

HEPATEKTOMİ VE HEPATİT B AŞISININ FARE KARACİĞERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Ramazan KAYAPINAR*, A. Kemal KUTLU**, Güren Y. DELLALOĞLU***

ÖZET

Kısmi hepatektomili fare karaciğeri üzerine hepatit B aşısının etkileri ortalama 22 gr ağırlığında 30 Swiss albino farede histopatolojik olarak araştırıldı. 10'ar hayvandan oluşan deney grubundan birincisine kısmi hepatektomi uygulandı ve hayvanlar 120 saat sonra sakrifiye edildi. İkinci gruptaki hayvanlar 0.5 mcg hepatit B aşısı uygulandıktan 96 saat sonra sakrifiye edildiler. Üçüncü gruptaki deneklere ise kısmi hepatektomi yapıldıktan 24 saat sonra 0.5 mcg hepatit B aşısı verildi ve hayvanlar operasyondan 120 saat sonra sakrifiye edildi. Üçüncü grubun histopatolojik bulguları ile ilk iki kontrol grubundaki bulgular karşılaştırıldı. Çalışma grubuna ait en önemli bulgular tek hücre nekrozları ve ileri derecede hücre şişmesi idi. Normal poliploid hücre populasyonunda bulunan kompensatör olanaklarının azalması nedeni ile ploidi seviyesi iyice düşmüş, rejenerasyon yapmakta olan karaciğerin antijene karşı aşırı derecede hassaslaştığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kısmi hepatektomi, Hepatit B aşısı

SUMMARY

THE EFFECTS OF HEPATECTOMY AND HEPATITIS B VACCINE ON THE MICE LIVER

The effects of hepatitis B vaccine were studied histopathologically on partially hepatectomized mice livers. 30 Swiss albino mice, mean weight of which was 22 g were divided into 3th groups. 120 hours following partial hepatectomy the animals in the first group were sacrificed. The subjects in the second group were injected 0.5 mcg hepatitis B vaccine and also sacrificed 96 hours after the injection. Following 24 hours after partial hepatectomy 0.5 mcg hepatitis B vaccine was injected to the animals in the third group and these animals were also sacrificed 120 hours after the operation. The histopathological findings of the third group were compared with the first two control groups. The most important histopathological findings in the study group were single cell necrosis and severe cell swelling. It was noted that reduction in the compensation activity of normal polyploid cell population had caused a decrease in the ploidy level and the regenerating liver had become extremely sensitive to the antigen.

Key Words: Partial hepatectomy, Hepatitis vaccine

* T.Ü. Sağlık Hizm. Meslek Yüksekokulu (Yrd. Doç. Dr).

** T.Ü. Tıp Fak. Patolojik Anatomi Anabilim D. (Doç. Dr).

*** T.Ü. Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim D. (Yrd. Doç. Dr).

GİRİŞ

Memeli karaciğer parenkiması, nukleus sayısı ve DNA içeriği bakımından birbirinden farklı olan poliploid bir hücre popülasyonudur. Yeni doğmuş hayvanlarda diploid olan hücre popülasyonunun poliploid hale dönüşümü doğum sonrası organ büyümesi sırasında olur. Hücre sınıfları doğumdan sonra ard arda gelen ortaya çıkış ve değişimleri yansıtan ve mitotik poliploidizasyon denilen; $2n$, $2n \times 2$, $4n$, $4n \times 2$, $8n$, $8n \times 2$..., şeklinde bir seri olarak gösterilebilir (1, 2, 3). Erişkin hayvanlarda diploid hücre sayısı iyice azalmakta, örneğin bir yaşındaki erişkin farede tüm popülasyonun ancak % 2'si diploid olarak kalmaktadır. Yani karaciğerin ağırlığı iki yıl içinde 30 kere artarken, hücre sayısı ağırlıktan daha az artar. Böylece karaciğerin büyümesinde hücre artışı yerine poliploidizasyon tercih edilmektedir (2).

Erişkin hayvanlarda düşük DNA sentezi ve mitotik etkinliği ile yaşça kendini yenileyen bir doku olan karaciğerde kısmi hepatektomi proliferasyona neden olur (2, 3, 4, 5). Operasyondan sonra latent devre bitiminde tüm bölünebilir hücreler yaklaşık 12 nci saatte DNA sentezi safhasına girmeye başlar, DNA sentezi 27 nci saatte bir pik yapar. Bunu bir mitoz dalgası izler. Operasyon sonrası 25-30 ncu saat arasında pik yapan mitoz 65 nci saatten sonra yeniden azalır. Bir süre sonra mononukleat ve binukleatlardan oluşan poliploid hücre popülasyonu yeniden oluşmaya başlar. 12 nci günde de karaciğer normal hale döner. Ancak yeni oluşan karaciğer hücreleri sentez, katabolizma, transport fonksiyonları gibi birçok bakımdan yetersizdir (6).

Bu çalışmada kısmi hepatektomi nedeni ile yoğun rejenerasyon aktivitesi gösteren fare karaciğerini, doğrudan karaciğer üzerine etki gösteren bir antijenle karşılaştırarak, ne şekilde etki edeceğini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada ortalama 22 g ağırlığında Swiss albino fareler kullanıldı. Deney grupları aynı yaş grubundaki 10'ar hayvandan oluşturuldu.

1. grup; kısmi hepatektomiden 120 saat sonra sakrifiye edildi.
2. grup; 0.5 mcg hepatit B aşısı (Heva-B; Pasteur) i.m. olarak verildikten 96 saat sonra sakrifiye edildi.

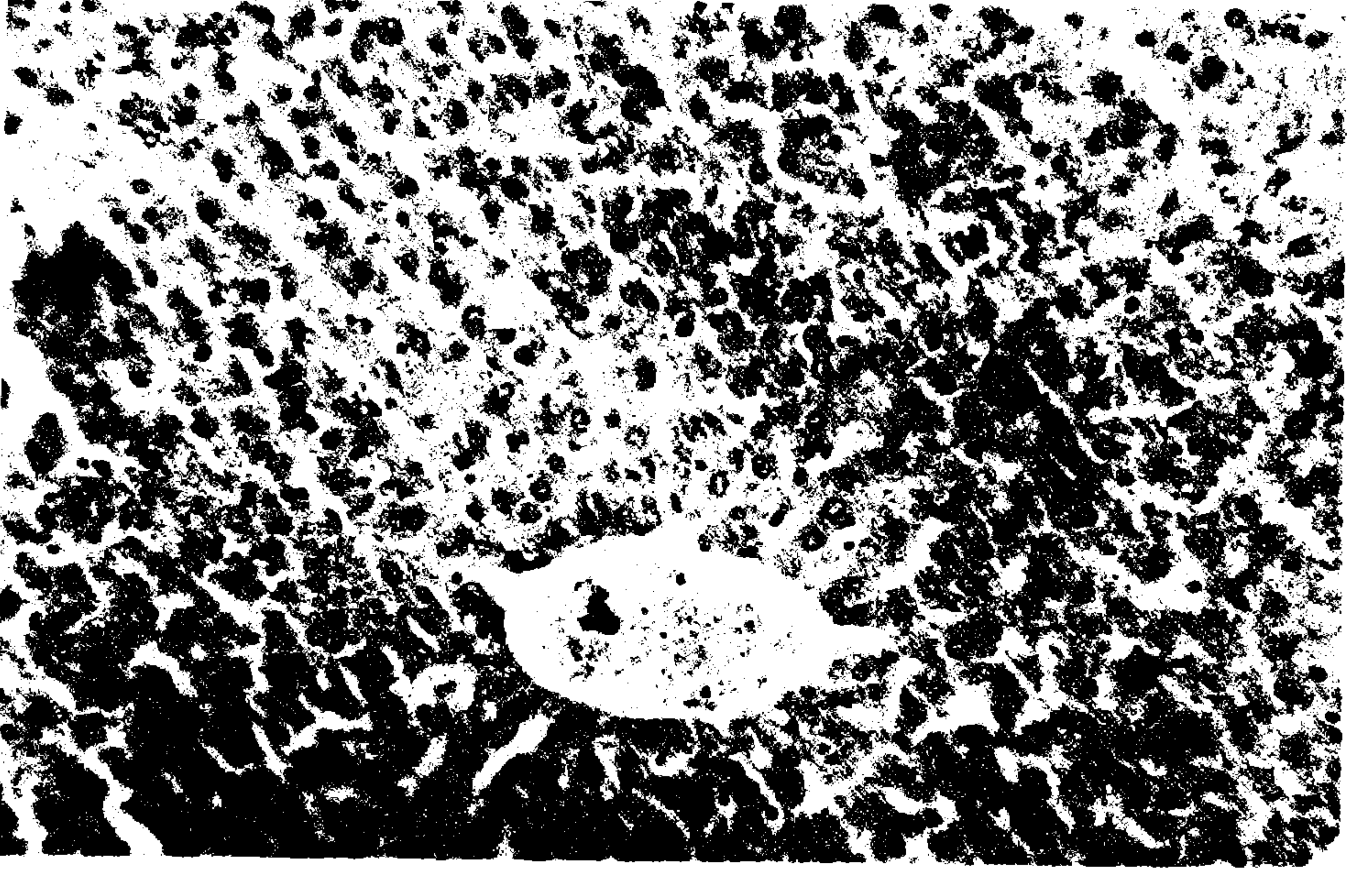
3. grup; kısmi hepatektomi yapıldıktan 24 saat sonra, 0.5 mcg hepatit B aşısı i.m. olarak verilerek, operasyondan 120 saat sonra sakrifiye edildi.

Kısmi hepatektomi operasyonu açık damla metodu ile hafif eter anestezisi altında yapıldı. Beyaz çizginin solunda, sternumun alt ucu hizasına kadar laparotomi yapılarak batına girildi. Sol üst karaciğer lobu yüzeye çıkarıldı. Lob sapı 4/0 ipek sütün materyeli ile sıkıca bağlanarak düğümün hemen yanından lob kesilerek çıkarıldı. Oto-kontrol için çıkarılan lob % 10'luk formaldehidde tesbit edildi. Kanama kontrolü yapıldıktan sonra tabakalar usulüne uygun kapatıldı. Operasyon sonrası hayvanlara 24 saat % 1 sükrözlu su verildi, katı besin kısıtlaması yapılmadı. Bu işlemler sonunda hayvanlar sakrifiye edilerek karaciğerleri çıkarılıp % 10'luk formaldehidde tesbit edildi, parafin bloka gömülerek 5 µm kalınlığında kesitler alındı ve hematoksilin-eozinle boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

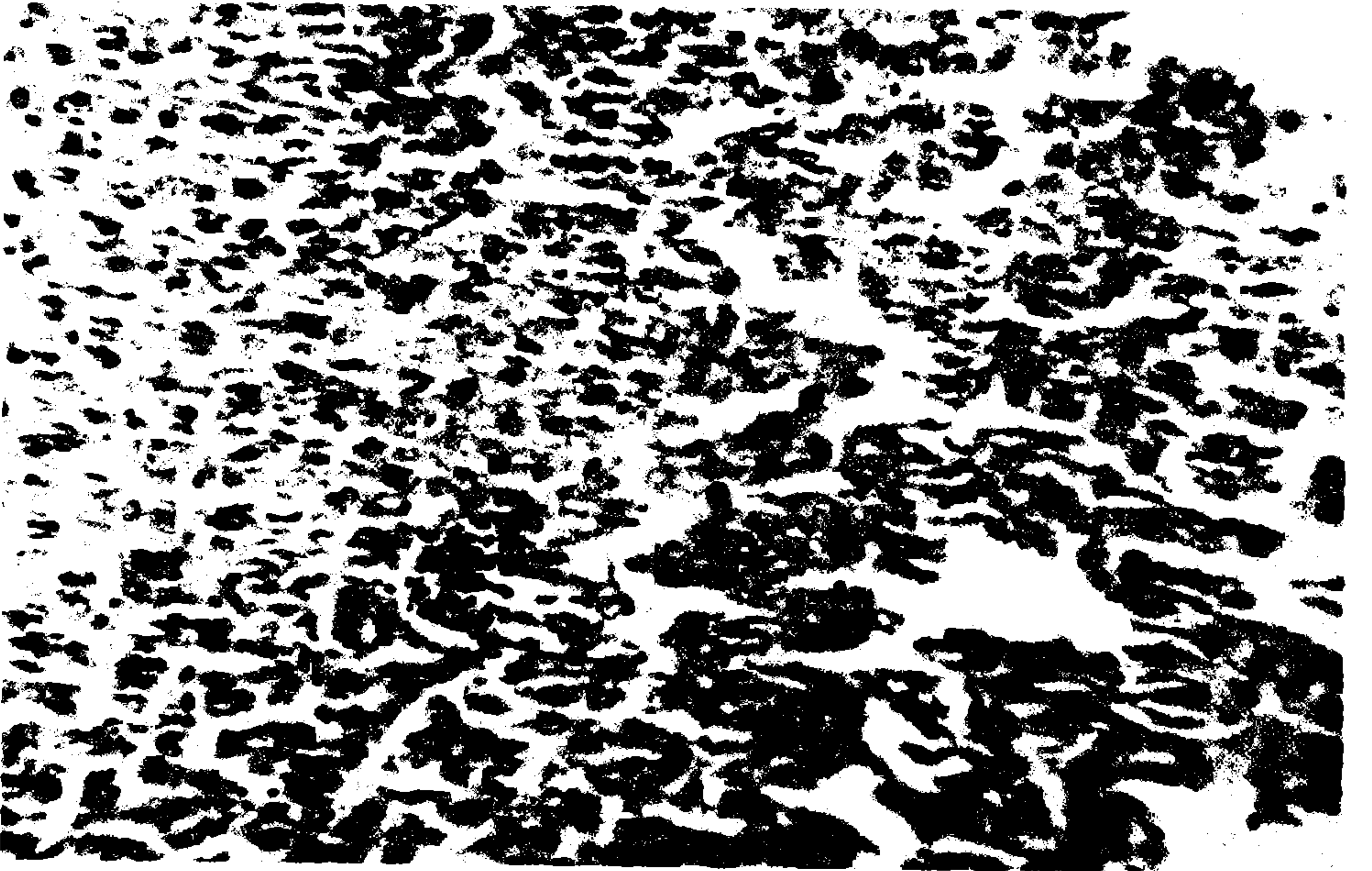
Elde edilen preparatlar; hücre nekrozu, mitoz, binukleasyon, sinüzoidlerde iltihabi hücre infiltrasyonu, Kupffer hücre hiperplazisi, ödem, hücre şişmesi, periportal mesafede lenfosit infiltrasyonu, safra stazı bakımından incelenerek bulgular değerlendirildi.

BULGULAR

Sadece kısmi hepatektomi yapılmış 1 nci grupta 120 saat sonunda yapılan otopsilerde elde edilen karaciğer dokusu normal kontrollarla kıyaslandığında binukleat hücre sayısının ileri derecede arttığı, hücrelerin hiperkromatik olduğu, parenkim hücre artışı ile beraber, hafif derecede Kupffer hücre hiperplazisi mevcut olduğu görülmüştür. Sadece hepatit B aşısı verilen 2 nci grupta binukleat hücre sayısı normaldeki kadar, buna karşılık Kupffer hücre hiperplazisi orta derecede, sinüzoidlerde iltihabi hücre infiltrasyonu normalin üstünde ve hücrelerde hafif derecede şişme görüldü (Şekil 1). Kısmi hepatektomi yapılmış ve bunu takiben hepatit B aşısı verilmiş 3 ncü grupta binukleat hücrelerin 1 nci gruptaki gibi arttığı, ancak 1 nci gruptan ve 2 nci gruptan belirgin olarak farklı seyrek tek hücre nekrozu, ileri derecede Kupffer hücre hiperplazisi ve hücrelerde ileri derecede balon şişme görülmüştür (Şekil 2).



Resim 1. Hepatit B aşısı verilen farelerde karaciğer. Hematoksilen-eozin. 800X.



Resim 2. Kısmi hepatektomiyi takiben 24 saat sonra Hepatit B verilen farelerde karaciğer. Hematoksilen-eozin. 800X.

TARTIŞMA

Kısmi hepatektominin karaciğerde belirgin bir proliferasyona neden olduğu iyi bilinmektedir. Hepatektomiye takiben yaklaşık 65 nci saatten sonra mitoz azalmaktadır. Bundan sonra yavaş yavaş mononukleat ve binukleatlardan oluşan bir poliploid hepatosit popülasyonu ortaya çıkmaktadır (2, 3). Bizim gözlemlerimizde de hepatektomiden 120 saat sonra olması beklenen değişiklikler gözlemlendi.

Esas araştırılması gerekli soru, rejenerasyon gibi yoğun bir aktivite içinde bulunan bir doku, etkisi doğrudan karaciğerde olan bir antijenle karşılaştırıldığında ne gibi değişiklikler meydana geleceğidir. Gözlemlerimizde hepatektomili hayvanlarda 24 ncü saatte verilen hepatit B aşısının etkisinin, normal hayvanlara verilen aşının etkisinden fazla olduğu ortaya çıkmıştır. En önemli farklar ise, tek hücre nekrozları bulunması ve hücre şişmesinin ileri derecede olmasıdır. Bu da göstermektedir ki rejenerasyona sevk edilen hücreler antijene karşı aşırı derecede hassaslaşmaktadır. Burada aşırı bir fonksiyon yükü bulunan karaciğere ek bir yük olarak rejeneratif proliferasyon yükü ve antijenin etkisi eklenmiştir. Zaten yeni oluşmakta olan hepatosit popülasyonu sentez, katabolizma, transport fonksiyonları gibi birçok yönden yetersizdir (6). Ayrıca doğumdan sonra oluşmaya başlayan ve uzunca bir zaman alan ortalama oktoploid düzeydeki ploidi seviyesinde (2), rejenerasyon sırasında bir düşme olmaktadır. Poliploid hücrelerde yoğun genetik bilgi, diploid olanlara göre hücreye kompenzasyon olanakları bakımından iç ve dış hasarlara karşı bir dirençlilik vermektedir (3, 7) spekülasyonu göz önünde tutulursa, ploidi seviyesindeki düşme nedeni ile hücrelerde antijen etkisi ile oluşan hasarın artmış olması yadırganmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Carrière R.: *Polyploid cell reproduction in normal adult rat liver*. Experimental Cell Res 46: 533-540, 1966.
2. Brodsky W.Y.A., Uryvaeva I.V.: *Cell polyploidy: Its relation to tissue growth and function*. Int Rev Cytol 50: 275-332, 1977.
3. Uryvaeva I.V.: *Biological significance of liver cell polyploidy: an hypothesis*. J Theor Biol 89: 557-571, 1981.
4. Cameron I.L.: In "Cell and molecular renewal in the mammalian body". (IL Cameron and Thrasher, eds), Academic Press, New York, p 45, 1971.

5. Wheatley D.N.: *Binucleation in mammalian liver, studies on the control of cytokinesis in vivo*. Experimental Cell Res 74: 455-465, 1972.
6. Scarpelli D.G., Iannaccone P.M.: *Cell injury and errors of metabolism*. In: Kissane JM, ed. Anderson's Pathology. 9 th edit. Philadelphia. The C.V. Mosby Company pp 1-65, 1990.
7. Uryvaeva J.M.: "*Tümör hücrelerinde heteroploidi, biyolojisi ve klinik önemi*" (URRS). Çağdaş Biyolojinin Başarıları: Vol 100, sayı 3(6): 372-382, 1985.