

DENEYSEL A HIPERVİTAMİNOZUNDA KARACİĞERDEKİ HISTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Uzm. Dr. Zuhâl Gücin (*)

ÖZET: Akut ve kronik olarak gelişebilen A hipervitaminozu uzun yıllardır bilinmekte fakat değişik semptomları nedeni ile sıklıkla gözden kaçmaktadır. Kronik A hipervitaminozu olgularında karaciğer sıkça etkilenir. Hepatomegali, portal hipertansiyon, asit, karaciğere ait anormal biyokimyasal testler, değişik derecelerde fibrozis ve siroz oluşabilmektedir. Bu çalışmada deney hayvanlarına değişik süre ve dozlarda A vitamini verilerek karaciğer bulguları ışık mikroskopunda incelenmiştir.

SUMMARY: Although hypervitaminosis A has known for long years as an acute or chronic form, it has escaped ones notice because of its variable symptoms. The liver is frequently affected in chronic hypervitaminosis A. Hepatomegaly, portal hypertension, ascite, abnormal biochemical findings of liver, various degrees of fibrosis and eventually cirrhosis may also occur. At this study giving vitamin A to the experimental animals during different times and different doses alterations of liver were examined by light microscope.

GİRİŞ

Organizma işlevleri için gerekli temel öğelerden olan hergün yeterli miktarda alınmaları gereken vitaminlerin vücudunda yalnızca yararlı maddeler olduğu inancı yaygındır. Oysa yağda eriyen vitaminlerin depolanarak yüksek düzeye ulaşmaları ve toksik etkili olmaları mümkündür.

A hipervitaminozu uzun yıllardır bilinmektedir. Ancak semptomları çok çeşitli olduğu için sıklıkla başka tanılar alabilmektedir. Hipervitaminoz akut ve kronik formlarda gelişebilir (2). Akut form büyük tek bir doz A vitamini alımından sonra oluşan ve kendi kendini sınırlayan şekil olarak tanımlanır (2). İlk olarak 1857'de kutup araştırmacılarında kutup ayısı karaciğerinin yenmesinden sonra oluşan akut toksikasyon belirtileri saptanmıştır (3,9,10). Akut zehirlenmede belirtiler baş ağrısı, bulantı, kusma, baş dönmesi, uyku irritabilite, çocukta fontanel kabarıklığı, BOS basıncında artma, deride soyulma, eritemli skuamli döküntüler şeklindedir (3,17).

Kronik formda ilk olgu ise 1944'de üç yaşında bir çocukta bildirilmiştir. Kronik form genellikle atopik dermatit, psöri-

asis iktiosis, skuamli saçlı bazı dermatolojik problemleri nedeniyle uzun süre yüksek doz A vitamini kullananlarda, günlük diyetlerinde değişik vitamin türlerini bol miktarda almayı kural haline getirmişlerde, enfeksiyon hastalıkları ve kanserden korunmak için A vitamini kullananlarda görülmektedir (3,5,20,24). Bebeklerden belirgin özellik irritabilite, seste kalınlaşma ve kabalaşma, pruritis, kemiklerde kortikal kalınlık, ağırlı şişlikler, fontanelde genişleme, hidrosefali, hepatosplenomegali gibidir. Erişkinde deride kuruluk, deskuamasyon, kaşıntı, pigmentasyon, ragatlar, saç dökülmesi, gece terlemesi, kemik ve eklem ağrıları, osteoporoz, mens bozuklukları, serum kalsiyumunda yükselme, iç organlarda kalsifikasyon, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, portal hipertansiyon, asit, siroz gibi bozukluklardır (1,3,7-9,17,20-22,25).

Bu çalışmada deney hayvanlarına uzun süre yüksek doz A vitamini vererek insan vücudu için hayati öneme sahip olan ve bu vitamin için başlıca depo yeri durumundaki karaciğerde oluşabilecek değişimleri ışık mikroskopunda incelemek amaçlanmıştır.

GEREÇ

* S.S.K. Bursa Hastanesi Patoloji Uzmanı

Tablo 1: Deney Gruplarına Uygulanan A Vitamini Toplam Doz ve Süreleri

GRUP	SÜRE (Gün)	TOPLAM A VİTAMİNİ (İÜ)
A	5	250.000
B	5	250.000
C	20	650.000
D	30	850.000
E	60	1.250.000
F	90	1.650.000
G	120	2.000.000

tiştirme ve Araştırma Merkezi'nde üretilen *Rattus Norvegicus* Albino B33 tipi erkek sıçanlardan 85 adet kullanıldı. Kullanılan A vitamini başlıca depo şekli olan retinil palmitattır. 250.000 IU/gr A vitamini eşdeğerindeki retinilpalmitat Roche Müstahzarları A.Ş.'den temin edilmiştir.

YÖNTEM

Deney hayvanları 10'ar sıçanlık 7 deney grubu ile 10 ve 5 sıçanlık iki kontrol grubuna ayrıldı. Deney grubu hayvanlara kendi deney sürelerinde her defasında 50.000 İÜ vitamin A/ml olmak üzere : 90 Nacl içinde 1 ml retinil palmitat İ.M. uygulandı (Tablo 1).

Kontrollerden 5'li gruba deney grubu ile aynı gün ve miktarda serum fizyolojik uygulanırken, 10'lu gruba parenteral hiçbir girişim yapılmadı. Deney süreleri dolan sıçanların otopsilerinde karaciğerden alınan örnekler frozen teknikle kesilip Oil Red O adlı yağ boyası ile boyandı. İkinci kısım doku örneği ise % 10 formalinde fikse edildikten sonra alınan kesitler Hematoksilen-Eozin ve Mason-trikrom adlı iki ayrı yöntemle boyandı.

BULGULAR

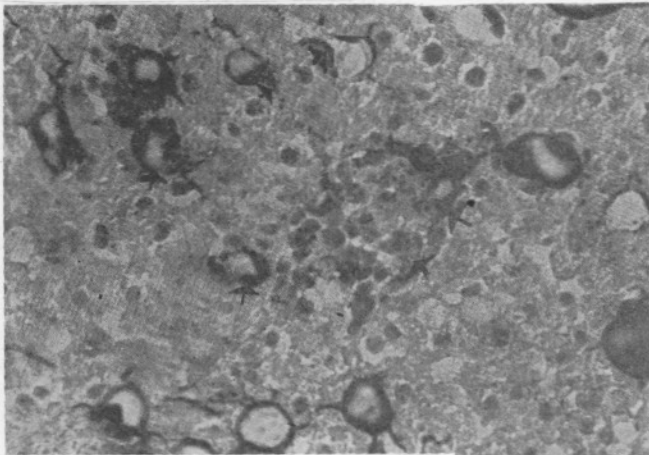
Deney boyunca hayvanlarda mortalite olmadı. Otopsileri

sırasında da iç organlarında ve bu arada karaciğerlerinde makroskopik patoloji saptanmadı. Mikroskopik olarak A ve B grubunda H.E. boyamada özellik saptanmadı. Yağ boyasında ise küçük dağınık ve az sayıda yağ damlacığı izlendi. C grubundan itibaren yağ damlacıkları belirginleşti. C,D ve grubunda genellikle hepatosit içinde ve periferde iken F ve G gruplarında daha çok sinüzoid mesafesinde saptandılar (Resim 1). H.E. kesitlerde ise C grubundan itibaren giderek artan sayı ve hacimde A vitamini depolayan özel hücre yapıları görüldü (Resim 2). Ayrıca hepatositlerde bulanık şişme, tek hücre nekrozu, rejenera formlar, sinüzoidlerde dilatasyon ya da obliterasyon, D grubundan itibaren küçük gruplar halinde histiosit toplulukları izlendi (Resim 1). Tüm gruplarda Mason-Trikrom boyası ile bir özellik, fibrozis saptanmadı.

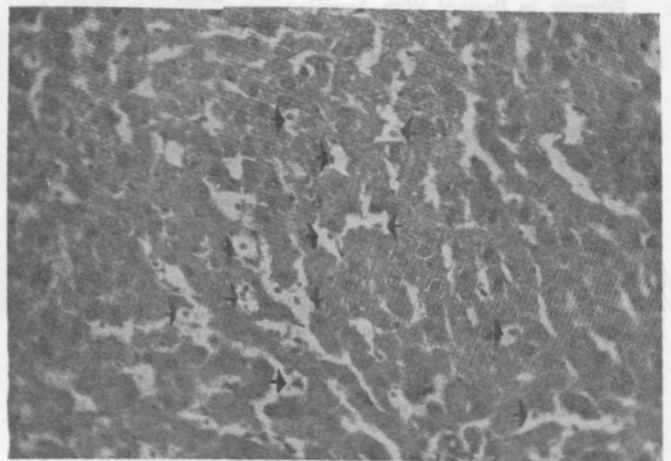
TARTIŞMA

Vücuttaki Total A vitaminin % 70-90 kadarı karaciğerde bulunmaktadır (6,11,28). Kronik A hipervitaminozu olarak bildirilen ilk olgudaki bulgulardan biri de hepatomegalidir. Bundan sonraki olguların birçoğunda hepatomegali, portal hipertansiyon, asit, karaciğere ait anormal biyokimyasal testler, değişik derecelerde fibrozis, bazı olgularda ise sirozisin saptanması dikkat çekici olmuştur (4,6,21,22). Kronik hipervitaminoz oluşturan doz ve süreler 15.000-1.400.000. İÜ/gün ve 11 gün ile 30 yıl arasındadır. Bunlar arasında en yüksek olanların karaciğerde ileri derecede değişiklik ve siroz oluşturdugu bildirilmektedir (24).

A vitamini retinol şeklinde hepatosite girer. Burada retinil esterlerine çevrilir ve depolanmak üzere Disse aralığında bulunan stellat hücrelere verilir. Bu hücrelere Lipid hücresi veya bulan kişinin adıyla Ito hücresi de denir (14,23,26,27). Bir kısım renitöl ise yine karaciğerde sentezlenen spesifik retinol bağlayıcı protein (RBP) ile bağlanarak hedef organlara gitmek üzere dolaşıma verilir (18). Karaciğerde depolanan miktar arttıkça stellat hücrelerde sayı ve hacimce artar ve belirginleşirler. Ancak depo kapasitesi aşılmıca serbest kalan esterler karaciğer dokusuna zarar verirler. İşte bu dönemde karaciğerde fagositik iltihap odakları görülür, fibrozis başlar ve siroza kadar ilerleyebilir (6,14). Yayınlardan



Resim 1: F grubundan bir sıçanın karaciğer dokusu, frozen kesiti. Hepatosit periferi ile sinüzoidleri dolduran yağ damlacıkları ve parankim içindeki iltihap odağında fagosit sitoplazmasında yağ granülleri (okla işaretli) (Oil Red A, 10x25/0,65)



Resim 2: D grubunda bir sıçanın karaciğer kesiti. Artan sayıda A vitamini depolayan stellat hücreler. (okla işaretli) (H.E., 10x10=0,25)

birinde önceki kontrolünde Disse aralığında daralma, perisinüzoidal fibrozis saptanmış iken kanser korkusu nedeni ile A vitamini kullanmakta iken her üçünde de A vitamini hepatotoksitesi gelişmiştir (20). Bir diğer ailenin kongenital iktizozisli dört çocuğunda da tedavi amaçlı uzun süre yüksek doz A vitamini kullanılması sonucu hepatik fibrozis gelişmiştir (24).

Hayvanlarda deneysel A hipervitaminozu oluşturulduğunda da karaciğer bulguları insanlardakine benzer bulunmuştur (6,15,16). Ayrıca karaciğere toksik bir başka ajan daha varsa değişimler daha erken dönemde ortaya çıkmaktadır (6,14,19).

Çalışmamızda A ve B grubunda uygulanan doz ve sürede herhangi bir değişim oluşmamıştır. C grubundan itibaren A vitamini içeriği ve belirginleşen stellat hücreler kaynaklarla uyumludur. F ve G grubunda parankim içi küçük topluluklar halinde bir kısmı vakuoler sitoplazmalı aralarında lipid hücrelerinin de bulunduğu çoğu makrofajlardan oluşan hücrelerin görülmesi yayınlarda da belirtilmekte ve hepatotoksitenin belirtisi, fibrozisin habercisi olarak kabul edilmektedir (20). Çalışmamızda son grupta hepatosit dejenerasyonu oldukça belirgindir. Bu retinil palmitatin dokuya direkt zararındandır. Ayrıca sinüzoidlerde dilatasyon, obliterasyon gibi bulgularda uyumludur. (10,20-22,29). Ancak Mason-Trikrom boyama ile perivenöz ya da perisinüzoidal fibrozis saptanmamıştır.

Elde edilen tüm sonuçlar A vitamininin hepatotoksik olduğunu desteklemekte ve daha uzun uygulamak halinde tablonun siroza kadar giden fibroze dönüşebileceği sonucu çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- ADAMS J., SHENTON J.: Vitamin A in Health Foods, The Lancet, 23: 460, 1985
- BECHARDO J.S., SOSCIA J.L.: Chronic Hypervitaminosis A, Arch Int. Med. 112: 463-466, 1962
- BERGEN S.S., ROELS D.A.: Hypervitaminosis A Report of a Case, Am. J. Clin. Nutr., 16: 265-69, 1965
- BIOLAC-SAGE P., QUINTON A., SARC J., GRIMAUD J.A., MOUREY M.S., MALABAUD C.: Chance Discovery of Hepatic Fibrosis in Patient With Asymptomatic Hypervitaminosis A, Arch. Pathol. Lab. Med., 112: 505-9, 1988
- BURGOON C.F., GRAHAM J.H., URBACH F., MUSNUG R.: Effect of Vitamin A on Epithelial Cells of Skin, Arch. Dermatol., 87: 63-80, 1963
- DE LUCA L.M., CREEK K.E.: Vitamin A and The Liver, Progress in Liver Diseases, 8: 81-98, 1986
- ECKHOFF C., LOFBERG B., CHAOU D.I., BCOHERT G.: Transplacental Pharmacokinetics and Teratogenicity of a Single Dose of Retinol (vitamin A) During Organogenesis in the Mouse, Toxicol. 48: 171-184, 1989
- FORSYTH K.S., WATSON R.R., GENSLER H.L.: Osteotoxicity After Chronic Dietary Administration of 13-cis-retinoic Acid, Retinil Palmitate or Selenium in Mice Exposed to Tumor Initiation and Promotion, Life Sciences, 45(22): 2149-56, 1989
- GERBER A., ROAB A.P., SOBEL A.E.: Vitamin A Poisoning in Adults, With Description of a Case, Am. J. Med., (May): 729-45, 1954
- HATOFF D.E., GERTLER S.L., MIYAI K., PARKER B.A., WEISS J.B.: Hypervitaminosis A Unmasked by Acute Viral Hepatitis, Gastroenteroloji, 82: 124-8, 1982
- HEDRIKS H.F.J., VERDROOFSTAD W.A.M.M., BROUWER A., DE LEEUW A.M., KNOOK D.L.: Perisinusoidal Fat Storing Cells are the Main Vitamin A Storage Sites in Rat Liver, Exp. Cell., 160: 138-149, 1985
- INKELES S.B., CONNAR W.E., ILLINGWORTH D.R.: Hepatic and Dermatologic Manifestations of Chronic Hypervitaminosis A in Adults: Report of Two Cases, The Am. J. Med., 80: 491-96, 1986
- JACQUES E. A., BUSCHMANN R.J., LAYDENT J.: The Histopathologic Progression of Vitamin A. Induced Hepatic Injury, Gastroenterology, 76: 599-602, 1979
- KEND J.G., GAY S., INOVYE T., BAHU R., MINICK D.T., POPPER H.: Vitamin A Containing Lipocytes and Formation of Type 111 Collagen in Liver In Liver Injury, Proc. Natl. Acad. Sci., 73: 3719-22, 1976
- KOBAYASHI K., TAKAYASHI Y., SHIBASAKI S.: Cytological Studies of Fat Storing Cells in the Liver of Rats Given Large Doses of Vitamin A, Nature New Biol., 243 (6): 186-88, 1973
- LANE B.P.: Hepatic Microanatomy in Hypervitaminosis A in Man and Rat, Am. J. Pathol., 53(4): 591-94, 1968
- LEELAPRUTE V., BOONPUNCKNAVING V., WEERAPRADIST W.: Hypervitaminosis A in Rats, Varying Responses Due to Different Forms, Doses and Routes of Administration, Arch. Pathol., 96: 5-9, 1973
- MANESME D.A., ANDERSON D., OLSON J.A.: Relation of the Relative Dose Response to Liver Concentrations of Vitamin A in Generally Well-Nourished Surgical Patients The Am. J. Clin. Nutr., 39: 898-902, 1984
- MC CORMICK D.L., HULTIN D.A., DETRISAC C.J.: Potentiation of Vitamin A Hepatotoxicity by Butylated Hydroxytoluene, Toxicol. Appl. Pharm., 90: 1-9, 1987
- MINUK G.Y., KELLY J.K., HWANG W.S.: Vitamin A Hepatotoxicity in Multiple Family Members, Hepatology, 8(2): 272-75, 1988
- MUENTER M.D., FERRY H.O., LUDWIG J.: Chronic Vitamin A Intoxication in Adults. Hepatic, Neurologic and Dermatologic Complications, The Am. Jour. Med. 50: 129-136, 1971
- RUSSEL R.M., BOYER J.L., BAGHERI S.A., HRUBAN Z.: Hepatic Injury From Chronic Hypervitaminosis A Resulting in Portal Hypertension and Ascites, The New Eng. Jour. Med., 291: 435-40, 1974
- SENOO H., WAKE K.: Suppression of Experimental Hepatic Fibrosis by Administration of Vitamin A, Lab. Invest., 52 (2): 182-194, 1985
- SERLES J., SCHEINER C., SARRAN M., GIRAUD F.: Hepatic Hypervitaminosis A: Familial Observation, J. Ped. Gastroenterol. Nutr., 10: 71-76, 1990
- TEO S.T., NEWTH J., PASCOE B.J.: Chronic Vitamin A Intoxication. The Med. Jour. Austr., 324-26, 1973
- WAKE K.: Development of Vitamin A-Rich Lipid Droplets in Multivesicular Bodies of Rat Liver Stellate Cells, The J. Cells Biol., 63: 683-91, 1974
- WOLF G.: Multiple Functions of Vitamin A, Physiol. Rev. 64 (3): 873-881, 1984
- YUMUTURUĞ S., SUNGUR T.: Hijyen Koruyucu Hekimlik, 1. Baskı, A.Ü.T.F. Yayınları, Ankara, 1980 s. 301-306
- ZAFRANI E.S., BERNIAU D., FELDMANN G.: Peliosis-like Ultrastructural Changes of the Hepatic Sinusoid in Chronic Hypervitaminosis A: Report of Three Cases, Human Pathol., 15 (12): 1166-1170, 1984