



Karaciğer biyopsisi endikasyonlarında ve histopatolojik tanılarda yıllar içindeki değişim: 7 yıllık tek merkez deneyimi

Change in liver biopsy indications and histopathological diagnoses over the years:
A 7-year single-center experience

Nilay DANIŞ¹, Fulya GÜNŞAR², Funda YILMAZ³, Deniz NART³,
İlker TURAN², Zeki KARASU², Galip ERSÖZ²,
Ahmet Ömer ÖZÜTEMİZ², Ulus Salih AKARCA²

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, ³Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı 7 yıl boyunca aynı merkezde karaciğer biyopsisi yapılan hastaların tanılarını ortaya koymak ve Fibroscan® kullanıma girdikten sonra karaciğer biyopsisi yapılma endikasyonlarında bir değişiklik olup olmadığını araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Haziran 2014 - Aralık 2020 tarihleri arasında tek bir merkezde perkütan olarak yapılmış olan karaciğer biyopsileri retrospektif olarak taranmıştır. **Bulgular:** Toplam 1783 hastaya karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Bu hastaların yaş ortalaması 48.7 ± 14.4 olup ortanca yaş 50'dir. Hastaların 996'sı kadın (%55.9); 787'si erkektir (%44.1). En fazla karaciğer biyopsisi yapılan hastalık hepatit B virüs enfeksiyonu (n: 400) olurken bunu non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (n: 298) izlemektedir. Karaciğer biyopsisi yapılan tüm biyopsi hastalarının; 2014 yılında %31.8'ini hepatit B virüsü; %11.1'ini non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı; %5'ini hepatit C virüsü; %18.4'ünü etiyojisi net olarak ortaya konulamayan hastalıklar; %3.1'ini otoimmün hepatit oluştururken, 2020 yılında bu oranlar sırasıyla hepatit B virüsü için %17.1; non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı için %23.7; hepatit C virüsü için %0; etiyojisi bilinmeyen hastalıklar için %6.6; otoimmün hepatit için %11.8 bulunmuştur. **Sonuç:** Tek bir merkezin 7 yıllık verisine göre, karaciğer biyopsisi yapılma endikasyonları ve histopatolojik tanılar içinde hepatit B virüsü ve hepatit C virüsü sayısal ve oransal giderek azalmakta, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı sayısal ve oransal olarak artmakta, bilinmeyen etiyojiler sayısal ve oransal olarak azalmakta, otoimmün hepatit ise sayısal olarak artmayıp oransal olarak artmaktadır.

Anahtar kelimeler: Perkütan karaciğer biyopsisi, HBV, HCV, NAFLD, otoimmün hepatit

Background and Aims: This study aimed to reveal the diagnoses of patients who underwent liver biopsy in the same center for 7 years and to investigate whether there is a change in the indications for liver biopsy after using FibroScan®. **Materials and Methods:** Liver biopsies performed percutaneously in a single center between June 2014 and December 2020 were retrospectively reviewed. **Results:** A total of 1783 patients underwent percutaneous liver biopsy. The mean age of these patients was 48.7 ± 14.4 years, and the median age was 50 years. Of these patients, 996 (55.9%) were females, and 787 (44.1%) were males. Hepatitis B virus infection (n = 400) is the most common liver biopsy disease, followed by non-alcoholic fatty liver disease (n = 298). In 2014, 31.8% of all patients who underwent liver biopsy were diagnosed with hepatitis B virus infection, 11.1% with non-alcoholic fatty liver disease, 5% with hepatitis C virus infection, 3.1% with autoimmune hepatitis, and 18.4% with diseases whose etiology could not be revealed. In 2020, these rates were 17.1% for hepatitis B virus, 23.7% for non-alcoholic fatty liver disease, 0% for hepatitis C virus, 11.8% for autoimmune hepatitis, and 6.6% for indefinite etiology. **Conclusions:** The 7-year data from a single center revealed that hepatitis B virus and hepatitis C virus cases decreased numerically and proportionally in liver biopsy indications and histopathological diagnoses, non-alcoholic fatty liver disease increased numerically and proportionally, unknown etiologies decreased numerically and proportionally, and autoimmune hepatitis increased proportionally but stable numerically.

Key words: Percutaneous liver biopsy, HBV, HCV, NAFLD, autoimmune hepatitis

GİRİŞ

Perkütan karaciğer biyopsisi günümüzde kronik karaciğer hastalıklarının evrenmesi, tedavi endikasyonlarının belirlenmesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, ayrıca akut karaciğer hasarının etiolojisinde kullanılmaya devam edilen bir yöntemdir. Bunun dışında sebebi belirlenemeyen karaciğer fonksiyon bozuklukları, karaciğerde yer kaplayan oluşumlar, sistemik hastalıkların karaciğer tutulumları da karaciğer biyopsisinin kullanıldığı endikasyonlardır. Ancak girişimsel bir yöntem olması nedeniyle kanama, ağrı, safra peritoniti, pnömotoraks, hemotoraks, bakteriyemi, sepsis gibi riskleri de bulunmaktadır (1). En sık komplikasyonu ağrı, en önemli komplikasyonu ciddi kanamadır. Hastaneye yatış, yaşamsal bulgulara bozulma, kan transfüzyonu, radyolojik olarak gösterilmiş intraperitoneal kanama, ciddi kanama olarak adlandırılmaktadır. Böyle bir kanama farklı serilerde 2500 ile 10000 biyopside bir görülmektedir (2). Ayrıca 10000'de 1- 12000'de 1 oranında mortalite riski bildirilmektedir (1). Bu komplikasyon risklerinden ötürü özellikle tekrarlayan biyopsi gereken hastalıkların izleminde girişimsel olmayan serum parametreleri ve görüntüleme yöntemleri araştırılmıştır. Bu yöntemlerden en çok kabul gören en çok bilgi birikimi olanlardan bir tanesi transient elastografidir (FibroScan®).

Fibroscan®, yumuşak dokuların elastisitesini sayısal olarak ölçen bir cihazdır. İlgili dokuda fibrozis ve dokunun sertliği arttıkça cihaz ile ölçülen değer artmaktadır. Fibroscan® ile sertliği ölçülen karaciğer hacminin karaciğer biyopsisi ile alınabilen dokunun 100 katı büyüklükte olduğu bildirilmektedir. Dolayısıyla bu yöntemin karaciğer parankimini daha iyi yansıttığı ileri sürülmektedir. Fibroscan® uygulaması sadece birkaç dakika süren ağrısız bir yöntemdir (3).

Erişkinlerde genel olarak yaş ve cinsiyetin ölçüme etkisinin olmadığı kabul edilmektedir (4). Ancak arada fark olduğunu bildiren çalışmalar da mev-

cuttur. Avrupa'da sağlıklı kişilerde normal transient elastografi değeri erkeklerde 5.81 ± 1.54 [aralık, 3.8-8.0] kPa; kadınlarda 5.23 ± 1.59 [aralık, 3.3-7.8] kPa bulunmuştur (5). Asya'da iki farklı çalışmada sağlıklı kişilerde normal değerler 2.0-7.1 ve 3.9-5.3 kPa aralığında tespit edilmiştir (6,7).

Kronik karaciğer hastalıkları arasında viral hepatitler (hepatit B enfeksiyonu, hepatit C enfeksiyonu, hepatit D enfeksiyonu), non alkolik steatohepatit (NASH), otoimmün hepatit, primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit, overlap sendromlar, Wilson hastalığı bulunmaktadır (8). Bu hastalıklarda elastografi ile saptanan normal değerler birbirinden minimal farklılıklar göstermektedir. Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) kılavuzuna göre normal alanin aminotransferaz (ALT) değerine sahip olan kronik HBV hastalarında kabul edilen eşik değer 9 kPa'dır (9). Kronik hepatit C'si olan 327 hastada elastografinin sınır değeri (cut-off) 8.7 kPa kabul edildiğinde belirgin fibrozis ve 14.5 kPa kabul edildiğinde ise siroz tanısını doğru olarak koyabildiği gösterilmiştir (10). NASH için böyle bir eşik değer belirlenmesi daha zor olmaktadır. Ege Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Fibroscan® Haziran 2014 yılında kullanıma girmiştir. Bu çalışmanın amacı 7 yıl boyunca aynı merkezde karaciğer biyopsisi yapılan hastaların tanılarını ortaya koymak ve Fibroscan® kullanımına girdikten sonra karaciğer yapılıma endikasyonlarında bir değişiklik olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Haziran 2014-Aralık 2020 tarihleri arasında tek bir merkezde perkütan olarak yapılmış olan karaciğer biyopsileri retrospektif olarak taranmıştır.

Karaciğer biyopsisi yapılmadan önce tüm hastalara yapılacak işlem ve olası komplikasyonları işlem yapan hekim tarafından anlatılmakta, hastalardan işlem ile ilgili aydınlatılmış yazılı onam alınmaktadır. İşlem öncesi hastaların hemogram,

koagülasyon parametrelerine bakılmış, eğer değerler biyopsi için uygun değilse trombosit için 100 000 $10^9/L$ üstü, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) için 1.5 altı hedeflenecek şekilde uygun replasmanlar yapıldıktan sonra biyopsi gerçekleştirilmiştir.

Biyopsi öncesi ultrason ile biyopsi yapılacak yer işaretlenmiş, %1 lidokain ile lokal anestezi uygulandıktan sonra 17-gauge Menghini tipi karaciğer biyopsi iğnesi (Hepafix®, B. Braun Melsungen AG 34209 Melsungen, Almanya) kullanılarak daha önce işaretlenmiş olan interkostal aralıktan girilerek biyopsi tamamlanmıştır. Hastalar en az 4 saat klinikte izlenmiş, vital takipleri yapılmıştır. Eğer komplikasyon açısından şüpheli bir durum söz konusu ise Gastroenteroloji servisine yatırılarak en az 24 saat takipleri yapılmıştır. Hastaların doğum tarihi, cinsiyeti, patolojik tanıları, yapılma nedeni kronik bir karaciğer hastalığı ise histolojik aktivasyon indeksi (grade), fibrozis derecesi (stage), karaciğer biyopsisinin yapılma yılı kaydedilmiştir. Hastaların tanıları: hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), otoimmün hepatit (OİH), primer biliyer kolanjit (PBK), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), malign lezyon, overlap sendromu, normal karaciğer dokusu, yetersiz karaciğer biyopsisi, diğer nedenler, etiyolojinin belirsiz olduğu durumlar, birden fazla etiyolojinin bir arada olduğu durumlar, nodüler rejeneratif hiperplazi olarak kaydedilmiştir. Diğer nedenler arasında Wilson hastalığı, hemokromatozis, granulomatöz hepatit, graft versus host hastalığı, vasküler patolojiler, Dubin-Johnson sendromu, toksik hepatit, tıkaçıcı biliyer patolojiler, akut ve kronik rejeksiyonlar, primer sklerozan kolanjit, otoimmün kolanjit, konjenital hepatik fibroz, vanishing bile duct sendromu bulunmaktadır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS programı (version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapılmıştır.

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile analiz edilmiştir. Normal dağılım gösteren veri için ortalama ve standart sapma analiz edilirken, normal dağılım göstermeyen veri için ortanca, minimum ve maksimum değerleri hesaplanmıştır.

Etik Kurul

1964 Helsinki bildirgesinde ve sonrasındaki değişikliklerinde belirtildiği üzere, çalışmamızda tüm yöntemler ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına uygun olarak yürütülmüştür. Etik kurul onamı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 4 Mart 2021 de 21-3T/62 karar numarası ile alınmıştır. Katılan hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

BULGULAR

Haziran 2014 - Aralık 2020 tarihleri arasında toplam 1783 hastaya karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Bu hastaların yaş ortalaması 48.7 ± 14.4 olup ortanca yaş 50'dir. Hastaların 996'sı kadın (%55.9); 787'si erkektir (%44.1). En fazla karaciğer biyopsisi yapılan hastalık HBV (n = 400) olurken bunu NAFLD (n = 298) izlemektedir. HBV nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastaların %58.5'i (n = 234) erkek iken, OİH'de bu oran %25.2'ye (n = 26), PBK'de %15.1'e (n = 16), NAFLD'de %39.6'ya (n = 118) düşmektedir. Tanıların cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. HBV nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastaların yaş ortalaması 44.7 ± 12.9 ; HCV'de ortalama yaş 58.6 ± 12.19 ; OİH'de 47.14 ± 15.63 ; PBK'de 52.24 ± 11.9 ; NAFLD'de ise 49.69 ± 13.21 bulunmuştur. Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların etiyolojiye göre yaş ortalamaları ve ortancaları Tablo 2'de sunulmuştur.

Yıllara göre karaciğer biyopsi endikasyonu ve histopatolojiye göre etiyolojik nedenlere bakıldığında HBV; 2014 yılında yapılan biyopsilerin %31.8'ini

(n = 83) oluştururken bu oran yıllar geçtikçe azalmış; 2019'da yapılan biyopsilerin %15.9'unu (n = 38), 2020'de %17.1'ini (n = 13) oluşturmuştur. HCV nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastalar 2014 yılında tüm biyopsi hastalarının %5'ini (n = 13) oluştururken, bu oran 2016 yılında %10.8 (n = 33) olmuş; 2019 yılında %0.8'e (n = 2) düşmüştür. OİH nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hasta-

lar; 2014 yılında tüm hastaların %3.1'i (n = 8) iken bu oran 2017 yılında %7 (n = 22), 2018 yılında %4.8 (n = 5), 2019 yılında %9.2 (n = 22), 2020 yılında %11.8 (n = 9) olmuştur. NAFLD nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastalar tüm biyopsi hastalarının 2014 yılında %11.1'i (n = 29) iken bu oran yıllar içinde giderek artmış, 2019 yılında %21.8'e (n = 52), 2020 yılında ise %23.7'ye (n = 18) ulaşmıştır.

Tablo 1 Tanılara göre cinsiyetlerin dağılımı

		Cinsiyet		Total
		Kadın	Erkek	
HBV	Hasta sayısı	166	234	400
	Yüzde (%)	%41.5	%58.5	%100.0
HCV	Hasta sayısı	50	46	96
	Yüzde (%)	%52.1	%47.9	%100.0
OİH	Hasta sayısı	77	26	103
	Yüzde (%)	%74.8	%25.2	%100.0
PBK	Hasta sayısı	90	16	106
	Yüzde (%)	%84.9	%15.1	%100.0
NAFLD	Hasta sayısı	180	118	298
	Yüzde (%)	%60.4	%39.6	%100.0
Etiyoloji bilinmiyor	Hasta sayısı	107	97	204
	Yüzde (%)	%52.5	%47.5	%100.0
Diğer	Hasta sayısı	158	136	294
	Yüzde (%)	%53.7	%46.3	%100.0
Malign	Hasta sayısı	27	48	75
	Yüzde (%)	%36.0	%64.0	%100.0
Overlap sendromu	Hasta sayısı	53	9	62
	Yüzde (%)	%85.5	%14.5	%100.0
Normal	Hasta sayısı	39	17	56
	Yüzde (%)	%69.6	%30.4	%100.0
Yetersiz	Hasta sayısı	12	11	23
	Yüzde (%)	%52.2	%47.8	%100.0
Birden fazla etiyoloji	Hasta sayısı	31	25	56
	Yüzde (%)	%55.4	%44.6	%100.0
Nodüler rejeneratif hiperplazi	Hasta sayısı	6	4	10
	Yüzde (%)	%60.0	%40.0	%100.0
Toplam	Hasta sayısı	996	787	1783
	Yüzde (%)	%55.9	%44.1	%100.0

HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, OİH: Otoimmün hepatit, PBK: Primer biliyer kolanjit, NAFLD: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, SD: Standart sapma.

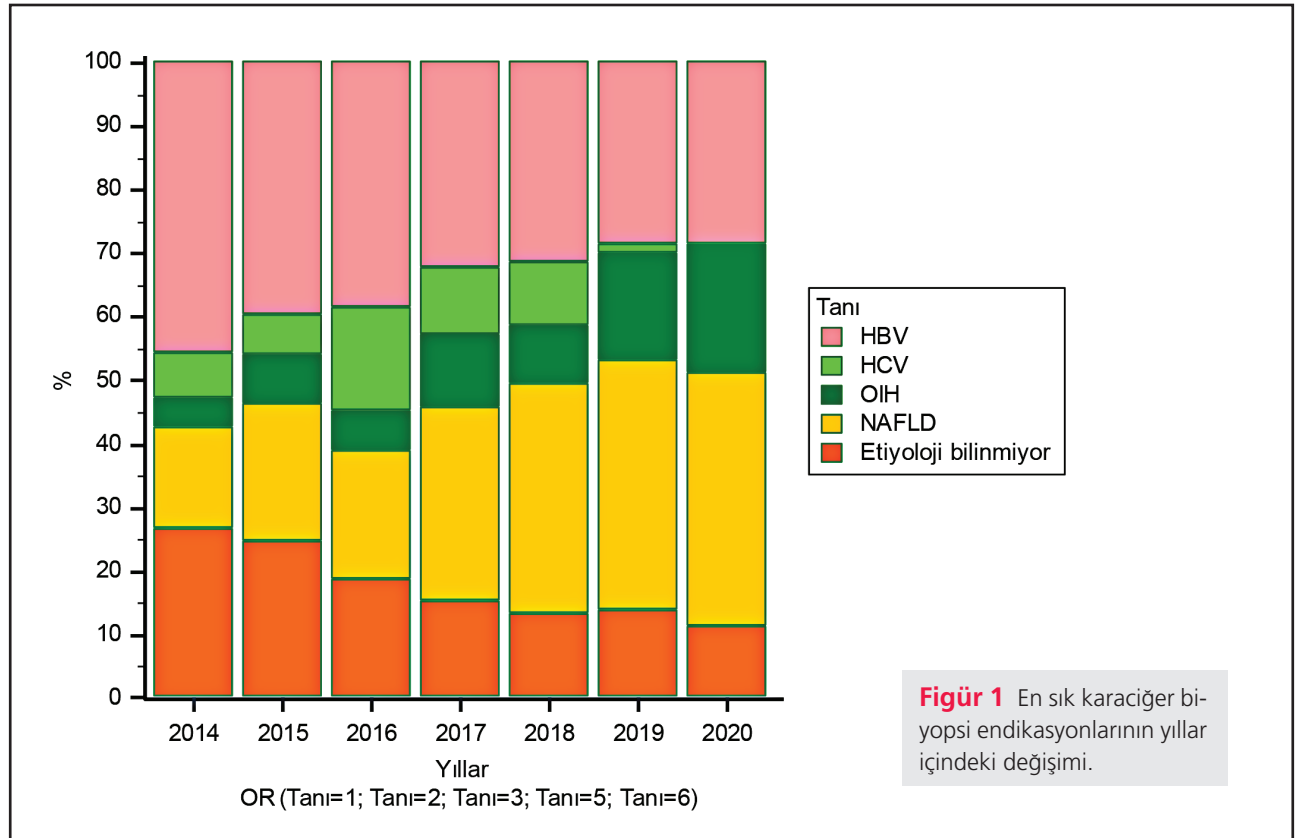
Tablo 2 Tanılara göre yaş ortalamaları

Tanı	Yaş												
	HBV	HCV	OIH	PBK	NAFLD	Nedeni Bilinmeyen	Diğer	Malign	Overlap Sendromu	Normal	Yetersiz	Birden Fazla Etiyoloji	NRH
Hasta sayısı (n)	400	96	103	106	298	204	294	75	62	56	23	56	10
Ortalama (yıl) ± SD	44.70 ± 12.90	58.62 ± 12.19	47.14 ± 15.63	52.24 ± 11.9	49.69 ± 13.21	46.75 ± 15.00	47.55 ± 15.36	60.93 ± 11.18	50.82 ± 13.5	39.41 ± 13.10	50.44 ± 13.28	53.57 ± 12.43	48.90 ± 14.98
Ortanca (yıl) (minimum/maksimum)	45 (18/83)	60 (24/84)	49 (18/83)	52 (23/79)	52 (18/78)	48 (16/80)	49 (14/98)	64 (32/85)	53 (18/83)	39 (17/66)	54 (20/69)	54 (25/81)	52.5 (19/74)

HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, OIH: Otoimmün hepatit, PBK: Primer biliyer kolanjit, NAFLD: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, NRH: Nodüler rejeneratif hiperplazi, SD: Standart sapma.

Hem konulan endikasyon hem de histopatolojik inceleme sonucunda etiyojisi ortaya konulamayan hasta grubu 2014 yılında tüm biyopsi hastalarının %18.4'ünü (n = 48) oluştururken, bu oran 2020 yı-

lında %6.6'ya (n = 5) düşmüştür. Karaciğer biyopsi endikasyonlarındaki değişiklik Tablo 3'te, biyopsi endikasyonlardaki değişiklik ve en sık nedenler Figür 1'de sunulmuştur.



Figür 1 En sık karaciğer biyopsi endikasyonlarının yıllar içindeki değişimi.

HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, OIH: Otoimmün hepatit, NAFLD: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı.

Tablo 3 Karaciğer biyopsisi endikasyonlarında yıllar içindeki değişim

		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Toplam
HBV	Hasta sayısı (n)	83	72	79	62	53	38	13	400
	Yıl içi (%)	31.8	26.3	25.8	19.7	16.9	15.9	17.1	22.4
HCV	Hasta sayısı (n)	13	11	33	20	17	2	0	96
	Yıl içi (%)	5.0	4.0	10.8	6.4	5.4	0.8	0.0	5.4
OIH	Hasta sayısı (n)	8	14	13	22	15	22	9	103
	Yıl içi (%)	3.1	5.1	4.2	7.0	4.8	9.2	11.8	5.8
PBK	Hasta sayısı (n)	16	13	17	19	23	13	5	106
	Yıl içi (%)	6.1	4.7	5.6	6.1	7.3	5.4	6.6	5.9
NAFLD	Hasta sayısı (n)	29	39	41	58	61	52	18	298
	Yıl içi (%)	11.1	14.2	13.4	18.5	19.5	21.8	23.7	16.76
Etiyoloji bilinmiyor	Hasta sayısı (n)	48	44	38	29	22	18	5	204
	Yıl içi (%)	18.4	16.1	12.4	9.2	7.0	7.5	6.6	11.4
Diğer	Hasta sayısı (n)	32	46	46	50	53	48	19	294
	Yıl içi (%)	12.3	16.8	15.0	15.9	16.9	20.1	25.0	16.5
Malign	Hasta sayısı (n)	13	17	14	5	12	13	1	75
	Yıl içi (%)	5.0	6.2	4.6	1.6	3.8	5.4	1.3	4.2
Overlap	Hasta sayısı (n)	13	7	8	13	12	8	1	62
	Yıl içi (%)	5.0	2.6	2.6	4.1	3.8	3.3	1.3	3.5
Normal	Hasta sayısı (n)	2	6	11	9	17	10	1	56
	Yıl içi (%)	0.8	2.2	3.6	2.9	5.4	4.2	1.3	3.1
Yetersiz	Hasta sayısı (n)	3	4	6	4	4	2	0	23
	Yıl içi (%)	1.1	1.5	2.0	1.3	1.3	0.8	0.0	1.3
Birden fazla etiyoloji	Hasta sayısı (n)	1	1	0	22	18	11	3	56
	Yıl içi (%)	0.4	0.4	0.0	7.0	5.8	4.6	3.9	3.1
NRH	Hasta sayısı (n)	0	0	0	1	6	2	1	10
	Yıl içi (%)	0.0	0.0	0.0	0.3	1.9	0.8	1.3	0.6
Toplam	Hasta sayısı (n)	261	274	306	314	313	239	76	1783
	Yıl içi (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

HBV: Hepatit B virüsü; HCV: Hepatit C virüsü; OIH: Otoimmün hepatit; PBK: Primer biliyer kolanjit; NAFLD: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı; NRH: Nodüler rejeneratif hiperplazi; SD: Standart sapma.

TARTIŞMA

Karaciğer biyopsisi halen pek çok karaciğer hastalığının tanısında, tedavi başlangıcı kararı vermede, tedavi yanıtı belirlemede kullanılan bir yöntemdir. Girişimsel bir işlem olması, pek çok komplikasyonu olabilmesi, ancak daha da önemlisi bazı hastalıkların karaciğeri üniform tutmaması nedeniyle örnekleme hatalarının olabilmesi, ka-

raciğer dokusunun ancak 1/50000'ini örneklemesi, değerlendiren histopatologlar arasında farklılıklar olabilmesi nedeniyle girişimsel olmayan test ve görüntüleme araçları da devreye girmeye başlamıştır. Ancak biyopsinin aksine bu yöntemler fibrozis derecesini gösterememekte, sadece ileri fibrozis ile erken evre fibrozisi ayırabilmektedir (11). Bu

nedenle pek çok hastalık tanısında karaciğer biyopsisi önemini korumaktadır. Bunda ülkelerin geri ödeme koşulları da önemli rol oynamaktadır. Ülkemizin Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre HBV hastalarına tedavi başlamak için histolojik aktivite skorunun $\geq 6/18$ ve/veya fibrozis skorunun $\geq 2/6$ olması istenmektedir (12). Çalışmamızda en çok biyopsi yapılan hastalığın HBV ($n = 400/ \%22.4$) olduğu görülmektedir. Bu verinin bu geri ödeme koşulları ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ancak HBV nedeniyle biyopsi yapılan hastaların oranları yıllar geçtikçe azalmış, bu oran 2014 yılında $\%31.8$ iken 2019 ve 2020 yılında $\%16-17$ aralığına düşmüştür. Bu durum kullanımımıza giren Fibroscan®'in yol gösterici olmasına, ileri fibrozis ile erken evre fibrozisi ayırmada oldukça iyi olmasına bağlanmıştır. Hatta Fibroscan®'in, kronik HBV'de, ileri fibrozisi erken evre fibrozisten ayırmada tanısal doğruluğun en iyi olduğu girişimsel olmayan araçlardan biri olduğu bilinmektedir (9). Bu nedenle Fibroscan®'de kliniğin deneyimi arttıkça biyopsi oranlarının düşmesi şaşırtıcı değildir. Ayrıca hepatit B yüzey antijen (Hbs Ag) pozitifliği seroprevalansı Türkiye'de 2000 yılında $\%12.3$ iken, 2010 yılında $\%5$ 'e gerilemiş, 2015 yılında ise $\%4$ bulunmuştur (13,14). Bu düşüşte, 1998'den beri tüm yenidoğanların ücretsiz olarak HBV'ye karşı aşılınması, 2013 yılında ise HBV'ye karşı bağışıklama oranının $\%97$ 'ye çıkması etkili gibi görünmektedir (14). HBV nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılma oranının düşmesi HBV nedeniyle başvuruların azalması sebebiyle de olabilir. Yine çalışmamızda HBV nedeniyle biyopsi yapılan hastaların $\%58.5$ 'inin erkek, yaş ortalamalarının da 44.7 ± 12.9 olduğu görülmüştür. Bu veriler yine ülkemizden yayınlanmış 5460 gönüllü ile yapılmış bir seroprevalans çalışması olan TURHEP çalışmasına benzerdir. TURHEP çalışmasında da HbsAg pozitif bulunanların $\%59.1$ 'inin erkek, yaş ortalamasının 42.8 ± 14.5 olduğu bulunmuştur (14). Yine aynı çalışmada anti HCV pozitif olan-

ların $\%63.4$ 'ü kadın, yaş ortalaması 48.5 ± 16 bulunmuş, yapılan çok değişkenli analizde 50 yaş üzeri olmak anti-HCV pozitifliğinin tek belirleyicisi olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da HCV pozitifliği nedeniyle biyopsi yapılanların yaş ortalamasının HBV nedeniyle yapılanlardan daha büyük ve daha çok kadın olduğu saptanmıştır. HCV nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastalar tüm biyopsi hastalarının 2014 yılında $\%5$ 'ini oluştururken, 2016 yılında $\%10.8$ ile pik yapmış, 2019 yılında $\%0.8$ 'e ve 2020 yılında $\%0$ 'a inmiştir. Bu durumda en büyük rolün Sağlık Uygulama Tebliği'ndeki değişikliklere ait olduğu düşünülmüştür. Çünkü 2016 yılında daha önce tedavi almamış kronik HCV hastalarına tedavi başlamak için biyopsi koşulu gerekirken, bu koşul 28 Aralık 2018'de kaldırılmıştır (15,16). Karaciğer biyopsi endikasyonlarındaki en belirgin değişikliklerden bir diğeri de NAFLD nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastaların oranındaki artıştır. 2014 yılında hastaların $\%11.1$ 'ine NAFLD ön tanısıyla karaciğer biyopsisi yapılırken; bu oran 2019'da $\%21.8$ 'e, 2020'de $\%23.7$ 'ye yükselmiştir. Bunda en büyük rolün Türkiye'de obezite prevalansındaki artışa ait olduğu düşünülmüştür. Çünkü obez kişilerde NAFLD prevalansı $\%50-90$ 'dır. Bu prevalans obezite oranı ile ilişkilidir. Aslında hepatik steatoz; derece I-II obezitesi [Vücut kitle indeksi (VKI) = $30-39.9 \text{ kg/m}^2$] olanların $\%65$ 'inde ve derece III (VKI = $40-59 \text{ kg/m}^2$) obezitesi olan hastaların $\%85$ 'inde bulunur (17). Türkiye'de obez popülasyonun artmakta olduğunu belgeleyen en büyük prevalans çalışmaları TURDEP-1 ve TURDEP-2'dir. 2002'de yayımlanan TURDEP-1 çalışmasında Türkiye'de erişkin popülasyonun $\%22.3$ 'si obez iken bu oran 2013'te yayımlanan TURDEP-2'de $\%35$ 'e yükselmiştir (18,19). Ayrıca TURDEP-2 kadınlarda obezite oranının $\%44$, erkeklerde ise $\%27$ olduğunu göstermektedir (19). Bu da bizim çalışmamızda NAFLD ile karaciğer biyopsisi yapılan hastaların $\%60.4$ 'ünün kadın olması ile paralel gibi görün-

mektedir. Santral obezitenin NAFLD başlangıcında önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Santral obezite ve yağlı karaciğer dahil olmak üzere ektopik yağ birikimi, adipositokinlerin üretiminde bozulma ile yağ dokusunun işlev bozukluğuna yol açar (17). TURDEP-1'de santral obezite prevalansı genel toplumda %34 (kadın %49, erkek %17) iken; TURDEP-2'de %53'e (kadın %64, erkek %35) yükselmiştir (18,19). Santral obezitedeki artışın da çalışmamızdaki NAFLD nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılma oranındaki artışa katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Ancak şunu belirtmek gerekir ki henüz NAFLD'de tam olarak kabul görmüş bir medikal tedavi olmadığından, her NAFLD hastasına biyopsi yapılması gibi bir yaklaşım da bulunmamaktadır. 2017 ve 2018 yılında en yüksek orana ulaştığı görülen birden fazla etiyoloji arasında en çok görülen HBV taşıyıcılığı ile beraber olan NAFLD hastalarıdır. Bu hastalarda yapılan karaciğer biyopsisi hangi hastalığın karaciğerdeki hasara daha çok katkıda bulunduğunu saptamak için yapılmıştır. Ayrıca etiyolojisi bilinmeyenlerin oranı 2014'ten 2020'ye gelindiğinde %18.4'ten %6.6'ya düşmüştür. Burada daha önce kriptojenik olarak ifade edilen hastalıklara daha fazla NAFLD denmesinin etkili olduğu düşünülmüştür. Bu durum aynı zamanda NAFLD oranının artmasında da rol oynamış olabilir. Bir diğer sonuç da; 2014 yılından 2020'ye gelindiğinde OİH oranının %3.1'den %11.8'ye çıkmış olmasıdır. Ancak sayısal olarak bakıldığında yıllık OİH tanısının 2017 yılında 22, 2018'de 15, 2019 yılında 22, 2020 yılında

ise 9 hastada olduğu görülmektedir. 2020 yılında sadece 9 OİH tanısı olmasına rağmen toplamda biyopsi yapılan hasta sayısının 76 olması nedeniyle oransal olarak yüksek görünmüş olabilir. 2020 yılında Gastroenteroloji Kliniğinin Covid-19 servisi olması nedeniyle karaciğer biyopsi sayısının tüm yıllardan düşük olduğu görülmektedir. Ancak OİH'in etiyopatogenezinde viral ya da bakteriyel enfeksiyonların tetikleyici olabildiği ileri sürülmektedir (20). Covid-19 sonrası OİH vaka bildirimleri yapılmaktadır (21-24). Bu da 2020 yılında oransal olarak daha çok OİH hastasına biyopsi yapılmış olmasını açıklayabilir. Covid-19'un ve bu virüse karşı aşılamanın otoimmün hastalıkları nasıl etkileyeceğini görmek için zamana ve yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada tek bir merkezin 7 yıllık verisine göre karaciğer biyopsisi yapılma endikasyonları ve histopatolojik tanımlar içinde; HBV'nin ve HCV'nin, bilinmeyen etiyolojilerin sayısal ve oransal giderek azaldığını, NAFLD'nin sayısal ve oransal olarak arttığını, OİH'in ise sayısal olarak artmayıp oransal olarak arttığı görülmüştür.

Etik Kurul: Etik kurul onamı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 4 Mart 2021 de 21-3T/62 karar numarası ile alınmıştır. Katılan hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarların bu çalışma ile ilgili beyan etmeleri gereken bir çıkar çatışmaları yoktur.

KAYNAKLAR

1. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med 2001;344:495-500.
2. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy. Hepatology 2009;49:1017-44.
3. Alahdab YÖ, Yılmaz Y. Transient Elastografi (FibroScan®): Karaciğer fibrozisini değerlendirmede yeni bir ufuk. Güncel Gastroenteroloji 2013;17:59-64.
4. Özbek SS. Karaciğer elastografisi. 2019. In: Türkiye Radyoloji Seminerleri [Internet]. 2019; [13-24].
5. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, et al. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. J Hepatol 2008;48:606-13.
6. Fung J, Lai CL, Chan SC, et al. Correlation of liver stiffness and histological features in healthy persons and in patients with occult hepatitis B, chronic active hepatitis B, or hepatitis B cirrhosis. Am J Gastroenterol 2010;105:1116-22.
7. Kim SU, Choi GH, Han WK, et al. What are 'true normal' liver stiffness values using FibroScan?: a prospective study in healthy living liver and kidney donors in South Korea. Liver Int 2010;30:268-74.

8. Gatos I, Drazinos P, Yarmenitis S, et al. Comparison of sound touch elastography, shear wave elastography and vibration-controlled transient elastography in chronic liver disease assessment using liver biopsy as the "reference standard". *Ultrasound Med Biol* 2020;46:959-71.
9. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2017;67:370-98.
10. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
11. Tapper EB, Lok AS. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. *N Engl J Med* 2017;377:756-68.
12. TASL. <https://www.tkad.org.tr/viral-hepatit-tedavisinde-saglik-uygulama-teblig-degisti/> 2020
13. Ergunay K, Balaban Y, Cosgun E, et al. Epidemiologic trends in HBV infections at a reference centre in Turkey: an 11-year retrospective analysis. *Ann Hepatol* 2012;11:672-8.
14. 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;21:1020-6.
15. Karabay O, Öğütlü A, Güçlü E. Hepatit C tedavisinde 2016 sağlık uygulama tebliğinin getirdiği yenilikler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 2016;1:23-9.
16. SGK Başkanlığı. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ. 2018.
17. Divella R, Mazzocca A, Daniele A, Sabbà C, Paradiso A. Obesity, nonalcoholic fatty liver disease and adipocytokines network in promotion of cancer. *Int J Biol Sci* 2019;15:610-6.
18. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
19. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-80.
20. Nur Dagli S, Efe C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in autoimmune hepatitis. *Hepatol Forum* 2022;3:68-70.
21. Kabaçam G, Wahlin S, Efe C. Autoimmune hepatitis triggered by COVID-19: A report of two cases. *Liver Int* 2021;41:2527-8.
22. Hong JK, Chopra S, Kahn JA, et al. Autoimmune hepatitis triggered by COVID-19. *Intern Med J* 2021;51:1182-3.
23. Montón Rodríguez C, Navarro Cortés P, Lluch García P, Minguéz Pérez M. Autoimmune hepatitis triggered by COVID-19. *Rev Esp Enferm Dig* 2022;114:64-5.
24. Singh B, Kaur P, Maroules M. Autoimmune hepatitis-primary biliary cholangitis overlap syndrome triggered by COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med* 2021;8:002264.