Karaciğer biopsilerine yaklaşım

Dr. Esra ERDEN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

E. ERDEN

Günümüzde, karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde, biopsisinin önemli bir rolu bulunmaktadır. Hepatomegali nedenlerinin araştırması, karaciğere ait klinik ve laboratuar bulgularında anormallik durumları, medikal ve cerrahi sarılığın ayrımının yapılması, bilinen hastalıktaki hasarın şiddetinin saptaması, hastalığın gidişinin ve tedaviye cevabının takibi, asemtomatik, persistan karaciğer foksiyon testi yüksekliği bulunan hastalara tanı konulması, sistemik, familyal, neoplastik hastalıklarda karaciğer tutulumunun varlığı ve şiddetinin araştırılması, başlıca karaciğer biopsisi endikasyonlarıdır. Bu yöntemle, hastaların yaklaşık % 75'inde tanıya katkı sağlanmaktadır, bu %50 oranında klinik ön tanının desteklenmesi şeklinde olurken, % 25 olguda ise klinik ön tanının değiştirilmesi şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Klinisyen için önemli bir yol gösterici olan karaciğer biopsisi bazı durumlarda çeldirici de olabilmektedir. Yaklaşık 1.5 cm.'lik bir karaciğer biopsisi, tüm organın 1/100.000'lik bir bölümünü göstermektedir. Bu nedenle bir biopsi değerlendirilirken, özellikle de fokal lezyonlarda örnekleme hatalarının olabileceği mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Genellikle hastanın kliniği, laboratuar bulguları ve karaciğer morflojisi arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Ancak bazı durumlarda minimal klinik bulgular eşliğinde karaciğer morfolojisinde ciddi hasar saptanabilirken, bazı olgularda da klinik ve laboratuar verilerinin düzelmesinden çok sonra da karaciğerdeki morfolojik değişikliklerin sebat ettiği bilinmektedir (1-4).

Karaciğer biopsisinin tek başına, hastaya ait diğer bilgilerden yoksun, ışık mikroskobik incelenmesi, tanı konusunda eksikliğe neden olacaktır. Bilindiği gibi çok çeşitli hasar oluşturan etkenler sonucunda, karaciğer dokusunda nekroz, dejenerasyon, iltihabi infiltrasyon, rejenerasyon ve fibrozis şeklinde izlenebilecek temel değişiklikler oluşmaktadır. Yalnız bu beş temel morfolojik değişikliğe dayanarak hastalarda etiyolojik tanı koymak hemen hemen olanaksızdır. Daha sonra da değinileceği gibi karaciğer hastalıklarının ço-

ğunda diagnostik ve spesifik olabilecek morfolojik değişiklikler bulunmaktadır. Ancak genellikle bunların morfolojik olarak izlenmesi tanı koydurucu olurken, tesbit edilmemesi aksini ifade etmemektedir. Ayrıca bazı karaciğer hastalıklarında spesifik morfolojik bulgular rutin boyalar ile saptanamaz, bu durumda klinisyenin mutlaka ön tanısını bildirmesi ve o lezyon için gerekli özel çalışmanın patolog tarafından yapılması, tanıya ulaşmayı sağlayacaktır. Hastaların prognozunu etkileyen faktörler içinde morfolojinin büyük önemi yanında, etiyoloji de en az morfoloji kadar hatta bazı olgularda morfolojiden de daha önemli bir yer tutabilmektedir. Dolayısıyla karaciğer hastalığının tanısında morfolojik tanı yanında mutlaka etiyolojik tanın da bulunması gerekmektedir (1-3,5).

KRONİK HEPATİTLERİN SINIFLAMASI

Yukarda da değinildiği gibi çok çeşitli etkenler ile karaciğerde benzer morfolojik tablolar oluşabilmektedir. Bunlar arasında, günlük rutin çalışma içinde en sık karşılaştığımız, kronik hepatit şeklinde karşımıza çıkan morfolojidir. Kronik hepatitin ilk kez 1968 yılında yapılan morfolojik sınıflamasından sonra bu konuda fazla bir değişiklik olmamıştır. Bu sınıflamaya göre çok çeşitli enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz etkenlerle oluşmuş tüm hepatitler, kronik persistan hepatit, kronik lobüler hepatit ve kronik aktif hepatit olmak üzere temelde üç ana grup altında incelenmektedir. Bu sınıflamada, piecemeal nekrozun izlenmediği kronik persistan ve kronik lobüler hepatitin prognozunun, piecemeal nekroz ve buna bir miktar fibrosizin eşlik ettiği kronik aktif hepatitden daha iyi olduğu düşünülmekte ve bu hepatitlerin birbirini takip eden bir spektrum olduğuna inanılmaktaydı(6). Günümüzde çeşitli kronik viral hepatitlerin evolusyonunun incelenmesi ile, bu görüşün doğru olmadığı saptanmış, hastalığın seyri sırasında kronik hepatit formlarından herhangi birinin tesbit edilebileceği gözlenmiştir. Örneğin hepatitis B virusuna bağlı enfeksiyonlarda virusun replikasyonu ile morfolojinin şiddetinin paralellik göstermediği saptanmıştır (7). Benzer bulgular C hepatitleri için de gösterilmiştir. Kronik C hepatitli hastaların çoğunda kronik persistan veya hafif şiddette kronik aktif hepatit morfolojisi gözlenmektedir. Ancak hastaların masum morfolojik bulgularına karşın, yüksek oranda siroz gelişimi tesbit edilmektedir(8). Bir başka çalışmada, B ve C virusu ile oluşan kronik hepatitlerde, proliferatif aktivite araştırılmış ve bunun kronik C hepatilerinde belirgin oranda daha fazla olduğu gözlenmiştir. C virüsüna bağlı kronik hepatitlerde, hepatosellüler karsinom gelişme riskinin, daha fazla olmasının, muhtemelen yüksek proliferatif aktiviteye bağlı olduğu, sonucuna varılmıştır (9). Bu çalışmalardan da anlaşılabileceği gibi hastalığın prognozunda etiyolojinin yeri çok büyüktür. Ancak bu bulgular, kronik persistan ve kronik lobüler hepatitli hastaların prognozunun genellikle kronik aktif hepatitli hastadan iyi olma olasılığının, daha yüksek olacağı gerçeğini, tamamen ortadan kaldırmaz. Prognoz, etiyoloji ve morfoloji başta olmak üzere birçok parametrenin etkisi altındadır. Etiyolojinin, hasta prognozu üzerindeki etkisi yanında, kronik hepatitlilerde, tedavi şemasının da belirlenmesinde önemli rolü vardır. Örneğin otoimmün hepatitlerde kortikosteroid tedavisi verilirken, kronik viral hepatitlerde alfa interferon tedavisi yapılmaktadır (10,11). Göz ardı edilmemesi gereken bir diğer nokta da bu tanıların iğne biposisinde konması dolayısıyla hele de küçük biopsi örneklerinde kronik persistan hepatit morfolojisi olan sahaların izlendiği bir biopsinin, diğer alanlarında kronik aktif hepatit görüntüsünün de bulunabileceğidir. Bu nedenle 1.5 cm.'den küçük karaciğer biopsilerinin kesin tanı için yeterli olmadığının akılda bulundurulması gerekmektedir (8).

Çok çeşitli karaciğer hastalıkları, kronik hepatit morfolojisi şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bunların belli başlıları, kronik viral hepatitler, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, sekonder biliyer siroz, alkol ve ilaca bağlı karaciğer hasarları, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı ve diğer metabolik hastalıklar ve akut hepatitlerdir. Anlaşılacağı gibi non-tümöral karaciğer hastalıklarının

Tablo 1. Kronik Hepatit ve Kronik Biliyer Hastalıların Etiyolojik Sınıflandırılması

Kronik (nonbiliyer) Hepatit
Otoimmün Hepatit
Kronik B Hepatiti
Kronik B ve D Hepatiti
Kronik C Hepatiti
Kronik İlaca Bağlı Hepatit
Kronik Kriptojenik Hepatit, Viral veya Otoimmün Etiyoloji ile Sınıflandırılamayan
Wilson Hastalığı
Alfa-1-antitripsin Yetmezliği
Kronik Biliyer Hastalıklar
Primer Biliyer Siroz
Primer Sklerozan Kolanjit
Otoimmün Kolanjit

nerdeyse hemen tümü kronik hepatit morfolojisi gösterebilmektedir. Dolayısıyla kronik hepatit tek bir hastalık değil, klinikopatolojik bir sendromdur.

Bir önemli problem de karaciğer hastalığının kronisitesine karar vermektir. Genel olarak 6 aydan uzun süren hepatitlerin kronik olarak kabul edilmesine karşın C hepatiti ve otoimmün hepatit gibi belli bir süre asemptomatik olabilen hepatitler için bu zaman kısıtlaması geçerli değildir. Artık otoimmünitenin kronik bir olay olduğu ve otoimmün nedenlerle gelişen heapatitin de çok uzun bir dönem inaktif olabileceği sonuçlarından yola çıkarak, otoimmün hepatitisin başlangıcından itibaren kronik bir hastalık olduğuna karar verilmiştir (10). Ayrıca metabolik karaciğer hastalıklarının da başlangıçtan itibaren kronik olarak kabul edilmesi gerekmektedir.

Kronik hepatit karaciğerin nekro-inflamatuar hastalığıdır. Bu tanıma göre primer biliyer siroz veya primer sklerozan kolanjit gibi kronik kolestatik hastalıklar ve metabolik karaciğer hastalıkları kronik hepatit içinde yer almamaktadır (11). Ancak bu antitelerin kronik hepatitle benzer morfolojik görüntü içermesi nedeniyle, 1994 Dünya Gastroenteroloji Kongresinde Tablo 1'de görüldüğü şekilde değerlendirilmesine karar verilmiştir. Alkolik ve nonalkolik steatohepatitis de kronik karaciğer hastalığına neden olmaktadır, ancak bunlar morfolojik olarak kronik hepatitlerden bir miktar farklı özellikler içerdiğinden bu sınıflama içine alınmamıştır. Tüm incelemelere karşın hepatitlerin %10-15'inde etiyoloji saptanamamakta, bunlar kriptojenik hepatit olarak değerlendirilmektedir (11,12).

KRONİK HEPATİTLERDEKİ MORFOLOJİK DEĞİŞİKLER

Yukarda Tablo I'de belirtilen farklı etiyolojiler ile oluşan kronik hepatilerde benzer morfolojik değişiklikler izlenebilmekte ve aynı hastada farklı zaman dilimlerinde farklı morfolojik değişiklikler görülebilmektedir. Bu morfolojik bulgulardan hastalıktaki iltihabın şiddeti yani grade'i ve fibrosizin şiddeti yani evresi hakkında hemen her zaman yorum yapılabilmekte ancak farklı etiyolojiler arasında kesin ayırıcı tanı yapmak genellikle mümkün olmamaktadır. Morfolojik bulgulara göre bazı genellemeler yapılabilir, örneğin lobüler infiltrasyonun belirgin olması durumunda olgunun akut hepatit, portal ve periportal iltihabın daha baskın olduğu durumlarda ise kronik hepatit olma ihtimalinin daha yüksek olduğu düşünülür. Ancak akut hepatitlerde de periportal iltihap veya köprüleşme nekrozlarının izlenebileceği, kronik hepatitin de yalnızca lobüler lokalizasyonlu bir iltihap şeklinde görülebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Kısaca kronik hepatitlerde gözlenebilecek morfolojik değişikleri gözden geçirecek olursak:

Portal İltihap (Portal Hepatitis): Portal alanda lenfosit, plazma hücresi ve makrofajlar bulunur. Otoimmün hepatitlerde plazma hücresinden zengin iltihap daha sık gözlenir. Kronik C hepatitlerinde ise, portal alanda çok yoğun, yer yer lenfoid follikül oluşturacak lenfositik infiltrasyon bulunmaktadır. Lenfositler ile safra duktuslarının infiltrasyonu ve

harabiyeti gözlenebilir. Bu morfoloji kronik C hepatiti için spesifik olmamakla birlikte diagnostiktir. Safra duktuslarının lenfositik infiltrasyonu otoimmüm hepatitlerde, primer biliyer sirozda ve primer sklerozan kolanjitte sıklıkla izlenen bir bulgudur (13 - 17).

Periportal iltihap (Periportal Hepatitis): Sınırlayıcı membranın portal alandaki iltihap ile parçalanmasıdır. Bu parçalanma, eski terminolojide kronik aktif hepatitin tanı koydurucu özelliği olan sınırlayıcı membran harabiyeti veya piecemeal nekrozudur. Kronik C hepatitlerinde tipik bir bulgu olarak portal alanda çok yoğun iltihap olmasına karşın sınırlayıcı membran harabiyeti çok az veya hiç olmayabilir, bu nedenle C hepatitlerinin grade'lemesinde diğer kronik hepatit grade'leme şemalarının uygulanması bu özellik açısında çok yeterli olmamaktadır (13, 15,16,17).

Lobüler İltihap (Lobüler Hepatitis): Hemen daima lobül içinde küçük fokal odaklar şeklinde gelişir. İltihaba genellikle hepatosit hasarı da eşlik etmektedir, bu ya apoptoz yani asidofilik cisim veya Councilman cismi veya hepatositlerde hücresel şişme, şeklinde karşımıza çıkar. Bu hücre harabiyetine hemen daima rejeneratif değişiklikler de eşlik eder. Kronik B hepatitlerinde, hepatit B yüzey antijeninin varlığına bağlı sitoplazmada buzlu cam görüntüsü ve hepatit B kor antijeninin varlığına bağlı kumsu nukleus izlenir. Bu görüntülerin tesbiti kronik B hepatiti için diagnostik olmakla birlikte izlenmemesi olgunun kronik B hepatiti olmadığını göstermez. Karaciğer biopsisi incelenirken genellikle lobüler iltihapdan daha çok bu tanımlanan rejeneratif ve dejeneratif değişiklikler dikkati çeker. Bazı durumlarda ise lobüldeki nekroinflamatuar reaksiyon çok fazla olabilir hatta tüm lobülü içeren nekroz şeklinde karşımıza çıkabilir. Nisbeten daha hafif olgularda ise portal-portal veya portal-santral köprüleşme nekrozları şeklinde karaciğer hasarı oluşabilir (11).

Fibrosis: Kronik hepatitlerde, zaman içinde, portal alanlarda başlayan fibrosis, sınırlayıcı membranı aşarak, karaciğer parankimi içine girer, olayın daha da ilerlemesi ile portal alanları birbirine ve portal alanları santral vene bağlayan köprüleşmeler oluşturur. Portal mesafelerin santral ven ile köprüleşmesi karaciğer kan akımını değiştireceğinden, portal-portal köprüleşmeye oranla daha kötü bir prognostik indikatördür (1).

Yağlanma: Hepatositlerde yağlanma kronik C hepatitlerinin yaklaşık %70 kadarında izlenir. Diğer kronik hepatitlerde ise yağlanma seyrek olarak gözlenmektedir (11,13).

Kolestaz: Primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjitte çok belirgin kolestaz bulguları saptanırken diğer kronik hepatitlerde genellikle daha hafif şiddette ve daha seyrek kolestaz saptanmaktadır (1,3).

İmmünhistokimya: İmmünhistokimyasal yöntem ile kronik viral hepatitleri tesbit etmek mümkündür. Hepatit B yüzey ve kor antijenleri, hepatit D virüsü, hepatit C virusu dokuda saptanabilmektedir. Genellikle serolojik bulgular ve histopatolojik özellikler birlikte değerlendirildiğinde etiyolojik tanı vermek mümkün olmaktadır, bunlar ile kesin etiyolojinin saptanamaması durumunda immünhistokimyasal incelemeye baş vurulmalıdır (18).

KRONİK HEPATİTLERDE KARACİĞER BİOPSİSİNİN YERİ VE ÖNEMİ

Kronik hepatitli hastalarda, diagnostik yöntemlerdeki gelişmelere karşın karaciğer biopsisi tanıda hala en önemli yöntemdir.Kronik hepatitli hastalarda karaciğer biopsisi endikasyonları Tablo II'de gösterildiği gibi tanı, takip ve hastalığın şiddetinin belirlenmesi başta olmak üzere çeşitli nedenlerle yapılmaktadır. Kronik hepatilerde karaciğer biopsisi genellikle basit rutin boyalar ile incelenmektedir. Evreleme için bağ dokusu boyası, rutin Hematoksilen-Eozine ek olarak uygulanmalıdır. Kronik hepatit morfolojisi gösteren çeşitli hastalıklarda, histokimyasal boyaların uygulanması ile tanıya kolay, ucuz ve kesin olarak gidilebilmektedir. Örneğin Hemokromatosisde demir, Wilson Hastalığında bakır, alfa1-antitripsin yetmezlieğinde PAS ve diastazlı PAS yaparak birikimi beklenen

maddelerin tesbiti mümün olmaktadır. Yukarda da değinildiği gibi histokimyasal boyalara ek olarak gerektiğinde immünhistokimyasal inceleme de biopsi örneklerinde yapılabilmektedir (11).

Kronik Hepatitlerin Grade'lemesi: Kronik hepatilerde grade'leme nekroinflamatuar olayın şiddetinin göstergesidir. Karaciğer biopsilerinin grade'lemesinde amaç, hastalığın şiddetinin saptanması, takip sırasında oluşan morfolojik değişikliklerin nisbeten daha objektif bir şekilde ortaya konması ve farklı dönemlerde alınan biopsilerin karşılaştırılması ile enstitüler arasında iletişimin kolaylaştırılmasıdır. Bu amaçla çok çeşitli grade'leme şemaları yapılmıştır. Bunların hepsinde temel özellik, belli morfolojik değişikliklerin varlığı ve şiddetine göre, bunlara nümerik değerler vermektir. Eski morfolojik sınıflamaya göre, kronik aktif hepatit, kronik persistan hepatit ve kronik lobüler hepatit şeklinde yapılan kronik hepatit sınıflaması, nekroinflamatuar olayın lokalizasyonuna ve şiddetine göre yapılmış, nümerik değerlerin kullanılmadığı kaba bir grade'leme şemasıdır. Karaciğer biopsilerinin değerlendirilmesinde grade'lemenin kulanılması gerekliliği hiçbir zaman morfolojinin sözcükler ile tanımlanmasının tamamen ortadan kaldıracağı anlamına gelmemektedir, her ikisinin de birlikte kullanılması daha net, karşılaştırılabilir, prognostik değeri fazla, objektif bir tanıya neden olacaktır. Kronik hepatitler için çok çeşitli grade'leme sistemleri kulanılmaktadır. Bunlar içinde en yagın kullanılanı Knodell'in Histolojik Aktivite İndeks (HAI) Skorudur. Tablo 3'de görüldüğü gibi bu grade'leme sisteminde hepatitin 4 morfolojik özelliğine ayrı ayrı skor verilmekte ve bunların toplamı da HAI Skorunu oluşturmaktadır.

Tablo3'ün incelenmesinde ilk 3 parametrenin grade'e dördüncü parametrenin de stage'e ait olduğu görülmektedir. Bu nedenle bazı patologlar HAI skorunu hesaplarken yalnızca ilk üç parametrenin toplamını almaktadırlar. HAI skoru ve diğer nümerik grade'ler, deskriptif grade'ler ile genellikle paralellik göstermektedir. Örneğin Tablo 4'de izlendiği gibi HAI'inin ilk üç parametresinin toplamı ile oluşan skora göre, skor 4 olan hasta, hafif şiddette kronik hepatit şeklinde tanımlanabilir ve bu eski morfolojik sınıflamaya göre kronik persistan hepatite karşı gelmektedir.

Tablo 2. Kronik Hepatitli Hastalarda Karaciğer Biopsisi Endikasyonları

Tanı
Kronik Hepatite Eşlik Eden Patolojilerin Tesbiti
Grade'lenme
Evreleme
Tedaviye Cevabın Takibi

Histolojik grade, klinik ve biyokimyasal sonuçlar ile paralellik gösterebileceği gibi bazı durumlarda ise böyle bir korelasyon gözlenmeyebilir. Bu korelasyon bozukluğu örnekleme hatasına veya histolojik cevabın klinik ve biyokimyasal cevaba göre daha geç oluşmasına bağlı gelişebilir. Ayrıca herbir biyokimyasal testin belli bir hücresel değişiklik ile net ilişkisi de bilinmemektedir (11, 18,20).

Tüm grade'leme sistemlerinin avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Kullanılan grade'leme sisteminin klinisyen tarafından rahat anlaşılabilir olması ve biopsinin, tekrarlayan incelemelerde aynı patolog ve değişik patolog tarafından değerlendirildiğinde, grade farklılığının, mümkün olduğu kadar az olması gerekmektedir. Farklılığın minimal düzeye indirilmesi, için grade parametrelerinin çok net bir şekilde açıklanması gerekmektedir. Yapılan bir çalışmada aynı biopsinin farklı patologlar tarafından incelenmesinde oluşan tanı farklılığının, esas nedeninin kriterlerin açık ve net olarak ortaya konmaması nedeniyle oluştuğu izlenmiştir (19). Dolayısı ile hangi grade'leme sistemi kullanılırsa kullanılsın kriterlerin hem patolog hem klinisyen tarafından net olarak bilinmesi zorunludur. Aksi takdirde yapılan grade'leme tanıya bir takım numaralar yazıp tanıyı uzakmaktan başka bir işe yaramaz.

Kronik Hepatitlerin Evrelenmesi: Kronik hepatitin evresi, nekroinflamatuar hasar sonu-

Tablo 3. Knodelll'in Histolojik Aktivite İndeksinin Komponenetleri

Komponentler	*Skorları*
1-Periportal ve köprüleşme nekrozları	0-10
2-İntralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz	0-4
3-Portal iltihap	0-4
4-Fibrozis	0-4

cu oluşan fibrozisin derecesidir. Güvenilir bir evreleme yapılabilmesi için biopsinin incelenmesinde rutin hematoksilen-eozin boyasına ek olarak Masson trikrom gibi bağ dokusunu gösteren özel bir boyanın da yapılması gerekmektedir. Kronik hepatitlerde bağ dokusu öncelikle portal alanda ve çevresinde birikmektedir. Buna genellikle periportal nekroinflamatuar reaksiyon eşlik etmektedir. Piecemeal nekrozun ilerlemesi ile portal alanların birleşmesi yani porto-portal köprüleşme ve portal alan ile santral venin birleşmesi porto-santral köprüleşme ya da santral venlerin birbirleri ile birleşmesi santral-santral köprüleşmeler ortaya çıkar. Fibrozisin en ileri şeklinde ise hepatositlerin kümeler halinde çevrelenmesi ile psödolobül oluşumu ile karakterli siroz meydana gelir.Siroz kronik hepatitin en son ve irreversible evresidir. Siroz ile karaciğerin normal parankim yapısı bozulur, kan akımında değişiklikler meydana gelir ve portal basınç artar(11,18). Örnekleme hatası nedeniyle her siroz olgusunda karaciğer biopsisinden tanı konulamayabilir, bir çalışmada laporoskopik inceleme sırasında makroskobik siroz tanısı konan 169 hastaya biopsi yapılmış ve bunların %32'inde örnekleme hatasına bağlı olduğu tesbit edilen nedenlerle morfolojik siroz tanısı konulamamıştır (21). Biopsinin bir makrorejeneratif nodülün içinden geçmesi veya psödolobül yapısının görülmediği yalnızca köprüleşmelerin izlenebildiği bir biopsiden siroz tanısı verilemeyebilir. Bu nedenle klinik tanın siroz lehine olduğu bir hastada histopatoloji bunu desteklemiyorsa bunun doku örneklemesi nedeniyle olabileceği mutlaka düşünülmelidir.

Yukarda değinildiği gibi kronik hepatitte önce portal alanda başlayan, daha sonra sınırlayıcı membran harabiyeti ile devam eden ve köprüleşme nekrozlarına neden olan ve en sonunda da siroz tablosu oluşturan bağ doku gelişiminin şiddetti evre olarak isimlendirilir. Çeşitli evreleme şemaları bulunmaktadır. Bunların hepsi fibroz doku gelişimin varlığı ve yaygınlığına göre yapılmıştır. Bunlar içinde en yaygın olanı Tablo 5'te gösterilen

Tablo 4. Nümerik grade, Deskriptif grade ve Morfolojik grade'in karşılaştırılması

*HAI Skoru**	*Deskriptif grade*	*Morfolojik grade*
1-3	Minimal kronik hepatit	Nonspesifik reaktif hepatit KLH KPH
4-8	Hafif kronik hepatit	Şiddetli KLH, KPH Hafif KAH
9-12	Orta şiddette kronik hepatit	Orta şiddette KAH
13-18	Şiddetli kronik hepatit	Şiddetli köprüleşme nekrozları ile karakterli KAH

*Knodell'in HAI komponentlerinin ilk üçünün toplamı

Knodell'in evreleme sistemidir. Buna göre portal mesafede hiç bağ dokusu saptanmıyorsa olgu evre 0, portal alanda bağ dokusu gelişimi varsa evre I olarak değerlendirilir. Bu evreleme sisteminde evre II bulunmamaktadır. Bağ dokusu gelişimi ister portal alan ile sınırlı olsun isterse de piecemeal nekrozu bulunsun her iki durum da evre I olarak değerlendirilir. Evre III köprüleşme nekrozlarının varlığını, evre IV ise siroz gelişimini belirtir (20).

Tablo 5. Knodell'in Kronik Hepatit Evreleme Sistemi

Evre	*Tanım*
0	Fibrozis yok
I	Fibroz portal ekspansiyon
III	Köprüleşme Fibrozisi
IV	Siroz

SONUÇ

Yukarda sunulmaya çalışılan bilgilerin ışığı altında kronik hepatitlerin, yalnız morfolojiye dayanan sınıflamasının yeterli olmadığı görülmektedir. Hastaya ait tüm klinik, etiyolojik ve serolojik bilgilerin toplanarak bunların yorumunu içeren bir tanı verilmesi en idealidir. Böyle bir tanı için klinik ve laboratuar verilerinin patoloğa bildirilmesi gerekmektedir. Bunlardan yoksun olan bir patoloğun tek şansı morfolojik tanı vermektir.Ayrıca yine bazı hastalıklarda klinik ön tanıyı bilen bir patolog çok basit bir özel boya ile spesifik bir tanıya ulaşabilme şansına sahiptir. Örneğin Wilson hastalığı ön tanısı olan bir hastaya bakır boyası veya hemokromatosis ön tanısı olan bir hastaya demir boyası ile spesifik bir tanı konabilinecekken bunların bildirilmediği durumlarda tanı yalnızca morfolojik olarak verilebilecek, hastanın bir süre daha tedavi edilememesine ve ek tekiklerin yapılmasına neden olunacaktır.

Kronik hepatitlerde tanı kadar, hastanın takibi, prognozu ve tedaviye cevabının anlaşılabilmesi için, hastalığın şiddetinin ve yaygınlığının da yani grade ve evresinin de bilinmesi gerekmektedir. Bu nedenle ideal bir tanı morfoloji, etiyoloji, grade ve evreyi içermelidir. Bu da karaciğer üzerinde çalışan kişiler arasında çok sıkı bir klinikopatolojik korelasyon ile sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Lee, RG: Diagnostic Liver Pathology. St. Louis, Mosby, 1994. Sf 57-81.
2. Rosai, J: Ackerman's Surgical Pathology. St. Louis, Mosby, 1996. Sf 858-867.
3. Mac Sween RNM: Pathology of the Liver. Churchill Livingstone, 2nd. edition, 1987. Sf 310-341.
4. Iqbal M, Creger RJ, Fox RM, Cooper BW, Jacob G, Stellato TA, Lazarus HM. Laparoscopic liver biopsy to evaluate hepatic dysfunction in patients with hematologic malignancies: a useful tool to effect changes in management. Bone Marrow Transplant 1996; 17:4,655-662.
5. Isogai M, Yamaguchi A, Hori A, Nakano S. Hepatic histopathological changes in biliary pancreatitis. Am J Gastroenterol 1995; 90:3,449-454.
6. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassesment. J Hepatol 1991;13:372-374.
7. Liaw YF, Yang SS, Chen TJ, Chu CM. Acute exacerbation in hepatitis B e antigen positive chronic type B hepatitis. J Hepatol 1990; 10:227-233.
8. Hopf U, Möller B, Küther D. Long-term follow-up of posttrnasfusion and sporadic chronic hepatitis non-A, non-B and frequency of cirvulating antibodies to hepatitis C virus. J Hepatol 1990;10:69-76.
9. Farinati F, Cardin R, D'Errico A, De Maria N, Naccarato R, Cecchetto A, Grigioni W. Hepatocyte proliferative activity in chronic liver damage as assessed by the monoclonal antibody MIB 1 Ki 67 in archival material: the role of etiology, disease activity, iron, and lipid peroxidation. Hepatology 1996; 23:6,1468-1475.
10. Johnson PJ, Mcfarlane IG. Meeting report: International autoimmune hepatitits group. Hepatology 1993; 18:4,998-1005.
11. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading, staging. Hepatology 1994;19:6, 1513-1520.
12. International Working Party. Terminology of chronic hepatitis. Am J Gastroenterol 1995; 90:181-189.
13. Bach N, Thung SN, Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. Hepatology 1992; 15:572-577.
14. Burgart LJ, Batts KP, Ludwig J, Nikias G, Czaja AJ. Recent onset autoimmune hepatitis: Biopsi findings and clinical correlations. Am J Surg Pathol 1995; 19:6,699-708.
15. Scheuer PJ, Azhrafzadeh P, Sherlock S, Brown D, Dusheiko GM. The pathology of hepatitis C. Hepatology 1992; 15:567-571.
16. Mcmahon RFT, Yates AJ, Mclindon J, Babbs C, Love EM. The histhopathological features of asymptomatic hepatitis C virus-antibody positive blood donors. Histopathology 1994; 24:517-524.
17. Fischer HP, Willsch E, Bierhoff E, Pfeifer U. Histopathologyc findings in chronic hepatitis C. J Hepatol 1996;24:2,35-42.
18. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. Am J Surg Pathol 1995; 19:12,1409-1417.

19. Theodossi A, Skene AM, Portman B, Knill-Jones RP, Patrick RS, Tate RA, Kealey W, Jarvis KJ, O'Brian DJ, Williams R. Observer variation in assessment of liver biopsies including analysis by kappa statistics. Gastroenterology 1980; 79:232-241.
20. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981; 1:431-435
21. Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR, Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Civantos F, Schiff ER. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. Gastrointes Endosc 1996; 43:6,568-571.

Az okuyan bir hekimin hekimlik yapması şaşırtıcı fakat bunu kötü bir şekilde yapması şaşırtıcı değildir.

Sir W. Osler