

Kronik Hepatitlerde Derecelendirme ve Evrelendirme

GRADING AND STAGING IN CHRONIC HEPATITIS

Mustafa Cihat AVUNDUK*, Ali İhsan GÜLEÇ**, Salim GÜNGÖR***, Lema TAVLI***

* Yrd.Doç.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,

** Uz.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,

*** Prof.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, KONYA

Özet

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda kronik aktif, kronik persistant ve lobüler hepatit tanısı almış 50 olguya histolojik aktivite indeksine (HAI) göre derecelendirme (grading) ve evrelendirme (staging) uygulandı. Olguların histolojik tanıları ile evreleri arasında, derecelendirme grupları ile evreleri arasında ve derecelendirme grupları ile evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Bütün bu veriler ışığında, HAI'nin derecelendirme ve evrelendirme hususunda histopatolojik tanı ile uyumlu bir yöntem olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Histolojik aktivite indeksi, Kronik hepatit, Derece, Evre

T Klin Gastroenterohepatol 2000, 11:5-10

Summary

Histological activity index were applied to total 50 cases which have been diagnosed as chronic persistent, chronic active or lobular hepatitis in Selçuk University Faculty of Medicine, Pathology Department, for grading and staging. Significant statistically relations were found in between histological diagnoses of cases - groups of grading, histological diagnoses - their staging and groups of grading - their staging. In view of all results, it was concluded that histological activity index was a method, which was harmonious with histological diagnose, about grading and staging.

Key Words: Histological activity index, Chronic hepatitis, Grade, Stage

T Klin J Gastroenterohepatol 2000, 11:5-10

Kronik hepatit değişik etiolojilere bağlı olarak gelişen, farklı derecede karaciğer hücrelerinde nekroz ve iltihabi infiltrasyonla karakterize bir sendrom olarak tarif edilebilir (1). Serum transaminaz düzeylerinin 6 aydan fazla süre ile yüksek kalması ile kendini gösteren karaciğer hücre hasarı ve iltihabi infiltrasyon olarak uzun süre tariflendi ise de (1-5) bu tanım daha kısa süre içerisinde tanı koyulan ve tedavisi yapılan özellikle otoimmün hepatitler için yetersiz kalmaktadır (1).

Kronik hepatitlerde hastalığın seyrini tahmin etmek, tedaviyi planlamak ve hastayı klinik olarak izlemek için en iyi gösterge karaciğerin histopatolojik yapısını incelemektir. Bunun için de histolo-

jik derecelendirme (Grading) ve evrelendirme (Staging) son derecede önemlidir (13). Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi (SÜTF) Patoloji Anabilim Dalı'nda kronik hepatit tanısı alan 50 olgu Knodell skoru olarak bilinen histolojik aktivite indeksine göre derecelendirilmiş ve evrelendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Materyel ve Metod

Bu çalışmada SÜTF Patoloji Anabilim Dalı'nda 1994-1997 tarihleri arasında kronik persistant, kronik aktif ve kronik lobüler hepatit tanısı alan 50 adet karaciğer biyopsi materyalinin Hematoksilin Eozin ile boyalı arşivlenmiş preparatları yeniden incelendi. Klonell Skoru ile dereceleme ve evrelemeleri yapıldı. Periportal nekroz ve köprüleşme nekrozu, intralobüler dejenerasyon ve fokal hepatosellüler nekroz, portal inflamasyon ve fibrozis 4 ayrı parametre olarak değer-

Geliş Tarihi: 13.10.1998

Yazışma Adresi: Dr.Mustafa Cihat AVUNDUK
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji AD, Akyokuş, KONYA

Tablo 1. Histolojik aktivite indeksine (HAİ) göre skorlama

Periportal Köprüleşme Nekrozu	S	İntralobüler Dejenerasyon ve Nekroz	S	Portal inflamasyon	S	Fibrozis	S
Yok	0	Yok	0	Yok	0	Yok	0
Hafif Piece-Meal Nekroz	1	Az miktarda asidofilik cisimcik, balonlaşma ve veya dağınık hepatosellüler nekroz odakları (Lobül ya da nodülün 1/3'den az)	1	Az miktarda dağınık iltihabi hücreler (portal traktın 1/3'den az tutulmuş)	1	Portal genişleme	1
Orta derecede Piece Meal nekroz portal traktın %50'sinden azını tutmuş	3	Orta derecede (Lobül veya nodülün 1/3-2/3'ünü tutmuş)	3	Orta derecede (Portal traktın 1/3-2/3'ünü tutmuş)	3	Köprüleşen fibrozis	3
Belirgin Piece Meal nekroz portal traktın %50'sinden fazlasını tutmuş	4	Belirgin (Lobül veya nodülün 2/3'ünden fazlasını tutmuş)	4	Belirgin yoğunlaşmış ve gruplanmış hücreler (Portal traktın 2/3'ünü tutmuş)	4	Siroz	
En az iki alanda köprüleşme var, porto-portal porto-santral köprüleşme arasında fark yok	5						
Belirgin Piece Meal nekroz ile köprüleşme nekrozu	6						
Multinodüler Nekroz	10						

lendirildi. Bu parametreler Tablo 1'de gösterildiği şekilde Histolojik Aktivite İndeksine (HAİ) göre skorlandığında 1-3 arasında skorlanmış vakalar minimal, 4-8 arasında skorlanmış olanlar hafif derecede, 9-12 arasında skorlanmış olanlar orta derecede, 13-18 arasında skorlanmış vakalar ise şiddetli kronik hepatit olarak gruplandırıldı. Son parametre olan fibrozis esas alınarak yapılan evrelemede ise; fibrozis yoksa Evre 0, portal genişleme varsa Evre I, köprüleşen fibrozis varsa Evre III olarak değerlendirildi (1,6). Çalışmamıza sirozu dahil etmediğimizden Evre IV olarak değerlendirdiğimiz olgu mevcut değildir.

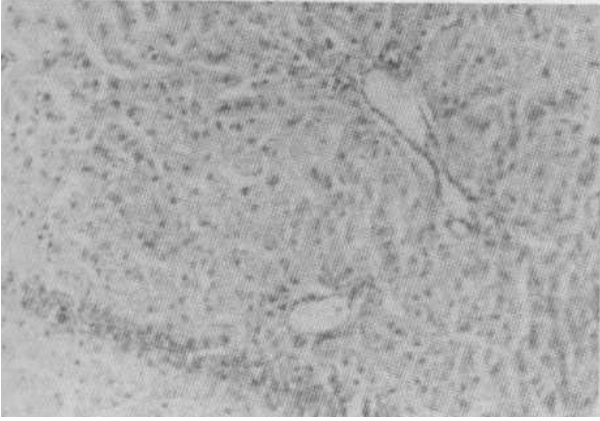
Bulgular

Çalışmaya dahil edilen yaşları 1 ile 70 arasında değişen 14'ü kadın, 36'sı erkek 50 olgunun

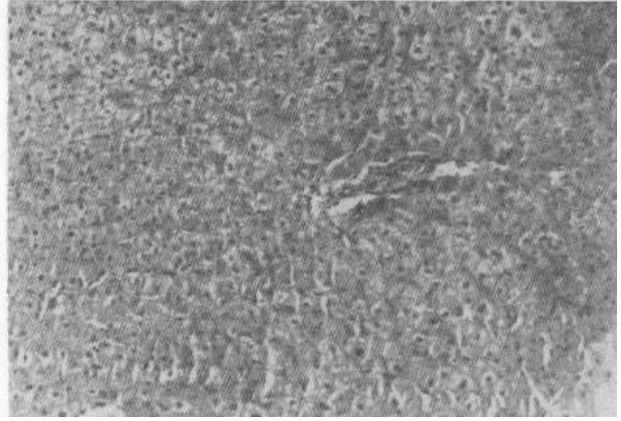
21'inin kronik persistant hepatiti 29 unun ise kronik aktif hepatitden oluştuğu SÜTF Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan preparatların yeniden incelenmesi ile doğrulandı.

HAİ'ne göre derecelendirilen (grade) vakaların 7'si (%14) minimal kronik hepatit (Şekil 1), 14'ü (%28) hafif derecede kronik hepatit (Şekil 2), 15'i (%30) orta derecede kronik hepatit (Şekil 3) ve 14'ünde (%28) şiddetli kronik hepatit (Şekil 4) olarak gruplandırıldı. HAİ'ne göre dört grupta derecelendirilen olguların daha önce aldıkları tanıları Tablo 2'de gösterildi.

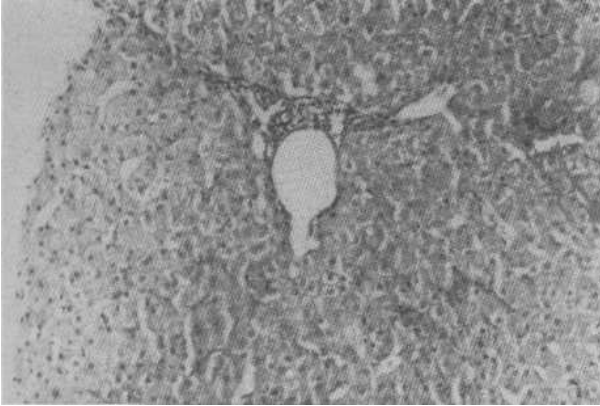
Olguların histopatolojik tanıları ile histolojik aktivite indeksine göre yapılan derecelendirme neticesinde oluşan gruplar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$, $x^2 = 24.6$).



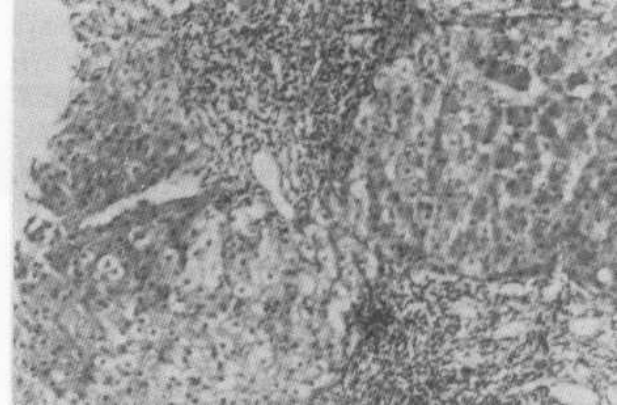
Şekil 1. Minimal kronik hepatit olgusunda periportal bölgede belli belirsiz iltihabi infiltrasyon görülmekte (HE; x40).



Şekil 2. Periportal bölgede çok az miktarda iltihabi hücre infiltrasyonu görülmekte (HE; x40).



Şekil 3. Periportal bölgedeki iltihabi infiltrasyon daha belirgin görülmekte (HE; x40).



Şekil 4. İltihabi infiltrasyon belirgin bir şekilde görülmekte ve oldukça geniş bir alanı tutmakta (HE; x40).

Olgular histolojik aktivite indeksine göre değerlendirildiğinde; 3'ü Evre 0 (Şekil 5), 17'si Evre 1 (Şekil 6) ve 30'u Evre 3 (Şekil 7) olarak belirlendi. HAI'ne göre üç evreye ayrılan olguların daha önce aldıkları tanılara göre dağılımları Tablo 3'de verildi.

Olguların histopatolojik tanıları ile histolojik aktivite indeksine göre yapılan evrelendirme sonucunda oluşan gruplar arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$, $x^2 = 25.6$).

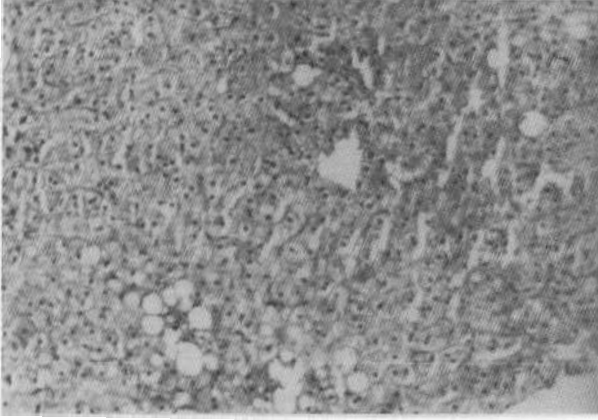
Evre ve derecelendirme grubu arasındaki ilişki Tablo 4'de gösterilmiştir. Olguların HAI'ne göre tespit edilen evreleri ile derecelendirme grupları arasındaki ilişki Spearman sıra korelasyonu ile in-

celendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($rs = 0.73$).

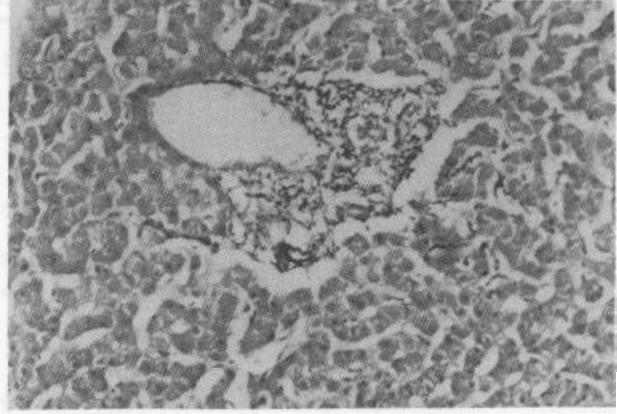
Tartışma

Kronik hepatitler, son yıllarda üzerinde en çok çalışılan önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bunun da en önemli nedeni; her yıl bir yenisini keşfedilen hepatotropik virüslerin, kronik hepatitlerin etiolojisinde yer alan etkenlerin en önemlileri ve en sık rastlanılanları olmasıdır (1,7).

Kronik hepatitler yaklaşık 30 yıl önce sınıflandırıldığında (8), hafif inflamasyon ve fibrozis kronik persistant hepatit, daha şiddetli aktivite gösteren formlar ise kronik agridif hepatit olarak



Şekil 5. Çok az miktarda iltihabi infiltrasyon olmasına karşın, fibrozis görülmemekte (HE; x40).



Şekil 6. Portal genişleme yanı sıra portal traktın 1/3'ünden azını tutmuş iltihabi hücreler görülmekte (HE; x40).

tanımlanmıştır. Daha sonraları kronik ağırsif hepatit, kronik aktif hepatit olarak adlandırılmaya başlanılmıştır, ayrıca kronik lobüler hepatit de ayrı bir antite olarak eklenilmiştir (9). Bu ilk sınıflamaya göre periportal piecemeal nekroz, kronik aktif hepatit için temel bulgu kabul edilmiş, köprüleşme nekrozu ise siroza ilerlemede en önemli bulgu olarak değerlendirilmiştir (10).

Bu sınıflamanın yapıldığı yıllarda kronik hepatitlerin sebepleri bilinmiyordu. Çoğu olguların oto-immün kökenli olduğuna inanılıyordu (1). Ancak son yıllarda kronik hepatitlerin viral, oto-immün, kalıtsal ve ilaç reaksiyonu gibi birçok nedenle ortaya çıkabildiği anlaşıldı (10). Etiolojide yer alan faktörlerin çoğalması, ya da diğer bir deyişle, bunları ortaya çıkarılması kronik hepatitlere olan histopatolojik ve klinik yaklaşımın yeniden gözden geçirilmesine neden oldu.

Yıllar boyunca kronik hepatitlerin sınıflandırılması hususunda çeşitli görüşler tartışılmış (1,10-12), bütün bu görüş ve düşüncelerin ortak noktası eski sınıflamada belirtilmeyen etiyoloji, derecelendirme ve evrelendirmenin tedavinin doğru planlanması ve prognoz tahmini için belirlenmesinin gerekliliğidir.

Kronik hepatitlerde tanı koymak ve etiyolojiyi belirlemek değerlendirme açısından yeterli değildir. Hastalığın prognozu, takibi ve tedavinin izlenmesi açısından derecelendirme ve evrelendirme de gereklidir (1). Biz de bu çalışmamızda



Şekil 7. Köprüleşen fibrozis görülmekte (HE; x40).

daha önce kronik persistant, kronik aktif ve kronik lobüler hepatit tanısı almış 50 adet olguyu derecelendirme ve evrelendirme esasları ile değerlendirip sonuçları inceledik. Derecelendirme hastalıkta nekro-inflamatuar sürecin şiddeti ile ilgili bir ölçüdür. Yani, hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesidir. Lezyonun farklı komponentlerinin sayısal olarak skorlanması esasına dayanır. Elde edilen sayısal skor sözel ifade haline getirilir. Ancak hiçbir zaman mikroskopik açıklamanın yerini tutamaz. Sayısal ve somut bir değer olduğundan takip ve tedavinin değerlendirilmesinde önemi büyüktür. Evrelendirme ise hastalığın siroza ilerleyişini gösterir ve prognoz ile tedavi yaklaşımı açısından önemlidir (1).

Tablo 2. HAI'ne göre derecelendirme ve histopatolojik tanı

HAI'ne Göre Derecelendirme	Histopatolojik Tanı		Toplam
	Kronik persistan Hepatitis	Kronik aktif Hepatitis	
(1-3) Minimal kronik hepatit	7 (%100)	0 (%0)	7 (%100)
(4-8) Hafif kronik hepatit	10 (%71.5)	4 (%28.5)	14 (%100)
(9-12) Orta şiddette kronik hepatit	3 (%20)	12 (%80)	15 (%100)
(13-18) Şiddetli kronik hepatit	1 (%7)	13 (%92.9)	14 (%100)
Toplam	21 (%42)	29 (58)	50 (%100)

Tablo 3. HAI'ne göre evrelendirme ve histopatolojik tanı

HAI indeksine göre evrelendirme	Histopatolojik Tanı		Toplam aktif hepatit
	Kronik	Kronik persistant hepatit	
Evre 0	3 (%100)	0 (%0)	3 (%100)
Evre 1	14 (%82.3)	3 (%17.7)	17 (%100)
Evre 3	4 (%13.4)	26 (%86.6)	30 (%100)
Toplam	21 (%42)	29 (%58)	50 (%100)

Derecelendirme ve evrelendirmede birçok sistem (1,6,9,12,13) kullanılmasına karşın en popüler olanı çalışmamızda da kullandığımız 1981 yılında tanımlanmış Knodell skoru (Tablo 1) olarak da bilinen HAI'dir (6). Çünkü bu yöntemle karaciğer patolojisi oldukça geniş bir aralıkta (0-18) değerlendirilmektedir. Böylelikle diğer skorlama yön-

temlerine göre daha hassas değerlendirme yapma imkanı vermektedir. Ayrıca kolay uygulanabilirliği ve objektif değerlendirilebilme özelliği ile değişik seriler arasında kolayca kıyaslama olanağı sunmaktadır. Bu sistem istatistiksel çalışmalara da imkan vermektedir (1,6).

Histolojik aktivite indeksi verileri ile klasik sınıflamanın uyumluluğu hakkında bir çok çalışma mevcuttur (14-18). Bizim çalışmamızda da kronik hepatitis olgularının daha önceden aldıkları klasik histopatolojik tanımlar ile HAI'ne göre yapılan derecelendirme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.0001$, $\chi^2=24.6$). Kronik persistant hepatit tanısı almış 21 olgudan 17'si (%81) 0-8 arasında skor alırken, kronik aktif hepatit tanısı almış 29 olgunun 25'i (%86.2) 9-18 arası skor almıştır. Bu sonuçlar HAI verileri ile, yine bir tür derecelendirme olan eski sınıflama arasında bir uyum olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda, histolojik aktivite indeksine göre yapılan evreleme ve histopatolojik tanımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.001$, $\chi^2=25.6$). Kronik persistant hepatit tanısı almış 21 olgunun 18'i (%85.7) Evre 0 ve Evre I olarak saptanırken, kronik aktif hepatit tanılı 29 olgunun 26'sı (%89.6) Evre III olarak saptanılmıştır. Bu sonuçlar, literatür ile de uyumlu olup tanının önemi ile evrenin ileriliği arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır.

Kronik hepatitlerde; HAI'ne göre belirtilen derece ve evre arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu literatürde sunulmuştur (14, 19). Bizim 50 olguluk çalışma grubumuzda da HAI'ne göre oluşturulmuş derecelendirme grupları ve evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanılmıştır ($r_s=0.7315$). Minimal hepatit olarak değerlendirilmiş 7 vakanın tamamı Evre 0 ve Evre I olarak derecelendirilmiş iken, şiddetli

Tablo 4. Evre ile derecelendirme grupları

Evre	Derecelendirme Grupları				Toplam
	Minimal	Hafif	Orta	Şiddetli	
Evre 0	3 (%100)				3 (%100)
Evre 1	4 (%23.5)	12 (%70.5)	1 (%6)		17 (%100)
Evre 3		2 (%6.8)	14 (%46.6)	14 (46.6)	30 (%100)
Toplam	7 (%14)	14 (28)	15 (%30)	14 (%28)	50 (%100)

kategorisinde derecelendirilen 15 vakanın 14'ü (%93.3) Evre III olarak tespit edilmiştir. Esasen, kronik hepatitlerde ileri aşamalarda ortaya çıkan bir komplikasyon olan siroza gidişin bir göstergesi olarak değerlendirilen fibrozisin şiddetli aktivite gösteren olgularda belirginleşmesi beklenen bir bulgudur (1,6,11).

Tıpta birçok dalda rutin kullanım alanına giren bilgisayar, patolojide de önemini hissettirmeye başlamıştır. İnsan gözüne dayalı değerlendirmenin yanı sıra olaya bilgisayar destekli görüntü analizlerinin girmesi daha somut ve kesin sonuçları almamıza neden olmaktadır. Bir PC (personal computer) ve görüntüyü değerlendirmek için gerekli program kartı ile ilişleştirilen mikroskoptan oluşan sistem; lam üzerindeki mikroskopik görüntüyü değişik boyanma özelliklerinden yararlanarak bilgisayar ortamında değerlendirmekte ve somut sonuçlar sunmaktadır. Son çalışmalarda kronik aktif hepatitlerde bu tür değerlendirmeler ile yapılan ölçümlerin HAI ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdikleri bildirilmiştir (18,20).

Knodell fibrosis skoru ile serum hiyaluronat, prokollajen III ün N terminal peptiti, laminin, transforming growth faktör-beta1, alfa2-makroglobulin, apolipoprotein A1, PGA skoru ve protrombin indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (18).

Sonuç olarak HAI kronik hepatit olgularında histopatolojik değerlendirme ile korelasyon göstermektedir. Uzun süre önce önerilmesine karşın doğruluğu ve hassaslığı gelişmiş değerlendirme yöntemleri ile de kanıtlanmıştır. Hastalığın progresyonu ve patogenezi ile ilgili çalışmalarla tedavinin takibinde yaygın olarak kullanılan basit ve faydalı bir derecelendirme ve evrelendirme sistemidir.

KAYNAKLAR

- Desmet VJ, Gerbert M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer P. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19(6): 1530-20.
- Bianchi L, Spichtin HP. Chronic hepatitis. Pathology of the liver. McSween RNP ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987: 310-41.
- Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. London: Blackwell Scientific Publ. 1993: 293-321.
- Robbins SL, Cotran RJ, Kumar V. Pathologic basis of diseases. USA: WB Saunders, 1994: 850-2.
- Popper H. Changing concepts of evaluation of chronic hepatitis and role of piecemeal necrosis. *Hepatology* 1983; 3: 758-62.
- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1(5): 431-5.
- Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. St. Louis: Mosby, 1996: 861-7.
- De Groote. A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968; 2: 626-8.
- Popper H, Schaffner F. The vocabulary of chronic hepatitis. *N.Eng.Med* 1971; 284: 1154-7.
- Czaja AJ. Chronic active hepatitis. The challenge for a new nomenclature. *Ann Intern Med* 1993; 119:510-7.
- Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatology* 1991; 13:372-4.
- Ludwig J. The nomenclature of chronic active hepatitis: an obuary. *Gastroenterology* 1993; 105: 274-8.
- Chevallier M, Guerret S, Chosserogros P, Gerard F, Grimaud JA. A histological semiquantitative scoring system for evaluation of hepatic fibrosis in needle liver biopsy specimens: comparison with morphometric studies. *Hepatology* 1994; 20(2): 349-55.
- Doran F, Polat A, Varinli S, Çolakoğlu S, Kayaselçuk F. Histolojik aktivite indeksine göre 500 kronik hepatit olgusunda gradeleme ve stageleme. *Ank. Patol. Bül* 1997; 14(1): 45-8.
- Mushtaq S, Muzaffer M, Khadim MT. A morphological study of histological activity index (HAI) and scoring system in hepatitis. *C J Pak Med Assoc* 1997; 47(6): 162-5.
- Vakuer P, Canet R, Llompart A. Histological findings in chronic hepatitis C. Factors related to progression. *Liver* 1994; 14(5): 265-9.
- Czaja AJ, Carpenter HA. Histological findings in chronic hepatitis C with autoimmune features. *Hepatology* 1997; 26(2): 459-66.
- Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Chappard D, Oberti F, Rifflet H et al. Histopathological evaluation for liver fibrosis: quantitative image analysis vs semi-quantitative scores. Comparison with serum markers. *J Hepatology* 1998; 28(3): 439-46.
- Mosnier JF. Current anatomico-pathological classification of hepatitis: Characteristics of HCV infection. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(4): 12-5.
- Lin XZ, Horng MH, Sun YN, Shiesh SC, Chow NH, Guo XZ. Computer morphometry for quantitative measurement of liver fibrosis: comparison with Knodell's score, colorimetry and conventional description reports. *J Gastroenterology Hepatology* 1998; 13(1): 75-80.

