

Üremik Sendromlu Hastalarda Karaciğerde Oluşan Histopatolojik Değişikliklerin Araştırılması

HISTOPATHOLOGIC CHANGES IN THE LIVER OF THE PATIENTS WITH UREMIC SYNDROME

Nevzat DALGIÇ
Durak YETKİN
Rahmi HANAĞASI

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ve Patoloji Anabüüm Dallan, Sivas

ÖZET

Kliniğimizde yatarak tedavi gören 20 Üremik sendromlu hasta çalışmaya alındı. 8'i erkek, 12'si kadın olan hastaların yaşları 16 ile 75 arasında (ort: 47 ± 1) değişiyordu. Hastalarımızdan alınan karaciğer biyopsisi örnekleri histopatolojik olarak incelendi. 20 olguda intrasitoplazmik granüller dejenerasyon, 11 olguda mononükleer hücre infiltrasyonu, 7 olguda fibrozis, 4 olguda ise yağlanma ve safra stazı görüldü. Ayrıca amiloid birikimi, aterosklerdzis ve hyalen inklüzyon cisimcikleri sadece 1'er olguda görüldü. Olgularımızda görülen intrasitoplazmik granüller dejenerasyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu Üremik sendroma özgü bulgular olarak kabul edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Üremi, karaciğer

T Kl Tıp Bil Araştırma Der C.3.S.4, 301-306,1985

Üremik sendrom, böbreklerin normal fonksiyonlarını çeşitli sebeplere bağlı olarak yapamaması ve buna bağlı olarak kanda BUN ve kreatinin gibi üremik toksinlerin retansiyonuna uğraması sonucu çeşitli klinik ve patolojik durumların ortaya çıktığı kronik bir hastalıktır.

Bu hastalıktan etkilenen organların hemen hepsinin, sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, kemikler, kemik iliği, endokrin sistem, immün sistem, deri ve gastrointestinal sistemin yapısal veya fonksiyonel bir dizi bozukluğa uğradıktan artık klâsik kitaplara geçmiştir. Fakat Üremik sendromda karaciğerin etkilendiği hakkında bir yazıya rastlanılmamaktadır. Yalnız son yıllarda yapılan farmakolojik, klinik ve patolojik çalışmalarda üremi ile karaciğer arasında bir ilişkinin varlığının görüldüğü bildirilmiştir(1-6).

Üremik sendromda karaciğerde; SGOT aktivite-

SUMMARY

20 patients with uremic syndrome who are treated in our clinic were studied. The ages of our patients, 8 male and 12 female, ranged from 16 to 75 (average 47 ± 1). The needle biopsy specimens obtained from our patients were examined histopathologically. Intracytoplasmic granular degeneration in 20 cases, mononuclear cells infiltration in 11, fibrosis in 7, deposition of fat and biliary stasis in 4 cases were found. In addition, deposition of amyloid, atherosclerosis and hyalen inclusion bodies were seen (only one of each). Intracytoplasmic granular degeneration and mononuclear cell infiltration seen our cases may be considered for unique uremic syndrome.

Key Words: Uremia, liver

T J Research Med Sci V.3, N.4, 301-306, 1985

sinde düşme, glikolizide azalma ve glikoneogenezisde artma, hepatik trigliserid aktivitesinde azalma sonucu hipertrigliseridemi, hepatik üre yapımında azalma ve protein sentezindeki azalma gibi bozukluklar görülür.

Işık mikroskobunda; hepatositlerde buzlu cam manzarası, granüler dejenerasyon, mikronekrozis, orta derecede hemosiderozis, elektron mikroskobunda ise; endoplazmik retikulumda proliferasyon saptanmıştır (7-10).

Biz de servisimizde yatarak tedavi gören üremik sendromlu hastalarımızdan karaciğer iğne biyopsisi ile alınan materyalin histopatolojik yönden ne gibi değişiklik gösterdiğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

C.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Kli-

niğinde yatarak tedavi gören üremik sendromlu 20 hasta çalışmaya alındı.

Olguların hepsi **sistemik** muayeneden **geçirile-**rek, klinik ve lahoratuvar bulguları değerlendirildi. Üremi kliniği gösteren, serum BUN'i % 40 mg ve üzeri, serum kreatinin'i % 2 mg ve üzeri, idrar **dansitesi** 1010'dan düşük olan hastalar çalışmaya alındı. Ayrıca karaciğerde histopatolojik **olarak** bozukluklara yol açabilen metabolik hastalığı (Diabetes meütus gibi) ile karaciğer hastalığı (hepatit ve viral hepatit gibi) olanlar çalışmaya alınmadı.

Hastaların hepsinde gerekli hazırlık yapıldıktan sonra, **Vim** Silverman iğnesi ile, uygun teknikle, karaciğer iğne biyopsisi yapıldı (11). Hastalardan iğne biyopsisi **ile** alman materyaller % 10'luk formaline alınarak, kısa sürede Cumhuriyet üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına ulaştırıldı. Olgularımıza patoloji departmanında 5-6 mikronluk seri kesitler yapılarak, rutin uygulamaların dışındaki boyama yöntemleri (Hematoksilen + Eosin, Periodic AcidSchiff (PAS)) ve kristal violet boyaları ile histopatolojik olarak incelendi.

BULGULAR

Çalışmaya alman 20 olgudan **8'i** erkek, 12'si kadın idi. En yaşlı hasta 75, en genç hasta ise 16 yaşında **idi** (Yaş ortalaması 47 ± 1). Yaş dağılımı Tablo-I'de verilmiştir.

Tablo — I
Hastalık Görülmesinin Yaş ve Cinslere Göre Dağılımı

Cins	Yaş			Toplam
	0-25	26-50	51 ve üzeri	
Erkek	1	3	4	8 (% 40)
Kadın		7	5	12 (% 60)
Toplam	1 (% 5)	10 (% 50)	9 (% 45)	20 (% 100)

Olguların yapılan karaciğer iğne biyopsisi neticeleri Tablo-II'de toplanmıştır. Materyallerimiz makroskopik olarak 0,2 - 0,9 mm boyutlar (çap veya uzunluk) arasında değişen ölçülerdeydi. Genellikle koyu kırmızı renkte, yumuşakça kıvamda idi.

Hastalarımızın hepsinde granüler dejenerasyon saptandı ve ışık mikroskobunda buzlu cam şeklinde görülüyordu. Anlamlı ve tesadüfle açıklanamayacak kadar sabit olan bu bulguda, granüllerin hepsi intrasitoplazmik lokalizasyon gösteriyordu. Bu granüler sitoplazma içinde, büyük bir çoğunlukla tüm sitoplazmaya dağılmış durumda ve homojendi, özel boyalarla granüllerin PAS (+) olduğu görüldü (Şekil-1).

3 olguda hücrelerin bir kısmı normal görinümde bir kısmı ise yukarıda tarif edilen granüler yapıyı göstermekteydi. 17 olguda ise tüm parankim hücreleri granüler yapıda idi.

Olgularımızda ikinci sıklıkta mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü. 11 olguda saptanan periportal mononükleer hücre infiltrasyonu bazen tek, bazen de multiple odaklar halinde ve genellikle yuvarlakça topluluklar şeklindeydi (Şekil-2, 6).

Olgularımızda ikinci sıklıkta bağ dokusu gelişmesi görüldü. 7 olguda saptadığımız fibrozis, genellikle periportal bölgelerde lokalize, proliferatif fibroblast toplulukları tarzındaydı. Granüler dejenerasyonun hücrelerin bir kısmında olduğu 3 olguda ise fibrozis görülmedi (Şekil-3).

4 olguda hepatositlerde yağlanma görüldü. Bunlardan 2'si dar bir sahada lokalize idi. 2'si ise geniş alanları işgal ediyordu. Yağlanma yuvarlak şeffaf topluluklar halindeydi. Bu yağlanma özel boyaya gerek göstermeyecek kadar karakteristikti (Şekil-4,6).

4 olguda safra stazı görüldü. Intrasitoplazmik lokalizasyon gösteren safra pigmenti açık ya da kahverengi, kaba partiküller tarzında izlendi (Şekil-5):

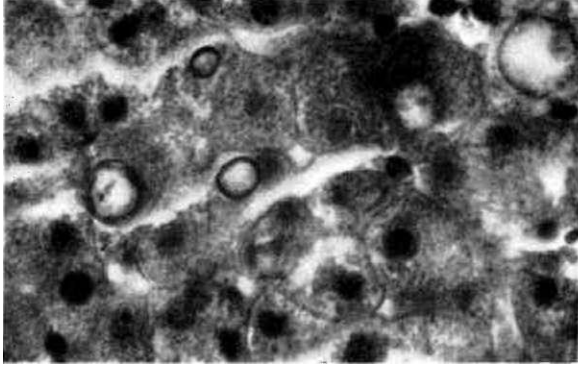
Olguların 3'ünde diffüz granüler dejenerasyona ilâveten, parankim hücrelerinde ağır sayılabilecek diğer bir tip dejeneratif değişiklikler görüldü. Bunlar tamamen nükleusa aitti. Bu dejeneratif değişikliklerin başlıcaları; nükleusda irileşme, nükleusda, kaybolma (karyolizis), çift nüve, nüvelerde aşıkâr hiperkromazi idi. Nükleuslann birçoğunda tek veya fazla nükleolus belirgin olarak görülüyordu (Şekil-6, 7).

1 olguda damar cidarında aşıkâr fibrotik kalınlaşma (ateroskleroz) (Şekil-4), 1 olguda 40-50 mikron çapında yuvarlak açık pembe renkte, homojen hyalen görünümde çok sayıda inklüzyon cisimcikleri (Şekil 7), 1 olguda ise damar cidarında kalınlaşma ve burada pembe homojen görünümlü amiloid saptandı (Şekil-8).

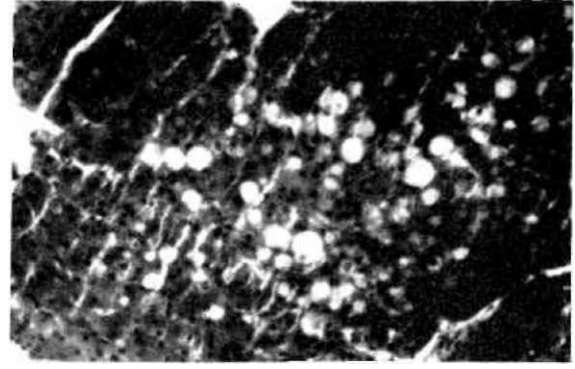
1 olguda ise granüler dejenerasyon, yağlanma, safra stazı, parankimde ağır dejenerasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, fibrozis olmak üzere bütün patolojik bulgular bir araya toplanmış olarak saptandı (Şekil 4, 5, 7).

TARTIŞMA

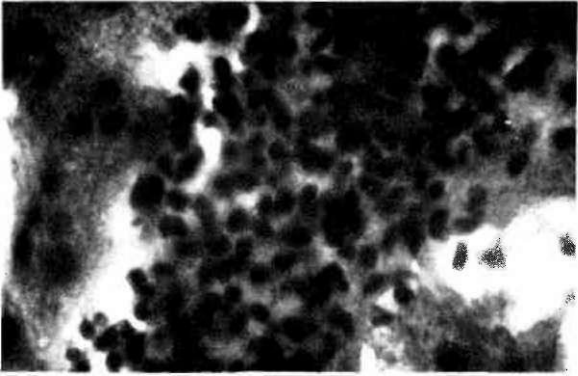
Üremik sendrom, çeşitli organlarda yapısal ve fonksiyonel bir dizi/ bozukluğa yol açar. Biz burada, karaciğerde meydana gelen yapısal bozuklukları araştırmak istedik. (Işık mikroskobu ile yaptığımız çalışmalarda sıklık sırasına göre, hepatositlerde "buzlu cam" manzarası, intrasitoplazmik granüler dejenerasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, fibrozis, yağlanma, safra stazı, parankim dejenerasyonu,



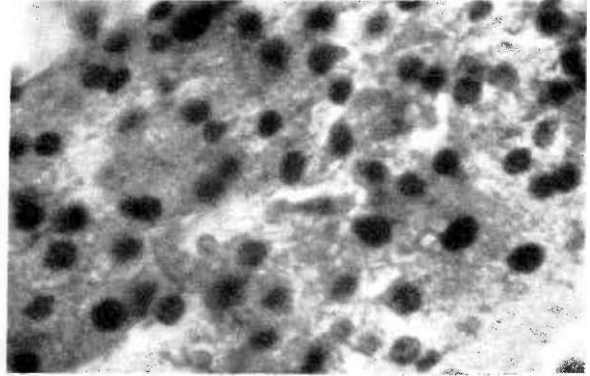
Şekil-1. Hepatositlerde belirgin intrastoplazmik granüler ve inklüzyon cisimcikleri görülmektedir (H-E x 400) (Prot. No. 311)



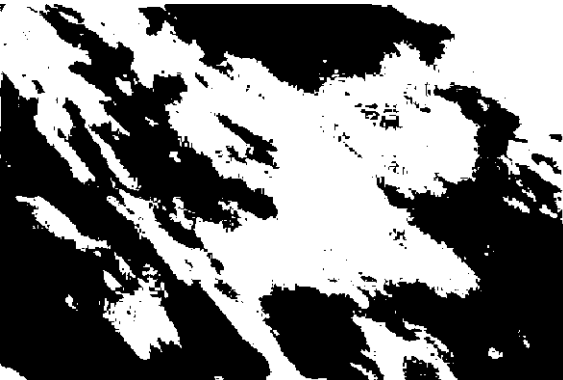
Şekil-4. Hepatositlerde granüler yapıların azlığı, yoğun yağlanma, köşedeki damarda fibrouk (sklerotik) kalınlaşma ve damar cidarında iltihabi infiltrasyon görülmektedir (H K x 100) (Prot. No. 1361)



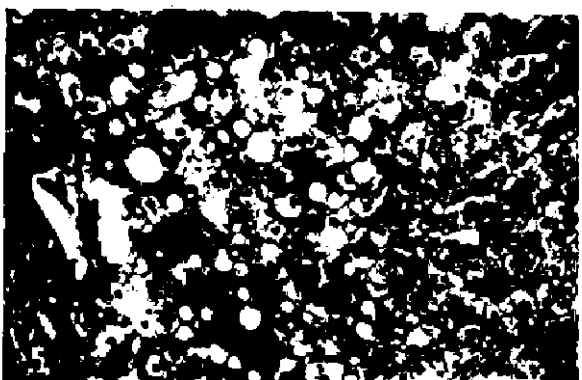
Şekil-2. Mononükleer hücrelerin yaptığı infiltrasyon alanı ve çevre hepatositlerde granüler yapılar görülmektedir (H-E x 400) (Prot. No. 351)



Şekil-5. Granüler yapıların arasında koyu renk küçük odaklar halinde safra stazı görülmektedir (PAS x 400) (Prot. No. 1361)



Şekil-3. Aşırı fibrotik bir alanda diziler teşkil eden fibrosit ve fibroblastlar görülmektedir (H-E x 400) (Prot. No. 1237)



Şekil-6. Hepatositlerde sık olarak çift nüve oluşu, granüler yapılar, genişçe yağlanma alanı ve kenarda mononükleer hücre infiltrasyonu görülmektedir (H-E x 100) (Prot. No. 1102)



Şekil-7. Granüller içeren hücrelerin nüve büyüklük ve sayı farklılıkları ve nüve silinmeleri, birçok nüvede nükleoluslar bariz olarak görülmektedir (II-K x 40ü) (Prot. No. 1 102)



Şekil-8. Damar cidarlarında aşıkam amiloid birikimi, çevre kısımlarda yağlanma odaklan görülmektedir (Crezyl Violet x 100) (Prot. No. 1361)

ateroskleroz, amiloid birikimi ve hyalen inklüzyon cisimciklerinin varlığı gibi bozukluklar saptadık.

Çalışılan bütün olgularda görülen ve şişmiş hepato'itlimi içinde bulunan granüller buzlu cam manzarası \leq kimdeydi. Bu bulgular, alkole, barbitürat cinsi ilaçlara ve üremik toksinlere bağlı olarak da ortaya 'ıkjbilir. Hastalarımızın barbitürat cinsi ilaçlar ve alkol kullanmadıkları bilindiğine göre, bu durumun üremik toksinler sonucu gelişmesi muhtemeldir.

Bu görünümdeki sitoplazmalarda yapılan elektron mikroskopik çalışmalarda düz endoplazmik retikulumun genişlemiş ve ileri derecede proliferasyona uğramış olduğu bildirilmiştir (9). Düz endoplazmik retikulumun fonksiyon ve yapısında oluşan değişiklikler için mekanizma olarak artmış lipid peroksidasyonu, endoplazmik proteinlerdeki değişiklikler, beslenme anomalileri ve elektrolit dengesindeki bozulmalar gösterilmektedir. Ayrıca hepatositlerin artmış detoksifiye fonksiyonu da burada rol oynamaktadır (8, 12).

Kawata ve ark. (9)'nın yapmış oldukları çalışmada granüler dejenerasyondan başka sentrilobüler dilatasyon, santral yenlerin duvarlannda orta derecede skleroz, mikronekrozis, portal fibrozis, portal bölgede lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu ve kuppfer hücresi siderozisi saptanmıştır. Elektron mikroskopta ise düz endoplazmik retikulumda proliferasyon, glikojende azalma, mitokondrilerde şişme, kristalarda seyrekleşme, lipid damlacıkları görülmüştür.

Bialık ve ark.(7) ile Young ve ark.(13) karaciğer iğne biyopsisinde granüler ve yağlı dejenerasyon, glikojen azlığı, mikronekrozis ve orta derecede hemosiderozis saptamışlar ve bunun üremik sendrom sonucu oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Granüler dejenerasyon olgularımızın hepsinde bulunan sabit bir bulgudur. Bu bulgumuz, bu konudaki pek az olan literatürlerin hepsine uymaktadır (7-9, 13).

11 olguda gördüğümüz mononükleer hücre infiltrasyonuna diğer literatürlerde çok az değinilmiştir. Kawata ve ark.(9)'nın çalışmalarında portal mesafede lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu saptanmıştır.

Üremik sendromda, hem karaciğer rejenerasyonunu, hem de immünolojik reaktiviteyi baskı altına alan plazma inhibitör faktörleri, üremik toksinler artmaktadır. Bunlar da lenfosit transformasyonunda azalmaya yol açarak mononükleer hücrelerin infiltrasyonuna sebep olabilir (10).

Üremik sendromlu hastaların karaciğer parankim hücrelerinde nükleus sayı ve büyüklük farklılıkları nükleusda kaybolma, nükleoluslan belirgin olması gibi değişikliklere sıklıkla rastlanmaktadır.

Chen ve ark. (10) üremik sendromlu hastalarında DNA sentezinin kimyasal inhibisyonunu, hepatositlerde ve lenfositlerdeki çoğalmanın azaldığını göstermişlerdir. Hem immünokompedansda, hem de karaciğer rejenerasyonunda, bu kimyasal etkilerin neticesinde, üremik sendromlu hastalardaki spesifik faktörler, DNA sentezini durdurmaktadır. Bu faktörler diyalizabl olup, BUN, kreatinin ve guanidino süksünik asit gibi üremik toksinlerdir. Plazmada arttıkları zaman hücresel DNA sentezini inhibe ederek, nükleus sayı ve büyüklük farklılıklarına sebep olurlar. Biz de 3 olgumuzda, karaciğer parankim hücresinde nükleusda irileşme, çift nüve, nükleusda kaybolma ve nükleoluslan görülmesi gibi değişiklikler saptadık.

Olgularımızda gördüğümüz yağlanma ve fibrozis, daha önceki çalışmalarda da rastlanan, fakat nonspesifik olan bir bulgudur (7, 9,13).

Safra stazı, amiloid birikimi, hyalen inklüzyon cisimcikleri ve ateroskleroz gelişmesi nonspesifik ve esasen pek az olan daha önceki çalışmalarda hiç kaydedilmemiş bulgulardır.

Tablo - II
Olgularımızda Görülen Patolojik Bulgular

Sıra. No.	Hastalar	Pat. Prot. No.	Granüler Dejenerasyon	Mono-nükleer hücre İnfiltrasyonu	Fibrozis	Yağlanma	Safra Stazı	Paranötr Dejenerasyon	Aterioskleroz	Amiloid Birikimi	Hyalen İnklüzyon Cisimcikleri
1	A.T.	311/84	+	-	-	-	-	+	-	-	+
2	H.Ç.	328/84	+	-	-	-	-	-	-	-	-
3	K.K.	351/84	+	+	+	-	-	-	-	-	-
4	H.K.	371/84	+	-	-	-	+	-	-	-	-
5	S.K.	404/84	+	+	+	-	-	-	-	-	-
6	A.Y.	416/84	+	+	+	-	-	-	-	-	-
7	H.K.	440/84	+	+	-	-	-	-	-	-	-
8	A.A.	577/84	+	+	-	-	-	-	-	-	-
9	F.L.	684/84	+	-	-	-	-	-	-	-	-
10	M.D.	863/84	+	-	-	-	-	-	-	-	-
11	M.K.	1080/84	+	-	-	-	-	-	-	-	-
12	H.B.	1102/84	+	+	+	+	+	+	-	-	-
13	G.Y.	1171/84	+	-	-	+	-	-	-	-	-
14	E.G.	1183/84	+	+	-	-	-	-	-	-	-
15	F.K.	1222/84	+	+	-	-	-	+	-	-	-
16	Y.Y.	1237/84	+	-	+	-	-	-	-	-	-
17	A.D.	1251/84	+	+	-	-	+	-	-	-	-
18	H.K.	1276/84	+	+	+	+	-	-	-	-	-
19	M.S.	1298/84	+	-	+	-	-	-	-	-	-
20	M.A.	1361/84	+	+	-	+	+	-	+	+	-
Toplam			20	11	7	4	4	3	1	1	1

Üzerinde çok yoğun çalışmalar yapılmış olan üremik sendromlu olgularda karaciğer değişikliklerine dair çalışmaların çok az oluşu enteresandır. Konunun genişliği veya gücünü belki de yazarları zorlamaktadır. Bu konuda Fransa'da yapılan bir araştırmada çok az yayının bulunması sürprizi ile karşılaşmıştır (1).

Üremik sendromda oluşan hepatik morfolojik değişiklikler, üremiye özgü bazı metabolik anormalliklere bağlıdır. Işık mikroskopunda görülen granüler dejenerasyon, buzlu cam manzarası elektron mikroskopta ise düz endoplazmik retikulumlarda şiddetli bir proliferasyonun varlığı üremik sendroma özgü bir durumdur.

KAYNAKLAR

1. Alan Meyrier: Uremia and the Liver, Nephron, 29:1-2, 1981.
2. Cohen GA, JA Coffined, RK Donabedian, HO Conn: Observations on decreased serum glutamic oxalacetic transaminase (SGOT) activity in azotemic patients, Ann. Int. Med., 84:275-280, 1976.
3. Wanrock LG, WJ Stone, C Wagner: Decreased aspartate aminotransferase (SGOT) activity in serum of uremic patients, Clin. Chem., 20(9) :1213-1216, 1974.
4. Brissot P, P Simon, A Meyrier: Uremic and hepatic metabolism of carbohydrates, lipids and proteins. Nephron, 29:14-17, 1981.

5. Simon P, A Meyrier, P Brissot: Uremia and the Liver. Drugs and the liver in the uremic patients, *Nephron*, 29:7-13, 1981.
6. Meyrier A, P Simon, G Boffa, P Brissot: Uremia and the Liver. The liver and erythropoiesis in chronic renal failure, *Nephron*, 29 :3-6, 1981.
7. Bialik VL, VI Kozyr, EB Rybrakona: Morphological studies of the liver in patients in the terminal stage of chronic renal insufficiency, *Vrach. Delo.*, 11:82-85, 1972 (Moskova).
8. Biernat S, S Orkisz: Electron microscopic studies on hepatocytes in acute uremia, *Ann. Med. Sect. Pol. Acad. Sci.*, 21(1-2): 19-20, 1976.
9. Kawata S, K Seki, Y Minami, et al.: Morphological changes of the liver in uremic patients treated with chronic haemodialysis laparoscopic observations and light and electron microscopic studies, *Gastroenterol. Jpn.*, 15:212-220, 1980.
10. Chen TSN, CM Leevy: Liver regeneration and uremia, *Br. J. Exp. Pathol.*, 54(6) :591-596, 1973.
11. Sherlock S: Disease of the liver and biliary system, Blackwell Scientific Pub. Ltd., Osney Mead, Oxford, 1975, p. 50.
12. Black M, et al.: Effect of chronic renal failure in rats on structure and function of the hepatic endoplasmic reticulum, *Exp. Molec. Pathol.*, 27 :377, 1977.
13. Young GA, FM Parsons: Is hepatitis in chronic renal failure associated with impaired hepatic function? *Lancet*, ii: 1130, 1970.