

# KRONİK VİRAL HEPATİTLERDE İSHAK MODİFİYE HISTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSİNİN TEK GÖZLEMCİ VE GÖZLEMCİLER ARASI TEKRARLANABİLİRLİĞİ

Dr. Oğuz Aydın, Dr. Levent Yıldız, Dr. Mehmet Kefeli, Dr. Sancar Barış, Dr. Bedri Kandemir

**ÖZET:** Serolojik olarak kanıtlanmış 30 hepatit B, 22 hepatit C ve 3 hepatit B ve C olgusu iki patoloğ tarafından ayrı ayrı değerlendirilerek Ishak modifiye histolojik aktivite indeksi belirlendi. Çalışma iki ay sonra tekrarlandı. İki patoloğ arasındaki gözlemciler arası ve her patoloğun iki çalışma arasındaki tek gözlemci tekrarlanabilirliği kapa istatistiği çalışılarak belirlendi. Ishak modifiye histolojik aktivite indeksini oluşturan histopatolojik parametrelerden özellikle "periportal ya da periseptal interface hepatiti (güve yeniği nekrozu)" ve "fokal litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon" parametrelerinin gözlemciler arası tekrarlanabilirliği düşük olarak bulundu. Ishak modifiye histolojik aktivite indeksinin özellikle bu parametrelerinin tekrarlanabilirliğini arttıracak şekilde revize edilmesi gerektiği kanısına varıldı.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Kronik hepatit, histolojik aktivite indeksi, tekrarlanabilirlik

**SUMMARY:** REPRODUCTIBILITY OF THE ISHAK MODIFIED HISTOLOGIC ACTIVITY INDEX IN THE EVALUATION OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS. Biopsies from 55 serologically confirmed chronic hepatitis B(30), C(22) and, B and C (3) cases were independently evaluated by two pathologists and Ishak modified histologic activity indices were determined. Study was repeated two months later. Both interobserver and intraobserver reproducibility were assessed using kappa statistics. Interobserver reproducibility of the "periportal or periseptal interface hepatitis (piecemeal necrosis)" and "focal lytic necrosis, apoptosis and focal inflammation" parameters forming Ishak modified histologic activity index was found to be low. It is concluded that Ishak modified histologic activity index, especially these parameters, should be revised to increase reproducibility.

**KEY WORDS:** Chronic hepatitis, histologic activity index, reproducibility

## GİRİŞ

Kronik hepatit yaygın, ilerleyici ve bazı olgularda fatal seyredabilen bir hastalıktır. Son yirmi yılda kronik hepatitin siroz ve hepatosellüler kansere ilerleyişini öngörmek ve değişik tedavi yöntemlerinin etkinlik ve sonuçlarını değerlendirmek amacı ile semikantitatif değerlendirme yöntemleri önerilmektedir. Bu yöntemler nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis yaygınlığını sayısal skorlarla ifade etmeye yöneliktir (1,2,3). Knodell ve arkadaşları (4) tarafından önerilen histolojik aktivite indeksi (HAİ) kronik hepatit değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan ilk skorlama sistemidir.

Modifiye HAİ, orijinal Knodell sisteminin bir devamı olup, kullanımda ortaya çıkan bazı sorunların aşılmasını amaçlayan bir seri değişiklik içermektedir (5). Bu sistem günümüzde kronik hepatit olgularının histopatolojik değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (6).

İdeal bir skorlama sistemi, tedavi planlaması ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde güvenle kullanılabilirliktir. Bu güvenilirliğin sağlanmasındaki öncelik, yöntemin uygulanabilir olmasıdır. Bir yöntemin tekrarlanabilir olması tek tek olguların izlenmesi ve farklı kliniklere ait olgu serilerinin karşılaştırılmasında önemlidir.

Bu çalışmada, kronik hepatitlerin histopatolojik değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan modifiye HAİ'nin gözlemciler arası ve tek gözlemci tekrarlanabilirliği araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Patoloji Anabilim Dalı Arşivi'nden 2002-2005 yılları arasında tanıları serolojik olarak gösterilmiş 55 kronik vi-

ral hepatit (30 hepatit B, 22 hepatit C, 3 B ve C hepatiti) olgusu çalışmaya alındı. Olguların tümü iğne biyopsi materyali olup biyopsi boyları 1-4 cm idi. Biyopsilerde portal alan sayısı 5-23 arasında değişmekteydi. Olgulara ait Hematoksilen Eozin, gümüş (Gomori) ve trikrom (Gomori) ile boyanmış kesitler iki uzman patoloğ tarafından Ishak modifiye HAİ sistemine göre (Tablo 1) (3) ışık mikroskopunda (Olympus, BX51, Japan) değerlendirildi. Değerlendirme iki ay sonra tekrarlandı. İkinci değerlendirme öncesi her iki uzman, skorlama sisteminin parametrelerinin uygulanışı konusunda aralarında anlaştı. Aktivite indeksini oluşturan periportal ya da periseptal interface hepatiti (güve yeniği nekrozu) (A), konfluent nekroz (B), fokal (spotty) litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon (C) ile portal inflamasyon (D) (HAİ derecesi: Nekroinflamatuvar skorlar) yanısıra yapısal değişiklikler, fibrozis ve siroz (HAİ evresi) parametrelerinin her biri (Resim 1,2,3,4) uzmanlar tarafından skorlandı ve skorların gözlemciler arası ve tek gözlemci tekrarlanabilirliği araştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmede Cohen'in kapa istatistiği kullanıldı. 0-0,19 arasındaki değerler zayıf, 0,20-0,39 arası orta, 0,40-0,59 arası iyi, 0,60-0,79 arası kuvvetli, 0,80 ve üzeri ise mükemmel tutarlılık olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Birinci ve ikinci çalışma sonrası gözlemciler arası ve tek gözlemci tekrarlanabilirliğine ait Kapa değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Modifiye HAİ derecesini oluşturan parametrelerin gözlemciler arası tekrarlanabilirlikleri birinci çalışma sonrasında A için "zayıf" (0,192), B için "iyi" (0,469),

(The Turkish Journal of Pathology)

TABLO 1: MODİFİYE HİSTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSİ (3)	
Modifiye HAİ derecelendirmesi: Nekroinflamatuvar skorlar	Skor
A. Periportal veya periseptal interface hepatiti ("piecemeal" nekroz)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların %50'den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt ya da septaların %50'den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya mültiasiner nekroz	6
C. Fokal ("spotty") litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük her büyütmede)	1
2-4 odak (x100'lük her büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük her büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük her büyütmede)	4
D. Portal enflamasyon	
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/Belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4
<b>Modifiye histolojik aktivite indeksi evlendirmesi:</b> <b>Yapısal değişiklikler, fibrozis ve siroz</b>	
Değişiklik	Skor
Fibrozis yok	0
Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme [Portal-portal (P-P) yanı sıra portal-santral (P-C)]	4
Belirgin köprüleşme (P-P ve/veya P-C) ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
Siroz (olası veya kesin)	6

C için "zayıf" (0,148), D için "orta" (0,397) düzeyde bulunmuştur. Modifiye HAİ evresi (E) gözlemciler arası tekrarlanabilirliği "iyi" (0,535) düzeyde bulunmuştur. İkinci çalışma sonrasında modifiye HAİ derecesini oluşturan parametrelerin gözlemciler arası tekrarlanabilirlikleri A için "orta" (0,230), B için "iyi" (0,450), C için "zayıf" (0,158), D için "iyi" (0,540) düzeyde bulunmuştur. Modifiye HAİ evresi (E) gözlemciler arası tekrarlanabilirliği "iyi" (0,414) düzeyde bulunmuştur.

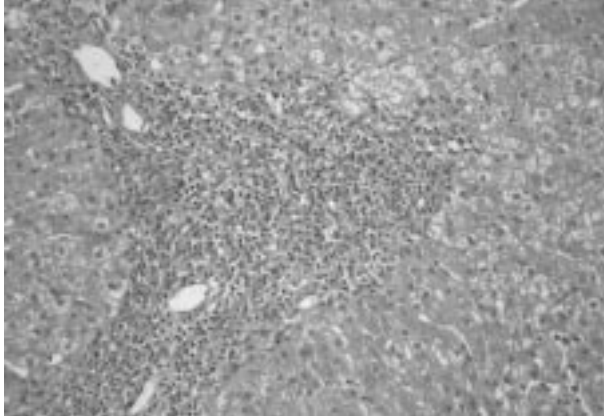
Modifiye HAİ derecesi tek gözlemci tekrarlanabilirliği birinci gözlemci için A'da "kuvvetli" (0,728), B'de "mükemmel" (1,000), C'de "mükemmel" (0,840), D'de "mükemmel" (0,898), evre tekrarlanabilirliği "kuvvetli" (0,688) düzeyde bulunmuştur. Modifiye HAİ derecesi tek gözlemci tekrarlanabilirliği ikinci gözlemci için A'da "kuvvetli" (0,624), B'de "kuvvetli" (0,776), C'de "iyi" (0,525), D'de "iyi" (0,469), evre tekrarlanabilirliği "kuvvetli" (0,860) düzeyde bulunmuştur.

### TARTIŞMA

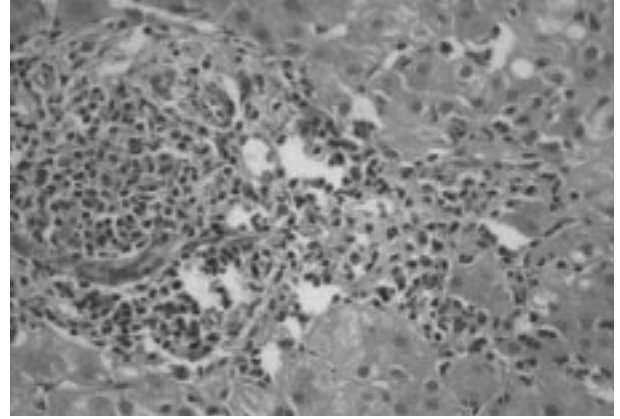
Modifiye HAİ, Knodell HAİ'den farklı olarak nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis yaygınlığını ayrı kategoriler içinde değerlendirmektedir. Bu özellik, ilerleyici gidişe sahip bir hastalık olan kronik viral hepatitlerin histolojik değerlendirilmesinde modifiye HAİ'nin daha üstün olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada periportal veya güve yeniği nekrozu birinci çalışmada "zayıf", ikinci çalışmada "orta", "spotty" nekroz birinci çalışmada "zayıf", ikinci çalışmada "zayıf", konfluent nekroz birinci çalışmada "iyi", ikinci çalışmada "iyi", portal inflamasyon birinci çalışmada "orta", ikinci çalışmada "iyi" düzeyde gözlemciler arasında tekrarlanabilirlik değerine sahip bulunmuştur. Nekroinflamasyonu değerlendiren bu kategoriler tek gözlemcide "iyi", "kuvvetli" ve "mükemmel" tekrarlanabilirlik göstermektedir. Sonuç olarak, "güve yeniği" ve "spotty" nekroz, gözlemciler arası "zayıf" ve "orta" tekrarlanabilirlik düzeylerinde kalmaktadır. Fibrozis kategorisi ise gözlemciler arasında "iyi", tek gözlemcide "kuvvetli" ve "mükemmel" tekrarlanabilirlik düzeylerine sahip bulunmuştur.

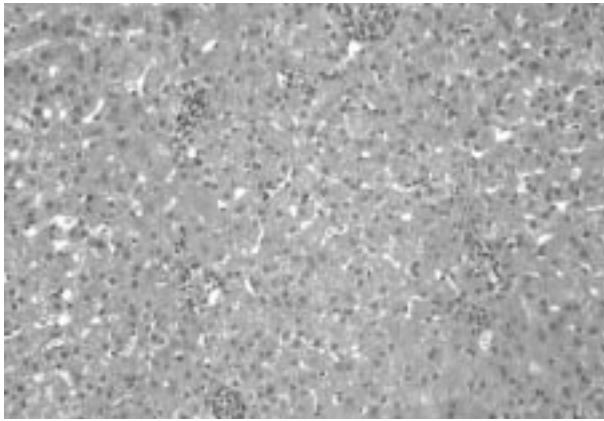
Barış ve arkadaşları (7), Knodell histolojik aktivite indeksinin tekrarlanabilirliği ile ilgili çalışmalarında intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz parametresinin düşük tekrarlanabilirlik düzeyine sahip oluşunu bu parametrenin yaygınlık ve şiddet açısından yeterince açık bulunmamasından kaynaklandığını vurgulamışlardır. Modifiye HAİ'de bu parametre nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyonun birlikte ve yaygınlıkları ile derecelendirildikleri şekle dönüştürülmüştür. Bu çalışmada, bu kategoride gözlemciler arasındaki tekrarlanabilirlik "zayıf" (birinci çalışmada 0,148, ikinci çalışmada 0,158), tek gözlemci tekrarlanabilirliği ise birinci gözlemci için "mükemmel" (0,840), ikinci gözlemci için "iyi" (0,525) düzeyde bulunmuştur. Söz konusu parametre daha tanımlayıcı ve kantitatif ifade edilmesine rağmen, gözlemciler arası tekrarlanabilirlik değerlerimizin düşük olması bu ve benzeri skorlama sistemlerinde gözlemcilerin parametrelerin uygulanışı konusunda ortak yaklaşım oluşturmaları gereğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda değişik skorlama sistemlerinin et-



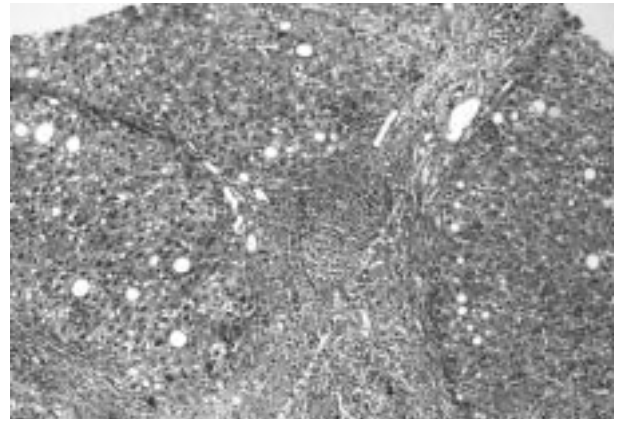
**Resim 1.** Belirgin portal inflamasyon ve şiddetli "interface" hepatiti (HE x200).



**Resim 2.** Hafif şiddette "interface" hepatiti (HE x400).



**Resim 3.** Fokal ("spotty") litik nekroz ve fokal inflamasyon (HE x200).



**Resim 4.** Sirotik karaciğer dokusu (Masson-Trichrom x100).

**TABLO 2: GÖZLEMCİ İÇİ VE GÖZLEMCİLER ARASI TEKRARLANABİLİRLİK SONUÇLARI**

MODİFİYE HAİ	GÖZLEMCİ İÇİ		GÖZLEMCİLER ARASI	
	1. GÖZLEMCİ	2. GÖZLEMCİ	1. ÇALIŞMA	2. ÇALIŞMA
<b>A</b> Periportal veya periseptal interface hepatiti ("piecemeal" nekroz)	0,728 (kuvvetli)	0,624 (kuvvetli)	0,192 (zayıf)	0,230 (orta)
<b>B</b> Konfluent nekroz	1,000 (mükemmel)	0,776 (kuvvetli)	0,469 (iyi)	0,450 (iyi)
<b>C</b> Fokal ("spotty") litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon	0,840 (mükemmel)	0,525 (iyi)	0,148 (zayıf)	0,158 (zayıf)
<b>D</b> Portal inflamasyon	0,898 (mükemmel)	0,469 (iyi)	0,397 (orta)	0,540 (iyi)
<b>E (evre)</b> Yapısal değişiklikler, fibrozis ve siroz	0,688 (kuvvetli)	0,860 (mükemmel)	0,535 (iyi)	0,414 (iyi)

(The Turkish Journal of Pathology)

kin kullanımı için gözlemciler arasında “parametreden ne anlaşıldığı?” konusunda uzlaşmanın sağlanması önemlidir. Bu çalışmada parametreler üzerindeki anlaşmadan sonra yapılan değerlendirmede tekrarlanabilirlik A’da “zayıf” tan “orta” ya, D’de “orta” dan “iyi” ye yükselmiş, B ve E’de “iyi-iyi”, C’de ise “zayıf-zayıf” düzeylerinde kalmıştır. Nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon parametresinde tekrarlanabilirliğin “zayıf” olması dikkat çekicidir. Benzer biçimde Westin ve arkadaşları (8) çalışmalarında aynı parametrede düşük tekrarlanabilirlik değerleri elde etmişlerdir. Bu durum farklı mikroskopların aynı büyütme gücünde farklı alan değerlerine sahip olmalarına ve tanımındaki iyileştirmeye rağmen parametrenin hala iyi anlaşılabilmesinin bağlıdır. Güllüoğlu ve arkadaşları, METAVİR, Batts-Ludwig, Bianchi’nin modifiye Knodell ve kendi kullandıkları skorlama sisteminin tekrarlanabilirliği çalışmalarında, sistemin basitleştirilme ve biyopsilerin içerdiği portal alan sayısı arttıkça gözlemciler arası uyumun arttığını bildirmişlerdir (9).

Bu çalışmada nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyonun x100’lük büyütmede tanınmasındaki güçlükler kesitlerin x20, x40 gibi daha büyük büyütmelerde incelenmesini zorunlu kılmış ve bu büyütmelerde birçok alan incelendikten sonra elde edilen değerler x10 büyütme üzerinden ifade edilmesini gerektirmiştir. Tekrarlanabilirliğin düşüklüğünün nedenlerinden biri bu unsur olabileceğinden bu parametrenin x10’dan daha büyük objektif değerleri üzerinden yeniden düzenlenmesi uygun olabilir.

Genel olarak bakıldığında modifiye HAI’nin tek gözlemci tekrarlanabilirliklerinin daha iyi düzeylerde olması, özellikle sıralı biyopsiler söz konusu olduğunda biyopsinin hep aynı gözlemci tarafından değerlendirilmesi gerektiğini, bu şekilde modifiye HAI’nin daha güvenle kullanılabilmesini ortaya koymaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Ikawa H, Hayashi Y, Ninomiya T, Yano Y, Nakaji M, Nagano H, et al. Various scoring systems evaluating histologic features of chronic hepatitis C treated with interferon. *Hum Pathol* 2001; 32: 910-917.
2. 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.
3. Bedossa P, Poynard T and the French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24: 289-293.
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, Gudan F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-699.
6. Desmet VJ. Milestones in liver disease. *J Hepatol* 2003; 38: 382-386.
7. Barış S, Akpolat İ, Yıldız L ve ark. Kronik hepatit C değerlendirmesinde Knodell histolojik aktivite indeksinin tekrarlanabilirliği. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi* 1997; 14: 253-256.
8. Westin J, Lagging LM, Wejstal R, et al. Interobserver study of liver histopathology using the Ishak score in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver* 1999; 19: 183-187.
9. Güllüoğlu MG, Özlük Y, Öztürk AS, Demir D, Çevikbaş U. Viral hepatitlerin histolojik skorlamasında gözlemciler arası uyum. *Türk Patoloji Dergisi* 2005; 21: 3-7.