

ÜREMİK SENDROMLU HASTALARDA KARACİĞERDE OLUŞAN HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Nevzat DALGIÇ*, Doç. Dr. Durak YETKİN**, Yard. Doç. Dr. Rahmi HANAĞASI***

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 intrastoplazmik granüler dejenerasyon, 11 olguda mononükleer hücre infiltrasyonu, 7 olguda fibrozis, 4 olguda ise yağlanma ve safra stazı görüldü. Ayrıca amiloid birikimi, aterosklerozis ve hyalen inklüzyon cisimcikleri sadece 1'er olguda görüldü. Olgularımızda görülen intrastoplazmik granüler dejenerasyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu üremik sendroma özgü bulgular olarak kabuledilebilir.

SUMMARY: The investigation on histopathologic changes occurred in the liver in the patients with uremic syndrome: 20 patients with uremic syndrome who are treated in our clinic were studied. The ages of our patient, 8 male and 12 female, have ranged from 16 to 75 (Average: 47 ± 1) The needle biopsy specimens obtained from our patients were examined histopathologically. Intrastoplasmic granüler 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 each cases. Intrastoplasmic granüler degeneration and mononuclear cells infiltration seen our cases may be considered the findings unique to uremic syndrome.

GİRİŞ

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 uğradıkları artık klasik 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 aktivitesinde düşme, glikolizisde 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 dejenarasyon, mikronekrozis, orta derecede hemosiderozis, elektron mikroskobunda ise; endoplazmik retikulumda proliferasyon saptanmıştır (7-10).

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

* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak. İç. Hast. Anabilim Dalı Uzmanı

** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak. İç. Hast. Anabilim Dalı Öğ. Üy.

*** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı Öğ. Üy.

GEREÇ VE YÖNTEM

C.Ü. Tıp Fakültesi hastanesi iç hastalıkları kliniğinde yatarak tedavi gören üremik sendromlu 20 hasta çalışmaya alındı.

Olguların hepsi Sistemik muayeneden geçirilerek klinik ve laboratuvar 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 mellitus gibi) ile karaciğer hastalığı (Hepatit ve viral hepatit gibi) olanlar çalışmaya alınmadı.

Hastaların hepsinde gerekli hazırlık yapıldıktan sonra Vim Silverman iğnesi ile, uygun teknikte, karaciğer iğne biyopsisi yapıldı (11). Hastaların iğne biyopsisi ile alınan materyeller % 10'luk formaline alınarak kısa sürede Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına ulaştırıldı. Olgularımıza patoloji departmanında 5-6 mikronluk seri kesitler yapılarak rutin uygulamaların dışındaki araştırma yöntemleri, Hematoksilen + Eosin, Periodic acit Schiff (PAS) ve Crezyl Violet özel boyaları uygulandı ve ışık mikroskobu altında histopatolojik olarak incelendi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 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.

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.

Tablo I: Hastalık görülmesinin yaş ve cinslere göre dağılımı

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

Hastalarımızın hepsinde granüler dejenerasyon saptandı ve ışık mikroskobunda buzlu cam şeklinde görülüyordu. Anlamlı ve tesadüfle açıklanamayacak kadar sabit olan bu bulguda granüllerin hepsi intrastoplazmik lokalizasyon gösteriyordu. Bu granüller stoplazma içinde, büyük bir çoğunlukla tüm stoplazmaya dağılmış durumda ve homojendi. Özel boyalarla granüllerin PAS (+) olduğu görüldü.

3 olguda hücrelerin bir kısmı normal görünümünde, 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.

Olgularımızda üçüncü 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 görülmeydi.

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.

4 olguda safra stazı görüldü. İntrastoplazmik lokalizasyon gösteren safra pigmenti açık yada kahverengi, kaba partiküller tarzında izlendi.

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

1 olguda damar civarında aşikâr fibrotik kalınlaşma (ateroksleroz) 1 olguda 40-50 mikron çapında yuvarlak açık pembe renkte, homojen hyalen görünümde çok sayıda inklüzyon cisimcikleri, 1 olguda ise damar civarında kalınlaşma ve burada pembe homojen görümlü amiloid saptandı.

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.

Tablo II: Olgularımızda görülen patolojik bulgular

Sıra No.	Hastalar	Pat.Prot.No.	Granüler Dejenerasyon	Mononükleer hücre infiltrasyonu	Fibrozis	Yağlanma	Safra stazı	Parankim Dejenerasyonu	Ateroskleroz	Amiloid Birikim	Hyalen inklüzyon 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.E.	684/84	+	-	-	-	-	-	-	-	-
10	M.D.	863/84	+	-	-	-	-	-	-	-	-
11	M.K.	1080/84	+	-	-	-	-	-	-	-	-
12	H.B.	1102/84	+	+	+	+	+	+	-	-	-
13	G.Y.	1174/84	+	-	-	+	-	-	-	-	-
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

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, intrastoplazmik granüler dejenerasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, ateroskleroz, amiloid birikimi, hyalan inklüzyon cisimciklerinin varlığı gibi bozukluklar saptadık.

Çalışılan bütün olgularda görülen ve şişmiş hepatositlerin içinde bulunan granüller buzlu cam manzarası şeklindeydi. Bu bulgular, alkole, barbitürat cinsi ilaçlara ve üremik toksinlere bağlı olarak da ortaya çıkabilir. 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 gelişmiş ve ileri derecede proliferasyona uğramış olduğu bildirilmiştir (9). Düz endoplazmik retikulumun fonksiyon ve yapısında oluşan değişiklikler için mekanizma olarak artmış lipid peroksidasyonu, endoplazmik proteinlerdeki değişimler, 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, sentral venlerin duvarlarında orta derecede skleroz, mikronekrozis, portal fibrozis portal bölgede lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu ve Kupper 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. Bunlarda lenfosit trasformasyonunda azalmaya yol açarak mononükleer hücrelerin infiltrasyonuna sebep olabilir (10).

Üremik sendromlu hastaların karaciğer prankim hücrelerinde nükleus sayı ve büyüklük farklılıkları, nükleusda kaybolma, nükleolusların belirgin olması gibi değişikliklerle sıklıkla rastlanmaktadır.

Chen ve ark. (10) üremik sendromlu hastalarında DNA sentezinin kimyasal inhibisyonunu, hepatositlerde ve lenfositlerdeki çoğalmanın azaldığını göstermişlerdir. Hem immünokompedansda hem de karaciğere 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 artıkları zaman hücresel DNA sentezini inhibe ederek nükleus sayı ve büyüklük farklılıklarına sebep olurlar. Biz de 3 olgumuzda karaciğer prankim hücrelerinde nükleusda irileşme, çift nüve, nükleusda kaybolma ve nükleolusların 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, hyalan inklüzyon cisimcikleri ve ateroskleroz gelişmesi nonspesifiktir ve esasen pek az olan daha önceki çalışmalarda hiç kaydedilmemiş bulgulardır.

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

Üremik sendromda oluşan Hepatik morfolojik değişiklikler üremiye özgü bazı patolojik 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- Alain Meyrier: Uremia and the Liver, Nephron, 29:1-2 (1981).
- 2- Cohen, G.A., Goffine, J.A., Donabedian, R.K., Conn, H.O.: Observations on decreased serum glutamic oxalacetic transaminase (SGOT) activity in azotemic patients., Ann.Int.Med., 84:275-280. (1976).
- 3- Wanrock, I.G., Stone W.J., Wagner, C.: Decreased aspartate aminotrans pherase (SGOT) activity in serum of uremic patients., Clin. Chem., 20(9): 1213-1216, (1974).
- 4- Brissot, P., Simon, P., Mayrier, A.: Uremic and hepatic metabolism of carbohydrates, lipids and proteins., Nephron, 29:14-17, (1981).
- 5- Simon, P., Mayrier, A., Brissot, P.: Uremia and the Liver. Drugs and the liver in the uremic patients., Nephron, 29:7-13, (1981).
- 6- Mayrier, A., Simon, P., Boffa, G., Brissot, P.: Uremia and the Liver. The Liver and erythropoiesis in chronic renal failure., Nephron, 29:3-6, (1981).
- 7- Bialik, V.L., Kozyr, V.I., Rybakova, M.B.: 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., Orkisz, S.: Electron microscopic studies on hepatocytes in acute uremia., Ann.Med.Sect.Pol.Acad. Sci., 21(1-2):19-20, (1976).
- 9- Kawata, S., Seki, K., Minami, Y., 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, T.S.N., Leevy, C.M.: Liver regeneration and uremia., Br.J.Exp.Pathol, 54(6):591-596, (1973).
- 11- Sharlock, S.: Disease of the Liver and biliary system., Blackwell Scientific Pub.Ltd., Osney Mead, Oxford, p: 50. (1975).
- 12- Black, M., et al: Effect of chronic renal failure in rats on structure and function of the hepatic endoplasmic reticulum., Exp.Molec.Path., 27:377, (1977).
- 13- Young, G.A., Parsons, F.M.: Is hepatitis in chronic renal failure associated with impaired hepatic function?, Lancet, ii: 1130. (1970).