

# Çocuklarda Karaciğer Hastalıklarının Tanısında Karaciğer Biyopsisinin Yeri

## Role of Liver Biopsy in the Diagnosis of Liver Diseases in Children

Halit Bay<sup>1</sup>, Aydan Kansu<sup>2</sup>, Zarife Kuloğlu<sup>2</sup>, Ceyda Tuna Kırsaçlıoğlu<sup>2</sup>, Aytaç Yaman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Merkezimizde yapılmış olan karaciğer biyopsileri endikasyon, klinik ve laboratuvar veriler, ön tanı ve histopatolojik tanıları açısından analiz edilerek elde edilen klinik ve laboratuvar verileriyle, karaciğer biyopsisinin tanıdaki etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma, 2008-2017 yılları arasında yenidoğan kolestazi, kronik karaciğer hastalığı, izole hipertransaminazemi, izole hepatomegali ve ultrasonografik parankimal bulgularla karaciğer biyopsisi yapılan 0-18 yaş grubundaki hastaların demografik, fizik inceleme, laboratuvar ve ultrasonografi bulguları, biyopsi endikasyonları ve histopatolojik tanı bilgilerinin geriye dönük incelenmesiyle yürütülmüştür. Hastalar, ön tanısı olan, ön tanının doğrulanması amacıyla karaciğer biyopsi yapılanlar (Grup 1) ve klinik ve laboratuvar olarak ön tanısı olmayan, tanı amacıyla biyopsi yapılanlar (Grup 2) olarak ikiye ayrılarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Yaş ortalaması 8,8±5,7 olan, 139'u (%53) erkek olan 262 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların 183'ü (%69,8) Grup 1'de, 79'u (%30,2) Grup 2'de bulunmaktadır. Grup 1'de hastaların %87,4'ünde, Grup 2'de hastaların %26,6'sında kesin tanıya ulaşılmıştır. Biyopsiyle tanı elde edilebilmesinde ön tanı varlığı (p=0,001), fiziksel incelemede hepatomegali saptanması (p=0,001), splenomegali saptanması (p=0,001) ve ultrasonografide karaciğer parankiminde patoloji saptanması (p=0,008) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

**Sonuç:** Tüm hasta grubumuzda, hastaların %69,1'i kesin tanı almıştır. Ön tanı varlığının histopatolojik olarak kesin tanı elde edebilmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Ancak verilerimiz sonucunda klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle ön tanıya gidilemeyen hastalarda da karaciğer biyopsisinin riskleri ve spesifik bir tanı elde etmedeki yararları göz önünde bulundurularak, hasta özelinde biyopsi kararı verilmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Biyopsi, Karaciğer, Çocuk, Ön Tanı, Histopatolojik Tanı

### Abstract

**Objectives:** It was aimed to determine the diagnostic efficacy of liver biopsy with clinical and laboratory data by analyzing liver biopsies performed in our center in terms of indication, clinical and laboratory data, pre-diagnosis and histopathological diagnoses.

**Materials and Methods:** The study was conducted by retrospectively examining demographic, physical examination, laboratory, ultrasonography findings, biopsy indications and histopathological diagnosis information of patients aged 0-18 years, who underwent liver biopsy with neonatal cholestasis, chronic liver disease, isolated hypertransaminasemia, isolated hepatomegaly and ultrasonographic parenchymal findings between 2008 and 2017. The patients were evaluated by dividing into two groups: those who underwent liver biopsy to confirm the pre-diagnosis (Group 1), and those without pre-diagnosis and underwent biopsy for diagnostic purposes (Group 2).

**Results:** A total of 262 patients (mean age: 8.8±5.7 years, 53% male), including 183 (69.8%) in Group 1 and 79 (30.2%) in Group 2, were included. The definitive diagnosis was reached in 87.4% and 26.6% in two groups, respectively. Presence of pre-diagnosis (p=0.001), hepatomegaly (p=0.001), splenomegaly (p=0.001) on physical examination and detection of liver parenchymal pathology with ultrasonography (p=0.008) were found to be statistically significant in obtaining a definitive diagnosis with biopsy.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Halit Bay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 555 559 38 40 E-posta: halit.bay@live.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2565-0953

Geliş Tarihi/Received: 02.08.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 21.09.2021

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



**Conclusion:** In our entire patient group, 69.1% of the patients were definitively diagnosed. Presence of pre-diagnosis was found to be statistically significant in obtaining a histopathologically definitive diagnosis. However, based on our data, we thought that it would be appropriate to make a biopsy decision considering the risks and the benefits of liver biopsy in patients without pre-diagnosis.

**Key Words:** Biopsy, Liver, Child, Pre-diagnosis, Histopathological Diagnosis

## Giriş

Çocukluk çağı karaciğer hastalıkları; yenidoğan kolestazları, konjenital gelişimsel-yapısal anomaliler, akut karaciğer yetmezliği, enfeksiyöz, metabolik, otoimmün hastalıklar, sistemik hastalıkların karaciğer tutulumu, obezite ilişkili yağlı karaciğer hastalığı, toksik-ilaç ilişkili karaciğer hastalıklarını içine alan, karaciğer yetmezliği ve siroza kadar ilerleyebilen geniş bir yelpazede görülmektedir (1). Karaciğer biyopsisi ile karaciğer dokusunun histopatolojik ve gerektiğinde immünohistokimyasal olarak incelenmesi sağlanır. Klinik ve laboratuvar bulgularla birleştirildiğinde karaciğer hastalıklarının tanısı, evrelendirilmesi, tedavi seçimi ve prognozunun belirlenmesi açısından altın standarttır (1,2).

Çalışmamızda, merkezimizde yapılan karaciğer biyopsilerinin, endikasyonları, klinik, laboratuvar ve histopatolojik verileri analiz edilerek karaciğer biyopsisinin tanıdaki etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çocuk gastroenteroloji bilim dalımızda 2008-2017'de karaciğer biyopsisi yapılan 0-18 yaşındaki hastalar geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik, fizik inceleme, laboratuvar ve ultrasonografi bulguları, biyopsi endikasyonları, histopatolojik tanıları kaydedilmiştir. Hastaların ağırlık ve boyları, yaşa göre boy (YGB) ve boya göre ağırlık (BGA) z-skorumları hesaplanmış, Dünya Sağlık Örgütü standartları kullanılarak BGA z-skor <-2 akut malnütrisyon, YGB z-skor <-2 kronik malnütrisyon, BGA z-skor >+2 fazla kilolu ve obez olarak değerlendirilmiştir (3).

Serum alanin transaminaz (ALT) değerleri yükseklik derecesine göre; normal sınırlarda, normal sınırın üstü-5 kat arasında (hafif yükseklik), 5 kat sınırın üstü - 10 kat arası (orta derecede yükseklik) ve 10 kat sınırın üstü üzerinde (ciddi yükseklik) olarak gruplandırılmıştır (4). Etiyolojiye yönelik; yenidoğan kolestazi açısından toksoplazmozis, rubella, sitomegalovirüs ve herpes simpleks virüs, kan şekeri, idrar-kan aminoasitleri, idrar organik asitleri, tandem mass spektrometri, lipit profili, amonyak, laktat, piruvat, idrarda redükten madde, tiroid hormonları, ferritin, alfa fetoprotein, ter testi, alfa-1-antitripsin düzeyi; kronik karaciğer hastalıkları açısından hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) serolojisi, immünooglobülin (Ig) G, otoantikörler, alfa-1-antitripsin seruloplazmin ve 24 saatlik idrar bakır düzeyi değerlendirilmiştir. En az 3 aydır olan izole ALT yüksekliğinde

Çölyak hastalığı (doku transglutaminaz IgA antikor) ve kas hastalığı (serum kreatin kinaz düzeyi) dışlanarak kronik karaciğer hastalığına yönelik testler yapılmıştır. Hepatobiliyer ultrasonografi, yenidoğan kolestazında biliyer atrezi (BA) ve diğer yapısal durumlar açısından ve tüm hastalarda karaciğer parankiminin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. İzole ALT yüksekliğinde biyopsi 6 ay - 1 yıl sonrasında yapılmıştır.

Hastalar, ön tanısı olan, ön tanının doğrulanması amacıyla karaciğer biyopsi yapılanlar (Grup 1) ve klinik ve laboratuvar olarak ön tanısı olmayan, tanı amacıyla biyopsi yapılanlar (Grup 2) olarak ikiye ayrılarak değerlendirilmiştir.

Çalışma Helsinki deklarasyon prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. 24.07.2017'de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12-740-17 karar numaralı onay alınmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Hastalardan alınan ölçümler için sayı (n), yüzde, ki-kare ve Mann-Whitney U analizleri yapılmıştır. Her bir değişken için elde edilen sonuçlar ayrı başlıklar halinde sunulmuştur. Bütün analizler IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında yapılmıştır. Ki-kare analizlerine göre  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Yaş ortalaması  $8,8 \pm 5,7$  yıl olan, 139'u (%53) erkek olmak üzere 262 hasta alınmıştır. Tablo 1'de hastaların demografik özellikleri, fizik inceleme bulguları, ALT değerleri ve ultrasonografi bulguları verilmiştir.

Karaciğer biyopsisi, 183 (%69,8) hastaya klinik, laboratuvar ve ultrasonografi bulgularıyla düşünülen ön tanının değerlendirilmesi için (Grup 1); klinik ve laboratuvar olarak ön tanısı olmayan 79 (%30,2) hastaya (Grup 2) ise tanısal amaçlı yapılmıştır. Grup 1'deki biyopsi endikasyonları ve histopatolojik bulgular Tablo 2'de verilmiştir.

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) planlanan 57 talasemi majör (TM) hastasına demir birikiminin derecelendirilmesi amacıyla biyopsi yapılmış; evre 1-4 demir birikimi saptanmıştır. Kronik viral hepatit (HBV, HCV) tanısıyla 30 hastaya tedavi planı oluşturmak üzere biyopsi yapılmıştır. HKHN sonrası graft-versus-host hastalığı (GVHH) düşünülen 21 hastanın 11'inde biyopsiyle tutulum saptanmıştır. Otoimmün hepatit (OIH) ön tanısıyla 19 hastaya biyopsi yapılmış, 13'ünde tanı doğrulanmış, 4'ü toksik hepatit (TH) tanısı almıştır.

Yenidoğan kolestazi nedeniyle biyopsi yapılan 14 hastanın 3'ü neonatal hepatit, ikişer hasta alfa-1 antiripsin eksikliği ve BA, biri intrahepatik safra kanal azlığı (IHSKA) tanılarını almıştır.

Wilson hastalığı (WH) tanısıyla 15 hastaya biyopsi yapılmış, 11'inde tanı doğrulanmıştır. Metabolik hastalık ön tanısıyla 12 hastaya biyopsi yapılmış, ikişer hasta glikojen depo ve Niemann-Pick hastalığı tanısını almıştır.

Şüpheli ilaç veya toksik madde maruziyetiyle TH düşünülerek biyopsi yapılan 6 hastanın dördü TH'yle uyumlu bulunmuştur. Karaciğer nakli sonrası rejeksiyon (4 hasta) ve sitomegalovirüs (CMV) hepatiti (1 hasta) ön tanılarını biyopsiyle dışlanmıştır. Sonuç olarak, ön tanının değerlendirilmesi için biyopsi yapılan 183 hastanın 160'unda (%87,4) histopatolojik olarak kesin tanı elde edilmiştir.

Spesifik ön tanısı olmayan 79 hastaya (Grup 2) tanısız amaçlı biyopsi yapılmıştır (Tablo 3). Bunlardan 59'unda nedeni açıklanamayan izole hipertransaminazemi mevcuttur; 6'sında TH, 5'inde steatohepatit saptanmıştır. Birer olgu WH, OIH ve otoimmün sklerozan kolanjit tanısını almıştır. Olguların 42'si histopatolojik olarak spesifik tanı alamamıştır.

Kronik karaciğer hastalığı bulguları olan sekiz hastada spesifik tanıya ulaşılamamıştır. İzole hepatomegaliyle biyopsi yapılan 6 hastadan biri (tip 1 diabetes mellitus hastası) glikojenik hepatopati, biri steatohepatit tanısını almıştır. Ultrasonografide

parankimal değişiklik olan 6 hastanın ikisi konjenital hepatik fibrozis (KHF) tanısını almıştır. Sonuç olarak, klinik ve laboratuvar verileri ön tanısı olmayan ve tanısız amaçlı biyopsi yapılan (Grup 2) 79 hastanın 21'inde (%26,6) kesin tanıya ulaşılmıştır.

Karaciğer biyopsisinin tanıya ulaşmadaki etkinliğinin belirlenmesi amacıyla hastalar (Grup 1 ve Grup 2), ALT düzeyleri, akut/kronik malnütrisyon, hepatomegali, splenomegali, sarılık ve ultrasonografik parankimal patolojiye göre karşılaştırılmıştır (Tablo 4). Biyopsiyle tanı koyulmasında ön tanı varlığı ( $p=0,001$ ), hepatomegali ( $p=0,001$ ), splenomegali ( $p=0,001$ ) ve ultrasonografik parankimal patoloji olması ( $p=0,008$ ) istatistiksel anlamlı bulunmuştur.

## Tartışma

Çocuklarda karaciğer biyopsisi, klinik ve laboratuvar bulgularla birlikte karaciğer hastalıklarının tanısı, evresi, prognozu ve tedavinin belirlenmesinde önemli bir araçtır (1,2). Çalışmamızda, yenidoğan kolestazi, kronik karaciğer hastalığı, izole hipertransaminazemi, izole hepatomegali ve ultrasonografik parankimal bulgularla tanısız amaçlı yapılan 262 biyopsinin değerlendirilmesiyle olguların %69,1'i kesin tanı almıştır. Klinik ve laboratuvarla ön tanısı olanlarda biyopsiyle kesin tanıya ulaşma oranı, ön tanısı olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla; %87,4 ve %26,6,  $p=0,001$ ).

Ön tanısı olan ve tanıyı kesinleştirmek için karaciğer biyopsisi yapılan hastalar (Grup 1: 183 hasta) arasında en sık endikasyon, TM'de demir birikiminin değerlendirilmesidir (%31,2). Çalışmamızda TM yoğunluğunun nedeni, çocuk hematoloji bilim dalının referans merkezi olmasıdır. Düzenli eritrosit transfüzyonu uygulaması nedeniyle TM'de HKHN öncesinde karaciğerde demir birikiminin belirlenmesi önemlidir (5). TM'de %44-70 oranında 3-4. evre demir birikimi bildirilmiştir (6,7). Çalışmamızda olguların %54,4'ünde evre 1-2 demir birikimi saptanmıştır. İleri düzeyde demir birikimini daha az sıklıkta görmemiz, şelasyon tedavisinin erkenden ve etkili uygulanmasına bağlıdır.

Kronik viral hepatitler dünyada önemli sağlık problemidir. Türkiye, HBV açısından orta endemik (HBsAg seroprevalansı %2-8), HCV açısından düşük endemik (anti-HCV pozitifliği %1) bölgedir (8). Çocuklarda HBsAg seroprevalansı %1,88 - %5,45 arasında bildirilmiştir (9). Kronik HBV ve HCV enfeksiyonu olan hastalarımıza, tedavi planı için biyopsi yapılmıştır.

Çocuklarda HKHN sonrasında GVHH sıklığı, %20-50'dir; önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Farklı nedenler karaciğerde enflamasyon ve hasar geliştirebileceğinden karaciğer GVHH tanısı ve tedavisinin planlanması açısından biyopsi önemlidir (10). Çalışmamızda GVHH şüphesiyle 21 hastaya biyopsi yapılarak tedavileri düzenlenmiştir.

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, fizik inceleme, laboratuvar ve ultrasonografi bulguları**

Yaş, ort (±SD, dağılım)	8,8 (5,7, 2 ay-18 yaş)
Erkek, n (%)	139 (53)
YGB z-skor <-2, n (%)	39 (21,2)
BGA z-skor <-2, n (%)	16 (4,7)
BGA z-skor >2, n (%)	8 (3,2)
Fizik inceleme, n (%)	
Hepatomegali	101 (38,5)
Splenomegali	65 (24,8)
Sarılık	17 (6,5)
Asit	4 (1,5)
Ultrasonografi, n (%)	
Karaciğer parankimi	
Heterojen	31 (11,8)
Hiperekoik	47 (17,9)
Safra yolları	
Genişlemiş	6 (2,3)
Görülemedi	1 (0,4)
ALT, ort U/L (±SD, dağılım)	156,7 (244,1, 4-1890)
ALT, normal aralıkta, n (%)	77 (29,3)
ALT, normal sınırın üstü-5 kat, n (%)	128 (48,9)
ALT, 5 kat sınırın üstü-10 kat, n (%)	28 (10,7)
ALT, >10 kat sınırı, n (%)	29 (11,1)

YGB: Yaşa göre boy, BGA: Boya göre ağırlık, ALT: Alanin transaminaz, SD: Standart deviasyon

OIH tanısı, klinik öykü, bulgular, ALT yüksekliği, IgG yüksekliği, otoantikör pozitifliği, karaciğer histopatolojik bulgularının değerlendirilmesi ve toksik, enfeksiyöz ve metabolik nedenlerin dışlanmasıyla gerçekleşir (11). Grup 1'deki olgularımızın 19'una OIH ön tanısıyla biyopsi yapılmış, 13'ünde tanı doğrulanmıştır. Klinik bulguların heterojen olması, ayırıcı tanıda başka karaciğer hastalıklarının olması, histopatolojik patognomonik bir bulgunun olmaması, tanıyı zorlaştırabilmektedir (12).

Yenidoğan kolestazları, 2.500-5.000 canlı doğumda bir görülür; etiolojide en sık BA ve neonatal hepatit görülmele birlikte ayrıntılı genetik incelemelerle genetik hastalıkların sıklığı artmaktadır. Biyopsi, BA, alfa-1-antitripsin eksikliği ve IHSKA'nın tanısında diagnostiktir (13). Yenidoğan kolestazı olan

14 bebekten, klinik, laboratuvar, görüntüleme ve biyopsiyle en sık neonatal hepatit, BA, ve alfa-1-antitripsin eksikliği olarak 6'sı kesin tanı almış, 8'inde kolestaz nedeni açıklanamamıştır. Ülkemizden bir çalışmada da 25 yenidoğan kolestazında en sık neonatal hepatit, IHSKA ve BA raporlanmıştır (14).

WH ön tanısıyla biyopsi yapılan 15 hastanın (%8,2) 11'inde tanı doğrulanmıştır. WH'nin ön tanısı, klinik şüphe, seruloplazmin düşüklüğü ve idrar bakır yüksekliğiyle gerçekleşir. Çocukluk çağında Kayser-Fleischer halkasının çoğunlukla bulunmaması, seruloplazmin ve idrar bakır düzeyinin normal olabilmesi nedeniyle tanı zorlaşabilmektedir. Tanıda mutasyonların bakılması yardımcıdır. Histopatolojide bakır boyası değerlidir; karaciğer kuru bakır ağırlığının >250 mikrogram/g olması diagnostiktir (15).

**Tablo 2: Ön tanının değerlendirilmesi için biyopsi yapılan hastaların biyopsi endikasyonları ve histopatolojik tanıları (Grup 1)**

Biyopsi endikasyonları n (%)	Histopatolojik tanı n (%)	
Talasemi majör-demir birikimi 57 (31,2)	Evre 1 demir birikimi	15 (26,3)
	Evre 2 demir birikimi	16 (28,1)
	Evre 3 demir birikimi	17 (29,8)
	Evre 4 demir birikimi	9 (15,8)
Viral hepatit 30 (16,4)	Kronik HBV	27 (90)
	Kronik HCV	3 (10)
GVHH 21 (11,5)	GVHH (+)	11 (52,4)
	GVHH (-)	10
Otoimmün hepatit 19 (10,4)	Otoimmün hepatit	13 (68,4)
	Toksik hepatit	4 (21,1)
	Spesifik bulgu yok	2 (10,5)
Yenidoğan kolestazı 14 (7,7)	İdiyopatik neonatal hepatit	3 (21,4)
	$\alpha$ 1 antitripsin eksikliği	2 (14,3)
	Biliyer atrezi	2 (14,3)
	Non-sendromik intrahepatik safra kanalı azlığı	1 (7,1)
	Non-spesifik yenidoğan kolestazı	6 (42,9)
Wilson hastalığı 15 (8,2)	Wilson hastalığı	11 (73,3)
	Spesifik bulgu yok	4 (26,6)
Metabolik hastalık 12 (6,6)	Glikojen depo hastalığı	2 (16,7)
	Niemann-Pick hastalığı	2 (16,7)
	Non-spesifik bulgular	8 (66,7)
Toksik hepatit 6 (3,3)	Toksik hepatit	4 (66,7)
	Spesifik bulgu yok	2 (33,3)
Karaciğer nakli-rejeksiyon 4 (2,2)	Rejeksiyon yok	4 (100)
Karaciğer nakli-CMV hepatiti 1 (0,5)	CMV hepatiti saptanmadı	1 (100)
Karaciğerde kitle 2 (1)	Hepatoselüler karsinom	1 (50)
	Fokal nodüler hiperplazi	1 (50)
Konjenital hepatik fibrozis 1 (0,5)	Spesifik bulgu yok	1 (100)
Otoimmün sklerozan kolanjit 1 (0,5)	Otoimmün hepatit	1 (100)

HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, GVHH: Graft-versus-host hastalığı, CMV: Sitomegalovirüs

Olgularımızın 12'sinde ön tanı (%6,6) metabolik hastalıklardır; iki hasta glikojen depo, iki hasta Niemann-Pick hastalığı tanısı almıştır. Metabolik hastalığı olan 51 hastanın %23,5'inde glikojen depo hastalığı, %19,6'sında galaktozemi bildirilmiştir (16).

İlaçlar ve toksik kimyasalların metabolizmasında anahtar rol oynayan karaciğerde, hepatosellüler veya kolestatik hasarlanmayla TH gelişebilmektedir. Öyküde ilaç, toksik kimyasal maruziyeti ve bitkisel ürün kullanımı sorgulanmalıdır (17).

**Tablo 3: Tanısal amaçlı biyopsi yapılan hastaların biyopsi endikasyonları ve histopatolojik tanıları (Grup 2)**

Endikasyon (n, %)	Histopatolojik tanı (n, %)	
ALT yüksekliği 59 (74,7)	Toksik hepatit	6 (7,6)
	Steatohepatit	5 (6,3)
	Nonspesifik metabolik hastalık	3 (3,8)
	Wilson hastalığı	1 (1,3)
	Otoimmün hepatit	1 (1,3)
	Otoimmün sklerozan kolanjit	1 (1,3)
	Spesifik bulgu yok	42 (53,1)
Kronik karaciğer hastalığı 8 (10,1)	Spesifik bulgu yok	8 (10,1)
Hepatomegali 6 (7,6)	Glikojenik hepatopati	1 (1,3)
	Steatohepatit	1 (1,3)
	Spesifik bulgu yok	4 (5)
Parankimde heterojenite 5 (6,3)	Konjenital hepatik fibrozis	2 (2,5)
	Spesifik bulgu yok	3 (3,8)
Parankimde ekojenite artışı 1 (1,3)	Spesifik bulgu yok	1 (1,3)

ALT: Alanin transaminaz

Grup 1'de TH ön tanısıyla karaciğer biyopsisi yapılan 6 olgunun dördü TH ile uyumlu değerlendirilmiştir.

Karaciğer nakli sonrasında immünoşüpresif tedaviye bağlı rejeksiyon veya seropozitif donöre bağlı CMV gibi enfeksiyonlar gelişebilmektedir. Akut hücrel rejeksiyon %60'ında, kronik rejeksiyon %10'unda görülebilmektedir; tedavi seçiminde biyopsi yol göstericidir (18). Çalışmamızda, rejeksiyon ve CMV hepatiti ön tanıları histopatolojik bulgularla dışlanmıştır.

Karaciğer tümörleri çocuklarda nadirdir; en sık hepatoblastom, ikinci sıklıkla hepatosellüler karsinom (HCC) görülür. Biyopsi, ekim riski taşıdığından görüntülemeyle tanı konulamadığında düşünülmelidir (13,19). Çalışmamızda karaciğerde kitleyle biyopsi yapılan 2 hastada HCC ve fokal nodüler hiperplazi saptanmıştır.

KHF, portal hipertansiyon ve böbrek kistleriyle karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Klinik benzerlikler nedeniyle, idiyopatik portal hipertansiyon ve erken karaciğer sirozundan ayırmada biyopsi gerekebilmektedir (20). KHF ön tanısıyla biyopsi yapılan hastamızda spesifik bulgu saptanamamıştır.

Otoimmün sklerozan kolanjit, etiyojisi bilinmeyen, safra kanallarının kronik enflamasyonu ve fibrozisiyle giden bir hastalıktır. Çocuklarda klinik OIH'ye benzer (21). Otoimmün sklerozan kolanjit ön tanısıyla biyopsi yapılan hastamız OIH tanısı almıştır.

Ön tanısı olmayan ve tanısal amaçlı karaciğer biyopsisi yapılan hastaların (Grup 2: 79 hasta) en büyük kısmını (%74,7) izole ALT yüksekliği olan olgular oluşturmuştur. Transaminazlar rutinde sıklıkla bakıldığından hipertransaminazemiyle karşılaşma artmaktadır. Transaminazlar karaciğere spesifik olmadıklarından yüksekliklerinde kas hastalıkları

**Tablo 4: Karaciğer biyopsisinin tanıya ulaşmadaki etkinliğinin değerlendirilmesi**

	Tanı alanlar	Tanı alamayanlar	p
Grup 1 (n, %)	160 (61,2)	23 (8,8)	0,001
Grup 2 (n, %)	21 (8)	58 (22,1)	
Yaş (ort ± SD)	7,72 ± 6,14	9,35 ± 5,45	0,049
BGA <-2 (n, %)	10 (3,8)	6 (2,3)	0,556
YGB <-2 (n, %)	28 (10,7)	11 (4,2)	0,691
ALT düzeyi			
Normal	50 (19,1)	21 (8)	0,954
Normal sınırın üstü-5 kat arası yüksek	91 (34,7)	41 (15,6)	0,909
Sınırın 5-10 kat üstü arasında yüksek	21 (8)	8 (3,1)	0,474
Sınırın >10 kat üstünde yüksek	19 (7,3)	11 (4,2)	0,659
Hepatomegali	87 (33,2)	14 (5,3)	0,001
Splenomegali	60 (22,9)	5 (1,9)	0,001
Sarılık	11 (4,2)	6 (2,3)	0,686
Karaciğer parankiminde patoloji	63 (24)	15 (5,7)	0,008

ALT: Alanin transaminaz, ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, YGB: Yaşa göre boy, BGA: Boya göre ağırlık

ve Çölyak hastalığı gibi diğer nedenler de taranmalıdır. Açıklanamayan hipertransaminazemide biyopsinin önemli olduğu kabul edilmekle birlikte, histopatolojik bulguların tanıya ulaşmadaki rolü hakkındaki bilgi birikimi kısıtlıdır. Erişkinlerde biyopsinin tanıdaki rolü hakkındaki bilgiler çelişkilidir. İzole hipertransaminazemisi olan, hepatotropik virüslerin dışlandığı 425 çocuğun altı aylık izleminde 259'unda transaminaz yüksekliğinin gerilediği, 166'sının en sık obezite ilişkili karaciğer hastalığı, WH, müküler distrofi, alfa-1-antitripsin eksikliği, herediter fruktoz intoleransı, glikojen depo hastalığı, OIH, kolelitiazis, koledok kisti ve Çölyak hastalığı tanısı aldığı raporlanmıştır. Hipertransaminazeminin nedeninin bulunamadığı 22 çocuğun 18'ine biyopsi yapıldığı, hiçbirinin spesifik tanı alamadığı bildirilmiştir (22). Transaminaz yüksekliğinin etiolojisinin açıklanamadığı 19 çocuğun değerlendirildiği diğer çalışmada 7'sine biyopsi yapıldığı ancak spesifik tanı koyulamadığı bildirilmiştir (23).

Çalışmamızda, olgularımızın 59'una hipertransaminazemi nedeniyle biyopsi yapılmıştır, bu olgulardan 17'sine biyopsiyle tanı koyulabilmiştir. Biyopsi yapılanların 6'sında (%7,6) TH saptanmıştır. Etkilenmenin derecesine ve tipine göre TH, belirtisiz enzim yüksekliğinden nekroza kadar bir spektrumda bulgu verebilir (17).

Dünyada obezitenin artmasıyla yağlı karaciğer hastalığı yaygınlaşmıştır. Prevalansı, görüntüleme veya biyopsi bulgusu gibi saptama yöntemine göre değişir (24,25). Steatohepatit, vücut ağırlığı normal olan çocukların %9,6'sında, obez çocukların %38'inde bildirilmiştir (26). Çalışmamızda fazla kilolu/obez çocuklar %3,1 oranındadır; steatohepatit, Grup 2'deki 79 hastamızın 6'sında (%7,6) saptanmıştır. Merkezimizde ultrasonografiyle steatoz saptanan obez çocukların genellikle biyopsisiz izlenmesi ve olgularımızda obezitenin nadir olması, bu oranın diğer çalışmalara göre düşük çıkmasında etken olabilir.

İzole ALT yüksekliğiyle biyopsi yaptığımız olgulardan birer (%1,3) hasta WH, OIH, otoimmün sklerozan kolanjit tanısı almıştır. WH ve OIH izole hipertransaminazemiyile tanı alabilmektedir (27). Ancak asemptomatik WH'de seruloplazmin ve idrar bakır düzeyinin normal olabilmesi, tanıyı güçleştirebilmektedir (15). Iorio ve ark. (22) ALT yüksekliği olan 166 olgunun 18'ine biyopsiyle WH tanısını koyduklarını, hastaların asemptomatik olduğunu bildirmekteirler.

Çalışmamızda kronik karaciğer hastalığı etiyojisiyle 8 hastaya biyopsi yapılmış, spesifik tanıya ulaşamamıştır. Etiyolojide viral hepatitler (HBV ve HCV), OIH, WH ve alfa-1-antitripsin eksikliği yer almakla birlikte önemli bir kısmında etiyojisi aydınlatılamamaktadır. Kronik karaciğer hastalığı siroza kadar ilerleyerek hayatı tehdit edebilmektedir (28). Sudan'dan, %58'i 1 yaş üstü olan 450 hastaya biyopsi yapılmış, %26'sının siroz, %8'inin kronik hepatit tanısı aldığı bildirilmiştir; ancak

kronik karaciğer hastalığı etiyojisi açısından spesifik bir tanıya ulaşamamıştır (29).

Hepatomegali, karaciğer hastalığının bulgusu olabilir, spesifik tedaviyle bazı hastalıkların progresyonu engellenebileceğinden erken tanı önemlidir (30). Çalışmamızda hepatomegali nedeniyle biyopsi yapılan 6 hastanın, tip 1 diyabeti olan birinde glikojenik hepatopati, birinde steatohepatit saptanmıştır.

Karaciğer ultrasonografisinde periportal-hiperekoik odaklar ve parankim heterojenitesi bulguları, abdominal enflamasyon oluşturan ya da karaciğer dolaşımının bozulduğu durumlarda ve kronik hepatitte saptanabilmektedir. Ultrasonografide parankim heterojenitesi ve hiperekoik odaklar olması nedeniyle 6 hastaya biyopsi yapılmıştır; ikisinde KHF saptanmıştır.

Kolestatik karaciğer hastalıklarında ve ileri evre kronik karaciğer hastalıklarında alım azlığı, metabolik gereksinimde artış ve sindirim-emilim bozuklukları nedeniyle malnütrisyon, sık görülen bir bulgudur (31). Çalışmamızda, olguların %25,9'unda akut veya kronik malnütrisyon vardı; ancak malnütrisyon varlığı, biyopsiyle spesifik tanı alma açısından anlamlı bulunmadı.

Fizik incelemede hepatomegali ya da portal hipertansiyon nedeniyle belirti vermeyen splenomegalinin farkedilmesi, kronik karaciğer hastalığının ilk bulguları olabilir. Sarılık, safra yolları hastalıklarında, kolestatik hastalıklarda ve ileri evre hepatosellüler hastalıklarda saptanır (32). Çalışmamızda hepatomegali ve splenomegali olan hastalarda histopatolojik tanıya anlamlı olarak daha sık ulaşılırken sarılıklı hastalarda spesifik tanıya ulaşmada anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durum, sarılığın kronik karaciğer hastalığının etiyojisi açısından non-spesifik olması ve ileri evre karaciğer hastalığının bulgusu olmasına bağlanmıştır.

Ultrasonografiyle, karaciğer parankimi değerlendirilerek fibroz, siroz veya yağlanma varlığı konusunda bilgi edinilir; ayrıca ultrasonografi BA tanısı açısından çok değerlidir (32). Çalışmamızda ultrasonografiyle karaciğer parankiminde patoloji saptanan hastalarda, biyopsiyle daha yüksek oranda tanıya ulaşılabilmiştir.

Karaciğere daha spesifik olan ALT, hücre hasarını gösterir; karaciğer hastalığının evresine göre normal, hafif yüksek veya yüksek olabilir (32). Çalışmamızda ALT yükseklik derecesinin etiyojistik tanıya ulaşmada anlamlı olmadığı saptanmıştır.

### Çalışmanın Güçlü Yanları ve Kısıtlılıkları

Çalışmamızın güçlü yanları, karaciğer biyopsi endikasyonlarının geniş bir çeşitlilik gösterdiği tüm çocukluk yaş grubunu içeren gerçek yaşam verilerinden oluşmasıdır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ise tek merkeze ait, geniş bir zaman aralığını kapsayan retrospektif bir çalışma olmasıdır.

## Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamız, merkezimizde yapılan karaciğer biyopsilerinin sonuçlarının tanımlanması açısından önem taşımaktadır. Karaciğer biyopsi endikasyonları ve histopatolojik tanı dağılımı açısından olgularımız literatürdeki verilerden farklılıklar taşımaktadır. Ülkelerin sosyo-ekonomik düzeylerindeki, genetik ve metabolik hastalıklara yatkınlıklarındaki farklılıkların, çalışmalarda hasta yaş gruplarının farklı olması gibi özelliklerin bu duruma neden olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda ön tanı varlığının histopatolojik tanı elde edebilmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Klinik ve laboratuvar incelemelerle ön tanı koyulamayan hastalarımızın %73,4'ünde biyopsiyle tanı elde edilememiştir; ancak diğer taraftan ön tanısı olmayan hastaların %26,6'sı biyopsi ile tanı almıştır. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle spesifik ön tanısı olmayan çocuklarda biyopsiyle tanı elde etmenin düşük bir olasılık olduğu kısıtlı literatür bilgileri ile belirtirse de verilerimiz sonucunda 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 olacağı düşünülmüştür.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** 24.07.2017'de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12-740-17 karar numaralı etik onay alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışmadır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: H.B., A.K., Z.K., C.T.K., A.Y., Dizayn: H.B., A.K., Z.K., C.T.K., A.Y., Veri Toplama veya İşleme: H.B., A.K., Z.K., C.T.K., A.Y., Analiz veya Yorumlama: H.B., A.K., Z.K., C.T.K., A.Y., Literatür Arama: H.B., A.K., Z.K., C.T.K., A.Y., Yazan: H.B., A.K., Z.K., C.T.K., A.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Dezsöfi A, Baumann U, Dhawan A, et al. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60:408-420.
2. Pietrobattista A, Alterio A, Natali G, et al. Needle biopsy in children with liver diseases, in *Liver Biopsy in Modern Medicine.* 2011, InTech.
3. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:76-85.
4. England K, Thorne C, Pembrey L, et al. Age- and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European paediatric HCV network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:71-77.
5. Mathews V. Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major, in *Regenerative Medicine: Laboratory to Clinic.* Springer; 2017. s. 343-357.
6. Li CK, Chik KW, Lam CW, et al. Liver disease in transfusion dependent thalassaemia major. *Arch Dis Child.* 2002;86:344-347.
7. Afzal S, Ahmad M, Roshan E, et al. Morphological study of liver biopsy in Thalassaemia major. *J Pak Med Assoc.* 2004;54:415-418.
8. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:1020-1026.
9. Toy M, Önder FO, Wörmann T, 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.
10. Baird K, Cooke K, Schultz KR. Chronic graft-versus-host disease (GVHD) in children. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57:297-322.
11. Maggiore G, Socie G, Sciveres M, et al. Seronegative autoimmune hepatitis in children: Spectrum of disorders. *Dig Liver Dis.* 2016;48:785-791.
12. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis--Update 2015. *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S100-S111.
13. Ovchinsky N, Moreira RK, Lefkowitz JH, et al. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Adv Anat Pathol.* 2012;19:250-262.
14. Demir AM, Yaman A, Hızal G, et al. Kolestazlı Çocuklarda Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Yaş Gruplarına Göre Değerlendirilmesi. *Turkish J Pediatr Dis.* 2020;14:385-390.
15. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:334-344.
16. Roy A, Samanta T, Purkait R, et al. Etiology, clinical spectrum and outcome of metabolic liver diseases in children. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2013;23:194-198.
17. Malaguarrera G, Cataudella E, Giordano M, et al. Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents. *World J Gastroenterol.* 2012;18:2756-2766.
18. Cuenca AG, Kim HB, Vakili K. Pediatric liver transplantation. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26:217-223.
19. Czauderna P, Mackinlay G, Perilongo G, et al. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol.* 2002;20:2798-2804.
20. Shorbagi A, Bayraktar Y. Experience of a single center with congenital hepatic fibrosis: a review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2010;16:683-690.
21. Terziroli Beretta-Piccoli B, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune sclerosing cholangitis: Evidence and open questions. *J Autoimmun.* 2018;95:15-25.
22. Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, et al. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. *J Gastroenterol.* 2005;40:820-826.
23. Bugeac N, Pacht A, Mandel H, et al. The significance of isolated elevation of serum aminotransferases in infants and young children. *Arch Dis Child.* 2007;92:1109-1112.
24. Mann JP, Goonetilleke R, McKiernan P. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: a practical overview for non-specialists. *Arch Dis Child.* 2015;100:673-677.
25. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:319-334.

26. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;42:641-649.
27. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:960-967.
28. Hanif M, Raza J, Qureshi H, et al. Etiology of chronic liver disease in children. *J Pak Med Assoc*. 2004;54:119-122.
29. Sabir OM. Pathologic causes of liver disease in Sudanese children: Results of 450 liver needle biopsies at a single children hospital. *Sudan J Paediatr*. 2011;11:38-41.
30. Wolf AD, Lavine JE. Hepatomegaly in neonates and children. *Pediatr Rev*. 2000;21:303-310.
31. Mouzaki M, Bronsky J, Gupte G, et al. Nutrition Support of Children With Chronic Liver Diseases: A Joint Position Paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69:498-511.
32. Kansu A. Çocuklarda kronik karaciğer hastalığı: Tanım, etiyoloji, klinik ve laboratuvar bulguları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2021:39-48.