

# Kronik Hepatitin Skorlanmasında İntraobserver ve İnterobserver Farklılıklar

Dr. Şükrü Yıldırım\*, Dr. Dilaver Demirel\*, Dr. Hüseyin Baloğlu\*, Dr. Hakan Cingil\*\*,  
Dr. Nusret Erdoğan\*\*\*, Dr. Yusuf Ersal\*, Dr. Hakan Çermik\*

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı, Knodell skorlama sistemine göre kronik hepatitli hastaların karaciğer biopsilerinin skorlanmasında intraobserver ve interobserver farklılıklarının saptanmasıdır.

Bu çalışmaya beş patoloji uzmanı ve iki patoloji asistanı katıldı. Eski sınıflamaya göre kronik aktif hepatit tanısı almış 80 olgu çalışmaya alındı. Hematoksilin ve eozin (H&E), Masson's trichrome, Van-Gieson, Retikülün, periodic acid-schiff (PAS) ve diastazlı periodic acid-schiff (DPAS) boyalı kesitler yeniden incelendi. Knodell skorlama sistemine göre, güve yeniği nekrozu (GYN), portal inflamasyon (Pi), lobüler inflamasyon (Li) ve fibrozis (F) değerlendirildi. Aynı olgular aynı gözlemciler tarafından bir ay sonra yeniden skorlandı. Farklı gözlemcilerin ve her bir gözlemcinin önceki ve sonraki değerlendirmesi arasındaki uyum ve farklılıklar istatistiksel olarak hesaplandı.

Uzmanlar arasında GYN nun değerlendirilmesinde orta derecede uyum gözlemlendi. ( $r=0.52-0.63$ ). Pi un değerlendirilmesindeki uyum ise aynı merkezde çalışan gözlemciler arasında güçlü iken ( $r=0.80$ ), farklı merkezlerde çalışanlar arasında zayıftı ( $r=0.40-0.51$ ). Li un değerlendirilmesinde aynı merkezde çalışan sadece iki uzman arasında güçlü bir uyum görüldü. Bu çalışmada en güçlü uyum fibrozisin değerlendirilmesinde saptandı (uzmanlarda  $r=0.53-0.84$ , asistanlarda  $r=0.49-0.59$ ). Her bir gözlemcinin birinci ve ikinci değerlendirmesi (intraobserver) arasındaki uyum da güçlüydü ( $r=0.62-0.92$ ).

**Anahtar kelimeler:** Kronik hepatitis, skorlama sistemleri, korelasyon.

## GİRİŞ

Kronik hepatitli olgularda karaciğerdeki lezyonun objektif bir şekilde tanımlanmasında klasik sınıflamanın yetersizliğini ilk defa 1981 yılında Knodell bildirmiş ve hastalığın aktivasyon derecesinin belirlenmesinde skorlama sistemini önermiştir (1). Sonraki yıllarda semikantitatif skorlama sistemleri ya da Knodell sisteminin modifiye şekilleri yayınlanmıştır (2-5). Doğru bir değerlendirme için, skorlamada kullanılan patolojik kriterlerin, kolay tanınması ve anlaşılması gerekmektedir. Biz bu çalışmada, en çok kullanılan Knodell Skorlama

## SUMMARY

### Intraobserver and interobserver variations in chronic hepatitis

Intraobserver and interobserver variations in chronic hepatitis. The purpose of this study was to determine intraobserver and interobserver variations in scoring of liver biopsies of patients with chronic hepatitis in order to Knodell Scoring System. Five pathologists and two residents were contributed to this study. 80 patients which diagnosed as chronic active hepatitis in order to the old classification were included in the study. The slides which stained with hematoxylin&eosin, Masson's trichrome, Van Gieson, Reticulin, periodic acid Schiff with and without diastase were reviewed. Piece-meal necrosis, portal inflammation, lobular inflammation and fibrosis were scored in order to Knodell Scoring System. . These cases were reevaluated by the same observers a month later. Concordance and discordance between the evaluation of different observers and the evaluation of each observer in the first and second time were statistically calculated.

Consistency was moderate among pathologists with respect to the evaluation of piece-meal necrosis ( $r=0.52-0.63$ ). Correlation was strong among observers from the same center while it was poor among observers from different centers in the evaluation of portal inflammation ( $r=0.40-0.51$ ). Only two pathologists from the same center showed good concordance with respect to the evaluation of lobular inflammation. The strongest consistency was found in the evaluation of fibrosis in this study ( $r=0.53-0.84$  in pathologists and  $r=0.49-0.59$  in residents. Consistency between the first and the second evaluation of each observer (intraobserver) was also strong ( $r=0.62-0.92$ ).

**Key words:** Chronic hepatitis, scoring systems, correlation.

Sisteminin, patoloğlar arasında tekrarlanabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Servisine kronik hepatit ön tanısı ile gönderilen ve eski sınıflamaya göre (6,7) kronik aktif hepatit ve siroz tanısı almış 80 olgu dahil edildi. Rutin olarak yapılan H&E, Masson's

\* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Servisi, İstanbul

\*\* Kasımpaşa Deniz Hastanesi Patoloji Servisi, İstanbul

\*\*\* Kartal Devlet Hastanesi Patoloji Bölümü, İstanbul

**Kronik Hepatitin Skorlamasında İnterobserver ve İnterobserver Farklılıklar**

GYN	Patoloji	Puan
YOK	GYN yok	0
MINİMAL	Bir PA da bir ya da birkaç GYN	1
ORTA	Birçok PA da % 50 den az GYN	3
BELİRGİN	Birçok PA da % 50 den fazla GYN	4
ŞİDDETLİ	+ Septumda GYN	5
ÇOK ŞİDDETLİ	P-P köprüleşme alanlarında GYN	6
<b>Portal inflamasyon</b>		
YOK	İnflamatuvar infiltrasyon yok	0
HAFİF	PA'nın 1/3 den azında	1
ORTA	1/3- 2/3 arası	3
BELİRGİN	2/3 ünden fazlasında	4
<b>Lobüler inflamasyon</b>		
YOK	Lobül içinde inflamasyon yok	0
HAFİF	Lobulusun 1/3 den azında var	1
ORTA	2/3 den azında	3
BELİRGİN	2/3 den fazlasında	5
ŞİDDETLİ	İki santral alanı birleştiren inflamasyon	6
ÇOK ŞİDDETLİ	Portal-santral inflamasyon	8
AŞIRI	Lobulusların birçoğunda ve bileşik inflamasyon	10
<b>Fibrozis</b>		
YOK	Hiçbir alanda fibrozis. yok	0
AZ	Yalnız portal alanda	1
HAFİF	Portal ve septal fibrozis	2
ORTA	P-P köprüleşme + septal fibrozis	3
BELİRGİN	P-S köprüleşme ve septal ve/veya fokal, tam olmayan siroz	4
ŞİDDETLİ	Diffüz, tam olmayan ve/veya fokal tam siroz	5
ÇOK ŞİDDETLİ	Diffüz tam siroz	6

trichrome, Van-Gieson, retikülün, PAS ve DPAS boyaları ile boyanmış preparatlar yeniden incelendi. Özel boyası eksik olanlardan tekrar seri kesitler alınarak, eksik boyalar tamamlandı. Sadece 24 olgunun PAS ve DPAS boyaları blokta doku kalması nedeniyle yapılamadı.

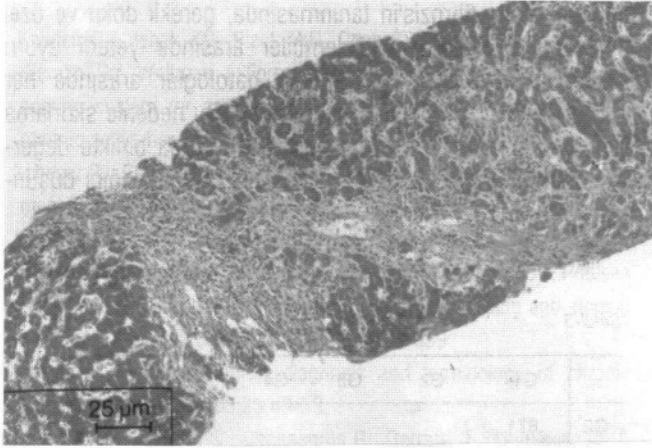
Çalışma grubu: üç ayrı merkezde çalışan 5 patoloji uzmanı ve 2 patoloji asistanından oluşuyordu. Modifiye Knodell Skorlama Sisteminden oluşan bir form hazırlandı (Tablo-I), (8). Gözlemciler birbirinden bağımsız olarak her olgunun tüm preparatlarını inceleyip, belirtilen kriterlere göre patolojik bulguları derecelendirerek forma işlediler. Bir ay sonra preparatların numaraları değiştirilip aynı gözlemcilerden tekrar değer-

lendirmeleri istendi. Gözlemciler arasında ve aynı gözlemcinin farklı zamanlarda yaptığı değerlendirmeler arasındaki uyum Pearson korelasyon katsayısı ( r ) ile saptandı.

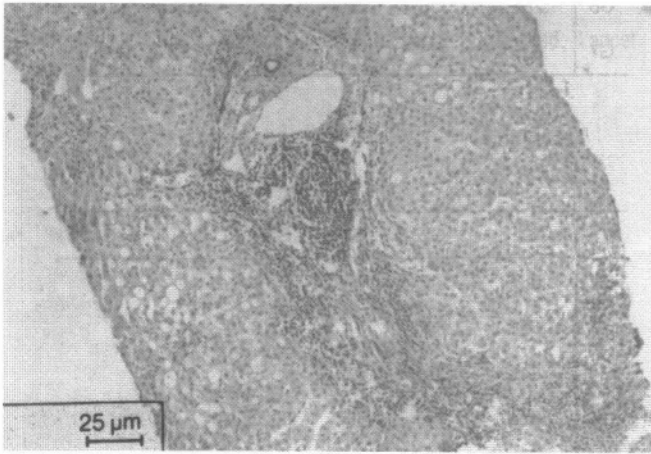
Korelasyon değerleri ( r ); aynı lezyonu tanıma ve tanımlama açısından; 0.00-0.30=uyum yok, 0.31-0.40=çok zayıf uyum, 0.41-0.50=zayıf uyum, 0.51-0.75=orta derecede uyum, 0.76-0.85=güçlü uyum, 0.86-0.94=çok güçlü uyum ve 0.95-1=tam uyum olarak yorumlandı.

### **BÜLGULAR**

Gözlemciler arasındaki değerlendirme farklılıkları ve uyumunu gösteren r değerleri Şekil 1-4 de gösterilmektedir. En



**Resim 1 :** Çok şiddetli fibrozis, portoportal köprüleşme alanlarında da güve yeniği nekrozu, skor 6/6. (PAS x50)



**Resim 2 :** Portal alanın 1/3-2/3'ünü belirgin portal inflamasyon, skor 4/4. (HE x50)

güçlü uyum fibrotik skorun değerlendirilmesinde görülmektedir. Aynı merkezde çalışan gözlemciler (G1,G2,G3) arasındaki uyum, farklı merkezlerde çalışanlar (G4, G5) arasındakinden daha güçlüdür. Uzmanlar (G1,G2,G3,G4,G5) arasında da, uzmanlarla asistanlar (G6,G7) arasında görülenden daha güçlü bir uyum bulunmaktadır.

Uzmanlar arasında GYN nun değerlendirilmesinde orta derecede uyum gözlemlendi. ( $r=0.52-0.63$ ), (Resim 1). Pi un değerlendirilmesindeki uyum ise aynı merkezde çalışan gözlemciler arasında güçlü iken ( $r=0.80$ ) farklı merkezlerde çalışanlar arasında zayıftı ( $r=0.40-0.51$ ), (Resim 2). Lİ un değerlendirmesinde aynı merkezde çalışan sadece iki uzman arasında güçlü bir uyum görüldü. Bu merkezde çalışan üçüncü uzmanın diğerleriyle uyumu orta derecedeydi. Lİ ile ilgili değerlendirmelerinde asistanlar diğer gözlemcilerle zayıf bir uyum gösterdiler. Bu çalışmada en güçlü uyum fibrozisin değerlendirilmesinde saptandı (uzmanlarda  $r=0.53-$

$0.84$ , asistanlarda  $r=0.49-0.59$ ) (Resim 3). Her bir gözlemcinin birinci ve ikinci değerlendirmesi (intraobserver) arasındaki uyum da güçlüydü ( $r=0.62-0.92$ ), (Şekil 5).

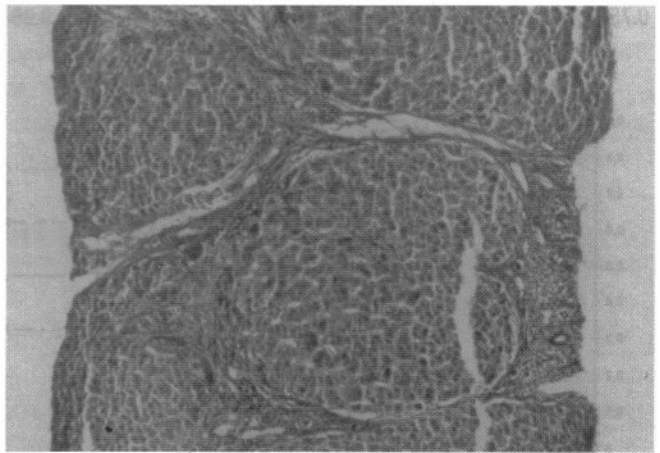
### TARTIŞMA

Karaciğer biopsisinin değerlendirilmesinde morfolojik tanının yanısıra lezyonun aktivitesinin de belirlenmesi amaçlanmaktadır. (9-12). Bu nedenlerle karaciğerdeki lezyonun tanımlanmasında kantitatif değerlendirme gerekmektedir (4,13). Histolojik detayların hastalığın grade'leme ve evrelemesindeki önemini ilk defa 1981 yılında Knodell vurgulamıştır. Bu amaçla nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozisin derecelerini ifade eden skorlama kriterlerini yayınlamıştır (1).

Bizim çalışmamızda kriterlerin tanınmasında gözlemcinin tecrübesinin en önemli rolü oynadığı görülmüştür. Intraobserver korelasyonun çok güçlü olması, patoloğların bu kriterleri kullanarak (hatalı bile olsa) çoğu zaman aynı tanıya ulaştıklarını düşündürmektedir. Fibrotik indeksin Masson's trichrome boyasıyla objektif olarak, kolayca tanınabilmesi bu kriterlerin yeteri kadar tekrarlanabilir ve güvenli olduğunu göstermektedir.

Hatalı değerlendirmeleri en aza indirebilecek önemli bir konu da değerlendirme için yeterli miktarda dokunun olup olmamasıdır. Boyanmış haliyle 1 cm'den daha küçük dokuları olan olgular bu çalışmaya alınmamıştır. Yeterli uzunlukta olan dokularda da bazen az sayıda portal alan da görülebilir. Bu da özellikle GYN'nun değerlendirilmesinde düşük skor verilmesine sebep olabilir. Biz özellikle interferon tedavisi gören ve tedavi sonrası biyopsi yapılan hastalarda saptanan histolojik aktivite indeksinin (HAİ) düşmesinin gerçekten tedavi etkisine mi bağlı olduğunu tespit etmek amacıyla, ilk değerlendirmeden sonra, blokların tamamını seri olarak kesip incelediğimizde HAİ'nin aslında değişmediğini tesbit ettik. Bu nedenle, gönderilen iğne biyopsi materyalinin tamamı seri kesitlerle mutlaka incelenmelidir.

Karaciğer lezyonlarının değerlendirilmesinde histokimyasal



**Resim 3 :** Portoportal şiddetli fibrozis. Fibrotik skor 5/6 (Masson trichrome x100).

## Kronik Hepatitin Skorlamasında İntraobserver ve İnterobserver Farklılıklar

boyalar önemli bir yer tutar (8). Fibrozis mutlaka Masson's trichrome ve gümüş boyamaları ile objektif olarak görülmelidir (Resim 3). PAS, boyaması güve yeniği nekrozunun daha açık bir şekilde görülmesine yardımcı olur (Resim-1). Çalışmamızda gözlemciler arasında büyük farklar görülen olguları tekrar değerlendirdiğimizde, bunların PAS ve DPAS boyası olmayan olgular olduğu görülmüştür. Lobüler ve portal inflamasyonun değerlendirilmesinde ise H&E boyamasının öncelikle gerekli ve yeterli olduğu görülmüştür (Resim-2).

Şekil-1

	G1	G2	G3	G4	G5	G6
G2	.565					
G3	.526	.867				
G4	.634	.558	.588			
G5	.200	.240	.239	.317		
G6	.361	.519	.497	.483	.390	
G7	.378	.628	.629	.516	.282	.517

Şekil-2

	G1	G2	G3	G4	G5	G6
G2	.400					
G3	.436	.797				
G4	.806	.499	.538			
G5	.517	.533	.552	.629		
G6	.275	.534	.523	.350	.344	
G7	.498	.582	.528	.570	.444	.482

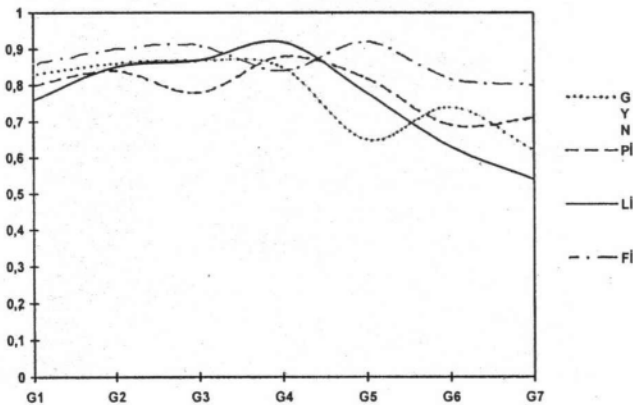
Şekil-3

	G1	G2	G3	G4	G5	G6
G2	.871					
G3	.872	.800				
G4	.430	.464	.513			
G5	.466	.546	.432	.518		
G6	.282	.338	.299	.459	.393	
G7	.309	.371	.373	.617	.423	.246

Şekil-4

	G1	G2	G3	G4	G5	G6
G2	.687					
G3	.691	.890				
G4	.842	.703	.690			
G5	.524	.651	.587	.602		
G6	.591	.770	.711	.689	.594	
G7	.495	.631	.572	.675	.485	.621

**Şekil 1-4 :** Gözlemciler arası 1- güve yeniği nekrozu, 2- portal inflamasyon, 3- lobüler inflamasyon ve 4- fibrozisin değerlendirilmesindeki korelasyon. ( r ) değerinin yorumu ; 0.00 - 0.30 iki patoloj arasında aynı lezyonu tanıma ve tanımlama açısından uyum yok, 0.31 - 0.40 çok zayıf, 0.41 - 0.50 zayıf, 0.51 - 0.75 orta derecede güçlü, 0.76 - 0.85 güçlü, 0.86 - 0.94 çok güçlü, 0.95-1.00 tam bir uyum var.



**Şekil 5 :** Her bir gözlemcinin birinci ve ikinci değerlendirmesi arasındaki korelasyon.

## KAYNAKLAR

1. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981 ;1 : 431-435.
2. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991;13:372-374.
3. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, Groote JD, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RNM, Phillips MJ, Portman BG, Poulsen H, Scheuer PJ, Schmid M, Thaler H. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22: 696-699.
4. Ludwig J. Histopathological diagnosis and terminology of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;23:49-53.
5. Chevallier M, Guerret S, Chossegros P, Gerrard F, Grimaud JA. A histological semiquantitative scoring system for evaluation of hepatic fibrosis in needle liver biopsy specimens: comparison with morphometric studies. *Hepatology* 1994;20 : 349-354.
6. International Group: A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968;2:626-628.
7. International Group: Acute and chronic hepatitis revisited. *Lancet* 1977;2:914-919.
8. Bianchi L, Gudat F : Chronic Hepatitis, In : *Pathology of the liver* , eds Mac Sween RN, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt A, Portman BC, 3 rd ed, Churchill Livingstone, Edinburg, London, Madrid, Melbourne, New York, Tokyo, pp 349-395, 1994.
9. Scheuer PJ. The nomenclature of chronic hepatitis: time for a change. *J Hepatol* 1995;22:1 12-1 14.
10. Reichard O, Glaumann H, Fryden A, Norkrans G, Schvarcz R, Sönnberg A, Yun ZB, Weiland O. Two-year biochemical, virological, and histological follow-up in patients with chronic hepatitis C responding in a sustained fashion to interferon alfa-2b treatment. *Hepatology* 1995;21:918-920.
11. Lindh G, Weiland O, Glaumann H. The application of a numerical scoring system for evaluating the histological outcome in patients with chronic hepatitis B followed in long term. *Hepatology* 1988;8:98-103.
12. Reichard O, Glaumann H, Norkrans G, Wejstal R, Fryden A, Schvarcz R, Weiland O. Histological outcome in patients with chronic hepatitis C given a 60-week interferon alfa-2b treatment course. *Liver* 1994;14:169-174.
13. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-1516.