

Çocuklarda Kör Karaciğer Biyopsilerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Blind Liver Biopsy in Children

Ulaş Emre AKBULUT,^a
Ümit ÇOBANOĞLU,^b
Murat ÇAKIR^a

^aÇocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD,

^bTıbbi Patoloji AD,
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Trabzon

Geliş Tarihi/Received: 10.09.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 13.01.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ulaş Emre AKBULUT
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD, Trabzon,
TÜRKİYE/TURKEY
ulasemre@hotmail.com

ÖZET Amaç: Karaciğer biyopsisi, karaciğerdeki inflamasyon, nekroz ve fibrozisin gösterilmesinde altın standarttır. Bu çalışmada, karaciğer biyopsisi klinik endikasyonları ile patoloji sonuçlarının karşılaştırılması ve biyopsi sonrası gelişen komplikasyonların incelenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme bölümüne Ocak 2008-Mart 2013 tarihleri arasında kör-perkütan karaciğer biyopsisi yapılmış 75 çocuk (50 erkek, ort 7,0±5,9 yaş, 2 ay-16 yaş) retrospektif incelendi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, karaciğer biyopsi endikasyonları, doku örneği histolojik değerlendirme sonuçları, biyopsiye bağlı gelişen komplikasyonlar ve komplikasyonların tedavileri kaydedildi. **Bulgular:** Kronik hepatit B tanısıyla takip edilen 19 (%25,4) hastaya tedavi öncesi değerlendirme amacıyla biyopsi yapıldı. Neonatal kolestazi olan 9 (%12), izole transaminaz yükseklği olan 13 (%17,3), Wilson hastalığı düşünülen 9 (%12), depo hastalığı ön tanısıyla dokuz (%12), otoimmün hepatit şüphesiyle 4 (%5,3), metabolik hastalık düşünülen 9 (%12), akut hepatiti olan 1 (%1,3) ve hepatoselüler kanser şüphesiyle 1 (%1,3) hastaya biyopsi yapıldı. Kronik hepatit B dışında kalan 56 hastanın 42 (%75)'sine biyopsi yardımıyla tanı konuldu. Bir (%1,3) hastanın biyopsi materyali yetersiz iken, 2 (%2,6) hastanın biyopsi sonucu normal olarak değerlendirildi. İki (%2,6) hastanın biyopsi sonrası majör komplikasyonu oldu. Bunlardan birinde hemobilia, diğerinde karaciğer içi hematom ve abdominal kanama gelişti. **Sonuç:** Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalıklarını belirlemede hâlen en iyi yöntemdir. Biyopsi sonrası komplikasyon nadir görülmektedir. Her ne kadar komplikasyonlar nadir görülsede riskleri ve faydaları dikkatlice değerlendirilerek biyopsi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk; karaciğer; biyopsi, iğne

ABSTRACT Objective: Liver biopsy is gold standard for diagnosis of liver inflammation, necrosis and fibrosis. In this study; we aimed to analyze the clinical indications of percutaneous liver biopsy, evaluation of histopathological findings, and biopsy related complications in children. **Material and Methods:** We retrospectively analyzed 75 children (50 male, 7.0±5.9 age, 2 months-16 years) who performed blind liver biopsy in Karadeniz Technical University Medical Faculty Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Department between January 2008 and March 2013. Age, gender, biopsy indications, histopathological findings, biopsy related complications and therapeutical approach were recorded from the hospital files. **Results:** Biopsies were performed to 19 patients with a diagnosis of chronic hepatitis B for pre-treatment evaluation. Biopsy indications were neonatal cholestasis in 9 patients (12%), Wilson disease in 9 (12%), isolated transaminase elevation in 13 (17.3%), storage disease in 9 (12%), autoimmune hepatitis in 4 (5.3%), metabolic liver disease in 9 (12%), acute hepatitis in 1 (1.3%) and hepatocellular carcinoma in 1 patient (1.3%). Apart from the patients with chronic viral hepatitis B; 42 of the 56 patients (75%) had the final diagnosis with the assistance of histopathological findings of biopsy specimen. Biopsy specimen was insufficient in 1 patient (1.3%); while histopathological examination was normal in 2 patients (2.6%). Two patients had major complications after the biopsy (2.6%). One had hemobilia, and the other patient had intrahepatic hematoma and abdominal bleeding developed after biopsy. **Conclusion:** Liver biopsy is still the best method of determining liver disease. Biopsy related complications are rare in children. Although the complications are rare, it must be performed after analyzing the risks and benefits.

Key Words: Child; liver; biopsy, needle

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2014;23(2):64-73

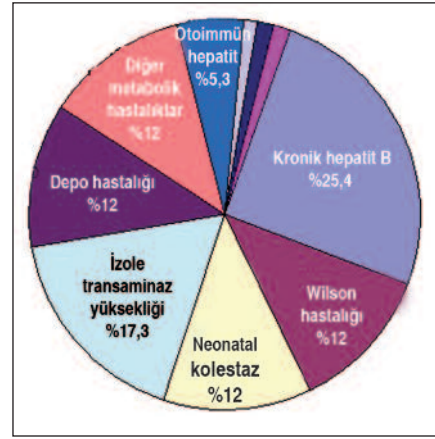
Karaciğer biyopsisi, gelişen laboratuvar ve radyolojik metotlara rağmen hâlen klinikte karaciğer ve safra yolları hastalıkları tanısında önemini korumaktadır. Tanıdaki faydalarına rağmen invaziv metot olması ve komplikasyon riski bulunması, hastalıklara özgü patognomik bulguların net tanımlanmamış olması nedeniyle biyopsi endikasyonları konusunda farklı görüşler vardır.

Karaciğer biyopsisi perkütan, transjuguler veya laparoskopik olarak yapılabilmektedir. Perkütan karaciğer biyopsisi Menghini tekniği, Trucut yöntemi gibi kör olarak yapılabildiği gibi ultrasonografi eşliğinde de yapılmaktadır. Son yıllarda ultrasonografi eşliğinde biyopsi yapılması daha yaygın bir görüş iken, hâlen birçok merkezde kör biyopsi yapılmaktadır. Bu tekniklerin kanama gibi majör veya ağrı gibi minör komplikasyonları olabilmektedir.

Bu çalışmada, karaciğer biyopsisi klinik endikasyonları ile patoloji sonuçlarının karşılaştırılması yapılmış ve biyopsi sonrası gelişen komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bölümünde Ocak 2008 Mart 2013 tarihleri arasında, yaşları 2 ay-16 yaş arasında değişen kör-perkütan karaciğer biyopsisi yapılmış 75 çocuk alındı (Şekil 1). Hastaların dosya kayıtlarından yaşları, cinsiyetleri, karaciğer biyopsi endikasyonları, doku örneği histolojik değerlendirme sonuçları, biyopsiye bağlı gelişen komplikasyonlar ve komplikasyonların tedavileri kaydedildi. Bu dönemde cerrahi veya ultrason eşliğinde yapılan karaciğer biyopsileri çalışmaya dâhil edilmedi (Tablo 1). Koagülasyon bozukluğu olan, aktif enfeksiyon bulguları, sepsis ve şok bulguları olan ve abdominal asiti bulunan hastalara biyopsi klinik ve laboratuvar bulguları düzeldikten sonra yapıldı. Üç aydan uzun süren alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği olan, obezite, hepatosplenomegali, dismorfik bulgusu, kolestazi olmayan, gama glutamil transferaz (GGT) düzeyi normal olan, hemoliz bulgusu olmayan, kronik



ŞEKİL 1: Karaciğer biyopsi yapıma nedenleri.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/pediatri-dergisi/1300-0381/>)

TABLE 1: Karaciğer biyopsisi yapılan hastalar.

Karaciğer biyopsisi yapılan hasta sayısı (n)	90
Kör biyopsi (n)	75
Yaş, ortalama±SD (aralık)	7,0±5,9 yaş
Cinsiyet (Erkek), n (%)	50 (66,6)
Yetersiz materyal, n (%)	1 (1,3)
Majör komplikasyon, n (%)	2 (2,6)

hastalığı bulunmayan, kan transfüzyonu yapılmamış, ilaç veya parenteral nutrisyon alım öyküsü olmayan hastalar izole transaminaz yüksekliği kabul edildi.¹

Bölümümüzde karaciğer biyopsileri Menghini tipi iğne içeren, tek kullanımlık (Hepafix®, B.Braun Melsungen AG, Almanya) set kullanılarak yapılmaktadır. Kullanılan iğnelerin boyu 90 mm, çapı küçük çocuklarda 1,2 mm iken, büyük çocuk ve adolesanlarda 1,4 mm'dir. Tüm hastalara sekiz saatlik açlık sonrası, kısa süreli sedasyon (midazolam 0,1 mg/kg ve ketamin 0,5 mg/kg) altında işlem gerçekleştirildi. Lokal anestezi olarak %2'lik lidokain solüsyonu kullanıldı. Biyopsi sonrası hastalar sağ yan yatış pozisyonunda yatırıldı ve ponksiyon yapılan alana soğuk kompresyon uygulandı. İntravenöz sıvı desteği verilerek ilk iki saat her 15 dakikada, sonraki dört saat her 30 dakikada kan basıncı ve nabız takibi yapıldı. Sekiz saatlik gözlem sonrası komplikasyon gelişmediği görülen hastalar taburcu edildi. Alınan biyopsi örnekleri formalin solüsyo-

nuna ve gerekli olgularda serum fizyolojik içine konularak patolojik inceleme için gönderildi. Karaciğer kuru bakır ölçümü için biyopsi materyali kuru olarak ölçüme gönderildi. Tüm biyopsi örnekleri Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümünde değerlendirildi. Biyopsi materyalinde portal alan sayısı dört veya daha az ise yetersiz biyopsi olarak kabul edildi. Hastalar klinikte düşünülen tanılarına göre sınıflandırıldı ve histopatolojik bulgularla klinik tanıları karşılaştırılarak son tanı, Tablo 2’de ifade edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 75 (50 erkek, 7±5,9 yaş, 2 ay-16 yaş) hastadan 19 (%25,4)’una kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisi öncesi değerlendirmek amacı ile biyopsi yapıldı. Hastaların modifiye histolojik aktivite indeksi (ortalama±SD); 5,9±2,6 idi.² Biyopsi so-

nucu ile 12 hastaya lamivudin, üç hastaya interferon alfa tedavisi başlanırken, dört hastanın tedavisiz izlemine karar verildi. Dokuz (%12) hastaya Wilson hastalığı düşünülerek karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer kuru bakır ağırlık düzeyleri ortalama±SD (range) 383,25±139,92 µg/g (258-839 µg/g) olan hastaların biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde 1 (%11,1) hastada sirotik değişiklikler, 1 (%11,1) hastada yağlı karaciğer, 4 (%44,4) hastada kronik hepatit, 3 (%33,3) hastada da yağlı karaciğer ile birlikte kronik hepatitle uyumlu bulgular saptandı.

Neonatal kolestazi olan 9 (%12) hastanın biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde 2 (%22,2)’sinde biliyer atrezi ile uyumlu bulgular mevcuttu. Akolik dışkılaması da olan bu iki aylık olgulara tanı konulmasından 10 gün sonra Kasai operasyonu yapıldı. Üç (%33,3) hastada intrahepa-

TABLO 2: Biyopsi yapılan hastaların demografik verileri, ön ve son tanıları.

Biyopsi endikasyonu	N (%)	Yaş ortalama±SD (Aralık, medyan)	Son tanı (n)
Neonatal kolestaz	9 (12)	2,1±1,0 ay (1-4 ay, 3 ay)	Alagille sendromu (2) Biliyer atrezi (2) Biliyer hipoplazi (1) PFIC (1) Neonatal hepatit (3)
Kronik Hepatit B	19 (25,4)	11,6±3,6 yaş (3-16 yaş, 9 yaş)	Kronik hepatit B (19)
Wilson hastalığı	9 (12)	12,8±3,0 yaş (8-16 yaş, 11 yaş)	Wilson hastalığı (9)
İzole transaminaz yüksekliği	13 (17,3)	5,2±4,2 (1-13 yaş, 5 yaş)	Nonspesifik hepatit (9) Otoimmün hepatit (1) Normal (2) Yetersiz biyopsi (1)
Depo hastalığı	9 (12)	2,2±2,6 yaş (3 ay-6 yaş, 2 yaş)	Glikojen depo hastalığı (8) Nonspesifik kronik hepatit (1)
Diğer metabolik hastalıklar Alfa-1 antitripsin eksikliği Hepatomegali etiyojisi Yağlı karaciğer hastalığı	9 (12)	1,5±0,7 yaş (6 ay-2 yaş, 1 yaş)	Alfa-1 antitripsin eksikliği (1) Olası mitokondriyal hastalık (1) Primer non-alkolik hepatosteatoz (4) Sendromik non-alkolik steatohepatit (3)
Otoimmün hepatit	4 (5,3)	10,7±4,6 yaş (5-15 yaş, 9 yaş)	Otoimmün hepatit (3) Nonspesifik kronik hepatit (1)
Akut hepatit	1 (1,3)	1 yaş	Otoimmün hepatit (1)
Kitle (Hepatosellüler kanser şüphesi)	1 (1,3)	16 yaş	Hepatosellüler kanser (Tirozinemi) (1)
Diğer	1 (1,3)	14 yaş	Sekonder hemakromatozis (1)
Toplam	75 (100)	7±5,9 yaş (2 ay-16 yaş, 7 yaş)	

tik safra yollarında azlık mevcuttu (duktus sayısı/portal alan oranı: 0,47, 0,45 ve 0,43 idi, normali: 0,9-1,8).³ Bu hastalardan ikisine periferik pulmoner stenoza, kelebek vertebrası ve alın genişliği olması nedeniyle Alagille sendromu tanısı konuldu. Duktus sayısı/portal alan sayısı 0,45 olan diğer hastaya Alagille Sendromu ve diğer nedenler dışlandıktan sonra idiyopatik intrahepatik biliyer hipoplazi tanısı konuldu. Üç (%33,3) hastanın biyopsisinde portal alanlarda mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile genişleme, hepatositlerde şişme (dev hücreli hepatit) görülerek neonatal hepatit tanısı konuldu. Kardeşine ailevi ilerleyici intrahepatik kolestaz (PFIC) sebebi ile karaciğer nakli yapılan bir hastanın biyopsisinde intrakanaliküler kolestaz, psödoglandüler formasyon, portal ve perivenüler fibrozis görüldü. Bu hastaya da kliniği ve laboratuvar bulgularının uyumlu olması nedeniyle PFIC tanısı konuldu (Tablo 2).

İzole transaminaz yüksekliği olan 13 hastanın 9 (%69,2)'u portal mononükleer infiltrasyon, yağlanma, fokal hepatosit nekrozu, lobular inflamasyon, Kuppfer hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi, lobular makrofaj ve lenfosit görülmesi gibi nonspesifik bulguları olması nedeniyle nonspesifik hepatit olarak kabul edildi. Biyopsisinde portal alanlarda lenfoplasmositer hücre infiltrasyonu ve güve yeniği nekrozu saptanan 1 (%7,6) hastaya otoimmün hepatit (OIH) tanısı konuldu. İki hastanın biyopsisi normaldi ve bir hastanın biyopsi materyali yetersizdi (Tablo 2).

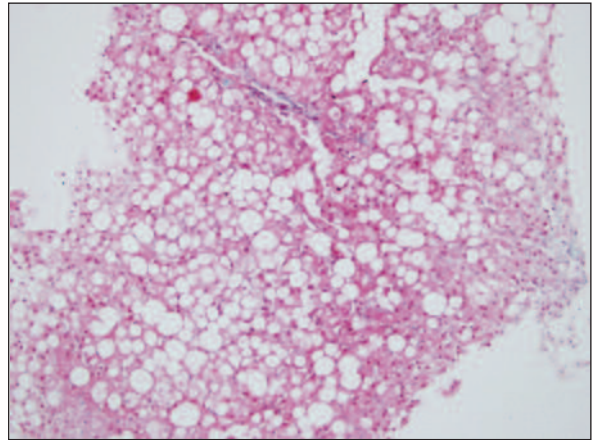
Boy kısalığı, masif hepatomegali ve hipoglisemi, metabolik asidoz, hipertrigliseridemi gibi laboratuvar bulguları olan 9 (%12) hastaya glikojen depo hastalığı (GDH) ön tanısıyla biyopsi yapıldı. Hastaların sekizinde hepatositlerde hidropik dejenerasyon, glikojen inklüzyonları ve diastaza duyarlı Periodik asit-Schiff (PAS) pozitif boyanma tespit edilerek GDH tanısı (klinik ve enzimatik incelemelerle dört hastaya tip 1, iki hastaya tip 4, iki hastaya tip 2) konuldu. Bir hastanın biyopsisi ise nonspesifik kronik hepatitle uyumluuydu.

OIH ön tanısıyla biyopsi yapılan dört hastanın histopatolojik değerlendirmesi sonucu, üçünde

OIH ile uyumlu (portal alanlarda lenfoplasmositer hücre infiltrasyonu, güve yeniği nekrozu) bulgular saptanırken, diğeri nonspesifik kronik hepatitle uyumlu bulundu. Akut hepatiti olan bir hastanın ve izole transaminaz yüksekliği olan bir başka hastanın karaciğer biyopsisi de OIH ile uyumluuydu.

Vücut kitle indeksi 97. persantilin üzerinde olan, karaciğer enzimlerinde orta derecede yükselme bulunan ve ultrasonografide karaciğer parankiminde ekojenite artışı saptanan Prader-Willi sendromlu hastanın karaciğer biyopsisinde makroveziküler yağlanma, fokal nekroz ve mikst tip iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü. Bu hastaya sekonder (genetik) non-alkolik steatohepatit tanısı konuldu. Obezitesi olan ve karaciğer enzim yüksekliği bulunan dört hastanın karaciğer biyopsisinde makroveziküler yağlanma görüldü ve obeziteye bağlı (primer) non-alkolik hepatosteatoz tanısı konuldu. İktiyozis, Jordan's anomalisi, hafif elektropiyonu ve enzim yüksekliği olan bir hastanın karaciğer biyopsisinde grade 3 makroveziküler yağlanma görüldü (Resim 1). ABHD5 (CGI-58) geninde IVS+1G>A splice-site mutasyonu saptanan hastaya Chanarin-Dorfman sendromu tanısı konuldu.

Beslenme güçlüğü ve koma tablosuyla başvuran, fizik incelemede hepatomegalisi ve laboratuvarında hipoglisemi, metabolik asidoz, amonyaklaktat yüksekliği olan altı aylık hastanın ekokardiyografisinde dilate kardiyomiyopati tespit edildi.



RESİM 1: Karaciğerde grade 3 makroveziküler yağlanma (trikrom x 200).
(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/pediatri-dergisi/1300-0381/>)

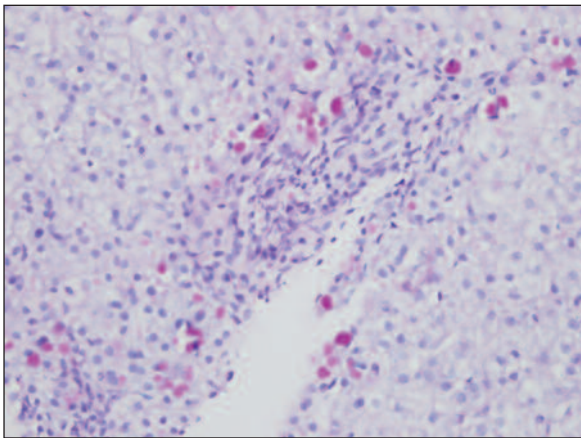
Karaciğer biyopsisinde makroveziküler yağlanma olduğu görüldü. Tafazzin (TAZ) geninde c.51G>A, p.Trp17X mutasyonu saptanan hastaya Barth sendromu tanısı konuldu. Ortalama ayda bir kez kan transfüzyonu yapılan aplastik anemili bir diğer hastanın karaciğer enzimlerindeki yükselme nedeniyle yapılan biyopsisinde makroveziküler steatoz ve sinüzoidal demir birikimi görüldü, sekonder hemakromatozis tanısı konuldu. Kolestaz tablosuyla başvurup alfa-1 antitripsin düzeyi 30 mg/dL (N:80-120) gelen hastanın karaciğer biyopsisinde periportal alanda yoğunlaşan PAS ve D-PAS reaksiyonlarında izlenen globül varlığı görüldü (Resim 2). Hastanın alfa-1 antitripsin genotipi ZZ (homozigot mutant) tespit edilerek alfa-1 antitripsin eksikliği tanısı konuldu.

Hepatomegalisi, dirençli konvülsiyonları, kardiyomyopatisi, işitme kaybı olan, plazma laktat/pürivat oranı yüksek olan dokuz aylık hastanın yapılan karaciğer biyopsisinde makroveziküler yağlanma ve fibrozis görüldü. Manyetik rezonans (MR) spektroskopide laktat birikimi saptandı. İleri incelemesi yapılamayan olguda ön planda mitokondriyal hastalık düşünüldü.

Karaciğerde yaygın kitlesi olan 16 yaşındaki kız hastanın karaciğer biyopsisi hepatoselüler karsinomla uyumluydu (Resim 3). İdrar süksinil aseton düzeyi yüksek saptanan hastaya tirozinemi tanısı konuldu.

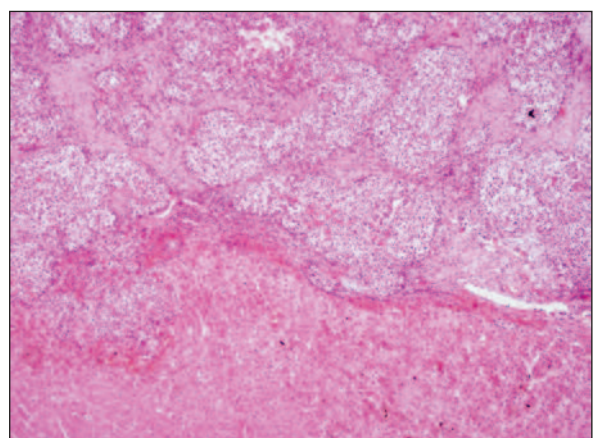
Kronik hepatit B enfeksiyonu olan 19 (%25,4) hastaya tedavi öncesi değerlendirmek amacı ile biyopsi yapıldı. Kronik hepatit B dışında kalan 56 hastanın 42 (%75)'sinde biyopsi tanıyı destekler ya da tanı koydurucu nitelikteydi.

İki hastada biyopsi sonrası majör komplikasyon gelişti (%2,6, %95 GA: %-1-%6,2). Aplastik anemi tanısıyla takip edilen 14 yaşındaki kız hastanın karaciğer enzimlerinde altı aydan uzun süren yükseklik olması nedeniyle yapılan biyopsisinden 48 saat sonra solukluk, hipotansiyon ve taşikardi gelişti. Hemotokrit değerinde belirgin düşme olan ve koagülasyon parametreleri normal olan (INR=1,19, trombosit sayısı=256 000/uL) hastanın abdomen bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde intrahepatik hematoma ve karın içine kanama saptandı. Eritrosit süspansiyonu verilerek destek tedavisi sağladığımız hastamızın kanaması durdu ve takiplerinde hematoma yaklaşık 10 günde rezorbe oldu. Lipid depo hastalığı düşünülerek karaciğer biyopsisi yaptığımız bir yaşındaki erkek hasta, sekiz saatlik gözleminde problem olmaması üzerine taburcu edildi. Ancak 24 saat sonra hematokezya ve sarılık şikâyeti ile başvuran hastanın çekilen abdomen BT'sinde safra kesesi içinde 7x3 cm boyutunda, hemobilia ile uyumlu görüntü tespit edildi. Eritrosit süspansiyonu ile destek tedavisi sağlanan hastanın kanaması devam ettiği için kollektomi yapıldı (Tablo 3).



RESİM 2: Periportal alanda yoğunlaşan PAS reaksiyonlarında izlenen globül varlığı (d-PASx200).

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/pediatric-dergisi/1300-0381/>)



RESİM 3: Normal karaciğer dokusu komşuluğunda hepatoselüler karsinom alanı (H&Ex200).

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/pediatric-dergisi/1300-0381/>)

TABLO 3: Karaciğer biyopsisi sonrası gelişen majör komplikasyonlar.

Yaş	Ön tanı	Histoloji	Komplikasyon	Tedavi
1 yaş	Lipid depo hastalığı	Non-spesifik kronik hepatit	Hemobilia	Kolesistektomi
14 yaş	Aplastik anemi- Karaciğer enzim yüksekliği	Sekonder hemokromatozis abdominal kanama	Karaciğer içi hematom ve Destek tedavisi	

TARTIŞMA

Serolojik yöntemlerde ve görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeye rağmen karaciğer biyopsi numunesinin histopatolojik incelenmesi, hâlen karaciğer hastalıklarının tanısında ve tedavinin değerlendirilmesinde kullanılan en önemli yöntemdir. Perkütan karaciğer biyopsisi, yaklaşık 130 yıldır uygulanmakta olup, ilk kez 1883 yılında Paul Erlich tarafından yapılmıştır.⁴ Zaman içinde geliştirilen uygulama teknikleri ile daha kolay ve daha düşük riskli işlem haline gelmiştir. 1958 yılında geliştirilen Menghini tekniği günümüzde hâlâ yaygın olarak kullanılan biyopsi yöntemidir.⁵ Çocuklarda karaciğer biyopsisi 1960'lı yıllardan sonra uygulanmaya başlamıştır.⁶

Karaciğer biyopsi endikasyonları; sebebi bilinmeyen akut hepatit, sebebi bilinmeyen karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, kronik hepatit B, C, D enfeksiyonlarının seyrinde özel endikasyonlar, yağlı karaciğer hastalığında steatohepatit şüphesi, hemakromatozis, Wilson hastalığı, otoimmün karaciğer hastalıkları, sebebi bilinmeyen portal hipertansiyon ve hepatosplenomegali, karaciğer fokal ve kitle lezyonlarının ayırıcı tanısı, transplant sonrası rejeksiyonunun değerlendirilmesi ve neonatal kolestaz gibi hastalıklardır.⁷ Çalışmamızdaki endikasyonlar literatür ile uyumludur.

Kolestatik karaciğer hastalığı, bebeklik yaş grubunda, akut karaciğer yetersizliği, geçici kolestaz ya da süregelen karaciğer hastalığı şeklinde seyredebilir. Olguların önemli bir kısmında erken tanı ve tedavi ile yıkıcı veya ilerleyici olabilecek klinik süreç durdurulabilir.⁸ Neonatal kolestaz olgularında klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik bulguların birleşimi ile özgül tanımlara ulaşılmaya çalışılmaktadır. Son yıllarda genetik testler alanında büyük gelişmeler sağlanmıştır. Ancak bu inceleme-

lerin pahalı olması, her merkezde ulaşılabilir olmaması ve henüz biliyer atrezi gibi bazı hastalıklar için genetik testlerin olmaması nedeniyle, günümüzde neonatal kolestazın tanısında karaciğer biyopsisi en önemli yöntemdir.⁹ İnterlobuler safra kanalında çoğalma, safra tıkaçları, portal alanda ödem ve fibrozis biliyer atreziyi destekleyen bulgulardır.¹⁰ Ancak tipik klinik bulguları olan hastalarda karaciğer biyopsisi invaziv bir yöntem olması ve zaman kaybına yol açması nedeniyle önerilmemektedir. Bu hastalarda daha sıklıkla Kasai operasyonu sırasında biyopsi alınmaktadır. Bizim neonatal hepatit tablosuyla başvuran hastalarımızdan ikisine karaciğer biyopsisi ile biliyer atrezi tanısı konuldu. Hastaların tanı yaşları iki aydı ve tanı konulmasından 10 gün sonra Kasai operasyonu yapıldı.

İnterlobuler safra kanallarında duktus sayısı/portal alan oranının 0,5'ten az olması (normali 0,9-1,8 arası) intrahepatik biliyer hipoplazi olarak isimlendirilir.³ Sendromik biliyer hipoplazi (Alagille sendromu) kronik kolestaz, safra yollarında hipoplazi ve posterior embriyotokson, kelebek vertebra, periferik pulmoner stenoz gibi konjenital malformasyonlarla karakterizedir.¹¹ İntrahepatik biliyer hipoplazi gelişimsel anomaliler veya genetik bozukluklar olmadan da ortaya çıkabilir. Nonsendromik biliyer hipoplazi denilen bu durumda erken dönemde kolestaz gelişir ve ilerleyici karaciğer hastalığı ile ilişkilidir.¹² Histopatolojik ve klinik bulgularla bizim hastalarımızın ikisine Alagille sendromu, birine de nonsendromik biliyer hipoplazi tanısı konuldu (Tablo 2).

Günümüzde gelişmiş görüntüleme teknikleri, virolojideki ilerlemeler ve doğumsal metabolik hastalıkları tespit etmek için uygulanan biyokimyasal ve moleküler metodların geliştirilmesi sonucunda idiyopatik neonatal hepatit tanısı giderek azalmaktadır. Olguların önemli bir kısmında etken göste-

rilemese de spesifik enfeksiyonlar ve metabolik bozuklukların neonatal hepatit şeklinde ortaya çıktığı bilinmektedir. Bazı hastalar yenidoğan döneminde neonatal hepatit tanısı olsa da ilerleyen dönemde spesifik tanısı konulabilmektedir. Neonatal hepatit erkeklerde daha siktir. Histolojik olarak lobüler yapı bozulmuştur ve hepatositlerin birleşmesi ile çok çekirdekli dev hücreler oluşur. Ayrıca artmış ekstramedüller hematopoez, değişik düzeyde enflamasyon ve belirgin kolestaz saptanır.¹³ Yenidoğan kolestazi ile gelen hastalarımızdan üçüne, histopatolojik inceleme ve klinik özellikleri ile diğer nedenler ekarte edildikten sonra neonatal hepatit tanısı konuldu.

Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisi başlamadan önce karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir.^{14,15} Hepatit B virüsü ile enfekte çocuklarda karaciğer biyopsisinde orta-şiddetli nekroinflamasyon varlığı, portal fibrozis olması antiviral tedaviye başlanmasını destekler.¹⁶ Ayrıca karaciğer biyopsisi karaciğer fonksiyonları bozulmuş çocuklarda interferon tedavisi öncesi sirozun dışlanmasına yardımcı olur.¹⁷ Yaptığımız biyopsiler sonucunda modifiye histolojik aktivite indeksine göre değerlendirme yapılarak tedavi planı yapıldı.¹⁸

Wilson hastalığında özellikle karaciğer, beyin, gözler ve böbreklerde bakır birikir. Karaciğerdeki morfolojik bulgular birikimin derecesine bağlı olarak, hafif derecede yağlı değişiklikten akut hepatite, kronik hepatitten siroza kadar değişiklik gösterir; nadiren masif nekroz (fulminan hepatit) görülür.¹⁹ Hepatik dokunun kuru ekstresinde bakır düzeyinin $\geq 250 \mu\text{g/g}$ 'ın üzerinde olması Wilson hastalığının en iyi kanıtıdır.⁹ Wilson hastalığı düşünerek biyopsi yaptığımız hastaların tümünün kuru karaciğer bakır düzeyi $250 \mu\text{g/g}$ 'ın üzerinde ($383,25 \pm 139,92 \mu\text{g/g}$) tespit edilerek kesin tanıları konuldu. Ayrıca histopatolojik inceleme ile karaciğerin rezerv durumu değerlendirildi.

Dikkatli bir hikâye, fizik muayene, biyokimyasal, serolojik ve görüntüleme yöntemleriyle sebebi belirlenemeyen anormal karaciğer fonksiyon testleri varlığında karaciğer biyopsisi yapılmaktadır. Iorio ve ark.nın çalışmasında sebebi bilinmeyen karaciğer enzim yüksekliği olan 425 çocuğun

18'ine biyopsi yapılmış, bunların 12'sinde minimal, dördünde orta şiddette ve ikisinde şiddetli kronik hepatit saptanırken, hiçbir hastada sebebe yönelik bilgi elde edilememiştir.²⁰ Bugeac ve ark. da serum aminotransferaz yüksekliği olan 72 hastanın yedisine biyopsi yapmışlardır. Dört hastada nonspesifik değişiklikler görülürken, üç hastada ise glikojen depo hastalığını destekler bulgular saptamışlardır. Ancak bu hastalara enzimatik inceleme yapılmamış ve ikisinin aminotransferaz düzeyleri ilerleyen dönemde normal seviyelere gerilemiştir.¹ Bizim çalışmamızda, karaciğer enzim yüksekliği bulunan 13 hastanın 1 (%7,6)'i OH ile uyumluydu. Dokuz hastada nonspesifik değişiklikler görülürken, iki hastanın biyopsisi normal olarak değerlendirildi. Karaciğer biyopsisinin çocuklarda izole karaciğer enzim yüksekliğinde sebebi belirlemeye katkısı tartışmalıdır.^{1,20} Bu hastalarda riskleri ve faydaları dikkatlice değerlendirip biyopsi yapılmalıdır.

Glikojen depo hastalığı, glikojen yıkımında görevli enzimlerden birinin eksikliği sonucunda ortaya çıkan, genellikle karaciğer, kalp ve iskelet kasının beraber veya ayrı ayrı tutulduğu kalıtsal bir depo hastalığı grubudur.²¹ Glikojenin gösterilmesinde PAS yöntemi kullanılabilir. Bu yöntemle glikojen (diğer bazı maddeler ile birlikte) kırmızı renge boyanır. Glikojeni parçalayan diastaz enziminin uygulanmasından sonra ise glikojenden kaynaklanan boyanmanın ortadan kalkması tipiktir. Bu nedenle "diastaza duyarlı PAS pozitifliği", glikojenin histopatolojik olarak gösterilmesinde önemli bir yöntemdir.²² Karaciğer enzim yüksekliği olan bir hasta ile kronik karaciğer hastalığı olan bir hastaya yapılan biyopsi sonrası glikojen depo hastalığı tanısı konuldu. Ayrıca depo hastalığı ön tanısıyla biyopsi yaptığımız dokuz hastanın sekizinin biyopsi sonucu GDH ile uyumluydu. GDH tanısında altın standart, enzim tayini ve eğer mümkünse prenatal tanı olanağı da sağlayabilen mutasyon analizidir.²³ Karaciğer biyopsisi ile karaciğer dokusunun yapısı ve glikojen içeriği değerlendirildikten sonra enzim düzeyi ile kesin tanı konulmalı ve sınıflandırma yapılmalıdır.²⁴ Biz de karaciğer biyopsisi ile tanı koyduğumuz hastalara klinik ve enzimatik incelemelerle GDH sınıflaması yaptık.

OIH, karaciğer enzimlerinde ve immünglobulin G düzeylerinde yükselmeye beraber anti nükleer antikor (ANA), anti düz kas antikor (ASMA), anti liver kidney mikrozomal-1 antikor (anti-LKM1) gibi otoantikörlerin yüksekliği ile karakterize kronik iltihabi bir karaciğer hastalığıdır. Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubunun, negatif ve pozitif kriterlere göre geliştirdiği OIH tanısı için karaciğer biyopsisi gereklidir.^{25,26} Histopatolojik olarak portal alanda yoğun mononükleer veya plazma hücre infiltrasyonu ile birlikte güve yeniği nekrozu ve bazen köprüleşme nekrozu saptanır. Klinik ve laboratuvar olarak OIH düşündüğümüz dört hastanın üçünün biyopsisi OIH ile uyumlu bulunurken, birinin biyopsisi nonspesifik hepatit olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca akut hepatit tablosuyla başvuran hastanın biyopsi sonucunun OIH ile uyumlu olmasıyla tanı konulabilmiştir.

Karaciğer biyopsisi güvenli bir yöntem olarak kabul edilmesine rağmen işlem esnasında komplikasyonlar gelişebilmektedir. Perkütan karaciğer biyopsisinde oluşan komplikasyonlar minör (ağrı, geçici hipotansiyon vb.) ve majör (hemobilia, intrahepatik hematoma, safra kesesi, kolon perforasyonu vb.) olarak iki grupta sınıflandırılır. Minör komplikasyonlar %5 oranında görülmesine rağmen, düşük oranda majör komplikasyon geliştiği gösterilmiştir ve mortalite oranı %0 ile %0,6 arasında bildirilmiştir.²⁷⁻³³ Karaciğer biyopsisinde en sık görülen majör komplikasyonlar, kanama ve safra kesesi perforasyonudur. Diğer komplikasyonlar hemobilia, organ yaralanmaları, arterio-venöz fistül, pnömotoraks ve hemotoraks olarak sayılabilir. Cohen ve ark., çocuklara yaptıkları 469 karaciğer biyopsisinde %4,5 oranında majör komplikasyon geliştiğini, bunların da 3 (%0,6)'ünün öldüğünü rapor etmiştir.³³ El-Shabrawi ve ark. ise 80 çocuğa yapılan biyopside %17,5 oranında minör komplikasyon görülmesine rağmen hiç majör komplikasyon görülmediğini bildirmiştir.³⁴ Bazı çalışmalarda ise kullanılan teknikle komplikasyon gelişmesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Younossi ve ark., körlemesine yapılan iğne biyopsisi ile %4 oranında komplikasyon gelişirken, ultrason eşliğinde yapılan biyopsilerde %2 oranında komplikasyon geliştiğini göstermiştir.³⁵ Farrell ve ark.'nın çalışmasında

da ultrason eşliğinde yapılan biyopsilerde %1,8 oranında komplikasyon görülürken, körlemesine yapılan iğne biyopsilerinde %7,7 oranında komplikasyon geliştiği rapor edilmiştir.³⁶ Scheimann ve ark. ise çocuklarda ultrason eşliğinde yapılan biyopsi ile ultrason kullanılmadan yapılan biyopsilerde görülen komplikasyonların arasında anlamlı fark olmadığını göstermiştir.³⁷ Bu çalışmaların ortak sonucu perkütan karaciğer biyopsisinin güvenilir bir yöntem olduğudur. Hem kör hem de ultrason eşliğinde yapılan perkütan karaciğer biyopsilerinde benzer şekilde düşük komplikasyon oranları bulunmaktadır. Karaciğer biyopsisi, tanı ve tedavi değerlendirilmesinde sağladığı faydaları yanında düşük oranda komplikasyon gelişmekte ve birçok merkezde altın standart olarak kullanılmaya devam edilmektedir.

Bölümümüzde, ultrason kullanılmadan Menghini iğnesi ile yapılan 75 biyopsinin sadece ikisinde majör komplikasyon (%2,6) gelişmiş, hiç mortalite görülmemiştir. Komplikasyon gelişen hastalardan biri, depo hastalığı düşünerek karaciğer biyopsisi yaptığımız bir yaşındaki erkek hastaydı. İşlemden 24 saat sonra hemobilia tespit edildi. Perkütan karaciğer biyopsilerinden sonra gelişen hemobiliyalarda semptomlar ortalama beş günde ortaya çıkmaktadır. Hastalar gastrointestinal kanama, sarılık ve biliyer ağrı şikâyetleriyle başvururlar. Çoğunlukla birbirine komşu kan damarı ve intrahepatik safra yollarının kendiliğinden perforasyonu veya safra kanallarında oluşan hematoma oluşturur.³⁸ Hemobiliyalarda nadirdir, yayımlanmış büyük serilerde %0,006-0,023 oranında görüldüğü bildirilmiştir.^{29,39} Çoğu olgu kendiliğinden iyileşmektedir. Ancak şiddetli olgularda selektif arteriyel embolizasyon veya cerrahi tedavi uygulanmaktadır.⁴⁰

Komplikasyon gelişen diğer hasta, aplastik anemi tanısıyla takip edilen 14 yaşındaki kız hastaydı. Biyopsiden 48 saat sonra intrahepatik hematoma ve karın içine kanama saptandı. İntrahepatik hematoma karaciğer iğne biyopsilerinden sonra %1-23 oranında meydana gelmekte, intrahepatik veya subkapsüler alana lokalize olmaktadır.³⁸ Genellikle küçük ve asemptomatikler, ancak büyük olanları karaciğer kapsülünde gerilmeye bağlı ağrı,

hipotansiyon ve hemotokrit değerinde azalmaya neden olabilirler. Tedavide yakın ultrasonografi takibi ile konservatif tedavi uygulanmaktadır.³⁸ Özellikle altta yatan hematolojik problemi olan hastalarda bu tür komplikasyonlar daha sık görülmektedir.

Çalışmamızın sınırlayıcı tarafı retrospektif bir çalışma olmasıdır. Bu nedenle minör komplikasyonlar belirlenememiştir.

Sonuç olarak, son zamanlardaki tanısal yöntemlerdeki gelişmelere rağmen karaciğerin histolojik incelenmesi, çocuklarda karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinin temel taşıdır. Biyopsi sonrası komplikasyon oldukça nadir görülmektedir. Ancak ne zaman ve hangi yöntemle karaciğer biyopsisi yapılacağı uygun kriterlere göre belirlenmeli, bunun için çeşitli merkezlerin verileri karşılaştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Bugeac N, Pacht A, Mandel H, Iancu T, Tamir A, Srugo I, et al. The significance of isolated elevation of serum aminotransferases in infants and young children. *Arch Dis Child* 2007; 92(12):1109-12.
- 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.
- Kahn E, Daum F, Markowitz J, Teichberg S, Duffy L, Harper R, et al. Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts: light and electron microscopic evaluation of sequential liver biopsies in early childhood. *Hepatology* 1986;6(5):890-901.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344(7):495-500.
- Menghini G. One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology* 1958;35(2):190-9.
- Walker WA, Krivit W, Sharp HL. Needle biopsy of the liver in infancy and childhood. A safe diagnostic aid in liver disease. *Pediatrics* 1967; 40(6):946-50.
- Tannapfel A, Dienes HP, Lohse AW. The indications for liver biopsy. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(27-28):477-83.
- Nightingale S, Ng VL. Neonatal hepatitis. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M, eds. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 728-40.
- Ovchinsky N, Moreira RK, Lefkowitz JH, Lavine JE. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Adv Anat Pathol* 2012;19(4):250-62.
- Russo P, Magee JC, Boitnott J, Bove KE, Raghunathan T, Finegold M, et al.; Biliary Atresia Research Consortium. Design and validation of the biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(4):357-362.e2.
- Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odièvre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr* 1987;110(2):195-200.
- Yehezkel-Schildkraut V, Munichor M, Mandel H, Berkowitz D, Hartman C, Eshach-Adiv O, et al. Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts: report of 10 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(5):546-9.
- Danks DM, Campbell PE, Jack I, Rogers J, Smith AL. Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch Dis Child* 1977;52(5):360-7.
- European Association For The Study Of The Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B*. *J Hepatol* 2009;50(2):227-42.
- Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al.; Hepatitis B Foundation. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010;52(6):2192-205.
- McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001;135(9): 759-68.
- Jara P, Bortolotti F. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29(2):163-70.
- Wilt TJ, Shamlivan T, Shaukat A, Taylor BC, MacDonald R, Yuan JM, et al. Management of chronic hepatitis B. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2008;(174):1-671.
- Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;47(6):2089-111.
- Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, Cirillo F, Vegnente A. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. *J Gastroenterol* 2005;40(8):820-6.
- Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol* 2007;13(18): 2541-53.
- Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastruct Pathol* 2011;35(5):183-96.
- Hermans MM, Kroos MA, Smeitink JA, van der Ploeg AT, Kleijer WJ, Reuser AJ. Glycogen Storage Disease type II: genetic and biochemical analysis of novel mutations in infantile patients from Turkish ancestry. *Hum Mutat* 1998;11(3):209-15.
- Wolfsdorf JL, Holm IA, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. Phenotypic, genetic, and biochemical characteristics, and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28(4): 801-23.
- Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18(4):998-1005.
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31(5):929-38.
- Huang JF, Hsieh MY, Dai CY, Hou NJ, Lee LP, Lin ZY, et al. The incidence and risks of liver biopsy in non-cirrhotic patients: An evaluation of 3806 biopsies. *Gut* 2007;56(5):736-7.
- Szymczak A, Simon K, Inglot M, Gladysz A. Safety and effectiveness of blind percutaneous liver biopsy: analysis of 1412 procedures. *Hepat Mon* 2012;12(1):32-7.
- Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2(2):165-73.
- McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990;99(5):1396-400.

31. Myers RP, Fong A, Shaheen AA. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies. *Liver Int* 2008;28(5): 705-12.
32. 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.
33. Cohen MB, A-Kader HH, Lambers D, Heubi JE. Complications of percutaneous liver biopsy in children. *Gastroenterology* 1992; 102(2):629-32.
34. El-Shabrawi MH, El-Karaksy HM, Okahsa SH, Kamal NM, El-Batran G, Badr KA. Outpatient blind percutaneous liver biopsy in infants and children: is it safe? *Saudi J Gastroenterol* 2012;18(1):26-33.
35. Younossi ZM, Teran JC, Ganiats TG, Carey WD. Ultrasound-guided liver biopsy for parenchymal liver disease: An economic analysis. *Dig Dis Sci* 1998;43(1):46-50.
36. Farrell RJ, Smiddy PF, Pilkington RM, Tobin AA, Mooney EE, Temperley IJ, et al. Guided versus blind liver biopsy for chronic hepatitis C: clinical benefits and costs. *J Hepatol* 1999; 30(4):580-7.
37. Scheimann AO, Barrios JM, Al-Tawil YS, Gray KM, Gilger MA. Percutaneous liver biopsy in children: impact of ultrasonography and spring-loaded biopsy needles. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(5):536-9.
38. Sparchez Z. Complications after percutaneous liver biopsy in diffuse hepatopathies. *Rom J Gastroenterol* 2005;14(4):379-84.
39. Van Thiel DH, Gavaler JS, Wright H, Tzakis A. Liver biopsy. Its safety and complications as seen at a liver transplant center. *Transplantation* 1993;55(5):1087-90.
40. Lin CL, Chang JJ, Lee TS, Lui KW, Yen CL. Gallbladder polyp as a manifestation of hemobilia caused by arterial-portal fistula after percutaneous liver biopsy: a case report. *World J Gastroenterol* 2005;11(2):305-7.