

Karaciğer Yıldızlı Hücreleri (Ito Hücreleri)

THE HEPATIC STELLATE CELLS (ITO CELLS)

Safiye TEMEL*, Alpaslan GÖKÇİMEN**

* Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, SYO Öğretim Görevlisi,

** Yrd.Doç., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, ISPARTA

Özet

Karaciğer yıldızlı hücreler (KYH) Disse aralığı içinde uzanırlar. Bu hücreler, Ito hücresi, yağ depolayan hücre, liposit, perisinusoidal hücre gibi çeşitli isimler altında bilinirler. Karaciğer yıldızlı hücreleri ve bunlardan türeyen myofibroblast-benzeri hücrelerin çeşitli işlevleri vardır. Akut ve kronik karaciğer hastalığı, A vitamini entoksikasyonu ve karaciğer tümörlerinde değişik aktivasyonlar gösterirler. Yıldızlı hücrelerin güncel verileri öncelikle hayvan modellerinden elde edilmiştir. İnsan karaciğer patolojisindeki yıldızlı hücre verileri hala yetersizdir. Bu çalışmanın amacı, Ito hücresi hakkında bilinenleri bir araya toplamak ve bu alanda, daha sonraki çalışmalara katkıda bulunmaktır.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer yıldızlı hücre, Ito hücresi, Liposit

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:342-348

Summary

The hepatic stellate cells lies within the space of Disse. These cells are known under a variety of names as Ito cell, fat-storing cell, lipocyte, perisinusoidal cell. The hepatic stellate cells and the myofibroblast-like cells derived from them have various functions. They indicate various activations in acute and chronic liver disease, vitamin A intoxication and liver tumours. Current data on stellate cells is derived primarily from animal models. Information on stellate cells in human liver pathology is still scanty. The purpose of this study, is to put together the knowns about Ito cell and is contribute the studies on this area in future.

Key Words: Hepatic stellate cell, Ito cell, Lipocyte

T Klin J Med Sci 2002, 22:342-348

Karaciğer yıldızlı hücreleri (KYH), ilk kez Von Kupffer tarafından 1876 senesinde tanımlanmıştır. Bu yıldız şekilli hücreler, yağ depolayan hücre, liposit, perisinusoidal hücre, Ito hücresi veya karaciğer yıldızlı hücreleri olarak da isimlendirilmektedirler (1, 2).

KYH endotelial hücre tabakası altında, Disse aralığına yerleşmiştir. Endotelial hücrelere bitişik veya hepatositlerin mikrovillusları içerisine gömülüdürler. Endotelin altında ve sinuzoidlerde uzun sitoplazmik uzantıları bulunan, hepatositler arasında bağlantıyı sağlayan hücrelerdir. Aynı zamanda, birbirleriyle ve sinir sonlanmaları ile de bağlantı yaparlar (3-5), (Şekil 1).

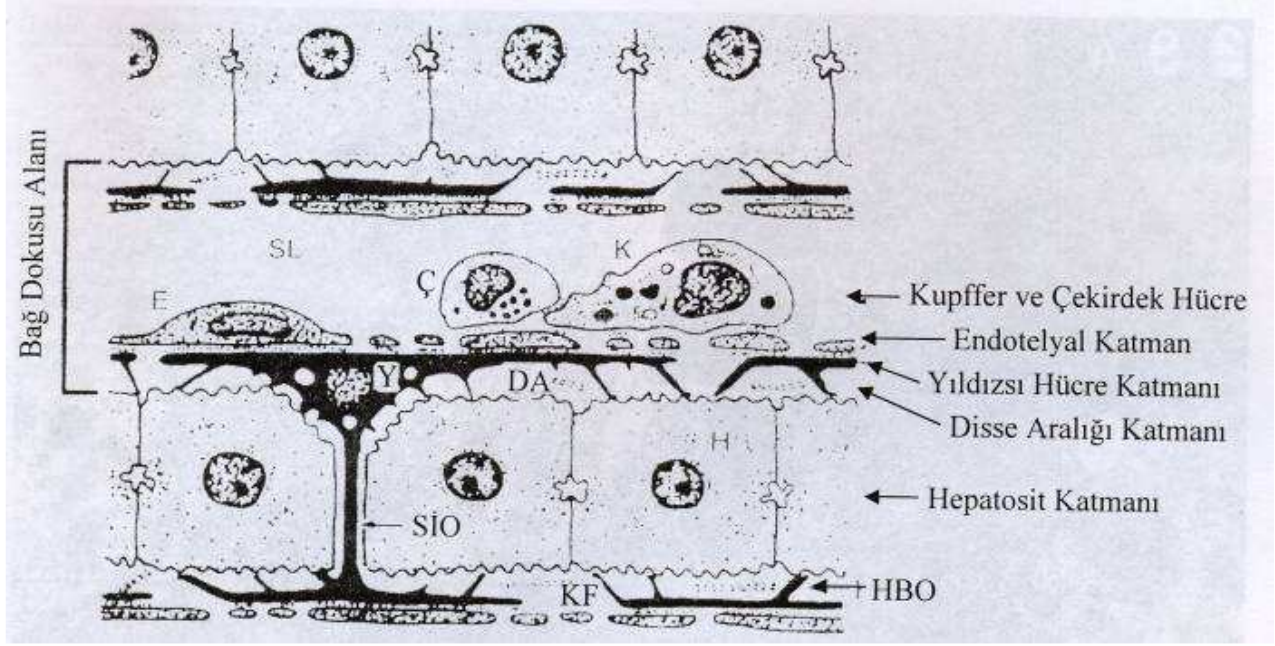
Normal bir karaciğerde, KYH'lerinin organelleri iyi gelişmiştir ve çekirdeği sıkıştırmış yağ damlacıkları, kısmen gelişmiş Granüler endoplazma retikulumu (GER), seyrek hücre iskeleti elemanları, az sayıda mitokondri ile karakterizedir. Yağ damlacıkları zengin A vitamini içerirler. Mitoz hızları yavaştır (4-6), (Şekil 2).

KYH'yi rutin yöntemler ile (hemotoksilen-eozin) boyanmış kesitlerde tanımlamak kolay değildir. Toluidin mavisi, bazik fuksin, oil red O gibi özel boyalar kullanarak gözlemek mümkündür (7, 8), (Tablo 1).

Gümüşleme tekniği ile insan karaciğer doku kesitlerinde sentrolobüler alanlarda çok sayıda KYH gözlenmiştir (7). KYH'nin gözlenmesi A vitamininin boyanmasına bağlıdır (7-9). Hücresel retinol bağlayan protein, insan KYH'nin diğer işaretleyicisi olduğu bildirilmiştir (10).

KYH ve bunlardan türeyen myofibroblast benzeri hücrelerin değişik işlevleri vardır: retinoidleri çözüp (serbestleştirirler), içlerine alırlar ve depolarlar. Özellikle myofibroblast benzeri hücreler, ekstrasellüler matriks proteinlerini (kollajen 1, 3-6, fibronektin, laminin, tenaskin, undulin, hyaluron ve proteoglikanlar) sentezler ve salgılar. KYH ve myofibroblast benzeri hücreler özel olarak düşük metalloproteinazı olan ekstrasellüler matriksi ve metalloproteinaz-1'in doku inhibitörlerini sentezler ve salgırlar. Özellikle myofibroblast benzeri hücreler vazodaktif materyallere yanıt olarak büzülürler ve böylece karaciğer sinusoidal tonusun düzenlenmesinde rol alırlar (2, 9, 11).

İmmunohistokimyasal olarak yıldızlı hücreler, hücre iskeletini oluşturan ara filamentlere antikor olarak tanımlanabilirler. Sıçanlarda, desmin sentrolobüler yıldızlı hücrelerin %50'sinde negatif olmasına rağmen, yine de yıldızlı



Şekil 1. Sinuzoidal duvardaki yıldız hücrenin yerleşiminin şematik olarak gösterimi (1).

Y: Yıldız hücre, E: Endotel hücresi, H: Hepatosit, K: Kupffer hücresi, Ç: Çekirdek hücre, SİO: Sinozoid içindeki oluşumlar, HBO: Hepatosit bağlayan oluşumlar, DA: Disse aralığı, KF: Kollajen fibriller, SL: Sinuzoidal lümen.

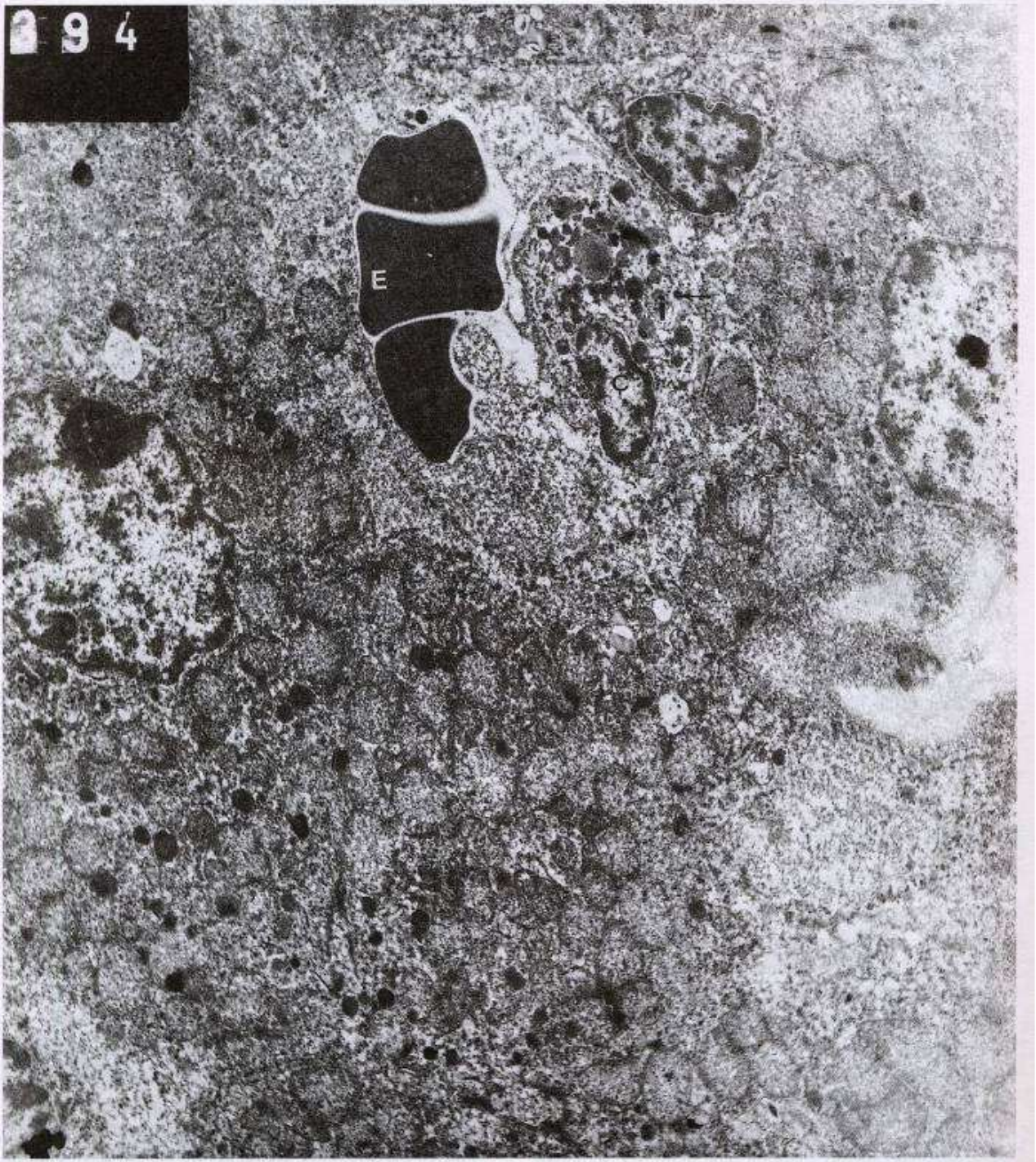
hücreler için iyi bir tanımlayıcıdır (11, 12). Normal insan karaciğerinde düz kas α -aktini pozitif olan yıldız hücreler bulunmuştur. Embriyonik ve infant karaciğerinde düz kas α -aktini pozitifdir. Bununla beraber yıldız hücrelerin hepsinde düz kas α -aktini pozitif değildir. Pozitif hücreler daha çok sentrolobuler alanlara yayılmışlardır (13-17). Mezenşimal kaynaklı birçok hücrede olduğu gibi, insan ve sıçan yıldız hücrelerde vimentin tanımlanmıştır. Vimentin aynı zamanda Kupffer ve endotel hücrelerde de bulunur (15). Sıçan yıldız hücreler astrositlerdeki ara filamentlerin ana bileşeni olan Glial Fibrillar Asidik Protein (GFAP) içerirler. GFAP tanımlanan yıldız hücre grupları, desmin tanımlanan gruplardan yerleşim açısından kısmen farklıdır. GFAP pozitif yıldız hücreler lobülde homojen dağılmış iken, desmin pozitif yıldız hücreler peri-portal alanlarda yer alırlar. Normal insan karaciğerinde, az sayıda GFAP (+) küçük yıldız hücre grubu portal alanın kenarına veya yakınına yerleşmiştir. Sirozda GFAP ekspresyonu, yeni oluşmuş nodüllerin kenarındaki KYH'de veya nodüllerdeki hücre gruplarında artmaktadır (18-22). Yıldız hücrelerde nöral hücre adhezyon molekülü (N-CAM) de bulunmaktadır. Normal insan karaciğerinde peri-portal alanlardaki hücrelerde N-CAM baskındır. Normal sıçan karaciğerinde, çok az N-CAM varlığı bulunabilir, fakat fibrotik karaciğerde tanımlanmış N-CAM ekspresyonu, myofibroblast benzeri hücre gruplarında belirlenmiştir (23, 24).

Yıldız hücrelere “karaciğer özel perisitleri” de denmektedir. Çünkü bunlar astroglial (GFAP) ve nöral (N-CAM) kökenli hücre işaretleyicilerine sahip olması ile diğer organlardaki damarsal düz kas hücre benzeri perisitler ile çarpıcı benzerlikler gösterirler. Ara filament ekspresyon örnekleri dikkat çekicidir. Sıçan KYH'si en az üç ara filamentte sahiptir (desmin, vimentin, GFAP). Kültüre edilmiş yıldız hücrelerin çoğu bu üç ara filamentini içerir (18).

KYH'lerin normal işlevleri yanında akut ve kronik karaciğer hastalığı, A vitamini intoksikasyonu ve karaciğer tümörlerinde de değişik işlevleri vardır. Yıldız hücrelerin belirtilen hastalıklara özgü işlevleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Akut karaciğer hastalığına neden olan sentrolobüler nekrozda (25), subakut yaygın karaciğer nekrozunda, akut viral hepatitte (26) ve parasetamol ile indüklenmiş karaciğer nekrozunda (27) yıldız hücre topluluğu karaciğer hasar alanındaki Disse aralığı sınırlarını büyütür. Yıldız hücre grubunun genişlemesi, myofibroblastik farklılaşmanın belirli özelliklerini kazanan transisyonel yıldız hücrelerin ortaya çıkması ile birlikte oluşmaktadır (28). Bunlar, az sayıda yağ damlacıkları, hacimleri genişlemiş GER ve belirgin Golgi aygıtını içerirler. Hücrelerin etrafları bol interstisyel kollajen demetleri ile sarılmıştır (28-30).

Özetle akut karaciğer hasarında, KYH'nin sayıca arttığı, transisyonel yıldız hücre varlığının eşlik ettiği ve düz



Şekil 2. KYH'nin elektron mikroskopik görünümü. İ: İto hücresi, E: Eritrosit, M: Mitokondri, Ç: Çekirdek, ok: Yağ damlacığı, Kurşun sitrat-Uranil asetat boyası, x2500 (Doç.Dr.Erdal Karaöz'ün izniyle).

kas α -aktini ekspresyonu bulguları bildirilmektedir. Transisyonel yıldızlı hücrelerin ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi ve hasarlanan doku onarımında rol oynadığı düşünülmektedir (30).

Akut karaciğer hastalığında olduğu gibi karaciğerin kronik inflamasyonunda da KYH, Disse aralığını genişletir. KYH transisyonel hücelere farklılaşır ve myofibroblast benzeri bir görünüm kazanır. Sitoplazmalarındaki yağ damlacıkları, büyük mikrotubuluslar, ara filamentler ve

Tablo 1. Sıçan ve insan karaciğer yıldızsi ve miyofibroblast benzeri hücreler için tanıma yöntem ve belirleyicileri (1)

	Sıçan	
	Dinlenmede olan yıldızsi hücreler	Miyofibroblast benzeri hücreler*
Yağ Boyaları (Toluidine blue, basic fuchsin, oil-red-0)	+	-
Transmisyon elektron mikroskobu	+	+
A vitamini bulmada temel metodlar	+	-
Oto floresans	+	-
Gümüşleme metodu	+	-
Hüresel retinol bağlayan protein	Çalışılmamış	Çalışılmamış
Sitoskeletal proteinlere antikorlar	+	+
Desmin	(hücrelerin %50'sinde perisentral bölgede negatif)	+
Glial fibrilar asidik protein	(periportal hücrelerde belirtilmemiştir)	(dinlenmede olan hücrelerdekinden daha az ekspresyon)
Vimentin**	+	+
α -Düz kas aktini	+	+
Diğerleri: nöral hücre adhezyon molekülü	-	+
İnsan		
	Dinlenmede olan yıldızsi hücreler	Miyofibroblast benzeri hücreler*
Yağ boyaları (Toluidine blue, basic fuchsin, oil-red-0)	+	-
Transmisyon elektron mikroskobu	+	+
A vitamini bulmada temel metodlar	+	-
Oto floresans	****	-
Gümüşleme metodu	+	-
Hüresel retinol bağlayan protein	+	Çalışılmamış
Sitoskeletal proteinlere antikorlar	-	+
Desmin	-	(hücrelerin küçük bir bölümünde pozitif)
Glial fibrilar asidik protein	(başlıca portal alan civarındaki hücrelerde belirtilmiştir)	(dinlenmede olan hücrelerden daha çok ekspresyon)
Vimentin**	+	+
α -Düz kas aktini	(pozitifliği farklı düzeylerde bildirilmiştir, muhtemelen kullanılan tekniğe bağlıdır)	+
Diğerleri: nöral hücre adhezyon molekülü	(periportalde fazladır)	+
		Çalışılmamış

*Miyofibroblast benzeri hücrelerin yıldızsi hücrelerden türediği düşünülmektedir. Diğer ayrıntı ve referanslar için konuyu inceleyiniz. **Vimentin faydalı bir belirleyici değildir. Çünkü aynı zamanda Kupffer ve endotelial hücrelerden salgılanır. ***Sadece A vitamininin entoksikasyonunda başarıyla uygulanmıştır.

bölgesel yoğunlaşma gösteren aktin filament demetlerinin hepsi kaybolur. Hücreler myofibroblastla ilişkili görüldüğünden dolayı 'myofibroblast benzeri hücreler' olarak adlandırılırlar. Myofibroblast benzeri hücreler, düz kas α -aktini içerirler. Hücrelerin bazıları aynı zamanda desmin de içerir. Fakat myofibroblastın tıpkısı değildir (31-34).

Kronik karaciğer hastalığı, fibrozis ve sirozda, KYH ve birçok myofibroblast benzeri hücre gözlenir. Alkolik fibroziste ve ekstrahepatik kolestatlarda KYH'nin sayıca artmış olmasına karşın, sirotik hastalarda sayıları azalmıştır. KYH, karaciğer fibrogenezinde önemli role sahiptir (9,10). Hepatik fibrogenez; kronik alkol bağımlılığı,

parazitik enfeksiyon, ağır metal zehirlenmesi, safra kanalı darlığı veya otoimmün hastalık sonucu gelişebilir. KYH fibrogenez esnasında anormal ekstrasellüler matriks artışına yol açar. Matriks proteinleri, sitokinler, sitoplazmik kinazlar ve transkripsiyon faktörleri de fibrogeneze yol açan faktörlerdendir (35, 36).

Yıldızsi hücrelerin myofibroblast benzeri hücrelere farklılaşması hücreler arası haberleşme ağını düzene sokar. Yıldızsi hücreler ve aktive olmuş Kupffer hücreleri, hasar görmüş hepatositler, kan pulcukları, endotelial ve inflamatuvar hücreler arasındaki etkileşim KYH aktivasyonunu başlatır. Dolayısıyla, Kupffer hücrelerinin bulunduğu

Tablo 2. Yıldızsı hücrelerin belirtilen hastalıklara özgü özellikleri

	Akut Karaciğer	Kronik Karaciğer	A Vitamini İntoksikasyonu	Karaciğer Tümörü
Bulunduğu Yer	Disse aralığı sınırlarını büyütür.	Disse aralığı dışında bulunur.	Sinuzoidal lümenindedir.	Fibröz kapsüldedir
Sayısı	Artmıştır	Artar veya azalır*.	Artmıştır.	Artmıştır.
Yağ Damlacığı Miktarı	Sayıları azalmıştır.	Kaybolur.	Artmıştır.	(Çalışılmamış).
Transisyonel Hücreler	+	+	+	+
α-Düz Kas Aktin Ekspresyonu	+	+	-	+
Ekstra Sellüler Matrix Yapımı	Artmıştır.	Artmıştır.	-	Tümör etrafındaki kapsül yapımında rol oynar.
Hasarlanan Doku Onarımı	Gerçekleşir.	Gerçekleşir.	-	-

ortamda KYH proliferasyonu artmaktadır. Aynı şekilde ekstrasellular matriks yapımı ve dinlenmede olan myofibroblastik fenotipin dönüşümü artmıştır (37-38). Bu etkilerden sorumlu temel faktör, transforming growth factor (TGF)-B₁'dür. TGF- β ₁, KYH'leri uyararak fibronektin, kollajen III ve laminin'in üretilmesini sağlar (39, 40). Yıldızsı hücrelerde TGF-B₁'in ortaya çıkması, ekstrasellular matriks protein sentezini arttırmaktadır (40-44). Bu yüzden Kupffer hücresi varlığında TGF-B₁'nin görülmesi, ekstrasellular matriks sentezindeki artışı açıklamaktadır. Yıldızsı hücre aktivasyonu 'üç adım modeli' ile açıklanabilir. Birinci adım pre-inflamatuar fazdır. Yıldızsı hücrelerin çoğalmasını sağlayan faktörün serbest kalması hepatosit hasarına neden olur. İkinci adım inflamatuvar fazdır; dinlenmede olan hücreler aktive olmuş Kupffer hücrelerinin sitokinlerini serbestleştirir. Myofibroblast benzeri hücrelerdeki TGF-B₁ yıldızsı hücrelerin farklılaşmasını etkiler. Son adım da post-inflamatuar fazdır. Myofibroblast benzeri hücreler otokrin ve parakrin olarak uyarılırlar (44, 45). Bu hücrelerin oluşturdukları maddeler fibrogenezin sürekliliğini sağlar (45).

KYH'lerin fibrogenez ve ekstrasellular matriks sentezindeki rollerine ilaveten, ekstrasellular matriksi azaltan metalloproteinazların sentez ve salgılanmasında da görevleri vardır. Bu görevi 3 aşamada yaparlar: 1) transkripsiyon düzeyinde, 2) gizli enzim aktivasyonu düzeyinde, 3) Metalloproteinaz type 1 (TIMP)'in sekresyonu düzeyinde (46, 47). Sonuçta, doku hasarından sonraki tamir aşamasında önemli rol oynarlar.

Kronik A vitamini entoksikasyonunun erken döneminde, yıldızsı hücrelerin sayısında ve hücre içi yağ damlacıklarının miktarında artış vardır (48). KYH sayısı, içerdiği retinol konsantrasyonu ile orantılıdır (49). Hiperplazi ve hipertrofiye uğrayan hücreler, sinuzoidal lümenin içerisine çıkarlar ve ileriki aşamada, perisinuzoidal fibrozis

oluşur (49-52). Bu duruma, sinuzoidalde tıkanıklık (50, 51) ve bazen peliozis benzeri lezyonlarla (49, 50) sonuçlanan sinuzoidal lümenin genişlemesi (51) de eşlik edebilir.

A vitamini intoksikasyonunda, fibrozis ve beraberinde siroz gelişir (49, 51, 53). Elektron mikroskopik düzeyde, KYH'ler miyofibroblast benzeri hücrelerin görünüşüne sahiptir. Yağ damlacıklarının miktarı artmıştır (50). Bundan dolayı, A vitamini entoksikasyonunda hücreler, diğer kronik karaciğer hastalıklarında olan durumdan farklı olarak A vitamini içeren yağ damlacıklarının kaybı olmaksızın miyofibroblast benzeri hücreye aktive olmuş olurlar.

A vitamini entoksikasyonu dışında yağ damlacıklarının birikimi; kolestazda (52), kronik pankreatitte (52), diabette (53), edinilmiş immün yetersizlik sendromunda (53), primer safra sirozunda (21) ve erken alkolik karaciğer hastalığında tanımlanmıştır (4, 52). A vitamini birikiminden dolayı yağ damlacıkları sayısında artma olmaktadır (52).

Hepatosellüler karsinoma veya metastatik karsinomada düz kas α -aktini pozitif yıldızsı hücrelerin sayısı artar. Hepatositlerin atrofisine, tıkanıklık veya tümöre çok yakın inflamasyon alanlarında gözlenmektedir. Ayrıca, düz kas α -aktini pozitif hücrelerin belirgin çoğalması, tümör kitlesi çevresindeki fibröz doku bantlarında görülmektedir (54, 55). Hücreler, endotelial hücreler ve tümör hücre trabekülleri arasındaki alanlarda bulunmaktadır. Bunlar uzayan sitoplazmik oluşumlara sahiptirler ve bazen kanser hücrelerinin trabeküllerini çevirirler (54). İmmünohistokimyasal ve ultrastruktürel olarak miyofibroblastik transformasyon gösteren yıldızsı hücrelere benzerler (55).

Yıldızsı hücrelerin, fibrogenez ve karaciğer tümörleri etrafındaki kapsül şekillenmesinde önemli rol oynadıkları gözlenmiştir. İnsanlarda KYH'nin malignant dönüşüme uğrayıp uğramadıkları bilinmemektedir. Yıldızsı hücrelerin

hepatik sarkomalarda yüksek olması olasıdır. Fakat günümüzde ‘yıldızlı hücre sarkoma’ olayının inandırıcı olmadığı bildirilmiştir (55).

KAYNAKLAR

- Hautekeete ML, Geerts A. The hepatic stellate (Ito) cell: its role in human liver disease. *Virchows Arch* 1997; 430 (3): 195-207.
- Kawada N. The hepatic perisinuzoidal stellate cell. *Histol Histopathol* 1997; 12 (4): 1069-80.
- Gampieri MP, Jezequel AM, Orlandi F. The lipocytes in normal human liver: a quantitative study. *Digestion* 1981; 22: 165-9.
- Hautekeete ML, Geerts A, Seynaeve C, Lazou JM, Klöppel G, Wisse E. Contributions of light and transmission electron microscopy the study of the human fat-storing cell. *Eur J Morphol* 1993; 31 (1-2): 72-6.
- Horn T, Junge J, Christoffersen P. Early alcoholic liver injury: activation of lipocytes in acinar zone 3 and correlation to degree of collagen formation in the Disse space. *J Hepatol* 1986; 3: 333-40.
- Okanoue T, Burbige EJ, French SW. The role of the Ito cell in perivenular and intralobular fibrosis in alcoholic hepatitis. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107: 459-63.
- Kobayashi Y, Fujiyama S. Pathological study on gold impregnation of fat-storing cells in human liver. *Acta Pathol Jpn* 1981; 31: 65-74.
- Taira K, Aoki T, Shibasaki S. A freeze-fracture study of the plasma membrane of the Ito cell in the normal rat liver. *Arch Histol Jpn* 1987; 50 (1): 95-102.
- Minato Y, Hasumura Y, Tackeuchi J. The role of fat-storing cells in Disse space fibrogenesis in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1983; 3:559-66.
- Nyberg A, Berne B, Nordlinger H, Busch C, Eriksson U, Löf L, Vahlquist A. Impaired release of vitamin A from liver in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 136-41.
- Ballardini G, Groff P, DeGiorgi LB, Schuppan D, Bianchi FB. Ito cell heterogeneity: desmin-negative Ito cells in normal rat liver. *Hepatology* 1994; 19: 440-6.
- Yokoi Y, Namihisa T, Kuroda H, Komatsu I, Miyazaki A, Watanabe S, Usui K. Immunocytochemical detection of desmin in fat-storing cells (Ito cells). *Hepatology* 1984; 4: 709-14.
- Schmitt-Graff A, Krüger S, Bocharf F, Gabbiani G, Denk H. Modulation of alpha smooth muscle actin and desmin expression in perisinuzoidal cells of normal and diseased human livers. *Am J Pathol* 1991; 138: 1233-42.
- Yamaoka K, Nouchi T, Marumo F, Sato C. α -Smooth-muscle actin expression in normal and fibrotic human livers. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1473-79.
- Ahmed Q, Hines JE, Harrison D, Burt AD. Expression of muscle-associated cytoskeletal proteins by human sinusoidal liver cells. In: Wisse E, Knook DL, McCuskey RS (eds) *Cells of the hepatic sinusoid*, vol 4. The Kupffer Cell Foundation, Leiden 1991; 203-6.
- Takase S, Leo M, Nouchi T, Lieber C. Desmin distinguishes cultured fat-storing cells from myofibroblasts, smooth muscle cells and fibroblasts in the rat. *J Hepatol* 1988; 6: 267-76.
- Nouchi T, Tanaka Y, Tsukada T, Sato C, Marumo F. Appearance of α -smooth-muscle-actin-positive cells in hepatic fibrosis. *Liver* 1991; 11: 100-5.
- Buniation G, Gebhardt R, Schrenk D, Hamprecht B. Colocalization of three types of intermediate filament proteins in perisinuzoidal stellate cells: glial fibrillary acidic protein as a new cellular marker. *Eur J Cell Biol* 1996; 70: 23-32.
- Gard L, White F, Dutton G. Extra-neural glial fibrillary acidic protein (GFAP) immunoreactivity in perisinuzoidal stellate cells of rat liver. *J Neuroimmunol* 1985; 8: 359-75.
- Neubauer K, Knettel T, Aurisch S, Fellmer P, Ramadori G. Glial fibrillary acidic protein – a cell type specific marker for Ito cells in vivo and in vitro. *J Hepatol* 1996; 24: 719-30.
- Niki T, DeBleser PJ, Xu G, Van den Berg K, Wisse E, Geerts A. Comparison of glial fibrillary acidic protein and desmin staining in normal and CCL₄-induced fibrotic rat livers. *Hepatology* 1996; 23: 1538-45.
- Hautekeete ML, Niki T, Van den Berg K, Delvaux G, Geerts A. A fraction of stellate cells in human liver express glial fibrillary acidic protein (GFAP). *J Hepatol* 1996; 25: 112.
- Knittel T, Aurisch S, Neubauer K, Eichhorst S, Ramadori G. Cell-type-specific expression of neural cell adhesion molecule (N-CAM) in Ito cells of rat liver: upregulation during in vitro activation and in hepatic tissue repair. *J Hepatol* 1996; 25: 113.
- Nakatani K, Seki S, Kawada N, Sakaguchi H, Kawakita N, Yanai A, Kitada T, Sakai Y, Yamada T, Masuichi H, Kuroki T, Kobayashi K, Kaneda K. Expression of neural cell adhesion molecule (N-CAM) on the stellate cells of human liver. In: Wisse E, Knook DL, Wake K (eds) *Cells of the hepatic sinusoid*, vol 5. The Kupffer Cell Foundation, Leiden 1995; 267-9.
- Ogawa K, Suzuki J, Mukai H, Mori M. Sequential changes of extrac Ito cells with enhanced expression of desmin and actin in focal hepatic injury. *Am J Pathol* 1986; 125: 611-9.
- Inuzuka S, Ueno T, Torimura T, Sata M, Abe H, Tanikawa K. Immunohistochemistry of the hepatic extracellular matrix in acute viral hepatitis. *Hepatology* 1990; 12: 249-56.
- Mathew J, Hines JE, James OFW, Burt AD. Non-parenchymal cell responses in paracetamol (acetaminophen) –induced liver injury. *J Hepatol* 1994; 20: 537-41.
- LeBail B, Bioulac-Sage P, Senuita R, Quinton A, Saric J, Balabaud C. Fine structure of hepatic sinusoids and sinusoidal cells in disease. *J Electron Microscop Tech* 1990; 14: 257-82.
- Schmitt-Graff A, Chakroun G, Gabbiani G. Modulation of perisinuzoidal and cytoskeletal features during experimental hepatic fibrosis. *Virchows Arch* 1993; 422:99-107.
- Enzan H, Himeno H, Iwamura S, Saibara T, Onishi S, Yamamoto Y, Hara H. Immunohistochemical identification of Ito cells and their myofibroblastic cellular matrix and proliferation of transformation in adult human liver. *Virchows Arch* 1994; 424:249-56.
- Geerts A, Vrijssen R, Rauterberg J, Burt A, Schellinck P, Wisse E. In vitro transition of fat-storing cells to myofibroblast-like cells parallels marked increase of collagen synthesis and secretion. *J Hepatol* 1989; 9: 59-68.
- Maher J. Fat-storing cells and other myofibroblast: one cell or two? *Hepatology* 1989; 9: 903-4.
- French SW, Miyamoto K, Wong K, Jui I, Briere L. Role of the Ito cell in liver parenchymal fibrosis in rats fed alcohol and a high fat-low protein diet. *Am J Pathol* 1988; 132(1): 73-85.
- Pinzani M. Novel insights into the biology and physiology of the Ito cell. *Pharmacol Ther* 1995; 66 (2): 387-412.
- Bhunchet E, Wake K. Role of mesenchymal cell populations in porcine serum-induced rat liver fibrosis. *Hepatology* 1992; 16: 1452-73.
- Davis BH, Kresina TF. Hepatic fibrogenesis. *Clin Lab Med* 1996; 16 (2): 361-75.
- Friedman SL, Arthur MJ. Activation of cultured rat hepatic lipocytes by Kupffer cell conditioned medium: direct enhancement of matrix synthesis and stimulation of cell proliferation via induction of platelet-derived growth factor receptors. *J Clin Invest* 1989; 84: 1780-85.
- Gressner A, Zerbe O. Kupffer cell-mediated induction of synthesis and secretion of proteoglycans by rat liver fat-storing cells in culture. *J Hepatol* 1987; 5: 299-310.

39. Matsuoka M, Pham N, Tsukamoto H. Different effects of interleukin-1 α , tumour necrosis factor α , and transforming growth factor β 1 on cell proliferation and collagen formation by cultured fat-storing cells. *Liver* 1989; 9: 71-8.
40. Bachem MG, Meyer D, Riess U, Melchior R, Sell KM, Bittinger A. Paracrine stimulation of fat-storing cells via soluble mediators produced by myofibroblast-like cells. In: Wisse E, Knook D (eds) *Cells of the hepatic sinusoid*, vol 3. The Kupffer Cell Foundation, Leiden 1991; 164-70.
41. Casini A, Ceni E, Salzano R, Schuppan D, Milani S, Pellegrini G, Surrenti C. regulation of undulin synthesis and gene expression in human fat-storing cells by acetaldehyde and transforming growth factor- β 1: comparison with fibronectin. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 199: 1019-26.
42. Davis BH. Transforming growth factor beta responsiveness is modulated by the extracellular collagen matrix during hepatic Ito cell culture. *J Cell Physiol* 1988; 136: 547-53.
43. Matsuoka M, Tsukamoto H. Stimulation of hepatic lipocyte collagen production by Kupffer cell-derived transforming growth factor β : implication for a pathogenetic role in alcoholic liver fibrogenesis. *Hepatology* 1990; 11: 599-605.
44. Tiggelman AMBC, Boers W, Linthorst C, Sala M, Chamuleau RAFM. Collagen synthesis by human liver (myo) fibroblasts in culture: evidence for a regulatory role of IL-1 β , IL-4, TGF- β and IFN gamma. *J Hepatol* 1995; 23: 307-17.
45. Gressner AM. Cytokines and cellular crosstalk involved in the activation of fat-storing cells. *J Hepatol* 1995; 22: 28-36.
46. Arthur MJP, Stanley A, Iredale JP, Rafferty JA, Hembry RM, Friedman SL. Secretion of 72 kDa type IV collagenase/ gelatinase by cultured human lipocytes: analysis of gene expression, protein synthesis and proteinase activity. *Biochem J* 1992; 701-7.
47. Milani S, Herbst H, Schuppan D, Grappone C, Pellegrini G, Pinzani M, Casini A, Calabro A, Ciancio G, Stefanini F, Burroughs AK, Surrenti C. Differential expression of matrix-metalloproteinase-1 and -2 genes in normal and fibrotic human liver. *Am J Pathol* 1994; 144: 528-37.
48. Geubel AP, DeGalocsy C, Alves N, Rahier J, Dive C. Liver damage caused by therapeutic vitamin A administration: estimate of dose-related toxicity in 41 cases. *Gastroenterology* 1991; 100: 1701-09.
49. Hruban Z, Russell RM, Boyer JL, Glagov S, Bagheri SA. Ultrastructural changes in livers of two patients with hypervitaminosis A. *Am J Pathol* 1974; 76: 451-61.
50. Russel RM, Boyer JL, Bagheri SA, Hruban Z. Hepatic injury from chronic hypervitaminosis A resulting in portal hypertension and ascites. *N Engl J Med* 1974; 291: 435-40.
51. Zafrani ES, Bernuau D, Feldmann G. Peliosis-like ultrastructural changes of the hepatic sinusoids in human chronic hypervitaminosis A: report of three cases. *Hum Pathol* 1984; 15: 1166-70.
52. Jorens PG, Michielsen PA, Pelckmans PA, Fevery J, Desmet VJ, Geubel AP, Rahier J, Van Maercke YM. Vitamin A abuse: development of cirrhosis despite cessation of vitamin A: a six-year clinical and histopathologic follow-up. *Liver* 1992; 12: 381-6.
53. Latry P, Bioulac-Sage P, Echinard E, Gin H, Boussarie L, Grimaud JA, Balabaud C. Perisinusoidal fibrosis and basement membrane-like material in liver of diabetic patients. *Hum Pathol* 1987; 18: 755-60.
54. Enzan H, Himeno H, Iwamura S, Onishi S, Saibara T, Yamamoto Y, Hara H. α -smooth muscle actin-positive perisinusoidal stromal cells in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994; 19: 895-903.
55. Dupon M, Kosaifi T, LeBail B, Lacut Y, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Lipid-laden perisinusoidal cells in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Liver* 1991; 11: 211-9.

Geliş Tarihi: 31.07.2001

Yazışma Adresi: Dr.Alpaslan GÖKÇİMEN
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD,
32040, ISPARTA
agokcimen@yahoo.com