

60489

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Yönetici : Prof. Dr. Türkân ERBENGLİ

SIÇANLARDA KOLEDOK KANALI BAĞLANMASININ
KARACİĞER YAPISINDA OLUŞTURDUĞU DEĞİŞİKLİKLERİN
IŞIK MİKROSKOPU DÜZEYİNDE İNCELENMESİ

T 60489

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Serap ŞAHİNLER

İSTANBUL - 1987

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin seçimi ve çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Hocam Prof. Dr. Türkân ERBENĞİ'ye ve değişik süreçlerde yardımlarını gördüğüm Histoloji ve Embryoloji Bilim Dalı'nın diğer Öğretim Üyeleri ile tüm görevli arkadaşlarıma ve Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi görevlilerine teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

	SAYFA
GİRİŞ	1
MATERYAL VE METOD	2
BULGULAR	3
TARTIŞMA	9
SONUÇ	15
ÖZET	17
SUMMARY	20
KAYNAKLAR	23
RESİMLER VE AÇIKLAMALARI	26
ÖZGEÇMİŞ	44

GİRİŞ

Literatürde, belli sürelerle safra kanalının çeşitli şekillerde tıkanmasının karaciğer yapısında bir takım değişikliklere yol açtığı belirtilmektedir. Bunlar arasında safra akışının mekanik olarak engellendiği durumlarda karaciğerle birlikte aynı zamanda böbrekte ve midede de değişikliklerden söz edilmektedir (11,14,21,23).

Safra kanalının tıkanıdığı veya bağlandığı durumlarda, morfolojik olarak da birtakım değişikliklerin gözlemlendiğini araştırdığımız literatür kaynaklarında izledik. Bu morfolojik değişikliklerin karaciğer parenkiminde ve periportal alanlarda ağırlık kazandığı, yine bu kaynaklarda belirtilmektedir. Araştırmacılar, periportal alanda safra kanallarının genişlemesi, bu alanda bağdokusunda artışın olması, lezyona uğramış parenkim hücrelerinin rejenerasyonu sonucu çok sayıda safra kanalcığının oluştuğu üzerinde durmaktadırlar (3,7,13,15,17,18,19,22,23,24,25).

Yine literatürde, safra kanalı tıkanmalarının uzun sürdüğü durumlarda ise, sirozun ortaya çıktığına dair bulguların yer aldığı bilmekteyiz (7,17).

Bu literatür bilgimizin ışığında; biz de, safra akışının engellenmesi ile karaciğerde ortaya çıkan çeşitli değişiklikleri, deneysel bir modelde safra kanalının bağlanmasıyla ilgili olarak ışık mikroskopu düzeyinde incelemek amacıyla bu çalışmayı yaptık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden (DETAM) alınan Wistar albino dişi sıçanlar (230-250 gr) kullanıldı. Aynı şartlar altında tutulan bu sıçanlara (kontrol ve deneyli), hazır fare yemi ve su verildi.

Seçilen 20 sıçan, her biri 4 olmak üzere, 5 gruba ayrıldılar:

- 1) Kontrol grubu
- 2) 1 Hafta Süresince Safra Kanalları Bağlı Kalan Grup
- 3) 2 Hafta Süresince Safra Kanalları Bağlı Kalan Grup
- 4) 3 Hafta Süresince Safra Kanalları Bağlı Kalan Grup
- 5) 4 Hafta Süresince Safra Kanalları Bağlı Kalan Grup

Deney süresinin bitiminde dekapitasyon ile öldürülen sıçanların karaciğerlerinden ışık mikroskopu incelemeleri için materyal alındı.

Bouin fiksatifine alınan materyale, parafin inklüzyonu yapılarak elde edilen kesitlere, Haematoxylin-Eosin, Azokarmin-Mallory (AZAN) ve Masson Üçlü boyaları uygulandı.

Bu yöntemlerle hazırlanan preparatlar Zeiss ve Leitz ışık mikroskoplarında incelenip, renkli olarak çekilen mikrofotograf- lar değerlendirildi.

BULGULAR

Materyal ve metod bölümünde açıklandığı üzere hazırlanmış, kontrol ve deney sıçanlarından hazırlanan karaciğer kesitlerindeki ışık mikroskobu bulguları gruplara göre aşağıda verilmiştir:

I. Kontrol grubu:

Kontrol sıçanlarından yapılan karaciğer preparatları Haematoxylin-Eosin, Azokarmin-Mallory ve Masson boyaları ile boyandı. Bu preparatlarda normal sıçan karaciğer morfolojisi izlendi.

Haematoxylin-Eosin ile boyanan preparatlarda karaciğer parenkim hücrelerinin plaklar halinde bulunduğu gözlemlendi. Hepatosit nükleusları geniş, yuvarlak ve düzgün yüzeyle olarak görüldü. Nükleusların sayısı da, genelde 1 ile 2 arasında idi. Nükleuslar bir veya daha fazla nükleoluslu olarak gözlemlendi. Hücre sitoplazması ise granüler bir yapıda idi (Resim 1).

Hepatositler arasında intersellüler seyreden safra kanallükülleri normal yapılarında gözlemlendi (Resim 1).

Karaciğer hücre plakları arasında yer alan sinusoidlere tüm parenkimde rastlandı. Sinusoid duvarını döşeyen endotel hücreleri ve Kupffer hücreleri normal yapılarında gözlemlendi (Resim 1).

Periportal alanda, vena interlobularis, arteria interlobularis ve ductuli biliferi yapıları gözlemlendi (Resim 1).

Azokarmin-Mallory boyası ile boyanan kesitlerde, periportal alandaki kollajen lif yapısı gözlemlendi. Mavi renkteki lif yapısı az miktarda idi (Resim 2,3).

Vena centralis etrafında da az miktarda kollajen lif, mavi renkte gözlemlendi (Resim 2).

Masson boyası ile hazırlanan preparatlarda, kollagen lif yapısı yeşil renkte görüldü (Resim 4).

II. a) Bir hafta süresince safra kanalları bağlı kalan grup:

Safra kanalının bağlanması takiben, 1 hafta sonra öldürülen sıçanlardan hazırlanan ve Haematoxylin-Eosin ile boyanan kesitlerde ilk göze çarpan değişiklik, periportal alandaki safra kanalcıklarındaki sayıca artış oldu. Bunların aynı zamanda şişip genişledikleri de gözlemlendi. Bu kanalcıkların periportal alanların dışında da, parenkim içerisinde görülmesi dikkati çekti (Resim 5,6,7).

Bu gruba ait kesitler, Masson ile boyandığında bağdokusundaki kısmi artış dikkati çekti. Özellikle periportal alandaki bağdokusu artışı, kollagen liflerin yeşile boyanması ile net bir şekilde izlendi. Bağdokusundaki bu artış aynı zamanda parenkim içerisine doğru da ilerlemekteydi. Ayrıca, periportal alana yakın hepatositlerin etrafında da, yer yer çok az olmakla beraber, bağdokusu yapılarına rastlanıldı. Vena centralis çevresinde de az miktarda bağdokusu bulunmaktaydı. Bu grupta, hücre infiltrasyonu başlangıcı görülmesi dikkati çekti (Resim 11,12).

Azokarmin-Mallory boyası ile boyanan kesitlerde, bağdokusu yapısındaki kollagen lifler mavi olmak üzere, aynı değişiklikler gözlemlendi (Resim 8,9,10).

Safra kanalı bağlanmasının 1 hafta süre ile uygulandığı bu gruba ait sıçanlardan alınan karaciğer kesitlerinde dikkati çeken diğer bir nokta da hepatositler arasında seyreden safra kanaliküllerinde kısmi bir genişleme gözlenmesi idi. Ancak bu genişleme çok fazla değildi (Resim 7).

Hepatositlerin morfolojik yapılarında başkaca dikkate değer bir değişiklik gözlenmedi.

b) İki Hafta süresince safra kanalları bağlı kalan grup:

Safra kanalı bağlanmasını takiben 2. hafta sonunda öldürü-

len sıçanlardan hazırlanan karaciğer kesitlerinde, uygulanan Haematoxylin-Eosin boyası ile, Ductuli biliferi'lerde sayıca artış dikkati çekmekte idi. 1. gruba nazaran bu artış daha fazla idi. Periportal alandan yer yer parenkim içerisine doğru uzanan bu kanalcıklar, geniş lümenleri ile dikkati çekmekte idi (Resim 13,14).

Bu grupta sinusoidlerde ve safra kanalikülleri yapılarında kısmi bir genişleme olduğu gözlemlendi (Resim 15). Ancak bu genişlemeler çok çarpıcı değildi.

Hepatositler, bu grupta morfolojik açıdan büyük bir değişiklik göstermediler. Ancak, safra kanalcıklarının artış gösterdiği bölgelerde, bir kısım hepatositlerin pseudoasinar bir yapıda oldukları belirlendi. Bu yapılar, normal hepatositlere göre, daha soluk bir renge boyanmakta idi (Resim 13).

Bazı hepatositlerde, nukleuslarda invaginasyon gözlemlendi (Resim 14). Fakat bu bulgu çok çarpıcı değildi. Yine hepatositlerin bir kısmında, mitozâ rastlanıldı. Hepatositlerde pleomorfizm yanında bir kısım hepatositlerin ise, şişip genişlemiş oldukları belirlendi (Resim 14).

Masson üçlü boyası ile boyanan kesitlerde, özellikle periportal alanda artmış olan bağdokusu, kollagen liflerin yeşile boyanması ile belirgin olarak gözlemlendi. Bu artış, 1. gruba göre daha fazla idi. Yine bu grupta sayıca daha artmış olan safra kanalcıklarının çevresinde, kollagen lif artışı çok belirgindi. Periportal alan dışında, yer yer parenkim içerisinde, çok olmamakla birlikte kollagen liflerin ilerleyişi de gösterildi. Yine, parenkim içerisinde yeni oluşmuş safra kanalcıklarına rastlanıldı. Bu oluşumların etrafında da kollagen lif yapısı gözlemlendi (Resim 17, 18,19,20).

Bu grupta, periportal alanda, hücre infiltrasyonu dikkati çeken bir değişiklik oldu (Resim 13,18).

Periportal alana yakın konumdaki sinusoidlerin etrafında da kollagen lif yapıları devam etmekte idi (Resim 17). Azokarmın-Mallory boyası ile boyanan kesitlerde de aynı oluşumlar ve bu arada mavi renge boyanan kollagen lifler, Masson ile boyanmış preparatlardaki yapı ile paralellik göstermekte idi (Resim 16).

c) 3 hafta süresince safra kanalları bağlı kalan grup:

Safra kanalı bağlanmasını takibeden 3. haftanın sonunda öldürülen sıçanlardan hazırlanan karaciğer kesitlerinde, uygulanan Haematoxylin-Eosin boyası ile, özellikle periportal alanda ve çevresinde, sayıca çok artmış olan Ductuli biliferi'lerin bulunuşu dikkati çekti. Bunun yanısıra, bu yapıların şişip genişlemiş oldukları gözlemlendi. Diğer gruplarda olduğu gibi, safra kanalcıklarının periportal alandan parenkim içerisine doğru ilerledikleri gözlemlendi (Resim 21). Ayrıca, hücre infiltrasyonu belirgin olarak izlendi (Resim 22).

Safra kanallarının 3 hafta süresince bağlı kaldığı bu grupta, dikkati çeken diğer bir bulgu da karaciğer hücre plakları arasındaki sinusoidlerde gözlenen belirgin genişleme oldu. Bu genişleme diğer gruplara göre daha fazla idi. Sinusoid duvarındaki Kupffer hücreleri de daha irileşmiş olarak gözlemlendi (Resim 21).

Karaciğer hücreleri arasındaki safra kapillerlerinde genişleme yanında, karaciğer hücrelerinin çoğunlukla şişme halinde oldukları dikkati çekti. Genelde hepatositoplazmaları diğer gruplarda olduğu üzere granüler yapıda idi. Hücre nükleuslarının bir çoğunun invaginasyonlu bir yapıda olduğu görüldü (Resim 22).

Masson üçlü boyası ile boyanan kesitlerde, özellikle periportal alanda, diğer gruplara göre fazlaca artmış olan kollagen lif yapısı yeşil renkte gözlemlendi. Bu yapılar sayıca artış gösteren safra kanalcıkları çevresinde de oldukça belirgindi. Vena centralis etrafındaki kollagen lif yapısında, bir dereceye kadar artış tesbit edildi. Karaciğer parenkimi içerisinde de rastlanılan saf-

ra kanalcıkları etrafında aynı kollagen lif yapılarının ilerlediği gözlemlendi (Resim 26;27,28). Periportal alan etrafında bazı hepatositlerin pseudoasiner bir yapıda oldukları izlendi (Resim 28).

Sinusoid duvarlarında da, kollagen lif yapılarında, diğer gruplara nazaran, daha fazla artış olması çarpıcı idi (Resim 28).

Azokarmin-Mallory ile boyanan kesitlerde de aynı yapı, kollagen liflerin maviye boyanması ile paralel şekilde tesbit edildi (Resim 23,24,25). Ayrıca, periportal alandaki hücre infiltrasyonu dikkati çekmekte idi (Resim 11).

d) 4 Hafta süresince safra kanalları bağlı kalan grup:

Safra kanalı bağlanmasını takibeden 4. hafta sonunda öldürülen sıçanlardan hazırlanan karaciğer preparatlarında, safra kanalı bağlanmasının, karaciğer dokusunda yaptığı morfolojik değişiklikler oldukça çarpıcı idi.

Haematoxylin-Eosin ile boyanan kesitlerde, periportal alandaki safra kanalcıklarının, çok fazla artmış olduğu ilk anda dikkati çekiyordu. Bu yapılar, periportal alan etrafında çok yoğun olmakla birlikte, parenkim içerisine doğru da uzantılar yapmakta idi. Bu kanalcıkların şişmiş ve genişlemiş bir yapıda oldukları da gözlenen diğer bulgular arasında idi (Resim 29).

Periportal alanda bağdokusu artışı ön planda idi. Bu artış, diğer üç gruba göre oldukça fazla idi. Bağdokusu, periportal alandan parenkim içerisine doğru uzantılar yapmakta olup, özellikle Masson ve Azokarmin-Mallory boya ile boyanan preparatlarda, bu bağdokusu ilerleyişi çok çarpıcı olarak belirlendi. Kollagen liflerin Masson boyası ile yeşile, Azokarmin-Mallory boyası ile maviye boyandığı bu preparatlarda, hepatik fibrosis oldukça belirgindi (Resim 30,31,32,33).

Bu arada, periportal alandaki hücre infiltrasyonu (Resim 29), dikkati çeken bir bulgu oldu. Periportal alan çevresindeki he-

patositlerin bir kısmının, pseudoasinar bir yapıda birbirleri ile yakınlaştıkları gösterildi (Resim 31).

Bu grupta, karaciğer parenkiminde, sinusoid duvarında yer alan Kupffer hücrelerindeki şişmenin belirgin (Resim 33) ve sinusoidlerin diğer gruplara göre daha genişlemiş olduğu belirlendi (Resim 32).

Hepatositlerin bir kısmında büyüme ve nukleuslarının da değişik büyüklükte oluşu gözlemlendi (Resim 29). Ayrıca, hepatositlerin aralarında seyreden safra kanallıklarındaki genişlemenin arttığı tesbit edildi (Resim 29).

Azan ve Masson boyaları ile periportal alanda sayıca artmış bulunan safra kanalcıklarının etrafındaki yoğun bağdokusundan ilerleyen liflerin, parenkimde hepatositleri de kuşattığı gösterildi (Resim 31,32,33). Paralel olarak, sinusoid duvarlarındaki bağdokusu artışı da dikkati çeken diğer bir bulgu idi (Resim 32,33).

TARTIŞMA

Çeşitli hayvanlarda safra kanalının değişik yöntemlerle tıkanması veya bağlanması sonucu karaciğerde oluşan morfolojik değişiklikleri inceleyen araştırmacılar, konuya değişik açılardan yaklaşmışlardır.

Bu araştırmacılarından bir kısmı, çeşitli deneysel yöntemler uygulayarak karaciğer morfolojisini incelerlerken (2,3,6,9,12,13,20,21,24), diğer bir kısmı da insanda patolojik şartlarda ortaya çıkan durumlar üzerinde durmuşlardır (7,8,11,14,18,19,23,28).

Biz çalışmamızda, 4 deney ve 1 kontrol grubu oluşturup, 1 ile 4 haftanın bitiminde öldürdüğümüz sıçanlardan aldığımız karaciğer materyalini ışık mikroskopu düzeyinde Haematoxylin-Eosin, Azokarmin-Mallory ve Masson boyaları ile boyayarak inceledik.

Elimizdeki literatür kaynaklarında, koledok'un bağlanması sonucu karaciğerde en belirgin morfolojik değişiklik olarak bağıdokusunda artış bildirilmekte idi (1,3,6,13,17,21,24,28). Bu yüzden karaciğer materyalinden aldığımız kesitleri, Azokarmin-Mallory ve Masson boyaları ile boyayarak, bağıdokusundaki artışı ön planda belirlemek istedik. Bu boyalardan Azokarmin-Mallory bağıdokusundaki kollagen lifleri maviye, Masson boyası ise yeşile boyamakta idi. Bu arada karaciğer parenkimini de hem Haematoxylin-Eosin, hem de diğer boyalarla genel bir değerlendirmeye almayı tercih ettik.

Kontrol grubu ile kıyasladığımızda, deney gruplarında, bağlanma süresinin uzaması ile karaciğerdeki bağıdokusu artışı arasında belirgin bir paralellik gözledik (Resim 10,18,27,32). Bu bulgumuzu, literatür bulguları ışığında tartışırken, değişik açılardan benzerlik bulduk.

Bunlardan, Goldfarb ve arkadaşlarının (9), sıçanlara ANIT (Alfa-naftil isotiyosiyanat) vererek yaptıkları deneysel çalışma-

larında, safra kanalının mekanik olarak tıkanması ile safra akışını engellediklerinde, interlobuler safra kanallarının sayıca artış göstererek şişip, genişlediklerine dair bulguları bizim gözlemlerimize uymaktadır. Ayrıca bu araştırmacıların, sayıca artmış olan kanalların periportal alandan lobulus içerilerine uzandıklarına dair gözlemleri de diğer bir paralel bulgu olmuştur. Böylece bizim periportal alana ait bulgularımızla, bu araştırmacıların bulguları arasında bir uyum vardır.

Zelman'ın yaptığı bir çalışmada ise (25), klorpromazin sarılığında karaciğerde gözlenen morfolojik değişiklikler, 30 hastadan alınan biyopsi materyallerinde, daha ziyade hepatositler üzerinde durularak incelenmiştir. Bu örneklerde, özellikle sentrolobüller sinusoidlerin genişledikleri, bu bölgedeki hepatositlerde intrasitoplazmik safra pigment birikimi olduğu, hepatositlerin çoğunda dejeneratif değişiklikler (hyalinleşme, feathery nekrosis, nukleer piknosis) olduğu, bir kısım Kupffer hücrelerinin içlerinin lipokromla dolup şiştiği bildirilmiştir. Ayrıca periportal ve sentrolobüller alanda, fokal nekrozların görüldüğü üzerinde de durulmuştur. Bu araştırmacının, periportal alanlarda yoğun bir fibrosis gözlemlendiğine dair bulgusu ise bizim bulgularımızla uyumaktadır (Resim 26,27,32,33). Ancak hepatositlerde bildirilen dejeneratif bulguları biz gözleyemedik.

H. Takeuchi ve arkadaşları da (21) yaptıkları deneysel çalışmalarında, 1 ila 4 hafta süre ile safra kanallarını bağladıkları sıçanlarda 4. haftaya kadar gittikçe artan hepatik fibrosis belirlemişlerdir. Bu çalışmacılar fibrosis'in, özellikle periportal alanlarda ve genişlemiş, sayıca artmış safra kanalcıkları etrafında yoğunlaştığı üzerinde durmuşlardır ki, bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir (Resim 30,31,32,33).

Literatürde araştırmacıların, bizim de bu çalışmamızda Azokarmin-Mallory ve Masson boyaları ile oluştuğunu gösterdiğimiz hepatik fibrosis'in, nereden kaynaklandığı konusu üzerinde çokça durduklarını izlemekteyiz (6,10,17,22,26).

Bu konuda çalışan Popper ve Udenfriend (17), hepatik fibrosis'i sitokimyasal ve morfolojik açıdan değerlendirmişler ve kronik karaciğer hastalıklarında bu değerlendirmenin önemini vurgulamışlardır. Bu arada morfolojik yöntemlerin biyokimyasal metodlarla birleştirilmesi ile bu konuda önemli adımlar atılmıştır. Popper ve Udenfriend'e göre, karaciğerdeki aşırı bağdokusu oluşumu, ya yeni fibrillerin oluşumundan ya da daha evvelce varolan fibrillerin aggregasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu da fibroblastların aktivitesine, fibrillerin ekstrasellüler matürasyonuna ve de yıkımına dayanmaktadır.

Bizim bulgularımızda da belirtildiği üzere (Resim 30,31, 32,33),araştırmacılar incelemelerinde, hepatik fibrosis'in, özellikle periportal alanlarda, hepatositlerin etrafında ve genişlemiş durumdaki safra kanalcıkları etrafında yoğunlaştığını bildirmektedirler. Ayrıca, bu araştırmacılar, fibroblastları perisinüsoidal parenkim hücreleri olarak belirlemişlerdir. Böylece aşırı fibril birikiminde fibrogenesisin önemli bir rolü olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır. Nitekim, deneysel olarak oluşturulan sirozda da kollagen liflerdeki artışın, hidroksprolinin spesifik metodlarla tayin edilmesi ile belirlenmesi, bu gerçeği vurgulamaktadır.

Yine araştırmacılar tarafından bildirildiğine göre, normal insan karaciğeri, 100 gr. dokuda 2.80 ± 0.91 gr. kollagen içerirken, sirozlu bir insanda bu miktar 5 katına çıkmaktadır. Bu durum histolojik olarak, retikulum ve kollagen liflerin boyanmasındaki farklı görüntü ile de belirlenmektedir (8,11,17).

Karaciğerdeki bağdokusunun a) kollagen lifler b) Argirofilik retikulum lifleri halinde bulunduğu bilinmektedir (1,7,17).

Kollagen lifler başlıca, skleroprotein, kollagen ve mukopolisakkaridlerden oluşmaktadır. Normalde hepatik parenkimde, çok az kollagen lif bulunduğu ileri sürülmektedir (1,4,5).

Argirofilik retikulum lifleri, elektronmikroskopik incelemelerde belirlendiği üzere, esasta kollagen lif yapısında olmakla

beraber daha çok mukopolisakkarid içermektedirler. Bunlar sinuso- idler ve hepatositler arasında sürekli bir ağ oluşturmakta ve bazal membran yapısına da katılmaktadırlar (17).

Bazal membranlar, normalde sadece portal kapillerler, saf- ra kanalları ve kanalcıkları etrafında bulunmaktadırlar. Bunlar periyodik bir şekilde düzenlenmemiş olmakla birlikte, az miktarda kollagen içermektedirler. Bütün bu oluşumlar fibroblastlar tara- fından sentez edilmektedirler.

Fibroblastların stimülasyonu ise, araştırmacılar tarafından şu şekilde açıklanmaktadır: Fibroblastların, değişik süreçlerde, farklı sentetik aktiviteleri mevcuttur (Birçok mukopolisakkarid- den oluşmuş esas madde formasyonu, skleroprotein sekresyonu gibi). Skleroproteinler, kollagen öncülleri olup, ekstrasellüler olgun- laşmaları sonucu, kollagen lifleri oluşturmaktadırlar (17).

Memelilerde, kollagen sentezi ile kollagen prolin hidrok- silaz aktivitesinin birbirlerine paralel olduğu bildirilmektedir. Yapılan incelemelerde, araştırmacılar, hepatik fibrosis'de yüksek enzim aktivitesi bulduklarını bildirmişlerdir. Aynı durum, hepa- titis ve karaciğer kanserlerinde de gözlenmiştir (6,10,17,22).

Çalışmamızda belirlediğimiz en önemli bulgulardan biri olan, bağıdokusunun parenkim içindeki (adeta septumlar gibi) ilerlemesi özellikle 4. grupta dikkati çekmekte idi (Resim 31,32). Belirle- diğimiz bu bağıdokusu septumlarının niteliği birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Bir kısmı bu septumların hepatositler- deki harabiyete bağlı olarak bağıdokusunun yoğunlaşması sonucu olduğu görüşündedirler. Çok ileri harabiyetlerde, bu septumların merkez bölgeleri birbirine bağlar bir görünüme sahip oldukları üzerinde durulmaktadır. Bu septumların bir bölümü rejenerasyon sonucu ortadan kalkmakta ise de, diğer kısmı, massif nekrotik viral hepatitis'de olduğu üzere, kalıcı olmaktadır (7,17,18,21, 24,25,28).

Septumların parenkimadaki konumunun etiolojik bir özellik gösterdiği yine araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (15,17, 18,21,24,25,27). Safra kanalı ile ilgili patolojik durumlarda daha çok perilobuler fibrosis'ingörüldüğü, viral hepatitis, alkolik hepatitis ve kriptogenik siroz da ise duktus etrafında periselülüler bir fibrosis'ingörüldüğü belirtilmektedir. Bu patolojik durumların daha da ilerlemesi sonucu, septumlar oluşmaktadır. Septumların konumu ile ilgili olarak bir aşartırmacı (22), düşük oksijen seviyesi olan bölgelerde (Asinus periferisi ve periportal alanlar) septum oluşumunun artmasını doğal bulmaktadır.

Bu arada, periportal alandan lobulus içine ilerleyen bağdokusu septumlarında karakteristik olarak bulunan ve artış gösteren kan damarlarının, 2 olay sonucu oluştuğu üzerinde durulmaktadır. Bunlardan birincisi, sinusoidlerin ven haline dönüşmesidir. Bu dönüşüm, Kupffer hücrelerinin hipertrofisi ve sinusoidi çevreleyen hücrelerin artması sonucu yeni endotel hücrelerine dönüşmeleri şeklinde olmaktadır. İkinci olarak da, yeni damarların, kapillerlerin filizlenmeleri sonucu oluştuğu şeklinde bir açıklama benimsenmektedir (17).

Bizim sıçanlarda uyguladığımız "Deneysel safra kanalı bağlanması" sonunda elde ettiğimiz morfolojik değişikliklere paralel bulguları da Kountouras ve arkadaşlarının (12), farelerde safra kanalını bağlayarak yaptıkları çalışmalarında görmekteyiz. Bu araştırmacılar, ışık mikroskopu düzeyinde yaptıkları incelemeleri ile, bağlanma süresi arttıkça fibrosis olayının da arttığını belirlemişlerdir. Obstrüksiyonun 15. ile 28. günlerinde, bağdokusu septumları ile çevrelenmiş nodüller, genişlemiş ve sayıca artmış safra kanalcıkları, mitotik oluşumlar ve sinusoidlerde genişleme görüldüğü üzerinde durmuşlardır. Biz de, bu morfolojik değişiklikleri deneylerimizde saptamış bulunuyoruz (Resim 13,17,21,25, 26,28,29,31,32,33).

Bir başka deneysel çalışmada da, Trams ve arkadaşları (24), sıçanların safra kanallarını bağladıktan sonra, karaciğerdeki morfolojik değişiklikleri hedef almışlardır. Bu araştırmacılar, 24 saatin sonunda öldürülen sıçanlardan alınan karaciğer kesitlerinde, vena centralis komşuluğundaki hepatositlerin sitoplazmalarının Haematoxylin-Eosin ile soluk pembe renge boyandığını gözlemişlerdir. 3. günün sonunda öldürülen sıçanlardan alınan kesitlerde ise, lobulusdaki tüm hepatositlerin aynı parlak renge boyandığı, birçok hepatositin birden fazla nükleuslu olduğu belirtilmektedir. Aynı çalışmada, interlobuler safra kanallarının genişlemiş, periportal alanın büyümüş olduğu, lobulus periferisinde birçok yeni oluşmuş safra kanalcıklarına rastlanıldığı üzerinde durulmuştur.

Biz de çalışmamızda, 4. haftanın sonunda öldürülen deney grubu sıçanlarına ait karaciğer preparatlarında bu çarpıcı değişiklikleri gözledik. Özellikle bağıdokusu artışı oldukça belirgindi. Ancak 3. grup ile 4. grup arasında safra kanalcıklarındaki sayıca artış açısından çok büyük bir fark gözlenmemesi, bir rejenerasyon olayının varlığını düşündürdü (Resim 26,27,31,32).

Safra akışının engellendiği hallerde, karaciğerde, periportal alanda görülen yeni safra kanalcıkları oluşumu açısından konuya yaklaştığımızda, bazı çalışmaları hatırlamak yerinde olur. Bunlardan Gall ve arkadaşları (7), yayınladıkları makalelerinde, obstrüktif sarılıkta, karaciğer parenkimasındaki değişikliklere değinirken, özellikle, periportal alanda genişlemeler, stromada ödem, interlobüler safra kanalcıklarının genişlemesi üzerinde durmuşlardır. Bu arada, periportal alan çevresinde "oval hücre toplulukları" olarak belirledikleri yapıların orijinini tartışmışlardır. Bilindiği gibi, bazı araştırmacılar (7), bu yapıları interlobüler safra kanallarının bir uzantısı, bazıları ise (7), yalancı kanalcık (pseudoduct) olarak tanımlamaktadırlar.

Bu literatür bilgisi ışığında, bulgularımızın sonuçlarında, özellikle periportal alandaki Ductuli biliferi sayısındaki artışın, parenkim içine, ilerleyen safra kanalcıklarının dallanmalarından oluşabileceği gibi, pseudoasinar gruplar gösteren parenkim hücrelerinden farklılaşmalarla da oluştuğu görüşünü, gözlemlerimize dayanarak ileri sürebiliriz.

SONUÇ

Yaptığımız bu çalışmada, 1 ile 4 hafta süre ile safra kanallarını bağladığımız sıçanlardan hazırladığımız karaciğer preparatlarında süreye bağlı olarak değişiklikler gözlemlendi.

I. grup sıçan karaciğeri materyali kesitlerinde, Azan ve Masson ile boyanmış preparatlarda, bağıdokusunda süreyle bağımlı önemli bir artış olduğu, özellikle periportal alanda ve kısmi olarak da parenkim içerisinde tesbit edildi.

Bu oluşumlardan başka, dikkati çeken diğer bir bulgu, Ductuli biliferilerde bir artışın olması idi. Safra kanalcıkları, sayıca artışlarının yanı sıra yapısal olarak da değişiklik göstermişti. Bu kanalcıkların çevresinde de kollagen lifler yer almaktaydı. Bu grupta hücre infiltrasyonu başlangıcı gözlemlendi.

II. gruptan hazırlanan karaciğer preparatlarındaki bulgular, I. gruba nazaran daha çarpıcı idi. Özellikle periportal alandaki kollagen liflerindeki artış, I. gruba göre daha belirgindi. Vena centralis çevresinde de kollagen lifler gözlemlendi.

Periportal alan yakınındaki parenkim içerisinde rastlanılan safra kanalcıklarında, diğer gruba nazaran bir artış söz konusu idi.

III. gruptan hazırlanan karaciğer preparatlarında, bağıdokusundaki artış daha da belirgin olup, periportal alandan, yer yer parenkim içerilerine ilerleyen kollagen lifler dikkati çekiyordu ve kullanılan boyaya göre mavi (Azan) ve yeşil (Masson) olarak gözlenen kollagen lif yapıları, sayıca oldukça artmış olan safra kanalcıklarının da etrafında görülmekteydi.

Bu grupta gözlenen hücre infiltrasyonu, dikkati çeken diğer bir bulgu idi.

IV. Gruba ait karaciğer preparatlarında, özellikle Üçlü Masson boyası ile boyanan kesitlerde, tüm dokudaki bağdokusunda yoğun artış çok çarpıcı idi ve bir Fibrosis olayını yansıtır nitelikte idi.

Bu preparatlarda dikkatimizi çeken diğer bir bulgu da, yoğun hücre infiltrasyonu oldu. Bu durum özellikle periportal alanda, yer yer de parenkim içerisinde çarpıcı olarak izlendi.

Bu grupta bağdokusunun lobulus içinde ve genişlemiş sinusoidler etrafında da artmış olduğu gösterildi.

Ayrıca, uzun süre safra akımı engellenen sıçanlarda, hücreler arası safra kapillerlerindeki genişlemeler yanında hepatositlerdeki nukleus çeşitliliği ile şişme olayının meydana çıkışı, karaciğerde, safra kanalları sisteminde başlatılan olayın, parenkim hücrelerinin metabolizmasını da etkilediği yolundaki görüşe açıklık kazandırmıştır.

Ö Z E T

Bu çalışma, sıçanlarda safra kanalının bağlanması sıçan karaciğerinde oluşturabileceği morfolojik değişiklikleri, ışık mikroskopu düzeyinde incelemek üzere planlandı.

Çalışmada, Wistar albino tipi dişi sıçanlar kullanıldı ve 4 deney grubu ile 1 kontrol grubu incelemeye alındı. Grupların 1 ile 4 hafta süresince koledok kanalları bağlandı. 1., 2., 3. ve 4. haftanın bitiminde öldürülen sıçanlardan alınan karaciğer materyali, belli takip işlemlerine tabi tutulduktan sonra, Haematoxylin-Eosin, Azokarmin-Mallory (Azan) ve Üçlü Masson boyaları ile boyandı.

Bulgular gruplara göre:

A- Kontrol grubu

Kontrol grubu sıçanlarında normal sıçan karaciğer morfolojisi izlendi.

Karaciğer hücreleri plaklar halinde olup aralarındaki sinusoidler normal yapılarında gözlemlendi. Hepatositler bir veya daha çok nukleuslu olarak izlendi. Bu hücrelerin nukleusları geniş, yuvarlar ve düzgün yüzeyli idi.

Periportal alanda, vena interlobularis, arteria interlobularis ve ductuli biliferi yapıları gözlemlendi.

Azokarmin-Mallory ve Üçlü Masson boyaları ile boyanan kontrol grubuna ait karaciğer preparatlarında, periportal alanda ve vena centralis etrafında, az miktarda kollagen lif yapısına rastlanıldı. Parenkim içerisinde kollagen lif gözlenmedi.

B- Deney grubu

I. Grup: Koledok'ları 1 hafta boyunca bağlı kalan sıçanların karaciğerlerinde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, periportal alanda safra kanalcıklarındaki sayıca artış dikkati çekti.

Diğer yanda, özellikle periportal alanda kollegen lif miktarındaki artış, parenkim içerisinde de, yer yer izleniyordu. Yine kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hepatositlerin bazılarında büyüme ve şişme dikkat çekici idi. Hücre infiltrasyonu başlangıcı ise izlenen diğer bir bulgu oldu.

II. Grup: Koledok kanalı bağlanmasını takibeden 2. hafta sonunda öldürülen sıçanlarda, I. grupta gözlenen değişiklikler daha çarpıcı olarak gözlemlendi. Özellikle periportal alan ve sayıca çok artmış olan safra kanalcıkları çevresinde, kollagen lif miktarındaki artış belirginleşmişti. Bu grupta safra kanalcıkları, I. gruba nazaran daha genişlemiş olarak gözlemlendi.

Pseudoasinar bir yapı oluşturan hepatositler ve hücre infiltrasyonu, bu grupta dikkati çeken diğer bulgular oldu.

III. Grup: Koledok bağlanmasını takibeden 3. hafta sonunda öldürülen sıçanlardan hazırlanan karaciğer preparatlarında, ilk göze çarpan bulgu, periportal alandan parenkim içerisine doğru adacıklar halinde uzanan safra kanalcıklarının bulunması oldu. Sayıları oldukça artmış olan bu yapılar preparatlarda, geniş lümenli ve soluk boyanan hücrelerden oluşmuş yapılar olarak gözlemlendi.

Periportal alandaki kollagen lif içeriğindeki artış, safra kanalcıkları etrafında, dolayısı ile parenkim içerisinde de oldukça belirgindi. Karaciğer hücre plakları arasındaki genişleme gösteren sinusoid duvarlarında da kollagen lif yapısındaki artış dikkati çekti. Hepatositlerde nukleuslar, girintili çıkıntılı olarak gözlemlendi.

Bu grupta pseudoasinar bir yapı oluşturan hepatositler dikkat çekti.

IV. Grup: 4. hafta sonunda öldürülen sıçanlardan hazırlanan karaciğer preparatlarında, periportal alandaki çok yoğun bağdokusu yapısı dikkati çekti ve kollagen lifler için kullanılan boyalara göre, yeşil (Masson) ve mavi (Azan) olarak gözlemlendi. Damarların

etrafında ve sayıları bu grupta çok fazla artmış ve genişlemiş olan safra kanalcıkları çevresinde kollagen lif yapısındaki artış oldukça fazla idi. Bu artış, parenkim içerisine doğru adacıklar halinde uzanan safra kanalcıkları çevresinde de oldukça belirgindi.

Lobulus periferisindeki parenkimde, safra kanalcıkları çok sayıda adacıklar halinde gözlemlendi. Bunlara adacıklar halinde rastlanılması, incelediğimiz literatürlerde bildirilen siroz vakalarındaki nodüler yapılara benzerlik göstermekte idi. Bazı hepatositlerin 3'lü veya 4'lü gruplar halinde bir araya gelerek, pseudoasinar bir yapı oluşturdıkları belirlendi. Bunlar, diğer hepatositlerden daha soluk renge boyanmakta idi. Bunların yeni safra kanalcığı yapısına katıldıkları düşünüldü.

Bu grupta dikkati çeken diğer bir bulgu, özellikle periportal alanda ve yer yer de parenkim içerisine doğru ilerleyen yoğun hücre infiltrasyonu oldu.

Sonuç olarak, safra kanalının uzun süreli tıkanmasında, karaciğer dokusunda önemli morfolojik değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Safra kanalının tıkanması sonucu, normal akışını gerçekleştiremeyen safra, birikerek, safra kanalcıklarında dallanmalara ve yeni kanalcıklar oluşumuna yol açtığı saptanmıştır.

Periportal alandaki safra kanalcıklarının artışı, hepatositlerin de bir kaynak olabileceğini düşünmekteyiz. Nitekim, periportal alan çevresinde pseudoasinar yapılar oluşturan hepatositlerin, safra kanalcıklarına dönüşmek üzere, yapısal değişikliklerine ait gözlemlerimiz, bu düşüncemizi kanıtlar niteliktedir.

SUMMARY

This study had been planned to investigate the morphological changes on the rat liver due to the ligation of the choleduct, at the level of light microscopy.

For this purpose, in this study, 1 control and 4 experimental groups of Wistar albino female rats were used. The choleducts were ligated from 1 week to 4 weeks. At the end of the first, second, third and fourth weeks, the rats were sacrificed and the liver materials taken from them, fixed in Bouin and paraffin sections, were dyed with Haematoxylin-Eosin, Azocarmine-Mallory (AZAN) and Masson trichrome dyes.

The findings, according to the groups, as follows:

A- Control group:

A normal liver morphology was observed at the control group rats. Hapatocytes were in forms of plates and the sinusoids were seen in their normal structures. They had 1 or more nuclei. Those nuclei were large, round and smooth-surfaced.

Vena interlobularis, arteria interlobularis and ductuli biliferi were seen at the portal area. Some collagenous fibers were seen at the portal area and around the vena centralis. In the liver sections which were prepared from the control group and dyed with Azocarmine-Mallory and Masson trichrome dyes, no collagenous fiber was noticed in the liver parenchyme.

B - Experimental group:

Group I: When compared with the control group, in the rats of those choleducts were ligated during one week, a significant increase was noticed in the number of the bile ductules, at the portal area of the livers.

On the other hand, an increase in the collagenous fiber content was demonstrated especially at the portal area and in the parenchyme, as well. When compared with the control group, some hepatocytes were seen larger and swollen. A cell infiltration which was noticed in the portal area was another finding.

Group II: The morphological changes mentioned at the first group were also observed more significantly at the rats sacrificed after 2 weeks choleduct-ligation. An increase in the collagenous fibers, especially at the portal area and around the bile ductules which were significantly increased in number was quite obvious. In that group, the bile canaliculi were seen much more dilated than the first group.

The hepatocytes forming a pseudoacinar structure and the cell infiltration in the portal area were among the interesting findings in that group.

Group III: In the liver preparations of the rats sacrificed after three weeks of choleduct-ligation, the most interesting finding was the presence of the bile ductules, advancing into the parenchyme from the portal area in the forms of islets. Those structures which were rather increased in number, were seen composed of the pale cells and with large lumens.

The increase in the collagenous fibers at the portal area was clearly seen around the bile ductules and in the pranchyme, as well. Collagenous fibers were also observed at the walls of the sinusoids which were rather dilated between the liver cell plates. The nuclei of the hepatocytes were observed invaginated.

At that group, hepocytes, forming a pseudoacinar structures, were found close to the portal area.

Group IV: At the liver sections prepared from the rats sacrificed at the end fourth week, a very dense connective tissue was noticed at the portal area. They were observed, according to the dyes used, in green (Masson) and in blue (Azan). That increase in the collagenous fiber structures around the vessels and the bile ductules,

bile ductules were increased in number and dilated in that group, was quite important.

In the parenchyme, at the periphery of the lobule, bile ductules were seen in great numbers, in the forms of islets. That finding was quite similar with the nodular structures of the cirrhosis, informed in the literature sources.

Some hepatocytes were seen forming pseudoacinar structures, in groups of three or four. Those structures were paler than the other hepatocytes. It was thought that they would contribute to the formation of the new bile ductule structure.

Another finding noticed in that group was the presence of the cell infiltration, especially at the portal area and also advancing into the parenchyme.

As a result, in this study, the morphological changes related to the long-term choleduct-ligation was demonstrated.

It was determined that the bile which could not perform its normal circulation, owing to the choleduct-ligation, gave rise to the new bile ductules formation.

We think that the hepatocytes may be a source for the increase in the bile ductules, at the portal area. As a matter of fact, our observations of the structural changes of the hepatocytes which from pseudoacinar structures around the portal area, for being transformed into the bile ductules, seem to support this suggestion.

KAYNAKLAR

- 1 - Bloom, W. and Fawcett, D.A.: A textbook of histology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1975.
- 2 - Cornelius, C.E. and Rosenberg, D.P.: Neonatal biliary atresia. Amer. J. Path., 118 (1), 168-171, 1985.
- 3 - Desmet, V.J.; Kretulovic, B. and Damme, B.: Histochemical study of rat liver in alpha-naphthyl isothiocyanate (ANIT) induced cholestasis. J. Clin. Path., 52 (2), 401-421, 1968.
- 4 - Erbenli, T. ve Clara, M. (1979): Histoloji Atlası "Sitoloji, Histoloji, Elektron mikroskopisi" (Türkçe ve İngilizce). Çeliker Matbaacılık, İstanbul.
- 5 - Erbenli, T. (1984): Histoloji II, Beta Basım Yayın Dağıtım A.Ş., İstanbul.
- 6 - Fujiwara, K.; Sakai, T.; Oda, T.; Igarishi, S. and Yoshitoshi Y.: Collagenase, active and inactive, in normal and fibrotic rat liver. Diseases of the liver and Biliary Tract. 5th Quadr. Meeting Int. Ass. Study of the Liver, Acapulco, 1974, pp.73-77 (Karger, Basel 1976).
- 7 - Gall, E.A. and Dobrogoski, O.: Hepatic alterations in obstructive jaundice. Amer. J. Clin. Path., 41, 126-139, 1964.
- 8 - Ghosh, M.L. and Emery, J.L.: The connective tissue in livers of children. J. Clin. Path., 23, 599-603, 1970.
- 9 - Goldfarb, S. Singer, E.J. and Popper, H.: Experimental cholangitis due to alpha-naphthyl-isothiocyanate (ANIT) Amer. J. Path., 40 (6), 685-695, 1962.
- 10 - Grant, M.E.; Phil, D. and Prockop, D.: The biosynthesis of collagen, The New England Journal of Medicine. 286 (4), 194-199, 1972.
- 11 - Grossman, H. and Seed, W.: Congenital hepatic fibrosis, bile duct dilatation and renal lesion resembling medullary sponge kidney. Radiology, 87, 49-54, 1966.
- 12 - Kountouras, J.; Scheuer P.J. and Billing B.H. Effect of prolonged bile duct obstruction in the rat on hepatic transport of bilirubin. Clin. Sci., 68, 341-347, 1985.

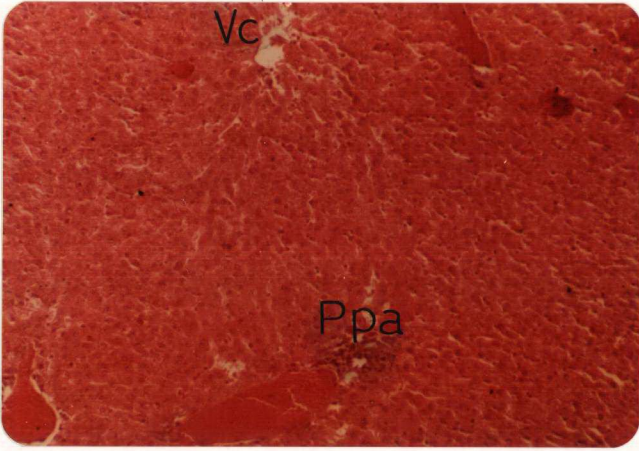
- 13 - Krstulovic, B.; Damme, B. and Desmet, V.J.: Comparative histochemical study of rat liver in bile duct ligation and in alpha-naphthyl isothiocyanate (ANIT) intoxication. *J. Clin. Path.*, 52 (2), 423-435, 1968.
- 14 - Lygidakis, N.J.: Cystic dilatation of the common bile duct. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. 160, 115-118, 1985.
- 15 - Meyer, D.J. and Chiapella, A.M.: Cholestasis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 15 (1), 215-227, 1985.
- 16 - Motta, M.P.: Three dimensional microanatomy of the liver. *Arch. Histol. Jap.*, 47 (1), 1-30, 1984.
- 17 - Popper, H. and Udenfriend, S.: Hepatic fibrosis. *Amer. J. of Med.*, 49, 707-721, 1970.
- 18 - Poulsen, H. and Christoffersen, P.: Abnormal bile duct epithelium in liver biopsies with histological signs of viral hepatitis. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 76, 383-390, 1969.
- 19 - Sommerschild, H.C.; Langmark, F. and Maurseth, K.: Congenital hepatic fibrosis: report of two new cases and review of the literature. *Surgery*, 73 (1), 53-58, 1973.
- 20 - Stöker, E. and Heine, W.D.: Regeneration of liver parenchyma under normal and pathological conditions. *Beitr. Path. Bd.*, 144, 400-408, 1971.
- 21 - Takeuchi, H.; Kodama, O.; Ito, N.; Tanaka, T.; Hapada, M.; Seikoh, R.; Yamamoto, M. and Ezaki, H.: Studies of standard liver function and hepatic fibrosis in rats with obstructive jaundice and biliary drainage. *Hiroshima Journal of Medical Sciences*, 33 (4), 679-685, 1984.
- 22 - Takeuchi, T. and Prockop, D.J.: Protocollagen proline hydroxylase in normal liver and in hepatic fibrosis. *Gastroenterology*, 56 (4), 744-750, 1969.
- 23 - Tazelaar, D.H.; Payne, J.A and Patel, N.: Congenital hepatic fibrosis and asymptomatic familial adult-type polycystic kidney disease in a 19-year-old-woman. *Gastroenterology*, 86, 757-760 1984.
- 24 - Trams, E.G. and Symeonidis, A.: Morphologic and functional changes in the livers of rats after ligation or excision of the common bile duct. *J. Clin. Path.*, 33 (1), 13-25, 1957.

- 25 - Weinbren, K. and Stirling, G.A.: Pathology of viral hepatitis. British Medical Bulletin, 28 (2), 125-130, 1972.
- 26 - Weintraub, L.R.; Goral, A.; Grasso, J. and Franzblau, C.: Pathogenesis of hepatic fibrosis in experimental iron overload. British Journal of Haematology, 59, 321-331, 1985.
- 27 - Yamada, S.; Takezawa, J.; Takagi, H.; Abe, T.; Sakurai, S. and Kobayashi S.: Histological features and bile duct lesions in the alcoholics. Jap. J. Med., 24 (3), 223-230, 1985.
- 28 - Zelman, S.: Liver cell necrosis in chlorpromazine jaundice (Allergic cholangiolitis) Amer. J. Med., 12,708-729, 1959.

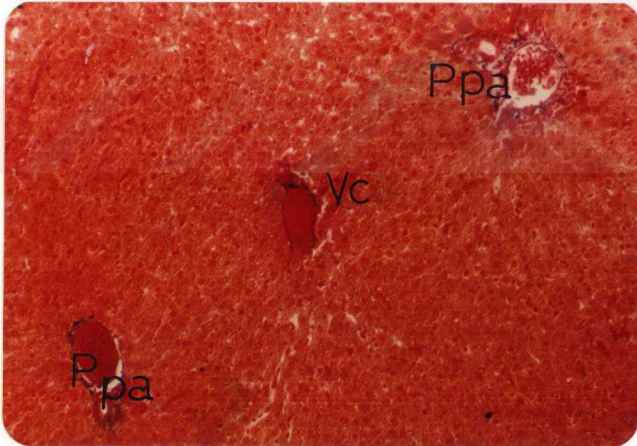
T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

RESİMLER VE AÇIKLAMALARI

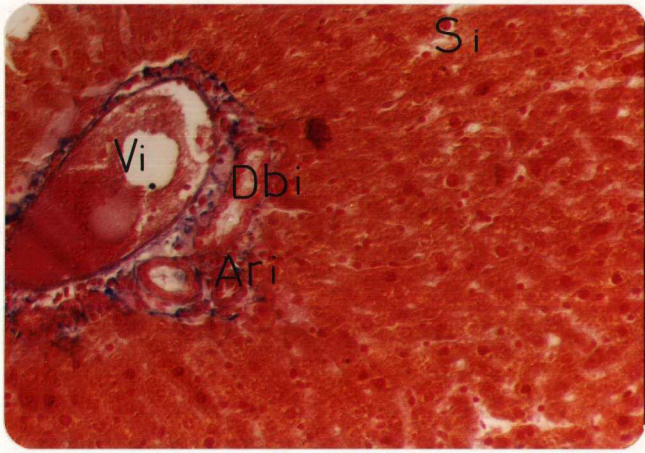




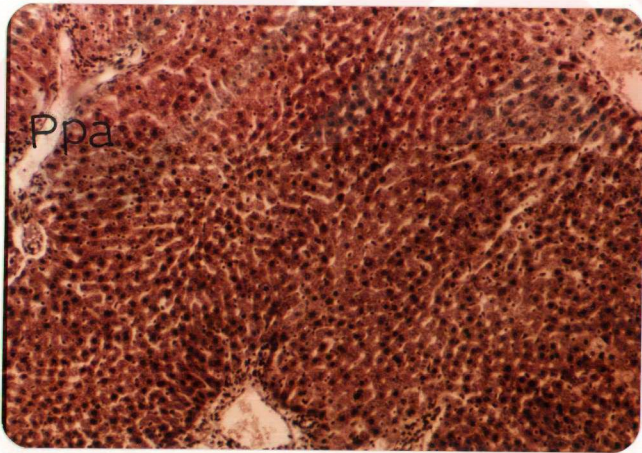
RESİM 1- Kontrol grubu sıçan karaciğeri preparatında, vena centralis ve periportal alan görülmekte. Vc: Vena centralis; Ppa: Periportal alan. BOYASI: Haematoxylin-Eosin. Mikrofotografı: x100.



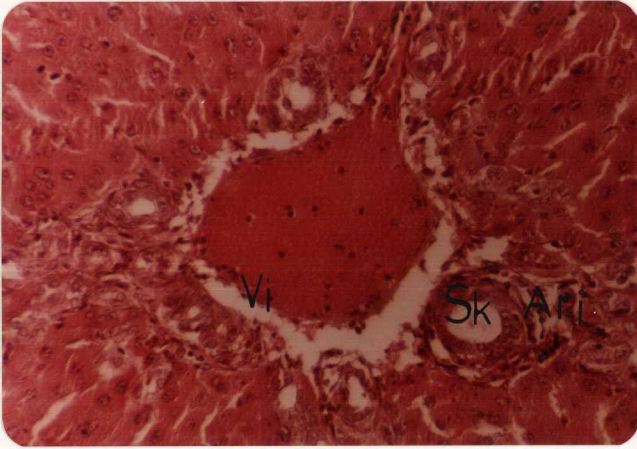
RESİM 2- Kontrol grubu sıçan karaciğerinden hazırlanan preparatta, lobuluslar etrafındaki periportal alanlar ile vena centralis çevresinde az miktarda kollagen lif yapısı görülmekte. Ppa: Periportal alan. BOYASI: Azokarmin-Mallory. Mikrofotografı: x100.



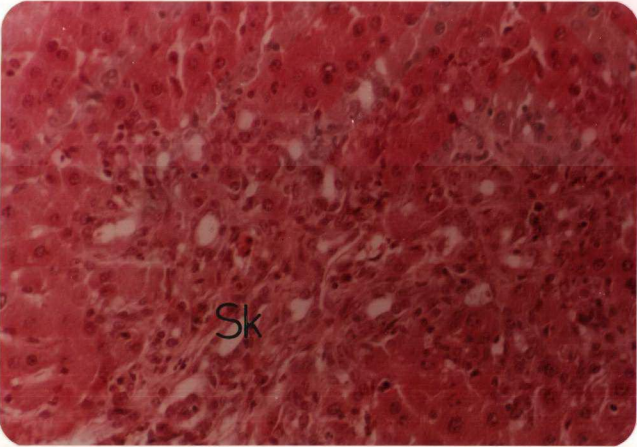
RESİM 3- Kontrol grubu sıçan karaciğerinden hazırlanan preparatta, periportal alandaki vena interlobularis, arteria interlobularis ve ductuli biliferi yapıları ile çevrelerindeki az miktardaki kollagen lif yapısı izlenmekte. Hepatositler ve sinusoidler normal yapılarında görülmekte. Vi: Vena interlobularis; Dbi: ductuli biliferi; Ari: Arteria interlobularis; Si: Sinusoid. BOYASI: Azocarmine-Mallory. Mikrofotografı: x200.



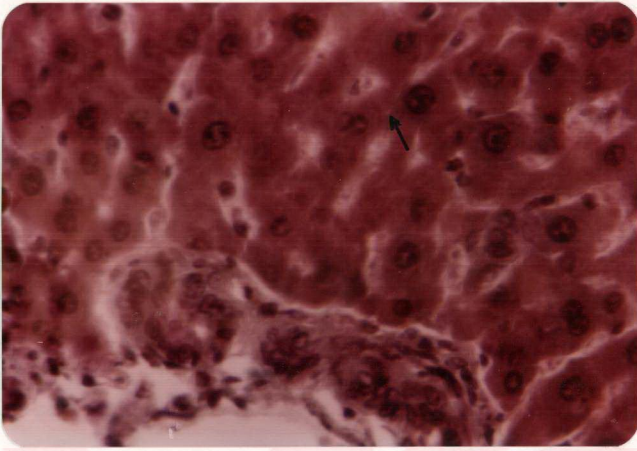
RESİM 4- Kontrol grubu karaciğer lobulusları ve periportal alanda az miktarda kollagen lif yapısı izlenmekte. Ppa: Periportal alan. BOYASI: Masson. Mikrofotografı: x100.



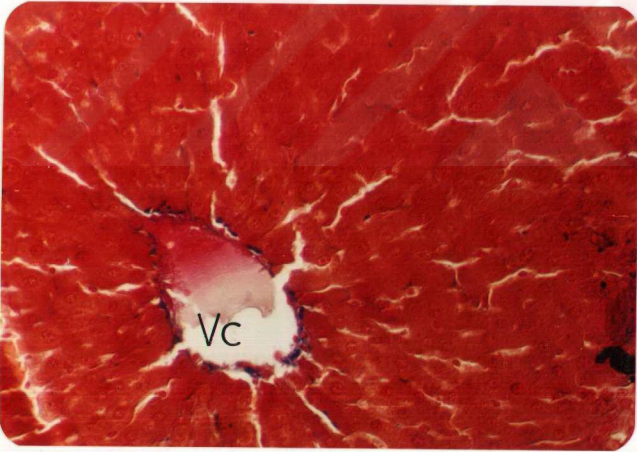
RESİM 5- I. grup sıçan karaciğerinde, periportal alanda sayıca artmış olan safra kanalcıkları ile vena interlobularis ve arteria interlobularis yapıları görülmekte. Vi: Vena interlobularis; Ari: Arteria interlobularis; Sk: Safra kanalcığı. BOYASI: Haematoxylin-Eosin. Mikrofotografi: x200.



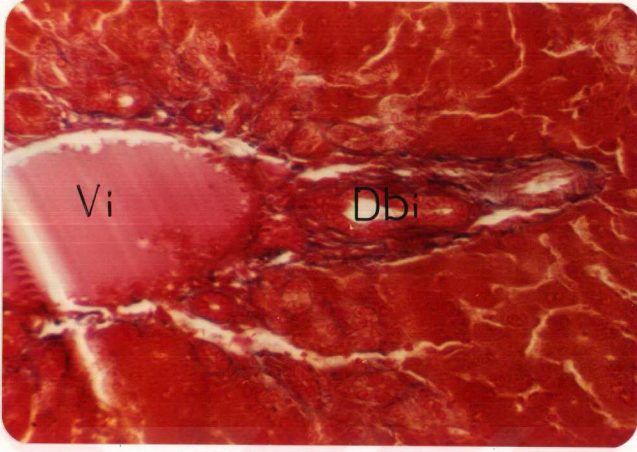
RESİM 6- I. gruba ait mikrofotografide, periportal alandan parenkim içerisine doğru ilerleyen safra kanalcıkları izlenmekte. Sk: Safra kanalcığı. BOYASI: Haematoxylin-Eosin. Mikrofotografi: x 200.



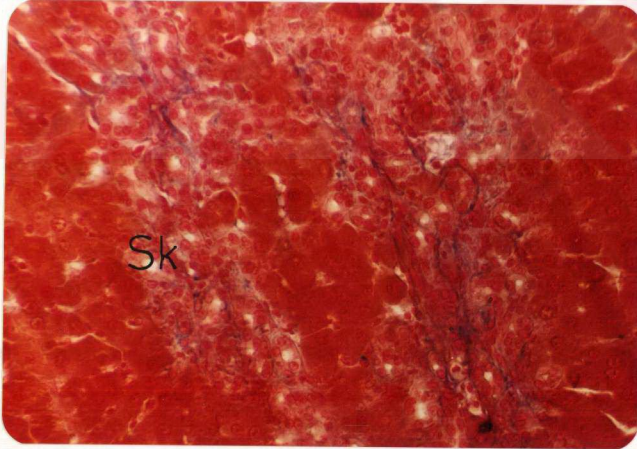
RESİM 7- I. grup sıçan karaciğerinde, lobulus periferisinde saf-
ra kanalcıklarındaki artış ile parenkimi oluşturan hepatositler
ve safra kanaliküllerindeki genişleme (→)görülmekte. BOYASI:
Haematoxylin-Eosin. Mikrofotografı: x400.



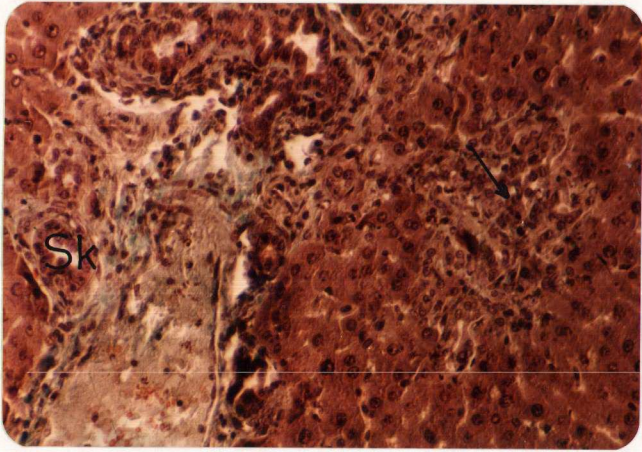
RESİM 8- I. grup sıçan karaciğeri lobulusu merkezindeki vena cent-
ralis etrafında, kollagen lifler görülmekte. Vc: Vena centralis.
BOYASI: Azokarmin-Mallory. Mikrofotografı: x200.



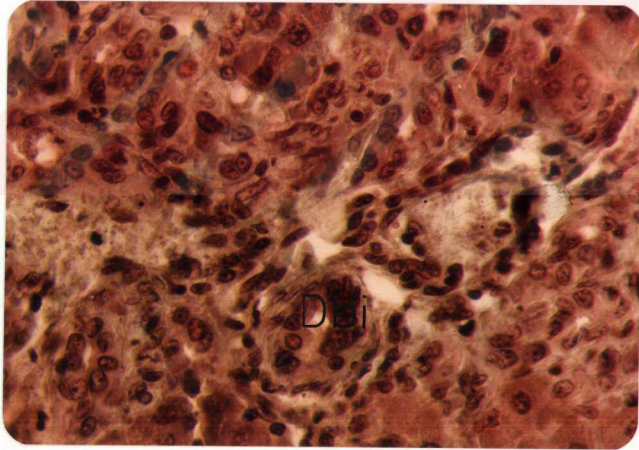
RESİM 9- I. grup sıçan karaciğerinde, periportal alanda, vena interlobularis, arteria interlobularis ve ductuli biliferi çevresinde kollagen lif artışı görülmekte. Vi:Vena interlobularis; Dbi: Ductuli biliferi. BOYASI:Azokarmin-Mallory.Mikrofotografi: x200.



RESİM 10- I. grup sıçan karaciğerinde, periportal alanda sayıca artmış olan safra kanalcıkları ve etraflarındaki bağdokusu yapısı izlenmekte. Sk: Safra kanalcığı. BOYASI:Azokarmin-Mallory. Mikrofotografi: x200.



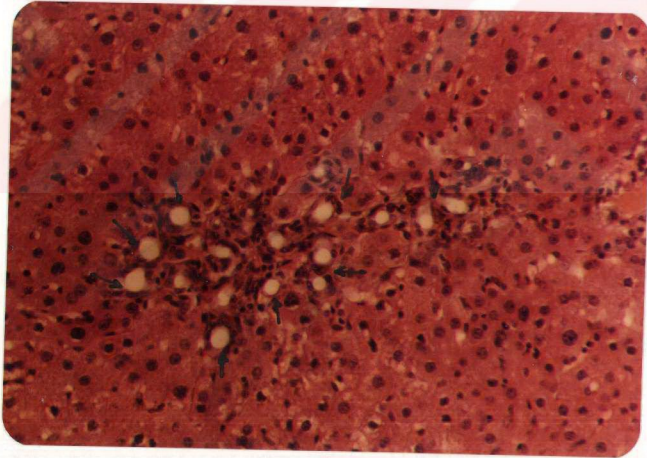
RESİM 11-I. grup sıçan karaciğeri.Lobulus periferisinde, periportal alanda, vena interlobularis ve safra kanalcıkları etrafındaki kol-lagen lif yapısında artış ile hücre infiltrasyonu başlangıcı görülmekte (→). Sk: Safra kanalcığı. BOYASI: Masson. Mikro-fotografı: x 200.



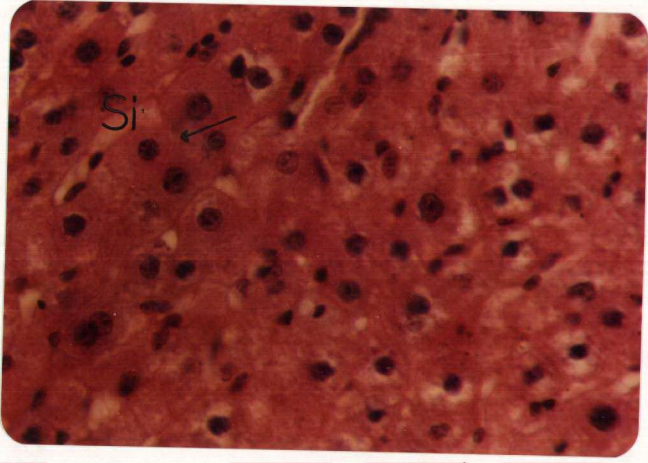
RESİM 12- I. grup sıçan karaciğerinde, periportal alan yakınında hepatositler ile ductuli biliferi yapıları görülmekte. Dbi:Duc-tuli biliferi. BOYASI: Masson. Mikrofotografı: x400.



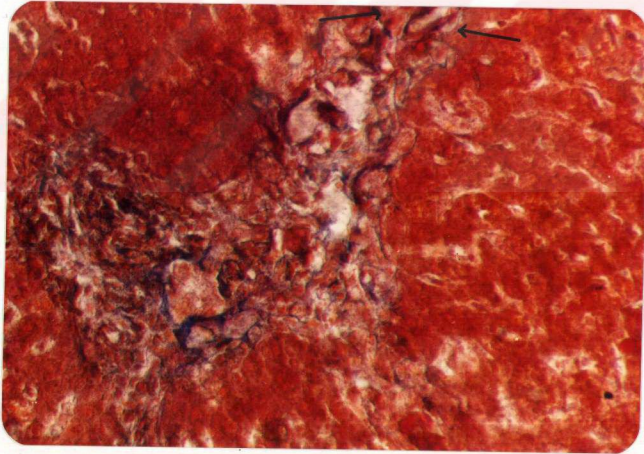
RESİM 13- 2. grup sıçan karaciğerinde, lobulus periferisinde,periportal alanda sayıca artmış olan safra kanalcıkları ile hücre infiltrasyonu (→) görülmekte. Bir grup hepatositin ise pseudoacinar bir yapıda olduğu izlenmekte (⇔) Sk: Safra kanalcığı. BOYASI: Haematoxylin-Eosin. Mikrofotografı: x200.



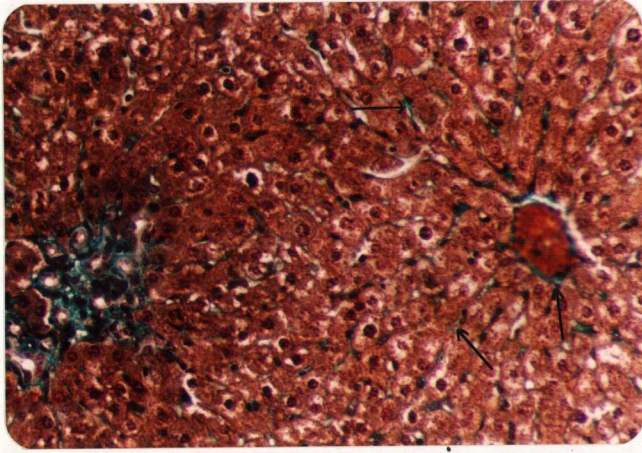
RESİM 14- 2 haftalık süre ile safra kanalı bağlanan grupta, periportal alandan parenkim içerisine ilerlemiş safra kanalcıkları kesitleri (→) görülmekte. Ayrıca, hepatositlerde büyüklük farkı ile nukleuslarında çok çeşitlilik dikkati çekmekte. BOYASI:Haematoxylin-Eosin,Mikrofotografı: x200.



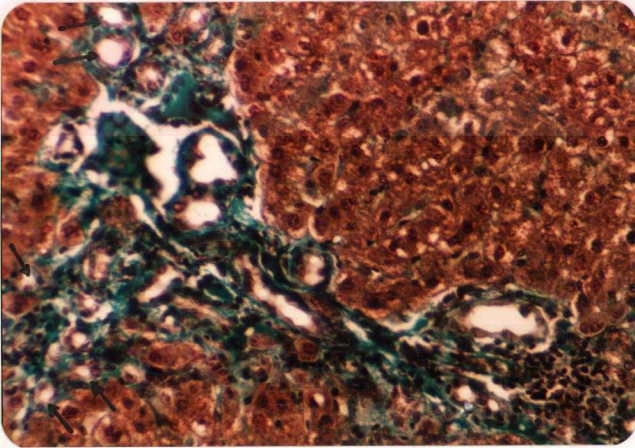
RESİM 15- 2. gruba ait sıçan karaciğerinde, parenkimde bazı büyük hepatositler görülmekte. Bu arada hepatositler arasındaki safra kanalikülleri (→) ile sinusoidlerdeki genişleme izlenmekte. Si: Sinusoid. BOYASI: Haematoxylin-Eosin. Mikrofotografi: x400.



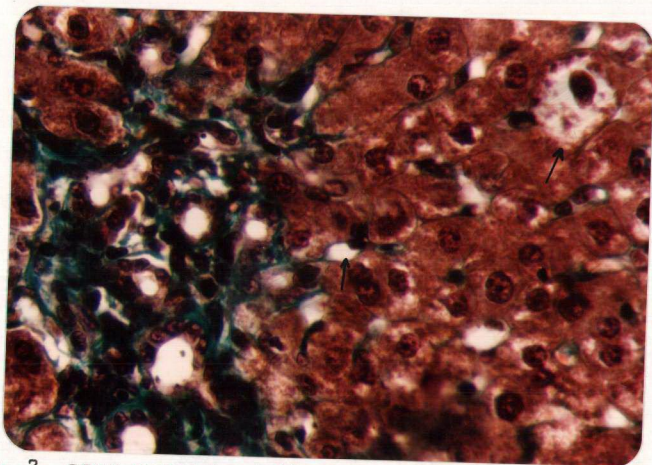
RESİM 16-2. gruba ait sıçan karaciğerinde, periportal alanda yoğun kollagen lifler ile sayıca artmış olan safra kanalcıklarının (→) parenkim içerisine doğru ilerledikleri görülmüyor. BOYASI: Azokermin-Mallory. Mikrofotografi: x200.



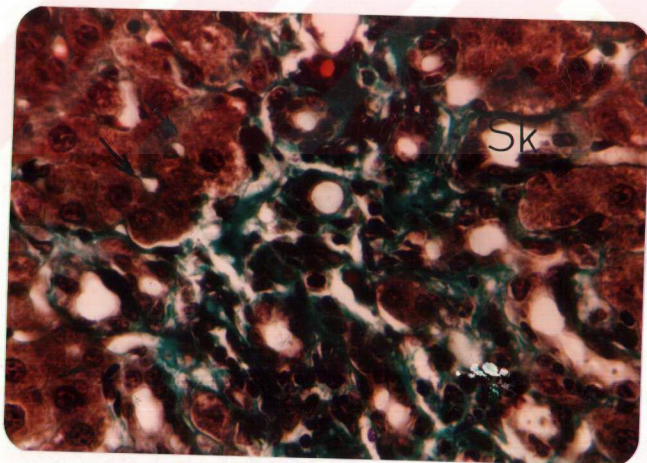
RESİM 17- Safra kanalları 2 hafta süresince bağlı kalan sıçan karaciğerinde, vena centralis ile periportal alan etrafındaki kollagen lif yapıları ve liflerin sinusoid etrafında da belirgin oluşu (→) görülmekte. Ayrıca, periportal alandan lobulus içine ilerleyen hücre infiltrasyonu gözlenmekte. BOYASI: Masson. Mikrofotografi: x200.



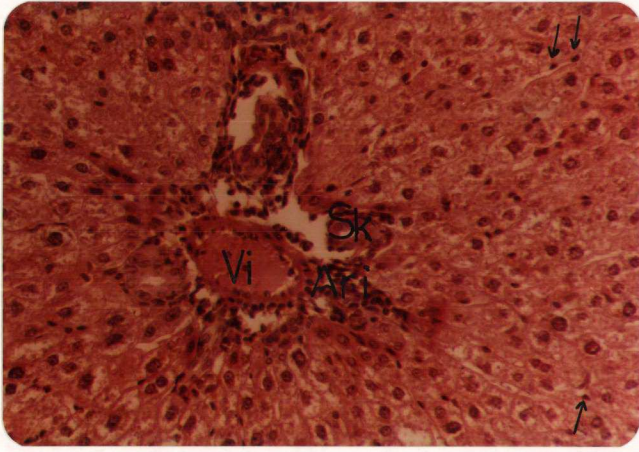
RESİM 18-2. grup sıçan karaciğerinde, periportal alanda yoğun bağdokusu yapısı ve sayıca artmış olan safra kanalcıkları (→). Kanalcıkların parenkim içerisine doğru ilerleyişi ve hücre infiltrasyonu görülmekte. BOYASI: Masson. Mikrofotografi: x 200.



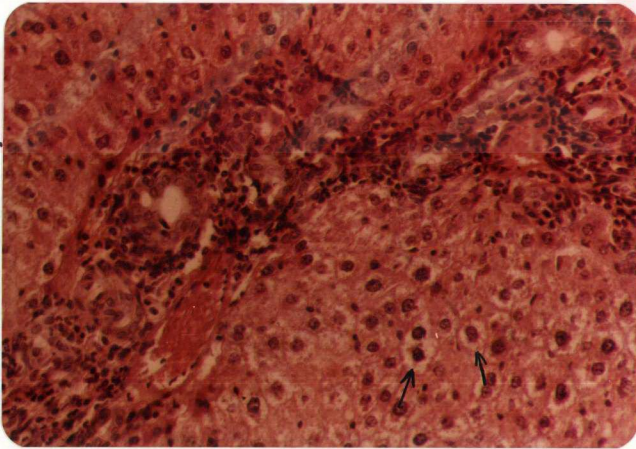
RESİM 19- 2. grup sıçan karaciğerinde, periportal alanda yoğun kollagen lif yapısı ve bu liflerin sinusoid duvarında da bulunuşu izlenmekte. Bir kısım hepatositlerin ise pseudoasinar bir yapıda oldukları ve hidropik şişme gösteren hepatositlerin (→) varlığı da dikkati çekmekte. Si: Sinusoid. BOYASI: Masson. Mikrofotografi: x400,



RESİM 20- 2. gruba ait bu mikrofotografda, sayıca çok artmış olan safra kanalcıkları ve etraflarındaki yoğun kollagen lif yapısı ile bir grup hepatositin (→) pseudoasinar bir yapıda olduğu görülmekte. Sk: Safra kanalcığı. BOYASI: Masson. Mikrofotografi: x400.



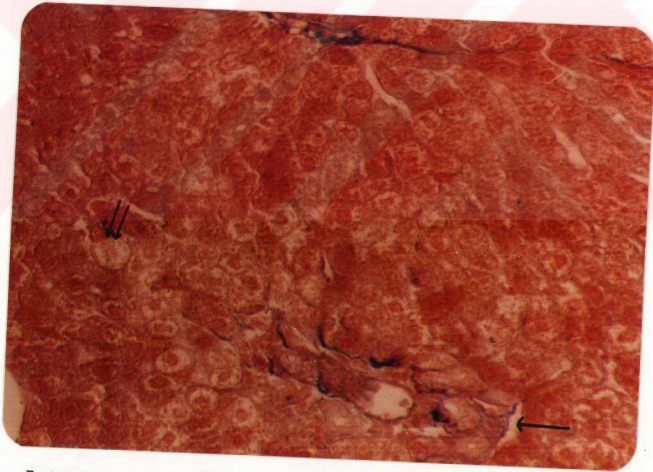
RESİM 21- Safra kanalı 3 hafta süre ile bağlanmış sıçan karaciğerinde , periportal alanda safra kanalcıkları, vena interlobularis ve arteria interlobularis yapıları görülmekte. Sinusoidlerdeki genişleme ve iri Kupffer hücreleri (→) dikkati çekmekte. Vi:Vena interlobularis; Ari:Arteria interlobularis; Sk: Safra kanalcığı. BOYASI: Haematoxylin-Eosin. Mikrofotografi: x200.



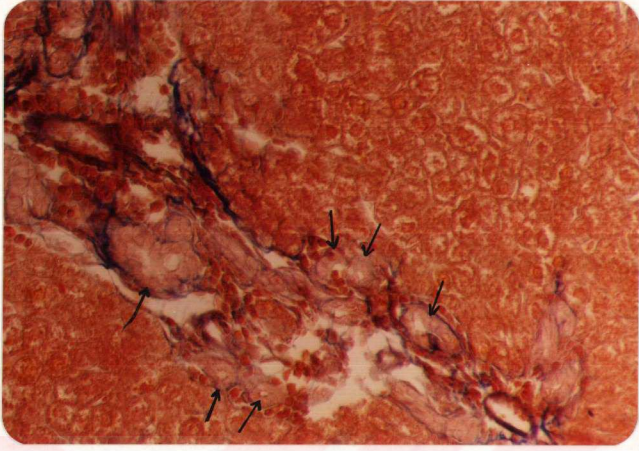
RESİM 22- 3. grup sıçan karaciğerinde periportal alan ve çevresindeki parenkimde hepatositlerde yer yer hidropik şişme (→) izlenmekte. Ayrıca, periportal alanda hücre infiltrasyonu görülmekte. BOYASI: Haematoxylin-Eosin. Mikrofotografi: x200.



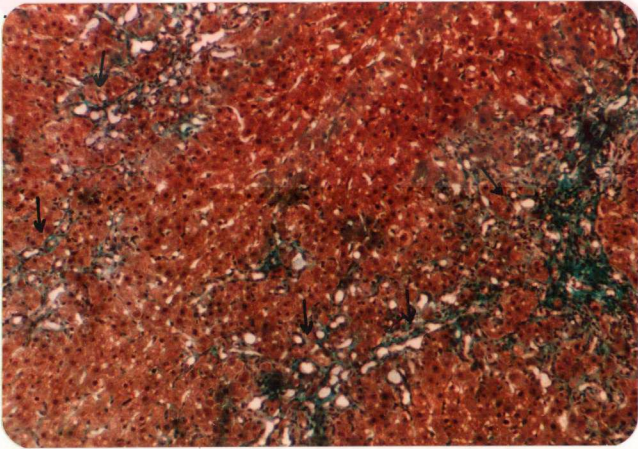
RESİM 23- 3. grup sıçan karaciğerinde, vena centralis etrafındaki kollagen liflerdeki (→) artış görülmekte. BOYASI: Azokarmin-Mallory. Mikrofotografi: x200.



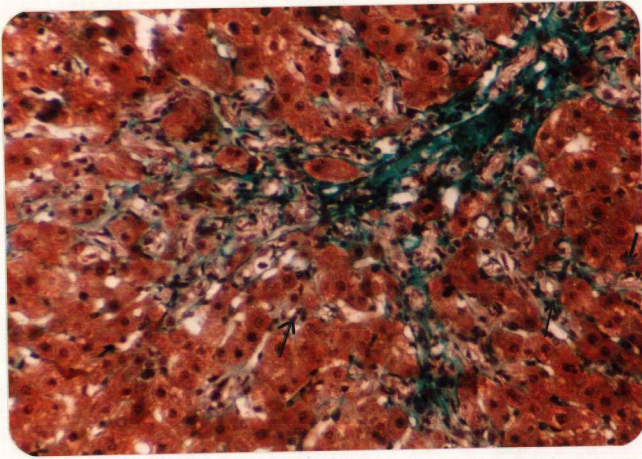
RESİM 24- 3 hafta süre ile safra kanalları bağlanan sıçan grubu karaciğerinde, parenkim içerisinde sinusoidlerde genişleme ile çevresinde kollagen liflerin belirgin olduğu (→) görülmekte. Hepatositlerden bazılarının aydınlık sitoplazmaları, hidropik şişmeyi göstermekte (⇨). BOYASI: Azokarmin-Mallory. Mikrofotografi: x200



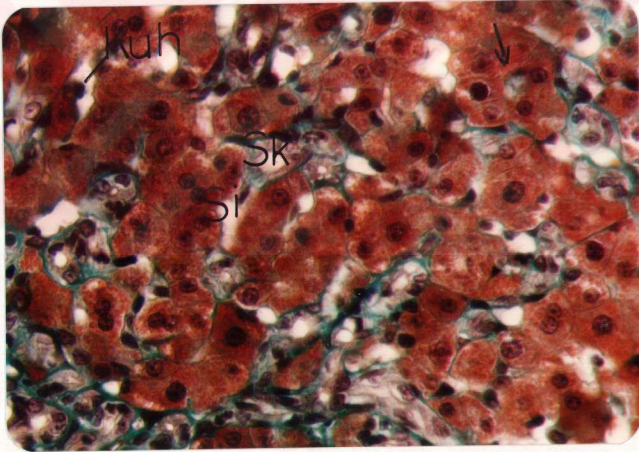
RESİM 25- 3 hafta süre ile safra kanalları bağlanan sıçan karaciğerinde, periportal alanda sayıca artmış olan safra kanalcıkları (→) ve kollagen lif yapısı görülmekte. BOYASI: Azokarmin-Mallory. Mikrofotografı: x200.



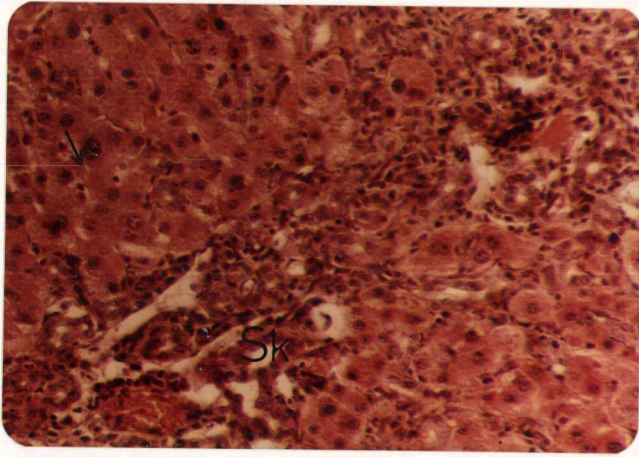
RESİM 26- 3 hafta süre ile safra kanalları bağlanan sıçan grubuna ait karaciğerde, küçük büyütmede, periportal alanlarda bağdokusu yapısı ve sayıları çok artmış olan safra kanalcıkları (→) görülmekte. BOYASI: Masson. Mikrofotografı: x100.



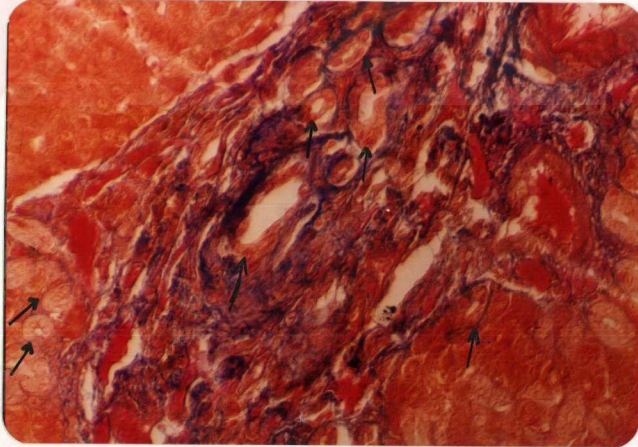
RESİM 27- 3. grup sıçan karaciğerinde, periportal alandan parenkim içerisine doğru ilerleyen safra kanalcıkları (→) ile etraflarındaki yoğun kollagen lifler ve bu liflerin lobulus içine uzandıkları görülmekte. BÖYASI: Masson. Mikrofotografı: x200.



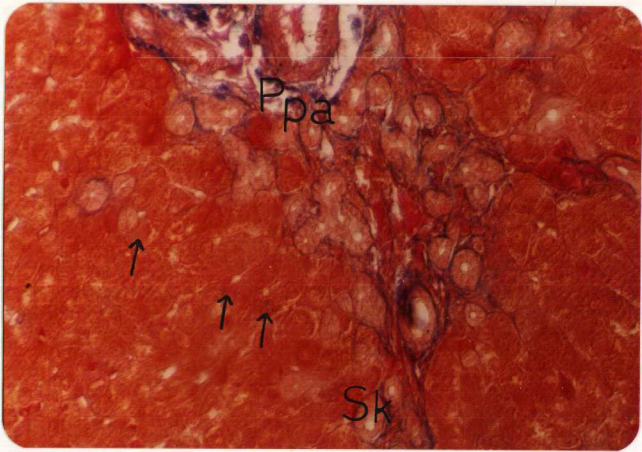
RESİM 28- 3. gruba ait sıçan karaciğerinde, lobuluslarda, parenkim içerisinde ilerleyen safra kanalcıkları, genişlemiş sinusoidler, iri Kupffer hücreleri ile sinusoid duvarında artmış kollagen liflerin varlığı görülmekte. Hepatositlerdeki nukleuslarda çok çeşitlilik ile bazı hepatositlerin pseudoesiner bir yapı (→) oluşturdukları dikkati çekiyor. Sk: Safra kanalcığı; Si: Sinusoid; Kuh: Kupffer hücresi. BOYASI: Masson. Mikrofotografı: x400.



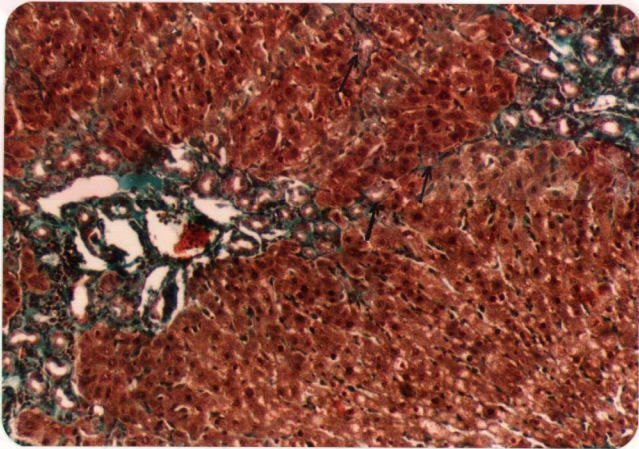
RESİM 29- 4 hafta süre ile safra kanalları bağlanan sıçan grubuna ait bu preparatta, karaciğerde, periportal alanda sayıca çok artmış olan safra kanalcıkları ile yoğun hücre infiltrasyonu dikkati çekmekte. Ayrıca hepatositlerde büyüklük farkı, nuskeusta sayı artışı ve çok şekilli durum ile safra kanaliküllerindeki genişleme (→) gözlenmekte. Sk: Safra kanalcığı. BOYASI: Haematoxylin-Eosin. Mikrofotografi: x200



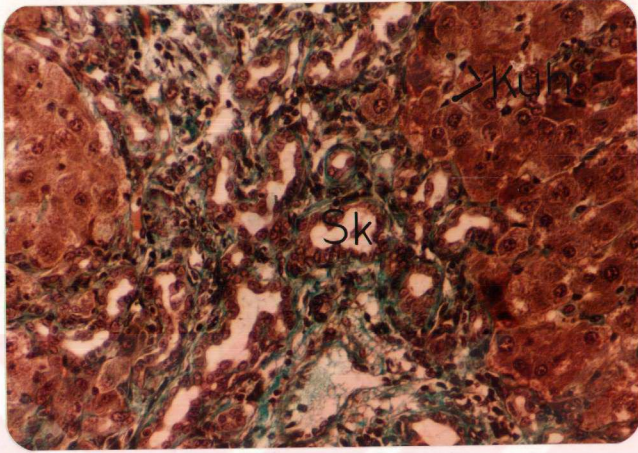
RESİM 30- 4. grup sıçan karaciğerinde, periportal alanda sayıca çok artmış olan safra kanalcıkları (→) ve etraflarındaki yoğun bağdokusu görülmekte. BOYASI: Azokarmine-Mallory. Mikrofotografi: x200.



RESİM 31- 4. grup sıçan karaciğerinde, periportal alanda ve parenkim içerisine doğru ilerleyen safra kanalcıkları. Kanalcıklar etrafında kollagen liflerde artış, bazı hepatositlerin gruplar halinde pseudoasiner bir yapı oluşturdukları (→) izlenmekte. Sk: Safra kanalcığı; Ppa: Periportal alan. BOYASI: Azokarmin-Mallory. Mikrofotografı: x200.



RESİM 32- 4. grup sıçan karaciğerine ait bu mikrofotografıda, periportal alanda sayıca çok artmış safra kanalcıkları etrafında yoğun kollagen lif yapısı ile lobulus içine doğru parenkim içerisinde ilerleyen safra kanalcıkları (→) izlenmekte. Bu arada sinusoid duvarlarında da kollagen liflerin belirgin bir yapı kazandığı dikkati çekmekte. BOYASI: Masson. Mikrofotografı: x100.



RESİM 33- 4. grup sıçan karaciğerinde, periportal alanda sayıca artmış safra kanalcıkları ve hücre infiltrasyonu görülmekte. Sinusoid duvarlarındaki iri Kupffer hücreleri ve kollagen lif bulunuşu izlenmekte. Sk: Safra kanalcığı; Kuh: Kupffer hücresi. BOYASI: Masson. Mikrofotografi: x 200.

ÖZGEÇMİŞ

1961 yılında Adana'da doğdum. Orta öğrenimimi Sainte-Pulchérie Fransız Kız Ortaokulunda, Lise öğrenimimi ise Notre Dame De Sion Fransız Kız Lisesinde tamamladıktan sonra, 1980 yılında Boğaziçi Üniversitesi Fen ve Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümüne girdim. 1984 yılı Temmuz ayında mezun oldum.

1985 yılı Şubat ayında, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embryoloji Bilim Dalında Araştırma Görevlisi kadrosunda göreve başladım. Aynı yılın Ekim ayında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans eğitimime başladım.

Halen İstanbul Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embryoloji Bilim Dalında görevime devam etmekteyim.

Serap ŞAHİNLER.