

VİRAL HEPATİTLERİN HISTOLOJİK SKORLAMASINDA GÖZLEMCİLER ARASI UYUM*

Dr. Mine G. GÜLLÜOĞLU, Dr. Yasemin ÖZLÜK, Dr. Ayşe Sanem ÖZTÜRK, Dr. Dilek DEMİR, Dr. Uğur ÇEVİKBAŞ

ÖZET: Kronik viral hepatitlerin histolojik değerlendirmesinde çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, METAVİR, Batts-Ludwig, modifiye Knodell sistemlerinde ve Anabilim Dalı'mızda HCV hepatitlerinin skorlanmasında kullanılan kendi sistemimizde gözlemciler arası uyumu araştırmaktır. Kronik HBV ve HCV hepatitli 79 hastanın Anabilim Dalı'mızda incelenen karaciğer iğne biyopsi materyalleri bu çalışmaya alındı. Vakalara ait arşiv preparatları çıkartılarak sözü edilen sistemlere göre hepatit aktivite derecesi ve fibrozis yeniden skorlandı. Gözlemciler arası uyumu değerlendirmede kappa istatistiği kullanıldı. Çalışmada 43 (%54.4) HBV, 36 (%45.6) HCV hepatiti değerlendirildi. Hepatit aktivitesi skorlamalarında gözlemciler arası uyum kappa skoru 0.26 ile 0.65 arasında değişiyordu. Uyumun en yüksek olduğu sistem Batts-Ludwig sistemi idi. Fibrozis derecelerinin (evreleme) skorlamalarında ise uyum kappa skurunun 0.33 ile 0.67 arasında değiştiği saptandı. Fibrozis skorlamalarında METAVİR sistemi ile en yüksek kappa skoru elde edildi. Biyopsilerin içerdiği portal bölge sayısı uyumu artıran faktörlerdendi. Kullanılan skorlama sistemi basitleştikçe gözlemciler arası uyumun arttığı sonucuna varıldı. Bu nedenle, rutin incelemelerde gözlemciler arası uyumun daha iyi olduğu basit ve görsel bir sistemi kullanmanın pratik açıdan daha tercih edilebilir olduğu belirlendi. Ayrıca, raporun, skorlamanın yanısıra lezyonların tanımlamalarını da içermesi sonucun tekrarlanabilirliği açısından önemlidir.

ANAHTAR KELİMELEER: Kronik viral hepatit, histopatoloji, skorlama sistemi, histolojik aktivite, fibrozis

SUMMARY: INTEROBSERVER AGREEMENT IN THE HISTOLOGIC SCORING OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS. Various scoring systems are used in histological assessment of chronic viral hepatitis. The aim of this study is to investigate the interobserver agreement in METAVİR, Batts-Ludwig and modified Knodell scoring systems and the system we use in the evaluation of HCV hepatitis in our unit. Seventy-nine liver core biopsies of HBV and HCV hepatitis patients were included in this study. The slides were retrieved from the archive and scored by two observers according to the scoring systems mentioned above. Kappa statistics were used to evaluate the interobserver agreement. The liver biopsies of 43 (54.4%) HBV, 36 (45.6%) HCV hepatitis patients were investigated. The kappa scores ranged between 0.26 and 0.65 in the hepatitis activity (grading) evaluations. The highest kappa score was observed in Batts-Ludwig system. The kappa scores ranged from 0.33 to 0.67 in the fibrosis (staging) evaluations. The highest kappa score was obtained from METAVİR system. The number of portal areas the biopsy contained was found to be a factor affecting the kappa scores in the positive way. We concluded that the simpler the scoring system used, the higher the kappa score, and suggest that it was found to be more practical to use a simple and visual system which has a better interobserver agreement, in the routine practice. It is important to describe the lesions as well as scoring them for the reproducibility of the evaluation for future reference.

KEY WORDS: Chronic viral hepatitis, histopathology, scoring system, histologic activity, fibrosis

GİRİŞ

Kronik viral hepatitlerin değerlendirmesinde karaciğer biyopsisinin amaçları; klinik tanının histolojik verifikasyonu, nekroinflamasyon ve fibrozis derecesinin belirlenmesi, eşlik eden diğer patolojilerin değerlendirilmesi ve tedaviye cevap derecesinin saptanmasıdır. Günümüzde kronik hepatitlerin patolojik raporlama sistemlerinde, eğer biliniyorsa hastalığın nedeni, nekroinflamatuvar lezyonların ve fibrozisin derecesi mutlaka yeralmaktadır. Bu nedenle, kronik hepatitlerin değerlendirilmesinde histolojik lezyonlar skorlanmaktadır (1,2). Bu amaçla kullanılan skorlama sistemlerinde iki komponent yeralmaktadır: dereceleme (grading) ve evreleme. Dereceleme, hepatitin nekroinflamatuvar aktivitesinin skorlanması anlamına gelmektedir. Bu skorlama kategorisinde hepatosellüler hasarın bölgesi ve derecesi ortaya konmaktadır. Evrelemede ise fibrozis ve karaciğerdeki yapısal değişiklikler skorlanır. Skorlama sistemlerinde, dereceleme portal inflamasyon, "interface" hepatit (güve yeniği nekrozu) ve lobüler hepatit gibi alt kategorilere ayrılırken, evrelemede tek kategori üzerinden değerlendirme yapılır (3).

Kronik hepatitlerin histolojik değerlendirmesinde, hastalığın aktivite ve fibrozis derecesine yönelik incelemeler

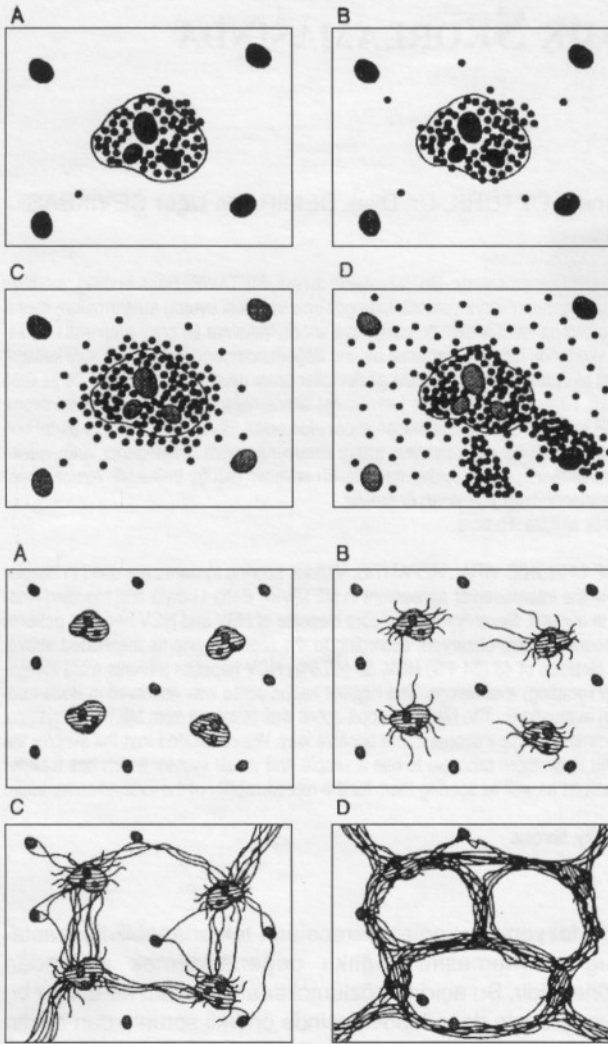
de lezyonlara verilen derecelerin tekrarlanabilirliği hastalığın ilerlemesini sağlıklı değerlendirmek açısından önemlidir. Bu açıdan gözlemciler arası uyum karaciğer biyopsilerinin değerlendirmesinde önemli sorunlardan biridir.

Yaygın olarak kullanılan ilk skorlama sistemi, 1981 yılında yayınlanan Knodell histolojik aktivite indeksidir (HAI) (4). Bu sistemin aldığı eleştiriler doğrultusunda yeni skorlama sistemleri ortaya atılmıştır (5-9). Çalışmamızda, bu sistemlerden Batts-Ludwig (Resim 1) (6), METAVİR (Tablo 1) (7,8), Bianchi'nin modifiye Knodell (Tablo 2) (9) sistemlerini ve Anabilim Dalı'mızda HCV hepatitlerinin skorlamasında kullandığımız sistemi (Tablo 3) (10) gözlemciler ve sistemler arası uyum açısından değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kronik HBV ve HCV hepatitli 79 hastanın (43 (%54.4) HBV, 36 (%45.6) HCV hepatiti) Anabilim Dalı'mızda incelenen karaciğer iğne biyopsi materyalleri bu çalışmaya alındı. Vakalara ait arşiv preparatları yeniden değerlendirildi. İçerdikleri portal bölge sayıları belirlendi ve inflamatuvar aktivite derecesi ve fibrozis, sözü edilen her bir sisteme göre ikişer gözlemci tarafından yeniden skorlandı. Bu amaçla, her bir skorlama sisteminin değerlendirme komponentleri olan portal iltihap (Resim 2), güve yeniği nekrozu (interface hepatit), lobüler nekroz (Resim 3,4) ve fibrozis (Resim 5,6,7) yanısıra yağlanma (Resim 3,7) ve sinüzoidal lenforetiküler reaksiyon değerlendirildi. HBV

* Bu çalışma XVII. Ulusal Patoloji Sempozyumu'nda (Gaziantep, 1-6 Ekim 2004) poster bildirisi olarak sunulmuştur.
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı



Resim 1: Batts-Ludwig skorlama sisteminin görsel skalası (6)

TABLO 1: METAVİR SKORLAMA SİSTEMİ (7,8)

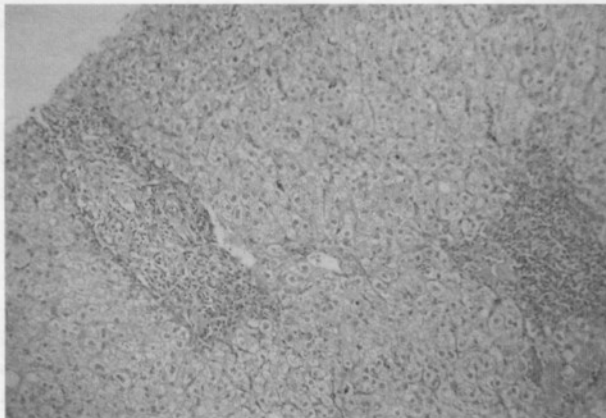
Portal inflamasyon		
Yok		0
Bazı portal bölgelerde mononükleer hücre agregatları		1
Bütün portal bölgelerde mononükleer hücre agregatları		2
Bütün portal bölgelerde büyük ve yoğun mononükleer hücre agregatları		3
Güve yeniği nekrozu (GYN)		
Yok		0
Bazı portal bölgelerde periportal plakta fokal alterasyon		1
Bazı portal bölgelerde periportal plakta diffüz alterasyon		2
Bütün portal bölgeler çevresinde fokal lezyonlar		2
Bütün portal bölgelerde periportal plakta diffüz alterasyon		3
Fokal lobüler nekrozlar (FLN)		
Lobül başına düşen nekroinflamatuvar odak sayısı birden az		0
Lobül başına düşen nekroinflamatuvar odak sayısı en az bir		1
Her lobülde birden fazla nekroinflamatuvar odak		2
Birleşen nekrozlar		2
Köprüleşme nekrozu		
Yok		0
Var		1
GYN 0	FLN 0	Aktivite skoru 0
GYN 0	FLN 1	Aktivite skoru 1
GYN 0	FLN 2	Aktivite skoru 2
GYN 1	FLN 0-1	Aktivite skoru 1
GYN 1	FLN 2	Aktivite skoru 2
GYN 2	FLN 0-1	Aktivite skoru 2
GYN 2	FLN 2	Aktivite skoru 3
GYN 3	FLN 0-1-2	Aktivite skoru 2
Fibrozis		
Fibrozis yok.		0
Portal bölgelerde genişleme, septa oluşumu yok.		1
Portal bölgelerde genişleme, seyrek septa oluşumu.		2
Belirgin septa oluşumu, siroz yok.		3
Siroz		4

hepatitlerinde Bianchi'nin modifiye Knodell skorlama sistemi (9), METAVİR (7,8) ve Batts-Ludwig sistemindeki (6) uyum incelenirken, HCV hepatitlerinde METAVİR (7,8) ve birimizde kullandığımız skorlama sistemi (10) değerlendirildi. Gözlemciler arası uyumu değerlendirmede kappa istatistiği kullanıldı (Tablo 4).

BULGULAR

Çalışmada 43 (%54.4) HBV, 36 (%45.6) HCV hepatiti olmak üzere toplam 79 adet karaciğer iğne biyopsisi değerlendirildi. Ortalama portal bölge sayısı 22 (minimum 7, maksimum 49 adet) idi. Derecelendirmede (aktivite skorlaması) en yüksek uyum 0.65'lik kappa değeri ile Batts-Ludwig sistemi ile elde edildi. Portal bölge sayısının 21'den fazla olduğu biyopsilerde kappa değeri 0.74'e kadar çıkmaktaydı ($p<0.05$). METAVİR sistemi ile aktivite değerlendirmesinde kappa değeri 0.26'ya kadar düşerken, modifiye Knodell sistemi ile 0.44, birimizde HCV hepatitlerini değerlendirdiğimiz sistem ile 0.49'luk kappa değerleri elde edildi.

Fibrozis değerlendirmelerinde Batts-Ludwig skorlama



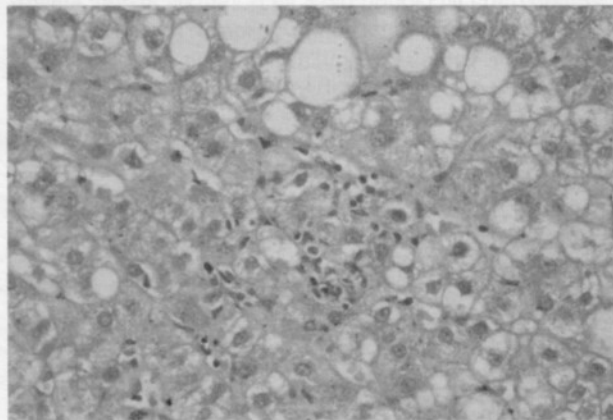
Resim 2: Hafif-orta derecede portal iltihabi infiltrasyon (HE, orijinal büyütme X100).

(The Turkish Journal of Pathology)

TABLO 2: BIANCHI'NİN MODİFİYE KNOELL SKORLAMASI (9)

1-Portal iltihap:	
a-Yok	0/4
b-Seyrek iltihap hücreleri	1/4
c-Hafif derecede iltihap	2/4
d-Orta derecede iltihap	3/4
d-Belirgin iltihap, lenfoid follikül oluşumu	4/4
2-Güve yeniği nekrozu:	
a-Yok	0/6
b-Seyrek (Tek PT'de 1-3 nekroz)	1/6
c-Orta derecede (Birçok PT'de %50'den az)	3/6
d-Belirgin (Birçok PT'de %50'den fazla)	4/6
e-Şiddetli, septal-portal-portal (çevresi nekroz)	6/6
3-Lobuler nekrozlar, iltihap:	
a-Yok	0/10
b-Seyrek (lobulusların 1/3 alanından az)	1/10
c-Orta derecede (lobulusların 2/3 alanında)	3/10
d-Belirgin (lobulusların 2/3 alanından fazla) veya köprüleşme	5/10
e-Ağır (santral-santral) nekroz	6/10
f-Çok ağır (santral-portal) nekroz	8/10
g-Yaygın ağır nekroz	10/10
Skor 0-6	hafif aktivite
Skor 7-12	orta aktivite
Skor 13-18	ağır aktivite
4-Fibrozis:	
a-Yok	0/4
b-Portal ve septal	1/4
c-Portal-portal	2/4
d-Portal-santral	3/4
e-Fokal tam olmayan veya fokal tam nodül oluşumu	3-4/4
f-Diffüz fibrozis ve nodül oluşumu (siroz)	4/4

sistemi 0.60'lık bir kappa değeri sağlarken, METAVİR ile 0.67'lik bir değere ulaşıldı. Bianchi sistemi ile elde edilen kappa değeri 0.37, kendi sistemimiz ile elde edilen 0.33 idi. Fibrozis skorlamalarındaki kappa değerleri ile biyopsi materyalinin içerdiği portal bölge sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki elde edilemedi.



Resim 3: Lobüler alanda hepatosit nekrozu odağı (odaksal nekroz), hepatositlerde makromikroveziküler yağlanma (HE, orijinal büyüme X400)

TABLO 3: BİRİMİMİZDE KULLANDIĞIMIZ HCV SKORLAMA SİSTEMİ (10)

1-Portal iltihap:	
a-Yok	0/3
b-Lenfositik reaksiyon	1/3
c-Lenfosit birikimi	2/3
d-Lenfoid follikül	3/3
2-İnterlobüler safra kanalı zedelenmesi:	
a-Yok	0/2
b-Epitel düzensizliği, hasarı	1/2
c-Kanal kaybı	2/2
4-Güve yeniği nekrozu:	
a-Yok	0/3
b-Minimal (1/3 PA'dan az)	1/3
c-Orta derecede (1/3-2/3 PA)	2/3
d-Şiddetli (2/3 PA'dan fazla)	3/3
5-Lobül içi değişiklikler:	
a-Fokal nekrozlu iltihap odağı	
Yok	0/4
1/3 odak	1/4
3-6 odak	2/4
6'dan fazla	3/4
Birleşen nekroz	4/4
b-Sinuzoidal lenforetiküler reaksiyon	Var: 1/1
c-Yağlanma (makro, mikro, makro-mikro vesiküler yağlanma)	Yok: 0/1
Yok	0/3
Hafif	1/3
Orta	2/3
Şiddetli	3/3
Skor 0-5	hafif aktivite
Skor 6-10	orta aktivite
Skor 11-16	ağır aktivite
6-Fibrozis (Evre):	
a-Yok	0/4
b-Portal bölgede genişleme ve septum oluşması	1/4
c-Köprüleşmeler var, normal yapı korunmuş	2/4
d-Köprüleşmeler var, normal yapı bozulmuş	3/4
e-Siroz	4/4

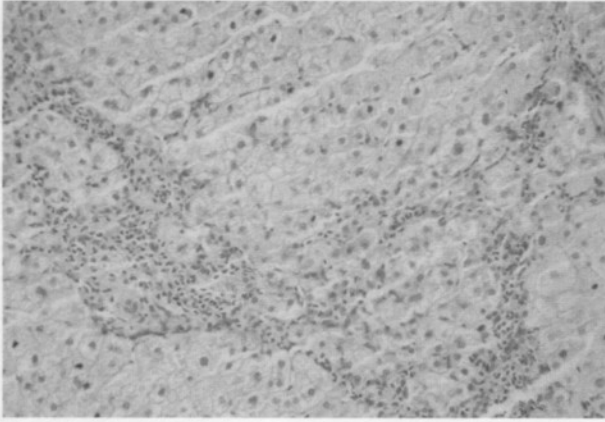
TABLO 4: KAPPA İSTATİSTİĞİ DEĞERLENDİRME KATEGORİLERİ

$\kappa \leq 0.10$	Zayıf uyum
$0.11 \leq \kappa < 0.30$	Az uyum
$0.31 \leq \kappa < 0.50$	Orta derecede uyum
$0.51 \leq \kappa < 0.70$	İyi derecede uyum
$0.71 \leq \kappa$	Mükemmel uyum

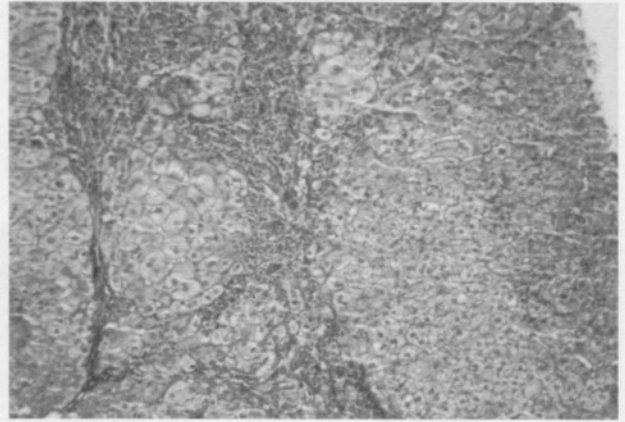
TARTIŞMA

Hepatit skorlaması yarı kantitatif bir işlemdir. Çünkü lezyonlara verilen skorlar, her ne kadar sayılar ile ifade edilseler de, aslında ölçümlere değil, histolojik özelliklerin subjektif değerlendirmelerine dayanmaktadır. Bu nedenle skorlar deneyime ve kişisel özelliklere göre farklılıklar göstermektedir (3).

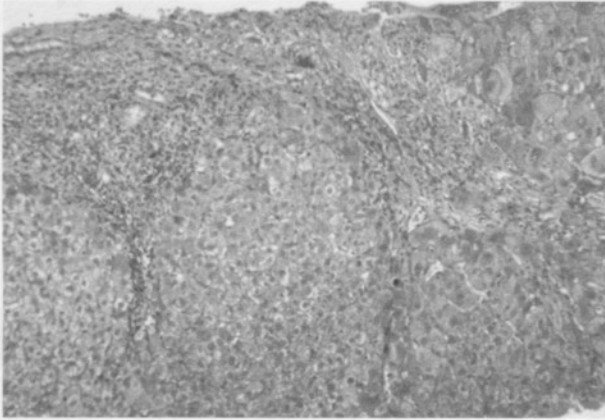
Çalışmamızda dikkat çeken bulgumuz basit ve görsel bir rehberle sahip bir skorlama sistemi olan Batts-Ludwig sisteminde gözlemciler arası uyumun daha yüksek olma-



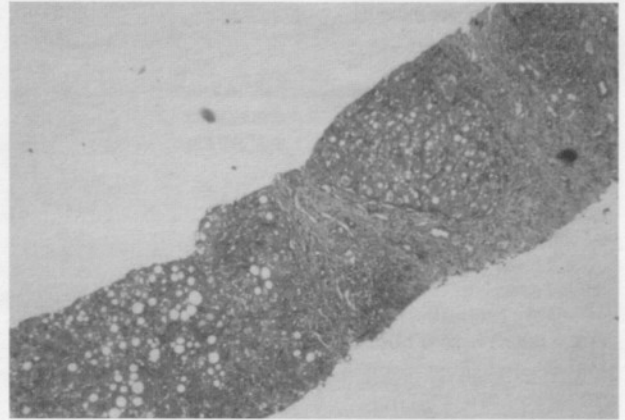
Resim 4: Hepatik parenkimde köprüleşme nekrozu (HE, orijinal büyüme X200)



Resim 6: Presirotik evrede bir karaciğerden görünüm. Portal-portal, portal-santral köprüleşmeler ve fokal nodül oluşumu (Masson-Trichrom, orijinal büyüme X100)



Resim 5: Portal bölgelerde fibröz bağ dokusu artışı ve septum oluşumu (Masson-Trichrom, orijinal büyüme X100)



Resim 7: Makromikroveziküler yağlanma gösteren sirotik evrede karaciğer dokusu (Masson-Trichrom, orijinal büyüme X40)

şı idi. Tüm sistemlerde değerlendirilen lezyonlar aynı olsa da bu lezyonların şiddetini değerlendirme şekli farklıdır. Kronik hepatitlerde genel patolojik özellikleri değerlendirmek yeterli olsa da, bunları sayılar kullanarak sağlıklı şekilde kategorize etmek, ancak birden fazla patoloğun aynı anda incelemeyi yapması ile mümkündür (3). Diğer taraftan, hangi sistem kullanılırsa kullanılsın, iki patoloğun skorlama standartlarını önceden görsel ve uygulamalı olarak belirlemesi uyumu artırabilecek faktörlerden olabilir (2). Ayrıca, tedavi sonrası alınan biyopsinin önceki biyopsi ile karşılaştırması da eş zamanlı olarak yapıldığında daha güvenilir olabilir (3).

Biyopsi değerlendirilirken skorlamanın neden gerektiği, skorlama sisteminin seçimi konusunda önemli bir faktördür. Rutin incelemelerde, total dereceleme skoru (histolojik aktivite skoru) hastanın hepatitinin ağırlığı konusunda yaklaşık bir değerlendirme sağlar ve genelde hastanın hafif, orta ya da şiddetli aktiviteli hepatit olarak değerlendirilmesi klinik için yeterlidir. Bu amaçla gözlemciler arası uyumun düşük olduğu kompleks sistemlerden birini kullanmak yerine basit bir yöntem yeterli olacaktır. Yeni tedavi yöntemlerinin denendiği klinik çalışmalarda

hepatitin gidişini değerlendirmede daha ayrıntılı bir skorlama sistemi amaca daha uygun olabilir. Burada total aktivite skorundan çok alt kategorilerin skorları tek tek değerlendirilmelidir (3).

Sonuç olarak, rutin incelemelerde gözlemciler arası uyumun daha iyi olduğu basit ve görsel bir sistem kullanmak pratik açıdan daha tercih edilebilir. Ayrıca, raporun, skorlamanın yanısıra lezyonların ayrıntılı tanımlamalarını da içermesi sonucun tekrarlanabilirliği açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Brunt E. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histologic activity index and beyond. *Hepatology* 2000; 31: 241-246.
2. Scheuer PJ. Assessment of liver biopsies in chronic hepatitis: how is it best done? *J Hepatol* 2003; 38: 240-242.
3. Scheuer PJ, Lefkowitz JH. *Liver Biopsy Interpretation*. 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006.
4. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-435.
5. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hep*

- patol 1995; 22: 696-699.
6. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1409-1417.
 7. Bedossa P, Poinard T and the French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24: 289-293.
 8. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsies in patients with chronic hepatitis. *Hepatology* 1994; 20: 15-20.
 9. Bianchi L, Gudan F. Chronic hepatitis. In: MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portmann BC, eds. *Pathology of the Liver*, 3rd ed., New York: Churchill Livingstone; 1994. 349-395.
 10. Senturk H, Uzunalimoglu O, Batur Y, Simsek I, Mert A, Ozbay G, et al. Long-term efficacy of interferon-alpha and ursodeoxycholic acid in treatment of chronic type C hepatitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1438-1444.