

DENEYSEL YOLLA ALKOL ALAN KOBOYLARDA BAZI ORGANLARDAKİ HİSTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Dr. Şermin KALAYCI (x)
Necmi ZAĞYAPAN (xx)

Ö Z E T

4 ay süre ile alkol verilen kovalarda karaciğer, böbrek, surrenal, troid ve kalpte görülen histopatolojik bulgular belirtilerek literatür ışığında tartışıldı.

G İ R İ Ş :

Uzun süre Alkol (Etanol) kullananlarda, alkolizm diye tanımlanan bir hastalık tablosunun ortaya çıkışı, birçok araştırmacıyı alkolün değişik vücut doku ve sıvılarındaki etkilerini ve metabolizmasını ayrıntılı olarak incelemeye yöneltmiştir. Etanolun genel etkileri arasında birçok enzimlere inhibisyonu (Böbrekte ATP'ye, karaciğerde monoaminooksidaza, kalpte oksidatif enzimlere ve hücre membranları ile mitokondrialarda ki (4,6,7) değişiklikleri sayabiliriz. Alkol alınmasıyla, hücre membranından transport olayı önemli derecede inhibisyona uğrar ve belirli organlarda ki mitokondriaların dış membranlarında lizis olayı görülür.

Farmakolojik etkilerin çoğu sinir sistemi üzerinedir. Alkol metabolizmasının büyük bir kısmı karaciğerde geçtiğinden alkolün karaciğerde değişiklik yapması beklenir fakat, bazı biopsi çalışmalarında kronik alkolik şahıslarda % 31 oranında normal karaciğer histolojisinin saptanması ilginçtir. Etanolun karaciğerdeki patojenitesi ve mekanizması yıllardır tartışmalı olan bir konudur. Karaciğerdeki yağlı metamorfoz istisna, araştırmacılar etanol verilmesi ile sirotik hepatik lezyon elde edememişlerdir.

Deneyisel çalışmaların, insandaki alkol patogenezi açıklamada yardımcı

(x) Prof.Dr. Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Histoloji Embriyoloji Böl. öğretim üyesi.
(xx) Aynı bölüm uzman asistanı.

olacağı düşüncesiyle taktim edilen çalışma yapılmış ve literatür ışığı altında

muhtemel etki mekanizmaları tartışılmıştır.

MATERYAL VE YÖNTEMLER

Çalışmada 24 kobaydan yararlanılmış, bunlardan 4 tanesi kontrol olarak ayrılmış, alkol verilmesinin dışında deneme kobayları ile aynı koşullar altında bakım görmüştür. 20 kobaya ise deneme süresince hergün, absorpsiyonun daha kolay olması için, sabahları aç karnına, 10 cc lik enjektörün ucuna takılan lastik sonda ile kobayların vücut ağırlıkları dikkate alınarak % 45 lik etil alkol süratle verilmiştir. Buna göre ilk verilen alkol dozu (1,6 cc ile 2, 6 cc) arasında değişmekteydi. Hayvanlar düzenli olarak yeterli diet (pancar ve yem sanayinin vitaminli yemleri) ile beslendi, yeterince su verildi. Her ayın sonunda verilen doz ilk dozun 2 katı olarak arttırıldı. Son

ayda verilen alkol ilk dozun dört katı oldu. Kobayların kiloları düzenli olarak alkol vermeden önce tartılarak kaydedildi. Fizik bulgularda işaretlendi.

Denemeye giren hayvanların 13ü ikinci ayın ortalarına kadar ki dönem içinde akutalkol intoksikasyonu ve metodik hata olarak alkolün akciğerlere verilmesi sonucu kaybedildi. Deneme sonunda 11 kobay canlı olarak kaldı.

4 ay sonunda kontrol ve deneme grupları eter anestezisi altında Karaciğer, pankreas, böbrek, kalp ve tiroitler, sürrenal alınarak, alkol fiksatifinden sonra gerekli rutin işlemler yapılarak, hematoksilen—eosin boyası uygulandı.

B U L G U L A R

Fizik bulgular : Hem kontrol hem deneme grubu ilk hafta kilo aldı. Bu periottan sonra alkol alan grupta kilo kaybı olmaya başladı. Bu gruptaki kobaylarda belirgin bir iştahsızlık dikkati çekiyordu.

Nörolojik değişiklikler : Alkol almadan sonra kısa bir sessizlik periodunu takiben 3-5 dakika bir silkinme devresi başlıyordu. Sonra birbirlerine saldırmaya başlıyorlar, bazılarında az miktarda salya akıyordu. Kobayların hep-

sinin sırt derisinde birbirlerini ısırma dolayı yüzeysel yaralar oluştu. Aşırı bir tüy dökümü vardı. 3. aydan itibaren arka ekstremitelerde geçici felç durumu ortaya çıktı.

Makroskopik bulgular: Kontrol grubu ile kıyaslanarak verilen sonuçlar şöyle idi: *Karaciğer* deneme grubunda kontrol gruba kıyasla çok az büyüklük farkı gösteriyordu. Kesit yüzeyinde yer yer soluk sahalar dikkati çekiyordu. *Karaciğerin kıvamı* oldukça yumuşak idi.

Kalp: Soluk renkte olan kalp totaliyle biraz büyükçe, peltamsi kıvamda idi.

Böbrek: Normal hacim ve görünümünde idi, renk değişikliği yoktu.

Pankreas : Hacimde ve kıvamda bir fark olmamakla birlikte yer yer küçük sahalarda soluk odakların bulunduğu görüldü.

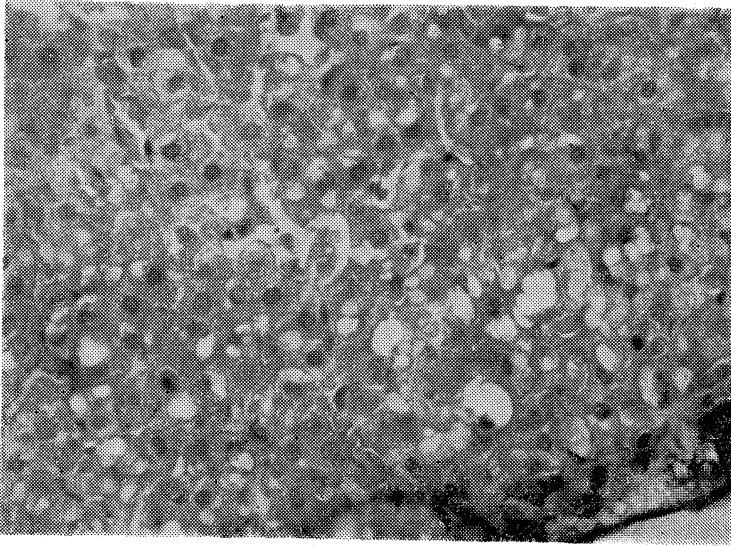
Tiroid bezi makroskopik bir fark tesbit edilmedi.

M i k r o s k o b i k b u l g u l a r

Karaciğer Özellikle sentrolobuler bir lezyonun varlığı dikkati çekmekteydi. V. centralis çevresinde değişik çapta

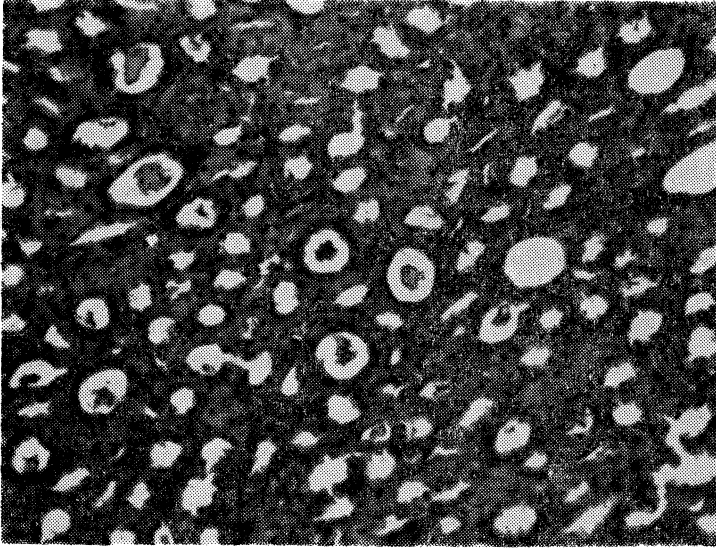
yağ vakuolleri ihtiva eden karaciğer hücreleri bulunmakta, bu sahalarda ki çevre parenkim hücreleri daha soluk olarak seçilmekte idi. Bazı karaciğer hücrelerinde çekirdeğin bir tarafa itilerek tek büyük bir globül halinde yağın biriktiği görüldü. Az sayıda karaciğer hücresinde çekirdekteki piknoz dejenereasyona gidişi işaret ediyordu. Yağ ile yüklü karaciğer hücreleri arasında sinusoidlerin baskı sonucu daraldığı seçildi.

Kupffer hücreleri sağlam görünümde idi. Ancak bir preparatta çok az sayıda iltihabi hücre infiltrasyonu vardı. Hiçbir preparatta fibrozis ve Mallory Alkolik hyalini yoktu. Çok az olarak küçük lokal nekroz sahaları mevcuttu.



M y o c a r d Normal enine çizgilenme güç olarak seçilebiliyordu. Yer yer myokard fibrillerinde striasyonun tamamen kaybolduğu şişme şeklinde dejenerasyon belirtilerinin varlığı görülmekte, yaygın olarak interstitiel fibrozis ve lokal sahalarda hücre infiltrasyonu bulunmakta idi.

B ö b r e k : Kortekste tubuluslar sık kümeler halinde, çoğunda lümen seçilemiyor. Distal tubuluslarda yer yer hücre nükleusları fark edilemiyor. Bazı hücreler buzlu cam manzarası görünümünde. Sitoplazmalarında herhangi bir birikinti ürünü yok. Glomeruluslar da konjestion ve hücre artımı ön planda.



Tubuluslar içinde yer yer hyalin görünümünde büyük kitlerler bulunmakta. Koyu pembe renkte parlak görünümde. Medulla normal görünümde.

P a n k r e a s : İnterlobuler yağ dokusu artmış görünümde. Boşaltma kanalları ve asinuslar çevresinde yer yer fibröz bağ dokusu fazlalığı dikkati çekmekte. Langerhans adacıkları normal histolojik görünümde. Bazı asinuslarda dilatasyon ve bir iki preparatta az sayıda iltihabi hücre infiltrasyonu seçilmekte.

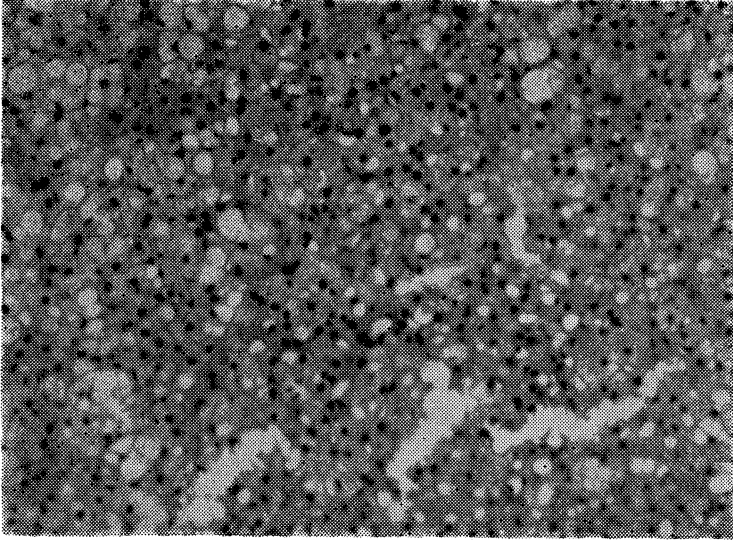
T i r o i d : Çok belirgin farklılık görülmemekle birlikte bazı sahalarda modere derece fibrozis ve az sayıda lenfosit infiltrasyonu bulunmakta.

S u r r e n a l : Çok dar bir zona glomeruloza organın yüzeyini sarmakta, geri kalan korteks hücreleri, çekirdeği bir tarafa itili içi boş poligonal hücreler şeklinde çok sık yerleşim düzeninde ilk bakışta organın tanımında güçlük verecek şekilde. Özellikle korteks medulla hududunda tüm hücreler yağlı görünümde. Çok küçük bir iki nekroz sahası mevcut.

T A R T I Ş M A

Alkol alan kobaylarda fizik bulgu olarak saptadığımız ilk haftadan sonra görülen kilo kaybı muhtemelen iştah azalmasına ve daha sonra oluşan karaciğer hasarına bağlı olarak gıda alımının azalmasına bağlanabilir.

Etanolün diüretik etkisi iyi bilinmektedir. Fakat çalışmamızda deney hayvanlarının kontrollerinden daha fazla su içmediği ve bunun yanı sıra susama belirtisi göstermedikleri dikkatimizi çekti.



Alkol verilmesiyle 4 aylık süre sonunda birçok organda önemli miktarda değişiklik bulunduğunu saptadık. Karaciğerde ki başlıca değişiklik yağ metamorfozu idi.

alkol alınmasında görülen karaciğer değişikliklerini protein lipotropik maddelerin yetersiz alınmasına bağlamak, alışkanlık haline gelmiştir. Alkol alınması esnasında karaciğer de oksidasyon oranı düşmektedir. Bilindiği gibi oksidasyon ile protein sentezi için gerekli enerji sağlanır. Oksijen alınmasının azalması ATP sentezini azaltmakta ve sonuç olarak protein sentezinde düşmeye yol açmaktadır. Ayrıca alkol alınmasında pankreasta ribonükleaz, protein yapısındaki tripsin azalması ve buna bağlı olarak gıda ile alınan protein absorpsiyonunun ve sindirimin bozulması kolin ve diğer lipotropik enzimlerin yetersizliğine yol açar ve karaciğerde lipid birikimi görülür. Etanol ihtiva eden vasat içinde inkübe edilen karaciğer

slaytlarında amino asit uptake üzerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki, etanol, işaretlenmiş amino asit alımını azaltmaktadır (2). Son çalışmalarda ise, diet yetersizliğinden ziyade, alkolün direkt bir etkiyle, yağ birikmesine yol açtığı gösterilmektedir. Yağ ve proteinden zengin dietle birlikte alkol verildiğinde yine yağ asitlerinin karaciğerde toplandığının saptanması bu görüşü desteklemektedir (5).

Karaciğerdeki yağ birikme mekanizması 2 grupta toplanmaktadır:

1- Karaciğerde fazla lipid depolama kapasitesinin azalması (bu lipoprotein yapımının azalması veya karaciğer lipid oksidasyonunu azalması yoluyla olabilir).

2- Karaciğerde lipid alınmasının artması (karaciğer lipogenezis artması veya periferik yağ mobilizasyonun artması yoluyla olur). Lipoproteinler Endoplazmik Retikulumda yapılır, deneysel çalışmada Endoplazmik reti-

kulumda proliferaasyon olduğu gör÷lmüştür (1).

Etanolun hepatik steatozise yol açan direkt hepatotoksik etkisi kabul edilmektedir. Kısaca deneysel şartlara bağılı olarak verilen etanolun karaciğerde yağ birikimine etkisi birçok mekanizmalarla açıklanmaktadır.

Karaciğer lezyonlarının lobuler dağılımı önem taşır. Şöyleki deneysel olarak yaratılan kolin yetersizliğinde sıçanlarda sentrolobular yağ birikmesi olduğu, bir çalışmada da (3) protein yetersizliği durumlarında periportal yağ birikimi saptanmıştır. Yapılan çalışmada özellikle sentrolobuler yağlı metamorfoz görüldüğünden diğer bilgilerle birleştirilerek ön planda protein yetersizliğinden ziyade kolin yetersizliğinin olabileceğini söylemek mümkün olabilir.

Karaciğerdeki yağlı sentral dejenerasyon bulgumuz birçok araştırmacının çalışma sonuçlarına uymaktadır (8, 10, 12). Bir araştırmacı ise 8-9 ay alkol vermeden sonra karaciğerde toplanan yağ damlacıklarının kortrol grubundan farklı olmadığını bildirmektedir (6) Daha uzun süre alkol verildiğinde bağ dokusu artımının söz konusu olduğu bildirilmiştir (12). Yine aynı araştırmacı 2 aylık alkol verilmesinden sonra Mallory Hyalin dejenerasyonun başladığını yazmakta isede, biz 4 aylık çalışma sonunda bile hyalini dejenerasyonu karaciğerde tesbit edemedik. Bir başka noktada deneysel yolla yağlı dejenerasyon nispeten kolay elde edilmesine karşılık sıçanlarda Mallory cismi fibrozis ve siroz geliştirmek ancak yıllarca beklemeyi gerektirir şeklinde yazmaktadır.

Pankreasta yağlanma ve bazı asitlerde genişleme dışında bir bulgumuz yoktu. Alkoliklerde, pankreatitisin ortaya çıktığı bilinmektedir. Alkolün plazmada serbest yağ asitlerinin konsantrasyonunu azalttığı bilindiğinden (9) hiperlipemi ile pankreatitis arasında ilişki bulunacağı düşünülmüştür. Fakat volonterler de yapılan klinik çalışmada, hiperlipemi var iken pankreatitisin bulunmayışı tereddüt uyandırmıştır. Yalnız iyi bilinen husus pankreatitis olmasızında alkolün hiperlipemiye yol açığıdır. Bir çalışmada duodenum ligasyonu ile pankreasta protein sentezinin basıldığının görüldüğü yazılıdır. Yine insanlarda kronik alkolizmde görülen pankreatitisin açıklanmasında) alkolün hücre zarı permeabilitesine etkisi, sonucu zimojen granüllerin fazlaca dışarıya çıktığı ve bazı aktif proteolitik enzimlerin pankreas dokusuna giderek intrasellüler zimojeni aktive edebileceği hipotezleri ileri sürmüşse de, kanıtlanamamıştır.

Myokarttaki bulgularımız diğer araştırmacıların bulgularından ayrıcalıklık göstermemektedir. Kalpteki etkisinin muhtemelen direkt toksik etki olduğu fikri yaygındır. Çalışmacılar myokartta bazı enzimlerin serbestleştiğini göstermişlerdir. (11).

Alkolik hastanın sinirli oluşu, hiperirritabl durumu, az derecedeki tremoru, tiroid fonksiyonu ile alkol metabolizması arasında bir ilişkinin varlığını düşündürmüştür. Yine hipertiroidili hayvana etanol verilince iştahının arttığı saptanmıştır. Çalışmamızda tiroide rasladığımız bulgular, bozulmuş bir tiroid fonksiyonuna işaret eder nitelikte değildir.

SUMMARY

SOME HISTOLOGICAL CHANGES IN PROLONGED ALCOHOL ADMINISTERED GUINEA PIG

In guinea-pig prolonged ethanol administration has been shown induce some histopathologic changes in liver,

thyroid gland, adrenal gland, myocard and kidney. The results has been discussed under literature knowledge.

K A Y N A K L A R

- 1—İseri O.A.; Lieber C.S. and al: The ultrastructure of fatty liver induced by prolonged ethanol ingestion Amer.J.Path.48:535,1966.
- 2—J.Jarlsted: Eksperimental alcoholism in rats protein synthesis in subcellular fractions from cerebellum, cerebellar cortex and liver after long term treatment. J. Neurochemistry vol 19 603-608. 1972
- 3—Kalaycı Şermin: Kobaylarda dietin karaciğerdeki bazı enzimlere etkisi.A.Ü. Tıp Fak. Tıp Tergisi. Cilt:5 Sayı : 17 1972.
- 4—Kiessling KH,Tobe V:Degeneration of liver mitochondria in rats after prolonged alcohol consumption.Exp.Cell.Res.33:350—354, 19-1964.
- 5—Lieber C.S;Sprlitz,N and Recarli LM:Role of dietary adipose and endogenously synthesized fatty acids in the pathogenesis of the alcoholic fatty liver J.Clin. Invest 45—51, 1966.
- 6—M.G.Oudea,M.Collete and P.Oudea:Morphometoic study of ultrastructural changes induced in Rat Liver by Chronic Alcohol intake. Digestive Disease Vol 18, N.5,1973.
- 7—M.Guy Albot et al: le gigantisme mitochondrial des hepatocytes et sa signification. Acad. Nat. Med (Paris) 155:177-78,1971.
- 8—Porta E.A;Hartraf W.S: Effects of dietary protein on the liver in experimental chronic alcoholism J.Nutr. 94:437,1968.
- 9—Robins texbook of Pathology. Saunders comp. 1969.
- 10—Tawap T.et al: On morphological changes in liver of rats with chronic alcoholic intoxication. Eks. Med.Morfol.11:149—52,1972.
- 11—Vnitrni lekarstvi: Ultrastructure of myocardium in Alcoholic heart 18:855—62,1972.
- 12—William Y.Chey., S.Kosay et al: Observation on Hepatic Histology and Function Alcoholic Dogs. Am.J.Dig.16:825—38 1971.