

Karaciğer Yağlanma Oranı Tespitinde Dijital Patolojinin Katkısı

Contribution of Digital Pathology on the Determination of Liver Steatosis Ratio

Aslı Çakır¹, İlknur Çetinaslan Türkmen¹, Burcu Saka¹, Aslı Ünlü Akhan¹, Abdülkerim Çapar²
İstanbul Hepatopankreatobiliyer patoloji çalışma grubu³

¹ İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Abdülkerim Çapar, Araştırma Görevlisi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Bilişim Enstitüsü, Bilgisayar Bilimleri, İstanbul, Türkiye

³ İstanbul Hepatopankreatobiliyer patoloji çalışma grubu (Sema Arıcı, Bahar Ceyran, Ganime Çoban, Gülen Bülbül Doğuşoy, Nevra Dursun, Selma Şengiz Erhan, Zuhul Gücin, Zehra Sibel Kahraman, Gülçin Kamalı, Nuray Kepil, Sevinç Hallaç Keser, Hale Kırımlioğlu, Banu Yılmaz Özgüven, Yasemin Özkan, Esra Paşaoğlu, Deniz Tunçel, Müberra Seğmen Yılmaz)

ÖZET

Amaç: Yağlanma oranı, steatohepatit tanısında ve transplantasyon öncesi verici adayı karaciğer biyopsilerinde değerlendirilmesi gereken parametrelerdendir. Kantitatif/semikantitatif olarak değerlendirilen yağlanma yüzdeleri, gözlemci-ici ve gözlemciler arası farklılık göstermektedir. Bu farklılığı en aza indirmek amaçlı, görüntü analizi yöntemleri geliştirilmektedir. Çalışmamızda, karaciğer yağlanmasını taklit eden sanal olarak oluşturulmuş dijitalize resimler, patoloğlar tarafından incelenmiştir. Sonuçların bilgisayarcı hesaplanan değerler ile uyum oranları ve klinik yönetimi etkileyecek değerlendirme farklılıklarına neden olup olmadığı araştırılmıştır.

Yöntem: 'Kameram' programı ile hazırlanmış, pembe zeminde, yağlanmayı temsil eden, alan ölçüleri bilinen beyaz dairesel boşluklar içeren 9 resim, İstanbul Hepatopankreatobiliyer patoloji çalışma grubu ile paylaşıldı. Katılımcılardan her resim için yağlanma yüzdesi belirtmeleri istendi. Sonuçlar, bilgisayar tarafından hesaplanan değerler ile kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmaya 19 patoloğ katıldı. Onbeşi resimlerin tamamında ya da çoğunda bilgisayarın hesapladığı değerlere göre yüksek yağlanma yüzdesi belirtti. Sadece 1 katılımcı, bilgisayar ile aynı değerleri bildirdi. Bilgisayar değerleri ile patoloğların değerleri arasında %40'a kadar yüksek, %20'ye kadar düşük değişkenlik mevcuttu. Resimlerin verici adayı karaciğerini temsil ettiği düşünüldüğünde, 11 patoloğ 1 olguda, 4 patoloğ 2 olguda, 1 patoloğ 3 olguda klinik yönetimi etkileyebilecek değerlendirme yaparken, 3 patoloğ tüm olgularda klinik yönetimi etkilemeyecek değerlendirme yaptı. Resimlerin steatohepatit değerlendirmesini temsil ettiği düşünüldüğünde, sadece 2 resim tüm patoloğlar tarafından bilgisayar ile aynı şekilde skorlandı ve resimlerin 5'inde en az 2 patoloğun bilgisayar değerlerine göre yüksek skor verdiği görüldü. Patoloğlar arası uyum steatohepatit ve verici karaciğerini değerlendirmede orta-iyi düzeydedi (sırasıyla kappa değerleri: 0.51 ve 0.63)

Sonuç: Çalışmamızda, karaciğer yağlanma oranlarının patoloğlar tarafından genel olarak yüksek değerlendirildiği gözlenmektedir. Steatohepatit sınıflamasında ve greft yönetimi açısından kliniği farklı etkileyen kararlar verilebileceği düşünülmüştür. Patoloji rutinine her geçen gün daha fazla dahil olan bilgisayar destekli otomatize programların, patoloğlar arası değerlendirme farklılıkları ve klinik yansımaları nedeniyle, karaciğer yağlanma oranlarının doğru tespitinde de yeri olabileceği görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Dijital patoloji, görüntü analizi, karaciğer, transplantasyon, steatohepatit, yağlanma

Geliş Tarihi: 05.10.2017

Kabul Tarihi: 06.03.2018

ABSTRACT

Objective: The rate of steatosis is the parameter that should be assessed in steatohepatitis and donor liver biopsies before transplantation. The percentage of steatosis, evaluated as quantitative / semiquantitative, differs between observers and intra-observers. Various image analysis methods have been developed in order to reduce this difference. In our study, pathologists examined virtually created digitized images mimicking liver fat. The results' accuracy rates and differences in assessment, that would impact clinical management, were investigated.

Methods: Nine pictures with white circles on a pink background, simulating steatosis, were prepared with the 'Kameram' program. The steatosis area was calculated by computer. These pictures were shared with the Istanbul Hepatopancreatobiliary pathology study group. Participants were asked to specify the percentage of steatosis for each image. The results were compared to computer values.

Results: Nineteen pathologists participated in the evaluation. Fifteen of the pathologists indicated higher steatosis percentage than the computerised calculated values, either in all pictures or most of the pictures. Only 1 participant reported the same values with the computer. Difference between computer values and pathologists' values ranged from as high as 40% to as low as 20%. When the images were thought to represent the donor liver, only 3 pathologists succeeded in proper clinical management in all cases, while 11 of the pathologists had misdiagnosed clinical management in 1 case, 4 pathologists in 2 cases, 1 pathologist in 3 cases. When it was thought that the pictures represented the steatohepatitis evaluation, all pathologists correctly scored only 2 pictures and at least 2 pathologists gave high scores in 5 of the pictures. Inter-pathologist agreement was moderate to good with assessing steatohepatitis and donor liver (kappa values, respectively: 0.51 and 0.63).

Conclusion: In our study, it is observed that pathologists generally evaluate the steatosis rate higher than real calculated values. This can affect the clinic, in both steatohepatitis scoring classification and graft management differently. Computer-aided automated programs, which are increasingly used in routine pathology to overcome the differences in pathologist evaluations and clinical manifestations, also can have a role in the detection of liver steatosis ratio.

Key Words: Digital Pathology, Image Analyses, Liver, Transplantation, Steatohepatitis, Steatosis

Received: 10.05.2017

Accepted: 03.06.2018

Bu çalışma, 26. Ulusal Patoloji ve 7. Ulusal Sitopatoloji Kongresinde (2-6 Kasım 2016, Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuş ve özeti, kongre kitabında basılmıştır.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Aslı Çakır, İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi (Özel Medipol Mega Hastaneler Kompleksi) TEM Avrupa Otoyolu Göztepe Çıkışı No: 1 Bağcılar 34214 İstanbul, Türkiye E-posta: erdoganasli@gmail.com

©Telif Hakkı 2018 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2018.51>

GİRİŞ

Karaciğer yağlanması sık görülen bir durum olup başta obezite olmak üzere çeşitli metabolik hastalıklara eşlik etmektedir (1). Karaciğerde yağ birikimi erken dönemde geri dönüşlüdür, ancak tespit edilmez ve ilerlese steatohepatit, fibrosis ve karaciğer yetmezliğine varan tablolara neden olabilir. Bu yüzden, karaciğerde yağ birikiminin erken dönemde tanınması önemlidir (2).

Karaciğer yağlanması, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) – nonalkolik steatohepatit (NASH) ayırımında ve verici karaciğerinin transplantasyon için uygunluğuna karar vermede anahtar parametrelerdendir (3, 4).

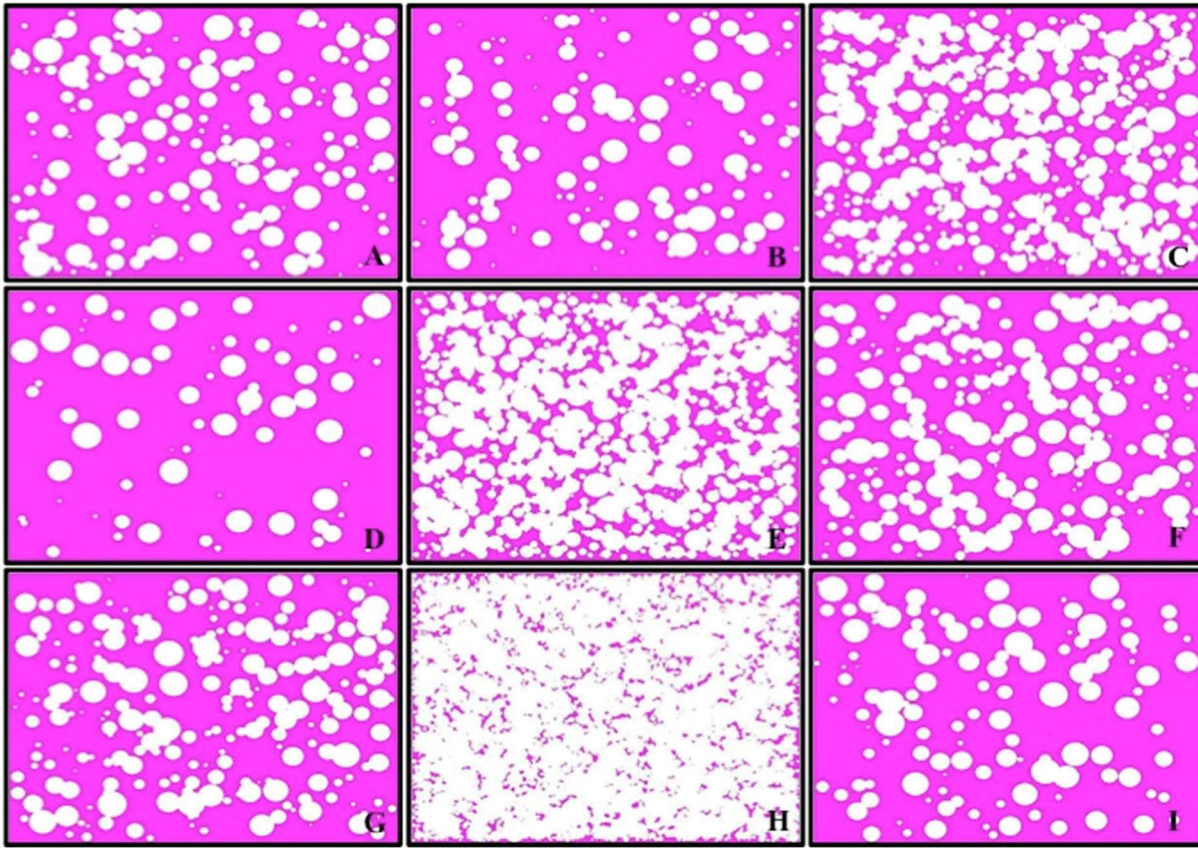
Karaciğer yağlanmasını tespit etmek için kullanılan yöntemler radyolojik değerlendirme ve biyopsi olup günümüzde, NAYKH'nin fenotiplendirmesinde altın standart yöntem, biyopsi olarak kabul edilmektedir (2). Ancak tek bir örneklemenin tüm organı temsil etmemesi, invaziv bir işlem olması ve hasta takibi için uygun olmaması biyopsinin dezavantajlarıdır. Bunlara ek olarak, günlük patoloji pratiğinde, yağlanma miktarının yüzde olarak (kantitatif değerlendirme) bildirilmesi, gözlemci-içi ve gözlemciler arası uyumun düşük-orta olmasına yol açmaktadır (4, 6-8).

Patoloji rutininde gözlemci-içi ve gözlemciler arası görsel değerlendirme farklılıklarına bağlı olarak uyumun mükemmel olmadığı durumlarda (özellikle Ki67 değerlendirmesi gibi sayısal verilerde) patoloğlara yardımcı olmak, değerlendirenler arası farklılıkları en aza indirmek ve doğruluğu arttırmak amacıyla dijital patolojide otomatize sistemler geliştirilmektedir (4, 5). Karaciğer biyopsilerinde steatoz yüzdesini belirlemek amaçlı, dijitalize karaciğer görüntülerinde yağlanmayı gösteren beyaz alanları saptamaya yönelik yöntemlerin kullanımı bildirilmektedir (3, 9-14).

Çalışmamız, patolojide görüntü analizi sistemleri üzerine devam eden projemizin öncü bir çalışması olup; sanal olarak oluşturulmuş, alanları matematiksel olarak hesaplanmış yağlanmayı temsil eden resimlerin, karaciğer patolojisi ile ilgilenen patoloğlar tarafından değerlendirilmesi sonucu bireyler arası farklılıkları ve klinik yönetimi etkileyecek sonuçları olup olmadığını saptamayı hedeflemiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Yağlanmayı temsil etmesi için 'Kameram' yazılım platformu kullanılarak bilgisayar ortamında 9 adet yapay yağlanma resmi oluşturuldu. Yağ hücrelerini temsil eden rastgele büyüklükte beyaz yuvarlak şekiller üretildi. Bu şekiller pembe renkli arka plan üzerine rastgele dağıtıldı (Resim 1).



Resim 1: Temsili olarak oluşturulmuş yağlanma resimleri. Bilgisayarca hesaplanmış yağlanma oranları şu şekildedir: A. %30, B. %20, C. %55, D. %15, E. %70, F. %40, G. %35, H. %90, I. %25.

Oluşturulan her resim için beyaz ve pembe alanların büyüklüğü ve oranları matematiksel olarak hesaplandı. Böylece temsili resimlerdeki yağlanma oranları belirlenmiş oldu. Dokuz resim, İstanbul Hepatopankreatobiliyer patoloji çalışma grubu ile dijital ortamda paylaşıldı. Katılımcılardan her resim için yağlanma yüzdesi belirtmeleri istendi. Katılımcıların sonuçları ile bilgisayarın belirttiği değerler kıyaslandı. Resimlerin verici aday karaciğerini temsil ettiği düşünülerek yapılan kıyaslanmada organın kullanılabilmesi için sınır yağlanma değeri %30 olarak kabul edildi (15). Resimlerin NAYKH-NASH spektrumunu temsil ettiği düşünülerek yapılan değerlendirmede Brunt'un NAS skorumu sistemi kullanıldı. Buna göre %5-33 yağlanma skor 1, %34-66 yağlanma skor 2 ve %67 ve üzeri yağlanma skor 3 olarak kabul edildi (4).

Patoloğların kendi aralarında ve bilgisayar ile hesaplanan veriler arasında uyum Cohen'in kappa katsayısı ve Randolph'un çoklu değerlendirici kappa

katsayısı ile hesaplandı. 0.75 ve üzeri mükemmel, 0.40-0.74 orta-iyi ve 0.40'dan küçük değerler zayıf düzeyde uyum olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Değerlendirmeye 13 kurumdan, 19 patoloğ katıldı. Dört kurumdan 2'şer, 1 kurumdan 3 patoloğ, diğer kurumlardan tek patoloğ, yağlanma yüzdesini belirtti. Toplam 171 değer (yağlanma yüzdesi) elde edildi. Her resim için patoloğların değer aralıkları, ortalama değerler, yüksek ve düşük değer bildiren patoloğ sayısı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Resimlerin patoloğlar tarafından değerlendirme sonuçları:

	Bilgisayarca hesaplanan değerler	Patoloğların aralıkları	Patoloğların değer	Patoloğların değerlerinin ortalaması	Yüksek bildiren sayıları	değer patoloğ	Düşük bildiren sayıları	değer patoloğ
Resim 1	%30	%10-50	%30	%30	7 (%37)		7 (%37)	
Resim 2	%20	%15-40	%21	%21	7 (%37)		8 (%42)	
Resim 3	%55	%40-85	%71	%71	15 (%78)		2 (%11)	
Resim 4	%15	%5-25	%13	%13	4 (%21)		10 (%53)	
Resim 5	%70	%60-95	%84	%84	17 (%90)		1 (%5)	
Resim 6	%40	%20-80	%47	%47	8 (%42)		7 (%37)	
Resim 7	%35	%20-70	%43	%43	10 (%53)		8 (%42)	
Resim 8	%90	%70-100	%90	%90	11 (%58)		3 (%16)	
Resim 9	%25	%10-60	%29	%29	9 (%47)		7 (%37)	

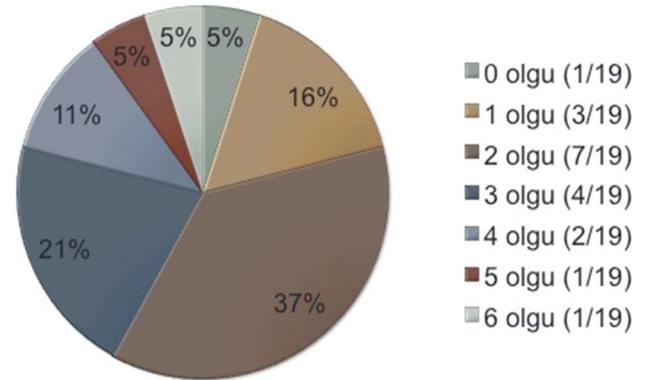
Bilgisayar değerleri ile patoloğların değerleri kıyaslandığında, toplamda 171 değer 88'i (%51) yüksek belirtilirken, 53 değer (%31) olması gerekenden düşüktü. Patoloğlar arası uyum için hesaplanan kapp değerleri, resimlerin verici karaciğerini temsil ettiği düşünüldüğünde 0.63 ve Brunt'un NAS skorlamasını temsil ettiği düşünüldüğünde 0.51 olup, uyum orta-iyi düzeydeydi.

Hiçbir resim için tüm patoloğlar aynı yüzde değerini bildirmemi. Aynı kurumdan çalışmaya katılan 3 patoloğ, 3 resimde ve bir diğer aynı kurumda çalışan 2 patoloğ da 2 resimde aynı yüzdeyi belirtti. Kurum içi, patoloğlar arası uyuma bakıldığında 1 kurumda verici biyopsilerinde 0.85 ve NAS skorlamasında 0.77 kapp katsayıları ile mükemmel uyum sağlandı. Diğer kurumlarda verici adayı yağlanma değerlendirmeleri ile orta-iyi uyum (0.52, 0.60, 0.40 ve 0.52 kapp katsayıları) yakalanırken, NAS skorlamasında kapp katsayıları 0.2, 0.43, 0.33, 0.2 ve 0.29 ile orta-iyi ve zayıf düzeydeydi.

Ondokuz patoloğun 3'ü (%16) tüm resimlerde yüksek, 1'i (%5) tüm resimlerde düşük değer bildirdi. Sadece 1 (%5) patoloğ tüm resimlerde doğru yüzdeleri belirtti.

Yapay yağlanma resimlerinin, verici karaciğerini temsil ettiği ve karaciğerin kullanılıp kullanılmayacağına dair sınır yağlanma değerinin %30 olduğu düşünüldüğünde, 19 patoloğun 3'ü (%16) uygun klinik yönetimi sağladı. Onbiri (%58) 1 olguda, 4'ü (%21) 2 olguda, 1'i (%5) 3 olguda klinik yönetimi farklı etkileyebilecek karar verdi. Olgu bazında değerlendirildiğinde, 9 olgunun 4'ünde tüm patoloğlar doğru klinik yönetimi sağlayacak oran bildirdi. Farklı klinik yönetime neden olabilecek değerlendirme %20-940 arasında yağlanma içeren 5 olguda görüldü. Bunların 2'sinde, verici olarak kullanılabilir karaciğer (%30'un altında yağlanma içeren) için, 5-9 patoloğ kullanılmama olasılığı gösteren yağlanma oranı belirtti. Üç olguda ise, yağlanma oranı açısından takılması sakıncalı olabilecek karaciğer (%30'un üstünde yağlanma içeren), 1-7 patoloğ tarafından takılabilir olarak değerlendirilmiş oldu. Bilgisayarca hesaplanan değerler ile patoloğların teker teker uyumlarına bakıldığında bilgisayar değerleri ile 4 patoloğ mükemmel (kapp: 1-0.82), 12 patoloğ orta-iyi (kapp: 0.69-0.44) ve 3 patoloğ da zayıf (kapp: 0.35-0.21) düzeyde uyum gösterdi.

Yapay karaciğer resimlerinin NAYKH / NASH spektrumunu temsil ettiği düşünüldüğünde sadece 1 patoloğun yağlanma skorlamasını bilgisayar ile aynı şekilde yaptığı görüldü. 18 patoloğ değişen sayıda olguda (1-6) bilgisayar ile karşılaştırıldığında düşük ya da yüksek skorlama yaptı (Resim 2). Sadece 2 (%22) resim tüm patoloğlar tarafından bilgisayar ile benzer şekilde skorlandı. Bunlar %15 ile en düşük ve %90 ile en yüksek yağlanma oranına sahip iki resim idi. Resimlerin 5'inde (%66) sayıları 2-14 arasında değişen patoloğ yağlanma skorunu bilgisayar verisine göre yüksek belirtti. Patoloğların bilgisayar ile hesaplanan değerler arasındaki uyumları değerlendirildiğinde 8 patoloğ mükemmel (kapp: 1-0.76), 10 patoloğ orta-iyi (kapp: 0.72-0.40) ve sadece 1 patoloğ da zayıf (kapp: 0.30) düzeyde uyum gösterdi.

**Resim 2:** Temsili resimler NAYKH / NASH spektrumunu temsil ettiğinde patoloğların düşük ya da yüksek yağlanma skoru belirtme yüzdeleri

TARTIŞMA

Karaciğer yağlanması sık rastlanan bir durumdur ve başta obezite, alkol, Tip II diyabet ve ilaçlar olmak üzere çeşitli nedenlere bağlı oluşur. Başlangıçta sessiz olan yağlanma, etken ortadan kaldırılamaz ise karaciğerde kalıcı hasara neden olabilir. (2, 3, 16).

Karaciğer biyopsileri, yağlanmayı değerlendirmede altın standarttır (2). Patoloji pratiğinde, steatohepatit sınıflaması, verici adaylarının karaciğer biyopsilerinin değerlendirilmesi ve parsiyel hepatektomi öncesi karaciğer rezervinin belirlenmesinde, karaciğer yağlanma yüzdesinin değerlendirilmesi gerekmektedir (3, 4). Biyopsilerde yağlanma oranı, parankim içindeki yağ ve/veya yağ içeren parankim oranını belirterek öngörülmekte ve yüzde (%) olarak raporlanmaktadır. Kimi zaman da derecelendirilerek semikantitatif değerlendirme yapılmaktadır (3, 4, 12, 17).

Karaciğer biyopsilerinde yağlanmayı değerlendiren bazı güçlükler ve tuzaklar mevcuttur. Örnekleme, tüm organı temsil etmede yetersiz kalabileceği gibi, doku fiksasyonu yağ damlacıklarının tespitinde olumsuz etki yapabilmektedir. Kullanılan boyama metodu, kesitlerde yağlanmanın görünürlüğünü etkilemektedir (17). Ayrıca biyopsilerde yağlanmanın değerlendirilmesi patoloğun deneyimiyle, çalıştığı kurumla ilişkili olarak değişken sonuçlara neden olabilmektedir (13, 17). Çalışmalar, gözlemciler arasında yağlanma yüzdesi uyumunun zayıf-orta olduğunu göstermektedir (4, 6, 17-19). Semikantitatif değerlendirmede ise çalışmalar arasında farklılıklar olmakla birlikte, tekrarlanabilirlik ve uyum düzeyi daha yüksek bulunmuştur (4, 12, 18). Çalışmamızda hiç bir resim için tüm patoloğlar aynı yüzde değerini belirtmemişken, semikantitatif değerlendirme yapıldığında sadece %22 oranında aynı sonuçlar alınmıştır. Ondokuz patoloğ arasındaki uyum ise, çalışmamızda, orta-iyi düzeyde saptanmıştır.

Patolojide görsel değişkenliklere bağlı farklılıkların en aza indirilebilmesi amacıyla bilgisayar destekli otomatize sistemler geliştirilmekte ve her geçen gün patoloji rutinine daha fazla dahil edilmektedir. Karaciğer yağlanma oranlarının tespitinde de süregelen bir çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar, morfometrik sayım ya da sıklıkla yağlanmayı gösteren beyaz alanları bulmayı hedeflemektedir (3, 10-14). Ayrıca yağlanma yüzdesi bilinen rehber karaciğer resimlerinin de patoloğlara daha doğru değerlendirme konusunda yol gösterdiği görülmüştür (20).

Yağlanmayı değerlendirirken, otomatize sistemler ile geleneksel değerlendirme sonuçları kıyaslandığında, özellikle sadece hematoksilen eozin boyasının değerlendirildiği durumlarda iki yöntem arasında belirgin farklılıklar olduğu görülmektedir. Sıklıkla, ışık mikroskopik tahmin edilen değerlerin, hesaplanan değerlerden yüksek olduğu saptanmıştır (12, 13, 17, 19, 21). Çalışmamızda da benzer şekilde, yağlanmanın %51 oranında, dijital veriye göre yüksek değerlendirildiği görülmüştür.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı sık bir karaciğer hastalığıdır ve daha ciddi bir form olan, yağlanmaya nekroinflamatuvar aktivite ile fibrozisin eşlik ettiği NASH'ten ayrımı yapılmaktadır (4). İzole steatoz nadiren siroza ilerlerken, NASH %20-30 oranında siroza ilerlemektedir (22, 23). Bu yüzden yağlanma oranının doğru değerlendirilmesi, hastaların izlem ve klinik yönetiminde önemlidir.

Semikantitatif değerlendirmenin yapıldığı, steatohepatit sınıflaması göz önüne alındığında, çalışmamızda resimlerin sadece %22'si tüm patologlar tarafından bilgisayar ile aynı skoru verecek şekilde skorlandı. Yüzde 66'sında ise değişen sayıda patolog bilgisayarla hesaplanan değerden daha yüksek skor belirtti. Steatohepatit skorlaması açısından patologların bildirdiği değerler ile bilgisayarın hesapladığı değerler arasındaki uyuma bakıldığında 4 patolog mükemmel, 12 patolog orta-iyi ve 3 patolog zayıf düzeyde uyum gösterdi (sırasıyla kappa değerleri 1-0.82, 0.69-0.44 ve 0.35-0.21).

Karaciğer transplantasyonunda sağkalımı ve graft reddini etkileyen önemli iki parametre iskemi zamanı ve verici karaciğerindeki yağlanma oranıdır. Yağlanmanın %30'dan fazla olduğu karaciğerlerin iskemi/reperfüzyon hasarına karşı daha duyarlı oldukları gösterilmiştir (3, 15, 24). Organın kullanılıp kullanılmayacağı kararının etkileyeceği için, verici biyopsisinde yağlanmanın tam ve doğru değerlendirilmesi gereklidir (3, 13).

Çalışmamızdaki sanal olgularda, patologlar arası uyum orta-iyi düzeyde olup, olguların %55'inde patologların %5-47'si tarafından verici yönetimini farklı şekilde etkileme riski olabilecek kararlar verilebileceği görüldü. Sadece 1 patolog, bilgisayar değerleriyle kıyaslandığında zayıf uyum sağladı. Verici biyopsisini değerlendirirken uyum düzeyinin daha yüksek olması, verici adayı yağlanma düzeyini belirlerken ikili kategorizasyon (takılabilir/takılamaz) kullanımına bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmalar aynı kurumda çalışan patologlar arasında yağlanma yüzdesi uyumunun daha iyi olabileceğini göstermektedir (17, 25). Çalışmamızda 5 kurumdaki 2 ve daha fazla patolog steatoz yüzdesini değerlendirirdi. Sadece, 3 patologun katıldığı 1 kurumda verici ve NAS skorlamasında mükemmel düzeyde uyum sağlandı. Diğer kurumlarda uyum verici adayını değerlendirmede orta-iyi; NAS skorlamasında ise zayıf düzeydeydi.

Sonuç olarak, görüntü analizi konusunda başvuru aşamasında olan TUBİTAK projemizin öncüsü olan bu çalışma, rutin uygulamada sıkıntı yaşanan konularda patologlara yardımcı olacak bilgisayar destekli programların geliştirilmesinin patologlara günlük rutinde faydalı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca çalışma sonuçlarında gözlenen uyum farklılıklarının patologlar arasında yarattığı farkındalığın da rutin uygulamada yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1.Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118:1388-93.
- 2.Bruno EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2010;7(4):195-203.
- 3.Fiorini RN, Kirtz J, Periyasamy B, Evans Z, Haines JK, Cheng G, et al. Development of an unbiased method for the estimation of liver steatosis. *Clinical transplantation*. 2004;18:700-6.
- 4.Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313-21.
- 5.Mazhar SM, Shieh-morteza M, Sirlin CB. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7:135-40.
- 6.Gawrieh S, Knodler DM, Saeian K, Wallace JR, Komorowski RA. Effects of interventions on intra- and interobserver agreement on interpretation of nonalcoholic fatty liver disease histology. *Annals of diagnostic pathology*. 2011;15:19-24.

- 7.Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128:1898-906.
- 8.Vuppalanchi R, Unalp A, Van Natta ML, Cummings OW, Sandrasegaran KE, Hameed T, et al. Effects of liver biopsy sample length and number of readings on sampling variability in nonalcoholic Fatty liver disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7:481-6.
- 9.Vanderbeck S, Bockhorst J, Komorowski R, Kleiner DE, Gawrieh S. Automatic classification of white regions in liver biopsies by supervised machine learning. *Human pathology*. 2014;45:785-92.
- 10.Turlin B, Ramm GA, Purdie DM, Laine F, Perrin M, Deugnier Y, et al. Assessment of hepatic steatosis: comparison of quantitative and semiquantitative methods in 108 liver biopsies. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;29:530-5.
- 11.Boyles TH, Johnson S, Garrahan N, Freedman AR, Williams GT. A validated method for quantifying macrovesicular hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Analytical and quantitative cytology and histology*. 2007;29:244-50.
- 12.Franzen LE, Ekstedt M, Kechagias S, Bodin L. Semiquantitative evaluation overestimates the degree of steatosis in liver biopsies: a comparison to stereological point counting. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2005;18:912-6.
- 13.Marsman H, Matsushita T, Dierkhising R, Kremers W, Rosen C, Burgart L, et al. Assessment of donor liver steatosis: pathologist or automated software? *Human pathology*. 2004;35:430-5.
- 14.Liquori GE, Calamita G, Cascella D, Mastrodonato M, Portincasa P, Ferri D. An innovative methodology for the automated morphometric and quantitative estimation of liver steatosis. *Histology and histopathology*. 2009;24:49-60.
- 15.D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Reed A, Knechtle SJ, et al. The predictive value of donor liver biopsies on the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation proceedings*. 1991;23:1536-7.
- 16.Vanderbeck S, Bockhorst J, Kleiner DE, Komorowski R, Chalasani N, Gawrieh S. Automatic quantification of lobular inflammation and hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease liver biopsies. *Human pathology*. 2015;46:767-75.
- 17.El-Badry AM, Breitenstein S, Jochum W, Washington K, Paradis V, Rubbia-Brandt L, et al. Assessment of hepatic steatosis by expert pathologists: the end of a gold standard. *Annals of surgery*. 2009;250:691-7.
- 18.Bedossa P, Poynard T, Naveau S, Martin ED, Agostini H, Chaput JC. Observer variation in assessment of liver biopsies of alcoholic patients. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 1988;12:173-8.
- 19.Auger J, Schoevaert D, Martin ED. Comparative study of automated morphometric and semiquantitative estimations of alcoholic liver steatosis. *Analytical and quantitative cytology and histology*. 1986;8:56-62.
- 20.Hall AR, Green AC, Luong TV, Burroughs AK, Wyatt J, Dhillon AP. The use of guideline images to improve histological estimation of hepatic steatosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2014;34:1414-27.
- 21.Hall AR, Dhillon AP, Green AC, Ferrell L, Crawford JM, Alves V, et al. Hepatic steatosis estimated microscopically versus digital image analysis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2013;33:926-35.
- 22.Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999;30:1356-62.
- 23.Levine AP, Kudo H, Armstrong MJ, Thursz MR, Gedroyc WM, Anstee QM, et al. Quantifying hepatic steatosis - more than meets the eye. *Histopathology*. 2012;60:971-81.
- 24.Nativ NI, Chen AI, Yarmush G, Henry SD, Lefkowitz JH, Klein KM, et al. Automated image analysis method for detecting and quantifying macrovesicular steatosis in hematoxylin and eosin-stained histology images of human livers. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2014;20:228-36.
- 25.Younossi ZM, Gramlich T, Liu YC, Matteoni C, Petrelli M, Goldblum J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: assessment of variability in pathologic interpretations. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1998;11:560-5.