

KARACİĞER İĞNE BİOPSİSİNDE TANI KRİTERLERİ

Doç.Dr. Uğur ÇEVİKBAŞ(*)

Karaciğerin vücudumuzda tek olması, özel görevler yüklenmesi, yaşamak için mutlak gerekli olması nedeniyle önemli organlarımızdan biridir. Karaciğer hastalıklarında, hastalığın kliniğini, biokimyasını ve histopatolojisini müşterek değerlendirerek tanıya gitmekte yarar vardır. Bazı karaciğer hastalıklarının kliniği veya biokimyası iyi olduğu halde histopatolojisi ağır seyreder, veya terside olabilir. Ayrıca bazı dönemlerde hastalıklar aynı klinik veya histopatolojik görünümü verebilir. Karaciğer iğne biopsileri, hastalığın tanısını, patogenezi evolucionunu ve tedaviye cevabı hakkında bize yardımcı olması nedeniyle önemli bir tanı yöntemidir.

İğne biopsisinin tarihi 100 sene öncesine kadar uzanır. İlk defa 1883 yılında Paul Ehrlich tarafından uygulanmıştır. Ehrlich, diabetli hastalarda, karaciğerdeki glikojen miktarını tayin etmek için iğne biopsisi yapmıştır. Daha sonra tropikal bölgelerde kullanılmaya başlandı. Ancak bu yörelerde karaciğer apselerinden ölenlerin sayısı yüksek düzeylere erişince bu uygulamadan vazgeçildi. 1940 yıllarında hepatitli vakalardan iyi netice alınmasıyla tekrar uygulama güncelliğini kazandı. Bunlara ilave olarak:

- Tekniğin geliştirilmesi,
- Endikasyon ve kontrendikasyonun açık olarak tanımlanması,
- Emniyetli iğnelerin yapılması,
- Özellikle hepatologların artmasıyla, iğne biopsileri kullanılabilir hale geldi.

İğne biopsilerinin daima tehlikesiz olduğunu düşünmemek gerekir. Fatal netice olabileceğini de hatırlamak gerekir.

İğne biopsilerinin kontrendike olduğu hastalıklar şunlardır:

- Kist hidatik
- Ampiyem
- Subfrenik apse
- Hemangiom
- Hepatoselüler sarılık
- Bazı kan hastalıkları

İğne biopsileri üç teknikte yapılmaktadır. Bunlar,

- 1- Menghini tekniği: Aspirasyonla
- 2- Vim-Silverman: Ponksiyonla
- 3- Tru-cut: Ponksiyonla daha büyük materyel elde edilmektedir.

İğne Biopsisinin Güvenirliği

İğne biopsisi ile alınan materyel tüm karaciğerdeki değişiklikleri yansıtamaz. Ancak diffuz lezyonları görebiliriz, lokal lezyonları ise seri kesitler yaparak görme şansımız artar. Bunları şu şekilde sıralayabiliriz:

Diffuz Lezyonlar

- 1- Kolestaz
- 2- Yağlı değişiklikler
- 3- Viral hepatit
- 4- Retiküloz

Dergiye geldiği tarih: 19.9.1984.

(*) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi - Patoloji Anabilim Dalı - Topkapı-İSTANBUL.

5- Sirozlar (makro?)

Lokal Lezyonlar

- 1- Akut hepatitler
- 2- K.A.H.
- 3- Tümörler
- 4- Madde birikimi
- 5- Abse
- 6- Granulomatöz hastalıklarda.

İğne biopsisinde tanı için bir araştırıcı bir seri çalışma yapmıştır. Buna göre 800 vakada klinik ve laboratuvar bulguları bilmeden % 73 oranında tanı koymuştur. Hastalık hakkında bilgiler edindikten sonra % 98 oranına kadar tanıya yaklaşmıştır.

Yanlış tanı şu nedenlerle olabilir.

- Portal bölgesiz küçük biopsiler,
- Hastalığın fokal olması,
- Tecrübesiz patologdan.

Biopsinin Hazırlanması ve Tesbiti

Hastadan alınan iğne biopsisi önce kurutma kağıdına veya filtre kağıdına alınmalıdır. Buradan şu şekilde faydalanılır.

- Az parçalanır.
- Kolay ve istenilen büyüklükte kesilir.
- Frozun veya kryostat uygulanır.
- E.M. çalışmasına alınabilir.
- Kimyasal ve enzimatik çalışmalar için kullanılır.
- Porfiryra şüphesi varsa ultraviyole ışık altında muayene edilir.
- Smear veya taç uygulanır.

Parçayı parafine yatırmak icap ediyorsa en kısa zamanda fiksatife koymak gerekir. En iyi fiksatif tuzlu % 10 luk formoldur. Oda ısısında formalinde en az 3 saat kalması gerekir. Acele isteniyorsa formol içinde 1 saat 37° de kalması yeterlidir. Parçanın takibi 8-20-24 saatlik olabilir. Parça küçük ise 5 saatlik takipte yeterlidir. Takip sonunda 3-5 mikronluk kesitler yapılmalıdır. Parafine tamamı kesite çıkacak şekilde yatırılmalıdır. Parafinden 10 kesit ayrı ayrı lama almak gerekir. Özel boyalarda yapmak gerekir diye. Bir biopsiden yaklaşık 200 kesit elde edilebilir.

Teşhis acele isteniyorsa Frozun veya kryostat takibi yapılabilir. Frozunda ince detaylar görülmeyebilir. Ancak Tümör, abse, granulom, safra yolu tıkanmalarından ileri gelen hastalıklar için tanı mümkündür.

Normal ve Özel Boyalar

Karaciğer özel boya uygulama bakımından zengin bir organdır. H.E. ve Gümüş boyası dışında birçok boyalar uygulanır.

Tanı için özel boyaların karaciğere uygulama alanları:

- | | |
|---------------|---------------------------|
| 1- Lifler | 4- Safra pigmenti, ceroid |
| 2- Bağ dokusu | 5- Glikojen |
| 3- Musin | 6- Lipofüksin |

- 7- Yağ
- 8- Fagositler
- 9- Bakır
- 10- Demir
- 11- Enzimler

- 12- Proteinler
- 13- HB_sAg.
- 14- Amiloid
- 15- Diğer kimyasal maddeler.

Karaciğerin Normal Histolojisi

1) Normal KC. biopsisinin özellikleri

İğne biopsisinde karaciğere ait parenkim ve küçük portal bölgeler görülür. Büyük portal bölgeleri ve safra kanallarını nadiren görebiliriz. Kapsül her zaman görülmeyebilir. Görülürse yoğunluğu ve yapısı bakımından fibröz dokudan ayrılır. Ayrıca diafraqmaya ait çizgili kas, plevra, deri, diğer komşu organlar görülebilir. Longitudinal gelen kesitlerde portal bölge normalden daha büyük görülebilir ve yanıltıcı olur.

2) Çocukluk çağında normal K.C.:

Lobular yapı gebeliğin bitiminde fetusta en iyi şekilde belirlenir. Hemopoetik odaklar doğumdan bir kaç hafta sonra kaybolur. Küçük safra kanalları belirgin olmayabilir. Ancak arterler çok belirgindir. K.C. hücreleri daha küçüktür. 5-6 yaşlarda normal büyüklüğüne erişir. 10 yaşına kadar lipofiksin pigmenti yok veya çok azdır. Nükleer vakuoller daha fazladır.

3) Yaşlanmada K.C. dokusu:

Nükleuslar yaşla poliploid şekilde gelişerek ölçüleri değişir ve büyürler. Lipofiksin pigmenti ileri derecede artar. Yaşlı K.C. dokusu rengini alır. Buna kahverenkte atrofik K.C. denir. Portal bölgede bağ dokusu artar. Portal hipertansiyon olmadan arteriol duvarları kalınlaşır.

Normal olmayan K.C. biopsisinin Makroskopisi

Makroskopik olarak karaciğer iğne biopsisi materyeline bakarak tanı için bazı değerler görülebilir.

İğne biopsisinde normal K.C. dokusu silendirik, kahve renkte, 1-4 cm. uzunluğunda, 10-50 mg ağırlığında olur ve kolay kırılmaz. Bu bulgular dışında olursa:

- 1- Konjesyon: Alacalı veya santral bölgeler kırmızı kahve renkte ise,
- 2- Yağlı karaciğer: Soluk, sarımsı, fiksatifte yüzüyorsa,
- 3- Döbin-johnson Sendromunda (Hiperbillirubinemi): Siyah, koyukahve veya çikolata renginde ise.
- 4- Konjenital hepatik fibrozda: Biopsi materyeli çok sertse,
- 5- Safraya bağlı karaciğer Hst. varsa: Yeşil renkte, kolesitaza bağlıysa açık ve koyu yeşil alanlı dalgali görülür.
- 6- Siroz: Materyel daha ince, kenarlı, düzensiz, küçük parçalar halinde ise, daha önce veya işleme tabii tutulduğunda kırılıyorsa, sertçe ve iğneye mukavemet ediyorsa, hastadan zor numune elde ediliyorsa.
- 7- Tümörlerde: Beyaz, koyu kırmızı, kahve renkte ve donuk görünümde veya alacalı alanlar içeriyorsa.

İğne Biopsisinde Histopatolojik Tanı Kriterleri

İğne biopsisi ile alınan parçalarda karaciğerin yapısını yeterince görmek gerekir. Bu histolojik yapıda en az 3 lobulus, 3 portal bölge mevcut olmalı.

Histopatolojik olarak lezyonların değerlendirilmesi için aşağıdaki özelliklere

dikkat etmek gerekir.

Lobular yapı, Kollaps ve Fibrozis

H.E. boyası uygulanmış kesitlerde lezyonları her zaman değerlendiremeyebiliriz. Gümüş boyasıyla küçük yapıları, detayları ve değişiklikleri daha kolay görebiliriz. Gümüş boyası lobular ve portal bölgenin bozulup bozulmadığını kolayca gösterir. Akut ve kronik K.C. hastalıklarında, şüpheli bozulma eğiliminde olan lobuluslar kolay değerlendirilir.

Portal bölge değişiklikleri:

a) Safra sistemi ile ilgili hastalıklarda portal alan genişlemiştir. Bağ dokusu septumları ile bağlantılıdır. Ancak portal bölgenin çatısı normaldir. Parenkim veya lobuler yapıda bozulma görülmez.

b) Konjenital hepatic fibrozda

c) Schisto zomiasiste

d) Viral hepatitin sonunda

e) Kr. persistan hepatitte portal alan değişiklikleri daha belirgindir.

Santral bölge değişiklikleri ve kollaps:

Akut hastalıklarda retikulum liflerinin kondansasyonu ve kollapsını, kronik KC. hastalıklarında meydana gelen fibrosisten ayırmak gerekir. Akut viral hepatitte V. sentralis çevresindeki retikulum liflerinin kollapsı, daha sonra portal bölge ile bağlanır ve fibrosis meydana gelmiş gibi yanlışlığa sebep olarak kronik KC. hastalığı olarak değerlendirilir. Özel boyalardan Gümüş, Vangiezon veya Masson trikrom boyaları ile lezyon belirgin olarak meydana çıkar.

V. sentralis çevresinde nekroz ve kollaps sonunda kollagen lifler meydana gelmişse alkolik hepatit, Venöz tkayıcı hastalığı düşündürmelidir.

Karaciğer Hücre Nekrozu ve İltihabı

Karaciğer parankiminde küçük gurublar halinde değenerasyon veya nekrozlar görülebilir. Bunların çevresinde iltihab hücreleri bulunur. Bunlara fokal nekroz denir. Yalnız başına bir karaciğer hastalığını tanımlamaz. Nonspesifik reaktif hepatitin bir özelliğidir. Diğer kısımlarda parenkim normaldir. Ayrıca serpilmiş nekroz alanları görülür bunlara Spotty necrosis (benek-leke) denir. Bu bölgelerde değişik ağırlıkta destrüksiyona uğramış parenkim hücreleri görülür. Bu hüreler şişmiş veya büzüşmüş şekilde görülür. Bunları viral hepatitte görüyoruz. İyileşmeye giden viral hepatitteki bu soptty nekrozu Nonspesifik reaktif hepatitteki gibi fokal nekroz şeklinde saptanmaz.

Confluent (Birleşme) nekrozu: Genellikle lobulusun santral bölgesini etkileyen geniş nekroz alanıdır. Burada Kupffer hücre proliferasyonu ve iltihab hücre infiltrasyonu ile beraberdir. Daha sonra bu nekroz alanı portal alanla birleşir (Passif septum meydana gelir). Bu tip nekrozları viral hepatitte ilaçlara bağlı ve toksinlere bağlı hepatitte görürüz.

Piecemeal (Erezyon) (Güve yeniği) nekrozu: Parenkim hücrelerinin erezyonu şeklinde gelişen nekroz türüdür. Limiting plate (Sınır çizgisi) bölgesindeki parenkim hücrelerinde lezyonlar görülür. Erezyonlu hücrelerin çevresinde iltihap hücreleri infiltrasyonu vardır. Bu tip nekroz kronik karaciğer hastalıklarında saptanır.

Kolestaz:

Histolojik kesitlerde safra pigmentinin görülmesine kolestaz denir. Kolestazın görüldüğü yerler:

— Safra kanallarında,

— Hepatositlerde (Yeşil, kahve, sarı renkte olup büyüklük ve miktarına göre

değişir.)

— Kupffer hücrelerinde bulunur.

Sarılıklı kimselerin çoğunda kolestaz görülür. Viral hepatitte sarılık belirginse kolestaz görebiliriz. Safra kitleler veya trombuslar şeklinde safra kanallarında bulunur. Safra kanalları genişlemiştir. Ağır hemoliz vakalarında safra trombüsü az olup genişlemiş kanallarda görülür. Safra, lipofüksin pigmentinden ayırmak güçtür. Özel boyalar uygulamak gerekir. Safra genellikle safra kanalında görülür. Peri portal bölgedeki safra trombüsleri kolay ayırtedilir.

Safranin patolojik lokalizasyonu; lobulusların santralında veya periportal bölgede görülür.

A) Santral lobuler kolestaz:

Genellikle karaciğerin akut hastalıklarda görülür.

Karaciğerin başlıca akut hastalıklarını şu şekilde sıralayabiliriz:

- 1- Büyük safra kanalı tıkanıklığında,
- 2- Değişik tipte viral hepatitlerde,
- 3- İlaçlara bağlı sarılıklardaki kolestaz
- 4- İltihapsiz saf kolestazlar,
- 5- Anabolik, kontraseptiv, steroid alanlarda,
- 6- Gebelikte,
- 7- İdiopatik recurren kolestazda,
- 8- Ameliyat sonrasında,
- 9- Ağır enfeksiyonlarda.

Bunların klinik ve biokimyasal olarak tanı kriterleri yetersiz ise biopsi daha önem kazanır. İğne biopsisinde de bazen ilk üçünü ayırmak güç olabilir. Çünkü bazı dönemlerindeki bulgular aynı histolojik tabloyu verebilir. Ancak diğer histopatolojik kriterlerini aramak gerekir. Bunları şu şekilde sıralayabiliriz.

1- Büyük duktusların tıkanıklığında:

a- Safra infarktusu alanı görebiliriz.

b- Gümüş boyasıyla v.sentralis çevresinde daha az retikülün lif destrüksiyonu vardır.

c- Genişlemiş safra kanallıklarında, safra trombüsü bazan görülür.

d- Hepatosit nükleuslarında ve boyanışında artma olabilir.

e- Kupffer hücreleri büyümüş, diffuz safra granülü içerir.

f- Az lökosit ve nötrofil vardır.

g- Portal bölge bazılarında ödemli, polimorf infiltrasyonu ve bozuk kenarda safra kanalı proliferasyonu.

2- Bazı ilaçlara bağlı kolestazlı sarılıkta:

a- Santral kolestaz fazladır.

b- Santral retikülün lifleri normale yakındır.

c- Hepatositler ve nüveleri büyük, mitozlar olabilir.

d- Portal bölgede minimal değişiklik görülür, Eozinofiller fazladır.

3- Viral hepatitte

a- Retikülün lifleri artar,

b- Hücre kordonları bozulmuş, düzensiz, şişkin ve nekrotiktir.

c- Mononükleer hücreleri fazladır.

d- Asidofilik (Consilman) cisimcikleri görülür.

e- Kupffer hücrelerinde aktivasyon görülür.

f- Portal bölgede mononükleer infiltrasyonu vardır. Safra proliferasyonu görülmez.

B) Periportal kolestaz:

Kronik karaciğer hastalığının belirtisidir. Sınır çizgisine yakın bölgede safra görülür.

- Kronik büyük safra yolu tıkanıklıklarında,
- Sirozların son döneminde (PBS da fazla).
- Nadiren kronik hepatosit hastalıklarında.

Sirozda Karaciğer Biopsisinin Değeri

Siroz, diffuz fibrozis ve pseudolobulasyonlar içeren bazan iltihabi infiltrasyonlu olan bir karaciğer hastalığıdır. Bazı vakalarda H.E. boyası ile kollaps neticesinde meydana gelen septal gelişmeleri fibrosis olarak yanlışlıkla tanımlanabilir ve normal parankim yapısında pseudolobulus olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle Gümüş, Masson trikrom ve Vangiezon boyası yaparak gerçek fibrozisi kolay tanımlamak gerekir.

İnaktif sirozları tanımlamak kolaydır. Aktif sirozlar özellikle KAH ile karışabilir. Aktif sirozda da erazyon nekrozu vardır. Ancak bunlar fibröz doku içindedir ve proliferere duktuslar saptanır. Siroz aktivitesinin derecesi bölgeden bölgeye hastadan hastaya değişir.

Karaciğer hastalığının etyolojik bulgularıda sirozun tanımlanmasında yardımcı olur. Bunlardan;

- Alkolik karaciğer,
- Kronik safra kanalı tıkanıklığı,
- PBS
- Hemokromatosis
- Akut V.hepatite bağlı olanı sayabiliriz.

Sirozda karaciğer biopsisindeki kriterleri şu şekilde özetleyebiliriz:

- 1- Biopsinin parçalı görülmesi (Makroskopisi),
- 2- Diffuz fibrozis
- 3- Pseudolobulasyon
 - Belirgin nodüller şeklinde görülmesi,
 - V. Sentralislerin sayısı ve biribiri ile ilişkileri,
 - Aktif hücre hiperplazisi,
 - Displazik hücreler,
 - Atipi,
 - Karsinom alanı (Tümör bölgesinde ritikülin lifleri görülmez).
- 4- İltihab hücrelerinin bulunabilmesi
- 5- Yeterli materyel olmalı
- 6- En az 10 kesit yapılarak ayrı lamblara alınmalı,
- 7- Hücre nekrozunun ve tiplerinin tanımlanması,
- 8- Kollapsla, fibrozisi biribirinden ayırmalı,
- 9- Gerçek lobular yapının tanımlanması,
- 10- Gerçek portal yapının tanımlanması,
- 11- H.E. dışında özel boyalar uygulanması gerekir.

Bu bilgilerin ışığında karaciğer iğne biopsisinde tanı koyarken şu kriterleri gözönünde tutmak gerekir. Lobulusta kollaps ve nekrozların aranması ayrıca nekroz tipinin tayini gerekir. İltihabın varlığı, ayrıca kolestazın lokalizasyonu ve sirozdaki tanı kriterlerini iyi değerlendirmek gerekir.

KAYNAKLAR

- 1- Anas, I.M., Popper, H., Schachter, D., Chafritz, D.A.: The Liver. Biology and Pathobiology. Raven Press. New York 1982.
- 2- Chandra, R.K.: The Liver and Biliary System in infants and children. Churchill Livingstone. New York (1979).
- 3- Davis, M., Tredger, J.M., Williams R.: Drug Reactions and Liver. Pitman Medical Press. London (1981).
- 4- Johannessen, V.: The Liver. Electron microscopy in human medicine. Volum: 8 Mcgraw-Hill International book Company (1979).
- 5- Macsween, R.N.M., Anthony, P.P., Scheuer, P.J.: Pathology of the liver. Churchill Livingstone, London (1979).
- 6- Patrick, R.S.: Colour atlas of liver Pathology. Harvey Müller. Publishers Oxford University Press. London (1983).
- 7- Popper, H., Schaffner, F.: Progress in Liver diseases. Volume: 7 Grune and stratton New York (1982).
- 8- Scheuer, P.J.: Liver biopsy Interpretation 2 nd. Bailliere Tindall, London (1977).
- 9- Sherlock, S., Summerfield, J.A.: A colour atlas of Liver disease. Wolfe Medical Publications Ltd. London (1979).
- 10- Sherlock, S.: Diseases of the Liver and biliary system 6th. Ed. Blackwell scientific publications. London (1983).