

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ KÜRSÜSÜ
Prof. Dr. Yavuz AKSU

KARACİĞER SİROZLARININ
ETYOLOJİK SINIFLANDIRILMASI
« 10 yıllık arşiv olgularımızın yeniden
gözden geçirilmesi »

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Turhan OKTEN
İzmir, 1981

İ Ç İ N D E K İ L E R

Giriş	1
Gereç ve Yöntem	11
Bulgular	12
Tartışma	22
Özet	51
Kaynaklar	53

G İ R İ Ő

Karaciğer sirozu, parankimde nekroz, dejenerasyon ve yaygın fibrozis, lobüler yapıda ve vasküler ilişkilerde düzensizlik oluŐturan ve bunun sonucu olarak karaciğer hücre fonksiyonlarında bozukluklarla seyreden kronik, ilerleyici bir hastalıktır (3, 14, 23, 41).

Bu lezyon tüm karaciğeri tutar. Bu nedenle de fokal nodüler hiperplazi gibi lezyonlardan ayrılır. F e l t y sendromunun seyri sırasında görülen, ilaç yada Şimik maddelerle de oluŐturulabilen diffüz nodüler hiperplaziler de siroz kapsamı içerisine giremezler. Çünkü bu gibi olaylarda karaciğerin lobüler deseni bozulmamıŐ ve işlevsel gücü çoğu kez yerindedir. Hepato-portal sklerozda olduğu gibi nodül içermeyen diffüz fibrozis gibi durumlarda ise karaciğer dokusunda hem yaygın fibrozis hem de nodül yapıları bulunduğu halde karaciğerin lobüler yapısı korunur; bu nedenle de siroz tanımlaması dışında kalır (1, 3, 14, 26, 34).

Siroz M.Ö. Babil'liler tarafından bilinmesine karşın bu lezyonun ilk ayrıntılı tanımını 1826 yıllarında L a e n n e c tarafından yapılmıŐtır. Yazar Yunanca " K i r r r h o s " deyimini kullanmıŐtır. Bu deyimın karŐılıęı portakal yada esmer portakal anlamına gelmektedir. L a e n n e c tarafından yapılan orijinal siroz tanımlaması Şöyledir : " Karaciğer normal ağırlığının 1/3'üne inmiŐtir. YerleŐtięi bölgede adeta saklanmış izlenimini verir. Karaciğerin dış yüzü hafifçe nodüler, büzülmüŐ ve yeşil sarı refle verir. Görülen nodüller ak darı tanesinden kenevir tanesi büyüklüğünü kadar dış-

değişir. Oval yada yuvarlak küçük taneciklerden oluşmuştur. Bu tanelerin birini diğerinden ayırmak kolaydır ve taneler arasında tanınabilir karaciğer dokusu yoktur. Söz konusu bu taneler yeşil renge çalan alanlarla sınırlı açık sarı-kahverengi görünümündedir. Doku oldukça nemli ve opakttır, dokunmakla yumuşak değil ama gevrek izlenimini verir ve taneleri parmak altında sıkıldığında ezilmezler. Geri kalan doku dokunma ile yumuşak bir deri izlenimini verir " (23, 41).

Yunanlılar ve Roma'lular da sirozu, karaciğer sertleşmesi ve büzüşmesi anlamına kullanmışlardır. 2. yüzyılda A r e t a - u s karaciğer sirozunu karaciğer sertleşmesine yol açan bir durum olarak bildirmiştir. 1543'te V e s a l i u s ilk kez alkolün karaciğer üzerine kötü etkisini ileri sürmüş ve 1793'te de M a t t h e w B a i l l i e aynı bulguyu desteklemiştir. Asit ve sirozun yakın ilişkisi 1590'da, siroz olgularında ortaya çıkan karaciğer yetmezliği 1685'te ve portal hipertansiyon da 1761'de gösterilmiştir. Yaklaşık 1 yüzyıl kadar sonra C a r s w e l l 1838'de karaciğer sirozunun ilk ayrıntılı histolojik tanımlamasını yapmıştır. Hemen akabinde 1842 yılında R o k i t a n s k y sirozun dolaşım bozukluğu ve yangısal tepkiye karşı aktif bir bağ dokusu yanıtı sonucu geliştiğini ortaya atmıştır. 1930'larda R ö s s l e siroz tanımlamasını karaciğer parankim nekrozu, aktif bağ dokusu artımı ve bozulmuş lobüler yapılarla, karaciğer hücre yenilenmesi gibi kriterlere dayanılarak yapılmasını savunmuştur (14, 41, 42).

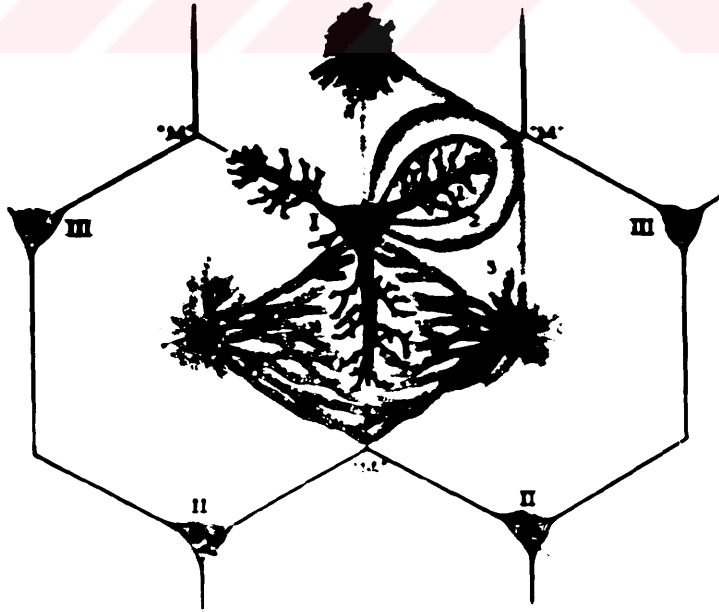
Sirozun prognozu ve sağıtımı doğru tanı koymaya bağlıdır. Histolojik tanı her zaman güvenilir olmayabilir. Bu durumda iğne yada kama şeklindeki incelenen biopsinin büyüklüğü, kullanılan iğnenin tipi ve ayrıca sirozun tipine bağlı olarak ortaya çıkan anlaşmazlıklar oldukça çoktur. Otopsilerden alınan örneklerde doğru tanı koyma şansı yaklaşık % 90 - % 100 arasındadır. Otopsilerde parça kör olarak alınmadığından ve

makroskopik olarak parça alınacak yer iyi bir şekilde seçildiğinden tanı şansının yüksekliği doğaldır. Buna karşın özellikle postnekrotik sirozlarda V i m - S i l v e r m a n iğnesi ile kör olarak alınan biopsilerde yüksek oranda yanlışlıklar olabilir. Bu nedenle laparoskopi ile yani görerek biopsi almak yarar sağlamaktadır. (4). Kör olarak alınan 272 siroz iğne biopsisinde,olguların yaklaşık yarısından fazlasına yanlış tanı konduğu bildirilmiştir (4). Konu ile yakından ilgilenen yazarlar tek bir biopsi ile tanı koymaktansa olayın gelişimini ardarda yapılan biopsilerle izlemenin daha doğru olacağı tezi- ni savunmaktadırlar. Yanlış negatif sonuç M e n g h i n i iğ- nesinde V i m - S i l v e r m a n iğnesinden daha fazladır : çünkü M e n g h i n i iğnesi fibröz dokuda sektiğinden selek- tif olarak yumuşak parankimden örnek alır. Fokal nodüler hi- perplazilerde de yanlış pozitif tanı olasıdır. Böyle olgularda fibröz doku içerisinde parankim hücreleri bulunabilir ve iğne fibröz dokudan geçtiği için rejeneratif nodül tanısı alabilir. Aynı şekilde kavis yapan septa,içerisinde karaciğer dokusunu da içereceğinden yanlış görünüme bağımlı olarak rejenere nodül izlenimini verir ve böylelikle siroz tanısı konabilir. Sözü- ettiğimiz bu tür yanlış değerlendirmeler, özellikle kronik ak- tif hepatitlerde ve kronik nonsüpüratif destrüktif kolanjit olgularında siktır. Bu bakımdan siroz tanısı koymak için yan- lızca rejenere nodül aramaktan kaçınılmalıdır. Siroz için tanı koydurucu diğer bulguların da rejenere nodüllerle birlikte bu- lunması gerekir. Böyle durumlarda patoloğa en çok retikulum özel boyası yardımcı olur (14). Kama biopsilerinde de yanlış tanı koydurucu özellikler bulunabilir. Subkapsüler fibrozis si- rozla hiç ilişkili olmadığı halde birçok olgularda siroz olarak değerlendirilebilmiştir (4).

Karaciğer hastalıkları hakkındaki bilgilerimiz son 20 yıl- da oldukça değişmiştir. Önceleri çok kullanılan bazı kavramlar

bugün için önemini az da olsa yitirmiştir ve bazı olgularda amaca yardım etmekten uzaktır.

Geçmiş yıllarda sözü edilmeyen karaciğer mikrosirkülasyonu bugün için siroz patogenezinde ön planda yer almıştır. Karaciğerin mikrosirkülasyonu ilk olarak Rappaport tarafından tanımlanmıştır. Yazara göre karaciğer dokusundaki mikrosirkülasyon üniteleri karaciğerin anatomik yapısının bazını oluşturur (14, 41). Oysa mikrosirkülasyon üniteleri yalnızca vasküler anatominin bazını değil aynı zamanda karaciğer ünitelerinin işlevsel bütünlüğünü de içine alır. Basit karaciğer asinusunu şöyle tanımlayabiliriz : Bu asinus kendi terminal kan damarlarını, safra kanallarını, lenf damarlarını ve sinirlerini çevreleyen karaciğer hücre topluluklarından ibarettir(Şekil 1). Kompleks karaciğer asinusunu ise preterminal besleyici damarları çevreleyen daha büyük karaciğer hücre topluluklarından oluşmuştur. Doğal olarak bu preterminal



Şekil 1. Karaciğer asinusunun şematik resmi.

besleyici damarlara preterminal safra duktusları, lenfatikler ve sinir lifleri de katılır. Her basit asinus aksiyel kan akımına bağlı olarak 3 zona ayrılır. Birinci zon aksiyel kan akımına en yakın bölge olup, bu bölgenin kanı oksijen ve besleyiciler yönünden en zengindir ; bundan dolayı da bu bölgedeki karaciğer hücreleri metabolik olarak çok aktiftirler. Birinci zondaki parankim hücreleri incinmeye karşı dayanıklıdır ve karaciğer parankim hücrelerine göre incinmede en son zarar gören ama en önce onarılan hücreler bu zondadır. Bu bölgedeki parankim hücrelerinin bir diğer özelliği de oksidatif enzimlerden çok zengin olması ve mitokondrilerin diğer zonlardaki hücre mitokondrilerinden hem daha büyük hem de sayıca fazla olmasıdır (14, 20, 41). Krebs siklusu bu nedenlerle en yüksek düzeyde bu zondaki hücrelerde görülür. Birinci zondaki bu hücreler yüksek düzeyde glikoz-6-fosfataz aktivitesi gösterirler ve doğal olarak da glikojen en fazla bu zonda depolanır. Birinci zondaki hücrelerin rejenerasyon kapasitesinin en yüksek olmasına karşın üçüncü zondaki hücreler asinusun periferinde olduğundan bu bölgeyi besleyen kan oksijenden çok fakir, karbondioksitten ise oldukça zengindir. Doğal olarak karaciğerde en önce incinen ve en son rejenere olan hücreler bu zondadır. Bu bölgedeki hücrelerin laktik dehidrogenaz içeriği de fazladır. İkinci zon ise hem anatomik hem de işlevsel olarak bu iki zon arasındadır (14, 20, 41). Bu asinuslar yalnız anatomik üniteler olmayıp hem dinamik hem de fonksiyonel üniteler olduğundan etyolojik ajanların etkisi ve bunların morfolojik değişikliklerle olan ilgisini heksagonal karaciğer lobülünden daha anlamlı olarak yansıtır (41).

Sirozlar önceleri morfolojik görünümüne, patogenez ve etyoloji karışımına göre oldukça karışık bir şekilde sınıflandırılıyordu. Postnekrotik, bilier ve nütrisyonel olarak yapılan bu sınıflandırma hem şaşırtıcı hem de amaca yardım etmekten

uzaktı. Sonraları patogeneze göre yapılan sınıflandırmanın da güçlükleri ortadan kaldıramadığı saptandı . çünkü sirozun gelişiminin bazı dönemlerinde patogenezi belirleyecek bulguları görebilmek olası değildi. Daha sonraları sirozlar morfolojik temele dayanılarak sınıflandırıldı ve çok basit gibi görünen bu sınıflandırma bir süre dünya üzerinde oldukça yaygın bir şekilde kullanıldı ama bu konuda çalışanların bir çoğu siroz tanısı koyarken morfolojik tanımlama ile birlikte etyolojik tanımlamanın da yazılması gerektiğine inandıklarını bildirdiler. Değişik etyolojik ajanlar aynı morfolojik görünümü oluşturabildiği gibi tek bir etyolojik ajanda değişik morfolojik görünümler yapabiliyordu. Aslında sirozları morfolojilerine göre ayırmak bunları sınıflandırmaktan çok karakterlerini ortaya koymaktı. Bu sınıflandırmaya göre sirozlar makroskopik ve mikroskopik düzeyde mikronodüler, makronodüler ve mikst tip olarak ayrıldılar(3, 15, 28). Alkolik siroz, bilier tıkanma, venöz akımın tıkanması, hemokromatoz ve Hindistan çocukluk çağı sirozları genellikle mikronodüler siroz tipindedir ama yukarıdaki sirozların bazıları geç dönemde makronodüller geliştirebilirler. Örneğin : mikronodüllerle başlayan alkolik siroz geç dönemde postnekrotik siroza yani makronodüler siroza dönüşebilir (3, 28). Anlaşılacağı üzere genelde siroz olgularının çoğu erken dönemde mikronodülerdir ama sirozların geç döneminde makronodüler yada mikst tipe dönüşebilmektedirler. Makronodüler tipi bazı araştırmacılar inkomplet septal ve postnekrotik (post kollaps) olmak üzere iki alt gruba ayırmaktadırlar. Hem makro ve hem de mikronodüllerini birlikte içeren siroz tipleri diğer iki tipten daha fazladır ve mikst tip adı altında toplanırlar (3, 28).

Bu sınıflandırma etyolojik tanımlama olmaksızın tek başına yapılırsa amaca hizmet etmekten uzaktır ve kanımızca birçok sarkinaları da birlikte getirmektedir. Öncelikle yetersiz iğne biopsilerinde sirozun hangi morfolojik tipi gösterdiğine karar

vermek son derece güçtür. Bu konuda yapılmış bir araştırmada 51 histolojik kesitin 3 ayrı patolog tarafından morfolojik temele dayanılarak sınıflandırılması istendiğinde, patologların 30 örnekte uyuşmadıkları görülmüştür (15). Kaldı ki parça yeterli olsa bile 3 mm. çaptan küçük nodüllerle seyreden ve alkolik karaciğer sirozuna ait bulguları içeren bir karaciğer sirozunu mikronodüler siroz yerine alkolik siroz olarak tanımlamak yada alkolik siroz tanısı yanına morfolojik görünümü de eklemek hem hasta hem klinisyen ve hem de ileriye dönük istatistiksel çalışmalar için çok daha yararlıdır. Ayrıca yalnızca morfolojik tanının klinisyenden çok patoloğu ilgilendirdiği de bir gerçektir. Diğer bir deyimle klinisyeni, hastasında makro yada mikronodüler bir sirozun bulunuşundan çok bu sirozun etyolojisi ve özellikle aktif mi yoksa inaktif mi olduğu ilgilendirir.

Siroz tanımlamasında belirtilmesi gereken bir nokta da sirozun aktivitesidir. Bunun klinisyen tarafından bilinmesinin hastalığın prognozu ve sağıtımı yönünden büyük anlamı vardır. Söz konusu bu aktivite genellikle üniform değildir ve bazı nodüllerde izlendiği halde diğerlerinde görülmeyebilir. Temelde aktivite bulguları nekroz ve yangıdır ve en belirgin olarak da nodülün periferinde görülür. Bu yangı septalarda da belirgindir. Aktif septalar ile inaktif septaları birbirinden ayırabilmek için alsian mavisi kullanılır : Aktif septalar glikozaminoglykuronlardan zengin olduğundan yukarıdaki boya ile boyanırlar. İnaktif septalar ise boyanmazlar (15).

Çalışmamızda kliniko-patolojik korelasyona yer veren bir sınıflandırmanın amaca hizmet edeceğine inandığımızdan olgularımızı etyolojiye göre sınıflandırmaya çalıştık. Biopsi materyelimizden bir çoğunun yeterli nitelikte olmaması nedeniyle morfolojik tanımlama yapmaktan kaçındık. Bazı materyellerimiz birkaç mikronodül içeren çok küçük doku parçacıkları şeklindeydi

ama histoloji kronik ağıressif hepatit sirozu bulgularını da yansıtmaktaydı. Bu durumda bu olgularımızı kronik ağıressif hepatit sirozu mikronodüler tip olarak tanımlamamız gerekirdi. Ama bilindiğı gibi bir sirozun hem kronik ağıressif hepatit hem de mikronodüler tipte olması olası değildir. Öte yandan sirozları kesin olarak etyolojilerine göre sınıflandırmak ta her zaman olası değildir. Çünkü değışik etyolojilerin neden olduğı değışik tip sirozlar son dönemlerinde histolojik olarak ayırt edilemeyecek kadar birbirine benzerler.

Uzun süredir tartışılan ve halen kesin olarak çözümlenemeyen bir konu da malnutrisyonun tek başına siroz nedeni olup olamayacağıdır. Gerçi deney hayvanlarında proteinden fakir diyetle siroza benzer karaciğer lezyonları oluşturulabilmiştir ama insanlarda görülenlerin aksine bu lezyonlar geriye dönübilir tabiattadır ve vasküler ilişkilerde bozukluk göstermezler. R a m a l i n g a s w a m i adlı araştırmacı kendi Kwashiorkor olgularında yaygın fibrozis izlendiğini ama hastaya protein verilmesinden sonra bu fibrozisin gerilediğini göstermiştir (41).

Buna karşın S n a p p e r bazı coğrafi bölgelerde malnutrisyona bağıli sirozların epidemik bir şekilde görüldüğünü ileri sürmektedir (41).

Otoimmünite gibi bazı faktörlerin siroz etyolojisinde rolü olup olmadığı da kanıtlanmamıştır.

Yukarıda sözü edilen siroz etyolojisindeki rolleri kesin yargıya varılmamış olan etkenler dışında ağığıda bahsedilecek etkenlerin ise siroz etyolojisindeki rolleri hemen kesine yakındır : Bunlar arasında alkol alımı, viral hepatitler, ilaçlarla gelişen karaciğer incinmeleri, uzamış ekstrahepatik bilier tıkanmalar, paraziter hastalıklar, hemokromatoz ve Wilson hastalığı gibi genetik olarak geçen bazı metabolik hastalıklar söylenebilir. Bunların dışında aşırı şişmanlığın sağlığını için

yapılan jejuno-duodenal by-pass operasyonunun, pankreasın kistik fibrozunun, glikojen depo hastalıklarının, galaktosemi gibi hastalıkların da siroza yol açabilecekleri bilinmektedir. Bütün bunlara karşın gene de nedeni bilinmeyen idiopatik sirozlar vardır (3, 15, 41).

Biz bu çalışmamızda 1974 yılında Havana'da kabul edilen ve Tablo - 1 de gösterilen son siroz sınıflandırılmasını esas alarak olgularımızı tanımlamaya çalıştık.

Bu çalışmadaki amacımızı şu şekilde özetleyebiliriz :

1- Genel anlamda siroz tanısı koyabilmek için hangi kriterlerin geçerli olabileceğini yeniden gözden geçirmek.

2- Ülkemizde en çok **hangi siroz tipinin görüldüğünü** saptamak.

3- Değişik etyolojik faktörlerin histolojik yansımalarını değerlendirmek.

4- Ülkemizde sosyo-ekonomik nedenlerden dolayı sık olarak görülen viral hepatitlerle sirozlar arasında ne oranda bir ilişki olduğunu izlemek.

5- Hangi tip sirozlarda bilier patolojinin ağırlık taşıdığını saptamak.

6- Ülkemizde görülen sirozların yaş ve cinse göre dağılımını değerlendirmek.

Tablo - 1 SİROZLARIN ETYOLOJİK SINIFLANDIRILMASI

I- GENETİK BOZUKLUKLARLA BİRLİKTE GÖRÜLEN SİROZLAR

1. Galaktosemi
2. Glikojen depo hastalığı
3. Tyrosinozis
4. Herediter fruktoz metabolizma bozukluğu
5. Alfa-1 antitripsin yetmezliği
6. Talasemi
7. Wilson hastalığı
8. Hemokromatoz
9. Kistik fibrozisi takiben gelişen inkomplet bilier siroz
10. Herediter hemorajik telenjektazi
11. Abetalipoproteinemi
12. Diğerleri

II- Şimik sirozlar

III- ALKOLİK SİROZ

IV- İnfeksiyöz yada immunolojik bozukluklara bağlı sirozlar

1. KRONİK HEPATİT SİROZU (TİP B, donA,nonB YADA OTİMMUN)
2. Kongenital sifiliz
3. Parazitik infeksiyonlar

V- Nutrisyonel siroz

1. Şişmanlık için yapılan intestinal by-pass operasyonundan sonra gelişen siroz

VI- Sekonder bilier siroz

VII- Konjestif siroz

VIII- KRİPTOJENİK SİROZ

IX- PRİMER BİLİER SİROZ

X- Hindistan çocukluk çağı sirozu

XI- Sarkoid siroz

XII- Diğerleri.

G E R E Ç V E Y Ö N T E M

Girişte sözünü ettiğimiz amacı gerçekleştirmek için Kürsümüze 1970 - 1979 yılları arasında gelen 124.720 biopsi değerlendirmeye alınmıştır. Bu biopsilerden 38.591 adedi aynı kişiye ait tekrar biopsiler, değişik sitolojik materyel ve deneysel patoloji ile ilgili materyel oldukları için esas rakamdan bu çıkarılarak geriye kalan 86.129 biopsi materyeli içerisinde siroz tanısı almış 362 olgu yeniden gözden geçirilmiştir. Bu materyel ışık mikroskobu düzeyinde yeniden incelenerek gerekli durumlarda hematoksilen eozin ve değişik özel boya yöntemleri (retikulum, diastazlı ve diastazsız PAS, fosfotungustik asit hematoksilen, Mallory'nin anilin mavisi, trikrom Masson ve elastik) uygulandı. Söz konusu bu 362 materyelin 95 i kama ve 267 si ise iğne biopsisi idi.

Daha önce de belirtildiği gibi olgular etyolojik olarak sınıflandırılmaya çalışıldı. Etyolojiyi belirlemek için yeterli kriterleri taşımayan yada biopsinin yetersiz olduğu durumlarda karaciğer sirozu demekle yetinildi. Sınıflandırılmada 1974 de Havana'da kabul edilen sınıflandırma gözönüne alındı(Tablo - 1)

Bazı iğne biopsilerinde belirgin fibrozis olduğu halde gerek rutin boyalarla gerekse retikulum boyasında siroza özgü diğer bulgular izlenemediği için bu olgular siroz kapsamı dışında tutuldu.

Tüm sirozlarda, bulgular ve tartışma bölümünde ayrıntılı bir şekilde değinileceği üzere sirozun aktif yada inaktif dönemde oluşu, safra kanal artımının özelliği, bilier patoloji, buzlu cam hücreleri, Mallory cisimi ve yağlanmanın hangi sirozlara özgü olduğu araştırıldı.

B U L G U L A R

1974 yılında Havana'da kabul edilen sınıflandırmaya göre olgularımızı sınıflandırıp ayrı ayrı bulgularımızı bildirmezden önce siroz tanısı için kullandığımız aşağıdaki kriterleri belirtmekte yarar gördük.

1- Birbirinden fibröz septalarla ayrılmış parankim nodülleri.

2- Karaciğerin değişik alanlarında görülen ve displazi olarak tanımlanan hücrelerdeki büyüklük ve görünüm farkları yanı sıra aktif büyüme delili olarak kabul edilen hücre kordonlarının kalınlaşması.

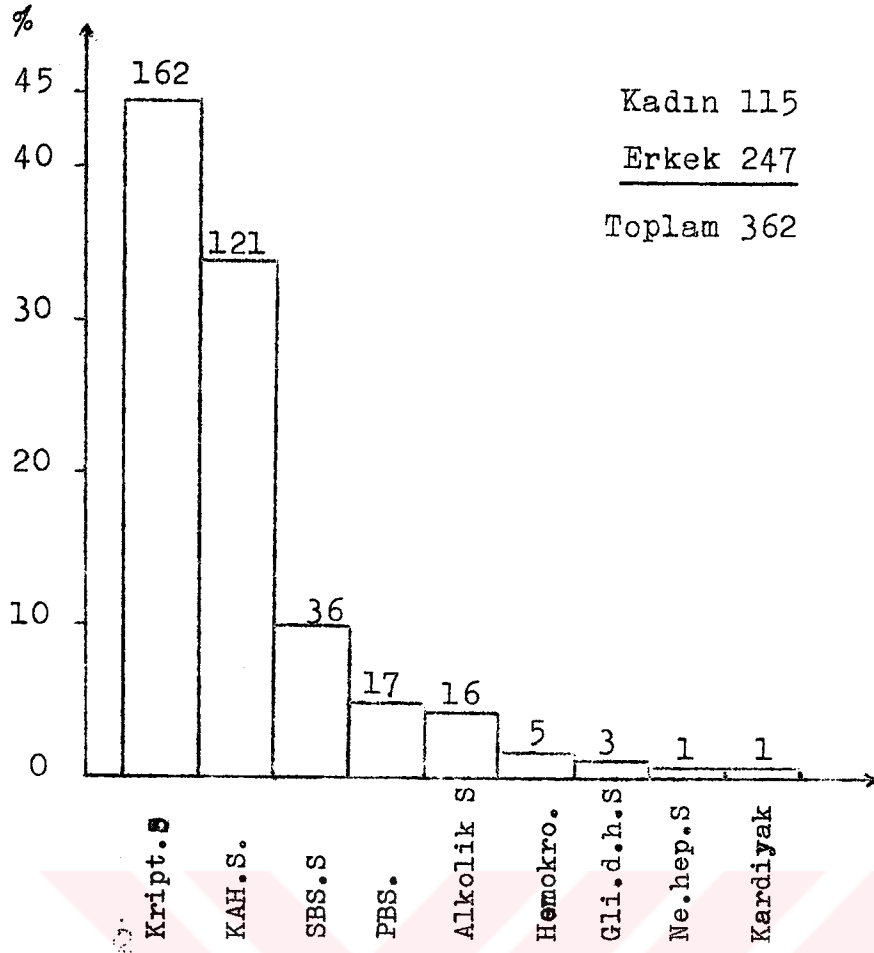
3- Biopsi materyelinin parçalanması ve bu parçaların çevresinin en az % 50 bölümünün fibröz doku ile çevrili olması.

4- Biopsi örneğinde, enine geçen septalarla birlikte anormal lobüler yapının bulunuşu (portal alanların yada normal vasküler ilişkilerin ortadan kalkması).

5- Septum oluşturmaksızın karaciğer dokusunun ve vasküler ilişkilerin bozulmuş yapısı.

Yukarıda sözünü ettiğimiz kriterlere dayalı olarak 362 karaciğer biopsisinin yeniden gözden geçirilmesi sonucu aşağıdaki bulgular saptanmıştır:

Olgularımızın 115 i kadın, 247 si erkek idi. Cins ayırımı yapmaksızın genelde yaş ortalaması 46,28 dir. Kadınlarda yaş ortalaması 47,50 erkeklerde ise 45,06 olarak saptanmıştır. 362 siroz olgusunun tiplere göre dağılımı Tablo - 2 de gösterilmiştir.



Tablo - 2 362 siroz olgusunun tiplere göre dağılımı ve kadın erkek oranı.

Tablo - 2 de de görüldüğü üzere kriptojenik sirozlardan sonra en geniş siroz grubunu kronik ağırsif hepatit sirozları (KAH) oluşturmaktadır. Bunlar genel sınıflandırmada (Tablo - I) enfeksiyöz yada immunolojik grup altında toplanırlar. KAH sirozu olgularımızın 34 ü kadın 87 si erkek idi. Yaş ortalaması ise 46,70 olarak bulundu (Tablo - 3).

Bu sirozlarda aktif bağ dokusu septaları ile çevrili rejenerere nodüller yanısıra portal alanlarda santral vene doğru adeta ağ şeklinde ve özellikle periportal karaciğer hücrelerini tek tek yada gruplar halinde saran ince bağ dokusu bantları izlendi (Resim - 1). Parankimin normal dizilimi çoğu alanlarda bozulmuştu (Resim - 2). Tanımlanan bu bulgular biopsi materyelinin tümünde üniform değildi.



110 X



275 X

Рисун 1 - Кроник агрессив гепатит цироза. Рeticulum



Рисун 2 - Кроник агрессив гепатит цироза. 275 X

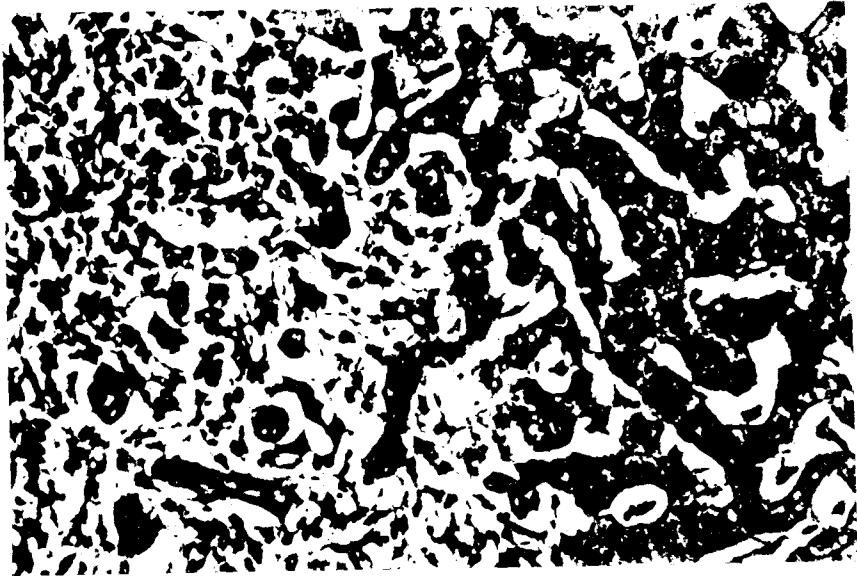
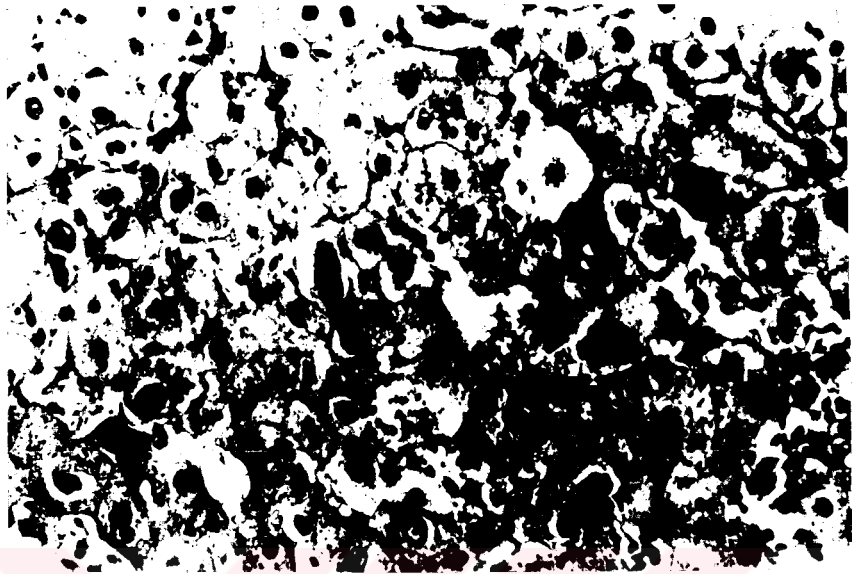


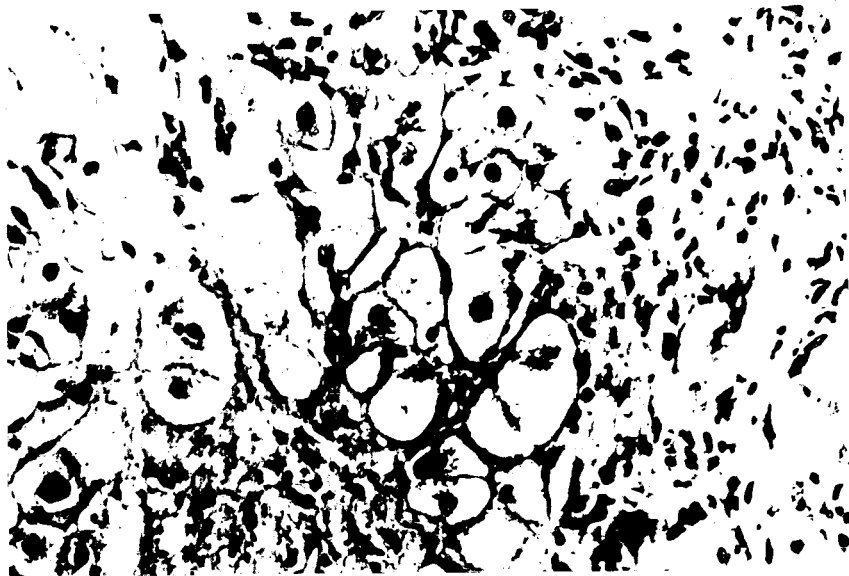
Figura 5 - Kronik agresiv hepatit cirozanda
plecemea nekroz. H. & 275 X



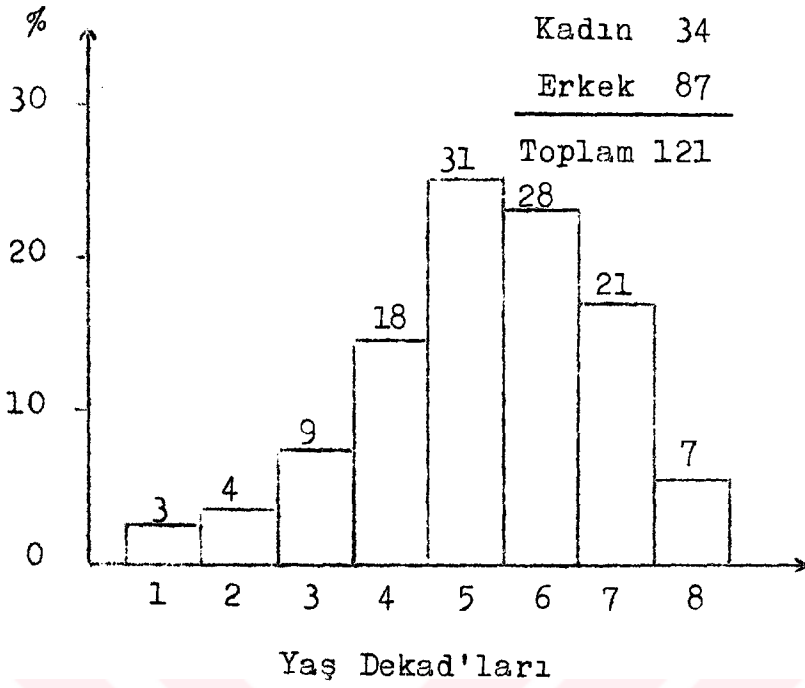
Figura 6 - Kronik agresiv hepatit cirozanda
noduli cu microveziculi. H. & 275 X



Resim 3 - Kronik agresif hepatit sirozanda
pleositoz. .A. 275X



Resim 4 - Kronik agresif hepatit sirozanda
color dejenerasyon. .A. 275X



Tablo - 3 Kronik ağırsif hepatit sirozunda yaş ve cins dağılımı.

KAH sirozu tanısı almış olguların büyük çoğunluğunda karaciğer parankim hücrelerinde pileositoz, asidofil hücreleri içeren fokal nekroz, balon dejeneresans ve kupffer hücre artımı gibi hepatit bulguları da izleniyordu (Resim 3 - 4). Dejeneratif bulgular, özellikle balon dejenerasyonu, rejenere nodülün çevresinde çok yoğundu. Piecemeal nekrozu sirozun aktivitesi ile paralel yoğunlukta idi (Resim 5). Lezyonun çok ağır olduğu alanlar yanısıra hafif bulunduğu alanlar da izlenebiliyordu. Rejenere nodüllerin büyüklüğü farklı idi. 121 KAH sirozu olgumuzun 54 ünde buzlu cam hücreleri vardı. Bu hücreler çoğunlukla küçük topluluklar halinde idi (Resim 6). KAH sirozu olgularımızda dikkati çeken ilginç bir bulgu da buzlu cam hücrelerini içeren olgularla, içermeyen olgular arasındaki belirgin histolojik ayrıcalık idi. Buzlu cam hücrelerini içeren KAH sirozu olgularında karaciğer dokusundaki yapısal değişiklikler

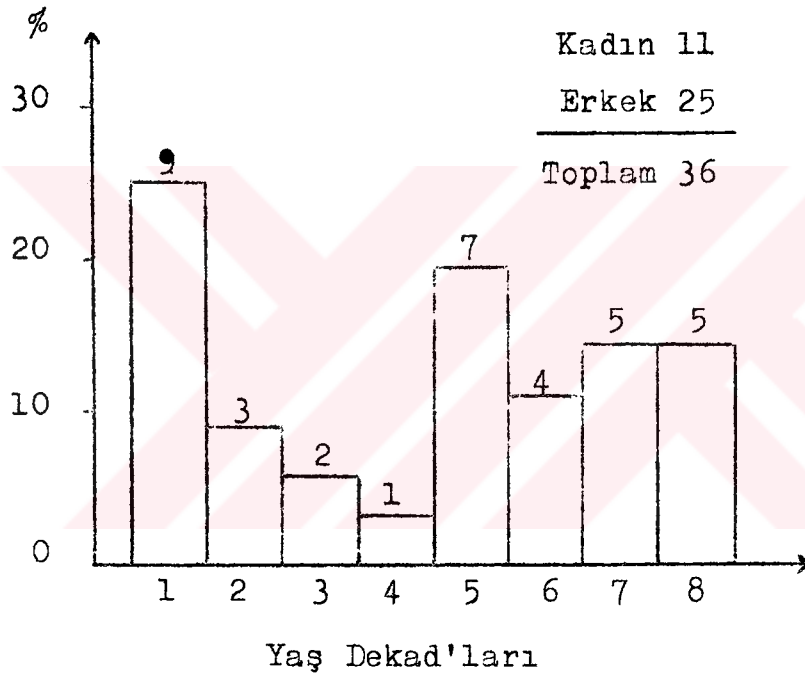
pileositoz, yangısal tepki, piecemeal nekrozu ve bilier patoloji içermeyen olgulara göre daha ağır ve yaygındı(Resim 7 - 8).

KAH sirozu olgularımızda ağır yada hafif olmak üzere bilier patoloji saptadık. Değişiklikler çoğunlukla orta büyüklükteki safra kanallarını tutuyordu. Bu bulguları şu şekilde özetleyebiliriz : Döşeyici epitel hücrelerinde büyüklük ve şekil farkı, vakuolizasyon, mitoz, epitel hücrelerinin çok sıralı oluşuna bağlı lümen daralması, nüvelerin koyu boyanması ve piknotik görünümü ile epitel hücrelerinin yangı hücreleri ile infiltrasyonu (Resim 9). Bu bulguların yanısıra olguların çoğunda portal alanlardaki safra kanal ve kanaliküllerinde artım ile birlikte bazı olgularda az da olsa periduktal fibrozis izleniyordu. Sayılan bu bulgular aynı materyelin bazı portal alanlarında daha belirgin bazılarında ise daha hafifti. Bilier patoloji gösteren safra kanallarında safra tıkaçı izlemedik.

KAH sirozu olgularınının 83 ünde portal alanlarda lenfoid follikül şeklinde lenfositer birikimler izledik (Resim 10). Bazı olgularda da bu birikimlerin safra kanallarını çevrelediğini gördük. Bu gibi safra kanalı lezyonlarınının ağır olduğu ve lenfoid yapılarında eklendiği olguları primer bilier sirozlardan ayırmakta güçlük çektik ; çünkü elimizde yeterli klinik ve laboratuvar bulgular yoktu. Bilindiği gibi primer bilier siroz olgularında da piecemeal nekroz veyahut da buzlu cam hücreleri görülebilir.

Aramızın 27 sinde kolestaz vardı. t formasyonu saptandı. Yağlanma al düzeydeydi. Lenfoid follikül larda portal alanlarda lenfasyon bulunuyordu.

Olgularımızda sayı olarak 3. sıklıkta 36 olgu ile obstrüktif yada sekonder bilier siroz (SBS) geliyordu. Bu olguların 11 i kadın 25 i erkek idi. Gene bu olgular içinde 9 tanesi kongenital safra yolları atrezisine bağlı sirozdu ve bunların 8 i ekstrahepatik 1 i ise intrahepatik tipte idi. Ekstrahepatik atrezili olguların 2 si kız 6 sı erkek ve yaş ortalaması da 3,8/12 idi. İntrahepatik atrezi gösteren tek hasta ise 3 yaşında bir kız çocuktü (Tablo - 4).



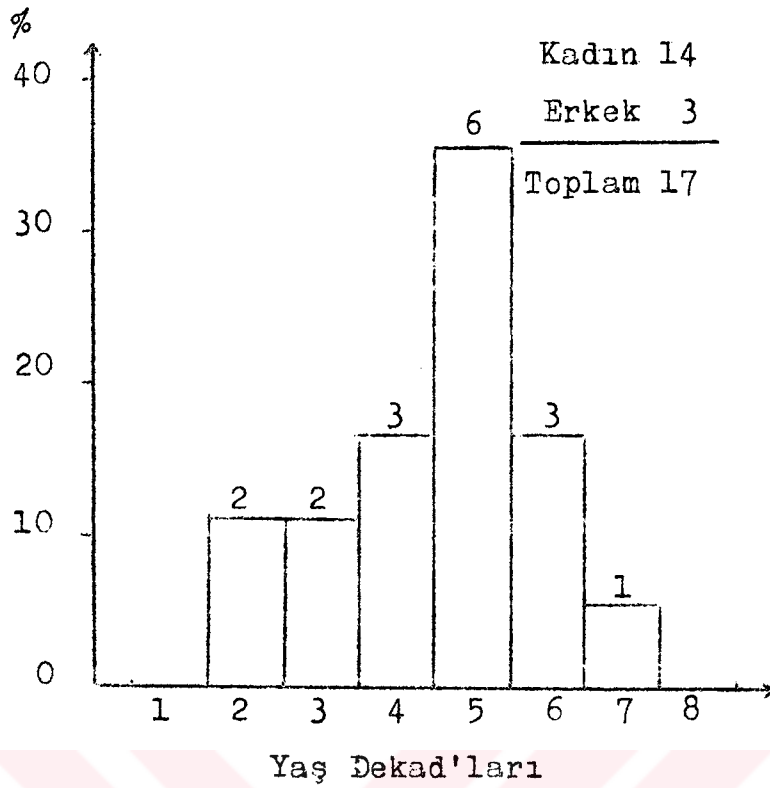
Tablo - 4 Sekonder bilier siroz olgularında yaş ve cins dağılımı

Yukarıda sözü edilen tüm sekonder bilier sirozlarda genelde histolojik olarak sirozun erken yada geç dönemine bağımlı olarak gelişen rejenera nodüller vardı. Kolestaz olguların çoğunda ağırdı. Lobülün hem periferinde hem de santral alanında görülebiliyordu. Safra kanal ve kanaliküllerinde tıkaçlar izleniyordu (Resim 11). Erken SBS olgularında ise sentrilobüler

kolestaz daha belirgindi. Olgularımızın 18 inde safra göllenmeleri 8 inde ise tüysü dejeneresans gösteren parankim hücrelerine ait gruplar vardı (Resim 12). Bu tür dejeneresans gösteren hücreler genellikle safra göllenmelerini çevreliyordu. Tüysü dejeneresans gösteren alanlar seri kesitlerde ortalarında çoğu zaman safra gölcükleri gösteriyordu. Yukarıda tarif edilen nodüler yapıların çevreleyen bağ dokusu bantları değişik genişlikte ve çok sayıda artmış safra kanalı içeriyordu. Olguların 5 tanesinde safra kanalları çevresinde geçirilmiş yangısal tepkiyi yansıtan ve soğan zarı görünümünde konsantrik dizilim gösteren bağ dokusu bulunmaktaydı. Portal alanlarda orta derecede ve daha çok mononükleer yangısal tepki bulunmaktaydı. Bazı olgularda portal alanlarda yoğun polimorf nüveli lökositler ve ödem izlendi. Safra tıkaçları içeren kanaliküller çevresindeki parankim hücreleri belirgin rozet yapıları oluşturmuştu. Yine parankimde ufak ve belirli bir lokalizasyon göstermeyen tek tük nekroz alanları saptandı.

Kongenital ekstrahepatik safra yolları atrezisine bağlı olarak gelişen siroz, SBS dan farklı bir bulgu içermiyordu. İntrahepatik safra yolları atrezisine bağlı olarak gelişen sirozda ise irili ufaklı nodüler yapılar vardı. Parankim hücrelerinin trabeküler dizilimi bozulmuştu. Safra pigmenti belirli bir lokalizasyon göstermeden parankim hücreleri içerisinde izlenebiliyordu. Portal alanlardaki damarlarda genişleme ve duvarlarında kalınlaşma dikkati çekti. Birçok portal alanlarda safra kanalları hem sayıca azalmış hem de rudimenter görünümde idi. Portal alanlarda ve parankim içerisinde yoğun mononükleer hücreler yer alıyordu.

Gene Tablo - 2 de görüldüğü üzere 4. sırayı 17 olgu ile primer bilier siroz (PBS) alıyordu. Bunlardan 14 ü kadın 3 ü erkek idi. Kadınlarda yaş ortalaması 44,58 erkeklerde ise 26,33 olarak bulundu (Tablo - 5).

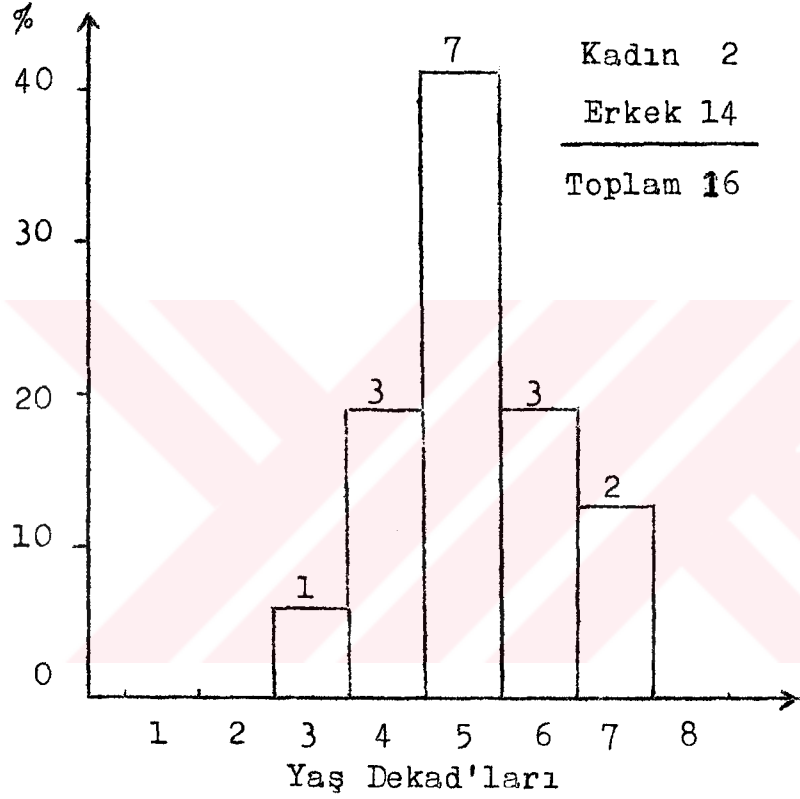


Tablo - 5 Primer bilier siroz olgularında yaş ve cins dağılımı.

Bu olgularımızda safra kanalı epitel hücrelerinde vakuollü ve çok sıralı görünüm yanısıra nekroza bağlı olarak hücrelerin düzensiz dizilimi söz konusu idi. Safra kanallarındaki bu değişiklikler KAH sirozunda izlenenden çok daha yoğundu (Resim 13 - 14). Portal alanlarda germinal merkezleri de içeren lenfositler toplulukları vardı. Bu lenfositler topluluklarının ortasında çoğu zaman değişik derecelerde nekroza uğramış safra kanalı epitel hücreleri izlenebiliyordu (Resim 15 - 16). Olgularımızın bir kısmında bir yanda safra kanallarında destrüksiyon yanısıra bir yanda da safra kanaliküllerinde artım izleniyordu. Bu sirozun ileri dönemlerinde tüm kanalların ve kanaliküllerin azaldığı yada ortadan kalktığı saptandı. Olgularımızın çoğunda kolestaz yoktu ve görülenlerde ise daha çok periportal alanda izleniyordu. Olgularımızdan bir tanesinde PBS bulguları yanısıra buzlu cam hücrelerini izledik.

Piecemeal nekroz ve portal alanlardan santral vene doğru ilerleyen fibrozis ve artmış safra kanalı nedeniyle sınırlayıcı plaka düzensizdi. Parankimin normal düzeni çoğu alanlarda bozulmamıştı.

Tablo - 2 de de görüldüğü gibi olgularımızın 16 sı alkolik sirozdu. Bunların 2 si kadın 14 ü erkek idi. Yaş ortalaması 46,50 olarak bulundu(Tablo - 6).



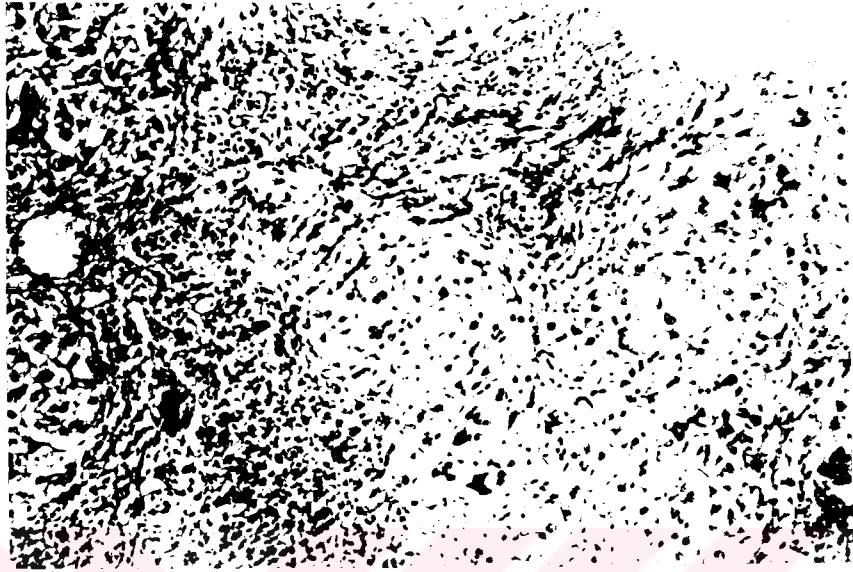
Tablo - 6 Alkolik sirozlarda yaş ve cins dağılımı.

Bu olguların büyük çoğunluğunda orta yada ağır derecede yağlanma izleniyordu. Alkolik etyolojiyi yansıtan karakteristik histolojik bulgular çoğu olgularda vardı. 12 olguda özellikle periportal alanlarda yerleşmiş Mallory cisimleri izlenebildi. (Resim 17 - 18). Dikkatli incelememize karşın hem yağ vakuolünü hem de Mallory cismini birlikte içeren karaciğer hücresi görmedik. Yine bu olguların büyük çoğunluğunda periportal alanlarda daha çok olmak üzere lökositleri de içeren fokal nekroz

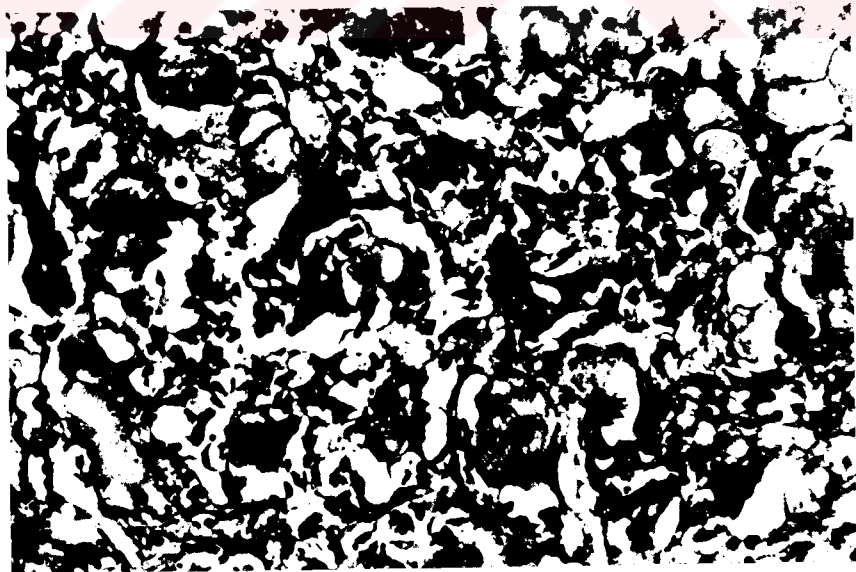
alanları (Satellitosis) bulunmaktaydı. Lökositleri, sıklıkla Mallory cismi içeren hücreler çevresinde görüyorduk(Resim 19). Birçok alanda karaciğer parankim hücrelerinin nüvesi, sitoplazma ve membranöz yapıları tamamen ortadan kalktığından lökositler adeta çıplak Mallory cismini sarıyor izlenimini veriyordu. Ayrıca bir kısım olguda santral hyalin skleroz vardı. Santral hyalin skleroz ve portal alanlar arasında gelişen aktif fibrozisin çevrelediği nodüler yapılar irili ufaklıydı. Hiçbir zaman yalnızca yağlanmaya bakarak alkolik siroz tanısı koymadık. Olgularımızın biri hem Mallory cisimlerini, hem de buzlu cam hücrelerini birlikte içeriyordu.

362 karaciğer sirozu olgumuzun 5 i hemokromatoz idi. Bunların tümü erkek ve yaş ortalamaları da 45,8 olarak bulundu. Mikroskopik olarak inceli kalınlı fibröz bantlarla çevrili nodüler yapılar vardı. Gerek portal alanlarda gerekse septal bağ dokusu bantlarında az sayıda yangısal tepki vardı. Karaciğer hücrelerinin sitoplazmalarında kaba, sarı kahverengi granüler görünümlü hemosiderin pigmenti bol miktarda izleniyordu. Yine bu pigment safra kanalı epitellerinde, kupffer hücrelerinde, portal alanda izlenen makrofajların sitoplazmalarında ve extrasellüler alanlarda izlenebiliyordu (Resim 20). Karaciğer parankim hücreleri periferde lokalize olanlar dışında normal büyüklük ve boyanma gösteriyordu. Periferik karaciğer hücreleri ise içeriğindeki pigment miktarına göre genişlemişti. Tüm olgularda hemosiderin için yapılan Berlin mavisi özel boyası ile olumlu sonuç alındı.

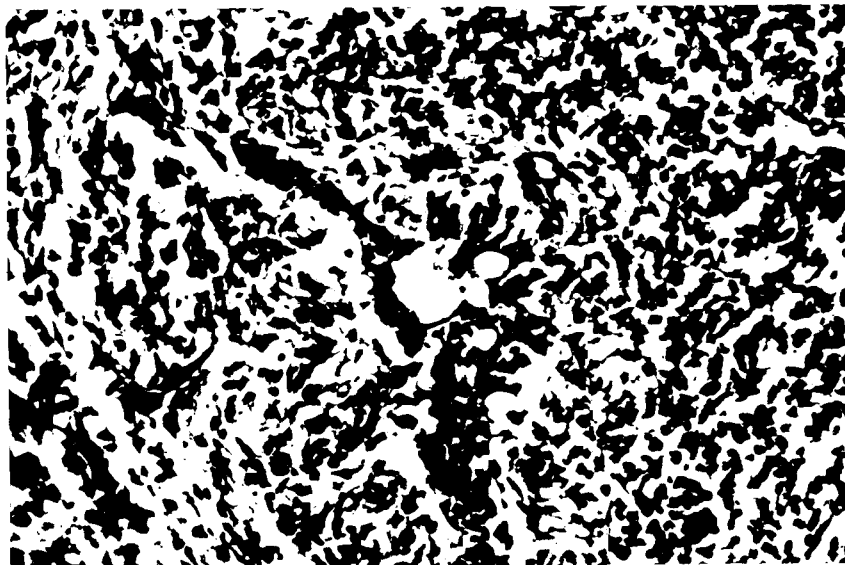
Olgularımızın 3 tanesi glikojen depo hastalığına bağlı olarak gelişmiş sirozdu. Bunlardan biri 8 yaşında kız, diğerleri ise 15 yaşında iki erkek hasta idi. Bu olgularda ince fibröz bantlarla birbirinden ayrılmış nodüler yapılar bulunmaktaydı. Safra kanalı artımı pek belirgin değildi. Septalarda ise yangısal tepki minimaldi. Glikojen depo hastalığı yönün-



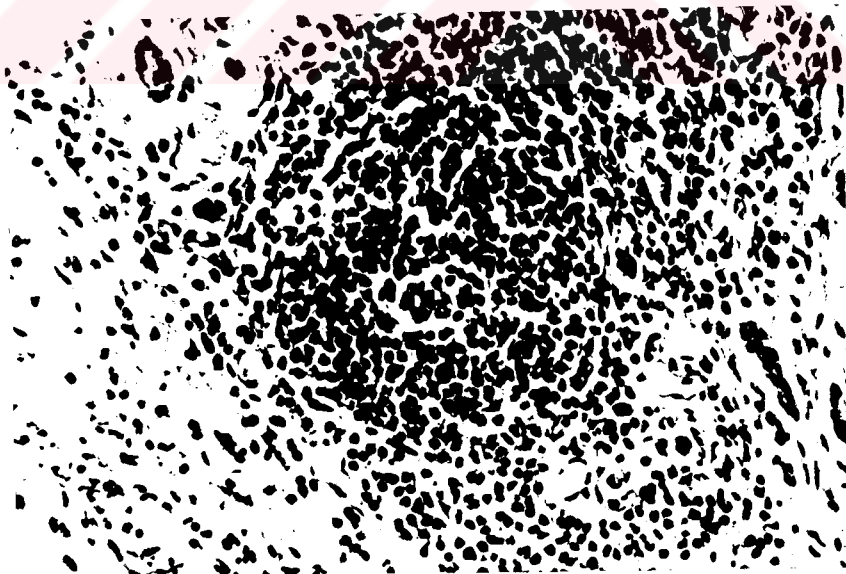
Resis 7 - Busis cas igersapan kronik agresif
hepatit siroza. H.E 110 X



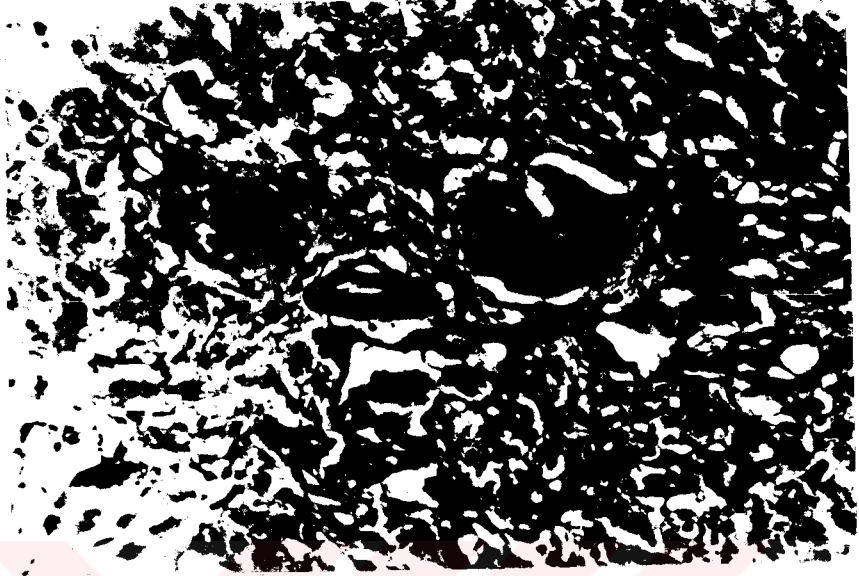
Resis 8 - Busis cas igersapan kronik agresif
hepatit siroza. H.E 275 X



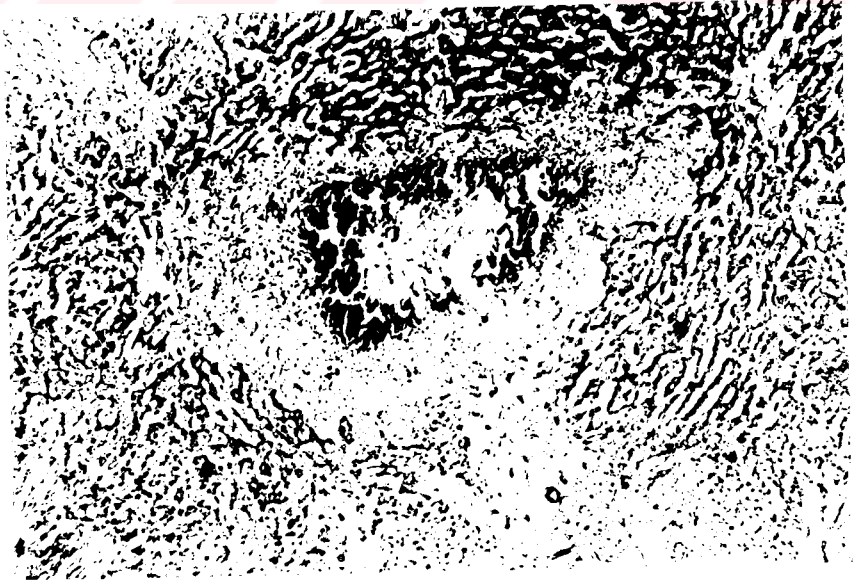
Ресим 9 - Кроник агрессиф гепатит сирозада
билер патолоји. В.Б 275 X



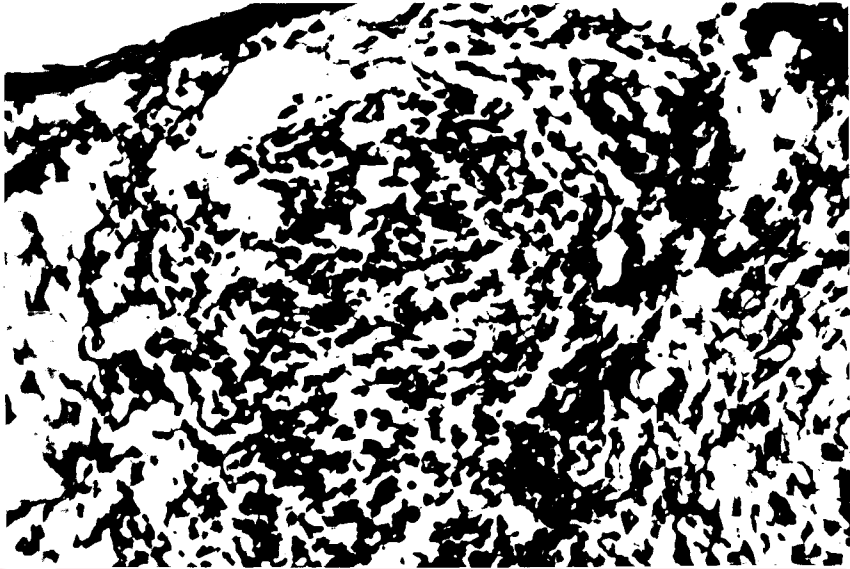
Ресим 10 - Кроник агрессиф гепатит сирозада
ленфорд фолликул. В.Б 275 X



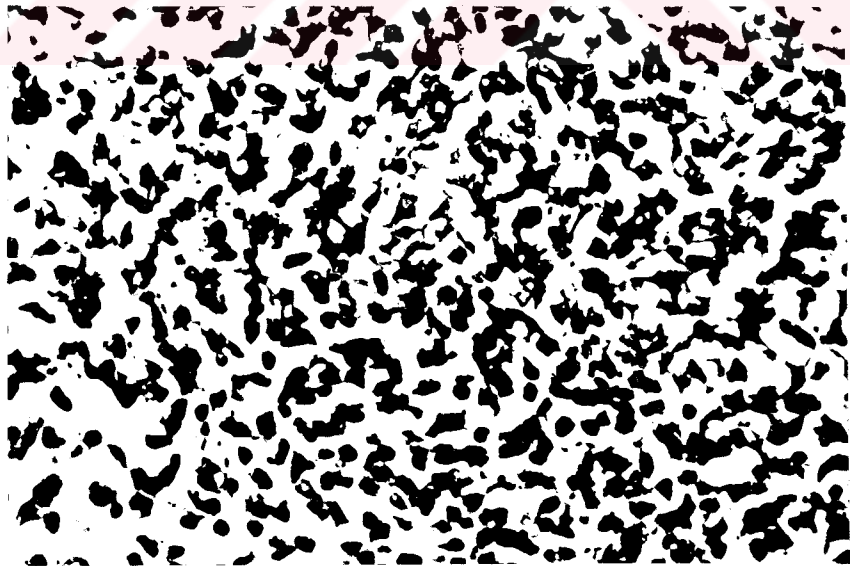
Resim 11 - Sekonder bilier sirozda safra
tınaçları. G.S. 275X



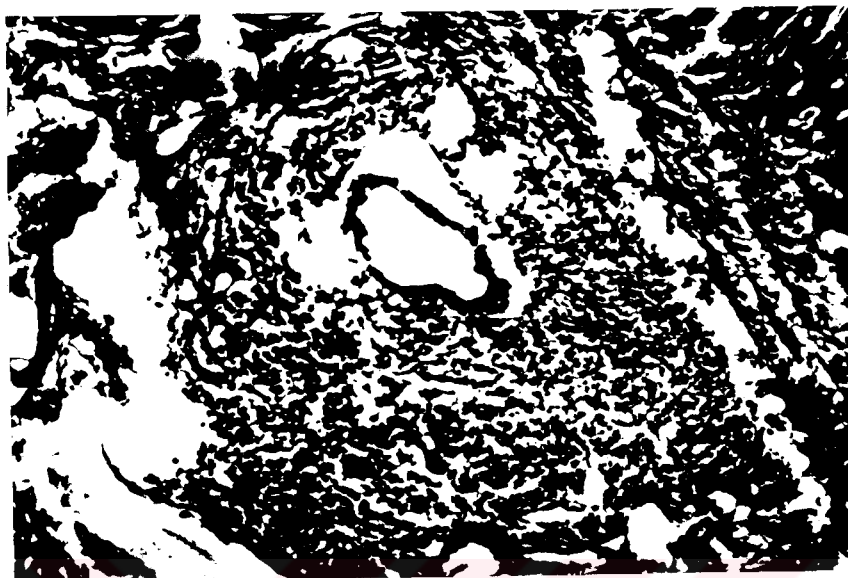
Resim 12 - Sekonder bilier sirozda safra
göllenmesi ve tüpül dejenerasyon.
G.S. 44X



Resim 15 - Primer bilier sirozda bilier patoloji.
H.E 275 X



Resim 16 - Primer bilier sirozda bilier patoloji.
H.E 440 X



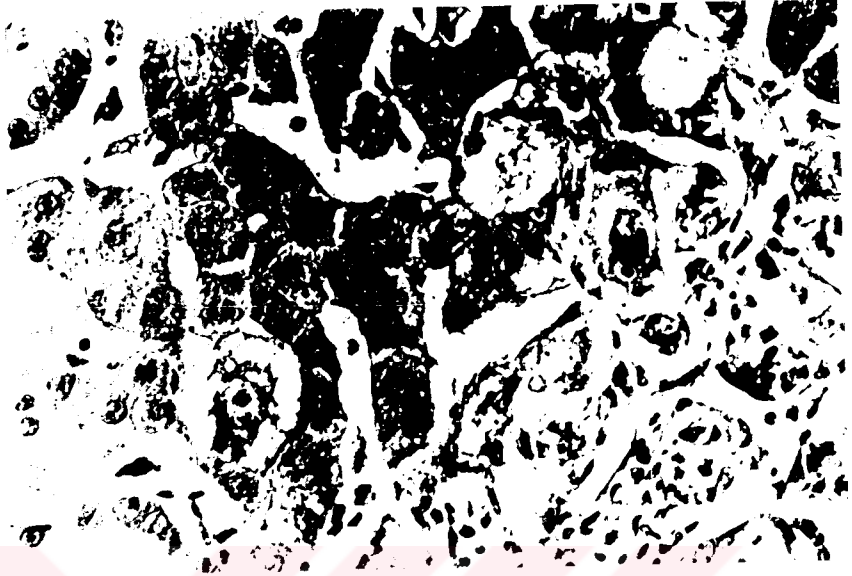
Рисунг 13 - Ранняя стадия цирроза печени патологически.

М.М. 110 А



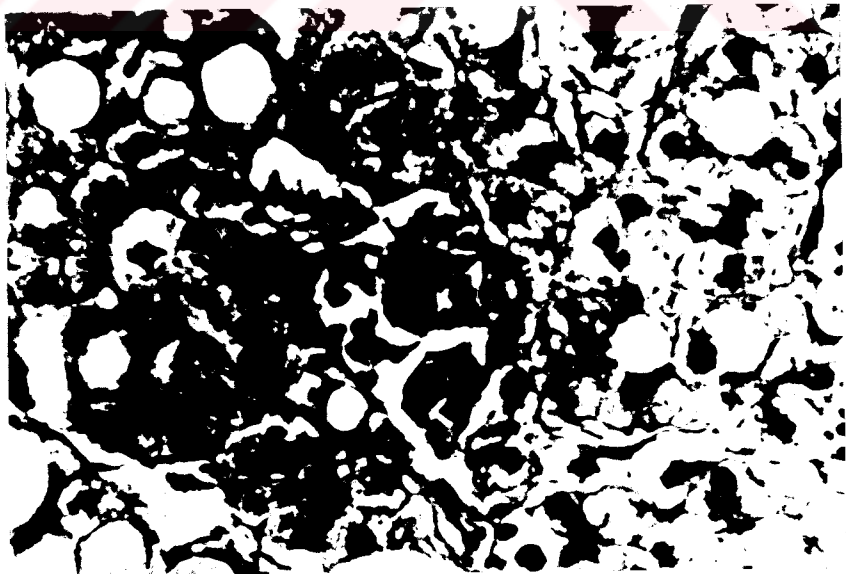
Рисунг 14 - Поздняя стадия цирроза печени патологически.

М.М. 275 А



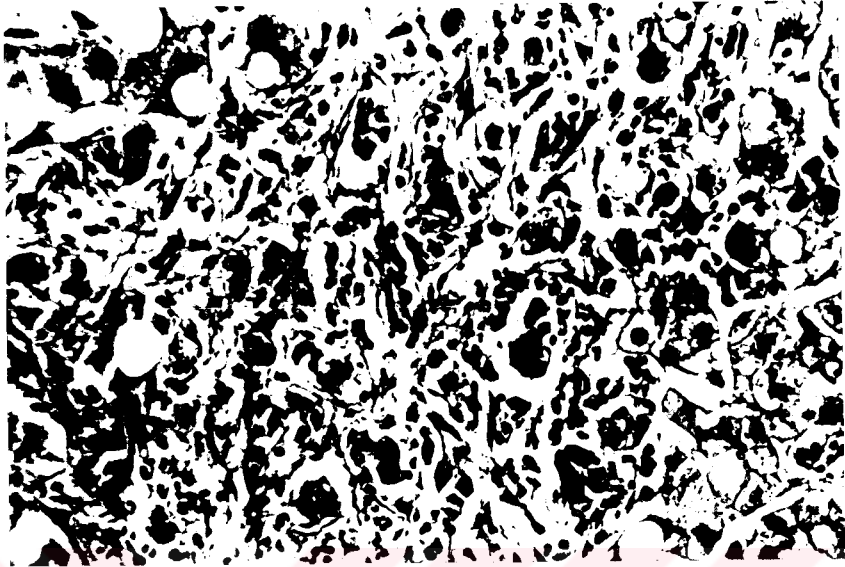
Resim 17 - Alkolik sirozda Mallory cisimleri.

H.E. 275x

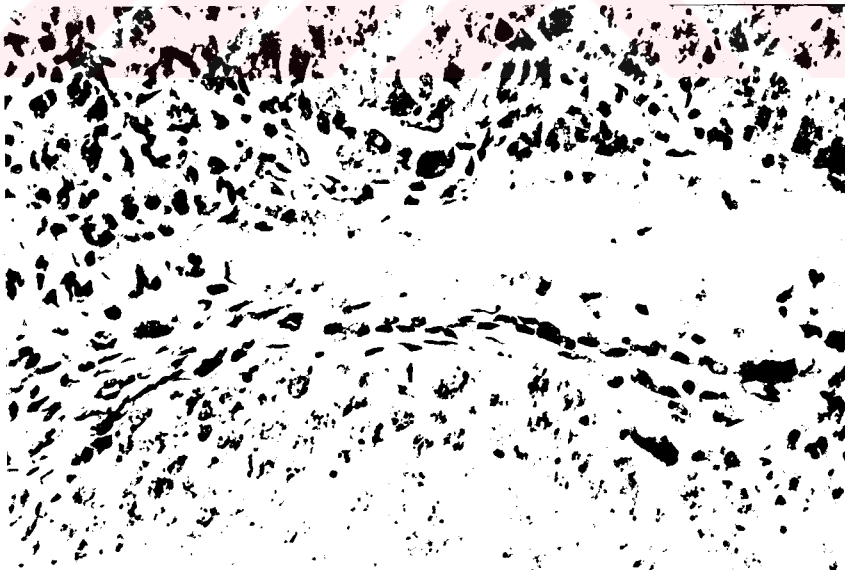


Resim 18 - Alkolik sirozda Mallory cisimleri

H.E. 440x



Resim 19 - Alkolik sirozda Satellitozis. H. & 275 X



Resim 20 - Hemokrosatoz. H. & 275 X

den tanı koydurucu bulgu karaciğer hücrelerinin görünümü idi. Karaciğer hücrelerinde belirgin bir genişleme ile birlikte nükleer glikojen~~leşme~~ ise bağlı olarak vakuollü görünüm izlendi. PAS özel boyasında bu vakuolizasyonun glikojen için karakteristik olan morumsu-kırmızı renge boyandığı görüldü. Karaciğer hücre sitoplazmaları ise rutin boyalarla açık pembe ve adeta bitki hücresi görünümünde idi. Yine bu hücrelerde PAS boyası ile olumlu sonuç verdi. Ayrıca bazı nodüler yapıların periferinde tek tük yağ vakuollerinin varlığı izlendi.

Olgularımızdan yalnızca bir tanesi neonatal hepatit sirozu idi ve 8 aylık bir erkek bebektir. Histolojik olarak hemen hemen tüm karaciğer hücreleri çok nüveli dev hücrelerine dönüşmüştü. Aradaki fibröz bağ dokusu inceli kalınlıydı. Safra kanalları artmıştı ve portal alanlarda bol miktarda mononükleerlerden zengin yangısal tepki vardı. Kolestaza rastlanmadı. Kanaliküllerde safra tıkaçları izlenmiyordu.

Olgularımızdan birinde kardiyak siroz bulguları görülmekteydi. Olgu 50 yaşında bir erkekti. Histolojik olarak vena sentralislerden portal alanlara doğru uzanan septalar içerisinde yangısal hücrelere rastlanıyordu. Orta derecede safra kanalı artımı ve vena sentralis çevresinde kalın fibröz bantlar bulunmaktaydı. Birkaç tek hücre nekrozu ve fokal nekroz alanları dışında parankim hücreleri normal görünümdeydi.

Tablo 2 de de görüldüğü üzere 162 olgu ile kriptojenik sirozlar ilk sırayı oluşturmaktadır. Bu durum şaşırtıcı değildir. Çünkü kriptojenik siroz tanısı almış olguların tümü iyice yerleşmiş, inaktif duruma gelmiş ve etyolojisini saptamanın mümkün olmadığı siroz tipleriydi. Bu olgulardan bazılarının KAH sonucu geliştiği izlenimi vermişse de yukarıda belirttiğimiz gibi inaktif dönemde olduklarından ve elimizde etyolojiye göre ayırım yapmaya yarayacak kesin veriler bulunmadığından bu grup altında toplanmışlardır.

T A R T I Ő M A

Siroz, tüm dünyada her yaşta, her iki cinste ve her ırkta görülebilen bir hastalıktır. Dünyada her yıl 300.000 den fazla insan sirozdan ölmektedir (14). Sirozların görülme sıklığı, incelenen popülasyonun değişik çevresel etkenlerle karşılaşmasına bağlı olarak farklılıklar gösterir. Boston şehir hastanesinde yapılan otopsilerde sirozdan ölüm oranı % 10 - 15 olarak bildirilmiştir. Los Angeles'de yapılan otopsilerde ise bu oran % 22 olarak bulunmuştur. Los Angeles'de sirozun fazla görülmesi burada Meksika'lıların fazla görülmesine bağlanmıştır. Amerika'nın diğer bölgelerindeki hastanelerde bu oran % 3 ile 6 oranında bulunmuştur(31). Dünyanın diğer yörelerinde örneğin : Şili, Afrika ve bazı Asya ülkelerinde % 8 siroz oranı bildirilmiştir. Diğer bazı ülkelerde bu oran şöyledir : İsveç'te % 3,5 , İsviçre'de % 11 ve Japonya'da % 4,9 . Hastalığın görülme sıklığı farklılıklar göstermesine karşın, tüm dünyada yaygın olduğu bir gerçektir. 1964 te yapılan bir araştırmada 25 - 64 yaş arasındaki erkeklerde ölüm nedenlerinin 5. sırasını oluşturmaktadır(31).

Sirozun genel görülme oranları hakkındaki bu bilgilere karşın, sınıflandırmada tam bir uyum olmadığı için değişik siroz tiplerinin dünyadaki dağılımına ait güvenilir bir istatistikî bilgi yoktur (14). Son 45 yılda daha önceki dönemlere oranla sirozda 2 katı bir artma gözlenmiştir. Bu artma büyük olasılıkla karaciğer incinmesi gösteren hastaların, daha iyi bir tıbbî bakım sonucu uzun süre yaşayarak siroz bulgularının ortaya çıkmasıyla açıklanabilir. Bunun yanısıra giderek artan alkol kullanma alışkanlığını da küçümsemek gerekir. Ayrıca endüstriyel gelişmeyle birlikte hepatotoksik ve şimik maddelerle daha fazla karşılaşma

söz konusudur. Yine viral enfeksiyonların daha sık görülmesi ve bazı virusların virulanslarındaki değişiklikler unutulmaması gereken noktalardır.

Siroz mortalitesindeki cins dağılımı değişik ülkelerde oldukça farklıdır. İsviçre'de kadın/erkek oranı 1/4 ye Kuzey İrlanda'da 1/1 olarak bulunmuştur. Genellikle tüm ülkelerde siroza bağlı ölümlerde erkekler daha fazla sayıda bulunmuştur. Bu oranın erkeklerde yüksek olmasının nedeni sirozun erkeklerde fazla görülmesinin doğal bir sonucu olduğu gibi, erkeklerde alkol kullanımının fazla olması da olabilir. Danimarka ve Norveç gibi alkol kullanımı nispeten düşük olan ülkelerde kadınlarda sirozdan ölüm erkeklerden daha fazladır (14). Ayrıca kadınların alkolik karaciğer incinmelerine daha hassas oldukları bilinmektedir. Bu nedenle kadınlar arasında aşırı alkol alımı az olduğundan ölüm oranı da düşmektedir. Buna karşın yapılan bir çalışmada, aşırı alkol alan bir grupta kadın hastalarda siroz daha fazla görülmüş ve yaşla birlikte artış göstermiştir (14).

Siroz mortalitesi üzerine birçok değişik etkenlerin rolü vardır. Kırsal kesimde oturanlarda sirozun endüstriyel kesimde oturanlara oranla daha düşük olduğu ve bu oranın 1/2 olduğu saptanmıştır. Burada büyük kentlerdeki endüstriyel kirlenmenin rolü vardır. Özellikle sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan kesimde bu tür nedenler daha etkilidir (14). Endüstriyel kirliliğin yoğun olduğu yörelerde sirozdan ölümler daha erken yaşta başlar. Ayrıca siroz ölümleri üzerinde hastanın mesleği, sosyo-ekonomik düzeyi ve çevresel etkenlerin rolü oldukça belirgindir.

Biz 362 siroz olgusunun 1970 - 1979 yılları arasındaki 10 yıllık dönemde kürsümüze gelmiş 86.129 biopsi içinden saptadık. Olgularımızın 155 i kadın , 247 si erkekti. Erkekler kadınlardan 2 katı fazlaydı. Bu da literatürde kadın/erkek oranı için verilen rakamların çoğuna uymaktaydı. Ayrıca literatürde sirozların görülme oranından çok otopsilerde görülme oranları verilmiştir.

Bizim olgularımız ise yaşayan hastalardan alınan biopsiler olduğundan bunu literatürde verilenlerle karşılaştırmak sağlıklı bir sonuç vermeyecektir. Olgularımızın en küçüğü 2 aylık ve en büyüğü ise 85 yaşında idi. Kadınlarda yaş ortalaması 47,50 erkeklerde ise 45,06 idi. Genelde yaş ortalaması 46,28 olarak bulundu. Ülkemizde kadın ve erkeklerde sirozun görülme yaşı arasında önemli bir fark yoktur.

Sirozlar tüm yaşlarda ve her iki cinste görülmesine karşın bazı sirozlar belirli yaş gruplarında ve bir cinste daha fazla görülebilir.

Siroz hakkında verdiğimiz bu istatistikî bilgilerden sonra hemen hemen her siroz tipinde görülen ortak özelliklerden söz etmek istiyoruz. Ayrıca bazı siroz tipleri için özel bulguları da o sirozu tartışırken açıklamayı uygun bulduk.

FİBROZİS : Sirozda oluşan fibrozisten söz etmezden önce, kısaca normal karaciğer bağ dokusunun özelliklerini gözden geçirmekte yarar vardır. Karaciğerde iki tip bağ dokusu vardır. (28). Biri, portal alanlarda, glisson kapsülünde ve karaciğer damarlarını saran bağ dokusudur. Diğeri ise karaciğer parankim dokusunda bulunan kollagen lifleri içeren ve parankim içerisinde adeta ağ şeklinde dağılmış bağ dokusu. Parankimal bağ dokusunun kökeni, karaciğer hücreleri arasında bulunan İto hücreleri yada liposit olarak adlandırılan hücrelerdir. (28). İleri yaşlarda karaciğer parankiminde bağ dokusu artmış izlenimi alınabilirse de, bu kısmen retikulumun matür kollagen, tepkisi vermesine bağlıdır. Kollaps sonucu pasif septaların nüvesini bu parankimal bağ dokusu bantları oluşturur. Karaciğer sirozlarında görülen aktif fibrozisin oluşumu ise karmaşıktır. Patogenezinde hipoksinin rol aldığı ileri sürülmüştür. G h o s h (18), siyanotik doğan yada uzamış hipoksi gösteren çocuklarda karaciğerde bağ dokusu artımını olduğunu göstermiştir.

Araştırmacı daha da ileri giderek, fötal hayattaki kanlanma

nedeniyle, normalde sol lobun sağ lobdan daha fazla bağ dokusu içerdiğini ileri sürmüştür. Karaciğer hücreleri üzerine olan kronik uyarılarda fibrozise neden olabilir. Fibrozis gelişmeden önce aynı bölgede yangısal yanıtın bulunuşu fibrozisin oluşmasında yangısal yanıtın rolü olduğunu akla getirmektedir. Hemokromatozda ise bunun geçerli olmadığı bilinmektedir. Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda, fibrozisin mikrovilluslarını kaybetmiş parankim hücreleri çevresinde başladığını göstermiştir. Bu nedenle, sıvı alışverişinin azalması etken olarak düşünülebilir. Bu bulgu fagositik materyelle dolu makrofajlar çevresinde fibrozisin gelişmesini açıklayabilir, çünkü bu hücrelerde de sıvı alışverişi azalmıştır (28). Yeni bağ dokusunun ilk kez nerede başladığı da önemlidir. Bağ dokusu oluşumu özellikle incinmiş karaciğer hücreleri çevresinde görülür. Kendi olgularımızda bu bulgu özellikle kronik agresif hepatit sirozunda çok belirgindi. KAH sirozunda piecemeal nekrozu çevresindeki yeni oluşan bağ dokusunun, bu bölgelerde ince bantlar şeklinde parankim içlerine kadar uzandığı görülmüyordu (Resim-1). Özel boyalarda bu durum çok daha belirgindi. Aktif fibrozisin görüldüğü bölgelerden biri de kapillerlerin ve sinüzoidlerin çevresidir. Bazal membran içermeyen sinüzoidler özellikle KAH sirozunda adeta bazal membrana sahipmiş gibi görünürler (11). Tüm bu sözü edilen morfolojik değişiklikler hipoksinin daha da ağırlaşmasına neden olurlar. Aktif fibrogenesis artmış safra kanalikülleri çevresinde de görülür. Olgularımız içinde özellikle kronik sklerozan kolanjit bulguları gösteren sekonder bilier sirozlarda, artmış kanallar çevresinde konsantrik fibrozis belirgindi.

Normal karaciğer, ağırlığının % 1 i kadar kollagen içerir (14). Sirozda ise bu düzey normalin 4 - 7 katıdır (32). İnsan vücudunda bulunan 4 tip kollajenden tip I, tip III ve tip IV karaciğerde de bulunur (14). Sirozlarda özellikle tip III ve tip IV yani bazal membran kollageninde artma izlenir. Tip I kollajende de bir miktar artma izlenebilir (32).

Karaciğerde fibrozisin anlamı, karaciğerde bağ dokusu ve kollagenin yalnızca miktar açısından artması değil, aynı zamanda anormal dağılımı ve ilerleyici bir durum göstermesidir. Aktif fibrozis süresinde, fibroblastların sekresyon ürünleri de artar. Aktif sirozlarda bağ dokusunun alsian mavisi ile olumlu sonuç vermesi, artmış fibroblast sekresyon ürünlerine bağlıdır.

REJENERASYON : Sirozlarda genellikle rejeneratif yada hiperplastik olarak tanımlanan nodüler yapıların tümü gerçek rejeneratif yapılar olmaktan uzaktır. Bazı nodüller portal alanlarla birlikte, birbirleriyle anormal ilişkileri olan efferent venleri içerir. Bu yapılar daha önceden kalmış olabileceği gibi, yeni oluşmuş da olabilir. Siroz nodüllerinin nasıl oluştuğu kesin olarak bilinmemekle birlikte, birçok değişik mekanizmanın rolü olduğu bir gerçektir. Bunlar içerisinde nekroz sonucu rejenerasyon, lobüllerin fibrozisle bölünmesi ve bozulmuş damarsal ilişkiler gösteren yeniden düzenlenme gibi nedenler sayılabilir (2, 3).

SAFRA KANALI ARTIMI : Sirozlar için ortak olan üçüncü özellik kanaliküler artımdır. Artan bu küçük safra kanaliküllerinin bazıları normal kanal epitel hücresi olan kolanjiositlerle döşelidir. Bunların lümenleri genellikle safra kanalları bazen de karaciğer hücre kordonları ile devam eder. Diğer bazı küçük safra kanalları ise trabeküler yada tubüler yapılardır ve lümen içermezler. Bunların bir kısmı karaciğer hücre kordonlarının portal alanlara uzanmış parçası gibi görünürler. Bunları döşeyen epitel, kolanjiositlerden farklıdır ve normal karaciğer hücresine benzer. Bu iki uç arasında birçok geçiş şekilleri saptanabilir. Kanaliküler artım birçok karaciğer hastalıklarında görülürse de en belirgin olarak sirozlarda izlenir. Yine kanaliküler artım, deney hayvanlarına alfa-naftil-izotiosiyanat verildiği, yada duktus koledokun bağlandığı zaman, deneysel olarak da oluşturulabilir. Yeni oluşan bu kanaliküllerin kökeni tartışmalıdır. Bir varsayıma göre hem kolanjiositler hem de karaciğer hü-

releri, yeni oluşan kanaliküllere köken olabilir. şu halde hücrelerin sitoplazmik karakterine bakarak nereden köken aldığı kısmen anlaşılabilir (8). Hücrelerin apikal kısımları kütiküller görünümlü ise daha çok kanal kökenli, hücreler glikojen, lipofüsin, yağ içeriyorsa ve bazofilik bir sitoplazmaları varsa karaciğer hücresi kökenli oldukları varsayılabilir. Işık mikroskobu düzeyinde bu denli kesin ayırım yapmak her zaman olası değildir. Elektron mikroskobu düzeyinde ise içeriklerindeki sitoplazmik organellere göre kesin ayırım olasıdır. Artan kanaliküllerin topografik ilişkileri safra kanallarına boyalı madde enjeksiyonu yada seri kesitlerle incelenebilir. Buraya kadar yazılanlar kanaliküler artımın kökeni hakkındaki kuşkuları kapsamakla birlikte kanaliküler artımın patogenezi açıklamaktan uzaktır. B u y s s e n s (8) kanaliküler artımın oluşması için gereken stimulusun intraluminal yada interstisiyel olabileceğini düşünmüştür. Buna göre kanallar içerisindeki basınç artımına bağlı olarak mekanik bir uyarı söz konusu olabilir. Bu durumda kanal epitellerinde yassılaşma yada atrofi oluşması gerekirken, tersine epitelin normalden daha uzun olduğu ve çoğaldığı görülür. Safra- nın şimik iritasyonunun da kanaliküler artmayı stimüle edebileceği ileri sürülmüştür. Belki de karaciğer hücreleri tarafından salgılanan bozulmuş yapıdaki safra kanaliküler çoğalmaya neden olabilir. Bu durum sarılık ve kolestazla seyreden siroz olgularındaki kanaliküler artımı bir miktar açıklayabilir (8).

B u y s s e n s , karaciğer hücre incinmesi ve nekrozla birlikte kanaliküler artımın da bulunduğuna işaret ederek, interstisiyel yada lenfo-hematojenik stimülasyonun da kanaliküler artıma neden olabileceğini ileri sürmektedir. Ama buradaki safra kanalikül artımı ile karaciğer hücresi incinmesi aynı ağırlıkta olmayabilir. Belki de incinmiş karaciğer hücrelerinin parçalanma ürünleri kanaliküler artım ile birlikte yangısal tepkiyi stimüle etmektedir. Oluşan yangı ise daha fazla hücre nekrozuna neden olabilmektedir. Bu mekanizma her olgu için geçerli değildir. Belkide hem

karaciğer hücre incinmiş hem de kanaliküler artım, aynı stimulusa karşı gelişmiş birbirinden ayrı yanıtlar olabilir. Kanaliküler artım, kanallar incinip harab olduğu zaman safra akımını devam ettirebilmek için gelişen bir kompanzasyon yoludur. Ancak bu yeni oluşan kanaliküllerin çoğu safra kanallarıyla ilişkili değildir (8).

Kanaliküler artım hemen her tip sirozda sirozun tipine göre değişmek üzere az yada çok bulunur. Olgularımızda özellikle sekonder bilier sirozlarda kanaliküler artım, diğer sirozlardan fazla idi. Burada tıkanma sonucu, lümen içi basınç artması kadar, tıkanmasının gerisinde göllenen safranın suyunu kaybedip yoğunlaşması sonucu şimik irritasyonu da rol oynayabilir.

Bazı sirozların başlangıç dönemlerinde safra kanallarında belirgin bir çoğalma olmasına karşın, son döneme girmiş inaktif durumdaki sirozlarda çoğalma azdır yada izlenmeyebilir. Bunun nedeni belki de artıma neden olan stimulusun ortadan kalktığı şeklinde yorumlanabilir.

Fibrosis ile kanaliküler artım arasında herhangi bir ilişki olup olmayacağı yada her iki olayın birbirini etkileyip etkilemeyeceği akla gelebilir. Bu takdirde kanaliküler artımın en fazla aktif fibrosis gösteren kronik agresif hepatitlerde izlenmesi gerekirdi. Oysa en fazla artım sekonder bilier sirozlarda olmaktadır. Primer bilier sirozunda presirotik döneminde kanaliküler artım olduğu bilinmektedir. Ancak bu dönemde primer bilier sirozu saptama olanağımız kısıtlı olduğundan, biz primer bilier sirozlarda kanaliküler artımı çoğu olgularda izleyemedik.

Buraya kadar hemen her siroz tipinde az yada çok görülen ortak özelliklerden söz ettik. Şimdi de özel siroz tiplerini tek tek ele alarak tartışmak istiyoruz.

KRONİK AĞRESSİF HEPATİT SİROZU : İlk kez II. Dünya Savaşı sonunda, hepatitlerle siroz arasında bir bağlantı olabileceği yolunda yayınlar yapılmaya başlandı. 1944 de Danimarka'da görülen bir hepatit epidemisinden birkaç yıl sonra, özellikle uzun süreli ve ağır hepatit geçiren hastalarda siroz oluştuğu gözlemlendi (6).

Daha sonra 1950 de W a l d e n s t r o m genç bir kadında sarılık, hepatosplenomegali, akne, amenore ve hiperglobinemi ile seyreden bir karaciğer hastalığına dikkati çekti (41). Bu büyük olasılıkla bir kronik ağırsif hepatit olgusu idi. 1951 de K u n k e l , B e a r n ve S n n a p p e r bir grup hastada bu hastalığı sundular. Tümü kadın olan hastalarda amenore, hirsutizm, şişmanlık, akne, pigmentli karın çizgileri, Cushing yüzü, arthritisi, ile birlikte ateşli dönemler ve kaba nodüllü bir siroz bulunuyordu. Önceleri KAH in yalnızca kadınlarda görüldüğüne, bu nedenle inanıldı. Ama 1961 yıllarında erkeklerde de kadınlardakine benzer hastalıklar tanımlanmaya başlandı. Hastalık yalnızca karaciğeri değil diğer organları da tutmaktadır. En ağır ve belirgin bulgular karaciğerde izlendiği için KAH adını almıştır. KAH ler, hepatitis - B virusu dışında Oxyfenisatin ve alfa-metyldopa içeren laksatifler alındıktan sonra da oluşabilir. Bu hastalığın immun yanıtı bağılı olarak da gelişebileceği söylenmektedir (14, 29, 31).

Her iki cinste görülmekle birlikte, kadınlarda daha sık görülür. Yapılan bir çalışmada, olguların % 80 inin kadın olduğu saptanmıştır (41). Bu bilgilerin aksine S h e r l o c k (43) bir çalışmasında H a d z i y a n n i s ve D u d l e y'e ait 2 seri çalışma sonuçlarını vermekte KAH ile KAH sirozunun erkeklerde % 70 oranında görüldüğünü bildirmektedir. Epidemiyolojik taramalarda da Hepatitis - B yüzey antijeni (HBsAg) nin erkeklerde daha sık olduğu saptanmıştır (43).

Bizim KAH sirozu olarak değerlendirdiğimiz olgu sayısı, 34 ü kadın (% 28) ve 87 si erkek (% 72) olmak üzere 121 idi.

Bulduğumuz bu sonuç, S h e r l o c k ' un kendi araştırmasında verdiği sonuçlara uymaktadır.

Hastalık her yaşta görülebilirse de, olguların yarısı 10 - 30 yaş arasındadır (41). Buna karşın S h e r l o c k yaptığı bir çalışmada KAH sirozu için ortalama yaşın 42 olduğunu saptamıştır!(43). H a d z i y a n n i s ' de olgularının % 80 inin 30 yaşın üzerinde olduğunu bildirmiştir (19). Bizim olgularımızda ise ortalama yaş 47,14 (kadınlarda 44,11 , erkeklerde 48,33) idi ve S h e r l o c k ve H a d z i y a n n i s ' in bulgularına uyuyordu. (Tablo - 3).

Tüm olgularımızda en belirgin bulgular nodül çevresindeki parankimde yer almaktaydı. Bunlar değişik derecelerde piecemeal nekroz, aktif fibrozis ve yoğun mononükleer yangısal tepkiydi. Bu değişiklikler yalnızca nodülden nodüle değil, aynı nodülün içinde bile değişmekteydi.

Dikkatimizi çeken belirgin bulgulardan biri de, aynı preparatta bazı nodüllerde Resim 1 de görüldüğü gibi periferden nodülün içine uzanan fibrozis çok aktif olduğu halde, bunun hemen yanındaki bir nodül salim görünümde idi. Birçok araştırmacılar yangısal yanıtın plazma hücrelerinden zengin olduğunu bildirmekte iseler de, biz hemen hemen tüm olgularımızda lenfosit ve plazma hücrelerini aynı oranda gördük(5, 10, 19, 29, 37, 41, 43) 121 KAH sirozu olgumuzun 12 sinde (% 10) kolestatik belirtildi. Ancak zonal bir yerleşme göstermiyordu. Böyle olguları kolestatik tipte KAH sirozu olarak tanımladık. Olgularımızdan 108 i aktif dönemde siroz idi. Bu olgularda hidropik dejeneresans ve piecemeal nekroz çok belirgindi. Buna uyumlu olarak sınırlayıcı plaka belirgin erozyon gösteriyordu. Özel boyalarda da kollagen liflerin karaciğer hücrelerini tek tek sardığı izleniyordu. Tüm aktif dönemdeki siroz olgularımızda yukarıdaki bulguların yanı sıra, belirli bir yerleşim göstermeyen odaksal nekroz alanları, asidofil cisimler, kuppfer hücre artımı ve kolestatik tip grubuna

sokulamıyacak derecede bir miktar kolestaz da izleniyordu. Hiçbir olguda belirgin yağlanma yoktu. Bu bulgu kaynaklara uyum gösteriyordu. Yalnızca 15 olguda ve yaşlı kadınlarda hafif derecede yağlanma izledik.

İnaktif dönemdeki olgularda ise fibrozis yine çok belirgin olmakla birlikte yangısal yanıt, piecemeal nekroz ve sınırlayıcı plakada erozyon daha azdı.

KAH sirozu tanısı koyduğumuz 121 olgudan 54 ünde (% 45) buzlu cam hücreleri vardı (Resim 6). Bu hücreler belirgin bir yerleşim göstermiyordu. Tek tek yada çoğunlukla gruplar halinde idiler. Buzlu cam hücreleri içeren KAH sirozu olgularında pleomorfizm, buzlu cam hücreleri içermeyen olguların aksine Resim 7 de görüldüğü gibi piecemeal nekroz ve yangısal yanıt daha yoğundu. Yine bu olgulara uygulanan retikulum özel boyasında parankimde son derece fazla bir karmaşa izlendi. Buzlu cam hücreleri içeren KAH sirozları ile içermeyenler arasında ne gibi morfolojik farklar bulunduğuna ilişkin kaynak bulamadık. Bunu, kökeninde viral hepatit bulunan KAH sirozlarında morfolojik bulguların çok ağır ve karmaşık olabileceği şeklinde yorumladık.

C h r i s t o f f e r s e n ve P o u l s e n (10, 29) sirozlarda bilier traktüste 2 tip değişiklik olduğunu ileri sürmüşlerdir. Birincisi her sirozda görülebilen safra kanalikül artımı, diğeri ise daha spesifik olan ve özellikle primer bilier sirozla KAH sirozunda portal alanın ortasında yer alan orta büyüklükteki safra kanallarını tutan döşeyici epitel değişiklikleridir. P o u l s e n (29), anormal safra kanalı epitelinin KAH lerde % 35 - 40 oranında görüldüğünü ama bunun siroz döneminde % 7 olduğunu ileri sürdü. Her iki araştırmacı epitel değişikliklerini şu şekilde bildirmişlerdir : Döşeyici epitel hücreleri şişerek boş gibi görünürler, bazen de sitoplazmaları küçük vakuoller içerir. Öte yandan bazı hücreler granüler ve eozinofilik bir sitoplazmaya sahiptir. Hücre sınırları yuvarlak yada poligo-

naldır. Yer yer hücre sınırları bulanıklaşmış ve nüveler hiperkromatiktir. Epitel hücreleri çok sıralı olabilir. Bu nedenle lümen daralmıştır ama kanalın dış çapında artma vardır. Epitel ve bazal membranda lenfositler, plazma hücreleri ve lökositler görülür. Seri kesitlerde bu değişikliklerin segmental olduğu saptanır. Bir biopside tüm orta büyüklükteki safra kanalları bu değişiklikleri göstermeyebilir. Kanalların lümeninde hücre debriselleri ve musin izlenebilir. Ancak safra tıkaçı kesinlikle görülmez. Bu kanallar çevresinde germinal merkezleri de içeren lenfoid topluluklar izlenebilir (10, 29).

121 KAH sirozu olgumuz içinde 23 ünde (% 19) safra kanalı epitelinde patoloji saptadık. Bizim bulduğumuz yüzdenin yüksek olması, ülkemizde Hepatitis - B nin daha sık görülmesiyle açıklanabilir. Bunun yanısıra bu değişiklikler segmental olduğundan ve tüm orta boydaki safra kanallarında görülmediğinden, güvenilir istatistikî rakamların ancak biopsinin seri kesitlerle incelenmesi sonucu verilebileceğini vurgulamak gerekir. Bu değişiklikleri saptayabildiğimiz tüm olgularda ; vakuoler dejeneresans, epitelin çok sıralı olması, kanalda yangısal hücrelerin bulunması, ve bazı olgularda safra kanalı epitelinde nekroz şeklinde değişiklikler yanısıra bu kanalların çevresinde germinal merkezleri de içeren lenfoid topluluklar izledik(Resim 9, 10).

B a g g e n s t o s s (5) 2 yıl takip ettiği KAH olgularının yalnızca % 8 inde siroz geliştiğini gözlemiştir.

P o u l s e n (30) de safra kanalı epiteli değişikliği gösteren KAH lerde sirozun çok daha hızlı geliştiğini bildirmiştir. Aynı araştırmacı diğer bir araştırmasında anormal safra kanalı epitelini gösteren olguların büyük çoğunluğunda viral bir neden olduğunu ileri sürmektedir (29). Çünkü görülen değişikliklerin çoğu viral hepatitte görülen karaciğer hücre değişikliklerini anımsatmaktadır. Ayrıca bu olgularda birçok doku antikorlarının yüksek düzeyde olması immunolojik nedenleri de akla getirmektedir. Belki

hem viral hem de immunolojik nedenler birlikte rol oynamaktadırlar.

Belirtilen bu epitel değişiklikleri primer bilier sirozlarda, ülseratif kolitiste ve bazı ilaç tepkilerinde de görülebilir. Bunlar içinde ayırıcı tanıda en büyük güçlük primer bilier siroz ilelidir.

Bu hastalıkta görülen bilier patoloji üzerinde bu denli durmamızın nedeni, epitelde bu değişiklikleri içeren KAH olgularının prognozlarının daha kötü olmasıdır. Bunlar hızlı bir şekilde siroza dönüşürler (30). Prognozun neden kötü olduğu bilinmemektedir ve bu olgularda safra kanallarında tıkanma görülmez. Belki anormal epitel içeren KAH lerin etyolojisinde değişik bir virus tipi bulunmaktadır. Belki de bu olgularda viruslarla birlikte otoimmün nedenler rol almaktadır. Bazı araştırmacılar ise bu ortak özelliklerinden dolayı primer bilier siroz ve kronik agresif hepatitin otoallerjik bir olayın değişik yüzlerini yansıttığını ileri sürmektedirler (29). Gerçekten her iki hastalığı iğne biopsisi ile ayırt etmek son derece güç olabilir. KAH de bir kez siroz geliştikten sonra ise safra kanalında patoloji olup olmaması prognozu etkilemez (29).

PRİMER BİLİER SİROZ : Primer bilier siroz (PBS) ilk kez 1851 de A d d i s o n ve G u l l tarafından tanımlanmıştır (9). Hastalık 40 - 60 yaş arasındaki kadınlarda sıktır. S c h i f f'e göre bu oran % 85 - 90 arasındadır (41). Ayrıca kesin bir familial yada etnik predispozisyon belirtilmemiş olmakla birlikte, kız kardeşlerde rastlanan olgular da görülmüştür (9, 39, 41).

PBS un nedeni bilinmemektedir. Etyolojisinde virusların rol oynadığı ileri sürülmüşse de, kesin bir sonuca varılamamıştır. Yalnız bu arada PBS da görülen safra kanalı epiteli değişikliklerine benzer değişikliklerin KAH lerde de görüldüğüne dikkati çeken araştırmacılar vardır (10, 29). Bu hastaların % 85- 10 unda Avustralya antijeni olumlu bulunmuştur. Etyolojide immunolojik

etkenlerin de rolu olabileceği ileri sürülmüştür. Hastalık semptomlarının bazen şiddetlenip bazen hafiflemesi ile birlikte bu hastalarda Sjögren sendromu, renal tübüler asidosis, skleroderma otoimmün tiroidit ve romatoid artrit gibi hastalıkların bulunabilmesi otoimmün bir hastalığı anımsatmaktadır (41, 44). Yine bu hastalarda birçok antikörler olumlu bulunmuştur. Olguların birçoğunda antimitokondriyal antikörler olumlu ve serumda IgM yüksek düzeyde bulunmuştur (9, 41).

Hastalığın tanısında klinik ve laboratuvar bulguları ve hatta biopsi, bazen yardımcı olmayabilir. B a g g e n s t o s s (4) PBS tanısı koymak için bir biopside en az 20 portal alanın incelenmesi gerektiğini savunmaktadır. S i p p o n e n (46) ise iğne biopsilerinde PBS tanısının ancak klinik ve laboratuvar desteklediği zaman konulabileceğini belirtmiştir.

PBS un gelişim sürecinde hangi devirde siroz deyiminin kullanılacağı halen tartışma konusudur (41). Ancak bu hastalıkta PBS deyimini ile klinik bir sendrom tanımlanmaktadır. Morfolojik yönden ise tipik siroz bulgularının, olguların ancak % 50 sinde bulunabileceği bildirilmektedir (41).

Bazı yazarlar hastalığı presirotik dönem ve siroz dönemi olarak ikiye, presirotik dönemi de üç devreye ayırmışlardır. Bazıları ise hastalığı doğrudan 4 devreye ayırmışlardır (14, 36, 40, 41, 50).

1- Kolanjitik dönem (kanaliküler nekroz) : Bu dönem safra kanalı lezyonlarını içerir. Kronik yangısal tepki septal ve interlobüler kanalları tutar.

2- Kanaliküler artım dönemi : Bu dönemde bol sayıda düzensiz safra kamalı artımı vardır.

3- Kanaliküler destrüksiyon ve portal fibrozis dönemi : Bu dönemde septa gelişimi ile birlikte yaygın fibrozis izlenir.

4- Siroz dönemi.

Yukarıda sayılan ilk 3 dönem bazı yazarlara göre presirotik

dönem olarak adlandırılır (41). Bazen aynı biopside değişik dönemlere ait histolojik bulgular bir arada bulunabilir.

Presirotik dönemde en belirgin olmakla birlikte, her 4 dönemde patognomonik bulgu safra kanallarında görülen değişikliklerdir. Bilier kanallardaki değişiklikler en fazla 40 - 80 mikron çapındaki kanallarda ikinci derecedeki kanallarda görülür. Bu kanallardaki epitel hücreleri normal kolumnar yada kübik görünümünü kaybederek şişerler, vakuollü ve düzensiz bir görünüm alırlar. Bazı epitel hücrelerinin sitoplazmaları eozinofiktir. Epitel hücrelerindeki artım bazen o kadar fazla olur ki lümen içerisine doğru adeta papiller yapılar şeklinde oluşumlar izlenir. Epitel hücrelerinde nekroz ve bazal membranda yırtılmalar izlenebilir. Bu yırtılmaların yer aldığı bölgelerde bol miktarda makrofajlar ve Russel cisimlerini içeren çok sayıda plazma hücreleri vardır. Yer yer safra kanalı epitel hücrelerinde nükleer piknozis ve karyoreksis görülür. Olguların birçoğunda bu patolojik değişiklikleri gösteren kanalların çevresinde bazıları germinal merkezleri de içeren lenfoid folliküller vardır (10, 29, 30, 36, 39, 41, 44, 50). Bazı olgularda safra kanal epitelinde nekroz sonucu gelişen fibröz bağ dokusu, kanalı tamamen ortadan kaldırır. Bu bağ dokusunun çevresinde diastaza rezistan PAS pozitif bir materyel bulunabilir. Bazen dev hücreleri de içeren granülomatöz yapılarıdaki dev hücreleri içinde de diastaza rezistan PAS pozitif bir materyel vardır. Zamanla kanal sayısında azalma olur. Buna karşın atipik kanaliküler artım devam edebilir (30, 39, 40, 44). Bazı araştırmacılara göre bu artmış safra kanalları interlobüler kanallardan, bazılarına göre ise karaciğer hücre kordonlarından köken alır. Artmış kanaliküller longitudinal, interlobüler kanallar ise transvers olarak görülürler. Seri kesitlerde bunların değişikliğe uğramış karaciğer hücreleri olduğu gösterilmiştir (39, 41). Bu görünüm PBS u SBS dan ayırt etmeye yarayan bulgulardan biridir. Bu safra kanalı epiteli değişiklikleri

presirotik dönemde görülmekle birlikte sirotik dönemde de izlenmektedir.

Presirotik dönemde parankim değişiklikleri nonspesifiktir. Lezyonlar daha çok lobülün periferindedir. Bu bölgedeki karaciğer hücrelerinde tüysü dejeneresans, litik nekrozla birlikte lobülün içine kadar uzanan lökositik ve fibroblastik tepki vardır. Yer yer de tek hücre nekrozu ve odaksal nekroz alanları görülebilir. Kolestaz daha çok periportal yerleşmiş olup hem parankim ve hem de kuppfer hücre sitoplazmalarında izlenebilir. Bazen kanaliküllerde safra tıkaçı da bulunabilir(3, 4, 9, 41, 44, 50). Ayrıca kuppfer hücrelerinde de artım belirgindir.

Portal alanlarda ise bir miktar genişleme, lenfo-plazmo-histiositer infiltrasyon ve ksantomatöz hücreler izlenebilir. Olguların 1/3 ünde lenfoid follikül ve granülomlar görüldüğü bildirilmiştir (30, 33, 36, 39).

Bu olgularda siroz geliştiği zaman rejenera nodüller irili ufaklıdır (30). Sınırlayıcı plakada çok sayıda piecemeal nekroz bulunabilir. Portal alanlarda lökositik tepki bulunur. Septalar portal alanları olduğu kadar santral venleri de portal alanlara bağlar ve lobülde parçalanmaya neden olur. Bu dönemde aktif yangısal yanıt biraz gerilemiştir. Safra kanalı sayısı azalmıştır ama epitel hücreleri presirotik dönemde sözü edilen değişiklikleri göstermeye devam eder. Bu devirde dev hücreleri içeren granülomlar nadiren izlenir. Kanaliküler artım presirotik dönemde olduğu gibi yine belirgindir (36). Kolestaz oldukça yoğunudur ve periportal yerleşme gösterir. Bu dönemde birçok olguda lobülün periferinde Mallory cisimlerinin izlendiği bildirilmiştir (17, 24, 41). Aynı yerleşme göstermesine karşın, safra pigmenti ile Mallory cisimi aynı hücre içinde izlenmez (24). Mallory cisminin bazen safra kanalı epitelinde de görüldüğü bildirilmiştir (3, 39).

S i p p o n e n (46) PBS olgularınının % 70 inden fazlasında

karaciğer hücrelerinde Orcein'le olumlu boyanan bir materyel göstermiştir. S a l a s p u r o (37) yaptığı bir çalışmada Orcein olumluluğunu PBS da % 79 , KAH lerde % 21 olarak bulmuştur. Yazar bu materyelin bir bakır protein kompleksi (Metallothionin) olduğunu göstermiştir. Bir başka araştırmada ise PBS olgularında % 85 oranında Orcein olumluluk bildirilmiştir (38). Ayrıca bu materyelin hastalık ilerledikçe arttığı da bildirilmektedir (46, 49). PBS da bakır miktarının normalin 30 katı kadar artma gösterdiği bilinmektedir (38).

Hastalık siroz döneminde gerek bilier patoloji gerekse piecemeal nekrozu nedeniyle KAH siroz ile karıştırılabilir. Safra kanallarında azalma, kanaliküler artım, periferik kolestat, Mallory cismi, Kupffer hücre artımı ve granülomların görülmesi PBS lehine bulgulardır (39),

Bizim 362 siroz olgumuzun 17 si (% 4,9) PBS olarak değerlendirildi. Bunlardan 14 ü (% 82,36) kadın, 3 ü (% 17,64) ise erkek idi. Kadınlarda yaş ortalaması 44,58 , erkeklerde ise 26,33 idi (Tablo - 5). Kadınlarda görülen yaş ortalaması ve belirgin kadın üstünlüğü literatüre büyük uyum gösteriyordu. Buna karşın erkeklerde görülen yaş ortalaması ise oldukça düşüktür. Ancak burada hemen belirtmeliyiz ki bu rakam 3 olgudan elde edilmiştir ve istatistikî değeri kuşkuludur.

Olgularımızın hemen hemen hepsinde klasik siroz bulguları yanı sıra en belirgin patolojik değişiklikler portal alanın ortasında yer alan orta büyüklükteki safra kanallarında izleniyordu. Bu kanal epitellerinde vakuolizasyon, çok sıralı görünüm ve nekroz dikkati çekiyordu. (Resim 15 - 16). Bazı olgularda ise nekroz sonucu kanalda parçalanmalar izleniyordu. Lenfoid folliküller çoğu zaman hasarlı kanalları çevreliyordu. Bir olguda granüloamatöz yapılar izledik. Bir olgumuzda da buzlu cam hücrelerini saptadık. Bunu da hastanın aynı zamanda HBsAg taşıyıcısı olabileceği şeklinde yorumladık.

SEKONDER (OBSTRÜKTİF) BİLİER SİROZ : Olgularımızın 36 sı (% 9,9) sekonder bilier siroz (SBS) olarak değerlendirildi. Bunlardan 9 u kongenital safra yolları atrezisine bağlı idi. 27 si ise yetişkinlerde görülen SBS lardı. 27 hastanın 8 i kadın 19 u erkekti. Kadınlarda yaş ortalaması 36,7 erkeklerde ise 55,3 bulundu (Tablo - 4).

SBS, ekstrahepatik safra yollarının yeterli bir süre tıkayan değişik patolojik olaylar sonucu ortaya çıkar. Yetişkinlerde dış safra yollarının taş, yapışıklık, kist, benign yada malign bir tümörle tıkanmasına bağlı olarak gelişebilir. Neonatal dönemde ise kongenital safra yolları atrezisi yada agenezisi sonucu gelişir. Yetişkinlerde görülen SBS lar oldukça yavaş gelişir. Buna karşın kongenital atrezilere bağlı sirozlar son derece hızla gelişirler (12, 31, 41).

Safra kanallarının ekstrahepatik tıkanmasından sonra hakiki siroz gelişmesinden önceki dönem, ekstrahepatik tıkanma sarılığı, daha ileriki dönem ise bilier fibrozis olarak tanımlanır. Bilier fibrozis döneminde, portal alanlardan çıkan kollagen bantlar, lobül içine doğru uzanır ve bazen de komşu portal alanları birbirine bağlar.

Bu hastalık 19. yüzyılın ikinci yarısından sonra tanınmaya başlanmıştır. Ancak uzamış ekstrahepatik bilier tıkanmanın sonucu neden siroz geliştiği halen tam açıklığa kavuşmamıştır. Yangısal tepkinin rolü tartışmalıdır. Tıkanmanın tek başına siroza neden olabileceği deney hayvanlarında aseptik koledok kanalının bağlanması ile gösterilmiştir. Ayrıca bakteriyel bir bulaşma olmaksızın incinmiş safra kanallarından safranın dışarı sızması sonucu gelişen yangının, bakteriyel yangıya benzediği izlenmiştir.

Sirozun gelişmesi için gereken süre değişiktir. Kongenital atrezili bebeklerde bu süre 3 - 4 aydır. Erişkinlerde ise bu sürenin daha da uzun olduğu belirtilmektedir. Bildirilen en uzun süre koledogun daralması ile 7 yıl, en kısa süre koledok taşı

nedeniyle 7 - 8 aydır. Malign tümörlerde ise bu sürenin 9 - 10 ay olduğu bildirilmiştir. Safra kanalının tam tıkanmasında siroz çok hızlı gelişir. Tam olmayan tıkanmalarda kolanjitisin sıklıkla geliştiği söylenmiştir (41).

Bebeklerde kongenital ekstrahepatik safra yolları atrezisi yada agenezisine bağlı sirozlar oldukça ilgi çekicidir. Çünkü en azından başlangıç döneminde, enfeksiyonla karışmamış pür SBS ların gelişimini gözleme olanağı verir. Yetişkinlerde görülünlerle karşılaştırıldığında bu grupta siroz daha sık görülür ve sirozun gelişimi çok hızlıdır.

Makroskopik olarak karaciğer normalin 4 katı kadar büyük ve yüzeyi koyu yeşil, granüler görünümündedir. Kesit yüzünde özellikle damarlar ve safra kanalları boyunca ilerleyen bağ dokusu alanları ve oldukça geniş bağ dokusu bantları ile ayrılmış rejenere nodüller görülür. Bazen de intrahepatik safra kanalı genişlemeleri görülür.

Histolojik olarak erken dönemde santrlobüler kolestazla birlikte parankim hücrelerinde tüysü dejeneresans, periportal yangı, fibroblastik proliferasyon ve özellikle interlobüler safra kanalları sayısında artma izlenir. Karaciğer parankim hücrelerinde asidofilik nekroz ve çok nüveli dev hücreleri bulunabilir. Değişik serilerde bu dev hücrelerinin % 15 - 66 olguda görüldüğü bildirilmiştir (41). Bu dönemde hastalığı neonatal hepatitten ayırmak oldukça güçtür.

Sirotik dönemde ise rejenere nodüller tam olarak gelişir, kolestaz oldukça ağır ve yaygındır. Bu dönemde dev hücreleri pek görülmez. Yangısal tepki de oldukça azalmıştır ve çoğu da mononükleerlerden oluşur, az sayıda polimorf nüveli lökositler de bulunabilir(4, 12, 31, 41).

Bizim olgularımız içinde 8 tanesi ekstrahepatik safra yolları atrezisine bağlı sirozlardır. Olgularımızın 6 sı erkek 2 si kız bebektir. S c h i f f (41) in verdiği rakamın aksine en küçük olgumuz 2 aylıktı ve siroz tam anlamıyla gelişmişti.

Olgularımızda histolojik olarak kolestaz ve safra tıkaçları çok belirgindi ve lobülde yaygın olarak dağılıyordu. (Resim 11). Safra göllenmeleri çevresinde parankim hücrelerinde belirgin tüysü dejeneresans izleniyordu. Parankim hücrelerinin rozet yapıları oluşturduğu izlendi. Rejenere nodüller irili ufaklıydı. Periportal yangı daha çok mononükleer hücrelerden oluşmaktaydı. Olgularımızdan hiçbirinde dev hücresi izlemedik.

Olgularımızın 1 tanesi intrahepatik safra kanalı atrezisine bağlı siroz tanısı almış 3 yaşında bir kız çocuktü. Bu olguda intrahepatik safra kanalları ileri derecede azalmıştı. Çok az sayıda izlenebilen safra kanallarında ise safra tıkaçları görmedik. Portal alandaki damarlarda ise genişleme dikkati çekiyordu. Yangısal tepki oldukça hafifti. Fibrozis ince bağ dokusu bantlarından oluşmuştu. Olgumuzda tüysü dejeneresans ve dev hücreleri görmedik.

Yetişkinlerde görümler SBS S c h i f f ' e göre ekstrahepatik safra kanalları tıkanmalarının az bir bölümünde görülür. Biz yetişkinlerde presirotik dönemlerdeki dışında 27 (% 7,4) SBS olgusu saptadık. Olgularımızın tümünde rejenere nodüller, kolestaz, safra tıkaçları, çevresinde tüysü dejeneresans gösteren safra göllenmeleri ve safra kanalı artımı belirgin olarak izleniyordu (Resim 11 - 12). 4 olgumuzda ise kronik sklerozan kolanjit vardı. Bu olgularda portal alanlardaki safra kanal ve kanalikülleri çevresinde soğan zarı şeklinde bağ dokusu artımı izleniyordu. Az sayıda mononükleer hücre infiltrasyonu saptadık. Bazı olgularımızda septal bağ dokusu oldukça genişti ve postnekrotik siroz izlenimi veriyordu. Olgularımızın bir kısmında akut yangısal tepki ön planda bulunuyordu. Yangı hücreleri safra kanal ve kanalikülleri çevresinde olduğu kadar lümenlerinde de izleniyordu. Bu olgularda portal alanlarda belirgin ödem vardı ve karaciğer parankim nekrozu daha da fazlaydı.

Safranın yangıya neden olan stimulan bir ajan olduğunun bildirilmesine karşın, safra göllenmeleri izlenen hiçbir olguda bu göllenmeler çevresinde yangı hücreleri saptamadık.

ALKOLİK SİROZ : Kronik alkol alımının karaciğer incinmesiyle olan yakın ilişkisi uzun süredir bilinmektedir. M.Ö 500 yıllarında Hindistan'da alkolizmde sarılığın görüldüğünü bildiren kayıtlara rastlanmıştır (35). Alkoliklerde sirozun gelişmesi ise oldukça ayrıntılı olarak 1802 de H e b e r d e n tarafından ortaya konmuştur. Daha sonra Rokitansky alkolizmin karaciğer yağlanmasına neden olduğunu ileri sürmüştür (35, 48).

Alkolik karaciğer incinmesi deyimi, yağlı karaciğer, alkolik hepatit ve alkolik sirozu kapsar (12, 13, 14, 35, 41). Belirli bir süre, belirli bir düzeyde alkol alanların tümünde yağlı karaciğer gelişirse de, alkol bırakıldıktan 2 - 6 hafta sonra karaciğer normale döner. Yağlanma alkolizmde en sık görülen ama en hafif olan lezyondur (13). Alkolik hepatit ve alkolik siroz ise yağlı karaciğerden daha az görülür. Bazen her 3 lezyonu bir arada görmek olasıdır. Yağlı karaciğerin geriye dönmesine karşın, alkolik hepatitin presirotik olduğu kuşkusuz vardır (16, 35, 41).

Alkoliklerin bazılarında alkol alımından yıllarca sonra bazılarında ise 1 yıl gibi kısa bir süre sonra alkolik hepatit gelişir. Bu olgularda özellikle Mallory cismi (alkolik hyalin) içeren karaciğer hücreleri çevresinde polimorf nüveli lökositlerin yer aldığı odaksal nekroz alanları boldur (Satellitosis). Bazı araştırmacılara göre hastalığın erken dönemlerinde Mallory cismi % 50 - 60 oranında görülür (13, 14, 35, 41). B r u g u e r a (7) alkolik incinmelerde % 12 oranında Mallory cismine rastlandığını bildirmektedir. Aynı yazar bu tip olgularda Mallory cisminden farklı bir materyelin karaciğer hücreleri içinde biriktiğini bildirmiştir. Bu materyel ışık mikroskobunda hyalin globuler yapıda, elektron mikroskobunda ise dev mitokondrilerdir. Yazara göre bu materyelin bulunması alkolik karaciğer incinmesi tanısında patognomoniktir. Parankimde bu bulgular yanısıra portal alanlar genişlemiş, çok sayıda mononükleer hücreler ve artmış safra kanalları içerirler. Çoğu olguda disse aralıklarında bir miktar fibrozis vardır. Bu histolojik bulgular yaygın değildir, ama

erken görülür ve tanıya yardımcı olur (12, 13, 16). Ayrıca bazı olgularda bir miktar kolestatiz da izlenebilir. Alkolik hepatitlerde en belirgin bulgulardan biri de akut sklerozan hyalin nekrozdur. Nekroz ve fibrozisla seyreden bu olay, santral venleri daraltarak siroz gelişmeden portal hipertansiyona neden olabilir. Ayrıca bu olay santral alanla portal alan arasında ilerleyen fibrozise neden olarak siroz gelişimini kolaylaştırır (25, 35). Belki alkolik hepatit epizodlarının da siroz gelişimini kolaylaştırdığı söylenebilir. Bazen siroz ve alkolik hepatit bulgularını aynı biopsi materyelinde görmek olasıdır (13).

Bir araştırmaya göre alkolün çok kullanıldığı ülkelerde sirozların yaklaşık olarak % 50 - 90 ının alkolik siroz olduğu saptanmıştır (35). Bir başka araştırmada ise kronik alkolikler arasında siroz görülme oranının % 12 - 31 arasında değiştiği bildirilmektedir (14).

Alkolik sirozun gelişmesi, günlük alkol alım miktarı ve alkol alma süresi ile ilişkilidir. Birçok araştırmacı sirozun gelişmesi için 10 - 15 yıl günde 160 gram yada daha fazla ethanol alınması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Ancak bu miktar ve süre alkol alan her 4 kişiden yalnızca 1 inde siroz geliştiği de bir gerçektir. Yüksek dozda bile olsa 5 yıldan daha az süre alkol alanlarda siroz gelişmediği bildirilmiştir (13, 14, 31, 35, 41).

Alkolik siroz önceleri L a e n n e c , portal, yağlı yada mikronodüler siroz olarak tanımlanmıştır. Son yıllarda ise alkolik sirozun morfolojik olarak düzensiz bir gelişme gösterdiği ve postnekrotik sirozu anımsattığı ortaya konmuştur. Erken dönemde aktif alkolik sirozlarda nodüllerde lobüler görünüm izlenmez. Bu devirde nodüller oldukça düzenlidir. Siroz ilerledikçe nodüllerdeki düzensiz rejenerasyona bağlı olarak büyüklük ve şekilleri değişir. Bu nodül düzensizliği nedeniyle viral kökenli sirozlara benzer. Alkolik sirozlardaki septaların büyük çoğunluğu aktif fibrozis sonucu gelişir. Bu septalarda bol miktarda yangısal hücreler yer alır (35).

Ayrıca olguların çoğunda hafif yada orta şiddette yağlanma vardır. Mallory cisimleri daha çok lobülün periferinde izlenir. Santrlobüler kollaps ve fibrozisin görülmesi önemli bir kriterdir. Tek başına yağlanma yada yağlanma ile birlikte Mallory cisimi alkolik siroz için tanı koymaya yetmez. Çünkü bu bulgular alkolik siroz dışında Wilson hastalığı, PBS, Hindistan çocukluk çağı sirozları, uzamış kolestazlarda ve intestinal by-pass operasyonunu takiben görülen karaciğer lezyonlarında da görülebilmektedir (4, 17, 21, 27, 47).

362 siroz olgumuzun 16 sı (% 4,4) alkolik siroz olarak değerlendirildi. (Tablo - 6).

Olgularımızın hemen tümünde minimal yada orta derecede yağlanma izledik. Mallory cisimleri 16 olgunun 12 sinde (% 75) bulunuyordu. Odaksal nekroz ve bu alanlarda litik nekroza uğrayan karaciğer hücreleri yerinde polimorf nüveli lökositler izleniyordu. Erken alkolik siroz olgularımızda nodüler yapılar oldukça küçük ve eşit büyüklükteydi. Buna karşın bazı olgularda ise post-nekrotik sirozu anımsatıyordu. Mallory cisimleri, odaksal nekroz alanları ve polimorf nüveli lökositleri daha çok aktif olgularda izledik. Mallory cisimi yukarıda da belirttiğimiz gibi lobülün periferinde yer alıyordu. Birçok alanda bu hyalin cisimi içeren karaciğer hücreleri polimorf nüveli lökositlerle çepeçevre sarılıydı. Bazı alanlarda ise hücrelerin tüm organelleri ortadan kalktığı için, adeta çıplak Mallory cisimleri polimorf nüveli lökositlerle sarılı olarak görülmekteydi (Resim 17, 18, 19).

Mallory cisimi ilk kez 1911 de Mallory tarafından tanımlanmıştır. Alkolik karaciğer hastalığı için spesifik ve patognomonik olduğu ileri sürülmüştür. Daha sonraları ise başka hastalıklarda da görülebileceği ortaya konmuştur (4, 17, 21). Bu hyalin materyel karaciğer hücre sitoplazmasında genellikle perinükleer yerleşme gösterir ve homojen, düzensiz şekilde, koyu eozinofiliktir (17, 21, 45). H e r v a t h (21) alkolik hyalin içeren karaciğer hücrelerinin lipid damlacıkları içermediğini

ileri sürmüştür. Kendi olgularımızda da ısrarlı aramalara karşın hem Mallory cismi hem de lipid damlaları içeren karaciğer hücrelerini hiçbir zaman görmedik. Aynı yazar bu materyelin oluşmasında kaba endoplazmik retikulumun rolü olabileceğini ileri sürmektedir. Ancak bu materyelin hücre içi bir organelin transformasyonu değil artmış bir madde sentezi yada azalmış bir madde eliminasyonu sonucu ortaya çıktığını söylemektedir. Bu nedenle alkolik hyalin alkol intoksikasyonu için spesifik değildir. Diğer bazı metabolik bozukluklarda da görülebilir. Biopsilerinde alkolik hyalin gösteren olgularda alkol kullanımı kesilse bile bu materyelin 4 ay kadar daha görülmeye devam edebileceği bildirilmektedir. (21). Alkolik hyalin içeren karaciğer hücreleri çevresinde polimorf nüveli lökositlerin toplanması ise bu hücrelerde membran incinmesine bağlıdır. Alkolik hyalin içeren fakat membran incinmesi göstermeyen hücreler çevresinde polimorf nüveli lökositler görülmez.

Tüm siroz olgularımız içinde alkolik sirozun görülme oranını % 4,4 olarak bulduk. Bu oranın düşük olması ülkemizde alkol kullanımının diğer ülkelere göre az olmasına bağlanabilir. Ayrıca son dönemde inaktif sirozlarda etyolojiye ait bulgular ortadan kalktığı için bu tip sirozları kriptojenik sirozlar içine almış olabiliriz. Elimizde yeterli klinik ve laboratuvar bilgiler olmadığı için de ayrıca bazı alkolik sirozlara kesin tanı koyma olanağımız kısıtlıydı.

Alkolik siroz olgularımız içinde biri oldukça ilgi çekici idi. Bu olguda alkolik siroz için yukarıda geçen bulgular (Mallory cismi, odaksal nekroz) yanısıra, kümeler halinde buzlu cam hücreleri izledik. Bu hastanın alkolik siroz yanısıra belki de bir HBsAg taşıyıcısı olabileceğini düşündük. Elimizde yeterli klinik ve laboratuvar bulgular olsaydı belki de olguya daha değişik yönlerden bakmak olasılığı doğacaktı. Bu ve benzeri olgular nedeniyle bir kez daha klinik ve patolojinin işbirliği içinde olması gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

HEMOKROMATOZ : Bu hastalık demir metabolizmasındaki bir bozukluk sonucu ortaya çıkar. 1871 de T r o i s i e r diabetus mellitus ile pankreas pigmentasyonu arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür. 1889 da V o n - R e c l i n g h a u s e n bu olgularda pigment sirozunun geliştiğini saptamış ve bu lezyona hemokromatoz adını vermiştir (41). Sonraları ayrıntılı olarak tanımlanan bu hastalıkta tiroid, testis ve diğer bazı organlarda siderosis, pankreasta siderosis ile fibrozis, deri pigmentasyonu ve pigment sirozu karakteristik bulgulardır. Deri pigmentasyonu ve diabet nedeniyle bu hastalığa "bronz diabet" de denmektedir. Bu hastalıkta biriken esas pigment hemosiderin olmakla birlikte çok az miktarlarda kurşun ve molibden de saptanmıştır. Normalde organizmada demir, çoğu hemoglobine bağlı olmak üzere 3 - 4,5 gramdır. Hemokromatoz olgularında normal düzeyin 20 katı kadar artma gösterdiği bildirilmiştir (4, 12, 31, 41).

Hastalık 40 - 50 yaşları arasında ortaya çıkar ve erkek/kadın oranı 10/1 olarak bildirilmiştir (12, 31, 41).

Hemokromatoz ya sonradan kazanılmış (sekonder) yada idiopatik (primer) olabilir. Sekonder hemokromatoz, gastrointestinal yada parenteral yolla fazla miktarda demir alımı sonucu ortaya çıkar. İdiopatik hemokromatozda ise otozomal dominant yada otozomal resessif geçen, demir metabolizmasında herediter bir bozukluk söz konusudur (4, 12, 31, 41). Hemokromatozlu hastaların ailelerinde ya hemokromatozlu hasta vardır, yada bazı aile fertlerinde serum demir ve transferrin düzeyleri yüksektir (31).

Bu seride 5 olgumuz vardı (% 1,38), tümü erkekti ve yaş ortalamasınının 45,8 olmasıyla kaynaklara tam bir uyum gösteriyordu.

B a g g e n s t o s s (4), bu sirozun erken yada geç devresinde idiopatik için tanı koydurucu bazı bulgular bildirmiştir. Bunlar : karaciğer hücrelerinde ve septalarda yoğun demir pigmenti birikimi, aktif fibrozis ve kollagen bantların çok belirgin

oluşu yanısıra yangısal tepkinin çok hafif oluşudur.

R o s s (33) ise, idiopatik hemokromatoz olgularında retikulo endotelyal sistem (RES) hücrelerinde bir fonksiyon bozukluğundan söz etmektedir. Araştırmacı çalışmasında dalakta, karaciğerden daha az demir biriktiğini, karaciğerde biriken demirin de kuppfer hücreleri ve makrofajlardan çok parankim hücrelerinde olduğunu göstermiştir. Bu bulguyu da Bantu'larda görülen sekonder hemokromatozda, RES hücrelerinde fonksiyon bozukluğu olmadığı için, dalakta biriken demir karaciğerde biriken demire eşit yada daha fazladır diyerek desteklemektedir.

Diğer bir araştırmacı ise, idiopatik hemokromatozda barsak mukozasında bir defekt sonucu demir absorpsiyonunun aşırı derecede arttığını yada dokularda demir bağlayıcı protein sentezinin artması sonucu, demirin dokularda yüksek düzeyde biriktiğini bildirmiştir (31).

Hemokromatozda belli başlı bulgulardan biri pigment sirozdur. Karaciğerin ağırlığı oldukça artmıştır. İnce nodüllü ve kahverenkli. Kesilmeye karşı direnç gösterir. Mikroskopik olarak en belirgin bulgu karaciğer hücrelerinde, safra kanalı epitellerinde, kuppfer hücrelerinde, fibröz dokularda ve bu alanlardaki makrofajlarda bol miktarda sarı - kahverengi hemosiderin pigmenti bulunmasıdır. Karaciğer hücrelerinde hemosiderin yanısıra lipofüsin pigmenti de bulunabilir. Ayrıca siroza ait diğer klasik bulgular da izlenir.

Olgularımızın tümünde hemosiderin pigmenti yukarıda sözü edilen yerlerde bol miktarda izlendi. Berlin mavisi özel boyası ile yeşil - mavi renge boyandı. Safra kanalları çoğu olgularda artmıştı. Tüm olgularımızda yangısal tepki minimal düzeydeydi. Karaciğer hücreleri yoğun pigmentle yüklü olmasına karşın belirgin bir dejeneratif değişiklik göstermiyordu. Ancak nodül çevresindeki hücrelerde bir miktar genişleme ve nüvelerinde piknoz dikkati çekti. Aynı şekilde safra kanalları epitellerinde de yoğun pigment birikimine karşın dejeneratif değişiklikler izlenmedi. (Resim 20).

Bu olgularda karaciğerde yoğun olarak biriken bu pigmentin fibrozisten sorumlu olup olmadığı bugüne değin açıklığa kavuşmamıştır (41).

Yine hemokromatoz olgularında dikkatimizi çeken bir bulgu, diğer sirozlarda az yada çok görülen tek hücre yada odaksal nekrozun izlenmeyişidir. Hatta bazı parankim hücrelerindeki yoğun pigment birikimi hücresel ayrıntıyı ortadan kaldırdığı halde bir incinme meydana getirmediği, çevrelerinde yangısal hücrelerin olmayışından anlaşılıyordu.

Bu tip sirozlarda primer karaciğer karsinomu görülme oranının da oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir. Yapılan değişik çalışmalarda bu oran % 7,7 ile % 25 arasında değişiyordu (12,31).

Oldukça ilginç bir nokta da, devamlı filebotomi sağıtımı altındaki hastalarda tekrarlayan biopsilerle sirozun geriye dönebileceğinin bildirilmesidir (4).

GLİKOJEN DEPO HASTALIĞINA BAĞLI SİROZ : Glikojen depo hastalığı karbonhidrat metabolizması bozukluğunun en belli başlı hastalıklarından biridir. Glikojen, glukozun depo edilmiş şeklidir. Birçok dallar gösteren çok büyük bir polimer olup moleküler ağırlığı 100 milyondur. Glikojen depo hastalıklarında tutulan organlar büyür ve balmumu görünümünü alır. Normalde beslenmeye bağlı karaciğerde glikojen % 5, kaslarda ise % 1 dir. Bu hastalıkta karaciğerde % 15 , kaslarda ise % 12 ye kadar yükselir. Glikojen depo hastalığının 10 tipi vardır. Daha çok çizgili kasları tutan 5 ve 7. tipleri hariç diğerlerinde hepatomegali vardır. Siroz yalnızca tip 4 (Andersen tipi) glikojen depo hastalığı ile birlikte dir. (22, 33, 41). Bu hastalıktaki defekt amylo-1,4-1,6-transglukosidaz debrancher enzimindedir. Histolojik olarak siroz bulguları yanısıra karaciğer hücrelerinde nüve ve sitoplazmalarında glikojenin varlığı izlenir. Karaciğer hücrelerinin hematoksilen-eosinle boyanmış preparatlarda sitoplazmaları açık pembe ve adeta bitki hücresi görünümündedir (22, 41).

Olgularımızdan 3 ü (% 0,83) glikojen depo hastalığına bağlı siroztanısı almıştı. Bunlardan biri 8 yaşında bir kız, diğer ikisi 15 yaşında erkek hastalar idi. Olgularımızın ileri yaş çocukları olması, bunlardaki parsiyel bir enzim yetersizliğini akla getiriyordu. Histolojik olarak ince bağ dokusu bantlarıyla ayrılmış nodüler yapılar vardı. Yangısal hücreler ve safra kanalı artımı azdı. Esas bulgu karaciğer hücrelerinde idi. Tüm karaciğer hücrelerinin nüve ve sitoplazmalarında PAS özel boyasıyla morumsu-kırmızı renge boyanan glikojen izleniyordu.

KARDİYAK SİROZ : Karaciğerde anoksi sonucu fibrotik değişiklikler görülebilir. Hastalığın başlangıcında santrlobüler bir nekroz gelişir. Çoğu hastalar bu dönemde öldüğünden kardiyak siroz görülme oranı da oldukça düşüktür. Tam bir siroz gelişmesi için tekrarlayan kalp yetmezlikleri epizodlarının olması gerekir. Romatizmal mitral stenozlu ve özellikle triküspit kapak yetmezliği gösteren hastalar sağıtıma iyi yanıt verdiklerinden kardiyak siroz gelişmez. Ayrıca vena kava inferior'a sürekli baskı yapan tümör ve özellikle adeziv perikardit gibi hastalıklarda kardiyak siroz gelişebilmekte idi. Ancak cerrahideki ilerleme adeziv perikarditin vena kava inferiora baskısını erkenden kaldırdığı için son birkaç on yılda kardiyak siroz olguları azalmıştır. Bu hastalarda seri biopsiler yapılmış ve karaciğerde nekrozun santrlobüler bölgeden başladığı açıkça gösterilmiştir (41). Santrlobüler fibrozis, portal venöz akımda bir tıkanıklık oluşturmaz ve kardiyak sirozda dalak büyüklüğü sirozsuz kalp hastalıklarında görülenden daha fazla değildir. S c h i f f (41) otopsilerde kardiyak sirozlu olguların % 6,7 sinde özefagus varisleri görüldüğünü bildirmişti. Klinik tanı oldukça zordur. Kardiyak siroz genellikle otopsilerde tanınır.

Histolojik olarak başlangıçta vena sentralislerde belirgin dolgunluk izlenir. Daha sonra santrlobüller sinüzoidler kanla dolar. Bu bölgedeki karaciğer hücreleri, hem kanın fizik basısına daha çok da anoksiye bağlı olarak nekroza uğrar. Daha sonra da

santrlobüler hemoraji ve nekroz gelişir. R o b b i n s (33) kardiyak siroz deyimini kullanmamakta, bu lezyona kardiyak fibrozis yada kardiyak skleroz demektedir.

Olgularımızdan 50 yaşında bir erkek hasta kardiyak siroz olarak değerlendirilmişti. Siroz tam olarak gelişmişti. Vena sentralislerden portal alanlara doğru uzanan septalar içinde yangısal hücreler izleniyordu. Vena sentralis çevresinde kalın fibröz bantlar bulunuyordu. Safra kanalı artımı azdı. Birkaç tek hücre nekrozu ve odaksal nekroz alanı bulunuyordu.

NEONATAL HEPATİTE BAĞLI SİROZ : Bebeklerde uzamış tıkanma sarılığı gösteren olguların 1/3 ile 1/2 si neonatal hepatittir. Neonatal hepatitin morfolojik bulguları ilk kez C r a i ğ ve L a n d i n g tarafından tanımlanmıştır (22, 41). Etyolojisinde değişik görüşler vardır. Bunlardan viruslar, doğuştan metabolizma bozuklukları, ve malformasyon ön plandadır. Neonatal hepatitin histolojik görünümü olgunlarda görülen hepatitten oldukça farklıdır. Ama bebeklik döneminde görülen birçok hastalıkla karışabilir. Bunların başında kongenital bilier atreziler, koledok kisti, alfa-1-antitripsin yetmezliği ve Rubella gelir (22, 41). Kongenital bilier atrezi ile yakından ilişkisi olduğu söylenmektedir. % 15 - 20 olguda familyal geçiş bildirilmiştir(22). Ayrıca etyolojisinde genetik bir bozukluktan söz edenler olmuştur. Hepatitis B virusunun rolü halen tartışmalıdır. Kardeşler arasında sık görüldüğü bildirilmiştir. Erkek çocuklarda sık görüldüğü gibi trisomi 21 ve trisomi 18 le birlikte görülebilir (22).

Neonatal hepatitli bebeklerin % 50 - 65 i sekel kalmadan tamamen iyileşebilir. % 35 olguda ise siroz gelişebilir ve erken çocukluk çağında karaciğer yetmezliği ile ölüme neden olur (22). Çocuklarda neonatal hepatiti izleyen karsinom olgularıda bildirilmiştir (41).

Makroskopik olarak karaciğer büyümüş ve serttir. Sarı-kahverengi görünümündedir. Ekstrahepatik safra kanalları kollabe oldu-

ğundan ve safra içermediğinden bunları bulmak son derece güçtür. Mikroskopik olarak karaciğerin normal yapısı bozulmuştur. Karaciğer hücrelerinin çoğu birçok nüve içeren dev hücrelerine dönüşmüştür. Bu dev hücreleri bazen 100 - 200 nüve içerebilir, Parankimde ekstramedüller hematopoez, tek hücre nekrozu, kolestat, lobüler yapının bozulması, yangısal tepki ve hemosiderin pigmenti izlenebilir. Lobüler safra kanalikülleri bulunabilir ama bunları safra içermedikleri için ve yangısal tepki nedeni ile tanımak oldukça zordur. Küçük safra kanallarında safra tıkaçı bulunmaz (22, 41).

Neonatal hepatitin ayırıcı tanısında kongenital bilier atreziler önemlidir. İlk 3 ayda splenomegali olması ve sirozun daha geç gelişmesi neonatal hepatit lehinedir. Akolik gaita bilier atrezide belirgindir. İğne biopsilerinde % 60 - 90 olguda iki hastalık arasında ayırım yapmak olasıdır. Ancak geri kalan % 10 olguda ayırım yapmak hemen hemen olanaksızdır. (41).

Olgularımız içinde 1 tanesi neonatal hepatite bağlı siroz olup 8 aylık bir erkek bebektir. Histolojik olarak karaciğer hücreleri çoğu alanda dev hücrelerine dönüşmüştü. Fibröz bağ dokusu inceli kalınlıydı. Portal alanlarda bol miktarda mononükleer hücre infiltrasyonu vardı. Kolestat ve safra kanallarında safra tıkaçları izlemedik.

KRİPTOJENİK SİROZLAR : Olgularımız içinde 162 olguyla (% 44,75) kriptojenik sirozlar ilk sırayı almaktadır. Ancak bu sirozlar etyolojik nedenin ortadan kalktığı ve sirozun inaktif dönemde olduğu olgulardı. Bunların büyük çoğunluğu belki de bildiğimiz etyolojik nedenlerle oluşmuş sirozlardı. Ama başlangıç dönemlerini göremediğimiz için sirozun tipini tanımlamak olanağımız yoktu. Bunlardan bir kısmı ise KAH sirozunu anımsatmaktaydı, ancak bulgular kuşkulu olduğu için kriptojenik sirozlar grubunda topladık. Bu sirozlardan bir kısmı ise belki de etyolojik nedenini hiçbir zaman tanımadığımız sirozlardı. Ancak bugün için bunlar hakkında fazla bilgimiz olmadığı da bir gerçektir.

Ö Z E T

Kürsümüze 1970 - 1979 yılları arasında gelen 86.129 biopsi arasından siroz tanısı almış 362 olgu tekrar gözden geçirildi.

Materyellerimizin 95 i kama 267 si iğne biopsisi idi.

Kadın/erkek oranı 115/247 olarak bulundu.

Olgularımızı klinik ve laboratuvar bilgilerin yetersizliği nedeniyle etyolojilerine göre morfolojik düzeyde değerlendirmeye çalıştık. Tüm sirozların etyolojik sınıflandırmada sayısal dağılımı şöyleydi : 162 si kriptojenik siroz, 121 i KAH sirozu, 36 sı SBS, 17 si PBS, 16 sı alkolik siroz, 5 i hemokromatoz, 3 ü glikojen depo hastalığına bağlı siroz, 1 i neonatal hepatit sirozu ve 1 i kardiyak sirozdu.

Kriptojenik sirozların büyük çoğunluğu, inaktif döneme girmiş, etyolojilerini belirlemenin olanaksız olduğu yada biopsinin etyolojik sınıflandırma için yetersiz olduğu olgulardı.

Etyolojilerini belirlediğimiz olgular için KAH sirozları 121 olguyla ilk sırayı alıyordu. Bu sirozun fazla görülmesinin nedenini, ülkemizde, diğer ülkelere oranla, viral hepatitlerin sık görülmesi yanı sıra, çevre sağlığı ve tıbbi bakımın yetersiz oluşuna bağladık.

36 SBS olgumuz vardı. Bunların içinde 8 tanesi ekstrahepatik 1 i de intrahepatik olmak üzere 9 olgu konjenital safra yolları atrezisine bağlı sirozlardı. Girişte de belirttiğimiz gibi, bu olguların içine başlangıç döneminde SBS ları almadık. İntrahepatik atrezili olgularda, ekstrahepatik atrezilere oranla sirozun daha geç geliştiği, kaynaklarda da belirtilmiştir. Bizim olgumuz da tek olmasına karşın 3 yaşında bir kız çocuktü.

PBS olarak değerlendirdiğimiz olgu sayısı 17 idi. Bunlardan

% 80 ini orta yaşlı kadınlar oluşturuyordu. Bu sirozda en belirgin patoloji orta büyüklükteki safra kanallarındaydı. Kanallarda nekroza kadar varan dejeneratif değişiklikler izledik. Parankim ise oldukça düzenliydi. PBS da tanı koymak için, tekrarlayan biopsilerle, klinik ve laboratuvar bulguların da bilinmesinin zorunlu olduğunu belirtmek isteriz.

362 siroz olgumuz içinde 16 sı alkolik sirozdu. Olgularımızın büyük çoğunluğu orta yaşlı erkeklerdi. Bu olgularda tanı koydurucu bulgular, santral hyalin skleroz, yağlanma, Mallory cisimleri ve polimorfları da içeren odaksal nekroz (satellitosis) alanlarıdır. Bu sirozun ülkemizde az görülmesini de alkol kullanımının yaygın olmamasına bağladık.

Beş hemokromatoz olgularımızın tümü erkek ve yaş ortalaması 45,8 idi.

Olgularımızdan 3 ü glikojen depo hastalığına bağlı olup ileri yaş çocuklarında görüldü.

Bir olgumuz neonatal hepatite bağlı sirozdu. Parankim hücrelerinin çoğu dev hücrelerine dönüşmüştü.

Olgularımızdan 1 i kardiyak siroz bulguları taşıyordu. Bu olgularda siroza neden olan kalp hastalıkları cerrahideki ilerleme nedeniyle iyi bir sağıtım gördüklerinden, siroz görülme oranı eskiye oranla büyük bir düşüş göstermiştir.

Bilier patoloji en sık iki siroz tipinde ortaya çıkıyordu. Bunlardan PBS da safra kanallarında hasar oldukça ağır ve olayın başlangıç yeri idi. KAH sirozunda ise bilier patoloji daha hafif ancak parankim hasarı daha ağırdı.

Sirozlarda yaş ve cins dağılımı değişiklikler göstermekle birlikte, sık olarak orta yaşlarda ve erkeklerde kadınlara oranla iki katı bir fazlalık olduğu görüldü.

K A Y N A K L A R

- 1- Aikat, B.K., Bhusnurmath, S.R., Chhuttani, P.N., Mitra, S.K. ve Dutta, D.V.: The pathology of noncirrhotic portal fibrosis, Hum. Pathol. 10:4, 405-418, 1979.
- 2- Alpert, L.I. ve Mitra, S.K.: Anatomic and functional circulatory changes in experimental cirrhosis, Amer.J.Path. 48:4, 579-587, 1966.
- 3- Anthony, P.P., Ishak, K.G., Nayak, N.C., Poulsen, H.E., Scheuer, P.J., ve Sobin, L.H.: The morphology of cirrhosis. J.Clin.Path. 31:5, 395-414, 1978.
- 4- Baggenstoss, A.H.: Morphological features. Their usefulness in the diagnosis, prognosis, and management of cirrhosis. Clinics in Gastroenterology 4:2, 227-246, 1975.
- 5- Baggenstoss, A.H., Summerskill, W.H.J. and Ammon, H.V.: The morphology of chronic hepatitis. The liver and its diseases. Editörler F.Schaffner, S.Sherlock, C.M. Leevy 3. baskı. Intercontinental Medical book Co. Newyork 1975 s.199.
- 6- Bjorneboe, M.: Viral hepatitis and cirrhosis. Clinics in Gastroenterology 3:409-418, 1974.
- 7- Bruguera, M., Bertran, A., Bombi, Y.A. and Rodes, J.: Giant mitochondria in hepatocytes. Gastroenterology 73:1383-1387, 1977.
- 8- Buyssens, N.: Ductular proliferation, Gastroenterology 49:6, 702-705.1972.
- 9- Chohan, M.R.; Primary biliary cirrhosis in twin sisters. Gut. 14:213-214, 1973.
- 10- Chiristoffersen, P., Poulsen, H. and Scheuer, P.J.: Abnormal bile duct epithelium in chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. Hum. Pathol. 3:2, 227-235, 1972.

- 11- Davidson, C.S.: Chronic cirrhosis : Some special considerations Liver pathophysiology its relevance to human disease 189-196, 1970.
- 12- Edmonson, H.A., Peters, R.L., Liver pathology Pathology Editors. W.A.D. Anderson, J.M. Kissane 7. baskı. The C.V. Mosby Co. 1977 s.1321.
- 13- Fallon, H.J.: The management of alcoholic hepatitis. Hospital practise. 9:115-121, 1974.
- 14- Galambos, J.T.: Cirrhosis, Major problems in internal medicine. Saunders, Philadelphia 1979 Vol:XVII, s.1, 12, 70, 91.
- 15- Galambos, J.T.: Classification of cirrhosis, Am.J.Gastroenterology. 64:6, 437-451, 1975.
- 16- Galambos, J.T.: Natural history of alcoholic hepatitis. Gastroenterology 63:1026-1034, 1972.
- 17- Gerber, M.A., Orr, W., Denk, H., Schaffner, F. and Papper, H.: Hepatocellular hyalin in cholestasis and cirrhosis : Its diagnostic significance, Gastroenterology 64:1, 89-97, 1973.
- 18- Ghosh, M.L. and Emery, J.L.: Hypoxia and asymmetrical fibrosis of the liver. Gut 14:209-212, 1973.
- 19- Hadziyannis, S.J.: Chronic viral hepatitis. Clinics in Gastroenterology 3:391-408, 1974.
- 20- Ham, A.W.: Histology 7. baskı. J.B. Lippincott Co. Philadelphia 1974 s.693.
- 21- Horvath, E., Kovacs, K. and Ross, R.C.: Subcellular features of alcoholic liver lesion : Alcoholic hyalin. J. Pathol. 110:3, 245-250, 1973.
- 22- Kissane, J.M., Smith, M.G., Pathology of infancy and Childhood. The C.V. Mosby Co. St. Louis 2. baskı. 1975 s.287.
- 23- Klecner, M.S.J. Cirrhosis of the liver. Charles C. Thomas Pub. Springfield 1960. s. 7.
- 24- MacSwen, R.N.M.: Mallory's (alcoholic) hyaline in primary biliary cirrhosis. J.Clin. Pathol. 26:340-342, 1973.
- 25- Morgan, M.Y., Cherlock, S. and Scheuer, P.J.: Portal fibrosis in livers of alcoholic patients. Gut 19:1015-1021, 1978.

- 26- Murray-Lyon, I.M.: Congenital hepatic fibrosis - is it a Single clinical entity? *Gastroenterology*. 64:653-656, 1973.
- 27- Noyak, N.C., Ramalingaswami, V.: Indian childhood cirrhosis. *Clinics in Gastroenterology* 4:333-349, 1975.
- 28- Popper, H., Kent, G.: Fibrosis in chronic liver disease. *Clinics in Gastroenterology*, 4:315-332, 1975.
- 29- Poulsen, H. and Chiristoffersen, P.: Abnormal bile duct epithelium in chronic aggressive hepatitis and cirrhosis. *Hum. Pathol.* 3:2, 217-225, 1972.
- 30- Poulsen, H., Chiristoffersen, P., Dietrichson, O. and Faber, V.: The occurrence and significance of abnormal bile duct epithelium in cirrhosis. *Acta. Path. Microbiol. Scand. Sec A* 80:659-664, 1972.
- 31- Robbins, S.L.: *Pathologic basis of disease*, W.B.Sounders Co. Philadelphia. 1974.s.985 .
- 32- Rojkind, M., Giambrone, M.A. and Biempica, L.: Collagen types in normal and cirrhotic Liver. *Gastroenterology* 76: 710-719, 1979.
- 33- Ross, C.E., Muir, W.A., Alan, B.P., Graham, R.C.J. Kellermeyer R.W.: Hemochromatosis. *Amer. J. Clin. Pathol.* 63:179-191, 1975.
- 34- Rougier, P., Degott, C., Rueff, B. and Benhamon, J.P.: Nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Gastroenterology* 75: 169-172, 1978.
- 35- Rubin, E., Lieber, C.S.: Relation of alcoholic liver injury to cirrhosis. *Clinics in Gastroenterology* 4:247-272, 1975.
- 36- Rubin, E., Schaffner, F., Popper, H.: Primary biliary cirrhosis (Chronic nonspecific destructive cholangitis). *Am.J. Pathol.* :LVI:3, 387-408, 1965.
- 37- Salaspura, M.P., Sipponen, P., Ikkala, E., Kolho, L., Makkonen, H.M., Miettinen, T.A., Rasanen, J.A. and Siurala, M.: Clinical correlations and significance of orcein positivity in chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Ann. Clin. Res.* 8:206-215, 1976.

- 38- Salaspuro, M.P., Sipponen, P. and Makkonen, H.M.: The occurrence of orcein-positive hepatocellular material in various liver disease. Scand. J. J. Gastroenterology 11:677-681, 1976.
- 39- Schaffner, F.: Primary biliary cirrhosis. Clinics in Gastroenterology 4:351-366, 1975.
- 40 - Scheuer, P.J.: Liver biopsy interpretation London, Bailliere, Tindall, Cassell 2. baski. 1973. s.82.
- 41- Schiff, L.: Disease of the liver. J.B. Lippincott Co. Philadelphia 4. baski. 1975.
- 42- Sherlock, S.: Disease of the Liver and Biliary System. Blackwell, Oxford. 5. baski. 1975. s. 425.
- 43- Sherlock, S.: Viral hepatitis and cirrhosis. Clinics in Gastroenterology. 4:281-296, 1975.
- 44- Sherlock, S., Scheuer, P.J.: The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. N.Engl.J.Med. 289:674-678, 1973.
- 45- Sim, J.S., Franks, K.E., French, S.W., Coldwell, M.G.: Mollory bodies compared with microfilament hyperplasia. Arch. Pathol. Lab. Med. 101:401-404, 1977.
- 46- Sipponen, P., Salaspuro, M.P. and Makkonen, H.: Histological characteristics of chronic hepatides and primary biliary cirrhosis with special reference to orcein positive hepatocellular accumulations. Ann. Clin. Res. 8:200-205, 1976.
- 47- Sternlieb, I.: The development of cirrhosis in Wilson's disease. Clinics in Gastroenterology 4:367-379, 1975.
- 48- Thaler, H.: Relation of steatosis to cirrhosis. Clinics in Gastroenterology 4:273-280, 1975.
- 49- Vyberg, M., Thomsen, P.: Orcein positive granules in liver cells. Acta. Path. Microbiol. Scand. Ser A. 87:421-425, 1979.
- 50- Williams, G.E.G.: Pericholangiolitic biliary cirrhosis. J. Pathol. Bact. 89:1,23-34, 1965.