

KUPFFER HÜCRESİ *

Tahsin Murad AKTAN, Aydan CANBİLEN, Nurullah KEKLİKOĞLU

Background.- Kupffer cells were firstly described by von Kupffer at 1876. In our work we reviewed the function and properties of these cells especially other than fagocytosis whom are cell-cell communication and some clinical importances of these features. Histologic and cell origin properties were also mentioned. Also the effect of donor liver Kupffer cells is stressed for organ transplantation.

Aktan T.M, Canbilen A, Keklikoğlu N. Kupffer Cells. Cerrahpaşa J Med 2003; 34: 110-113.

Kupffer hücresi ilk kez 1876 yılında von Kupffer isimli araştırmacı tarafından, karaciğer perisünizoidal bağ dokusu içerisinde, özel altın klorid boya tekniği kullanılarak gösterilmiş ve yıldız benzetilerek “Sternzellen” adı ile (stern; yıldız) histoloji literatürüne girmiştir. Aynı araştırmacı daha sonra bu hücrelerin mürekkep boyasını hücre içine aldığı bulmuş ve bir çeşit endotelial hücre olduğu kanaatine varmıştır. Aschoff, 1924 yılında “Retikuloendotelial sistem” (RES) kavramını geliştirmiş ve koloidal boyaları hücre içine alan hücrelerin tümünün aynı kökten geldiğini savunmuştur. 1980’li yıllarda von Kupffer’in tanımladığı hücrelerin karaciğerde A vitamini ve yağ depolanması ile ilgili olduğu bulunmuştur.¹ Genel olarak fagositozis özelliği ile bilinmekle birlikte günümüzde aydınlanmaya başlanan bazı hücrelerarası etkileşimlerde bulunduğu da anlaşılmıştır.

Mikroskopik Anatomi

Karaciğer sinüzoidleri içerisinde çok değişik şekil ve yerleşimde bulunabilirler.² Bu özellik onları endotelial ve yağ depolayan hücrelerden belirgin şekilde ayırmaktadır ve hareketli hücre oldukları fikrini daha ilk elektron mikroskopik gözlemlerden sonra vermiştir. Kupffer hücreleri ile endotel hücrelerinin membranları yüz yüze komşuluk yapabilirler ancak bu iki hücre membranı arasında özel kontakt noktaları veya desmozom gibi yapıların varlığı rapor edilmemiştir. Ancak endotelial hücrelerin fenestasyonlarından Kupffer hücrelerinin mikrovillus uzantılarının Disse aralığına doğru çıkıntı yaptığı ve bu şekilde he-

patosit mikrovillusu ile temasta olduğu gözlenmiştir. Kupffer hücresi, uzantıları aracılığı ile sinüzoid içerisinde bulunan tüm hücreler (pit hücreleri, endotel hücreleri) ve endotelde bulunan fenestasyonlar yolu ile hepatosit ve yağ depolayan hücreler ile temas eden membranlara sahiptir. Deneysel iltihap reaksiyonu oluşturulan deneysel modellerde lenfosit ve pit hücrelerinin Kupffer hücreleri ile temasa geçtiği gözlenmiştir. Partikül enjeksiyonu yapılan çalışmalarda sıklıkla plateletlerin Kupffer hücrelerini sardıkları gözlenir. Kupffer hücreleri yakın temasa geçtiği bu hücreleri fagosite etmez.

Işık mikroskopik seviyede bu hücre gözlenmek istendiği zaman en sık kullanılan yöntem intravenöz çini mürekkebi enjeksiyonunu takiben hazırlanan preparattır. Hücrenin fagositik özelliği olduğundan hücre içine alınan boya ile hücre lokalizasyonu başarılı bir şekilde gösterilir.²

Bu hücreler fungal enfeksiyon modelinde granuloma formunda gözlenirlerken metastatik karsinomaların periferinde yerleşirler.³

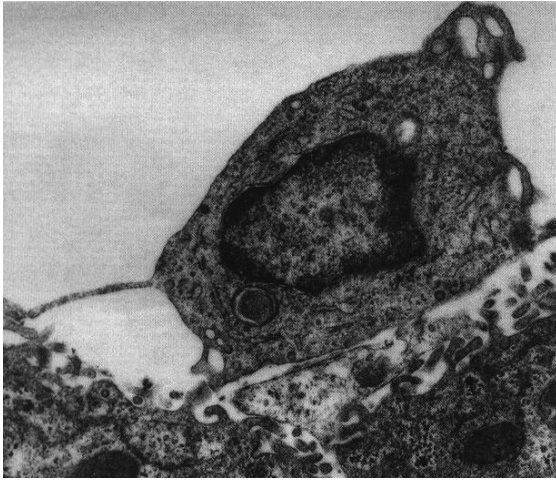
Lobular Dağılım

Karaciğer dokusunda normal fizyolojik koşullarda bu hücrelerin hacmi, fagositik ve enzimatik aktivitesine göre homojen değil heterojen bir özellik taşır. Genelde, ebatça büyük ve daha yüksek aktiviteye sahip olanlar lobül periferinde portal sahalara yakın yerleşim gösterirken küçük ebatlı olanları central ven’e yakın lokalize olur. Partikül enjeksiyonu ile işaretleme amaçlandığında Kupffer hücrelerinin maksimum %64’ü ancak işaretlenebilmektedir.³

* **Anahtar Kelimeler:** Kupffer, Hepatosit, Karaciğer; **Key words:** Kupffer, Hepatocyte, Liver; **Alındığı Tarih:** 24 Eylül 2002; Yrd. Doç. Dr. Tahsin Murad Aktan, Doç. Dr. Aydan Canbilen: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Konya; Uzm. Dr. Nurullah Keklikoğlu: İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul; **Yazışma Adresi (Address):** Uzm. Dr. Nurullah Keklikoğlu, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul.

İnce Yapı

Hücre çok değişik şekillerde, membranı girintili çıkıntılı özellikte olup annüler lamella ve endositozis ile ilgili gelişmiş yapılardan dolayı kolayca ayırt edilebilmektedir. Bir membranla çevrili mikropinositotik veziküller, makropinositotik vakuoller, solucanımsı injavinasyonalar dikkat çekici özelliklerdir. Hücre içi çok zengin lizozomal yapılar hücre içi sindirim kapasitesini yansıtmaktadır. Çok iyi gelişmiş Granüler Endoplazmik Retikulum ve Golgi kompleksi hücrede aktif bir protein sentezi olduğunu göstermektedir³ (Şekil I).



Şekil I. Bir Kupffer hücresinin elektronmikrografı (Bu şekil internette "<http://www.uni-mainz.de/FB/Medizin/Anatomie/workshop/EM/EMAtlas.html>" adresi üzerinde bulunan Dr.Jastrow'un Elektron Mikroskop Atlas'ından kendisinin nazik izni ile kullanılmıştır).

Kupffer-Hepatosit Haberleşmesi

Kupffer hücresinin salgıladığı monkin ve sitokinler önce bu hücreyi aktifleştirir sonra hepatositlerle etkileştirip fonksiyonlarını yönlendirirler. Örneğin hepatosit içerisindeki sitokrom P-450 enzimine inhibisyon yönünde etki yapar.

Hepatositlerle olan en geniş etkileşim reseptörlerle düzenlenen haberleşmedir. Kupffer hücreleri ve sinüzoidal endotelial hücreler Fc reseptörlerine sahiptir ve erimiş immün komplekslerin temizlenmesinde rol alırlar.⁴

En geniş Kupffer-hepatosit iletişimi reseptörler aracılığı ile olan iletiye dayanır. Kupffer ve sinüzoidal endotelial hücreleri Fc reseptör-

leri içerir ve suda eriyebilen immün komplekslerin metabolizmasında bu reseptörlerin varlığı önemli yer tutar.⁴ Bu reseptörler karaciğerin iltihap reaksiyonunda Kupffer hücrelerinin fonksiyonunu yönlendirir.⁵ Karaciğer iltihap ve hasarında Kupffer hücreleri ile diğer karaciğer hücreleri arasındaki etkileşimde rol oynayan reseptörler sıralandığında; galaktozamin/N-asetil galaktozamin (Gal/GalNAC), laktat dehidrogenaz, karsinoembriyonik antijen (CEA), platelet aktivating faktör (PAF), immünooglobülin A (IgA), insulin, glukagon ve bakterial lipopolisakkarid (LPS) reseptörleri karşımıza çıkar.⁶ Tehlikeli endotoksinlerden olan LPS'lerin ortadan kaldırılması karaciğerde esas olarak parenkimal hücrelerle beraber Kupffer hücreleri aracılığı ile de olur.⁷

Kupffer hücreleri ayrıca anafilotoksin olan C5a etkisi ile prostaglandinler ve tromboksan salgıyarak organizmada geniş spektrumlu bir hücre popülasyonuna etki eder.⁸ Kalpten salgılanan atrial natriüretik peptid (ANP)'e duyarlı reseptörler Kupffer hücrelerinde bulunur, ANP hücrenin fagositik yeteneğini kolaylaştırıcı etki yapar.⁹

Köken

Kupffer hücrelerinin iki kaynağı olduğu kabul edilir. Kemik iliğinden gelen monositler seriyeye ait hücreler kan yolu ile karaciğere taşınır ve böylece ilk kaynak oluşmuş olur. Buradaki yerleşik monositler Kupffer hücreleri olarak adlandırılırlar. Gerekli durumlarda (karaciğer doku kaybı veya patolojilerinde) bu hücrelerin kendilerini yenileme hızları ve gücü önemli bir lokal kaynak olma durumunu doğurur. Kısacası intra ve ekstrahepatik Kupffer hücre kaynağı vardır. Karaciğer içerisinde bu hücrelerin gerekli yere göçü ile sayıca artması da söz konusudur.³

İşlev

Esas olarak fagositik özelliği ön plana çıkmakla beraber yukarıda da belirtildiği gibi önemli hücrelerarası ilişkilerde bulunmaktadır.

Kupffer hücreleri geniş spektrumdaki unsurları fagosit ederler, Fc, C3b, mannoz, galaktoz veya apolipoprotein B ihtiva eden un-

surlar kolayca fagositoz yolu ile hücre içine alınmaktadır. Hücre yüzeyinde fibronektin ile kaplı partiküllere, insülin ve glukagon'a ait özel reseptörler yanında bakteri, mantar ve virüs gibi yabancı hücreler için özel reseptörler de bulunmaktadır. Endositozla alınan unsurlar hızlıca lizozomlara doğru taşınmakta ve metabolize edilmektedir. Yapılan fagositoz neticesi Kupffer hücreleri değişik faktörler salgırlar. Bunlar prostaglandinler, interlökin (IL), tümör nekrozis faktör (TNF) ve değişik sitokinlerdir. Bu salgılar lokal hepatositleri ve kendilerini etkileyebilmektedir. Yoğun bir fagositoz gerektiği zaman Kupffer hücre salgısının hepatosit sitokrom P-450 mekanizmasını deprese ettiği ortaya konulmuştur.¹⁰ Burada etkili faktörün IL-1 olduğu üzerinde durulmaktadır. Bu şekilde Kupffer-hepatosit etkileşiminin ilaç biotransformasyonunu olumsuz yönde etkileyeceği klinik açıdan göz önünde tutulmalıdır.

Kupffer hücresinin tümör hücrelerini fagosit ettiği de gösterilmiştir.¹¹

Bu iki hücre arasındaki etkileşimin etkilediği bir diğer mekanizmanın fibrozisin başlaması aşaması olduğu üzerinde durulmaktadır. Buradaki etkileşim sitokinler ve platelet derived growth faktör (PDGF) yolu ile olmaktadır.

Bir diğer Kupffer-hepatosit etkileşim örneği glikogenolizis üzerine olmaktadır, platelet activating faktör (PAF) etkisi ile Kupffer hücreleri prostaglandin D2 salgılamakta ve bu da hepatositleri etkilemektedir. Burada PAF salgı kaynağının Kupffer hücreleri olduğu hatırlanmalıdır.¹²

Ayrıca kısmi karaciğer eksizyonunda hepatositlerin DNA sentezini hepatosit rejenerasyonu için stimüle ettiği, karaciğer lipositleri ile sitokinler aracılığı ile iletişim halinde oldukları ve bu etkileşim ile lipositlerin fibroblastik hücrelere transformasyonuna yönlendirdiği rapor edilmiştir.⁶

Kupffer hücrelerinin bir enfeksiyon bariyeri olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Deneysel olarak spesifik Kupffer hücre inhibitörü olan gadolinium chloride intravenöz yolla sıçanlara verildiğinde ince bağırsaklardan bakteriyal translokasyon yolu ile ciddi sepsis

riski oluşmaktadır.¹³ İnsanlar üzerinde yapılan otopsi çalışmalarında peritonitten ölen insanların karaciğerlerindeki Kupffer ve endotelial hücrelerinde morfolojik ve sayı olarak değişiklikler olduğu rapor edilmiştir.⁴ Gerek intraabdominal cerrahi açısından gerekse ileri septik peritonitis açısından Kupffer hücrelerinin salgıladığı önemli oranda IL-10 bakteri eliminasyonunda IL-10-Fc füzyonu ile çok önemli koruyucu rol oynamaktadır. Önemli oranda Kupffer kaynaklı IL-10 ayrıca dalağın (interferon) IFN-gamma salgısını organize etmekte yani antienflamatuvar etki dışında da etkin koruyucu rolü bulunmaktadır.¹⁵

Karaciğer organ naklinde vericinin Kupffer hücrelerinin erken doku ret reaksiyonunda önemli yeri vardır. Bu hücrelerin spesifik inhibisyonu nakledilen organın kalıcılığında belirgin uzamalara neden olmuştur.¹⁶ Ancak, karaciğer organ reddine maruz kalmış insanlardan yapılan nakledilen karaciğer biyopsi sonuçlarına göre ise Kupffer hücrelerinde nitrik okside bağlı artmış bir apoptozis saptanmıştır.¹⁷

ÖZET

Bu çalışmada, ilk kez 1876 yılında von Kupffer tarafından tanımlanan Kupffer hücrelerinin, bilinen fagositik özellikleri yanı sıra özellikle hepatositler ile olan hücrelerarası haberleşme mekanizmaları, hücrelerarası etkileşimleri ve bu etkileşimlerin klinik açıdan önemli sonuçları üzerinde durulmuş, bazı histolojik özellikleri, karaciğerdeki yerleşimleri, köken ve işlevleri hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir. Karaciğer organ naklinde, vericinin Kupffer hücrelerinin erken doku ret reaksiyonundaki önemli yeri anlatılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Wake K, Kawai Y, Smedsrod B. Re-evaluation of the reticulo-endothelial system. *Ital J Anat Embryol* 2001; 106 (2 Suppl 1):261-269.
2. Jones AL, Spring-Mills E. *The Liver and Gallbladder, Cell and Tissue Biology A Textbook of Histology*'de, 6.Ed., Ed. Weiss L. München, Urban&Schwarzenberg Inc, 1988; 696,

3. Bouwens L, Baekeland M, Wisse E. Cytokinetic analysis of the expanding Kupffer-Cell Population in rat liver. *Cell Tissue Kinet* 1986; 19: 217-226.
4. Ito L, Hiroyuki M, Kosugi L, Shirasawa H. Alteration in Fc receptor activity in sinusoidal endothelial cells and Kupffer cells during D-Galactosamine (GalN)-induced liver injury in rats. *Virchows Arch B Cell Pathology* 1990; 58: 417.
5. Gonzalez HE, Eugenin EA, Garces G, Solis N, Pizarro M, Accatino L, Saez JC. Regulation of hepatic connexins in cholestasis: possible involvement of Kupffer cells and inflammatory mediators. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282:G991-G1001.
6. Ashhab HA. The role of Kupffer Cells in Alcohol Induced Liver Injury. *Disserations*. UMI No: 1382006 1996; 23-24.
7. Hamano T, Tong V, Mutai M, Hayashi M, Tanaka E. Kupffer cell-mediated cytotoxicity induced by lipopolysaccharide0111:B4 is greater in dogs than in rats and monkeys. *J Toxicol Sci* Feb 2002; 27: 1-9.
8. Pestel S, Jungermann K, Gotze O, Schieferdecker HL. Inhibition by prostaglandin E(2) of anaphylatoxin C5a-but not zymosan-induced prostanoid release from rat Kupffer cells. *Lab Invest* Apr 2002; 82: 463-471.
9. Kiemer AK, Baron A, Gerbes AL, Bilzer M, Vollmar AM. The atrial natriuretic peptide as a regulator of Kupffer cell functions. *Shock* 2002;17: 365-71.
10. Azri S, Renton KW. Depression of murine hepatic mixed function oxidase during infection with listeria monocytogenes. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 243: 1089-91.
11. Kan Z, Ivancev K, Lunderquist A, McCuskey PA, McCuskey RS, Wallace S. In vivo microscopy of hepatic metastases: dynamic observation of tumor cell invasion and interaction with Kupffer cells. *Hepatology* 1995; 21: 487-494.
12. Fisher RA, Sharma RV, Bhalla CR. Platelet-activating factor increases inositol phosphate production and cytosolic free Ca²⁺ concentrations in cultured rat Kupffer cells. *FEBS Lett* 1989; 251: 22.
13. Stenback A, Meurling S, Cantar C, Lundholm M, Wallander J, Johnsson C. The effect of mesenteric lymphadenectomy and Kupffer cell depletion on bacterial translocation. *J Surg Res* 2002; 102: 207-214.
14. Lysova NL, Gurevich LE, Trusov OA, Shchegolev AI, Mishnev OD. Immunohistochemical characteristics of the liver in patients with peritonitis (early autopsy). *Bull Exp Biol Med* 2001; 132: 1125-1129.
15. Emmanuilidis K, Weighardt H, Maier S, Gerauer K, Fleischmann T, Zheng XX, Hancock WW, Holzmann B, Heidecke CD. Critical role of Kupffer cell-derived IL-10 for host defense in septic peritonitis. *J Immunol* 2001; 167: 3919-3927.
16. Savier E, Lemasters JJ, Thurman RG. Kupffer cells participate in rejection following liver transplantation in the rat. *Transpl Int* 1994; 7 Suppl 1: 183-186.
17. Tox U, Burkhardt MA, Benz C, Arnold JC, Otto G, Theilmann L, Goeser T. Expression of apoptosis and apoptosis-related peptides in various stages of rejection in the human transplanted liver. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1697-1700