırası ile 58 mg/dL; 5 U/L; 12 U/L; 9 U/L; 21 U/L; 0,1 mg/dL; 0,2 mg/dL olarak bulundu. Maksimum değerlerine bakıldığında sırası ile 479 mg/dL; 1382 U/L; 1922 U/L; 2019 U/L; 964 U/L; 25,5 mg/dL; 13,3 mg/dL olarak bulundu. SD değerleri sırasıyla 45,61; 190,42; 296,77; 280,77; 280,11; 163,04; 3,85 ve 2,19 olarak bulundu.

Tablo 4.5: Laboratuvar Değerleri

	Glukoz	ALT	AST	GGT	ALP	TB	DB
n	106	106	106	106	106	106	106
Ortalama	95	128	165	128	229	2,1	0,9
Ortanca	86	59	64	42	199	0,7	0,2
Minimum	58	5	12	9	21	0,1	0,2
Maksimum	479	1382	1922	2019	964	25,5	13,3
±SD	45,61	190,42	296,77	280,11	163,04	3,85	2,19

Alkelen Fosfataz (ALP), Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Direkt Bilirubin (DB), Hasta sayısı (n), Standart sapma(±SD), Total Bilirubin (TB).

4.3.1. Karaciğer Fonksiyon Sentez testleri

Karaciğer biyopsisi yapılan çocuk hastaların karaciğer sentez testlerinden protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), INR, Albumin değerleri **Tablo 4.6'de** belirtildi. Laboratuvar ölçümüne ilişkin istatistiklere göre PT, aPTT, INR, albumin, sonuçlarının ortalama, ortanca değerleri, minimum, maksimum ve SD değerleri belirlendi. Ortalama değerleri sırası ile 14,3 sn; 31,8 sn; 1,3 ve 38,7 g/L olarak tespit edildi. Ortanca değerleri sırası ile 13 sn; 30,9 sn; 1,1 ve 40 g/L olarak tespit edildi. Minimum değerleri incelendiğinde sırası ile 9 sn; 8,4 sn; 0,9 ve 17 g/L olarak bulundu. Maksimum değerleri sırası ile 28 sn; 110 sn; 23,7 ve 49 g/L olarak bulundu. SD değerleri sırasıyla 3,76, 10,91, 2,20, ve 6,21 olarak bulundu.

Tablo 4.6: Karaciğer Fonksiyon Sentez Testleri

	PT	aPTT	INR	Albumin
n	106	106	106	106
Ortalama	14,3	31,8	1,3	38,7
Ortanca	13	30,9	1,1	40
Minimum	9	8,4	0,9	17
Maksimum	28	110	23,7	49
±SD	3,76	10,91	2,20	6,21

Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT), Hasta sayısı (n), Protrombin zamanı (PT), Standart sapma (±SD), Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR).

4.3.2. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Hemogram Değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsisi yapılan çocuk hastaların tam kan sayımı olarak Beyaz kan hücresi (WBC), HGB, PLT belirtildi (**Tablo 4.7**). WBC, HGB, PLT, sonuçlarının ortalama, ortanca değerleri, minimum, maksimum ve SD değerleri bulundu. Ortalama değerleri sırası ile 8,3 10^3 /mcl; 11,2 g/dL; 305 10^3 /mcl olarak tespit edildi. Ortanca değerleri sırası ile 7 10^3 /mcl; 11 g/dL; 313 10^3 /mcl olarak tespit edildi. Minimum değerleri sırası ile 0 10^3 /mcl; 5 g/dL; 1 10^3 /mcl olarak tespit edildi. Maksimum değerleri sırası ile 35 10^3 /mcl; 15 g/dL; 731 10^3 /mcl olarak tespit edildi. SD değerleri sırasıyla 4,43; 2,18 ve 150,54 olarak bulundu.

Tablo 4.7: Tam Kan Sayımı Laboratuvar Sonuçları

	WBC	HGB	PLT
n	106	106	106
Ortalama	8,3	11,2	305
Ortanca	7	11	313
Minimum	0	5	1
Maksimum	35	15	731
±SD	4,43	2,18	150,54

Hemoglobin (HGB), Hasta sayısı(n), Trombosit (PLT), Standart sapma (±SD), Beyaz kan hücresi (WBC).

4.3.3. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Lipid Profili

Lipid profili değerleri TK, HDL, LDL ve TG laboratuvar sonuçları incelendi (**Tablo 4.8**). TK, HDL, LDL ve TG sonuçlarının ortalama, ortanca değerleri, minimum, maksimum ve SD bulundu. Ortalama değerleri sırası ile 146,5 mg/dL; 38,3 mg/dL; 93,3 mg/dL ve 179 mg/dL olarak tespit edildi. Ortanca değerleri sırası ile 145 mg/dL; 33 mg/dL; 84 mg/dL ve 126 mg/dL olarak tespit edildi. Minimum değerleri sırası ile 1 mg/dL; 4 mg/dL; 5 mg/dL ve 21 mg/dL olarak tespit edildi. Maksimum değerleri sırası ile 310 mg/dL; 81 mg/dL; 216 mg/dL ve 703 mg/dL olarak tespit edildi. SD değerleri sırasıyla 63,34; 17,02; 44,93 ve 157,07 olarak bulundu.

Tablo 4.8: Lipid Profili Laboratuvar Sonuçları

	TK	HDL	LDL	TG
n	69	54	55	69
Ortalama	146,5	38,3	93,3	179
Ortanca	145	33	84	126
Minimum	1	4	5	21
Maksimum	310	81	216	703
±SD	63,34	17,02	44,93	157,07

Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL), Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL), Hasta sayısı (n), standart sapma(±SD), Total kolesterol (TK), Trigiliserit (TG).

4.3.4. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Demir Yükü Durumu

Karaciğer biyopsisi yapılan çocuk hastaların demir yükünü belirlemek için laboratuvar bulgularından demir, demir bağlama kapasitesi (DBK), Ferritin **tablo 4.9'da** belirtildi. Demir, DBK, Ferritin sonuçlarının ortalama, ortanca değerleri, minimum, maksimum ve SD değerleri belirlendi. Sırası ile incelendiğinde ortalama değerleri 81 ug/L; 357 ug/L; 455 ug/L olarak bulundu. Sırası ile incelendiğinde ortanca değerleri 65 ug/L; 350 ug/L; 43 ug/L olarak bulundu. Sırası ile incelendiğinde minimum değerleri 16 ug/L; 101 ug/L; 3 ug/L olarak bulundu. Sırası ile incelendiğinde

maksimum değerleri 320 ug/L; 860 ug/L; 4820 ug/L; olarak bulundu. SD değerleri sırasıyla 62,67; 153,96 ve 904,52 olarak bulundu.

Tablo 4.9: Laboratuvar Değerlerden Demir Yükü Sonuçları

	Demir	DBK	Ferritin
n	40	41	57
Ortalama	81	357	455
Ortanca	65	350	43
Minimum	16	101	3
Maksimum	320	860	4820
±SD	62,67	153,96	904,52

Demir bağlama kapasitesi (DBK), Hasta sayısı(n), Standart sapma (±SD).

4.3.5. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Doku Transglutaminaz IgA Sonuçları

Karaciğer biyopsisi yapılan çocuk hastaların laboratuvar bulgularından DTG-IgA belirtildi (**tablo 4.10**). DTG-IgA sonucunun ortanca, minimum, maksimum ve SD değerleri bulundu. Ortanca değeri 2 RU/ml olarak bulundu. Minimum değeri 2 RU/ml olarak bulundu. Maksimum değeri 200 RU/ml olarak bulundu. SD'sı 27,10 olarak bulundu.

Tablo 4.10: Laboratuvar Bulgularından DTG-IgA

	DTG-IgA
Ortanca	2
Minimum	<2
Maksimum	200
±SD	27,10

Doku Transglutaminaz IgA (DTG-IgA), Standart Sapma (±SD).

4.3.6. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Troid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsisi yapılan çocuk hastaların troid fonksiyon testleri **Tablo 4.11'de** belirtildi. TSH ve sT4 sonuçlarının ortanca değerleri, minimum, maksimum ve SD değerleri belirlendi. Sırası ile incelendiğinde ortanca değerler 2,5 mU/L; 0,91 ng/dL olarak bulundu. Sırası ile incelendiğinde minimum değerler 0,3 mU/L; 0,7 ng/dL olarak bulundu. Sırası ile incelendiğinde maksimum değerler 9,6 mU/L; 1,4 ng/dL olarak bulundu. SD değerleri sırasıyla 1,81 ve 0,18 olarak bulundu.

Tablo 4.11: Troid Fonksiyon Testleri

	TSH	sT4
Ortanca	2,5	0,91
Minimum	0,3	0,7
Maksimum	9,6	1,4
±SD	1,81	0,18

Serbest T4 (sT4), Standart Sapma (±SD), Troid Uyarıcı Hormon (TSH).

4.3.7. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Seruloplazmin ve Bakır Sonuçları

Karaciğer biyopsisi yapılan laboratuvar bulgularında seruloplazmin ve idrarda bakır incelendi (**Tablo 4.12**). Seruloplazmin, idrarda bakır sonuçlarının ortanca değerleri, minimum, maksimum ve SD değerleri belirlendi. Seruloplazmin ve idrarda bakır sonuçları sırası ile incelendiğinde ortanca değerler 256 mg/dL; 64 mcg olarak bulundu. Seruloplazmin ve idrarda bakır sonuçları sırası ile incelendiğinde minimum 0,1 mg/dL; 0 mcg olarak bulundu. Seruloplazmin ve idrarda bakır sonuçları sırası ile incelendiğinde maksimum değerler 481 mg/L; 515,57 mcg olarak bulundu. SD değerleri sırasıyla 130,40; 176,18 olarak bulundu.

Tablo 4.12: Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Seruloplazmin ve İdrarda Bakır Değerleri

	Seruloplazmin	İdrarda Bakır
Ortanca	256	64
Minimum	0,1	0
Maksimum	481	515,57
±SD	130,40	176,18

Standart Sapma (±SD)

4.3.8. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların AATve AFP Sonuçları

Karaciğer biyopsisi yapılan çocuk hastaların **AAT**, AFP sonuçlarının ortanca değerleri, minimum, maksimum ve SD belirlendi. Sırası ile ortanca değerler 1,4 ug/L; 3,6 ug/L olarak bulundu. Sırası ile minimum değerler 0,8 ug/L; 0,3 ug/L olarak bulundu. Sırası ile maksimum değerler 3 ug/L; 540000 ug/L olarak bulundu. SD sonuçları sırasıyla 0,45 ve 62984 olarak bulundu (**Tablo 4.13**).

Tablo 4.13: Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların AAT ve AFP Sonuçları

	AAT	AFP
Ortanca	1,4	3,6
Minimum	0,8	0,3
Maksimum	3	540000
±SD	0,45	62984

Alfa-1 Antitripsin (AAT), Alfa-Fetoprotein (AFP), Standart Sapma (±SD).

4.3.9. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların İmmüoglobulin Sonuçları

Karaciğer biyopsisi yapılan çocuk hastaların bağışıklık sistemleri hakkındaki laboratuvar sonuçlarından antikor testlerinin sonuçları belirtildi (**Tablo 4.14**). IgA, IgE, IgM, IgG sonuçlarının ortanca değerleri, minimum, maksimum ve Ss değerleri belirlendi. Sırası ile ortanca değerler 1,1 g/L; 21 IU/mL; 1 g/L; 7,8 g/L olarak bulundu. Sırası ile minimum değerler 0,1 g/L; 1,1 IU/mL; 0,1 g/L; 0,9 g/L olarak bulundu. Sırası ile maksimum değerler 12 g/L; 1334 IU/mL; 12 g/L; 26 g/L olarak bulundu. SD sonuçları sırasıyla 2,02; 233,57; 2,08 ve 5,73 olarak bulundu.

Tablo 4.14: Bağışıklık Sistemi Antikor değerleri

	IgA	IgE	IgM	IgG
Ortanca	1,1	21	1	7,8
Minimum	0,1	1,1	0,1	0,9
Maksimum	12	1334	12	26
±SD	2,02	233,57	2,08	5,73

İmmüoglobulin A (IgA), İmmüoglobulin E (IgE), İmmüoglobulin G (IgG), İmmüoglobulin M (IgM), Standart Sapma (±SD).

4.3.10. ALT Gruplarının Değerlendirilmesi

Çocuk hastalarının karaciğer özgü enzim olan ALT değerleri üst sınırları literatürden bulundu. Bunlarda kendi aralarında gruplandırıldı. 4 grupta incelendi. 1. Grup olanlar normal sınırlarda ALT miktarı olanlar, 2. Gruptakiler normalin 5 katına kadar yükseklik saptananlar hafif sınırlarda ALT miktarı olanlar olarak belirtildi. 3. Grup normalin sınırlarının 5-10 katı kadar ALT artışı saptananlar belirtilmiş olup bunlar orta sınırlarda ALT miktarı olarak değerlendirildi. 4. Gruptakiler ise normal sınırının 10 katından fazla ALT artışı saptanan ciddi sınırlarda ALT artışı olarak değerlendirildi. Yapılan araştırmamızda cinsiyet ve yaş gruplarına göre değerlendirildi. **Tablo 4.15'te** incelendiğinde ALT Grupları ile erkek ve kız cinsiyete göre değerlendirildi. ALT 1. Grup

erkek hasta sayısı 23 (% 21,7); kız hasta sayısı 15 (% 14,1) olarak bulundu. ALT 2. Grup erkek hasta sayısı 26 (% 24,6), kız hasta sayısı 18 (% 16,9) bulundu. ALT 3. Gurup erkek hasta sayısı 12 (% 11,3) ve kız hasta sayısı 6 (% 5,6) bulundu. ALT 4. Grup erkek hasta sayısı ile kız hasta sayısı 3 (% 2,9) olarak eşit bulundu. İstatistiksel olarak Kruskal-Wallis H testinde hesaplanan ($p=,898$) $p>,05$ olduğundan ALT grupları ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 4.15: Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Cinsiyet ve ALT Grupları Arasındaki İlişki

		ALT Grubu				p
		1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	
Cinsiyet	Erkek	n; %	23; 21,7	26; 24,6	12; 11,3	3; 2,9
	Kız	n; %	15; 14,1	18; 16,9	6; 5,6	3; 2,9
Toplam		n; %	38; 35,8	44; 41,5	18; 16,9	6; 5,8

1. Grup (Normal Sınırlarda ALT Düzeyi); 2. Grup (Hafif Sınırlarda ALT Yüksekliği); 3. Grup (Orta Sınırlarda ALT Yüksekliği); 4. Grup (Ciddi Sınırlarda ALT Yüksekliği).
 $\chi^2 (3, n=106) = ,593; p = ,898$

2 yaş ve altı, 3 ile 12 yaş arası ve 13 ile 18 yaş arası ile ALT grupları arasında hasta sayıları (n) ve yüzde (%) belirtilmiştir (**tablo 4.16**). ALT gruplarına göre sırası ile önce erkek sonra kız sayı ve yüzdeleri şu şekildedir. 1. grup için: erkek cinsiyet incelendiğinde 2 yaş ve altı toplam 5 hasta, yüzde (% 21); 3 ile 12 yaş arası 14 hasta, yüzde (% 44); 13 ile 18 yaş arası 4 hasta ve yüzde (% 50) bulunmuştur. Kız cinsiyet incelendiğinde 2 yaş ve altı toplam 2 hasta, yüzde (% 20); 3 ile 12 yaş arası 7 hasta, yüzde (% 35); 13 ile 18 yaş arası toplam 6 hasta, yüzde (% 50) olarak bulunmuştur. 2. grup için: erkek cinsiyet incelendiğinde 2 yaş ve altı toplam 10 hasta, yüzde (% 42); 3 ile 12 yaş arası toplam 12 hasta, yüzde (% 38); 13 ile 18 yaş arası toplam 4 hasta ve yüzde (% 50) bulunmuştur. Kız cinsiyet incelendiğinde 2 yaş ve altı toplam 4 hasta, yüzde (% 40); 3-12 yaş arası toplam 9 hasta, yüzde (% 45); 13 ile 18 yaş arası toplam 5 hasta, yüzde (% 42) olarak bulunmuştur. 3. grup için: erkek cinsiyet incelendiğinde

2 yaş ve altı toplam 9 hasta, yüzde (% 37); 3 ile 12 yaş arası toplam 3 hasta, yüzde (% 9); 13 ile 18 yaş arası hasta bulunmamıştır. Kız cinsiyet incelendiğinde 2 yaş ve altı toplam 3 hasta, yüzde (% 30); 3 ile 12 yaş arası toplam 2 hasta, yüzde (% 10); 13 ile 18 yaş arası toplam 1 hasta, yüzde (% 8) olarak bulunmuştur. 4. grup için: erkek cinsiyet incelendiğinde 2 yaş ve altı hasta bulunmamıştır; 3 ile 12 yaş arası toplam 3 hasta, yüzde (% 9); 13 ile 18 yaş arası hasta bulunmamıştır. Kız cinsiyet incelendiğinde 2 yaş altı toplam 1 hasta, yüzde (% 10); 3 ile 12 yaş arası toplam 2 hasta, yüzde (% 10); 13 ile 18 yaş arası hasta bulunmamıştır. Kullanılan istatistik yöntem olan tek yönlü anova testinde hesaplanan anlamlılık değeri ($p=,023$) $p<,05$ olduğundan ALT grupları ile yaş arasında anlamlı düzeyde 2 yaş altı ve 13 ile 18 yaş arası hastalarında ALT gruplarında anlamlı fark bulundu.

Tablo 4.16: Yaş Gurubu ALT Grubu Arasındaki İlişki

		ALT Grubu				<i>p</i>
		1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	
2 Yaş Altı	n; %	7; 6,7	14; 13,3	12; 11,3	1; 0,9	,023
3 ile 12 yaş arası	n; %	21; 19,8	21; 19,8	5; 4,7	5; 4,7	
13 ile 18 Yaş Arası	n; %	10; 9,4	9; 8,5	1; 0,9	0; 0	

1. Grup (Normal Sınırlarda ALT Düzeyi); 2. Grup (Hafif Sınırlarda ALT Yüksekliği); 3. Grup (Orta Sınırlarda ALT Yüksekliği); 4. Grup (Ciddi Sınırlarda ALT Yüksekliği).
 $F(2,101) = 3,893$; $p= ,023$

4.3.11. Kan Aminoasit Değerleri

Kanda aminoasitlerinin Sayı ve yüzdeleri bulundu. **Tablo 4.17'de** belirtildi. Hastaların 62'sinde kan aminoasit düzeyi bakıldığı görüldü. Kan aminoasit tetkikleri yapılan hastalar incelendiğinde kan aminoasit düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunan hasta sayısı 16 ve (% 25,8) idi. Kan aminoasit değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmayan normal aralıkta olan hasta sayısı 46 ve (% 74,2) idi. Kan aminoasit sonucu olmayan hasta sayısı 44 olarak tespit edildi. İstatistik testi olarak ki kare uyum testinde hesaplanan anlamlılık değeri ($p=,000$) $p<,05$ olduğu için Buna göre hastaların bakılan

aminoasit düzeylerinin yüksek, normal olan hastalar incelendiğinde beklenen ve gözlenen frekans değerleri aynı değildir.

Tablo 4.17: Kanda Aminoasit Durumu

Kan Aminoasit Düzeyi	Sayı	%
Yüksek	16	25,8
Normal	46	74,2

$$\chi^2 (1, n=62) = 14,516; p = ,000$$

Karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda aminoasitleri yüksek olan hastalar belirlendi (**tablo 4.18**). Lösin aminoasiti 1 kişi, prolin aminoasit 5 kişi, ornitin aminoasit 2 kişi, alanin aminoasit 1 kişi, triptofan aminoasit 3 kişi, taurin aminoasit 1 kişi, trozin aminoasit 1 kişi, sistiyonin aminoasit 1 kişi ve asparajin aminoasit 1 kişi yüksek olduğu tespit edilmiş olup en fazla aminoasiti normal değerden yüksek olan hasta prolin aminoasiti olan hasta olarak bulundu. Ki- Kare uyum testi istatistiksel olarak kullanıldı. Hesaplanan anlamlılık değeri ($p=,364$) $p>,05$ olduğundan dolayı karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda bakılan kan aminoasitlerinden anlamlı olarak yüksek bulunanlar arasında beklenen ve gözlenen frekans değeri aynı bulundu.

Tablo 4.18: Kan Aminoasit Yüksekliği Olanların Değerlendirilmesi

	n	%
Lösin	1	6,25
Prolin	5	31,25
Ornitin	2	12,50
Alanin	1	6,25
Triptofan	3	18,75
Taurin	1	6,25
Trozin	1	6,25
Sistiyonin	1	6,25
Asparajin	1	6,25

$$\chi^2 (8, n=16) = 8,750; p = ,364$$

4.3.12. İdrarda Organik Asit Değerleri

Hastaların İdrar organik asit sonuçları ve anlamlı olanların tiplendirilmesi **Tablo 4.19'da** gösterildi. İdrar organik asit pozitif olan hasta sayısı 11 ve (% 16.6) bulundu. İdrar organik asit negatif olan hasta sayısı 55 ve (% 83.4) olarak bulundu. Ki-kare uyum testine göre karaciğer biyopsisi yapılan hastalardan idrar organik asit negatif olanlar lehine anlamlı bulundu.

Tablo 4.19: İdrarda Organik Asit Anlamlı Olanların Belirlenmesi

İdrarda Organik Asit	Sayı	%
Pozitif Olanlar	11	16,6
Negatif Olanlar	55	83,4

$$\chi^2 (2, n=66) = 28,321; p = ,000$$

İdrar organik asit sonucu anlamlı olarak pozitif tespit edilen hastalar **tablo 4.20'de** gösterildi. Serin 2 kişi, alanin 1 kişi histidin 1 kişi etanolamin 2 kişi, treonin 1 kişi, glisin 1 kişi ve amonyak yüksek olan toplam 1 kişi tespit edildi. İstatistiksel olarak incelendiğinde Ki-kare uyum testinde hesaplanan ($p=,987$) $p>,05$ olduğundan beklenen ve gözlenen frekans değerleri anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 4.20: İdrar Organik Asit Pozitif Olanların Durumu

İdrar Organik Asit pozitif olanlar	n	%
Serin	2	18,18
Alanin	1	9,09
Lizin	2	18,18
Histidin	1	9,09
Etanolamin	2	18,18
Treonin	1	9,09
Glisin	1	9,09
Amonyak	1	9,09

$$\chi^2 (7, n=11) = 1,364; p = ,987$$

4.3.13. İdrarda Redüktan Madde Değerleri

Karaciğer biyopsisi yapılan hastalardan idrar redüktan madde bakılan sonuçları **tablo 4.21'de** gösterilmiştir. İdrarda redüktan madde anlamlı bulunan pozitif hasta sayısı 8 ve (% 7,5) olarak bulundu. Eser miktar tespit edilen hasta sayısı 21 ve (% 19,8) olarak tespit edildi. İdrarda redüktan madde negatif hasta sayısı 47 ve (% 44,3) olarak bulundu. Sonucu olmayan hasta sayısı 30 kişi ve (% 28,3) bulunmuştur. Ki-kare uyum testinde hesaplanan ($p=,000$) $p<,05$ karaciğer biyopsisi yapılan hastalardan idrarda redüktan madde düzeyi bakılan hastalardan negatif lehine bulunduğundan anlamlı bulunmadı.

Tablo 4.21: İdrarda Redüktan Madde

İdrarda Redüktan Madde	Sayı	Yüzde (%)
Pozitif	8	10,5
Eser Miktar	21	27,7
Negatif	47	61,8

$\chi^2 (3, n=76) = 30,377; p = ,000$

4.4. Genetik İnceleme

Progresif ailesel intrahepatik kolestasis, Alagille sendromu ve mitokondriopati gibi ön tanılara yönelik olarak yapılan genetik testler ve tüm genom analizi yapıldı. Tespit etmek amacıyla yaptığımız çalışmaya göre karaciğer biyopsisi yapılan hastalardan genetik çalışma sonuçları incelendiğinde Gaucher hastalığı 33 (%31.1), Nieman-pick hastalığı 34 (%32.1) ön tanılı hastalara enzim analizi incelenmiş olup hastaların genetiği negatif gelmiştir. Zaten Gaucher ve Nieman-pick hastaları enzim analizleri ile tanı alan hastalara karaciğer biyopsi yapılmadığından ve enzim analizleri negatif olan hastalara karaciğer biyopsisi yapıldığından genetikleri anlamlı bulunmadı.

4.5. Ultrasonografi Bulguları

Karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda toplam olarak 106 hastanın abdominal ve/veya hepatobiliyer USG incelenmiş olup **tablo 4.22'de** gösterildi. USG'de bulunan bulgular (HMG, SMG, karaciğer kaba granüller, batında asit birikimi, karaciğer kisti varlığı, safra duvarı kalınlaşması, safra kesesi yokluğu ve portal hipertansiyon) incelendi. Bulunan her bulgu için toplam hasta sayısı ve %'leri sırası ile belirtildi. HMG olan toplam 54 hasta ve (% 50,9); SMG olan toplam 43 hasta ve (% 37,7); Karaciğerde kaba granüller olan toplam 20 hasta ve (% 18,8); batında asit birikimi olan toplam 13 hasta ve (% 12,2); karaciğer kisti olan toplam 3 hasta ve (% 2,8); safra duvarı kalınlaşması, kalın tübüler yapılar birlikte görüldüğü toplam 2 hasta (% 1,9); safra kesesi yokluğu (operasyona bağlı) olan toplam 1 hasta (% 0,9); portal hipertansiyon (PHT) toplam 1 hasta ve (% 0,9) olarak bulundu. Yapılan ki-kare uyum testinde hesaplanan anlamlılık değeri ($p=,000$) $p<,05$ olduğundan en sık olarak HMG, SMG ve karaciğerde kaba granüller lehine anlamlı derece beklenen ve gözlenen frekans değeri fazla bulundu.

Tablo 4.22: Abdominal/HepatobiliyerUSG Bulguları Hakkında

	Sayı	%
HMG	54	50,9
SMG	43	37,7
Karaciğerde Kaba Granüller	20	18,8
Batında Asit Birikimi	13	12,2
Karaciğer kisti	3	2,8
Safra Duvarı Kalınlaşması	2	1,9
Safra Kesesi Yokluğu	1	0,9
PHT	1	0,9

Hepatomegali (HMG), Sarılık (SMG). $\chi^2 (8, n=106) = 118,00; p = ,000$

4.6. Özofagogastroduodenoskopi (Üst GİS Endoskopisi) Bulgular

Karaciğer biyopsisi yapılan hastalardan ÖGD yapılmış olan toplam 34 hastanın bulguları (gastropati, özefagus varisi ve ÖGD bulguları normal olanlar) **Tablo 4.23'de** gösterildi. Gastropati tespit edilen toplam 20 hasta ve (% 12,3); özofagus varisi olan toplam 10 hasta ve (% 29,5); üst GİS endoskopi sonucu normal bulunan toplam 4 hasta (% 11,7) tespit edildi. İstatistiksel olarak ki-kare uyum esti hesaplanan anlamlılık değeri ($p=,000$) $p<,05$ olup karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda üst GİS endoskopi gastropati bulguları lehine beklenen ve gözlenen frekans değeri daha yüksek bulundu.

Tablo 4.23: Özofagogastroduodenoskopi Bulgular

	Sayı	Yüzde (%)
Gastropati	20	58,8
Özofagus Varisi	10	29,5
ÖGD Bulguları Normal Olan	4	11,7

ÖGD (Özofagogastroduodenoskopi). $\chi^2 (3, n=34) = 199,849; p= ,000$

4.7. Ekokardiyografi Bulguları

EKO yapılan hastalar bulguları (belirlenmiş olup sonuçlarına göre kategorize edilmiştir. Hastaların toplam sayı ve yüzdeleri (%) sırası ile **tablo 4.24'te** belirlenmiştir. EKO sonucu normal olan toplam 64 ve (% 85,3) tespit edilmiştir. EKO sonucunda bulgulara göre değerlendirildiğinde sırası ile toplam hasta sayısı ve yüzde (%) miktarları belirtilmiştir. Mitral yetmezlik (MY) olan toplam 5 hasta ve (% 6,7) Triküspit yetmezliği (TY) olan toplam 2 hasta ve (% 2,6); atriyal septal defekt (ASD) olan toplam 2 hasta ve (% 2,6); aort yetmezliği (AY) olan toplam 2 hasta ve (% 2,6); mitral valv prolapsusu (MVP) olan toplam 2 hasta ve (% 2,6); pulmoner stenoz (PS) olan toplam 1 hasta ve (% 1,3); pulmoner venöz dönüş anomalisi (PVDA) olan toplam 1 hasta ve

(% 1,3) bulundu. EKO yapılmayan toplam 31 hasta ve (% 34,2) bulunmuştur. İstatistiksel olarak bakılan ki-kare testi anlamlılık değeri ($p=,000$) $p<,05$ olduğundan karaciğer biyopsisi yapılan hastalardan EKO görüntüleme ile kardiyak açıdan incelenen hastaların bulguları (EKO normal olan hastalar, MY, TY, ASD, AY, MVP, PS ve PVDA) EKO normal olanlar lehine beklenen ve gözlenen frekans değeri anlamlı bulundu. Kardiyak hastalık olarak en sık olarak MY bulundu.

Tablo 4.24: EKO Bulguları

	Sayı	Yüzde (%)
EKO Normal Olanlar	64	85,3
MY	5	6,7
TY	2	2,6
ASD	2	2,6
AY	2	2,6
MVP	2	2,6
PS	1	1,3
PVDA	1	1,3

Atriyal Septal Defekt (ASD), Aort Yetmezliği (AY), Ekokardiyografi (EKO), Mitral Yetmezlik (MY), Mitral Valv Prolapsusu (MVP), Pulmoner Stenoz (PS), Pulmoner Venöz Dönüş Anomalisi (PVDA), Triküspit Yetmezliği (TY). $\chi^2 (7, n=75) = 596,962; p=,000$

4.8. Malnütrisyon Bilgileri

Malnütrisyon olan ve olmayanların yüzdesi ve sayısının belirlenmesi planlandı. **Tablo 4.25'de** belirtilmiştir. Malnütrisyon tespit edilen hastaların sayısı 26 ve yüzde (% 24,5) olarak bulunmuştur. Malnütrisyonu olmayan hasta sayısı 80 ve yüzde (% 75,5) tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak ki-kare testi anlamlılık değeri ($p=,000$) $p<,05$ olduğundan karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda malnütrisyon incelendiğinde beklenen ve gözlenen frekans değeri malnütrisyon olmayanlar lehine bulundu.

Tablo 4.25: Malnütrisyon Durumları

	Sayı	%
Malnütrisyon Olanlar	26	24,5
Malnütrisyon Olmayanlar	80	75,5

$\chi^2 (1, n=106) = 27.509; p = ,000$

4.9. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Tanıları

Biyopsi sonuçları olarak hastalığın tanısı konulmuş olan hastaların sayısı ve yüzdesi belirtilmiştir. **Tablo 4.26'da** gösterilmiştir. Budd Chiari Sendromu toplam 1 hasta ve (% 0,9); KHB toplam 10 hasta ve (% 9,4); KHC 1 hasta (% 0,9); OiH toplam 13 hasta ve (% 12,3); WH toplam 9 hasta ve (% 8,5); Hepatoblastom toplam 3 hasta ve (% 2,8); KHF toplam 3 hasta ve (% 2,8); Chanarin Dorfman Sendromu toplam 1 adet ve (% 0,9); talasemiye sekonder hemosiderozis toplam 11 hasta ve (% 10,4); Primer Biliyer Siroz toplam 2 hasta ve (% 1,9); Kriptojenik Siroz toplam 4 hasta ve (% 3,8); KHC enfeksiyonuna bağlı Siroz toplam 1 hasta ve (% 0,9); AAT eksikliği toplam 1 hasta ve (% 0,9); GDH toplam 4 hasta ve (% 3,8); Mukopolisakkaridoz Tip 3B toplam 1 hasta ve (% 0,9); Portal Biliopati toplam 1 hasta ve (% 0,9); Sekonder Biliyer Siroz toplam 1 hasta ve (% 0,9); Glikojenik Hepatopati toplam 4 hasta ve yüzde (% 3,8); Herediter Fruktöz İntoleransı toplam 1 hasta ve (% 0,9); Toksik Hepatitler toplam 1 hasta ve (% 0,9); Kalp Yetmezliğine Bağlı Kronik Hepatit toplam 1 hasta ve (% 0,9); Yağ Metabolizma Bozuklukları toplam 2 hasta (% 1,9); İdiopatik Neonatal Hepatit toplam 4 hasta ve (% 3,8); Hepatosellüler Adenom toplam 1 hasta ve (% 0,9); Burkitt Lenfoma toplam 2 hasta ve (% 1,9); BA toplam 2 hasta ve (% 1,9); Wilms Tümörü toplam 1 hasta ve (% 0,9); Kriptojenik Kronik Hepatit toplam 21 hasta ve (% 19,8) olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak ki-kare testi anlamlılık değeri ($p=,001$) $p<,05$ olup, karaciğer biyopsisi yapılan hastaların histopatolojik tanıları incelendiğinde beklenen ve gözlenen frekans değeri en sık olarak kriptojenik kronik hepatit (% 19,8), OiH (% 12,3) ve hemosiderozis (% 10,4) lehine anlamlı bulundu.

Tablo 4.26: Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Tanıları

	n	%
Metabolik Nedenler		
1. Hemosiderozis	11	10,4
2. Wilson Hastalığı	9	8,5
3. Glikojen Depo Hastalığı	4	3,8
4. Glikojenik Hepatopati	3	2,8
5. Yağ Metabolizma Bozuklukları	2	1,9
6. Mukopolisakkaridoz Tip 3B	1	0,9
7. Hereditör Fruktöz İntoleransı	1	0,9
8. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği	1	0,9
Onkolojik Hastalıklara Bağlı Nedenler		
Hepatoblastom	3	2,8
Burkitt Lenfoma	2	1,9
Wilms Tümörü	1	0,9
Hepatosellüler Adenom	1	0,9
Viral Enfeksiyonlara Bağlı Hepatitler		
1) Kronik Hepatit B	10	9,4
2) Kronik Hepatit C	1	0,9
Kriptojenik Kronik Hepatit	21	19,8
Otoimmün Hepatit	13	12,3
İdiopatik Neonatal Hepatit	4	3,8
Kriptojenik Siroz	4	3,8
Konjenital Hepatik Fibrozis	3	2,8
Biliyer Atrezi	2	1,9
Primer Biliyer Siroz	2	1,9
Sekonder Biliyer Siroz	1	0,9
Kronik Hepatit C Enfeksiyonuna Bağlı Siroz	1	0,9
Kalp Yetmezliğine Bağlı Kronik Hepatit	1	0,9
Toksik Hepatitler	1	0,9
Portal Biliopati	1	0,9
Chanarin Dorfman Sendromu	1	0,9
Budd Chiari Sendromu	1	0,9

$\chi^2 (27, n=106) = 162,377; p = ,001$

4.10.Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Histopatolojilerine Göre Fibrozis Dereceleri ve Gruplarının Değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların fibrozis derece skorlamalarını sayısal ve yüzde olarak karşılaştırılması yapılmalıdır. **Tablo 4.27'de** belirtilmiştir. Skorlamaya göre değerlendirme yapıldığında **fibrozis derece sıfır (F0)** toplam 5 hasta ve yüzde (%) olarak 4,7; fibrozis derece bir (F1) toplam 27 hasta ve (% 25,5); **fibrozis derece 2 (F2)** toplam 31 hasta ve (% 29,2); **fibrozis derece üç (F3)** toplam 22 hasta ve (% 20,8); **fibrozis derece dört (F4)** toplam 5 hasta ve (% 4,7); **fibrozis derece beş (F5)** toplam 10 hasta ve (% 9,4); **fibrozis derece altı (F6)** toplam 6 hasta yüzde (% 5,7) bulunmuştur. İstatiksel olarak incelendiğinde ki-kare testinde hesaplanan anlamlılık değeri ($p=,000$) $p<,05$ olarak bulundu. Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların biyopsi sonuçları incelendiğinde fibrozis derecelendirmesi olarak beklenen ve gözlenen frekans değerleri olarak en sık olarak sıklık sırasına göre F2, F1 ve F3 olarak bulundu.

Tablo 4.27: Fibrozis Derecelendirme

	Sayı	Yüzde (%)
F0	5	4,7
F1	27	25,5
F2	31	29,2
F3	22	20,8
F4	5	4,7
F5	10	9,4
F6	6	5,7

$$\chi^2 (6, n=106) = 49,849; p = ,000$$

Fibrozis gruplandırması olarak değerlendirildiğinde **tablo 4.28'de** belirtildi. Fibrozis olmayan(F0) toplam hasta sayısı 5 (% 4,7); hafif fibrozis (F1, F2) toplam hasta sayısı 58 (% 54,7); orta derece fibrozis (F3, F4) toplam hasta sayısı 27 (% 25,5) ve ileri derece fibrozis (F5, F6) toplam hasta sayısı 16 (% 15,1) olarak bulundu. İstatiksel olarak incelendiğinde ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık değeri ($p=,001$) $p<,05$ olarak bulundu. Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların biyopsi sonuçlarına göre hastaların beklenen ve

gözlenen frekans değerleri en sık olarak hafif fibrozis (F1 ve F2) olanlar lehine anlamlı bulundu.

Tablo 4.28: Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Fibrozis Değerlerine Göre Değerlendirmesi

	n	%
Fibrozis Yok	5	4,7
Hafif Derece Fibrozis	58	54,7
Orta Derece Fibrozis	27	25,5
İleri Derece Fibrozis	16	15,1

$\chi^2 (3, n=106) = 42,245; p = ,001$

4.11. Yaş Gruplarına göre Karaciğer Biyopsisi Yapılan Histopatolojik

Tanıların Karşılaştırılması

Yaş grubuna göre yani 2 yaş ve altı, 3 ile 12 yaş arası hastalar ve 13 ile 18 yaş arası karaciğer biyopsisi yapılan hastaların histopatolojik tanılarına göre değerlendirilmiş olup **tablo 4.29'da** belirtildi. En sık olarak bulunan kriptojenik kronik hepatit hastaları için yaş gruplarına göre incelendiğinde; 2 yaş altında toplam 5 hasta (% 14,7), 3 ile 12 yaş arasındaki hastalar içinde toplam 13 hasta (% 25) ve 13 ile 18 yaş arası toplam 3 (% 15) olarak bulundu. 2. en sıklıkta OİH olduğu görüldü. Yaş gruplarına göre incelendiğinde 2 yaş altında toplam 3 hasta (% 8,8), 3 ile 12 yaş arasında toplam 7 (% 13,5) ve 13 ile 18 yaş arası toplam 3 hasta (% 15) olarak bulundu. 3. En sıklıkta 2 yaş altı toplam 1 hasta (% 2,9), 3 ile 12 yaş arası toplam 8 hasta (% 15,4) ve 13 ile 18 yaş arası toplam 2 hasta (% 10) olarak bulundu. Daha sonra en fazla olarak KHB olduğu bulundu ve yaş gruplarına göre incelendiğinde 2 yaş altında toplam 1 hasta (% 2,9), 3 ile 12 yaş arası toplam hasta sayısı 3 (% 5,8) ve 13 ile 18 yaş arası toplam 6 hasta (% 30) olarak bulundu. Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların yaş durumlarına göre değerlendirmek için istatistiksel olarak Tek Yönlü ANOVA testi kullanıldı. Anlamlılık değeri sırasıyla ($p=,002; ,036; ,004$) $p<,05$ olan KHB, WH ve idiyopatik neonatal hepatit

hastaları anlamlı düzeyde fark bulundu. KHB daha sık olarak 13 ile 18 yaş arası görülürken; WH olan hastalar daha çok 3 ile 12 yaş arası ve idiyopatik neonatal hepatit daha çok 2 yaş altında bulunduğu görüldü.

Tablo 4.29: Yaş Gruplarına göre Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Tanıları

	2 Yaş		3 ile 12		13 ile 18		p
	Altı		yaş arası		Yaş Arası		
	n	%	n	%	n	%	
Budd Chiari Sendromu	1	2,9	0	0	0	0	,599
Kronik Hepatit B	1	2,9	3	5,8	6	30	,002*
Kronik Hepatit C	1	2,9	0	0	0	0	,350
Otoimmün Hepatit	3	8,8	7	13,5	3	15	,753
Wilson Hastalığı	0	0	8	15,4	1	5	,036*
Kronik Hepatit C Enfeksiyonuna Bağlı Siroz	0	0	1	1,9	0	0	,599
Hepatoblastom	2	5,9	1	1,9	0	0	,396
Konjenital Hepatik Fibrozis	1	2,9	2	3,8	0	0	,684
Chanarin Dorfman Sendromu	0	0	1	1,9	0	0	,599
Hemosiderozis	1	2,9	8	15,4	2	10	,184
Primer Biliyer Siroz	1	2,9	1	1,9	0	0	,750
Kriptojenik Siroz	2	5,9	1	1,9	1	5	,617
AAT Eksikliği	0	0	0	0	1	5	,116
Glikojen Depo Hastalığı	3	8,8	1	1,9	0	0	,164
Mukopolisakkaridoz Tip 3B	1	2,9	0	0	0	0	,350
Portal Biliopati	0	0	0	0	1	5	,116
Sekonder Biliyer Siroz	1	2,9	0	0	0	0	,350
Glikojenik Hepatopati	1	2,9	2	3,8	0	0	,684
Herediter Fruktöz İntoleransı	1	2,9	0	0	0	0	,599
Toksik Hepatitler	0	0	1	1,9	0	0	,599
Kalp Yetmezliğine Bağlı Kronik Hepatit	0	0	1	1,9	0	0	,599
Yağ Metabolizma Bozuklukları	2	5,9	0	0	0	0	,063
İdiyopatik Neonatal Hepatit	4	11,8	0	0	0	0	,004*
Hepatosellüler Adenom	0	0	0	0	1	5	,116
Burkitt Lenfoma	0	0,0	1	1,9	1	5	,386
Biliyer Atrezi	2	5,9	0	0	0	0	,432
Wilms Tümörü	1	2,9	0	0	0	0	,599
Kriptojenik Kronik Hepatit	5	14,7	13	25	3	15	,428

*istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.12. Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Fizik Muayene Bulgularına Göre Tanıları

Hastalar, hastanemize başvurduğunda yapılan fizik muayene bulguları karşılaştırıldı. **Tablo 4.30'da** gösterildi. HMG, SMG, Sarılık, HMG ve Sarılık birlikte bulunanlar, HMG ve SMG birlikte bulunanlar, batın distansiyonu ve fizik muayenesi normal bulunanlar incelendi. En sık bulunan 4 hastalık (kriptojenik kronik hepatit, OİH, hemosiderozis ve KHB) incelendiğinde sırasıyla hasta sayısı (n) ve yüzde (%) değerleri belirtildi. Kriptojenik kronik hepatit sırasıyla; 3 (% 16,7), 0 (%0), 3 (% 14,3), 1 (% 20), 6 (% 46,2), 6 (% 27,3) ve 2 (%8) olarak bulundu. OİH sırasıyla: 0 (% 0), 0 (% 0), 5 (% 23,8), 3 (% 60), 0 (% 0), 0 (% 0) ve 5 (% 20) bulundu. Hemosiderozis sırasıyla; 1 (% 5,6), 0 (% 0), 4 (% 19), 0 (% 0), 3 (% 23,1), 3 (% 16,3) ve 0 (% 0) olarak bulundu. Karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda fizik muayene bulguları arasında ilişki incelendi. İstatiksel olarak Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. $p<,005$ olanlar istatiksel olarak anlamlı kabul edildi. KHB hastalarında fizik muayenesi normal olanlar lehine anlamlı bulundu ($p=,000$). OİH olan hastalar, fizik muayene bulgularından sarılık lehine anlamlı bulundu ($p=,001$). KHF hastalarının fizik muayene bulguları arasında HMG lehine anlamlı bulundu ($p=,004$), sekonder biliyer siroz hastalarının fizik muayene bulguları arasında SMG lehine anlamlı bulundu ($p=,000$). Glikojen depo hastalarının fizik muayene bulguları arasında HMG ve SMG lehine anlamlı bulundu ($p=,012$).

Tablo 4.30: Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Tanıları ve Fizik Muayeneleri

	HMG n; %	SMG n; %	Sarılık n; %	HMG ve Sarılık n; %	HMG ve SMG n; %	BD n; %	FM normal n; %	<i>p</i>
BCS	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	1; 4,5	0; 0	,701
KHB	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	10;40	,000*
KHC	0; 0	0; 0	1; 4,8	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	,670
OİH	0; 0	0; 0	5; 23,8	3; 60	0; 0	0; 0	5; 20	,001*
WH	2;11,1	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	2; 9,1	5; 20	,227
HBL	1; 5,6	0; 0	0; 0	0; 0	1;7,7	1;4,5	0; 0	,764
KHF	1; 5,6	1; 50	0; 0	1; 20	0; 0	0; 0	0; 0	,004*
CDS	1;5,6	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	,558
Hemosiderozis	1; 5,6	0; 0	4; 19	0; 0	3; 23,1	3; 13,6	0; 0	,218
KHC								,701
Enfeksiyonuna Bağlı Siroz	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	1; 4,5	0; 0	
SBS	0; 0	1; 50	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	,000*
PBS	0; 0	0; 0	1; 4,8	0; 0	0; 0	0; 0	1; 4	,849
Kriptojenik Siroz	1; 5,6	0; 0	1, 4,8	0; 0	0; 0	2; 9,1	0; 0	,723
AAT Eksikliği	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	1; 4	,778
GDH	1;5,6	0; 0	0; 0	0; 0	3; 23,1	0; 0	0; 0	,012*
MPS Tip 3B	1; 5,6	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	,558
Portal Biliopati	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	1; 4,5	0; 0	,701
GH	2;11,1	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	1; 4,5	0; 0	,361
HFI	0; 0	0; 0	1; 4,8	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	,670
Toksik Hepatit	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	1; 4,5	0; 0	,701
KY Sekonder Kronik Hepatit	1;5,6	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	,558
Yağ Metabolizma bozuklukları	2;11,1	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	,130
INH	0; 0	0; 0	3; 14,3	0; 0	0; 0	1; 4,5	0; 0	,184
HA	0; 0	0; 0	1; 4,8	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	,670
Burkitt Lenfoma	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	1; 4,5	1; 4	,862
Biliyer Atrezi	1; 5,6	0; 0	1; 4,8	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	,744
Wilms Tümörü	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	0; 0	1; 4,5	0; 0	,701
Kriptojenik Kronik hepatit	3;16,7	0; 0	3; 14,3	1; 20	6; 46,2	6;27,3	2; 8	,144

Kısaltmalar: Simgeler ve kısaltmalar dizininde gösterilmiştir.

4.13. ALT Gruplarının Histopatolojik Sonuçlara Göre Karşılaştırılması

ALT gruplarının kendi arasında 4 grupta incelendi. Bu gruplar arasında karaciğer biyopsisi yapılan hastaların sayısı ve yüzdesi **Tablo 4.31'de** gösterildi. En sık bulunan 4 hastalık (kriptojenik kronik hepatit, OİH, hemosiderozis ve KHB) ALT Grupları (1. Grup, 2. Grup, 3. Grup ve 4. Grup) incelendiğinde sırasıyla hasta sayısı (n) ve yüzde (%) değerleri belirtildi. Kriptojenik kronik hepatit hastalarının ALT Grupları incelendiğinde sırasıyla; 4 (% 10,5), 8 (% 18,2), 7 (% 38,9) ve 2 (% 33,3) olarak bulundu. OİH hastalarının ALT Grupları incelendiğinde sırasıyla; 4 (% 10,5), 7 (% 15,9), 0 (% 0) ve 2 (% 33,3) olarak bulundu. Hemosiderozis hastalarının ALT Grupları incelendiğinde sırasıyla; 7 (% 18,4), 4 (% 9,1), 0 (% 0) ve 0 (% 0) olarak bulundu. KHB hastalarının ALT Grupları incelendiğinde sırasıyla; 5 (% 13,2), 5 (% 11,4), 0 (% 0) ve 0 (% 0) olarak bulundu. İstatistiksel olarak incelendiğinde *p* değeri 0.07 ($p>0.05$) olduğundan ALT gruplarının histopatolojik sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İstatistiksel olarak kruskall-wallis testi kullanılarak elde ilen veriler ışığında OİH, hemosiderozis ve kriptojenik kronik hepatit tanıları ($p=,018$; $p=,020$; $p= 016$) $p<,05$ olduğundan ALT grupları arasında anlamlı bulundu. OİH daha çok ALT değerleri 2. Grupta yer almaktadır. Hemosiderozis hastalığında ALT değerleri daha çok 1. Grup aralığında yer almaktadır. Kriptojenik kronik hepatit hastalığı tüm ALT gruplarında değerler olmak ile birlikte en sık olarak 2. grup ve 3. grup aralıkta yer almaktadır.

Tablo 4.31: ALT Gruplarının Hastaların Tanılarına Göre Karşılaştırılması

	1. Grup (n; %)	2. Grup (n; %)	3. Grup (n; %)	4. Grup (n; %)	p
Budd Chiari Sendromu	1; 2,6	0; 0	0; 0	0; 0	,236
Kronik Hepatit B	5; 13,2	5; 11,4	0; 0	0; 0	,119
Kronik Hepatit C	0; 0	0; 0	1; 5,6	0; 0	,185
Otoimmün Hepatit	4; 10,5	7; 15,9	0; 0	2; 33,3	,018*
Wilson Hastalığı	2; 5,3	5; 11,4	2; 11,2	0; 0	,603
KHCEnfeksiyonuna Bağlı Siroz	1; 2,6	0; 0	0; 0	0; 0	,236
Hepatoblastom	3; 7,9	0; 0	0; 0	0; 0	,038
Konjenital Hepatik Fibrozis	2; 5,3	1; 2,3	0; 0	0; 0	,215
Chanarin Dorfman Sendromu	0; 0	1; 2,3	0; 0	0; 0	,807
Hemosiderozis	7; 18,4	4; 9,1	0; 0	0; 0	,020*
Primer Biliyer Siroz	0; 0	1; 2,3	1; 5,6	0; 0	,265
Kriptojenik Siroz	1; 2,6	1; 2,3	1; 5,6	1; 16,7	,280
Alfa-1 Antitripsin Eksikliği	1; 2,6	0; 0	0; 0	0; 0	,236
Glikojen Depo Hastalığı	0; 0	3; 6,8	1; 5,6	0; 0	,296
Mukopolisakkaridoz Tip 3B	0; 0	1; 2,3	0; 0	0; 0	,807
Portal Biliopati	1; 2,6	0; 0	0; 0	0; 0	,236
Sekonder Biliyer Siroz	0; 0	1; 2,3	0; 0	0; 0	,807
Glikojenik Hepatopati	1; 2,6	1; 2,3	0; 0	1; 16,7	,640
Hereditör Fruktöz İntoleransı	0; 0	1; 2,3	0; 0	0; 0	,807
Toksik Hepatit	0; 0	1; 2,3	0; 0	0; 0	,807
KY Sekonder Kronik Hepatit	1; 2,6	0; 0	0; 0	0; 0	,236
Yağ Metabolizma Bozuklukları	0; 0	0; 0	2; 11,1	0; 0	,060
İdiopatik Neonatal Hepatit	1; 2,6	2; 4,5	1; 5,6	0; 0	,102
Hepatosellüler Adenom	1; 2,6	0; 0	0; 0	0; 0	,236
Burkitt Lenfoma	1; 2,6	1; 2,3	0; 0	0; 0	,503
Biliyer Atrezi	0; 0	0; 0	2; 11,1	0; 0	,060
Wilms Tümörü	1; 2,6	0; 0	0; 0	0; 0	,236
Kriptojenik Kronik Hepatit	4; 10,5	8; 18,2	7; 38,9	2; 33,3	,016*

Kronik hepatit C enfeksiyonuna bağlı siroz (KHC) enfeksiyonuna bağlı siroz, Kalp yetmezliğine Bağlı Kronik Hepatit (KY Bağlı kronik hepatit). * İstatistiksel olarak anlamlıdır.

4.14. INR, Albumin ve Glukoz Değerlerinin Histopatolojik Tanılar Arasındaki İlişki

INR (sn), albumin (g/L) ve glukoz (mg/dL) değerlerinin karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda tanılara göre minimum maksimum ve ortalama değerleri **Tablo 4.32'de** gösterildi. En sık bulunan 4 hastalık (kriptojenik kronik hepatit, OİH, hemosiderozis ve KHB) INR, albumin ve glukoz değerinin minimum(min.), maksimum(mak.) ve ortalama(ort.) değerleri sırasıyla incelendiğinde kriptojenik kronik hepatit için: INR (1.1, 1.47, 0.95 sn), albumin (40.62, 48, 30 g/L), glukoz (90, 125, 59 mg/dL) olarak bulundu. INR, albumin ve glukoz değerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri sırasıyla incelendiğinde OİH için: INR (1.2, 1.7, 1 sn), albumin (39.5, 49, 30 g/L), glukoz (89.85, 124, 60 mg/dL) olarak bulundu. INR, albumin ve glukoz değerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri sırasıyla incelendiğinde hemosiderozis için: INR (1.2, 1.5, 1.03 sn), albumin (40.82, 45, 26 g/L), glukoz (104, 167, 74 mg/dL) olarak bulundu. INR, albumin ve glukoz değerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri sırasıyla incelendiğinde KHB için: INR (1.1, 1.2, 1.01 sn), albumin (42, 46, 39 g/L), glukoz (83, 99, 73 mg/dL) olarak bulundu.

Tablo 4.32: Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Tanıları ile INR, Albumin ve Glukoz Laboratuvar Değerlerinin İncelenmesi

	INR			Albumin (g/L)			Glukoz (mg/dL)		
	Ort.	Mak.	Min.	Ort.	Mak.	Min.	Ort.	Mak.	Min.
Budd Chiari Sendromu	1.5	1.5	1.5	37	37	37	108	108	108
Kronik Hepatit B	1.1	1.2	1.01	42	46	39	83	99	73
Kronik Hepatit C	0.9	0.9	0.9	39	39	39	63	63	63
Otoimmün Hepatit	1.2	1.7	1	39.5	49	30	89.85	124	60
Wilson Hastalığı	1.3	2.1	1.1	39	46	34	84	116	64
KHC Enfeksiyonuna Bağlı Siroz	1.6	1.6	1.6	28	28	28	109	109	109
Hepatoblastom	1.1	1.2	1.01	39.67	44	36	88.67	103	73
KHF	1.09	1.27	0.96	35.33	38	32	77	98	58
CDS	1.1	1.1	1.1	40	40	40	86	86	86
Hemosiderozis	1.2	1.5	1.03	40.82	45	26	104	167	74
Primer Biliyer Siroz	1.23	1.43	1.02	28	39	17	164	250	78
Kriptojenik Siroz	1.72	2.39	1.07	30	39	20	79.75	84	73
AAT Eksikliği	1.24	1.24	1.24	49	49	49	129	129	129
Glikojen Depo Hastalığı	6.7	23.7	1.1	38.5	43	31	112	189	75
MPS Tip 3B	0.96	0.96	0.96	41	41	41	88	88	88
Portal Biliopati	1.2	1.2	1.2	22	22	22	122	122	122
Sekonder Biliyer Siroz	1.15	1.15	1.15	30	30	30	72	72	72
Glikojenik Hepatopati	0.95	1.06	0.86	43	47	39	227	479	98
HFI	0.98	0.98	0.98	44	44	44	81	81	81
Toksik Hepatit	0.96	0.96	0.96	35	35	35	86	86	86
KY Sekonder Kronik Hepatit	1.56	1.56	1.56	46	46	46	89	89	89
Yağ Metabolizma Bozuklukları	0.96	1	0.92	38	38	38	61	61	61
INH	1.28	1.37	1.19	37.25	44	30	88	134	66
Hepatosellüler Adenom	1.02	1.02	1.02	31	31	31	92	92	92
Burkitt Lenfoma	1.45	1.8	1.1	33	41	25	85.5	104	67
Biliyer Atrezi	1.01	1.09	0.92	36.5	41	32	84	98	71
Wilms Tümörü	1.06	1.06	1.06	32	32	32	79	79	79
Kriptojenik Kronik Hepatit	1.1	1.47	0.95	40.62	48	30	90	125	59

Alfa-1 Antitripsin Eksikliği (AAT Eksikliği), Chanarin Dorfman Sendromu (CDS), Herediter Fruktöz İntoleransı (HFI), Kronik hepatit C Enfeksiyonuna Bağlı Siroz (KHC Enfeksiyonuna Bağlı Siroz), Konjenital Hepatik Fibrozis (KHF), Mukopolisakkaridoz Tip 3B (MPS Tip 3B), Kalp Yetmezliğine Bağlı Kronik Hepatit (KY Bağlı Kronik Hepatit).

4.15. Özofagogastroduodenoskopi Bulgular ile Histopatolojik Tanılar Arasında İlişki

Endoskopi yapılan hastalar arasında karaciğer biyopsisi yapılmış olan hastaların sayı (n) ve yüzdesi (%) gösterildi (**tablo 4.33**). Toplam olarak karaciğer biyopsisi yapılan hastalardan 27'sine ÖGD işlemi yapıldığı bulundu. ÖGD bulgular olarak özefagus varisi, gastropati, normal sonuçları bulundu. ÖGD yapılan hastaların sayısı ve yüzdesi bulgulara göre bulundu. İstatiksel olarak incelendiğinde istatistiksel olarak Tek Yönlü ANOVA testinde hesaplanan anlamlılık değerleri KHF, kriptojenik siroz, AAT eksikliği, sekonder biliyer siroz, toksik hepatit ve biliyer atrezi tanımlı hastalarının (sırasıyla p= ,002; ,010; ,005; ,004; ,005; 003) p<,05 olarak bulunduğu özefagus varisi ve gastropati bulguları açısından daha yüksek düzeyde anlamlı bulundu.

Tablo 4.33: Özofagogastroduodenoskopi Bulguları ile Tanılar Arasında İlişki

	Özofagus Varisi (n; %)	Gastropati (n; %)	Normal (n; %)	p
Otoimmün Hepatit	1; 2,9	3; 9,0	1; 2,9	,494
Wilson Hastalığı	1; 2,9	1; 2,9	0; 0	,245
Konjenital Hepatik Fibrozis	1; 2,9	4; 11,8	0; 0	,002*
Kriptojenik Siroz	2; 5,8	3; 9,0	0; 0	,010*
Alfa-1 Antitripsin Eksikliği	0; 0	1; 2,9	0; 0	,005*
Glikojen Depo Hastalığı	0; 0	0; 0	0; 0	,900
Sekonder Biliyer Siroz	1; 2,9	0; 0	0; 0	,004*
Toksik Hepatit	0; 0	1; 2,9	0; 0	,005*
Kalp Yetmezliğine Bağlı Kronik Hepatit	0; 0	0; 0	1; 2,9	,060
İdiopatik Neonatal Hepatit	0; 0	0; 0	1; 2,9	,065
Hepatosellüler Adenom	1; 2,9	1; 2,9	0; 0	,246
Biliyer Atrezi	0	1; 2,9	0; 0	,003*
Kriptojenik Kronik Hepatit	3; 9,0	5; 14,8	1; 2,9	,693

* istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.16. Malnütrisyonu Olan Hastalarda Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastalar

Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların Malnütrisyon tespiti hakkında elde edilen hasta sayısı ve yüzdesi **Tablo 4.34'de** gösterildi. En sık bulunan 4 hastalık (kriptojenik kronik hepatit, OİH, hemosiderozis ve KHB) malnütrisyon durumları incelendiğinde sırasıyla kriptojenik kronik hepatit; malnütrisyonu olan 3 (% 11,5) ve malnütrisyonu olmayanlar 18 (% 22,5) olarak bulundu. OİH; malnütrisyonu olan 4 (% 15,4) ve malnütrisyonu olmayanlar 9 (% 11,3) olarak bulundu. hemosiderozis; malnütrisyonu olan 2 (% 7,7) ve malnütrisyonu olmayanlar 9 (% 11,3) olarak bulundu. KHB; malnütrisyonu olmayanlar 10 (% 12,5) olarak bulundu. Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların malnütrisyon arasındaki durumunu incelemek için istatistiksel olarak kullanılan pearson ki-kare testi anlamlılık değerine göre GDH ($p=,017$) ve idiyopatik neonatal hepatit ($p=,017$) tanılı hastalarda malnütrisyon $p<,05$ olduğundan anlamlı olarak bulundu.

Tablo 4.34: Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastalarda Malnütrisyon Durumu

	Malnütrisyonu Olanlar		Malnütrisyonu Olmayanlar		p
	Sayı	%	Sayı	%	
	Budd Chiari Sendromu	0	0	1	
Kronik Hepatit B	0	0	10	12,5	,058
Kronik Hepatit C	0	0	1	1,3	,231
Otoimmün Hepatit	4	15,4	9	11,3	,577
Wilson Hastalığı	2	7,7	7	8,8	,867
KHC Enfeksiyonuna Bağlı Siroz	1	3,8	0	0	,078
Hepatoblastom	0	0	3	3,8	,316
Konjenital Hepatik Fibrozis	0	0	3	3,8	,316
Chanarin Dorfman Sendromu	1	3,8	0	0	,078
Hemosiderozis	2	7,7	9	11,3	,605
Primer Biliyer Siroz	1	3,8	1	1,3	,398
Kriptojenik Siroz	0	0	4	5	,245
Alfa-1 Antitripsin Eksikliği	0	0	1	1,3	,567
Glikojen Depo Hastalığı	3	11,5	1	1,3	,017*
Mukopolisakkaridoz Tip 3B	1	3,8	0	0	,078
Portal Biliopati	1	3,8	0	0	,078
Sekonder Biliyer Siroz	0	0	1	1,3	,231
Glikojenik Hepatopati	1	3,8	2	2,5	,719
Hereditör Fruktöz İntoleransı	1	3,8	0	0	,078
Toksik Hepatit	0	0	1	1,3	,231
KYSekonder Kronik Hepatit	0	0	1	1,3	,231
Yağ Metabolizma Bozuklukları	0	0	2	2,5	,416
İdiyopatik Neonatal Hepatit	3	11,5	1	1,3	,017*
Hepatosellüler Adenom	1	3,8	0	0	,078
Burkitt Lenfoma	0	0	2	2,5	,416
Biliyer Atrezi	1	3,8	1	1,3	,398
Wilms Tümörü	0	0	1	1,3	,231
Kriptojenik Kronik Hepatit	3	11,5	18	22,5	,223

Kronik Hepatit C Enfeksiyonuna Bağlı Siroz (KHC Enfeksiyonuna Bağlı Siroz), Kalp Yetmezliğine Bağlı Kronik Hepatit (KY Bağlı Kronik Hepatit). * İstatistiksel olarak anlamlıdır.

4.17. Fibrozis Grupları Arasında Histopatolojik Tanılar Arasında Değerlendirme

Fibrozis gruplandırmaları ile karaciğer biyopsisi yapılan hastaların tanılarına göre değerlendirilmesi için sayı ve yüzdeleri **Tablo 4.35'de** gösterildi. Fibrozis grupları; 1. Grup F0 (Fibrozis yok), 2. Grup F1 ve F2 hafif fibrozis olan grup ve 3. Grup olarak F3, F4, F5 ve F6 olanlar orta ve ileri derecede fibrozis grubu olarak değerlendirildi. En sık bulunan 4 hastalık (kriptojenik kronik hepatit, OİH, hemosiderozis ve KHB) fibrozis grupları (1. Grup; 2. Grup; 3. Grup) incelendiğinde sırasıyla kriptojenik kronik hepatit hasta sayısı ve yüzdesi (2 ve % 40; 13 ve % 22,4; 6 ve % 14) olarak bulundu. OİH hasta sayısı ve yüzdesi (0 ve % 0; 8 ve % 13,8; 5 ve % 11,6) olarak bulundu. Hemosiderozis hasta sayısı ve yüzdesi (2 ve % 40; 7 ve % 12,1; 2 ve % 4,7) olarak bulundu. KHB hasta sayısı ve yüzdesi (1 ve %20; 8 ve % 13,8; 1 ve % 2,3) olarak bulundu. Karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda tanılar ile hastaların karaciğer fibrozis gruplarına göre incelendi. Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. hemosiderozis hastalarında hafif fibrozis lehine istatistiksel olarak ($p<,005$) olduğundan anlamlı bulundu ($p=,042$). Kriptojenik siroz hastaları orta-ileri derece fibrozis lehine ($p<,005$) olduğundan anlamlı bulundu ($p=,049$).

Tablo 4.35: Fibrozis Grupları Arasında Histopatolojik Tanılar Arasında Değerlendirme

	1. Grup		2. Grup		3. Grup		p
	n	%	n	%	n	%	
Budd Chiari Sendromu	0	0	1	1,7	0	0	,661
Kronik Hepatit B	1	20	8	13,8	1	2,3	,108
Kronik Hepatit C	0	0	0	0	1	2,3	,481
Otoimmün Hepatit	0	0	8	13,8	5	11,6	,659
Wilson Hastalığı	0	0	4	6,9	5	11,6	,552
KHC Enfeksiyonuna Bağlı Siroz	0	0	0	0	1	2,3	,481
Hepatoblastom	0	0	3	5,2	0	0	,282
Konjenital Hepatik Fibrozis	0	0	0	0	3	7	,106
Chanarin Dorfman Sendromu	0	0	1	1,7	0	0	,661
Hemosiderozis	2	40	7	12,1	2	4,7	,042*
Primer Biliyer Siroz	0	0	0	0	2	4,7	,228
Kriptojenik Siroz	0	0	0	0	4	9,3	,049*
Alfa-1 Antitripsin Eksikliği	0	0	1	1,7	0	0	,661
Glikojen Depo Hastalığı	0	0	1	1,7	3	7	,357
Mukopolisakkaridoz Tip 3B	0	0	0	0	1	2,3	,481
Portal Biliopati	0	0	0	0	1	2,3	,481
Sekonder Biliyer Siroz	0	0	1	1,7	0	0	,661
Glikojenik Hepatopati	0	0	1	1,7	2	4,7	,633
Hereditör Fruktöz İntoleransı	0	0	1	1,7	0	0	,661
Toksik Hepatit	0	0	1	1,7	0	0	,661
KY Sekonder Kronik Hepatit	0	0	0	0	1	2,3	,481
Yağ Metabolizma Bozuklukları	0	0	0	0	2	4,7	,228
İdiopatik Neonatal Hepatit	0	0	3	5,2	1	2,3	,687
Hepatosellüler Adenom	0	0	1	1,7	0	0	,661
Burkit Lenfoma	0	0	2	3,4	0	0	,434
Biliyer Atrezi	0	0	1	1,7	1	2,3	,929
Wilms Tümörü	0	0	0	0	1	2,3	,481
Kriptojenik Kronik Hepatit	2	40	13	22,4	6	14	,296

Kronik Hepatit C Enfeksiyonuna Bağlı Siroz (KHC Enfeksiyonuna Bağlı Siroz), Kalp Yetmezliğine Bağlı Kronik Hepatit (KY Bağlı Kronik Hepatit). * **istatistiksel olarak anlamlıdır.**

5. TARTIŞMA

Karaciğer biyopsisi, hastalıkların tanı ve tedavisine katkısı çok yönlü olur. Karaciğer dokusunun biyopsi sonucunu incelerken sadece histopatolojik olarak değil hastanın anemnez, fizik muayene, laboratuvar araştırmaları ve görüntüleme tekniklerinden de faydalanılır. Karaciğer hastalıklarının tanısı, tedavi planlaması ve prognozu hakkında çocuk hastalıklarında karaciğer biyopsisi çok değerlidir. Hekimlerin işini çok kolaylaştırmıştır (81). Karaciğer hastalıklarına spesifik karaciğer histopatolojik bulgular biyopsi sonucundan elde edilebilir. Bunlar arasında kolestaza bağlı karaciğer tutulumu, enfeksiyöz etkenler sebebi ile karaciğer hastalıkları, hepatitler, metabolik hastalıklar gibi bir çok hastalığın teşhisinde bize yardımcı olur (27). Aslında dikkat edersek bizim için önemli olan sebebini belirleyemediğimiz ve tanı konulamayan karaciğer hastalıklarının tanısında karaciğer biyopsisinin yeri çok daha önemlidir. Fibrozis derecesini göstererek, hastalıkların genel durumu prognozunu hakkında bize çok önemli ipuçları verir (82). Karaciğer biyopsisi girişimsel bir işlem olduğundan ve çocuklar her türlü girişimsel işlemde çok daha fazla etkilenebileceğinden deneyimli kliniklerde, görüntüleme tekniği olan ultrason eşliğinde biyopsi yapılması sayesinde hastaların zarar görme miktarı ve oluşabilecek risklerden korunmuş olur (83).

Erişkin yaş gurubunda yeterince çalışma olmasına rağmen çocukluk yaş gurubunda transaminaz yüksekliği olan hastalar hakkında yapılan çalışma sayısı azdır (84, 85).

Çalışmamızda Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalında 2018-2023 yılları arasında karaciğer hastalıkları olan hastalar veya başka sebeplerden dolayı karaciğer tutulumu olan hastalıkların karaciğer tutulum etkilerini göstermek ve tanı ve tedavilerini kesinleştirip gerekli tedaviyi yapabilmek için yapılan işlemler incelenmiştir. Yaptığımız değerlendirmede toplam 106 hastamıza karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Hastaların bilgileri retrospektif olarak incelendi.

Hastalarımıza yapılan karaciğer biyopsisi hastaların tamamında USG eşliğinde otomatik biyopsi tabancası eşliğinde tru-cut kesici iğne ile yapıldı. Yapılan karaciğer biyopsilerinde herhangi bir hayati tehdit eden ciddi bir komplikasyon gerçektelemedi.

Yapılan bir çalışmada (% 2,3) oranında komplikasyon gerçekleşmiş olup, komplikasyonların tamamı kanamaya bağlı olmuştur (86).

Yaptığımız çalışmada karaciğer biyopsisi yapılan erkek sayısı 64(%60,37), kız sayısı 42 (% 39,63) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda erkeklerin sayısı kızların sayısından daha fazla bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada (% 67) erkek ve (% 33) kız hasta bulunmuştur (87). Yapılan başka bir çalışmada çalışmamızın sonucu gibi erkeklerde daha fazla biyopsi işlemi yapıldığı tespit edildi (88). Yapılan 262 hasta üzerindeki bir çalışmada 139'u (%53) erkek olarak bulunmuş ve yaş ortalaması (8,8±5,7) olarak bulunmuştur (89). Yaptığımız çalışma neticesinde karaciğer biyopsisi yapılan hastaların yaş ortalamaları arasında en sık olarak 3 ile 12 yaş arası toplam 52 hasta (% 49,1) olarak biyopsi yapıldığı bulundu. Cinsiyet olarak incelendiğinde 12 yaş ve altında daha çok erkek cinsiyeti olan hastaya biyopsi yapılmasına karşın 13 ile 18 yaş arası olan hasta grubunda kız cinsiyete daha çok biyopsi işlemi yapıldı. Yapılan başka çalışmalar incelendiğinde yaş ortalaması ve cinsiyet arasındaki ilişki birçok farklı sonuç olmasına rağmen 13 yaş üzeri hasta sayısı benzer olarak karaciğer biyopsi hasta sayısı daha çok bulundu (90-92).

Fizik muayene bulguları incelendiğinde karaciğer hastalıklarına yönelik önemli ipuçları verebilir ancak bizim çalışmamızda en fazla şekilde fizik muayenesi normal olan toplam 25 (% 23,6) hasta bulunmuştur. Batın distansiyonu olan 22 (% 20,8) hasta; sarılık olan hasta sayısı 21 (% 19,8) ve sadece HMG'si olan 18 (% 17) hasta bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada ise karaciğer hastalıkları ile birlikte en çok saptanan fizik muayene bulguları arasında HMG ve sarılık gösterilmiştir (93). Yapılmış olan bir çalışmada karaciğer biyopsisi yapılan hastaların fizik inceleme sonuçlarına göre HMG (% 38,5), SMG (% 24,8) ve sarılık (% 6,5) olarak bulunmuştur (94). Yapılan başka bir çalışmada HMG (% 63), SMG (% 60), sarılık (% 73) ve asit (% 41,8) olarak tespit edilmiştir (92). Bizim çalışmamızda yukarıdakilerine ek olarak sadece SMG toplam 2 (%1,9) hasta, HMG ve sarılık birlikte bulunan hasta sayısı 5 (% 4,7), HMG ve SMG birlikte bulunan hasta sayısı 13 (% 12,3) olarak tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada transaminaz yüksekliği olan hastalar araştırılmış toplam olarak hastaların (% 22,8) de HMG bulunmuştur (95). Bizim çalışmamızda hastalarımızın (%34)'ünde

HMG tespit edilmiş olup literatürden daha yüksek bulunmuştur. Serdaroğlu ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada toplam olarak (% 10,7)'sinde SMG bulunmuştur (95). Çalışmamızda ise (%14,2)'sinde bulunmuş olup literatür ile uyumlu idi. Çalışmamızda fizik muayene bulguları incelendiğinde en sık toplam olarak en sık hepatomegali ve sarılık olduğu ve literatür ile uyumlu olduğu bulundu.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde karaciğer hastalıklarında ALT yüksekliği karaciğer hastalıklarına spesifik olarak AST'den daha önemlidir. Genellikle karaciğer hastalıklarında ağırlıklı olarak ALT yüksekliği çok daha fazla artış gösterir. Böyle durumda karaciğer hastalıklarından şüphelenmek gerekir (7, 11, 96). Yaptığımız çalışmada ALT ortalaması 128 U/L ve AST ortalaması 165 U/L olarak bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada karaciğer biyopsisi yapıp yapılmadığı ayırımı yapılmadan servislerinde tedavi gören talasemi hastalarının serum demir artışı ile birlikte ALT yüksekliği olduğu tespit edilmiştir (97). Yaptığımız çalışma neticesinde bakılan 40 hastanın demir, DBK ve ferritin değerleri incelendi. Hastalarımızdan toplam olarak 11 talasemi hastası histopatolojik tanı olarak hemosiderozis olarak bulundu. Talasemi hastalarımız 1. grup ALT'de toplam 7 hasta ve 2. grup ALT'de toplam olarak 4 hasta bulundu. Sonuç olarak talasemi hastalarımız normal aralıkta ve hafif yükseklikte ALT değerlerine sahip olduğu bulundu.

Çalışmamızda karaciğer biyopsisi yapılan hastaların metabolik tarama amacıyla laboratuvar tetkiklerinden (kan aminoasit değerleri, idrarda organik asit değerleri gibi) ve yapılmış genetik tetkiklerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının sebebi metabolik taraması ve genetik tetkikleri yapılmış olan hastalar yapılan metabolik tetkikler ve genetik tetkik sonucunda tanıları konulmuş olduğundan dolayı bu hasta gurubuna karaciğer biyopsi gereksinimi olmamıştır. Trizonemi ön tanılı hastalık için idrarda ve kanda süksinik asit ile tanı konuldu. Galaktozemi ön tanılı hastalık için idrarda redüktan madde ve galaktoz-1 fosfat üridil transferaz enzim tayini ile tanı konuldu. Gaucher ve niemann pick ön tanılı hastalıklar için enzim düzeyi ve gereken hastalarda mutasyon analizi ile tanı konuldu. Karaciğer biyopsisi, metabolik tarama ve genetik tetkiklere rağmen tanı konulamayan hastalara

karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Bu yüzden karaciğer biyopsisi yapılan hastaların metabolik tarama tetkikleri ve genetik tetkikleri sonuçları negatif olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

USG; karaciğer parankimi, karaciğer yağlanması dalak büyüklüğü, safra yapısı hakkında ve batında asit hakkında bilgi verir bu sayede biyopsi yapılan hastalarda tanıya yardımcı olur. Yapılmış olan bir çalışmada USG hastaların tanılarını desteklemekte ve tedavilerine yardımcı olduğu bulunmuştu (98). Yapılan bir çalışmada karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda USG bulguları karaciğer parankimi heterojen (% 11,7), karaciğer parankimi hiperekoik (% 17,9), safra yolları genişlemiş olanlar (% 2,3) safra yolları görülmeyenler (% 0,4) şeklinde belirlenmiştir (94). Çalışmamızda karaciğer biyopsisi yapılan hastaların USG bulguları incelendiğinde HMG (% 50,9), SMG (% 37,7), karaciğerde kaba granüller olanlar (% 18,8), batında asit birikimi olanlar (% 12,2), karaciğer kisti olanlar (% 2,8), safra duvarı kalınlaşması olanlar (%1,9), safra kesesi görülemeyenler (% 0,9) ve PHT olanlar (% 0,9) olarak bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışma neticesinde karaciğer biyopsisi yapılan hastaların USG verileri literatüre göre daha çok bulgular (HMG, SMG, karaciğerde kaba granüller, batında asit birikimi, karaciğer kisti bulunanlar, safra duvar kalınlaşması olanlar, safra kesesi yokluğu ve PHT olanlar) değerlendirildi. USG verileri analizi sonucunda HMG, SMG ve karaciğerde kaba granüller daha yüksek oranda ve anlamlı bulunmuş olup hastaların tanılarını ve tedavilerini düzenlemede destek olmuştur.

Yapılan bir çalışmada kronik malnütrisyon hasta 39 (%21,2) ve akut malnütrisyon hasta 16 (% 4,7) olarak bulunmuştur (94). Çalışmamızda karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda malnütrisyon lehine anlamlı bulunmaması ve malnütrisyon oranının düşük olması nedeni yapılan zamanında yapılan karaciğer biyopsileri sayesinde hastaların karaciğer hastalıkları daha ilerlemeden tanı konulması ve tedavisi sayesinde karaciğer biyopsisinin önemini gösterir.

Yapılan bir çalışmada nedeni belirlenemeyen transaminaz yüksekliği olan hastalar incelenmiş olup 308 hastanın araştırılması yapılmıştır. Bu yaptığımız çalışmada kronik hepatit (% 23,1), metabolik nedenler (% 12,1), tanısız olmayanlar (%

7,1), konjenital hepatit (% 7,1), hemosiderozis (% 7,1), BA (% 4,5), siroz (% 8,8), steatozis (% 4,2), ailesel intrahepatik kolestazis (% 2,3), kronik granülomatoz hastalık (% 1,9), hücrel rejeksiyon (% 2,3), kist hidatik (% 1,9), eozinofile bağlı hepatit (% 0,3), CMV enfeksiyonuna bağlı hepatit (% 0,3), karaciğer içi safra kanallarında azalma (% 0,9) olarak tespit edilmiştir (88). Uluslararası yapılan bir çalışmada 425 hastaya biyopsi sonucunda en fazla olarak talasemi major ve BA tespit edilmiştir (99). Yapılan başka bir çalışmada 450 hastaya karaciğer biyopsisi sonucunda elde edilen veriler incelendiğinde (% 26) karaciğer sirozu, (% 20) idiyopatik neonatal hepatit en fazla olarak elde edilmiştir (100). Literatürde yapılan diğer bir çalışmada 128 hastadan biyopsi yapılmış olup veriler incelendiğinde (% 23)'ünde tanısal olmayan veriler saptanmış ardından en fazla olarak (%20,3)'ünde siroz tespit edilmiştir (101). İran'da yapılan başka bir çalışma sonucunda 209 hastaya karaciğer biyopsisi sonucundaki veriler incelendiğinde (% 16)'sında bulunan bulgular spesifik değil ardında (% 9,5)'inde GDH tespit edilmiştir (102). Bizim çalışmamızda yapılan 106 biyopsi sonucu histopatolojik olarak tanımlar incelendiğinde; Budd chiari sendromu 1 (% 0,9), KHB 10 (% 9,4), KHC 1 (% 0,9), OİH 13 (% 12,3), WH 9 (% 8,5), hepatoblastom 3 (% 2,8), KHF 3 (% 2,8), chanarin dorfman sendromu 1 (% 0,9), hemosiderozis 11 (% 10,4), primer biliyer siroz 2 (% 1,9), kriptojenik siroz 4 (% 3,8), KHC enfeksiyonuna bağlı siroz 1 (% 0,9), AAT eksikliği 1 (% 0,9), GDH 4 (% 3,8), mukopolisakkaridoz tip 3B 1(% 0,9), portal biliopati 1 (% 0,9), sekonder biliyer siroz 1 (% 0,9), glikojenik hepatopati 3 (% 2,8), herediter fruktoz intoleransı 1 (% 0,9), toksik hepatitler 1 (% 0,9), kalp yetmezliğine bağlı kronik hepatit 1 (% 0,9), yağ metabolizma bozuklukları 2 (% 1,9), idiyopatik neonatal hepatit 4 (% 3,8), hepatosellüler adenom 1 (% 0,9), burkitt lenfoma 2 (% 1,9), BA 2 (% 1,9), wilms tümörü 1 (% 0,9) ve en fazla tanı olarak toplam hasta sayısı ve yüzdesi kriptojenik kronik hepatit 21 (% 19,8) olarak tespit edilmiştir.

Kronik viral hepatitler den HBV (% 2-8) ve HCV (% 1) enfeksiyonu Türkiye prevalansı yapılan bir çalışmada bulunmuştur (103). Bizim çalışmamızda HBV (% 9,4) ve HCV (% 0,99) olarak bulundu.

Karaciğer tümörleri çocuklarda çok nadir görülür ve en çok olarak yapılan bir çalışmada hepatoblastom ve 2. Sıklıkta hepatosellüler karsinom görülür (27, 104).

Bizim çalışmamızda onkolojik hastalıklar incelendiğinde en sık olarak hepatoblastom ikinci sıklıkta burkitt lenfoma olduğu görülmüştür.

Yapılan bir çalışmada karaciğer biyopsisi yapılan hastalar incelenmiştir. Fibrozis derecesi hastalıkların durumu hakkında bilgi vermekle beraber, başka karaciğer patolojilerini belirlemede ve tedavisini planlamada destek sağlar. Karaciğer hastaları için tedaviye başlamadan önce fibrozis derecelendirmesi yapılması önemlidir (28). Çalışmamızda en sık olarak fibrozis derece (F2) bulundu. Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların histopatoloji sonuçları incelendiğinde olarak en sık olarak ilk üçü fibrozis dereceleri sırası ile F2, F1 ve F3 olarak bulundu. Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların fibrozis gruplandırması yapıldığında en sık olarak hafif fibrozis hasta 58 (% 54,7) olarak bulunmuştur.

WH, bakır metabolizma bozukluğundan kaynaklanır. Genetik geçişli bir hastalıktır. Kromozom 13 üzerindeki ATP7B genindeki mutasyondan kaynaklanır (105). Birçok organ ve sistem tutulumu ile karşımıza çıkar. Tanısı klinik (nörolojik ve psikiyatrik bulgular), laboratuvar (seruloplazmin, 24 saatlik idrarda bakır) ile birlikte hastalardan karaciğer biyopsisi yaparak (karaciğer dokusu bakır birikimi tayini) ile tanı konulur(51, 106). Klinik belirtiler meydana gelmeden erken tanı ile karaciğer biyopsisi sayesinde tanı konulabilmektedir. Yapılan bir çalışmada Arıkan ve ark. Çalışmasında hastaların (% 17) 5 yaş altında bulunmuştur (107). Yapılan başka bir çalışmada toplam 247 hasta retrospektif incelenmiş ve WH (% 13,2) bulunmuştur (86). Çalışmamızda karaciğer biyopsisi yapılan hastaların tanıları incelendiğinde WH tanısı toplam olarak hasta 9 (% 8,5) bulundu. WH ile yaş arasında ilişki incelendiğinde daha çok 3 ile 12 yaş arası hastalarda toplam 8 (% 15,4) hastada bulunmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamız incelendiğinde 2018 ile 2023 yılları arası karaciğer biyopsisi yapılan hastalarının tanımlanması açısından önem taşır: Endikasyon açısından en sık olarak tanı konulamayan hastalar, KHB, talasemi hastalarının demir yükü araştırılması, OİH, KHF, WH, yenidoğan kolestazi, metabolik hastalıkların araştırılması amacıyla değerlendirilmiştir. Histopatolojik tanılar incelendiğinde sıklığına göre sıra ile kriptojenik hepatit, OİH, hemosiderozis, KHB, WH, kriptojenik siroz, GDH, idiyopatik neonatal hepatit, KHF, hepatoblastom, glikojenik hepatopati, BA, burkitt lenfoma, yağ metabolizma bozuklukları, primer biliyer siroz, budd chiari sendromu, KHC, chanarin dorfman sendromu, KHC enfeksiyonuna bağlı siroz, AAT eksikliği, mukopolisakkaridoz tip 3B, portal biliopati, sekonder biliyer siroz, herediter fruktoz intoleransı, toksik hepatitler, kalp yetmezliğine bağlı kronik hepatit, hepatosellüler adenom ve wilms tümörü tespit edildi. Sonuçlarımız ve histopatolojik tanılarımız incelendiğinde literatürdeki verilerle çoğu benzerlik göstermektedir ancak elde ettiğimiz bazı verilerin uyuşmadığı görülmüştür. Bunun sebebi araştırıldığında farklı ülkelerdeki sosyoekonomik düzey, ırk ve genetik farklılıklar olması karaciğer biyopsisi yapılan hastaların yaş ve cinsiyet farklılığından kaynaklıdır. Histopatolojik tanılar, hastaların kliniği, laboratuvar ve görüntüleme verilerine ek olarak karaciğer biyopsisi yapılması hastalıkların kesin tanısına büyük katkı sağlar. Çocuklarda ultrasonografi eşliğinde ve perkütan olarak yapılan karaciğer biyopsileri, basit kanamalar dışında ciddi komplikasyon geliştirmemeleri sayesinde güvenlidir. Önceden yapılan çalışmalarda da komplikasyon oranının çok düşük olması bunu desteklemektedir. Çalışmamız literatüre göre; karaciğer hastalıklarının kesin tanısı ve tedavisi için karaciğer biyopsisi yapılması gerektiğini desteklemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Gartner LP, Hiatt JL. Color textbook of histology e-book: Elsevier Health Sciences; 2006:569-37.
2. Russo P, Magee JC, Boitnott J, et al. Design and validation of the biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(4):357-62.
3. Dezsofi A, Baumann U, Dhawan A, et al. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015;60(3):408-20.
4. Mizuguchi Y. Liver biopsy in modern medicine: BoD–Books on Demand; 2011; 21(11):349-107.
5. Ovchinsky N, Moreira RK, Lefkowitz JH, Lavine JE. The liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Advances in anatomic pathology*. 2012;19(4):250-262.
6. Czaja AJ, Carpenter HA. Optimizing diagnosis from the medical liver biopsy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(8):898-907.
7. Lamireau T, McLin V, Nobili V, Vajro P. A practical approach to the child with abnormal liver tests. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2014;38(3):259-62.
8. Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: a stepwise approach. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013;19(18):2740-2751.
9. Hegarty R, Dhawan A. Fifteen-minute consultation: the child with an incidental finding of elevated aminotransferases. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*. 2018; 103(5):228-230.
10. Drebber U, Andersen M, Kasper HU, Lohse P, Stolte M, Dienes HP. Severe chronic diarrhea and weight loss in cholesteryl ester storage disease: a case report. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2005;11(15):2364-2366.
11. England K, Thorne C, Pembrey L, Tovo P-A, Newell M-L. Age-and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European paediatric HCV network. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009;49(1):71-7.
12. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, et al. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1357-64.
13. Wright MA, Yang ML, Parsons JA, Westfall JM, Yee AS. Consider muscle disease in children with elevated transaminase. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2012;25(4):536-40.

14. Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, Cirillo F, Vegnente A. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. *Journal of gastroenterology*. 2005;40:820-6.
15. Haghghat M. Approach to liver function tests in children. *Journal of Comprehensive Pediatrics*. 2014;5(2):3-2.
16. Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, Bodenheimer HC. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology*. 2008;47(4):1363-70.
17. Vergani D, Longhi MS, Bogdanos DP, Ma Y, Mieli-Vergani G, editors. Autoimmune hepatitis. *Seminars in immunopathology*; 2009: 421-35.
18. Ranucci G, Socha P, Iorio R. Wilson disease: what is still unclear in pediatric patients? *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2014;38(3):268-72.
19. Anania C, De Luca E, De Castro G, Chiesa C, Pacifico L. Liver involvement in pediatric celiac disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015;21(19):5813-5822.
20. Saha B, Maity C. Alteration of serum enzymes in primary hypothyroidism. 2002:609-611.
21. Vafaeimanesh J, Bagherzadeh M, Parham M. Adrenal insufficiency as a cause of acute liver failure: a case report. *Case Reports in Endocrinology*. 2013;2013(1):1-3.
22. Bass LM, Shneider BL, Henn L, Goodrich NP, Magee JC. Clinically evident portal hypertension: an operational research definition for future investigations in the pediatric population. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2019;68(6):763-7.
23. Mathur P, Gupta R, Soni V, Ahmed R, Goyal RB. Biliary atresia associated with polysplenia syndrome, dextrocardia, situs inversus totalis and malrotation of intestines. *Journal of Neonatal Surgery*. 2014;3(1):6-9.
24. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2014;4(1):25-36.
25. Götze T, Blessing H, Grillhösl C, Gerner P, Hoerning A. Neonatal cholestasis—differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment. *Frontiers in pediatrics*. 2015;3:43-50.
26. Karpen SJ. Update on the etiologies and management of neonatal cholestasis. *Clinics in perinatology*. 2002;29(1):159-80.
27. Ovchinsky N, Moreira RK, Lefkowitz JH, Lavine JE. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Advances in anatomic pathology*. 2012;19(4):250-62.

28. Pokorska-Śpiewak M, Kowalik-Mikołajewska B, Aniszewska M, Pluta M, Marczyńska M. Is liver biopsy still needed in children with chronic viral hepatitis? *World journal of gastroenterology*. 2015;21(42):12141-12149.
29. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93.
30. RG K. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis C. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:169-74.
31. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of hepatology*. 1995;22(6):696-9.
32. Paganelli M, Stephenne X, Sokal EM. Chronic hepatitis B in children and adolescents. *Journal of hepatology*. 2012;57(4):885-96.
33. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.
34. Vanstapel M, Desmet V. Cytomegalovirus hepatitis: a histological and immunohistochemical study. *Applied Pathology*. 1983;1(1):41-9.
35. Abraham SC, Freese DK, Ishitani MB, Krasinskas AM, Wu T-T. Significance of central perivenulitis in pediatric liver transplantation. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(10):1479-88.
36. Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, et al. Liver Tumors Study Group of the International Society of Pediatric Oncology. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol*. 2002;20:2798-804.
37. Allan BJ, Wang B, Davis JS, et al. A review of 218 pediatric cases of hepatocellular carcinoma. *Journal of pediatric surgery*. 2014;49(1):166-71.
38. Zachou K, Muratori P, Koukoulis G, et al. autoimmune hepatitis—current management and challenges. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(8):887-913.
39. Ferrell L. Liver pathology: cirrhosis, hepatitis, and primary liver tumors. Update and diagnostic problems. *Modern Pathology*. 2000;13(6):679-704.
40. Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga G, Hernandez L, Rodriguez MM. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Fetal and pediatric pathology*. 2014;33(4):202-9.
41. Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA. Role of histopathology in autoimmune hepatitis. *Digestive diseases*. 2015;33(2):53-64.
42. Gassert DJ, Garcia H, Tanaka K, Reinus JF. Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52:2433-7.

43. Squires Jr RH, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *The Journal of pediatrics*. 2006;148(5):652-8.
44. Thompson A. Acute liver failure and other gastrointestinal emergencies in pediatrics. *Pediatric multiprofessional critical care review*. 2006:335-48.
45. Shorbagi A, Bayraktar Y. Experience of a single center with congenital hepatic fibrosis: a review of the literature. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(6):683.
46. Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Current opinion in pediatrics*. 2002;14(5):593-600.
47. Hazari YM, Bashir A, Habib M, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Genetic variations, clinical manifestations and therapeutic interventions. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2017;773:14-25.
48. Bouche-careilh M. Le déficit en alpha-1-antitrypsine. *médecine/sciences*. 2014;30(10):889-95.
49. Talbot I, Mowat A. Liver disease in infancy: histological features and relationship to alpha-antitrypsin phenotype. *Journal of Clinical Pathology*. 1975;28(7):559-63.
50. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease 1. *Liver International*. 2003;23(3):139-42.
51. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's disease in children: a position paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;66(2):334-44.
52. Gross Jr JB, Ludwig J, Wiesner RH, McCall JT, LaRusso NF. Abnormalities in tests of copper metabolism in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 1985;89(2):272-8.
53. Gültekin N, Küçükateş E, Kocabaş G, Kocaş C. Lizozomal depo hastalıkları, Mukopolisakkaridozlar ve kardiyak yapısal tutulumlara genel bir bakış. *Türkiye Klinikleri Cardiology-Special Topics*. 2018;11(3):66-82.
54. Platt FM, Boland B, van der Spoel AC. Lysosomal storage disorders: The cellular impact of lysosomal dysfunction. *Journal of Cell Biology*. 2012;199(5):723-34.
55. Wolfsdorf JL, Holm IA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases: phenotypic, genetic, and biochemical characteristics, and therapy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1999;28(4):801-23.
56. Ramonet M, Ciocca M, Alvarez F. Biliary atresia: a severe illness. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2014;112(6):542-7.
57. Lin Q, Tam PK-h, Tang CS-m, editors. Genetics of biliary atresia: approaches, pathological insights and challenges. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2024;33(6): 151477-151480.

58. Feldman AG, Mack CL. Biliary atresia: clinical lessons learned. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015;61(2):167-75.
59. Sutton H, Karpen SJ, Kamath BM. Pediatric cholestatic diseases: common and unique pathogenic mechanisms. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2024;19(1):319-44.
60. Spiroglou K, Chatziparasidis G, Karagiozoglou-Lamboudi T, Xinias J, Demertzidou V, Patsiaura K. Idiopathic neonatal hepatitis: a long term follow-up study. *Annals of Gastroenterology*. 2001;14(2):112-117.
61. Kheir AE, Ahmed WM, Gaber I, Gafer SM, Yousif BM. Idiopathic neonatal hepatitis or extrahepatic biliary atresia? The role of liver biopsy. *Sudanese Journal of Paediatrics*. 2016;16(1):58-62.
62. Dooley J. Disease of the liver and biliary system. *Hepatic Transplantation*. 1997:651-71.
63. Wagner M, Zollner G, Trauner M. New molecular insights into the mechanisms of cholestasis. *Journal of hepatology*. 2009;51(3):565-80.
64. Hilscher MB, Kamath PS, Eaton JE, editors. *Cholestatic liver diseases: a primer for generalists and subspecialists*. *Mayo Clinic Proceedings*; 2020;95(10):2263-2279.
65. Çerçi İk, Köker G, Durmuş Me, Şahintürk Y, Çekin Ah. Kolestaza Güncel Yaklaşım. 2024;26(1):33-47.
66. Lefkowitz JH. *Scheuer's liver biopsy interpretation*: Elsevier Health Sciences; 2020;17(15):341-410.
67. Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J, Weinberg A, van Leeuwen K, Flanigan L. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: twenty-five years of experience from two centers. *Annals of surgery*. 1997;226(3):348-55.
68. El-Shabrawi MH, El-Karakasy HM, Okahsa SH, Kamal NM, El-Batran G, Badr KA. Outpatient blind percutaneous liver biopsy in infants and children: is it safe? *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2012;18(1):26-33.
69. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut*. 1999;45(4):141-1411.
70. Pettersson M, Fischler B, Petrini P, Schulman S, Nemeth A. Recombinant FVIIa in children with liver disease. *Thrombosis research*. 2005;116(3):185-97.
71. Sporea I, Popescu A, Sirli R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008;14(21):3396-3402.
72. Jankowski M, Spuzak J, Kubiak K, Glińska-Suchocka K, Grzegory M. Kidney biopsy in dogs and cats. *Pakistan Veterinary Journal*. 2013;33(2):133-138.

73. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, et al. Complications following percutaneous liver biopsy: a multicentre retrospective study on 68 276 biopsies. *Journal of hepatology*. 1986;2(2):165-73.
74. Cohen MB, A-Kader HH, Lambers D, Heubi JE. Complications of percutaneous liver biopsy in children. *Gastroenterology*. 1992;102(2):629-32.
75. Hoffer F. Liver biopsy methods for pediatric oncology patients. *Pediatric radiology*. 2000;30:481-8.
76. Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, et al. Transjugular liver biopsy—indications, adequacy, quality of specimens, and complications—a systematic review. *Journal of hepatology*. 2007;47(2):284-94.
77. Bubak ME, Porayko MK, Krom RA, Wiesner RH. Complications of liver biopsy in liver transplant patients: increased sepsis associated with choledochojejunostomy. *Hepatology*. 1991;14(6):1063-5.
78. Mann JP, Goonetilleke R, McKiernan P. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: a practical overview for non-specialists. *Archives of Disease in Childhood*. 2015;archdischild-2014-307985.
79. Westheim BH, Østensen AB, Aagenæs I, Sanengen T, Almaas R. Evaluation of risk factors for bleeding after liver biopsy in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55(1):82-7.
80. Amaral JG, Schwartz J, Chait P, et al. Sonographically guided percutaneous liver biopsy in infants: a retrospective review. *American Journal of Roentgenology*. 2006;187(6):644-9.
81. Potter C, Hogan MJ, Henry-Kendjorsky K, Balint J, Barnard JA. Safety of pediatric percutaneous liver biopsy performed by interventional radiologists. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;53(2):202-6.
82. Dezsőfi A, Knisely AS. Liver biopsy in children: who, whom, what, when, where, why? *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2014;38(4):395-8.
83. Pietrobattista A, Fruwirth R, Natali G, Monti L, Devito R, Nobili V. Is juvenile liver biopsy unsafe? Putting an end to a common misapprehension. *Pediatric radiology*. 2009;39:959-61.
84. Hyun HJ, Shim J-J, Kim J-W, et al. The prevalence of elevated alanine transaminase and its possible causes in the general Korean population. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2014;48(6):534-9.
85. Çeltik C, Erbaş H, Kurşun Ö, ve ark. Çocukluk çağında serum transaminazlarını yükselten nedenler. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2008;33(4):175-81.
86. Arabacı SK. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji bölümünde karaciğer biyopsisi yapılan hastaların klinik verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. 2024:71-29.

87. Arda N. Çocukluk çağı karaciğer iğne biyopsilerinin histopatolojik incelemelerinin retrospektif analizi. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2022;15(Özel Sayı-1) 21. Mersin Pediatri Günleri Bildiri Kitabı):126-34.
88. Dehghani SM, Haghghat M, Imanieh MH, et al. Percutaneous Needle Biopsy in the diagnosis of liver diseases in children. Journal of Comprehensive Pediatrics. 2013;4(4):184-8.
89. Çiftçi N, Arslan U. Hepatit B Virüs Enfeksiyonunun Tanı ve İzleminde Kullanılan Laboratuvar Testleri ve Yeni Biyobelirteçler. Türkiye Klinikleri Pediatric Gastroenterology-Special Topics. 2023;4(3):13-9.
90. Akbulut Ue, Çobanoğlu Ü, Çakir M. Çocuklarda Kör Karaciğer Biyopsilerinin Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics. 2014;23(2):64-73.
91. Almeida P, Schreiber RA, Liang J, Mujawar Q, Guttman OR. Clinical characteristics and complications of pediatric liver biopsy: a single centre experience. Annals of Hepatology. 2017;16(5):797-801.
92. Dhole SD, Kher AS, Ghildiyal RG, Tambse MP. Chronic liver diseases in children: clinical profile and histology. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. 2015;9(7):7-4.
93. Akinbami F, Venugopalan P, Nirmala V, Suresh J, Abiodun P. Pattern of chronic liver disease in Omani children—A clinicopathological review. West African Journal of Medicine. 2004;23(2):162-6.
94. Bay H, Kansu A, Kuloğlu Z, Kırsacıoğlu CT, Yaman A. Çocuklarda Karaciğer Hastalıklarının Tanısında Karaciğer Biyopsisinin Yeri. Journal of Ankara University Faculty of Medicine/Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2022;75(1):55-62.
95. Serdaroglu F, Koca T, Dereci S, Akcam M. The etiology of hypertransaminasemia in Turkish children. Bosnian Journal of basic medical sciences. 2016;16(2):151-156.
96. D'Agata ID, Balistreri WF. Evaluation of liver disease in the pediatric patient. Pediatrics in Review. 1999;20(11):376-90.
97. Ameli M, Besharati S, Nemati K, Zamani F. Relationship between elevated liver enzyme with iron overload and viral hepatitis in thalassemia major patients in Northern Iran. 2008;29(11):1611-1615.
98. Kansu A. Çocuklarda Kronik Karaciğer Hastalığı: Tanım, Etiyoloji, Klinik ve Laboratuvar Bulguları. Türkiye Klinikleri Pediatric Gastroenterology-Special Topics. 2021;2(1):39-48.
99. Monajemzadeh M, Tabriz HM, Mahjoub F, Fallahi G, Farahmand F. Liver needle biopsy in Iranian pediatric patients: diagnostic significance and pattern of liver diseases. Indian Journal of Pathology and Microbiology. 2009;52(1):10-3.

100. Sabir OM. Pathologic causes of liver disease in Sudanese children: Results of 450 liver needle biopsies at a single children hospital. *Sudanese journal of paediatrics*. 2011;11(1):38.
101. Ramakrishna B, Date A, Kirubakaran C, Raghupathy P. The pattern of liver disease in Indian children: a review of 128 biopsied cases. *Annals of tropical paediatrics*. 1993;13(2):159-63.
102. Honar N, Jooya P, Haghghat M, et al. Complications of blind versus ultrasound-guided percutaneous liver biopsy in children. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2015;16(3-4):90-3.
103. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(11):1020-6.
104. Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, et al. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(12):2798-804.
105. Tao TY, Gitlin JD. Hepatic copper metabolism: insights from genetic disease. *Hepatology*. 2003;37(6):1241-7.
106. Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. *Journal of hepatology*. 2012;56(3):671-85.
107. Arıkan Ç, Çakır M, Yüksekaya Ha, ve ark. Çocukluk çağında Wilson hastalığı: 46 olgunun klinik, laboratuvar ve histopatolojik özellikleriyle birlikte tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Ege Pediatri Bülteni*. 2007;14(3):157-64.