

T. C.  
Hacettepe Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi

278894

**SIÇAN KARACİĞER İNCE YAPISINA**  
**Tedavi Dozunda Verilen Hidrokortizonun Etkisi**  
( Işık ve Elektron Mikroskopik İnceleme )

Histoloji - Embriyoloji Programı  
Doktora Tezi

Deniz Balta

Rehber Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Ülken Örs

ANKARA 1975

## İÇİNDEKİLER

	Sahife
Giriş .....	1 - 3
Materyel ve Metød .....	4 - 9
Normal Karaciğerin Yapısı .....	10 - 27
Bulgular.....	28 - 31
Tartışma .....	32 - 46
Sonuç .....	47
Özet .....	48
Kaynaklar .....	49 - 56
Şekil Kısaltmaları .....	57
Şekiller ve Açıklamalar.....	58 - 95

SİÇAN KARACİĞER İNCE YAPISINA  
TEDAVİ DOZUNDA VERİLEN HİDROKORTİZONUN ETKİSİ

( Işık ve Elektron Mikroskopik İnceleme )

Deniz Balta

GİRİS

Organizmada çok yönlü görevle yükümlü önemli bir organ olan karaciğer ince yapı düzeyinde pek çok araştırmacı tarafından incelenmiştir. 10, 53, 13, 14, 17, 24, 47, 48, 66, 76

Bu çalışmaların yanı sıra karaciğerin görevi ve onunla ilgili yapı değişikliklerini saptamak ereği ile yapılan araştırmalar da önemli bir yer tutar. Bunun için tıpta çeşitli amaçlarla kullanılan ve belirli nitelikleri olan maddelerden yararlanılmıştır. Bunların belirli süre ile verilmelerinden sonra, karaciğerin görev ve yapısında oluşan değişiklikler, ya da bozukluklar çok yönlü araştırılmıştır. Örneğin; Gonzales ve arkadaşları,<sup>27</sup> Martinez ve arkadaşları<sup>54</sup> steroid tedavisindeki kadınların, karaciğer parankim hücrelerini ultrastrüktürel olarak incelemişlerdir. Horvart ve arkadaşları<sup>35</sup> ve Gershbein<sup>25</sup> çeşitli steroid bileşikleri verilen (Progesteron, testesteron...) sıçanlarda karaciğerde meydana gelen yapı değişikliklerini gözlemişlerdir. Heiniger

---

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalında hazırlanmıştır.

ve arkadaşları<sup>33</sup> karaciğer ve adrenal kortikal hücrelerin çekirdek ölçülerine ACTH etkisini incelemişlerdir. Nicholls ve arkadaşları<sup>56</sup> ise ostrojen ve diğer steroid hormonların karaciğer ultrastrüktürüne olan etkisini *Xenopus Laevis* Daudin'de gözlemişlerdir. Kim ve arkadaşları<sup>39</sup> kortikosteroidlerin köpek karaciğer hücrelerinde ve safra teşekkülünde oluşturduğu değişiklikleri izlemişlerdir. Greengard ve Dewey<sup>31</sup> ise glukagon ve hidrokortizonun fütal sıçan karaciğerindeki glikojen depolanmasına ve yıkımına etkisini araştırmışlardır.

Hidrokortizon; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması, elektrolit ve su dengesi ve iltihabî olaylar üzerine etki eder. Bunların yanında eozinofillere, kanın diğer şekilli elemanlarına, gelişme ve yara iyileşmesine, iskelet kasına, ürik asit atılmasına, merkezi sinir sistemine ve mide sekresyonu üzerine etkileri gözlenmiştir. Hidrokortizon glukoneojenezi arttırıcı ve periferde glukoz kullanımını azaltıcı yönde etkilidir, karaciğerde önemli miktarda glikojen birikmesine neden olur.<sup>28</sup> Kortizonun tesiri ile karaciğerde RNA ve protein yapımı artmaktadır.<sup>22</sup>

Hidrokortizonun karaciğer ince yapısında oluşturduğu değişiklikler çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Örneğin; Deneysel hemorajik şokta köpek karaciğerinde kortizonun ince yapıda oluşturduğu değişiklikler, kortisol tedavisinin yılan balığının çeşitli dokularına olan etkisi,<sup>59</sup> hidrokortizon verilmesinden sonra karaciğer parankim hücrelerindeki ince yapı değişiklikleri,<sup>42</sup> karaciğer mitokondrion görev ve yapısında kortizonun sebep olduğu değişmeler,<sup>40</sup> fare karaciğer parankim hücrelerinin ince yapısında kortizonun oluşturduğu

kantitatif değişiklikler<sup>75</sup>, aynı madde verilen sıçanlarda karaciğer pa-rankim hücrelerindeki, sitolojik değişimler<sup>3</sup> araştırılmıştır. Dupouy ve Jost<sup>20</sup> kortisol etkisiyle glikojenin beklenenden fazla depolandığını sıçan fötüslerinde incelemiştir. Sıçan fötüslerinde kortizon etki-si ile karaciğerde meydana gelen yapısal değişikler daha sonraları Dupouy<sup>19</sup>, Jost<sup>37</sup>, Girard ve Jost<sup>26</sup>, Vaillan ve Jost<sup>72</sup> tarafından da izlenmiştir. Gray ve Mahley<sup>29</sup> tavşanlara kortizon vererek oluşturduk-ları deneysel hiperlipemide karaciğer ince yapısını gözlemiştir. Rancourt ve Litwack<sup>65</sup> adrenelektomize ettikleri sıçanlarda kortiso-lun erken etkisinin karaciğer hücrelerindeki görünümünü elektron mikroskopik olarak izlemiştir.

Klinikte kortikosteroid hormonlar geniş bir uygulama alanı bulmaktadır. Uzun süre kortikosteroid hormon alan hastalarda çeşit-li yan etkiler gözlenmektedir. Bunlardan bir tanesinde karaciğer ha-sarıdır<sup>18</sup>. Bu konuda insanlarda görülen karaciğer hasarına ait bulgu-ları kanıtlayan ışık mikroskopik hayvan deneyleri yapılmıştır<sup>77</sup>. Ya-pılan literatür taramasında ince yapı düzeyinde tedavi doz ve süresin-de kortikosteroid etkisinin araştırılmadığı saptandı.

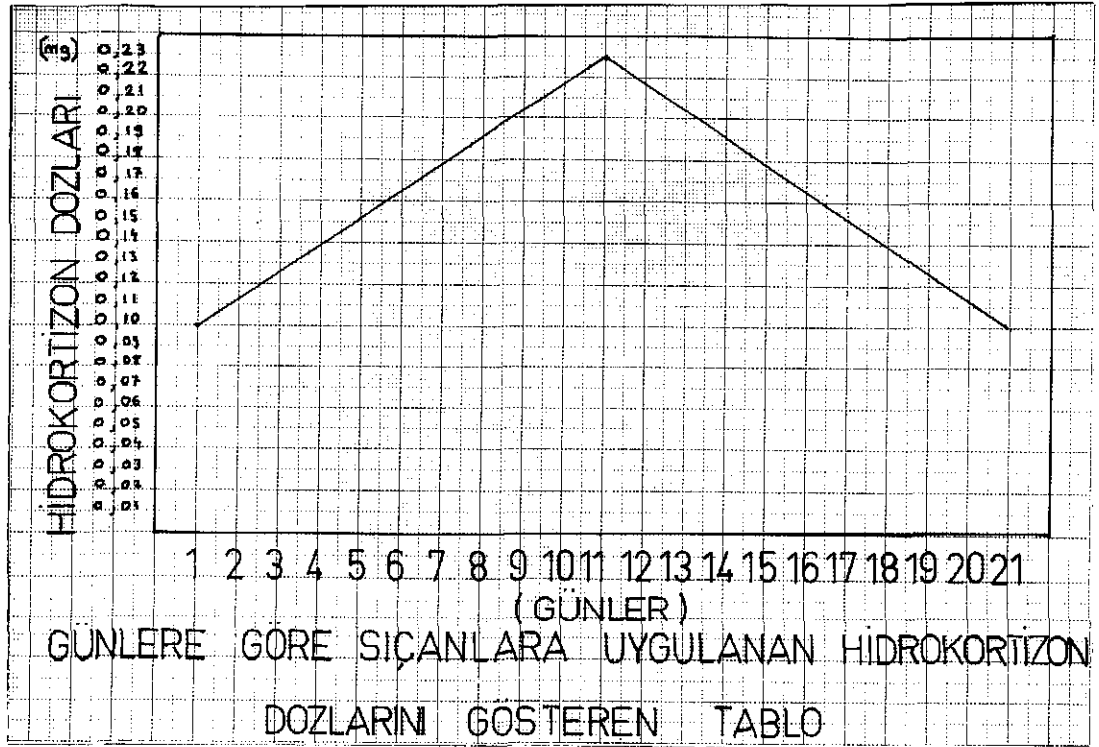
Böbrek üstü bezi hormonlarının tıpta yaygın olarak kullanıl-ması ve uzun süre kortikosteroid tedavisi altındaki hastalarda karaci-ęerde moleküler düzeyde bütünlüğün bozulup bozulmaması, ayrıca ince yapı düzeyinde tedavi doz ve süresinde kortikosteroidlerin etkisinin ye-teri kadar incelenemeyişi nedeniyle bu araştırma yapıldı.

## MATERYEL VE METOD

Bu araştırmada 80-100 gr. ağırlığında Swiss albino cinsi erkek sıçanlar deney hayvanı olarak kullanıldı. Sıçanlar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Bölümünden sağlandı.

Çalışmada kullanılan hidrokortizon (CTBA-Hydrocortisone 5 ml, 25 mg/ml) % 0,9'luk fizyolojik tuzlu suda çözdürüldü ve deney sıçanına kas içi verildi.

Ortalama sıçan ağırlığı ( 90 gr ) göz önüne alınarak verilen hidrokortizon asetat dozu ve süresi, ortalama 70 kg kabul edilen insanda romatoid artirit tedavisinin klinikte uygulama şekline göre uygun oranda azaltılarak kullanıldı (Tablo I)



Tablo-1

İnsanda doz, 100 mg'dan başlanarak hergün 10 mg artan dozlar halinde 200 mg'a kadar çıkılmaktadır. Tedavinin 2 nci kısmında hergün 10 mg azaltılarak 100 mg olan başlangıç dozuna inilmektedir. Toplam tedavi süresi 20 gündür.

Deneyde kullanılan sıçanlar 3 guruba ayrılarak incelendi (Tablo 2).

Grup No	Deney hayvanı grupları	Deney hayvanı sayısı	İlaçların uygulama süresi (gün)	İlaçların uygulama şekli	Total ilaç dozu(mg)	İlaçların preparat adı	İlaçların Firma adı	
1	Normal	1	—	—	—	—	—	
2	I	Hidrokortizon verilen grup	1	6	i.M	0,93	Hidrokortizon	CIBA
	II		1	11	i.M	2,05	Hidrokortizon	CIBA
	III		1	16	i.M	3,17	Hidrokortizon	CIBA
	IV		1	21	i.M	4,10	Hidrokortizon	CIBA
3	F.T.S. verilen	1	21	i.M	3,10 <sub>ml.</sub>	0,9% NaCl	H.Ü.Ecz.	

Tablo 2: Işık ve elektron mikroskopik inceleme yapılan deney hayvanı gurupları ve hidrokortizon uygulamasını gösteren tablo.

i. M. - İntra muskuler (Kas içi)

F. T. S. - Fizyolojik tuzlu su (% 0,9 luk)

H. Ü. Ecz. - Hacettepe Üniversitesi Eczanesi

Sıçanlar 21 gün sonunda kalblerine hava verilerek öldürüldü. Karınları açılarak karaciğerlerinin sağ lobları alındı (Şekil I). Parçalar ışık ve elektron mikroskop için ayrı ayrı izlendi.



Şekil-I

Işık mikroskoku :

Karaciğer sağ lobu alındıktan sonra serum fizyolojik ile yıkandı. Işık mikroskopik düzeyde incelenebilecek büyüklükte parçalara bölündü. Parçalar taze olarak hazırlanmış Buin tesbit solüsyonuna kondu. Rutin takip işlemi yapıp parafin bloklar hazırlandı. 4-6 mm kalınlığında kesitler alındı. Bunlara Hematoksilen-Eosin boyası uygulandı.

Elektron mikroskoku :

I- Karaciğer sağ lobundan alınan parça hemen serum fizyolojikte yıkayıp, temizlendikten sonra, soğukta saklanmış, içinde % 2,5'lük



fosfat tamponlu<sup>6</sup> gluteraldehit solüsyonu (PH 7.4) bulunan tüpe alındı (1 nci tesbit solüsyonu). Bu işlem parça alındıktan hemen sonra yapıldı.

2- İnceleme materyali, içinde taze ve soğuk tesbit solüsyonu olan, saat camına alındı. Jiletle ezmeden gerekli büyüklükte parçalara ayrıldı. Sonra içinde taze ve soğuk birinci tesbit solüsyonunun bulunduğu tüplere aktarıldı. Buzdolabında (4°C da) 1,5 saat tesbit edildi.

3- Sonra, bir gece buzdolabında ağzı kapalı tüplerde, potasyum fosfat tamponlu % 7,5 luk sukroz (PH 7,4) solüsyonunda yıkandı.

4- Materyel, ikinci tesbit için, potasyum fosfat tamponlu % 1'lik osmik asit<sup>62</sup> solüsyonunda (4°C da) 1 saat bırakıldı.

5- Materyel birkaç defa değiştirilen fosfat tamponlu sukroz solüsyonu ile yıkandı.

6- Dehidratasyon dereceli etanol içinde ve oda sıcaklığında aşağıdaki sıraya göre yapıldı:

% 50 etanolde	15 dakika ( 2 defa değiştirilerek)
% 60 "	15 dakika
% 70 "	15 dakika
% 70 "	1 saat (Doyurulmuş yoğun uranil asetat ile)
% 80 "	15 dakika
% 90 "	15 dakika
% 96 "	15 dakika
% 96 "	15 dakika
% 100 "	30 dakika <sup>38</sup>

% 100 etanolde	30 dakika
Propilen oksid	15 dakika
Propilen oksid (1,2 Epoxypropane)	15 dakika

(Hopkin and Williams Ltd. Chadwell Heath Essex, England)

7- G6mme materyeli olarak EPON-812 kullanıldı (Tablo 3).

### G6MME MATERYELİ

Adı	Kimyasal Adı	Firması
Epikote Resin 812	Epikote Resin 812	George T. Gurr Ltd. London, N. W. 9, England.
DDSA	Dodecenyl Succinic Anhydride	George T. Gurr Ltd. London, N. W. 9, England.
MNA	Methyl Nadic Anhydride	George T. Gurr Ltd. London, N. W. 9, England.
DMP-30	2,4,6, -Tri(dimet- hylaminomethyl) Phenol	Hopkin and Williams Ltd. Chadwell Heath Essex, England.

Tablo 3

G6mme işlemleri Luft'a göre yapıldı.<sup>52</sup>

Propilen oksid'den sonra, tüpler içine iyice karıştırılmış  
( en az 7 dakika cam çubukla veya magnetik karıştırıcı ile ) 1 nci ka-  
rışım kondu ( Bir kısım C solüsyonu + Bir kısım propilen oksid )  
Materyel bu karışım içinde 1 saat oda ısısında bırakıldı.

Gömme materyelinin hazırlanması :

Stok A solüsyonu :

Epikote Resin 812            62 ml

DDSA (HY 964)            100 ml

Stok B solüsyonu :

Epikote Resin 812            100 ml

MNA                            89 ml

C Solüsyonu :

7 kısım stok A sol. + 3 kısım stok B sol. + % 2 DMP 30

8- Bu bir saat sonunda tüplerden ince iğnelerle zedelenmeden çıkarılan doku parçaları, N: 00 jelatin kapsüllere C karışımı ile gömüldü (Eli Lilly Co Indianapolis U. S. A. ).

9- Jelatin kapsüller 35°C'lik etüvde 12 saat, 45°C'lik etüvde 12 saat ve 60°C'lik etüvde 12 saat polimerizasyona terk edildi.

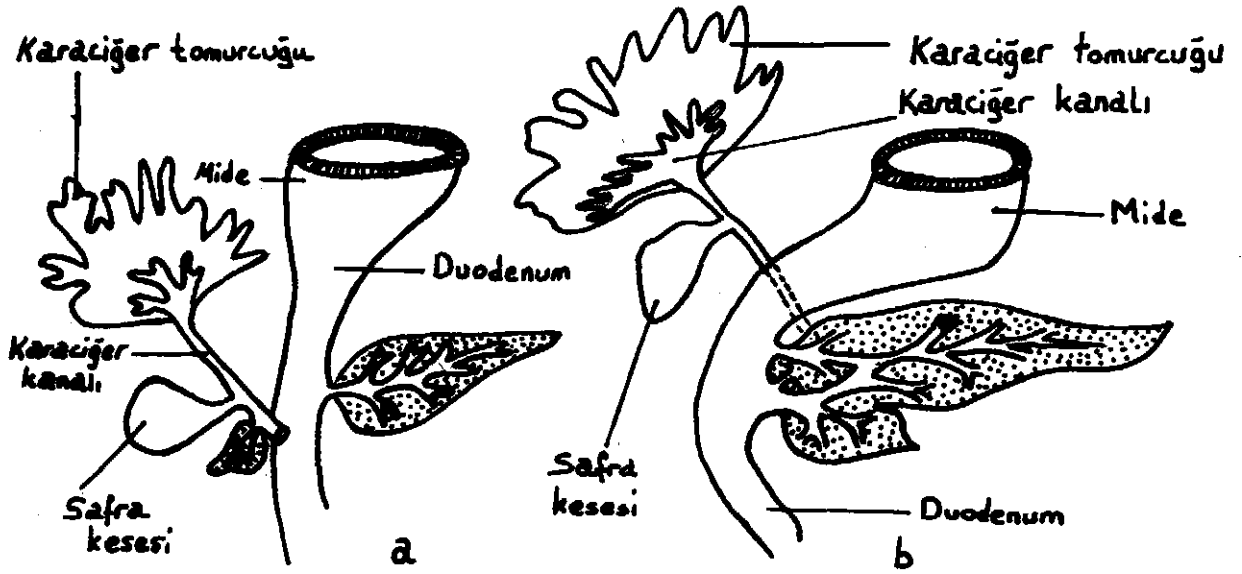
10- Ilık suda jelatinleri temizlenen bloklardan, iki üç günden sonra trim yapılarak, Porter-Blum MTI ultramikrotomu ve LKB bıçak yapıcısından elde edilen cam bıçaklarla 200-300 A° kalınlığında kesitler elde edildi. Kesitler 3 mm çapta 200 delikli, filmsiz gridlere alındı. Kesitlere oda sıcaklığında en az 24 saat kuruduktan sonra % 1 uranil asetat<sup>43</sup> ve kurşun sitrat<sup>67</sup> solüsyonları ile çift boyama uygulandı.

11- Boyalı kesitler 9 A'ya modifiye edilmiş, EM 9 Carl-Zeiss elektron mikroskobu ile incelendi.

### Normal karaciğerin yapısı

**Embriyolojisi:** Karaciğer embriyonal devrede ön bağırsağın en arka bölümünden, endodermal epitelin mitozla çoğalarak yaptığı bir kalınlaşma ile gelişimine başlar. Hızla çoğalan hücreler, perikard boşluğu ile vitellus kesesi sapı arasında uzanan septum transversum içine dalarlar. Kısa zamanda 2 bölüm seçilmeye başlar. Karaciğer bölümünden karaciğer ve safra kanalları sistemleri gelişir.

Kistik parçadan ise safra kesesi ve boşaltma kanalı oluşur (Sekil 2 a,b).



Şekil 2 a,b- Karaciğer ve safra kesesinin gelişmesi (I angman'dan)

Septum transversum içine dalan endodermal karaciğer epitel hücreleri kordonları, göbekten ve vitellus kesesinden gelen venaların kan sinüsleri arasına yayılırlar. Böylelikle karaciğer parankim dokusu oluşur. Stromayı yapan bağ dokusu da septum

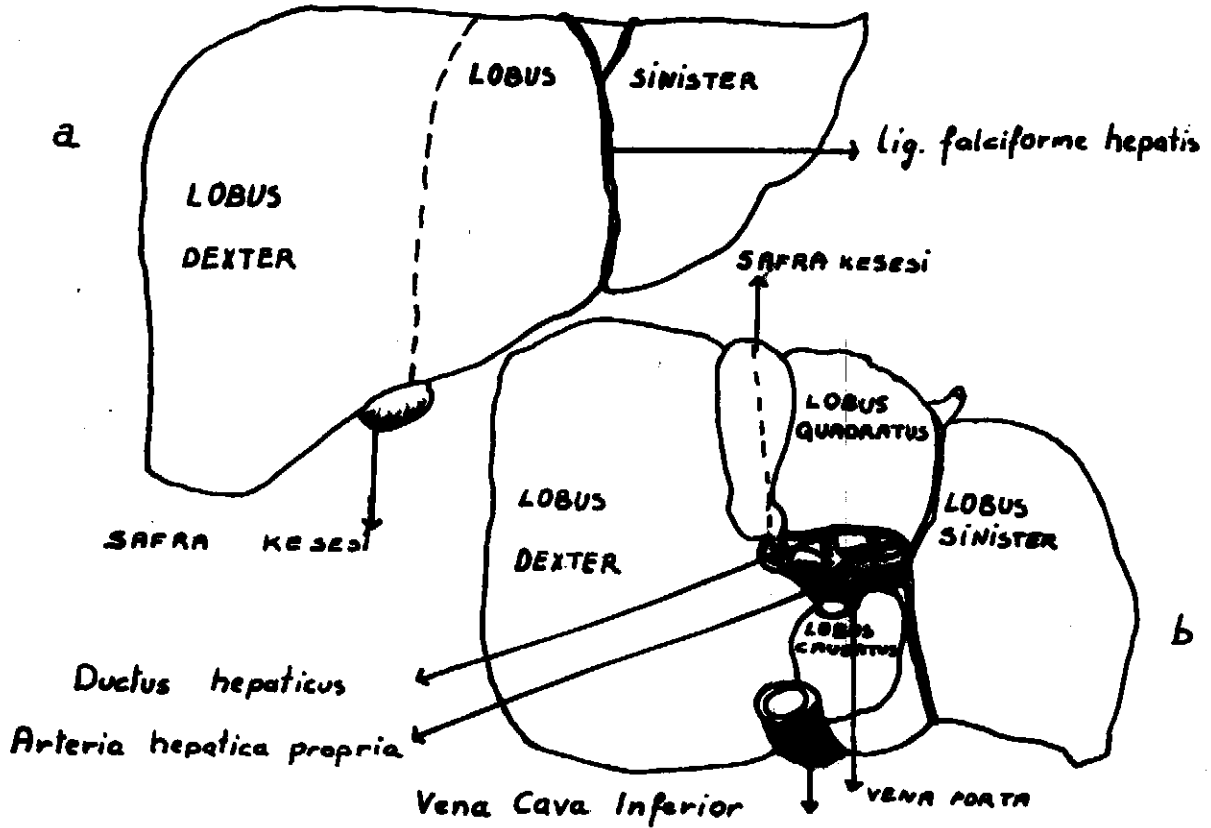
transversum mezoderminden köken alır. Karaciğer çabuk ve sürekli gelişimiyle ön mezogastriuma doğru itilir. Böylelikle üst yüzü dışında her yandan bir çift periton yaprağı ile çevrelenmiş olur. Peritonla sarılı olmayan üst yüz septum transversumla olan ilişkisini korur. Sonradan bu bölgede diyafragmanın alt yüzüne doğrudan doğruya değer. Karaciğer embriyoda kan yapıcı bir organ olarak da görevlidir. Kan yapıcı aktivite fetal hayatın son iki ayında iyice azalır. Doğumdan sonra yalnız ufak kan yapıcı odaklar kalır.

Karaciğer tomurcuğunun alt parçasından da safra kesesi ve boşaltma kanalı, karaciğerle eş zamanlı olarak gelişir. Gelişim sırasında safra kesesi boşaltma kanalı karaciğer boşaltma kanalıyla birleşerek duodenum'a açılan ana safra boşaltma kanalını oluşturur. Önce duodenumun ön yüzüne açılan safra kanalı daha sonra arkaya doğru kayar ve duodenumun arka yanında yer alır.<sup>46, 63, 32</sup>

**Anatomisi :** Karaciğer karın boşluğunun sağ üst bölümünde, diyafragmanın altında, mide ve bağırsakların üstünde yer alır. Sağ hipokondriumu tamamen, epigastrium'un büyük bir kısmını ve sol hipokondriumunda, epigastriuma komşu olan bölgesini doldurur. Ağırlığı ortalama olarak vücut ağırlığının % 2'si kadardır. Yetişkin erkeklerde 1400-1700 gr, kadınlarda biraz daha hafiftir. Dokunun plastisitesi vardır. Bundan dolayı, komşu organların basınçları şeklini etkiler. Üzerinde bu organlara ait oluk ve çukur izleri görülebilir.

Organın konveks yüzünün büyük kısmı diyafragma ve kaburgalarla (facies diaphragmatica), konkav yüzünde iç organlarla komşuluktadır

(facies visceralis) Önde ve sağda bu yüzü birleştiren keskin kenara margo inferior denir. Arkadaki kenar künt ve yuvarlaktır. Bu kenarda margo dorsalis denir. Diyafragma bakan yüzünün (facies diaphragmatica) büyük bir kısmı peritonla örtülü ve serbesttir. Bu yüz karaciğeri diyafragma bağlayan ligamentum falciforme hepatis dediğimiz bir bağla sağ ve sol olmak üzere iki parçaya ayrılmıştır (Sekil 3a). Bu yüzün arkaya bakan kısmı peritonsuzdur ve diyafragma yapışmıştır. Bu yüze pars posterior denir.



Sekil 3 a,b- Karaciğerin loblarını ve porta hepatis'i gösteren şematik resim (Netter'den).

İç organlarla komşulukta olan konkav yüz (facies visceralis), aşağıya sola ve arkaya bakar. Bu yüz bir takım çukur ve oluklarla

birkaç parçaya ayrılmıştır. Oluklar üç tanedir. Bunlardan biri sağda, diğeri solda olmak üzere karaciğerin ön ve arka kenarları arasında uzanırlar. Üçüncü oluk ortada enine durumda olup, iki yan oluğu birbiriyle birleştirir. Bu şekilde bu üç oluk H harfine benzeyen bir şekil meydana getirirler. Bu orta oluğa karaciğer hilusu (porta hepatitis) denir. Buradan karaciğere giren ve çıkan kan damarları, safra yolları, sinirler ve lenf damarları geçerler. Yan oluklardan sağdakine (sulcus sagitalis dexter), soldakine de (fissura sagitalis sinistra) denir. Üçüncü oluk (porta hepatitis) enine durumda olup, iki yan oluğu birbirine birleştirir.

Bu üç oluk karaciğerin alt yüzünü dört loba ayırır. Sağ oluğun sağında bulunan kısma sağ lob (lobus dexter), sol oluğun solunda kalan kısma sol lob (lobus sinister) denir. Porta hepatitisin önünde bulunan parçaya lobus quadratus, arkasında kalan kısma da lobus caudatus denir<sup>58</sup> (Şekil 3 b).

Sıçanlarda karaciğer anatomisi: Cranialinde diyafragma ile, her iki lateralinde flugtuan costa'larla, ventralinde karın kası ve sternumun xiphoid'i, sol caudalin'de midenin curvatura minor'u ve dalağın cranial ucu, sağ caudal'inde duodenum, caudoventralinde kolon'un transversal kısmını kaplar.

Sıçanlarda karaciğer dört kısımdan oluşmuştur. Median yahut cystic lob, ligamentum teres hepatitis'ten derin bir olukla ayrılır. Sağ lob anterior ve posterior olmak üzere iki lobül ihtiva eder. Büyük bir sol lob ve oesofagus'un çevresinde yer alan ufak bir caudate

lob (lobus caudatus) gözlenir. Sığınlarda safra kesesi yoktur. Çeşitli loblardan gelen ductus hepaticus'ların birleşmesiyle oluşan ductus choledochus izlenir<sup>30</sup>

**Damarlar :** Turuncus coeliacus'dan çıkan arteria hepatica communis'in uç dalları arteria hepatica propria'lar karaciğerin besleyici arterleridir. Karaciğere arteria hepatica propria'dan başka ven kanı vena mesenterica superior, vena mesenterica inferior, vena lienalis ve pankreas'tan gelen venlerin bir araya toplanmasından meydana gelen vena porta ile gelir (Sekil 3 b)

Karaciğer hilusunda vena porta 2 dala ayrılır. Dallardan biri sağ diğeri sol loba girer. Bu dallara vena interlobares denir. Bu venlerden vena interlobularis'ler oluşur. Vena interlobularis'ler lobcuğun çevresindeki portal aralıklara bağ dokusu içine ulaşır. Buradan lobcuğun kenarları boyunca uzanan ven, daha ince dallar verir ve lobcuğun sinusoidlerine bu ince uç dallar ağızlanırlar. Lobcuğun içinde sinusoidlerde dolanan kan ortadaki sentral vene (vena centralis) taşınır. Görüldüğü gibi iki ven arasında bir sinusoid dolaşımı vardır. Normaldeki dolanım düzenine aykırı düştüğü için buna plexus mirabilis adı verilmiştir. Vena sentralis'lerden kan toplayıcı terminal vena'lara ya da sublobuler vena'lara geçer. Bu ven'ler birleşerek vena hepatica'yı oluştururlar. Vena hepatica'lar diğer damarlardan ayrı olarak karaciğer parankimi arasında yer alırlar ve çevrelerinde çok az bağ dokusu bulunur. Bu ven daha sonra vena cava inferior'a ağızlanır.



Arteria hepatica'nın dallanması ve dağılımı vena porta gibidir, ona eşlik eder. Lobcuğun çevresine gelen ince arter dalları sinusoidlere açılırlar. Bazı dallarda doğrudan vena centralis ile birleşir. Yani iki yerde arterio-venöz anastomoz oluşmaktadır. Buna göre bazı sinusoidlerde yalnızca vena porta kanı, bazılarında ise ven ve arter kanı birlikte karışık olarak dolaşmaktadır.

Ayrıca vena porta ve arteria hepatica'nın lobcuklar arasındaki dallarından ayrılan daha küçük dallar doğrudan safra boşaltma yollarının çevresinde kapiller bir ağ oluştururlar. Bu plexus'un uç dalları yine lobcukların çevresindeki sinusoidlere açılırlar.

**Sinirleri :** Karaciğer sinirlerini plexus solaris'ten gelen plexus hepaticus'dan alır. Bu plexus'e parasempatik lifler vagustan, sempatik lifler ve duyu lifleri splanchnic sinirlerden gelir.

**Safra yolları :** Karaciğer hücreleri tarafından yapılan safra, evvela çok küçük damlacıklar halinde hücrenin kenarlarında toplanır. Buradan dar aralıklar vasıtasıyla çıkarak kolonların arasında bulunan dar bir kanala dökülür. Safra kapillerleri (canaliculi intercellulares) dediğimiz bu kanalcıkların kendilerine mahsus duvarları yoktur. Bunlar iki komşu hücrenin yan duvarları arasında meydana gelen aralıklardan ibarettir. Kolonlardan ayrıldıktan sonra birkaç safra kapilleri bir araya gelerek toplayıcı kanal (ductuli biliferi) dediğimiz daha büyük kanalcıkları meydana getirirler. Birkaç ductuli biliferi'lerin birleşmesinden ductus interlobularis'ler meydana gelir. Karaciğer içinde seyreden bu safra kanallarının birbirleriyle

birleşmesi neticesi kanalların sayısı gittikçe azalır ve nihayet karaciğerin sağ ve sol lobundan birer safra kanalı çıkar (ductus hepaticus dexter ve sinister) (Sekil 3 b).

Sağ ve sol ductus hepaticus umumiyetle porta hepatis'te birleşirler ve ductus hepaticus communis'i meydana getirirler. Hepato-duodenal ligament içinde ductus hepaticus dar bir açı yaparak safra kesesi kanalı (ductus cysticus) ile birleşir ve ductus choledochus'u meydana getirir. Ductus choledochus'un alt ucu pankreas başının arkasından geçer ve duodenum'un descendens parçasına kadar uzanır. Burada genel olarak ductus pancreaticus major ile birleşir ve duodenumun descendens parçası duvarı içinde kaslar arasında 1.5 cm kadar seyireder. Sonra papilla major'da duodenum'a açılır. Bu kanalın intraduodenal parçası sirküler düz kas lifleri ile sarılıdır. Bu kısma Vater ampullası denir.<sup>58</sup>

Histolojik yapı : Karaciğer her tarafından sıkı bağ dokusundan bir kapsülle (capsula fibrosa glissoni) sarılıdır. Kapsülde çeşitli istikamette seyreden kollagen teller ve arada elastik teller izlenmektedir. Az sayıdaki çeşitli bağ dokusu hücreleri bu örtü içine serpilidir. Kapsül hilusta geniş bir alanı doldurur. Organın damar ağı, sinirler, lenf ve safra yolları bu bağ dokusu içinde seyireder, dağılır ya da organdan çıkmak üzere toplanır. Hilustan ve çevredeki kılıftan karaciğer içine doğru bağ dokusu gittikçe incelen dallar halinde ilerler ve organı küçük sayısız lobcuklara ayırır. Bir lobcuğun çevresindeki bağ dokusu, komşu lobcuklarla birleştiği köşede daha

geniştir. Buraya Glisson üçgeni (Kiernan aralığı) denir (Şekil 4, 5) Burada bağ dokusu içinde seyreden ve lobcuğun içine dağılacak olan vena porta'nın, arteria hepatica'nın, lenf yollarının dalları ve sinirlere ait kesitler ve lobcuktan ayrılan safra boşaltma yolu bulunur Vena sentralis'ten çevreye ışın biçiminde uzanan ve birçok yerlerde birbirleriyle birleşme gösteren hücre dizileri, karaciğer parankim hücreleridir (Şekil 4, 5).

Çevre bağ dokusundan ayrılan ince retiküler teller gittikçe incelererek sinusoidlerle parankim hücreleri arasında, daha çok parankim hücrelerine destek olacak biçimde bir ağ yaparlar.

Labirente benzer karaciğer hücre kordonları arası aralıkları sinusoidler doldurur Çok yönlü fonksiyona sahip karaciğer parankim hücreleri dizilişleri vena sentralis çevresinde fonksiyonel duruma göre değişiklik gösteren bölgeler oluştururlar. Portal ven'e yakın olan lobcuğun periferindeki bölge periportal bölgedir. Oksijen muhtevası ve besin bakımından oldukça zengindir Bunun yanında yer alan orta bölge (midzonal zone) diğerlerine nazaran kandan aldıkları madde bakımından daha fakirdir Sentral ven'in (vena centralis) yanında yer alan sentrolobuler bölgede ise karaciğer hücresinin kandan aldığı primitif ilkel maddeleri işlediği ve bu hücrelerin bu kabil inklüzyonlardan fakir olduğu izlenir. <sup>10,12</sup>

**Sinusoid :** Karaciğer parankim hücre dizileri arasında yer alan sinusoidler, duvarlarının yapısı düzgün olmayan ve çok girintili çıkıntılı özel tipteki kapillerlerdir. Sinusoid duvarı son derece

ince sitoplazmalı ve yine yassı fakat çekirdeklerinin bulunduğu yerde şişkin görülen endotel hücrelerinden oluşmuştur. Elektron mikroskopta endotel hücrelerinin duvarda sıkı bir şekilde birbirleriyle devam etmedikleri ve sitoplazmalarının delikli (pencereli) oldukları görülür. Sitoplazmaları organel ve inklüzyondan fakirdir.

Endotel hücreleri arasında sinusoid boşluğu içine doğru sarkmış fagositik yetenekteki Kupffer hücreleri görülür. Çeşitli büyüklük ve biçimdedirler (Şekil 7). Zarı girintili çıkıntılıdır, yalancı ayak ve mikrovillus ihtiva ederler. Zarda ve hemen altında pinostotik ve fagositik keseler bulunur. Sitoplazmaları organelden fakirdir. Dağınık yerleşme gösteren mitokondrionlar ve orta derecede gelişmiş granüllü endoplazma retikulumu vardır. Çekirdek oval ya da yuvarlaktır Kupffer hücreleri sinusoid boşluğu içinde bazan yaygın ve kaba uzantılarıyla sinusoidin iki duvarını birleştirecek şekilde yer alır ve endotel hücre sitoplazma uzantıları arasındaki pencerelerden sitoplazma ayaklarını Disse aralığına sarkıtmışlardır.<sup>60</sup>

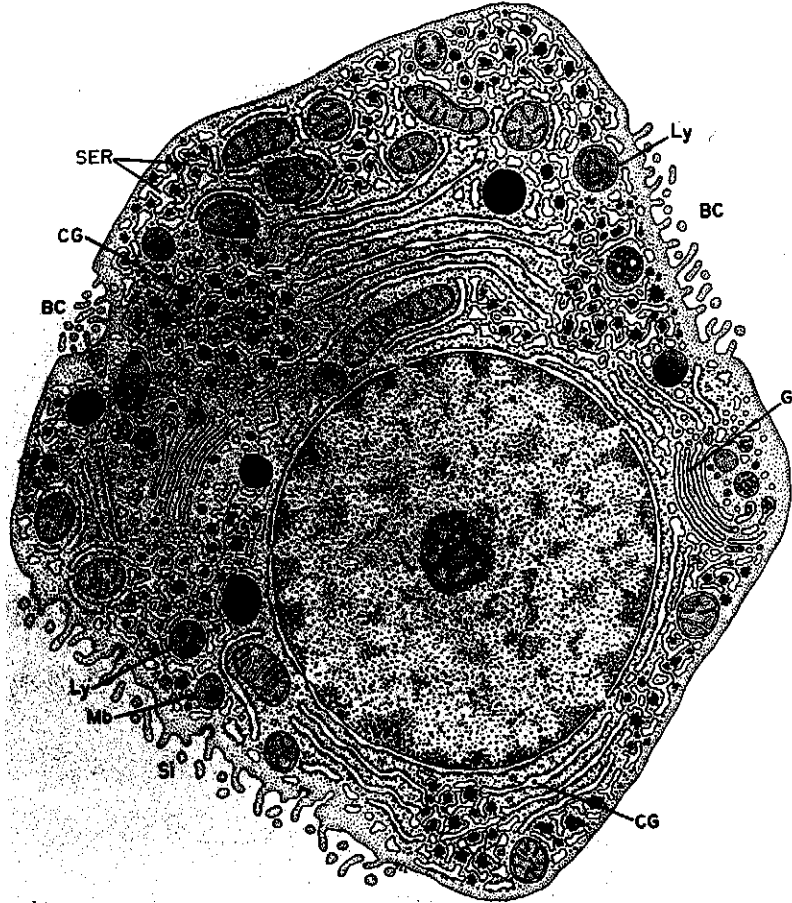
Sinusoid duvarında bazal lamina yoktur. Ancak sinusoidin kenar bölümlerinde çok dar bir yerde seçilebilir.

Sinusoid duvarında, daha büyük sıklıkla sinusoid duvarı ile parankim hücreleri arasında yağ depo hücreleri görülür. Bhagwat'ta<sup>10</sup> yaptığı araştırmada, çekirdeği çevreleyen büyük lipid damlaları ile dolu yağ hücrelerine (İto hücresi) raslamıştır.

Sinusoid duvarı ile, parankim hücre dizileri arasında içinde kanın plazmasının dolaştığı Disse aralığı bulunur.<sup>12</sup>

**Karaciğer parankim hücresinin ince yapısı :**

Karaciğer parankim hücreleri, altı veya daha fazla yüzlü polihedral görünümdeki hücrelerdir. Hücrelerin yüzleri üç yönlüdür. Birincisi sinusoidal boşluğa, ikincisi safra kanaliküllerinin lumenlerine, üçüncü yüz ise karaciğerin diğer benzer hücrelerine bakar. Karaciğer parankim hücrelerinin çekirdekleri büyük, yuvarlak ve düzgün sathlıdır. Hücrelerin çoğu tek çekirdek ihtiva eder. Fakat iki çekirdekli olan hücrelerde çoğunlukla raslanır. Belirgin bir çekirdekçik ihtiva eder. Çekirdek zarı porlar gösterir ve endoplazmik retikulum sisternaları ile devam eder. Organellerle sıkı sıkıya doludur (Şekil 6).



Şekil 6- Karaciğer parankim hücresinin şematik görünümü (Lentz'den).

**Hücre zarı :** Hücre zarı, safra kanalikülüne (BC) ve sinuoid'e bakan yüzünde mikrovilluslar ihtiva eder<sup>47</sup> (Sekil 6). Desmozomlar birbirlerine komşu olan hücrelerin yan yüzlerinde gözlenmezler. Hücre zarları birbirine paralel ve düzgündür. Bazı bölgelerde iki komşu hücre zarının kendine ait sitoplazmik yüzlerinde bir yoğunlaşma ve bu sahada ince fibriller gözlenmiştir.<sup>53</sup> Hücreler arası aralık belirgin bir şekilde homogen, elektron dens bir materyelle doludur. Nadiren ince fibrillere yakın bir mitokondrion, desmozom'un her iki tarafında bir ayna hayali gösterir. Bu mitokondrion-desmozom kompleksi birçok epitel hücresinde ve insan karaciğer parankim hücrelerinde gözlenmiştir. Hücreler arası sıkı bağlantılar, birçok hayvan ve insanda son zamanlarda gösterilmiştir.<sup>53</sup> Safra kanalikülünden sonraki bölümde iki komşu hücre arasında sıkı bağlantı ve ara bağlantı gözlenir, fakat desmozom diğer bağlantı komplekslerinin aksine güçlkle bulunur.

Safra kanalikülünü çeviren sitoplazma içindeki yapı özeldir. Burası ektoplazma olarak adlandırılır. Yaklaşık olarak 0,2 $\mu$  kalınlığında bir bölgedir. Burada organel bulunmaz, birkaç ufak vezikül ve ufak tübüler yapılar izlenir. İlaveten büyük, membranla çevrili 100-150 m $\mu$  çapında vakuoller safra kanalikülünün 3 de 1 bölgesi olan perikanaliküler bölgede bulunur. Bu vakuollerin şekilleri düzgün değildir ve elektron lüsent'tir. Fakat bazan periferinde ince bir çizgi halinde elektron dens bir halka bulunabilir.<sup>53</sup>

Çekirdek : Bhagwat<sup>10</sup>, çekirdek için elektron mikroskopik olarak üç fiksatif kullanmıştır. Çekirdek zarı osmik asitle, çekirdek kromatini gluteraldehit<sup>11</sup>le, porlarda paraformaldehit tesbitleriyle iyi bir şekilde gözlenebilir. Fakat rutin tesbitlerde de porlarda dahil olmak üzere çekirdek detayları iyi bir şekilde gösterilebilmektedir.

İnsan karaciğer parankim hücrelerinin çekirdekleri sıçan karaciğer hücrelerinin çekirdeklerinden farklı değildir (Şekil 7, 8).

Bazan periportal hücrelerin bazılarının çekirdeklerinde büyük bir glikojen depolanmasına raslanmıştır. Bu glikojen subünitele-ri olmayan tek bir partikül halindedir.<sup>53</sup> Bu glikojenin etrafında membran yoktur ve sitoplazma ile de ilişkili değildir. Ufak glikojen depozitlerinin etrafında çok iyi tariflenemeyen ince fibriller bir halka bazan gözlenmiştir.<sup>53</sup> Bu tip çekirdek inklüzyonu diabetik hastalarda daha fazladır.

Chippş ve Duff<sup>15</sup> 140 otopside travmatik nedenlerle ölen hastaların karaciğerlerinde böyle bir inklüzyon bulunduğunu göstermişlerdir.

Sheldon ve arkadaşlarına<sup>70</sup> göre glikojen depolanması hastalıklarında karaciğerde gözlenen çekirdek içi glikojene, nadir olarak normal dokularda da raslanmaktadır. Karaciğer parankim hücrelerinin sitoplazması için tipik  $\alpha$  partiküllerinin yerine basit  $\beta$  partikülleri şeklinde izlenmektedir.

Granüllü endoplazma retikulumu : Geniş sisternalı granüllü endoplazma retikulumu tubulusları tek tek yahut guruplar yapacak şekilde tertiplenmişlerdir (Şekil 7,8). Granülsüz endoplazma retikulumu bazı yörelerde, granüllü endoplazma retikulumu ile devam eder<sup>53</sup>. Endoplazma retikulumu kesecikleri içinde bazı dens granüllerin varlığı izlenebilir<sup>47</sup> (Şekil 6).

Bilhassa tek ve uzun granüllü endoplazma retikulumu tubulusları üzerine iri ribozom tanecikleri tutunmaktadır ve daha çok hücrelerin çekirdeğine yakın bölgelerinde lokalize olmakla karakterizedirler<sup>10</sup> (Şekil 8).

Granüllü endoplazma retikulumu tübülüs ve kesecikleri mitokondrionlarla yakın komşuluk gösterir. Granüllü endoplazma retikulumu tubulusları mitokondrion zarına yakın bir şekilde paralel olarak onu adeta sarar. Granüllü endoplazma retikulumu sinusoid'e bakan kenarda hücrelerin yan hudutlarına nazaran şekil bakımından daha fazla farklılık gösterir. Granüllü endoplazma retikulumu çekirdek çevresinde kümelenmeler gösterir ve çekirdek zarına paralel bir dizilimde izlenir<sup>53</sup> (Şekil 8).

Loud'un<sup>48</sup> sıçan karaciğerinde yaptığı çalışmaya göre, granüllü endoplazma retikulumu sentral ven'e yakın hücrelerde granülsüz endoplazma retikulumu oranına eşit, orta bölgelerde granülsüz endoplazma retikulumundan % 50 fazla, lobulusun çevre hücrelerinde ise azdır.

Sıçanlarda granüllü endoplazma retikulumunun keselerinde iki farklı tipte maddenin toplandığı gösterilmiştir<sup>14</sup>. Bir tanesi



granüler form, ikincisi amorf yahut ince fibriller yapıdadır. Bu keselerden ayrılan, yuvarlak veziküller, Golgi bölgesine yaklaşp muhtevalarını Golgi içine bırakırlar. Muhtemelen Golgi içinde morfolojik olarak farklı, bu 2 madde birbirinden ayrılır. Granüllü kısım büyük vakuoller halinde belirlenir ve Diase aralığına boşalır. Amorf madde ise, ufak kaplı veziküller halinde, Golgi'de şekillenir. Daha sonra kaplı veziküller yüzey katını kaybederek topluluklar meydana getirir bir membranla çevrelenir ve multiveziküler cisimleri oluştururlar. Multiveziküler cisimler, tek tek vezikül iç zarlarının erimesiyle mikrocisimlere dönüşür ve lizozomlarla birleşme (fuzyon) yapar. Granüllü materyel plazma proteinlerinin salgısı olarak tanımlanır. Amorf materyel ise enzim sentezinin bir göstergesidir ve hücre içi hazmı gerçekleştiren enzimlerdir.<sup>14</sup>

Granülsüz endoplazma retikulumu : Bhagwat<sup>10</sup> göre, granülsüz endoplazma retikulumu sahaya hâkimdir ve veziküler formu muhafaza eder.

Granülsüz endoplazma retikulumu glikojen rozetleri arasına dağılmış muntazam olmayan veziküler yapılar olarak gözlenir. Granülsüz endoplazma retikulumunun lumeni orta derecede elektron dens, fakat özel yapısı olmayan bir madde ile doludur. Sentriobuler hücrelerde, periportal hücrelere nazaran granüllü ve granülsüz endoplazma retikulumu daha fazla gözlenir<sup>53</sup> (Şekil 8).

Loud'un<sup>48</sup> sıçanlarda yaptığı araştırmanın kantitatif netiçeleri, karaciğer lobüllerinin kenar ve orta bölgelerindekilere nazaran, sentriobuler hücrelerde daha fazla granülsüz endoplazma retikulumu

olduğunu göstermiştir. Bu fark esasen sentral ven'in etrafını çok sıkı bir şekilde saran iki tabaka hücrede glikojen partikülleriyle birleşen zar vasıtasıyla hesaplanır.

Mitokondrion : Mitokondrion'lar periportal bölgede daha fazladır ve genellikle ovaldirler (Şekil 8). Sentrolobüler hücrelerde mitokondrionlar daha azdır, yuvarlak ve ovalimsidir. Mitokondrion kristalları, dış membranla dik açı yapacak şekilde gözlenmezler. Mitokondrion'ların bir çoğunda laminalar şeklinde tertiplenmiş, fazla elektron dens materyelle dolu koyu granüller gözlenir. Ma ve Biempica<sup>53</sup> yaptıkları araştırmada, insan karaciğerinden alınan 3 biyopside, iki tip olağan olmayan yapıda mitokondrion gözlenmiştir. Birinci tip, kristal inkluzyonlar ihtiva eder ve bu inkluzyonlar periportal bölgedeki büyük mitokondrionlar içinde izlenmiştir. Mitokondrionlar içindeki bu tip kristalin inkluzyonların, normal karaciğer mitokondrionlarında da gözleendiği Wills<sup>76</sup> tarafından rapor edilmiştir. Bu inkluzyonların orijinleri kesin olarak bilinmemekle beraber optik diferaksiyon metodları ile yapılarının fosfolipid miçellerinden oluştuğu gösterilmiştir<sup>53</sup>. İkinci tip mitokondrion ise kristalların kıvrıntılı şekilde izlenmesidir ki, bu normal mitokondrionlarda gözlenmez<sup>53</sup>.

Bhagwat<sup>10</sup>, bu tip mitokondrionları gözleyememiştir.

Loud'a<sup>48</sup> göre, sıçanlarda ortalama mitokondrion ebadının küçük olduğu, lobülün kenarlarına doğru çaplarının daha geniş olduğu ve merkeze doğru daha uzun ve ince olduğu görülmektedir. Ayrıca periferik mitokondrionların ortalama hacmi, sentrolobüler hücre mitokondrionlarının iki mislinden fazladır. Lobülün orta bölgesindeki

hücrelerin mitokondrionları ise ebadça ortadır.

Mikrocisim (Peroksisom): Yuvarlak, granüler bir matriks içinde daha dens bir orta bölüm yahut öz kısmı izlenebilir<sup>47</sup> (Şekil 6).

Karakteristik olarak granülsüz endoplazma retikulumu ve glikojen mikrocisim'lerle yakın komşuluk gösterir. Nadiren mikrocisimler, granülsüz endoplazma retikulumu tubuluslarına benzer yapıda uzun tubuler şekilde gözlenirler ve aynen granülsüz endoplazma retikulumunun mikrocisimlerle devam ettiği kanısını verirler<sup>53</sup>.

Sıçanlardaki mikrocisimler merkezi ve orta sahalarda bariz şekilde farklar göstermemekle birlikte, kenar sahalardaki mikrocisimler diğerlerine nazaran daha büyük çaptadır<sup>48</sup>.

Golgi kompleksi : Hafifçe eğri tubuluslardan ve keselerden oluşmuştur (Şekil 6). Keseler yan bölgelerinde genişleme gösterirler. Fakat bazan Golgi kompleksinin ortasında da genişlemiş keseler izlenebilir. Bu kesecikler orta derecede elektron dens, muntazam olmayan, ufak partiküllerle doludur. Golgi kompleksine yakın bölgede veziküller izlenir ve konveks yüzde daha belirgindir. Veziküllerle Golgi kesecikleri arasındaki membranlarda bazan bir kaynaşma izlenebilir. Bu veziküller daha büyüktürler. Büyük veziküller ya da vakuoller daha azdır ve konkav yüzde yoğundur. Bu vakuollerin üzeri kaplıdır (Coated). Golgi kompleksinin konkav yüzünde özel bir düz yüzeyli endoplazmik retikulum sistemi Novikoff<sup>57</sup> tarafından gözlenmiş ve GERL rumuzu ile tariflenmiştir. GERL tubulusları paralel bir düzenlenme göstermezler ve tubuluslar içinde özellikle

genişlemiş yörelerde VLDL rumuzu ile tariflenen birçok partiküller gözlenir. Asit fosfataz aktivitesi GERL bölgesinde ve kaplı veziküllerde fazladır<sup>53</sup>.

**Lizozomlar :** Lizozomlar küçüktür ve safra kanalikülleri civarında lokalize olmuştur (Şekil 6). Periportal ve sentrolobüler hücrelerde daha büyüktürler. Lizozomların çeşitli tipleri gözlenmiştir<sup>53</sup>. Bunlar, lipofusin granülleri, otofajik vakuoller, hemosiderin granülleri ve multiveziküler cisimler olarak özetlenebilir.

Sıçanlarda lizozomların sayısı sentrolobüler hücrelerde en fazladır. Perifer boyunca azalır<sup>48</sup>.

Bhagwat<sup>10</sup>, lipofusin cisimlerini sentrolobüler hücrelerde izlemiştir. Fakat safra kanaliküllerinin etrafındaki parankim hücrelerinde lipofusin dağılımını her zaman gözleyememiştir. Sıklıkla olmamakla beraber multiveziküler cisimleri izleyebilmiştir.

**Lipidler :** Karaciğer parankim hücrelerinin çoğu lipid damlalarından yoksundur. Arasına tek ve büyük bir lipid vakuolu gözlenebilir (Doymuş lipid) ki bu lipid damlasının katiyetle glikojen miktarına bağlı olduğu anlaşılmıştır. Aynı zamanda parankim hücrelerinde zengin glikojen partiküllerinin yanında, lipid damlaları ve lipofusin cisimcikleri beraberce görülmüştür<sup>10</sup>.

Karaciğerde fiksasyon artefaktı olarak görülen açık ve koyu hücreler, Ganato ve Moses<sup>24</sup> tarafından araştırılmıştır.

Glikojen : Elektron mikrograflarda boyanmamış glikojen eğer miktarı fazla ise, sitoplazmik matriks içinde büyük soluk amorf sahalar olarak gözlenir. Bu sahalar arasında granülsüz endoplazma retikulumu ve mitokondrion sıkı bir şekilde paketlenmiş olarak izlenir. Boyanmış glikojen elektron mikroskopta 200-300 A<sup>0</sup> genişliğinde partiküller olarak gözlenir. Bazı şartlar altında bu partiküller bir araya gelerek rozetler yaparlar. Tek olan partiküller  $\beta$  partikülleridir. Rozet yapacak şekilde tertiplenenler ise  $\alpha$  partikülleridir. Glikojenin elektron mikrograflarda granülsüz endoplazma retikulumu'na yakın olarak tertiplendiği gözlenir. Glikojen osmium ihtiva eden fiksatiflerle elektron mikroskopu için iyi fikse edilir.

Bruijn<sup>17</sup>, karaciğerde, modifiye edilmiş glikojenin kontrastını arttıracak osmium tetroksit fiksatifi ile, glikojenin kimyasal yapısı ve elektron mikroskopundaki morfolojik görünümünü araştırmıştır.

Bhagwat<sup>10</sup> glikojen'i tesbit için üç tip fiksasyon kullanmıştır. Glikojen bu üç fiksasyona da iyi cevap vermiştir ve hepsinde de formu göstermiştir (Paraformaldehid, osmium tetroksit ve gluteraldehit).

Revel<sup>66</sup>, glikojen'in ayırımı için, elektron mikroskopik metodlar geliştirmiştir.

## BULGULAR

Deney gruplarından elde edilen karaciğer kesitlerinin elektron mikrografları ile ışık mikroskopu resimleri, normal ve fizyolojik tuzlu su verilmiş kontroller ile kıyaslanarak değerlendirilmeye çalışıldı.

6 - 21 gün hidrokortizon almış deney gruplarının karaciğer parankim hücrelerinde gittikçe artan ve değişen belirgin değişiklikler saptandı.

6 gün hidrokortizon almış grupta karaciğer parankim hücreleri ışık mikroskopu düzeyinde fazla değişiklik göstermedi (Şekil 9,10).

Elektron mikroskopu düzeyinde ise ilk bakışta çekirdek normale yakın bir görünümde olup, mitokondrionlarda çoğalma, sıklaşma ve matriks densitesi artımı gözlemlendi (Şekil 11 - 16). Ayrıca granüllü endoplazma retikulumu, normallere kıyasla belirgin bir şekilde çoğalmış, hücrede çekirdek yakınından çevreye doğru düzgün paralel dizilimler şeklinde yayılmışlardı (Şekil 11 - 14). Granülsüz endoplazma retikulumu küçük sisternalı olup, genellikle hücrede az bir bölgeyi kapsamakta idi (Şekil 11, 14, 15). Glikojen belirgin bir şekilde boyanmamakla beraber, granülsüz endoplazma retikulumu vezikülleri arasında yer yer gözlenebildi (Şekil 14, 15). Bazı hücrelerde lipid damlacıklarına raslanıldı (Şekil 12). Mikrocisimler ve lizozomlar fazla izlenemedi.

Simusoid tipi kapillerlerin oldukça genişlemiş olduğu saptandı. Kupffer hücreleri ve lipid damlacıkları ile dolu olan yağ depo hücrelerine (İto hücresi) belirgin bir şekilde raslanıldı (Şekil 11,12,16).

Karaciğer parankim hücrelerinin sinusoidlere bakan yüzlerinde mikrovilluslarda uzama ve sıklaşma gözlemlendi (Sekil 12,16).

11 gün hidrokortizon almış deney gruplarında ışık mikroskopu düzeyinde çekirdek çevresinde vakuolleşme gözlemlendi (Sekil 17).

Elektron mikroskopu düzeyinde ise çekirdek zarı altında ve çekirdek içinde kümeler halinde heterokromatin ve belirgin çekirdekçikler saptandı (Sekil 18-20). Granüllü endoplazma retikulumunda bundan bir önceki gruba kıyasla belirgin bir azalma gözlemlendi (Sekil 18-20). Çekirdek çevresinde yapısı belirgin olmayan ve ışık mikroskopu kesitlerini destekleyen boş sahalarda izlendi (Sekil 18,20). Yer yer granülsüz endoplazma retikulumu veziküllerinde genişlemeler saptandı (Sekil 21, 22) Mitokondrionlarda bundan önceki gruba kıyasla belirgin bir azalma izlendi. Buna karşılık yapısal niteliklerinde belirgin bir değişiklik gözlemlenemedi. Yani mitokondrion matriksi dens, kristalları uzun ve sıkça idi (Sekil 20-22). Glikojen rozetleri gölgelerine hemen hiç raslanılmadı. Yer yer mikrocisimler gözlemlenebildi (Sekil 21,22). Sinusoidlere bakan parankim hücre yüzeylerinde mikrovillusların uzunluğu ve sıklığı dikkati çekti (Sekil 21,22). Sinusoid lümenlerinde belirgin bir daralma gözlemlendi.

16 gün hidrokortizon almış grupta aşağıda belirtilen değişiklikler saptandı.

Işık mikroskopu düzeyinde çekirdek çevresinde belirgin boşluklar gözlemlendi (Sekil 23).

Elektron mikroskopu düzeyinde ise pek çok hücrede dejeneratif değişiklikler görüldü (Sekil 24-32). Küçük büyütme elektron

mikrograflarda bile bu değişiklikler belirgindi (Sekil 24,25). Çekirdeklerin pek çoğunda üç çekirdekcik sayılabiliyordu (Sekil 26). Çekirdeğin hemen altında ve orta kısımlarda kromatin kümeleri gözlenebildi.

Önemli değişiklikler mitokondrionlarda saptandı. Pek çok hücrede sayıları azalmış, fakat çapları büyümüştü. Mitokondrionların çoğunda şişme, matriks densitesinde azalma, kristalarda kısalma ve seyrelme izlendi (Sekil 26-30). Sitoplazma içinde raslanabilen lamelli myelini taklit eden inkluzyonlara, mitokondrionlar içinde de raslandı (Sekil 26-30). Bazı hücrelerde ise mitokondrionlar yapısal nitelikleri bakımından diğer deney gruplarına benzerlik göstermekte idi (Sekil 31,32). Granüllü endoplazma retikulumunda belirgin bir azalma gözlenildi. Dejenere mitokondrionlar arasında ribozom, polizom ve dar tubuluslu granüllü endoplazma retikulumu izlenebiliyordu (Sekil 27,30). Granülsüz endoplazma retikulumu veziküllerinde yer yer genişlemeler gözlendi (Sekil 26-32). Bazı parankim hücrelerinin sitoplazmalarının çevresinde lipid damlacıkları kümeleri gözlenebildi (Sekil 24). Lizozomlar ve mikrocisimler belirgin değildi. Glikojen sahaları ve rozetlerine yer yer raslandı (Sekil 28).

Sinuzoid lumenlerinde normal ve 6 gün hidrokortizon almış gruplara kıyasla daralma saptandı (Sekil 23,24).

21 gün hidrokortizon almış son grup sıçanların karaciğer kesitlerinde, küçük büyütmelede parankim hücrelerini birbirinden ayıran bağ dokusunun genişlediği belirgin bir şekilde izlendi (Sekil 33-35).



Işık mikroskopundaki çekirdek çevresi boşluklara elektron mikroskopik resimlerde de raslandı (Şekil 33-35). Karaciğer parankim hücreleri çekirdeklerinde bundan önceki gruplardan farklı bir yapısal değişiklik gözlenemedi (Şekil 34-38). Dejenere çekirdeklere de bazı hücrelerde raslandı (Şekil 41). Mitokondrionlar hücreden hücreye belirgin farklar gösterdi. Genellikle sayıları azalmıştı (Şekil 34-36). Bazı hücrelerde dejenere mitokondrionlar gözlenirken (Şekil 34), diğer hücrelerde yoğun matrikalluzun ve sık kristal mitokondrionlar saptandı (Şekil 34-42). Granüllü endoplazma retikulumu pek çok hücrede çok azalmıştı. Tubuluslarda diğer gruplara kıyasla yer yer genişlemeler saptandı (Şekil 35). Bu grupta en belirgin değişiklik granülsüz endoplazma retikulumunun anormal genişlemeleri ve keselenmeleri idi (Şekil 36-41). Glikojen rozetlerine hiç raslanılamamakla beraber, şekilsiz sahaların glikojen sahaları olabileceği düşünüldü (Şekil 35). Fazla bir lipid artımı gözlenememekle beraber, mikrocisimlere ve lizozomlara belirgin olarak raslandı (Şekil 37,42).

Sinuzoid lumenlerinde belirgin bir daralma izlendi. Buna karşılık Kupffer hücresi sitoplazmasına yer yer raslandı (Şekil 36).

## TARTIŞMA

Kortizon, hidrokortizon ve dehidrokortikosteron böbreküstü bezi (suprarenal gland) korteksi zona fasikulatasının başlıca glukokortikoid hormonlarıdır. Glukokortikoid hormonlar özellikle karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasına etkileri açısından önemlidir.<sup>28</sup>

Feigelson'a<sup>22</sup> göre kortizon tesiri ile karaciğerde RNA ve protein yapımı artmaktadır. Fakat bu durum hormon etkisinin hedef organın (target organ), hormona karşı olan duyarlılığına göre değiştiğini göstermektedir. Daha açık bir deyişle timus ve dalak duyarlı olmadığı halde, karaciğer bundan şiddetle etkilenmektedir.

Kortizon verilmesi karaciğer parankim hücreleri çekirdeğinde RNA artışına neden olmaktadır<sup>41</sup>.

1969 yılında Amaral<sup>4</sup> kortizonun özel taşıyıcı bir protein ile birleştiğini ve bileşiğin karaciğer parankim hücreleri çekirdeğine girerek kromatine bağlandığını göstermiştir. Daha sonra Bercovici<sup>9</sup> yaptığı çalışmalar sonucu, karaciğer yoluyla oluşan değişik protein tiplerinin dokuların steroid hormonların alınmasını etkilediğini saptadı.

Kortizonun karaciğerde DNA azalmasına neden olduğu ilk kez Lowe'un dikkatini çekti<sup>51</sup>. Bu konudaki ileri çalışmalar Amaral ve Werthamer<sup>5</sup> tarafından sürdürüldü. Her ikisi de mikrospektrofotometrik, otoradyoğrafik yöntemlerle kortizonun beş haftalık farelere verildiğinde DNA sentezini önlediğini saptamışlardır. Burada bu tesirin geçici olduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar bunun steroid hormonların

özel olmayan bir etkisi olduğu kanısındadırlar.

Kortizon verilmesi farelerin karaciğer parankim hücreleri çekirdeklerinde hacim ve total protein artışına neden olmaktadır<sup>2</sup>.

Kortikosteroidler çeşitli enzim sistemlerini etkilemektedir. Bu durum verilen kortikosteroidin karaciğer parankim hücresi çekirdeği tarafından alınması ve çekirdek RNA sentezini uyatarak, enzim indüksiyonuna neden olması ile oluşur. İn vitro olarak da izole karaciğer parankim hücresi çekirdeklerine verilen kortizon özel kortikosteroidlere bağlı proteinlerin çekirdek içi taşınması ve bu hormonun çekirdek proteinlerine bağlanışını arttırmaktadır<sup>69</sup>.

Beato ve arkadaşları<sup>8</sup> invitro olarak optimal yoğunluktaki kortisol'un, izole karaciğer parankim hücresi çekirdeklerindeki RNA polimeraz aktivitesini arttırdığını gözlemişlerdir. Bu sitoplazmik kortisol reseptörlerinin kromozomal proteinlere bağlanmasını kolaylaştırdığından, karaciğer parankim hücreleri kromatininde değişme saptanmıştır. Aynı bulgular Lang ve Sekeris<sup>45</sup> tarafından da gözlenmiştir.

Kodama'ya<sup>42</sup> göre kortizonun ilk tesiri karaciğer parankim hücrelerinin çekirdeğinde görülmektedir. Kortizon verilmesinden 8-16 saat sonra çekirdek kromatininde yeni bir düzenlenme ve çekirdek zarından ayrılıp dağılma olmaktadır. Bu karyolizise yakın bir bulgudur.

Karaciğer parankim hücrelerinin çekirdekleri farklı doz ve sürelerde hidrokortizon verildikten sonra incelendikte ve normale kıyas edildikte kromatin haritalanmasında bazı farkları birde gözledik. Özellikle 11 ve 16 gün hidrokortizon almış hayvanların

karaciğer parankim hücrelerinin çekirdeklerinde kromatin kümeleri, çekirdek zarı altında daha belirgin orta kısımlarda da irili ufaklı kümeler teşkil etmekte idi. Genellikle bir veya iki iyi gelişmiş çekirdeğe bulunmakta idi. Hatta 16 gün hidrokortizon almış grupta üç çekirdeğe sıklıkla raslanıldı. Çekirdekte bir hiperaktivite olduğu kanısına varıldı.

Barnabei ve arkadaşları<sup>7</sup> glukokortikoidlerin karaciğer fonksiyonu üzerindeki etkisini izole perfüze sıçan karaciğerinde *invivo* olarak gözlemişlerdir. Glukokortikosteroidlerin çekirdekte gen sentezini aktive ederek, yeni RNA moleküllerinin yapımına neden olduklarını, sitoplazmada ise mikrozomal RNA ve proteinleri tesbit ettiklerini izlemişlerdir.

Kortizon t-RNA (taşıyıcı-RNA) üzerinde % 20-30 oranında bir artışa neden olmaktadır<sup>1</sup>.

Van Rymenant<sup>73</sup> ve arkadaşları sıçan karaciğer homojenatlarına işaretli RNA vererek hidrokortizonun etkisini araştırmışlar ve bu maddenin r-RNA (ribozomal-RNA) yapımında etkili olduğunu saptamışlardır.

Yukarıdaki biyokimyasal gözlemlere göre, genel anlamda glukokortikosteroidlerin karaciğer parankim hücrelerine olan etkisinin protein metabolizması üzerinden olduğu düşünülebilir.

Bir *grup* araştırmacıda çeşitli glukokortikosteroidlerin karaciğer üzerindeki etkisini morfolojik açıdan gözlemişlerdir. Örneğin:

Kim ve arkadaşları<sup>39</sup> kortikosteroidlerin karaciğer parankim

hücrelerine ve safra oluşmasına etkisini araştırmışlardır. Glukokortikoid tedavisi altındaki köpeklerde karaciğer ağırlığı, glikojen ve safra yapımı artmaktadır.

Martinez-Manautou ve arkadaşları<sup>54</sup> ile Gonzales-Angulo ve arkadaşları<sup>27</sup> steroid tedavisi altındaki kadınların karaciğer parankim hücrelerini ince yapı düzeyinde incelemişlerdir. Araştırmacılar gözlemlerinde karaciğer parankim hücrelerindeki granüllü ve granülsüz endoplazma retikulumunda genişleme ve tomurcuklanma saptamışlardır. Mitokondrionlarda büyüme, uzama, çok şekillilik ve matrikslerinde lameller ozmiofilik inkluzyonlar bulmuşlardır.

Horvart ve arkadaşları<sup>35</sup> sıçanlara çeşitli steroid bileşiklerini vermişler ve karaciğer parankim hücrelerinde granülsüz endoplazma retikulumunda artış olduğunu gözlemişlerdir.

Heiniger ve arkadaşları<sup>33</sup> ACTH'nın karaciğer parankim hücrelerinin çekirdek ölçülerine etkisini araştırmışlardır. Karaciğer parankim hücreleri üzerine ACTH'nın tesirsiz veya tesirinin çok az olduğunu izlemişlerdir.

Drut ve arkadaşları<sup>18</sup> uzun süre kortikosteroid tedavisinde kalan üç vak'ada (romatoid artirit ve ilerleyici sistemik sklerozu olan) karaciğerde meydana gelen değişiklikleri incelemişlerdir. Bunlardan birinde hepatik lezyon, ikisinde fibrozis olmaksızın hepatosellüler nekroz, diğerinde ise ağır yağlanma değişiklikleri gözlenmiştir. Bunların yanında sinuzoidlerde genişleme bulmuşlardır.

Zamfir ve arkadaşları<sup>77</sup> da deneylerini tavşanlar üzerinde yapmışlardır. Sonuçta 14 hayvanda perisentrolobüler bölgede daha belirgin olmak üzere yaygın distrofik, dejeneratif parankimatöz lezyonlar ortaya çıkmıştır. Bu vak'aların bazılarında lezyonlar çok yaygındır, hatta hepatik lobülün tamamını kapsamaktadır.

Nicholls ve arkadaşları<sup>56</sup> ostrogenin ve diğer steroid hormonların karaciğer ince yapısına olan etkisini *Xenopus Laevis* Daudin'de araştırmışlardır. Oestrodol-17B verilen hayvanlarda bütün karaciğer parankim hücrelerinde granüllü endoplazma retikulumunda bariz çoğalma gözlenmiştir. Çekirdek yoğunluğu artmıştır. Depo glikojen azalmıştır. Buna karşın testesteron-propianat, progesteron ve kortizon asetat etkisizdir. Yalnız kortizon bazı vak'alarda karaciğer glikojeni arttırmıştır.

Jones ve Mills'e<sup>36</sup> göre çeşitli sentetik yahut tabii steroidler karaciğer parankim hücrelerinde granülsüz endoplazma retikulumunda hipertrofiye neden olmaktadır. Granüllü endoplazma retikulumu sayıca artmıştır ve tubuluslar mitokondrionlarla sıkı ilişkidir.

Glukokortikoidlerin büyük bir gurubunu kapsıyan kortizon ve hidrokortizonun karaciğerin tüm yapısında oluşturduğu değişiklikler gerek ışık mikroskopik gerek de ince yapı düzeyinde bir çok araştırmacı tarafından incelenmiştir.

Thompson ve arkadaşları<sup>71</sup> kortizon verilmiş köpeklerin karaciğer parankim hücrelerinde ışık mikroskopik seviyede vakuoller gözlemişlerdir. 3-4 hafta süre ile köpeklere günde 5 mg/kg kortizon

asetat vermişler ve bu süre içinde karaciğerin absolut ve relatif ağırlığının 1,5 misli arttığını izlemişlerdir. Işık mikroskop gözlemlerinde oldukça şiş parankim hücreleri içinde parlak belirgin vakuollerin varlığı gözlenmiştir. Işık mikroskopu seviyesinde karaciğer parankim hücrelerinde görülen bu vakuoller, Wiener ve arkadaşları<sup>74</sup> tarafından da izlenmiştir. 0,25 mg kortizon verdikleri sıçanların karaciğer parankim hücrelerinde kontrol hayvanlarınınkine nazaran belirgin bir farklılık görülmemiştir. Sıçanlara 2,5 mg'lık kortizon verildiğinde ise karaciğer lobülünün kenar bölgelerindeki parankim hücrelerinde vakuolleşme saptamışlardır. 25 mg kortizon verilen hayvanların karaciğer lobüllerinin kenar ve orta bölgelerindeki karaciğer parankim hücrelerinde de büyüme ve vakuolleşme izlemişlerdir. Bu hayvanların karaciğer sinuzoidlerinde ise dikkati çeker bir daralma görülmüştür.

Deneylerimizde ışık mikroskopu düzeyindeki vakuolleşmeyi biz de saptadık. Gittikçe artan dozlarda özellikle çekirdek çevresinde vakuolleşme gözlendi.

Schlesinger ve Raymond<sup>68</sup> kortisol asetat verilmesi ile genç farelerde Wasting hastalığının oluşmasını izlemişlerdir. Bu hayvanlarda dalak ve timus ağırlıklarının azalmasına karşılık, karaciğer, böbrek ve kalbin ağırlıkları artmaktadır. İnce bağırsaklarda küçük kanama odakları, myokard da ise nadiren kalsifikasyon odaklarına raslanmaktadır. Fakat hastalık iyileşince çeşitli organ ağırlıkları inmektedir.

Lowe ve arkadaşlarına<sup>51</sup> göre kortizon karaciğer parankim hücrelerinde büyümeye neden olmaktadır. Araştırmacıların bulguları Wiener ve arkadaşlarının<sup>75</sup> ile özdeştir. Söyle ki; kortizon tedavisi ortalama hücre hacmindaki artışa uygun olarak tüm karaciğer ağırlığında da az bir artış ortaya çıkarmaktadır. Buna göre tüm hücre sayısında bir artış yoktur.

Cox ve Mathias<sup>16</sup> kortisolun karaciğer parankim hücrelerinin sitoplazması üzerine etkisini araştırmışlardır. Pitot ve arkadaşlarının<sup>75</sup> daha önce değindiği üzere kortisol serbest ribozomların (polizom) membranlara bağlanmasına neden olmaktadır.

Günümüze değin yapılan çalışmalar deney hayvanlarına uygulanan kortizon tedavisinin karaciğer parankim hücrelerinde oluşturduğu ince yapı değişikliklerinin, daha çok mitokondrionlar düzeyinde olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin;

Kimberg ve arkadaşlarına<sup>40</sup> göre kortizon mitokondrionların fonksiyon ve yapılarında değişiklikler oluşturmaktadır. Bu durum mitokondrion solunum zincirinde bir takım zararlı değişikliklere neden olmakta, oksidatif fosforilasyon artmamaktadır. Bunun sonucu karaciğer parankim hücreleri mitokondrionlarının hacmi artmakta, fakat sayıları azalmaktadır.

Lowe ve arkadaşları<sup>50</sup> sıçan karaciğer parankim hücrelerindeki mitokondrionlara kortizonun etkisini incelemişlerdir. Osmium fiksasyondan ve uygun boyamalardan sonra, mitokondrial RNA'nın azalması ile mitokondrionlar sayıca azalmaktadır.



Kodama'ya<sup>42</sup> göre hidrokortizon verilmiş sıçanların karaciğer parankim hücrelerinde oluşan ilk değişiklikler mitokondrionlarda görülmektedir. Uygulamadan 1 saat sonra çok sayıda dev, gayrı muntazam biçimli mitokondrionlar ortaya çıkmaktadır. Bunların iç yapıları normal görülmektedir. Şişme ve diğer dejeneratif değişiklikler saptanmamıştır. 24 saat sonra bu bulgulara ilaveten lipid ve glikojen taneciklerinde artış ortaya çıkmaktadır. Mitokondrion sayısı dev mitokondrionların ortaya çıkmasına uygun olarak azalmaktadır. Bu ise dev mitokondrionların, daha küçük mitokondrionların eriyip birleşmesinden oluştuğu kanısını uyandırmaktadır. Bu Birchemer<sup>11</sup> ile Loud ve arkadaşlarının<sup>49</sup> fikirlerine uygunluk göstermektedir. Bazı bölgelerde de krista zarları olmayan kusurlu mitokondrionlar gözlenebilir. Buna göre karaciğer parankim hücreleri mitokondrionlarının kristalarında kortizon az çok değişiklik oluşturmaktadır.

Kortizonun karaciğer parankim hücreleri mitokondrionlarında oluşturduğu değişiklikler üzerine Kodama'nın<sup>42</sup> bulguları Wiener ve arkadaşlarının<sup>75</sup> benzerlik göstermektedir. Söyle ki; Kortizon ile tedavi edilen sıçanların karaciğer parankim hücrelerinde pek çok mitokondrion genişlemiştir. Bazı mitokondrionların ise taneli ve dallı bir şekilleri olup gayrı muntazam biçimleri vardır. En geniş mitokondrionları bulunduran hücreler lobülün kenar ve orta bölgelerinde bulunur. Daha küçükleri ise sentrolobüler bölgedeki hücrelerde gözlenmektedir. Genişlemiş mitokondrionlarda matriks yoğunluğu ve krista dağılımının değişmemiş olduğu görülür. Dejenerasyon

ve herhangi bir bozulma görülmez. Lipid damlaları sayıca artar, ekseriya kısmen yahut tamamen mitokondrionlar tarafından sarılırlar. Kortizon'la tedavi edilen hayvanların karaciğer parankim hücrelerindeki lipid damlaları ve mitokondrionlar arasındaki yapısal birleşme, enerji maksatları için lipid kullanılmasının morfolojik açıklaması olarak bildirilmiştir<sup>75</sup>.

Örs, Gülgönen ve Kerse<sup>61</sup> deneysel hemorajik şokta köpek karaciğerinde ince yapıya kortizon etkisini incelemişlerdir. Şokta karaciğer parankim hücreleri mitokondrionlarında sayıca azalma, buna karşılık şişme, matriks yoğunluğunda azalma, granüllerde kaybolma, kristalarda kısalma ve seyrelme gözlemişlerdir. Şok esnasında kortizon verilen grupta ise mitokondrionları çok farklı izlemişlerdir. Mitokondrion çapları değişik olmakla beraber sayıca çok artmıştı. Matriks yoğunluğunda ve granüllerde belirgin bir artma saptamışlardır. Kristaları uzun ve sıkça gözlemişlerdir. Krista zarları arasında yer yer aralanmalar ve hatta değişik çap ve şekilde deliklenmeler görmüşlerdir. Kortizonun moleküler düzeyde hücre bütünlüğünü koruyucu rol oynadığı ve hücre metabolizmasının kortizon ile desteklendiği kanısına vardıklarını bildirmektedirler.

Wiener ve arkadaşları<sup>74</sup> kortizon verilmiş sıçanların karaciğer lobullerinin kenar bölgelerindeki parankim hücrelerinde normale göre büyümüş, sayıca artmış ve matriksleri daha az dens olan mitokondrionlar izlemişlerdir. Lipid damlaları ise azalmıştır.

Karaciğer parankim hücrelerinde mitokondrionların ince yapı değişikliklerini özellikle izledik. Deneysel grupların küçük büyütme

elektron mikrografları, normallerle kıyaslandıkta mitokondrionların sayıca azalmaları birçok hücrede belirgin bir şekilde saptandı. 21 gün hidrokortizon almış grupta ise bu azalma çok barizdi. 6 ve 11 günlük deney gruplarında mitokondrion matriks densiteleri granül ve kristalari örtecek kadar yoğundu. Ancak diğer otörlerin belirttiği dev mitokondrionlar gözlenemedi. 16 ve 21 gün hidrokortizon alan gruplarda ise mitokondrionlar total olarak daha da azalmışlardı. Birçok hücrede mitokondrionlarda çeşitli dejenerasyon beirtileri saptandı. Bazı hücrelerdeki mitokondrionlarda şişme, matriks yoğunluğunda azalma, kristalarda seyrelme, kısıalma ve mitokondrion içi lamelli oluşumlar izlendi. Buna karşılık sayıca ve yapıca normal mitokondrionlarda komşu hücrelerde gözlenebildi.

Loud'a<sup>49</sup> göre kortizon mitokondrionlar dışındaki hücre organellerinin azalmasına neden olmaktadır.

Kortizon tesiri ile karaciğer lobüllerinin kenar ve orta bölgelerindeki parankim hücrelerinde granüllü ve granülsüz endoplazma retikulumu azalmaktadır. Bu azalış, kontrol değerlerine kıyasla 2/3 oranında granüllü endoplazma retikulumunda, bunun yarısı kadar da granülsüz endoplazma retikulumunda olmaktadır<sup>75, 49, 11</sup>.

Wiener'e<sup>75</sup> göre granüllü endoplazma retikulumundaki bu azalma ve toplam RNA da değişiklik olmaması, rRNA'da da bir değişiklik olmadığını açıklar. Bu durum serbest ribozom miktarının oldukça arttığını belirlemektedir. Serbest ve zara bağlı ribozomların dağılışındaki değişmelerin farklı protein tiplerinin sentezi ile ilgili

olduğu düşünölmüştür.

Enwonwn ve Monro<sup>21</sup> aç bırakılmış ve adrenelektomi edilmiş sıçanlara hidrokortizon ve aktinomysin D verildikten sonra karaciğer parankim hücrelerindeki polizom şekillerinin değişimini incelemiştir. Normal grupların karaciğer parankim hücrelerinde çoğunlukla monozom ve dizom şekilleri gözlenmiştir. Hidrokortizon verilmesinden bir kaç saat sonra monozom-dizom komponentinde azalma ve polizomlarda da artma izlenmiştir.

Deneylerimizde granüllü ve granülsüz endoplazma retikulumunda belirgin değişiklikleri bizde gözledik. 6 gün hidrokortizon alan grupta bazı hücrelerde azalan mitokondrionlara karşılık özellikle granüllü tip endoplazma retikulumunda belirgin bir artış gözlendi. Granüllü endoplazma retikulumu sisternaları dar, birbirine paralel ve özellikle hücrede çevresel bir lokalizasyon göstermekte idi. Aralarında bol miktarda ribozom ve polizomlar ve yeni oluşma temayülü gösteren kanallar sistemi dikkati çekmekte idi. 11, 16 ve 21 günlük hidrokortizon almış hayvanların karaciğer parankim hücrelerinde granüllü endoplazma retikulumunda azalma buna karşılık granülsüz endoplazma retikulumunda artma ve genişleme gözlendi. Hatta 21 gün hidrokortizon almış grupta çok büyük granülsüz endoplazma retikulumu keseleri izlendi.

Kortizon tedavisi ile karaciğer parankim hücrelerindeki mikrocisimlerin (peroksizom) miktarı azalmaktadır. Bu azalma karaciğer lobüllerinin kenar ve orta bölümlerindeki parankim hücrelerinde

görülmektedir. Kortizon etkisi ile mikrocisimlerin sayıca azalmasına karşılık, çaplarında bir değişiklik olmamaktadır. Mikrocisimlerin sayılarındaki azalma granüllü endoplazma retikulumununki ile birlikte olmaktadır<sup>75,49</sup>. Bu durum Wiener ve arkadaşlarına<sup>75</sup> göre mikrocisimlerin oluşmasında endoplazmik retikulumun katılmasını belirten gerek biyokimyasal gerekse morfolojik ispat yönünden ilgi çekicidir:

Bulgularımız bu görüşü destekler niteliktedir.

Kyaw ve Mellors<sup>44</sup> kortizon asetatın sıçan karaciğerindeki lizozomal enzimlere etkisini incelemişlerdir. Genellikle kortizon enzim proteinlerinin sentezinde artmaya neden olmaktadır. Bununla birlikte enzim seviyesinin belli ve etkin bir düzeyde tutulması için, bu enzimlerin sentezinin degradasyonu ile beraber gitmesi gereklidir. Bu nedenle lizozomal enzimlerin proteinleri hazmeden görevi olduğu bilindiğine göre kortizon verilmesi ile bu enzimlerde bir artışın beklenmesi normal bir sonuçtur.

Wiener ve arkadaşlarına<sup>75</sup> göre kortizon tedavisini izleyen sürede karaciğer parankim hücrelerindeki lizozomlar normale göre 2-3 misli artmaktadır.

Özellikle 21 gün hidrokortizon almış grupumuzda lizozomal artışı bizde saptadık.

Kortizon tedavisi ile karaciğer parankim hücrelerinde lipid damlacıkları sayıca artmaktadır. Bu lipid birikmesi karaciğer

lobülünün kenar bölgelerindeki parankim hücrelerinde daha fazla gözlenmektedir<sup>75,11</sup>.

16 ve 21 gün hidrokortizon almış gruplarımızda bazı parankim hücrelerinde lipid damlacıklarının bolluğunu bizde izledik.

Hill ve arkadaşları<sup>34</sup> kortizon verilmiş sıçanlarda karaciğer lipid metabolizmasını incelemişlerdir. 6-25 mg günlük kortizon asetat verilen dişi sıçanlarda plazma yağ asidlerinde belirgin bir artış gözlemişlerdir. Bu serbest asidler karaciğer tarafından alınıp depo- lanmaktadır. Karaciğer protein ve lipid yapımında herhangi bir bo- zukluk gözleyememişlerdir.

Oliverreau'ya<sup>59</sup> göre kortizon tesiri ile karaciğer parankim hücrelerinde geçici bir glikojen artımı olmakta ve bunu lipid toplan- masının azalması izlenmektedir.

Gray ve Mahley<sup>29</sup> tavşanlarda kortizon vererek eksperimen- tal olarak hiperlipemi yapmışlar ve karaciğer parankim hücrelerini ince yapı düzeyinde incelemişlerdir. Kortizon tedavisi süresinde ka- raciğer parankim hücrelerinde lipid damlaları birikim göstermektedir. Bazıları mitokondrionlar yakınında toplanmaktadır. Bu ışık mikros- kopunda yağlı karaciğer görünümü vermektedir.

Fishman'a<sup>23</sup> göre aç bırakılmış sıçanlarda glikojen sentetaz aktivitesi glukokortikoid kortisolle artmaktadır. Fakat minerelokor- tikoidlerin tesiri olmamaktadır.

Kortizon ile tedaviyi izleyen sürede karaciğer parankim hü- crelerinde fazla miktarda glikojen toplanmaktadır. Bunlar  $\beta$  partikül- leri olarak görülürler. Kontrol grupundakiler ise  $\alpha$  partikülleridir<sup>74,75,49</sup>.

Birchmeir<sup>11</sup> kortizon ve insulin verilmesinden sonra fare karaciğer parankim hücrelerinde oluşan ince yapı değişikliklerini kantitatif olarak incelemiştir. Kortizon tedavisinden sonra parankim hücrelerindeki lipid ve glikojen birikmesi hücrenin hipertrofisinden sorumludur. Bu değerler hücre hipertrofisi ile mukayese edildiğinde başlangıçta bir artış göstermekte, kortizon verilmesinden üç gün sonra ise azalmaktadır.

Wiener ve arkadaşlarına<sup>75</sup> göre kortizon tedavisini izleyen devrede karaciğer parankim hücrelerinde glikojen iki misli artmaktadır. Bununla paralel olarak aminoasid degradasyonu ve glikoneojenesis'e iştirak eden birçok enzimlerin faaliyeti ve teşekkülü ve glikojen sentez faaliyetinde de artış olmaktadır. Buna karşın çevresel glukoz kullanılması azalmaktadır.

Uyguladığımız metoda göre kontrol ve deneysel grupta glikojen demonstrasyonu başarılı olmamakla beraber, 11, 16 ve 21 gün hidrokortizon almış gruplarımızda glikojen sahaları olarak niteliyeceğimiz sahalalar organeller arasında ve özellikle çekirdek çevresinde gözlemlendi.

İleri dozlarda hidrokortizon almış sıçanların karaciğer parankim hücrelerinde lamelli myeliniform inkluzyonlara da rasladık. Çekirdek çevresinde ve diğer organeller arasında da raslanılan bu yapıları mitokondrionlar içinde de gözlediğimizi daha önce belirtmiştik. Bundan başka mikroveziküllü cisimler de gözlenebildi.

Wiener ve arkadaşlarıda<sup>74</sup> steroidlerin retikuloendotelial sisteme etkilerini ince yapı düzeyinde incelemişlerdir. Yüksek dozda kortizon verilmiş (25 mg) sıçanların karaciğer sinuzoidleri, karaciğer parankim hücrelerinde toplanan çok miktarda lipid damlaları, glikojen partikülleri ve büyük mitokondrionlar nedeni ile bir dereceye kadar daralmaktadır. Yüksek dozlardaki steroidlerin Kupffer hücrelerine olan tesiri açıklığa kavuşmamıştır. Çeşitli araştırmacılar steroidlerin membran permeabilitesine ve nonspesifik absorpsiyon fonksiyonuna tesir ettiklerini ileri sürmüşlerdir. Steroid hormonların lizozom membranlarını da stabilize edici tesirleri vardır. Bu nedenle steroidlerin tesiriyle hücresel zarlarda meydana gelen değişiklikler kolloidal partiküllerin yapışmasını önlemektedir. Muhtemelen yine steroidler kolloidal partiküllerin kendi yüzey özelliklerinde de değişikliğe neden olmaktadır. Kortizonun Kupffer hücresi ünit zarında meydana getirdiği değişiklikler kolloidal partikülün alınmasını önlemektedir. Buna göre kortizon fagositozun birinci fazı olan yapışma fazını bozmaktadır.

6 gün hidrokortizon almış gruplarımızda sinuzoid lumenlerini oldukça geniş görmemize rağmen, daha sonraki gruplarımızda lumenleri daralmış olarak izledik. Kupffer hücrelerinde belirgin bir değişiklik gözlenemedi.

Hidrokortizon verilmiş süreleri uzadıkça parankim hücrelerini birbirinden ayıran bağ dokusunun genişlediği belirgin bir şekilde izlendi. Böylece hücre içi değişikliklerine fibrozisinde ilave olduğu bir gerçektir.



## SONUÇ

Hidro kortizonun hücre ince yapı ve moleküler düzeyinde tedavi dozunda verilse dahi belirgin değişikliklere neden olduğu saptandı.

Hidro kortizon deneyin ilk gruplarındaki sıçanların karaciğer parankim hücrelerinde hücre metabolizmasında ve organellerinde bir artıma yol açtığı halde, 21 gün süre ile hidro kortizon verildiğinde hücre organellerinde belirgin dejeneratif değişiklikler oluşturduğu gözlemlendi. Ancak karaciğer hücrelerinin rejeneratif kapasitesi göz önüne alınırsa hücrelerin bir kısmı dejenerasyona giderken, diğer bir grup hücre organellerini repare etme durumuna geçmektedir. Bu nedenle belkide total bir karaciğer metabolizması bozukluğu tedavi süresince göze çarpmamaktadır.

## Ö Z E T

Klinikte kortikosteroid hormonların geniş bir uygulama alanı göstermesi nedeni ile tedavi doz ve süresinde karaciğer ince yapı düzeyine hidrokortizonun etkisi araştırıldı.

Bu nedenle 80 - 100 gram ağırlığında Swiss albino tipi erkek sıçanlar deney hayvanı olarak seçildi.

Hidrokortizon (CIBA-hydrocortisone 5 ml, 25 mg/ml) % 0,9'luk fizyolojik tuzlu suda çözdürülerek kas içine verildi.

Doz ortalama 70 kg kabul edilen bir insanda romatoid artirit tedavisinin klinikte uygulama şekline göre ve sıçanların ortalama ağırlığı 90 gr kabul edilerek, uygun oranlarda indirilerek kullanıldı.

KAYNAKLAR

- 1- Agarwal, M.K.,  
Hanoune, L.,  
Yu, F. L.,  
Weinstein, I.B.,  
Feigelson, P. : Studies on the effect of cortisone on  
rat liver transfer ribonucleic acid  
Biochemistry, 8: 4806, 1969.
- 2- Amaral, L. : The effect of cortisone on the synthesis  
of DNA in mouse liver parenchyma  
cells. "Alınmıştır" Abstr. of papers  
presented at the seventh. Annual  
meeting. The American Society for  
Cell Biology. J. Cell. Biol., 35: 159 A,  
1967.
- 3- Amaral, L.,  
Moriber, L.G. : A cytological study of mouse liver  
parenchyma cells following the in vivo  
administration of cortisone. J. Cell.  
Biol., 35: 35 A, 1967.
- 4- Amaral, L.,  
Moriber, L.G.,  
Himes, M. : The effect of cortisone on the volume  
and total protein content of mouse liver  
nuclei. J. Cell. Biol., 42: 835, 1969.
- 5- Amaral, L.,  
Werthamer, S. : The inhibitory effect of cortisone on the  
synthesis of mouse liver DNA. Life  
Sci., 9: 1261, 1970.
- 6- Barka, T.,  
Anderson, P.J. : Histochemistry Theory, Practice and  
Bibliography. Hoeber Medical Division,  
1963, s. 409.
- 7- Barnabei, O.,  
Ottolenghi, C.,  
Caniato, A. : A study on liver action of glucocorticoids.  
Arch. Sci. Biol., 54: 211, 1970.
- 8- Beato, M.,  
Brandle, W.,  
Biesewig, D.,  
Sekeris, C.E. : On the mechanism of hormone action.  
XVI. Transfer of (1,2-<sup>3</sup>H<sub>2</sub>) cortisol  
from the cytoplasm to the nucleus of  
rat liver cells. Biochim. Biophys.  
Acta, 208: 125, 1970
- 9- Bercoviei, J.P.,  
Mauvais-Jarvin, P. : The liver and hormonal steroid phisio-  
logical and pathological problems. Pat-  
hol. Biol., 20: 305, 1972.

- 10- Bhagwat, A. G.,  
Ross, R. C.,  
Currie, D. J. : Ultrastructure of normal human liver.  
Arch. Pathol., 93 : 227, 1972.
- 11- Birchmeir, P. J. : Quantitative changes in mouse liver  
ultrastructure following cortisone and  
insulin administration. Aust. J. Biol.  
Sci., 22: 965, 1969
- 12- Bloom, W.,  
Fawcett, D. W. : A textbook of histology. W. B. Saunders  
Comp, Philadelphia - London - Toronto.  
19 new baski. 1968, s. 582.
- 13- Brown, D. B.,  
Delor, C. J.,  
Greider, M.,  
Frajola, W. J. : The electron microscopy of human liver.  
Gastroenterology, 32: 103, 1957.
- 14- Bruni, C.,  
Porter, K. R. : The fine structure of the parenchymal  
cell of a normal rat liver. Amer. J.  
Pathol., 46 : 691, 1965.
- 15- Chipps, H. D.,  
Duff, G. I. : Glycogen infiltration of the liver cell  
nuclei. Amer. J. Pathol., 18 : 645,  
1942.
- 16- Cox, R. F.,  
Mathias, A. P. : Cytoplasmic effects of cortisol in liver  
Biochem. J., 115 : 777, 1969.
- 17- De Bruijn, W. C. : Glycogen, its chemistry and morpholo-  
gic appearance in the electron micros-  
cope. I. A modified OsO<sub>4</sub> fixative which  
selectively contrasts glycogen. J.  
Ultrastructure. Research, 42; 29, 1973
- 18- Drut, R.,  
Vestfrid, M. A.,  
Attademo, G. A.,  
Pianzola, I. E. : Hepatic changes in prolonged corticoste-  
roid therapy Report 3 cases. Prensa.  
Med. Argent., 58: 2015, 1971.
- 19- Dupouy, J. P. : Changes in the hepatic tissue and hepatocy-  
tes of decapitated rat fetus under the  
influence of cortisol. Study by electron  
microscopy. Arch. Anat. Micr. Morph  
Exp., 59 : 51, 1970.

- 20- Dupouy, J. P.,  
Jost, A. : Ultrastructural aspect of the anticipated storage of glycogen in the liver of the fetus of rats treated with cortisol. Arch. Anat. Micr. Morph. Exp., 58 : 183, 1969.
- 21- Enwonwu, C. O.,  
Monro, H. M. : Changes in liver polyribosome patterns following administration of hydrocortisone and actinomycin. D. Biochim. Biophys. Acta, 238 : 264, 1971.
- 22- Feigelson, P.,  
Feigelson, M. : Studies on the mechanism of cortisone action, "Alınmıştır" Litwack, G., Kritchevsky, D. Action of Hormones on Molecular Processes. John Wiley Sons Inc. Newyork. London. 1964, s. 218.
- 23- Fishman, W. H. : Glycogen synthetase: Its response to cortisol. Science, 143 : 816, 1964.
- 24- Sanoto, C. E.,  
Moses, H. I. : Light and dark cells as artifacts of liver fixation. Lab. Invest., 18 : 740, 1968.
- 25- Gershbein, I. L. : Effect of elevated levels of steroid hormones on intact and regenerating rat liver. Steroids and liver regeneration. Acta Hepatosplen., 15 : 409, 1968.
- 26- Girard, J.,  
Jost, A. : Action of cortisol on hepatocyte nucleus on nucleoli from corticosteroid deprived rat fetuses. Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp., 59 : 319, 1970.
- 27- Gonzales - Angulo, A.,  
Aznar - Ramos, R.,  
Marquez - Monter, H.,  
Bierzwinaky, G.,  
Martinez - Manautou, J. : The ultrastructure of liver cells in women under steroid therapy. I. Normal pregnancy and trophoblastic growths. Acta Endocrinal., 65 : 193, 1970.
- 28- Goth, A. : Tıbbi Farmakoloji (Prensipier ve Kavramlar). Cevirenler : Kaymakçalan, S., Kayaalp, S. O. ve Kıran, B. K. T. C Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınlarından, sayı . 251. 1971, s. 534.
- 29- Gray, M. E.,  
Mahley, R. W. : Electron microscopic studies of hepatic lipid in cortisone induced hyperlipemia in rabbit. Federation Proc., 26 : 575, 1967.

30. Greene, E. C. : Anatomy of rat. Trans. Amer. Phil. Soc. New. Ser., vol. 27. Hafner. Pub. Comp., 1963, s. 90.
31. Greengard, O., Dewey, H. K. : The premature deposition or lysis of glycogen in livers of fetal rats injected with hydrocortisone or glucagon. Develop. Biol., 21 : 452, 1970.
32. Hamilton, W. J., Boyd, J. D., Mossmann, H. W. : Human Embryology. Heffer. Sons. Limited, Cambridge. 3. Baskı. 1959, s. 240.
33. Heiniger, H. J., Coca, A., Feinendegen, L. E., Wiertz, A. : Effect of ACTH on the nucleolar size of adrenal cortical cells and of liver cells. An electron microscopic study using a quantitative biometrical method. Virchows. Arch. (Zell Pathol)., 9: 260, 1971.
34. Hill, R. B., Droke, W. E., Hays, A. P. : Hepatic lipid metabolism in the cortisone-treated rat. Exptl. Molec. Pathol., 4: 320, 1965.
35. Horvath, E., Kovacs, K., Blascheck, J. A., Somogyi, A. : Ultrastructural changes induced in the liver of rats by various steroid compounds. Virchows. Arch. (Zell Pathol)., 7: 348, 1971.
36. Jones, A. L., Mills, E. S. : The liver and gall bladder, "Alınmıştır" Greep, R. O., Weiss, I. (Derleyen); Histology. Mc Graw Hill, 1973, s 623.
37. Jost, A. : Hormones in development: Past and Prospects, "Alınmıştır" Hamburgh, M., Barrington, E. J W. Hormones in development. Appleton - Century - Crofts. Educational Division. Meredith corporation. Newyork. 1971, s. 11.
38. Kerse (Büyüközer), İ. : Lenf düğümünün elektron mikroskopik yapısı. Deniz Tıp Bülteni. 13: 1, 1967.
39. Kim, Y. H., Lee, Y. B., Hong, S. S. : Influence of corticosteroids on the hepatic cell and bile secretion. Yonsei. Med. J., 10 : 10, 1969.

40. Kimberg, D.V.,  
Loud, A.V.,  
Wiener, J. : Cortisone - induced alterations in mitoch-  
ondrial function and structure. J.  
Cell. Biol., 37: 63, 1968.
41. Klimenko, A.I. : Age-related characteristics of concen-  
tration of RNA, DNA and proteins in the  
nuclei of rat liver cells following hydro-  
cortisone induction. Vopr. Med. Khim.,  
17: 615, 1971.
42. Kodama, T.,  
Kodama, M. : Ultrastructural alterations in the liver  
parenchymal cells and thymus lymphoc-  
ytes following the administration of hyd-  
rocortisone. Cancer Res., 32: 208,  
1972.
43. Köktürk, İ. : Elektron Mikroskop ve Genel Araştırma  
Metotları. Ege Üniversitesi Matbaası.  
1967, s. 108.
44. Kyaw, A.,  
Mellors, A. : The effect of cortisone acetate on lysoso-  
mal enzyme levels in rat liver. Can. J.  
Biochem., 50: 20, 1972.
45. Lang, N.,  
Sekeris, C.E. : Stimulation of RNA polymerase activity  
in rat liver by cortisol. Life. Sci., 3:  
391, 1964.
46. Langman, J. : Medical Embryology, The Williams,  
Wilkins Compony, Baltimore. 2 nei  
baskı. 1969, s. 259.
47. Lentz, T.L. : Cell fine structure. W.B. Saunders Comp.,  
Philadelphia. 1971, s. 188.
48. Loud, A.V. : A quantitative stereological description  
of the ultrastructure of normal rat liver  
parenchymal cells. J. Cell. Biol., 37:  
27, 1968.
49. Loud, A.V.,  
Wiener, J.,  
Kimberg, D.V. : Cortisone-induced alterations in rat liver  
structure. Federation. Proc., 26: 575,  
1967.

- 50- Lowe, C. U.,  
Mac Kinney, D.,  
Sarkaria, D. : Effect of cortisone on rat liver mitochondria. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 1: 237, 1955.
- 51- Lowe, C. U.,  
Williams, W L.,  
Thomas, L. : Effect of cortisone upon nucleic acid composition of rabbit liver. *Proc. Soc. Exp. Biol and Med.*, 78: 818, 1951.
- 52- Luft, J. H. : Improvements in epoxy resin embedding methods. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 9: 409, 1961.
- 53- Ma, H. M.,  
Biempica, I. : The normal human liver cell. Cytochemical and ultrastructural studies. *Amer. J. Pathol.*, 62: 353, 1971.
- 54- Martinez - Manautou, J.,  
Aznar-Ramos, R.,  
Bautista-O'Farrill, J.,  
Gonzales-Angulo, A. : The ultrastructure of liver cells in women under steroid therapy. *Acta. Endocrinol.*, 65: 207, 1970.
- 55- Netter, F. H. : Normal anatomy of the liver. "Alınmıştır" Digestive system. CIBA, 2 nci baskı, 1964, s. 2.
- 56- Nicholls, T. J.,  
Follett, B. K.,  
Evennett, P. J. : The effect of oestrogens and other steroid hormones on the ultrastructure of the liver of *Xenopus Laevis* Daudin - *Z Zellforsch.*, 90: 19, 1968.
- 57- Novikoff, A. B. : Lysosomes in nerve cells, *The Neuron*. Edited by H. Hayden, Amsterdam, Elsevier Publishing CO, 1967, s. 346. "Alınmıştır." Ma, H. M., Biempica, I.: The normal human liver cells: Cytochemical and ultrastructural studies. *Amer. J. Pathol.*, 62: 353, 1971.
- 58- Odar, İ. V. : *Anatomi Ders Kitabı. Hazım, Solunum, Urogenital Sistemler.* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi. 4. baskı. 1967, s. 153.
- 59- Olivereau, M. : Effect of cortisol treatment on the histological structure of the interrenal gland and several tissues of the eel. *Ann. Endocr.*, 27: 549, 1966.



- 60- Örs, Ü. : The ultrastructure of liver in antigenic hyperstimulation. Hacettepe Bulletin of Medicine Surg., 3: 117, 1970.
- 61- Örs, Ü.,  
Gülgönen, A. ve  
İ. Kerse : Deneysel hemorajik şokta köpek karaciğerinde ultrastructurel değişikliklere kortizonun etkisi, (Yayına hazır). 1973.
- 62- Palade, G. E. : A study of fixation for electron microscopy. J. Exp. Med., 95: 285, 1952.
- 63- Patten, M. B. : Human Embryology. Mc Graw. Hill. Comp, Newyork. 2 nci baskı. 1953. s.483.
- 64- Pitot, H. C.,  
Cho, H. S.,  
Lamar, C. : The interaction of external and internal controls on enzyme levels in liver and hepatoma. J. Cell. Comp. Phsiol., 66 Suppl. 1. 163, 1965.
- 65- Rancourt, M. W.,  
Litwack, G. : Electron microscopic observations of the early effect of cortisol on the liver cell of the adrenalectomized rat. Exp. Cell. Res., 51: 413, 1968.
- 66- Revel, J. P. : Electron microscopy of glycogen. J Histochem. Cytochem., 12: 104, 1964.
- 67- Reynolds, E. S. : The use of the lead citrate at high pH as an electron opaque stain electron microscopy. J. Cell. Biol., 17: 206, 1963.
- 68- Schlesinger, M.,  
Raymond, M. : Wasting disease induced in young mice by administration of cortisol acetat. Sience, 143: 965, 1964.
- 69- Sekeris, C. E. : Glucocorticosteroid effect on liver chromatin. Biochem. J., 124: 43, 1971.
- 70- Sheldon, H.,  
Silverberg, M.,  
Kerner, I. : On the differing appearance of intranuclear and cytoplasmic glycogen in liver cells in glycogen storage disease. J. Cell. Biol., 13: 468, 1962.
- 71- Thompson, S. W.,  
Sparano, B. M.,  
Diener, M. S. : Vacuoles in the hepatocytes of cortisone treated dogs. Pathologic and histochemical studies. Am. J. Pathol., 63: 135, 1971.

- 72- Vaillan, R.,  
Jost, A. : Influence of corticosteroids on the  
particulate glycogen of fetal liver of  
the rat. Biochemie, 53: 797, 1971.
- 73- Van Rymenant, M. E. : Action of cortisone on nucleic acid  
De Schutter, A., synthesis in rat liver. Rev. Franc.  
Porcheret, J., Etud. Clin. Biol., 14: 66, 1968.  
Keymolen, P.,  
Marchand, R.,  
Kram, R.
- 74- Wiener, J., : An electron microscopic study of steroid  
Coltrel, T. S., induced reticuloendothelial blockade.  
Margaretten, W., Am. J. Pathol., 50 : 187, 1967.  
Spiro, D. A.
- 75- Wiener, J., : Quantitative description of cortisone  
Loud, A. V., induced alterations in the ultrastruc-  
Kimberg, D. V., ture of rat liver parenchymal cells.  
Spiro, D. A. J. Cell. Biol., 37: 47, 1968.
- 76- Wills, E. J. : Crystalline structures in the mitochon-  
dria of normal human liver parenchymal  
cells. J. Cell. Biol., 24: 511, 1965.
- 77- Zamfir, C., : Clinico - experimental considerations  
Croba, G. H., after prolonged administration of cortico-  
Strimbeanu, I., steroids. Med. Intern., 18: 1059, 1966.  
Macarie, O.,  
Saita, T.

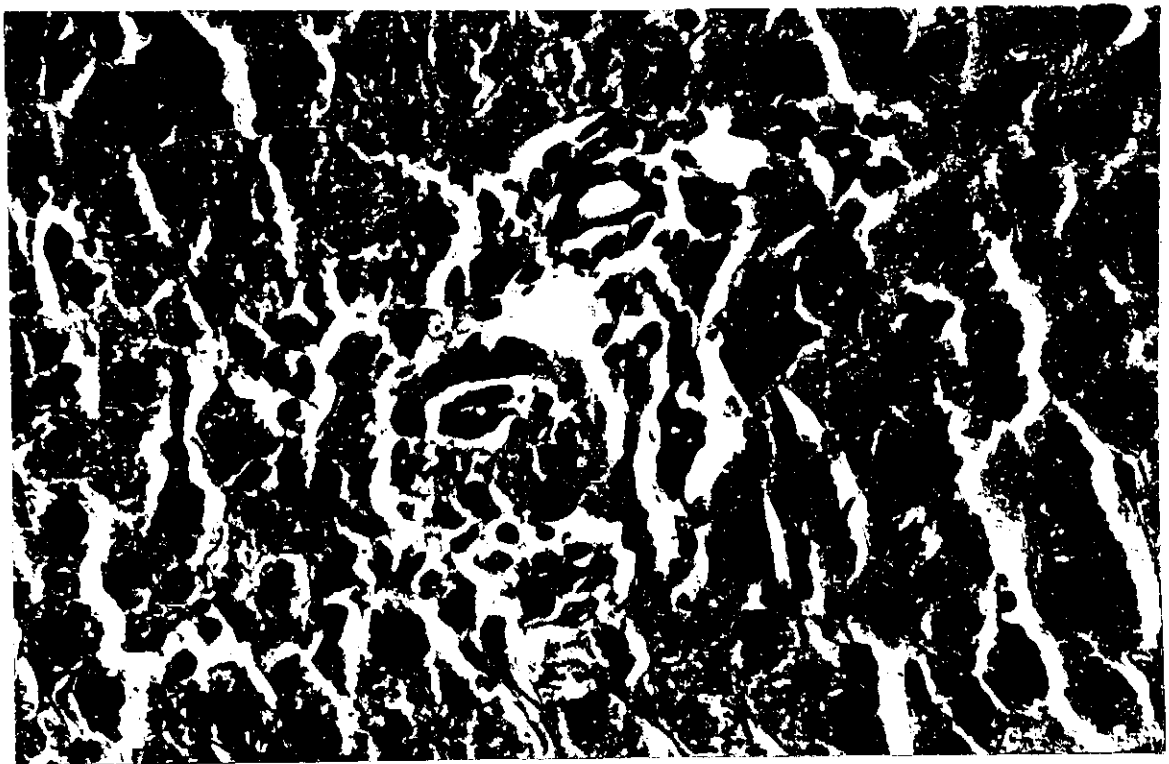
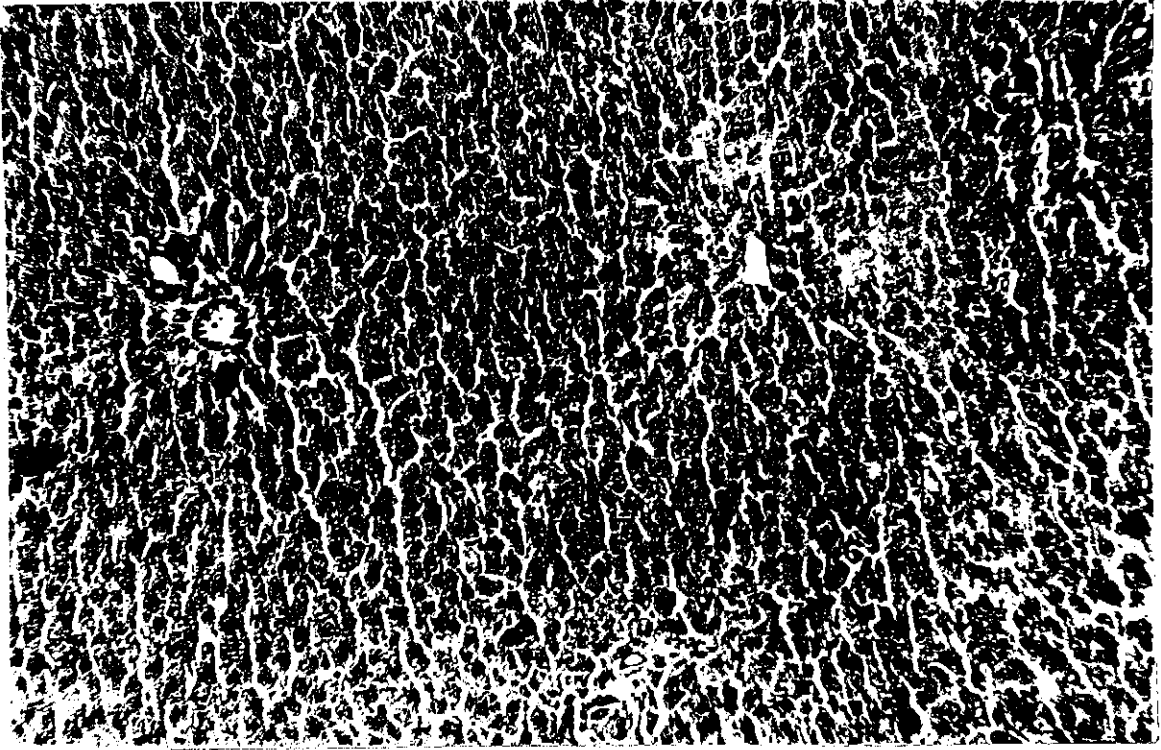
ŞEKİLLERDEKİ KISALTMALAR

Ç	: Çekirdek
ç	: Çekirdecik
Er	: Eritrosit
Ger	: Granüllü endoplazma retikulumu
Gl	: Glikojen
Gls	: Glikojen sahası
Gsr	: Granülsüz endoplazma retikulumu
Kh	: Kupffer hücresi
L	: Lipid
Li	: Lizozom
M	: Mitokondrion
Mc	: Mikroçisim
Mv	: Mikrovillus
Myş	: Myelin şekilli lamelli cisim
Ofv	: Otofajik vakuol
Ph	: Parankim hücresi
Ri	: Ribozom
Si	: Sinuzoid
Ydh	: Yağ depo hücresi

NORMAL GRUP SEKİLLER VE ACIKI AMALARI

Sekil 4- Normal sıçan karaciğerinden ışık mikroskopi düzeyinde  
bir görünüm. P. E. X 300.

Sekil 5- Normal sıçan karaciğerinden ışık mikroskopi düzeyinde  
bir görünüm. H. E. X 1200.

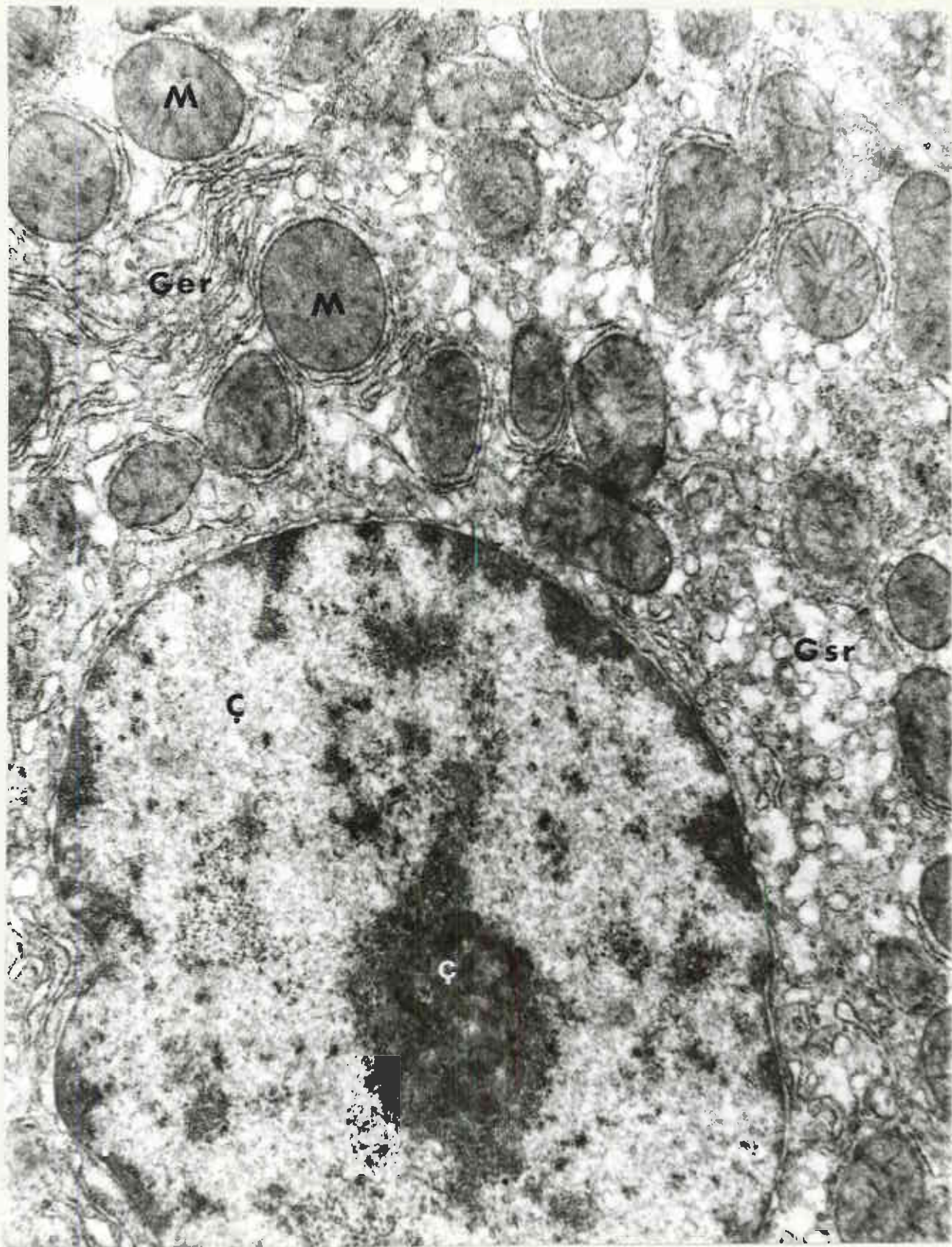


Sekil 7- Normal karaciğerden elektron mikroskopu düzeyinde panoramik bir görünüm. Si, sinuzoid; Er, eritrosit; C, çekirdek; Ydh, yağ depo hücresi X 6600





Sekil 8- Normal sıçan karaciğer parankim hücrelerinden bir görünüm.  
Ç, çekirdek; ç, çekirdekçik; M, mitokondrion; Ger, granül-  
lü endoplazma retikulumu; Gsr, granülsüz endoplazma reti-  
kulumu. X 24000.

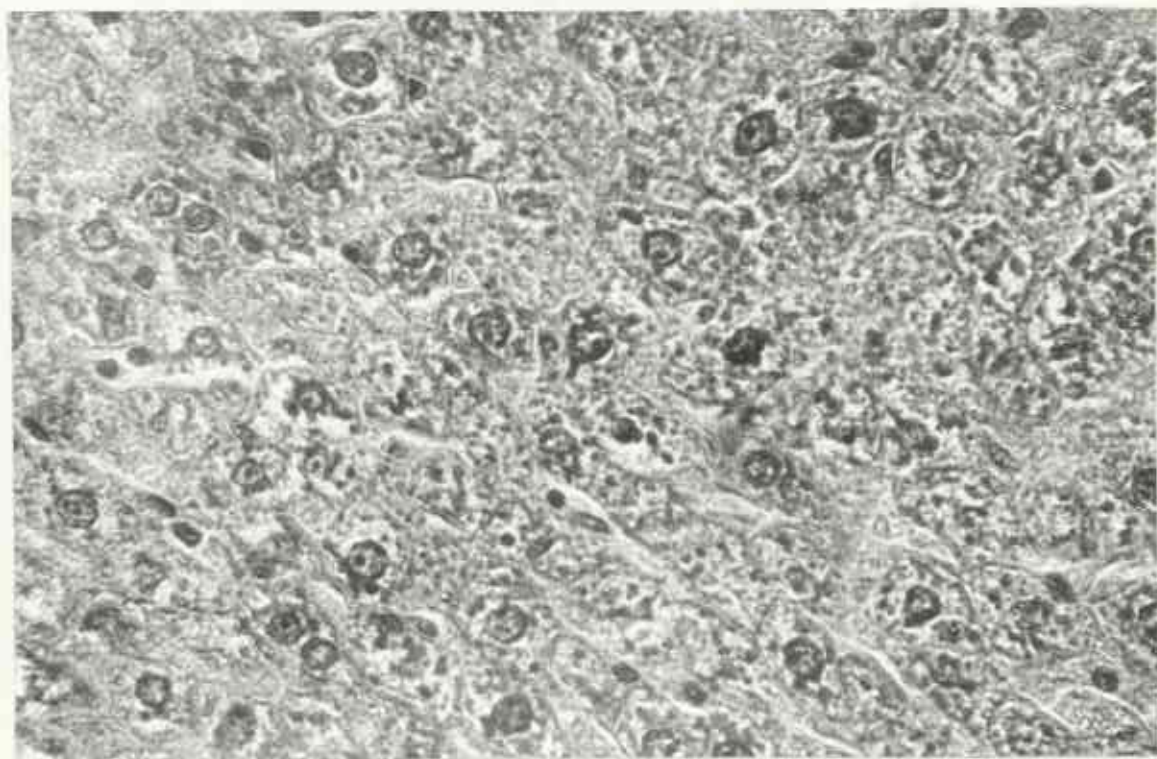


DENEY GRUPLARI SEKILLERİ VE AÇIKLAMALARI

Sekil 9 - 6 gün hidrokortizon almış gruptan karaciğerin ışık mikroskopu düzeyinde görünümü. H. E. X 300.

Sekil 10 - Aynı grup sıçan karaciğerinden ışık mikroskopu düzeyinde bir görünüm H. E. X 1200.





Şekil 11. 6 gün hidrokortizon verilmiş sıçanların karaciğerinden bir görünüm. Komşu iki parankim hücreciği ile bunları çevreleyen iki sinusoid izlenmekte. Ç, çekirdek; Si, sinusoid; Er, eritrosit. X 6600.

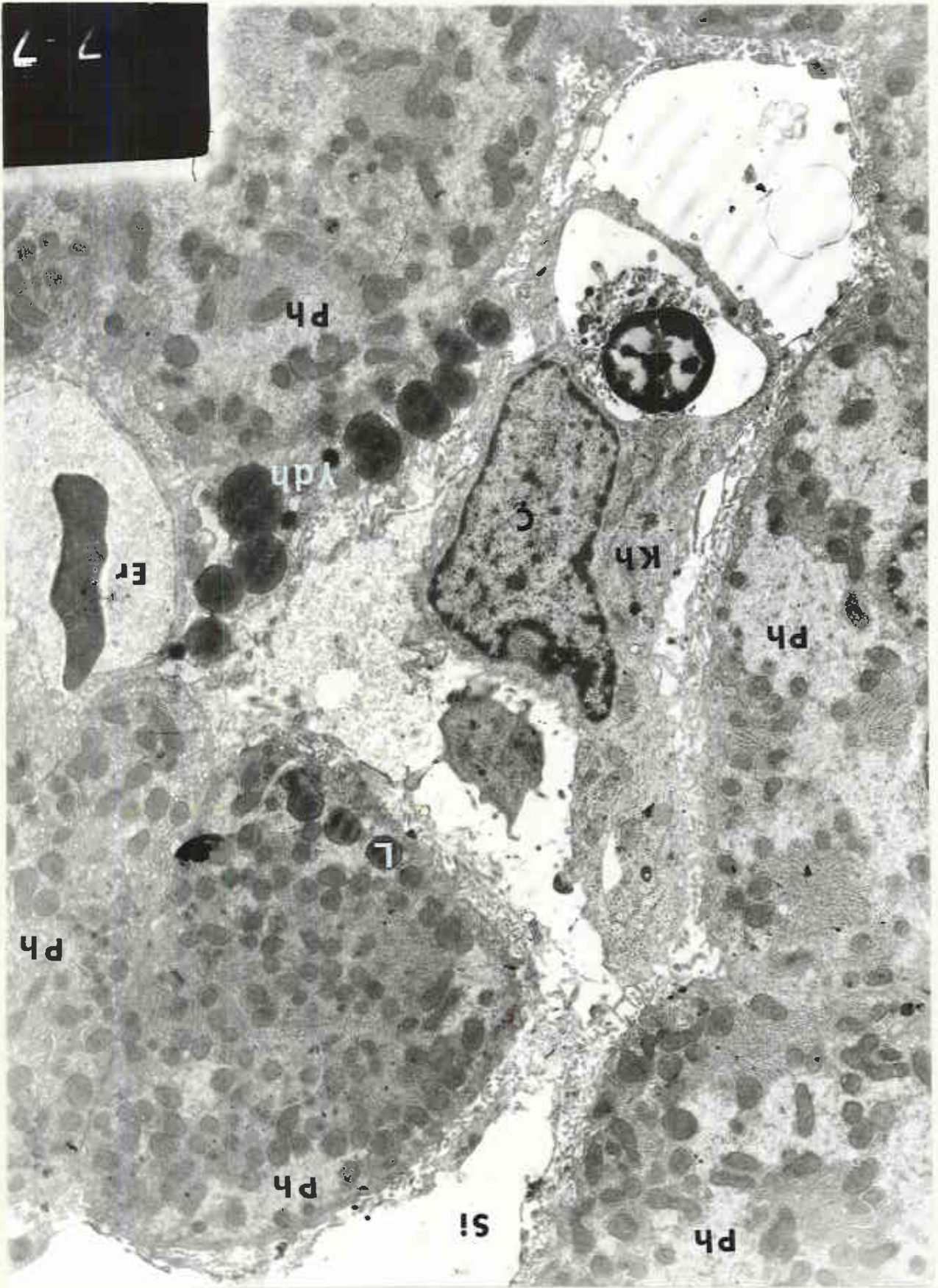




Sekil 12- Aynı gruptan paramezik bir görünümlü. Ph. parankim hücreleri; Kh, Kupffer hücreleri; Si, sinüzoid; Er, eritrosit; Ydn, yağ depo hücreleri; C, çekirdek. 1. lipid. X 6600.

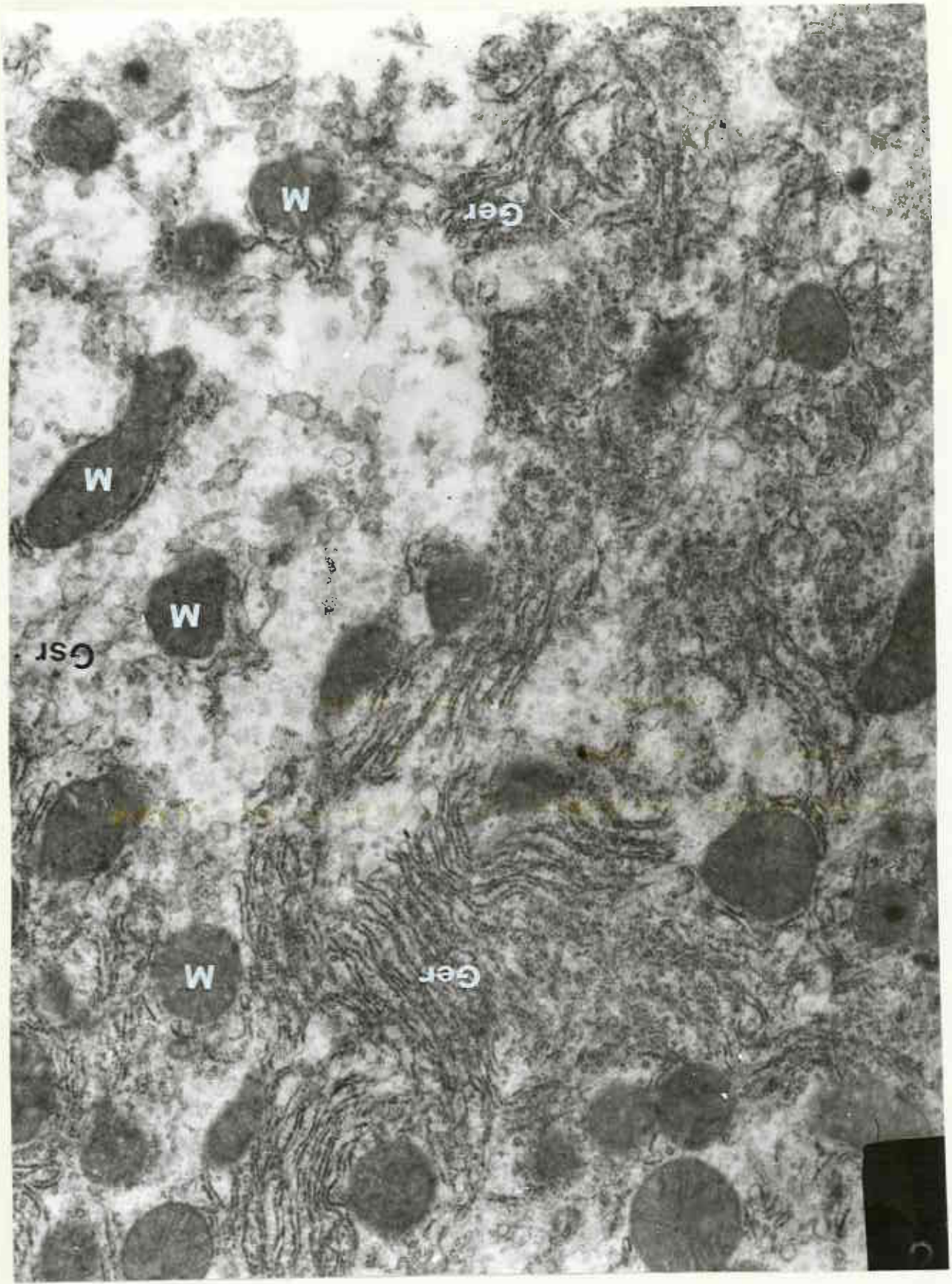


7-7



Şekil 13- Aynı gruptan karaciğer parankim hücresinin bir bölümü izlenmekte. Ger, granüllü endoplazma retikulumu; M, mitokondrion; Gsr, granülsüz endoplazma retikulumu.  
X 24000.



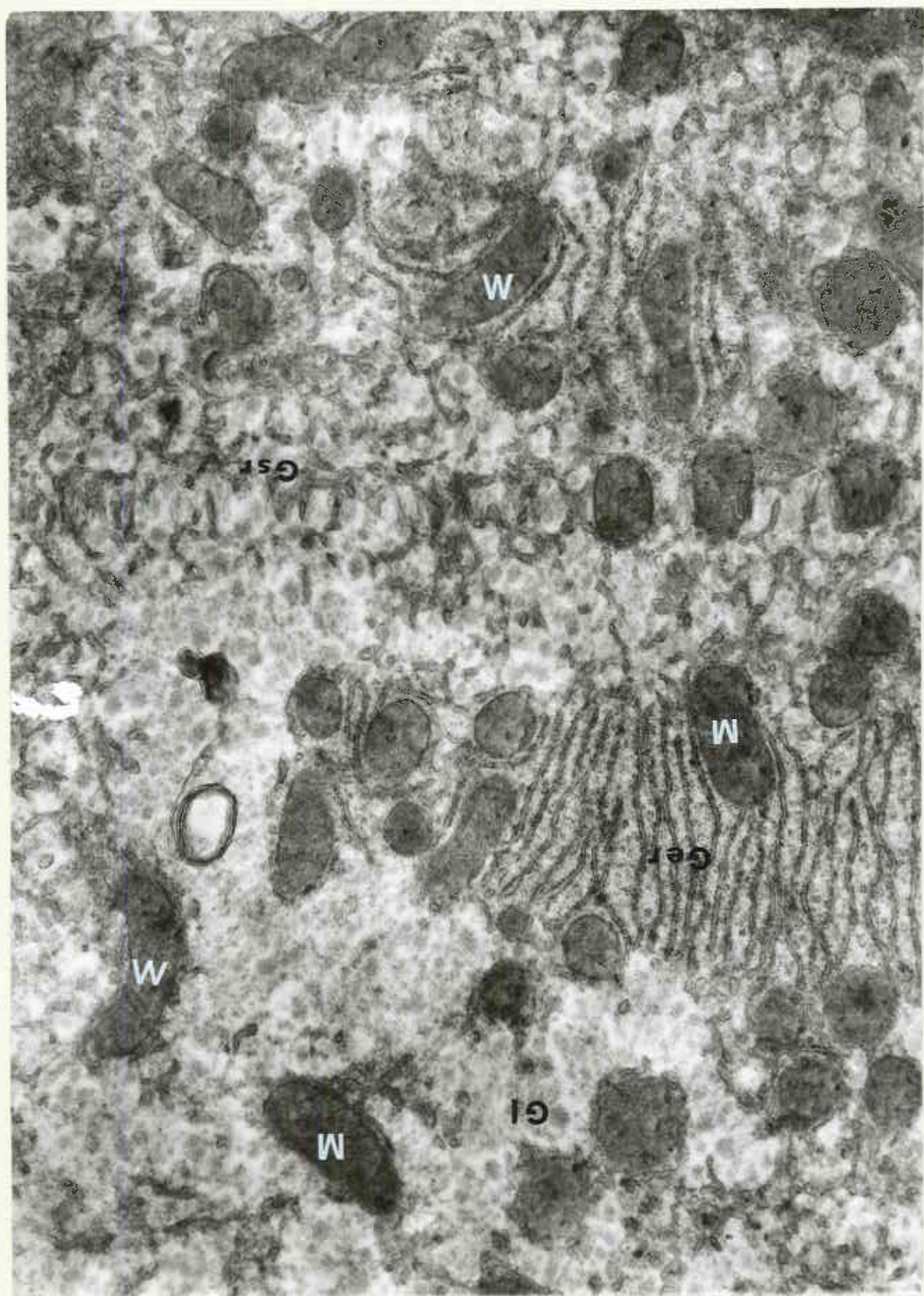


Sekil 14- Aynı gruptan diğer bir parankim hücresinden bir görünüm.

Ger, granüllü endoplazma retikulumu; M, mitokondrion;

Gsr, granülsüz endoplazma retikulumu; Gl, glikojen ro-  
zetleri. X.24000.





Sekil 15- Aynı gruptan başka bir parankim hüresinden bir görünüm

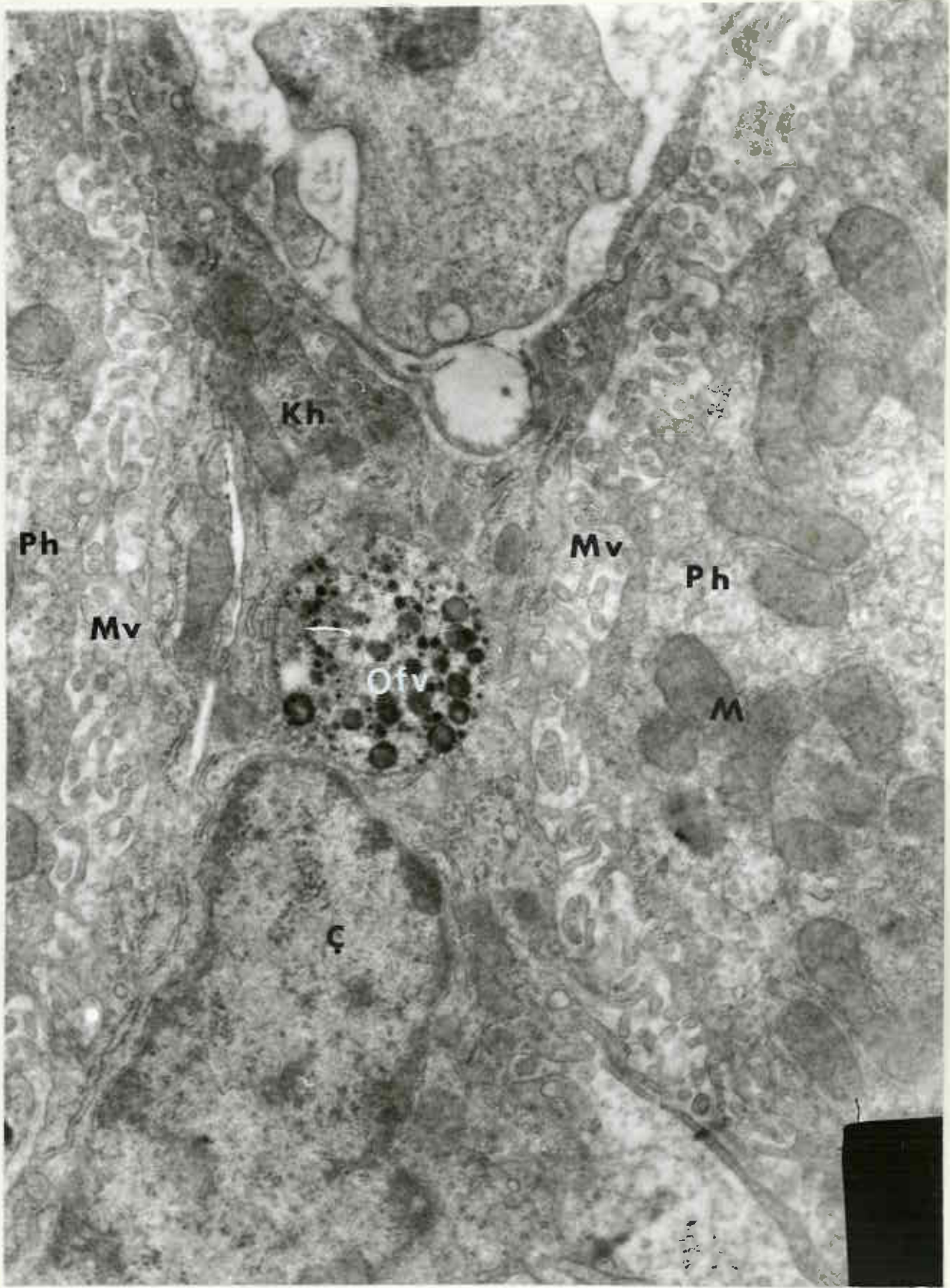
Ç, çekirdek; M, mitokondrion. X 24000.



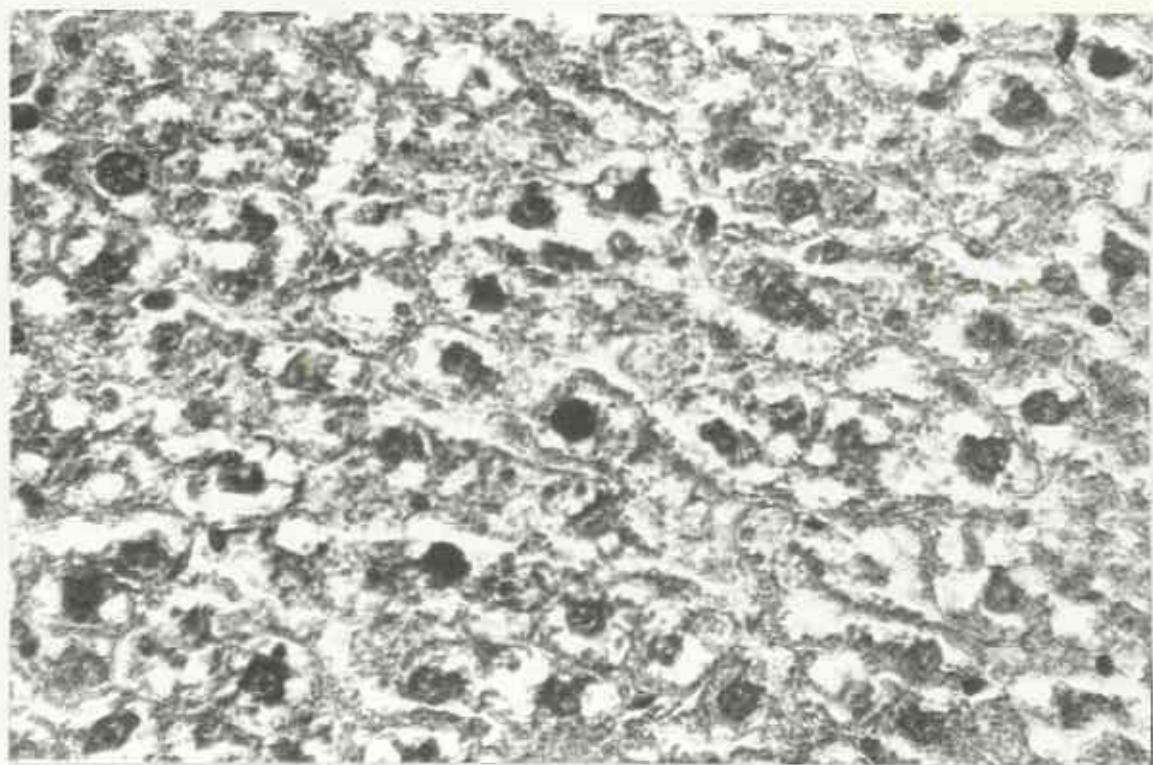


**Sekil 16-** Aynı gruptan iki karaciğer parankim hücresi (Ph) arasında sıkışmış bir Kupffer hücresi (Kh) gözlenmekte. Ç, çekirdek; M, mitokondrion, Mv, mikrovillus; Ofv, otofajik vakuol. X 24000.



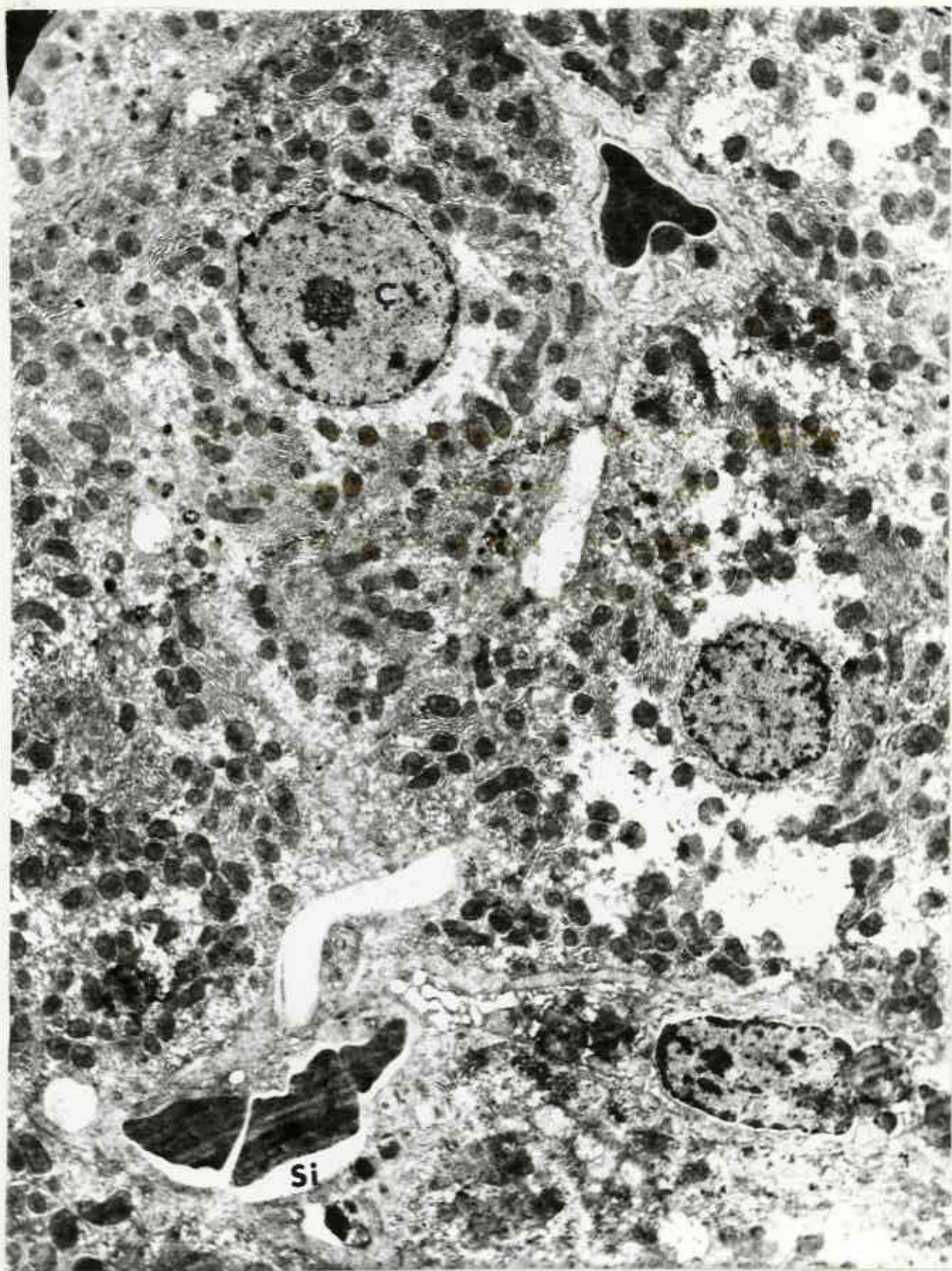


**Şekil 17-** 11 gün hidrokortizon almış deney grubu karaciğerinden  
ışık mikroskopu düzeyinde bir görüntüm. H. E. X 1200



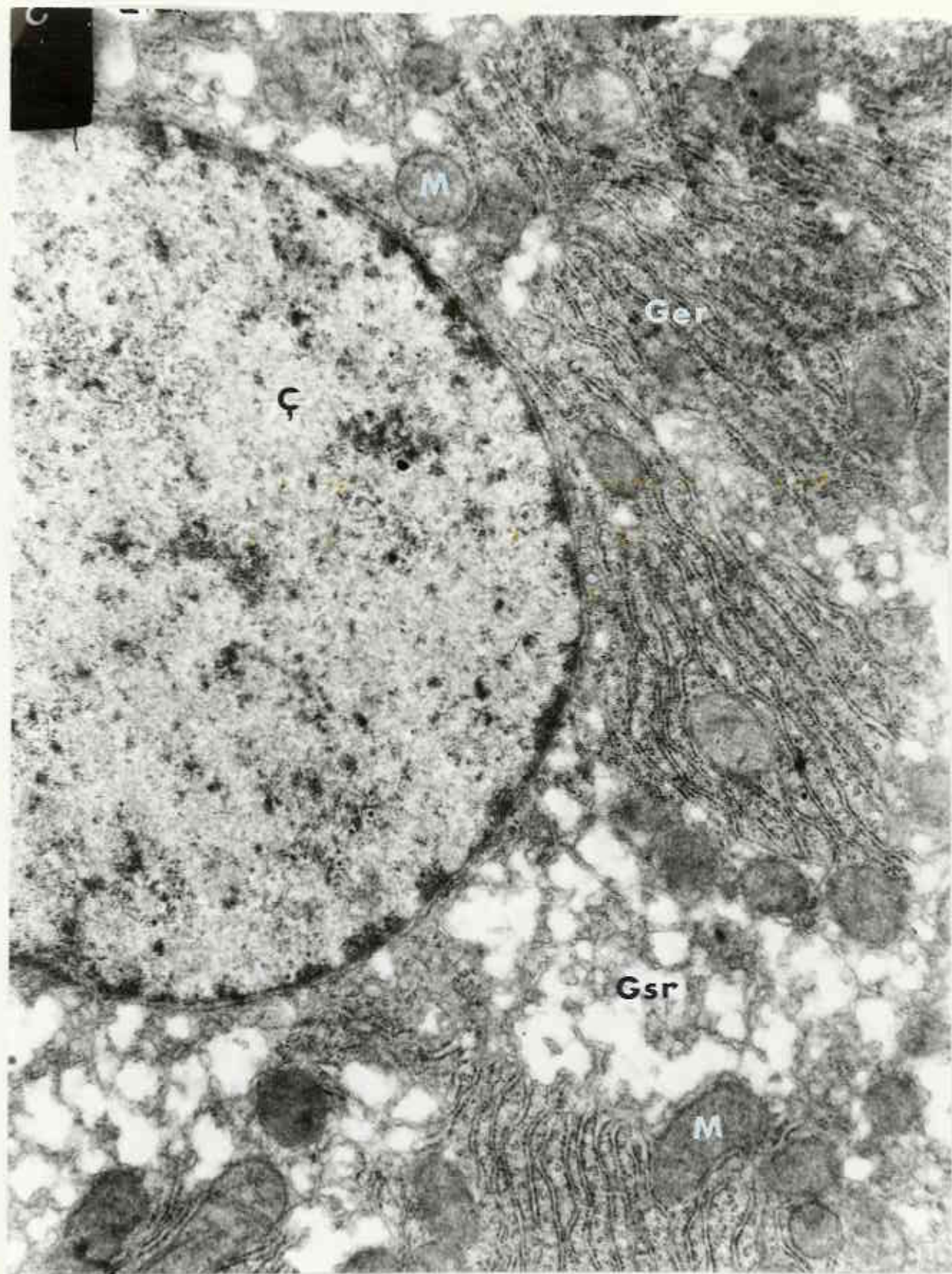
Şekil 18- Aynı gruptan bir elektron mikroğraf. Parankim hücrelerinde mitokondrion azlığı ve çekirdek çevresinde boş sahalara belirgin olarak gözlenmektedir. Sinusoidlerde daralma belirgin. X 6600.





**Şekil 19-** Aynı gruptan bir parankim hücreinin çekirdekli (Ç) bölümünden mikrograf. **Ger**, granüllü endoplazma retikulumu; **M**, mitokondrion; **Gsr**, granülsüz endoplazma retikulumu. X 24000.



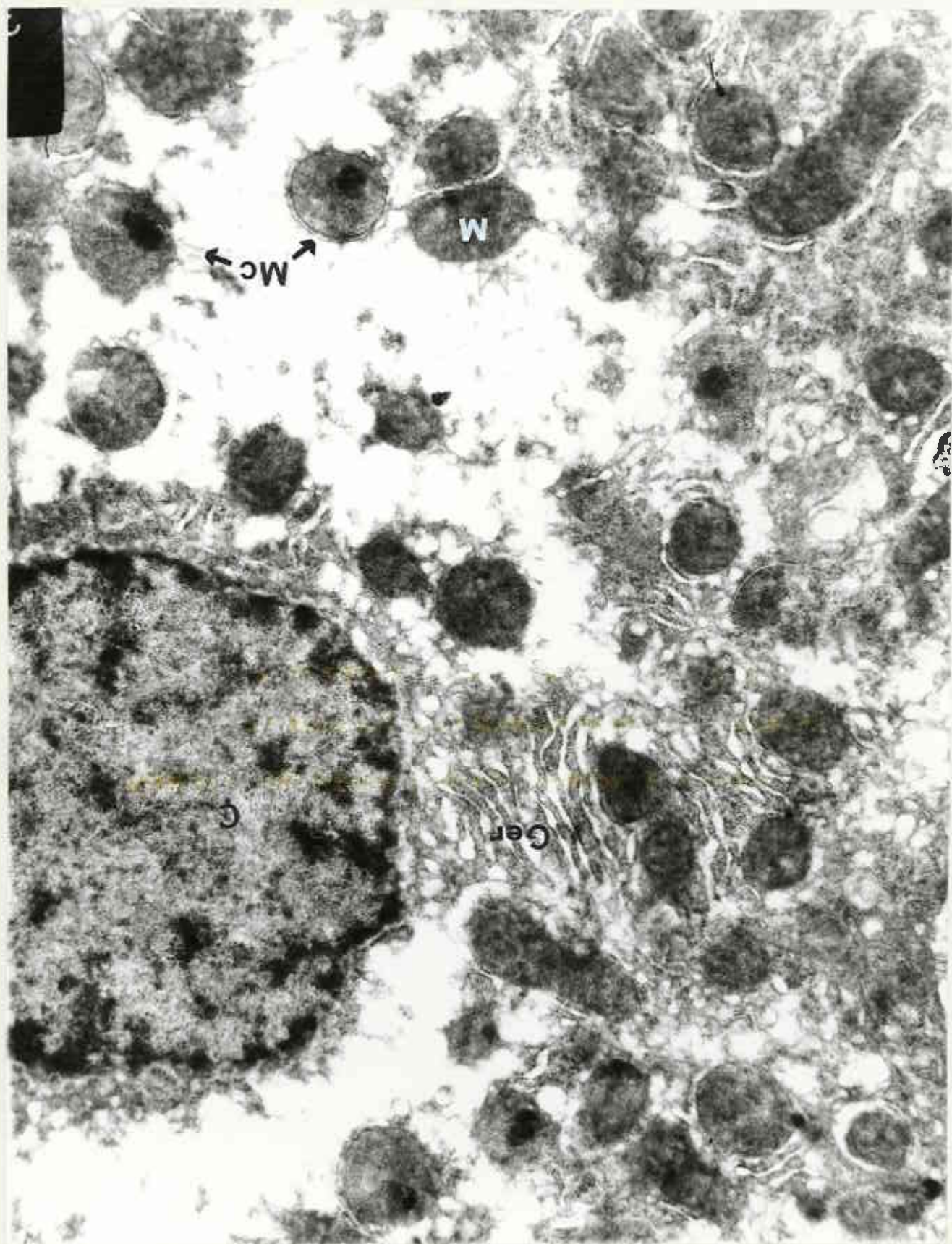


Sekil 20 - Aynı gruptan diğer bir parankim hüçresinden bir görünüm

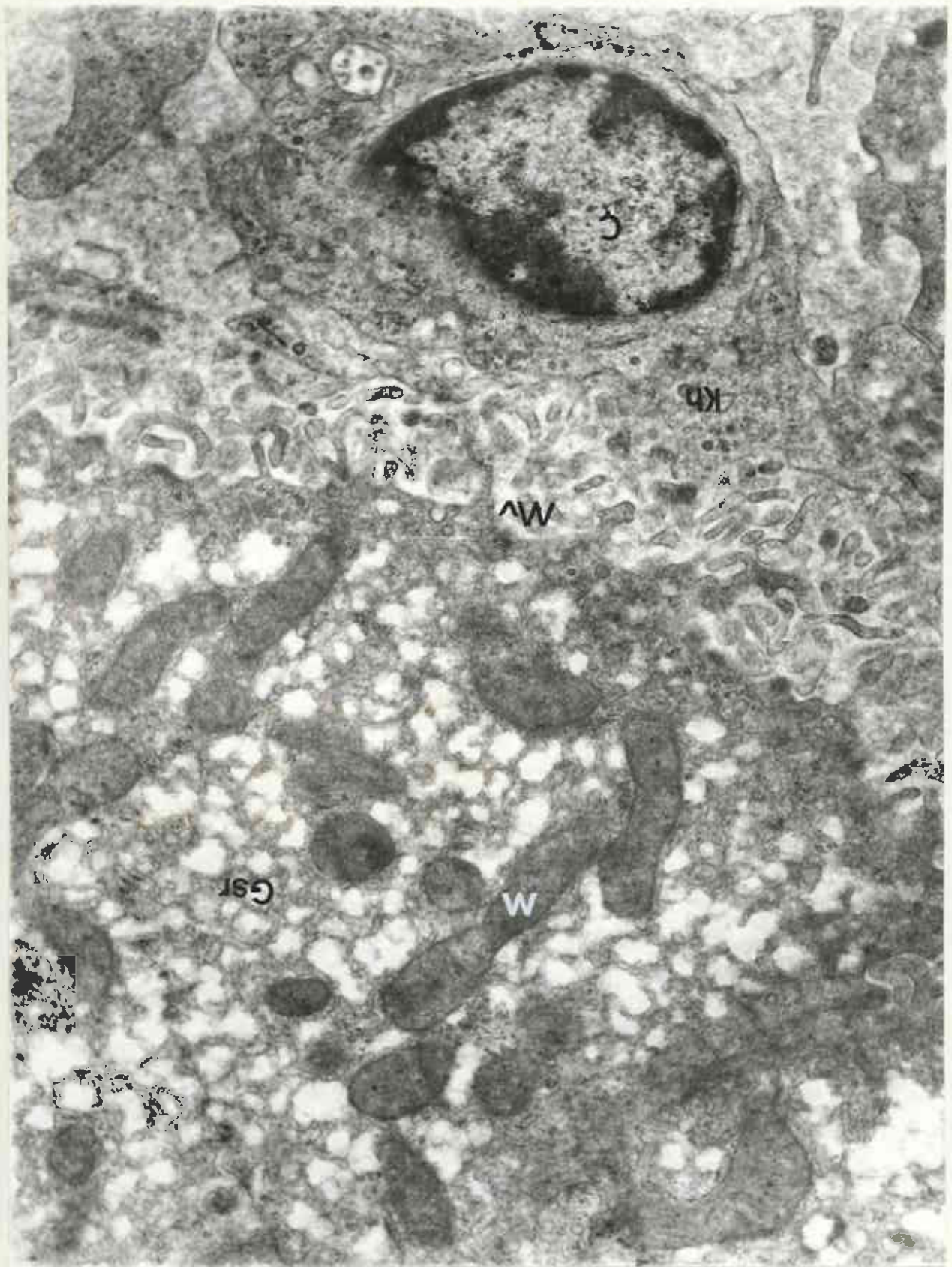
Ç, çekirdek; Ger, granüllü endoplazma retikulumu,

M, mitokondrion; Me, mikroçisim. X 24000.



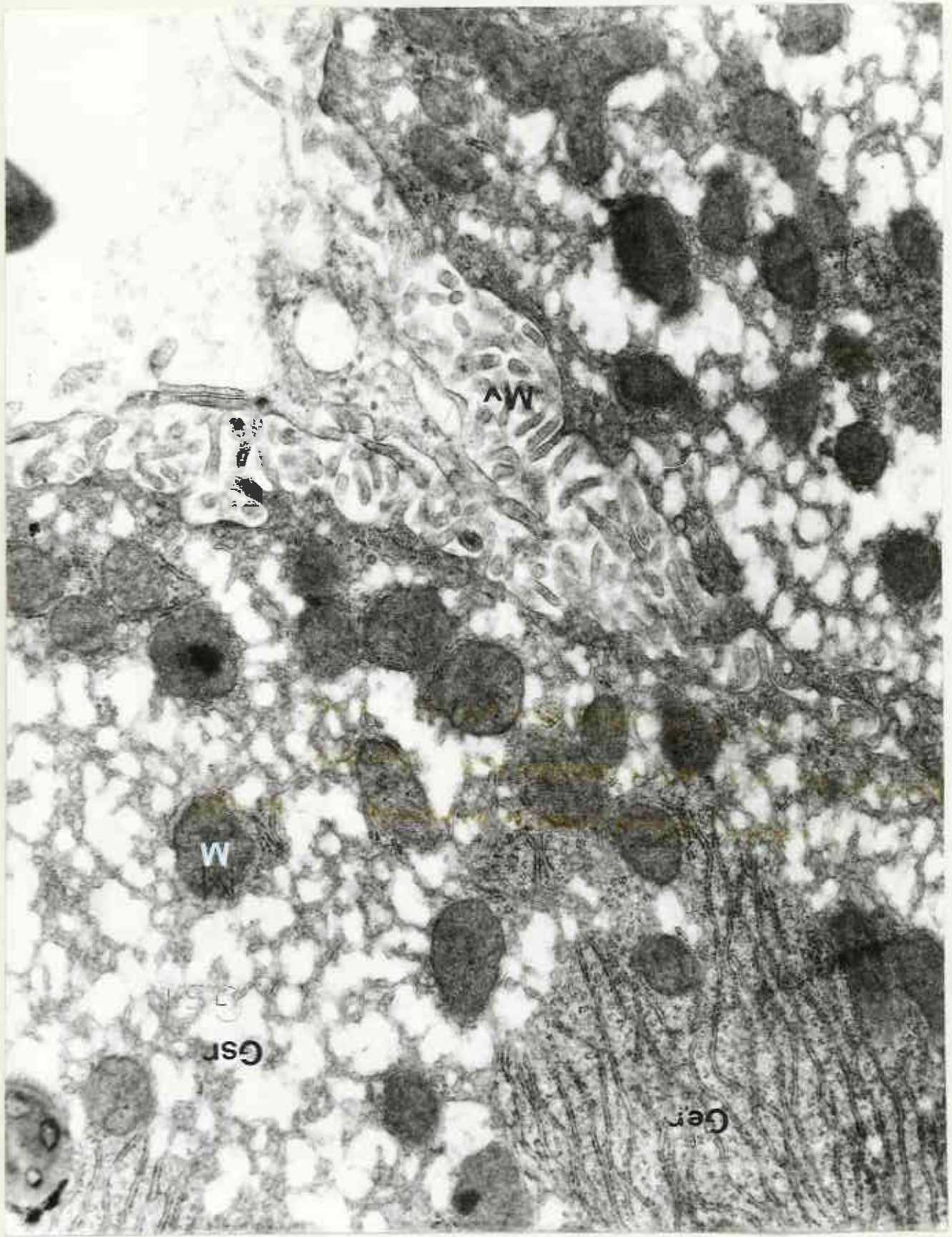


**Şekil 21-** Aynı grupta Kupffer hücresine (Kh) komşu, bir parankim hücresi gözlenmekte. Ç, çekirdek; M, mitokondrion; Mv, mikrovillus; Gsr, granülsüz endoplazma retikulumu. X 24000.

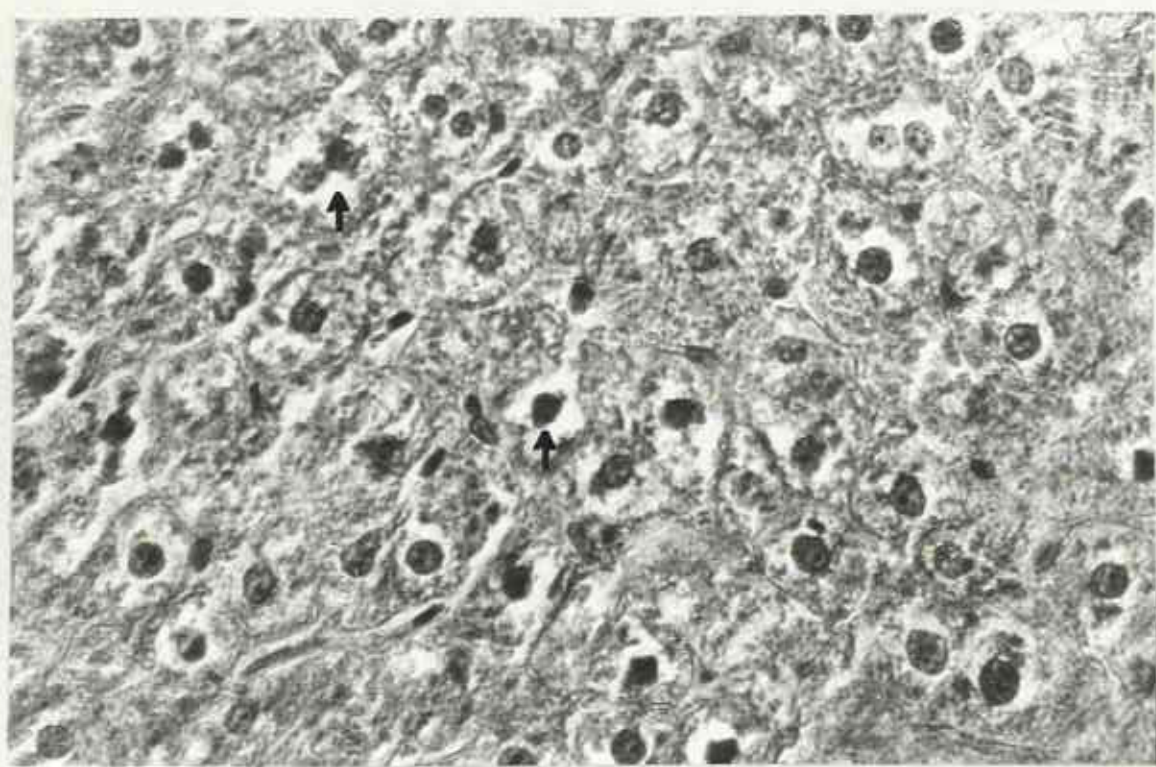




Sekil 22 Aynı gruptan iki parankim hücreleri gözlenmekte. Ger. granüllü endoplazma retikulumu; Gsr. granülsüz endoplazma retikulumu; Mv, mikrovillus; M, mitokondrion. X 24000.



**Sekil 23 - 16 gün hidrokortizon almış sıçanların karaciğerinden ışık mikroskopu düzeyinde bir görünüm. Parankim hücre çekirdeklerinin çevresindeki boşluklar dikkati çekmekte (ok). H. E. X 1200.**



**Şekil 24-** Aynı gruptan karaciğerin elektroa mikroskop düzeyinde bir görünümü. Granüllü ve granülsüz endoplazma retikulumlarında azalma, mitokondrionlarda şişme ve dejenerasyon belirgin bir şekilde gözlenmekte. C, çekirdek; M mitokondrion; Si, sinuzoid; Er, eritrosit; I, lipid. X 6600





**Şekil 25-** Aynı gruptan karaciğerin elektron mikroskop düzeyinde bir görünümü. Granüllü ve granülsüz endoplazma retikulumlarında azalma, mitokondrionlarda şişme ve dejenerasyon belirgin bir şekilde izlenmekte. Er, eritrosit; M, mitokondrion. X 6600.





Şekil 26.- Aynı grupta karaciğer parankim hücresinin çekirdeği (Ç) ve bir kısım sitoplazma gözlenmekte. ç, çekirdekçik; M, mitokondrion. Bir mitokondrion içinde ve çekirdek çevresinde myelin şekilli lamelli cisimcikler(Myç), dikkati çekmekte. X 24000.

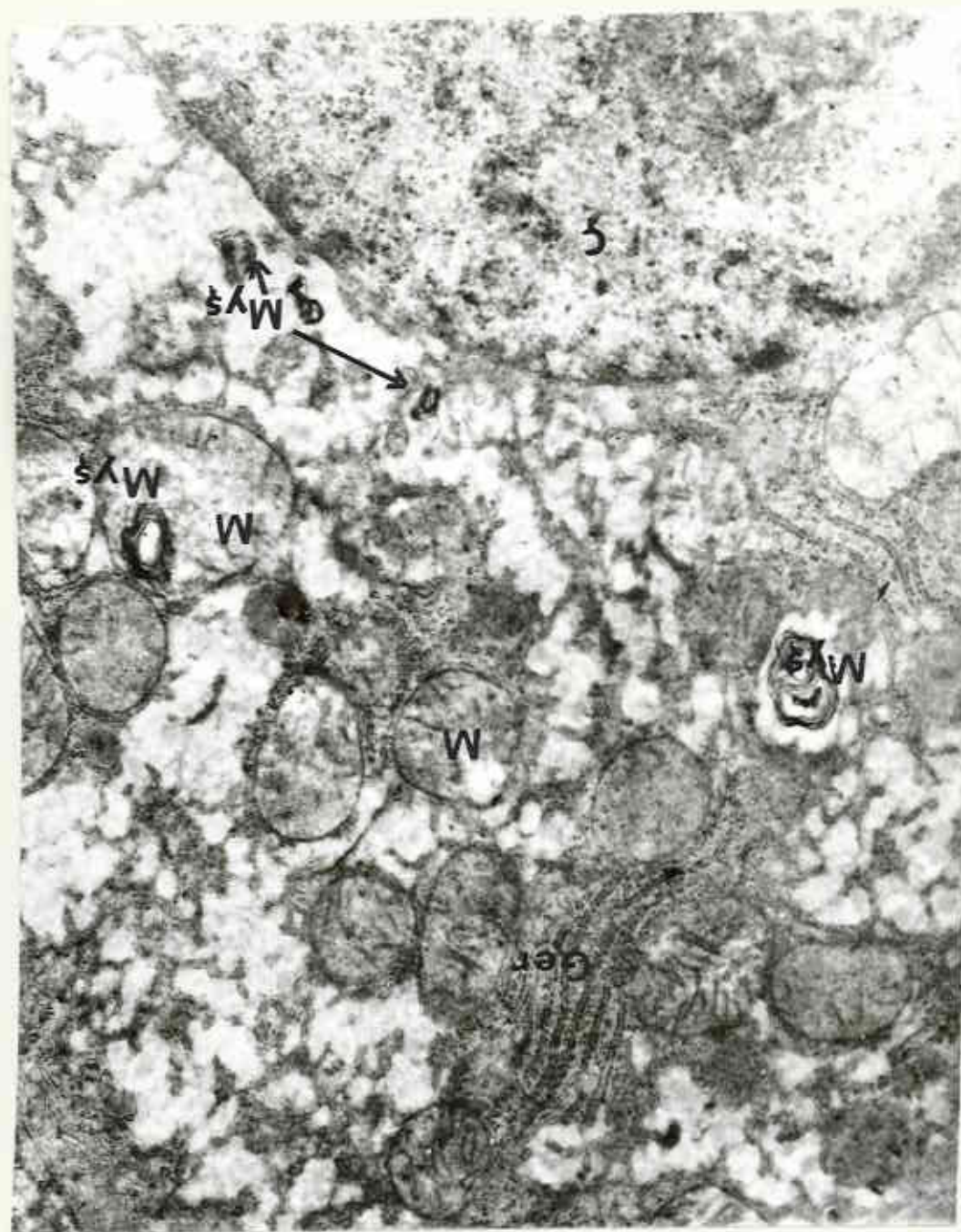




Şekil 27- Aynı parankim hücresinin başka bölümünden bir izlenim.

Myş, myelin şekilli lamelli cisimler; Ç, çekirdek, Ger, granüllü endoplazma retikulumu; M, mitokondrion.

X 24000.



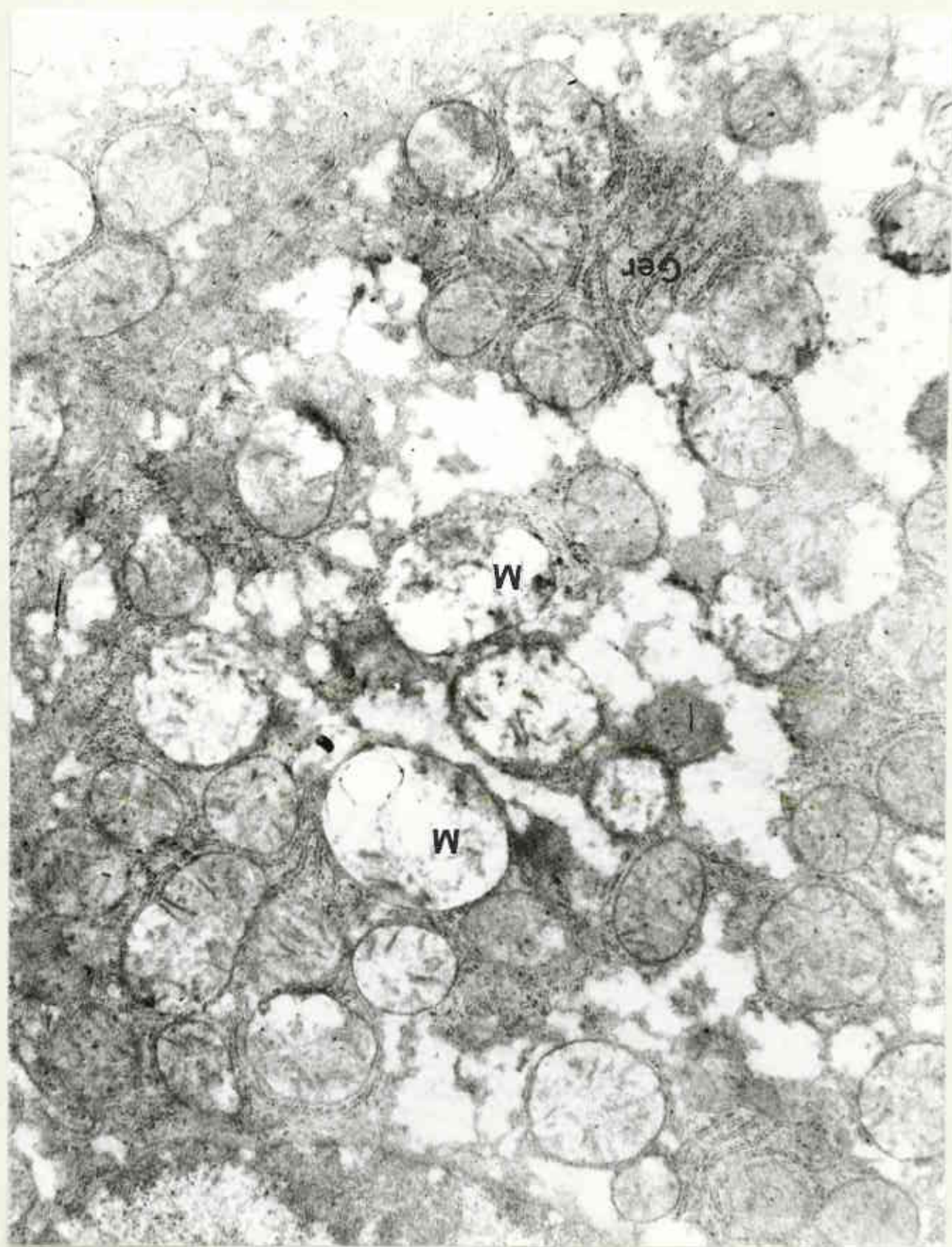
**Sekil 28.- Aynı grup parankim hücrelerinden diğcr bir görünüm.**

Şişmiş ve dejenere mitokondrionlar (M) ve glikojen ro-  
zetleri iyi boyanmamış geniş bir glikojen sahası (Gls)  
izlenmekte. X 24000.



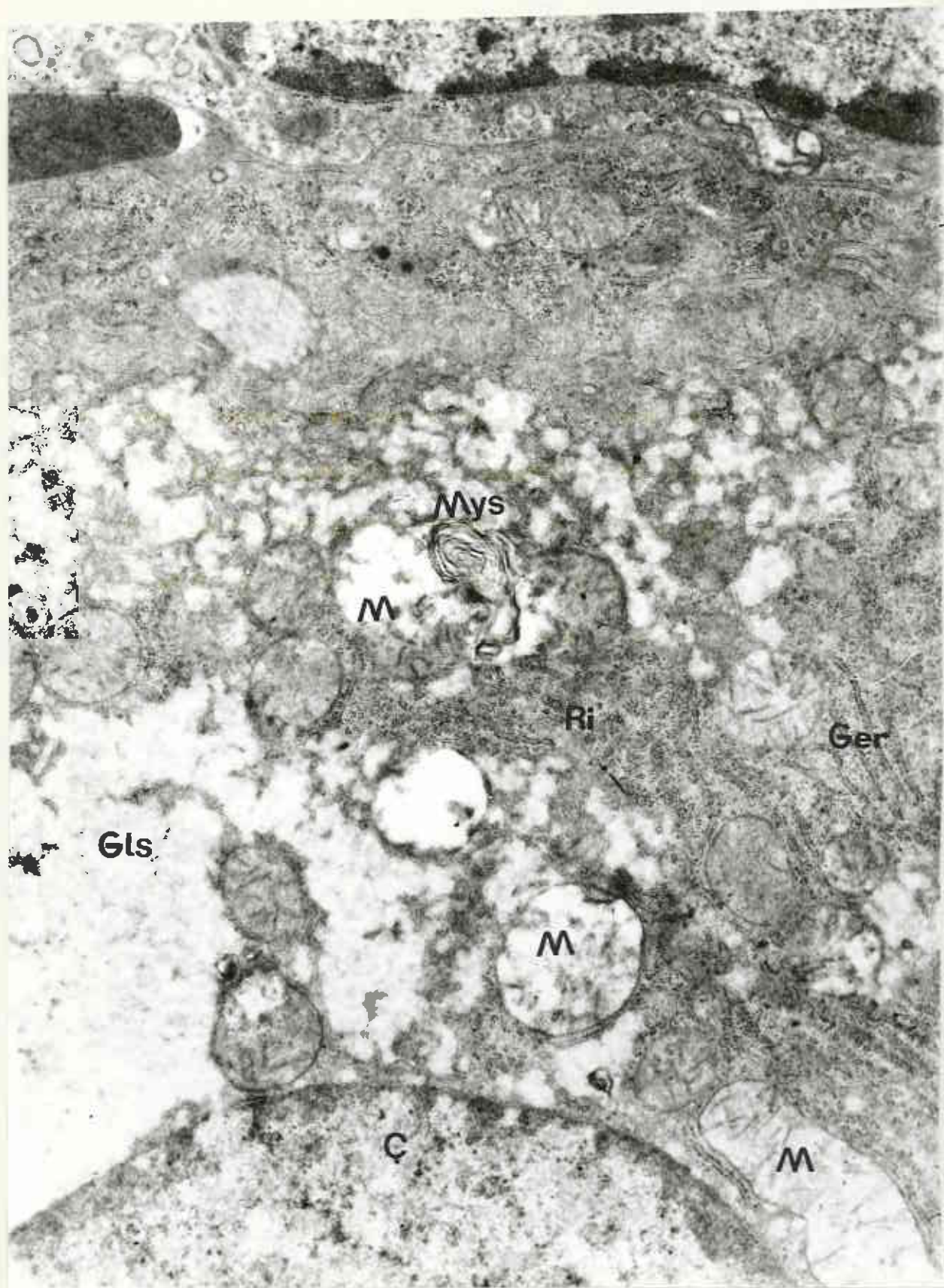


Sekil 29 - Aynı gruptan mitokondrionları aşırı dejenerasyon gösteren başka bir parankim hücresinden görünüm. M, mitokondrion; Ger, granüllü endoplazma retikulumu. X 24000.



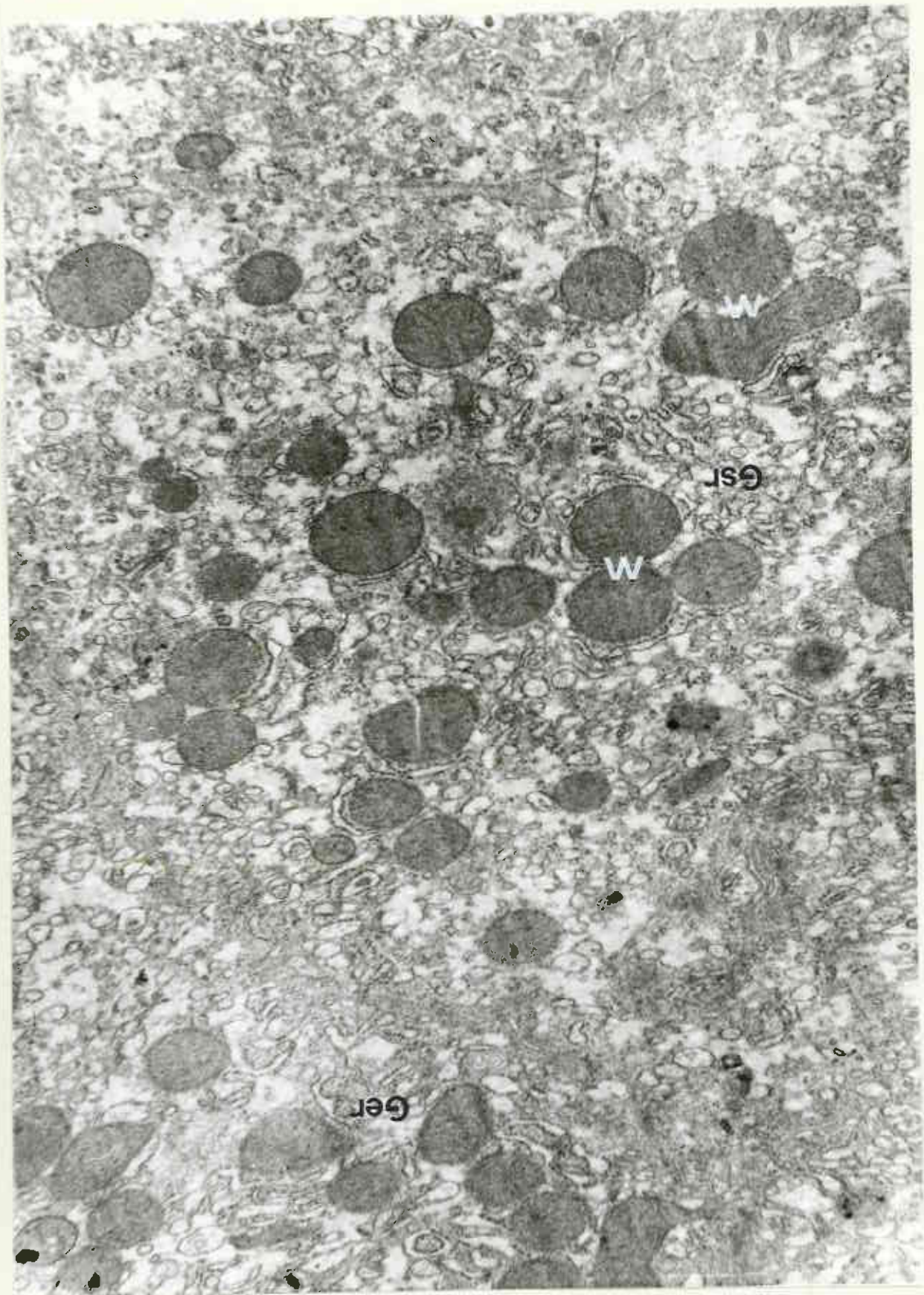


Sekil 30- Aynı gruptan mitokondrionları aşırı dejenerasyon gösteren diğer bir parankim hücresinden bir izlenim. M, mitokondrion; Ger, granüllü endoplazma retikulumu; Myş, myelin şekilli lamellit cisimcik; Ri, ribozomlar; Ç, çekirdek; Gls, glikojen sahası. X 24000.



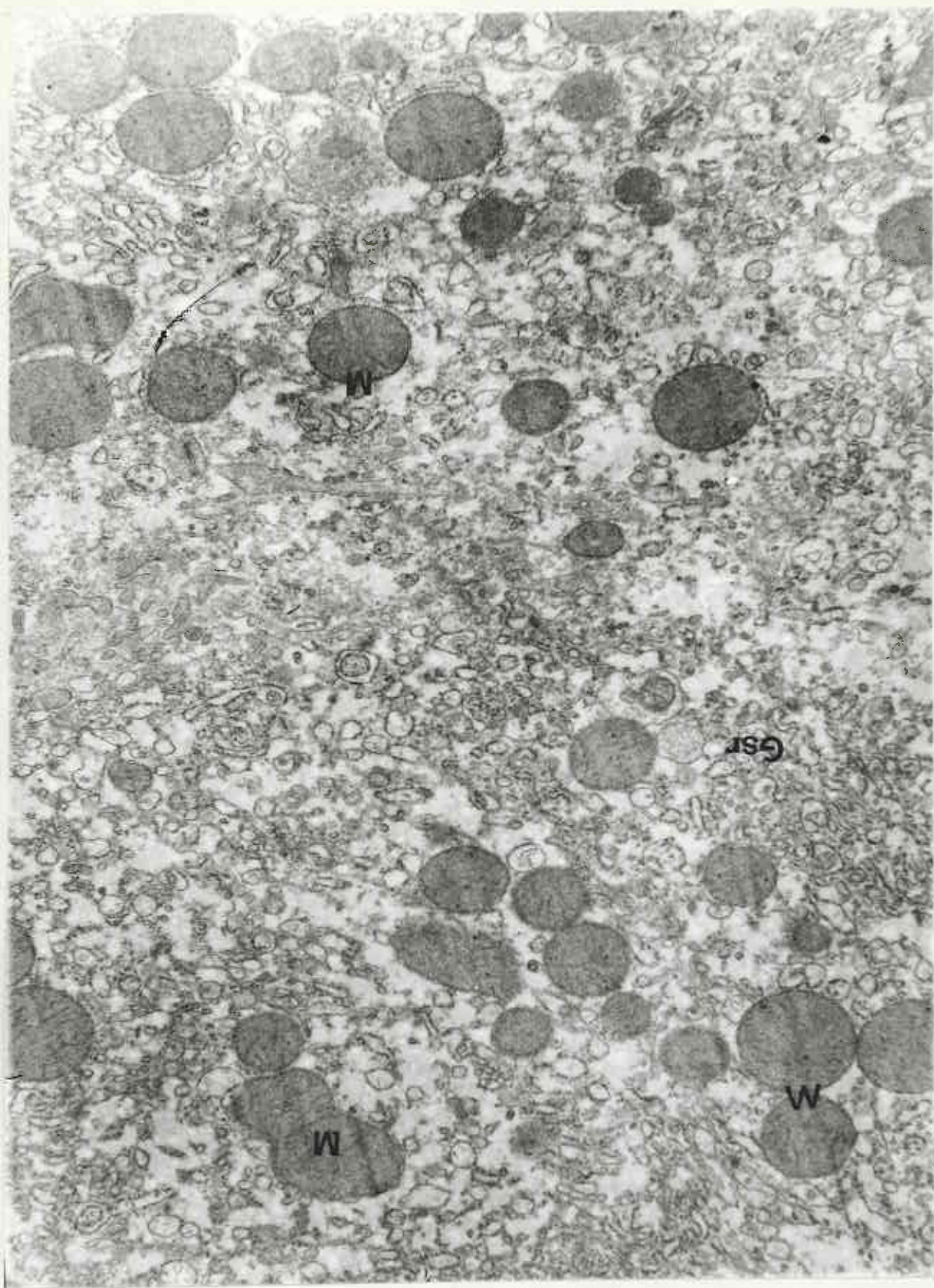
Sekil 31- Aynı gruptan mitokondrionları oldukça normal, fakat granülsüz endoplazma retikulumlarının çok bulunduğu bir parankim hücresinin bir bölümünden izlenim. M, mitokondrion; Ger, granüllü endoplazma retikulumu; Gsr, granülsüz endoplazma retikulumu. X 24000.



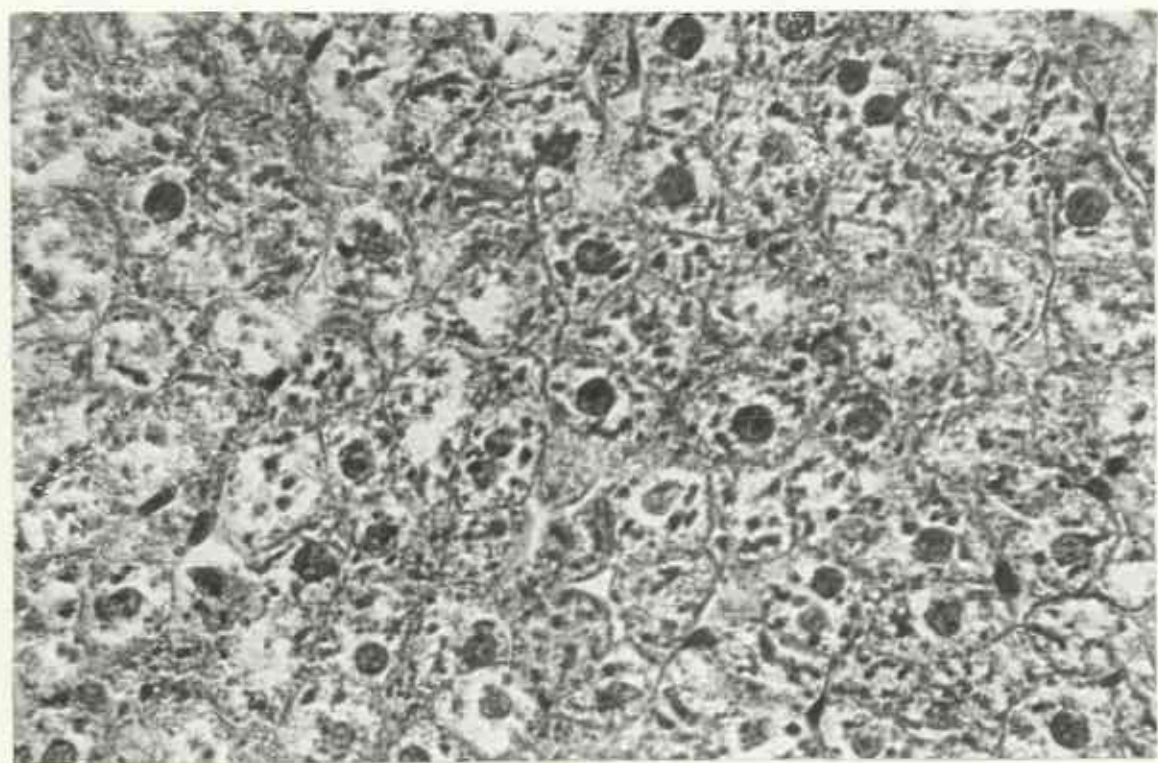


**Şekil 32-** Aynı gruptan mitokondrionları oldukça normal, fakat granülsüz endoplazma retikulumlarının çok bulunduğu bir parankim hücresinin bir bölümünden izlenim. Gsr, granülsüz endoplazma retikulumu; M, mitokondrion. X 24000.





Şekil 33- 21 gün hidrokortizon verilen gruptan ışık mikroskopi düzeyinde bir izlenim. Çekirdek çevresinde boş sahalardan dikkati çekmekte. X 1200.



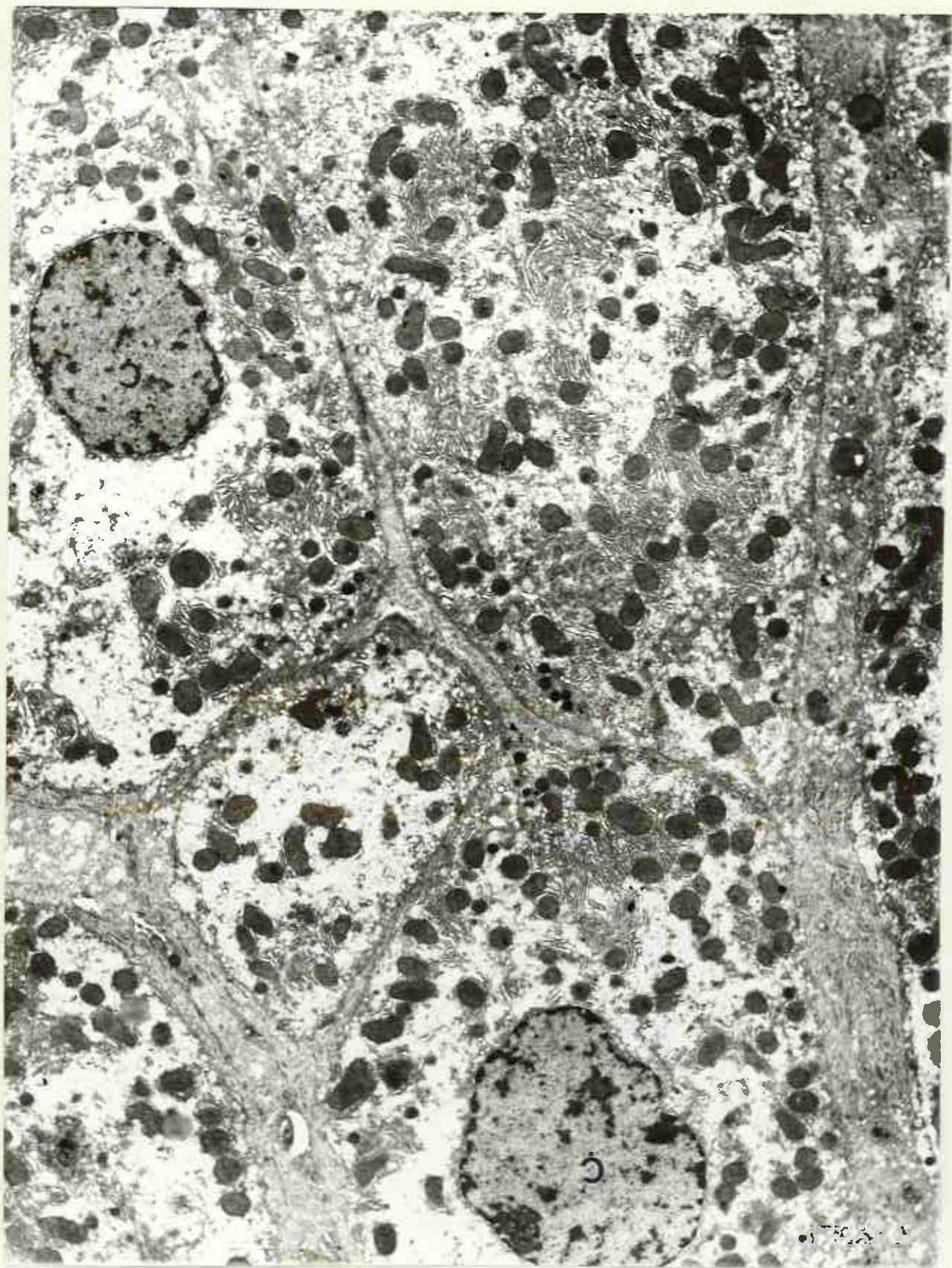
Sekil 34- Aynı gruptan panoramik bir görünüm. C, çekirdek; ç, çekirdekçik; I, lipid. X 6600.





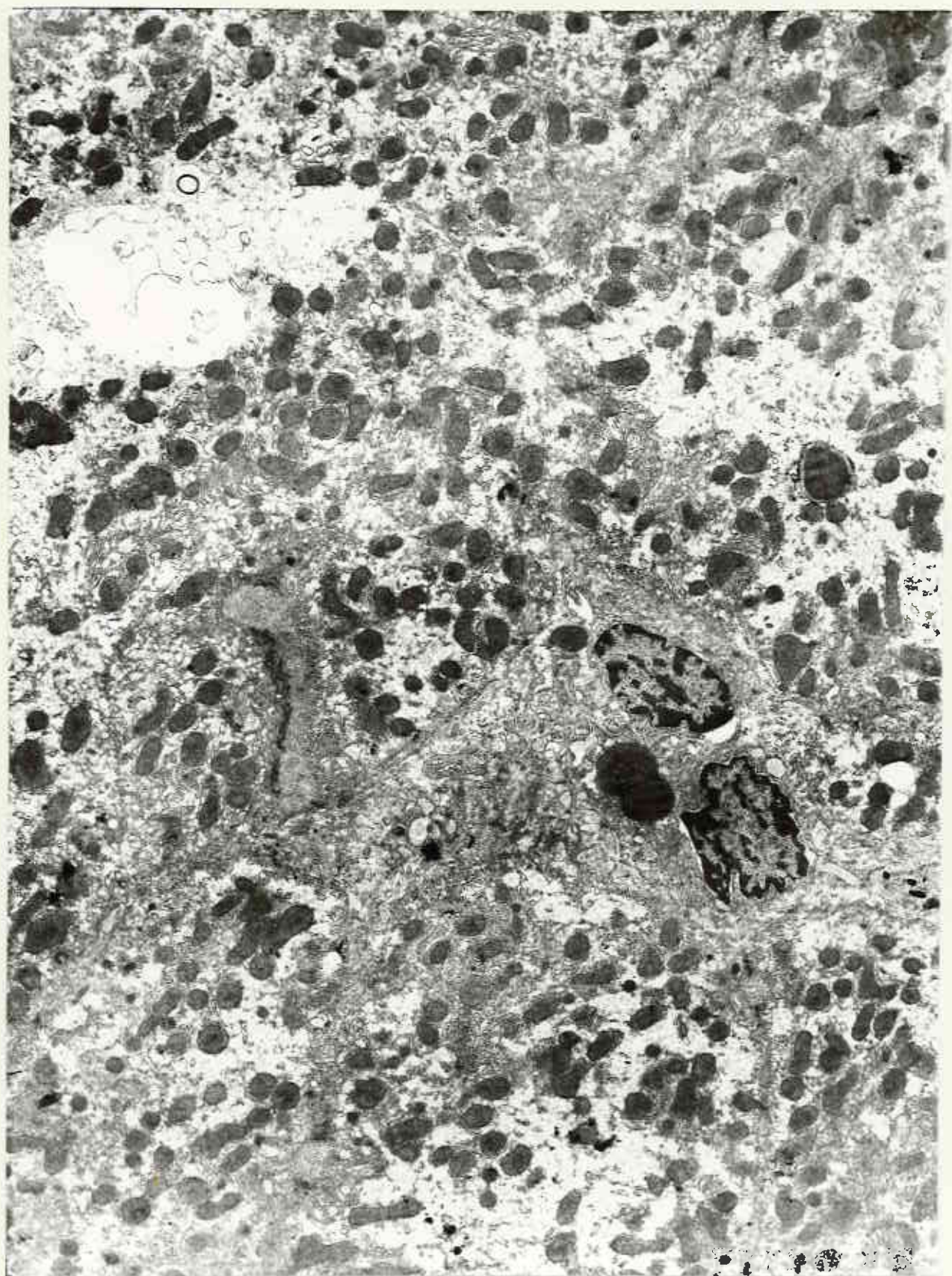
Şekil 35- Aynı gruptan diğeri bir panoramik izlenim. Parankim hücrelerinin kalın bağ dokusu ile çevrili olduğu, mitokondrionların azlığı ve boş sahalar gözlenmektedir. X 6600.





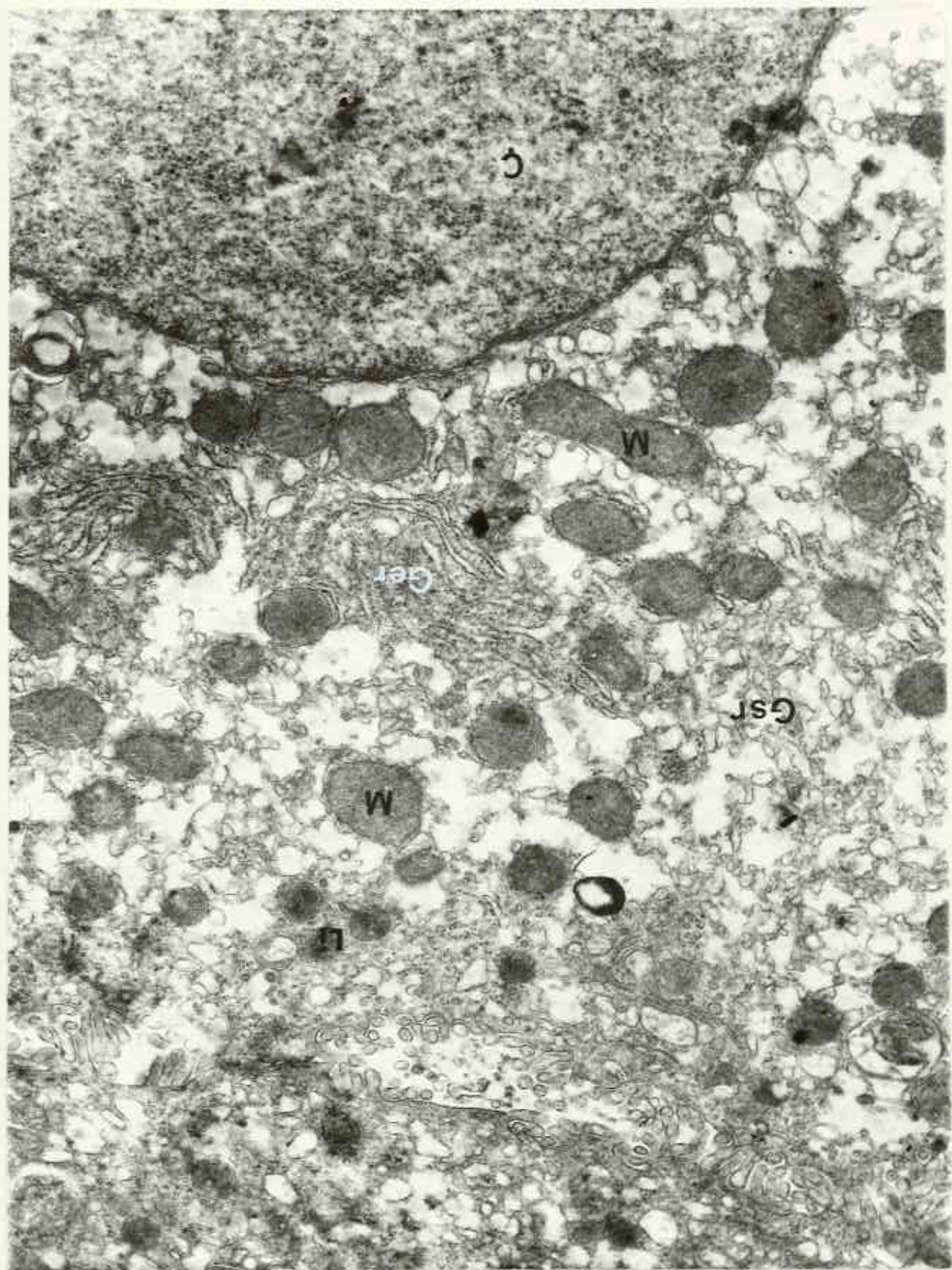
Sekil 36- Diğer bir sahadan panoramik bir görünüm. X 6600.





**Sekil 37-** Aynı gruptan oldukça sağlam görümlü parankim hücrelerinden bir izlenim. Ç, çekirdek; M, mitokondrion; Ger, granüllü endoplazma retikulumu; Gsr, granülsüz endoplazma retikulumu; L i, lizozom. X 24000.



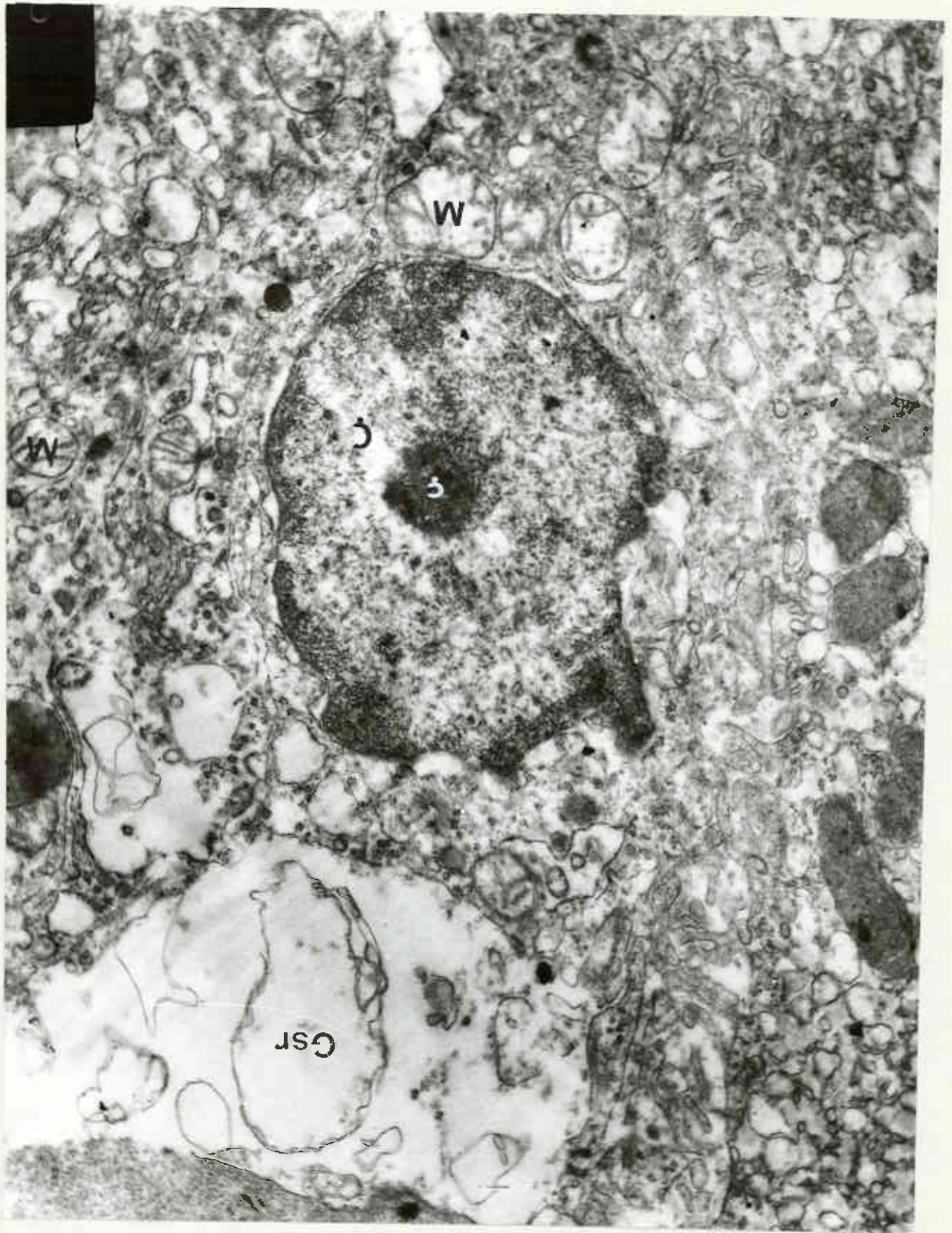


**Sekil 38.** Aynı grupun başka bir parankim hüeresinden bir izlenim.

Ç, çekirdek; ç, çekirdekçik; M, mitokondrion; Gsr, çok genişlemiş granüllü endoplazma retikulumu keseleri.

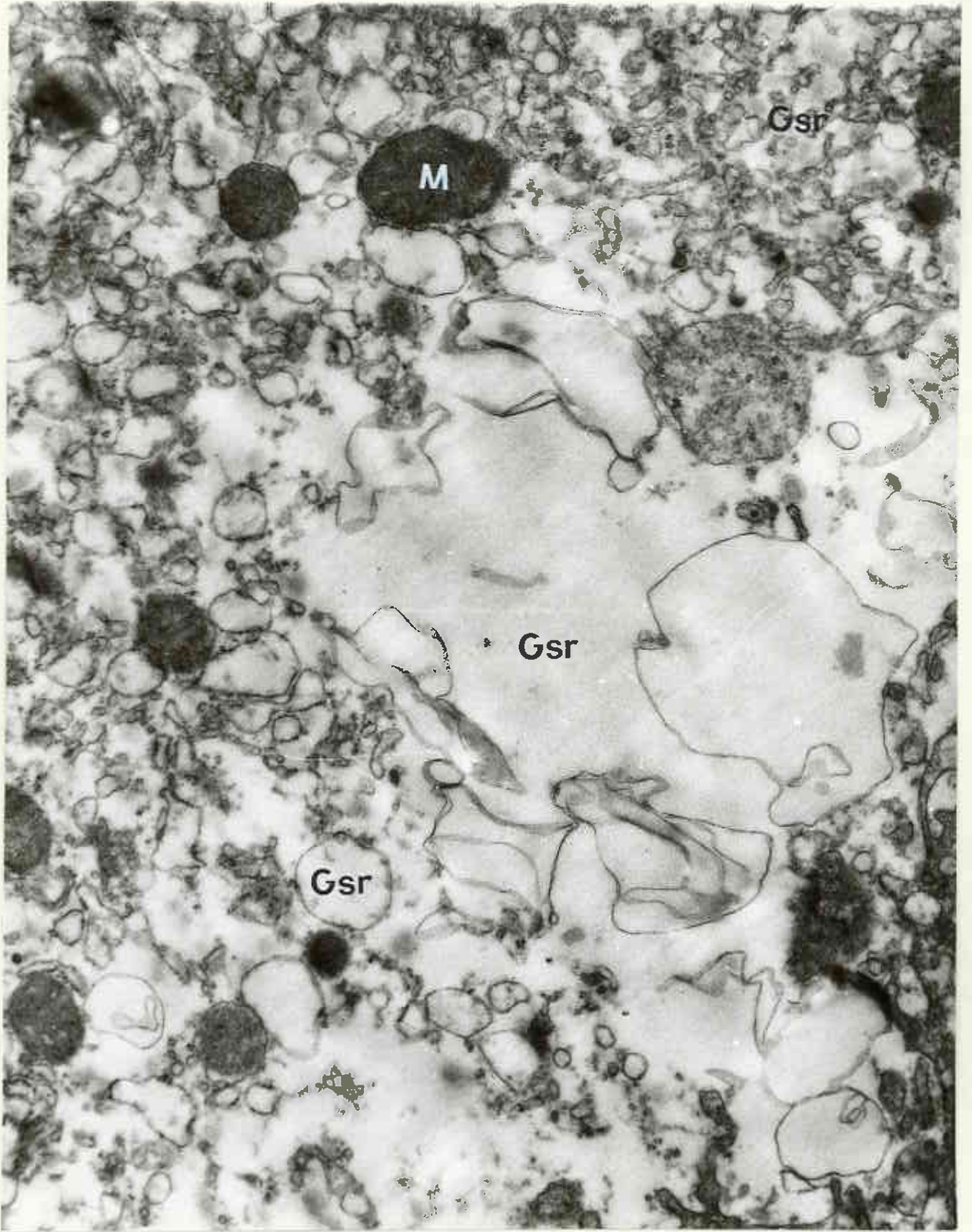
X 24000.



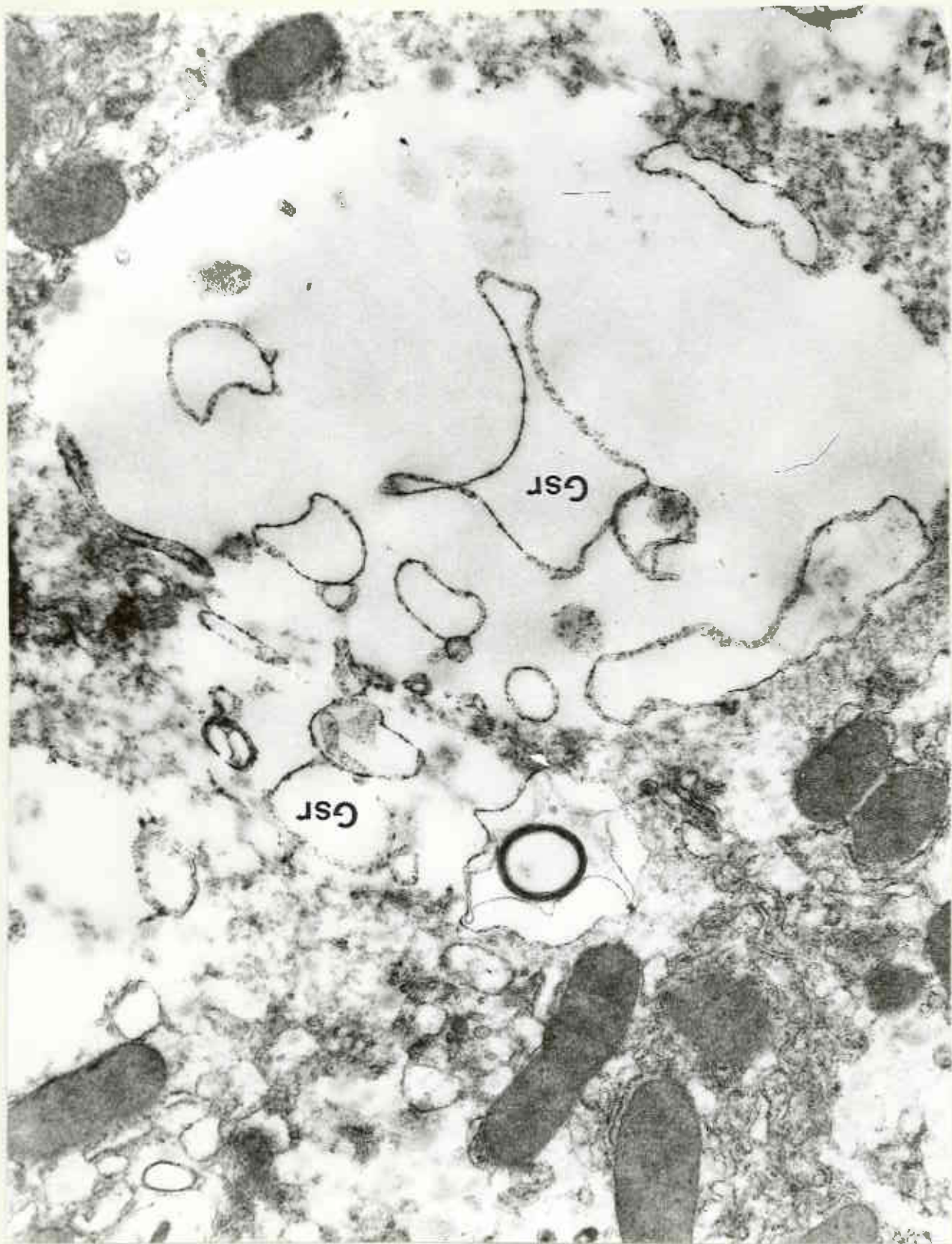


Sekil 39- Granülsüz endoplazma retikulumu keselerinin çok geniş-  
lediği bir saha gözlenmekte. X 24 000.



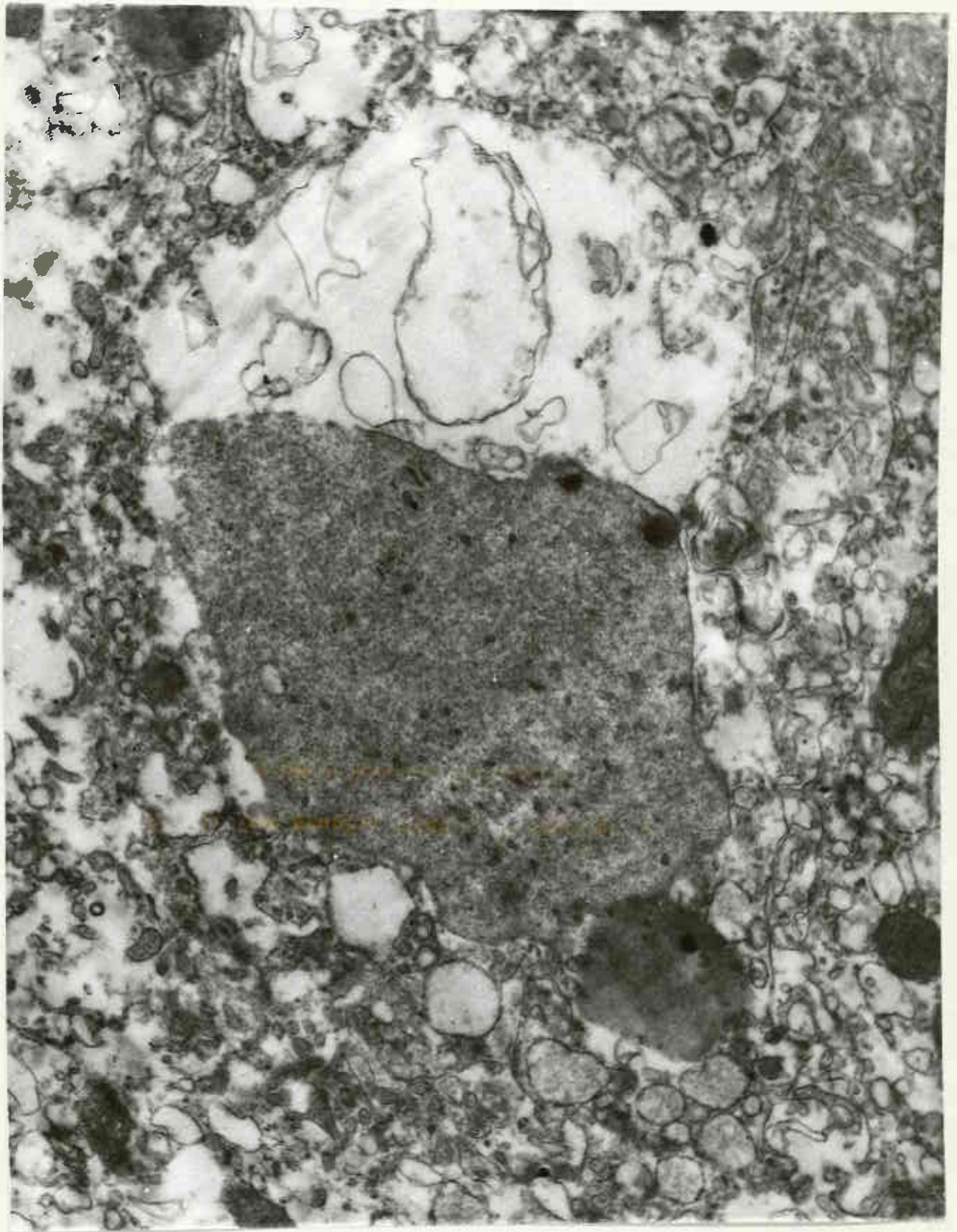


Sekil 40- Granülsüz endoplazma retikulumu keselerinin çok geniş-  
lediği diğer bir parankim hücrelerinden bir görünüm. X 24000.



Sekil 41- Aynı gruptan dejenere organelleri kapsıyan diğer bir parankim hücresi gözlenmekte. X 24000.





Şekil 42- Bu elektron mikroğrafta bir parankim hücresinin mitokondrionları (M) ve mikroçisimler (Mc) gözlenmekte.

X 72000.



