

AKCİĞER TÜBERKÜLOZLU HASTALARDA KARACİĞERİN HİSTOPATOLOJİK ve FONKSİYONEL DURUMU

Dr. Sebahattin ATEŞAL (x)
Dr. Orhan ÇILDAĞ (xx)
Dr. Mehmet GÜNDOĞDU (xxx)

ÖZET

Bu çalışmada, daha önce tedavi almamış akciğer tüberkülozlu 30 hastada karaciğerin histopatolojik yapısı ve fonksiyonel durumu araştırıldı. Vakaların hiçbirinde karaciğerde tüberküloz için spesifik sayılabilecek lezyon tesbit edilmedi. Amiloid birikimi görülmedi. Ancak yüksek oranda (% 96,7) nonspesifik anormallikler tesbit edildi. Karaciğer fonksiyon testlerinden BSP retansiyonu artışı albumin düşüşü ve globulin yükselişi anlamlı bulundu.

GİRİŞ

Tüberküloz hastalığının sosyo-ekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha sık görülmesi, bu toplumlarda viral hepatitlere ve diğer nedenlerle bağlı karaciğer hastalıklarına daha sık rastlanması, doğal olarak bu bölgelerdeki tüberkülozlu hastalarda karaciğer bozukluğunun fazla görülmesine neden olabilir (1,2,3).

Karaciğer tüberkülozun vücutta en seyrek yerleştiği organlardan biridir. Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçların birçoğunun karaciğere toksik olduğu keza bilinmektedir (2,4,5,6). Diğer taraftan, kronik enfeksiyonlar neticesinde oluşabilen sekonder amiloidozda, böbreklerden sonra en fazla etkilenen organlardan biride karaciğerdir (7,8). Bu nedenle tüberküloz tedavisine başlanırken hastalarda karaciğerin fonksiyonel ve histopatolojik durumu önem arzedebilir.

Bu çalışmamızdaki amacımız, akciğer tüberkülozunda karaciğerin tüberküloza tutulma derecesini ve diğer nonspesifik değişiklikleri histopatolojik olarak tesbit etmek ve uzun süre tedavi görecektir böyle hastalarda tedavi öncesi karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmektir.

(x) : Atatürk Üniv. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Yardımcı Doç.
(xx) : Atatürk Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hast. Bilim Dalı Yardımcı Doç.
(xxx) : Atatürk Üniv. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Doçenti.

MATERYEL VE METOD

Çalışmaya; klinik radyolojik ve bakteriyolojik tetkikler sonucu kesin akciğer tuberkulozu tanısı konan ve tüberküloz tedavisi görmemiş toplam 30 hasta ile karaciğer fonksiyon testlerini karşılaştırmak üzere toplam 10 sağlıklı kontrol vakası alındı.

Hastaların seçiminde; daha önce tüberküloz tedavisi almamış, sarılık geçirmemiş ve uzun süre alkol almamış olmalarına dikkat edildi. Böyle olan vakalar çalışmaya alınmadı. Hastaların 15 (%50) i kadın, 15 (%50)'i erkek olup, ortalama yaş dağılımı 29,1 yıl idi. Hiç bir hastamızda milier tüberküloz yoktu. Hastaların şikayetlerinin başlama süresi 15 gün ile 16 ay arasında değişmekteydi. Kontrol vakalarımızın 2 (%20)si kadın, 8(%80)i erkek olup ortalama yaş dağılımı 31 yıl idi.

Her hastada karaciğer iğne biopsisi Menghini iğnesi ile tekniğine uygun olarak yapıldı (9). Biyopsi sonrası önemli komplikasyon görülmedi. Alınan biyopsi materyelleri %10 luk formol solüsyonu içinde derhal patoloji laboratuvarına gönderildi. Preparatlar histopatolojik incelemeler için "Hematoksilen -Eozin" boyası ile, amiloid aranması için "Kristal Viyole" boyası ile hazırlandı. Karaciğer fonksiyon testlerinden Brom-Sulfophitalein (BSP) retansiyon testi ile, serum glutamik oksal asetik asit transferaz (SGOT), serum glutamik purivik asit transferaz (SGPT), alkalin fosfataz (AP), albumin, globulin ve bilirubin, enzim tayinleri hem hasta, hemde kontrol grubunda ayrı ayrı yapıldı. BSP retansiyon testi için Bromthalein ampulleri kullanıldı. SGOT, SGPT, AP ve bilirubin tayinleri Boehringer Mannheim GmbH kiti kullanılarak Reitman ve Frankel'in metoduyla, albumin, globulin tayinleri Brom Cresol Green metoduyla çalışıldı(10).

BULGULAR

Karaciğer iğne biopsisi yapılan 30 hastadan 1(%,3,3)'i hariç, 29 (% 96,7) hastada karaciğerin histopatolojik yapısında kordon sisteminde hafif bozukluktan yağlı dejeneresansa kadar değişen bir veya birden fazla nonspesifik bozukluklar vardı. Hastalardan hiçbirinde tüberküloz için spesifik olan granulom tesbit edilmedi. (Tablo 1). Amiloid tesbiti için yapılan boyamada karaciğerde amiloid birikimine rastlanmadı.

Çalışmamızda yapılan karaciğer fonksiyon testleri 9(%30) hastada normaldi. Geri kalan 21 (%70) hastada en az biri veya birkaçı anormal bulundu (Tablo 2).

BSP retansiyon testi 21 (%70) hastada % 5'den yüksekti. Hasta grubuyla kontrol grubunun BSP retansiyonu arasında istatistiksel fark çok anlamlı bulundu ($P<0,01$). Bu hastaların 13 (%43)'ünde retansiyon % 5-15 arası, 5 (%16) 'inde % 16,25,2 (% 6)'sinde %26-35 ve 1(%3)'inde % 35 den fazla retansiyon vardı.

TABLO I: Karaciğer İğne biopsisi yapılan akciğer tüberkülozlu 30 hastada Karaciğerdeki histopatolojik değişiklikler

Karaciğerdeki Histopatolojik Değişikler	Hasta	
	Sayısı	%
I- Spesifik Lezyonlar (Granulom vs.)	0	% 0
II- Nonspesifik lezyonlar		
—Kordon Sisteminde bozulma	7	% 23
—Bulanık şişme	15	% 50
—Sinusoidal genişleme	3	% 10
—Hidropik dejeneresans	16	% 53
—Bulanık şişme ve hidropik dejeneresans	13	% 43
—Yağlı dejeneresans	2	% 16
—Diğer dejeneratif değişiklikler	4	% 13
III- Normal Karaciğer dokusu	1	% 3

TABLO: 2- Akciğer tüberkülozlu hastalarda karaciğer fonksiyon testleri ve anormal hasta sayısı ile sıklığı

Testler	Hasta sayısı	Sonuçlar	
		Normal	Anormal
BSP retansiyonu	30	9(%30)	21(%70)
Serum Albumini	30	24(%80)	6(%20)
Serum globulini	30	19(%63)	11(%37)
Alkalen Fosfataz	30	23(%77)	7(%23)
SGOT	30	28(%93)	2(%7)
SGPT	30	28(%93)	2(%7)
Serum Bilurubini	30	28(%93)	2(%7)

AP değerleri 30 hastanın 7 (%23)'sinde yüksek bulundu. Hasta ve kontrol grubunun AP değerleri karşılaştırıldı. Hastalardaki ortalama AP değeri $47,5 \pm 24,1$, kontrol grubunda ise $39,2 \pm 6,0$ idi. Farklılık önemsizdi ($P > 0,05$). Biluribin, SGOT, SGPT değerleri 2(%6) hastada yüksek idi. Kontrol grubuyla karşılaştırmada istatistiki fark önemsiz bulundu ($P > 0,05$).

Kan proteinleri bakılan 30 hastanın 6 (% 20)'sında albumin normal değerlerin altındaydı. 11 (% 36) hastada ise globulin değerlerinde artma vardı. Serum albumin hastalarda $4,04 \pm 0,76$, kontrol grubunda $4,61 \pm 0,51$ olup farklılık istatistiksel olarak önemliydi ($P < 0,05$). Serum globulin hastalarda $2,48 \pm 0,72$, kontrol grubunda $1,96 \pm 0,46$ olarak tesbit edildi, İstatistiksel fark önemli bulundu. ($P < 0,05$) Hasta ve kontrol grubu karaciğer fonksiyon testlerinin istatistiksel mukayesesi Tablo 3 de sunuldu.

TABLO 3: Hasta ve kontrol gruplarına ait Karaciğer fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

Fonksiyon Testi	Hasta	Kontrol	t değeri	p değeri
Alkalen Fosfataz	47,5±24,1	39,2±6,0	1,730	p>0,05
SGOT	26,0±16,3	23,0±4,8	0,898	p>0,05
SGPT	23,9±12,7	20,5±5,2	1,196	p>0,05
Total Bilurubin	0,59±0,25	0,57±0,15	0,304	p>0,05
Albumin	4,04±0,76	4,61±0,51	2,688	p<0,05
Globulin	2,48±0,72	1,96±0,46	2,653	p<0,05
BSP Retansiyonu	13,5±12,1	2,10±1,66	5,022	P<0,01

Hastalarda karaciğerdeki histopatolojik değişiklikler ile karaciğer fonksiyon testleri karşılaştırıldığında: BSP retansiyonu ve globulindeki artış ile albumin değerindeki azalış, hidropik dejeneresans ve bulanık şişme yada her ikisinin birlikte olduğu durumlarda daha çok görüldü (Tablo IV).

TARTIŞMA

Tüberküloz özellikle akciğerlere yerleşmesi yanında vücudun hemen tüm organlarını tutabilen bir enfeksiyon hastalığıdır (1,11,12). Karaciğer ise tüberküloz enfeksiyonunun seyri esnasında hastalıktan direkt veya indirekt etkilenebilen bir organdır. Karaciğerde tüberküloz lezyonları: kanaliküler, makronodüler (tüberküloz) ve milier şekilde (mikronodüler) olabilir (2,13,15).

Kronik akciğer tüberkülozu seyrinde hastalık etkeni genellikle akut veya kronik hematojen yayımlar esnasında karaciğerde yerleşerek, karaciğer tüberkülozunu meydana getirir. Nekropsilerde yapılan incelemelerde dissemine milier tüberkülozda hemen daima karaciğer tutulması olurken, kronik akciğer tüberkülozlu hastaların % 50-80'ninde karaciğerde granülom olduğu belirtilmiştir (14).

Cervantes ve arkadaşları; 4300 vakayı postmortem olarak incelemişler. Bu vakaların 322 (% 7,4)'si akciğer tüberkülozlu olup, vakaların % 40,4'ünde karaciğer tüberkülozu tesbit etmişlerdir (15). Gendron ve Peghini değişik lokalizasyonlu 142 tüberkülozlu vakalarının % 26,2'sinde karaciğerde spesifik tüberküloz lezyonu, % 40,8'inde nonspesifik lezyon bulmuşlardır (16). Prasad ve arkadaşları akciğer tüberkülozlu 116 hastadan, 23 üne karaciğer iğne biopsisi yapmış fakat hastaların hiçbirinde tüberküloza spesifik lezyon tesbit edememişlerdir (17).

Bowry ve arkadaşları kronik akciğer tüberkülozlu 32 hastada iğne biopsisi ile 8 (% 25) hastada karaciğerde granülom tesbit etmişler ve birçok yazarın çalışmalarını kendi çalışmalarıyla kıyaslamışlardır. Yazarlardan Seife ve arkadaşları karaciğerde granülom insidensini % 13, Klatskin ve Yesner % 25, Ban % 20 bulmuşken Mather ve arkadaşları % 3, Van Bushem, Salib ve arkadaşları ise iğne biopsisi ile karaciğerde tüberküloza spesifik lezyon tesbit edememişlerdir (18).

TABLE IV: Akciğer tüberkülozlu hastalarda karaciğerdeki histopatolojik değişiklikler ile karaciğer fonksiyon testlerinin ilişkisi.

Karaciğerdeki Histopatolojik Değişiklikler	Hasta Sayısı	Karaciğer Fonksiyon Testleri									
		5-15	16-25	26-35	BSP retansiyonu % >35	ALP. >50 iÜ	SGOT >50Ü	SGPT >45Ü	Alb. <%3,5	Glob. >%2,5	Bil. >%1
I- Spesifik lezyon	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
II- Nonspesifik lezyon											
—Kordon sis. bozul	7	4	1	—	—	1	1	1	1	3	—
—Sinusoidlerde genişleme	3	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—
—Bulanık Şişme	15	9	3	1	0	4	1	1	2	4	—
—Hidropik dejeneresans	16	9	2	1	1	4	1	1	1	5	—
—Bulanık şişme ve Hidropik dejene- resans	13	9	2	1	—	4	1	1	1	5	—
—Diğer değişiklikler	4	2	—	—	—	1	—	—	2	2	1
—Yağlı dejeneresans	2	—	1	1	—	—	—	—	—	1	1
III- Normal karaciğer dokusu	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—

Bizim 30 hastamızdan 1(% 3,3)'i hariç 29 (% 96,7) hastada karaciğer iğne biopsisinde bir veya birden fazla nonspesifik değişiklikler vardı. Ancak hastaların hiçbirinde tüberküloza spesifik lezyon tesbit edemedik. Bulgularımız Prasad ve arkadaşları, Van Bushem ve Salib ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumlu idi. Ancak diğer birçok araştırmacıların bulgularından farklıydı. Bu farklılığın muhtemel sebepleri; hastalarımızdan hiçbirinde dissemine milier tüberküloz yoktu ve hastalık süreleri kronik denecek kadar uzun değildi. Ayrıca karaciğerden perkütan iğne biopsisi ile alınan materyelin, özellikle granülomlar açısından, karaciğerin tümünü temsil etmede yetersiz olduğu düşünülebilir.

Akciğer tüberkülozunda ve diğer tüberküloz formlarında karaciğerde yağlanma ve amiloidoz bulunabilir. Siroz olmadan karaciğerde yağlanma olursa herhangi bir semptom olmayabilir. Hastalar bazen sağ üst kadranda rahatsızlık hissinden ve dispeptik şikayetlerden yakınabilirler. Laboratuvar olarak BSP retansiyonunda artma, hipoalbuminemi, globulin ve biliribinde artış olabilir (8,19,20).

Bowry ve arkadaşları (18) 32 kronik tüberkülozlu vakalarının 24 (% 75)'ünde, Gendron ve arkadaşları (16) ise vakalarının % 40,8'inde karaciğerde bir veya birden fazla nonspesifik histopatolojik anormalite olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda karaciğerde histopatolojik değişiklik oranı % 96,7 olup, bu; kordon sisteminde hafif bozukluktan yağlı dejeneresansa kadar değişen bir veya birden fazla nonspesifik bozukluklar şeklinde idi. Bu durum, bölgemizde anikterik viral hepatite ve diğer nedenlere bağlı karaciğer hastalıklarına sık rastlanması (2,9) nedeniyle hastalarımızda nonspesifik karaciğer bozukluğunun daha yüksek oranda görülmesini izah edebilir.

Karaciğer gerek primer ve gerekse sekonder amiloidozda sıklıkla tutulan organlardan biridir. Sekonder amiloidoz vakalarından % 80-90 oranında sorumlu tutulan neden tüberkülozdur (3,7).

Robert ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sekonder amiloidoz vakalarının % 80'ninde karaciğer tutulması olduğunu belirtmişlerdir (7). Chopra ve arkadaşları 84 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hepatik amiloid birikimini % 56 olarak bulmuşlar. Aynı yazarlar, amiloidosizli hastaların 13'ünde sekonder tipte amiloid birikimi olduğunu ve bunların 3'ünde amiloidosiz sebebi olarak tüberküloz tesbit etmişlerdir(8). Hindistan'da yapılan çalışmalarda sekonder amiloidozlu 200 hastanın 150'sinde, İskoçya'da 37 hastanın 20'sinde ve ABD'de 22 hastanın 7'sinde sekonder amiloidosizin sebebi tüberküloz bulunmuştur (20).

Çalışmamızda; amiloid yönünden incelemeye alınan 28 biopsi materyelinin hiçbirinde amiloid birikimi tesbit edilmedi. Bu bulgu yazarlarınkinden oldukça farklıydı. Biz amiloid tıkanmasını normal ışık mikroskobu ile yaptık. Oysa polarize ışık mikroskobu ve elektron mikroskobu ile amiloid tesbitinin daha hassas

olacağı belirtilmektedir(13). Ayrıca, tüberkülozda sekonder amiloidosizin gelişmesi için hastalığın uzun süre (5-10 yıl) devam etmesi gerekir (8). Hastalarımızda hastalığa ait sürenin amiloidoz tesbiti için geçmesi gereken süreden kısa olması, amiloid birikimini tesbit edemeyişimizin sebebini muhtemelen açıklayabilir.

Çalışmamızda 30 hastaya yaptığımız karaciğer fonksiyon testlerinden BSP retansiyonu 21 (% 70) hastada anlamlı olarak yüksekti, aynı şekilde serum albumin değerinde düşüklük ve globulin değerinde artma kontrollere göre istatistiki açıdan önemli idi. Ancak serum AP, SGOT, SGPT ve bilirubin değerlerinde önemsiz artışlar vardı. Bu bulgular Bowry ve arkadaşlarının (18), Meyniel ve arkadaşları (21) ve Prasad ve arkadaşlarının (17) bulgularına yakın benzerlikte idi. Oysa Duncan ve arkadaşları hepatik tüberküloz tanısı koydukları 5 hastanın tümünde AP yüksekliği ve hipergamaglobulinemi tesbit etmişlerdir (22). vakalarımızda hepatik tüberküloz tesbit edemedik.

Vakalarımızdaki karaciğer fonksiyon testleri ile karaciğerde nonspesifik lezyonlar arasındaki ilişkiyi araştırdık. Özellikle hidropik dejeneresans ve bulanık şişme yada her ikisinin beraber olduğu hastalarda BSP retansiyonunda ve serum globulinde artma, serum albuminde ise azalma daha belirgindi. Bu durum; Karaciğerdeki histopatolojik lezyonların ağırlığı ile serum albumin, serum globulin ve BSP retansiyonu arasında bir paralellik olabileceğini gösterebilir.

SUMMARY

HYSTOPATHOLOGIC AND FUNCTIONAL EVALUATION OF THE LIVER IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

In this study, hystopathologic and functional state of the liver was investigated in 30 patients with pulmonary tuberculosis, who has received no medical treatment previously. No lesions attributed to tuberculosis were detected in the livers of patients. Amyloid deposition was not seen in the liver. However, non-specific abnormalities were found at high rates (% 96,7). Of the liver function tests, increased BSP retention, decreased albumin level, and increased globulin level were statistically significant.

KAYNAKLAR

- 1- Akkaynak, S. Tüberküloz. Ayyıldız Matbaası A.Ş. Ankara-1986, s: 135
- 2- Menteş, N.K. Klinik Gastroenteroloji 4. Baskı, cilt 2, Ege Üniv. Tıp, Fak, İzmir, 1983, s: 565
- 3- Isselbacher, K.J., La Mont, J.T. Infiltrative and metabolic disease affecting the liver. In Harrison's Principles of Internal Medicine, 10th edition. Edited

- by Petersdorf, R.G., Adams, R.D., Braunvald, E., Martin, J.B., Wilson, J. D., New York Mc Graw Hill, 1983, p:1818
- 4- Lawrence, M.R. Extrapulmonary Tuberculosis, 3 th edition, Harperco, Philadelphia, 1980, p: 404
 - 5- Mitchell, J.R., Timmerman, H.J., Ishak, K.G., Timbrel, J.A., Isoniasid liver injury: Clinical spectrum, pathology and probable pathogenesis. Ann. Intern. Med, 84: 181-92, 1976.
 - 6- Berg, J.D., Pandow H.I., Sammons, H.G. Serum total bile acid levels in patients receiving rifampicin and isoniasid. Ann Clin. Biochem. 20:218-22, 1984
 - 7- Robert, A., Kyle, M.D., Edwin, D. Amiloidosis: Review of 236 cases. Medicine, 54 (4); 271-79, 1975.
 - 8- Chopra, S., Rubinow, A., Raymonn, S. Hepatic amiloidosis Am. J. Path. 115 (2); 186-93, 1984
 - 9- Gürakar, M. Karaciğer Hastalıkları, II. baskı, İstanbul, 1973, s: 111
 - 10- Ravel, R. Clinical Laboratory Medicine. 4 th edition, Year Book Medical Publiser, Chicago, 1984, p: 211
 - 11- Yazıcıoğlu, S. Tüberküloz: Teşhis ve Tedavi, Diyarbakır Üniv. Tıp Fak. Yayın No: 21, Diyarbakır, 1980
 - 12- Fraser, R.G., Pare, J.A. Diagnosis of Diseases of the Chest, Second edition, W.B. Saunders Co, Philadelphia, 1983, p: 731
 - 13- Münevver, Y. Genel Patoloji, İstanbul Üniv. Tıp Fak. Cilt: 2, İstanbul, 1981
 - 14- Berk, J.E. , Cohen, M. Granulomas of the liver. In Gastroentorology, third edition, Edited by Bockus, H.L., Berk, J.E., Haubrich, W.S., Kalser, M., Aoth, J.L.A., Vilardell, F., W.B. Saunders, Philadelphia, 1976 p: 288
 - 15- Cervantes, L.F., Hava, K.J., Castro, L.: Hepatic tuberculosis: Anatomoclinical correlation in 50 cases. Excepta Medica Gastroenterology V: 8 (10: 535, 1975 (Eng. Abst)
 - 16- Gendron, Y., Peghini, M. Liver needle biopsy in evalutive tuberculosis of adult african: Report on 142 cases. Med. Trop. 42 (1): 43-6, 1982.
 - 17- Prasad, M. Tyagi, S.P., Ahmad, K.N. Liver in pulmonary tuberculosis. Ind. J. Chest. Dis. 15(1): 38-4, 1973.
 - 18- Bowry, S., Chan, C.H., Weiss, H., Kata, S., Zimmerman, H.J. Hepatic involvement in pulmonary tüberculosis, Am. Rev. Respir. Dis. 101: 941-48, 1970

- 19- Cohen, A.S. , Cathcart, E.S., Skinner , M. Amyloidosis. : Current trends in its investigation. Arth. Rheum 21(1):s153-58, 1978.
- 20- Glenner, G.G. Amyloid deposits and amyloidosis. New. Eng. J. Med. 302 (24): 1333-43, 1980.
- 21- Meyniel, D., Plunkett, T., Huguier, M., Mayaud, C., Piéron, R. Peliose hépatique avec hypertension portale au cours d'une tuberculose pulmonaire. La Nouvelle Presse Médicale 11(41): 3066, 1982
- 22- Duncan, C.R., D'Auria, J.C., Sunblad, A. Hepatic tuberculosis.: Presentation of 5 cases. Medicina 33 (6): 716-22, 1973.