

**T.C.**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK VİRAL HEPATİT OLGULARINDA**  
**HİSTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSLERİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Kıvanç YILMAZ**  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI**  
Doç. Dr. Burak BAHADIR

**ZONGULDAK**  
**2012**

**T.C.**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK VİRAL HEPATİT OLGULARINDA**  
**HİSTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSLERİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Kıvanç YILMAZ**  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI**  
Doç. Dr. Burak BAHADIR

**ZONGULDAK**  
**2012**

## TEZ ONAY TUTANAĞI

**Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte:** Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Tez Başığı :** Kronik Viral Hepatit olgularında Histolojik Aktivite İndekslerinin Değerlendirilmesi

**Tez Yazarı :** Arş. Gör. Dr. Kıvanç YILMAZ

**Tez Savunma Tarihi:** 19/12/2012

**Tez Danışmanı :** Doç. Dr. Burak BAHADIR



Prof. Dr. Şükrü OĞuz ÖZDAMAR  
Jüri Başkanı



Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN  
Üye



Doç. Dr. Burak BAHADIR  
Üye

UYGUNDUR  
04/02/2013



Prof. Dr. Mustafa AYDIN  
Dekan

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bizlere her zaman daha akademik bir ortam sağlama uğraşında olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR'a, tezimin hazırlanmasında bana değerli zamanını ayıran, kendisinden çok şey öğrendiğim tez danışmanım Doç. Dr. Burak BAHADIR'a, özveriyle bu çalışmada görev alan araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Perihan UDUL ve Dr. Gül ERTEN'e, tezimin istatistiksel yönden değerlendirilmesindeki yardımları için Öğr. Gör. Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL'a, bilgi ve deneyimleri ile tezime destek veren Doç. Dr. Sibel BEKTAŞ'a ve yeni uzmanımız Dr. Zübeyde İlke NARLI'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince bana verdikleri emekleri için Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN, Doç. Dr. Figen BARUT, Doç. Dr. Gamze YURDAKAN, Doç. Dr. Nilüfer ONAK KANDEMİR'e; dostlukları ve destekleri için anabilim dalımız laboratuvarı, arşiv ve sekreterlik çalışanlarına teşekkür ederim.

Son olarak, tıp eğitiminin temellerini aldığım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin değerli öğretim üyelerine, aileme ve sevgili dostlarıma teşekkür etmek isterim.

Dr. Kıvanç YILMAZ  
ZONGULDAK, 2012

## ÖZET

**Kıvanç Yılmaz, Kronik Viral Hepatit Olgularında Histolojik Aktivite İndekslerinin Değerlendirilmesi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Tezi. Zonguldak, 2012.**

Dünyada, 240 milyondan fazla kronik B viral hepatit ve yaklaşık 150 milyon kronik C viral hepatit olgusu olduğu ve her yıl yaklaşık 600.000 kişinin hepatit B'ye, 350.000'den fazla kişinin de hepatit C'ye bağlı karaciğer hastalığından öldüğü bilinmektedir. Türkiye, genel nüfusu içinde hepatit B prevalansının yüksek, anti-HCV prevalansının orta düzeyde olduğu ülkelerden biridir. Yeni antiviral ilaçlar ve karaciğer transplantasyonu gibi tedavi seçeneklerinin gelişmesiyle tedaviden yarar görebilecek hastaların belirlenmesi ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amacıyla karaciğer biyopsilerinin kullanımı artmıştır. Karaciğer ince iğne biyopsilerinin mikroskopik değerlendirmesi, başta kronik viral hepatitler olmak üzere tüm non-neoplastik karaciğer hastalıklarında doku tanısının konulması yanı sıra karaciğerdeki nekroinflamasyon ve fibrozis derecesinin belirlenmesi ile tedaviye rehberlik eder. Sistemik bir metodoloji ve terminoloji sağlamak amacıyla önerilen ilk yöntem olan Knodell histolojik aktivite indeksi, kronik hepatit histopatolojisinin anlaşılmasını sağlamış; ancak tekrarlanabilirlik tartışmasını da beraberinde getirmiştir. İzleyen yıllarda, Ishak sistemi, Knodell sisteminin; Batts-Ludwig sistemi ise Scheuer sisteminin modifikasyonları olarak geliştirilmiştir. Kronik viral hepatit olgularında karaciğer iğne biyopsilerinin skorlaması yarı sayısal bir işlemdir. Lezyonlara verilen skorlar, her ne kadar sayılar ile ifade edilseler de, aslında objektif ölçümlere değil, histopatolojik özelliklerin subjektif değerlendirmesine dayanır. Bunun doğal bir sonucu olarak izlenen lezyonlar aynı olsa da, subjektif değerlendirmeler sayısal olarak ifade edildiğinde verilen skorlar, değerlendiren kişinin deneyim ve yorumuna göre gözlemciler arasında ve aynı gözlemcinin değişik zamanlardaki değerlendirmelerinde farklılık gösterebilir. Kronik viral hepatit olgularında histolojik aktivite indekslerinin karşılaştırılması amacıyla yürüttüğümüz bu çalışmada, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda; 2007-2011 yılları arasında kronik viral hepatit tanısı almış olan 408 iğne biyopsi materyali Knodell, Ishak ve Metavir sistemleri kullanılarak üç Tıbbi Patoloji tıpta uzmanlık öğrencisi tarafından tekrar skorlanmış; tek gözlemci uyumu ve gözlemciler arası uyum sorgulanmıştır. Knodell, Ishak ve Metavir sistemleri ile elde edilen verilerin tek gözlemci uyumu ağırlıklı kappa ( $\kappa$ ) testi ile; gözlemciler arası uyum ise Kendall W testi ile değerlendirilmiştir. Tek gözlemci uyumu ve gözlemciler arası uyum yönünden her üç sistemde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Sistemler farklı olsa da kullanılan parametreler benzerlik gösterir ve elde edilen skorlar bu parametrelerin yorumlanmasına dayanır. Bu çalışmada her iki gözlem turunda tek gözlemci uyum düzeyinin yüksek olması ve gözlemciler arasında uyum bulunması; gözlemcilerin aynı bölümde eğitim almalarından, gözlem öncesinde kullanılan sistemleri ve parametreleri birlikte tartışmış ve skorlama kriterlerinde fikir birliğine varmış olmalarından kaynaklanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciğer biyopsisi, kronik viral hepatit, derece, evre, Knodell sistemi, Ishak sistemi, Metavir sistemi, tek gözlemci uyumu, gözlemciler arası uyum

## ABSTRACT

**Kıvanç Yılmaz, Evaluation of Histological Activity Indexes in Cases of Chronic Viral Hepatitis, Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Medical Pathology Expertise Thesis, Zonguldak, 2012.**

It is well known that over 240 million people are suffering from chronic hepatitis B and 150 million from chronic hepatitis C all over the world and every year, 600.000 cases worldwide are reported to die of liver diseases due to chronic hepatitis B and over 350.000 cases due to chronic hepatitis C. Turkey is one of the countries with a high hepatitis B prevalence and mid-high anti-HCV prevalence. With the development of new antiviral medications and treatment modalities such as liver transplantation the use of liver biopsies to determine the patients to take advantage of treatment and to evaluate patient response to treatment have increased. The microscopic examination of liver fine needle biopsy samples guides the treatment of all non-neoplastic liver diseases primarily including chronic viral hepatitis not only by providing tissue diagnoses but also by determining liver necroinflammation and fibrosis stage. Knodell histological activity index, very first method recommended for providing a systematic methodology and terminology, has led to clarification of the histopathology of chronic hepatitis; however, its reproducibility has remained controversial. In the following years, Ishak system was modified from Knodell and Batts- Ludwig system was modified from Scheuer. Scoring liver fine needle biopsy samples is a semi-quantative process in chronic viral hepatitis. Although scores given to the lesions are expressed by numbers, they are actually based on subjective evaluation of histopathologic features, not on objective measures. Thus, although lesions observed appear the same, when the subjective evaluations are expressed in numbers the resulting scores may differ between observers and observations at different times according to experience and interpretation of the observers. In the given study we have constructed in order to compare histological activity indexes in chronic viral hepatitis cases; 408 fine needle biopsies obtained from chronic viral hepatitis patients between 2007 and 2011 at Bülent Ecevit University, Department of Medical Pathology were re-scored by three residents in Pathology using Knodell, Ishak, and Metavir systems, and intra-observer and inter-observer reproducibility were both questioned. Intra-observer variation obtained by Knodell, Ishak, and Metavir systems was evaluated with weighted kappa ( $\kappa$ ) test; on the other hand inter-observer variation was measured with Kendall W test. No significant intra- and inter-observer variation existed in any of the three systems. Although the systems are different, parameters used are similar and scores are based on interpretation of these parameters. The high levels of both intra- and inter-observer agreement obtained in both observations in this study may result from the fact that the residents were trained in the same department, and that before their observations they had discussed the systems and the parameters which are involved in the systems together and had reached a consensus on the scoring criteria.

**Key Words:** Liver biopsy, chronic viral hepatitis, grading, staging, Knodell system, Ishak system, Metavir system, intraobserver agreement, interobserver agreement

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	viii
ŞEKİL DİZİNİ.....	ix
TABLO DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Karaciğerin Embriyolojisi .....	2
2.2. Karaciğerin Histolojisi.....	3
2.3. Karaciğer Mikroanatomik Yapısı.....	5
2.3.1. Portal lobül.....	6
2.3.2. Karaciğer lobülü .....	7
2.3.3. Karaciğer asinüsü .....	7
2.4. Karaciğerin Viral Hastalıkları.....	8
2.4.1. Hepatit A virüsü .....	10
2.4.2. Hepatit B virüsü.....	10
2.4.3. Hepatit C virüsü.....	12
2.4.4. Hepatit D virüsü .....	14
2.4.5. Hepatit E virüsü.....	14
2.5. Akut ve Kronik Hepatitlerin Histopatolojik Özellikleri.....	15
2.6. Karaciğer Biyopsisi .....	19
2.6.1. Karaciğer biyopsi örneğinde yeterlilik .....	21
2.6.2. Histolojik aktivite indeksleri .....	22
2.6.2.1. Knodell histolojik aktivite indeksi.....	24
2.6.2.2. Ishak modifiye histolojik aktivite indeksi .....	25
2.6.2.3. Metavir sistemi .....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	29
3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması.....	29
3.2. Histomorfolojik Değerlendirme .....	29

3.3. İstatistiksel Yöntem.....	29
4. BULGULAR .....	31
4.1. Klinik, Histopatolojik Bulgular ve İstatistiksel Analiz Sonuçları .....	31
4.2. Resimler.....	49
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	60
7. KAYNAKLAR.....	64
8. EKLER .....	71
Ek 1. Çalışmaya Alınan Olguların Listesi.....	71
Ek 2. Etik Kurul Kararı .....	75



## SİMGELER VE KISALTMALAR

DNA	<i>Deoksiribonükleik asit</i>
ECDC	<i>Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control)</i>
HAI	<i>Histolojik Aktivite İndeksi</i>
HAV	<i>Hepatit A Virüsü</i>
HBV	<i>Hepatit B Virüsü</i>
HBcAg	<i>Hepatit B kor ('core') Antijeni</i>
HBsAg	<i>Hepatit B yüzey ('surface') Antijeni</i>
HCV	<i>Hepatit C Virüsü</i>
HDV	<i>Hepatit D Virüsü</i>
HEV	<i>Hepatit E Virüsü</i>
H&E	<i>Hematoksilen ve eozin</i>
HK	<i>Histokimya</i>
İHK	<i>İmmünohistokimya</i>

## ŞEKİL DİZİNİ

### Sayfa

<b>Şekil 1:</b>	Kalp ve karaciğer oluşturuıcı bölgelerin karaciğer gelişimini başlatması. ..2
<b>Şekil 2:</b>	Karaciğer mikroanatomik yapısını açıklamakta kullanılan modeller .....6
<b>Şekil 3:</b>	A viral hepatitin klinik seyri..... 10
<b>Şekil 4:</b>	B viral hepatitin klinik seyri ..... 11
<b>Şekil 5:</b>	C viral hepatitin klinik seyri ..... 13
<b>Şekil 6:</b>	HDV infeksiyonunun olası sonuçları..... 14
<b>Şekil 7:</b>	Kronik viral hepatit olgularının cinsiyete göre dağılımı. ....31
<b>Şekil 8:</b>	Kronik viral hepatit olgularının viral etkene göre dağılımı. ....31
<b>Şekil 9:</b>	1. gözlem sonucunda Knodell skorlarının gözlemcilere göre dağılımı. ....35
<b>Şekil 10:</b>	2. gözlem sonucunda Knodell skorlarının gözlemcilere göre dağılımı. ....36
<b>Şekil 11:</b>	1. gözlem sonucunda Knodell fibrozis evrelerinin gözlemcilere göre dağılımı.....37
<b>Şekil 12:</b>	2. gözlem sonucunda Knodell fibrozis evrelerinin gözlemcilere göre dağılımı.....37
<b>Şekil 13:</b>	1. gözlem sonucunda Ishak skorlarının gözlemcilere göre dağılımı. ....42
<b>Şekil 14:</b>	2. gözlem sonucunda Ishak skorlarının gözlemcilere göre dağılımı. ....43
<b>Şekil 15:</b>	1. gözlem sonucunda Ishak fibrozis evrelerinin gözlemcilere göre dağılımı.....44
<b>Şekil 16:</b>	2. gözlem sonucunda Ishak fibrozis evrelerinin gözlemcilere göre dağılımı.....44
<b>Şekil 17:</b>	1. gözlem sonucunda Metavir skorlarının gözlemcilere göre dağılımı.....47
<b>Şekil 18:</b>	2. gözlem sonucunda Metavir skorlarının gözlemcilere göre dağılımı.....47
<b>Şekil 19:</b>	1. gözlem sonucunda Metavir fibrozis evrelerinin gözlemcilere göre dağılımı.....48
<b>Şekil 20:</b>	2. gözlem sonucunda Metavir fibrozis evrelerinin gözlemcilere göre dağılımı.....48

## TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Tablo 1:</b> Karaciğer mikroanatomik yapısı lobül modelleri .....	6
<b>Tablo 2:</b> Hepatit virüslerinin klinik özellikleri .....	9
<b>Tablo 3:</b> Ishak ve Knodell histolojik aktivite indekslerinin karşılaştırılması.....	27
<b>Tablo 4:</b> Metavir sistemi .....	28
<b>Tablo 5:</b> Ağırlıklı kappa istatistiği değerlendirme kategorileri .....	30
<b>Tablo 6:</b> Knodell sisteminin parametreleri için gözlem sonuçları.....	32
<b>Tablo 7:</b> Knodell skorunun gözlem sonuçları .....	33
<b>Tablo 8:</b> Knodell sisteminin tek gözlemci uyumu sonuçları.....	34
<b>Tablo 9:</b> Ishak sisteminin parametreleri için gözlem sonuçları.....	38
<b>Tablo 10:</b> Ishak sisteminin skor ve fibrozis evre için gözlem sonuçları.....	39
<b>Tablo 11:</b> Ishak sisteminin tek gözlemci uyumu sonuçları .....	41
<b>Tablo 12:</b> Metavir sisteminin gözlem sonuçları .....	45
<b>Tablo 13:</b> Metavir sisteminin tek gözlemci uyumu sonuçları .....	46

## 1. GİRİŞ

Dünyada, 240 milyondan fazla kronik B viral hepatit ve yaklaşık 150 milyon kronik C viral hepatit olgusu olduğu bildirilmiştir. Her yıl yaklaşık 600.000 kişinin hepatit B'ye bağlı sebeplerden, 350.000'den fazla kişinin ise hepatit C'ye bağlı karaciğer hastalığından yaşamını yitirdiği bilinmektedir (1,2). Türkiye, genel nüfusu içinde hepatit B prevalansının yüksek, anti-HCV prevalansının orta düzeyde olduğu ülkelerden biridir (3).

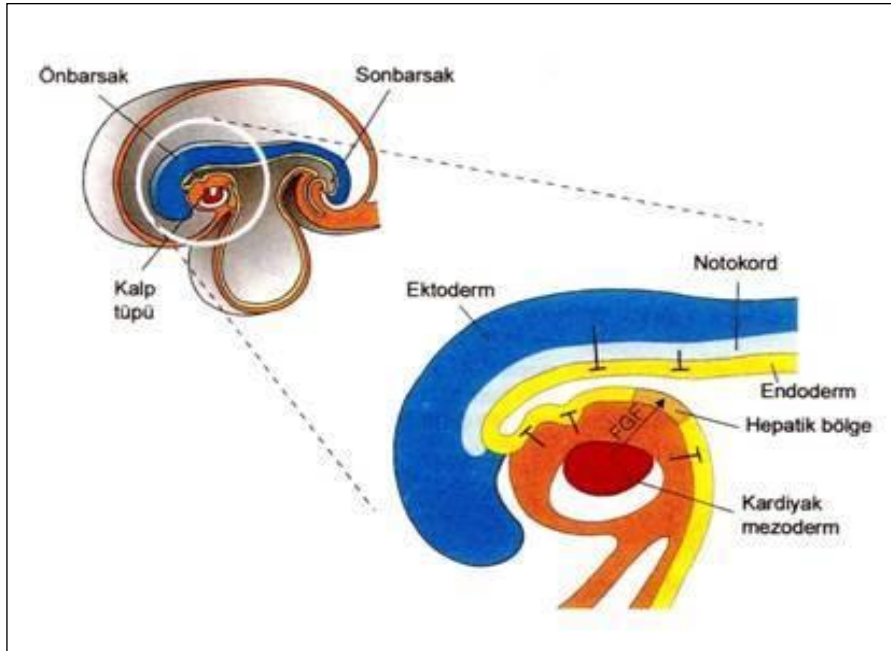
Kronik viral hepatit olgularında tedavinin başlıca hedefi hastalığın karaciğer yetmezliğine veya hepatoselüler kansere ilerlemesini önlemek; erken ölümleri veya transplantasyon gereksinimini azaltmaktır (4). Yeni antiviral ilaçlar ve karaciğer nakli gibi tedavi seçeneklerinin gelişmesiyle tedaviden yarar görebilecek hastaların belirlenmesi ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amacıyla karaciğer biyopsilerinin kullanımı artmıştır. (5). Karaciğer ince iğne biyopsilerinde histopatolojik inceleme başta kronik viral hepatitler olmak üzere neoplastik olmayan karaciğer hastalıklarında doku tanısının konulması yanı sıra karaciğerdeki nekroinflamasyon derecesi ve fibrozis evresinin belirlenmesi ile tedaviye rehberlik eder (6- 8). 20. yüzyılın son yarısında klasik terminolojinin sorgulanmasıyla yarısayısal sistemler geliştirilmeye başlamıştır. Bu sistemlerin ilk örneği olan Knodell histolojik aktivite indeksi, kronik viral hepatitin çeşitli morfolojik lezyonlarının tanımlanmasında geleneksel yöntemin yerine sistematik bir metodoloji ve terminoloji sağlayan objektif bir yöntem olarak kabul görmüştür. Sistemin kullanılması kronik hepatitin histopatolojisinin anlaşılmasını sağlamış; ancak tek gözlemci uyumu ve gözlemciler arası uyum tartışmasını da beraberinde getirmiştir. İzleyen yıllarda, Ishak sistemi Knodell sisteminin, Batts-Ludwig sistemi ise Scheuer sisteminin modifikasyonları olarak geliştirilmiştir (9,10).

Kronik viral hepatit olgularında histolojik aktivite indekslerinin karşılaştırılması amacıyla yürüttüğümüz bu çalışmada, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2007-2011 yılları arasında kronik viral hepatit tanısı almış olan 408 iğne biyopsi materyali Knodell, 1981 (11), Ishak, 1995 (12) ve Metavir, 1996 (13) sistemleri kullanılarak üç Tıbbi Patoloji tıpta uzmanlık öğrencisi tarafından tekrar skorlanmış, tek gözlemci ve gözlemciler arası uyum sorgulanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Karaciğerin Embriyolojisi

Karaciğer, embriyogenezin 3. haftasında endoderm germ tabakasının ileri farklılaşması ile gelişir (14-16). Ön barsak endoderminin tümü karaciğere özgü genleri eksprese edebilme ve karaciğer dokusuna dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Ancak, bu ekspresyon çevredeki ektoderm, non-kardiyak mezoderm ve notokord gibi dokulardan açığa çıkan bazı faktörlerle bloke edilir. Karaciğerin gelişmeye başlayabilmesi için gereken sinyal bu inhibitör maddeleri inhibe eden kardiyak mezodermden salgılanan fibroblast büyüme faktöründen (FGF) gelir. Kardiyak mezodermden gelen uyarıyla karaciğer bölgesindeki barsak endodermi hepatositlere ve safra kanalı hücrelerine farklılaşır (Şekil 1). Bu süreç, kısmen hepatosit nükleer transkripsiyon faktörleriyle (HNF 3 ve 4) de kontrol edilir (15,17).



**Şekil 1.** Kalp ve karaciğer oluşturuvcu bölgelerin karaciğer gelişimini başlatması (15).

Karaciğer ve safra kesesi taslağı, intrauterin hayatın 3. haftasından sonra duodenumda ‘hepatopankreatik halka’ adını alan bölgenin ön tarafında endodermden oluşan bir kalınlaşma ile ortaya çıkar. ‘Area hepatica’ adı verilen bu yer daha sonra

derinleşir ve ‘divertikulum hepatica’ oluşur (18). Hepatik divertikülün daha geniş olan kranial parçası karaciğer taslağıdır (15,19). Çoğalan endodermal hücreler, ağ şeklinde yayılan hepatosit kordonlarını ve intrahepatik safra kanallarını döşeyen epitel hücrelerini oluşturur (15,17). Hepatik kordonlar, perikard boşluğu ve ‘yolk sak’ arasındaki mezodermal plak, yani ‘septum transversum’ içinde ilerleyen ‘vena omfalomezenterika’ları etkileyip endotel ile döşeli boşlukların çevresinde ağ oluşturarak hepatic sinüzoidlerin taslaklarını meydana getirir (16-19). Hematopoetik hücreler, Kupffer hücreleri ve bağ dokusu hücreleri ‘septum transversum’ mezoderminden köken alır (15,16,19). ‘Septum transversum’a ait mezoderm, organın bağ dokusu bölümlerini oluşturarak karaciğeri lob ve lobüllere ayırır (18). Karaciğer yüzeyindeki mezoderm, farklılaşarak üst yüzdeki küçük bir alan dışında viseral periton haline gelir. Karaciğer bu bölgede orijinal septum transversum ile olan temasını devam ettirir. Daha sonra oluşacak diyafram ile temas edecek olan karaciğerin bu yüzeyi hiçbir zaman periton ile örtülmez ve karaciğerin çıplak bölgesi (‘area nuda’) olarak bilinir (15-17,19).

Karaciğer gelişimini hızla sürdürür ve beşinci haftadan onuncu haftaya kadar üst abdominal kavitenin büyük bir kısmını kaplar. 10. haftada ağırlığı tüm vücut ağırlığının %10’u kadardır (15,17-19). Organın ağırlığındaki bu fazlalık, kısmen sinüzoid sayısının fazlalığına bağlansa da, bir başka etken de hematopoetik fonksiyonudur (15,17,18). Altıncı haftada başlayan hematopoez karaciğere parlak, kırmızı bir renk verir. Fetal dönemin başlangıcında, 12. haftada, karaciğer, kırmızı kan hücrelerinin yapımında en önemli organdır (15-17). Karaciğerin bir başka önemli işlevi de, 12. haftadan itibaren safra üretmeye başlamasıdır (15,17,19). İntrauterin hayatın beşinci ayına doğru karaciğerdeki kan yapımı en yüksek düzeye ulaşır (14). Hematopoetik aktivite, gebeliğin son iki ayında yavaş yavaş azalır ve doğumda geride ancak birkaç hematopoetik hücre adası kalır. Artık karaciğerin ağırlığı, yeni doğanın vücut ağırlığının %5’i kadardır (15,18).

## **2.2. Karaciğerin Histolojisi**

Karaciğerin temel yapı elemanı karaciğer hücresi ya da ‘hepatosit’dir. Grekçe ‘hepar’ (karaciğer) ve ‘kytos’ (hücre) kelimelerinden meydana gelir. Bu epitelyal hücreler birbirleriyle bağlantılı plaklar halinde dizilerek karaciğer dokusunun yaklaşık

%80'ini oluşturan 'parankim'i meydana getirir (20,21). Geriye kalan %20'lik kısım ise bağ dokusunun hassas, destekleyici çerçevesini oluşturan 'stroma'dır (21).

Karaciğer, diyaframa tutunduğu yer hariç, hilusta kalınlaşan sıkı bağ dokusu yapısında ve 70-100 µm kalınlığında bir zar olan 'tunika fibroza' olarak da bilinen Glisson kapsülü ile örtülüdür (20,21). Hilusta karaciğere portal ven ve hepatik arter girerken, sağ ve sol hepatik kanallar ve lenfatikler çıkar (20). Glisson kapsülünün devamı, porta hepatis bölgesinden içeriye girerek kan ve lenf damarlarına, safra kanallarına ve sinirlere portal alanlara dek desteklik sağlar (21). Bu noktadan itibaren, karaciğer lobüllerindeki hepatositlere ve sinüzoidal endotel hücrelerine destek sağlayan ince retiküler lif ağı oluşur (20).

Hepatositler, karaciğer sinüzoidlerinin arasında düzensiz tabakalar şeklinde sıralanmış, yaklaşık 20-30 µm çapında poligonal parankim hücreleridir. Genellikle merkezde yerleşik tek nükleusa sahiptir; ancak hücrelerin %20-25 kadarı iki nükleusludur. Çoğunlukla ribozomal RNA yapımında görev alan bir veya daha fazla nükleolusları vardır (16,19-21). Artan yaş ile birlikte bu hücrelerin önemli bir kısmı binükleer hal alır (22). Her hepatositte 1000-2000 mitokondri bulunur. Bu nedenle, hematoksilen ve eozin (H&E) ile boyanmış kesitlerde hepatositlerin sitoplazması eozinofilik görünür (16,20). Sentrilobüler hücreler, periportal hücrelere göre daha küçük ve daha az sayıda mitokondri içerir (16).

Hepatositlerde dakikada yaklaşık olarak 0,5 ml safra üretilir. Safra ile kan dolaşımı arasında herhangi bir iletişim yoktur (21). Safra yolları, birbirine komşu iki hepatosit arasındaki hücreler arası boşluk ve kanallardan oluşan ince safra kanalikülleriyle başlar (20,21). Safra kanalikülleri karaciğer lobülünün plakları boyunca anastomoz yapan karmaşık bir ağ oluşturur. Her bir lobülün çevresine ulaştıklarında, Hering kanalları olarak bilinen küçük kanallara açılır ve portal alanlardaki safra kanallarında (duktuslarında) sonlanırlar. En küçüklerinin çapı 10 µm olan ve tek sıralı kübik epitel ile döşeli safra kanalları daima portal alanda bulunur ve damarlara eşlik eder (19,21). Bu kanallar genişleyip birleşerek sağ ve sol hepatik kanalları oluşturur ve sonunda karaciğeri terk eder. Bu nedenle safra, kanın tersi yönünde, yani lobülün merkezinden çevresine doğru ilerler (21).

Karaciğer eşsiz ve mükemmel bir özellik olan ikili kanlanma sistemine sahiptir. Karaciğere gelen toplam kanın %75'ini portal ven, geriye kalan %25'lik

oksijenli kanı ise hepatik arterler sağlar. Karaciğer dakikada 1,5 litre kan alır ve hacminin en az %20'sini kan oluşturur. Hepatik arter defalarca dallanır ve lobüller arası arterleri oluşturur. Bu arterlerden bazıları portal yapılara akarken, bazıları da doğrudan sinüzoid içine sonlanan arteriollerini oluşturur. Bu şekilde, sinüzoid içinde arteriyel ve portal venöz kan karışır (20).

Portal ven defalarca dallanarak portal alanlara küçük portal venüller gönderir (20). Portal venin yaklaşık 300 µm çapında olan bu uç dalları, ince duvarlı ve pencereci karaciğer sinüzoidlerine boşalan iç venüllere ayrışır. İnce bir retiküler lif kılıfıyla sarılıp desteklenen, ortalama çapları 9-15 µm olan karaciğer sinüzoidleri ışınal olarak seyrederek ve birleşerek lobülün merkezinde santral veni oluşturur.

Santral venler, sadece çok az miktarda kollajen lifle desteklenmiş zayıf bir endotel tabakasına sahip, 50 µm çapında ince duvarlı venüllerdir. Santral venler, daha geniş olan ve dallanarak yol alan hepatik venlere dökülen sublobüler venleri meydana getirecek şekilde bir araya gelerek kanın karaciğerden ana drenaj yolu olan inferior vena kavaya katılır (21).

Karaciğer sinüzoidlerinin son derece ince olan duvarlarında, yassılaştırmış endotel hücreleri arasında yerleşen Kupffer hücrelerinin çoğu fagositozda aktif oldukları periportal lobüllerde bulunur. Sinüzoidleri hepatositlerin yüzeyinden ayıran Disse aralığı (perisinüzoidal aralık) adı verilen içleri sıvı dolu dar boşluklar, plazmanın sinüzoidler ile hepatosit yüzeyleri arasında çözünabilir madde alışverişine izin verecek şekilde akmasını sağlar (16,19-21,23). Karaciğerin lenf sıvısı bu boşluklardan köken alır ve portal yollardaki küçük lenf damarlarına boşalır (21). Disse aralığında yıldızlı hücre olarak da bilinen İto hücreleri bulunur (16,19-21). İto hücreleri, karaciğer inflamasyonu sırasında kollajen üreten myofibroblastlara dönüşürler (19,22).

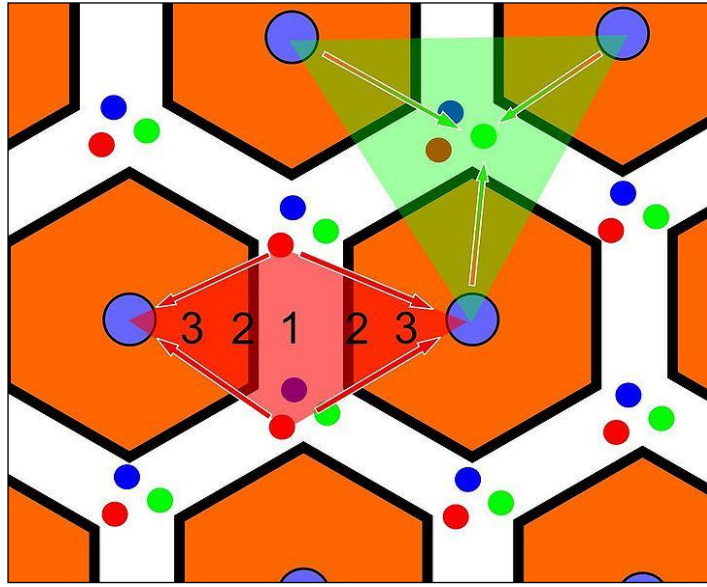
### **2.3. Karaciğer Mikroanatomik Yapısı**

Karaciğer mikroanatomik yapısını oluşturan başlıca yapılar portal alanlar, hepatoselüler parankim ve hepatik venlerdir. Bununla birlikte, karaciğer mikroanatomisini açıklamak için yapısal ve fonksiyonel birim olarak çeşitli modeller öne sürülmüştür (16). Bunlardan portal lobül, karaciğer lobülü (klasik lobül) ve karaciğer asinüsü (asinüs modeli) en çok bilinen modellerdir (Tablo 1, Şekil 2).



**Tablo 1.** Karaciğer mikroanatomik yapısı lobül modelleri

Model	Şekil	Özellik	Temel
Portal lobül	Üçgen	Portal alanı merkez alır.	Safra sekresyonu
Karaciğer lobülü	Hekzagonal	Sentrilobüler, midzonal ve periportal alanları içerir.	Anatomik yapı
Karaciğer asinüsü	Eliptik-elmas	Zon I, zon II ve zon III'den oluşur.	Kan akımı ve metabolik yapı



**Şekil 2.** Karaciğer mikroanatomik yapısını açıklamakta kullanılan modeller. Turuncu hegzagonal alanlar klasik karaciğer lobüllerini temsil etmektedir. Portal lobül yeşil üçgen, asinüs ise kırmızı eşkenar dörtgen ile gösterilmiştir (24).

### 2.3.1. Portal lobül

Portal lobül modeli, karaciğerin eksokrin fonksiyonu, yani safra sekresyonu temel alınarak oluşturulmuştur. Bu tanımlamada, portal triadın bir bileşeni olan portal safra kanalı, portal lobülün merkezi olarak kabul edilmektedir. O portal alana en yakın üç santral venden geçen hayali çizgi portal lobülün sınırlarını oluşturmaktadır. Safranın akıp drene olduğu, üç klasik karaciğer lobülünün bir kısmını içeren, kabaca üçgen şekilli doku parçasıdır (16).

### **2.3.2. Karaciğer lobülü**

Karaciğer içindeki bağ dokusu, parankimi yapısal birimler olan klasik karaciğer lobüllerine ayırır. Karaciğer lobülü 1 mm çapında ve 2 mm uzunluğunda, çevresinde portal aralıklar ile ortasında santral ven bulunan poligonal bir doku kitlesinden oluşan altı kenarlı bir prizma şekline sahiptir (20-22,25). Her bir lobül, enine kesitte, bir-iki hücre kalınlığında olan, birbirlerinden karaciğer sinüzoidleri tarafından ayrılan ve küçük santral venden dışa doğru ışınal şekilde seyreden hepatosit kümeleri içerir (21). Terminal hepatik venin çevresinde bulunan hepatositler ‘sentrilobüler’, portal alanın yakınındakiler ise ‘periportal’ olarak adlandırılır (22). Portal aralıklar lobüllerin köşelerinde yer alır ve bağ dokusu, safra kanalları, lenf damarları, sinirler ve kan damarları içerir (20,21).

Karaciğer lobülünde 3-6 portal alan bulunur ve her bir portal alanda bir venül (portal venin bir dalı), bir arteriol (hepatik arterin bir dalı), bir kanal (safra kanalı sisteminin bir parçası) ve lenfatik damarlar bulunur. Portal alana bitişik hepatositler ‘sınırlayıcı plak’ (‘limiting plate’) adını alır ve portal alan mezenkimi etrafında, devamlılık göstermeyen bir sınır oluşturur (22,25).

Kan, karaciğer lobülünde çevreden merkeze doğru akar; bu kan akım yönü periportal hücrelerin sentrilobüler hücrelerden farklı davranmasının nedenini kısmen açıklayabilir (20). Kanın ve safranın lobüller boyunca zıt yönde akması, lobül organizasyonu ve hepatosit işlevlerinin anlaşılması için önemlidir (21).

Klasik lobül modelinde sırayla periportal (periferik) zon, midzonal (midlobüler) bölge ve sentrilobüler (santral) zon olarak isimlendirilen bölgeler, asinus modelinde zon 1, 2 ve 3 olarak isimlendirilir (16,19,25).

### **2.3.3. Karaciğer asinüsü**

Klasik karaciğer lobülü ve karaciğer asinüsü, birbirleriyle çelişmekten çok birbirlerini tamamlayan kavramlardır (21). Karaciğer asinüsü, karaciğer parankiminin portal venin uç dallarından ve hepatik arterden beslenmesi temel alınarak tanımlanmış oval-elmas şeklinde alandır (16,25). Asinüs, klasik karaciğer lobülüne göre daha küçüktür ve daha zor belirlenir, ancak işlevsel ve klinik

yönlerden kullanışlıdır; çoğu hastalıkta görülen metabolik ve patolojik değişiklikler bu yapılar üzerinden daha iyi açıklanabilir (25).

Bir karaciğer asinüsünün kısa ekseni, iki klasik karaciğer lobülünün sınırları arasında uzanırken; uzun ekseni ise iki santral ven arasında kısa eksene en yakın sanal bir çizgidir. Asinüsteki hepatositler, kısa eksenin etrafında yer alan ve aynı merkezden dışa doğru yerleşime sahip konsantrik eliptik zonlara ayrılır (16,21).

Zon 1 (birinci bölge), portal venülün ve hepatik arteriolün uç dallarına en yakın yerleşime sahiptir. Bu bölge kandaki oksijenin ve besin maddelerinin ilk alındığı yer olup, hepatositlerdeki glikojen ve plazma proteini üretiminin en fazla olduğu kısımdır. Zon 3 (üçüncü bölge) damar uçlarından en uzak pozisyonda santral ven çevresindedir. Zon 2 (ikinci bölge) ise birinci ve üçüncü bölgelerin arasında yer alır (19,21,22). Üçüncü bölge daha az oksijen almaktadır; metabolizmanın değişmesi durumunda iskemik nekrozun ve yağ birikiminin ilk görülmeye başlandığı yerdir, ayrıca ilaç ve alkol detoksifikasyon alanıdır (19,21). Asiner yapı daha çok fizyolojik öneme sahiptir. Hepatik zedelenmenin birçok formu zonal dağılım gösterir. İskemik olaylardan en çok üçüncü alandaki hepatositlerin etkilenmeleri bu modelle kolayca açıklanabilmektedir (16,22).

#### **2.4. Karaciğerin Viral Hastalıkları**

Karaciğer çok çeşitli metabolik, toksik, mikrobiyal, dolaşımsal ve neoplastik hasara maruz kalır. Karaciğerin en sık görülen primer hastalıkları viral hepatitler, alkolik karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinomdur.

Viral hepatit terimi karaciğere özel afinitesi olan bir grup virüsün neden olduğu karaciğer infeksiyonunu tanımlar. Karaciğeri tutan sistemik viral infeksiyonlar arasında akut fazı sırasında hafif bir hepatit oluşturabilen infeksiyöz mononükleoz (Ebstein-Barr virüs), özellikle yenidoğan ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülen sitomegalovirüs infeksiyonu ve tropikal ülkelerde hepatitin ana ve ciddi bir nedeni olan sarı humma (etkeni artropodlar aracılığıyla taşınan bir flavovirüstür) bulunur. Çocuklarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda rubella, adenovirüs, herpesvirüs veya enterovirüs infeksiyonları sırasında nadir de olsa karaciğer etkilenebilir (22,25).

Kronik hepatit semptomatik, biyokimyasal ve serolojik olarak kanıtlanmış, histolojik olarak inflamasyon ve nekrozun saptandığı 6 aydan fazla süren, süreklilik gösteren veya ataklarla seyreden hepatik hastalık olarak tanımlanır. Her ne kadar olguların çoğundan hepatit virüsleri sorumlu ise de, kronik hepatitin kronik alkolizm, Wilson hastalığı, alfa-1-antitripsin eksikliği, ilaçlar ve otoimmünite gibi birçok başka nedeni de vardır (22). Kronik hepatitin tüm örneklerinde siroza ilerleyişin en önemli belirleyicisi etkendir (6,22,26). Hepatit virüslerinin klinik özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

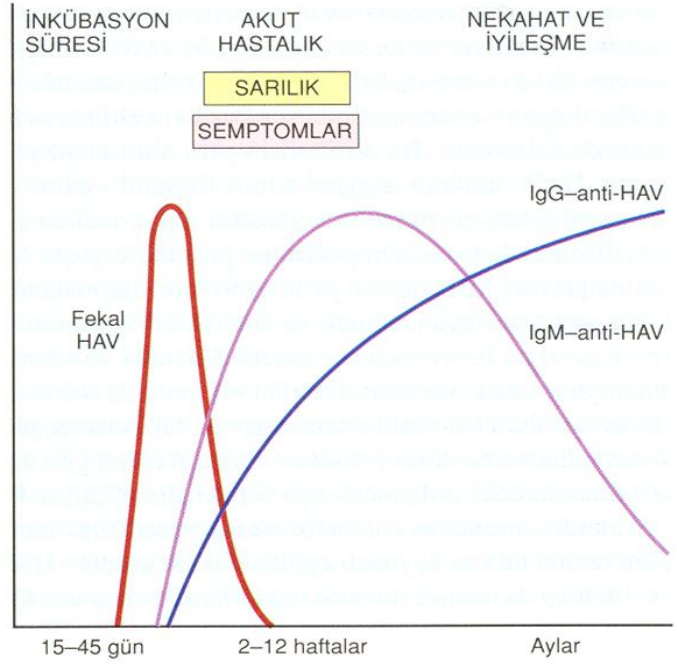
**Tablo 2.** Hepatit virüslerinin klinik özellikleri

	<b>Hepatit A virüsü</b>	<b>Hepatit B virüsü</b>	<b>Hepatit C virüsü</b>	<b>Hepatit D virüsü</b>	<b>Hepatit E virüsü</b>
<b>Bulaş</b>	Fekal-oral	Parenteral	Parenteral	Parenteral	Fekal-oral
<b>Kuluçka Süresi</b>	2-6 hafta	4-26 hafta	2-26 hafta	4-7 hafta	2-8 hafta
<b>Prognoz</b>	Genellikle tam iyileşir; kronikleşme, taşıyıcılık görülmez.	Kronikleşme ve taşıyıcılık %10’un üzerinde	Kronikleşme; taşıyıcılık %50	Kronikleşme; fulminan hepatit	Genellikle tam iyileşir; kronikleşme, taşıyıcılık görülmez.
<b>Gelişim</b>	Fulminan hepatit gelişirse ölümcül olabilir. Uzamış kolestaz görülebilir.	Fulminan hepatit gelişirse ölümcül olabilir. Kronik taşıyıcılık; siroz; hepatoselüler karsinom; ölüm riski; HDV enfeksiyonu riski	Kronik taşıyıcılık; kronik karaciğer hastalığı; siroz; hepatoselüler karsinom; ölüm	HBV’li hastalarda yüksek morbidite ve mortalite	Fulminan hepatit gelişirse ölümcül olabilir. Uzamış kolestaz görülebilir.

Viral hepatitin klinik seyri değişkendir. Hastalar hiçbir tedaviye ihtiyaç duymadan iyileşebilir; hastalık ilerlemeden yıllarca sinsi varlığını sürdürebileceği gibi bazı hastalarda hızlı bir ilerleme ile birkaç yıl içerisinde siroz gelişebilir. Başlıca ölüm nedenleri, karaciğer yetmezliği, siroz ve uzun süren HBV veya HCV enfeksiyonu sonrası gelişen hepatoselüler karsinomdur (22).

### 2.4.1. Hepatit A virüsü

Hepatit A, inkübasyon süresi 2-6 hafta olan benign ve kendini sınırlayan bir hastalıktır (Şekil 3). Hepatit A virüsü (HAV), kronik hastalığa ya da taşıyıcılığa neden olmaz; nadiren fulminan hepatit gelişebilir (22).



Şekil 3. A viral hepatitin klinik seyri (22).

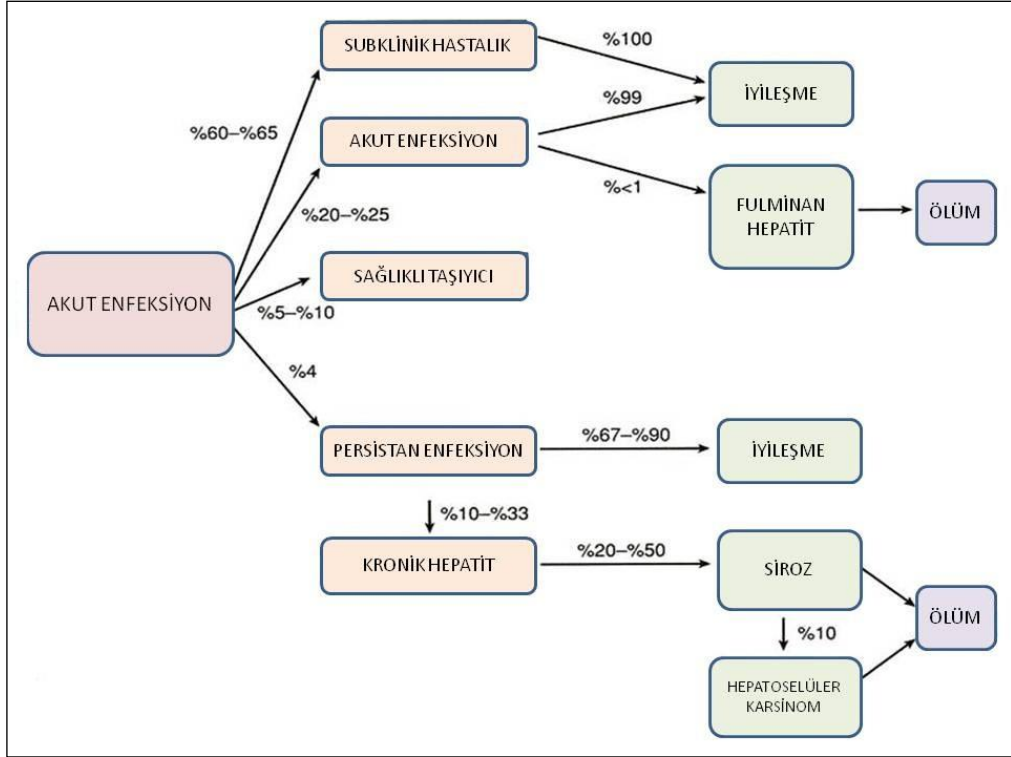
### 2.4.2. Hepatit B virüsü

Hepatit B virüsü (HBV), DNA içeren virüs ailesi 'Hepadnaviridae'nin bir üyesidir. HBV, iyileşme ile sonuçlanan akut hepatite, siroza ilerleyebilen kronik hepatite, masif karaciğer nekrozuyla giden fulminan hepatite, hepatit D virüs ko-infeksiyonuna veya süper infeksiyonuna yol açabilir (Şekil 4) (22,25).

Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin HBV ile infekte olduğu, 240 milyondan fazla kronik B viral hepatit olgusu olduğu ve her yıl yaklaşık 600.000 kişinin hepatit B'ye bağlı sebeplerden öldüğü bilinmektedir (1). HBsAg'nin 6 aydan uzun süre serumda pozitif olması taşıyıcılık olarak ifade edilir. Taşıyıcılar siroz, hepatoselüler karsinom ve hepatik yetmezlik riski taşırlar (27).

Endemik bölgelerde infekte anneden yenidoğana bulaşma sonucu görülen infeksiyonlar, sıklıkla hayat boyu taşıyıcılığa yol açar. Kronik hepatitli hastalar, aktif

ve çoğalan virüsü taşıyan infeksiyon kaynaklarıdır. HBV uzun bir inkübasyon periyoduna sahiptir (4-26 hafta). İnkübasyon süresini haftalar hatta aylar süren akut hastalık tablosu izler. HBV, gaita dışında tüm patolojik ve fizyolojik vücut sıvılarında bulunan, yüksek ısı ve neme dayanıklı güçlü bir virüstür (22).



Şekil 4. B viral hepatitin klinik seyri (22).

HBV infeksiyonunun proliferatif evresinde, sitotoksik T lenfositler infekte hepatositler ile temasa geçerek hepatositleri yıkıma uğratar. HBsAg [Hepatit B yüzey ('surface') antijeni] küreleri ve tübüleri, HBV ile infekte hepatositlerin sitoplazmalarını doldurarak, sitoplazmada ince, granüler eozinofilik bir görünüm oluşturabilirler, ki bu görünüm *buzlu cam hepatositler* olarak adlandırılır. HBcAg [Hepatit B kor ('core') antijeni] birikimine bağlı nükleustaki ince, granüler eozinofilik görünüm ise *kumlu nükleus* olarak adlandırılır. HBsAg, HBcAg, HBeAg, PreS1 ve HBxAg antikoru kullanılarak karaciğer dokusunda HBV antijenlerinin varlığı immünohistokimyasal yöntemle gösterilebilir (22,25).

Hepatositlerde viral replikasyonun durması ve antiviral antikorların görülmesiyle, infektivite sonlanır ve karaciğer hasarı gerilemeye başlar. Antikor yanıtı, HBV'ye karşı uzun süreli korumayı sağlayabilir (22).

### **2.4.3. Hepatit C virüsü**

Hepatit C virüsü (HCV) 'Flaviviridae' ailesindeki bir genusta yer alır, küçük, zarflı, tek sarmallı RNA virüsüdür (22). Dünyada, her yıl 3-4 milyon kişinin HCV ile infekte olduğu tahmin edilmektedir. Yaklaşık 150 milyon kronik C viral hepatit olgusu olduğu ve her yıl 350.000'den fazla kişinin hepatit C'ye bağlı karaciğer hastalığından öldüğü bilinmektedir (2). HCV, %80'in üzerinde kronikleme oranıyla kronik karaciğer hastalıklarının temel nedenini oluşturmaktadır. C viral hepatit, en yaygın kronik kan kaynaklı infeksiyondur (22,28). Temel geçiş yolları inokülasyon ve kan transfüzyonlarıdır. HCV'li hastalarda perinatal geçiş riski HBV'lilerden çok daha düşüktür. Açıklanamayan siroz ve hepatoselüler karsinomlu hastaların %50'sinden fazlasında anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. HBV'nin tersine, kronik hastalığa progresyon, infekte bireylerin çoğunda meydana gelir ve siroz, kronik HCV infeksiyonlu hastaların yaklaşık %20-25'inde görülür (Şekil 5) (22,28).

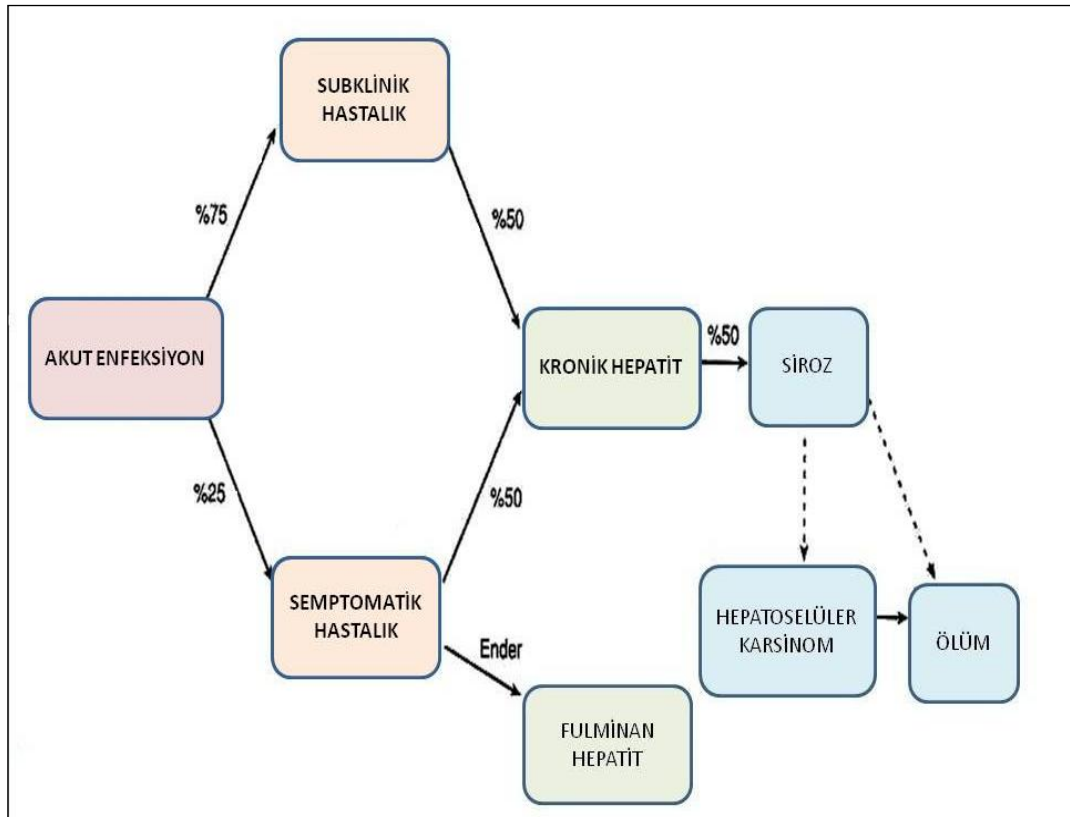
HCV hepatitinin inkübasyon süresi 2 ile 26 hafta arasında değişir; ortalama 6-12 haftadır. HCV-RNA, kanda 1-3. haftalarda saptanabilir ve bu, serum transaminazlarında yükselme ile birlikte. Semptomatik akut HCV infeksiyonunda anti-HCV antikorları, hastaların sadece %50-70'inde saptanır (22). Akut HCV hepatitinin klinik seyri, HBV'ye oranla daha hafiftir; az sayıda olguda şiddetli seyredebilir.

HCV ile infekte karaciğerlerde, portal alanlarda lenfoid agregatlar, safra duktus hasarı, sinüzoidlerde Kupffer hücre hiperplazisine eşlik eden inflamatuvar hücrelerin varlığı, hepatositlerde asidofil değişiklik, Mallory cismi benzeri bir materyal varlığı, fokal makroveziküler steatoz sıklıkla bulunur (22,25). Kronik hastalığı olan hastaların %90'ından çoğunda nötralizan antikorlar bulunmasına rağmen, kronik HCV infeksiyonunda birçok hastada dolaşan HCV-RNA görülmeye devam eder. Kronik HCV infeksiyonunun oldukça karakteristik özelliği, arada normal veya normale yakın dönemlerin olduğu, serum aminotransferazlarında yükselme dönemidir.

HCV-RNA polimerazının çok spesifik olmaması nedeniyle, virüs doğal olarak stabil değildir ve çok sayıda genotip ve alt tipleri oluşabilir. Genomik değişkenlik ve antijenik çeşitlilik, HCV aşısı geliştirmede zorluklara neden olmaktadır. Aktif infeksiyondan sonra oluşan yüksek HCV IgG titreleri, etkin bağışıklık sağlamaz (22).

NS4 Ag ve E2 antikorları, C viral hepatit olgularında kullanılan immünohistokimyasal belirleyicilerdir. E2 antikoruna Hepatit C virusunun zarfının E2 bölgesine karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikor olup %96,2 sensitivite ve %89,5 spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir (29).

HCV infeksiyonunun karakteristik özelliği, tekrarlayan hepatik hasar ataklarıdır. Daha önce var olan infeksiyonun yeniden aktivasyonu veya endojen, yeni mutasyona uğramış viral suşların ortaya çıkması sonucunda tekrarlayan ataklar görülür. Akut hastalığın asemptomatik olmasına karşın, dirençli infeksiyon ve kronik hepatit, HCV infeksiyonunun en önemli belirtisidir. Akut infeksiyondan 5-20 yıl sonra siroz gelişebilir (22).

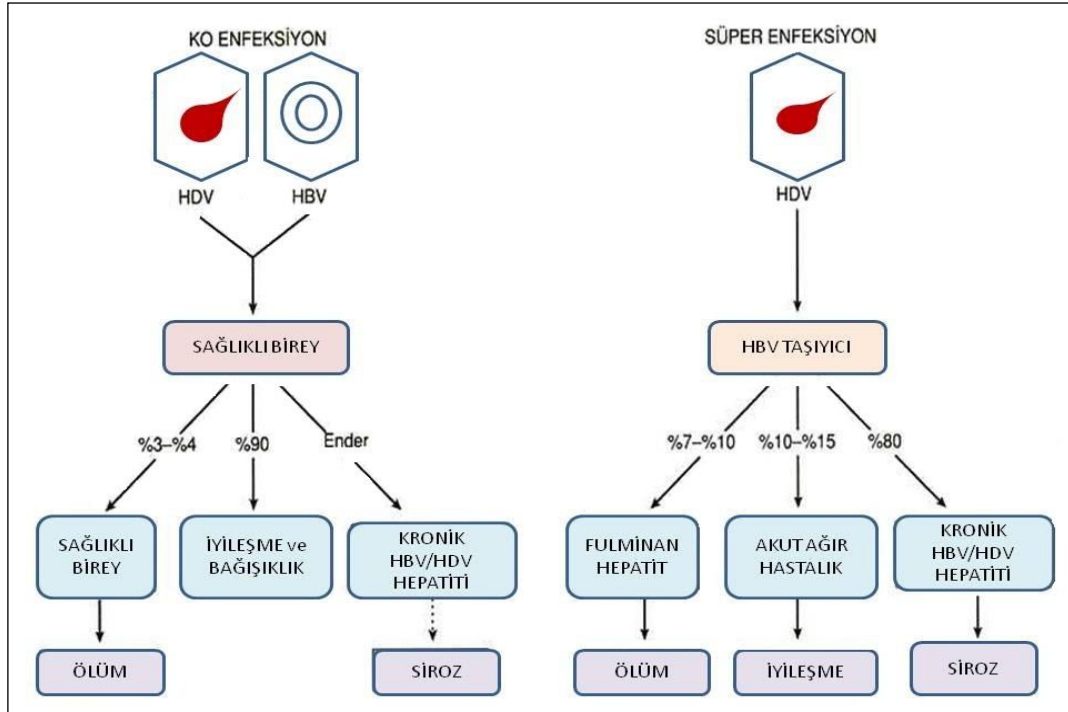


Şekil 5. C viral hepatitin klinik seyri (22).



#### 2.4.4. Hepatit D virüsü

Delta virüsü olarak da bilinen Hepatit D Virüsü (HDV), sadece HBsAg ile çevrelendiği zaman enfeksiyona neden olan, çoğalmak için HBV tarafından sağlanan genetik bilgiye ihtiyaç duyan ve sadece HBV varlığında hepatite yol açan bir RNA virüsüdür. HDV ve HBV'nin her ikisini de içeren serumla karşılaşmayı takiben ko-enfeksiyon; kronik HBV taşıyıcılığı üzerine HDV bulaşması ile ise süperenfeksiyon gelişir. HDV enfeksiyonunun olası sonuçları Şekil 6' da gösterilmiştir. Delta Ag antikoru D viral hepatit olgularında kullanılan immün belirleyicidir (22).



Şekil 6. HDV enfeksiyonunun olası sonuçları (22).

#### 2.4.5. Hepatit E virüsü

Hepatit E virüsü (HEV), enterik yolla geçen, su-kaynaklı bir enfeksiyondur ve esas olarak genç-orta yaşlı erişkinlerde ortaya çıkar; sporadik enfeksiyon ve çocuklarda belirgin hastalık nadirdir. HEV enfeksiyonunun karakteristik özelliği, gebe kadınlarda %20'lere ulaşan yüksek mortalite oranıdır. Olguların çoğunda hastalık kendi kendini sınırlar. HEV, kronik karaciğer hastalığı veya dirençli viremiye yol açmaz (22).

## 2.5. Akut ve Kronik Hepatitlerin Histopatolojik Özellikleri

Akut ve kronik viral hepatitteki morfolojik değişiklikler, hepatotropik virüslerde ortaktır ve ilaç reaksiyonlarınca taklit edilebilir. Ancak, bazı histolojik değişiklikler, özellikle bir tip virüsün göstergesi olabilir.

Kronik hepatitlerin tanısında ve histolojik aktivite derecelerinin değerlendirilmesinde '*piecemeal*' nekroz çok önemli yer tutar. Portal alanlarda lenfositlerin hakim olduğu iltihabi infiltratın, portal alan sınırını aşarak, yer yer parankim içine yayılması ve periportal hepatositlere yönelerek burada apoptotik hücre ölümünü tetiklemesi ile oluşur. Zaman içinde, portal alanlar genişler ve bağ dokusu artar. *Güve yeniği nekrozu* olarak da bilinen bu lezyon, bu bölgede hepatosit ölümünün nekrozdan çok apoptoz yolu ile olması nedeniyle *interfaz hepatit* olarak da isimlendirilir (6,25,30,31). Hem akut hem de kronik hepatitte görülebilen interfaz hepatiti, retikulum boyasında portal alanların yuvarlak veya üçgen şeklindeki düzgün kontürlerinin bozulması ve düzensizleşerek çıkıntılar oluşturması şeklinde görünür (32).

Birbirine komşu hepatosit gruplarında gerçekleşen hepatosit kaybı, retikulum çatısında çökme yaratacak denli büyük bir odak halinde olursa *birleşen* ('*konfluent*') nekroz oluşur (25,33). Şiddetli olgularda ve özellikle akut alevlenmelerde *birleşen nekroz* izlenebilir. Birleşen nekroz, köprüleşme nekrozuna dönüşecek kadar şiddetli olabilir ve kronik süreçte bu bölgelerde yeni bağ dokusu yapımı artarak köprüleşme fibrozisi gelişir.

Ağır zedelenmenin olduğu durumlarda yaygın inflamatuvar zedelenme ve birbirine komşu geniş hepatosit gruplarının nekrozu ile farklı bölgeleri birleştiren bağlantılar oluşur; oluşan lezyon *köprüleşme nekrozu* olarak adlandırılır. Köprüleşme nekrozları portal alanlar ve santral venlerin arasında oluşuna göre porto-portal, porto-santral veya santro-santral köprüleşme nekrozu olarak tanımlanır (25,31).

*Panasiner* veya *panlobüler nekroz*, köprüleşme nekrozunun daha da ağır biçimidir. Nekroz, yaygınlığına göre zon 1, 2 ve 3'ü, yani tüm asinüsü veya birden fazla asinüsü tutarsa bu şekilde adlandırılır (25,31,33).

Hepatik lobüller içinde viral partikülleri barındıran hepatositlere yönelmiş immünolojik yanıt sonucu dağınık halde bir veya birkaç komşu hücrenin apoptoz veya litik nekrozu *fokal veya odaksal* ('*spotty*') nekroz olarak adlandırılır. Odakta genellikle mononükleer hücre kümelenmesi de görüldüğü için, fokal nekroinflamasyon olarak da

ifade edilebilir. Hücrelerin kaybolduğu yerlerde, retiküler çatı yıkılır ve hepatosit kaybı olan yerlerde makrofaj toplulukları izlenir (25).

Anti-viral sitotoksik T hücreleri, hepatositlerde programlı hücre ölümüne yani *apoptoza* yol açar. Apoptotik hepatositler, rutin H&E boyalı kesitlerde normal hepatositten daha küçük, parçalanmış nükleuslar içeren, piknotik, koyu eozinofilik bir cisimcik olarak izlenir. *Asidofil cisimcik* veya *Councilman cisimciği* olarak da adlandırılan apoptotik hücreler toksik, viral veya immünolojik zedelenme sonucu ortaya çıkabilir. Apoptotik hücreler birkaç saat içerisinde makrofajlar tarafından fagosite edilirler ve bu nedenle hızlı hepatosit zedelenmesine rağmen, bulunmaları güç olabilir (22).

Karaciğerdeki herhangi bir önemli hasar hepatosit nekrozuna yol açabilir. Hücre membranlarının rüptürü sitolize ve fokal hepatosit kaybına yol açar. Hepatositlerin, ozmotik etkiyle şişip parçalanması sonucu *balonlaşma dejenerasyonu* gelişir; sitoplazma boş görünür ve sadece sitoplazmik organellerin eozinofilik kalıntılarını içerir (22,25).

HBV ile infekte hepatositlerde, *buzlu cam hepatositler* olarak adlandırılan HBsAg küreleri ve tübüllerinin neden olduğu ince, granüler eozinofilik sitoplazmalı görünüm, B viral hepatit tanısında yardımcıdır (22). C viral hepatitte ise parankimde fokal *makroveziküler steatoz* sıklıkla gözlenir (25,34).

Hem obstrüktif hem de obstrüktif olmayan kolestazda, karaciğer parankiminde safra pigmenti birikir. Genişlemiş safra kanalikülünde yeşil-kahverengi *safra tkaçları* görülebilir. Kanalikül rüptürü, safranın ekstrevasyonuna yol açar ve açığa çıkan safra Kupffer hücreleri tarafından hızla fagosite edilir. Safra pigment damlacıkları da hepatositler içinde birikir ve hepatositler ince, köpüksü bir görünüm alır, ki bu görünüme *tüysü ('feathery') dejenerasyon* denir. Uzun süreli hepatic kolestaz, hepatositlerin fokal deterjan etkisiyle dağılmasına neden olarak hücresel debris ve pigmentle dolu safra gölcükleri oluşmasına yol açar. Obstrüksiyon ortadan kalkmazsa, portal alan fibrozisi gelişir (22).

Safra stazı ve geriye doğru basınç oluşturması, duktus epitel hücrelerinde proliferasyona, safra duktus ve duktüllerin kıvrımlanması ve reduplikasyonuna yol açar. Hering kanalı safra duktusu birimi, ağır parankimal hasarın onarılmasında, rezerv kompartman görevi yapar, aktive olduğunda, *duktüler reaksiyon* adı verilen,

safr duktülleri görünümüne benzer, çok sayıda kıvrıntılı yapıların oluşumu gerçekleşir. Bu kompartman ayrıca büyük safr duktusu obstrüksiyonunda da proliferer olur. Obstrüksiyonda görülen duktüler proliferasyon, portal alanlarda sınırlıdır. Portal alan ödemi ve periduktüler nötrofil infiltrasyonu safr stazına bağlı gelişen diğer histolojik bulgulardır. (22). HCV ile infekte karaciğerlerde, *safr duktus hasarı* sıklıkla bulunur (25).

Hepatositlerin yaşam süresi uzundur ve doku rezeksiyonu veya hücre ölümüne yanıt olarak rejenere olurlar. Hepatosit rejenerasyonu bulguları; mitoz giden hepatositlerde artış, iki ya da daha çok nükleuslu hepatositlerin sayısında artış, hepatosit kordonlarında kalınlaşma, parankimal yapıda disorganizasyon ve hepatosit rozetleri oluşumudur (35).

Bir portal alanda birkaç lenfosit ve makrofaj bulunabilir; fakat plazma hücresi ve polimorfonükleer lökositler bulunmaz (16). Karaciğer zedelenmesiyle birlikte gelişen akut ve kronik iltihabi hücre infiltrasyonuna *hepatit* adı verilir. Direkt toksik veya iskemik hepatosit nekrozu, inflamatuvar reaksiyonu başlatır. Özellikle viral infeksiyonlarda, antijen eksprese eden karaciğer hücrelerinin sitotoksik lenfositler tarafından harab edilmesi ile karaciğer hasarı gelişir (22). Kronik hepatitte portal alanlarda lenfositten zengin, plazma hücreleri ve histiyositlerin de eşlik ettiği mononükleer bir infiltrasyon izlenir. Portal inflamasyonun derecesi değişkendir ve kronik C viral hepatitte portal alanlarda lenfoid kümeler ve germinal merkez oluşumu izlenen lenfoid folliküller gözlenebilir (25).

Periportal alanda ve eğer varsa kollaps alanlarının üzerinde gelişen fibrozis zamanla ilerler ve fibröz bantlar karaciğerin çeşitli bölgelerini birleştirerek *köprüleşme fibrozisi* gelişir (22,25). Süregiden inflamasyon, hücre ölümü ve parankim rejenerasyonu sonucunda gelişen fibrozis, mikroanatomik yapıyı bozarak ve karaciğer içi kan akımını etkileyerek ilerlediğinde, bağ dokusu ile çevrelenmiş rejenere hepatositlerden oluşan parankim nodülleri ile karakterli *siroz* gelişimine yol açar.

Tüm dünyada alkol bağımlılığı ve viral hepatit başlıca siroz nedenlerdir. Diğer nedenler arasında, biliyer hastalık ve aşırı demir yüklenmesi sayılabilir. Sirozda temel patogenetik olaylar, progresif fibrozis ve karaciğerin vasküler mikroyapısında reorganizasyondur (22).

Sirozda oluşan aşırı kollajenin ana kaynağı, Disse aralığında bulunan İto hücreleridir (19,22,36). Normalde fonksiyonu vitamin A depolanması olan bu hücreler, kronik inflamasyonla birlikte tümör nekroz faktörü (TNF), lenfotoksin ve interlökin 1 (IL-1) gibi inflamatuvar sitokinlerin salgılanması, Kupffer hücreleri, endotel hücreleri, hepatositler ve safra duktusu epitel hücreleri tarafından TGF- $\beta$  (transforme edici büyüme faktörü-beta/'transforming growth factor beta'), PDGF (trombosit kökenli büyüme faktörü/'platelet derived growth factor') ve lipid peroksidasyon ürünleri gibi sitokinlerin üretimi ile aktive olurlar. İto hücreleri, siroz gelişimi sırasında, yeni gelişen parankimal fibrozis alanlarında aşırı mitotik aktivite ile istirahat halindeki liposit fenotipinden myofibroblast fenotipine kayarlar. Ekstraselüler matriks sentez ve sekresyon kapasiteleri artar. Myofibroblastların tonik kasılması da vasküler direncin artmasına neden olur (22,25).

İntersitisyel kollajenler olan tip I ve tip III kollajen lobül içerisinde birikerek, ince veya kalın septal yollar oluşturur. Septalarda yeni oluşan vasküler kanallar, portal bölgedeki vasküler yapıları, santral venlere bağlar ve kanın parankim etrafında şantına neden olur (19).

Karaciğer biyopsilerinde fibröz doku artışını değerlendirmekte bağ dokusu boyaları içerisinde en sık kullanılan ve tip I kollajeni belirleyen 'Masson trikrom' yöntemidir. 'Verhoeff Elastica-Van Gieson' ve 'Picro Sirius Red' fibröz doku artımının değerlendirilmesinde kullanılabilecek diğer bağ dokusu boyalarıdır. Tip III kollajeni boyayan 'retikülin' reaksiyonu, karaciğer kordonlarının çevresindeki retiküler çatıyı ortaya koyarak nekroz ve kollaps alanlarının, karaciğer hücre kordonlarındaki kalınlaşmanın ve rejenerasyon nodüllerinin gösterilmesinde yardımcı olur (19,22). Bağ dokusu belirleyicileri olan Tip I ve Tip V kollajen boyaları portal alan bağ dokusu ve santral venin duvarlarını boyarken; Tip III kollajeni belirleyen yöntemler Disse aralığındaki kollajeni, yani retiküler lifleri göstermekte kullanılır. Tip IV kollajen portal alanlarda, sadece safra duktuslarının bazal membranında ve damar duvarlarında bulunur (37).

Siroz bir kez oluştuktan sonra, geri dönüşün nadir olduğu düşünülür. Kollajen I depo edildikten sonra çok miktarda çapraz bağlarla güçlendirildiği ve zamanla kollajenazlara daha da dirençli hale geldiği için, kollajenin parçalanması yavaş bir işlemdir. Buna karşın karaciğer, ekstraselüler matriksi parçalama yeteneğine sahip

metalo proteinaz ve kollajenazlar da içerir. Tam olarak gelişmiş sirozu olan hastalarda dahi sirozun inkomplet septasyonlu karaciğere veya fibrozisin tamamen yok olmasına dek gerilediğini bildiren yayınlar, sirozlu hastaların bile karaciğer transplantasyonuna gerek kalmadan iyiye gidebilecekleri umudunu artırmaya yetecek sayıdadır (22).

## **2.6. Karaciğer Biyopsisi**

Kronik viral hepatit olgularında, karaciğer nakli ve yeni antiviral ilaçlar gibi yeni tedavi seçeneklerinin gelişmesiyle karaciğer biyopsilerinin kullanımı artmıştır. Bu hastaların hangilerinin tedaviden faydalanacağını belirlemek ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisinin gerekliliği ve histopatolojik değerlendirmenin önemi açıktır.

Karaciğer biyopsileri perkütan, transvenöz veya laparoskopik yöntemle uygulanabilir. Perkütan karaciğer biyopsileri transtorasik ve subkostal yoldan, kör veya kılavuzlu olarak (ultrasonografi eşliğinde) uygulanır. Perkütan karaciğer biyopsisi en deneyimli ellerde bile küçük, ama kendine özgü riskler taşır. Bu nedenle, lezyonun histolojisini öğrenmenin yararları, uygulanacak işleminin risklerinden fazla olduğunda biyopsi uygulanmalıdır (5,25).

Transvenöz karaciğer biyopsisi, ilk kez 1964'de tanımlanmıştır. Asit ve anormal koagülasyon parametreleri gibi nedenlerle perkütan karaciğer biyopsisi kontrendike olan hastalarda bu yöntem kullanılır (5,38-42). Sıklıkla transjuguler, nadiren transfemoral kateterizasyon ile anjiyovasküler kateterizasyon laboratuvarında videofloroskop kontrolünde yapılır. Kardiyak monitorizasyon uygulanarak sağ atriumdan geçip vena kava inferior yoluyla hepatik venlere ulaşılan ve kateter içine yüklenen biyopsi iğnesi ile karaciğer dokusunun elde edildiği bir yöntemdir (5,43,44).

Sebebi bilinmeyen akut viral hepatit olgularında (muhtemelen ilaca bağlı hepatitler de dahil) perkütan karaciğer biyopsisi uzun süredir kullanılmakla birlikte, tipik akut viral hepatitlerde karaciğer biyopsisi genellikle gerekli değildir (5,25). HBV ve HCV ile infekte olduğu belirlenen hastalarda antiviral tedavi planlanmasında, alkolik karaciğer hastalığı ve hemokromatozis olgularında hastalığın

tanı ve tedavisinde karaciğer biyopsisi sıklıkla yararlıdır. Hastalığın seyrinin takibi ve tahmini amacıyla iki veya üç yıl arayla biyopsi tekrarlanır (25).

Yüksek serum ferritin düzeyi olan veya bakır metabolizması bozukluğu düşünülen hastalarda, karaciğer biyopsisi, karaciğer parankiminde demir ve bakır düzeylerini ölçme olanağı sağlar. Biyopsi materyalinin kültürü, tüberküloz gibi infeksiyonların tanısında yardımcı olabilir (5).

Primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjitli intrahepatik kolestaz olgularında karaciğer biyopsisinin gerekliliği tartışmalıdır. Hastalığın erken dönemlerinde gerekli olmasa da ilerlemiş karaciğer hastalığında hastalığın evrenmesi faydalı olabilir (25). Sebebi bilinmeyen ateş ve depo hastalıklarının tanısında da karaciğer biyopsisinin yeri vardır. Karaciğer biyopsisi karaciğer enzimlerinin anormal sonuçlarının araştırılmasında sıklıkla kullanılır; ancak bu olgularda diğer rutin tetkik sonuçları ve hastanın detayları da öncelikle dikkate alınmalıdır (5). Fokal karaciğer lezyonlarının tanısında perkütan karaciğer biyopsisinin rolü daha çok klinik tabloya dayanır. Ayrıca işlem, biyopsi traktı boyunca tümör ekilmesi riski taşır (5,45).

Kooperasyon kurulamayan hastalarda, karaciğer biyopsisi kontrendikedir; bu hastalarda sedasyon amaçlı midazolam kullanımı önerilir (46). Ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon ağrı, biliyer peritonit, septisemik şok ve ölüme götürebilecek bir kontrendikasyondur. Bakteriyel kolanjit ise artmış peritonit ve septik şok riski ile relatif bir kontrendikasyondur. Perkütan karaciğer biyopsisi için kontrendikasyon oluşturacak anormal koagülasyon parametrelerinin değerleri konusunda ise oldukça farklı görüşler vardır (5,47). Asit varlığı da, abdominal duvar ve karaciğer arasındaki mesafe nedeniyle biyopsi örneği elde edilememesi ve asit içine kontrolsüz kanama olasılığı nedeniyle kontrendikasyon kabul edilir. Bu olgularda, perkütan karaciğer biyopsisi öncesi parasentez ile asitin boşaltılması, görüntüleme yöntemleri eşliğinde biyopsi, transjuguler ve laparoskopik biyopsi gibi alternatif yaklaşımlar mevcuttur (5,37-44). Karaciğerdeki kistik lezyonlar, biliyer trakt ile bağlantılı olabileceğinden, biyopsi sonrası peritonit riski vardır. Ekinokokkal kistlerde disseminasyon ve anafaksi riski nedeniyle perkütan karaciğer biyopsisi sıklıkla kontrendike kabul edilir (5).

### 2.6.1. Karaciğer biyopsi örneğinde yeterlilik

İlk karaciğer aspirasyonunun 1883'te Erlich tarafından yapıldığına inanılır; tanısal amaçlı ilk perkütan karaciğer biyopsisi ise 1923'te bildirilmiştir. Teknik o günden beri geliştirilmiş ve karaciğer hastalığının temel araştırma yöntemi olmuştur. Bu yöntemin düşük mortalite (%0,01-0,17) ve relatif düşük morbiditesi karaciğer biyopsisinin yaygın kullanımına olanak sağlamaktadır (5).

Karaciğer iğne biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirme açısından yeterliliği konusundaki tartışma, rastgele alınan küçük bir örneğin var olan karaciğer hastalığını yansıtamayabileceği ve örnek boyutunun histolojik tanının doğruluğunu etkileyebileceği endişesinden kaynaklanmaktadır (48).

Yeterli doku içeren bir iğne biyopsi materyali, total karaciğerin 1/50.000'ini temsil etmeli ve organdaki hasarı tamamen yansıtır olmalıdır. Bununla birlikte yeterlilik, rutin hepatoloji ve hepatopatoloji pratiğinde ayrıntılı olarak sorgulanmıştır. Birçok çalışmada iğne biyopsi materyalinin boyutu kadar içerdiği portal alan sayısının da değerlendirmede etkili olabileceği ileri sürülmüştür (25,37,48-51). Diğer bir örnekleme sorunu ise, subkapsüler bölgeden elde edilen biyopsi örnekleridir. Kapsül altı alanın 0,5 cm'ye kadar olan kesiminde artmış septum formasyonu ve bazen fokal nodülerite içeren stroma artışı bulunabilir (19,48). Bu şekildeki biyopsi örnekleri hastalık evresinin olduğundan yüksek değerlendirilmesine neden olabileceğinden örneklerdeki böyle alanlar değerlendirme dışı bırakılmaktadır (48).

Çoğu çalışmada yeterli karaciğer iğne biyopsisi uzunluğu 1-4 cm arasında değişmektedir. Bazı araştırmalarda, 1,5 cm uzunluğunda olan ve/veya 4/6 portal trakt içeren biyopsi örneklerinin tanısal yorum için 'kabul edilebilir' olduğu ileri sürülmüştür (25,50) Bununla birlikte, iğne biyopsi materyalinin yeterliliğini değerlendiren çalışmaların bir kısmında 11-15 portal alan içeren 2 cm uzunluğundaki karaciğer dokusunun hastalığın derecelendirme ('grade') ve evrelemede ('stage') düşük skorlamayı önleyeceği ileri sürülmektedir (48,52). Colloredo ve ark., karaciğer biyopsi boyutunun kronik viral hepatitlerde derece ve evreyi güçlü bir şekilde etkilediğini öne süren çalışmalarında, biyopsi materyalinin boyunun azalması ile daha düşük dereceli olgu sayısının arttığını göstermiştir. Bu çalışmada, 3 cm ve üzerindeki örneklerde %49,7; 1,5 cm'lik örneklerde %60,2 ve 1 cm'nin altındaki karaciğer iğne biyopsi örneklerinde %86,6 oranında, olması gerekenden daha düşük



derece verildiği saptanmıştır. Benzer şekilde evre değerlendirmesinde 3 cm ve üzerinde boyuttaki biyopsilerde %59; 1,5 cm'de %68,3 ve 1 cm'nin altındaki örneklerde %80,1 oranında beklenenden daha düşük evre verildiği belirlenmiş; 3 cm ve üzeri biyopsi uzun, 1 cm kısa olarak değerlendirilirken, 1,5 cm standart iğne biyopsi uzunluğu olarak belirlenmiştir (53). Ancak, karaciğerde fibrozis dağılımı değişkenliğinin fibrozis evresinin belirlenmesinde biyopsinin önemini sınırladığına dikkati çeken bazı araştırmacılar doğru bir değerlendirme için en az 25 mm uzunluğunda biyopsi materyali gerektiğini de öne sürmüşlerdir (54). Schiano ve ark., Metavir skorlama sistemi ile değerlendirme yaptıkları çalışmalarında, 10 mm ve 15 mm.'lik biyopsi boyutları arasında anlamlı farklılık olmadığını göstermiş ve en az 10 mm uzunluğundaki biyopsi örneklerinin kronik C viral hepatit olgularında derece ve evreyi güvenilir bir şekilde yansıttığını saptamışlardır (5).

### **2.6.2. Histolojik aktivite indeksleri**

Karaciğer ince iğne biyopsilerinin mikroskopik değerlendirmesi, başta kronik viral hepatitler olmak üzere neoplastik olmayan karaciğer hastalıklarında doku tanısının konulması yanı sıra karaciğerdeki nekroinflamasyon derecesi ve fibrozis evresinin belirlenmesi ile tedaviye rehberlik eder (8).

Neoplastik olmayan karaciğer hastalıklarını derece ve evre açısından değerlendiren sistemlerde balonlaşma dejenerasyonu, apoptoz, Mallory cisimcikleri, steatoz, demir birikimi, safra stazı, 'konfluent' nekroz gibi hepatoselüler değişiklikler; portal, periportal, lobüler ve intravasküler inflamasyon ile Kupffer hücre hipertrofisi gibi inflamasyon göstergeleri; safra duktus hasarı, duktüler reaksiyon ve duktopeni gibi safra duktus değişiklikleri yanı sıra fibröz doku miktarı, fibrozisin lokalizasyonu (portal, perisinüzoidal, septal) ve nodül oluşumu ile ilişkili fibröz doku gelişimi ve strüktürel değişiklikleri içeren histopatolojik özellikler dikkate alınmaktadır. Bu sistemlerde evre ('stage'), çoğu kronik karaciğer hastalığında, son evre karaciğer yetmezliğine (siroza) kadar giden fibrozis ile ilişkili iken; derece ('grade'), fibrozis dışındaki patogenetik mekanizmalarla değişen hastalık sürecindeki özellikler ile ilişkili olarak değerlendirilebilir (6).

İlk histolojik sınıflama, 1968'de yayınlanmış; çalışmada kronik agresif ve kronik persistan hepatit terminolojisi ortaya atılmıştır (6-8,25). Bu sınıflama sistemi,

kronik persistan hepatitin iyi prognozlu olduğunu, kronik agresif hepatitten ise siroz gelişebileceğini öne sürmüştür (6,7).

20. yüzyılın son çeyreğinde viral ve non-viral' hepatitlerde bilimsel verilerin artması ve etkenin karaciğer hastalığının seyrinde morfolojik sınıflamadan daha belirleyici olabileceğinin giderek anlaşılması, patoloğları konvansiyonel kronik persistan ve kronik aktif hepatit tanımlamasını sorgulamaya yöneltmiştir. Persistan ve agresif hepatit terimlerinin birçok etiyolojik ve tanısal parametreyi belirlemede yetersiz kalabileceği düşünülmüştür (6).

1971'de Popper ve Schaffner, tanı ve prognoz için karaciğer biyopsisinin önemine dikkat çekmiş, kronik lobüler, kronik portal ve kronik periportal hepatit gibi topografik tanımlayıcıların kullanılmasını önermişlerdir (6,55). Bu sınıflamada, kronik portal hepatit kronik persistan hepatit, progresif olacağına inanılan kronik periportal hepatit ise kronik agresif hepatit yerine önerilmiştir. Kronik lobüler hepatit terimi, akut hepatitte izlenenlere benzer histolojik bulguları içeren, fakat klinik olarak üç ayı aşmış olguları ifade etmek için kullanılmıştır (6).

1970'lerde biri uluslararası bir hepatopatolog grubu, diğeri de Ishak tarafından yayımlanan iki araştırma, akut ve kronik hepatitlerin morfolojik sınıflaması ve gelişiminde etkili olmuştur. Bu çalışmalar, viral hepatitteki histolojik bulgulara dayansa da, diğerkronik hepatit formlarını ve onların bilinen klinik korelasyonlarının tartışmasını da içermektedir (6,8). Ishak, çalışmasında kronik B viral hepatite özgün buzlu cam hücrelerini, hepatosit displazisi ve hepatosellüler karsinom gibi yeni tanımlanan bulguları tartışmıştır. İntravenöz ilaç bağımlılarının karaciğer biyopsi örneklerinde kronik persistan hepatitlerde, portal alanda makrofajlarda yabancı cisim, lenfoid agregat veya follikül ve eozinofil polimorfonükleer lökositlerin izlendiği inflamasyonu gözlediğini bildirmiştir. Bu bulguların çoğu bugün kronik C viral hepatit infeksiyonunda izlenen biyopsi bulguları ile benzerlik gösterir (6).

Daha sonra, Knodell ve ark., karaciğer biyopsilerinin değerlendirilmesinde yarı sayısal ve tekrarlanabilir bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir (11). Knodell histolojik aktivite indeksinin (HAI) kullanılması, kronik hepatit histopatolojisinin anlaşılmasını sağlamıştır. Scheuer sistemi ise başlangıçta kronik viral hepatitler için tanımlanmış; ancak Knodell HAI gibi o da non-viral hepatitlerde de uygulanmıştır

(6). 1995’de ise bugün Ishak sistemi olarak da bilinen modifiye HAI geliştirilmiştir (12). Metavir çalışma grubunun özellikle kronik C viral hepatit olguları için geliştirdiği sistem, sıklıkla kullanılmaktadır (13).

#### 2.6.2.1. Knodell histolojik aktivite indeksi

1981 yılında önerilen Knodell histolojik aktivite indeksi, kronik viral hepatitin çeşitli morfolojik lezyonlarının tanımlanmasında geleneksel yöntemin yerine sistematik bir metodoloji ve terminoloji sağlayan bir yöntem olarak kabul görmüştür (6).

Knodell histolojik aktivite indeksi, karaciğer iğne biyopsi örneklerinde periportal/köprüleşen nekrozis; intralobüler dejenerasyon ve fokal fibrozis; portal inflamasyon ve fibrozis olmak üzere dört parametrenin histomorfolojik tanımlar ile puanlanması temeline dayanır. Buna göre, periportal/köprüleşen nekroz 7 ayrı tanım üzerinden 0 ile 10 puan arasında; intralobüler dejenerasyon ve fokal fibrozis 4 farklı tanım üzerinden 0 ile 4 puan arasında; portal inflamasyon 4 farklı tanım üzerinden 0 ile 4 puan arasında; son olarak da fibrozis (fibrozis yokluğundan siroza kadar değişen) 0 ile 4 puan arasında değerlendirilir (11). Görüldüğü üzere HAI, nekroinflamasyon için üç (periportal/köprüleşen nekroz; intralobüler dejenerasyon ve portal inflamasyon) ve fibrozis için bir kategori içermektedir (Tablo 3). Bu dört parametreye verilen puanların toplamı, toplam skoru yani HAI’yi belirlemektedir.

Periportal ve köprüleşen nekroz, giderek kötüleşen 7 farklı histopatolojik seviye içerir; diğer 3 kategori ise 4 seviye üzerinden puanlanır. Aslında, periportal (‘piecemeal’ nekroz) ve köprüleşen nekroz siroza progresyonda daha ayırdedici olduğu için birinci kategoriye rasyonel olarak daha fazla ağırlık verilmiştir. HAI’nin organizasyonundaki ilginç nokta 4 kategoride de devamlılığı olmayan değerlerin kullanılmasıdır. Birinci kategorideki 7 seviye 0-10 arasında puanlanmış, ancak 2, 7, 8 ve 9 rakamları puanlamada yer almamıştır. Benzer şekilde diğer kategorilerdeki seviyeler 0-4 arasında düzenlenmiş, ancak 2 puan kullanılmamıştır. Gözlemciler arası uyum ve tek gözlemci uyumu çalışmalarında HAI için az farklılık gözlenirken, aynı biyopsi örnekleri konvansiyonel terminoloji ile değerlendirildiğinde gözlemciler arası çeşitliliğin belirgin olduğu gösterilmiştir. Knodell HAI’nin en sık eleştirilen noktası, nekroinflamasyon ve fibrozis skorlarının toplamının bir arada olması, bundan dolayı fibrozis ile parankimal rejenerasyonu ayıramamasıdır (6,56).

#### 2.6.2.2. Ishak modifiye histolojik aktivite indeksi

Knodell histolojik aktivite indeksinin bir modifikasyonudur. Knodell sisteminin kurucularından olan Ishak önderliğinde toplanan uluslararası bir patolog grubu tarafından geliştirilmiştir (6,56).

Ishak aktivite indeksi, karaciğer iğne biyopsi örneklerinde periportal ve periseptal interfaz hepatiti ('piecemeal' nekroz); 'konfluent' nekroz; odaksal litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon; son olarak da portal inflamasyon olmak üzere dört parametrenin histomorfolojik tanımlar ile puanlanması temeline dayanır.

Buna göre, periportal ve periseptal interfaz hepatit ('piecemeal' nekroz) 5 farklı histomorfolojik tanım üzerinden 0 ile 4 puan arasında; 'konfluent' nekroz 7 farklı tanım üzerinden 0 ile 6 puan arasında; odaksal litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon 5 farklı tanım üzerinden 0 ile 4 puan arasında; portal inflamasyon 5 farklı tanım üzerinden 0 ile 4 puan arasında değerlendirilir. Dolayısıyla modifiye HAI, nekroinflamasyon için dört parametre (periportal ve periseptal interfaz hepatit; 'konfluent' nekroz; odaksal litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon; portal inflamasyon) içerir (Tablo 3).

Ishak sisteminin, Knodell sisteminden farklı bazı özellikleri vardır. Öncelikle, Ishak sistemi, fibrozis gelişiminde periportal nekrozdan bağımsız olduğunu vurguladığı 'konfluent' nekrozu, periportal nekrozdan ayrı olarak değerlendirir. Porto-portal ve porto-santral köprüleşmelerin prognostik ve patogenetik farkına dikkat çekerek, 'konfluent' nekroz değerlendirmesinde sadece porto-santral köprüleşme nekrozunu tanımlamaya alır. 'Konfluent' nekroz ve porto-santral köprüleşme varlığı istenmeyen yan etkilerin ve ağır klinik seyirin göstergeleridir. Ayrıca, fibrozis de Ishak sisteminde nekroinflamasyondan ayrı olarak ele alınır. 0'dan 6'ya (fibrozisin olmamasından muhtemel ve aşikâr sirozun varlığına kadar değişen) kadar verilen puan, Knodell sisteminden farklı olarak diğer kategorilerde elde edilenler ile toplanmaz; fibrozis evresi olarak ayrıca belirtilir. Ayrıca, Ishak sisteminde, Knodell sistemindekinden ayrı olarak sayısal değerler birbirini izler; değerlendirmede atlanan rakam yoktur. Son olarak, Ishak sisteminde, odaksal nekroz için değerlendirmeye esas alınacak odak sayısı, Knodell sistemindeki görece ifadelerin aksine, kesin rakamlarla belirtilmiştir. Bunlara karşın, 'piecemeal' nekroz

ve ‘konfluent’ nekroz değerlendirmesinde ‘birkaç’, ‘bazı’, ‘en çok’ gibi subjektif tanımlamaların kullanılması Ishak sisteminin tartışılan noktasıdır (56).

### 2.6.2.3. Metavir sistemi

Metavir sistemi, geniş kronik C viral hepatit biyopsi serilerini değerlendiren on Fransız patolog tarafından, özellikle kronik C viral hepatitte aktivite skorunu değerlendirmek amacıyla düzenlenmiştir (13). Bu sistemde, progresyonu belirlediği düşünülen ‘piecemeal’ aktivitenin histolojik aktivite skorunun en belirleyici parametresi olduğu, ‘piecemeal’ aktivitesi olmadığında ise lobüler aktivite ile siroza giden kronik C viral hepatit olguları bulunduğu dikkate alınmış; sonuçta, ‘piecemeal’ nekroz ile lobüler nekroz aktivite skorunun temel belirleyiciler olduğu kabul edilmiştir. ‘Piecemeal’ nekrozun lobüler nekroz ile belirgin korelasyon gösterdiği gözlemine dayanarak, portal inflamasyon değerlendirmeye alınmamıştır (56).

Metavir sisteminde ‘piecemeal’ nekroz ve lobüler nekroza şiddetlerine göre (yok, hafif, orta, ağır) puan verilir. ‘Piecemeal’ nekroz 0-3 arasında, lobüler nekroz ise 0-2 arasında puanlanır. Bu puanların belli bir kural doğrultusunda ilişkilendirilmesi ile histolojik aktivite skoru elde edilir. Sonuç olarak, yine basitçe 4 farklı derecede (yok, hafif, orta, ağır) aktivite skoru elde edilir (Tablo 4). Metavir sisteminde de tıpkı Ishak sisteminde olduğu gibi fibrozis ayrı değerlendirilir. 0’dan 4’e (fibrozisin olmamasından aşıkr sirozun gelişimine dek) kadar verilen puan, ayrıca fibrozis evresi olarak belirtilir.

Fibrozis evresi belirlenirken septa formasyonlarının niteliklerinin yanı sıra porto-portal ve porto-santral kprleşmelerin ayrı kategorilerle değerlendirilmemesi sistemin en çok tartışılan noktalarındır (56).

**Tablo 3.** Ishak ve Knodell histolojik aktivite indekslerinin karşılaştırılması

<b>Ishak Sistemi</b>	<b>Skor</b>	<b>Knodell Sistemi</b>
<b>Periportal veya periseptal interfaz hepatit ('piecemeal' nekroz)</b>		<b>Periportal ± köprüleşen nekroz ('piecemeal' nekroz)</b>
Yok	0	Yok
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1	Hafif 'piecemeal' nekroz
Hafif/orta (çoğu portal alanda)	2	
Orta (trakt veya septanın %50'sinden azının çevresinde)	3	Orta 'piecemeal' nekroz (çoğu portal trakt çevresinin %50'sinden azını kapsıyor)
Ağır (trakt veya septanın %50'sinden fazlasının çevresinde)	4	Belirgin 'piecemeal' nekroz (çoğu portal trakt çevresinin %50'sinden fazlasını kapsıyor)
<b>'Konfluent' nekroz</b>		
Yok	0	
Fokal 'konfluent' nekroz	1	
Bazı alanlarda zon 3 nekroz	2	
Çoğu alanda zon 3 nekroz	3	
Zon 3 nekroz + nadir porto-santral köprüleşme	4	
Zon 3 nekroz + çok sayıda porto-santral köprüleşme	5	Orta 'piecemeal' nekroz + köprüleşen nekroz
Panasiner veya multiasiner nekroz*	6	Belirgin 'piecemeal' nekroz + köprüleşen nekroz
	10	Multilobüler nekroz
<b>Fokal (odaksal) litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon</b>		<b>İntralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz</b>
Yok	0	Yok
Her x10 objektif için bir ya da daha az odak	1	Hafif (lobül veya nodülün 1/3'ünden azında asidofilik cisimcikler, balonlaşma dejenerasyonu veya nekroz odakları)
Her x10 objektif için 2-4 odak	2	
Her x10 objektif için 5-10 odak	3	Orta (lobül veya nodülün 1/3-2/3'ünün tutulumu)
Her x10 objektif için 10'dan fazla odak	4	Belirgin (portal traktların 2/3'ünden fazlasının tutulumu)
<b>Portal inflamasyon</b>		
Yok	0	Yok
Hafif, bazı veya tüm portal alanlarda	1	Hafif (inflamatuvar hücrelerin portal traktın 1/3'ünden azında kümelenmesi)
Orta, bazı veya tüm portal alanlarda	2	
Orta/belirgin, tüm portal alanlarda	3	Orta (portal traktların 1/3-2/3'ünde artmış inflamatuvar hücreler)
Belirgin, tüm portal alanlarda	4	Belirgin (portal traktların 2/3'ünden fazlasında yoğun inflamatuvar hücre birikimi)
<b>Fibrozis evre**</b>		
Fibrozis yok	0	Fibrozis yok
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme ± septa	1	Köprüleşme olmaksızın fibröz genişleme
Çoğu portal alanda fibröz genişleme ± septa	2	
Porto-portal köprüleşen fibrozis	3	Köprüleşme ile birlikte fibröz genişleme
Porto-santral köprüleşen fibrozis	4	Siroz
İnkomplet siroz	5	
Siroz	6	

\*Knodell sistemindeki multilobüler nekroz, Ishak sisteminde bu kategoride değerlendirilir.

\*\*Ishak sisteminde fibrozis evresi, histolojik aktivite indeksinden ayrı olarak değerlendirilir ve ayrı skor verilir; Knodell sisteminde fibrozis evresi, histolojik aktivite indeksinin bir parçasıdır.

**Tablo 4. Metavir sistemi**

<b>Metavir Sistemi</b>		
<b>'Piecemeal' nekroz</b>	<b>Lobüler nekroz</b>	<b>Histolojik aktivite skoru</b>
0 (yok)	0 (yok veya hafif)	0 (yok)
0	1 (orta)	1 (hafif)
0	2 (ağır)	2 (orta)
1 (hafif)	0,1	1
1	2	2
2 (orta)	0,1	2
2	2	3 (ağır)
3 (ağır)	0,1,2	3
<b>Fibrozis evre</b>		
<b>Skor</b>	<b>Tanım</b>	
<b>0</b>	Fibrozis yok	
<b>1</b>	Septa formasyonu olmaksızın portal genişleme	
<b>2</b>	Nadir septa formasyonu ile birlikte portal genişleme	
<b>3</b>	Siroz olmaksızın çok sayıda septa formasyonu	
<b>4</b>	Siroz	

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması

Bu çalışmaya, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda; 2007-2011 yılları arasında kronik viral hepatit tanısı almış olan 763 olgudan 1,5 cm ve üzerinde uzunluğa sahip ve en az 4 portal alan içeren 408 iğne biyopsi materyali dâhil edilmiştir. Uzunluğu 1,5 cm'nin altında olan ve 4'ten az portal alan içeren biyopsi materyalleri çalışmaya alınmamıştır. Olguların klinik verileri hasta dosyalarından, makroskopik verileri ise patoloji raporlarından derlenmiştir. Olguların yaşı, cinsiyeti, viral hepatit etkeni değerlendirme kapsamına aldığımız klinik verilerdir.

#### 3.2. Histomorfolojik Değerlendirme

Olgulara ait tüm hematoksilin ve eozin (H&E) boyalı kesitler ile Masson trikrom ve Gomori retikülin histokimyasal boyalı kesitler Knodell, 1981 (11) (Tablo 3), Ishak, 1995 (12) (Tablo 3) ve Metavir, 1996 (13) (Tablo 4) sistemleri kullanılarak üç Tıbbi Patoloji tıpta uzmanlık öğrencisi tarafından tekrar skorlanmıştır. Aynı gözlemcinin iki ay ara ile yaptığı iki değerlendirmenin birbiriyle karşılaştırılması ile tek gözlemci uyumu (gözlemci içi uyum) belirlenmiştir. Birbirlerinden habersiz üç gözlemci tarafından iki ay ara ile yapılan iki değerlendirmenin sonunda gözlemcilerin aynı turdaki gözlemlerinin birbiriyle karşılaştırılması ile de gözlemciler arası uyum belirlenmiştir.

#### 3.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın istatistiksel analizlerinde Windows® uyumlu SPSS 13.0 ve MedCalc 9.2 paket programları kullanılmıştır. Veri setinde yer alan sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte, kategorik değer alan değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Karaciğer iğne biyopsilerinde histolojik aktivite skorları ve fibrozis evresinin değerlendirmesinde kullanılan Knodell, Ishak ve Metavir sistemleri ile elde edilen verilerin tek gözlemci uyumu ağırlıklı kappa ( $\kappa$ ) testi ile değerlendirilmiştir. Birinci ve ikinci gözlemler



sonrası tek gözlemci uyumu değerlendirilmesinde kullanılan ağırlıklı  $\kappa$  istatistiği değerlendirme kategorileri Tablo 5'te sunulmuştur. Gözlemciler arası uyum ise Kendall W testi ile değerlendirilmiştir. p değeri 0.05'in altındaki test sonuçları istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

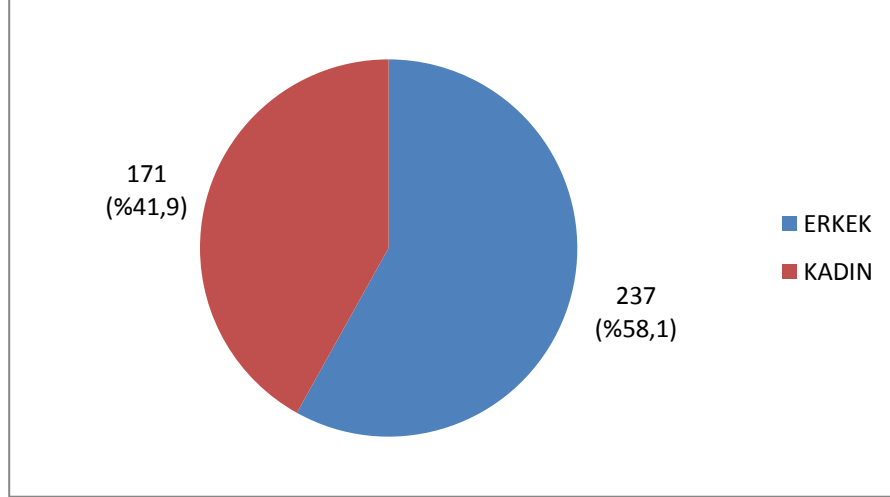
**Tablo 5.** Ağırlıklı kappa istatistiği değerlendirme kategorileri

<b>Ağırlıklı <math>\kappa</math> değeri</b>	<b>Uyum düzeyi</b>
<0.20	Zayıf
0.21-0.40	Düşük
0.41-0.60	Orta
0.61-0.80	İyi
0.81-1.00	Çok iyi

## 4. BULGULAR

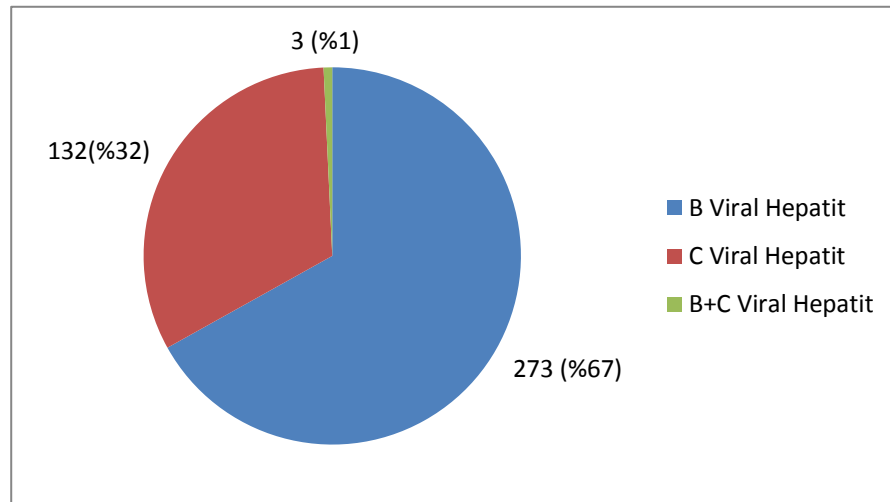
### 4.1. Klinik, Histopatolojik Bulgular ve İstatistiksel Analiz Sonuçları

Olguların 237'si (%58,1) erkek, 171'i (%41,9) kadın hastalardan oluşmaktadır (Şekil 7). Yaşları 12 ile 87 arasında değişen olguların yaş ortalaması 46,54 (SD±14,47) olarak saptanmıştır.



Şekil 7. Kronik viral hepatit olgularının cinsiyete göre dağılımı.

Belirlenen yeterlilik kriterlerine uyan 408 olguya ait biyopsi materyalinin 273'ü kronik B viral hepatit, 132'si kronik C viral hepatit ve 3'ü kronik B+C viral hepatit olgusudur (Şekil 8).



Şekil 8. Kronik viral hepatit olgularının viral etkene göre dağılımı.

Çalışma kapsamında incelenen en küçük iğne biyopsi uzunluğu 15 mm, en büyük biyopsi uzunluğu ise 45 mm olup, ortalama biyopsi uzunluğu 19,46 (SD±5,31) mm olarak saptanmıştır. Portal alan sayısı en az 4, en fazla 36 olup, ortalama portal alan sayısı 10,54 (SD±4,42) olarak bulunmuştur.

Knodell sistemine göre her üç gözlemcinin birinci ve ikinci gözlemlerinden elde edilen sonuçlar Tablo 6 ve 7’de verilmiştir.

**Tablo 6.** Knodell sisteminin parametreleri için gözlem sonuçları

Parametre	1. Gözlemci		2. Gözlemci		3. Gözlemci	
	1. Gözlem Sayı (%)	2. Gözlem Sayı (%)	1. Gözlem Sayı (%)	2. Gözlem Sayı (%)	1. Gözlem Sayı (%)	2. Gözlem Sayı (%)
<b>PKN</b>						
<b>0</b>	4 (1)	3 (0,7)	1 (0,2)	0	2 (0,5)	1 (0,2)
<b>1</b>	43 (10,5)	37 (9,1)	38 (9,3)	30 (7,4)	60 (14,7)	50 (12,3)
<b>3</b>	30 (7,4)	41 (10)	106 (26)	72 (17,6)	54 (13,2)	73 (17,9)
<b>4</b>	0	1 (0,2)	4 (1)	2 (0,5)	0	0
<b>5</b>	128 (31,4)	155 (38)	125 (30,6)	163 (40)	177 (43,4)	168 (41,2)
<b>6</b>	137 (33,6)	130 (31,9)	92 (22,5)	102 (25)	103 (25,2)	100 (24,5)
<b>10</b>	66 (16,2)	41 (10)	42 (10,3)	39 (9,6)	12 (2,9)	16 (3,9)
<b>İDFN</b>						
<b>0</b>	0	0	16 (3,9)	11 (2,7)	0	0
<b>1</b>	112 (27,5)	125 (30,6)	128 (31,4)	104 (25,5)	135 (33,1)	142 (34,8)
<b>3</b>	169 (41,4)	162 (39,7)	165 (40,4)	185 (45,3)	189 (46,3)	177 (43,4)
<b>4</b>	127 (31,1)	121 (29,7)	99 (24,3)	108 (26,5)	84 (20,6)	89 (21,8)
<b>Pİ</b>						
<b>0</b>	2 (0,5)	0	0	0	0	0
<b>1</b>	48 (11,8)	62 (15,2)	31 (7,6)	25 (6,1)	122 (29,9)	115 (28,2)
<b>3</b>	201 (49,3)	197 (48,3)	288 (70,6)	280 (68,6)	198 (48,5)	207 (50,7)
<b>4</b>	157 (38,5)	149 (36,5)	89 (21,8)	103 (25,2)	88 (21,6)	86 (21,1)
<b>FE</b>						
<b>0</b>	1 (0,2)	2 (0,5)	1 (0,2)	0	1 (0,2)	1 (0,2)
<b>1</b>	58 (14,2)	67 (16,4)	125 (30,6)	99 (24,3)	96 (23,5)	95 (23,3)
<b>3</b>	328 (80,4)	317 (77,7)	266 (65,3)	291 (71,3)	289 (70,8)	292 (71,6)
<b>4</b>	21 (5,1)	22 (5,4)	16 (3,9)	18 (4,4)	22 (5,4)	20 (4,9)

PKN=Periportal±Köprüleşen Nekroz ('Piecemeal' Nekroz); İDFN=İntralobüler Dejenerasyon ve Fokal Nekroz; Pİ=Portal İnflamasyon; FE=Fibrozis Evre.

**Tablo 7.** Knodell skorunun gözlem sonuçları

Skor	1. Gözlemci		2. Gözlemci		3. Gözlemci	
	1. Gözlem Sayı (%)	2. Gözlem Sayı (%)	1. Gözlem Sayı (%)	2. Gözlem Sayı (%)	1. Gözlem Sayı (%)	2. Gözlem Sayı (%)
0	0	0	0	0	0	0
1	1 (0,2)	0	0	0	1 (0,2)	1 (0,2)
2	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0	0
3	1 (0,2)	3 (0,2)	10 (2,5)	9 (2,2)	2 (0,5)	2 (0,5)
4	17 (4,2)	18 (4,4)	10 (2,5)	9 (2,2)	45 (11)	38 (9,3)
5	1 (0,2)	0	3 (0,7)	2 (0,5)	1 (0,2)	0
6	19 (4,7)	21 (5,1)	19 (4,7)	15 (3,7)	29 (7,1)	33 (8,1)
7	0	0	4 (1)	0	1 (0,2)	0
8	25 (6,1)	31 (7,6)	73 (17,9)	58 (14,2)	18 (4,4)	29 (7,1)
9	2 (0,5)	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0	0
10	16 (3,9)	17 (4,2)	18 (4,4)	9 (2,2)	33 (8,1)	30 (7,4)
11	0	2 (0,5)	1 (0,2)	2 (0,5)	0	0
12	43 (10,5)	46 (11,3)	21 (5,1)	20 (4,9)	48 (11,8)	45 (11)
13	7 (1,7)	3 (0,7)	3 (0,7)	0	0	0
14	76 (18,6)	86 (21,1)	103 (25,2)	136 (33,3)	107 (26,2)	103 (25,2)
15	40 (9,8)	35 (8,6)	40 (9,8)	34 (8,3)	28 (6,9)	31 (7,6)
16	38 (9,3)	31 (7,6)	17 (4,2)	22 (5,4)	23 (5,6)	26 (6,4)
17	51 (12,5)	64 (15,7)	39 (9,6)	49 (12)	46 (11,3)	41 (10)
18	4 (1)	8 (2)	2 (0,5)	4 (1)	14 (3,4)	13 (3,2)
19	1 (0,2)	0	0	0	0	0
20	4 (1)	1 (0,2)	2 (0,5)	1 (0,2)	0	0
21	43 (10,5)	23 (5,6)	25 (6,1)	20 (4,9)	7 (1,7)	10 (2,5)
22	18 (4,4)	17 (4,2)	16 (3,9)	18 (4,4)	5 (1,2)	6 (1,5)

Her üç gözlemcinin Knodell sistemi ile yaptıkları değerlendirme sonunda elde edilen tek gözlemci uyumu sonuçları Tablo 8’de verilmiştir. Buna göre Knodell skorunu oluşturan parametrelerin tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde, iki gözlem arasındaki uyum birinci gözlemcide periportal ve/veya köprüleşen nekroz (‘piecemeal’ nekroz) için iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.760$ ), intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.815$ ) ve portal inflamasyon için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.835$ ); ikinci gözlemcide periportal ve/veya köprüleşen nekroz için çok iyi

(ağırlıklı  $\kappa=0.806$ ), intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.863$ ) ve portal inflamasyon için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.896$ ); üçüncü gözlemcide periportal ve/veya köprüleşen nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.877$ ), intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.912$ ) ve portal inflamasyon için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.918$ ) düzeyde bulunmuştur. Knodell skorununun bir parametresi olarak değerlendirilen fibrozis evresi için tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde, iki gözlem arasındaki uyum birinci gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.807$ ), ikinci gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.813$ ), üçüncü gözlemcide ise çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.963$ ) düzeyde bulunmuştur.

Knodell skorunun tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde, iki gözlem arasındaki uyum birinci gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.942$ ); ikinci gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.925$ ); üçüncü gözlemcide ise çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.975$ ) düzeyde bulunmuştur.

**Tablo 8.** Knodell sisteminin tek gözlemci uyumu sonuçları

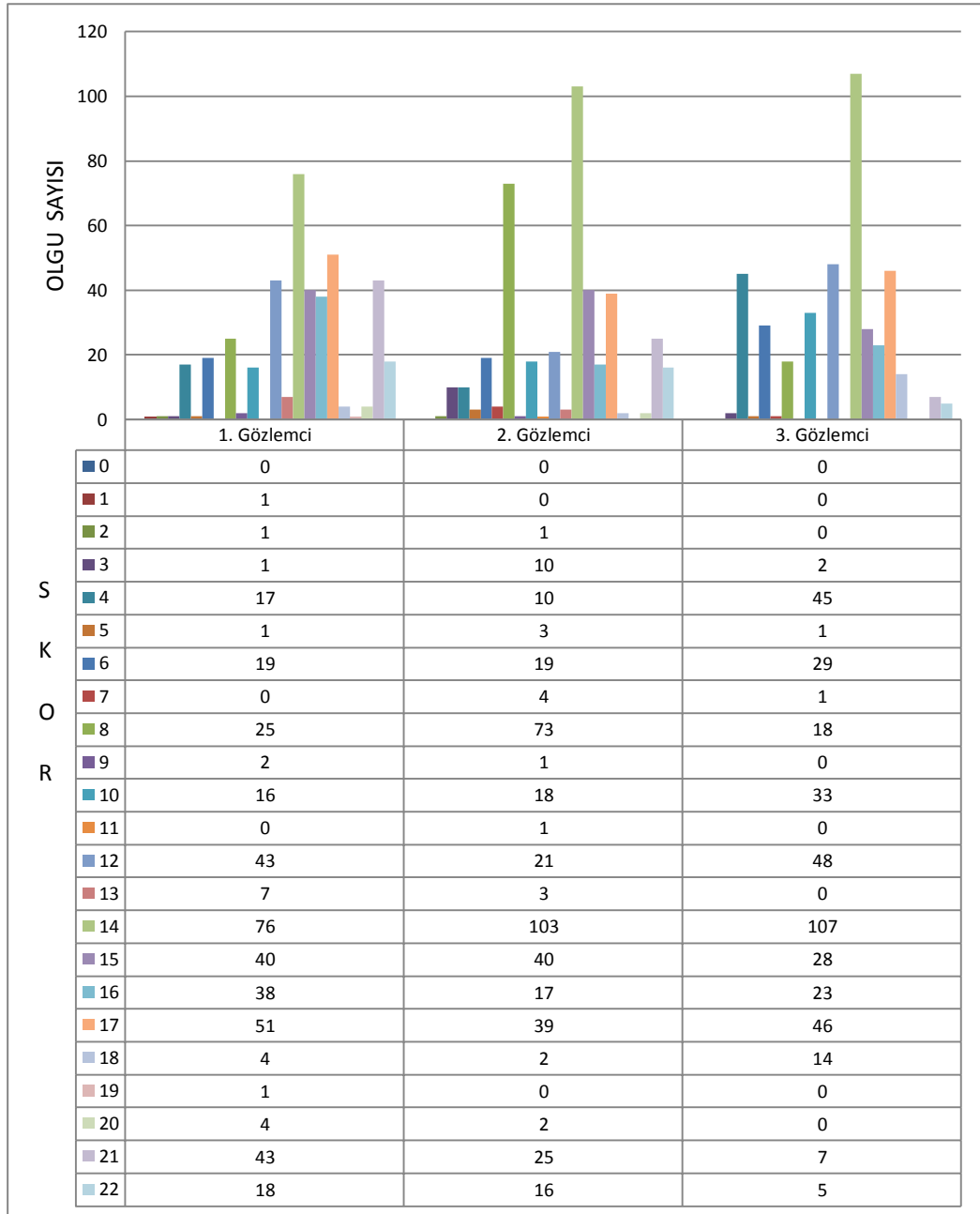
Parametre	Uyum Düzeyi (Ağırlıklı $\kappa$ değeri)*		
	1. Gözlemci	2. Gözlemci	3. Gözlemci
Periportal ve/veya köprüleşen nekroz	İyi (0.760)	Çok iyi (0.806)	Çok iyi (0.877)
İntralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz	Çok iyi (0.815)	Çok iyi (0.863)	Çok iyi (0.912)
Portal inflamasyon	Çok iyi (0.835)	Çok iyi (0.896)	Çok iyi (0.918)
Fibrozis evre	Çok iyi (0.807)	Çok iyi (0.813)	Çok iyi (0.963)
Skor	Çok iyi (0.942)	Çok iyi (0.925)	Çok iyi (0.975)

\*Ağırlıklı  $\kappa < 0.20$ = Zayıf; 0.21-0.40= Düşük; 0.41-0.60= Orta; 0.61-0.80= İyi; 0.81-1.00= Çok iyi

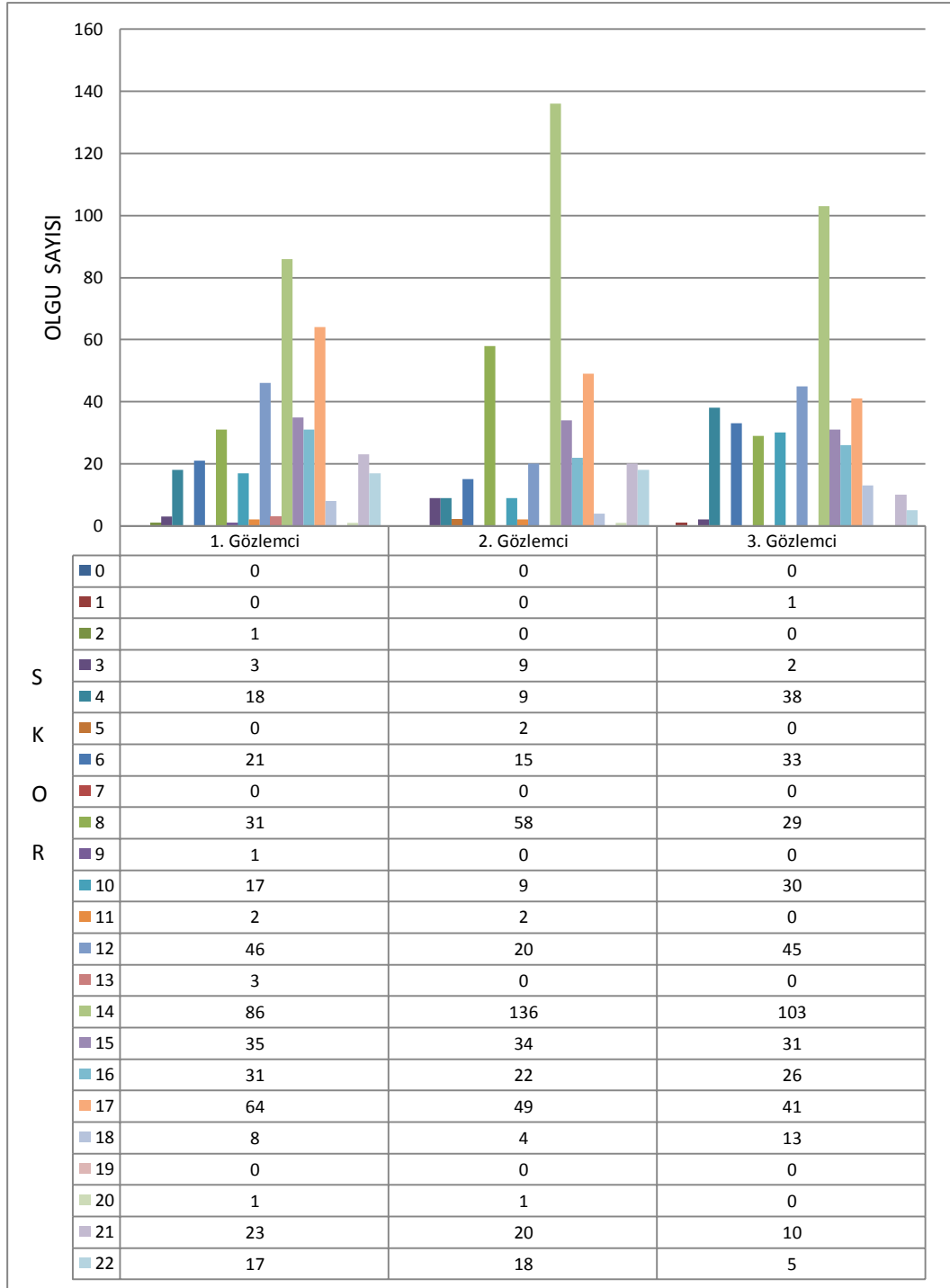
Knodell skorunu oluşturan parametrelerin gözlemciler arası uyumu; birinci gözlem sonrasında periportal ve/veya köprüleşen nekroz ('piecemeal' nekroz), intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz, portal inflamasyon ve fibrozis evresi için ( $p < 0.001$ ) anlamlı bulunmuştur. Aynı parametrelerin ikinci gözlem sonrasındaki gözlemciler arası uyumu da periportal ve/veya köprüleşen nekroz ('piecemeal'

nekroz), intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz, portal inflamasyon ve fibrozis evresi için ( $p<0.001$ ) anlamlıdır.

Knodell skorunun gözlemciler arası uyumu, hem birinci ( $p<0.001$ ), hem de ikinci ( $p<0.001$ ) gözlem sonrasında anlamlı bulunmuştur (Şekil 9 ve 10).

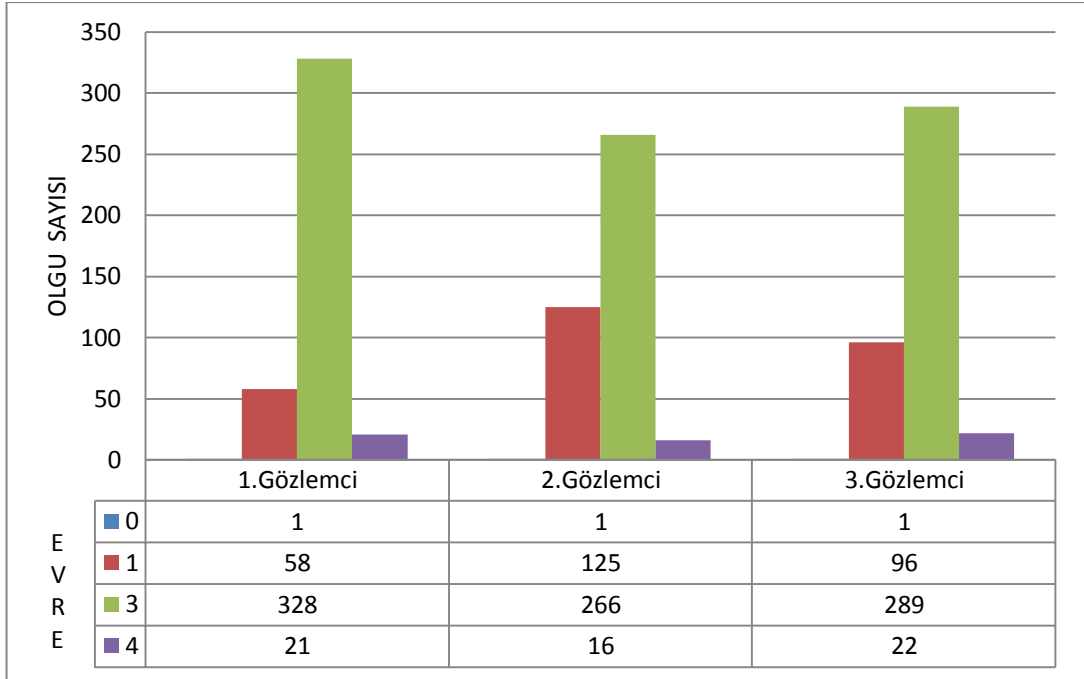


Şekil 9. 1. gözlem sonucunda Knodell skorlarının gözlemciler göre dağılımı.

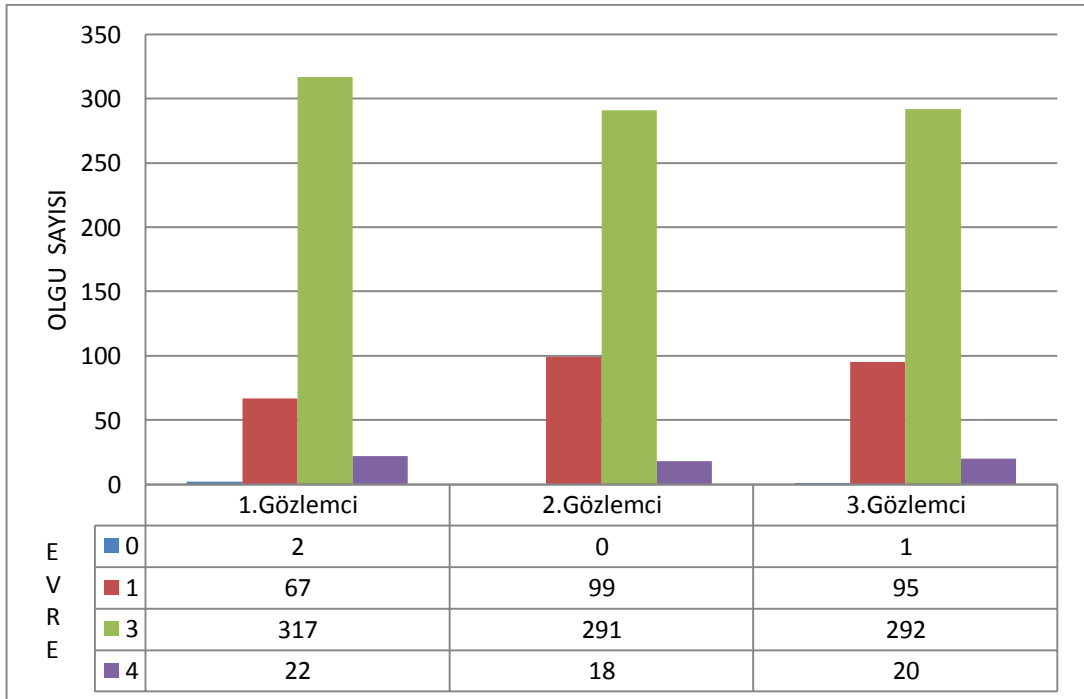


**Şekil 10.** 2. gözlem sonucunda Knodell skorlarının gözlemcilere göre dağılımı.

Knodell sistemi fibrozis evresi için gözlemciler arası uyum, hem birinci ( $p < 0.001$ ), hem de ikinci ( $p < 0.001$ ) gözlem sonrasında anlamlı bulunmuştur (Şekil 11 ve 12).



**Şekil 11.** 1. gözlem sonucunda Knodell fibrozis evrelerinin gözlemcilere göre dağılımı.



**Şekil 12.** 2. gözlem sonucunda Knodell fibrozis evrelerinin gözlemcilere göre dağılımı.



Ishak sistemine göre her üç gözlemcinin birinci ve ikinci gözlemlerinden elde edilen sonuçlar Tablo 9 ve 10’da verilmiştir.

**Tablo 9.** Ishak sisteminin parametreleri için gözlem sonuçları

Parametre	1. Gözlemci		2. Gözlemci		3. Gözlemci	
	1. Gözlem Sayı (%)	2. Gözlem Sayı (%)	1. Gözlem Sayı (%)	2. Gözlem Sayı (%)	1. Gözlem Sayı (%)	2. Gözlem Sayı (%)
<b>PPIH</b>						
<b>0</b>	4 (1)	3 (0,7)	0	0	2 (0,5)	1 (0,2)
<b>1</b>	37 (9,1)	29 (7,1)	21 (5,1)	20 (4,9)	26 (6,4)	23 (5,6)
<b>2</b>	59 (14,4)	70 (17,2)	118 (28,9)	99 (24,3)	99 (24,3)	83 (20,3)
<b>3</b>	105 (25,7)	132 (32,4)	143 (35)	154 (37,7)	168 (41,2)	187 (45,8)
<b>4</b>	203 (49,8)	174 (42,6)	126 (30,9)	135 (33,1)	113 (27,7)	114 (27,9)
<b>KN</b>						
<b>0</b>	22 (5,4)	41 (10)	75 (18,4)	64 (15,7)	97 (23,8)	83 (20,3)
<b>1</b>	43 (10,5)	63 (15,4)	78 (19,1)	54 (13,2)	107 (26,2)	99 (24,3)
<b>2</b>	87 (21,3)	89 (21,8)	75 (18,4)	76 (18,6)	51 (12,5)	53 (13)
<b>3</b>	88 (21,6)	64 (15,7)	58 (14,2)	75 (18,4)	16 (3,9)	23 (5,6)
<b>4</b>	51 (12,5)	60 (14,7)	53 (13)	62 (15,2)	84 (20,6)	81 (19,9)
<b>5</b>	44 (10,8)	47 (11,5)	45 (11)	53 (13)	42 (10,3)	42 (10,3)
<b>6</b>	73 (17,9)	44 (10,8)	24 (5,9)	24 (5,9)	11 (2,7)	15 (3,7)
<b>FLNAFİ</b>						
<b>0</b>	0	0	0	0	0	0
<b>1</b>	20 (4,9)	18 (4,4)	31 (7,6)	30 (7,4)	18 (4,4)	19 (4,7)
<b>2</b>	171 (41,9)	164 (40,2)	210 (51,5)	204 (50)	111 (27,2)	110 (27)
<b>3</b>	127 (31,1)	138 (33,8)	95 (23,3)	105 (25,7)	180 (44,1)	181 (44,4)
<b>4</b>	90 (22,1)	88 (21,6)	72 (17,6)	69 (16,9)	99 (24,3)	98 (24)
<b>Pİ</b>						
<b>0</b>	2 (0,5)	0	0	0	0	0
<b>1</b>	36 (8,8)	37 (9,1)	26 (6,4)	24 (5,9)	35 (8,6)	34 (8,3)
<b>2</b>	120 (29,4)	124 (30,4)	108 (26,5)	84 (20,6)	131 (32,1)	116 (28,4)
<b>3</b>	129 (31,6)	127 (31,1)	186 (45,6)	197 (48,3)	160 (39,2)	176 (43,1)
<b>4</b>	121 (29,7)	120 (29,4)	88 (21,6)	103 (25,2)	82 (20,1)	82 (20,1)

PPIH=Periportal veya Periseptal İnterfaz Hepatit (‘Piecemeal’ Nekroz); KN=’Konfluent’ Nekroz; FLNAFİ=Fokal Litik Nekroz, Apoptoz ve Fokal İnflamasyon; Pİ=Portal İnflamasyon

**Tablo 10.** Ishak sisteminin skor ve fibrozis evre için gözlem sonuçları

Parametre	1. Gözlemci		2. Gözlemci		3. Gözlemci	
	1. Gözlem Sayı (%)	2. Gözlem Sayı (%)	1. Gözlem Sayı (%)	2. Gözlem Sayı (%)	1. Gözlem Sayı (%)	2. Gözlem Sayı (%)
<b>Skor</b>						
0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0
2	2 (0,5)	3 (0,7)	0	1 (0,2)	2 (0,5)	1 (0,2)
3	6 (1,5)	5 (1,2)	16 (3,9)	13 (3,2)	5 (1,2)	5 (1,2)
4	8 (2)	10 (2,5)	7 (1,7)	5 (1,2)	26 (6,4)	22 (5,4)
5	12 (2,9)	15 (3,7)	13 (3,2)	15 (3,7)	4 (1)	7 (1,7)
6	16 (3,9)	14 (3,4)	34 (8,3)	30 (7,4)	28 (6,9)	22 (5,4)
7	16 (3,9)	32 (7,8)	48 (11,8)	30 (7,4)	47 (11,5)	43 (10,5)
8	39 (9,6)	33 (8,1)	30 (7,4)	25 (6,1)	33 (8,1)	32 (7,8)
9	30 (7,4)	32 (7,8)	24 (5,9)	28 (6,9)	31 (7,6)	35 (8,6)
10	30 (7,4)	41 (10)	45 (11)	50 (12,3)	41 (10)	45 (11)
11	37 (9,1)	27 (6,6)	36 (8,8)	42 (10,3)	29 (7,1)	23 (5,6)
12	33 (8,1)	26 (6,4)	19 (4,7)	20 (4,9)	10 (2,5)	18 (4,4)
13	27 (6,6)	23 (5,6)	31 (7,6)	27 (6,6)	37 (9,1)	42 (10,3)
14	23 (5,6)	23 (5,6)	14 (3,4)	18 (4,4)	27 (6,6)	19 (4,7)
15	18 (4,4)	29 (7,1)	19 (4,7)	20 (4,9)	21 (5,1)	26 (6,4)
16	29 (7,1)	29 (7,1)	17 (4,2)	23 (5,6)	24 (5,9)	25 (6,1)
17	19 (4,7)	28 (6,9)	36 (8,8)	36 (8,8)	34 (8,3)	31 (7,6)
18	63 (15,4)	38 (9,3)	19 (4,7)	25 (6,1)	9 (2,2)	12 (2,9)
<b>Evre</b>						
0	1 (0,2)	2 (0,5)	1 (0,2)	0	1 (0,2)	1 (0,2)
1	10 (2,5)	12 (2,9)	11 (2,7)	9 (2,2)	19 (4,7)	19 (4,7)
2	46 (11,3)	57 (14)	115 (28,2)	89 (21,8)	76 (18,6)	75 (18,4)
3	176 (43,1)	176 (43,1)	123 (30,1)	152 (37,3)	174 (42,6)	170 (41,7)
4	95 (23,3)	82 (20)	73 (17,9)	66 (16,2)	77 (18,9)	78 (19,1)
5	59 (14,5)	57 (14)	69 (16,9)	74 (18,1)	39 (9,6)	45 (11)
6	21 (5,1)	22 (5,4)	16 (3,9)	18 (4,4)	22 (5,4)	20 (4,9)

Her üç gözlemcinin Ishak sistemi ile yaptıkları değerlendirme sonunda elde edilen tek gözlemci uyumu sonuçları Tablo 11’de bir arada verilmiştir. Buna göre, Ishak skorunu oluşturan parametrelerin tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum birinci gözlemcide periportal ve/veya periseptal interfaz hepatit için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.807$ ), ‘konfluent’ nekroz için iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.611$ ), fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.870$ ) ve portal inflamasyon için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.885$ ); ikinci gözlemcide periportal ve/veya periseptal interfaz hepatit için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.883$ ), ‘konfluent’ nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.802$ ), fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.917$ ) ve portal inflamasyon için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.860$ ); üçüncü gözlemcide periportal ve/veya periseptal interfaz hepatit için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.890$ ), ‘konfluent’ nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.913$ ), fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.900$ ) ve portal inflamasyon için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.884$ ) düzeyde bulunmuştur.

Ishak skorunun tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum birinci gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.942$ ), ikinci gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.925$ ), üçüncü gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.975$ ) düzeyde bulunmuştur.

Fibrozis evresi tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum birinci gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.834$ ), ikinci gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.882$ ), üçüncü gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.957$ ) düzeyde bulunmuştur.

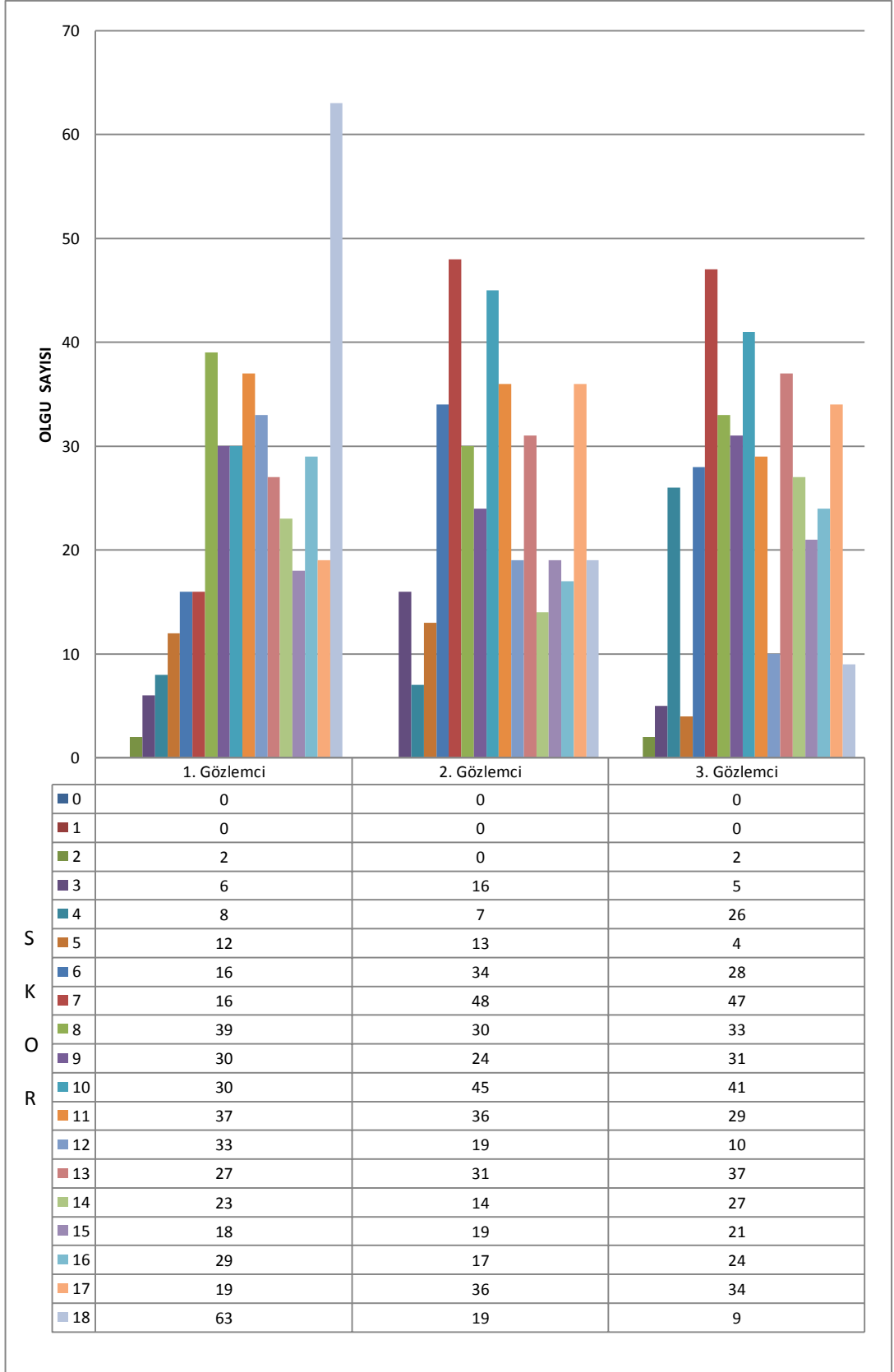
**Tablo 11.** Ishak sisteminin tek gözlemci uyumu sonuçları

Parametre	Uyum Düzeyi (Ağırlıklı $\kappa$ değeri)*		
	1. Gözlemci	2. Gözlemci	3. Gözlemci
Periportal ve/veya periseptal interfaz hepatit	Çok iyi (0.807)	Çok iyi (0.883)	Çok iyi (0.890)
‘Konfluent’ nekroz	İyi (0.611)	Çok iyi (0.802)	Çok iyi (0.913)
Fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon	Çok iyi (0.870)	Çok iyi (0.917)	Çok iyi (0.900)
Portal inflamasyon	Çok iyi (0.885)	Çok iyi (0.860)	Çok iyi (0.884)
Skor	Çok iyi (0.942)	Çok iyi (0.925)	Çok iyi (0.975)
Fibrozis evre	Çok iyi (0.834)	Çok iyi (0.882)	Çok iyi (0.957)

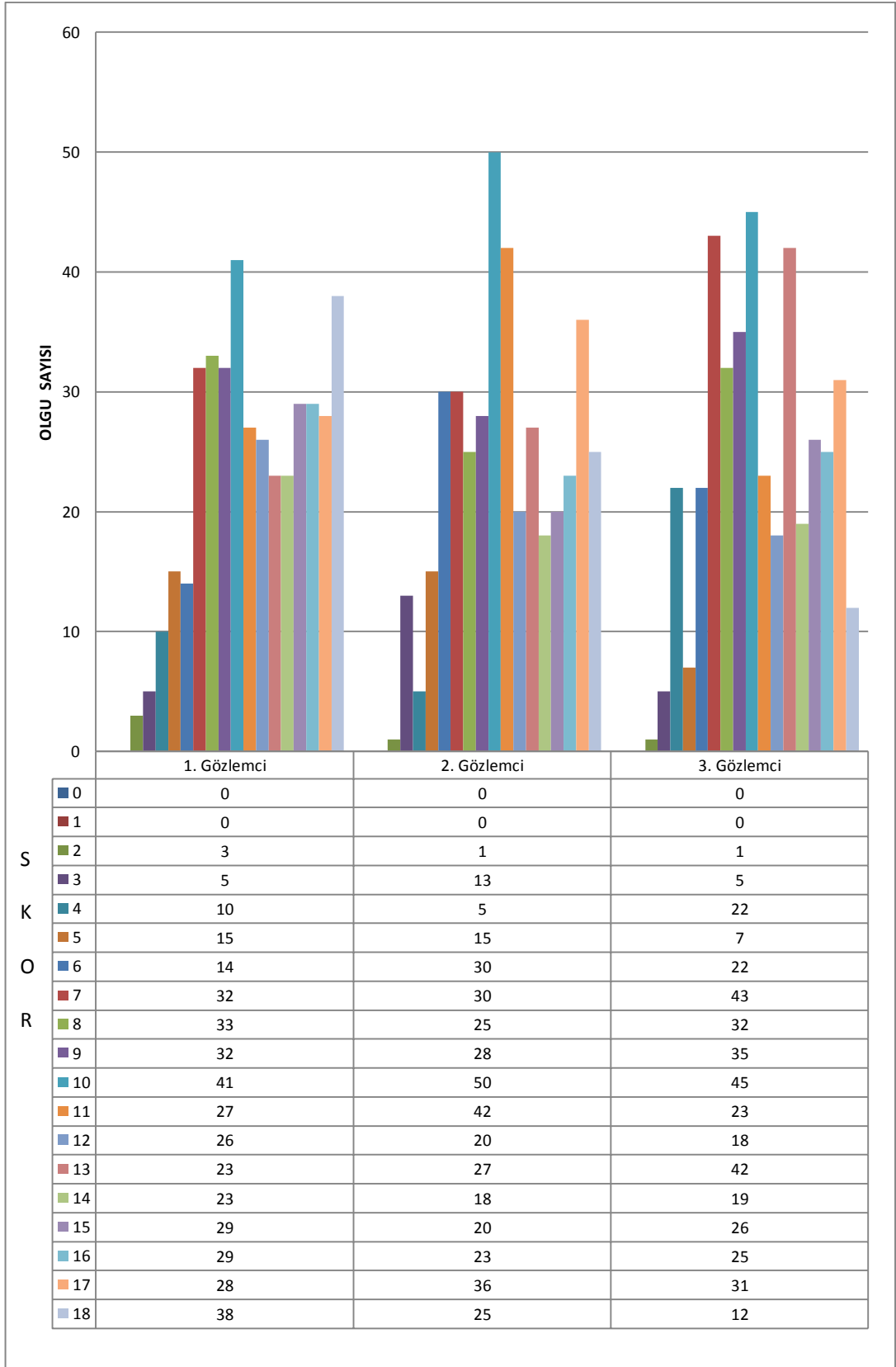
\*Ağırlıklı  $\kappa$  <0.20= Zayıf; 0.21-0.40= Düşük; 0.41-0.60= Orta; 0.61-0.80 =İyi; 0.81-1.00= Çok iyi

Ishak skorunu oluşturan parametrelerin gözlemciler arası uyumu; birinci gözlem sonrasında periportal ve/veya periseptal interfaz hepatit ( $p<0.001$ ), ‘konfluent’ nekroz ( $p<0.001$ ), fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon ( $p<0.001$ ) ve portal inflamasyon ( $p=0.001$ ) için anlamlı bulunmuştur. Aynı parametrelerin ikinci gözlem sonrasındaki gözlemciler arası uyumu da periportal ve/veya periseptal interfaz hepatit, ‘konfluent’ nekroz, fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon ve portal inflamasyon için ( $p<0.001$ ) anlamlıdır.

Ishak skorunun gözlemciler arası uyumu, hem birinci ( $p<0.001$ ), hem de ikinci ( $p<0.001$ ) gözlem sonrasında anlamlı bulunmuştur (Şekil 13 ve 14).

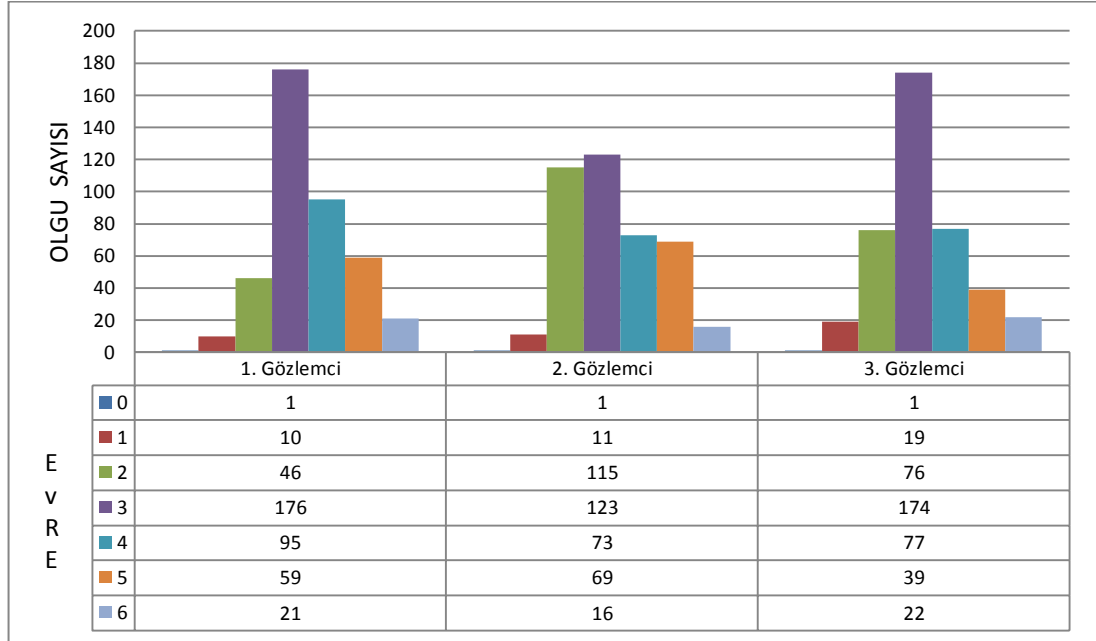


Şekil 13. 1. gözlem sonucunda Ishak skorlarının gözlemcilere göre dağılımı.

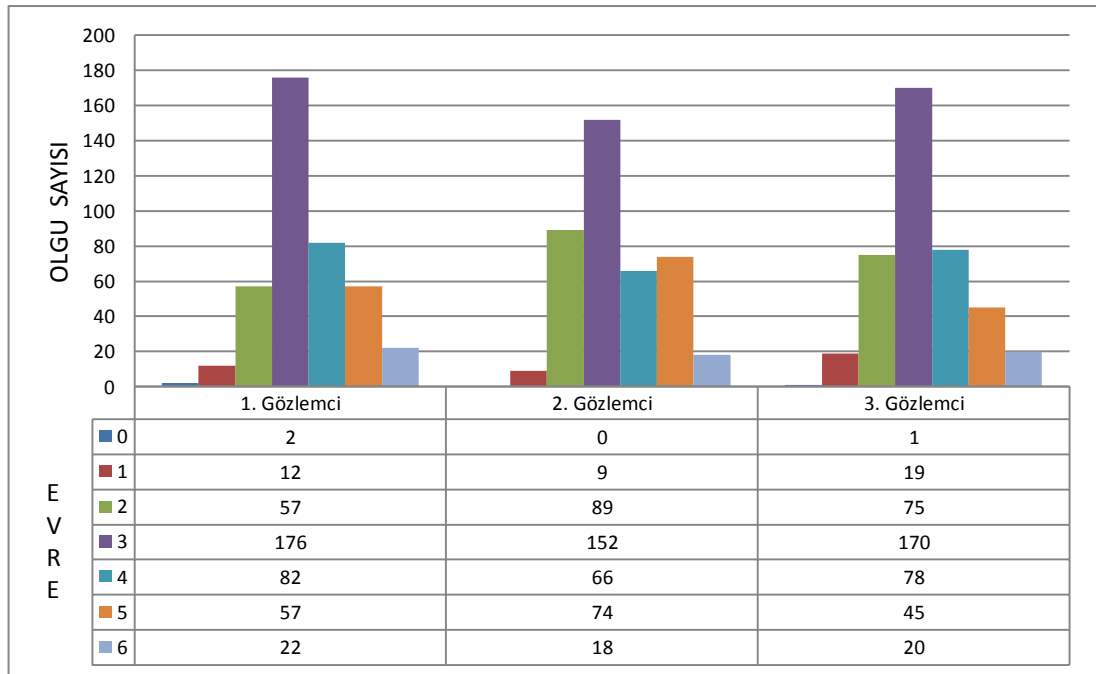


Şekil 14. 2. gözlem sonucunda Ishak skorlarının gözlemcilere göre dağılımı.

Ishak sistemi fibrozis evresi için gözlemciler arası uyum, hem birinci ( $p<0.001$ ), hem de ikinci ( $p<0.001$ ) gözlem sonrasında anlamlı bulunmuştur (Şekil 15 ve 16).



Şekil 15. 1. gözlem sonucunda Ishak fibrozis evrelerinin gözlemcilere göre dağılımı.



Şekil 16. 2. gözlem sonucunda Ishak fibrozis evrelerinin gözlemcilere göre dağılımı.

Metavir sistemine göre her üç gözlemcinin birinci ve ikinci gözlemlerinden elde edilen sonuçlar Tablo 12’de verilmiştir.

**Tablo 12.** Metavir sisteminin gözlem sonuçları

Parametre	1. Gözlemci		2. Gözlemci		3. Gözlemci	
	1. Gözlem Sayı (%)	2. Gözlem Sayı (%)	1. Gözlem Sayı (%)	2. Gözlem Sayı (%)	1. Gözlem Sayı (%)	2. Gözlem Sayı (%)
<b>PN</b>						
<b>0</b>	4 (1)	3 (0,7)	0	0	2 (0,5)	1 (0,2)
<b>1</b>	54 (13,2)	51 (12,5)	110 (27)	88 (21,6)	85 (20,8)	66 (16,2)
<b>2</b>	147 (36)	181 (44,4)	173 (42,4)	184 (45,1)	209 (51,2)	228 (55,9)
<b>3</b>	203 (49,8)	173 (42,4)	125 (30,6)	136 (33,3)	112 (27,5)	113 (27,7)
<b>LN</b>						
<b>0</b>	90 (22,1)	91 (22,3)	33 (8,1)	24 (5,9)	28 (6,9)	29 (7,1)
<b>1</b>	158 (38,7)	170 (41,7)	208 (51)	204 (50)	218 (53,4)	217 (53,2)
<b>2</b>	160 (39,2)	147 (36)	167 (40,9)	180 (44,1)	162 (39,7)	162 (39,7)
<b>HAS</b>						
<b>0</b>	2 (0,5)	2 (0,5)	0	0	0	1 (0,2)
<b>1</b>	55 (13,5)	53 (13)	111 (27,2)	89 (21,8)	80 (19,6)	63 (15,4)
<b>2</b>	135 (33,1)	170 (41,7)	128 (31,4)	139 (34,1)	167 (40,9)	179 (43,9)
<b>3</b>	126 (52,9)	183 (44,9)	169 (41,4)	180 (44,1)	161 (39,5)	165 (40,4)
<b>FE</b>						
<b>0</b>	1 (0,2)	2 (0,5)	1 (0,2)	0	1 (0,2)	1 (0,2)
<b>1</b>	16 (3,9)	29 (7,1)	35 (8,6)	20 (4,9)	95 (23,3)	92 (22,5)
<b>2</b>	200 (49)	202 (49,5)	202 (49,5)	219 (53,7)	168 (41,2)	167 (40,9)
<b>3</b>	170 (41,7)	153 (37,5)	154 (37,8)	151 (37)	122 (29,9)	128 (31,4)
<b>4</b>	21 (5,1)	22 (5,4)	16 (3,9)	18 (4,4)	22 (5,4)	20 (4,9)

PN: ‘Piecemeal’ Nekroz; LN: Lobüler Nekroz; HAS: Histolojik Aktivite Skoru; FE: Fibrozis Evresi

Her üç gözlemcinin Metavir sistemi ile yaptıkları değerlendirme sonunda elde edilen tek gözlemci uyumu sonuçları Tablo 13’de verilmiştir. Buna göre, Metavir skorunu oluşturan parametrelerin tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum birinci gözlemcide ‘piecemeal’ nekroz için iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.789$ ), lobüler nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.808$ ); ikinci gözlemcide



'piecemeal' nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.869$ ), lobüler nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.880$ ); üçüncü gözlemcide 'piecemeal' nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.876$ ), lobüler nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.904$ ) düzeyde bulunmuştur. Metavir skorunun tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum birinci gözlemcide iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.781$ ); ikinci gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.866$ ); üçüncü gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.902$ ) düzeyde bulunmuştur. Fibrozis evresi tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum birinci gözlemcide iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.773$ ), ikinci gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.863$ ), üçüncü gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.965$ ) düzeyde bulunmuştur.

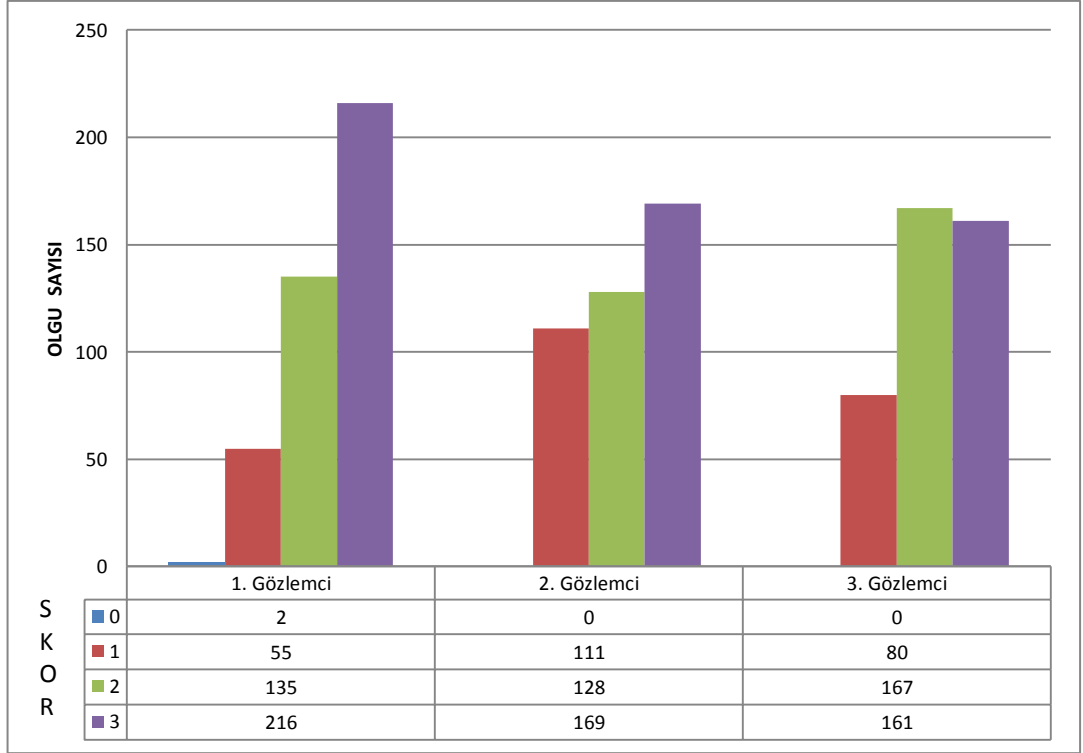
**Tablo 13.** Metavir sisteminin tek gözlemci uyumu sonuçları

Parametre	Uyum Düzeyi (Ağırlıklı $\kappa$ değeri)*		
	1. Gözlemci	2. Gözlemci	3. Gözlemci
'Piecemeal' nekroz	İyi (0.789)	Çok iyi (0.869)	Çok iyi (0.876)
Lobüler nekroz	Çok iyi (0.808)	Çok iyi (0.880)	Çok iyi (0.904)
Skor	İyi (0.781)	Çok iyi (0.866)	Çok iyi (0.902)
Fibrozis evre	İyi (0.773)	Çok iyi (0.863)	Çok iyi (0.965)

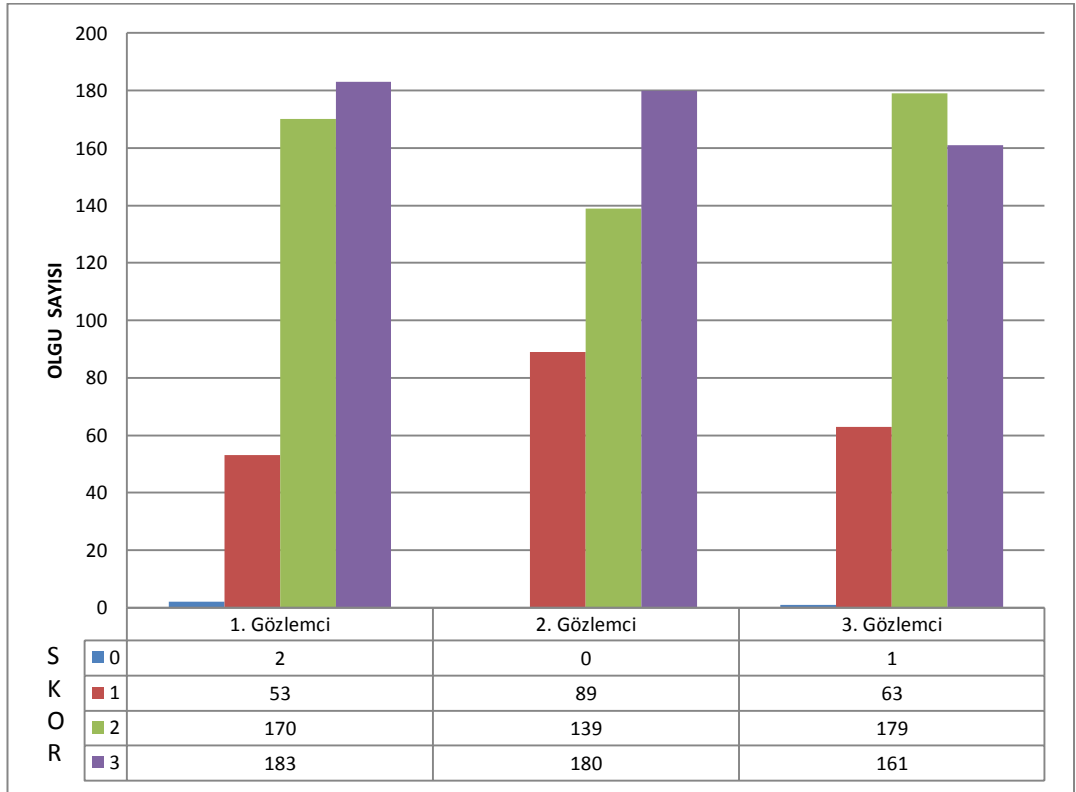
\*Ağırlıklı  $\kappa < 0.20$  = Zayıf; 0.21-0.40 = Düşük; 0.41-0.60 = Orta; 0.61-0.80 = İyi; 0.81-1.00 = Çok iyi

Metavir skorunu oluşturan parametrelerin gözlemciler arası uyumu; birinci gözlem sonrasında 'piecemeal' nekroz ve lobüler nekroz için anlamlı ( $p < 0.001$ ) bulunmuştur. Aynı parametrelerin ikinci gözlem sonrasındaki gözlemciler arası uyumu da benzer olarak 'piecemeal' nekroz ve lobüler nekroz için ( $p < 0.001$ ) anlamlıdır.

Metavir skorunun gözlemciler arası uyumu, hem birinci ( $p < 0.001$ ), hem de ikinci ( $p = 0.005$ ) gözlem sonrasında anlamlı bulunmuştur (Şekil 17 ve 18).

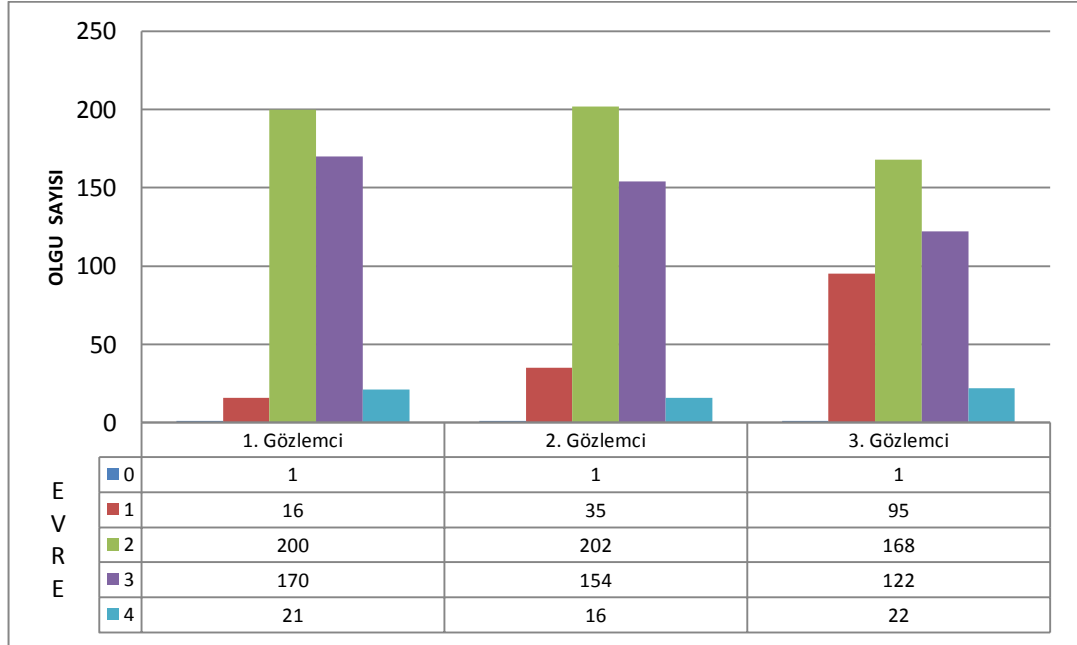


Şekil 17. 1. gözlem sonucunda Metavir skorlarının gözlemcilere göre dağılımı.

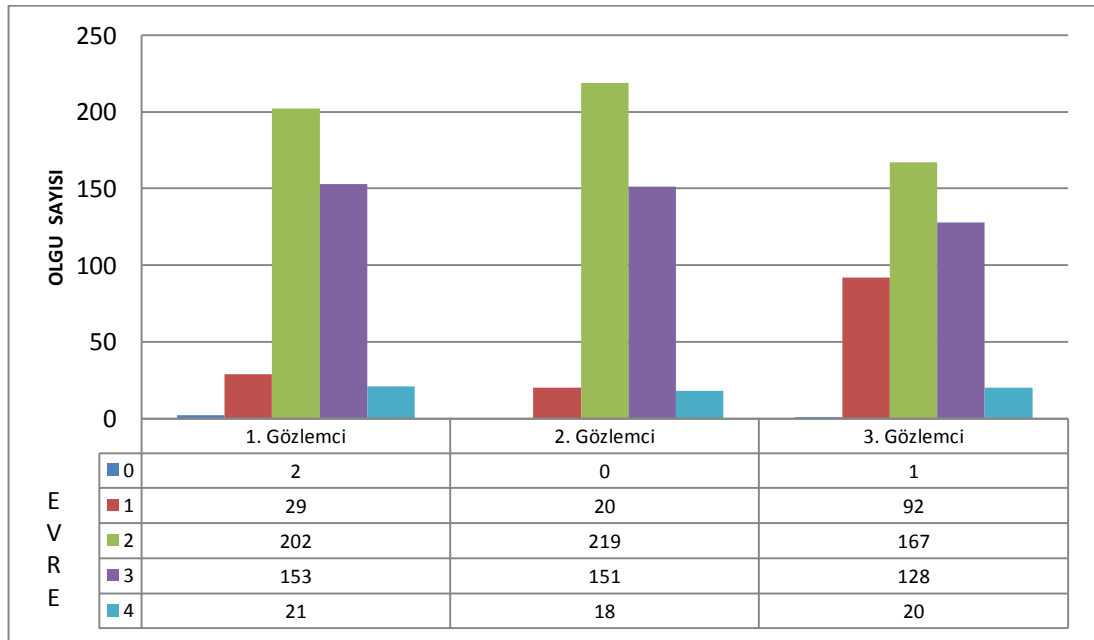


Şekil 18. 2. gözlem sonucunda Metavir skorlarının gözlemcilere göre dağılımı.

Metavir sistemi fibrozis evresi için gözlemciler arası uyum, hem birinci ( $p<0.001$ ), hem de ikinci ( $p<0.001$ ) gözlem sonrasında anlamlı bulunmuştur (Şekil 19 ve 20).



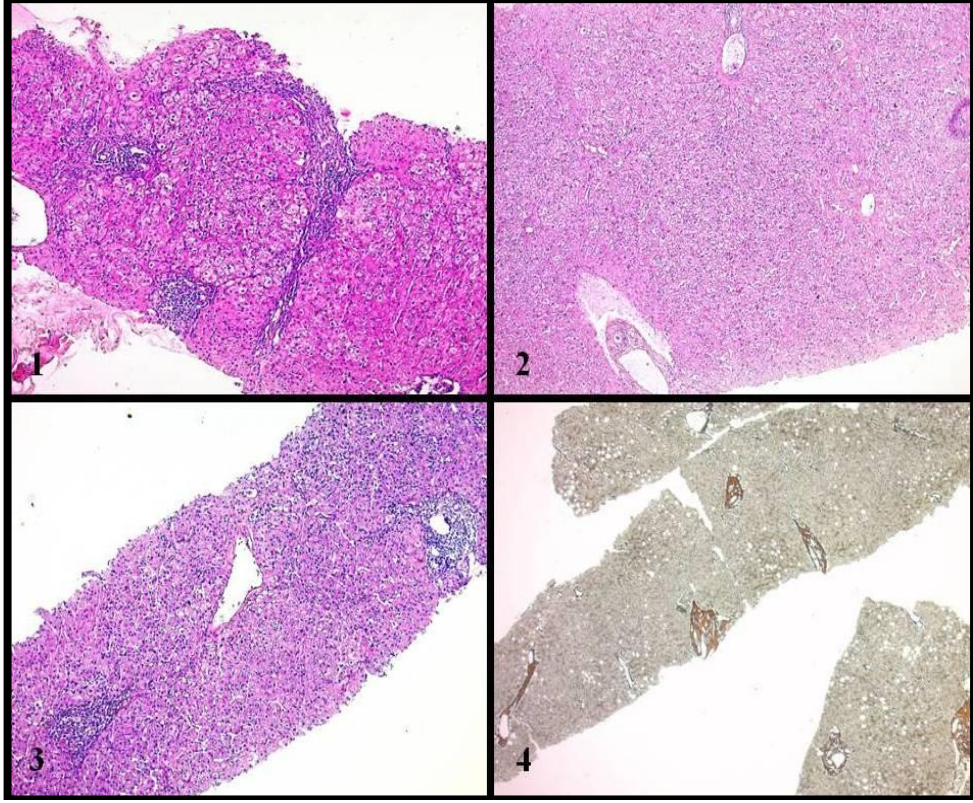
Şekil 19. 1. gözlem sonucunda Metavir fibrozis evrelerinin gözlemcilere göre dağılımı.



Şekil 20. 2. gözlem sonucunda Metavir fibrozis evrelerinin gözlemcilere göre dağılımı.

## 4.2. Resimler

### Knodell sistemi



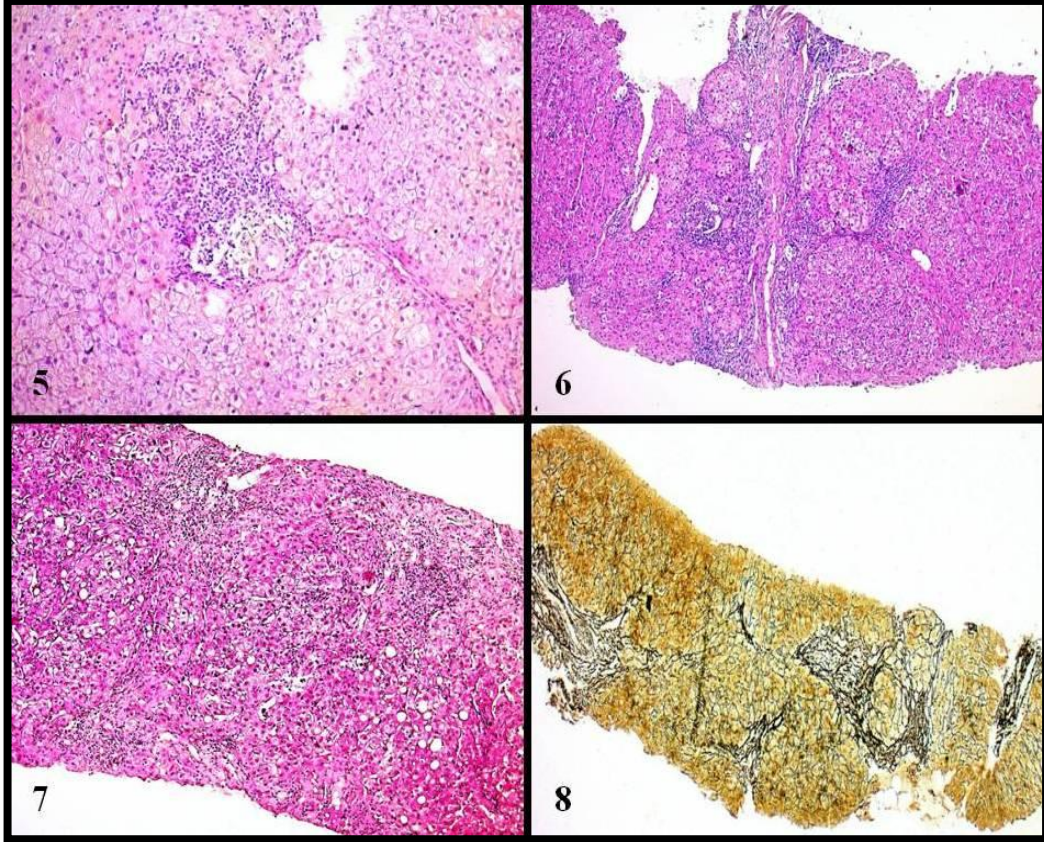
**Resim 1:** Periportal  $\pm$  köprüleşen nekroz ('piecemeal' nekroz) değerlendirmesinde birinci gözlemci orta derecede 'piecemeal' nekroz yanı sıra köprüleşen nekroz olduğu (skor 5); ikinci gözlemci orta (skor 3); üçüncü gözlemci ise ağır (skor 4) 'piecemeal' nekroz olduğu görüşündedir (Olgu 218).

**Resim 2:** İntralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz değerlendirmesinde birinci gözlemci lobül veya nodülün 1/3-2/3'ünde asidofilik cisimcikler, balonlaşma dejenerasyonu veya nekroz odakları olduğu (skor 3); ikinci ve üçüncü gözlemciler ise lobül veya nodülün 1/3'ünden azında tutulum (skor 1) olduğu görüşündedir (Olgu 92).

**Resim 3:** Portal inflamasyon değerlendirmesinde birinci gözlemci inflamatuvar hücrelerin portal traktın 1/3'ünden azında kümelendiği hafif (skor 1); ikinci ve üçüncü gözlemciler ise portal traktların 1/3-2/3'ünde artmış inflamatuvar hücrelerin bulunduğu orta derecede (skor 3) portal inflamasyon olduğu görüşündedir (Olgu 385).

**Resim 4:** Fibrozis evre değerlendirmesi için birinci ve üçüncü gözlemciler gözlemciler köprüleşen fibrozis (evre 3); ikinci gözlemci köprüleşme olmaksızın fibröz genişleme (evre 1) olduğu yönünde skorlama yapmıştır (Olgu 200).

## Ishak sistemi



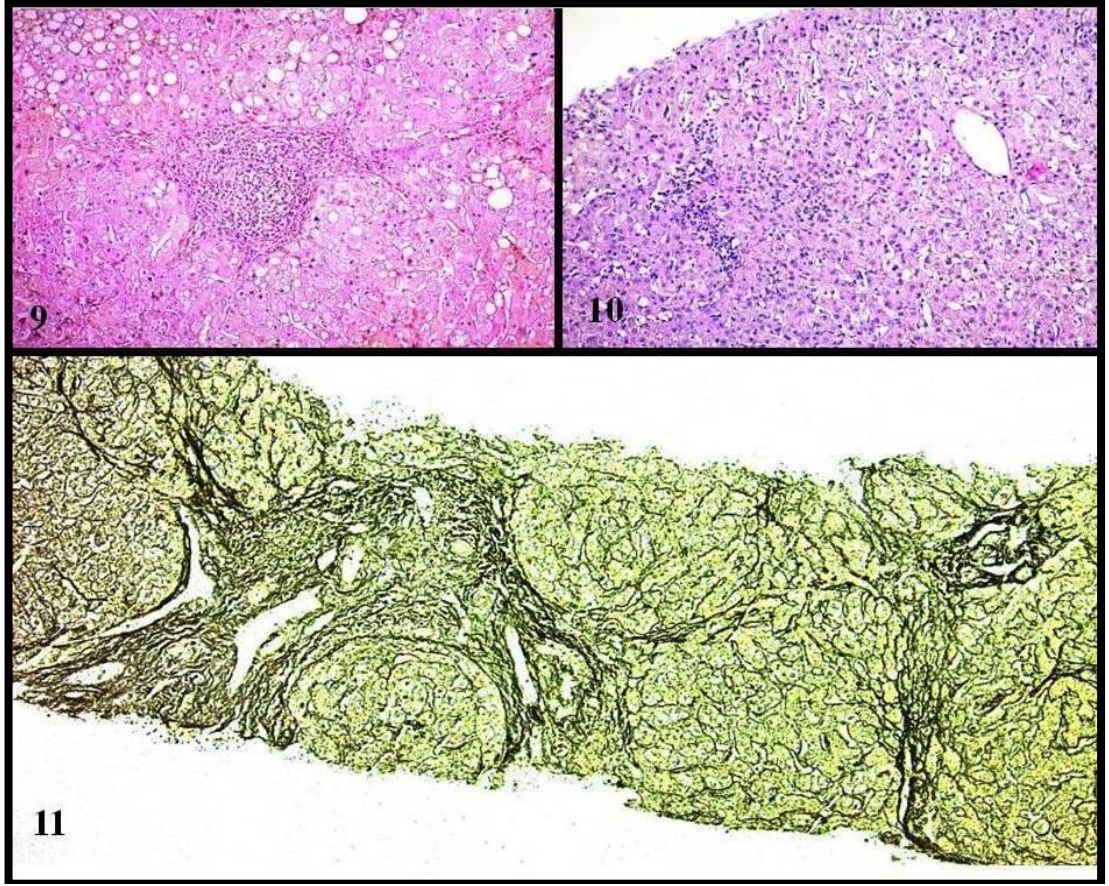
**Resim 5:** Birinci ve üçüncü gözlemciler trakt veya septanın %50'sinden azının çevresinde orta (skor 3), ikinci gözlemci ise çoğu portal alanda hafif/orta (skor 2) düzeyde periportal veya periseptal interfaz hepatiti ('piecemeal' nekroz) olduğu görüşündedir (Olgu 73).

**Resim 6:** 'Konfluent' nekroz değerlendirmesi için birinci gözlemci zon 3 nekroz ve çok sayıda porto-santral köprüleşme olduğu yönünde yorum yaparken (skor 5), ikinci ve üçüncü gözlemciler zon 3 nekroz ve nadir porto-santral köprüleşme (skor 4) yönünde yorum yapmışlardır (Olgu 218).

**Resim 7:** Fokal (odaksal) litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon değerlendirmesinde birinci ve ikinci gözlemci her x10 objektif için 5-10 odak olduğu (skor 3) görüşünde iken, üçüncü gözlemci 10'dan fazla odak olduğu (skor 4) yönünde skorlama yapmıştır (Olgu 38).

**Resim 8:** Fibrozis evre değerlendirmesinde birinci ve ikinci gözlemciler inkomplet siroz (evre 5) yönünde görüş bildirirken, üçüncü gözlemci porto-santral köprüleşme (evre 4) olduğu görüşündedir (Olgu 218).

## Metavir sistemi



**Resim 9:** 'Piecemeal' nekroz değerlendirmesinde birinci gozlemci orta (skor 2); ikinci ve nc gozlemciler ağır (skor 3) düzeyde 'piecemeal' nekroz olduğu ynnde yorum yapmışlardır (Olgu 42).

**Resim 10:** Lobüler nekroz değerlendirmesinde birinci ve nc gozlemci ağır (skor 2); ikinci gozlemci ise orta (skor 1) düzeyde 'lobüler nekroz' olduğu ynnde skorlama yapmışlardır (Olgu 6).

**Resim 11:** Fibrozis evre değerlendirmesinde birinci ve ikinci gozlemciler siroz olduğu ynnde yorum yaparlarken (evre 4), nc gozlemci siroz olmaksızın çok sayıda septa formasyonu (evre 3) olduğu grşndedir (Olgu 385).

## 5. TARTIŞMA

Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin HBV ile infekte olduğu, 240 milyondan fazla kronik B viral hepatit olgusu bulunduğu ve her yıl yaklaşık 600.000 kişinin hepatit B'ye bağlı sebeplerden öldüğü bilinmektedir (1). Türkiye'de yaklaşık 3 milyon kişinin HBV ile infekte olduğu tahmin edilmektedir (57). Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin (ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control) Eylül 2010'da hepatit B ve hepatit C'ye ilişkin teknik raporunda Türkiye'de genel nüfus içinde hepatit B prevalansının bölgelere göre %2-8 arasında olduğu bildirilmiştir. Avrupa ülkelerindeki %0,5-%2 arasında değişen oranlar ile kıyaslandığında Türkiye, genel nüfusu içinde hepatit B prevalansının en yüksek olduğu ülkelerden biridir. Ülkemizde HBsAg prevalansı siroz olgularında %64, hepatoselüler karsinom olgularında ise %54 olarak bildirilmiştir (3).

Dünyada her yıl, 3-4 milyon kişinin HCV ile infekte olduğu, yaklaşık 150 milyon kronik C viral hepatit olgusu bulunduğu ve her yıl 350.000'den fazla kişinin hepatit C'ye bağlı karaciğer hastalığından öldüğü bilinmektedir (2). Türkiye, HCV prevalansının orta düzeyde olduğu ülkelerden biridir ve genel nüfus içinde hepatit C prevalansı %1-2 arasındadır. Ülkemizde anti-HCV prevalansı siroz olgularında %11; hepatoselüler karsinom olgularında ise %25 olarak bildirilmiştir (58).

Kronik viral hepatit olgularında tedavinin başlıca hedefi hastalığın karaciğer yetmezliğine veya hepatoselüler kansere ilerlemesini önlemek; erken ölümleri veya transplantasyon gereksinimini azaltmaktır (4). Yeni antiviral ilaçlar ve karaciğer transplantasyonu gibi tedavi seçeneklerinin gelişmesiyle karaciğer biyopsilerinin kullanımı artmıştır. Tedaviden yarar görebilecek hastaların belirlenmesi ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesinde karaciğer biyopsinin ve histopatolojik incelemenin önemi büyüktür (5). Bu amaçla en sık kullanılan karaciğer ince iğne biyopsilerinde mikroskopik değerlendirme, başta kronik viral hepatitler olmak üzere neoplastik olmayan karaciğer hastalıklarında doku tanısının konulması yanı sıra karaciğerdeki nekroinflamasyon derecesi ve fibrozis evresinin belirlenmesi ile tedaviye rehberlik eder (6-8).

Kronik hepatitleri değerlendiren ilk histolojik sınıflama 1968'de uluslararası bir grup tarafından yayınlanmış ve daha iyi prognozlu olacağı öngörülen kronik persistan hepatit ve siroz gelişebileceği öne sürülen kronik agresif hepatit terminolojisi ortaya atılmıştır (6,7). 20. yüzyılın son çeyreğinde viral ve non-viral hepatitler ile ilgili bilimsel verilerin artması ve etkenin karaciğer hastalığının seyriinde morfolojik sınıflamadan daha belirleyici olabileceğinin giderek anlaşılması ile bu konvansiyonel tanımlama sorgulanmaya başlamış; ardından kronik lobüler, kronik portal ve kronik periportal hepatit gibi topografik tanımlayıcıların kullanılması önerilmiştir (6,55). Sonraki yıllarda, Knodell ve ark., karaciğer biyopsilerinin değerlendirilmesinde yarı sayısal ve tekrarlanabilir bir skorlama sistemi geliştirmiştir (11). Knodell histolojik aktivite indeksinin geliştirilmesinin ardından yapılan tek gözlemci uyumu ve gözlemciler arası uyum çalışmaları Knodell sisteminde konvansiyonel terminolojiye kıyasla daha iyi klinikopatolojik uyum sağlandığını göstermiştir (6,11). Yarı sayısal sistemlerin ilk örneği olan Knodell sisteminin kullanılması, kronik hepatit histopatolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Ancak kullanılmasının yaygınlaşması, sistemin eksikliklerinin sorgulanmasını da beraberinde getirmiştir. Knodell sisteminde parametrelerin skorlanmasında, birbirini izleyen sıralı sayısal değerlerin kullanılmaması, yani arada kullanılmayan rakamların bulunması, 'piecemeal' nekroz değerlendirmesinin köprüleşen nekroz ile birleştirilmiş olması ve portal inflamasyon değerlendirmesinde inflamasyon yoğunluğunun izlenen portal alan sayısına oranlanarak verilmesi tartışma konusu olmuştur. Sistemin en çok tartışılan noktası ise fibrozis evre ve nekroinflamasyonu gösteren parametrelerin tek bir skor ile ifade edilmesi yani fibrozis evresinin ayrıca belirtilmemesidir. Dolayısıyla, fibrozisin toplam skor içindeki payı anlaşılammaktadır (31,56,58).

Daha sonraki yıllarda ileri sürülen Ishak sistemi olarak da bilinen modifiye histolojik aktivite indeksi (MHAİ) karşılaşılan eksiklikler dikkate alınarak geliştirilmiştir (12). Bu sistem, fibrozis evrenin ve nekroinflamasyonun göstergesi olan parametrelerin toplanması ile elde edilen histolojik skorun ayrı ayrı belirtildiği bir sistemdir. Fibrozis evre parametresine verilen değer, Knodell sisteminden farklı olarak diğer kategorilerde elde edilenler ile toplanmaz; fibrozis evresi olarak ayrıca belirtilir. Ayrıca Ishak sisteminde, Knodell sistemindekinden farklı olarak sayısal



değerler birbirini izler; arada kullanılmayan rakam yoktur. Ishak sisteminde, odaksal nekroz için değerlendirmeye esas alınacak odak sayısı, Knodell sistemindeki görece ifadelerin aksine kesin rakamlarla belirtilmiştir. Bununla birlikte, 'piecemeal' ve 'konfluent' nekroz değerlendirmesinde 'birkaç', 'bazı', 'en çok' gibi subjektif tanımlamaların kullanılması Ishak sisteminde tek gözlemci uyumu ve gözlemciler arası uyum çalışmalarında farkı yaratabilecek noktalar olarak görülmektedir (56).

Nekroinflamasyon düzeyini ve fibrozis evresini ayrı ayrı gösterebilecek daha basit bir sistem arayışı yıllar içinde devam etmiştir. Sonunda Knodell ve Ishak sisteminin uygulama zorlukları ve karmaşık olmaları da dikkate alınarak, Metavir çalışma grubu tarafından özellikle kronik C viral hepatit olguları için bir sistem geliştirilmiştir (13). Metavir sisteminde, temel olarak progresyonu belirlediği düşünülen 'piecemeal' aktivitenin histolojik aktivite indeksinin en belirleyici parametresi olduğu; 'piecemeal' aktivitesi olmadığında ise lobüler aktivite ile siroza giden kronik C viral hepatit olguları bulunduğu dikkate alınmıştır. Sonuç olarak, 'piecemeal' nekroz ve lobüler nekroz olmak üzere iki parametre histolojik aktivite skorunun temel belirleyicileri olarak kabul edilmiştir. 'Piecemeal' nekroz ve lobüler nekrozun belirgin korelasyon gösterdiği gözlemine dayanarak diğer iki sistemin ortak temel bir ögesi olan portal inflamasyon, Metavir sisteminde değerlendirmeye alınmamıştır (56).

Karaciğer biyopsilerini histopatolojik olarak belirli bir algoritma içinde skorlamaya çalışan bu sistemleri yeterlilik, tanı doğruluğu ve uyum açısından ayrı ayrı veya bir arada değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmıştır (59-63). Bugüne kadar yapılan tek ve çok gözlemci tekrarlanabilirlik veya uyum çalışmalarında Knodell, Scheuer, Ishak, Batts-Ludwig ve Metavir sistemleri en çok tercih edilen sistemler olmuştur. Ishak sistemi, Knodell sisteminin, Batts-Ludwig sistemi ise Scheuer sisteminin modifikasyonlarıdır. Batts-Ludwig sistemi diğerlerinden farklı olarak nekroinflamatuvar aktiviteyi şekillerle göstermektedir (9,10). Bu sistemler kullanılarak yapılan tek ve çok gözlemci uyum çalışmaları farklı sonuçlar verse de, genel olarak skoru oluşturan parametrelerin sayısı azaldıkça uyumun daha yüksek olacağına inanılır (8).

Çalışmamızda bu sistemlerden Knodell, Ishak ve Metavir sistemleri kullanılarak tek ve çok gözlemci uyumu araştırılmıştır. Karaciğer biyopsilerinde

nekroinflamasyonu ve fibrozisi değerlendiren geleneksel yöntemin yerine sistematik bir metodoloji ve terminoloji sağlayan ilk yarı sayısal sistem örneği olması nedeniyle Knodell sistemi, Knodell sisteminin zorluklarını aşmak üzere geliştirilen ve rutin tanısal patoloji uygulamalarında yaygın olarak kullanılan bir sistem olması nedeniyle Ishak sistemi ve basit bir sistemin karmaşık sistemlere üstünlüğünün sorgulanması amacıyla da Metavir sistemi seçilmiştir.

Çalışmamızda, Knodell sistemi ile yapılan değerlendirmede, her üç gözlemcinin her iki değerlendirmesinde de en sık verilen toplam skor, 22 üzerinden 14 olmuştur. Gözlemciler fibrozis evre değerlendirmesinde olguların çoğunda (% 65-80) köprüleşen fibrozis olduğu yönünde skor vermiştir. Gözlemcilerin verdiği skora göre 'piecemeal' ve köprüleşen nekrozun görece daha yüksek bir aralıkta yoğunlaştığı (5-10 puan aralığında), orta derecede intralobüler dejenerasyon ve fokal nekrozun (3 puan) daha sık görüldüğü söylenebilir. Dikkat çekici olarak portal inflamasyon için ikinci gözlemci olguların yaklaşık %7.5'inde inflamasyonun olmadığı veya çok az olduğu 0-1 aralığında puan verirken bu oran 1. gözlemcide bunun iki katına (%15), 3. gözlemcide ise dört katına (%30) ulaşmaktadır. Ancak, tek ve çok gözlemci tekrarlanabilirlik/uyum oranları açısından hiçbir parametre için istatistiksel yönden anlamlı fark bulunmamıştır. Ishak sistemi ile yapılan değerlendirmede gözlemcilerin her iki gözlemi de dikkate alındığında orta veya ağır derecede interfaz hepatitinin ('piecemeal' nekroz) görece daha fazla olduğu; orta derecede fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon ile portal inflamasyon görüldüğü söylenebilir. 'Konfluent' nekroz değerlendirmesinde birinci gözlemci en düşük skoru (fokal) olguların yaklaşık %10'unda verirken, bu oranın ikinci gözlemcide iki katına (%20), 3. gözlemcide ise üç katına (%30) ulaşması dikkat çekicidir. Aynı parametre için en yüksek skoru üçüncü gözlemci olguların %3'üne verirken, bu oran ikinci gözlemcide bunun iki katına (%6), birinci gözlemcide ise altı katına (%18) ulaşmaktadır. Histolojik aktivite skorları değerlendirildiğinde en sık verilen skor 10 (yaklaşık %10-13 olgu) olmuştur. Olguların çoğu (yaklaşık %30-43 olgu) fibrozis evre 3 olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel değerlendirmede ise gözlemciler arasındaki bu farkların anlamlı olmadığı, tek gözlemci uyumunun bütün parametreler için iyi veya çok iyi düzeyde olduğu ve tüm parametreler için gözlemciler arasında uyum bulunduğu belirlenmiştir. Metavir sistemi ile yapılan

değerlendirmede gözlemcilerin her iki gözlemi de dikkate alındığında orta veya ağır derecede ‘piecemeal’ nekrozun görece daha fazla görüldüğü; lobüler nekrozun ise orta derecede yoğunlaştığı söylenebilir. Histolojik aktivite skorları açısından hem birinci hem de ikinci gözlemcide en çok verilen skorun 3 (ağır); üçüncü gözlemcide ise 2 (orta) olduğu dikkati çekmektedir. Fibrozis evresi yönünden, her üç gözlemcide de olguların yaklaşık yarısında nadir septa formasyonu ile birlikte portal genişleme (evre 2) görülmüştür. Gözlemciler arasındaki bu farkların istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı, bütün parametreler için tek gözlemci uyumunun iyi/çok iyi derecede olduğu ve benzer olarak gözlemciler arasında uyum bulunduğu belirlenmiştir.

55 kronik viral hepatit olgusunu değerlendiren Ishak sistemi ile yapılan bir uyum çalışmasında nekroinflamasyon ile ilişkili tüm parametreler için tek gözlemci uyumu çalışmamıza benzer şekilde iyi ve çok iyi derecede bulunmuştur. Gözlemciler arasındaki uyumun ise ‘konfluent’ nekroz ve portal inflamasyon parametreleri için iyi derecede, buna karşın çalışmamızdan farklı olarak interfaz hepatit (‘piecemeal’ nekroz) parametresi ile fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon parametresi için zayıf veya orta derecede olduğu saptanmış; fibrozis değerlendirmesinde hem tek hem de çok gözlemci arası uyumun iyi derecede olduğu bulunmuştur (59). Bazı çalışmalarda Knodell sisteminde yer alan intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz parametresinin düşük tekrarlanabilirlik düzeyine sahip oluşu, bu parametrenin yaygınlık ve şiddet açısından yeterince tanımlanmamış olmasına bağlanmıştır (65). Bu parametre Ishak sisteminde fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon başlığı altında daha tanımlayıcı hale getirilmiştir. Ancak Ishak sistemini değerlendiren bazı çalışmalarda, bu parametrede düşük tekrarlanabilirlik sonuçları ortaya çıkmıştır (60). Söz konusu parametrenin hala daha yeterince açık olmadığı düşünülebilir. Her ne kadar çalışmamızda gerek Knodell, gerekse Ishak sisteminde söz konusu bu parametreler açısından tek ve çok gözlemci uyumu bulunsa da, skorlama sistemlerinde gözlemcilerin parametrelerin uygulanışı konusunda ortak yaklaşım oluşturmaları gerektiği açıktır (59).

Karaciğer iğne biyopsilerini değerlendiren 79 olguluk diğer bir çalışmada Güllüoğlu ve ark., Batts-Ludwig, Metavir, Bianchi’nin modifiye Knodell sistemi ve kendi geliştirdikleri sistem ile gözlemciler arası uyumu araştırmışlardır. Bu çalışmada, nekroinflamasyon değerlendirmesinde en yüksek uyum Batts-Ludwig

sistemi ile elde edilirken, Metavir sistemi ile zayıf, Bianchi'nin modifiye Knodell sistemi ile orta derecede uyum gözlenmiştir. Fibrozis değerlendirmesinde ise Batts-Ludwig ve Metavir sistemi ile iyi derecede uyum elde edilirken, modifiye Knodell ve kendi geliştirdikleri sistemde orta derecede uyum gözlenmiştir (61). Batts-Ludwig sisteminde elde edilen yüksek derecedeki bu uyum, gözlem sisteminin basit olmasına ve görsel bir rehberle sahip olmasına bağlanabilir. Benzer olarak, Scheuer ve Knodell sistemleri ile yapılan diğer bir çalışmada daha basit olan Scheuer sisteminde uyumun Knodell sistemine kıyasla daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (62). İlginç olarak bu çalışmada fibrozis evresinde tek gözlemci uyumu ve gözlemciler arası uyumun nekroinflamasyon parametrelerinde saptanan uyuma kıyasla daha yüksek düzeyde olduğu bulunmuştur. Bu durum fibrozis ile ilişkili tanımların nekroinflamasyon ile ilişkili tanımlardan daha iyi açıklanmış olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Bunun tersine, Ishak sistemi ile yapılan bazı çalışmalarda nekroinflamasyon düzeyini gösteren parametrelerde, fibrozis evresine göre uyum düzeylerinin daha yüksek bulunduğu, fibrozis evre için Ishak sisteminin güvenilirliğinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (60). Aslında, kullanılan sistem ne olursa olsun değerlendirmeyi yapan kişilerin deneyimleri de sistemin tekrarlanabilirliği açısından önemlidir. Buna karşın, çalışmamızda görev alan gözlemcilerin rutin pratiklerinde kullanmaları nedeniyle Ishak sisteminde daha deneyimli olmaları gerek tek gözlemci uyumu, gerekse gözlemciler arası uyum açısından diğer sistemlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır.

Kronik viral hepatit olgularında karaciğer iğne biyopsilerinin skorlaması yarı sayısal bir işlemdir. Lezyonlara verilen skorlar, her ne kadar sayılar ile ifade edilseler de, aslında objektif ölçümlere değil, histopatolojik özelliklerin subjektif değerlendirmesine dayanır. Bunun doğal bir sonucu olarak verilen skorlar, değerlendiren kişinin deneyim ve yorumuna göre farklılıklar gösterebilir. İzlenen lezyonlar aynı olsa da, subjektif değerlendirmeler sayısal olarak ifade edildiğinde gözlemciler arasında ve aynı gözlemcinin değişik zamanlardaki değerlendirmesinde fark gözlenmesi olasıdır (61). Bu nedenle, konvansiyonel terminolojinin yerini yarı sayısal sistemlerin almasından itibaren hangi sistemin tercih edilmesi gerektiği yıllardır sorgulanmış, tek ve çok gözlemci uyum çalışmaları ile sistemlerin birbirlerine üstünlükleri sınanmıştır (59-64). Aslında, geliştirilen tüm skorlama

sistemleri Knodell ve ark.'nın önerdiği skorlama sisteminin modifikasyonlarıdır. Kullanılan parametreler arttıkça nekroinflamasyon ve fibrozis düzeyi hakkında daha ayrıntılı bilgi sağlanırken, tek ve çok gözlemci uyum düzeyinin azalması söz konusu olabilmektedir. Tersine, parametrelerin sayısı azaldıkça uyumun daha yüksek olması beklenir (6,8). Bu nedenle, rutin tanı ve hasta tedavisi amacı ile Scheuer, Batts-Ludwig ve Metavir gibi basit derecelendirme ve evrelendirme sistemleri daha çok tercih edilirken, daha geniş hasta serilerinin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için daha uygun olduğu düşünülen Knodell sistemi ve Ishak sistemi gibi daha kompleks sistemler kullanılmaktadır (8). Rutinde kullanılacak olan sistemin seçiminde klinisyen ve patoloğun birlikte benimsediği bir sistemin seçilmesi doğru bir tercih olabilir. Ayrıca, ilgili klinisyenin kullanılan sistemdeki sayı ve terimlerin anlamını bilmesi ve doğru yorumlaması da önem taşır. Bu nedenle, hangi sistemin seçileceğine karar verirken, patoloji raporunu değerlendirecek olan klinisyen ile iletişim içinde olmak, klinisyenin yorumlamaya alışkın olduğu, tedavi planlama ve takibinde tercih ettiği sistemi de göz önünde bulundurmak yararlı olabilir (63). Hangi sistem kullanılırsa kullanılsın, patoloji raporunda kullanılan sistem mutlaka belirtilmelidir (56). Sistemler farklı olsa da kullanılan parametreler benzerlik gösterir ve elde edilen skorlar bu parametrelerin yorumlanmasına dayanır. Bu nedenle, değerlendirmede saptanan histopatolojik bulguların mikroskopik açıklama ile raporda belirtilmesi, toplam skor yanında parametrelere verilen skorların açıklımının da yer alması karşılıklı doğru iletişimin sağlanması açısından yararlı olacaktır (25,31,58).

Tek ve çok gözlemci uyum çalışmalarında, çalışmada görev alacak gözlemcilerin kullanacakları sistem ve sistemi oluşturan parametreler üzerinde gözlem öncesi skorlama standartlarını gözden geçirmiş, kriterlerin tanımlanmasında fikir birliğine varmış olmaları gereklidir. Ayrıca, mümkün olan en kısa sürede değerlendirmenin tamamlanması özellikle tek gözlemci uyum farklılıklarını ortadan kaldırır (25,58). Çalışmamızda her iki gözlem turunda gerek tek gözlemci uyum düzeyinin yüksek olmasının, gerekse gözlemciler arası uyum bulunmasının, aynı klinikte eğitim almış gözlemcilerin gözlem öncesi yapmış oldukları çalışmada kullanılacak sistemleri ve sistemleri oluşturan parametreleri birlikte tartışmış ve

skorlama kriterlerinde fikir birliğine varmış olmalarından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Sonuç olarak, nekroinflamasyon derecesini ve fibrozis evresini ölçmek için kullanılan sistemlerden hangisinin daha iyi olduğunun sorgulanması, ilk örnek olan Knodell sisteminin önerilmesinden beri sürüp gitmektedir. Yapılan çalışmalar sistemlerin her birinin güçlü ve zayıf yönleri olduğunu göstermektedir (6,8,25). Fibrozis gelişimini ölçmekte sadece yarı sayısal skorlama sistemleri kullanılmaz. Morfometri ve görüntü analiz ölçümü gibi yöntemler yeni ve fibrozis miktarındaki küçük değişiklikleri bile ölçebilen duyarlılığı yarı sayısal skorlama sistemlerinden daha yüksek olan yöntemlerdir (25,66-68). Ancak, günümüzde kullanımları bazı özelleşmiş merkezlerle sınırlıdır. Ayrıca, bu yöntemlerin yarı sayısal histolojik sistemlerle birlikte kullanılmaları daha iyi sonuç verebilir (25,58). Görülen odur ki, karaciğer iğne biyopsilerinin histopatolojik değerlendirmesinde hangi sistemin daha iyi olduğunun sorgulaması sürüp gidecek, yeni yöntemlerin bulunması ve kullanımlarının yaygınlaşmasına kadar karaciğer biyopsisi ve yarı sayısal sistemlerin kullanımını önemini koruyacaktır.

## 6. SONUÇLAR

1. Toplam 408 olguya ait biyopsi materyalinin yer aldığı çalışmada 273 kronik B viral hepatit, 132 C viral hepatit ve 3 B+C viral hepatit olgusu yer almıştır.
2. Olguların 237'si (%58,1) erkek, 171'i (%41,9) kadın hastalardan oluşmaktadır.
3. Yaşları 12 ile 87 arasında değişen olguların yaş ortalaması 46.54 (SD±14,47) olarak saptanmıştır.
4. Çalışma kapsamında incelenen en küçük iğne biyopsi uzunluğu 15 mm, en büyük biyopsi uzunluğu ise 45 mm olup, ortalama biyopsi uzunluğu 19,46 (SD±5,31) mm olarak saptanmıştır.
5. Portal alan sayısı en az 4, en fazla 36 olup, ortalama portal alan sayısı 10,54 (SD±4,42) olarak bulunmuştur.
6. Knodell histolojik aktivite skorunu oluşturan parametrelerin tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum birinci gözlemcide periportal ve/veya köprüleşen nekroz ('piecemeal' nekroz) için iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.760$ ), intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.815$ ), portal inflamasyon için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.835$ ), histolojik aktivite skorununun bir parametresi olarak değerlendirilen fibrozis evresi için iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.807$ ) düzeyde bulunmuştur.
7. Knodell histolojik aktivite skorunu oluşturan parametrelerin tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum ikinci gözlemcide periportal ve/veya köprüleşen nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.806$ ), intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.863$ ), portal inflamasyon için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.896$ ) ve fibrozis evresi için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.813$ ) düzeyde bulunmuştur.
8. Knodell histolojik aktivite skorunu oluşturan parametrelerin tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum üçüncü gözlemcide periportal ve/veya köprüleşen nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.877$ ), intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.912$ ), portal inflamasyon için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.918$ ) ve fibrozis evresi için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.963$ ) düzeyde bulunmuştur.

9. Knodell histolojik aktivite skorunun tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum birinci gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.942$ ); ikinci gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.925$ ) ve üçüncü gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.975$ ) düzeyde bulunmuştur.
10. Knodell histolojik aktivite skorunu oluşturan parametrelerin gözlemciler arası uyumu; birinci gözlem sonrasında periportal ve/veya köprüleşen nekroz ('piecemeal' nekroz), intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz, portal inflamasyon ve histolojik aktivite skorununun bir parametresi olarak değerlendirilen fibrozis evresi için ( $p<0.001$ ) anlamlı bulunmuştur. Aynı parametrelerin ikinci gözlem sonrasındaki gözlemciler arası uyumu da benzer olarak periportal ve/veya köprüleşen nekroz ('piecemeal' nekroz), intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz, portal inflamasyon ve fibrozis evresi için ( $p<0.001$ ) anlamlıdır.
11. Knodell histolojik aktivite skorunun gözlemciler arası uyumu, hem birinci ( $p<0.001$ ), hem de ikinci ( $p<0.001$ ) gözlem sonrasında anlamlı bulunmuştur.
12. Ishak modifiye histolojik aktivite skorunu oluşturan parametrelerin tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum birinci gözlemcide periportal ve/veya periseptal interfaz hepatit için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.807$ ), 'konfluent' nekroz için iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.611$ ), fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.870$ ) ve portal inflamasyon için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.885$ ) düzeyde bulunmuştur.
13. Ishak modifiye histolojik aktivite skorunu oluşturan parametrelerin tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum ikinci gözlemcide periportal ve/veya periseptal interfaz hepatit için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.883$ ), 'konfluent' nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.802$ ), fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.917$ ) ve portal inflamasyon için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.860$ ) düzeyde bulunmuştur.



14. Ishak modifiye histolojik aktivite skorunu oluşturan parametrelerin tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum üçüncü gözlemcide periportal ve/veya periseptal interfaz hepatit için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.890$ ), ‘konfluent’ nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.913$ ), fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.900$ ) ve portal inflamasyon için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.884$ ) düzeyde bulunmuştur.
15. Ishak modifiye histolojik aktivite skorunun tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum birinci gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.942$ ), ikinci gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.925$ ), üçüncü gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.975$ ) düzeyde bulunmuştur.
16. Ishak modifiye histolojik aktivite indeksine göre fibrozis evresi tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum birinci gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.834$ ), ikinci gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.882$ ), üçüncü gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.957$ ) düzeyde bulunmuştur.
17. Ishak modifiye histolojik aktivite skorunu oluşturan parametrelerin gözlemciler arası uyumu; birinci gözlem sonrasında periportal ve/veya periseptal interfaz hepatit ( $p<0.001$ ), ‘konfluent’ nekroz ( $p<0.001$ ), fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon ( $p<0.001$ ) ve portal inflamasyon ( $p=0.001$ ) için anlamlı bulunmuştur. Aynı parametrelerin ikinci gözlem sonrasındaki gözlemciler arası uyumu da benzer olarak periportal ve/veya periseptal interfaz hepatit, ‘konfluent’ nekroz, fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal inflamasyon ve portal inflamasyon için ( $p<0.001$ ) anlamlıdır.
18. Ishak modifiye histolojik aktivite skorunun gözlemciler arası uyumu, hem birinci ( $p<0.001$ ) hem de ikinci ( $p<0.001$ ) gözlem sonrasında anlamlı bulunmuştur.
19. Ishak modifiye histolojik aktivite indeksine göre fibrozis evresi için gözlemciler arası uyum hem birinci ( $p<0.001$ ) hem de ikinci ( $p<0.001$ ) gözlem sonrasında anlamlı bulunmuştur.
20. Metavir histolojik aktivite skorunu oluşturan parametrelerin tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum birinci gözlemcide ‘piecemeal’ nekroz için iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.789$ ), lobüler nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.808$ ) düzeyde bulunmuştur.

21. Metavir histolojik aktivite skorunu oluşturan parametrelerin tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum ikinci gözlemcide ‘piecemeal’ nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.869$ ) ve lobüler nekroz için de çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.880$ ) düzeyde bulunmuştur.
22. Metavir histolojik aktivite skorunu oluşturan parametrelerin tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum üçüncü gözlemcide ‘piecemeal’ nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.876$ ) ve lobüler nekroz için çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.904$ ) düzeyde bulunmuştur.
23. Metavir histolojik aktivite skorunun tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum birinci gözlemcide iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.781$ ); ikinci gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.866$ ) ve üçüncü gözlemcide de çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.902$ ) düzeyde bulunmuştur.
24. Metavir sisteminde fibrozis evresi tek gözlemci uyumu değerlendirildiğinde; iki gözlem arasındaki uyum birinci gözlemcide iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.773$ ), ikinci gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.863$ ) ve üçüncü gözlemcide çok iyi (ağırlıklı  $\kappa=0.965$ ) düzeyde bulunmuştur.
25. Metavir histolojik aktivite skorunu oluşturan parametrelerin gözlemciler arası uyumu; birinci gözlem sonrasında ‘piecemeal’ nekroz ve lobüler nekroz için anlamlı ( $p<0.001$ ) bulunmuştur. Aynı parametrelerin ikinci gözlem sonrasındaki gözlemciler arası uyumu da benzer olarak ‘piecemeal’ nekroz ve lobüler nekroz için ( $p<0.001$ ) anlamlıdır.
26. Metavir histolojik aktivite skorunun gözlemciler arası uyumu, hem birinci ( $p<0.001$ ) hem de ikinci ( $p=0.005$ ) gözlem sonrasında anlamlı bulunmuştur.
27. Metavir sistemine göre fibrozis evresi için gözlemciler arası uyum, hem birinci ( $p<0.001$ ) hem de ikinci ( $p<0.001$ ) gözlem sonrasında anlamlı bulunmuştur.

## 7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Hepatitis B. World Health Organization Fact Sheet 204 (Revised July 2012). Erişim: Temmuz 2012, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
2. World Health Organization. Hepatitis C. World Health Organization Fact Sheet 164 (Revised July 2012). Erişim: Temmuz 2012, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Technical Report, September 2010. Erişim: Temmuz 2012, [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER\\_100914\\_Hep\\_B\\_C%20\\_EU\\_neighbourhood.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER_100914_Hep_B_C%20_EU_neighbourhood.pdf)
4. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6: 1315-1341, 2008.
5. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *British Society of Gastroenterology Gut* 45: IV1-IV11, 1999.
6. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and Beyond. *Hepatology* 31: 241-246, 2000.
7. De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, Korb G, Popper H, Poulsen H, Scheuer PJ. A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 2: 626-628, 1968.
8. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol* 47: 598-607, 2007.
9. Lefkowitz JH. Liver biopsy assessment in chronic hepatitis. *Archives of Medical Research* 38: 634-643, 2007.
10. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Modern Pathology* 20: S3-S14, 2007.

11. 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* 1: 431-435, 1981.
12. Ishak K, Baprista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN, Phillips MJ, Portmann BG, Poulsen H, Scheuer PJ, Schmid M, Thaler H. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 22: 696-699, 1995.
13. Bedossa P, Poynard T and the French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 24: 289-293, 1996.
14. Şeftalioğlu A. Genel İnsan Embriyolojisi. s. 5-136, Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara, 1996.
15. Sadler T.W. Langman's Medikal Embriyoloji. 9. Basım (Çev. Ed: Başaklar AC) s. 102-295, Palme Yayıncılık, Ankara, 2005.
16. MacSween RNM, Desmet VJ, Roskams T, Scothorne RJ. Developmental anatomy and normal structure. Ed: MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD, *Pathology of the Liver*. 6th Edition, pp. 1-66, Churchill Livingstone, London, UK, 2012.
17. Moore KL, Persaud TVN. Sindirim Sistemi. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. 8. Basım. (Çev. Ed: Dalçık H, Yıldırım M.) s. 218-241, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2009.
18. Petorak İ. Medikal Embriyoloji. 2. Basım, s. 200-202, Beta Basım Yayım Dağıtım AŞ, İstanbul, 1986.
19. Mills SE. Alimentary Tract, Liver. *Histology for pathologists* 3rd Edition, pp. 685-703, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 2007.
20. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji Text & Atlas (Çev. Ed: Solakoğlu S, Aytekin Y) s. 323-335, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2009.
21. Netter FH, Ovalle WK, Nahirney PC. Netter's Essential Histology (Çev. Ed: Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P) s. 313-327, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2009.

22. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins ve Cotran Hastalığın Patolojik Temelleri (Çev. Ed: Özdamar ŞO, Sav A) 7. Basım, s. 877-937, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2009.
23. Frachon S, Gouysse G, Dumortier J, Couvelard A, Nejjari M, Mion F, Berger F, Paliard P, Boillout O, Scoazec J-Y. Endothelial cell marker expression in dysplastic lesions of the liver: an immunohistochemical study. *J Hepatol* 34: 850-857, 2001.
24. Liver scheme. Erişim: Eylül 2012, [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Liver\\_scheme1.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Liver_scheme1.jpg)
25. Desmet VJ, Rosai J. Liver. Ed: Rosai J, Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th Edition, vol 1, pp. 917-991, Mosby-Elsevier Inc, Philadelphia, USA, 2004.
26. Guido M, Mangia A, Faa G. Chronic viral hepatitis: The histology report. *Digestive and Liver Disease* 43: 331-343, 2011.
27. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology* 49:13-21, 2009.
28. Saadeh S, Cammell G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D, Easley K. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 33: 196-200, 2001.
29. Verslype C, Nevens F, Depla E, Maertens G, Fevery J, Roskams T. Validation of immunohistochemical staining with the monoclonal antibody 17H10 in liver biopsies for the diagnosis of chronic hepatitis C. *Hepatology* 32: 113, 2000.
30. Powell LW. The nature of cell death in piecemeal necrosis: is order emerging from chaos? *Hepatology* 7: 794-796, 1987.
31. Hübscher SG. Histological grading and staging in chronic hepatitis: clinical applications and problems. *J Hepatol* 29: 1015-1022, 1998.
32. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, de Torres BE, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 48: 169-176, 2008.
33. Snover DC. Nonneoplastic Liver Disease. Ed: Mills SE, Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 5th Edition, vol II, pp. 1492-1534, Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2010.

34. Wyatt J, Baker H, Prasad P, Gong YY, Millson C. Steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Pathol* 57: 402-405, 2004.
35. Ishak KG. Pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. *Am J Clin Pathol* 113: 40-55, 2000.
36. Cassiman D, Libbrecht L, Desmet V, Denef C, Roskams T. Hepatic stellate cell/myofibroblast subpopulations in fibrotic human and rat livers. *J Hepatol* 36: 200-209, 2002.
37. Goodman ZG, Ishak KG. Medical diseases of the liver. Ed: Silverberg SG, Delellis RA, Frable WJ, LiVolsi VA, Wick MR, Silverberg's Principles and practice of Surgical Pathology and Cytopathology. 4th Edition, pp. 1467-1526, Churchill Livingstone Elsevier, Edinburgh, UK, 2006.
38. Cholongitas E, Quaglia A, Samonakis D, Senzolo M, Triantos C, Patch D, Leandro G, Dhillon AP, Burroughs AK. Transjugular liver biopsy: how good is it for accurate histological interpretation? *Gut* 55: 1789-1794, 2006.
39. Vijayaraghavan GR, David S, Bermudes-Allende M, Sarwat H. Imaging-guided parenchymal liver biopsy: How we do it. *J Clin Imaging Sci* 1: 30, 2011.
40. Soyer P, Fargeaudou Y, Boudiaf M, Rymer R. Transjugular liver biopsy using ultrasonographic guidance for jugular vein puncture and an automated device for hepatic tissue sampling: a retrospective analysis of 200 consecutive cases. *Abdom Imaging* 33: 627-632, 2008.
41. Miraglia R, Maruzzelli L, Minervini MI, Volpes R, Vizzini G, Gruttadauria S, Caruso s, Luca A, Gridelli B. Transjugular liver biopsy in liver transplant patients using an 18-gauge automated core biopsy needle. *European journal of radiology* 80: 269-272, 2011.
42. Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, Marelli L, Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Burroughs AK. Transjugular liver biopsy-indications, adequacy, quality of specimens, and complications-asystematic review. *J Hepatol* 47: 284-294, 2007.
43. Thampanitchawong P, Piratvisuth T. Liver biopsy: complications and risk factors. *World J Gastroenterol* 5: 301-304, 1999.

44. Maciel AC, Marchiori E, de Barros SG, Cerski CT, Tarasconi DP, Ilha Dde O. Transjugular liver biopsy: histological diagnosis success comparing the trucut to the modified aspiration Ross needle. *Arq Gastroenterol* 40: 80-84, 2003.
45. Hamazaki K, Matsubara N, Mori M, Gochi A, Mimura H, Orita K, Lygidakis NJ. Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma after ultrasonically guided needle liver biopsy: a case report. *Hepatogastroenterology* 42: 601-606, 1995.
46. Alexander JA, Smith BJ. Midazolam sedation for percutaneous liver biopsy. *Dig Dis Sci.* 38: 2209-2211, 1993.
47. Gazzard BG, Henderson JM, Williams R. The use of fresh frozen plasma or a concentrate of factor IX as replacement therapy before liver biopsy. *Gut* 16: 621-625, 1975.
48. MacSween RNM, Theise ND, Bodenheimer HC, Ferrell LD. Acute and chronic viral hepatitis. Ed: MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD, *Pathology of the Liver*. 6th Edition, pp. 361-401, Churchill Livingstone, London, UK, 2012.
49. Guido M, Rugge M. Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis. *Sem Liver Dis* 24: 89-97, 2004.
50. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 344:495-500, 2001.
51. Skripnova S, Trainer TD, Krawitt EL, Blaszyk H. Variability of grade and stage in simultaneous paired liver biopsies in patients with hepatitis C. *J Clin Pathol* 60: 321-324, 2007.
52. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZC, Nelson RC, Smith AD. Liver Biopsy. *Hepatology* 49: 1017-1044, 2009.
53. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: The smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 39: 239-244, 2003.
54. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 38: 1449-1457, 2003.
55. Popper H, Schaffner F. The vocabulary of chronic hepatitis. *N Engl J Med* 284: 1154-1156, 1971.

56. Guido M. Chronic Hepatitis: Grading and Staging. Ed: Saxena R, Practical Hepatic Pathology A diagnostic Approach. 1st Edition, pp. 201-233, Elsevier Inc, Philadelphia, USA, 2011.
57. Akarsu US. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish association for the study of liver. Turk J Gastroenterol 19: 207-230, 2008.
58. Desmet VJ. Milestones in liver disease. Scoring chronic hepatitis. J Hepatol 38: 382-386, 2003.
59. Aydın O, Yıldız L, Kefeli M, Barış S, Kandemir B. Kronik viral hepatitlerde Ishak modifiye histolojik aktivite indeksinin tek gözlemci ve gözlemciler arası tekrarlanabilirliği. Türk Patoloji Dergisi 21: 58-61, 2005.
60. Westin J, Lagging LM, Wejstal R, Norkrans G, Dhillon AP. Interobserver study of liver histopathology using the Ishak score in patients with chronic hepatitis C virus infection. Liver 19: 183-187, 1999.
61. Güllüoğlu MG, Özlük Y, Öztürk AS, Demir D, Çevikbaş U. Viral hepatitlerin histolojik skorlamasında gözlemciler arası uyum. Türk Patoloji Dergisi 21: 3-7, 2005.
62. Goldin RD, Goldin JG, Burt AD, Dhillon PA, Hubscher S, Wyatt J, Patel N. Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis. J Hepatol 25: 649-654, 1996.
63. Rozario R, Ramakrishna B. Histopathological study of chronic hepatitis B and C: a comparison of two scoring systems. J Hepatol 38: 223-229, 2003.
64. Özdamar ŞO, Yıldız L, Boran Ç, Bakırtaş M, Kandemir B. Kronik viral hepatitlerde Knodell histolojik aktivite indeksi ve proliferating cell nuclear antigen. Ankara Patoloji Bülteni 13: 52-54, 1996.
65. Barış YS, Akpolat İ, Yıldız L, Karagöz F, Kandemir B. Kronik hepatit C değerlendirmesinde Knodell histolojik aktivite indeksinin tekrarlanabilirliği. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi 14: 253-256, 1997.



66. Caballero T, Pérez-Milena A, Masseroli M, O'Valle F, Salmerón FJ, Del Moral RM, Sánchez-Salgado G. Liver fibrosis assessment with semiquantitative indexes and image analysis quantification in sustained-responder and non-responder interferon-treated patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 34: 740-747, 2001.
67. Masseroli M, Caballero T, O'Valle F, Del Moral RM, Pérez-Milena A, Del Moral RG. Automatic quantification of liver fibrosis: design and validation of a new image analysis method: comparison with semi-quantitative indexes of fibrosis. *J Hepatol* 32: 453-464, 2000.
68. Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Chappard D, Oberti F, Rifflet H, Maïga MY, Gallois Y, Calès P. Histopathological evaluation of liver fibrosis: quantitative image analysis vs semi-quantitative scores. Comparison with serum markers. *J Hepatol* 28: 439-46, 1998.

## 8. EKLER

### Ek 1. Çalışmaya Alınan Olguların Listesi

NO	BİYOPSİ NO	TANI	NO	BİYOPSİ NO	TANI
1	91/2007	Kr. C viral hepatit	52	1895/08	Kr. B viral hepatit
2	526/2007	Kr. B viral hepatit	53	1932/2008	Kr. B viral hepatit
3	1058/2007	Kr. B viral hepatit	54	2053/2008	Kr. C viral hepatit
4	1059/2007	Kr. B viral hepatit	55	2116/2008	Kr. B viral hepatit
5	1251/2007	Kr. B viral hepatit	56	2201/2008	Kr. B viral hepatit
6	1253/2007	Kr. C viral hepatit	57	2398/2008	Kr. C viral hepatit
7	1271/2007	Kr. B viral hepatit	58	2514/2008	Kr. B viral hepatit
8	1320/2007	Kr. B viral hepatit	59	2955/2008	Kr. C viral hepatit
9	1490/2007	Kr. B viral hepatit	60	3101/2008	Kr. B viral hepatit
10	1598/2007	Kr. C viral hepatit	61	3464/2008	Kr. B viral hepatit
11	1626/2007	Kr. B viral hepatit	62	3480/2008	Kr. B viral hepatit
12	1666/2007	Kr. C viral hepatit	63	3485/2008	Kr. B viral hepatit
13	1849/2007	Kr. C viral hepatit	64	3776/2008	Kr. B viral hepatit
14	1875/2007	Kr. C viral hepatit	65	3813/2008	Kr. B viral hepatit
15	2087/2007	Kr. C viral hepatit	66	3974/2008	Kr. B viral hepatit
16	2171/2007	Kr. C viral hepatit	67	3978/2008	Kr. B viral hepatit
17	2202/2007	Kr. C viral hepatit	68	4095/2008	Kr. C viral hepatit
18	2381/2007	Kr. B viral hepatit	69	4186/2008	Kr. C viral hepatit
19	2483/2007	Kr. C viral hepatit	70	4380/2008	Kr. B viral hepatit
20	2486/2007	Kr. C viral hepatit	71	4463/2008	Kr. C viral hepatit
21	2533/2007	Kr. B viral hepatit	72	4804/2008	Kr. C viral hepatit
22	2563/2007	Kr. B viral hepatit	73	5171/2008	Kr. B viral hepatit
23	2567/2007	Kr. C viral hepatit	74	5337/2008	Kr. B viral hepatit
24	3444/2007	Kr. B viral hepatit	75	5445/2008	Kr. B viral hepatit
25	3450/2007	Kr. C viral hepatit	76	5690/2008	Kr. B viral hepatit
26	3486/2007	Kr. C viral hepatit	77	5771/2008	Kr. B viral hepatit
27	3822/2007	Kr. B viral hepatit	78	5919/2008	Kr. C viral hepatit
28	3843/2007	Kr. B viral hepatit	79	5945/2008	Kr. C viral hepatit
29	4315/2007	Kr. B viral hepatit	80	6173/2008	Kr. B viral hepatit
30	4371/2007	Kr. C viral hepatit	81	6273/2008	Kr. B viral hepatit
31	4464/2007	Kr. B viral hepatit	82	6297/2008	Kr. B viral hepatit
32	4479/2007	Kr. C viral hepatit	83	6307/2008	Kr. C viral hepatit
33	4564/2007	Kr. B viral hepatit	84	6314/2008	Kr. B viral hepatit
34	4612/2007	Kr. C viral hepatit	85	6469/2008	Kr. C viral hepatit
35	4630/2007	Kr. C viral hepatit	86	6496/2008	Kr. B viral hepatit
36	5011/2007	Kr. C viral hepatit	87	6558/2008	Kr. B viral hepatit
37	5313/2007	Kr. B viral hepatit	88	121/2009	Kr. C viral hepatit
38	5469/2007	Kr. C viral hepatit	89	146/2009	Kr. C viral hepatit
39	5652/2007	Kr. B viral hepatit	90	152/2009	Kr. B viral hepatit
40	5685/2007	Kr. C viral hepatit	91	177/2009	Kr. C viral hepatit
41	5707/2007	Kr. B viral hepatit	92	210/2009	Kr. B viral hepatit
42	278/2008	Kr. B viral hepatit	93	260/2009	Kr. C viral hepatit
43	326/2008	Kr. B viral hepatit	94	371/2009	Kr. B viral hepatit
44	627/2008	Kr. B viral hepatit	95	521/2009	Kr. C viral hepatit
45	828/2008	Kr. B viral hepatit	96	532/2009	Kr. B viral hepatit
46	1051/2008	Kr. C viral hepatit	97	649/2009	Kr. C viral hepatit
47	1079/2008	Kr. C viral hepatit	98	883/2009	Kr. B viral hepatit
48	1245/2008	Kr. B viral hepatit	99	943/2009	Kr. C viral hepatit
49	1540/2008	Kr. B viral hepatit	100	948/2009	Kr. B viral hepatit
50	1568/2008	Kr. B viral hepatit	101	1074/2009	Kr. C viral hepatit
51	1785/2008	Kr. C viral hepatit	102	1107/2009	Kr. B viral hepatit

103	1239/2009	Kr. B viral hepatit	154	4524/2009	Kr. C viral hepatit
104	1240/2009	Kr. C viral hepatit	155	4619/2009	Kr. C viral hepatit
105	1253/2009	Kr. B viral hepatit	156	4678/2009	Kr. B viral hepatit
106	1288/2009	Kr. B viral hepatit	157	4776/2009	Kr. C viral hepatit
107	1335/2009	Kr. B viral hepatit	158	4945/2009	Kr. B viral hepatit
108	1339/2009	Kr. B viral hepatit	159	4998/2009	Kr. C viral hepatit
109	1341/2009	Kr. B viral hepatit	160	5036/2009	Kr. B viral hepatit
110	1349/2009	Kr. C viral hepatit	161	5149/2009	Kr. B viral hepatit
111	1459/2009	Kr. B viral hepatit	162	5150/2009	Kr. B viral hepatit
112	1529/2009	Kr. B viral hepatit	163	5214/2009	Kr. B viral hepatit
113	1531/2009	Kr. B viral hepatit	164	5369/2009	Kr. B viral hepatit
114	1774/2009	Kr. B viral hepatit	165	5405/2009	Kr. C viral hepatit
115	1806/2009	Kr. C viral hepatit	166	5474/2009	Kr. B viral hepatit
116	1902/2009	Kr. C viral hepatit	167	5497/2009	Kr. C viral hepatit
117	1993/2009	Kr. B+C viral hepatit	168	5567/2009	Kr. B viral hepatit
118	2013/2009	Kr. B viral hepatit	169	5959/2009	Kr. B viral hepatit
119	2042/2009	Kr. C viral hepatit	170	5968/2009	Kr. B viral hepatit
120	2047/2009	Kr. C viral hepatit	171	5982/2009	Kr. B viral hepatit
121	2067/2009	Kr. C viral hepatit	172	6107/2009	Kr. B viral hepatit
122	2367/2009	Kr. B viral hepatit	173	6109/2009	Kr. B viral hepatit
123	2429/2009	Kr. B viral hepatit	174	6132/2009	Kr. C viral hepatit
124	2487/2009	Kr. B viral hepatit	175	6386/2009	Kr. B viral hepatit
125	2508/2009	Kr. B viral hepatit	176	6416/2009	Kr. B viral hepatit
126	2537/2009	Kr. B viral hepatit	177	6517/2009	Kr. B viral hepatit
127	2555/2009	Kr. B viral hepatit	178	6542/2009	Kr. B viral hepatit
128	2608/2009	Kr. B viral hepatit	179	6636/2009	Kr. B viral hepatit
129	2637/2009	Kr. B viral hepatit	180	6640/2009	Kr. B viral hepatit
130	2693/2009	Kr. C viral hepatit	181	6740/2009	Kr. C viral hepatit
131	2731/2009	Kr. C viral hepatit	182	6883/2009	Kr. B viral hepatit
132	2776/2009	Kr. B viral hepatit	183	6917/2009	Kr. B viral hepatit
133	2846/2009	Kr. B viral hepatit	184	7075/2009	Kr. C viral hepatit
134	2867/2009	Kr. B viral hepatit	185	7079/2009	Kr. B viral hepatit
135	2911/2009	Kr. B viral hepatit	186	7271/2009	Kr. B viral hepatit
136	2996/2009	Kr. B viral hepatit	187	7317/2009	Kr. B viral hepatit
137	3141/2009	Kr. B viral hepatit	188	7418/2009	Kr. B viral hepatit
138	3146/2009	Kr. C viral hepatit	189	7451/2009	Kr. C viral hepatit
139	3457/2009	Kr. B viral hepatit	190	7497/2009	Kr. B viral hepatit
140	3460/2009	Kr. B viral hepatit	191	7501/2009	Kr. B viral hepatit
141	3526/2009	Kr. C viral hepatit	192	7507/2009	Kr. C viral hepatit
142	3637/2009	Kr. B viral hepatit	193	7615/2009	Kr. C viral hepatit
143	3697/2009	Kr. C viral hepatit	194	7646/2009	Kr. C viral hepatit
144	3858/2009	Kr. B viral hepatit	195	7734/2009	Kr. B viral hepatit
145	3899/2009	Kr. B viral hepatit	196	7778/2009	Kr. C viral hepatit
146	3937/2009	Kr. C viral hepatit	197	7811/2009	Kr. C viral hepatit
147	3999/2009	Kr. B viral hepatit	198	7823/2009	Kr. C viral hepatit
148	4114/2009	Kr. B viral hepatit	199	7895/2009	Kr. C viral hepatit
149	4152/2009	Kr. B viral hepatit	200	126/2010	Kr. B viral hepatit
150	4176/2009	Kr. C viral hepatit	201	230/2010	Kr. C viral hepatit
151	4180/2009	Kr. B viral hepatit	202	250/2010	Kr. C viral hepatit
152	4196/2009	Kr. B viral hepatit	203	473/2010	Kr. C viral hepatit
153	4356/2009	Kr. B viral hepatit	204	548/2010	Kr. C viral hepatit

205	603/2010	Kr. C viral hepatit	256	3976/2010	Kr. C viral hepatit
206	624/2010	Kr. B viral hepatit	257	4071/2010	Kr. C viral hepatit
207	682/2010	Kr. B viral hepatit	258	4109/2010	Kr. C viral hepatit
208	784/2010	Kr. C viral hepatit	259	4145/2010	Kr. C viral hepatit
209	828/2010	Kr. C viral hepatit	260	4257/2010	Kr. B viral hepatit
210	923/2010	Kr. B viral hepatit	261	4259-2010	Kr. C viral hepatit
211	1131/2010	Kr. C viral hepatit	262	4265/2010	Kr. B viral hepatit
212	1409/2010	Kr. B viral hepatit	263	4294-2010	Kr. C viral hepatit
213	1539/2010	Kr. B viral hepatit	264	4466-2010	Kr. B viral hepatit
214	1735/2010	Kr. C viral hepatit	265	4546-2010	Kr. B viral hepatit
215	1770/2010	Kr. B viral hepatit	266	4578/2010	Kr. C viral hepatit
216	1873/2010	Kr. B viral hepatit	267	4616/2010	Kr. C viral hepatit
217	1876/2010	Kr. C viral hepatit	268	4649/2010	Kr. B viral hepatit
218	1916/2010	Kr. C viral hepatit	269	4825/2010	Kr. B viral hepatit
219	1934/2010	Kr. B viral hepatit	270	4826/2010	Kr. B viral hepatit
220	1968/2010	Kr. C viral hepatit	271	4903/2010	Kr. B viral hepatit
221	2002/2010	Kr. B viral hepatit	272	4949/2010	Kr. B viral hepatit
222	2040/2010	Kr. B viral hepatit	273	4982/2010	Kr. B viral hepatit
223	2042/2010	Kr. B viral hepatit	274	5062/2010	Kr. C viral hepatit
224	2077/2010	Kr. C viral hepatit	275	5100/2010	Kr. B viral hepatit
225	2138-2010	Kr. C viral hepatit	276	5102/2010	Kr. C viral hepatit
226	2149/2010	Kr. B viral hepatit	277	5122/2010	Kr. C viral hepatit
227	2175/2010	Kr. B viral hepatit	278	5193/2010	Kr. C viral hepatit
228	2249/2010	Kr. B viral hepatit	279	5197/2010	Kr. B viral hepatit
229	2281/2010	Kr. B viral hepatit	280	5221/2010	Kr. C viral hepatit
230	2322/2010	Kr. B viral hepatit	281	5229/2010	Kr. B viral hepatit
231	2456/2010	Kr. C viral hepatit	282	5285/2010	Kr. B viral hepatit
232	2527/2010	Kr. B viral hepatit	283	5289/2010	Kr. B viral hepatit
233	2575/2010	Kr. B viral hepatit	284	5521/2010	Kr. B viral hepatit
234	2611/2010	Kr. C viral hepatit	285	5525/2010	Kr. C viral hepatit
235	2774/2010	Kr. C viral hepatit	286	5580/2010	Kr. C viral hepatit
236	2950/2010	Kr. B viral hepatit	287	5723/2010	Kr. B viral hepatit
237	3002/2010	Kr. C viral hepatit	288	5840/2010	Kr. B viral hepatit
238	3231/2010	Kr. B viral hepatit	289	5954/2010	Kr. B viral hepatit
239	3331/2010	Kr. C viral hepatit	290	5957/2010	Kr. B viral hepatit
240	3345/2010	Kr. B viral hepatit	291	6097/2010	Kr. B viral hepatit
241	3401/2010	Kr. B viral hepatit	292	6101/2010	Kr. C viral hepatit
242	3437/2010	Kr. B viral hepatit	293	6166/2010	Kr. B viral hepatit
243	3484/2010	Kr. C viral hepatit	294	6270/2010	Kr. B viral hepatit
244	3490/2010	Kr. B viral hepatit	295	6434/2010	Kr. B viral hepatit
245	3569/2010	Kr. B viral hepatit	296	6476/2010	Kr. B viral hepatit
246	3597/2010	Kr. C viral hepatit	297	6560/2010	Kr. B viral hepatit
247	3664/2010	Kr. B viral hepatit	298	6745/2010	Kr. C viral hepatit
248	3665/2010	Kr. B viral hepatit	299	6833/2010	Kr. B viral hepatit
249	3670/2010	Kr. B viral hepatit	300	7235/2010	Kr. B viral hepatit
250	3671/2010	Kr. B viral hepatit	301	7434/2010	Kr. B viral hepatit
251	3693/2010	Kr. B viral hepatit	302	7820/2010	Kr. B viral hepatit
252	3735/2010	Kr. B+C viral hepatit	303	7924/2010	Kr. B viral hepatit
253	3811/2010	Kr. C viral hepatit	304	8123/2010	Kr. B viral hepatit
254	3838-2010	Kr. B viral hepatit	305	8237/2010	Kr. B viral hepatit
255	3876/2010	Kr. B viral hepatit	306	8246/2010	Kr. B viral hepatit

307	8422/2010	Kr. B viral hepatit	358	4023/11	Kr. C viral hepatit
308	8673/2010	Kr. B viral hepatit	359	4079/11	Kr. B viral hepatit
309	8722/2010	Kr. B viral hepatit	360	4132/11	Kr. B viral hepatit
310	8756/2010	Kr. B viral hepatit	361	4252/11	Kr. C viral hepatit
311	8805/2010	Kr. B viral hepatit	362	4537/11	Kr. B viral hepatit
312	8810/2010	Kr. C viral hepatit	363	4578/11	Kr. B viral hepatit
313	8844/2010	Kr. B viral hepatit	364	4588/11	Kr. B viral hepatit
314	10/2011	Kr. C viral hepatit	365	4624/2011	Kr. B viral hepatit
315	16/2011	Kr. B viral hepatit	366	4685/2011	Kr. C viral hepatit
316	93/2011	Kr. B viral hepatit	367	4688/2011	Kr. C viral hepatit
317	169/2011	Kr. B viral hepatit	368	4726/2011	Kr. B viral hepatit
318	171/2011	Kr. B viral hepatit	369	4954/2011	Kr. B viral hepatit
319	263/2011	Kr. B viral hepatit	370	5510/2011	Kr. B viral hepatit
320	447/2011	Kr. C viral hepatit	371	5546/2011	Kr. B viral hepatit
321	534/2011	Kr. C viral hepatit	372	5572/2011	Kr. B viral hepatit
322	631/2011	Kr. B viral hepatit	373	5621/2011	Kr. C viral hepatit
323	828/2011	Kr. B viral hepatit	374	5728/2011	Kr. B viral hepatit
324	895/2011	Kr. B viral hepatit	375	5783/2011	Kr. B viral hepatit
325	1060/2011	Kr. B viral hepatit	376	5844/2011	Kr. C viral hepatit
326	1285/2011	Kr. B viral hepatit	377	5855/2011	Kr. B viral hepatit
327	1445/2011	Kr. B viral hepatit	378	5934/2011	Kr. C viral hepatit
328	1503/2011	Kr. B viral hepatit	379	5974/2011	Kr. B+C viral hepatit
329	1574/2011	Kr. C viral hepatit	380	6195/2011	Kr. B viral hepatit
330	1705/2011	Kr. B viral hepatit	381	6319/2011	Kr. B viral hepatit
331	1765/2011	Kr. B viral hepatit	382	6387/2011	Kr. B viral hepatit
332	2085/2011	Kr. C viral hepatit	383	6431/2011	Kr. B viral hepatit
333	2244/2011	Kr. C viral hepatit	384	6472/2011	Kr. B viral hepatit
334	2267/2011	Kr. B viral hepatit	385	6556/2011	Kr. B viral hepatit
335	2274/2011	Kr. B viral hepatit	386	6782/2011	Kr. B viral hepatit
336	2319/2011	Kr. B viral hepatit	387	6842/2011	Kr. B viral hepatit
337	2353/2011	Kr. B viral hepatit	388	7176/2011	Kr. B viral hepatit
338	2355/2011	Kr. B viral hepatit	389	7192/2011	Kr. B viral hepatit
339	2393/2011	Kr. B viral hepatit	390	7364/2011	Kr. B viral hepatit
340	2482/2011	Kr. B viral hepatit	391	7366/2011	Kr. B viral hepatit
341	2517/2011	Kr. B viral hepatit	392	7468/2011	Kr. B viral hepatit
342	2556/2011	Kr. B viral hepatit	393	7782/2011	Kr. C viral hepatit
343	2560/2011	Kr. B viral hepatit	394	8056/2011	Kr. B viral hepatit
344	2603/2011	Kr. B viral hepatit	395	8098/2011	Kr. B viral hepatit
345	2669/2011	Kr. C viral hepatit	396	8390/2011	Kr. B viral hepatit
346	2790/2011	Kr. B viral hepatit	397	8350/2011	Kr. B viral hepatit
347	2940/2011	Kr. B viral hepatit	398	8428/2011	Kr. B viral hepatit
348	2971/2011	Kr. C viral hepatit	399	8531/2011	Kr. B viral hepatit
349	3144/2011	Kr. C viral hepatit	400	8564/2011	Kr. B viral hepatit
350	3169/2011	Kr. C viral hepatit	401	8598/2011	Kr. B viral hepatit
351	3177/2011	Kr. C viral hepatit	402	8692/2011	Kr. B viral hepatit
352	3236/2011	Kr. C viral hepatit	403	8772/2011	Kr. B viral hepatit
353	3352/2011	Kr. B viral hepatit	404	8880/2011	Kr. B viral hepatit
354	3540/2011	Kr. C viral hepatit	405	8899/2011	Kr. B viral hepatit
355	3583/2011	Kr. B viral hepatit	406	8923/2011	Kr. B viral hepatit
356	3621/2011	Kr. B viral hepatit	407	9039/2011	Kr. B viral hepatit
357	3799/2011	Kr. B viral hepatit	408	9081/2011	Kr. B viral hepatit

## Ek 2. Etik Kurul Kararı



T.C.  
**ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ**  
**Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar**  
**Etik Kurul Başkanlığı**



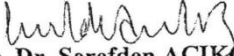
TOPLANTI TARİHİ : 19.07.2011  
TOPLANTI NO : 2011/07

### KARARLAR :

8- Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın, 2011-84-19/07 Protokol no'lu "Kronik Viral Hepatit Olgularında Histolojik Aktivite İndekslerinin Değerlendirilmesi" konulu başvurusunun Z.K.Ü. Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul ilkelere uygun olduğuna

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

  
Doç. Dr. Şerefden AÇIKGÖZ  
Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanı