

KRONİK HEPATİT C DEĞERLENDİRMESİNDE KNODELL HİSTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSİNİN TEKRARLANABİLİRLİĞİ

Dr. Y. Sancar BARIŞ, Dr. İlkser AKPOLAT, Dr. Levent YILDIZ,
Dr. Dr. Filiz KARAGÖZ, Dr. Bedri KANDEMİR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Serolojik olarak kanıtlanmış 60 kronik hepatit C vakasına ait biyopsi materyalleri üç patoloğ tarafından ayrı ayrı değerlendirilerek Knodell histolojik aktivite indeksi belirlendi, çalışma iki ay sonra tekrarlandı. Üç patoloğ arasındaki gözlemciler arası ve her patoloğun iki çalışma arasındaki tek gözlemci tekrarlanabilirliği kapa istatistiği çalışılarak belirlendi. Knodell histolojik aktivite indeksini oluşturan histopatolojik parametrelerin gözlemciler arası ve tek gözlemci tekrarlanabilirlikleri düşük olarak bulundu. Knodell histolojik aktivite indeksinin tekrarlanabilirliği arttıracak şekilde revize edilmesi gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit, Hepatit C, Tekrarlanabilirlik

- ✓ **Reproducibility of the Knodell Histologic Activity Index in the Evaluation of Chronic Hepatitis C**

Biopsies from 60 serologically confirmed chronic hepatitis C cases were independently evaluated by three pathologist and Knodell histologic activity indexes were determined, study was repeated two months later. Both interobserver and intraobserver reproducibility were assessed using kappa statistics. Both interobserver and intraobserver reproducibility of the individual parameters forming the Knodell histologic activity index was found to be low. It is concluded that Knodell histologic activity index should be revised to increase reproducibility.

Key words: Chronic hepatitis, hepatitis C, reproducibility

GİRİŞ

Knodell ve arkadaşları tarafından önerilen histolojik aktivite indeksi kronik hepatit değerlendirilmesinde kantitatif bir yöntem olarak tedavi değerlendirmesi ve yeni yaklaşımların araştırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Yöntemin tekrarlanabilirliğinin araştırılması hem farklı kliniklere ait serilerin karşılaştırılabilmesi, hem de aktivite indeksinin tek tek hastaların seyrinin izlenmesindeki değerinin anlaşılması açısından önem taşımaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı arşivinden serolojik

olarak kanıtlanmış 60 kronik C, hepatiti vakasına ait preparatlar seçilerek üç patoloğ tarafından Knodell ve ark. tarafından önerilen yöntem uygun şekilde aktivite indeksi saptandı⁽¹⁾ (Tablo I), çalışma iki ay sonra tekrarlandı. Aktivite indeksini oluşturan periportal nekroz, intralobüler dejenerasyon, portal enflamasyon ve fibrozis değerleri yanısıra toplam aktivite indeksi ≤ 8 ile > 8 değerlerine göre olumlu ve olumsuz histolojiyi ifade eden iki gruba bölünerek gözlemciler arası (interobserver) ve tek gözlemci (intraobserver) tekrarlanabilirliği araştırıldı. İstatistik değerlendirmede Cohen'in Kappa istatistiği kullanıldı; 0-0,19 arasındaki değerler zayıf, 0,20-0,39 arası vasat, 0,40-0,59 arası

Tablo I. Knodell Histolojik Aktivite İndeksi.

	Skor
I. Periportal nekroz (köprüleşme nekrozu	
Yok	0
Hafif "piecemeal" nekroz (PN)	1
Orta PN (< çevrenin 1/2'si)	3
Şiddetli PN (> çevrenin 1/2'si)	4
Orta derecede PN + köprüleşme nekrozu	5
Şiddetli PN + köprüleşme nekrozu	6
Mültilobüler nekroz	10
II. Intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz	
Yok	0
Hafif (< lobüllerin 1/3'ü)	1
Orta (lobüllerin >1/3 - <2/3'ü)	3
Şiddetli (> lobüllerin 2/3'ü)	4
III. Portal enflamasyon	
Yok	0
Hafif (< portal alanların 1/3'ü)	1
Orta (portal alanların >1/3 - <2/3'ü)	3
Şiddetli (> portal alanların 2/3'ü)	4
IV. Fibrozis	
Yok	0
Fibröz portal genişleme	1
Köprüleşen fibrozis	3
Siroz	4

orta, 0.60-0.79 arası kuvvetli ve 0.80 ve üzeri ise mükemmel tutarlılık olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Her iki çalışma sonrası belirlenen gözlemciler arası ve tek gözlemci tekrarlanabilirliğine ait kappa değerleri Tablo II, III ve IV'de sunulmuştur. Knodell histolojik aktivite indeksini oluşturan parametrelerin gözlemciler arası tekrarlanabilirlikleri birinci çalışma sonunda kötü ve vasat düzeyinde bulunmuş, ikinci çalışmada kappa değerlerinde artışla birlikte tekrarlanabilirliklerin vasat ve orta düzeye ulaştığı görülmektedir. Tek gözlemci tekrarlanabilirlikleri indeksi oluşturan

parametreler için kötü ile orta düzeyde tutarlı bulunurken, kategorize toplam skor değeri ortalaması kuvvetli düzeyde tutarlı bulunmuştur.

TARTIŞMA

Knodell histolojik aktivite indeksi ayrı ayrı hesaplanan dört histopatolojik değerlendirme skorunun toplamından oluşmaktadır. Çalışmamızda bu dört skorun farklı kappa değerlerine sahip olduğu görülmektedir. Hem gözlemciler arası (GA), hem de tek gözlemci (TG) tekrarlanabilirliği sonuçlarına göre en yüksek ortalama kappa değerleri fibrozis skoru için (GA: 0.31; TG: 0.52), en düşük ortalama kappa değerleri ise intralobüler dejenerasyon skoru için bulunmuştur (GA: 0.11; TG: 0.31). Bu farklılık Knodell skorlama sisteminde özellikle fibrozis skorlamasının farklı skor düzeylerinin iyi tanımlanmış olduğu halde, interlobüler dejenerasyon için tanımlamaların dejenerasyon türü, yaygınlığı ve şiddeti açısından yeterince açık olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Genel olarak histopatolojik skorlama tekrarlanabilirliğinin hem GA hem de TG değerleri açısından aktivite indeksinin yaygın kullanılmasını sakıncalı kılacak ölçüde yetersiz olduğu görülmektedir. Sadece kategorize edilmiş toplam skorun tekrarlanabilirlik değerleri kuvvetli tutarlılık düzeyine erişebilmektedir.

Literatürde Knodell histopatolojik aktivite indeksi çok yaygın kullanılmakla birlikte yöntemin tekrarlanabilirliğine dair detaylı çalışma son derece azdır. Bunlardan Goldin ve ark. tekrarlanabilirliği yeterli düzeyde bulduklarını ifade ettikleri halde⁽²⁾, Fransız METAVIR grubunun detaylı çalışmasında sonuçlarımıza paralel olarak gözlemciler arası ve tek gözlemci tekrarlanabilirliği toplam skor için orta, periportal nekroz, portal enflamasyon ve intralobüler dejenerasyon skor-

Tablo II. Birinci Çalışmada Knodell Histolojik Aktivite İndeksinin İkili Gözlemci Grupları Arasındaki Kappa Değerleri (* 1. ve 2. Gözlemci vb.).

	Karşılaştırma grupları			Ortalama
	1/2*	1/3*	2/3*	
Periportal enflamasyon ve köprüleşme nekrozu	0.21	0.18	0.31	0.23
İnterlobüler dejenerasyon	0.17	0.03	0.12	0.11
Portal enflamasyon	0.26	0.22	0.22	0.23
Fibrozis	0.46	0.27	0.19	0.31
Toplam (iyi/kötü)	0.45	0.43	0.45	0.44

Tablo III. İkinci Çalışmada Knodell Histolojik Aktivite İndeksinin İkili Gözlemci Grupları Arasındaki Kappa Değerleri (* 1. ve 2. Gözlemci vb.).

	Karşılaştırma grupları			Ortalama
	1/2*	1/3*	2/3*	
Periportal enflamasyon ve köprüleşme nekrozu	0.11	0.36	0.34	0.27
İnterlobüler dejenerasyon	0.07	0.39	0.20	0.22
Portal enflamasyon	0.01	0.37	0.29	0.22
Fibrozis	0.28	0.37	0.27	0.31
Toplam (iyi/kötü)	0.47	0.54	0.62	0.54

Tablo IV. Her İki Çalışma Sonucunda Knodell Histolojik Aktivite İndeksinin Tek Gözlemci Kappa Değerleri (*1. ve 2. Gözlemci vb.).

	Karşılaştırma grupları			Ortalama
	1/2*	1/3*	2/3*	
Periportal enflamasyon ve köprüleşme nekrozu	0.19	0.60	0.38	0.39
İnterlobüler dejenerasyon	0.41	0.43	0.10	0.31
Portal enflamasyon	0.30	0.43	0.51	0.41
Fibrozis	0.46	0.57	0.53	0.52
Toplam (iyi/kötü)	0.48	0.80	0.61	0.63

ları için vasat, fibrozis skoru için ise kuvvetli düzeyde bulunmuştur⁽³⁾. İnterferon tedavisinin yararının değerlendirildiği araştırmalarda Knodell indeksinin hastaları gruplara ayırmakta hassas olmadığı⁽⁴⁾ ve sadece fibrozis skorunun klinik ve diğer laboratuvar bulguları ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir⁽⁵⁾.

Elde edilen sonuçlar ışığında Knodell indeksinin tekrarlanabilirliğinin yüksek olmadığı, bu nedenle bir hastanın farklı merkezlerde farklı kişilerce takibinde kullanılmasının sakıncalı olabileceği ve ancak aynı merkezde aynı gözlemci tarafından yapıldığında tedaviye yanıt değerlendirme-

sinde kullanılmasının daha uygun olacağı düşünülmektedir. Diğer taraftan Knodell indeksinin tekrarlanabilirliği arttıracak şekilde revize edilmesi yararlı olacaktır.

SONUÇ

Farklı gözlemcilerce elde edilmiş Knodell histolojik aktivite indekslerinin değerlendirilmesinde tekrarlanabilirliğin düşük olduğu göz önüne alınmalı, hastaya yönelik tedavi ve tedaviye yanıt değerlendirmelerinde yaygın kullanılmadan önce skora yönteminin tekrarlanabilirliği arttıracak şekilde revize edilmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

Geliş tarihi: 21.10.1997

Yayına kabul tarihi: 15.11.1997

Yazışma adresi:

Dr. Y. Sancar BARIŞ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Patoloji Anabilim Dalı

55139 Kurupelit/SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Knodell RG, Ishak KG, Black WC et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-435.
2. Goldin RD, Goldin JG, Burt AD et al. Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis. *J Hepatology* 1996; 25: 649-654.
3. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 15-20.
4. Banner BF, Barton AL, Cable EE et al. A detailed analysis of the Knodell score and other histologic parameters as predictors of response to interferon therapy in chronic hepatitis C. *Mod Pathol* 1995; 8: 232-238.
5. Tsubota A, Chayama K, Ikeda K et al. Factors predictive of response to interferon therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1994; 19: 1088-1094.