9 Ocak 2015

Karaciğer Biyopsisi

Dr. Onur Ural
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Karaciğer Biyopsisi

- Altın Standart

- İlk karaciğer biyopsisi 1883'de Paul Ehrlich tarafından Almanya'da yapıldı.

- Sheila Sherlock 1945 perkutan biyopsi tekniğini tanımladı

- Menghini 1958 aspirasyon yöntemiyle biyopsi uygulamasını yaptı
- Ultrason kılavuzlu ilk biyopsi 1972 de yapıldı

Neden karaciğer biyopsisi yaparız?

- **Tanı amaçlı**
  - Yaygın parankim hastalığı
  - Etiyoloji bilinmeyen enzim yüksekliği
  - Nedeni Bilinmeyen Ateş
  - Radyolojik olarak tespit edilen fokal veya diffüz anormallikler
- **Prognozu değerlendirmek (Hasarın evresi-Fibroz)**
- **Tedaviyi planlamak**

Neden karaciğer biyopsisi yaparız?

- **Tanı amaçlı**
  - Akut ve kronik hepatit
  - Kolestatik bozukluklar
  - Yağlı karaciğer hastalığı
  - Vasküler hastalıklar
  - İnfiltratif veya depo hastalıkları
  - Granülomatöz hastalıklar
  - Diğer nedenler
    - Wilson Hastalığı
    - Alfa-1 antitripsin eksikliği
    - Tirosinemi
    - Amiloidosis

Neden karaciğer biyopsisi yaparız?

- **Tanı amaçlı**
  - **Transplantasyon sonrası karaciğer biyopsisi**
    - Allograft rejeksiyonunu
    - İlaca bağlı hasarı
    - Viral enfeksiyonları (Genellikle rekürren)
    - Safra kanal hasarını
  - **Geç dönemde allograft disfonsiyonunu (Orijinal hastalığın rekürrensi)**
    - Yıllık biyopsi ?
  - **Donör karaciğerinde biyopsi (1/5 olguda histolojik bulgu) ?**

Demetris AJ Hepatology.2006:44;489-501
Savas N Liver Transpl 2008:14;541-6

Neden karaciğer biyopsisi yaparız?

- **Tanı amaçlı**
  - Kitle lezyonları tanımlamak
    - **Benign (Genellikle tek soliter lezyon)**
      - Kist
      - Hemanjiom
      - Adenom
      - Karaciğer absesi (amibik/ piyojenik)
      - Fokal nodüler hiperplazi
      - Yağlı infiltrasyon
    - **Malign**
      - Hepatosellüler kanser
      - Kolanjiokarsinom
      - Metastaz
      - Nadiren primer karaciğer neoplazmları

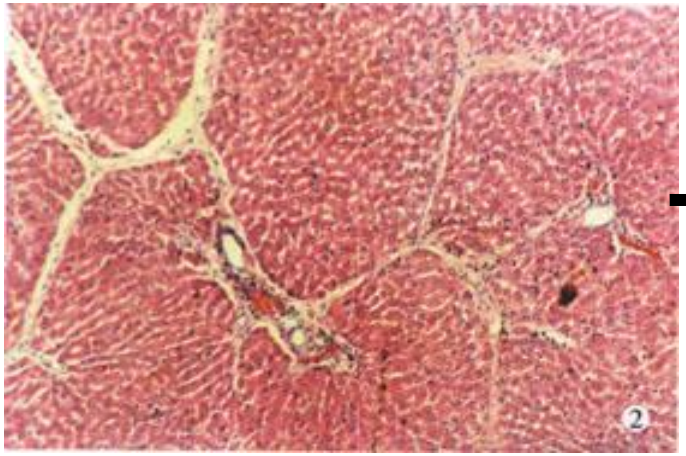
Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

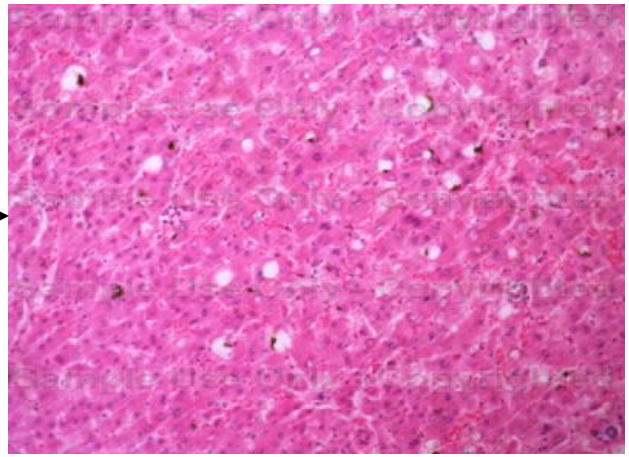
Neden karaciğer biyopsisi yaparız?

- **Prognozu değerlendirmek**
  - **Primer biliyer sirozda artmış fibroz**
    - Komplikasyon veya ölüm oranında artışla beraber
  - **Genetik hemokromatosis**
    - Yaşayanlarda fibrosis normal kontrol grubu ile benzer
    - Ölen olgularda fibrosis düzeyi yüksek
  - **Sirozlu olgularda HCC riski daha yüksektir**

Neden karaciğer biyopsisi yaparız?

- **Prognozu değerlendirmek**
  - **Karaciğer fibrosisinde gerileme klinik olarak komplikasyon gelişimini azaltır**





Neden karaciğer biyopsisi yaparız?

- **Tedaviyi planlamak**
  - **Kronik HCV olguların (orta-ciddi derecede fibroz) tedavi kararında**
  - **Otoimmün hepatitli olguların takibinde**
    - Portal plazma hücre skoru---relaps
    - Steroid azaltılırken veya immünosüpresif tedavi kesilmeden önce alınan biyopsiye göre relaps öngürülebilir.
  - **Primer biliyer sirozda ilerlemiş fibroz**
    - Ursodeoksikolik asite yanıtın az olacağını
    - Kliniğin hızla ilerleyebileceğini
    - Erken ölüm/erken transplantasyon gerekliliğini

Neden karaciğer biyopsisi yaparız?

- **İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı bakış açısından**
  - Kronik viral hepatit tanısı kesinleştirmek
    - Aktivite indeksini (grade)
    - Fibrozu (stage)
  - Diğer nedenleri tanımlamak
  - Siroz tanısını koymak

Karaciğer biyopsisi için hazırlık

- **Hastalarla biyopsi öncesi uygulama, takiple ilgili bilgi verilmelidir**

  - Biyopsi öncesi hangi tetkiklerin yapılacak
  - Biyopsiyi kim , nerede yapacak
  - Uygulamanın ne kadar sürecek
  - Uygulama sırasında, sonrasında nasıl bir ağrı duyacak
  - İşlemden sonra ne zaman evine gönderilecek
  - Günlük işine, aktivitelerine ne zaman dönebilecek
  - Bilgilendirilmiş onam formu anlatılır

Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

Karaciğer biyopsisi için hazırlık

- **Biyopsi öncesi hangi tetkikler yapılmalı?**
  - **Koagülasyon durumunun değerlendirilmesi**
    - **Ailesinde veya özgeçmişinde kanama öyküsü**
    - **Tam kan sayımı (trombosit dahil)**
    - **Protrombin zamanı/ INR**
      - **Aktive Parsiyel Tromboplastin Time (APTT) <45sn**
      - **Kanama zamanı (yapılabilir)**
      - **Kan grubu**
  - **Bu testler kanama profilini göstermede yeterlidir**
    - **İstisnalar olabilir (Hiperfibrinolizis kronik karaciğer hastalarının %10-15 olguda geç dönem kanama)**

Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

Karaciğer biyopsisi için hazırlık

- **Biyopsi öncesi hangi tetkikler yapılmalı?**
  - **Kanama zamanı> 10 dakika biyopsi yapılmaz**

    - Sirozda trombosit/PT normal olsa da
    - Böbrek yetmezliğinde
    - Anti-HIV pozitif olgular
    - Aşırı kanama öyküsü olanlarda

    } Kanama Zamanı bakılmalıdır

Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

Karaciğer biyopsisi için hazırlık

- **Biyopsi öncesi hangi tetkikler yapılmalı?**
- **Koagülasyon durumunun değerlendirilmesi**
  - **Trombosit< 60.000/mm3 veya**
  - **PT normalden 4 sn fazla uzamış**
    - Biyopsi ertelenebilir
    - Koagülasyon durumu düzeltilmeye çalışılır
      - Vit-K (12 saat önce 1amp) PT kontrol
      - Taze donmuş plazma (1 saat önce 15mg/kg) PT kont
      - Trombosit süspansiyonu, verilerek değerler izlenir
    - Transjuguler yol seçilebilir

Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

Karaciğer biyopsisi için hazırlık

- **Biyopsi öncesi hangi tetkikler yapılmalı?**
  - **Koagülasyon durumunun değerlendirilmesi**

4.2.13.F- Viral hepatit tedavisinde genel prensipler
(2) Biyopsi için kontrendikasyon bulunan hastalarda (PT de 3 sn den fazla uzama veya trombosit sayısı <80.000 /mm^3 veya kanama eğilimini artıran hastalıklar veya kronik böbrek yetmezliği veya biyopsiye engel olacak konumda bir yer kaplayıcı lezyonun varlığı veya karaciğer sirozu veya gebeler) karaciğer biyopsisi koşulu aranmaz. Biyopsi kontrendikasyonu sağlık raporunda açık olarak belirtilir.

Sağlık Uygulama Tebliği
25/07/2014 Değişiklik Tebliği işlenmiş

Karaciğer biyopsisi için hazırlık

- Biyopsi öncesi 12 saat aç kalmasını öneriyor
  - Hafif yağlı kahvaltı safra kesesini boşaltır (kese perforasyon riski azalır) ?
  - Postprandial portal kan akımı artışı, kanama riskini arttırabilir ?
- Hasta çıktıktan sonra, hastaneye 1 saatlik mesafede 24 saat geçirmeli
- İlk 24 saat 5-8 kg ağırlık kaldırmamalı
- 24 saat sonra banyo yapabilir (Uzman önerisi)

Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

Karaciğer biyopsisi için hazırlık

- Biyopsi öncesi ve sonrası antiplatelet (aspirin,clopidogrel, NSAI) ve antikoagülan kullanımı
  - Antiplatelet biyopsiden 7-10 gün önce kesilmeli (olgu temelinde karar verilmeli,yarar-zarar)
  - Alternatif tedaviler de 7 gün önce kesilmeli (ginkgo biloba, balık yağı)
  - Antikoagülan
    - Warfarin 5 gün önce kesilmeli
    - Heparin ve ürünleri 12-24 saat önce kesilmeli
    - Olgu temelinde karar verilmeli,yarar-zarar
  - Warfarin 24 saat sonra başlanmalı
  - Antiplatelet tedavi 48-72 saat sonra başlanmalı

Madura JA Am Surg 1994:60;542-6.
Eisen GM Gastrointest Enodsc 2002:55;775-9
Kane D Rheumatology 2002:41;210-15
Hittelet ACan J Gastroenterol 2003:17;329-32

Karaciğer biyopsisinin yapılışı

- **12 saat aç kalan hasta;**
- **Biyopsi öncesi sol koldan damar yolu açılır**
  - Kanama durumunda yardımcı
  - İV ilaç uygulaması kolaylığı
  - Hastada hipoglisemi gelişimini önlemede
  - Fiyat-etkin olup olmaması ?

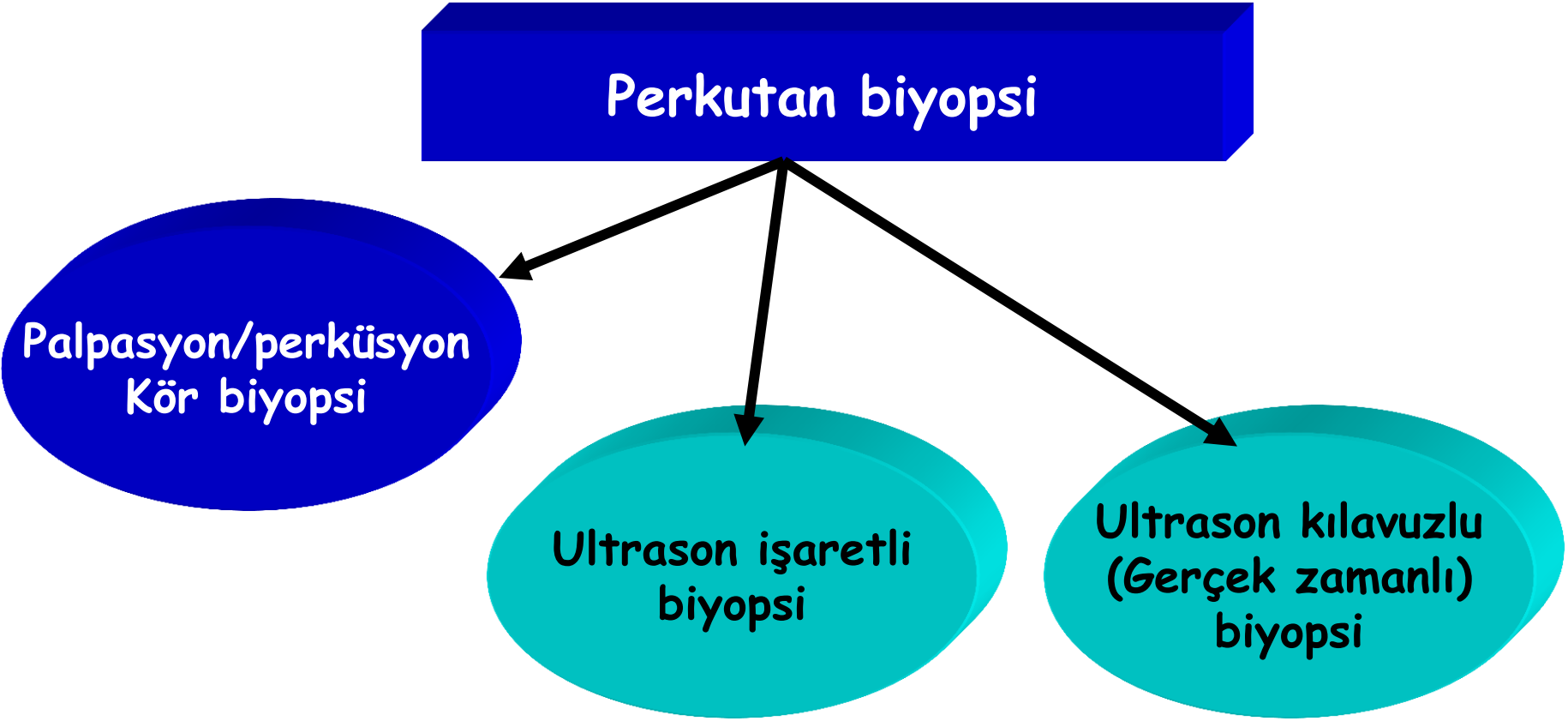
Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

Karaciğer biyopsisinin yapılışı

- **Karaciğer biyopsi çeşitleri**
  - Perkutan biyopsi
    - Palpasyon/perküsyon yöntemi
    - Radyolojik işaretleme kılavuzluğu
    - Gerçek zamanlı görüntüleme kılavuzluğu
  - Trans-venöz biyopsi (Trans-juguler)
  - Cerrahi/ laparoskopik biyopsi

Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

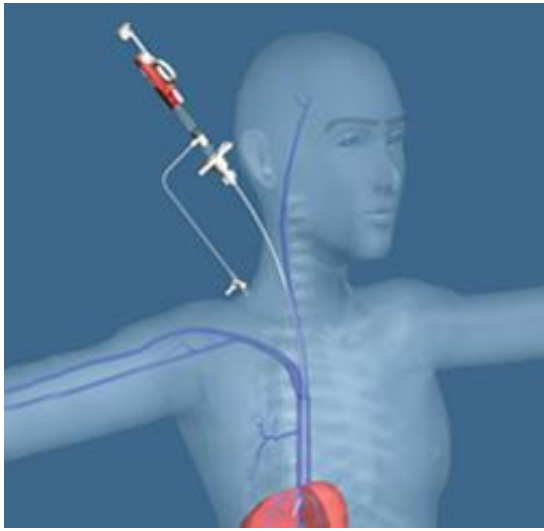
Karaciğer biyopsisinin yapılışı



Knawy BA Liver International 2007:27;1166-73.
Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

Karaciğer biyopsisinin yapılışı

- **Karaciğer biyopsi çeşitleri**
  - **Trans-venöz biyopsi (Trans-juguler veya trans-femoral)**
    - Assit olması
    - Kanama şüphesi veya bozukluğu
    - Küçük, sert, sirotik karaciğer
    - Aşırı obesite



Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

Karaciğer biyopsisinin yapılışı

- **Karaciğer biyopsi çeşitleri**
  - **Cerrahi/ laparoskopik biyopsi**
    - Örnek görülerek iğne veya wedge rezeksiyonla alınır
    - Kanama kontrolü sağlanır
    - Sirotik olgularda tanı şansı artar
    - Genel anestezi alması dezavantajıdır

Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

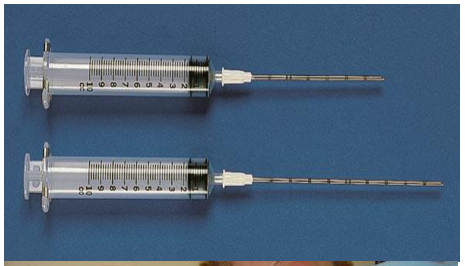
Karaciğer biyopsisinin yapılışı

- **Karaciğer biyopsi iğneleri**
  - **Aspirasyon (Emici) iğneleri**
    - Menghini
    - Jamshidi
    - Klatskin
  - **Kesici iğneleri (Manual-otomatik)**
    - Vim-Silverman
    - Trucut

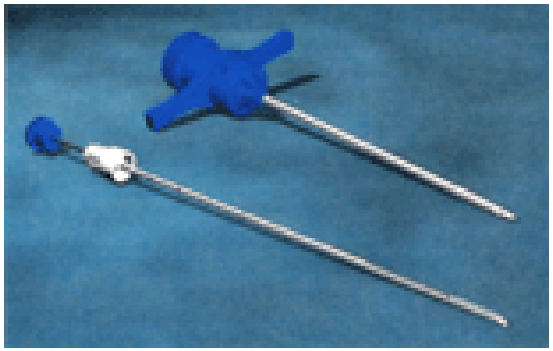
Knawy BA Liver International 2007:27;1166-73.
Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

Aspirasyon iğneleri

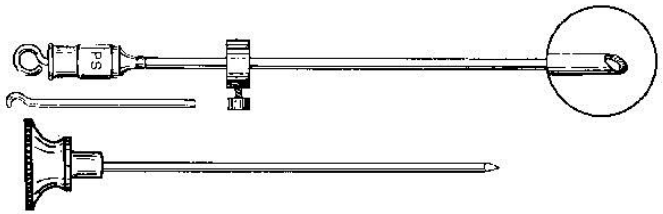
Menghini iğnesi



Jamshidi iğnesi

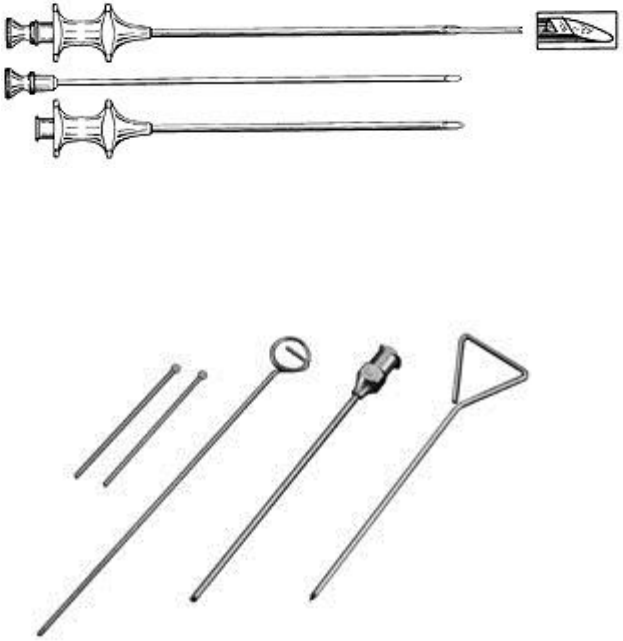


Klatskin iğnesi

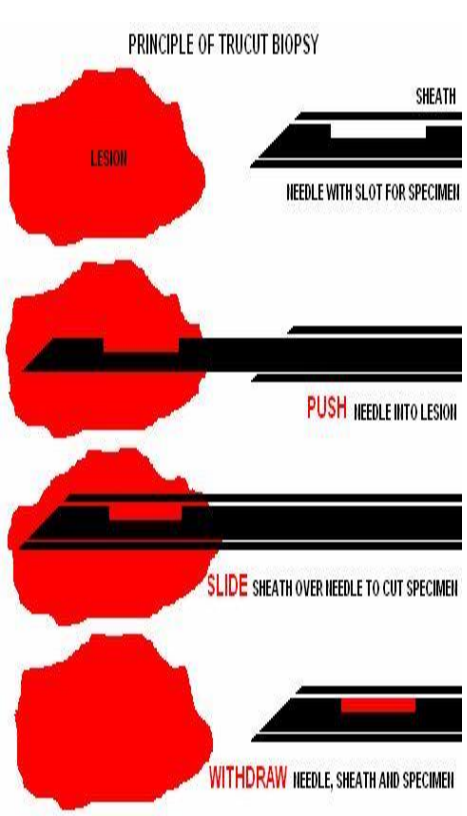


Kesici iğneler

Vim-Silverman iğnesi



Trucut iğnesi



Karaciğer biyopsisinin yapılışı

- **Karaciğer biyopsi iğneleri**
  - İğnelerin çapı genellikle 16-18 gauge (1.6-1.2 mm)
  - Örneğin uzunluğu 1.6-2 cm arasında ayarlanabilir
  - Trucut (Kesici) türü iğneler ileri derecede fibrozisli olgularda daha uygun örnek alınmasını sağlar

Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

Karaciğer biyopsisinin yapılışı

- Biyopsi yapılacak hasta odaya alındıktan sonra öncelikle kontrol (Check) listesi işaretlenir.

Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

Hastanemizde kullandığımız kontrol listesi

	Karaciğer iğne biyopsisi kontrol listesi	Olumlu
1	KC ultrasonografi sonucu (Hemangiom, kitle lezyonu)	
2	HCV-RNA veya HBV-DNA sonucu ALT,AST sonucu	
3	Kan grubu	
4	Tam kan (Trombosit >60.000 mm3)	
5	PT üst sınırı en fazla 4 sn aşabilir, INR<1.5	
6	Biyopsi onam formu imzası	
7	On iki saat açlık (Sıvı alabilir)	
8	Aspirin veya NSAİ 7(yedi) gün önce kesilmesi	
9	Sol kola mayi takılması (%0.9 NaCl veya %5 Dextroz)	
10 11	Eldiven Steril spanç	
12 13	Steril delikli örtü Batticon	
14 15	Alkol Bistüri (11 numara)	
16	Jetokain 2-3 amp	
17	2 enjektör (5-10 ml)	
18	KC biyopsi iğnesi	
19	Formaldehitli şişe	
20	Buz kalıbı	
21	Flaster-makas	
22	Patoloji istem kağıdı	
23	Bilgisayara Biopsi + lokal anestezi + Pansuman girişi	

Karaciğer biyopsisinin yapılışı

- Anksiyeteyi azaltmak için sedatif kullanılabilir (Uygulama sonrası ağrıyı azaltabilir)
- **Bilinçli sedasyon uygulanabilir**
  - Fransa'da
    - %11 genel anestezi (sıklıkla özel hastane)
    - %16 Benzodiazepin
    - %15 Benzodiazepin + atropin
  - Amerika Birleşik Devletleri'nde
    - Gastroenterolog %56'sı
    - Radyologların %96'sı uygulamaktadır
  - Midazolam uygulaması da yapılmaktadır

Alexander JA Dig Dis Scie 1993:38;2209-11
Cadranel JF Hepatology 2000:32;477-81.
Castera L Am J Gastroenterol 2001:96;1553-7
Mayoral W Dig Dis Sci 2001:46;118-27

Karaciğer biyopsisinin yapılışı

- Bilinçli sedasyon rutin önerilmemektedi
- Bu uygulamada yaşanan problemler;
  - Biyopsi sırasında hastanın solunum manevralarına katılamaması
  - Monitörizasyon ve hemşire bakımı gerekmesi

Cadranel JF Hepatology 2000:32;477-81.
Castera L Am J Gastroenterol 2001:96;1553-7
Mayoral W Dig Dis Sci 2001:46;118-27

Karaciğer biyopsisinin yapılışı

- Hasta sırt üstü yatırılır, sağ el başının altına yerleştirilir
- Perküsyonla karaciğer matitesi (6-9 interkostal arası) belirlenerek, işaretlenir

Alexsander JA Dig Dis Sci 1993:38;2209-221
Castera L Am J Gastroenterol 2001:96;1553-7

Karaciğer biyopsisinin yapılışı

- Biyopsi bölgesi %10 povidon iyotla silinir, 1 dakika sonra alkolle temizlenir
- Steril örtü ile alan örtülür.
- İşaretlenen aralıkta, alt kostanın üzerinden 2-4 ml lidokainle (23 veya 25 gauge iğne ile) lokal anestezi yapılır.

Alexsander JA Dig Dis Sci 1993:38;2209-221
Castera L Am J Gastroenterol 2001:96;1553-7

2011 2 21
2011 2 21

Karaciğer biyopsisinin yapılışı

- İnterkostal arteri yaralamamak için bisturinin keskin uçu interkostal aralığa bakacak şekilde kesi yapılır.

- Kanama kontrolundan sonra iğne kesiden girerken hasta
  - Yüzeyel nefes alması söylenerek veya
  - Nefesini verme sırasında veya
  - Normal solunum sırasında işlem yapılabilir.
    - Hangisinin en iyi teknik olduğu tanımlanmamıştır.
- Karaciğer biyopsi iğnesi hastaya göre değişmekle birlikte yaklaşık 5 cm girilerek örnek alınır. Formol (%10) içine konulur.

Alexsander JA Dig Dis Sci 1993:38;2209-221
Castera L Am J Gastroenterol 2001:96;1553-7

2011 2 21
2011 2 21
2011 2 21
2011 2 21

Karaciğer biyopsisi yapıldıktan sonra

- Biyopsi yeri steril spançla kapatılır ve üzerine 2 saat buz uygulaması yapılır

- Hasta nasıl yatırılmalı?
  - Sağ lateral dekubit veya
  - Sırt üstü pozisyonda yatırılabilir.
- 90 olgu biyopsi sonrası;
  - 30 sağ lateral dekubit ……Ağrı skorları 100 üzerinde 26 ???
  - 30 sırt üstü……Ağrı skorları 100 üzerinde 14 (p 0.026)
  - 30 önce sağ lateral dekubit….Ağrı skorları 100 üzerinde 12 (p 0.009) sonra sırt üstü
    - Ciddi komplikasyon yönünden pozisyonlar arası fark yok

Hyun CB J Clin Gastroenterol 2005:39;328-332

Karaciğer biyopsisi yapıldıktan sonra

Vital bulgular hangi sıklıkla ölçülmelidir?

- **Vital bulgular**
  - 1.saat 15 dakika arayla
  - 2.saat 30 dakika arayla
  - Daha sonra saatte bir ölçülmelidir.

Hyun CB J Clin Gastroenterol 2005:39;328-332

Karaciğer biyopsisi yapıldıktan sonra

- **Profilaktik antibiyotik verelim mi?**
  - **Valvüler kapak hastalığı olanlar**
  - **Daha önce bakteriyemisi olanlara verilebilir**

www.bsg.org.uk/clinical-guidelines/liver/guideline

Karaciğer biyopsisi yapıldıktan sonra

- Biyopsi sonrası hastayı kaç saat izleyelim ?
  - 3214 biyopsi hastası 1-6 saat izlenmiş
  - Gözlem süresi ile komplikasyon gelişmesi arasında fark yok
  - En önemli komplikasyonlar ilk 1 saat içinde gelişmiş
- 500 hasta ultrason eşliğinde biyopsi sonrası 1 saat izlenmiş
  - Bir saat sonra 496 hasta komplikasyonsuz gönderilmiş
  - 3 olgu ağrı nedeniyle ileri saatlerde gönderilmiş
  - 1 olguda kanama gelişmiş.
- Önerilen takip süresi 2-4 saat arasında değişmektedir

Firpi RJ Clin Gastroenterol Hepatol 2005:3;926-9
Beddy P Gut 2007:56;307.
Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

Karaciğer biyopsisi yapıldıktan sonra

- Ultrason kılavuzlu yapılan biyopside, perküsyon kılavuzlu biyopsiye göre daha az major komplikasyon gelişmektedir (Toplam 836 olgu).
  - Major komplikasyon
    - %0.5 (Ultrason)
    - %2.2 (Perküsyon/palp)
- Buna karşı 168 ultrason kılavuzlu biyopsi ile perküsyon kılavuzlu biyopsiler arasında major kanama açısından fark yok
  - %4 (Ultrason) %4.2 (Perküsyon/palp)

Lindor KD Hepatology 1996:23;1079-83
Stone MA Hepatogastroentorology 1996:43;432-4
Riley TR Am J Gastroenterol 1999:94;3320-22

Karaciğer biyopsisi yapıldıktan sonra

- Biyopsi için işaretlenen yer ultrasonografi sonrası %15 olguda (165 olguda 21) değiştirilmiş
- Karaciğer biyopsisinde komplikasyon riskini azaltmak için ultrason kılavuzluğunda biyopsi önerilmektedir

Lindor KD Hepatology 1996:23;1079-83
Stone MA Hepatogastroentorology 1996:43;432-4
Riley TR Am J Gastroenterol 1999:94;3320-22

Perkutan karaciğer biyopisinin kontrendikasyonları

- Mutlak
  - Koopere olmayan hasta (pozisyon, solunum,sedasyon ?)
  - Ciddi kanama bozukluğu (INR > 1.5 ,trombosit< 60.000)
  - Karaciğer lojunda infeksiyon
  - Ekstrahepatik biliyer tıkanma
- Kısmi
  - Batında assit (Deneyim az, perküzyon zor, kanama riski ?)
  - Kist hidatik (anafilaksi ?,yayılma)
  - Vasküler lezyonlar (Mutlaka görüntüleme eşliğinde)
  - Morbid obez
  - Amiloidoz

Karaciğer biyopsi komplikasyonları

- **Komplikasyonların**
  - %60'ı biyopsi sonrası ilk 1-2 saat içinde
  - %90' nı ilk 24 saat içinde gözlenir
- Hastaların %1-3'ü komplikasyon nedeniyle hastaneye yatırılabilir

Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

Karaciğer biyopsi komplikasyonları

- Ağrı
  - En sık görülen komplikasyon
    - Hafif ağrı %30-70
    - Analjezik uygulaması gereken ağrı %10-20
    - Ciddi ağrı nadirdir (% 0.3-0.5)
      - (kanama,safra kesesi perforasyonu)
  - Hasta yatırılır,analjezik uygulanır ve radyolojik olarak araştırılır
    - Ağrının nedeni kanama/ safra sızması

Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

Karaciğer biyopsi komplikasyonları

- Kanama
  - Biyopsinin en önemli komplikasyonudur
    - Vital bulgularda değişim
    - Radyolojik olarak intra-peritoneal kanama bulgusu varsa
      - Hastayı yatır/ kan transfüzyonunu/ cerrahi müdahaleyi değerlendir
  - Perkutan biyopsi sonrası olguların %20'sinde intra veya perihepatik kanama görülebilir

Firpi RJ Clin Gastroenterol Hepatol 2005:3,926-9
Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

Karaciğer biyopsi komplikasyonları

- Kanama
  - Yaklaşık 500 biyopside bir kan transfüzyonu gerekebilir
    - Kanama en sık ilk 2-4 saatte olur
    - Geç kanama nadirdir (Hiperfibrinolisis akla gelmelidir)
  - Ultrasonografi eşliğinde biyopsi kanama riskini azaltmaz
  - Deneyim,örnek alma sayısı(>3), ileri yaş, siroz, HCC kanama için risk faktörleridir

Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

Karaciğer biyopsi komplikasyonları

- **Ölüm genellikle kanamaya bağlıdır**
  - Malign lezyonlarda diffüz lezyonlara göre daha fazladır
  - Mortalite ortalama 1/ 10.000 dir.
    - (6/68.276 biyopsi-Ölüm ilk 6 saatte)

- **Diğer nadir komplikasyonlar**
  - Pnömotoraks, hemotoraks < %1
  - Organ perforasyonları %0.1-0.01
  - Safra peritoniti < %2
  - İnfeksiyon (bakteremi %14, sepsis, abse < %2)
  - Hemobilia %0.05

Piccinino F J Hepatol. 1986;2:165-73
Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

Ne zaman mutlaka radyoloji kılavuzluğunda biyopsi yapalım?

- İntra-hepatik lokalize lezyon
- İntra-abdominal cerrahiye bağlı adezyon
- Küçük karaciğerli hastalar
- Perküsyon kılavuzluk yapmıyorsa
- İleri derecede obezite
- Assit olanlar

Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

Alınan örnek hakkında neler önemli?

- Alınan örnek 2 cm uzunluğunda ve 16-18 gauge (1.6-1.2 mm) kalibrasyonunda olmalıdır.
- Doğru tanı için örnekte en az 11 portal alan olmalıdır.
- Siroz şüphesinde kesme iğneler, aspirasyon yapan iğnelere tercih edilmelidir.

Knawy BA Liver International 2007:27;1166-73.
Rockey DC Hepatology.2009:49;1017-44

Ne zaman biyopsi yapabilirim?

- Fransa'da biyopsilerin %76'sı kıdemli, %24'ü kıdemsiz uygulayıcılarca yapılıyor (>150 biyopsi)
- Kesin sayı olmamakla birlikte AASLD Eğitim Komitesi perkutan 40 biyopsi izlenmesini öneriyor.
- İngiltere ve İrlanda Tıp Eğitimi Komitesi ultrason eşliğinde en az 50 biyopsi izlenmesini öneriyor

Pasha T Hepatology.1998:27;1220-6
Cadranel JF Hepatology 2000:32;477-81
Nobili V Pediatr Radiol 2003:33;772-5.
Knawy BA Liver International 2007:27;1166-73.

Teşekkür ederim

Hepatoskopi