

Viral Hepatitlerin Histopatolojik Değerlendirilmesinde Kullanılan Modifiye HAI Skorlama Yönteminin Güvenirlik Çalışması

Güney GÜRSEL^a, Yıldırım KARSLIOĞLU^b, Ali ARİFOĞLU^c, Osman SAKA^d

^aMEBS Şube Müdürlüğü, GATA, Ankara

^bPatoloji AD, GATA, Ankara

^cEnformatik Enstitüsü, Ortadoğu Teknik Üniversitesi, Ankara

^dBiyostatistik ve Tıp Bilişimi AD, Akdeniz Üniversitesi, Antalya

Reliability study for the modified HAI scoring method that is used for histopathological evaluation of the viral hepatitis

Abstract

Pathological evaluation is subjective as of its nature. In this process, human mind works with abstract ideas and concepts instead of concrete data. Pathologists are supposed to convert the fuzzy data that they percept and evaluate, into numerical values and scores. Pathologists in this process, are supposed to compare the view they see by imagining the verbally expressed information.

It is possible to define roughly the lesions as Discrete Lesions and Overlapping lesions in Pathological perspective.

Grading and scoring systems are developed for the most of overlapping lesions(for nearly tumors and for some non-tumoral lesions) to determine the severity and progression of the disease. The goal of these systems, guessing the biological behaviour of the tumor or the result of the disease or the extent of response to the therapy. However, all these grading/scoring systems give the findings verbally and pathologist are limited by these verbal statements. This, however, is somehow unnatural.

The aim of this study is to evaluate the reliability of the modified HAI scoring system which is used for the grading and staging of the viral hepatitis.

Key Words

Evaluation; Modified HAI; Reliability; Pathology; Scoring system

Özet

Patolojik inceleme doğası gereği subjektiftir ve bu süreçte insan zihni matematiksel-sayısal veriler yerine sözel olarak tarif edilen ve derecelendirilen kavramlarla çalışır: Ancak patologlar çoğu zaman normalde “bulanık” olarak algıladıkları ve değerlendirdikleri verileri, sayısal değerlere veya skorlara dönüştürmek, bunu yaparken de, sözel olarak ifade edilen bir takım bilgileri gözlerinde canlandırarak karşılaştırma yapmak zorunda kalmaktadırlar.

Patolojik inceleme sırasında karşılaşılan lezyonları kabaca Ayrışık lezyonlar ve Örtüşük olarak gruplamak mümkündür.

Örtüşük lezyonların çoğu için hastalığın şiddetini/yaygınlığını ve seyrini belirlemeye yönelik derecelendirme ve skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemlerin amacı, hastalığın biyolojik davranışını veya nasıl sonuçlanacağını kestirmek veya tedaviye yanıtın ne ölçüde olduğunu belirlemektir.

Ancak, bu derecelendirme / skortlama sistemlerinin tümü, patoloji uzmanlarını elde ettikleri bulguları skortlama sistemlerinin sözel anlatımlarını gözlerinde canlandırarak karşılaştırma yapmaya zorlamaktadır. Bu yöntem, patolojik incelemenin doğasına uygun değildir.

Bu çalışmanın amacı, viral hepatitlerin histopatolojik değerlendirmesinde kullanılan modifiye HAI skortlama sisteminin güvenilirlik değerlendirmesini yapmaktır.

Anahtar Kelimeler

Değerlendirme; Modifiye HAI; Güvenirlik ;Patoloji ;Skortlama sistemi

1. Giriş

Patolojik inceleme doğası gereği sübjektiftir ve bu süreçte insan zihni matematiksel-sayısal veriler yerine sözel olarak tarif edilen ve derecelendirilen kavramlarla çalışır: Örneğin “hücre çekirdekleri büyük-küçük-orta büyüklükte”, “atipi hafif-orta-belirgin”, “iltihap minimal-hafif-orta-şiddetli-çok şiddetli” gibi. Patolojik inceleme sırasında karşılaşılan lezyonları kabaca iki grupta toplamak mümkündür [1].

Ayrışık (discrete) lezyonlar: Morfolojik yönden çok farklı ve karakteristik özellikler gösteren, bu nedenle başka lezyonlarla karıştırılmaları pratik olarak mümkün olmayan lezyonlardır. Bu tür lezyonları tanımak ve öğrenmek için birkaç kez -çoğu zaman bir kez- görmek yeterlidir. Molluscum contagiosum adı verilen, etkeni Poxvirus grubundan Molluscipox virus olan, deri ve nadiren mukozalarda görülen özel bir tür hastalık bu tür lezyonlara örnek olarak verilebilir.

Örtüşük (overlapping,confluent) lezyonlar: Bunlar, morfolojik benzerlikleri nedeniyle birbirinden ayrılması zor olan lezyonlardır. Histopatolojik tanı genellikle hastaya uygulanacak tedaviyi ve prognozu belirleyen en önemli faktör olduğundan patoloji uzmanının kesin bir yargıya ulaşması daha da büyük önem kazanır. Endometriyumun atipili kompleks hiperplazisi ile iyi diferansiye endometriyal adenokarsinoma örtüşük lezyonlara verilecek çok sayıda örnekten biridir.

Ayrışık lezyonların tanısında genellikle fazla sorun yaşanmamaktadır. Oysa örtüşük lezyonlarda hem tanı koyma aşamasında, hem de hastalığın seyrini tahmin etme ile ilgili bazı değişkenlerin belirlenmesinde, patolojik incelemenin sübjektifliğinden kaynaklanan ciddi sorunlar bulunmaktadır. Bunların en önemlileri:

1. Tanının kesinliği
2. Patoloğun kendi tanısı ile uyumu
3. Patologlar arası uyum

olarak sıralanabilir.

Örtüşük lezyonların çoğu için (tümörlerin hemen tümünde, non-tümöral hastalıkların bazılarında) hastalığın şiddetini / yaygınlığını ve seyrini belirlemeye yönelik derecelendirme (grading) ve skortlama (skoring) sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemlerin amacı, tümörün biyolojik davranışını veya hastalığın nasıl sonuçlanacağını kestirmek veya tedaviye yanıtın ne ölçüde olduğunu belirlemektir. Ancak, bu derecelendirme / skortlama sistemlerinin tümü, bulguları sübjektif biçimde açıklamakta ve patoloji uzmanı gördüklerini bu sözel ifadelerle göre tanımlamaktadır. Bu durum patolojik incelemede patologlar arası uyumun kabul edilebilir değerlerin altına düşmesine neden olmaktadır.

Kronik viral hepatitlerin tanı sürecinde en önemli yöntem karaciğer biyopsisidir[2]. En yaygın olarak tercih edilen karaciğer biyopsisi iğne biyopsisidir [2]. İğne biyopsinin tercih edilmesinin sebebi hem hasta için diğer yöntemlere göre daha az invaziv olması hem de organın derin kısımlarını dahi örnekleyebilmesidir. Bu yüzden iğne biyopsilerinin patolojik incelemesi sonucunda çıkan raporların

güvenilir ve tekrar edilir olması beklenir. Knodell RG ve ark. tarafından 1982 yılında önerilen Histological Activity Index (HAI), kronik hepatitlerde skorlama sistemi oluşturma çabalarının ilkidir [3] (Tablo-1).

Tablo-1. Knodell HAI

| I. Periportal ± bridging necrosis | Score | II. Intralobular degeneration and focal necrosis | Score | III. Portal inflammation | Score | IV. Fibrosis | Score |
|--|-------|---|-------|---|-------|--|-------|
| A. None | 0 | A. None | 0 | A. No portal inflammation | 0 | A. No fibrosis | 0 |
| B. Mild piecemeal necrosis | 1 | B. Mild (acidophilic bodies, ballooning degeneration and/or scattered foci of hepatocellular necrosis in 1/3 of lobules or nodules) | 1 | B. Mild (sprinkling of inflammatory cells in 1/3 of portal tracts) | 1 | B. Fibrous portal expansion | 1 |
| C. Moderate piecemeal necrosis (involves less than 50% of the circumference of most portal tracts) | 2 | C. Moderate (involvement of 1/3-2/3 of lobules or nodules) | 2 | C. Moderate (increased inflammatory cells in 1/3-2/3 of portal tracts) | 2 | C. Bridging fibrosis (portal-portal or portal-central linkage) | 3 |
| D. Marked piecemeal necrosis (involves more than 50% of the circumference of most portal tracts) | 3 | D. Marked (involvement of 2/3 of lobules or nodules) | 3 | D. marked (dense packing of inflammatory cells in 2/3 of portal tracts) | 3 | D. Cirrhosis (c) | 4 |
| E. Moderate piecemeal necrosis plus bridging necrosis (d) | 4 | | | | 4 | | |
| F. Marked piecemeal necrosis plus bridging necrosis (d) | 5 | | | | | | |
| G. Multilobular necrosis (e) | 6 | | | | | | |

Bu sisteme göre biyopsi örnekleri dört kategoriye göre skorlanmaktadır. Bu dört kategoriden elde edilen aritmetik toplamı nihai skoru oluşturmaktadır. Knodell HAI yöntemi, değişik patolojiler tarafından aynı örneğe ait patoloji raporlarının karşılaştırılabilmesine imkan veren ilk yöntem olması nedeni ile karaciğer patolojisinde bir kilometre taşı olarak kabul edilir. Ancak Knodell HAI ile skoru ile ilgili uyum problemleri nedeniyle bu sistemi iyileştirme arayışları hala sürmektedir [4-10]. Kombine bir HAI yerine nekroinflamatuvar aktiviteyi (grading) ve fibrozis (staging) skorunu ayrı ayrı skorlamak daha mantıklı görünmüştür. Knodell HAI den sonra birkaç değişik skorlama yöntemi daha geliştirilmiştir [7,10,11].

Günümüzde, Ishak ve ark. tarafından modifiye edilen HAI skoru, yaygın olarak kullanılan yöntemler arasında en sofistike olanıdır [7] (Tablo-2).

Süreğiden çabalara rağmen tüm skorlama sistemleri patolojik incelemenin subjektifliğinden kaynaklanan sorunları aşamamıştır. Alanlarında dünyaca kabul görmüş uzmanlar arasında dahi tekrarlanabilirlik sorunları mevcuttur ve bu konuda araştırmalar sürmektedir [12-14].

Tablo-2. Modifiye HAI

| Periportal or Periseptal Interface Hepatitis (piecemeal necrosis) (A) | Score | Confluent Necrosis (B) | Score | Focal (spotty) Lytic Necrosis, Apoptosis, and Focal Inflammation* (C) | Score | Portal Inflammation (D) | Score |
|---|-------|--|-------|---|-------|---------------------------------------|-------|
| Absent | 0 | Absent | 0 | Absent | 0 | None | 0 |
| Mild (focal, few portal areas) | 1 | Focal confluent necrosis | 1 | One focus or less per 10x objective | 1 | Mild, some or all portal areas | 1 |
| Mild/moderate (focal, most portal areas) | 2 | Zone 3 necrosis in some areas | 2 | Two to four foci per 10x objective | 2 | Moderate, some or all portal areas | 2 |
| Moderate (continuous around <50% of tracts or septa) | 3 | Zone 3 necrosis in most areas | 3 | Five to ten foci per 10x objective | 3 | Moderate/marked, all portal areas | 3 |
| Severe (continuous around >50% of tracts or septa) | 4 | Zone 3 necrosis + occasional portal-central (P-C) bridging | 4 | More than ten foci per 10x objective | 4 | Marked, all portal areas | 4 |
| | | Zone 3 necrosis + multiple P-C bridging | 5 | | | | |
| | | Panacinar or multiacinar necrosis | 6 | | | | |

Total Modified HAI = __/18

Modified Staging: architectural changes, fibrosis and cirrhosis

| Change | Score |
|--|-------|
| No fibrosis | 0 |
| Fibrous expansion of some portal areas, with or without short fibrous septa | 1 |
| Fibrous expansion of most portal areas, with or without short fibrous septa | 2 |
| Fibrous expansion of most portal areas with occasional portal to portal (P-P) bridging | 3 |
| Fibrous expansion of portal areas with marked bridging [portal to portal (P-P) as well as portal to central (P-C)] | 4 |
| Marked bridging (P-P and/or P-C) with occasional nodules (incomplete cirrhosis) | 5 |
| Cirrhosis, probable or definite | 6 |

2. Gereç ve Yöntem

Çalışmada çoklu gözlem yöntemi [15] kullanılmıştır. Çoklu gözlem yöntemi birden fazla hakemin aynı nesnelere, aynı şartlarda değerlendirmeleri yöntemidir [15]. Bu yöntem güvenilirliği arttırmak amacı ile kullanılmaktadır.

Güvenirlik bir ölçümün tutarlı ve tekrar edilebilir olma ölçüsüdür [15]. Çalışmada kullanılan güvenilirlik hesabı formülleri aşağıda verilmiştir [15].

j = gözlem sayısı (Hakem sayısı da denilebilir).

i = incelenen vaka sayısı

ρ = güvenilirlik katsayısı

SS_{hata} = Hataların kare toplamı (Sums of squares for error)

SS_{vaka} = Vakaların kare toplamı (Sums of squares for objects)

$SS_{gözlem}$ = Gözlemlerin kare toplamı (Sums of squares for objects)

$$\rho = \frac{SS_{\text{error}} / (n_j - 1) (n_i - 1)}{SS_{\text{objects}} / (n_i - 1)}$$

$$SS_{\text{gözlem}} = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} \left(\sum_{i=1}^{n_j} X_{ij} \right)}{n_i} - \frac{\left(\sum_{ij} X_{ij} \right)^2}{n_i n_j}$$

$$SS_{\text{toplam}} = \left(\sum_{ij} X_{ij} \right)^2 - \frac{\left(\sum_{ij} X_{ij} \right)^2}{n_i n_j}$$

$$SS_{\text{vaka}} = \frac{\sum_{i=1}^{n_i} \left(\sum_{j=1}^{n_j} X_{ij} \right)^2}{n_j} - \frac{\left(\sum_{ij} X_{ij} \right)^2}{n_i n_j}$$

$$SS_{\text{hata}} = SS_{\text{toplam}} - SS_{\text{vaka}} - SS_{\text{gözlem}}$$

3. Bulgular

Bu çalışmada, GATA Patoloji Anabilim Dalı'nda 1994-2007 yılları arasında tanı konulan olgular arasından 50 kronik hepatit olgusu, 5 ayrı patolog tarafından, ayrı ayrı ve birbirlerinin sonuçlarından habersiz olarak, modifiye HAI skorlama yöntemi ile değerlendirilmiştir. Olgular, nekroinflamatuvar aktivite (derece) ve fibrozis (evre) yönünden, “minimum – çok şiddetli” arasında değişen bir spektrumu olabildiğince eşit oranda temsil edecek şekilde ve rastgele seçilmiştir. Değerlendirme sürecinde hiçbir uzman diğer uzmanların etkisi altında kalmamıştır. Değerlendirmelere ait örnek bir tablo Tablo-3 de verilmiştir.

Tablo-3. Uzmanlara ait Modifiye HAI değerlendirme tablosu

| | | GÖZLEMLER | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|--------------|---|---|---|---|---|--------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-------------------------------|---|---|---|---|------------------------------------|---|---|----|---|-----------------------|---|---|---|---|
| V A K A L A R | Patoloji No: | Periportal or Periseptal Interface Hepatitis (piecemeal necrosis) (A) (0-4) | | | | | Confluent Necrosis (0-6) | | | | | Focal (spotty) Lytic Necrosis, Apoptosis, and Focal Inflammation* [C] (0-4) | | | | | Portal Inflammation (D) (0-4) | | | | | nekroinflamatuvar aktivite(toplam) | | | | | Fibrozi (Stage) (0-6) | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | 10047-2007 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 4 | 5 | 4 | 6 | 4 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 |
| | 9717-2007 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 4 | 2 | 3 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 9983-2007 | 3 | 3 | 2 | 4 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 3 | 3 | 3 | 4 | 2 | 7 | 9 | 7 | 10 | 5 | 5 | 5 | 4 | 5 | 4 |
| | 9791-2007 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 4 | 7 | 6 | 7 | 4 | 1 | 0 | 3 | 1 | 2 |

Sonuçların toplanmasından sonra skorlar kullanılarak güvenilirlik katsayısı hesaplanmıştır. Nekroinflamatuvar aktivite için güvenilirlik katsayısı 0,9586 fibrozis için güvenilirlik katsayısı 0,969 olarak hesaplanmıştır.

Nekroinflamatuvar aktivite'ye ait her bir kategori için güvenilirlik katsayıları ise; Periportal or Periseptal Interface Hepatitis için 0,9423, Confluent Necrosis için 0,76, Focal (spotty) Lytic Necrosis, Apoptosis and Focal Inflammation için, 0,831, Portal Inflammation için 0,954 olarak hesaplanmıştır. Daha önce belirtildiği gibi nekroinflamatuvar aktivite skoru bu dört kategoriye ait skorların aritmetik toplamı ile bulunmaktadır. Nekroinflamatuvar aktivite'nin güvenilirlik katsayısı 0,969 dur.

4. Tartışma

Literatürde skorum yöntemlerinin tekrarlanabilirlik ve patologlar arası uyumun düşük olmasına ilişkin birçok çalışma bulunmasına karşın[12-14] bu derece yüksek güvenilirlik değerleri oldukça şaşırtıcıdır. Bu durumun muhtemel sebepleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. GATA Patoloji Anabilim Dalı, karaciğer iğne biyopsilerinin birçok merkeze göre daha sık olarak görüldüğü ve değerlendirildiği bir merkezdir. Bu nedenle, karaciğer iğne biyopsilerine yaklaşım yıllar içinde tutarlı ve tekrarlanabilir bir temele oturtulmuş ve bu birikim asistan eğitimleri sırasında başarılı bir şekilde aktarılabilmektedir.
2. GATA Patoloji Anabilim Dalı'nda, bölüm içi konsültasyon uygulaması belli ölçülerde kurumsallaşmış bir uygulama olarak etkin biçimde kullanılmaktadır. Konsültasyonlarda, olabildiğince çok kişinin katılımı hedeflenmektedir. Bu nedenle, karar verme sorunu oluşturan vakalar için, en azından karaciğer biyopsilerinde bir ortak bilinç geliştirildiğini söylemek mümkündür.
3. Patolojik inceleme sırasında yapılan hatalar, tüm çalışanlara geri bildirim olarak dönmekte, böylece hatanın ve patologlar arası yorum farklılıklarının asgari düzeyde tutulması mümkün olabilmektedir.

Tüm bu açıklamalara karşın elde edilen sonuçlar literatürdekilerle karşılaştırıldığında ortalamanın üzerindedir.

Unutulmaması gereken, belli bir skorum sisteminin, aynı kurumda çalışan patologlar arasında yüksek güvenilirlik düzeyinde uygulanıyor olması, o skorum sisteminin "unbiased" olarak uygulanıyor olduğu anlamına gelmemesi gerçektir. Özellikle olgu sayısı fazla olan ve konsültasyon mekanizmasının kurumsallaştığı merkezlerde, günlük uygulamalarda teorik bilgiden çok tecrübenin aktarımı söz konusudur. Usta-çırak etkileşimi olarak adlandırılan bu öğretim düzeninde, öğrencilerin uygulamada giderek karşılarındaki "usta" modeline benzemeleri kaçınılmazdır. Çoğu zaman istenen bir hedef olmakla birlikte bu "tekdüzeleşme" nin doğru teorik ve pratik bilgiler üzerine inşa edilmesi vazgeçilmez bir ön koşuldur. Çalışmamız, karaciğer biyopsilerinin hemen tümüyle belli sistematik yaklaşımlara dayalı ve nispeten homojen olarak değerlendirildiği bir kurumda gerçekleştirilmiştir. Bu yüzden, modifiye HAI skorum sisteminin güvenilirlik çalışmasına katılan patologlar açısından yeterince heterojen olduğu söylenemez. Aynı kurumdan patologların katıldığı benzeri bir çalışmada modifiye HAI skorum sisteminde patologlar arası uyumun % 95-96 düzeyine ulaştığı bildirilmiştir [16]. Bu çalışma eğitimlerini farklı kurumlarda tamamlamış ve farklı ekollerden gelen patologlar ile gerçekleştirildiğinde, gözlemciler arası uyumun literatürdeki bazı çalışmalara [17] benzer biçimde düşeceğine inanıyoruz.

5. Sonuç

Skorum yöntemleri nümerik değerler ile ifade edilmesine rağmen, bu nümerik değerler biyokimya testlerinde olduğu gibi ölçümle elde edilen test sonuçlarından farklılık arz etmektedir. Bu değerler patoloğun sübjektif yargısını ifade etmektedir. Bu nedenle bir ölçüm olarak kabul edilmemesi gerekir ve ölçümlerden beklenen kesinlikten uzaktır. Örnek olarak Tablo-1de de görüldüğü gibi bir vaka için 1 nolu patologun Nekroinflamatuvar aktivite skoru 4 iken 4 nolu patologun Nekroinflamatuvar aktivite skoru 6 dır.

Patologlar skorum yöntemleri ile çalışırken, akıllarındaki bulanık düşünceleri sözel ifadelere ve skorumlara uyarlamak zorunda kalmaktadır. Bu durum patolojik değerlendirmeleri güçleştirmekte, süresini uzatmakta ve kişiler arası uyumu azaltmaktadır.

HAI skorumla sistemini temel alan ve aynı skorumlayı, skorumları ve sözel ifadeleri kullanmak yerine patologun mikroskopdaki görünüyü, kendisine verilen bir görüntü seti içindeki benzer(ler)i ile eşleştirek kullanabileceği bir sistemin patolojik değerdendirmin doğasına daha uygun olabileceğini düşünüyörüz. Bu tarz bir sistemi bulanık mantık kurallarından yararlanarak tasarlamayı öngörüörüz.

6. Teşekkür

Bu çalışmada değerdli zamanlarını esirgemeyerek vakaları değerdendirip skorumlayan Doç. Dr. Ayhan ÖZCAN, Doç. Dr Önder ÖNGÜRÜ, Yrd.Doç.Dr. Bülent KURT ve Uzm.Dr. Armağan GÜNAL'a ayrı ayrı teşekkür ederiz.

7. Kaynakça

- [1] Baak JPA, Oort J. A Manual of Morphometry in Diagnostic Pathology. New York, NY: Springer Verlag; 1983
- [2] Babb RR, Jackmann RJ. Needle biopsy of the liver. A critique of four currently available methods. West J. Med. 1989 Jan;150(1):39-42
- [3] Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981;1:431-435
- [4] Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994;19:1513-1520.
- [5] Scheuer PJ. Scoring of liver biopsies: are we doing it right? Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:1141-1143.
- [6] Scheuer PJ. Chronic hepatitis: what is activity and how should it be assessed? Histopathology 1997;30:103-105.
- [7] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22:696-699.
- [8] Hubscher SG. Histological grading and staging in chronic hepatitis: clinical applications and problems. J Hepatol 1998;29:1015-1022.
- [9] Desmet VJ. Immunopathology of chronic viral hepatitis. Hepatogastroenterology 1991;38:14-21.
- [10] Scheuer PJ, Standish RA, Dhillon AP. Scoring of chronic hepatitis. Clin Liver Dis 2002;6:335-347.
- [11] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology 1996;24:289-293.
- [12] Bedossa P, Bioulac-Sage P, Callard M, Chevallier P, Degott C, Deugnier et al Y. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 1994;20:15-20.
- [13] 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 1996;25:649-654.
- [14] Theodossi A, Skene AM, Portmann B, Knill-Jones RP, Patrick RS, Tate RA et al. Observer variation in assessment of liver biopsies including analysis by kappa statistics. Gastroenterology 1980;79:232-241.
- [15] Friedman C.P , Wyatt J.C, Evaluation Methods in Medical Informatics. Springer,1997,89-117
- [16] Westin J, Lagging LM, Wejstål R, Norkrans G, Dhillon AP. Interobserver study of liver histopathology using the Ishak score in patients with chronic hepatitis C virus infection. Liver. 1999 Jun;19(3):183-7. Comment in: Liver. 1999 Jun;19(3):169-70.
- [17] Petz D, Klauck S, Röhl FW, Malfertheiner P, Roessner A, Röcken C. Feasibility of histological grading and staging of chronic viral hepatitis using specimens obtained by thin-needle biopsy. Virchows Arch. 2003 Mar;442(3):238-44. Epub 2003 Jan 28.

8. Sorumlu yazarın adresi

Güney GÜRSEL
GATA K.ılığı MEBS Şube Müdürlüğü ETLİK/ANKARA
Tel : 532 475 36 94
E-posta : guneygursel@yahoo.com
ggursel@gmail.com