



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KARACİĞER BİYOPSİSİ YAPILMIŞ HASTALARIN ÖN TANI  
VE SON TANILARININ RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Yunus Emre DALKILIÇ**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2024**



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KARACİĞER BİYOPSİSİ YAPILMIŞ HASTALARIN ÖN TANI  
VE SON TANILARININ RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Yunus Emre DALKILIÇ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. H. Yasemin BALABAN**

**ANKARA**  
**2024**

## **BEYAN**

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığımı, verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. H. Yasemin Balaban'ın danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

**Dr. Yunus Emre DALKILIÇ**

## TEŞEKKÜR

Değerli yönlendirmeleri için sevgili tez danışmanım Prof. Dr. H. Yasemin Balaban'a, istatistik danışmanlığı için Doç. Dr. Osman Dağ'a, Patoloji arşivine ulaşmama yardımcı olan Prof. Dr. Cenk Sökmensüer'e, destekleriyle yanımda olan arkadaşlarıma, üzerimde emeği olan diğer hocalarıma ve en çok da bana benden daha çok inanan aileme en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

**Dr. Yunus Emre DALKILIÇ**

Ankara, 2024

## ÖZET

**Dalkılıç, Y.E. Karaciğer Biyopsisi Yapılmış Hastaların Ön Tanı ve Son Tanılarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2024**

**Giriş ve Amaç:** Karaciğer patolojilerinin değerlendirilmesinde gün geçtikçe invazif olmayan testlerin daha da yaygın olarak kullanılmasına rağmen karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalıklarının teşhisinde önemli bir role sahip olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada, yapılmış karaciğer biyopsilerinin geriye dönük olarak ön tanı-son tanı ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca önemli bir 3. basamak referans merkezi olan hastanemizdeki demografik veriler incelenerek, ülkemizde karaciğer hastalığı etiyolojileri ve biyopsi endikasyonlarındaki değişim eğilimlerinin saptanması hedeflenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1 Ocak 2000 ve 31 Mart 2022 tarihleri arasında benign hastalıklar için yapılmış perkutan karaciğer biyopsileri (PKB), retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 1533 hasta (%52 (n: 789) kadın ve %48 (n:744) erkek) dahil edildi. Hastaların biyopsi yaş ortalaması 43 yıl ve hastaların %11 (n:121)'i sirotik idi. Hastaların %7 (n:102)'sinde birden çok kez (2-4) PKB tekrarlanmıştı ve bunun için en sık neden (%63) hastalık aktivitesini ve tedavi yanıtını değerlendirme idi. 28 hastada PKB yetersiz kabul edildi ve bu biyopsilerde portal ortanca alan sayısı 1 (0-4) idi. En sık biyopsi endikasyonu (%53,3), karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olmasıydı. Bunu sırasıyla fibrozis ve siroz açısından değerlendirme (%40,9), tedavi yanıtının değerlendirmesi (%2,7) ve izole hepatomegali etiyolojisi araştırması (%1,6) izliyordu. Hastaların karaciğer biyopsilerinin patolojik değerlendirilmesinde en sık tanı, %38,6 (n:591) oranında kronik HBV enfeksiyonuydu. Diğer patolojilerin sıklığı ise %11,5 (n:176) kronik HCV enfeksiyonu, %8,5 (n:130) metabolik bozukluk ilişkili steatohepatit (MASH), %7,7 (n:118) otoimmün hepatit (OİH) ve %4,2 (n: 64) primer biliyer kolanjit (PBK) idi. PKB'nde özgün olmayan bulgular %19,1 (n: 293) oranında saptandı. PKB yapılmış hastaların %77'sinde klinik ön tanı ile PKB sonrası konulan

tanı uyumlu idi. Hastaların %11(n:170) klinik ön tanı koyulamamıştı. Bu hastaların %6 (n:10)'sı PKB ile tanı alırken 6 (%0,3) hastaya ise patoloji ile ek tanı koyuldu.

Çalışma 2000-2011 ve 2012-2022 olarak eşit zaman aralığına ayrılarak tekrar incelendiğinde patoloji tanılarında kronik HBV oranında değişme olmadı. (%38 ve %38,8; p:0,749). Ancak diğer hastalık oranlarının MASLD için %6,4'ten %10,3'e (p:0,006), OİH için %3,9'dan %11'e (p<0,001) ve PBK için %1'den %6,9'a (<0,001), OİH-PBK varyantı için %0,2'den %1,1'e (p<0,001) yükselirken kronik HCV oranının %17,2'den %6,1'e (p<0,001) gerilediği görülmüştür. Corona Virus Induced Diseases-19 (COVID-19) pandemisi öncesi ve sonrası 3 yıldaki tanıları karşılaştırıldığında ise MASLD tanı oranının, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde %6,0'dan %25,8'e yükseldiği (p<0,001), fakat kronik HCV ve HBV oranlarının ise %7,1'den %0,5'e (p<0,001) ve %46,2'den %26,9'a (p<0,001) gerilediği görülmüştür.

**Sonuç:** İki dekat boyunca yapılan PKB'lerinde hastaların yaş ve cinsiyet dağılımında değişiklik olmamıştır. Biyopsi endikasyonları ise karaciğer hasarının evrelemesi ve siroz varlığının değerlendirilmesinden, altta yatan karaciğer hastalığının belirlenmesine doğru evrilmiştir. Ayrıca karaciğer biyopsilerinin patoloji değerlendirmesinde, MASLD ve otoimmün karaciğer hastalıkları tanı oranlarında artış gözlemlenirken kronik viral enfeksiyonların oranlarında belirgin bir düşüş olmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Karaciğer biyopsisi, kronik karaciğer hastalıkları, Endikasyon, Etiyoloji, Fibrozis, Hepatik Aktivite İndeksi.

## ABSTRACT

**Dalkilic, Y.E. Retrospective Evaluation of Preliminary and Final Diagnoses of Patients Who Had Liver Biopsy, Residency Thesis in the Department of Internal Medicine, Hacettepe University Faculty of Medicine; Ankara, 2024**

**Introduction and Purpose:** Although non-invasive tests are increasingly used in the evaluation of liver pathologies, liver biopsy continues to have an important role in the diagnosis of liver diseases. This study aimed to retrospectively examine the correlation between preliminary diagnosis of patients and final diagnosis after liver biopsies. In addition, by examining the demographic data in our hospital, which is an important tertiary reference center, it was aimed to determine the changing trends in liver disease etiologies and biopsy indications in our country.

**Materials and Methods:** The study retrospectively evaluated percutaneous liver biopsies (PLB) performed for benign diseases at Hacettepe University Faculty of Medicine between January 1, 2000 and March 31, 2022.

**Results:** A total of 1533 patients (52%(n: 789) female and 48% (n:744) male) were included in the study. The average biopsy age of the patients was 43 years and 11% (n:121) were cirrhotic. Liver biopsy was repeated more than once (2-4) in 102 (7%) of the patients with the most frequent indication of evaluating disease activity and treatment response (63%). PLB was considered insufficient in 28 patients that had 1(0-4) median number of portal areas in their biopsies. The most common indication for biopsy was elevation in liver enzymes (53.3%) that respectively followed by evaluation for fibrosis and cirrhosis (40.9%), evaluation of treatment response (2.7%), and investigation of isolated hepatomegaly (1.6%). The most common pathology diagnosis was chronic HBV infection 38.6% (n: 591). The frequency of other pathologies were 11.5% (n:176) chronic HCV infection, 8.5% (n:130) metabolic disorder-associated steatohepatitis (MASH), 7.7% (n:118) autoimmune hepatitis (AIH) and %4,2 (n: 64) primary biliary cholangitis. Nonspecific findings were detected in 19,1% (n:293) of liver biopsy. The clinical preliminary diagnosis was compatible with the diagnosis received after liver biopsy in 77% of the patients. A preliminary clinical diagnosis could not be made in 11% (n:170) of the patients. While

6% (n:10) of these patients were diagnosed with PLB, 6 (0.3%) patients were diagnosed with additional diagnoses by pathology.

When the evaluation was done as two equal periods, namely 2000-2011 and 2012-2022, there was no change in the rate of chronic HBV (38% and 38.8%; p:0,749). There was increase in the rates of MASLD (from 6,4% to 10%; p:0,006), OIH (from 3,9% to 11%; p<0,001), and PBC (from 1% to 6,9%; p< 0,001), and OIH-PBC variant (from 0,2% to 1,1 %; p< 0,001), while chronic HCV decreased from 17,2% to 6,1% (p<0,001), When the diagnoses within 3 years before and after the Corona Virus Induced Diseases-19 (COVID-19) pandemic were compared, the frequency of MASLD statistically significantly increased from 6.0% to 25.8% (p<0.001), whereas chronic HCV and HBV frequencies respectively decreased from 7.1% to 0.5% (p<0.001) and from 46.2% to 26.9% (p<0.001).

**Conclusion:** I There was no change in the age and gender distribution in PLB performed over two decades. However, the Indications for biopsy have evolved from staging the liver disease and evaluating the presence of cirrhosis towards determination of underlying etiology. Additionally, there were statistically significant increase in rates of pathology diagnosis for MASLD and autoimmune liver diseases, while contrary decrease in that of chronic viral infections.

**Key words:** Liver biopsy, chronic liver diseases, Indication, Etiology, Fibrosis, Hepatic Activity Index



## İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar .....	xii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Akut ve Kronik Karaciğer Hastalığı Tanımı ve Epidemiyolojisi .....	3
2.2. Karaciğer Biyopsisi .....	5
2.2.1. Tarihçe.....	5
2.2.2. Karaciğer Biyopsi Endikasyonları .....	5
2.2.3. Karaciğer Biyopsisi için Klinik Risk Taşıyan Durumlar .....	6
2.2.4. Karaciğer Biyopsi Tekniği .....	9
2.2.4.1. Perkütan Karaciğer Biyopsisi .....	9
2.2.4.2. Transvenöz Karaciğer Biyopsisi .....	11
2.2.4.3. Laparoskopik Karaciğer Biyopsisi.....	11
2.2.4.4. Endoskopik Ultrason Kılavuzluğunda Karaciğer Biyopsisi ..	12
2.2.5. Biyopsi Yeterliliği .....	12
2.3. Karaciğerden Alınan Örneğin Patolojik Değerlendirilmesi .....	12
2.3.1. Normal Karaciğer Histolojisi .....	13
2.3.2. Karaciğer Dokusunun Boyanması.....	14
2.3.3. Elde Edilen Karaciğer Dokusunun Mikroskopik Değerlendirilmesi ..	14
2.4. Karaciğer Hastalıklarında Karaciğer Biyopsi Endikasyonları.....	19
2.4.1. HBV ve HCV Enfeksiyonu .....	19
2.4.2. Alkolle ilişkili olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD).....	20
2.4.3. Alkol ilişkili Karaciğer Hastalığı .....	21
2.4.4. Hereditör Hemokromatozis .....	22
2.4.5. Wilson Hastalığı.....	22

2.4.6. Primer Biliyer Kolanjit.....	22
2.4.7. Primer Sklerozan Kolanjit.....	23
2.4.8. Anormal Hepatik Biyokimyasal Testler.....	23
2.4.9. Kriptojenik Siroz Kavramı.....	23
2.4.10. Karaciğer Dokusunda Fibrosizin Değerlendirilmesi.....	24
2.4.11. Karaciğer Biyopsisinin Tekrarlaması.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Evreni.....	29
3.2. Etik Kurul Bilgisi.....	29
3.3. Hasta Seçimi ve Verilerin Kullanılması.....	29
3.3.1. Klinik ve Biyokimyasal Parametreler.....	30
3.3.2. Histopatolojik Parametreler.....	30
3.3.3. Görüntüleme ile İlgili Parametreler.....	31
3.4. İstatiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	33
4.1. Demografik Veriler ve Klinik Özellikler.....	33
4.2. Hastaların Laboratuvar Bulguları.....	34
4.3. Radyolojik ve Endoskopik Bulgular.....	39
4.3. Histopatolojik Bulgular.....	41
4.4. Karaciğer Biyopsisi Endikasyonları.....	44
4.5. Hastaların Karaciğer Biyopsisi Sonrası İzlemlerinde Aldıkları Son Tanıların Değerlendirilmesi.....	46
4.6. Hastaların Klinik Ön Tanıları ve Karaciğer Biyopsisi Sonrası Son Tanıları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	48
4.7. Özel Endikasyonlar için Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hasta Grupları.....	50
4.7.1. Hepatomegali Etiyolojisi Araştırılması.....	50
4.7.2. Nedeni Bilinmeyen Ateş Araştırılması.....	50
4.7.3. Kriptojenik Siroz Etiyolojisi Araştırılması.....	51
4.7.4. Assit Etiyolojisinin Araştırılması.....	52
4.8. Karaciğer Biyopsi Tanı Dağılımının Zaman İçindeki Değişimleri.....	53
4.8.1. Karaciğer Biyopsi Tanılarının Yıllara Göre Değişimi.....	53
4.8.2. COVID-19 Pandemisi Öncesi ve Sonrasında Tanıların Karşılaştırılması.....	56
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68

7. KAYNAKLAR .....	71
8. EKLER.....	84
Ek-1. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Karar Yazısı.....	84
Ek-2. Olgu Rapor Formu .....	85
Ek-3. Turnitin Oriijinallik Raporu .....	88

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AASLD</b>	: American Association for the Study of Liver Diseases (Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği)
<b>AFP</b>	: Alfa Fetoprotein
<b>AHHS</b>	: Alkolik Hepatit Histoloji Skoru
<b>ALD</b>	: Alcohol-associated liver disease (Alkol ilişkili karaciğer hastalığı)
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>Anti-HBc</b>	: Anti Hepatit-B core IgG antikoru
<b>Anti-HBs</b>	: Anti Hepatit-B Yüzey antikoru
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CC</b>	: Cryptogenic Cirrhosis (Kriptojenik Siroz)
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>EASL</b>	: European Association for the Study of The Liver (Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği)
<b>EUS</b>	: Endoskopik ultrasonografi
<b>FIB-4</b>	: Fibrozis 4 indeksi
<b>GBD</b>	: Global Burden of Diseases (Küresel hastalık yükü)
<b>GGT</b>	: Gama-Glutamil Transpeptidaz
<b>HAV</b>	: Hepatit A Virüsü
<b>HBeAg</b>	: Hepatit B Early (Erken) Antijeni
<b>HBsAg</b>	: Hepatit B Surface (Yüzey) Antijeni
<b>HBV</b>	: Hepatit B Virüsü
<b>HCC</b>	: Hepatosellüler Karsinom

<b>HCV</b>	: Hepatit C Virüsü
<b>HDV</b>	: Hepatit D Virüsü
<b>IgG</b>	: İmmünglobulin G
<b>INR</b>	: International Normalized Ratio
<b>KKH</b>	: Kronik karaciğer hastalığı
<b>kPA</b>	: kilo-paskal
<b>MASH</b>	: Metabolic dysfunction Associated Steatohepatitis (Metabolik disfonksiyon ilişkili Steatohepatit)
<b>MASLD</b>	: Metabolic Associated Steatotik Liver Disease (Metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı)
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>MRE</b>	: MR Elastografi
<b>NAFLD</b>	: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı)
<b>NAS</b>	: NAFLD aktivite skoru
<b>NASH</b>	: Non-Alcoholic Steatohepatitis (Alkol Dışı Yağlı Hepatit)
<b>NIT</b>	: Non invasive test
<b>PKB</b>	: Perkütan Karaciğer Biyopsisi
<b>PSK</b>	: Primer Sklerozan Kolanjit
<b>TDP</b>	: Taze Donmuş Plazma
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>WHO</b>	: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Hepatik lobül.....	13
Şekil 2.2. Hepatik lobül, portal lobül, hepatik asinüs ve portal triad .....	14
Şekil 4.1. Karaciğer biyopsisi tekrarlanan hastaların biyopsi sayısına göre dağılımı. ....	42
Şekil 4.2. İlk ve son karaciğer biyopsilerindeki fibrozis skorlarının dağılımı (n:29).....	44
Şekil 4.3. Karaciğer biyopsilerinin tekrarlanma endikasyonları. ....	45
Şekil 4.4. Yıllara göre karaciğer biyopsisi sayılarının dağılımı. ....	46
Şekil 4.5. Hastaların karaciğer biyopsisi sonrası aldığı tanıların yıllar içindeki değişimi. ....	53

## TABLOLAR

<b>Tablo 2.1.</b> MRE’de karaciğer fibrozisinin evrelendirilmesi.....	27
<b>Tablo 4.1.</b> Karaciğer Biyopsisi Yapılmış Hastaların Sosyodemografik Özellikleri.....	33
<b>Tablo 4.2.</b> Hastalara Eşlik Eden Diğer Hastalıklar.....	34
<b>Tablo 4.3.</b> Karaciğer Biyopsisi Öncesi ve Son Başvurudaki Laboratuar Değerleri..	35
<b>Tablo 4.4.</b> Karaciğer Biyopsisi Öncesi ve Son Başvuruda Serolojik Testler .....	36
<b>Tablo 4.5.</b> Özgün Tanılı Hasta Gruplarının FIB-4 Skorları ve Gruplar Arası Karşılaştırılması .....	38
<b>Tablo 4.6.</b> Hastaların Karaciğer Biyopsisi Öncesi ve Son Kontrolündeki Ultrasonografi ve Endoskopi Bulgularının Karşılaştırılması.....	39
<b>Tablo 4.7.</b> Özgün patolojilerde ultrasonografi ve endoskopi bulguları.....	40
<b>Tablo 4.8.</b> Histopatolojik Skorların Değerlendirilmesi .....	41
<b>Tablo 4.9.</b> Özgün Tanılı Hasta Gruplarında HAI ve Fibrozis Skorları .....	41
<b>Tablo 4.10.</b> Karaciğer Biyopsilerinin Portal Alan Sayısına Göre Yeterliliği.....	42
<b>Tablo 4.11.</b> İlk ve Son Karaciğer Biyopsilerinin Patoloji Skorlarının Karşılaştırılması (n:29).....	43
<b>Tablo 4.12.</b> Karaciğer Biyopsisi Endikasyonları.....	44
<b>Tablo 4.13.</b> Karaciğer Biyopsi Endikasyonlarının Dekatlar Arası Karşılaştırılması .....	45
<b>Tablo 4.14.</b> Karaciğer Biyopsisi Sonrası Hastaların Son Tanıları .....	47
<b>Tablo 4.15.</b> Spesifik Olmayan Patoloji Bulguları Olan Hastaların Klinik Ön Tanıları .....	49
<b>Tablo 4.16.</b> Hepatomegali Etiyolojisi Araştırılan Hastaların Özellikleri ve Tanısal Dağılımı.....	50
<b>Tablo 4.17.</b> Nedeni Bilinmeyen Ateş Etiyolojisi Araştırılan Hastaların Özellikleri ve Tanısal Dağılımı .....	51
<b>Tablo 4.18.</b> Kriptojenik Siroz Etiyolojisi Araştırılan Hastaların Özellikleri ve Tanısal Dağılımı.....	52
<b>Tablo 4.19.</b> Assit Etiyolojisi Araştırılan Hastaların Özellikleri ve Tanısal Dağılımı .....	52
<b>Tablo 4.20.</b> Karaciğer Biyopsisi Sonrası Klinik Tanı Trendlerinin Dekatlar Arası Değişimi.....	54
<b>Tablo 4.21.</b> Özgün Patolojilere Göre Dekatlar Arası Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması .....	55
<b>Tablo 4.22.</b> Özgün Patolojilere Göre Dekatlar Arası Cinsiyet Dağılımı.....	55

<b>Tablo 4.23.</b>	Pandemi Öncesi ve Sonrasında Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	56
<b>Tablo 4.24.</b>	Pandemi Öncesi ve Sonrası Dönemde Karaciğer Biyopsisi Endikasyonlarının Karşılaştırılması .....	57
<b>Tablo 4.25.</b>	COVID-19 Pandemisi Öncesi ve Sonrası Hastalara Konulan Tanıların Karşılaştırılması .....	58



## 1. GİRİŞ

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalığını teşhis etmek ve hastalık yönetimine yardımcı olmak için küçük bir karaciğer parçası elde etmek amacıyla yapılan tıbbi bir işlemdir (1). Serolojik ve radyolojik tekniklerdeki gelişmelere rağmen, karaciğer biyopsisi, karaciğer hatalıklarının ve karaciğerdeki kitlesel lezyonların tanısında en güvenilir yollardan biri olmaya devam etmektedir. Karaciğer biyopsisi bulguları, tedavinin planlanması ve prognozun belirlenmesi açısından önemli bir yardımcıdır (2). Karaciğer biyopsisi için birçok endikasyon vardır. Bunlar arasında akut veya kronik karaciğer hastalığı ya da siroz etiyojisinin araştırılması, depo hastalıklarının değerlendirilmesi, açıklanamayan hepatomegali veya karaciğer enzim yüksekliklerinin araştırılması, karaciğer nakli sonrası karaciğer enzim anormalliklerinin incelenmesi, yer kaplayan lezyonların değerlendirilmesi, intrahepatik kolestaz ve ilaca bağlı karaciğer hasarı tespiti bulunur (3).

Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) için son derece etkili antiviral tedavinin geliştirilmesi, HBV aşılmasının yaygınlaşması ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) viral hepatiti yok etmeye yönelik küresel programları, karaciğer hastalığının küresel yükü üzerinde potansiyel olarak olumlu etkisi olan stratejilerdir. Buna karşılık, küresel obezite salgını ve tip 2 diyabet, metabolik bozukluk ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (metabolic dysfunction associated steatotic liver diseases, MASLD)'in artan prevalansından ve onun ilerleyici formu olan metabolik bozukluk ilişkili steatohepatit (metabolic dysfunction associated steatohepatit, MASH)'ten birincil derecede sorumludur. Ayrıca, alkolle ilişkili karaciğer hastalığı (ALD) dünyanın birçok bölgesinde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu koşullar dünyanın farklı bölgelerinde siroz prevalansında şimdiden bir artışa neden oldu. Diğer yandan, bu kanıtları sağlayan çalışmaların çoğu, ülkeye özgü veya bölgeye özgü verilere odaklanmıştır. Bundan dolayı, karaciğer hastalığının küresel yükünün ve bu yükten sorumlu etiyojik ajanların dünya genelinde değişebileceğini bilmek önemlidir (4, 5).

Kapsamlı testler yapıldıktan sonra etiyojisi saptanamamış siroz vakaları kriptojenik siroz (CC) olarak isimlendirilmektedir. CC'nin son 40 yılda azalan

prevalansı, idiyopatik karaciğer hastalığının teşhisinde kaydedilen ilerlemeyi yansıtmaktadır. Spesifik olarak, 1965'te HBV'nün, 1989'da HCV'nün keşfi ve beraberinde serolojik testlerin geliştirilmesi, viral hepatit enfeksiyonlarının çok sayıda siroz vakasından sorumlu olduğunun anlaşılmasına yol açtı. Ayrıca, son otuz yılda otoimmün hepatit (OİH)'in tanımı ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) karaciğer fonksiyon bozukluğunun bir diğer nedeni olarak gösterilmesi siroz etiolojisini çeşitlendirmiştir (6).

Özetle, karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalıklarının etiolojisinin belirlenmesinde, hastalık prognozu tayininde ve tedavi planı çizilmesinde elimizdeki en güçlü araçlardan biri olmaya devam etmektedir. Geçtiğimiz çeyrek yüzyılda, kronik karaciğer hastalığının etiolojisi, viral etkenlerden metabolik nedenlere doğru kaydığı açık bir şekilde ortaya konulmuştur. Klinik pratiğimizde de anormal karaciğer fonksiyonları ile karşılaşıldığında hekimin ön tanısının, sözü edilen etioloji trendlerindeki bu değişimden etkilendiği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, yapılmış karaciğer biyopsilerinin geriye dönük olarak klinik ön tanı – patoloji son tanısı arasındaki ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Böylece ülkemizde kronik karaciğer hastalığı etiyojilerindeki ve biyopsi endikasyonlarındaki değişim eğilimlerinin saptanması hedeflenmiştir. Ayrıca bu çalışma ile Hacettepe Üniversitesi'nde tümör dışı karaciğer hastalıkları için yapılmış karaciğer biyopsilerinin bir envanteri oluşturulması amaçlanmıştır. Bu envanter sayesinde karaciğer hastalıkları ile ilgili ileride planlanacak pek çok çalışma için bir zemin oluşturulacak ve bu envanter kullanılarak çalışmaya alınacak hastalar kolaylıkla seçilebilecektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akut ve Kronik Karaciğer Hastalığı Tanımı ve Epidemiyolojisi

Akut hepatit, karaciğer parankiminin akut enflamasyonu veya hepatosit hasarı ile karakterize, genellikle karaciğer enzimlerinde yükselme ile seyreden bir durumu tanımlamak için kullanılır. Genel olarak hepatitler, hepatic parankimdeki inflamasyonun süresine göre akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Hepatoselüler hasar ve karaciğer parankimindeki inflamasyon 6 aydan kısa sürmesi ve karaciğer fonksiyon ölçütlerinde normalleşme görülmesi halinde bu duruma akut hepatit denir (7-9). Kronik karaciğer hastalığı (KKH), 6 aydan uzun süren, karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmayı ifade eder. Bu bozulma, pıhtılaşma faktörleri ve diğer proteinlerin sentezinin bozulması, zararlı metabolik ürünlerin detoksifiye olamaması ve safra atılımının gerçekleşmemesi gibi önemli karaciğer disfonksiyonlarını içerir. KKH, karaciğer dokusunun sürekli olarak inflamasyon, parankimal hücrelerin yıkımı ve rejenerasyon döngüsünün sonucunda karaciğerde fibrozis ve siroz gelişimine yol açar (10).

Dünya genelinde KKH, her yıl 2 milyon kişinin karaciğer hastalıklarından kaynaklanan ölümüyle ilişkili önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. KKH dünya genelinde ölüm nedenleri arasında 10. sıradadır. KKH, sadece ölümlere neden olmakla kalmaz, aynı zamanda hastaların yaşam kalitesinde önemli bozulmalara yol açar ve ciddi morbidite ve ekonomik yükü beraberinde getirir. KKH ve karaciğer kanseri, çeşitli etkenlerle ilişkilendirilebilir. Kronik hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonları, alkolle ilişkili olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve alkolle ilişkili karaciğer hastalığı (ALD) en sık suçlanan faktörler arasındadır (15). Küresel Hastalık Yükü (GBD) çalışması, KKH ve karaciğer kanserinin küresel yükünün artmaya devam ettiğini göstermektedir (11, 12).

Geniş çapta uygulanan HBV aşılması, HBV ve HCV için son derece etkili antiviral tedavilerin geliştirilmesi ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) viral hepatiti ortadan kaldırmaya yönelik küresel programları, karaciğer hastalığının küresel yükü üzerinde potansiyel olarak olumlu etki yapabilecek stratejilerdir (13). Nitekim, dünyanın çeşitli bölgelerinde siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) prevalansında

şimdiden azalma olmuştur. Bu nedenle, karaciğer hastalığının küresel yükünün ve bu yükten sorumlu etiyolojik faktörlerin bilerek geleceğe yönelik planlamalar yapmak ve stratejiler geliştirmek önemlidir (4, 5, 12).

Sirozun hastalık yükü ve nedenleri konusunda önemli küresel farklılıklar bulunan çalışmaların çoğu, genellikle lokal verilere dayalıdır. Siroz hastalık yükünün fakir ülkelerde büyük ölçüde hepatit B enfeksiyonundan kaynaklandığı gösterilmiştir ve bu ülkelerde hepatit B'ye yönelik müdahaleler yeterince uygulanmamaktadır. Daha zengin ülkelerde ise alkol ve hepatit C'nin sirozun başlıca nedenleri olduğu, ancak obezitenin artmasıyla birlikte NAFLD sirozun önemli bir nedeni olabileceği öngörülmektedir (14). Meksika'da yapılan büyük çaplı bir kohort çalışmasında, Latin Amerika genelinde NAFLD'nin gelişmiş ülkelerde olduğu gibi sirozun önde gelen nedeni haline geldiği; alkole bağlı karaciğer hastalığının ortalama olarak ikinci en yaygın neden olarak kaldığı; HCV'nin son on yılda istikrarlı bir şekilde azaldığı ve otoimmün etiyolojilerin kadınlarda artış gösterdiği saptanmıştır (15).

Ülkemizde KKH etiyoloji ve prevalansındaki değişimleri gösteren çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Türkiye'de, İdilman ve ekibinin 2001-2018 yılları arasında siroz tanısı almış 1341 hastayı içeren tek merkezli bir retrospektif kohort çalışmasına göre, sirozun en sık nedeni kronik viral hepatit olup (%57,7), seçilmiş hasta grubunda öne çıkan etiyoloji HBV enfeksiyonu (%34,3) olarak belirlenmiştir. Bu durumu sırasıyla HCV enfeksiyonu (%17,6), kriptojenik siroz (CC) (%14,4), otoimmün karaciğer hastalıkları (%9,8), ALD (%8,0), delta-siroz (%5,8), Budd-Chiari sendromu (%2,9), Wilson hastalığı (%1,9), NAFLD ile ilişkili siroz (%1,8) ve çeşitli faktörler (%3,6) izlemiştir. CC'li 129 hastanın 60'ında (%47) diyabet ve/veya hipertansiyon gibi metabolik anormallikler saptanmıştır (16).

Ekonomik sonuçlar açısından siroz, sağlık harcamaları ve iş kayıpları gibi önemli etkilere neden olabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırma, KKH hastalarının, toplumdaki diğer bireylere göre iş bulma olasılıklarının daha düşük olduğunu (%44,7 vs. %69,6), işlerini engellilik nedeniyle kaybettiklerini ve sağlık harcamalarının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (17). Sirozlu hastalarına bakanlarının yaşam kalitesi, kontrol gruplarına göre daha düşüktür (18).

Bu sebeple, toplum sağlığı politikalarını sirozun getireceği ekonomik yükleri hafifletecek şekilde düzenlemek için KKH'ya neden olan farklı etiyolojileri doğru bir biçimde saptamak ve ortadan kaldırmak ya da minimuma indirmek önemlidir. Örneğin metabolik komorbiditelerin taraması, erken teşhisi ve tedavisi, hastaların NAFLD/MASLD geliştirmesini ve inflamasyon, fibrozis ve siroza ilerlemesini önleyebilir (19).

## **2.2. Karaciğer Biyopsisi**

### **2.2.1. Tarihçe**

Karaciğer biyopsisi mikroskop altında incelenmek üzere karaciğer dokusundan küçük bir örnek alınması işlemidir. 1883'te Alman doktor Paul Ehrlich tarafından ilk defa uygulanmış olup gerçek anlamda ilk başarılı perkütan karaciğer biyopsisi 1925 yılında Almanya'da gerçekleştirilmiştir. Bu işlem ilk bulunuşunun ardından yüz yıl geçse de hala karaciğer dokusu elde etmek için tercih edilen bir yöntem olmaya devam etmektedir (20, 21). 1958'de Menghini'nin "karaciğerden bir saniyelik iğne biyopsisi" tanımlamasından sonra prosedür daha yaygın klinik kullanıma girmiştir (22). Orijinal tanımından bu yana, karaciğer biyopsisinin klinik rolü yıllar içinde dramatik bir şekilde değişmiştir. İlk olarak diyabetik hastaların karaciğerlerindeki glikojen depolarının belirlenmesi için kullanılırken, ilerleyen yıllarda karaciğer biyopsi endikasyonları daha çeşitli ve sayısız hale gelmiştir (23).

### **2.2.2. Karaciğer Biyopsi Endikasyonları**

Karaciğer biyopsisi genellikle iki durumdan birinde yapılır; diffüz karaciğer hastalığının veya kesitsel görüntülemelerde saptanmış fokal lezyonun değerlendirilmesi için. Karaciğer biyopsisinde başlıca amaçlar şunlardır:

- Tanıyı netleştirmede yardımcı olmak,
- Karaciğer hasarının ciddiyetini belirlemek,
- Bir kitlesel lezyon varsa bunun doğasını belirlemek,
- Tanısı bilinen hastalık için prognoz belirlemek,
- Tedaviye kararı vermek (24).

Karaciğer biyopsisi için birçok endikasyon vardır. Bunlar arasında kronik hepatit veya siroz etiyolojisinin saptanması, depo hastalıkları, açıklanamayan hepatomegali veya karaciğer enzim yükselmelerinin araştırılması, karaciğer nakli sonrası karaciğer enzim yüksekliğinin değerlendirilmesi, yer kaplayan lezyonlar, intrahepatik kolestaz veya ilaca bağlı karaciğer hasarının ayırıcı tanısının yapılması yer alır (3).

### **2.2.3. Karaciğer Biyopsisi için Klinik Risk Taşıyan Durumlar**

Karaciğer biyopsi işlemi için nispeten az sayıda kotrendikasyon vardır (25). Kontraendike durumların çoğu hem teknik hem hasta hem de operatör bağımlı olduğundan göreceli kontraendikasyon kabul edilebilir (26).

#### **i. Hasta Uyumsuzluğu**

Hastalar anksiyete ve diğer pek çok nedenden dolayı biyopsi işlemi sırasında uyumsuz olabilir. Perkütan karaciğer biyopsisi (PKB) alınması sırasında biyopsi iğnesi karaciğer parankimi içerisindeyken istenmeyen bir hareket sonucu karaciğer ve karaciğer kapsülü yırtılabilir bu da ciddi kanama ve ağrıya sebep olabilir. Bu nedenle hastaların uyum sağlaması önemlidir. Anksiyetesi olan hastada, midozolam ile komplikasyon riski artışı olmadan sedasyon yapılabilir (27). Gerekli hallerde genel anestezi de düşünülebilir (24).

#### **ii. Ekstrahepatik Safra Yollarında Tıkanıklık**

Ekstrahepatik safra yollarında tıkanıklık biliyer peritonit, septik şok ve ölüm riskini artırabileceğinden dolayı sıklıkla karaciğer biyopsisi için kontrendikasyon olarak kabul edilir (28). Yeni görüntüleme teknikleri, özellikle manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) kullanılarak klinik tanıya ulaşılamayan durumlarda, hastadaki yarar zarar dengesi gözetilerek karaciğer biyopsisi yapılmalıdır (29).

#### **iii. Bakteriyel Kolanjit**

Karaciğer biyopsisi sonrası peritonit ve septik şoka neden olma riskinden dolayı bakteriyel kolanjit de göreceli kontrendike durumlardan biri olarak kabul edilir.

Enfekte olmayan karaciğere yapılan PKB sonrasında bile %14'e varan oranlarda bakteriyemi olur (30, 31).

#### **iv. Assit**

Büyük hacimli assit varlığında karaciğer biyopsisi pek çok metinde kontrendike olarak kabul edilmektedir. Bunun nedenleri çeşitlilik göstermekle birlikte başlıca teknik zorluklar ve assit içine kontrol edilemeyen kanama olasılığıdır. Nitekim bu risklere ilişkin kanıtlar oldukça zayıftır. Assit varlığında bilgisayarlı tomografi (BT) veya ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan karaciğer biyopsilerinde komplikasyon oranı etkilenmiyor gibi görünmektedir (32, 33). Bu çalışmalara rağmen, büyük hacimli assiti olan bir hastada klinik olarak karaciğer biyopsisi endikasyonu varsa, total parasentezi takiben görüntü kılavuzluğunda PKB veya transjuguler biyopsi düşünülebilir (24).

#### **v. Obezite**

Obez hastalarda perküsyonla karaciğerin sınırlarını saptamak zor olduğundan dolayı bu hasta grubunda ultrason kılavuzluğu eşliğinde gerekirse transjuguler yaklaşımla biyopsi yapılması komplikasyon risklerini azaltmaktadır (24).

#### **vi. Amiloidoz**

Karaciğer biyopsisi sonrası hastaların kanaması ve ölümüyle ilgili ilk raporlar nedeniyle amiloidoz sıklıkla kontrendike bir durum olarak listelenmektedir (34, 35). Güncel yayınlarda amiloidozlu hastalarda karaciğer biyopsisinin mortalitesinin %5'e kadar çıktığı tahmin edilmektedir (36). Amiloidozdan kuvvetle şüpheleniliyorsa, çoğu amiloid birikimi sistemik olduğundan tanı, deri altı yağ dokusu veya rektal biyopsi ile konulmalıdır. Ancak şüphe düşükse ve hepatomegali etiyolojisi belirsizse karaciğer biyopsisi yapılabilir ve bu durumda transjuguler yaklaşım tercih edilebilir (24).

#### **vii. Gebelik**

Gebe hastaların yönetiminde karaciğer biyopsisine nadiren ihtiyaç duyulsa da yeni başlangıçlı karaciğer anormalliklerinde tanı konulmasında yardımcı olabilir (37) Bir İsviçre kohort çalışmasında 20 yılı aşkın bir süre boyunca karaciğer biyopsisi

yapılan 20 gebe restrospektif olarak incelenmiş ve işlem sonrası erken doğumda minimal bir artış saptanırken ölü doğum gösterilmemiştir (38). Her ne kadar karaciğer biyopsisinin ilk trimesterde yapılması güvenli gözükse de yaşamı tehdit etmeyen bazı klinik durumlar dışında doğuma kadar beklemek mantıklı olabilir. Şüpheli malign karaciğer lezyonu olan, seronegatif karaciğer hastalığı olan (yani otoantikörlerin negatif ve immünglobulin G seviyelerinin normal olduğu ve otoimmün veya diğer açıklanamayan hepatit şüphesi olan) ve önemli greft disfonksiyonu ile birlikte açıklanamayan viral ve immün seroloji olan karaciğer nakilli gebelerde biyopsi kararı yarar zarar dengesi gözetilerek verilmelidir (37).

### **viii. Kistik Element İçeren Fokal Lezyonlar**

Modern görüntüleme yöntemleri karaciğerin fokal lezyonlarını sıklıkla tanımlayabilir ve kategorize edebilir. Kistik element içeren karaciğerin fokal karaciğer lezyonlarının sıklıkla diğer yapısal elemanlarla, ör. biliyer ağaç vb. ilişkisi olabilir. Bu da karaciğer biyopsisi sonrası biliyer peritonit gibi komplikasyonlara sebebiyet verebilir. Bu gibi durumlarda tanısal ince iğne aspirasyon biyopsisi tercih edilebilir (39, 40).

### **ix. Hematolojik Açıdan Riskli Durumlar**

Tarihsel olarak, karaciğer hastalıklarında sıklıkla görülen artmış protombin zamanının kanama riskini yansıttığı ve plazma ürünleriyle normal düzeye getirilmesinin kanama riskini azaltacağı düşünülmekteydi. Ancak yeni araştırmalar bunun tam tersini gösterdi; sirozun sıklıkla protrombotik bir durumun olduğunu ve taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonunun genellikle gereksiz, etkisiz ve potansiyel olarak tehlikelidir (41, 42). Tarihsel olarak INR<1,5, trombosit sayısı >50000/ml eşik değerleri güvenli olarak kabul edilse de her hasta kanama yatkınlığı açısından bireysel değerlendirilmelidir (43). INR ve trombosit sayısı kanama riski açısından tek başlarına bağımsız bir risk faktörü değildir (44). Karaciğer biyopsi kılavuzu; INR değeri 2'nin üzerinde olmadıkça taze donmuş plazma verilmemesini; INR değeri 1,4'ten büyük ise veya trombosit sayısı 50000/ml altındaysa transvenöz yaklaşımın PKB'ne tercih edilmesini; kumadin tedavisinin 5 gün, klopidogrel tedavisinin 7 gün ve Aspirin



tedavisinin ise 3-7 gün önce kesilmesini; vitamin K eksikliği varsa giderilmesini önermektedir (24).

#### **2.2.4. Karaciğer Biyopsi Tekniği**

Karaciğer dokusu, klinik analiz için perkütan, transjuguler, laparoskopik ve intraoperatif yaklaşımlar dahil olmak üzere çeşitli şekillerde elde edilebilir. Bunların her birinin avantajları ve dezavantajları vardır. PKB tekniği, çoğu merkezlerde standart olarak uygulanmaktadır (45). Önceden PKB yaparken perküsyonla karaciğer matitesi belirlenerek kör bir şekilde biyopsi yapılıyordu. Günümüzde bu uygulamanın yerini ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) veya endoskopik ultrason (EUS) rehberliğinde karaciğerin yerinin belirlenerek dokunun örneklenmesi almıştır (21, 46).

##### **2.2.4.1. Perkütan Karaciğer Biyopsisi**

PKB, bir iğnenin doğrudan deriden karaciğer parankimine batırılmasıyla alınan biyopsiyi ifade eder. Bu biyopsi yönteminde karaciğer kapsülü delinerek karaciğer dokusu elde edilir. PKB'nin sınıflamasında görüntü rehberliği kullanılmadan kör olarak, ultrason ve diğer görüntüler kılavuzluğu altında yapılmış olması göz önüne alınır (47).

PKB transabdominal olarak yapılabilir. Hasta supin pozisyonunda yatarken karaciğer sınırları, derin ekspirasyon sonrası perküsyonla belirlenir veya USG ile belirlenir. Çoğu zaman orta aksiller hatta, karaciğerin kubbesi ve alt kenarı ortasında bulunan 7. interkostal aralıktan biyopsi yapılır. Bölgeye lokal anestezi uygulandıktan sonra cilde küçük bir kesi atılarak biyopsi iğnesinin geçişi kolaylaştırılır. Nörovasküler demete zarar vermemek adına interkostal aralıkta alt kostanın hemen üzerinden giriş yapılır. Diafram yaralanmasını ve dolayısıyla pnömotoraks riskini önlemek için hastadan biyopsi sırasında nefesini vermesi, yani ekspiryumda tutması istenir. Safra kesesi ve böbreğin yaralanma olasılığını en aza indirmek için biyopsi iğnesi ksifosternuma doğru yatağa paralel olarak ilerletilir. Sonraki adımda biyopsi iğnesinin tipine göre kesme ya da aspirasyon yaparak karaciğerden parça alımı gerçekleştirilir. İşlem sonrası hasta sağ tarafı üzerine veya sırt üstü yatırılarak komplikasyonların erken

tespit edilebilmesi için yakın kan basıncı ve nabız takibi yapılır (24, 47, 48). Fokal karaciğer lezyonlarının biyopsisinde, iğnenin lezyon bölgesine doğru yerleştirilmesi ve ilgili örneğin yüksek doğrulukla alınabilmesi için eş zamanlı USG, BT veya MR görüntüleme kılavuzluğunun kullanılması zorunludur (49).

### **i. İğne Seçimi**

Karaciğer dokusu, aspirasyon iğnesi (Menghini, Klatskin veya Jamshidi) veya kesici iğne (manuel otomatik veya yarı otomatik Trucut/Kesme tipi gibi) kullanılarak alınabilir (47). İğne türüne dair geniş kapsamlı bir çalışmada 68 276 PKB değerlendirilmiş ve Tru-cut iğne (%0,3) kullanıldığında Menghini iğnesine (%0,1) göre daha yüksek komplikasyon sıklığı saptanmıştır (50). Kalın iğne biyopsisi (>19 gauge iğneler) genellikle yaygın karaciğer hastalığını değerlendirmesinde tercih edilirken ince iğne biyopsisi (20 gauge iğneler veya daha küçük) fokal karaciğer lezyonlarını araştırmak için kullanılır (51). Geleneksel olarak manuel biyopsi iğne sistemleri kullanılsa da otomatik ateşleme dizisine sahip kesme biyopsi iğnesi tabancalarının daha yaygın olarak kullanılmaktadır (24).

### **ii. Antibiyotik Profilaksisi**

Safra yolu anatomisi normal hastaların doğal veya transplant karaciğerlerinden alınan biyopsilerde rutin antibiyotik profilaksisinin faydasına dair kanıtlar sınırlıdır. İki çalışmada PKB'lerinin %5-13'ünde geçici bakteriyemi ile ilişkilendirilse de (30, 31), randomize bir çalışmada profilaktik antibiyotik alan ve almayan gruplar arasında enfektif komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark gösterilmemiştir (52). Bu nedenle, çalışma PKB öncesi rutin antibiyotik profilaksisi önermemektedir (52). Diğer yandan 136 hastaya yapılan 950 perkütan hepatik allograft biyopsisinin incelendiği retrospektif bir seride, koledokojejunostomi hastalarında (%12,5), kanal-kanal biliyer anastomoz yapılanlara (%1) göre PKB sonrası enfektif komplikasyonların daha sık olduğu görülmüştür (53).

### **iii. İşleme Bağlı Komplikasyonlar**

PKB'ne bağlı olarak ortaya çıkabilen en sık rastlanan komplikasyonlar ağrı, kanama, işlem bölgesinde enfeksiyon, peritonit, plevral yaralanma nedeniyle gelişen

pnömotoraks veya hemotorakstır (54). PKB sırasında görüntüleme yöntemlerinin kullanılması, bu riskleri kısmen azaltabilir. Çalışmalar, komplikasyon oranının genellikle %1 civarında olduğunu göstermektedir (55).

#### **2.2.4.2. Transvenöz Karaciğer Biyopsisi**

Karaciğer hastalarında pıhtılaşma bozuklukları ve/veya assit sıkça görülür. Bu durumlar, artan kanama riski nedeniyle geleneksel PKB kontrendikasyon oluşturabilir. Transvenöz yol ise potansiyel olarak karaciğer kapsülünün yırtılmasını önleyen ve kanama riskini azaltan alternatif bir karaciğer biyopsi yaklaşımı sunar. Transvenöz karaciğer biyopsisi, transjuguler veya transfemoral olarak güvenle yapılabilir (56, 57).

##### **i. Transjugüler Karaciğer Biyopsisi**

PKB'ne uygun olmayan hastalarda veya eş zamanlı Transjugüler İntrahepatik Portosistemik Şant (TIPS) yapılması planlandığında doktorun değerlendirmesine göre transjugüler yaklaşım sıkça tercih edilir. Bu yöntemle elde edilen biyopsi örneği, genellikle PKB ile alınana göre daha küçük ve daha parçalı olabilir, ancak yine de genellikle tanı koydurucudur (58, 59).

##### **ii. Transfemoral Karaciğer Biyopsisi**

Transjugüler yaklaşımın başarısız veya teknik olarak mümkün olmadığı durumlarda transfemoral yaklaşım da kullanılabilir. Bu yöntemle karaciğer biyopsisi, inferior aksesuar hepatik ven yoluyla veya inferiyor vena kava hepatik kısmından doğrudan delinerek gerçekleştirilebilir (56).

#### **2.2.4.3. Laparoskopik Karaciğer Biyopsisi**

Laparoskopi, periton boşluğunun ve karaciğer yüzeyinin görüntülenmesini mümkün kılar. Uzmanlık gerektirse de sedasyon altında yapılan laparoskopik karaciğer biyopsisi güvenli biçimde gerçekleştirilebilir (60). Hepatoloji eğitim programında sırasında yapılan 1794 laparoskopik karaciğer biyopsiyi içeren geniş bir çalışmada, yalnızca %0,45 majör komplikasyon oranıyla hastaların %98'inde KKH'nın kesin teşhisini sağlanmıştır (61).

#### **2.2.4.4. Endoskopik Ultrason Kılavuzluğunda Karaciğer Biyopsisi**

EUS'nin geliştirilmesi birçok gastrointestinal hastalığın tanı ve tedavisini kolaylaştırmıştır. EUS kullanılarak midenin korpus veya antrumundan ya da duodenumun bulbus bölümünden karaciğer görüntülenerek biyopsi işlemi gerçekleştirilir (62). Retrospektif, randomize olmayan, tek merkezli, 90 hastayı kapsayan ve PKB ile EUS klavuzluğunda alınan karaciğer biyopsilerini karşılaştıran bir çalışmada daha fazla portal trakt sağlandığını (5 vs. 13) ve daha yüksek olasılıkla bir histolojik tanı elde edildiği (%93 vs. %100) gösterilmiştir (63).

#### **2.2.5. Biyopsi Yeterliliği**

Karaciğer biyopsileri için doku temelini korumuş olması ve karaciğerin lobüler yapısını birkaç portal alan üzerinde gösterecek kadar yeterli büyüklükte olması önemlidir. Portal alanlar ve hepatik damarlar yaklaşık olarak 0,8 mm yüzey oluşturur. Bu nedenle 16 G iğne kullanılarak elde edilen yaklaşık 0,8–1 mm çapındaki bir biyopsi, karaciğer temel yapısının daha iyi görülebilmesini sağlar (24). Elde edilen dokunun büyüklüğü ve bütünlüğünün korunmuş olması özellikle kronik karaciğer hastalığındaki fibrozisi değerlendirmek için oldukça önemlidir (64).

Karaciğer biyopsisi, genel karaciğerin yaklaşık 1/50 000'ini örnekleme nedeni ile tüm organ dokusunu temsil etmeyebileceğinden dolayı örnekleme hatası yaklaşık %20-30'a ulaşabilir (60). On veya daha az portal alan içeren bir biyopsinin, kronik viral hepatitte hem fibrozis evresinin hem de inflamasyon derecesinin yanlış veya yetersiz değerlendirilmesine yol açabilir (65). Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD), ideal karaciğer biyopsi örneğini 16 G iğne kullanılması halinde formalin fiksasyonundan sonra 3 cm uzunluğunda olacak şekilde tanımlar (66). Biyopsi raporunda biyopsi örneğinin uzunluğu, dokunun fragmente olup olmadığı ve de portal alan sayısı belirtilmelidir. Bu bilgiler, biyopsinin yeterliliğini objektif olarak değerlendirmek için gereklidir (67).

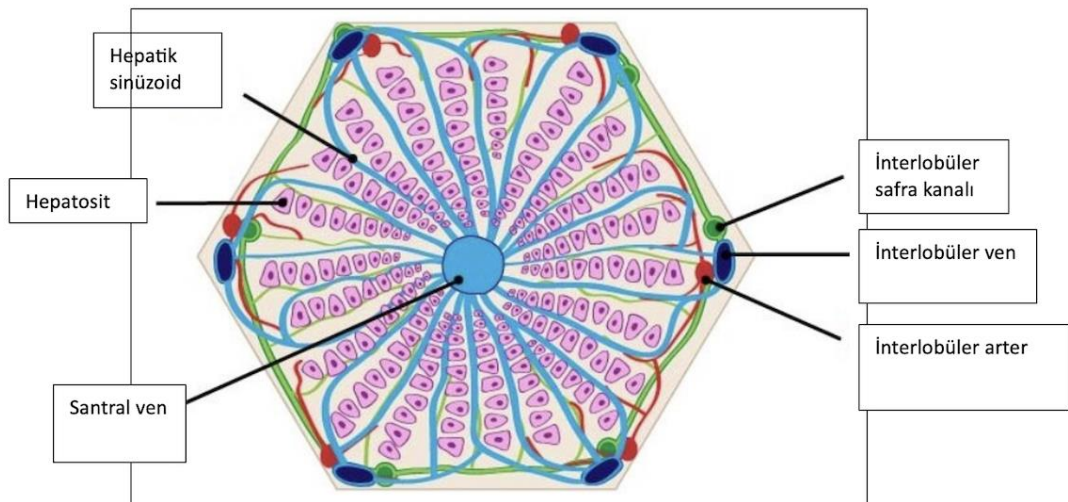
### **2.3. Karaciğerden Alınan Örneğin Patolojik Değerlendirilmesi**

Karaciğer dokusunun alınmasını takiben, özellikle klinik ön tanıya göre elektron mikroskobu, mikrobiyolojik kültürler, immünofloresan çalışmalar veya akım

sitometrisi gibi çeşitli özel prosedürler için yönlendirilmesi önemlidir. Bu nedenle, klinik detayları (örneğin, karaciğer enzimleri, ilaç/toksin maruziyeti, viral ve otoimmün seroloji) ve klinikte ön görülen ayırıcı tanılar konusunda patoloğun bilgilendirilmesi hayati öneme sahiptir. Böylece dokunun uygun özel prosedürlere yönlendirilmesi, müdahale gerekmeden hızla gerçekleştirilebilir ve zaman kaybı önlenir (23).

### 2.3.1. Normal Karaciğer Histolojisi

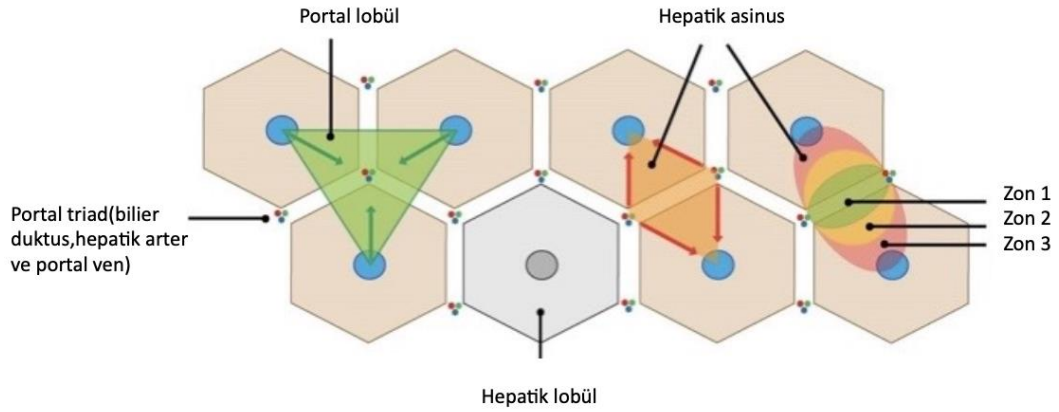
Karaciğer parankimi, apekslerinde portal yollar bulunan altıgen şekilli küçük “hepatik lobüllerden” meydana gelir (Şekil 2.1). Lobüller içindeki hepatositler, periferdeki portal alanları santral vene (hepatik venlerin terminal dalı) bağlayan hücre kordonları şeklinde düzenlenmiştir. Hepatosit kordonları arasında, hepatik arter ve portal venden gelen kanın birbiriyle karıştığı özel bir kılcal damar sistemi olan hepatik sinüzoidler bulunmaktadır. Ayrıca hepatositlerde üretilen ve safra ile atılan ürünler, portal alandaki safra kanaliküllerine akar ve bu kanaliküller de birleşerek safra kanalı sistemini oluşturur. Safra kanalları, hepatik arter ve bir portal ven dalı ile birlikte “portal triad” olarak adlandırılır ve ışık mikroskobu altında portal alanda görülebilir (68).



Şekil 2.1. Hepatik lobül (69).

“Hepatik asinus” ise hepatik lobulden farklı olarak histolojik değil, kan perfüzyonuna bağlı olarak düzenlenmiş fonksiyonel ünitelerdir. Hepatik asinusun kısa

eksenin köşelerinde portal triadları ile uzun eksenin köşelerinde santral venleri barındıran bir "elmas" şeklinde tanımlanmıştır (Şekil 2.2). Kan perfüzyona bağlı olarak hepatik asinus, üç farklı zona ayrılır; zon 1 oksijenden en zengin kanı ve besinleri alırken, zon 3 ise oksijenden en fakir kan ile perfüze olur (70).



**Şekil 2.2.** Hepatik lobül, portal lobül, hepatik asinüs ve portal triad (69).

### 2.3.2. Karaciğer Dokusunun Boyanması

Çoğu patoloji laboratuvarı, karaciğer biyopsilerini değerlendirmesi amacıyla düzenli olarak hematoksilin ve eozin (H&E), retikülin, trikrom, demir ve D-PAS boyamalarını uygular. Belirli durumlarda şüphelenilen enfeksiyonlar için doku örneklerini uygun kültür ortamına ekilmesi, metal ölçümü için metal içermeyen kaplarda taşınması, elektron mikroskop için glutaraldehit ile sabitlenmesi gibi özel örnek hazırlama ve sabitleme adımları gerekebilir. Ayrıca, dokunun dondurulması (mikrovesiküler yağın tahmini için Oil Red O boyası gibi) veya kritik hastalarda (örneğin, fulminan karaciğer yetmezliği veya nakil sonrası durumu olanlar) "RUSH/STAT işlemi de gerekebilir (45).

### 2.3.3. Elde Edilen Karaciğer Dokusunun Mikroskopik Değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsilerinin standart histolojik değerlendirmesi, inflamasyonun, hepatositlerde ve safra kanallarında görülen hücresel değişikliklerin, çeşitli maddelerin anormal birikiminin, karaciğer hasarının ve/veya fibrozisin boyutunun değerlendirilmesini içermektedir (45, 71). Hepatik hasarın histolojik modelleri

genellikle en fazla etkilenen hücre veya fonksiyona göre sınıflandırılır (örneğin hepatosit, safra kanalları, vasküler) (72).

Belirli etiyojilere özel patoloji bulguları aşağıda kısaca özetlenmiştir:

### **i. Viral Hepatitler**

- **Akut viral hepatit:** Akut viral hepatitin histolojik özellikleri, genellikle hepatositleri çevreleyen lenfositlerden oluşan inflamatuvar infiltrasyondan (fokal nekroz) yaygın (panlobüler) tutulma kadar değişkenlik gösterir. Bazı hastalarda, tipik olarak bir vasküler yapısı (postal alanlar, santral ven) birbirlerine bağlayan köprü nekrozu ve konfluent nekroz mevcut olabilir (72).
- **Kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu:** Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar, kronik portal inflamasyon ve değişen derecelerde arayüz (interface) ve lobüler hepatit ile ortaya çıkabilir. Buzlu cam görümlü hepatositler patognomoniktir. Buzlu cam görünümü, sitoplazmada hepatit B yüzey antijeni ile kaplı düz endoplazmik retikulumun varlığına bağlıdır (73).
- **Kronik hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu:** HCV enfeksiyonunun karakteristik histolojik özelliği portal alanlardaki belirgin nodüler lenfositik agregatları veya lenfoid folikülleri içermesidir (72). Hepatositlerdeki yağlanmaya bağlı, hepatosteatoz belirgin olabilir.
- **Ebstein Barr virüs (EBV) enfeksiyonu:** EBV ile ilişkili hepatit şüphesi bulunan hastalarda, nadiren karaciğer biyopsisi yapılmasına rağmen, karaciğer histolojisi genellikle, sinüzoidleri dolduran hafif atipik lenfoid hücrelerle karakterizedir (73).
- **COVID-19 ile ilişkili karaciğer hasarı:** Severe Acute Respiratory Syndrom – Corona Virus-2 (SARS-CoV-2) virüsüne bağlı ciddi karaciğer hasarı olan hastaların karaciğer biyopsileri birçok apoptotik cisim ve eş zamanlı artan mitotik figürler göstermiştir. Bu bağlamda hasar çoğunlukla hepatoselüler karakterdedir. Ayrıca, yüksek alkalin fosfataz ile seyredilebilen safra kanalı hasarı da gözlemlenmiştir (74).

## ii. Otoimmün Hepatit (OİH)

Histopatolojik olarak çokça plazma hücresi içeren lobüler inflamasyon ve portal infiltrasyon ile karakterize edilebilir. Portal alanın mononükleer hücre infiltrasyonu (genellikle lenfoplazmasitik ve bazen eozinofiller), portal alanı çevreleyen keskin sınırlı hepatosit sınırını (limiting plate) infiltre eder ve çevredeki lobüle sızar. Periportal lezyon olarak adlandırılan arayüz hepatiti (eskiden güve yeniği nekroz/"piecemeal necrosis olarak da bilinirdi), lobülün büyük bir kısmına yayılabilir (75). Ayrıca zon 3 (sentrilobüler) nekroz da gözlemlenebilir (76).

## iii. İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı (Drug Induced Liver Injury, DILI)

İlaça bağlı karaciğer hasarı (DILI) tanısını koymak için genellikle karaciğer biyopsisi gerekli değildir. DILI hastalarındaki histolojik bulgular, hasarın mekanizmasına (örneğin, hepatoselüler hasar veya kolestatik hasar) bağlı olarak değişiklik gösterir ve diğer karaciğer hastalıklarının nedenlerini taklit edebilir (77). Histolojik bulgular spesifik bir DILI nedeni için tanısal olmayabilmekle birlikte karaciğer hasarının şekli etiyojolojiye dair ipuçları sağlayabilir ve de OİH gibi diğer nedenleri dışlamaya yardımcı olabilir (78). İlaç ilişkili karaciğer hasarında görülebilecek histolojik bulgular şu şekilde sıralanabilir (79):

- Akut veya kronik hepatoselüler hasar,
- Akut veya kronik kolestaz,
- Steatozis ve steatohepatit,
- Granülomlar,
- Bölgesel nekroz,
- Hepatik venöz obstrüksiyon bulguları,
- Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS),
- Nodüler rejeneratif hiperplazi,
- Peliosis hepatis.

OİH benzeri klinik, serolojik ve histolojik olarak ortaya çıkabilen çeşitli ilaçlar da mevcuttur. Bu durum ayırıcı tanı açısından zorluklar oluşturabilir. OİH benzeri DILI ile ilişkilendirilen en yaygın ilaçlar arasında klometasin, infliximab ve diğer



tümör nekroz faktörü-alfa bloke edici ajanlar, metildopa, minosiklin ve nitrofurantoin bulunmaktadır (80, 81).

#### **iv. Steatotik Karaciğer Hastalıklar (Steatotic Liver Diseases)**

Genellikle yağlı karaciğer hastalığının etiyolojisi, klinik ve laboratuvar özelliklere dayanarak belirlenir, çünkü histolojik özellikler genellikle NALFD ve ALD arasında ayırım yapamaz (82).

- ***Alkole İlişkili olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD):*** Karaciğer yağlanması söz edebilmek için biyopsi kesitinde %5'ten daha fazla steatotik hepatosit bulunmalıdır (83). Ayrıca histopatolojik NASH tanısı için hepatik setatoza eşlik eden hepatositlerde balonlaşmanın ve hepatik lobüler inflamasyonun (tipik olarak asiner bölge 3'te) varlığının gösterilmesi gereklidir (83, 84).
- ***Alkol ile ilişkili karaciğer hastalığı (ALD):*** ALD hastalarında elektron mikroskobu altında gözlemlenen en erken değişiklikler arasında makroveziküler steatoz, düz endoplazmik retikulumun çoğalması ve mitokondrinin aşamalı distorsiyonu yer alır (85). Aynı zamanda, alkolle ilişkili steatohepatitin NASH'e göre daha belirgin bir özelliği, nötrofillerle çevrelenmiş Mallory-Denk hiyalinlerinin bulunmasıdır. Mallory-Denk cisimciği oluşumunun altında yatan mekanizmalar belirsizdir. Mallory-Denk cisimciği alkolle ilişkili steatohepatitte spesifik olmamakla birlikte NASH'e göre daha fazla sayıda, daha büyük ve nötrofillerle çevrelenmiş olma eğilimindedirler (86, 87).

#### **v. Herediter Hemokromatozis**

Kalıtsal hemokromatozun histolojik özellikleri aşırı demir birikimini ve bazı hastalarda hiposelüler fibröz bantlarla ayrılan uniform mikronödüler sirozu bulunmasıdır (88). Karaciğer dokusunda demir birikiminin görülebileceği diğer hastalıklardır ise NAFLD, ALD, HCV enfeksiyonu, Wilson hastalığı, Poorfiria Cutanea Tarda ve sirozdur (89).

### **vi. Wilson Hastalığı**

Wilson hastalığı, tipik toksik karaciğer hasarı bulgularından viral veya otoimmün bozukluklarda görülen inflamatuvar değişikliklere kadar değişen geniş bir yelpazede patolojik değişiklikler gösterir. Dolayısıyla Wilson hastalığına özel/spesifik bir histopatolojik değişiklik yoktur ve çeşitli hastalıkları taklit edebilirler. Başlıca bulgular steatoz (mikroveziküler ve makroveziküler), inflamatuvar infiltrasyonlar, hepatositlerin çekirdeğinde glikojenasyon, hepatoselüler anizonükleoz ve portal fibrozisdir (90).

### **vii. Primer Biliyer Kolanjit (PBK)**

Portal alanda inflamasyon ve safra kanalı hasarı ile karakterize edilir. Portal yollardaki inflamasyon, lenfositlerden, histiyositlerden, plazma hücrelerinden, eozinofillerden ve bazen de nötrofillerden oluşur. Safra kanalı hasarı intraepitelyal lenfositlerde artışı (lenfositik kolanjit), nükleer pleomorfizm ve sitoplazmik vakuolasyonu içerebilir. PBK vakalarının yaklaşık yarısında safra kanalı hasarı, granülomatöz yanıtla ilişkilendirilen "florid kanal lezyonu" olarak adlandırılabilir. Daha şiddetli PBK vakalarında arayüz aktivitesi ve duktopeni (safra kanalı kaybı) gözlenebilir. PBK'de safra kanalları iz bırakmadan kaybolur ve fibröz bir skar ile ilişkilendirilmemiştir. Genel olarak lobüler inflamasyon yoktur veya minimal düzeydedir (91-93).

### **viii. Primer Sklerozan Kolanjit (PSK)**

En spesifik histolojik bulgu, küçük safra kanallarının fibröz obliterasyonu ve "soğan derisi" deseni oluşturan konsantrik bağ dokusu şekillenmesidir. Ancak bu bulgu, PSK hastalarında karaciğer biyopsilerinin %25'inden azında görülür ve sıklıkla histolojik anormallikler özgün/spesifik değildir ve PBK ile benzerdir (91, 92).

### **ix. Budd-Chiari Sendromu**

Tanı için karaciğer biyopsisine nadir ihtiyaç duyulur. Histopatolojik bulgular arasında sentrizonal konjesyon, nekroz ve kanama yer alır (94). Ayrıca, obstrüktif portal venopati nedeniyle büyük rejeneratif nodüller ile birlikte fibrozis/siroz da görülebilir (95).

## **x. Konjestif Hepatopati**

Mikroskop altında yapılan incelemede, sinüzoidal genişleme, hepatosit atrofisi, hepatik zone 3'te değişen derecelerde hemorajik nekroz ve kanaliküllerde ara ara safra trombüsleri ile değişen derecelerde kolestaz gözlemlenebilir (96).

### **2.4. Karaciğer Hastalıklarında Karaciğer Biyopsi Endikasyonları**

Günlük pratikte karaciğer biyopsisinin klinik rolü yıllar geçtikçe, tanı koydurucu bir metot olmaktan karaciğer hastalığının prognozunu belirlemeye doğru kaymıştır. Ancak bizim bilgilerimiz dahilinde bunu gösteren bir çalışma mevcut değildir. Günümüzde karaciğer biyopsisinin şu durumlarda gerekliliğini koruduğu düşünülmektedir:

- Etiyolojisi saptanamamış karaciğer hastalıklarında,
- Viral hepatitilerin olağan dışı prezentasyonlarında,
- Birden fazla karaciğer patolojisinin eşlik ettiği durumlarda,
- Girişimsel olmayan testler veya görüntülemelerle hastanın kliniğinin uyuşmadığı durumlarda.

Gelecekte karaciğer biyopsisinin kullanımı, daha az invazif olan ve karaciğer yapısındaki veya işlevindeki değişiklikleri daha yüksek çözünürlük ve doğrulukla tanımlayabilen yeni teknolojiler geliştirildikçe muhtemelen azalacaktır. Karaciğer dokusunun üç boyutlu görüntülenmesi, dijital morfometri ve mevcut moleküler teknikler, gelecekte karaciğer biyopsisinin yerini alabilecek gelişmekte olan teknolojilerdir. Ayrıca, yapay zekâ (AI) ve makine öğrenimi (ML) uygulanmasıyla, analizlerin ve yorumların otomatikleştirilmesi bu teknolojilerin daha da gelişmesine katkı sağlayabilir (23).

Aşağıda her bir karaciğer hastalığı için karaciğer biyopsinin yeri anlatılmıştır.

#### **2.4.1. HBV ve HCV Enfeksiyonu**

Hepatit B ve C enfeksiyonlarının tanısı için artık karaciğer biyopsisi gerekliliği ortadan kalkmıştır ve her hastada rutin olarak yapılması önerilmemektedir. Ancak, biyokimyasal veya serolojik belirteçlerin yetersiz olduğu durumlarda, hastaların

prognozunu belirleme, fibrozisi evreleme/derecelendirme ve tedavinin yönetimi için hala altın standart olarak kabul edilmektedir (97).

Orcein boyaması kullanılarak hepatit B yüzey antijeninin ekspresyonunun karaciğerde saptaması büyük fayda sağlar (98). Antiviral tedaviye başlamadan önce genellikle karaciğer biyopsisi önerilir (99). Ancak, kronik hepatit B enfeksiyonunda, karaciğer biyopsisi yapılmadan antiviral tedaviye başlanabilir. Özellikle HBV DNA seviyeleri 20 000 IU/mL'nin üzerinde ise ve alanin aminotransferaz düzeyi normalin üst sınırının iki katı olduğunda, çünkü tedavi bu durumda fibrozisin tüm evrelerine fayda sağlamaktadır (100, 101).

EASL, kronik hepatit C enfeksiyonunun şiddetini değerlendirmek için invazif olmayan yöntemlerin öncelikle tercih edilmesini önermektedir (102). Karaciğer biyopsisi, invazif olmayan testlerin fibrozisin evrelemesinde güvenilir sonuçlar vermediği durumlarda tercih edilebilir. Bu durumlara örnek olarak şüpheli, komplike etiyojilerin olduğu durumlar, ek etiyojilerin potansiyel olasılığı veya fibrozis düzeyininin invazif olmayan testlerle belirlenemediği durumlar verilebilir (101).

#### **2.4.2. Alkolle ilişkili olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD)**

Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği (AASLD), Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) ve Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği (APASL) uzun süren bir konsensus çalışmasından sonra steatotik karaciğer hastalıkları (SLD) için yeni bir sınıflama oluşturmuştur (103). Amerika, Avrupa ve Asya-Pasifik karaciğer araştırmaları derneklerinin bu ortak sınıflamasına göre SLD 5 gruba ayrılmıştır: MAFLD (en az bir metabolik bozukluğun eşlik ettiği karaciğer yağlanması). Met-ALD (MAFLD ve ALD birlikteliği), ALD, genetik bozukluklar veya ilaçlar gibi faktörlere sekonder gelişen SLD ve sebebi bulunamayan kriptojenik SLD. Bu sınıflama ile yalnızca alkolle ilişkili olmayan yağlı karaciğer hastalığı (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) ismi, yeni ismiyle Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (Metabolic Aysfunction Associated Liver Disease, MASLD) olarak değişmemiş tanı ve sınıflamasında da yenilikler olmuştur:

- Hastaların etiketleme/damgalanmasına neden olan “alkolik” kelimesi çıkarılmış ve isimlendirmede hastalık patogenezin altında yatan metabolik bozukluk vurgulanmıştır.
- Tanı, diğer karaciğer hastalıklarının dışlanmasına değil metabolik bozukluğun gösterilmesine dayandırılmıştır.
- Alkol ve metabolik bozukluğun bir arada olduğu hastalar ayrı bir sınıfta değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Karaciğer biyopsisi, diğer tüm karaciğer hastalıklarında da olduğu gibi NASH hastalarında da tanı ve fibrozisin değerlendirilmesi için altın standarttır (104-106). Ancak, diğer karaciğer hastalıklarından farklı olarak NAFLD prevalansı, ülkeden ülkeye ve risk faktörlerine göre değişkenlik göstermekle birlikte tüm dünyada çok yüksektir; genel populasyonun %30-60'nı etkiler (107). Bu nedenle de NAFLD hastalarında karaciğer biyopsisi, tanısından daha öncelikli olarak karaciğer fibrozisinin evresini değerlendirerek ilerleyici karaciğer hastalığı/siroz riski olan bireyleri saptamak için kullanılır. Nitekim AASLD, sadece steatohepatit ve/veya ilerlemiş fibrozis için yüksek riski taşıyan NAFLD hastalarına (örneğin, eşlik eden metabolik sendrom, aminotransferazların artmış olması, 60 yaşın üzerindeki kişiler) karaciğer biyopsisi önerisini getirmektedir. NAFLD'a eşlik eden karaciğer hastalığının dışlanmadığı durumlarda da karaciğer biyopsisi önerilir (108). NASH Klinik Araştırma Ağı (NASH Clinical Research Network, NCRN)'nın Patoloji Komitesi, NAFLD şüphesi olanlardan alınan biyopsiler için yarı kantitatif bir skora sistemi geliştirmiştir. Bu sistem, şu anda klinik uygulamada kullanılmakta olup, NAFLD Aktivite Skoru (NAS) olarak bilinir. Bu skora sisteminde steatoz, inflamasyon ve balon dejenerasyonun şiddeti ayrı ayrı derecelendirilir ve NASH tanısı için her 3 parametreden en az birer puan alınması ve toplam NAS puanının  $\geq 5$  olması gereklidir (109).

### **2.4.3. Alkol İlişkili Karaciğer Hastalığı**

ALD değerlendirmesi için karaciğer biyopsisi genellikle kullanılmaz. Biyopsi, klinik prezentasyonun net olmadığı veya eşlik eden karaciğer rahatsızlıklarının mevcut olduğu nadir durumlarda, özellikle klinik tablonun karmaşık ve belirsiz olduğu

durumlarda düşünülebilir (110, 111). Girişimsel olmayan testlerin yetersiz olduğu durumlarda alkolik hepatitin tanı ve prognozunu belirlemek için alkolik hepatit histoloji skoru (AHHS) önerilmiştir. Bu skor köprüleşme nekrozunun veya sirozunun olup olmadığı, polimorfonükleer hücre infiltrasyonu, megamitokondri varlığı ve bilirubinostaz durumlarına göre hesaplanır. AHHS mortalite tahmini için kullanılırken (112), diğer yandan bazı çalışmalarda hastanın 1, 3 ve 6. ay sağ kalımlarında herhangi bir prediktif değerinin olmadığı gösterilmiştir (113).

#### **2.4.4. Herediter Hemokromatozis**

Daha önce, karaciğer dokusunda demir birikimini gösterebilmenin tek yöntemi olarak karaciğer biyopsisi idi. HFE gen mutasyonlarına ilişkin genetik testlerin ortaya çıkması ve karaciğer demir düzeylerini belirleyen MR gibi invazif olmayan yaklaşımların kullanılmasının ardından, kalıtsal hemokromatoz tanısı için karaciğer biyopsisi kullanımı yaygınlığını yitirmiştir. Diğer taraftan karaciğer biyopsisi; fibrozis ve sirozun belirlenmesi, serum ferritin düzeyleri >1000 ng/mL olan C282Y homozigot olanlarda fibrozisi evrelemek ve son olarak ALD, NAFLD gibi diğer kronik karaciğer hastalıklarını dışlamak için hala kullanılmaktadır (114, 115).

#### **2.4.5. Wilson Hastalığı**

Tanısal ön testlerin (Kayser-Fleischer halkasının değerlendirilmesi, serum seruloplazmin düzeyi, 24 saatlik idrarda bakır atılımı) sonuçsuz kalan semptomatik hastalarda karaciğer bakır konsantrasyonu değerlendirilmesi için biyopsi yapılır. Eğer hepatic bakır konsantrasyonu 250 mcg/g kuru ağırlığı aşarsa (>4 mikromol/g kuru ağırlık) Wilson hastalığı tanısı konulur ve eğer 50 mcg/g kuru ağırlığın (<0,8 mikromol/g kuru ağırlık) altında ise tanı dışlanır (116, 117).

#### **2.4.6. Primer Biliyer Kolanjit**

PBK tanısı genellikle karaciğer biyopsisi olmadan da konulabilir de biyopsi, hastalığın evresi ve prognozu hakkında faydalı bilgiler sağlayabilir. Bununla birlikte, birçok merkez rutin olarak karaciğer biyopsisi yapmamaktadır. Ancak, karaciğer hastalığının tanısı belirsizse, hastada OİH bulguları varsa (örneğin, yüksek serum

ALT, anti-düz kas antikorları) veya ursodeoksikolik asit tedavisine yeterli yanıt alınamamışsa da karaciğer biyopsisi yapılmasını önermektedir (118).

#### **2.4.7. Primer Sklerozan Kolanjit**

Karaciğer biyopsisi PSK tanısını destekleyebilir, ancak genellikle tanı koymak için yeterli değildir. Genellikle küçük kanal PSK veya OİH-PSK varyant sendromundan şüphelenilen durumlar için biyopsi önerilir. Hastanın kliniği ve kolanjiyografik görüntülemesi PSK ile uyumlu olması halinde karaciğer biyopsisine gerek yoktur (119).

#### **2.4.8. Anormal Hepatik Biyokimyasal Testler**

Karaciğer enzimlerinde kronik yükseklik saptandığında en az 6 ay süreyle yüksekliğin sebat ettiğinin izlenmesi halinde altta yatan nedenin araştırılması gereklidir. Etiyolojinin belirlenmesi için detaylı bir tıbbi geçmiş ve fiziksel muayene, ilaç tedavisi ve alkol tüketim öyküsü, serolojik testler ve uygun karaciğer görüntülemeleri yapılmalıdır. Bu şekilde hastaların çoğunda, karaciğer biyopsisine gerek kalmadan bir etiyoloji saptanabilir (60) ve en sık tanı NAFLD'dir. Örneğin, kronik olarak yüksek biyokimyasal test sonuçları nedeniyle başvuran 1124 hastayı içeren bir çalışmada, sadece 81 (%8) hastada karaciğer biyopsisinden önce bir tanı konulamamış ve biyopsiden sonrası bunlardan 73 (%90) hastada NASH saptanırken geri kalan 8 (%10)'nin ise biyopsisi normal olarak değerlendirilmiştir (120).

#### **2.4.9. Kriptojenik Siroz Kavramı**

Siroz, karaciğer fibrozunun son aşamasıdır ve karaciğerdeki süregelen yara iyileşme sürecinin sonucunda gelişir. Karaciğeri etkileyen çeşitli kronik hastalıklara bağlı ölen parankimal hücrelerin (hepatosit ve kolanjiyositler) yerinin bağ dokusu/fibrozis ile doldurulması siroza neden olabilir (121). Kapsamlı testler yapıldıktan sonra etiyolojisi saptanamamış siroz vakaları "kriptojenik siroz" olarak isimlendirilmektedir (122). 1965'te HBV ve 1989'da HCV keşfi ve beraberinde serolojik testlerin geliştirilmesi, birçok siroz vakasında sorumlunun viral hepatit enfeksiyonlar olduğunun anlaşılmasına neden oldu. Ayrıca, son otuz yılda OİH'in tanımı ile tanımı ile tanı kriterlerindeki gelişmeler ve NAFLD'nin karaciğer fonksiyon

bozukluğunun bir nedeni olarak gösterilmesi sayesinde siroza yol açabilecek etiyolojiler çeşitlenmiş ve kriptojenik siroz oranlarının düşmesine katkıda bulunmuştur (6, 123, 124).

### **i. Kriptojenik Sirozun Değerlendirilmesi**

Laboratuvar testleri; viral hepatit seroloji, otoimmün belirteçler, kantitatif immünoglobulin düzeyleri, serum demir parametreleri, alfa-1-antitripsin (A1A) fenotipi ve serum düzeyi, seruloplazmin düzeyi ile 24 saatlik idrarda bakır atılımı ve çölyak hastalığı belirteçlerini içermelidir. Kriptojenik siroz hastalarında AST ve ALT gibi aminotransferaz seviyeleri, tipik olarak sadece hafif derecede yüksek veya normaldir. Kriptojenik sirozun kesin tanı için karaciğer biyopsisi gereklidir (125, 126).

### **ii. Kriptojenik Sirozda Ayırıcı Tanı**

Kriptojenik sirozla karıştırılabilecek hastalıklar, karaciğer hastalıklarının diğer tüm etiyolojilerini içerir. Sirozun etiyolojisindeki farklılık geniştir ve bunlarla sınırlı olmamak üzere ALD, MASLD, hepatit B ve C, OİH, PBK, PSK, IgG4 ilişkili kolanjiyopati, DILI, tekrarlayan bakteriyel kolanjit, safra kanalı stenozu, Budd-Chiari sendromu, sağ kalp yetmezliği, Osler hastalığı, hemokromatozis, Wilson hastalığı ve alfa-1-antitripsin eksikliği patolojilerini içerir. Kapsamlı bir öykü, fizik muayene laboratuvar ve görüntüleme testleri ile siroz tanısı konduktan sonra risk faktörleri ve karaciğer biyopsisi dahil hada ileri testler, sirozun spesifik etiyolojisinin belirlenmesine yardımcı olabilir (127).

### **2.4.10. Karaciğer Dokusunda Fibrosizin Değerlendirilmesi**

Hepatik fibrozis karaciğerde meydana gelen kronik hasara bir yanıt olarak ortaya çıkar. Herhangi bir nedenle oluşan karaciğer hasarına tepki olarak, hepatik lobüler kollaps, fibröz septa oluşumu ve nodül oluşumu gibi değişiklikleri içeren bir dizi yanıt gelişir. Hücre dışı matriks bileşenleri, karaciğerdeki üretim, birikim ve bozunma dengesizliklerinin bir sonucu olarak artar. Bu genel süreç zamanla siroza ilerleyebilir ve buna bağlı olarak portal ilişkili sorunlara yol açabilir (128).



Karaciğer biyopsisinde çeşitli histolojik değişikliklere bakılırken, hastalığın ilerlemesinin veya tedaviye olan yanıtın gösterilmesinde en önemli parametrelerden biri fibrozistir (23). Fibrozisin gerileyebildiği ve hatta sirozun bile gerileyebildiği, bir zamanlar tartışma konusu iken şu anda bu durum kanıtlanmış bir gerçekliktir (129). Yapılan araştırmalarda hepatit C, hepatit B ve OİH ile ilişkilendirilen sirozun, hastalığa özgü tedaviyi takiben tekrarlanan biyopside gerilediği gösterilmiştir (130).

Ishak, Batts ve Ludwig veya METAVIR evreleme sistemleri gibi yaygın kullanılan fibrozis skorlama sistemleri, fibroziste gerileme olasılığının önem kazanmadan önce geliştirilmiş olup, bu nedenle fibrozisin seyrini değerlendirmek için uygun yeterlilikte değildirler (131, 132). Ishak sistemi, “modifiye edilmiş Knodell” veya “modifiye edilmiş histoloji aktivite indeksi (HAI) skoru” olarak da bilinir. Bu sistem, fibrozis düzeyini değerlendirmek için kullanılan skorları 0 (fibrozis yok) ile 6 (siroz) arasında değişen bir aralıkta kullanır. F5 ve F6 düzeyleri, tam olmayan ve kesin sirozu yansıtan seviyelerdir (133). Bu sistem, aynı zamanda nekro-inflamatuar aktivite seviyelerini değerlendirmek için de yardımcı olur. Güve yeniği nekrozu (puan 0-4), konfluent nekroz (puan 0-6), fokal nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon (puan 0-4) ile portal inflamasyonun (puan 0-4) düzeyi değerlendirilir. Bu parametrelere göre toplam HAI puanı 0 ile 18 arasında değişir (134).

Karaciğer biyopsisininin, invazif olması ve komplikasyonlara neden olabilmesi gibi bazı kısıtlılıkları vardır. Sadece küçük bir karaciğer bölgesinin incelenebiliyor olmasına bağlı örnekleme hataları ve tanısal yönden yetersiz patoloji sonuçlarına neden olabilir. Ayrıca, karaciğer hastalığının ciddiyetini belirlemek, prognozunu öngörmek ve izlemek için karaciğer biyopsisi ile fibrozisin değerlendirilmesi uygun bir yöntem değildir. Tüm bu kısıtlılıklar, hepatik fibrozis miktarını tahmin etmek için hem güvenli hem de etkili bir yaklaşım sunan invazif olmayan testlerin (NIT) geliştirilmesine yol açmıştır. NIT, klinik ve seroloji parametreleri içeren skorlama sistemleri veya görüntüleme yöntemleri ile karaciğer elastisitesi/sertliğinin ölçülmesi temeline dayalı testlerdir.

### **i. Skorlama Temelli NIT**

Karaciğerdeki fibrozun derecesini öngörmek amacıyla çeşitli serolojik belirteçler değerlendirilmiştir. Öngörü yeteneğini artırmak için birden fazla belirtecin birleştirildiği paneller geliştirilmiştir. Bu paneller arasında en çok çalışılanlar arasında;

- Aspartat Aminotransferaz (AST)/Trombosit Oranı (APRI),
- FibroTest/FibroSure (total bilirubin, GGT, apolipoprotein A1, alfa-2-makroglobulin ve haptoglobulin değerleri kullanılarak hesaplanmaktadır),
- Hepascore (total bilirubin, GGT, alfa-2 makroglobulin, hyalüronik asit değerleri kullanılarak hesaplanmaktadır.),
- FibroSpect (Metoloproteinaz-1, alfa-2 makroglobulin, hyalüronik asit kullanılarak hesaplanmaktadır. ) bulunmaktadır(135).

APRI skorun 1,5 ve üzeri olması anlamlı fibrozisi göstermektedir (136). Fibrotest/Fibrosure için ise anlamlı derecede fibrozis diyebilmek için eşik değer 0,48 olarak belirtilmektedir(137). Hepascore skorunun 0,5 ve üzerinde olması anlamlı derecede karaciğer fibrozisini ifade etmekle birlikte bu değer 0,84 üzerinde olması siroz açısından yüksek şüphe uyandırır(138)

Bu panellerle yapılan çalışmalar genel olarak, klinik olarak anlamlı olmayan fibrozis (F0'dan F1'e)'i, önemli fibrozis (F2'den F4'e)'den ayırmada iyi bir kullanıma sahip olduklarını göstermektedir. Ancak, bu panellerin dezavantajları arasında fibrozisin evreleri (stage) arasında güvenilir bir ayırım yapamamaları ve belirsiz sonuçları oldukça sık olmasıdır. Özellikle FibroTest'te %50'ye kadar yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir. Diğer yandan maliyetleri ve ulaşılabilirliklerindeki kısıtlılıklar nedeniyle standart olarak belirlenmiş bir panel bulunmamakta ve panel seçimi genellikle yerel uygunluk durumuna göre belirlenmektedir (139).

### **ii. Görüntüleme Temelli İnvazif Olmayan Testler**

Elastografi ve geleneksel kesitsel incelemeler (yani USG, BT veya MRG), karaciğer fibrozunu değerlendirmek için kullanılacak görüntülemeye dayalı yöntemlerdir. Elastografi, karaciğer sertliğini tahmin etmek için mekanik dalgalar uygulayan ve bu dalgaların dokudaki yayılma hızlarını ölçen bir tekniktir. Bu

yöntemin modaliteleri arasında ultrason temelli (örneğin transizyonel elastografi, akustik radyasyon kuvveti darbesi [ARFI], iki boyutlu [2D] kayma dalgası elastografisi [SWE]) ve manyetik rezonans görüntüleme temelli manyetik rezonans elastografisi (MRE) bulunmaktadır (140). Ülkemizde bu methodlardan görece sıklıkla kullanılan MRE methodunda karaciğer sertliği kPa ölçüsü kullanılarak değerlendirilir ve karaciğer fibrosisi evrelendirilir(141)( Tablo 2.1.).

**Tablo 2.1.** MRE’de karaciğer fibrozisinin evrelendirilmesi

<b>Karaciğer Sertliği Ölçümü</b>	<b>Fibrosis Evrelemesi</b>
<b>&lt;2.5kPa</b>	Normal
<b>2.5 - 2.93 kPa</b>	Normal veya enflamasyon
<b>2.93- 3.5 kPa</b>	Evre 1–2 fibrosis
<b>3.5 - 4.0 kPa</b>	Evre 2–3 fibrosis
<b>4.0 - 5.0 kPa</b>	Evre 3–4 fibrosis
<b>&gt;5.0 kPa</b>	Evre 4 fibrosis

#### **2.4.11. Karaciğer Biyopsisinin Tekrarlaması**

Tekrarlanan karaciğer biyopsisi, hastalığın zaman içindeki ilerlemesini veya gerilemesini değerlendirmede fayda sağlar. Ayrıca, komorbid karaciğer durumlarının tespitinde, belirli bir tedavinin etkinliğinin incelenmesinde ve ilk biyopsiden elde edilen sonuçların belirsiz olduğu durumlarda daha fazla bilgi sağlamak amacıyla kullanılabilir. Karaciğer hastalığına tanı koyarken karaciğer biyopsisinin yapıp yapılmayacağına karar vermek kadar patoloji ile tanı konulduktan sonra hastalık takibi için tekrarlayan ikinci bir biyopsi, görüntüleme yöntemleri ya da NIT kullanılarak takibe karar vermek de önemlidir. Tanısı konulduktan sonra biyopsinin tekrar yapılma endikasyonları arasında, tedavi sonrasında NIT ile herhangi bir değişiklik olmaması, tedaviye yanıtızsızlık ya da hastalığın tam remisyona girmemesi sayılabilir (100). Tekrarlanan karaciğer biyopsileri, eşlik eden diğer karaciğer durumlarının değerlendirilmesine de katkı sağlamıştır. Örneğin, hepatit C virüsü ile enfekte olmuş yetişkinlerde zamanla fibrozun ilerlerken ayı durumdaki çocuklarda fibrozda artış veya karaciğer hastalığının histolojik ilerleme olmadığı gözlenmiştir (142). Benzer

şekilde ilk biyopsinin güvenilir bir tanı sağlamaması nedeniyle tekrar biyopsi uygulanan sirotik hastalara insidental HCC tanısı konulmuştur (143).

Yıllar içinde, teknolojiadaki gelişmeler ve klinik uygulamalardaki değişiklikler, karaciğer biyopsilerinin uygulanabilirliğini, maliyetini ve endikasyonlarını etkilemiştir. Gelişen görüntüleme teknikleri ve biyokimyasal testler, bazı durumlarda karaciğer biyopsisini gereksiz kılmış veya invaziv olmayan alternatifler sunmuştur. Ancak, karaciğer biyopsisi hala birçok karaciğer hastalığının kesin tanısını koymak için altın standart olarak kabul edilmektedir. Maliyet açısından, biyopsi materyalinin işlenmesi ve patolojik analizi, sağlık hizmetin ulaşılabilirliği açısından önemli bir faktördür. Son olarak, endikasyonlar, klinik uygulamalar ve rehberlerdeki değişikliklerle, biyopsinin hangi hastalar için uygun olduğunu belirlemede önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, karaciğer biyopsilerinin uygulanabilirliği, maliyeti ve endikasyonları zamanla değişmektedir ve güncel tıbbi uygulamalara göre düzenli olarak güncellenmesini gerekli kılmaktadır.

Bu çalışmada da merkezimizde yapılmış karaciğer biyopsilerinin geriye dönük olarak ön tanı-son tanı ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Böylece ülkemizde KKH etiyojilerindeki ve biyopsi endikasyonlarındaki değişim eğilimlerinin saptanması hedeflenmiştir. Karaciğer biyopsisinin klinik kullanımındaki yeri ve patolojinin karaciğer hastalıklarının tanısındaki güncel rolünün veriler ve bulgular ışığında yeniden değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Tanısal algoritmalarındaki karaciğer biyopsisinin klinik öneminin ne derecede değiştiğini göstermek de yan amaçlarımız arasındadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Evreni

Çalışmamız retrospektif, kesitsel ve tanımlayıcı bir çalışmadır. Araştırma evrenini 1 Ocak 2000- 31 Mart 2022 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde benign hastalıkların tanısı için karaciğer biyopsisi yapılmış erişkin yaş grubu hastalardan oluşturmaktadır.

#### 3.2. Etik Kurul Bilgisi

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruldu. 19/04/2022 tarihli toplantıda değerlendirildi ve GO 22/406 numaralı kararla projenin etik açıdan uygunluğu belirtildi.

#### 3.3. Hasta Seçimi ve Verilerin Kullanılması

Etik kurul kararı alındıktan sonra Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilgi İşlem Daire Başkanlığı ile görüşülerek 1 Ocak 1995- 31 Mart 2022 tarihleri arasında Gastroenteroloji polikliniği ve İç Hastalıkları servisleri tarafından istenmiş PKB yapılmış hastaların listesi elde edildi. Ancak 1995 ve 2000 yıllarındaki karaciğer biyopsisi yapılmış hastalar elektronik sistem kayıtları olmadığı için çalışmaya 1 Ocak 2000 ve 31 Mart 2022 tarihleri arasındaki erişkin yaş grubunda PKB yapılmış hastalar dahil edilebilmiştir.

Çalışmada kullanılan tüm veriler, hastane kayıt sistemindeki hastaya ait PKB yapılmadan hemen önceki dönem ve sistemdeki en son klinik bilgi ve tetkik sonuçlarından elde olunmuştur. Hasta verileri mevcut hastane veri tabanındaki anamnez kayıtları, biyokimyasal ve patolojik sonuçlardan elde edilmiştir. Analize uygun miktarda verileri bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Verileri yetersiz olan (dış merkezde biyopsilerinin tekrar değerlendirildiği 460 hasta) veya iğne biyopsisi dışındakaraciğer biyopsisi yapılmış olanlar (507 hasta) çalışmadan dışlanmıştır. Ayrıca eğer hastanın PKB sırasındaki görüntüleme, klinik ve laboratuvar parametrelerinde metastatik karaciğer hastalığı veya primer karaciğer malignitesi

düşündüren bulgular varsa bu hastaların verileri de analizde kullanılmamıştır (2503 hasta).

### 3.3.1. Klinik ve Biyokimyasal Parametreler

Hastaların PKB öncesi demografik verileri, alışkanlıkları ve ek hastalık öyküsü hastaların anamnez, klinik seyir ve epikriz notlarından elde edildi. Siroz tanısı için biyopsisi bulguları (fibrozis skoru 5-6 veya eşilik eden rejeneratif nodül varlığı) veya klinik olarak dekompanzasyon bulguları (assit, hepatik ensefalopati, varis kanaması, hepatoselüler karsinom) olması ya da hastaların son kontrolüne kadar anamnez notları incelenerek siroz komplikasyonlarının gelişmesi kullanılmıştır.

Karaciğer biyopsi tekrarlanan hastalarda, biyopsi tekrarının neden (ler)i, sisteme girilen istem notları, epikrizler ve poliklinik notlarından araştırılarak gruplanmıştır; karaciğer hastalığının tanısını netleştirmek, hastalığın takibi, ortaya çıkan yeni lezyonun değerlendirilmesi, karaciğer fonksiyon testlerinde tekrar yükselme, takipte ortaya çıkan yeni hastalık.

PKB yapılmadan hemen önceki döneme ait ve hastane kayıt sistemindeki hastaya ait en son hemoglobin, trombosit, kreatinin, ALT, AST, gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), total bilirubin, direkt bilirubin, INR, total protein, albumin, viral hepatit serolojisi, IgG, seruloplazmin, alfa-feto protein değerleri kaydedilmiştir. Hastaya ait anti nükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikor (ASMA), anti- liver kidney mikrozomal antikor (Anti-LKM), anti-mitokondriyal antikor değerleri pozitif veya negatif olarak kaydedilmiştir. FIB-4 skoru = Yaş (yıl) x AST(IU/L)[trombosit (x10<sup>3</sup>/ml) değeri x ALT (IU/L)<sup>½</sup>] formülü kullanılarak hesaplandı (144) ve skorun  $\geq 1,5$  olması hafif fibrozisin ve  $\geq 3,25$  olması ileri fibrozisin varlığının göstergesi olarak kabul edildi (132). MELD skoru = [0.957 x log(creatinine) + 0.378 x loge(bilirubin) + 1.12 x log(INR)+ 0.643] x10, formülüne göre hesaplandı (145).

### 3.3.2. Histopatolojik Parametreler

PKB yapılmış hastaların patoloji raporları incelenmiş. Kronik hepatitin histolojik derecelendirme ve evrelendirilmesinde modifiye histolojik aktivite indeksi

(HAI) ve Ishack fibrozis (1-6) skoru kullanılmıştır (134). Yetersiz kabul edilen biyopsi örneklerinde patoloji raporunda belirtilen biyopsi yeterliliği ile uyumluluk gösteren (146) portal alan sayıları not edilmiştir. İdeal şartlarda örneğin içeriğinde 10-12 portal alan bulunması güvenilir bir patolojik değerlendirme için yeterli kabul edilir (66). Hastanemizin patoloji bölüm pratiğinde ise hasta için invazif bir tetkik olması nedeniyle 3 tam temsili portal alan içeren karaciğer biyopsi örnekleri yorumlanmak için kabul edilmektedir.

### 3.3.3. Görüntüleme ile İlgili Parametreler

PKB yapılmadan hemen önceki döneme ait ve hastane kayıt sistemindeki hastaya ait en son üst abdomen USG portal doppler USG görüntüleme raporları hepatomegali, splenomegali, portal ven trombozu, benign veya malign şüpheli lezyon varlığı açısından tarandı ve kaydedildi. Ultrasonografide dalağın kraniokaudal uzunluğu 12 cm ve üzerinde ise splenomegali olarak değerlendirildi (147). Mid-hepatik hatta karaciğer uzunluğu 15,5 cm üzerinde ise hepatomegali olarak kabul edildi (148). Yine aynı bağlamda üst abdomen MR ya da karaciğer MR görüntülemesi yapıp yapılmadığı not edildi. Var olan görüntüleme raporlarında patolojik bulgu olması halinde kaydedildi. Yine aynı bağlamda özefagogastroduodenoskopi raporları incelenerek özefageal varis, gastrik varis, portal gastropati varlığı kaydedildi.

### 3.4. İstatiksel Analiz

Analizler SPSS istatistiksel paket programı ve R yazılım dili kullanılarak yapılmıştır. Nicel değişkenler özetlenirken normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk test ile test edilmiştir. Nicel değişkenin normal dağılıma uygun olması durumunda, ortalama ve standart sapma ölçüleri kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımının sağlanmaması durumunda ortanca ve çeyreklikler arası genişlik ölçüleri kullanılmıştır. İki bağımlı grup karşılaştırılırken, parametrik varsayımlar sağlandığı durumda bağımlı gruplarda t-testi, sağlanmadığı durumda Wilson testi kullanılmıştır. Nicel verilerimiz normal dağılıma uygun olmadığı durumda da iki bağımsız grubun ortalamalarını karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi Nitel değişkenler özetlenirken frekans ve yüzdeden faydalanılmış ve bağımlı gruplar için Mc-Nemar testi kullanılmıştır. Diğer şartlar aynı kalmakla beraber bağımlı değişkene ait ölçümlerin; aralık veya oran

ölçeğinde olduğu ancak normal dağılım şartını sağlamadığı veya sıralama ölçeğinde olduğu durumlarda Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanılmıştır. İki ya da daha çok grup arasında nitel bir değişken yönünden fark olup olmadığını analiz etmek için ki kare testi kullanılmıştır. Dört gözlü düzenlerde 25'ten küçük gözlenen frekans varsa Yates düzeltmesi kullanılmıştır. 4 gözlü düzende herhangi birisinde beklenen frekans 5'ten küçükse Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen gruplarda üç veya daha fazla sayıda grubun ortalamaları arasındaki farklılığın anlamlılığını test amacıyla Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmaların yapılacağı durumlarda tip 1 hata önüne geçebilmek adına Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Tüm testler için p değeri  $<0.05$  istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Veriler ve Klinik Özellikler

Toplamda 5003 hastanın karaciğer biyopsi patolojileri tarandı ve çalışmaya 1533 hasta dahil edildi. Bunlardan 2503 hastanın karaciğer biyopsisi malign etioloji evaluasyonu olması nedeniyle dışlanmıştır. Karaciğer biyopsisi, iğne biyopsisi olmayan 507 hasta ile patoloji preparatı dış merkezde yapılan ve biyopsileri tekrar değerlendirilen 460 hasta da çalışmadan dışlanmıştır.

Hastaların biyopsi sırasındaki yaş ortalaması  $43\pm 15$  yıldır (Tablo 4.1). Hastaların ortalama ve ortanca takip süreleri sırasıyla  $1516\pm 1735$  gün ve 918 (1-8095) gün idi. Hastaların 789 (%52)'u kadın ve 744 (%48)'ü erkekti. Sigara ve alkol kullanım oranları sırasıyla %9 (126 hasta) ve %2 (37 hasta) idi. Ayrıca çalışmaya dahil edilen 102 hastada biyopsi 1 ila 4 kez tekrarlandığı için sonuçta 1533 hastaya ait 1659 PKB çalışma kapsamında değerlendirilmiştir.

**Tablo 4.1.** Karaciğer Biyopsisi Yapılmış Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Hastaların Sosyodemografik Özellikleri	N=1533
<b>Yaş;</b> Yıl, ortalama $\pm$ SD	43 $\pm$ 15
<b>Cinsiyet, n (%)</b>	
Kadın	789 (52)
Erkek	744 (48)
<b>Sigara, n (%)</b>	
Sigara öyküsü yok	1397 (91)
Sigara öyküsü var	136 (9)
Süre; Paket-yıl, ortanca (IQR)	15 (10-20)
<b>Alkol, n (%)</b>	
Kullanmıyor	1495 (98)
Kullanıyor	37 (2)

Hastalar eşlik eden hastalıklar yönünden değerlendirildiğinde sırasıyla diyabet %12,7, hiperlipidemi %10,6, hipertansiyon %10,3, soliter veya hematolojik malignite

%6,5, romatolojik hastalıklar %5,4, kronik böbrek hastalığı %3,6, tiroid hastalığı %3,5 ve koroner arter hastalığı %2,5 oranlarında mevcuttu (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Hastalara Eşlik Eden Diğer Hastalıklar

<b>Eşlik Eden Diğer Hastalıklar</b>	<b>N:1533</b>
Diyabet Hastalığı n (%)	195 (12,7)
Hiperlipidemi n (%)	163 (10,6)
Hipertansiyon n (%)	158 (10,3)
Malignite Öyküsü n (%)	99 (6,5)
• Soliter*	67 (4,4)
• Hematolojik **	32 (2,1)
Romatolojik Hastalıklar n (%)	95 (5,4)
• Romatoid Artrit	22 (1,4)
• Sjögren Sendromu	15 (1)
• Sistemik Lupus Eritamatozus	10 (0,7)
• Diğer ***	48 (3,2)
Kronik Böbrek Hastalığı n (%)	55 (3,6)
Tiroid Hastalığı n (%)	52 (3,5)
• Hashimoto Hastalığı	24 (1,6)
• Multinodüler Guatr	23 (1,5)
• Graves Hastalığı	3 (0,2)
• Toksik Multinodüler Guatr	2 (0,1)
Koroner Arter Hastalığı n (%)	39 (2,5)

\*Meme(n:24), Akciğer(n:21), Prostat(n:8), Mide(n:4), Kolon(n:8), Beyin Tümörleri (n:2).

\*\*Lösemi ve alt grupları(n:10), lenfoma ve alt grupları(n:10), multiple myeloma(n:8) myelodisplastik sendrom (n:4).

\*\*\*Gut(n:16), osteoartrit(n:8), ailesel akdeniz ateşi(n:6), seronegatif sendiloartropatiler(n:5), sistemik sklerozis(n:3) inflamatuvar myopatiler (n:3), miks konektif bağ doku hastalıkları(n:3), Still Hastalığı(n:3), küçük damar ve büyük damar vaskülitleri (n:1).

#### 4.2. Hastaların Laboratuvar Bulguları

Hastaların PKB öncesi ve son hastane başvurusundaki laboratuvar değer ortalamaları, bağımlı örneklem t testi kullanılarak karşılaştırılmıştır (Tablo 4.3). PKB öncesi hastaların karaciğer enzimleri ve alfa fetoprotein (AFP) dışındaki laboratuvar ortalama değerleri normal sınırlardaydı. PKB öncesiyle karşılaştırıldığında son başvuruda ALT, AST, ALP, GGT, INR, albumin, AFP ve total protein değerlerinin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülürken kreatinin değerinde

anlamli artiş mevcuttu. Hemogloblin, platelet, açlık glukozu, total ve direkt bilirubin düzeylerinde ise anlamli bir fark yoktu.

**Tablo 4.3.** Karaciğer Biyopsisi Öncesi ve Son Başvurudaki Laboratuar Değerleri

	<b>Karaciğer biyopsisi öncesi (ortalama±SD)</b>	<b>Son hastane başvurusunda (ortalama±SD)</b>	<b>p*</b>
Hemogloblin; g/dl, (n: 1324)	13,3±3,2	13,7±5,2	0,06
Platelet ; x10 <sup>3</sup> /ml, (n: 1328)	217,8±81,8	218,9±83,2	0,413
<b>AST; IU/L, (n: 1299)</b>	<b>67,9±158,5</b>	<b>45,3±127,6</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>ALT; IU/L, (n: 1293)</b>	<b>77,3±133,5</b>	<b>55,6±238,7</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>GGT; IU/L, (n:1269)</b>	<b>87,0±164,1</b>	<b>63,0±82,07</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>ALP; IU/L, (n:1287)</b>	<b>114,9±141,1</b>	<b>100,5±121,5</b>	<b>&lt;0,01</b>
Total Bilirubin; mg/dl, (n: 1289)	1,4±4,1	1,2±2,5	0,061
Direkt Bilirubin; mg/dl, (n: 1271)	0,5±1,6	0,6±2,3	0,264
<b>Albumin; g/dl, (n: 1274)</b>	<b>4,2±0,6</b>	<b>4,1±0,6</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>Total protein; g/dl, (n: 1245)</b>	<b>7,6±0,7</b>	<b>7,4±0,8</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>INR, (n: 1232)</b>	<b>1,1±0,5</b>	<b>1,1±0,4</b>	<b>&lt;0,05</b>
<b>Kreatinin; mg/dl, (n: 1274)</b>	<b>0,9±0,7</b>	<b>0,9±1,4</b>	<b>0,023</b>
Açlık Glukozu; mg/dl, (n: 929)	102,0±29,8	101,8±29,9	0,756
IgG; mg/dl, (n: 142)	1473,8±587	1424,0± 445,0	0,06
<b>AFP; IU/ml, (n: 382)</b>	<b>8,4±20,0</b>	<b>5,0±20,0</b>	<b>&lt;0,05</b>

\*Bağımlı örneklem t testi

PKB öncesinde hastaların HAV testi hastaların %22,3'inde bakılmamış ve %28,4'te ise anti HAV IgG negatif olduğu için aşılınmalarını gerektiriyordu (Tablo 4.4). HBV serolojik testlerine bakıldığında hastaların %39,7 sinde HBsAg, %47,8 Anti HBc total, %8,3 HBeAg, %16,7 Anti HBs ve %37,3 HBV DNA pozitif idi. Anti HDV IgG pozitifliği %0,5 idi. Anti HCV pozitifliği %11,5 ve HCV RNA pozitifliği %10,4 idi. Hastaların yaklaşık dörtte üçünde otoimmün belirteçler bakılmamıştı. PKB öncesinde ANA pozitifliği %17,9, ASMA pozitifliği %1, Anti-LKM pozitifliği %0,1 idi.

Hastaların PKB öncesi değerleri ile son kontroldeki değerleri pozitiflik-negatiflik yönünden McNemar testi ile karşılaştırılmış olup HBeAg pozitifliğinin %8,3'ten %5,1'e, HCV RNA pozitifliğinin %10,4'ten %3,5'a ve HBV DNA pozitifliğinin %37,3'ten %19,3'e istatistiksel olarak anlamlı gerilediği gösterilmiştir. Bu gerilemenin muhtemelen nedeni hastalara uygulanan anti-viral tedaviydi.

**Tablo 4.4.** Karaciğer Biyopsisi Öncesi ve Son Başvuruda Serolojik Testler

	<b>Karaciğer biyopsisi öncesi n (%)</b>	<b>Son hastane başvurusunda n (%)</b>	<b>p*</b>
<b>HBsAg</b>			0,092
• Negatif	860 (56,1)	823 (53,7)	
• Pozitif	608 (39,7)	556 (36,3)	
• Bakılmamış	65 (4,2)	154 (10)	
<b>Anti HBs</b>			0,118
• Negatif	1207 (78,7)	1125 (73,4)	
• Pozitif	256 (16,7)	250 (16,3)	
• Bakılmamış	70 (4,6)	158 (10,3)	
<b>Anti HBc Total</b>			1,000
• Negatif	731 (47,7)	691 (50,2)	
• Pozitif	733 (47,8)	685 (44,7)	
• Bakılmamış	69 (4,5)	157 (10,2)	
<b>HBV DNA</b>			<b>&lt;0,001</b>
• <b>Negatif</b>	<b>849 (55,4)</b>	<b>1053 (68,7)</b>	
• <b>Pozitif</b>	<b>572 (37,3)</b>	<b>296 (19,3)</b>	
• <b>Bakılmamış</b>	<b>112 (7,3)</b>	<b>184 (12)</b>	
<b>HBeAg</b>			<b>&lt;0,001</b>
• Negatif	<b>1283 (83,7)</b>	<b>1297 (84,6)</b>	
• Pozitif	<b>128 (8,3)</b>	<b>78 (5,1)</b>	
• Bakılmamış	<b>122 (8)</b>	<b>158 (10,3)</b>	
<b>Anti HCV</b>			0,687
• Negatif	1283 (83,7)	1208 (78,8)	
• Pozitif	176 (11,5)	169 (11)	
• Bakılmamış	74 (4,8)	156 (10,2)	
<b>HCV RNA</b>			<b>&lt;0,001</b>
• Negatif	<b>40 (2,6)</b>	<b>129 (8,4)</b>	
• Pozitif	<b>160 (10,4)</b>	<b>53 (3,5)</b>	
• Bakılmamış	<b>1333 (87)</b>	<b>1351 (88,1)</b>	

**Tablo 4.4. (devam)** Karaciğer Biyopsisi Öncesi ve Son Başvuruda

	<b>Karaciğer biyopsisi öncesi n (%)</b>	<b>Son hastane başvurusunda n (%)</b>	<b>p*</b>
<b>Anti HDV IgG</b>			1
• Negatif	86 (5,6)	83 (5,4)	
• Pozitif	8 (0,5)	7 (0,5)	
• Bakılmamış	1439 (93,9)	1443 (94,1)	
<b>Anti HAV IgG</b>		Bakılmadı	Bakılmadı
• Negatif	436 (28,4)		
• Pozitif	755 (49,2)		
• Bakılmamış	342 (22,3)		
<b>ANA</b>		Bakılmadı	Bakılmadı
• <b>Negatif</b>	209 (13,6)		
• <b>Pozitif</b>	274 (17,9)		
• <b>Bakılmamış</b>	1050 (68,5)		
<b>ASMA</b>		Bakılmadı	Bakılmadı
• Negatif	393 (25,6)		
• Pozitif	15 (1)		
• Bakılmamış	1125 (73,4)		
<b>Anti-LKM</b>		Bakılmadı	Bakılmadı
• Negatif	405 (26,4)		
• Pozitif	2 (0,1)		
• Bakılmamış	1126 (73,5)		
<b>AMA</b>		Bakılmadı	Bakılmadı
• Negatif	377 (24,6)		
• Pozitif	61 (4)		
• Bakılmamış	1095 (71,4)		

\* McNemar testi

Örneklem sayısı yeterli ve özgün karaciğer patolojileri olan hastaların PKB öncesi FIB-4 skorları ile hastalık grupları arası karşılaştırmaları Tablo 4.5'te verilmiştir. Buna göre hastalarda FIB-4 skoru ortanca değeri en yüksekten en düşüğe doğru sırasıyla OİH'te 1,73 (0,23-24,88), PBK'te 1,46 (0,30-6,85), MASH'te 1,25 (0,06-5,13), konik HCV'de 1,23 (0,17-22,14), kronik HBV'de 1,00 (0,13-24,33), Wilson Hastalığı'nda 0,68 (0,31-9,95), PSK hastalarında 0,96 (0,34-7,53) idi. Patoloji değerlendirmesinde özgün olmayan tanıları olan hastaların FIB-4 skoru ise 1,53 (0,24-17,21) idi.

Siroz olmayan tüm hastalar değerlendirildiğinde FIB-4 skoru ortanca değeri 1,15 (0,06-24,88)'ti. Bu hasta gruplarının FIB-4 skorları Kruskal Wallis testi ile kendi aralarında karşılaştırıldı ve en az bir grubun diğerlerinde anlamlı olarak farklı olduğu görüldü. Posthoc analizde Bonferroni düzeltmesi uygulandı ve kronik HCV (<0,001) ve OİH (<0,001) hastalarında kronik HBV hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek FIB-4 skorlarının olduğu görüldü. Benzer şekilde OİH hastalarının FIB-4 skorları, Wilson hastalarınınkinden daha yüksekti (0,013). Diğer özgün tanıların gruplar arası karşılaştırmaları istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmada 121 (%10,5) hasta, patolojik bulgularında rejenerasyon nodülü olması ve/veya klinik olarak dekompanzasyon bulgularının olması nedeniyle siroz hastası olarak analiz edildi. Sirotik hastaların %55'i erkekti, yaş ortalaması 49±14 yıl ve ortanca MELD skorları 6 (6-8,75) idi. Eşlik eden en sık hastalık, diabetes mellitustu (%28,9, p<0,001). En sık dekompanzasyon bulgusu asit (%15,7) idi. Bunu %11,7 ile özefageal varis kanaması izliyordu. Çalışmamızdaki siroz hastaların ortanca takip süresi 996 (1-3053) gün olup %7,4'ünün takibinde HCC geliştiği görülmüştür.

**Tablo 4.5.** Özgün Tanılı Hasta Gruplarının FIB-4 Skorları ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

<b>Patoloji</b>	<b>FIB-4 median (min.-maks.)</b>		
Kronik HBV	1 (0,13-24,33)		
Kronik HCV	1,23 (0,17-22,14)		
Metabolik İlişkili Steatohepatit	1,25 (0,06-5,13)		
Wilson Hastalığı	0,68 (0,31-9,95)		
Otoimmün Hepatit	1,73 (0,23-24,88)		
Primer Biliyer Kolanjit	1,46 (0,30-6,85)		
Primer Sklerozan Kolanjit	0,96 (0,34-7,53)		
Özgün Olmayan Tanılar	1,53 (0,24-17,21)		
<b>Tüm Hastalarda</b>	<b>1,15 (0,06-24,88)</b>		
	<b>Kronik HBV</b>	<b>Kronik HCV</b>	<b>p*</b>
<b>FIB-4</b>	1,00 (0,13-24,33)	1,23 (0,17-22,14)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Kronik HBV</b>	<b>Otoimmün Hepatit</b>	
<b>FIB-4</b>	1,00 (0,13-24,33)	1,73 (0,23-24,88)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Otoimmün hepatit</b>	<b>Wilson hastalığı</b>	
<b>FIB-4</b>	<b>1,73 (0,23-24,88)</b>	<b>0,68 (0,31-9,95)</b>	<b>0,013</b>

\*Kruskal Wallis testi

### 4.3. Radyolojik ve Endoskopik Bulgular

Hastaların PKB öncesi ve son görüntüleme tetkikleri (hepatobiliyer veya abdominal USG) ve üst gastrointestinal endoskopi raporları incelendi (Tablo 4.25). Karaciğer biyopsisi öncesi dönemde 1152 (%75) hastada hepatobiliyer ultrasonografik görüntüleme yapılmıştı. Karaciğer biyopsisi öncesinde hastaların ultrasonografik değerlendirilmesinde %36 hepatosteatoz, %22 hepatomegali, %16,7 splenomegali, %3 assit, %3 benign lezyonlar (kist, hemanjiyom, kalsifikasyon vb), %0,8 malign lezyonlar ve %0,6 portal ven trombozu saptandı.

PKB öncesi dönemde üst gastrointestinal endoskopi yapılan 207 (%48) hastanın %24,9'unda özefageal varis, %4,8'inde gastrik varis ve %16,3 ünde portal gastropati mevcuttu. Hastaların karaciğer biyopsisi öncesi ve son kontroldeki ultrasonografi ve endoskopi bulguları bağımlı gruplarda McNemar testi kullanılarak karşılaştırılmış olup takip sürecinde hastalara ait ultrasonografi görüntülemelerinde benign lezyon sıklığında artış görülmüştür (Tablo 4.6.).

**Tablo 4.6.** Hastaların Karaciğer Biyopsisi Öncesi ve Son Kontrolündeki Ultrasonografi ve Endoskopi Bulgularının Karşılaştırılması

	<b>Karaciğer Biyopsisi Öncesi (N=1152 n (%))</b>	<b>Son Kontrol (N=807) n (%)</b>	<b>p*</b>
<b>Hepatobiliyer veya Abdominal Ultrasonografi</b>			
Hepatosteatoz	424 (36,0)	282 (35,0)	0,627
Hepatomegali	253 (22,0)	155 (19,2)	0,137
Splenomegali	192 (16,7)	124 (15,4)	0,237
Assit	34 (3,0)	23 (2,9)	1,000
Benign lezyon**	<b>54 (4,7)</b>	<b>57 (7,0)</b>	<b>0,025</b>
Malign lezyon	9 (0,8)	14 (1,7)	0,440
Portal ven trombozu	7 (0,6)	9 (1,1)	0,125
<b>Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopi</b>			
Özefageal Varis	52 (24,9)	53 (28,6)	0,220
Portal gastropati	34 (16,3)	31 (16,8)	0,310
Gastrik varis	10 (4,8)	9 (4,9)	0,500

\*McNemar testi

\*\* Kist, hemanjiyom, kalsifikasyon vb.

Özgün patolojilere göre USG ve endoskopi bulguları ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo 4.7). Siroz en sık Wilson hastalığı (%28) ve kronik HCV (%10) hastalarında ve en az PBK (%1,5) hastalarında saptandı. Hepatomegali, en sık MASLD (%40) ve en az kronik HBV (%10) hastalarında mevcuttu. Splenomegali, en fazla Wilson (%28) ve PBK (%11) hastalarında saptandı. Hepatosteatoz en yüksek % 71 oranında MASLD 'da görüldü. Özefagus ve gastrik varisler ile portal gastropati az sayıdaki hastada mevcuttu.

**Tablo 4.7.** Özgün patolojilerde ultrasonografi ve endoskopi bulguları

	<b>Kronik HBV</b> <b>(N:591)</b> <b>n (%)</b>	<b>MASLD</b> <b>(N:130)</b> <b>n (%)</b>	<b>Kronik HCV</b> <b>(N:175)</b> <b>n (%)</b>	<b>OİH</b> <b>(N:118)</b> <b>n (%)</b>	<b>PBK</b> <b>(N:64)</b> <b>n (%)</b>	<b>Wilson Hastalığı</b> <b>(N:14)</b> <b>n (%)</b>
<b>Siroz</b>	30 (5,0)	7 (5,0)	<b>17 (10,0)</b>	9(8)	1 (1,5)	4 (28,0)
<b>Hepatomegali</b>	<b>60 (10)</b>	<b>52 (40,0)</b>	19 (11,0)	17 (14,4)	12 (19,0)	4 (28,0)
<b>Splenomegali</b>	42 (7,0)	6 (5,0)	14 (8,0)	8 (7,0)	<b>7 (11,0)</b>	4 (28,0)
<b>Assit</b>	3 (0,5)	1 (0,7)	3 (2,0)	5 (4,0)	0 (0,0)	2 (14,0)
<b>Hepatosteatoz</b>	144 (24,3)	<b>92 (71,0)</b>	29 (16,0)	28 (23,0)	14 (22,0)	2 (14,0)
<b>Özefagus Varisi</b>	9 (1,5)	4 (3,0)	4 (2,0)	4 (3,3)	1 (1,5)	2 (14,0)
<b>Portal gastropati</b>	6 (1,0)	2(1,5)	4 (2,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (14,0)
<b>Gastrik varis</b>	2 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)



### 4.3. Histopatolojik Bulgular

Tüm hastaların Ishak evrelemesine göre histopatolojik değerlendirilmesinde ortalanca HAI 5 ve ortalanca fibrosis skoru 2 idi. Hastalar siroz olan ve olmayan olarak incelendiğinde siroz olan grupta fibrosis ve HAI skorları istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksekti (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Histopatolojik Skorların Değerlendirilmesi

Patoloji Skorları	Tüm Hastalar Ortanca (IQR)	Sirozu Olmayan Hastalar Ortanca (IQR)	Sirozu Olan Hastalar Ortanca (IQR)	p*
<b>Fibrozis</b>	2 (2-3)	<b>2 (2-3)</b>	<b>5 (4-5)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>HAI</b>	5 (4-6)	<b>5 (4-6)</b>	<b>7 (5-8)</b>	<b>&lt;0,001</b>

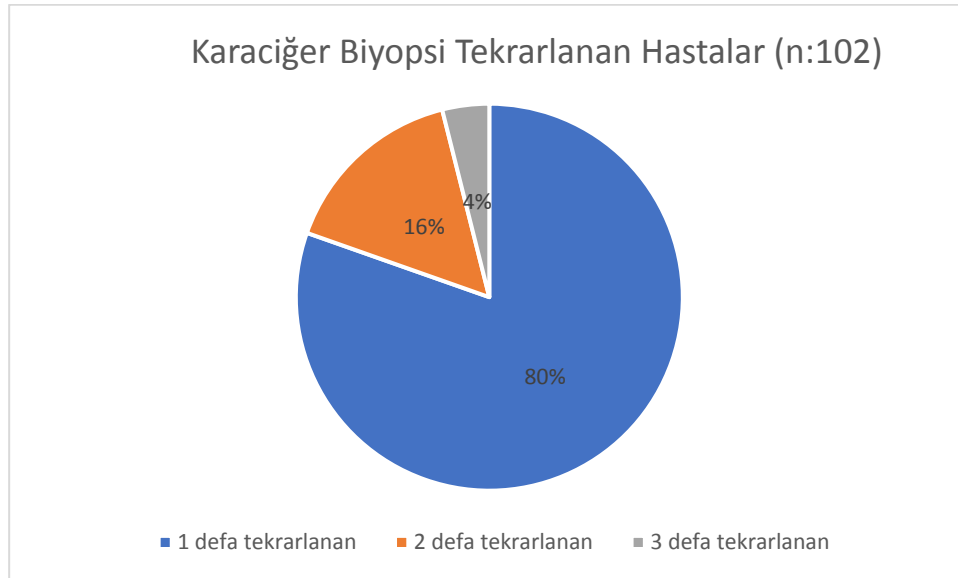
\*Mann Whitney U testi

Özgün patolojilere ait HAI ve fibrozis skorlarının ortalanca değeri ve çeyrekler arası genişliği (IQR) Kruskal Wallis testi kullanılarak kendi arasında karşılaştırılmıştır (Tablo 4.9). En yüksek ortalanca HAI skoru 6 olarak Kronik HCV, PBK ve OİH hastalarında saptandı. Ortanca fibrozis skoru 2'di ve ağır fibrozis skorları sırasıyla 5 ve 3 olarak Wilson hastaları ve PSK hastalarındaydı.

**Tablo 4.9.** Özgün Tanılı Hasta Gruplarında HAI ve Fibrozis Skorları

Patoloji	HAI Skoru Ortanca (IQR)	Fibrozis Skoru Ortanca (IQR)
Kronik HBV	5 (4-6)	2 (2-2)
Kronik HCV	6 (5-7)	2 (2-3)
Otoimmün Hepatit	6 (5-8)	2 (2-3)
Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatohepatit	4 (3-6)	2 (2-3)
Primer Biliyer Kolanjit	6 (4-7)	2 (2-3)
Wilson Hastalığı	5 (4-6)	5 (4-6)
Primer Sklerozan Kolanjit	5 (4-6)	3 (3-3)
<b>Tüm Hastalarda</b>	<b>2 (2-3)</b>	<b>2 (2-3)</b>

PKB yapılan 1533 hastanın 102 (%6,7)'sine tekrarlayıcı biyopsi yapıldı (Şekil 4.1). Karaciğer biyopsisi 82 (%80) hastada 1 defa, 16 (%16) hastada 2 defa ve 4 (%4) hastada ise 3 defa tekrarlanmıştır. Toplamda 1533 hastaya ait 1659 karaciğer biyopsisi çalışmada kapsamında değerlendirildi.



**Şekil 4.1.** Karaciğer biyopsisi tekrarlanan hastaların biyopsi sayısına göre dağılımı.

Tekrarlayan karaciğer biyopsileri ile toplamda 1659 biyopsi örneğinin yeterliliği portal alan sayısına göre değerlendirildi. Toplamda 28 (%2) PKB histolojik değerlendirmede yeterli sayıda (<4) portal alan içermediği için yetersiz kabul edilmiştir. Karaciğer biyopsilerinde yeterli kabul edilenlerdeki median portal alan sayısı 1'di (Tablo 4.10). 3 tam portal alan temsili içeren PKB'leri yeterli olarak kabul edilmiş olup patoloji raporunda yeterli kabul edilen örneklerin portal alan sayıları belirtilmemiştir.

**Tablo 4.10.** Karaciğer Biyopsilerinin Portal Alan Sayısına Göre Yeterliliği

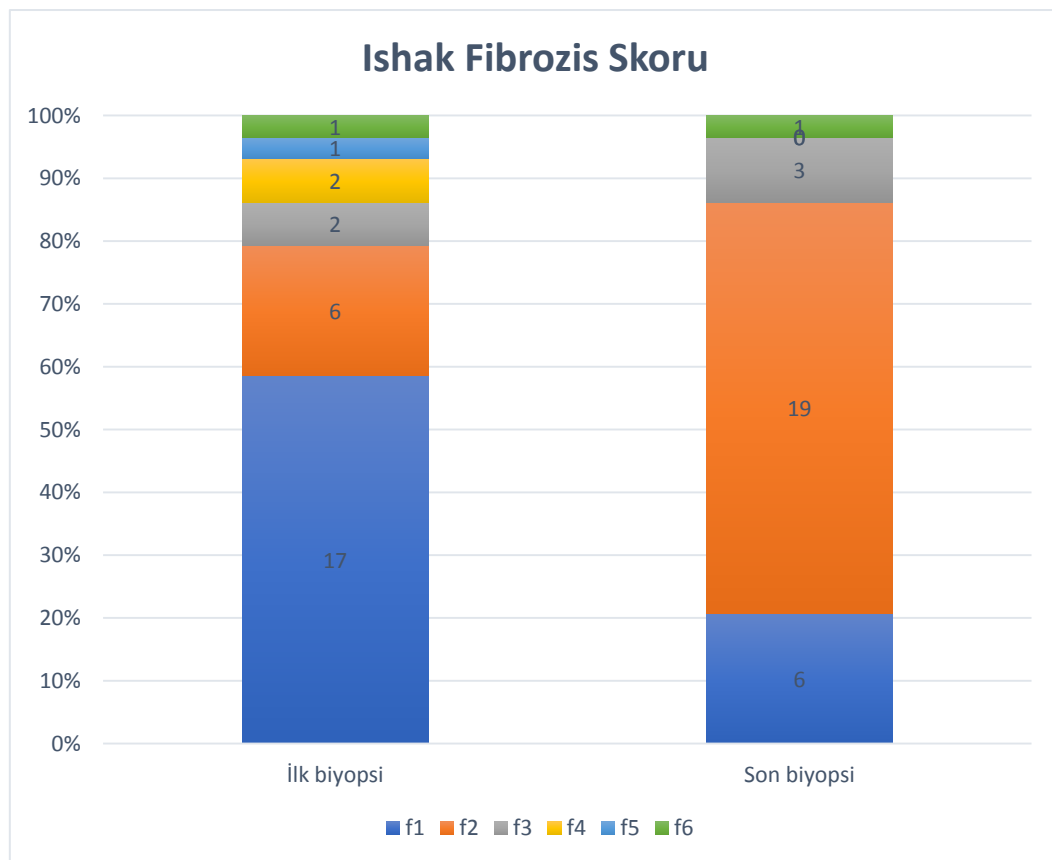
<b>Toplam Karaciğer Biyopsisi</b>	<b>N:1659</b>
Yeterli Kabul Edilen Biyopsi Sayısı	1631
Yetersiz Kabul Edilen Biyopsi Sayısı	28
<b>Yetersiz Örneklerdeki Portal Alan Sayısı Median; (min-max)</b>	1;(0-4)

Karaciğer biyopsisi tekrarlanan hastaların arasından 29'unun ilk ve son biyopsi raporlarında ortalama HAI ve fibrozis skorları verilmişti ve bunlar karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 4.11). Ayrıca Wilcoxon testi ile hastaların takibinde fibrozis skorlarında ortalama ve çeyrekler arası aralıkta (IQR) anlamlı bir değişiklik gösterilememiştir. Ancak genel değerlendirme yapıldığında hastaların fibrozis skorları ilk biyopside 1 puanda kümelenirken son biyopsilerde 2 puanda kümelenildiği ve 20 hastada fibrozis skorunun 1 puan arttığı saptandı (Şekil 4.2).

**Tablo 4.11.** İlk ve Son Karaciğer Biyopsilerinin Patoloji Skorlarının Karşılaştırılması (n:29)

	İlk Biyopsi Ortanca (IQR)	Son Biyopsi Ortanca (IQR)	p*
<b>HAI</b>	4 (3-6)	5 (4-6)	0,07
<b>Fibrozis</b>	1 (1-2)	2 (2-2)	0,373

\*Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi



**Şekil 4.2.** İlk ve son karaciğer biyopsilerindeki fibrozis skorlarının dağılımı (n:29).

#### 4.4. Karaciğer Biyopsisi Endikasyonları

PKB yapılma endikasyonları incelendiğinde %53,3 oranıyla en sık endikasyonun “karaciğer fonksiyon testlerinde anormal bulgular olması” olduğu görülmüştür (Tablo 4.12). Bunu sırasıyla fibrozis ve siroz açısından değerlendirme (%40,9), tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve hastalık takibi (%2,7), hepatomegali etiyojisi değerlendirilmesi (%1,6) ve nedeni bilinmeyen ateş etiyojisinin araştırılması (%0,9) izlemiştir. Postmortem ve donör değerlendirme amacıyla yapılan PKB sayıları sırasıyla 3 ve 5 kez idi.

**Tablo 4.12.** Karaciğer Biyopsisi Endikasyonları

Endikasyon	N (%)
Karaciğer fonksiyon testlerinde anormal bulgular olması	818 (53,3)
Fibrozis ve siroz açısından değerlendirme	627 (40,9)
Tedaviye yanıtı değerlendirme ve hastalık takibi için	42 (2,7)
Hepatomegali etiyojisi değerlendirme	24 (1,6)
Nedeni bilinmeyen ateş etiyojisi belirlemek	14 (0,9)
Diğer*	8 (0,5)
<b>Total</b>	<b>1533 (100)</b>

\* Postmortem değerlendirme (n:3) ve Donör karaciğerinin değerlendirilmesi (n:5)

2000-2011 ve 2012-2022 zaman aralıklarındaki karaciğer biyopsi endikasyonlarının yüzdelik oranları, ki kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Son 20 yılda dekatlar arasında endikasyonların dağılımında bir farklılık görülmemiş olsa da (tablo 4.13.) ileride de belirtileceği üzere Covid-19 pandemisi sonrası karaciğer biyopsilerin sıklıkla daha çok karaciğer fonksiyon testlerinde anormal bulguların araştırılması amacıyla yapıldığı ve önceki yıllara göre fibrozis ve siroz evaluasyonu nedeniyle yapılan biyopsilerin oranca azaldığı görülmüştür.

**Tablo 4.13.** Karaciğer Biyopsi Endikasyonlarının Dekatlar Arası Karşılaştırılması

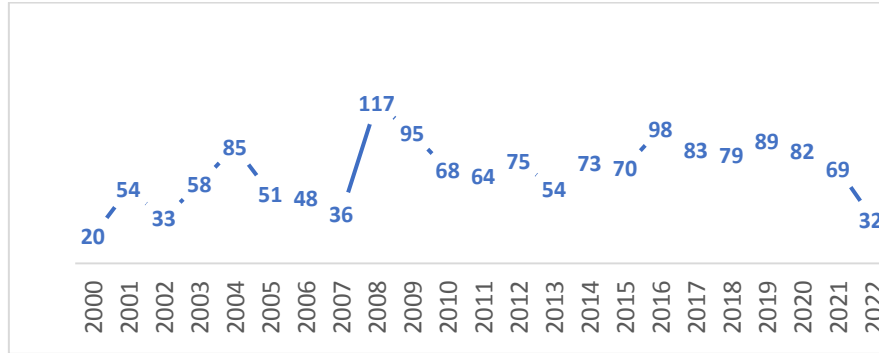
Endikasyon	2000-2011 n(%)	2012-2022 n(%)	p
Karaciğer fonksiyon testlerinde anormal bulgular olması	396(54)	422(53)	0,88
Fibrozis ve siroz açısından değerlendirme	274(38)	353(43)	0,47
Tedaviye yanıtı değerlendirme ve hastalık takibi için	32(4)	10(1)	0,36
Hepatomegali etiyojisi değerlendirme	17(2,3)	7(0,8)	>0,05
Nedeni Bilinmeyen Ateş etiyojisinin araştırmak	6(0,8)	8(0,9)	>0,05
Diğer*	5	3	>0,05
<b>Total N(%)</b>	<b>730(100)</b>	<b>803(100)</b>	<b>&gt;0,05</b>

\*Postmortem değerlendirme (n:3) ve Donör karaciğerini değerlendirme (n:5)

Yeniden PKB yapılan 102 hastanın %61 (63 hasta)'inde biyopsinin tekrarlanma nedeni, hastalık aktivitesini ve tedavi yanıtı değerlendirilmesiydi. Diğer nedenler ise %16 (16 hasta) karaciğer enzimlerinin tekrar yükselmesi, %11 (11 hasta) ilk biyopsi bulguların özgün olmaması veya biyopsi örneğinin yetersizliği, %7 (7 hasta) takipte farklı bir karaciğer patolojisinden şüphelenilmesi ve %5 (5 hasta) takipte karaciğerde lezyon görüntülenmesi idi (Şekil 4.3).

**Şekil 4.3.** Karaciğer biyopsilerinin tekrarlanma endikasyonları.

PKB sayılarının yıllara göre dağılımı incelendiğinde ortalama ve ortanca yıllık biyopsi sayısının 66 ve 69 idi. 2008 yılında maksimum değere (117 biyopsi) 2022 pandemi yılında minimuma (32 biyopsi) indiği görülmüştür (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Yıllara göre karaciğer biyopsisi sayılarının dağılımı.

#### 4.5. Hastaların Karaciğer Biyopsisi Sonrası İzlemlerinde Aldıkları Son Tanıların Değerlendirilmesi

PKB yapılmış 1533 hastanın ortalama takip süresi 1516 gündü standart sapma değeri 1735 idi. Ortanca takip süresi 918(1-8095) gündü. Klinik izlemlerinde aldıkları son tanı değerlendirildiğinde en sık tanı kronik HBV enfeksiyonu (591 hasta, %38,6) idi. Bunu takip eden diğer tanıları sırasıyla özgün olmayan bulgular (293 hasta, %19), kronik HCV enfeksiyonu (176 hasta, %11,5), MASH (130 hasta, %8,5), OİH (118 hasta, %8,5), PBK (64 hasta, %4,2), DILI (24 hasta, %1,6), Wilson hastalığı (14 hasta, %0,9), PSK (13 hasta, %0,8), GVHD (13 hasta, %0,8), OİH-PBK varyantı, hemakromatozis (11 hasta, %0,7), transplante karaciğer rejeksiyonu (10 hasta, %0,7), ALD (9 hasta, %0,6), kronik HBV-HDV enfeksiyonu (6 hasta, %0,4), HCC (6 hasta, %0,4), sarkoidoz (6 hasta, %0,4), konjenital hepatik fibrozis (6 hasta, %0,4), glikojen depo hastalığı (6 hasta, %0,4), kronik HBV-HCV enfeksiyonu (5 hasta, %0,3), iskemik hepatit (4 hasta, %0,3), kongestif hepatopati (4 hasta, %0,3), akut viral hepatit (3 hasta, %0,2), tüberküloz (2 hasta, %0,1), lenfoproliferatif hastalık (2 hasta, %0,1), Budd-Chiari Sendromu (2 hasta, %0,1) ve de veno-okluzif hastalık, hepatoportal skleroz, hemanjiyom, Niemann-Pick hastalığı (1'er hasta, %0,05) idi (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Karaciğer Biyopsisi Sonrası Hastaların Son Tanıları

Hastaların Karaciğer Biyopsisi Sonrası Aldığı Tanılar	n (%)
Kronik HBV Enfeksiyonu	591 (38,6)
Spesifik olmayan Bulgular	293 (19)
Kronik HCV Enfeksiyonu	176 (11,5)
Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatohepatit	130 (8,5)
Otoimmün Hepatit	118 (7,7)
Primer Biliyer Kolanjit	64 (4,2)
İlaç İlişkili Karaciğer Hasarı	24(1,6)
Wilson Hastalığı	14 (0,9)
Primer Sklerozan Kolanjit	13 (0,8)
Graft Versus Host Disease	13 (0,8)
OİH-PBK Varyantı	11 (0,7)
Hemakromatozis	11 (0,7)
Rejeksiyon	10(0,7)
Alkolle İlişkili Karaciğer Hastalığı	9(0,6)
Kronik HBV-HDV Enfeksiyonu	6 (0,4)
Hepatoselüler Kanser**	6 (0,4)
Sarkoidozis	6 (0,4)
Konjenital Hepatik Fibrozis	6 (0,4)
Glikojen Depo Hastalığı	6 (0,4)
Kronik HBV-HCV Enfeksiyonu	5 (0,3)
İskemik Hepatit	4 (0,3)
Konjestif hepatopati(Kardiyak siroz)	4 (0,3)
Akut Viral Hepatit (EBV ile uyumlu)	3 (0,2)
Tüberküloz	2 (0,1)
Lenfoproliferatif Hastalık	2 (0,1)
Budd-Chiari Sendromu	2 (0,1)
Diğer*	4 (0,3)
<b>Total</b>	<b>1533 (100)</b>

\* Veno-okluzif Hastalık (n:1), Hepatoportal Skleroz (n:1), Hemanjiyom (n:1), Niemann-Pick Hastalığı (n:1).

\*\*Kronik HBV takibi sırasında alınan biyopside saptanmıştır.

Çalışmamızda 121 (%10,5) hastada, patolojik bulgularda rejenerasyon nodülü olması ve/veya klinik olarak dekompanzasyon bulgularının bulunması nedeniyle

sirotik olarak değerlendirildi. Siroz hastalarının patoloji bulguları altta yatan neden olarak %24,4'ünde HBV enfeksiyonu, %14'ünde kronik HCV enfeksiyonu, %7,4'ü OİH ve %5,7'sinde MASH ile uyumlu iken hastaların %28,9'unda bulgular spesifik olmayan özellikte olup herhangi bir etioloji ile ilişkilendirilmemişti. Spesifik olmayan bulguları olan 34 siroz hastasında biyopsi yapıma endikasyonu kriptojenik siroz etiolojisinin araştırılmasıydı.

#### **4.6. Hastaların Klinik Ön Tanıları ve Karaciğer Biyopsisi Sonrası Son Tanıları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

PKB yapılmış bu 1533 hastanın %77'inde (1180 hasta) ön tanı ile biyopsi sonrası hastanın aldığı tanı uyumluydu. Herhangi bir klinik ön tanı konulamamış 170 hastanın yalnızca %6'sına (10 hasta) patoloji değerlendirmesi ile tanı koyulabilmişti. Hastaların %0,3'ünde (6 hasta) biyopsi ön tanı ile uyumlu olmakla birlikte yeni bir klinik tanı da eklenmişti; bu tanıları 5 hastada OİH-PBK varyantı ve 1 hastada DILI-OİH beraberliği idi. Karaciğer biyopsilerin %17'si (260 hasta), ön tanıyı desteklememekle birlikte “özgün tanısız bulguları içermiyor” olarak değerlendirilmişti.

Toplam 1659 karaciğer biyopsisininin 293 (17,7)'ünün histopatoloji değerlendirmesinde spesifik olmayan bulgular görüldü. Bu hastaların klinik ön tanıları değerlendirildiğinde hastaların %47,4'ünde (139 hasta) herhangi bir klinik ön tanı konulmadığı görülmüştür. Bunu sırasıyla %17 (50 hasta) OİH, %7,5 (22 hasta) Wilson hastalığı, %6,1 (18 hasta) MASLD ve %3,4'er (10'ar hasta) tüberküloz, infiltratif karaciğer hastalığı veya DILI izlemekte idi (Tablo 4.15).



**Tablo 4.15.** Spesifik Olmayan Patoloji Bulguları Olan Hastaların Klinik Ön Tanıları

<b>Klinik Ön Tanılar</b>	<b>n (%)</b>
Klinik Ön Tanı Yok	139 (47,4)
Otoimmün Hepatit	50 (17)
Wilson Hastalığı	22 (7,5)
Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatohepatit	18 (6,1)
Tüberküloz	10 (3,4)
İnfiltratif Karaciğer Hastalığı	10 (3,4)
Toksik Hepatit	10 (3,4)
Kronik HBV	8 (2,7)
Primer Sklerozan Kolanjit	6 (2,0)
Primer Biliyer Kolanjit	5 (1,7)
Gilbert Sendromu	2 (0,6)
Hemakromatozis	2 (0,6)
Kronik HCV	2 (0,6)
Graft Versus Host Disease	2 (0,6)
Sarkoidoz	2 (0,6)
Konjenital Hepatik Fibrozis	2 (0,6)
Hepatoportal Sklerozis	1 (0,3)
Hepatosplenik Kandidiyazis	1 (0,3)
Gebeliğin Akut Yağlı Karaciğeri	1 (0,3)
<b>Total</b>	<b>293 (100,0)</b>

Patoloji değerlendirmesinde spesifik olmayan bulgular hastaların %66,5 (195 hasta)'inde biyopsi endikasyonu karaciğer fonksiyon testlerinde anormal bulgular olmasıydı. Diğerlerindeki biyopsi endikasyonları ise sırasıyla %21,8 (64 hasta) fibrozis ve siroz açısından değerlendirme, %5,4 (16 hasta) hepatomegali etiyojisi araştırma, %3,4 (10 hasta) nedeni bilinmeyen ateş etiyojisi araştırmak, %1,7 (5 hasta) donör karaciğerinin değerlendirilmesi ve %0,3'er (1'er hasta) postmortem, karaciğer tedavi yanıtı veya rejeksiyon için değerlendirme şeklindeydi.

#### 4.7. Özel Endikasyonlar için Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hasta Grupları

##### 4.7.1. Hepatomegali Etiyolojisi Araştırılması

Hepatomegali etiyolojisi araştırılan 25 hastanın ortalama yaşı  $40 \pm 12$  yılı ve çoğunluğu (14 hasta, %56) erkekti. Hastaların büyük bir çoğunluğunda (%76) patolojik bulgular herhangi bir etioloji ile ilişkilendiremedi (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** Hepatomegali Etiyolojisi Araştırılan Hastaların Özellikleri ve Tanısal Dağılımı

<b>Hepatomegali Etiyolojisi Araştırılan Hastalar (n: 25)</b>	
<b>Yaş; Yıl, ortalama<math>\pm</math>SD</b>	40 $\pm$ 12
<b>Cinsiyet; Kadın:Erkek, sayı</b>	11:14
<b>Tanımlar</b>	
• Biyopsi Sonrası Spesifik olmayan Bulgular	19
• Primer Sklerozan Kolanjit	1
• Metabolik Disfonksiyon ilişkili Steatohepatit	1
• Kronik HBV Enfeksiyonu	2
• Venookluzif Hastalık	1
• Konjestif Hepatopati	1

##### 4.7.2. Nedeni Bilinmeyen Ateş Araştırılması

Nedeni bilinmeyen ateş etiyolojisi araştırılan 14 hastanın ortalama yaşı  $51 \pm 13$  yıl çoğunluğu (12 hasta, %86) kadındı. Karaciğer biyopsisinin patoloji değerlendirmesinde %71 (10 hasta)'inde spesifik bulgu saptanamamıştı. Bu hastaların en son değerlendirilmesinde ise 3 hastada lenfoproliferatif hastalık, 3 hastada Still hastalığı, 1 hastada küçük damar vaskülit, 1 hastada visseral leishmaniasis tanıları alırken 2 hastaya izlemlerinde de tanı konulamamıştı. Nedeni bilinmeyen ateş etiyolojisi araştırılan ve ön tanısı tüberküloz olan 5 hastadan yalnızca birinde tüberküloz ile uyumlu granülom saptanarak histopatolojik olarak tüberküloz tanısı doğrulanmıştı (Tablo 4.17).

**Tablo 4.17.** Nedeni Bilinmeyen Ateş Etiyolojisi Araştırılan Hastaların Özellikleri ve Tanısal Dağılımı

<b>Nedeni Bilinmeyen Ateş Etiyolojisi Araştırılan Hastalar (n:14)</b>	
<b>Yaş; Yıl, ortalama±SD</b>	51±13
<b>Cinsiyet; Kadın:Erkek</b>	12:2
<b>Patoloji Tanıları</b>	
• Biyopsi Sonrası Spesifik olmayan Bulgular	10
• Ebstein Barr Virüs Hepatiti	2
• Tüberküloz	1
• Lenfoproliferatif Hastalık	1
<b>Spesifik olmayan Bulguları Olan Hastaların Son Klinik Tanıları (n:10)</b>	
• Still Hastalığı	3
• Lenfoproliferatif Hastalık	3
• Vaskülit	1
• Visseral Leishmaniasis	1
• Tanı Konulamayan	2

#### 4.7.3. Kriptojenik Siroz Etiyolojisi Araştırılması

Kriptojenik siroz etiyolojisi araştırılan 45 hastanın ortalama yaşı 50±15 yıl ve %53 (24 hasta) ü erkekti. Hastaların %75 (34 hasta)'inde patoloji bulguları spesifik olmayıp belirgin bir etiyolojiye yönlendirmemişti. Diğerlerinden 4'er hastada MASH ve OİH ve de 1'er hastada ise Wilson hastalığı, Kronik HCV ve kongestif hepatopati ile ilişkili histopatolojik bulgular mevcuttu (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18.** Kriptojenik Siroz Etiyolojisi Araştırılan Hastaların Özellikleri ve Tanısal Dağılımı

<b>Kriptojenik Siroz Etiyolojisi Araştırılan Hastalar</b>	<b>n:45</b>
Yaş; Yıl, ortalama±SD	50±15
Cinsiyet; Kadın:Erkek, sayı	21:24
<b>Biyopside Spesifik olmayan Bulgular</b>	34
• Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatohepatit	4
• Otoimmün Hepatit	4
• Wilson Hastalığı	1
• Kronik HCV	1
• Konjestif Hepatopati	1

#### 4.7.4. Assit Etiyolojisinin Araştırılması

Assit olması karaciğer biyopsisi için göreceli bir kontraendikasyon olması nedeniyle sadece 6 hastada karaciğer hastalığının etiyolojisini araştırmasına yönelik biyopsi yapılmıştı. Bu hastaların yaş ortalaması 46 yıl ve 4'ü kadındı. Karaciğer biyopsi patolojislerinde 2 hastada spesifik olmayan bulgular ve 1'er hastada ise OİH, konjestif hepatopati ve konjenital hepatik fibrozis ile uyumlu bulgular mevcuttu (tablo 4.19).

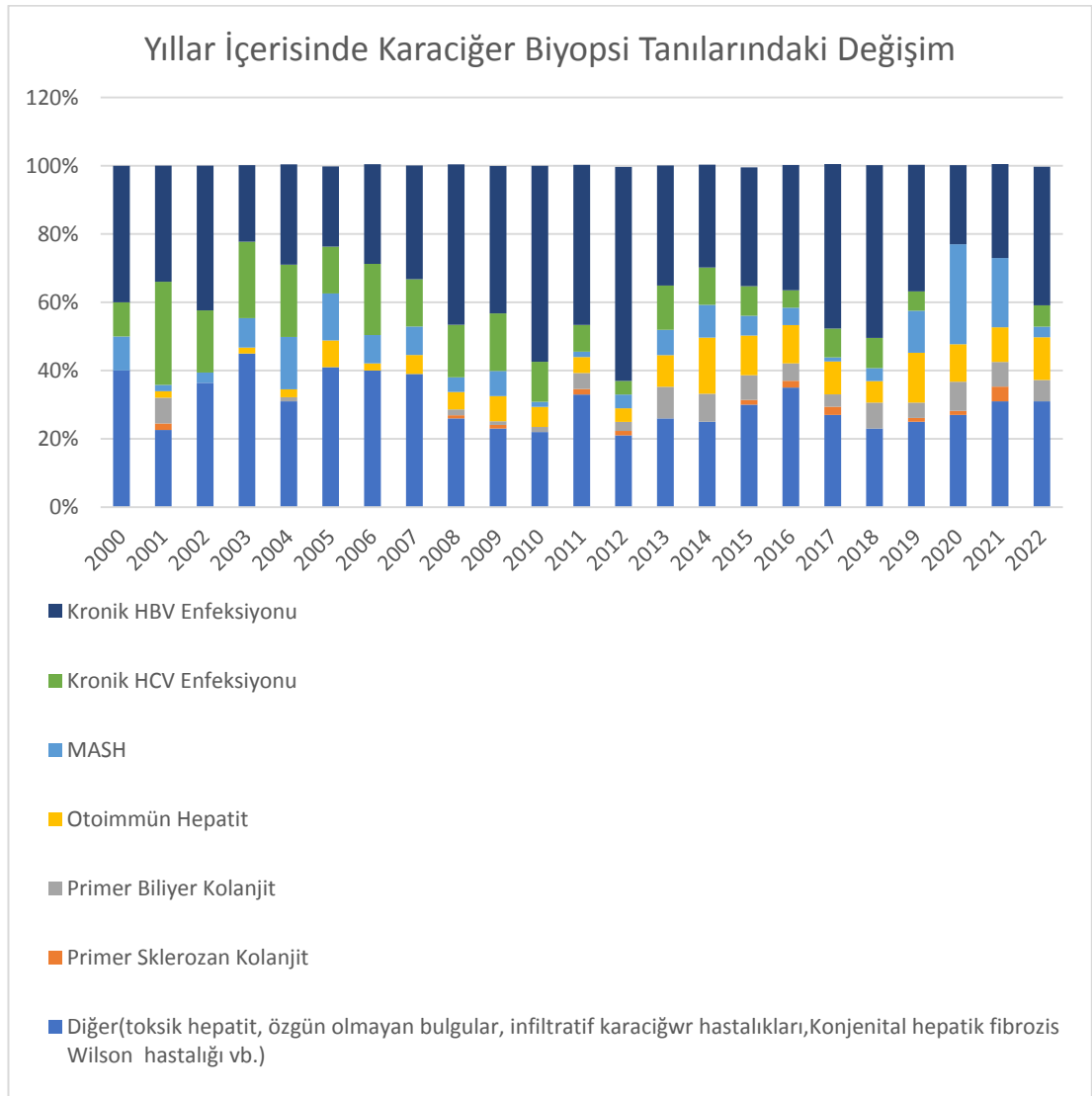
**Tablo 4.19.** Assit Etiyolojisi Araştırılan Hastaların Özellikleri ve Tanısal Dağılımı

<b>Asit Etiyolojisi Araştırılan Hastalar</b>	<b>N:6</b>
Yaş; Yıl, ortalama±SD	46±16
Kadın:Erkek (n)	4:2
Tanımlar (n)	
• Biyopside Spesifik Olmayan Bulgular	2
• Otoimmün Hepatit	1
• Konjestif Hepatopati	1
• Konjenital Hepatik Fibrozis	1

## 4.8. Karaciğer Biyopsi Tanı Dağılımının Zaman İçindeki Değişimleri

### 4.8.1. Karaciğer Biyopsi Tanılarının Yıllara Göre Değişimi

2000 ve 2022 yılları arasında, PKB patoloji tanı yüzdelerinde anlamlı değişiklikler saptandı (Şekil 4.5). Hastaların PKB sonrası klinik izlemlerinde aldıkları nihayi tanıları da incelenmiştir. Bu son klinik tanıların dekatlar arası trendlerinde kayma olup olmadığı istatistiksel olarak Pearson ki kare testi kullanılarak incelenmiştir ve örneklem sayısı az olan hasta gruplarında Yates düzeltilmeli Pearson ki kare testi kullanılmıştır.



**Şekil 4.5.** Hastaların karaciğer biyopsisi sonrası aldığı tanıların yıllar içindeki değişimi.

MASH (%6,4 vs. %10,3), OİH (%3,9 vs. %11) ve PBK (%1 vs. %6,9) tanıların yüzdeleri belirgin bir şekilde artarken kronik HCV enfeksiyonun (%17,2 vs. %6,1) ise belirgin bir şekilde azaldığı görüldü. Son iki dekatta PKB ile konulan en sık tanı kronik HBV enfeksiyonu (%38- %38,8) iken en nadir tanı ise Wilson hastalığı (%0,8 - %1) ve PSK (%0,7- %1) idi. Karaciğer biyopsi ile diğer çeşitli karaciğer hastalığı tanısı alan hastaların oranı %31,8 ila %23,8 arasında değiştiği belirlendi (Tablo 4.20).

**Tablo 4.20.** Karaciğer Biyopsisi Sonrası Klinik Tanı Trendlerinin Dekatlar Arası Değişimi

	<b>2000-2011</b> <b>n (%)</b>	<b>2012-2022</b> <b>n (%)</b>	<b>p</b>
Kronik HBV	279 (38,0)	312 (38,8)	0,75
Kronik HCV	<b>126 (17,2)</b>	<b>49 (6,1)</b>	<b>&lt;0,01*</b>
Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatohepatit	<b>47 (6,4)</b>	<b>83 (10,3)</b>	<b>&lt;0,01*</b>
Otoimmün Hepatit	<b>29 (3,9)</b>	<b>89 (11)</b>	<b>&lt;0,01*</b>
Primer Biliyer Kolanjit	<b>8 (1,0)</b>	<b>56 (6,9)</b>	<b>&lt;0,01**</b>
Primer Sklerozan Kolanjit	5 (0,7)	8 (1,0)	0,69
Wilson Hastalığı	6 (0,8)	8 (1,0)	0,92
OIH-PBK varyant	<b>2(0,2)</b>	<b>9 (1,1)</b>	<b>&lt;0,01***</b>
<b>Toplam</b>	730 (100)	803 (100)	>0,05

\*Pearson ki kare testi

\*\* Yates düzeltilmeli Pearson ki kare testi

\*\*\* Fisher'in kesin testi

Özgün patoloji tanıları alan hastaların, PKB sırasındaki yaş ortalamalarının dekatlar arasındaki değişimini incelemek için bağımsız gruplar t testi kullanılmıştır. Buna göre kronik HBV hastalarının karaciğer biyopsi sırasındaki yaş ortalaması, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ikinci dekatta (2012-2022 yılları arasında)  $39,7 \pm 13,6$ 'dan  $43,1 \pm 13,8$ 'e yükselmiştir ( $p < 0,001$ ). Benzer şekilde MASH hastalarının da yaş ortalamasının ise  $41,4 \pm 12,4$ 'ten  $46,16 \pm 13,3$ 'e yükseldiği görülmüştür ( $p:0,05$ ). istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükselmiştir ( $p < 0,001$ ). Diğer taraftan PSK tanısı alanların yaş ortalaması ise  $51,15 \pm 17,9$ 'dan  $32,29 \pm 11,3$ 'e gerilemiştir ( $p:0,039$ ) (Tablo 4.21).

**Tablo 4.21.** Özgün Patolojilere Göre Dekatlar Arası Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması

	2000-2011 ortalama±SD	2012-2022 ortalama±SD	p*
Kronik HBV	39,7±13,6	43,1±13,8	<0,001
Kronik HCV	48,4±13,5	47,0±13,0	0,534
Otoimmün Hepatit	44,3±13,5	45,9±15,6	0,615
Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatohepatit	41,4±12,4	46,2±13,3	0,050
Primer Biliyer Kolanjit	47,9±15,4	52,5±12,7	0,359
Wilson Hastalığı	30,6±13,9	26,2±7,1	0,451
Primer Sklerozan Kolanjit	51,2±17,9	32,3±11,3	0,039
<b>Toplam Hastalarda</b>	43±15	44±15	0,540

\*Bağımsız gruplar t testi

Özgün patoloji tanıları alan hastaların, dekatlar arasındaki cinsiyet dağılımında değişiklik olup olmadığını incelemek için ki kare testi kullanıldı. Patoloji ile kronik HBV tanısı alan kadınların oranında 2012-2022 yılları arasında önceki dekada göre istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür (%35,8 vs. %45,5, p:0,017) (Tablo 4.22). Örneklem azlığından dolayı PSK, Wilson hastalığı, PBK tanısı alan hastalar için Fisher'in kesin testi kullanılmış ve cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 4.22.** Özgün Patolojilere Göre Dekatlar Arası Cinsiyet Dağılımı

	2000-2011 n (%)		2012-2022 n (%)		p
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	
<b>Kronik HBV</b>	<b>100</b> (35,8)	<b>179</b> (64,2)	<b>142</b> (45,5)	<b>170</b> (54,5)	<b>0,017*</b>
Kronik HCV	68 (54,0)	58 (46,0)	27 (55,1)	22 (44,9)	1,000*
Otoimmün Hepatit	26 (89,7)	3 (10,3)	66 (74,2)	23 (25,8)	0,136*
Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatohepatit	22 (46,8)	25 (53,2)	46 (55,4)	37 (44,6)	0,446*
Primer Biliyer Kolanjit	7 (87,5)	1 (12,5)	49 (87,5)	7 (12,5)	1,000**
Wilson Hastalığı	1 (16,7)	5 (83,3)	5 (62,5)	3 (37,5)	0,138**
Primer Sklerozan Kolanjit	4 (80,0)	1 (20,0)	3 (37,5)	5 (62,5)	0,266**

\*Pearson ki kare testi

\*\*Fisher kesin testi

#### 4.8.2. COVID-19 Pandemisi Öncesi ve Sonrasında Tanıların Karşılaştırılması

COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası 3 yıllık dönemler karşılaştırılmıştır. Pandemi öncesi dönemde toplamda 251 PKB yapılmışken sonraki dönemde 182 PKB yapılmıştı, yani biyopsilerde sayıca %27 azalma olmuştur. Her iki dönemde PKB yapılan hastalar yaş ( $44\pm 16$  vs.  $45\pm 15$ ), cinsiyeti (%56,1 vs. %51,6 kadın), sigara (%13,5 vs. %10,9) ve alkol (%2 vs. %3,2) kullanımını yönünden benzerdi. Eşlik eden hastalıklar yönünden değerlendirildiğinde ise pandemi sonrası dönemde DM (%12,3 vs. %23,0,  $p:0,024$ ) ve hiperlipidemi (%6,8 vs. %20,3,  $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (Tablo 4.23).

**Tablo 4.23.** Pandemi Öncesi ve Sonrasında Karaciğer Biyopsisi Yapılan Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hasta Özellikleri	Pandemi Öncesi n:251	Pandemi Sonrası n:182	p*
Yaş; Yıl, ortalama $\pm$ SD	44 $\pm$ 16	45 $\pm$ 15	0,8
<b>Cinsiyet; n (%)</b>			
• Kadın	141 (56,1)	94 (51,6)	0,380
• Erkek	110 (43,9)	88 (48,4)	0,380
<b>Sigara Kullanımı; n (%)</b>	34 (13,5)	20 (10,9)	0,23
<b>Alkol kullanımı; n (%)</b>	5 (2,0)	6 (3,2)	0,3
<b>Eşlik Eden Hastalıklar; n (%)</b>			
• <b>Diabetes mellitus</b>	<b>31 (12,3)</b>	<b>42 (23,0)</b>	<b>0,024</b>
• Hipertansiyon	29 (11,5)	29 (15,9)	0,900
• <b>Hiperlipidemi</b>	<b>17 (6,8)</b>	<b>37 (20,3)</b>	<b>&lt;0,001</b>
• Romotolojik Hastalıklar	22 (8,7)	22 (12)	1,000
• Kronik Böbrek Hastalığı	9 (3,5)	3 (1,6)	1,000
• Koroner Arter Hastalığı	8(3,1)	5(2,7)	1,000

\*Pearson ki kare testi kullanılmıştır.



PKB endikasyonları pandemi ile değişmişti. Pandemi öncesi dönemde tüm endikasyonlar içinde %54 oranda fibrozis ve siroz açısından değerlendirmek için biyopsi yapılırken pandemide bu oran %28'e gerilemiş ve en sık karaciğer biyopsi endikasyonu %69 oranında karaciğer fonksiyon testlerinde anormal bulgular olması olmuştur (Tablo 4.24).

**Tablo 4.24.** Pandemi Öncesi ve Sonrası Dönemde Karaciğer Biyopsisi Endikasyonlarının Karşılaştırılması

<b>Biyopsi Yapılma Nedenleri</b>	<b>Pandemi Öncesi (N:251) n (%)</b>	<b>Pandemi Sonrası (N:182) n (%)</b>	<b>p*</b>
Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk	<b>106 (42,2)</b>	<b>126 (69,2)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Fibrozis ve siroz açısından değerlendirme	<b>136(54,1)</b>	<b>51 (28,0)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Tedaviye yanıtı değerlendirme ve hastalık takibi	1 (0,4)	2 (1,0)	0,67
Nedeni bilinmeyen ateş etiyolojisi belirlemek	4 (1,5)	1 (0,6)	0,45
Diğer **	4 (1,5)	2 (1,0)	0,35
<b>Toplam Hastalarda</b>	<b>251 (100)</b>	<b>182 (100)</b>	

\*Pearson ki kare testi

\*\* Postmortem (n:1), Rejeksiyon (n:1), donör değerlendirme (n:1), hepatomegali etiyolojisi (n:1)

PKB sonrası hastaların aldığı tanılar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde MASH tanı sıklığının (%6,0 vs. %25,8) yükseldiği görülmüştür. Diğer yandan Kronik HCV enfeksiyonu tanısı sıklığının %7,1'den %0,5'e ve kronik HBV enfeksiyonunun %46,2'den %26,9'a gerilediği görülmüştür (Tablo 4.25).

**Tablo 4.25.** COVID-19 Pandemisi Öncesi ve Sonrası Hastalara Konulan Tanıların Karşılaştırılması

Tanımlar	Pandemi Öncesi n (%)	Pandemi Sonrası n (%)	p*
Kronik Hep B	116 (46,2)	49 (26,9)	<0,001
Kronik Hep C	18 (7,1)	1 (0,5)	<0,001
Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatohepatit	15 (6,0)	47 (25,8)	<0,001
Otoimmün Hepatit	27 (10,7)	21 (11,5)	>0,05
Spesifik olmayan	29 (11,5)	25 (13,7)	>0,05
Primer Biliyer Kolanjit	14 (5,5)	14 (7,6)	>0,05
Primer Sklerozan Kolanjit	2 (0,7)	3 (1,6)	>0,05
Toksik Hepatit	4 (1,5)	6 (3,2)	>0,05
OİH-PBK Overlap	5 (2,0)	3 (3,6)	>0,05
Diğer	21 (8,3)**	13 (7,1)***	>0,05
<b>Total</b>	251 (100,0)	182 (100,0)	>0,05

\*Pearson ki kare testi

\*\* Wilson hastalığı(n:5) GVHD (n:3), Sarkoidoz(n:2), hemakromatozis (n:2), ALD(n:1), HBV-HDV(n:1), toksik hepatit(n:4), HBV-HCV (n:1), konjestif hepatit (n:1), rejeksiyon (n:1)

\*\*\* Toksik hepatit(n:7) GVHD (n:3), ALD(n:1), Sarkoidoz(n:1), rejeksiyon (n:1)

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 2000-2022 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde benign karaciğer hastalıkları nedeniyle izlenmiş olan 1533 hastaya ait 1659 PKB, retrospektif olarak klinik ön tanımlar ile patolojik son tanımlar arasındaki ilişki açısından incelenmiştir. Böylece dekatlar boyunca ülkemizdeki kronik karaciğer hastalığının etiyolojileri ve biyopsi endikasyonları yönünden değişim eğilimlerinin saptanması hedeflenmiştir. Çalışma tek merkezli olmakla birlikte zamansal ve hasta sayısı açısından, Türkiye'de yapılmış karaciğer biyopsisi endikasyon ve patoloji sonuçlarının değerlendirilen en geniş çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Bizim çalışmamızdaki hastaların da yaş ve cinsiyet dağılımları literatür ile uyumluydu. Makar ve arkadaşları tarafından ABD'de yapılan karaciğer biyopsi tekniği ve histopatolojik bulgularının trend değişikliklerine yönelik yapılan retrospektif bir çalışmada, hastaların ortalama yaşı 51 ve çoğunluğu (%56) kadındı (149). Türkiye yapılmış 7 yıllık karaciğer biyopsi endikasyon ve tanısal değişimini inceleyen başka bir çalışmada ise hastaların ortanca yaş 50 ve çoğunluğu (%55.9) kadındı (150). Çalışmamızdaki hastaların PKB sırasında yaş ortalaması  $43 \pm 15$  yıldır ve %52 si kadındı. Diğer taraftan patoloji ile kronik HBV tanısı alan hastalar çoğunlukla erkekti (%59). Türkiye'de yapılmış başka bir çalışmada da erkeklerde HBV taşıma riskinin kadınlara oranla 1,89 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (151). Çalışmamızda cinsiyet dağılımının dekatlar arası karşılaştırılması yapıldığında, sadece kronik HBV enfeksiyonu tanısı alan kadınların oranının %35,8'den %45,5'e yükselmiştir ( $p:0,017$ ), diğer tanımlar için cinsiyet dağılımında bir değişiklik saptanmamıştır.

Bu çalışmadaki hastaların PKB öncesi bakılan testlerde hepatit A seropozitifliği %49,2 idi. Rukiye U. Sac ve arkadaşlarının 2009 yılında Ankara'daki aşısız çocuklarda yaptıkları bir çalışmada, hepatit A seropozitifliğini %47,2 olarak bulunmuştur. (152). Türkiye'de hepatit A rutin aşılama programının 2012'de başlatıldığı düşünülürse, bu oranın tama yakın kısmının aktif bağışıklığını (geçirilmiş HAV enfeksiyonunu) yansıttığı çıkarımı yapılabilir. Bizim çalışmamızdaki hepatit A bağışıklık oranının Rukiye U. Sac ve arkadaşlarınıninkine benzer olması, erişkin

popülasyonda aktif bağışıklık oranının düşük olduğu ve bu nedenle erişkin popülasyonun hepatit A bağışıklığı yönünden taranarak ve bağışık olmayanların aşılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda karaciğer hastalarında bile %22 oranında HAV serolojisine bakılmamış olması erişkinlerde HAV bağışıklığının taranması konusunda farkındalığın düşük olduğu sonucuna ulaştırmıştır.

Hastaların ortalama ve ortanca takip süreleri sırasıyla  $1516 \pm 1735$  gün ve 918 (1-8095) gün idi. Çalışmamızdaki 121 siroz hastasında en sık (%15,7) dekompanzasyon bulgusu assittir ve bunu %11,7 ile özefageal varis kanaması izliyordu. Literatürde de rapor edilen siroz hastalarındaki en sık dekompanzasyon bulgusu assittir (153). Bu çalışmadaki siroz hastaların ortanca takip süresi 996 (1-3053) gün olup %7,4'ünün takibinde HCC geliştiği görülmüştür. ABD'de yapılmış 1723 siroz hastasının, etiyojiden bağımsız olarak, 2,2 yıl median takip süresinde HCC gelişme insidansının %2,4 olduğu bildirilmiştir (153). Bu çalışmada HCC oranının daha yüksek olması ortanca takip süresinin daha uzun olması, kronik HBV enfeksiyon prevalansının ülkemizde daha fazla olması ve HBV'nin onkogenik bir virus olup siroz varlığından bağımsız olarak da HCC gelişimi için bir risk faktörü olması ile ilişkilendirilebilir.

İdeal şartlarda örneğin içeriğinde 10-12 portal alan bulunması güvenilir bir patolojik değerlendirme için yeterli kabul edilir (66). Hastanemizin patoloji bölüm pratiğinde ise PKB'nin invavif işlem olması nedeniyle 3 tam temsili portal alan içeren karaciğer biyopsi örnekleri, invavif işlem olması nedeniyle yorumlanmaktadır. Bu çalışmada yetersiz örneklerdeki ortanca portal alan sayısı 1 (0-4)'di. Çalışmada patolojik değerlendirmesi yapılan 1659 PKB'nden sadece 28'i yetersiz olarak kabul edilmişti. Diğer yandan yeterli kabul edilerek patolojik değerlendirme yapılmış olan karaciğer biyopsilerinin raporunda portal alan sayısı belirtilmemiştir.

Tüm yıllar bir bütün olarak değerlendirildiğinde en sık karaciğer biyopsisi yapılma endikasyonu karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik (%53,3) olmasıydı. Bunu fibrozis ve siroz açısından değerlendirme (%40,9), tedaviye yanıtı değerlendirmek (%2,7) ve izole hepatomegali etiyojisi araştırmak (%1,6) izliyordu. COVID-19 pandemi öncesi dönemde karaciğer biyopsi endikasyonu çoğunlukla fibrozis ve siroz açısından değerlendirmek (%54,1) içindi, pandemi sonrası dönemde

ise en sık karaciğer biyopsi endikasyonu karaciğer fonksiyon testlerinde anormal bulgular (%69,2) olmasıydı. Bu değişim muhtemelen COVID-19 pandemi döneminde sağlık hizmetlerinde öncelik belirleme politikalarında değişiklikten kaynaklanmaktadır. Bir diğer neden de görüntüleme metodlarının gelişip yaygınlaşması ve NIT'lerin yaygın olarak uygulamaya girmesi olabilir. Batın USG, doppler USG ve karaciğer MR gibi görüntüleme tetkikleri sayesinde asemptomatik, kompanze siroz hastaları tanı alabilmektedir. Radyoloji ve skorlama temelli NIT ise karaciğerde fibrozis miktarının değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. Nitekim hastanemizde MR elastografi 2017 ve Fibroscan cihazı ise 2022 yılından beri karaciğer hastalarında “fibrozis evrelemesi” amacıyla kullanılmaktadır.

PKB yapılmış 1533 hastanın %6,7 (102 hasta)'sine tekrarlayıcı biyopsi yapıldı. Karaciğer biyopsisi 82 (%80) hastada Tekrarlanma endikasyonları %61 oranla (63 hasta) hastalık aktivitesini ve tedavi yanıtı değerlendirme, %16 (16 hasta) karaciğer enzimlerinin tekrar yükselmesi, %11 (11 hasta) ilk karaciğer biyopsi bulguların özgün olması veya biyopsi örneğinin yetersizliği, %7 (7 hasta) takipte farklı bir karaciğer patolojisinden şüphelenilmesi, %5 (5 hasta) takipte karaciğerde lezyon görüntülenmesi idi. İngiltere'de yapılmış, 2002-2013 yılları arasında karaciğer biyopsisi tekrarı yapılan 17 OİH tanılı hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada biyopsi tekrarı için klinik endikasyonlar, %34 hastalık değerlendirme/evreleme %24 klinik progresyon, %24 tanısız belirsizlik, %12 ilacın kesilmesi/remisyon ve %6 yetersiz numune olarak bildirilmiştir (154). Başka bir çalışmada ise 20 OİH tanılı hastaya biyopsi tekrarı yapılmıştı; %40 hasta için biyopsi tekrarı için klinik endikasyon karaciğer enzimlerinde tekrar yükselme, %40 hastada ise tedavi yanıtı değerlendirme ve tedavi modifikasyonu içindi(155). Her iki çalışmada da görece az sayıda ve sadece otoimmün hepatit tanılı hastalardan oluşan bir örneklem içermektedir. Bununla birlikte bizim çalışmamızda, bunlarla uyumlu olarak en sık mükerrer karaciğer biyopsi endikasyonu, tedavi yanıtının değerlendirilmesi olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda 121 (%10,5) hastada, patolojik bulgulara rejenerasyon nodülü olması ve/veya klinik olarak dekompanzasyon bulgularının bulunması nedeniyle sirotik olarak değerlendirildi. Siroz hastalarının patoloji bulguları altta yatan neden

olararak %24,4'ünde HBV enfeksiyonu, %14'ünde kronik HCV enfeksiyonu, %7,4'ü OİH ve %5,7'sinde MASH ile uyumlu iken hastaların %28,9'unda bulgular spesifik olmayan özellikte olup herhangi bir etiyoloji ile ilişkilendirilmemişti. Spesifik olmayan bulguları olan 34 siroz hastasında biyopsi yapılma endikasyonu kriptojenik siroz etiyolojisinin araştırılmasıydı. İdilman ve arkadaşlarının 2021'de yayınladıkları Türkiye'de yapılan bir çalışmada, en az 6 ay takip edilmiş 898 siroz hastasında etiyolojik trendler incelendiğinde kronik HBV enfeksiyonu %34 ile en sık sebebi. Bunu kronik HCV enfeksiyonu (%18) ve MASLD (%8) izlemekteydi (16).

Çalışmada OİH tanısı ile uyumlu patolojik bulguları olan hastaların ortanca FIB-4 skoru 1,73 (0,23-24,88) olup diğer özgün patolojilerle (MASLD, kronik HBV, kronik HCV, PBK, Wilson hastalığı) kıyaslandığında daha yüksekti ( $p<0,001$ ). Diğer taraftan OİH hastalarının Ishak fibrozis skoru diğer özgün patolojilerden anlamlı olarak yüksek değildi. Bu sonuçlardan FIB-4 skorunun OİH hastalığında karaciğer dokusundaki fibrozisi gösterme konusunda başarılı olmayabileceği ve bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılabilir. Nitekim Wang ve arkadaşlarının 119 OİH hastasında NIT ile karaciğer biyopsi bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada da FIB-4 skoru ile patolojideki fibrozis bulgularının uyumlu olmadığı gösterilmiştir (156). NIT'in klinikte kullanım kolaylığı olması ve karaciğer fibrozisi/portal hipertansiyonun seyri konusunda invazif karaciğer biyopsisine ihtiyaç olmadan hastaların izlenmesine imkân veriyor olması nedeniyle klinik kullanımları giderek yaygınlaşmakta ve karaciğer biyopsi endikasyonlarını daraltmaktadır. Diğer yandan karaciğer fibrozis evrelemesinde, NIT ile karaciğer biyopsi arasındaki bu uyumsuzluklar, NIT'in karaciğer fibrozis evrelemesindeki yerini belirlemek için daha ileri araştırmaların gerektiğini işaret etmektedir.

Hastalardaki en sık patoloji tanısı kronik HBV enfeksiyonu (%38,6) olup bunu izleyen tanılar sırasıyla %11,5 hasta ile kronik HCV enfeksiyonu, %8,5 MASH, %7,7 OİH, %4,2 PBK idi. Karaciğer biyopsilerinin patolojik değerlendirmesi özgün olmayan bulgular %19,0 hastada saptandı. Bu yüksek oranın bir nedeni biyopsilerdeki portal alan sayısında görece azlığa bağlı olabilir. Ancak bu konuda doğru bir değerlendirme için karaciğer biyopsilerinin patoloji raporlarında portal alan sayısı rutin olarak belirtilmemiş olduğunu vurgulamak isteriz. Türkiye'de Abaylı ve

arkadaşlarının 2022 yılında yaptıkları 554 karaciğer biyopsisinden oluşan retrospektif bir analizde en sık karaciğer biyopsisi endikasyonu kronik hepatit B enfeksiyonunda fibrozis evrelemesiydi. Bunu karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik izliyordu. En sık elde edilen patoloji tanıları sırasıyla %65 kronik HBV enfeksiyonu, %16 MASLD, %3 kronik HCV enfeksiyonu ve %3 OİH idi. Bizim çalışmamızda da biyopsi endikasyonları ve patoloji tanılarının sıklık sıralaması benzer şekildeydi. Diğer taraftan Abaylı ve arkadaşlarının çalışmasında karaciğer patoloji tanılarının zaman içindeki değişim eğilimleri incelenmemiş ve de spesifik olmayan bulguları olan hastalar değerlendirmeye alınmamıştır (157).

Karaciğer biyopsilerinin patoloji tanılarının yıllar içindeki yüzde dağılımına bakıldığında MASLD, OİH ve PBK tanı yüzdelerinin istatistiksel anlamlı şekilde artarken kronik HCV enfeksiyonu tanısının ise azaldığı görüldü. Çalışmanın zaman aralığı iki eşit zaman diliminde (2000-2011 ve 2012-2022) incelendiğinde kronik HBV enfeksiyonunun yıllar içinde en sık patoloji tanısı olmaya devam ettiği görüldü (%38,0 vs. %38,8, p:0,749). Diğer yandan patoloji ile tanı konulan hasta oranlarının oranları MASH için %6,4'ten %10,3'e (p:0,006), OİH için %3,9'dan %11'e (p<0,001), PBK için %1'den %6,9'a (<0,001), OİH-PBK varyant için %0,2'den %1,1'e (p<0,001) yükselirken kronik HCV enfeksiyon için %17,2'den %6,1'e gerilediği saptandı (p<0,001).

Karaciğer patolojilerinde HBV enfeksiyon yüzdesinin azalmadan sabit devam ediyor olması, ülkemizde HBV aşısının 1989'dan beri uygulanıyor ve 2000 yılından beri anti-viral tedavinin sosyal güvenlik kurumu tarafından ödeniyor olmasına rağmen HBV enfeksiyonunun önemli bir sağlık sorunu olmaya devam ettiğini göstermektedir. Diğer yandan ise patolojik ile kronik HBV enfeksiyonu tanısı alan hastaların biyopsi sırasındaki yaş ortalaması dekatlar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde  $39,7 \pm 13,6$ 'den  $43,1 \pm 13,8$ 'e yükseldiği görülmüştür (p<0,001). Bu durumun temel sebebi olarak 1998 yılında hepatit B aşısının genişletilmiş aşılama programına dahil edilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür (158).

HBV'nin aksine karaciğer patoloji tanılarda HCV enfeksiyon oranlarındaki gerileme, 2011 yılı itibari ile HCV'ye yönelik direkt etkili antiviral ajanların kullanılmaya başlanması ile ilişkilendirilebilir (159). Patoloji bulgularında OİH ile

uyumlu bulguların son dekatta önceki dekata göre anlamlı yükselme görülmesi ise son on yılda ANA dışında ASMA ve anti-LKM gibi serolojik testlerin daha sık kullanılmaya başlanması ve mevcut tanı kılavuzlarının OİH tanısının kesin koyulabilmesi için karaciğer biyopsisinin öneminin vurgulanması olabilir (160-162). Diğer yandan patoloji tanılarındaki %8,5 MASH oranı gerçek MASH hasta yükünü yansıtmamaktadır. Çünkü radyolojik görüntüleme tetkiklerindeki gelişmeler ve klinikte NIT'in kullanımının yaygınlığının artması ile MASH hastalarında karaciğer biyopsi endikasyonları azalmıştır. Meksika'da Alex Gonzales-Chagallo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli kohort çalışmasında 2000-2019 yılları arasında siroz tanısı almış 4584 hasta etiyolojik trend değişikliği açısından incelenmiştir. Kronik HCV enfeksiyonunun birinci sıradan dördüncü sıraya gerilediği, MASLD tanısının ise birinci sıraya yükseldiği ve alkol ilişkili karaciğer hastalığının ise ikinci sırada yerini koruduğu bildirilmiştir (15). Bu çalışmamızdan temel farkı, hasta grubunun sadece siroz hastalarından oluşurken bizim çalışmamızda siroz olup olmadığına bakılmaksızın PKB yapılmış tüm hastaların araştırmamıza dahil etmiş olmamızdır.

Pandemi öncesi ve sonrası üçer yıl (2016-2018 vs. 2019-2021), hastaların aldığı patoloji tanı yüzdesinin yönünden karşılaştırıldığında MASH'ın istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde %6'dan %25,8'e ( $p<0,001$ ) yükselirken kronik HCV enfeksiyonunun %7,1'den %0,5'e ( $p<0,001$ ) ve kronik HBV enfeksiyonunun %46,2'den %26,9'a ( $p<0,001$ ) gerilediği görülmüştür. Ayrıca pandemi öncesi ve sonrası dönemlerdeki hasta özellikleri kıyaslandığında diyabet sıklığında ve hiperlipidemi sıklığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artış mevcuttu. Literatüre bakıldığında karaciğer biyopsisi sonrası elde edilen patolojik tanıların COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrasına ait karşılaştırmaya dair bir çalışma görülmemekle birlikte İspanya'da yapılmış prospektif bir çalışmada daha önceden herhangi bir hastalığı olmayan 6236 katılımcının Mart 2019 ve Mart 2021 tarihleri arasındaki takiplerinde MASLD ile uyumlu bulguların geliştiği ve insülin direnci, total kolesterol ve LDL düzeyi, vücut kitle indeksinde artış olduğu gözlenmiştir (163). Bizim çalışmamızdan farklı yönü MASH için tanısal yöntem olarak karaciğer biyopsisinin kullanılmamış olması ve bunun yerine yağlı karaciğer indeksi (FLI) ve hepatik steatozis indeksi (HSI) gibi girişimsel olmayan yöntemler tercih edilmesiydi. Çalışmalarda bu MASLD oranındaki



artışın sebebi, pandemi sürecindeki kapanışta insanların fiziksel olarak inaktif bir yaşam sürmesi ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda pandemi sonrası dönemde OİH (%10,7 vs. %11,5,  $p>0,05$ ) ve PBK (%5,5 vs. %7,6,  $p>0,05$ ) patoloji tanılarında anlamlı artış görülmemiştir. Literatüre bakıldığında COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili ve COVID-19 aşılmasıyla ilişkili otoimmün karaciğer hastalıkları vaka serilerinin olduğu görülmüştür (164-167). Bununla birlikte çalışmamızdaki hastaların COVID-19 enfeksiyon ve aşılama öykülerine dair yeterli bilgi yoktu. Bu nedenle doğrudan bir ilişki şu aşamada kurulamayacağı için ileri araştırmalar gerekmektedir. İlave olarak, COVID-19 pandemi sürecinde karaciğer biyopsi endikasyonları yukarıda bahsedildiği gibi öncelik olarak karaciğer fonksiyon testlerinde anormal olan hastalar için yapılmıştır. Dolayısıyla OİH ve PBK patoloji tanı yüzdelerinde bu göreceli artış PKB endikasyonlarındaki değişimle ilişkilendirilebilir.

Pek çok patolog gibi hastanemizdeki patoloji pratiğinde de bias olmasının önüne geçmek adına karaciğer biyopsisini ilk önce klinik öykü olmadan değerlendirilir. Biyopsi değerlendirildikten ve ayırıcı tanıları listelendikten sonra mikroskopik bulgular klinik öyküyle ilişkilendirilir (91). Bu çalışmada PKB yapılmış bu 1533 hastanın %77'sinde hastaya koyulan ön tanı ile biyopsi sonrası hastanın aldığı tanının uyumlu olduğu gösterilmiştir. Herhangi bir klinik ön tanı konulamamış 170 hastanın yalnızca %6'sına (10 hasta) patoloji değerlendirmesi ile tanı koyulabilmiştir. Hastaların %0,3'ünde (6 hasta) ise biyopsi klinik ön tanıya yeni bir tanı daha eklenmiştir. Klinik ve patoloji tanıları arasında bu derece farklılık olması, bize hastanın klinik bilgisinin patolog ile paylaşılmasının ve klinisyenin ayırıcı tanıdaki yönlendirici rolünün büyüklüğünü göstermektedir. Bu çalışmanın sonuçları net biçimde ortaya koymuştur ki; klinik ön tanının olması, PKB ile patoloji temelli son tanıya ulaşma başarısını artırmaktadır.

Klinik ön tanının patoloji tanısına yön vermesindeki önemini vurgulayan bir diğer bulgu da izole hepatomegali etiyojisi araştırılan 25 hastanın yalnızca %24'üne PKB ile tanı koyulabilmiş olmasıdır. Benzer şekilde pediatrik yaş grubunda Türkiye'den yapılan bir başka çalışmada izole hepatomegali endikasyonu ile karaciğer biyopsisi yapılan 6 hastanın sadece ikisine (%33) steatophepatit ve glikojen depo hastalığı tanıları koyulabilmiş (168). Sonuç olarak hepatomegali etiyojisi

aydınlatılmasında karaciğer biyopsisinin sensitivitesinin düşük olduğunu ve dolayısıyla klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle ön tanıya gidilemeyen hastalarda karaciğer biyopsisinin riskleri ve spesifik bir tanı elde etmedeki yararları göz önünde bulundurularak, hasta özelinde biyopsi kararı verilmesinin uygun olacaktır.

Hepatomegali araştırılan hastalara benzer şekilde nedeni bilinmeyen ateş etiyolojisi araştırmak için karaciğer biyopsisi yapılan 14 hastanın yalnızca %29'unda (4 hasta) karaciğer patolojisi diagnostikti (2 hasta EBV hepatiti, 1'er hasta tüberküloz ve lenfoproliferatif hastalık). Diğer 10 hastada PKB'nin patolojik değerlendirmesinde spesifik olmayan bulgular mevcuttu ve klinik takiplerinde lenfoproliferatif hastalık (3 hasta), Still hastalığı (3 hasta), küçük damar vaskülit (1 hasta) ve visseral leishmaniasis (1 hasta) tanıları aldıkları görülmüştür. Michigan Üniversitesi'nde Holtz ve arkadaşlarının yapmış olduğu nedeni bilinmeyen ateş araştırılması için karaciğer biyopsisi yapılan 24 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada sadece %16,7'sinde (4 hasta) patoloji diagnostiki (3 hastada histoplazmosis ve 1 hastada tüberküloz) (169). Nedeni bilinmeyen ateş için PKB yapılan 107 HIV hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada, karaciğer biyopsilerinin %50,5'u tanısal olup temel patoloji, *M. avium* ve *M. tuberculosis* enfeksiyonuydu (170). Bizim çalışmamız ve bu diğer iki çalışmada çıkarılacak sonuç; karaciğer tüberkülozunun nedeni bilinmeyen ateş ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken patolojilerden biri olduğudur. Ayırıcı tanı yapılırken bölgenin endemisitesi ve kişinin immün yetmezlik durumu dikkate alınarak ve yarar zarar dengesi gözetilerek, hasta merkezli olarak karaciğer biyopsisi kararı verilmelidir.

Kriptojenik siroz etiyolojisi araştırılan 45 hastanın sadece %24 (11 hasta) karaciğer biyopsisi tanısaldı. Tanısal olmayan biyopsiler spesifik olmayan patolojik bulgular içermekle birlikteydi. İleri evre siroz hastalarının karaciğer dokusunun, ileri fibrozis ve düşük inflamatuvar aktivite nedeniyle özgül hastalığa ait histopatolojik bulguların kaybolması nedeniyle yeterli tanısal kriter sağlayamayabileceği bilinmektedir (125). Caldwell ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada sirotik olan ve olmayan MASH hastalarının histopatolojik bulguları karşılaştırılmış olup MASH tanısında kullanılan hücrelerde balonlaşma, megamitokondri, Mallory-Denk

ve apoptotik cisimciklerin geç evre siroz hastalarında görülemeyebileceğini göstermişlerdir (171). Bu da bize kriptojenik siroz etiyojenesini aydınlatmak sebebiyle biyopsi yapılmış ve patolojik değerlendirmede spesifik olmayan bulgular saptanmış hastaların bir kısmında MASLD'ın etiyojiden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın güçlü yanları 2 dekadı aşan bir zamana ait, 1533 hasta ve 1659 PKB'ni içeren geniş bir araştırma evreninde yapılmış olmasıdır. Bu sayede KKH etiyojilerindeki ve karaciğer biyopsi endikasyonlarındaki değişim eğilimlerini görme imkânı sunmasıdır. Bu sayede hastaların ön tanıları, patoloji tanıları ve klinik izlemde aldıkları son tanıları arasındaki ilişkinin incelenmesi ile hastaların klinik seyirlerinin değerlendirilmesi mümkün olmuştur. Bu çalışma ile merkezimizde izlenen karaciğer hastaları ve yapılan PKB için önemli bir veri tabanı oluşturulmuştur.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına bakılacak olursa retrospektif bir çalışma olması ve 20 yılı aşan bir zamanı kapsamaması hasta verilerine ulaşımı zorlaştırmıştır. Hastane sistemindeki değişiklikler kaybolan epikrizler ve yetersiz hasta kayıtlarını beraberinde getirmiştir bu da homojen veri tabanı oluşumunu zorlaştırmıştır. Yine laboratuvar tetkiklerindeki zaman zaman birimlerdeki ve referans aralığındaki değişiklikler özellikle zamansal kıyaslamalar yapılan analizleri zorlaştırmıştır. Hastaların takip süresindeki değişkenlik klinik olarak hastalık progresyonlarının değerlendirmesini zorlaştırmıştır. Ayrıca patoloji raporlarının standart parametreler içermiyor olması biyopsilerin yeterliliğinin değerlendirilmesini ve klinik tanı ile ilişkilendirilmesini zorlaştırmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Karaciğer patolojilerinin değerlendirilmesinde gün geçtikçe daha da yaygın olarak kullanılan invazif olmayan testlere rağmen karaciğer biyopsisi karaciğer hastalıklarının teşhisinin konulmasında önemli bir role sahip olmaya devam etmektedir. Nitekim yıllar içinde yapılan biyopsi sayısı -pandemi dönemi hariç – azalmamıştır.
2. Son 2 dekatta karaciğer biyopsi endikasyonlarının karaciğer hasarının şiddetinin ve siroz varlığının değerlendirilmesinden, karaciğer hastalığının etiolojisinin araştırılmasına doğru evrildiği saptanmıştır.
3. Toplamda 1533 hastaya ait 1669 karaciğer biyopsisi değerlendirildi. Karaciğer biyopsisi hastaların %6,7'sinde tekrar edilmişti. PKB için en sık endikasyonlar “karaciğer fonksiyon testlerinde anormal bulgular olması” ve fibrosis ve siroz açısından değerlendirme” idi.
4. FIB-4 skorunun OİH hastalığında karaciğer dokusundaki fibrozisi gösterme konusunda başarısız olduğu görüldü.
5. Hastaların %10,5'i, patolojik bulgularında rejenerasyon nodülü olması ve/veya klinik olarak dekompanzasyon bulgularının olması nedeniyle siroz olarak değerlendirildi. Sirotik hastaların %55'i erkekti, yaş ortalaması 49±14 yıl ve ortanca MELD skorları 6 (6-8,75) idi. En sık dekompanzasyon bulguları %15,7 asit ve %11,7 ile özefagal varis kanaması idi. Siroz hastalarının ortanca takip süresi 996 (1-3053) boyunca %7,4'ünün takibinde HCC geliştiği görülmüştür.
6. Klinik ön tanı ile patoloji ile konulan son tanı arasındaki uyum %77 gibi yüksek bir orandaydı. Diğer yandan, klinik olarak ön tanı konulamayan hastaların ancak %6'sına karaciğer biyopsisi ile tanı konulabilmişti. Buna paralel olarak karaciğer biyopsilerinin %17,7 'sinin histopatolojik değerlendirmesinde spesifik olmayan bulgular olan hastaların %47,4'ünün herhangi bir klinik ön tanısı yoktu. Klinik olarak

kriptojenik siroz tanısı konulan hastaların ise %75'inde patoloji bulguları spesifik olmayıp belirgin bir etiyolojiye yönlendirmemişti. Tüm bu bulgular göstermektedir ki klinik ön tanısı olmayan hastaların büyük çoğunluğuna karaciğer biyopsisi ile de tanı konulamamıştır. Bu da karaciğer biyopsisinin yorumlanmasında klinik verilerin önemini, hepatolog ile patoloğun birlikte çalışmasının önemini ve de zorunluluğunu bir kez daha vurgulamaktadır.

7. Çalışmamızın içerdiği 2000 ve 2022 yılları arasında karaciğer biyopsisi yapılan hastaların patoloji tanıların yıllara göre dağılımı incelendiğinde, kronik HBV enfeksiyonunu en sık tanı olarak yerini korurken MASLD, OIH ve PBK tanıların arttığı, diğer yandan ise Kronik HCV enfeksiyonunun belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır.
8. Patoloji değerlendirmesinde kronik HBV enfeksiyonu tanısı alan hastalar, oransal olarak yıllar içinde değişiklik göstermese de – muhtemelen HBV aşılama politikaları sayesinde- hastaların karaciğer biyopsi yapılma yaşının arttığı görülmüştür. Ayrıca Kronik HBV tanısı alan kadın hastaların oranı da erkeklere göre artmıştır.
9. COVID 19 pandemisi döneminde karaciğer biyopsi sayısında %27 azalma olmuştur. Pandemi öncesi ve sonrası 3 yıl içindeki patoloji tanıları karşılaştırıldığında MASH hastalarının oranlarının artarken (%6 vs. %26) kronik HBV (%46 vs. %27) ve HCV (%7 vs. %0,5) enfeksiyonu tanıların azaldığı görülmüştür.
10. Her ne kadar yıllar içinde MASLD yüzdesi artsa da bu hastaların, kronik karaciğer hastalıkları arasındaki yerinin çok daha büyük olduğu düşünmekteyiz Çünkü çalışmamız sadece karaciğer biyopsileri ile tanı konulmuş MASLD hasta grubunu temsil etmektedir. Karaciğer biyopsi bulgularının İnvazif olmayan testler, antropometrik ölçümler ve radyolojik görüntülemeler ile birleştirildiği gelecekte yapılacak çalışmalar ile gerçek MASLD oranının tespiti mümkün olacaktır.

11. Patolojik bulguların tanısız olmayan hastaların bir kısmının sirotik olmaları nedeni ile spesifik patoloji bulgularının tespit edilemediği düşünülebilir. Ancak patoloji bulguları özgün olmayan bu hastaların karaciğer biyopsilerinin tekrar incelenmesi ve ortak noktalar açısından yeniden değerlendirme yapılmasıyla tanı koydurucu yeni patolojik paternler tespit edilebilir. Bu süreçte klinik, laboratuvar, radyolojik görüntüleme ve patoloji bulguları yapay zekâ teknolojileri ile birleştirilerek yeni algoritmalar ortaya konulabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Encyclopedia of Gastroenterology. Second ed: Elsevier.
2. Tannapfel A, Dienes HP, Lohse AW. The indications for liver biopsy. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(27-28):477-83.
3. Pandey N, Hoilat GJ, John S. Liver Biopsy. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29262175.
4. Younossi ZM, Golabi P, Henry L. A Comprehensive Review of Patient-reported Outcomes in Patients With Chronic Liver Diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(5):331-41.
5. Younossi Z, Henry L. Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. *Gastroenterology.* 2016;150(8):1778-85.
6. Gao E, Hercun J, Heller T, Vilarinho S. Undiagnosed liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:28.
7. Cacciola I, Scoglio R, Alibrandi A, Squadrito G, Raimondo G. Evaluation of liver enzyme levels and identification of asymptomatic liver disease patients in primary care. *Intern Emerg Med.* 2017;12(2):181-6.
8. Agrawal S, Dhiman RK, Limdi JK. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J.* 2016;92(1086):223-34.
9. Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests. *Med Clin North Am.* 2014;98(1):1-16.
10. Sharma A NSCLDUJISITIFSPJ-Af.
11. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019;70(1):151-71.
12. Paik JM, Golabi P, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. *Hepatology.* 2020;72(5):1605-16.
13. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(12):2650-66.
14. Jepsen P, Younossi ZM. The global burden of cirrhosis: A review of disability-adjusted life-years lost and unmet needs. *J Hepatol.* 2021;75 Suppl 1:S3-s13.
15. Gonzalez-Chagolla A, Olivas-Martinez A, Ruiz-Manriquez J, Servín-Rojas M, Kauffman-Ortega E, Chávez-García LC, et al. Cirrhosis etiology trends in developing countries: Transition from infectious to metabolic conditions. Report

- from a multicentric cohort in central Mexico. *Lancet Reg Health Am*. 2022;7:100151.
16. Idilman R, Aydogan M, Oruncu MB, Kartal A, Elhan AH, Ellik Z, et al. Natural History of Cirrhosis: Changing Trends in Etiology Over the Years. *Dig Dis*. 2021;39(4):358-65.
  17. Stepanova M, De Avila L, Afendy M, Younossi I, Pham H, Cable R, et al. Direct and indirect economic burden of chronic liver disease in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(5):759-66. e5.
  18. Nguyen DL, Chao D, Ma G, Morgan T. Quality of life and factors predictive of burden among primary caregivers of chronic liver disease patients. *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2015;28(1):124.
  19. Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int*. 2018;38 Suppl 1:2-6.
  20. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *British Society of Gastroenterology*. *Gut*. 1999;45 Suppl 4(Suppl 4):Iv1-iv11.
  21. Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut*. 1995;36(3):437-41.
  22. Menghini G. One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology*. 1958;35(2):190-9.
  23. Jain D, Torres R, Celli R, Koelmel J, Charkoftaki G, Vasiliou V. Evolution of the liver biopsy and its future. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:20.
  24. Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C, et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut*. 2020;69(8):1382-403.
  25. Rad MP, Sima H, Khazaeian R, Mohammadifard M. Evaluation of the Success Rate of Ultrasound-guided Transjugular Liver Biopsy (TJLB) and the Associated Complications. *Electron Physician*. 2016;8(12):3456-61.
  26. Pandey N HG, John S.:Pandey N, Hoilat GJ, John S. Liver Biopsy. [Updated 2023 Jul 24]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470567/>.
  27. Alexander JA, Smith BJ. Midazolam sedation for percutaneous liver biopsy. *Dig Dis Sci*. 1993;38(12):2209-11.



28. LoIudice T, Buhac I, Balint J. Septicemia as a complication of percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology*. 1977;72(5 Pt 1):949-51.
29. Paymani M, Zajko AB, Campbell WL. Bile leakage as a complication of liver biopsy in liver transplants. *Abdom Imaging*. 1993;18(3):258-60.
30. Le Frock JL, Ellis CA, Turchik JB, Zawacki JK, Weinstein L. Transient bacteremia associated with percutaneous liver biopsy. *J Infect Dis*. 1975;131 Suppl:S104-7.
31. McCloskey RV, Gold M, Weser E. Bacteremia after liver biopsy. *Arch Intern Med*. 1973;132(2):213-5.
32. Little AF, Ferris JV, Dodd GD, 3rd, Baron RL. Image-guided percutaneous hepatic biopsy: effect of ascites on the complication rate. *Radiology*. 1996;199(1):79-83.
33. Murphy FB, Barefield KP, Steinberg HV, Bernardino ME. CT- or sonography-guided biopsy of the liver in the presence of ascites: frequency of complications. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;151(3):485-6.
34. Volwiler W, Jones CM. The diagnostic and therapeutic value of liver biopsies with particular reference to trocar biopsy. *N Engl J Med*. 1947;237(18):651-6.
35. Lovat LB, Persey MR, Madhoo S, Pepys MB, Hawkins PN. The liver in systemic amyloidosis: insights from <sup>123</sup>I serum amyloid P component scintigraphy in 484 patients. *Gut*. 1998;42(5):727-34.
36. Rowe K, Pankow J, Nehme F, Salyers W. Gastrointestinal Amyloidosis: Review of the Literature. *Cureus*. 2017;9(5):e1228.
37. Heneghan MA, Cannon MD. Hepatic diagnostics in pregnancy: Biopsy, biomarkers, and beyond. *Hepatology*. 2018;68(2):401-3.
38. Ludvigsson JF, Marschall HU, Hagström H, Höijer J, Stephansson O. Pregnancy outcome in women undergoing liver biopsy during pregnancy: A nationwide population-based cohort study. *Hepatology*. 2018;68(2):625-33.
39. Kumar A, Chattopadhyay TK. Management of hydatid disease of the liver. *Postgrad Med J*. 1992;68(805):853-6.
40. Bret PM, Fond A, Bretagnolle M, Valette PJ, Thiesse P, Lambert R, et al. Percutaneous aspiration and drainage of hydatid cysts in the liver. *Radiology*. 1988;168(3):617-20.
41. Rassi AB, d'Amico EA, Tripodi A, da Rocha TRF, Migita BY, Ferreira CM, et al. Fresh frozen plasma transfusion in patients with cirrhosis and coagulopathy: Effect on conventional coagulation tests and thrombomodulin-modified thrombin generation. *J Hepatol*. 2020;72(1):85-94.

42. Holland L, Sarode R. Should plasma be transfused prophylactically before invasive procedures? *Curr Opin Hematol*. 2006;13(6):447-51.
43. Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci*. 1981;26(5):388-93.
44. Sandrasegaran K, Thayalan N, Thavanesan R, Kohli M, Berry W, Shah A, et al. Risk factors for bleeding after liver biopsy. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(4):643-9.
45. Sheela H, Seela S, Caldwell C, Boyer JL, Jain D. Liver biopsy: evolving role in the new millennium. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(7):603-10.
46. Abdi W, Millan JC, Mezey E. Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med*. 1979;139(6):667-9.
47. Al Knawy B, Shiffman M. Percutaneous liver biopsy in clinical practice. *Liver International*. 2007;27(9):1166-73.
48. Hegarty JE, Williams R. Liver biopsy: techniques, clinical applications, and complications. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288(6426):1254-6.
49. Ichim VA, Chira RI, Mircea PA, Nagy GA, Crisan D, Socaciu MA. Accuracy of endoscopic ultrasound-guided biopsy of focal liver lesions. *Med Ultrason*. 2020;22(1):20-5.
50. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol*. 1986;2(2):165-73.
51. Petz D, Klauck S, Röhl FW, Malferttheiner P, Roessner A, Röcken C. Feasibility of histological grading and staging of chronic viral hepatitis using specimens obtained by thin-needle biopsy. *Virchows Arch*. 2003;442(3):238-44.
52. Sato S, Mishiro T, Miyake T, Okamoto E, Furuta K, Azumi T, et al. Prophylactic administration of antibiotics unnecessary following ultrasound-guided biopsy and ablation therapy for liver tumors: Open-labeled randomized prospective study. *Hepatol Res*. 2009;39(1):40-6.
53. 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.
54. Perrault J, McGill DB, Ott BJ, Taylor WF. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology*. 1978;74(1):103-6.
55. Janes CH, Lindor KD. Outcome of patients hospitalized for complications after outpatient liver biopsy. *Ann Intern Med*. 1993;118(2):96-8.

56. Cynamon J, Shabrang C, Golowa Y, Daftari A, Herman O, Jagust M. Transfemoral Transcaval Core-Needle Liver Biopsy: An Alternative to Transjugular Liver Biopsy. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(3):370-5.
57. Neuerburg J, Günther RW. [Transvenous liver biopsy]. *Rofo*. 1999;170(6):521-7.
58. Lebrech D, Goldfarb G, Degott C, Rueff B, Benhamou J-P. Transvenous liver biopsy: an experience based on 1000 hepatic tissue samplings with this procedure. *Gastroenterology*. 1982;83(2):338-40.
59. McAfee JH, Keeffe EB, Lee RG, Rösch J. Transjugular liver biopsy. *Hepatology*. 1992;15(4):726-32.
60. Campbell MS, Reddy K. The evolving role of liver biopsy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2004;20(3):249-59.
61. Vargas C, Jeffers LJ, Bernstein D, Reddy KR, Munnangi S, Behar S, et al. Diagnostic laparoscopy: a 5-year experience in a hepatology training program. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(8):1258-62.
62. Shah ND, Baron TH. Endoscopic ultrasound and the liver: current applications and beyond. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(3):171-80.
63. Ali AH, Panchal S, Rao DS, Gan Y, Al-Juboori A, Samiullah S, et al. The efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided liver biopsy versus percutaneous liver biopsy in patients with chronic liver disease: a retrospective single-center study. *J Ultrasound*. 2020;23(2):157-67.
64. Scheuer PJ. Liver biopsy size matters in chronic hepatitis: bigger is better. *Hepatology*. 2003;38(6):1356-8.
65. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol*. 2003;39(2):239-44.
66. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.
67. Hubscher S, Bellamy C. Tissue pathways for liver biopsies for the investigation of medical disease and for focal lesions. 2014.
68. Hoda SA, Cheng E. Robbins Basic Pathology. *American Journal of Clinical Pathology*. 2017;148(6):557-.
69. Fontana J, et al. "Functions of Cells and Human Body: Multimedia Textbook." Liver and Biotransformation of Xenobiotics, <http://fblt.cz/en/skripta/ix-travici-soustava/5-jatra-a-biotransformace-xenobiotik/>.
70. Sasse D, Spornitz UM, Maly IP. Liver architecture. *Enzyme*. 1992;46(1-3):8-32.

71. Ravindran S, Hancox SH, Howlett DC. Liver biopsy: past, present and future. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2016;77(2):90-5.
72. Deeken-Draisey A, Rao SM, Yang GY. Pathology in Patients with Chronic Liver Disease: A Practical Approach to Liver Biopsy Interpretation in Patients with Acute and Chronic Liver Diseases. *Clin Liver Dis*. 2020;24(3):361-72.
73. Rubin R, Strayer DS, Rubin E. Rubin's pathology: clinicopathologic foundations of medicine: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
74. Fiel MI, El Jamal SM, Paniz-Mondolfi A, Gordon RE, Reidy J, Bandovic J, et al. Findings of Hepatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infection. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;11(3):763-70.
75. Abe M, Onji M, Kawai-Ninomiya K, Michitaka K, Matsuura B, Hiasa Y, et al. Clinicopathologic features of the severe form of acute type 1 autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(2):255-8.
76. Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F, Ferenci P, Penner E. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. *J Clin Pathol*. 2006;59(3):246-9.
77. Zhang X, Ouyang J, Thung SN. Histopathologic manifestations of drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013;17(4):547-64, vii-viii.
78. Kleiner DE. Drug-induced Liver Injury: The Hepatic Pathologist's Approach. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(2):273-96.
79. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. 2014;59(2):661-70.
80. Efe C. Drug induced autoimmune hepatitis and TNF- $\alpha$  blocking agents: is there a real relationship? *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):337-9.
81. Tan CK, Ho D, Wang LM, Kumar R. Drug-induced autoimmune hepatitis: A minireview. *World J Gastroenterol*. 2022;28(24):2654-66.
82. Toshikuni N, Tsutsumi M, Arisawa T. Clinical differences between alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26):8393-406.
83. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(42):5286-96.
84. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
85. Rubin E, Lieber CS. Alcohol-induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers. *N Engl J Med*. 1968;278(16):869-76.

86. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994;107(4):1103-9.
87. Zatloukal K, Stumptner C, Fuchsbichler A, Fickert P, Lackner C, Trauner M, et al. The keratin cytoskeleton in liver diseases. *J Pathol*. 2004;204(4):367-76.
88. Wood MJ, Gadd VL, Powell LW, Ramm GA, Clouston AD. Ductular reaction in hereditary hemochromatosis: the link between hepatocyte senescence and fibrosis progression. *Hepatology*. 2014;59(3):848-57.
89. Mehta KJ, Farnaud SJ, Sharp PA. Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects. *World J Gastroenterol*. 2019;25(5):521-38.
90. Soylyu NK. *Histopathology of Wilson Disease*. Liver pathology: IntechOpen; 2020.
91. Saxena R. *Practical Hepatic Pathology: A Diagnostic Approach: A Volume in the Pattern Recognition Series: Elsevier Health Sciences*; 2017.
92. Torbenson M. *Atlas of liver pathology: a pattern-based approach: Lippincott Williams & Wilkins*; 2019.
93. Odze RD, Goldblum JR. *Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas: Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas E-Book: Elsevier Health Sciences*; 2014.
94. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, Caldwell SH, Ahn J, Kamath PS. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):18-40.
95. Cazals-Hatem D, Vilgrain V, Genin P, Denninger MH, Durand F, Belghiti J, et al. Arterial and portal circulation and parenchymal changes in Budd-Chiari syndrome: a study in 17 explanted livers. *Hepatology*. 2003;37(3):510-9.
96. Sherlock S. The liver in heart failure; relation of anatomical, functional, and circulatory changes. *Br Heart J*. 1951;13(3):273-93.
97. Gill US, Pallett LJ, Kennedy PT, Maini MK. Liver sampling: a vital window into HBV pathogenesis on the path to functional cure. *Gut*. 2018;gutjnl-2017-314873.
98. Boyd A, Cain O, Chauhan A, Webb GJ. Medical liver biopsy: background, indications, procedure and histopathology. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11(1):40-7.
99. Pokorska-Śpiewak M, Kowalik-Mikołajewska B, Aniszewska M, Pluta M, Marczyńska M. Is liver biopsy still needed in children with chronic viral hepatitis? *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):12141-9.

100. Chowdhury AB, Mehta KJ. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. *Clin Exp Med*. 2023;23(2):273-85.
101. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98.
102. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461-511.
103. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-86.
104. Berger D, Desai V, Janardhan S. Con: Liver Biopsy Remains the Gold Standard to Evaluate Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019;13(4):114-6.
105. Nalbantoglu I, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(27):9026.
106. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
107. Teng ML, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJ, Lim WH, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):S32-s42.
108. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *Jama*. 2020;323(12):1175-83.
109. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
110. Torruellas C, French SW, Medici V. Diagnosis of alcoholic liver disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(33):11684.
111. Kobylak N, Dynnyk O, Abenavoli L. The role of liver biopsy to assess alcoholic liver disease. *Reviews on recent clinical trials*. 2016;11(3):175-9.
112. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, Abraldes JG, Duarte-Rojo A, Louvet A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2014;146(5):1231-9. e6.
113. Dubois M, Sciarra A, Trepo E, Marot A, Saldarriaga J, Moreno C, et al. Histologic parameter score does not predict short-term survival in severe alcoholic hepatitis. *United European gastroenterology journal*. 2020;8(9):1003-12.

114. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2011;54(1):328.
115. Fitzsimons EJ, Cullis JO, Thomas DW, Tsochatzis E, Griffiths WJ, Haematology BSf. Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update). *British Journal of Haematology*. 2018;181(3):293-303.
116. Yang X, Tang XP, Zhang YH, Luo KZ, Jiang YF, Luo HY, et al. Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of hepatic copper content, as determined using the entire core of a liver biopsy sample. *Hepatology*. 2015;62(6):1731-41.
117. Ferenci P, Steindl-Munda P, Vogel W, Jessner W, Gschwantler M, Stauber R, et al. Diagnostic value of quantitative hepatic copper determination in patients with Wilson's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(8):811-8.
118. Scheuer PJ. Ludwig Symposium on biliary disorders--part II. Pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc*. 1998;73(2):179-83.
119. Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1155-8.
120. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(10):3010-4.
121. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
122. Mercado-Irizarry A, Torres EA. Cryptogenic cirrhosis: Current knowledge and future directions. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2016;7(4):69-72.
123. Thuluvath PJ, Kantsevoy S, Thuluvath AJ, Savva Y. Is cryptogenic cirrhosis different from NASH cirrhosis? *J Hepatol*. 2018;68(3):519-25.
124. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434-8.
125. Caldwell S. Cryptogenic cirrhosis: what are we missing? *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(1):40-8.
126. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology*. 2007;46(5):1650-8.
127. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(6):85-91.

128. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2003;38(3):257-65.
129. Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis -- fact or fantasy? *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S82-8.
130. Serpaggi J, Carnot F, Nalpas B, Canioni D, Guéchet J, Lebray P, et al. Direct and indirect evidence for the reversibility of cirrhosis. *Hum Pathol*. 2006;37(12):1519-26.
131. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431-5.
132. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93.
133. Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):16820-30.
134. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696-9.
135. Papastergiou V, Tsochatzis E, Burroughs AK. Non-invasive assessment of liver fibrosis. *Ann Gastroenterol*. 2012;25(3):218-31.
136. Loeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, Sánchez-Avila F, Vargas-Voráčková F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol*. 2008;7(4):350-7.
137. Salkic NN, Jovanovic P, Hauser G, Brcic M. FibroTest/Fibrosure for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(6):796-809.
138. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006;44(4):686-93.
139. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):807-20.
140. Ozturk A, Grajo JR, Dhyani M, Anthony BW, Samir AE. Principles of ultrasound elastography. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(4):773-85.



141. Hoodeshenas S, Yin M, Venkatesh SK. Magnetic Resonance Elastography of Liver: Current Update. *Top Magn Reson Imaging*. 2018;27(5):319-33.
142. Mohan P, Barton BA, Narkewicz MR, Molleston JP, Gonzalez-Peralta RP, Rosenthal P, et al. Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C: a retrospective study. *Hepatology*. 2013;58(5):1580-6.
143. Caturelli E, Biasini E, Bartolucci F, Facciorusso D, Decembrino F, Attino V, et al. Diagnosis of hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: utility of repeat ultrasound-guided biopsy after unsuccessful first sampling. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2002;25(4):295-9.
144. Sterling RK. Fibrosis-4 (FIB-4) index for liver fibrosis. *MDCalc*. Accessed February 26 hwmcf--f--i-l-f.
145. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45(3):797-805.
146. Crawford AR, Lin XZ, Crawford JM. The normal adult human liver biopsy: a quantitative reference standard. *Hepatology*. 1998;28(2):323-31.
147. Chapman J, Goyal A, Azevedo AM. Splenomegaly. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
148. Gosink BB, Leymaster CE. Ultrasonic determination of hepatomegaly. *J Clin Ultrasound*. 1981;9(1):37-44.
149. Makar M, Iqbal U, Sinha A, Berger A, Khara HS, Confer BD, et al. Changing Trends in Liver Biopsy Practices: A Single-Center Analysis. *Cureus*. 2023;15(10):e46424.
150. DANIŞ N, GÜNŞAR F, YILMAZ F, Deniz N, TURAN İ, KARASU Z, et al. Karaciğer biyopsisi endikasyonlarında ve histopatolojik tanılarda yıllar içindeki değişim: 7 yıllık tek merkez deneyimi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2022;21(2):80-8.
151. Köksoy O. Hepatit B Üzerine Bir İstatistiksel Araştırma: Cinsiyet ve Yaş. 2000.
152. Sac RU, Bostanci I, Dallar Y, Cihan G, Atli O. Hepatitis A seroprevalence and demographics in Turkish children in Ankara. *Pediatr Int*. 2009;51(1):5-8.
153. Reddy KR, McLerran D, Marsh T, Parikh N, Roberts LR, Schwartz M, et al. Incidence and Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: The Multicenter Hepatocellular Carcinoma Early Detection Strategy (HEDS) Study. *Gastroenterology*. 2023;165(4):1053-63.e6.

154. Mathew S, Narang R, Pericleous M, Ramu A, Berry P, Cheent K, et al. PWE-117 The role of repeat liver biopsies in autoimmune hepatitis: clinical practice and outcomes. BMJ Publishing Group; 2015.
155. Putra J, Toor A, Suriawinata AA. The utility of repeat liver biopsy in autoimmune hepatitis: a series of 20 consecutive cases. *Pathology*. 2016;48(5):449-53.
156. Wang H, Wang J, Xia J, Yan X, Feng Y, Li L, et al. Red cell distribution width to platelet ratio predicts liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(34):e21408.
157. ABAYLI B, ABAYLI C, GENCDAL G. Retrospective evaluation of liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients according to liver biopsy results. *Journal of Contemporary Medicine*. 2022;12(6):891-4.
158. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2011;11:337.
159. Oancea CN, Butaru AE, Streba CT, Pirici D, Rogoveanu I, Diculescu MM, et al. Global hepatitis C elimination: history, evolution, revolutionary changes and barriers to overcome. *Rom J Morphol Embryol*. 2020;61(3):643-53.
160. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193-213.
161. Alvarez F, Berg P, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs A, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology*. 1999;31(5):929-38.
162. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011;gut.2010.235259.
163. López-González Á A, Altisench Jané B, Masmiquel Comas L, Arroyo Bote S, González San Miguel HM, Ramírez Manent JI. Impact of COVID-19 Lockdown on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance in Adults: A before and after Pandemic Lockdown Longitudinal Study. *Nutrients*. 2022;14(14).
164. Sookaromdee P, Wiwanitkit V. COVID-19 vaccine and autoimmune hepatitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2022;114(10):631.
165. Floreani A, De Martin S. COVID-19 and Autoimmune Liver Diseases. *J Clin Med*. 2022;11(10).

166. Liu C, Liu T, Zhang Q, Jia P, Song M, Zhang Q, et al. New-Onset Age of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cancer Risk. *JAMA Netw Open*. 2023;6(9):e2335511.
167. Zheng H, Zhang T, Xu Y, Lu X, Sang X. Autoimmune hepatitis after COVID-19 vaccination. *Front Immunol*. 2022;13:1035073.
168. Bay H, Kansu A, Kuloğlu Z, Kırsaçlıoğlu 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).
169. Holtz T, Moseley RH, Scheiman JM. Liver biopsy in fever of unknown origin. A reappraisal. *J Clin Gastroenterol*. 1993;17(1):29-32.
170. Wiboonchutikul S, Manosuthi W, Kowadisaiburana B, Sungkanuparph S. Diagnostic Value of Percutaneous Liver Biopsy in Fever of Unknown Origin in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Jpn J Infect Dis*. 2015;68(4):296-300.
171. Caldwell SH, Lee VD, Kleiner DE, Al-Osaimi AM, Argo CK, Northup PG, et al. NASH and cryptogenic cirrhosis: a histological analysis. *Ann Hepatol*. 2009;8(4):346-52.

## 8. EKLER

### Ek-1. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Karar Yazısı



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 / 772

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 19 NİSAN 2022 SALI  
**Toplantı No** : 2022/07  
**Proje No** : GO 22/406 (Değerlendirme Tarihi: 19.04.2022)  
**Karar No** : 2022/07-41

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Hatice Yasemin BALABAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Uzm. Dr. Yavuz Emre PARLAR, Prof. Dr. Cenk SÖKMENSÜER, Dr. Öğr. Üyesi Osman DAĞ, Arş. Gör. Dr. Zehranur KİKİ ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Dr. Yunus Emre DALKILIÇ'ın uzmanlık tezi olan, GO 22/406 kayıt numaralı "*Karaciğer Biyopsisi Yapılmış Hastaların Ön Tanı ve Son Tanularının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 1995 – 31 Mart 2022 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 20 Nisan 2022 – 20 Temmuz 2023 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

- |                                   |          |                                    |       |
|-----------------------------------|----------|------------------------------------|-------|
| 1. Prof. Dr. G. Burça AYDINLI     | (Başkan) | 8. Doç. Dr. Hande Güney DENİZ      | (Üye) |
| 2. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK      | (Üye)    | 9. Doç. Dr. Tolga YILDIRIM         | (Üye) |
| 3. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER       | (Üye)    | İZİNLİ<br>10. Doç. Dr. Merve BATUK | (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Sibel PEHLİVAN       | (Üye)    | 11. Doç. Dr. Gülten KOÇ            | (Üye) |
| 5. Doç. Dr. H. Tuna Çak EŞEN      | (Üye)    | 12. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR      | (Üye) |
| 6. Doç. Dr. Nüket Paksoy ERBAYDAR | (Üye)    | 13. Av. Buket ÇINAR                | (Üye) |
| 7. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTİK   | (Üye)    |                                    |       |

**Ek-2. Olgu Rapor Formu****Demografik Bilgiler:****Yaş:** **Cinsiyet:** **Meslek:****Sigara:** Yok Aktif içici:.....paket/gün,.....yıl

Bırakmış:.....paket-yıl

**Alkol:** Yok Aktif içici Bırakmış Miktarı: ..... kadeh/hafta,  
rakı/şarap/bira/diğer, .....yıl**Madde kullanımı:** Yok Var Tür:**İzlemde Gelişen Karaciğer koplukasyonları**

Siroz Varis Asit Hepatik Ensefalopati Hepatoselüler Karsinom

**Biyopsi****Tarihi:****Öncesi Şühelenilen Tanı:****Sonrası Tanı:****Biyopsi materyali yeterliliği:** Yetersiz Yeterli Portal alan sayısı: .....**Patolojik skorlar:** HAI:...../18 Fibrozis:...../6**Biyopsi tekrarı durumu:**

- Hayır
- Evet

.....Kez Tarihleri:....., ....., ....., .....

a) Tanı konulabilmesi için b)Hastalığın seyrinin takibi için

**Biyopsi öncesi ve sonrası karaciğer hastalığının tanısı:**

1. Biyopsi öncesi karaciğer hastalığının tanısı doğrulandı
2. Karaciğer hastalığının tanısı biyopsi sonrasında konulabildi
3. Biyopsi öncesi tanı doğrulandı ve yeni bir tanı daha eklendi
4. Tanı konulamadı
5. Tekrarlanan biyopsi sonrası tanı konulabildi

**Hesaplanacak Skorlar**

- Tüm hastalar için biyopsi öncesi ve en son FIB-4 değerleri
- Sirotikler için CTP ve MELD skoru

	Karaciğer Biyopsisi Sırasında	Son Kontrolde
Eşlik Eden Hastalıklar		

Hipertansiyon		
Hiperlipidemi		
KAH		
DM		
Tiroid hastalığı		
KBY		
Romatolojik Hastalıklar		
Malignite		
<b>Biyokimyasal Parametreler</b>		
Hb		
Beyaz Küre		
Trombosit		
AKŞ		
Kreatin		
ALT		
AST		
ALP		
GGT		
Total Bilirubin		
Direkt Bilirubin		
Total Protein		
Albümin		
INR		
Anti HAV		
HBs Antigen		
Anti HBs		
HBc total		
HBV DNA		
Anti HCV		
HCV RNA		
Anti HDV		
ANA		
ASMA		

Anti-LKM		
AMA		
pANCA		
IGG		
IGM		
AFP		
<b>Görüntüleme</b>		
Hepatobiliyer USG <ul style="list-style-type: none"> <li>• HM</li> <li>• SM</li> <li>• Assit</li> <li>• Portal ven trombozu</li> <li>• Benign lezyon</li> <li>• Malign lezyon</li> </ul>		
Portal Doppler USG <ul style="list-style-type: none"> <li>• PV çapı</li> <li>• PV akım hızı</li> <li>• PV akım yönü</li> <li>• SV çapı</li> <li>• SV akım hızı</li> </ul>		
Karaciğer MRE <ul style="list-style-type: none"> <li>• ME sertlik</li> <li>• Yağ oranı</li> <li>• Demir birikimi</li> <li>• Benign lezyon</li> <li>• Malign lezyon</li> </ul>		
Üst Endoskopi <ul style="list-style-type: none"> <li>• Özefagus varis</li> <li>• Gastrik varis</li> <li>• Portal gastropati</li> </ul>		
Kolonoskopi <ul style="list-style-type: none"> <li>• Varis</li> <li>• Benign lezyon</li> <li>• Malign lezyon</li> </ul>		

### Ek-3 Turnitin Orijinallik Raporu

## KARACİĞER BİYOPSİSİ YAPILMIŞ HASTALARIN ÖN TANI VE SON TANILARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

### ORJİNALLİK RAPORU

%**6**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**5**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**5**

YAYINLAR

%**2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="https://openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>2</b>	<a href="https://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>3</b>	<a href="https://openaccess.hacettepe.edu.tr">openaccess.hacettepe.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>4</b>	<a href="https://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>5</b>	<a href="https://cms.adlitipbulteni.com">cms.adlitipbulteni.com</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>6</b>	"Posters (Abstracts 289–2348)", Hepatology, 2019 Yayın	<% <b>1</b>
<b>7</b>	"UEG Week 2016 Poster Presentations", United European Gastroenterology Journal, 2016 Yayın	<% <b>1</b>





## Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Yunus Emre DALKILIÇ  
Ödev başlığı: TEZ  
Gönderi Başlığı: KARACİĞER BİYOPSİSİ YAPILMIŞ HASTALARIN ÖN TANI VE SO...  
Dosya adı: Yunus\_Emre\_DALKILIC\_-Tez\_kopyas.docx  
Dosya boyutu: 2.83M  
Sayfa sayısı: 103  
Kelime sayısı: 21,823  
Karakter sayısı: 148,844  
Gönderim Tarihi: 01-May-2024 07:24ÖS (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 2367935118

