

T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
HİSTOLOJİ - EMBRİYOLOJİ
BİLİM DALI

Doktora Yöneticisi
Prof. Dr. İbrahim AYKAÇ

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	1985/4830
Tasnif No.	376.242 616.075'83

152
1984

Tavşanlara (*Oryctolagus Cuniculus*) Ağız Yolu İle Verilen Yeni Raki'nin Karaciğerdeki Toksik Etkisi ve Vitamin - C'nin Bu Etkinin İnhibisyonundaki Rolü

(DOKTORA TEZİ)

FİŞLENDİ

Araş. Gör. S. Serap İNALÖZ

DİCLE ÜNİVERSİTESİ MERKEZ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	42930
Tasnif No.	616.075'83 İNA 1984

DİYARBAKIR, 1984

T E Ş E K K Ü R

Doktora tezimin hazırlanması esnasında yakın ilgi ve direktifleriyle bana yol gösteren, Hocam ve Doktora Yöneticim Sayın Prof. Dr. İbrahim AYKAÇ'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Doktora çalışması esnasında yardımlarını esirgemeyen, başta Yrd.Doç.Dr.Yılmaz BİLGİN'e, Uz.Araştırma Görevlisi Yusuf NERGİZ'e ve mesai arkadaşlarıma, Doktora tezinin daktilo edilmesini yapan, Arif DEMİR'e teşekkür etmeyi kendime borç bildiğimi ifade etmek isterim.

Araş.Gör.S.Serap İNALÖZ

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa NO</u>
AMAÇ	
GİRİŞ	1 - 26
MATERYAL VE METOD	27 - 30
BULGULAR	31 - 38
TARTIŞMA	39 - 57
SONUÇ	58 - 59
ÖZET	60
LİTERATÜR	61 - 75
RESİMLER	76 - 105
GRUP - 1	76 - 79
GRUP - 2	80 - 86
GRUP - 3	87 - 94
GRUP - 4	95 - 105

A M A Ç

Bu araştırmada yurdumuzda insanlar tarafından alkollü içki olarak kullanılan Yeni Rakı'nın ağız yoluyla, tavşanlara belirli sürelerle verilerek özellikle karaciğerde meydana getirdiği mikroskobik değişiklikler incelenmiştir.

Bugün dünyanın çeşitli bölgelerinde içilen alkollü içkiyi kullanan kişilerin sayısında bir artma olduğu, yapılan istatistik araştırmalarla doğrulanmıştır.

İnsanların hastalanmalarına neden olan, fizik, şimik, mekanik, mikrobik, virutik ve organik nedenlerin arasında, toksik maddelerin de rolü büyüktür. Alkol içeren içkilerin alınması, alışkanlığı doğurduğundan, hem onu kullananın vücudu ve hem de yaşadığı ortamın zarar gördüğü sayısız örnekleriyle ortaya konmuş bulunmaktadır (3,4,16,20,45,46,70,73,93,110).

Bilindiği üzere alkol sadece karaciğerde değil, diğer organ ve sistemlerde de çeşitli fonksiyonel bozuklukların oluşmasında önemli rolü vardır (36,108).

Bu çalışmada, ağız yolu ile değişik dozlarla deney hayvanı olarak kullanılan tavşanlara (*Oryctolagus cuniculus*), Diyarbakır Tekel İçki Fabrikasında imâl edilen ve 45 % oranında etil alkol kapsayan Yeni Rakı verilmiştir. Bu arada bir gruba da Yeni Rakı ile birlikte vitamin-C verilmiştir. Bu vitaminin alkolün toksik etkisini ne derecede inhibe ettiği hususu da incelenmiştir.

G İ R İ Ő

Alkolün vücutta husule getirdiği bozukluklar çok eski zamandan beri araştırıcılar tarafından incelenmiştir (1,4,16,19,20, 21,24,28,29,31,32,36,37,41,42,43,44,46,51,55,64,69,70,74,75,78, 81,84,85,87,88,90,91,92,93,94,95,97,98,99,105,106). Alkol yalnız karaciğerde değil, diğer organlarda, örneğin; santral sinir sisteminde, sindirim sisteminde de toksik yan etkilerinin olduğu tespit edilmiştir. Alkolün karaciğerdeki toksik etkisine bağlı olarak şekillenen bozukluklar, kişisel ayrıcalıklar yani şahıstan şahısa değişimler göstermektedir (27,38,56,60,63,67,73). Bu etki, alkolün uzun ve kısa sürelerle alınmasına, konsantrasyon derecesine bağlı olarak değişir. Alkolün karaciğerde şekillenmesine neden olduğu patolojik değişiklikler, başlangıç aşamasından, son aşamasına kadar incelenmiş, ayrıca vitamin-C'nin alkolün toksik etkisinin inhibisyonundaki rolü de araştırılmıştır.

Etil Alkol (Etanol)'un Kısa Tarihçesi

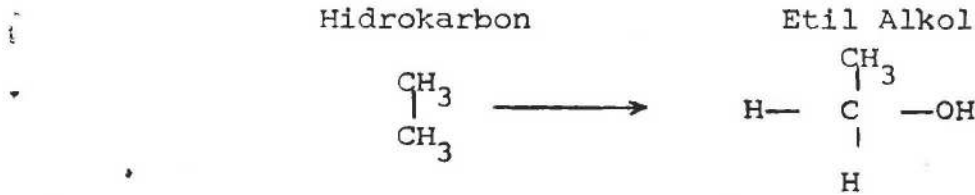
Alkol, Araplar tarafından şarap ruhu (Rakı), Fransızlar da XIV. Louis devrinden itibaren Likör halinde, daha eski zamanlarda da şarap veya başka mayalanmış içkiler halinde ilaç yerine kullanıldığı bildirilmiştir. Bundan bir yıl önce yaşamış olan Arap kimyacıları ilk olarak şarabı kaynatarak damlalar biçiminde renksiz ve ilk bakışta suya benzeyen bir sıvı halinde elde ettiler. Bu sıvı yandığı zaman titrek tüylü mavi bir alev çıkardığı, sıvı iken tadının oldukça kestik olduğu için buna "ALKOL" adı verilmiştir. Orta çağda, sadece etkili bir kuvvet ilacı sayılırdı. Daha sonra TODD (1860), onu takiben BEHİER, alkolün ilaç olarak

ateşli hastalıkların tedavisinde kullanılmasını tavsiye etmişlerdir. Bundan sonraki araştırmalarda elde edilen sonuçlara göre alkolün belirli bir miktardan sonra, bünyede çok zararlı etkiler husule getirdiğini göstermişlerdir (58,93,95,108,110).

Alkollerin Genel Özellikleri

Genel Formülü: $C_n H_{2n+1} - OH$

Alkol, doymuş bir karbon atomunda, C ve H yanında, bir OH gurubu taşıyan bileşiktir (25). Mono-alkollerin molekülünde yalnız "OH" vardır; di-, tri-, poli-alkol moleküllerinde fazla "OH" lar vardır, ancak bunlar başka başka "C" atomlarına bağlıdırlar. Aynı "C" atomunda 2 OH taşıyan maddeler alkol değil, aldehid-hidrat veya keton-hidrattır. Alkoller hidrokarbondan türeyebilirler. Örneğin;



Bir alkol, bir defa alkillenmiş sudur. Yani "H-OH" suyun bir "H" ı yerine bir alkil geçmiştir (9,10).

Etil Alkolün Önemi ve Kullanım Alanı

Etanol; rakı, bira, viski, cin, brandi ve daha az kullanılan diğer alkollü içkilerdeki etkin madde olup sedatif ve hipnotik etkisi vardır (55,60,110,116).

Alkol, santral sinir sistemi üzerindeki etkisi, alınan miktara bağlı olarak örneğin; az alınıncaya stimulan, fazla alınıncaya depressif bir etki yapar (27,108).

Alkolün Absorpsiyonu (Emilimi)

Ağızdan alınan alkol, mide-barsak kanalında (gastro-intestinal kanalda) passif diffüzyonla hızlı bir şekilde absorbe edilir. Absorpsiyon hızının fazla olması dilüsyonuna, molekülünün ufak olmasına ve iyonize olmamasına bağlıdır. Alkol alındıktan beş dakika sonra kana geçer. Aç karına alındığında % 20'si midede, % 80'ni ise ince barsaktan absorbe edilir. İnce barsaktan olan absorpsiyonun hızı, midedekinden daha fazladır. İnce barsağa gelen alkolün hepsi buradan absorbe edilir ve kolona erişemez. Kandaki azami konsantrasyon 1/2-2 saatte olur. Süt ve yağlı besinler emilmesini geciktirdikleri halde, su kolaylaştırır. Vücutta depo edilmez (58,110).

Alkolün Eliminasyonu

Vücuda giren alkolün % 98'i biyotransformasyon suretiyle elimine edilir. Geri kalan kısmı, akciğerlerden, böbreklerden idrar yoluyla ve ter bezlerinin salgısı ile atılır (58).

• Alkolün kalori değeri, karbonhidrat ve proteinlere göre daha yüksek, yağa nazaran düşüktür.

Etanolün Karaciğer Metabolizmasına Etkisi

Karaciğerin metabolizması üzerine etanolün etkisi, üç şekilde olur.

Tip I: Etanolün karaciğerdeki metabolizmasında meydana gelen metabolit ve Co-faktörlerin konsantrasyon değişikliklerinden kaynaklanan etki.

Tip II: Etanolün, hücre düzeyindeki metabolik işlevlere

direkt olarak farmakolojik ynden etkilemesi.

Tip III: Alkol intoksikasyonuna bağlı olarak husule gelen ve neuroendokrin sistemde oluşturduğu bozukluklar şeklinde olur (97).

Etanol Metabolizması

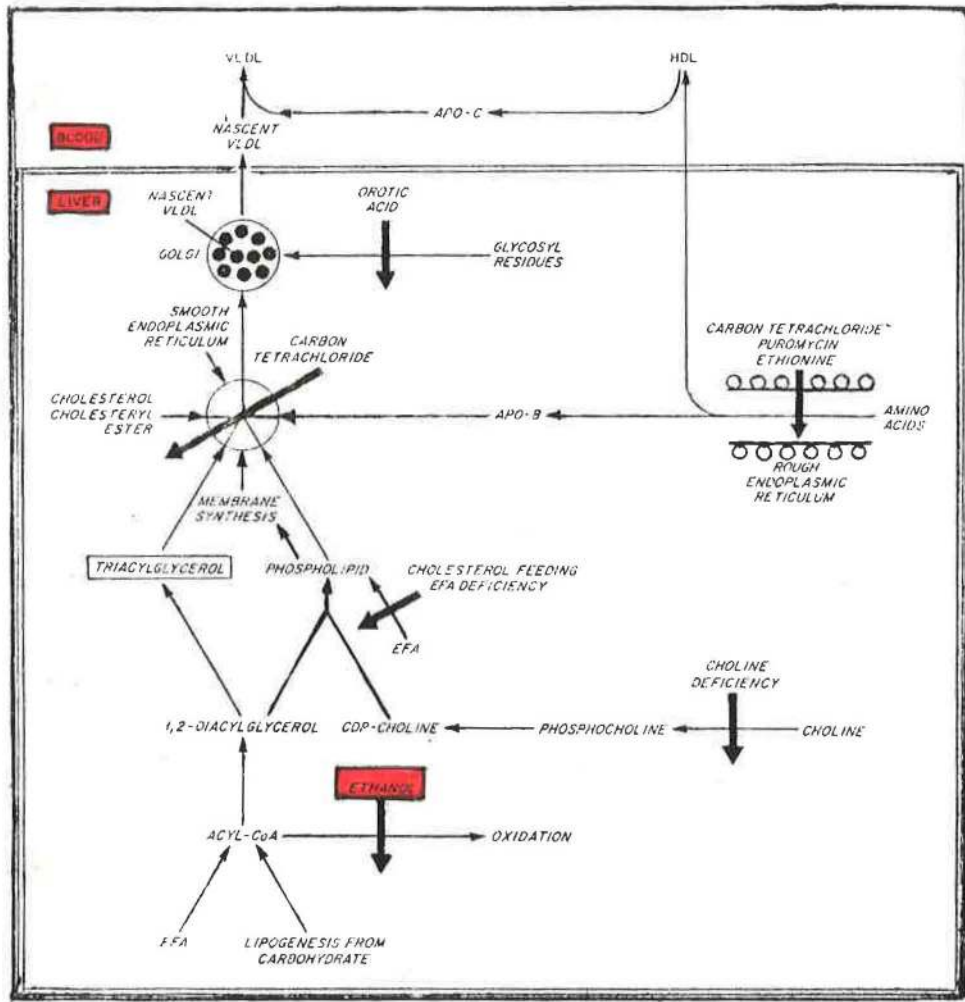
Memelilerde etanolün metabolizmasında ilk aşama, karaciğer hücrelerinde olur (81,91) (Tablo: 1-2).

Alkolün biyotransformasyonunda birinci basamak, asetaldehide dönüşümüdür. İkinci basamak, asetaldehidin, aldehit dehidrogenaz enzimi aracılığı ile asetata, daha sonra asetil koenzim-A (acetyl-CoA)'ya dönüştürülmesidir (92,103,110). Etanolün asetaldehide dönüşümünde üç esas reaksiyon tanımlanmıştır.

1) NAD (Nicotinamide-adenine-dinucleotide = Specific enzym)'a bağımlı alkol dehidrogenaz (ADH).

2) Katalaz.

3) Mikrozomal etanol oksitleyici sistem (MEOS)'dir (Tablo: 2).

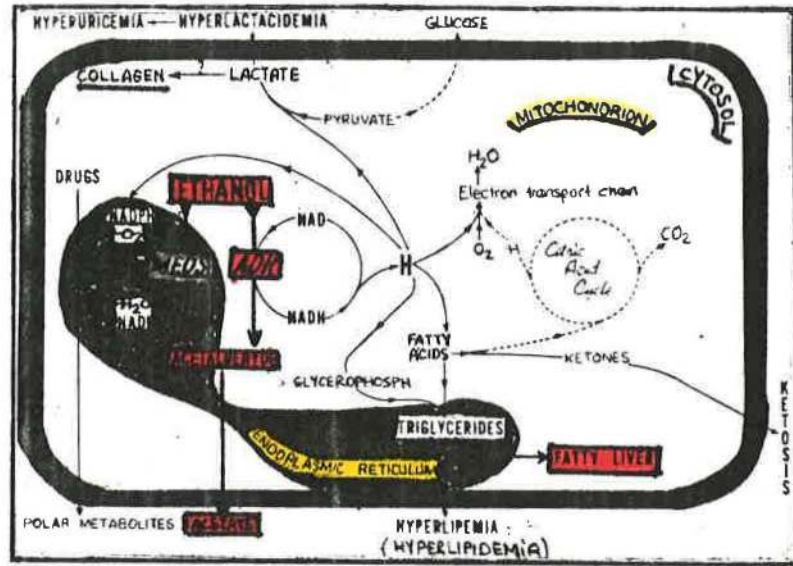


TABLO: 1

(Harper's)

Çok aşağı dansiteli lipoprotein sentezi ve triacylglycerol'ün birikimine ve yağlı karaciğer oluşumuna neden olan faktörlerin muhtemel etki yerleri;

- EFA → Esansiyel yağ asidi,
- FFA → Serbest yağ asidi,
- LDL → Düşük dansiteli lipoprotein,
- HDL → Yüksek dansiteli lipoprotein,
- APO-B → Apolipoprotein B,
- APO-C → Apolipoprotein C,
- VLDL → Çok düşük dansiteli lipoprotein.



TABLO: 2

(LIEBER'den)

Hepatositteki, etanol metabolizması ve yağlı karaciğere gidişin şematik resmi.

ADH → Alkol dehidrogenaz (=Alcohol dehydrogenase),

MEOS → Mikrozomal etanol - oksitleyici sistem
(Microsomal ethanol-oxidizing system),

NAD → Nicotinamide adenine dinucleotide,

NADP → Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

Askorbik Asit (Vitamin-C)

Suda eriyen bir vitamindir. Organizmada önemli fonksiyonların oluşmasında rol oynar. Bunların arasında vücudu hastalıklardan koruyucu etkisi, bağ dokusunun yapı taşlarından olan belirli bazı immün faktörleri (plazma globulini ve antikorlar) ihtiva eden glikoproteinlerin sentezini tembih eylesidir. Diğer önemli görevi, böbrek üstü iç salgı bezinin korteksinde meydana gelen steroid hormonların sentezine iştirak etmesidir. Üçüncü etkisi, hücre metabolizmasındaki aktivatör yeteneğidir.

Bu özellikleri nedeniyle vitamin-C vücudun rezistansını arttırıcı bir rol oynar. Bu etkisi, bilhassa Retikuloendotelial Sistemin genel ve nonspesifik savunma fonksiyonlarının artması, hümmoral ve sellüler koruyucu faktörlerin ve kanın bakterisid tederinin fazlalaşması tarzında gösterir. Bu özellikleri göz önünde tutularak vitamin-C'nin profilaktik bir ilaç gibi, hastalıklara karşı koruyucu etkisi olduğunu araştırmalar göstermiştir (3,6,11, 80,111,114,116). Örneğin; gripal enfeksiyona yakalanan bir hastaya günde 1000 mg vitamin-C verildiğinde, hastalığın seyrinde iyiyeye gidiş olduğu görülmüştür. Bu vitamine gençlerin, yaşlılara göre daha fazla ihtiyaçları vardır. Ayrıca bu vitamine vücudun ihtiyacı, diyarelerde, ateşli hastalıklarda ve alkol alan şahıslarda artar. Normal koşullarda erişkinlerde bu vitamine günlük ihtiyaç 10 mg dır (33,57,116), diğerleri ise bu ihtiyacın 30-35 mg kadar olduğunu ileri sürmüşlerdir (11,39,114). Vitamin-C besin maddeleri ile veya hazır olarak elde edilmiş şekilde ağız yolu ile alındığında, gastro-intestinal sistemden kolay rezorbe

olarak, vena porta yolu ile karaciğere ve oradan da genel sirkülasyona karışır (6,43,80).

Bu vitamin karaciğerde metabolize edilerek, okzalik aside dönüşür. Şu halde; askorbik asit metabolizması ürünü olan okzalik asit, şekillendikten sonra bir kısmı idrar ve safra salgısı ile atılır. Askorbik asidin oksidasyon ürünlerinden biri olarak meydana gelen Threonik asit ise, süt ve feçes ile atılmaktadır. Yapılan bioşimik ve histoşimik araştırmalar sonucunda, vitamin-C'nin mezenkimal orijinli hücrelerde (damar endotel hücreleri ve fagositoz yeteneği olan diğer hücrelerde), histiositlerde, monositlerde ve nötrofil lökositlerde bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, böbrek üstü bezinin korteksinde, barsak mukozası epitel hücrelerinde ve hipofiz bezinde de miktar itibariyle boldur (7,11,33,43,100,101).

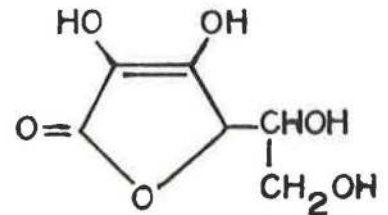
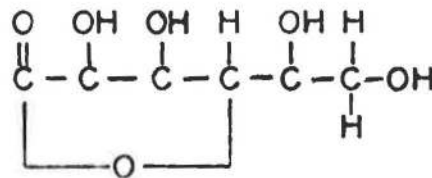
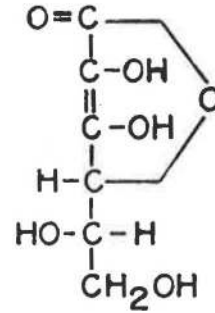
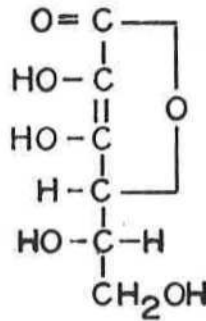
Askorbik asidin, karaciğerde önemli miktarda depo edildiği, özellikle yağ metabolizması bozukluklarında, askorbik asit miktarında bir azalma husule geldiği görülmüştür. Netice itibariyle, askorbik asit bütün vücut sıvılarında ve değişik miktarlar halinde de bazı hücrelerde bulunmaktadır. Askorbik asit, catabolsin, karaciğer esteraz ve diğer bazı enzimler için bir Co-enzim olup, kolesterol metabolizmasında önemli bir rol oynar(6, 61,116). Ayrıca karaciğerde fenil piruvik oksidasyonunu da artırmaktadır. Keza glikoneogenezde de önemli bir rol oynamaktadır (39, 44,114). Askorbik asidin, bağ dokusunun fundamental maddesi ve kollagen fibrillerinin teşekkülünde de önemli etkisi vardır. Can-

linin yapısında şekillenen bozukluklara bağlı olarak, örneğin; yanık, kemik kırıkları, ateşli hastalık, diyare v.s hallerde ve postoperatuvar durumlarda vitamin-C'nin miktarında bir azalma olduğu görülmüştür (3,6,11,61,80,100).

Vitamin-C avitaminozunda, erginlerde skorbüt ve çocuklarda da, osteotabes infantum scorbutica (Möller-Barlow) adı verilen hastalıkta, kanamalar ve kemik bozuklukları husule gelir (7, 27,43,85,111,117). Bu vitamin, fibroblast ve osteoblastların fonksiyonel aktivitelerini düzenlediği gibi, bağ dokusunun kolagen fibrilleri ile mukopolisakaritlerin, dentinin, intersellüler substansın oluşması için gerekli bir vitamindir (33,39,101, 107).

Vitamin-C veya Askorbik Asidin Kapalı Formülü: $C_6H_8O_6$

Açık Formülü:



Karaciğerin Embriyolojik Gelişmesi

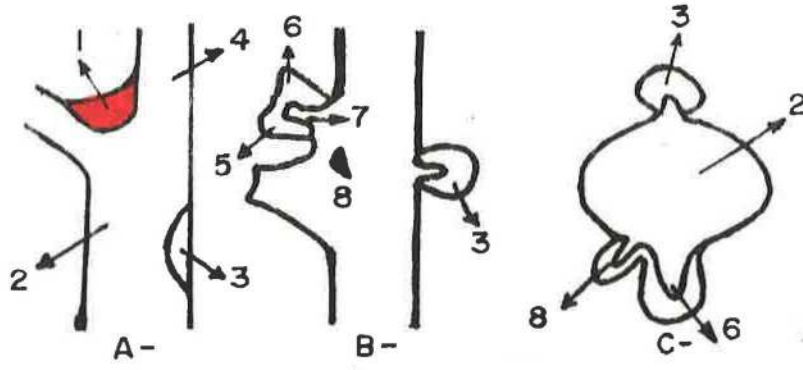
Karaciğer endodermal orijinli primitif barsak kanalının ön bölümünden, 17 somitlik ve embriyonun boyu 2,5 mm. iken embriyonal gelişimin yirmibirinci gününe rastlayan bir zamanda, duodenumun ventral bölümünden karaciğer diverticulumu adını alan bölgede gelişir. Bu zamanda karaciğeri oluşturacak olan taslak, barsak kanalına bitişik olan vitellus kanalı ile perikard boşluğu arasında yer almıştır (14,59,66,76,86) (Şekil: 1-2-3).

Embriyonal hayatın dördüncü haftasında, yani embriyonun boyu 4-5 mm iken duodenumun ventralindeki divertikül iki borucuk haline dönüşerek karın boşluğuna inmiş bulunur. Bu iki borucuk ductus hepaticus'lardır. Bu borucukların iç yüzleri endodermal orijinli prizmatik epitel ile döşelidir. Ancak bunların karşısında pankreası oluşturacak divertiküller de meydana gelir. Bu şekilde karaciğer ve pankreası oluşturan hepato-pankreatik bir halka teşekkül eder (Şekil: 1-4).

Karaciğeri oluşturacak borucukların süratli bir şekilde dallanmaları ve prolifer olmaları sonunda, bez şekline dönüşür. Bez yapısına dönüşen kısımlarda birbiriyle anastomozlaşırlar. Böylece başlangıçta tubuler yapıda olan oluşum, karaciğer hücrelerine dönüşür. Bunların yanında retiküler fibriller de mezen - kimden farklılaşarak hücreler arasında yerlerini alır. Bu zamanda karaciğer hücreleri arasında, yani başlangıçtan itibaren intercellular safra kanallarının şekillendikleri görülür. Karaciğer hücreleri prolifer olup dallanmaları ve sayılarının artma-

sl devam ederken, bütün bu hücreler, civarlarındaki mezanşim ile örtülür. Bu mezenkimden karaciğer kapsülü veya Glisson kapsülü teşekkül eder. Diğer taraftan karaciğer hücreleri arasındaki bağ dokusu ile safra kanallarının duvarlarındaki düz kaslar meydana gelir. Karaciğer parankimal hücreleri arasındaki bağ dokusu çok azdır, şeritler halinde olan bu bağ dokusu karaciğer hücreleri arasında ilerlerken, vena omphalomesenterica'dan gelen birçok kollar da girer. Bundan vena porta ve karaciğer hücre kordonları arasında bulunan sinuzoid kapillarlar husule gelecektir (Şekil: 1-2-3-4).

Başlangıçta evvelâ sağ, sol ve orta loblar gelişir. Bu loblar başlangıçta simetrik olarak oluştukları halde, zamanla bu simetri bozulur, sol lobun gelişmesi yavaşlamasına karşın, sağ lob gelişmesine devam eder. Karaciğerin embriyolojik gelişmesi esnasında ağırlığında değişmeler olur. Örneğin; embriyonal hayatın ikinci ayında 2 gr. iken, doğuma yakın zamanda 70 gr. olur. Karaciğerin gelişmesi devam ederken, onun hücre kordonları arasındaki mezenkim, ikinci embriyonal aydan itibaren kan yapmaya başlar. Bu yetenek yedinci fetal aya kadar hatta doğumdan sonraki zamanda da devam eder. Karaciğer bu yeteneğini bütün hayat süresince ve koşulların doğurduğu nedenlere bağlı olarak örneğin; şiddetli kanamalarda, kemik iliğinin hemopoietik aktivitesinin yeterli olmadığı hallerde işletir (34,49,59,66,76,86).



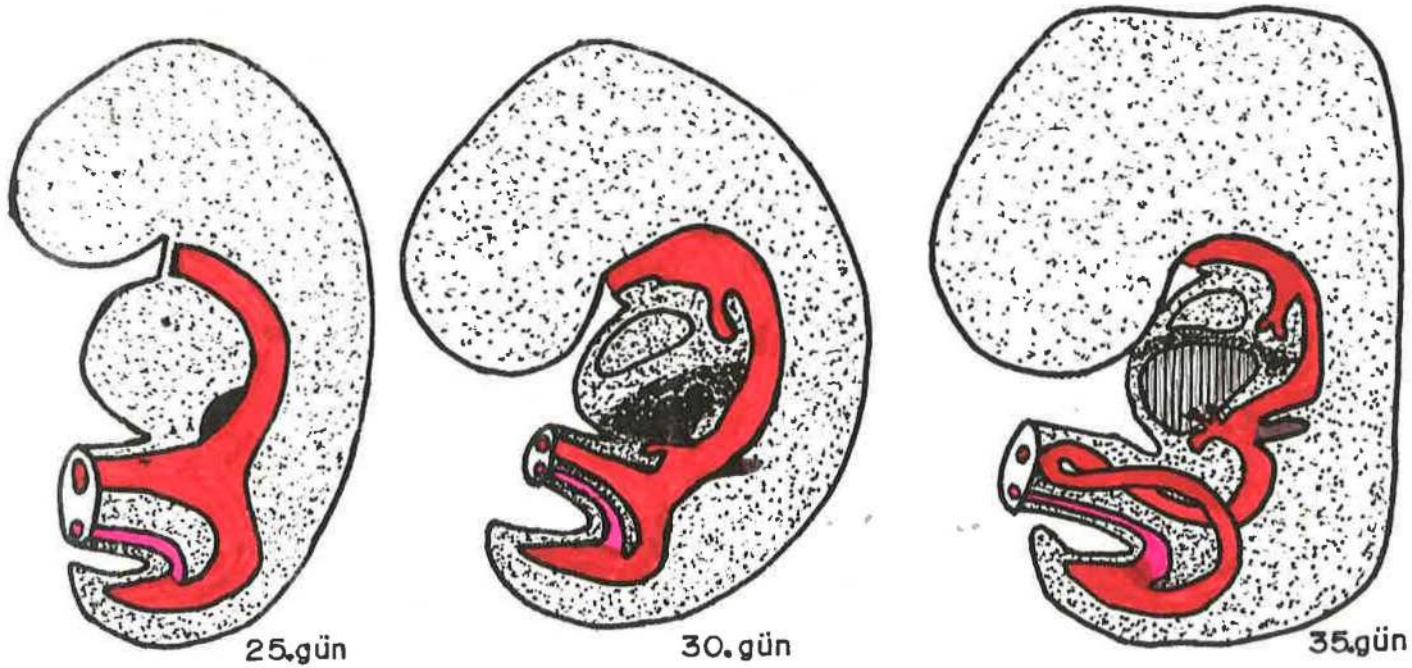
ŞEKİL: 1

(Ü.MASKAR'dan)

Hepatopankreatik Halka.

a,b) Sindirim borusunun uzunlamasına, c) Enine kesiti.

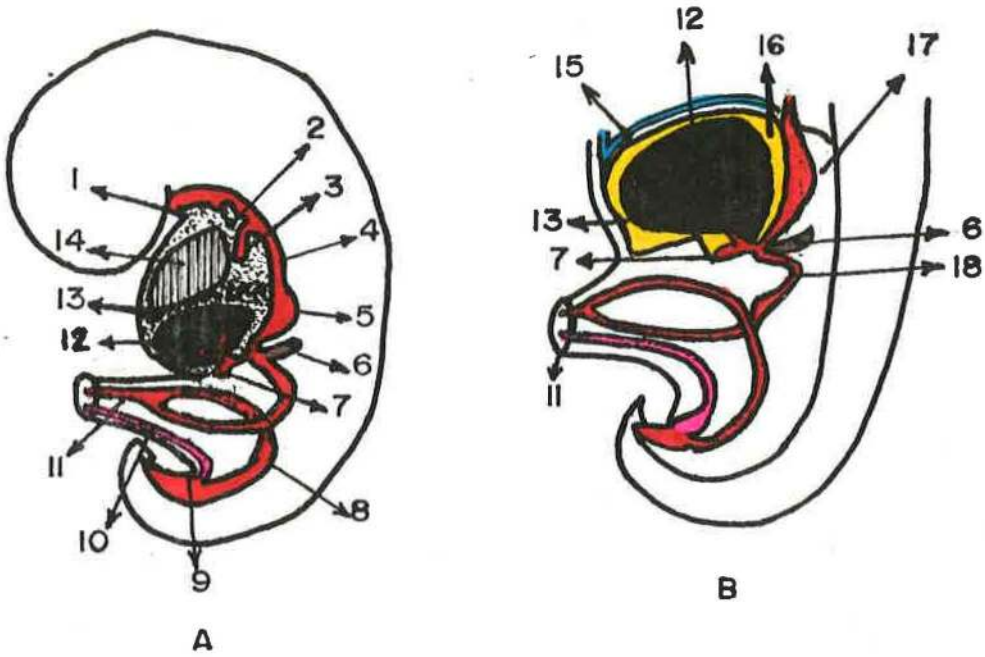
1- Area hepatica 2- Duedonum 3- Pankreasın dorsal taslağı 4- Mi-
de 5- Pars cystica 6- Pars hepatica 7- Diverticulum hepatica 8-
Pankreasın ventral taslağı.



ŞEKİL: 2

(DUPLESSIS VE HAEGEL'den)

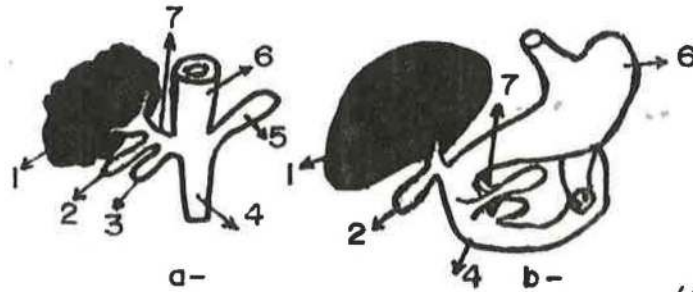
İlkel devresinde bulunan karaciğer.



ŞEKİL: 3

(LANGMAN'dan)

Sindirim borusu ve ona bağlı organların gelişimi, A- 5 haftalık, B- Daha ileri gelişme günlerinde: 1- Dil 2- Thyroid girintisi 3- Solunum sistemi taslağı 4- Özofagus 5- Mide 6- Pankreas 7- Safra kesesi 8- Son barsak 9- Membrane cloacalis 10- Allantois 11- Göbek bağı ve Ductus omphalomesentericus 12- Karaciğer 13- Septum transversum sonradan Lig. falciforme 14- Pericard boşluğu 15- Diaphragma 16- Omentum minus 17- Mesogastrium dorsale 18- Duodenum.



ŞEKİL: 4

(İ. AYKAÇ'dan)

Karaciğerin gelişiminde, hepatopankreatik halkanın geçirdiği değişiklikler. 1- Karaciğer 2- Safra kesesi 3- Ventral pankreas 4- Duodenum 5- Dorsal pankreas 6- Mide 7- Ductus choledochus, Ductus hepaticus ve Ductus cysticus.

Karaciğerin Makro ve Mikroskobik Yapısı

Makroskobik görünüşü itibariyle kahverenginde ve loblardan ibaret olup, sağ hypochondrial bölgede yerleşiktir. Ağırlığı 1400 ile 1600 gr arasında değişen, kıvamı sertçe bir organdır. Başlıca sağ ve sol olmak üzere iki lobludur. Kadınlarda ağırlığı erkeklere nazaran daha hafiftir (13,15,22,23,26,30,35,53,68,82).

Mikroskobik görünümü itibariyle tubuloretikular şekilli, vücudun en büyük bezi olarak kabul edilir. Saf seröz dış salgısı safradır. Bundan başka iç salgıya benzer bir özelliği de vardır. Besin maddelerinin sindirilmesinde ve metabolik olayların şekillendirilmesinde, hayat için mutlaka lüzumlu parankimal bir organdır. Karaciğer seröz bir zar olan periton ile örtülüdür. Bu zarın altında, ortalama 50-60 mikron kalınlığında fibröz karakterli Capsula Fibrosa Glissoni veya kısaca Glisson Kapsülü yer alır. Kapsuladan içeri giren bölmeler organı lobüllere ayırır. Karaciğerin lobulusları arasındaki bağ dokusu çok ince olması nedeniyle, insan ve bazı memelilerde lobuler yapı pek belirgin değildir. Bu nedenle karaciğer parankiması bol, bağ dokusu az olan parankimal bir organdır. Domuz, deve ve buz ayısı gibi hayvanlarda, karaciğer bağ dokusu daha belirgindir. Bu nedenle lobuler yapıyı kolaylıkla farketmek mümkündür. Yukarıda belirtildiği gibi, insanlarda lobulusları ayıran bağ dokusu az olduğundan lobuler yapıyı ayırdetmek mümkün değildir. Ancak lobuler yapı, bazı hastalıklarda örneğin; karaciğer sirozunda, bağ dokusu-

nun artması nedeniyle, belirgin bir şekilde ayırdetmek mümkün olmaktadır (8,35,54,65,77,96).

Normal bir insan karaciğerinde lobulusların sınırı portal alanlar adı verilen, safra kanalları, arter, portal vena dalları, lenf damarları ve sinirlerin yer aldığı kısımlardan çekilen bir hat ile belirlenir. Karaciğerin mikroskobik görünümünde, lobulusların orta kısmında vena portanın dallarından oluşan kapillaryların döküldüğü vena centralis ile, lobulusların dış sınır bölgesinde diğer lobuluslarla birlikte teşkil ettiği ve bağ dokusunun belirgin bir şekilde ayırdedildiği, Kiernan aralığı, Glisson üçgeni veya periportal alan kolaylıkla farkedilmektedir (Şekil: 5).

Karaciğerin birimini lobuliler teşkil eder. Bir karaciğer lobülünde sentral, orta ve periferik olmak üzere üç bölge ayırt edilir. Lobuliler 1-1,5 mm genişlikte ve 1,5-2 mm yükseklikte, şekil itibariyle polihedraldırlar. Sınırları portal sahalar adı verilen, arter, ven, safra kanalı, lenf damarları ihtiva eden bağ dokusu kısımları ile tefrik edilmektedir. Her bir lobulus ortasında vena centralisten itibaren radier istikamette dallanma gösteren hücre kordonlarından ve bu kordonların arasında yer alan sinuzoidal tipte kan kapillarylarından teşekkül eder. Sinuzoidal kapillaryların lumenlerini bazal membran üzerine oturan iki tip hücre döşer.

- 1) Endotel hücreleri,
- 2) Kupffer hücreleri.

Parankimal hücreler uniform karakterli olup, büyüklükleri 20-30 mikron kadardır. Parankim hücreleri radier şekilde bir ter-
tiplenme göstermeleri nedeniyle kordonlu bir görünüm arzettek-
dir. Bu kordonlara Remak kordonları (karaciğer hücre kordonları)
adı verilir. Ancak karaciğer hücrelerinin bu büyüklükleri sabit
değildir, günün muhtelif saatlerinde ve depo ettiğı maddeye göre
farklı çaplar gösterir. Hücrelerin bir ve bazanda birden fazla
çekirdekleri vardır. Çekirdek sayısı arttıkça hücrelerin büyük-
lüğü azalmaktadır. Karaciğer parankim hücre kordonları ile sinu-
zoidlerin lumenlerini döşeyen hücreleri arasında, elektron mik-
roskobu ile gözlenebilen bir mesafe vardır ki buna Disse mesafe-
si (perisinuzoidal aralık = subendotel aralık) denir.

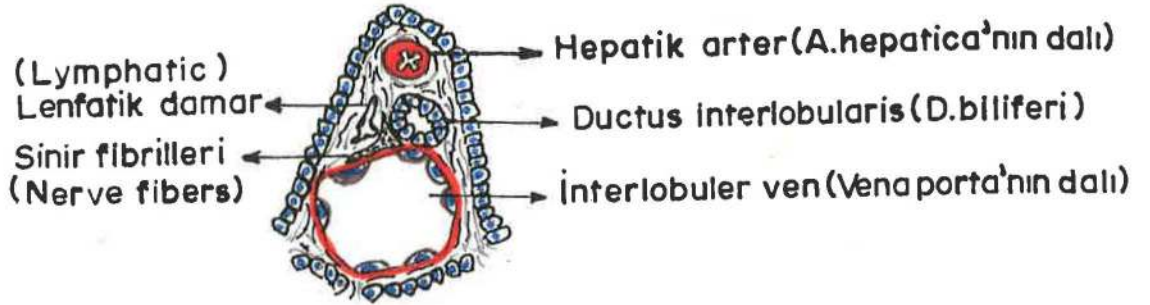
Karaciğer hücrelerinin mitoz kabiliyeti ve rejenerasyon
özellikleri çok yüksektir. Bu nedenle herhangi bir sebeple deje-
nere olan hücreler sağlam kalan ve bilhassa lobulusun vena cent-
ralise yakın kısımlarda yer alan hücreler tarafından tamir edil-
mektedir. Çekirdek kromatini az, çekirdek büyüklüğünde lobulusun
bölgesine göre farklar gösterir. Sentral ve periferik bölgede
yer alanlarındaki daha büyüktür (Şekil: 7-8).

Karaciğerde üç türlü dolaşım vardır.

- 1) Arterial dolaşım (besleyici damarlar=nütritif damarlar),
- 2) Venöz portal dolaşım (fonksiyonel damarlar),
- 3) Safra dolaşımı (safra kanalları ile olur).

Safra dolaşımı daima merkezden başlayarak perifere doğru,
kan dolaşımı ise, periferden merkeze doğru olur.

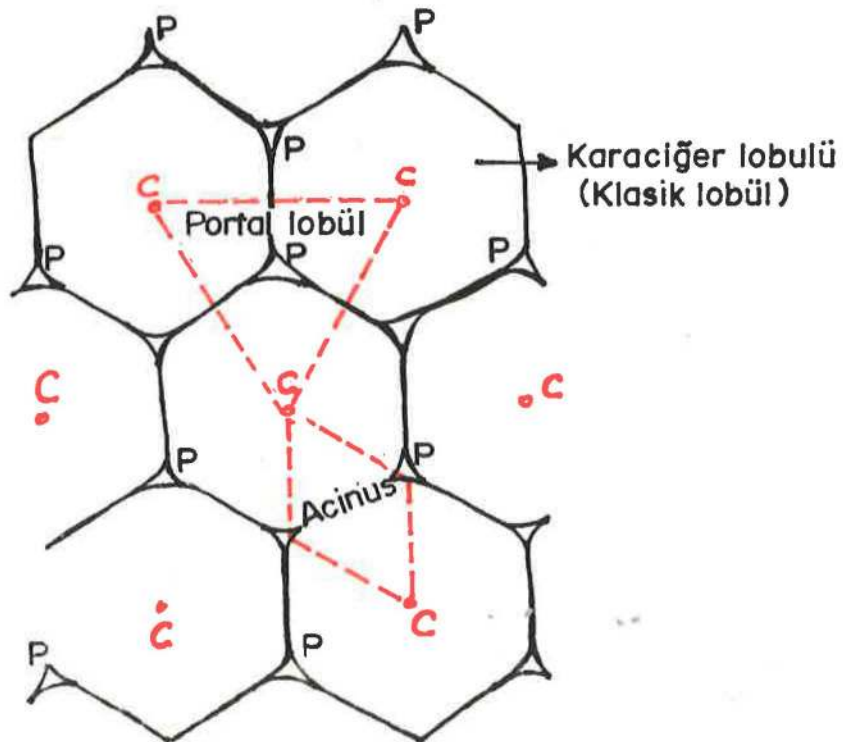
Karaciğerin Histolojik Yapısı ile İlgili Çeşitli Şekiller



ŞEKİL: 5

(İ. AYKAÇ'dan)

Portal alan (portal kanal).

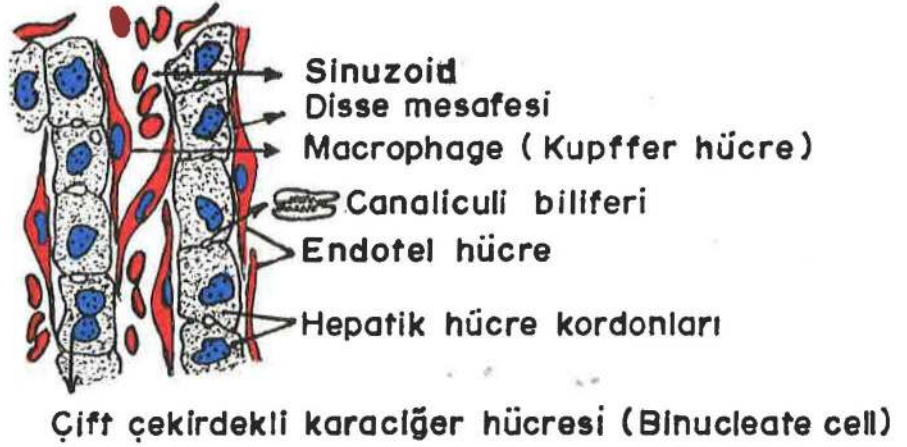
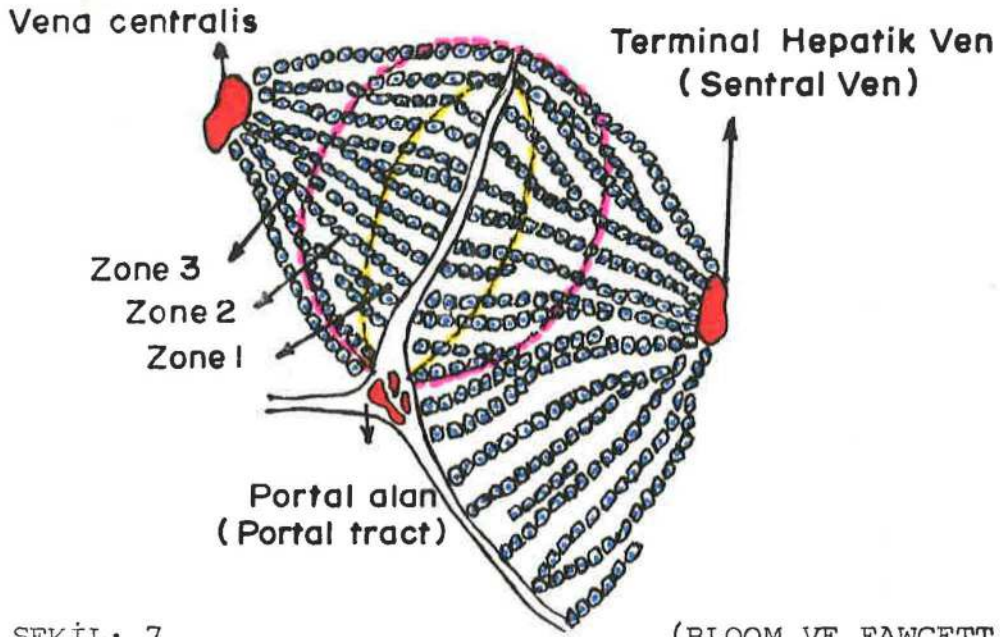


ŞEKİL: 6

(JUNQUEIRIA VE LEESON'dan)

Karaciğer lobülilerinin şematik yapısı.

C → Vena centralis, P → Portal alan.



ŞEKİL: 8

(İ. AYKAÇ'dan)

Hepatik hücre kordonları.

Karaciğerin Fonksiyonel Aktivitesi

Karaciğer plazma proteinlerinin ve kolesterolün büyük bir kısmının sentezlendiği başlıca organdır. Ayrıca yağlı maddelerin sindirimi ve emilmesinde önemli rolü olan safra salgılar. Sindirim sisteminden alınan besin maddelerinin direkt olarak genel dolaşıma katılmasını önleyip, fazlasını depo eder ve ihtiyaç halinde kana verir. Örneğin; kandan aldığı glikozu, glikojen şeklinde depolayarak ihtiyaç halinde tekrar glikoz şeklinde kana verir. Bu şekilde kan şekerinin dengesini düzenler (44,54). Keza (A, B₂, B₃, B₁₂, C, D, K) vitaminleri ve yağ maddesini depo eder (8, 13, 65, 77).

Karaciğer glyconeogenesis, su metabolizması düzenleyici etkisi, fagositoz yeteneği (Kupffer hücreleri nedeniyle), detoksikasyon kapasitesi yeteneği olan bir organdır. Bu görevleri dışında karaciğer kan miktarını ve dinamiğini regüle etme özelliği de vardır. Gerekli hallerde hemopoietik aktivite de gösterir.

Etil Alkolün Toksik Etkisine Bağlı Olarak Karaciğerde
Meydana Gelen Bozukluklar

Etil alkol ister ağız ister parenteral yolla alınması halinde, vücuttaki histamin maddesinin serbest hale geçmesine neden olur (105). Ancak, fazla veya devamlı sürette alınması, başta karaciğer ve sinir sistemi üzerindeki toksik etkisi, tehlikeli durumların oluşmasına neden olur. Alkolün zararlı etkileri çok eski zamanlardan beri bilinmekteydi. M.Ö. 500 yıllarında, alkol bağımlılığına bağlı olarak karaciğer bozukluklarının husule geldiğini, özellikle sarılığın aşırı alkol kullananlarda daha çok görüldüğüne işaret edilmiştir. Hint'lilerin tıp kitabı olan AYURVEDA'da, alkolün ciltte ve gözde sarı rengin teşekkülüne neden olduğuna dair bir kayıt mevcuttur (73,93,95). Daha sonraları İngiliz bilgin HEBERDEN (1802) alkollü içkileri kullananların karaciğerlerinde hastalık halinin meydana geldiğini, BRIGHT ve ROKITANSKY ise alkolizm ile siroz arasındaki ilişki üzerinde durmuşlardır. Aynı konuda ADDISON'da uğraşmıştır. Rokitansky, alkol alınmasına bağlı olarak oluşan yağlı karaciğer dejenerasyonu üzerinde durmuştur. Rokitansky, alkolün karaciğerde yağ dejenerasyonuna neden olduğuna ilk defa işaret eden patologdur. RUGE (1870) yılında, alkolün karaciğerde yağ dejenerasyonuna neden olduğunu köpekler üzerinde yaptığı deneylerde ispat etmiştir (3,4,97,106). F.B. MALLORY (1911) de, alkoliklerin karaciğerlerinde şekillenen hyalin maddesinden ilk defa bahsetmiştir (28,29,40,48,50,72,74,87,88,89,105,115).

Alkol ile karaciğer sirozu teşekkülü arasındaki bağıntı, 1916-1933 yılları arasında, Amerika'da yapılan istatistiki araştırmalarla doğrulanmıştır. Bu yıllar arasında alkollü içkilerin içilmesi yasaklandığından, sirozdan ölüm oranının % 14'ten % 7'ye düştüğü görülmüştür. Bu konu üzerinde yapılan klinik ve deneysel çalışmalar sonunda, alkolün karaciğer sirozunun teşekkülünde önemli rol oynadığı kesinlik kazanmıştır. Nitekim ABD, New York kentinde 1971 yılında yapılan incelemelerde, alkolik karaciğer sirozundan ölüm oranının kalb ve kanser ölümünden sonra üçüncü sırayı aldığı tespit edilmiştir (67,73,91,93,95,106).

Başlangıçtan itibaren, yapılan ve devam eden çalışmalar sonunda, alkolün hepatotoksik etkisi sirozun teşekkülüne neden olduğu kesinlik kazanmıştır (3,4,42,51,70,94).

Alkolün karaciğerde neden olduğu patolojik değişiklikler, üç grupta toplanır. Karaciğerde bu bozukluklardan bazan biri bazanda üçü birden görülebilir. Bu konuda maymunlar üzerinde yapılan deneysel araştırmalar sonunda, her üç patolojik değişikliğin karaciğerde husule geldiğini göstermiştir (73,93,95). Bunlar:

- 1) Karaciğer Yağlanması,
- 2) Alkolik hepatit,
- 3) Alkolik siroz.

1- Karaciğer Yağlanması

Alkole bağlı olarak şekillenen karaciğer yağlanması, karaciğer parankim hücrelerinde yağ birikimi ile kendini belli eder.

İntrasitoplazmik yağ birikimi, hücrelerin genişlemesine ve buna bağlı olarak nukleusların kenara itilmesine neden olur. Bu başlangıç peryodunda inflamatif olaylar ya yok veya çok az bir düzeydedir (1,94,108). Karaciğerde yağlanmanın nedeni, trigliserid sentezinin artmasından ve siklik asit siklusundaki, azalmandan ileri geldiği bildirilmiştir (75,81,103). Bu değişikliğin teşekkül tarzı şekil 9'da gösterilmiştir. Karaciğerdeki bu yağlanma reversibl'dir. Alkol alınmasına son verildiği taktirde kaybolur (36,48,69,78,79).

Karaciğer hücrelerindeki yağlanma, lobulilerin sentral ve bazında mitzonal bölgesinde olur (43,62,87,88,112). Bazı hallerde bu yağ dejenerasyonu çok şiddetli olur, o taktirde hücrelerdeki yağ damlacıkları diğer hücrelerinkiyle birleşerek yağ kistlerini yaparlar (3,4,28,40,70). Ancak yağlı dejeneresans, alkolik karaciğer için karakteristik bir değişiklik olmakla beraber polimorf hücre infiltrasyonu, sentral bölgede oluşan hyalin nekrozu da oluşmuş ise, o taktirde alkole bağlı olarak karaciğerde bir bozukluk olduğu sonucuna varılır.

2- Alkolik Hepatit

Alkol alınmasına devam edildiği hallerde meydana çıkar ve bu peryod, presirotik bir peryod olarak kabul edilir (20,29,41,63,84,105). Bu lezyon irreversibl'dir. Yani şekillendikten sonra artık siroza doğru yönelme olmuş demektir. Histopatolojik tabloda, karaciğer hücrelerinde dejeneresans, intrasitoplazmik hyalin granülleri (Mallory cisimcikleri) teşekkülü, polimorf ve mo -

nonuklear, lenfo-plazmositer hücre infiltrasyonundan ibaret hücre kolleksiyonu yanında, Kupffer hücrelerinde proliferasyon ve mobilizasyon, kapiller sinuzoid ve safra kanalliküllerinde dilatasyon, ayrıca interstisyel dokuda ödem ile bağ dokusu fibro ve histiositlerinde çoğalma husule geldiği görülür (21,36,37,42,50). Bu tablonun teşekkülü dışında yer yer bir kısım karaciğer hücrelerinde nekroz da teşekkül eder (89,90,94,97,98,108,112).

3- Alkolik Siroz

Alkolün toksik etkisine bağlı olarak şekillenen ve irreversible karakterli olan üçüncü ve son değişiklik alkolik sirozdur. Bu tip siroz, alkolün aşırı derecede tüketilen yörelerdeki şahıslarda sık görülür. Sirozun şekillenmesi alınan alkolün miktarına ve kullanılma süresinin uzun olmasına bağlıdır. Ayrıca beslenmenin yeter miktarda olmaması, örneğin; protein ve vitaminden fakir besin maddeleriyle beslenmemenin de, olayın gelişmesinde önemli rolü vardır (20,51,67,70,95,106). Yapılan istatistiki araştırmalara göre, alkolik şahısların % 50'sinde, siroza dönüşme husule geldiği bildirilmiştir (3,4,93,105). Kronik alkolizmde beslenme yetersizliğine bağlı olarak Laennec tipi siroz husule gelir (1,18,28,29,69,73,78,84,87).

Bu tip sirozda, histopatolojik değişiklik başlangıçta monolobuler, daha sonra multilobuler hale dönüşür. Düzenli monolobuler sirozda, hücrelerde yağ infiltrasyonu, aktif bir bağ dokusu hücre proliferasyonu nedeniyle interlobuler aralıklar belirgin bir görünüm arzeder. Bu halde, bazan parankim hücrelerinde

yağ infiltrasyonu görülmüyebilir (105). Diğer patolojik değişiklik, önceleri lobulülerin sentral ve daha sonra periferik bölgelerinde oluşan nekroz halidir. İnterstitiyel doku artması, karakteristik bulguların en önemlisini teşkil eder. Bu hal, kollagen bağ dokusu fibrillerindeki artmadan ileri gelmektedir. Bağ dokusu artmasındaki ilerleme neticesinde, parankim hücreleri bu doku arasında nodüler tarzda bir görünüm arzederler. Karakteristik lobuler yapının kaybolmasına neden olan bağ dokusu çoğalması halinde, bağ dokusunda, kan ve lenf kapıllarları ile bağ dokusu hücreleri ve kollagen fibrillerde artma meydana gelmektedir. Bağ dokusunun, parankim aleyhine bu şekilde çoğalması hali, parankimal hücrelerin nekrozuna neden olacaktır. Böylece postnekrotik sikatrisler şekillenir. Artan bağ dokusunda mononükleer ve polimorf hücreler de farkedilir (1,21,36,40,41,73, 88,89,90,91,94).

Kısaca, alkolik sirozda şekillenen bozukluklar şu şekilde özetlenebilir. Alkolik siroz gelişme dönemlerine göre:

1) Erken Dönem

Karaciğer parankim hücrelerinde yağlanma ve alkolik hyalin teşekkülü, hyalin genellikle lobulilerin sentral bölgede yerleşik hücrelerin sitoplazmaları içinde belirir. Bu gibi hücreler nekrozlaşmaya eğilim gösterirler. İri yağ vakuolleri ise, yine hücre sitoplazması içinde, çekirdeği kenara itecek şekilde bir görünüm arzederler. Ayrıca bu gibi hücrelerin çap büyümesine bağlı olarak, kapıllar sinuzoid lümenlerinin daralmasına neden olurlar.

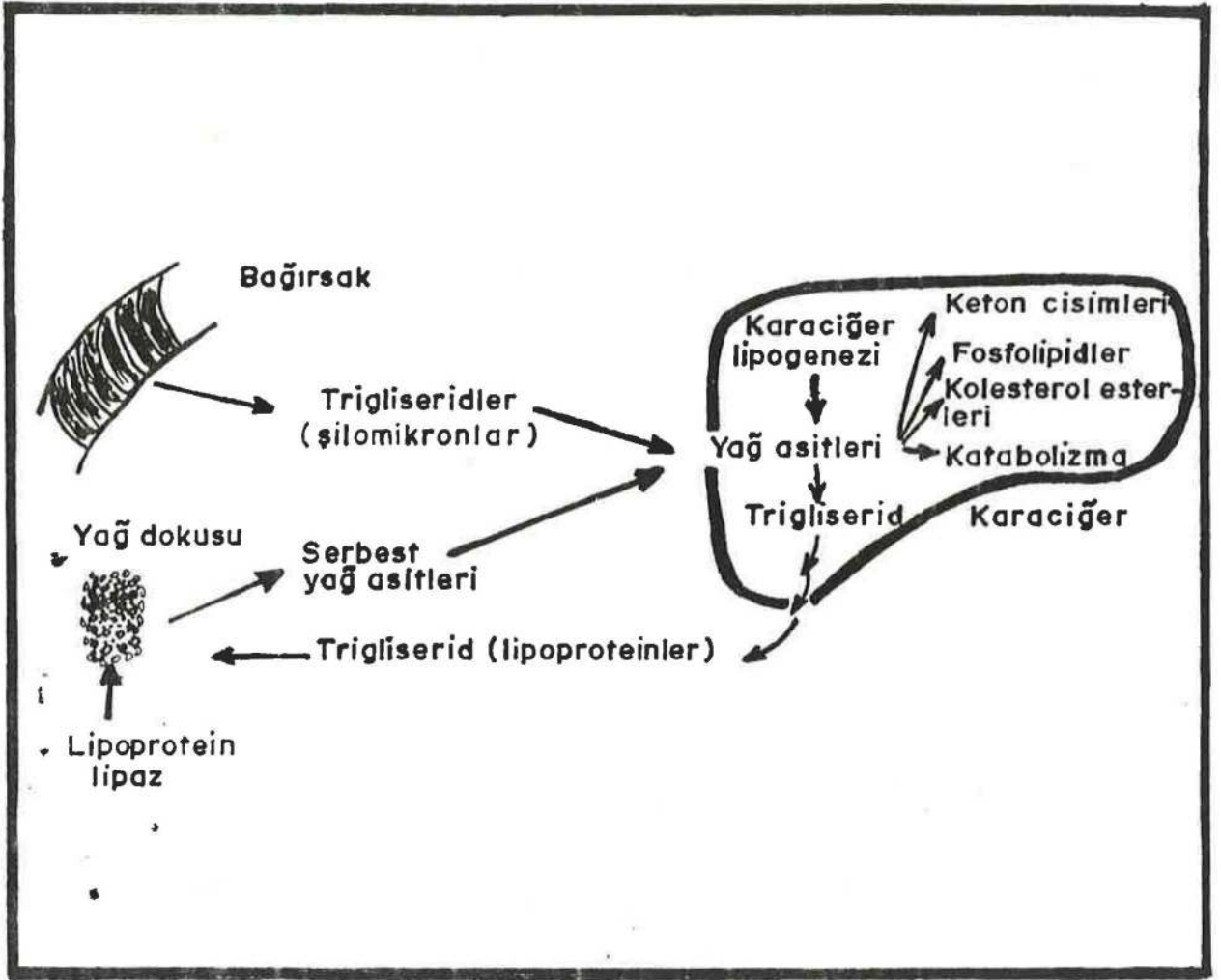
2) Ara Dönem

Fibrozis ve parankimal hücre rejenerasyonu dönemidir. Fibrozis ya sentrolobuler veya perilobuler olarak başlayabilir. Ayrıca bu dönemde sentral bölgede yerleşik parankimal hücrelerinin sitoplazmalarında hyalin teşekkülüne bağlı olarak, zamanla nekroze olurlar. Buna bağlı olarak, merkezi kısımda fibrozis husule gelir. Böylece vena centralislerin çeperleri kalınlaşır. Ayrıca parankim hücrelerinde dejenerasyonlarla birlikte rejenerasyonda vardır. Portal aralıklarda artan bağ dokusu içinde, lenfositik hücre infiltrasyonu yanında, safra kanaliküllerinin epitellerinde proliferasyon da görülür.

3) Üçüncü Dönem (Son Dönem)

Fibrozis ve epitel hücrelerindeki rejenerasyon çok artmış, aynı zamanda, hücrelerdeki yağlanma olayı ya hiç yoktur veya çok azdır. Rejenere olan karaciğer parankim hücrelerinin oluşturdukları odaklar düzensiz ve vena centralisleri yoktur. Bu hale pseudo-lobuli (yalancı lobul) adı verilir. Damarlardan, vena hepatica ve vena porta'nın dalları daraldığı halde, arteria hepatica'nın lumenleri genişler.

Özet olarak geç olan üçüncü dönemde, serpilmiş halde irili ufaklı yalancı lobuliler ile bunların arasında geniş bağ dokusu septumları ve bu dokuda lenfosit hücre infiltrasyonu ile epitelleri prolifer olmuş safra kanalları vardır(3,4,24,99,102).



ŞEKİL: 9

Karaciğer yağlanması.

M A T E R Y E L V E M E T O D

Materyal

Bu çalışmamızda materyal olarak Diyarbakır'ın civar köylerinden temin edilen ve ağırlıkları 700-1900 gr. arasında değişen 20 adet beyaz ve gri renkli erkek tavşan (*Oryctolagus cuniculus*) kullanılmıştır. Deney hayvanları beşer adetten olmak üzere dört gruba ayrılmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce hayvanların ortama adapte olmaları için on gün süreyle, aynı yerde ve aynı besin maddeleriyle beslenmiştir. Hayvanlara besin maddesi olarak, Diyarbakır Yem Sanayi Fabrikasınca istihsal edilen standart fabrikasyon (pelet) yem, yeterince verilmiştir. Yem ile birlikte su ihtiyaçları da karşılanmıştır.

Verilen tavşan yeminin içerdiği besin miktarı tablo 4' te gösterilmiştir.

Deney başlamadan önce hayvanlar ayrı ayrı tartılarak ağırlıkları tespit edilmiştir (Tablo: 3).

Gruplar şu şekilde düzenlendi:

1. Grup: 5 tavşan kontrol grubu olarak kullanıldı.
2. Grup: 15 gün süreyle 320 mgr/kg., 3/4 oranında musluk suyu ile sulandırılmış Yeni Rakı ağız yoluyla sonda aracılığı ile her sabah verildi.
3. Grup: 5 tavşan 30 gün süreyle 430 mgr/kg., 2/4 oranında sulandırılmış Yeni Rakı aynı yöntem ile verildi.
4. Grup: 60 gün süreyle 570 mgr/kg., 1/4 oranında sulandırılmış Yeni Rakı, ayrıca bu gruba 50 mgr/kg. vitamin-C (Roche mamulü Redoxon ampul) ağız yolu ile verildi.

Deney hayvanlarının vücut ağırlıkları ve ağız yolu ile verilen alkol miktarı tablo 3'te gösterilmiştir.

Metod

Tablo 3'te gösterildiği gibi, kontrol grubu hayvanları dışındaki diğer hayvanlara değişik konsantrasyonlarda, 45 % oranında etil alkol içeren ve Diyarbakır Tekel İçki Fabrikasınca imal edilen Yeni Rakı ağız yolu ile verilmiştir.

Uzun süre ve yüksek doz rakı (1/4 oranında sulandırılarak) verilen 4. grup deney hayvanlarına ayrıca ağız yoluyla 50 mgr/kg. C-vitamini verilmiştir.

Hayvanlara alkol, mide sondası aracılığı ve ağız yolu ile sondanın açıkta kalan ucuna enjektör takılarak verildi.

Deney sonunda, hayvanlar dekapitasyon metoduyla öldürüldü ve otopsileri yapıldı. Kontrol grubu dahil olmak üzere bütün hayvanların karaciğerlerinden alınan numuneler 10 % Formalin, Absolut alkol ve Bouin solusyonlarını içeren ayrı ayrı şişelerde fiksede edildi. Parafin inklüzyonları yapıldı, kalıba alındı ve Lipshaw marka rotary mikrotomu ile 6 mikron kalınlığında her bir blokta 7 kesit yapılarak, Hematoksilen-Eozin (H.E), Periodik Asit Schiff (PAS) ve Van-Gieson (V.G) boya metodlarıyla boyandı. H.E boyası olarak, Harris Alum Hematoxylin-Eosin'den faydalanıldı. PAS reaksiyonu için, Mc Manus'un Periodic Acide Schiff meto-
dundan yararlanıldı.

GRUPLAR	NEVİ	CİNSİ	BİREYLER	AĞIRLIĞI (gram olarak)	GÜNLÜK DOZ mgr/kg vücut		UYGULANAN DOZ mgr		VERİLİŞ TARZI	SÜRE GÜN
					Etil Alkol (Rakıda)	Vitamin-C	Etil Alkol (Rakıda)	Vitamin-C		
I (KONTROL)	Tavşan	♂	1	800	-	-	-	-	-	15
	"	♂	2	850	-	-	-	-	-	30
	"	♂	3	750	-	-	-	-	-	30
	"	♂	4	800	-	-	-	-	-	60
	"	♂	5	700	-	-	-	-	-	60
II	Tavşan	♂	1	1300	320	-	415	-	Oral	15
	"	♂	2	1200	320	-	385	-	"	15
	"	♂	3	1250	320	-	400	-	"	15
	"	♂	4	1300	320	-	415	-	"	15
	"	♂	5	1300	320	-	415	-	"	15
III	Tavşan	♂	1	1500	430	-	645	-	Oral	30
	"	♂	2	1400	430	-	600	-	"	30
	"	♂	3	1450	430	-	620	-	"	30
	"	♂	4	1350	430	-	580	-	"	30
	"	♂	5	1500	430	-	645	-	"	30
IV	Tavşan	♂	1	1750	570	50	995	87.5	Oral	60
	"	♂	2	1900	570	50	1080	95	"	60
	"	♂	3	1700	570	50	970	85	"	60
	"	♂	4	1850	570	50	1055	92.5	"	60
	"	♂	5	1800	570	50	1025	90	"	60

TABLO - 3: DENEY GRUPLARININ DAĞILIMI

Not: 100 cc rakıda 37.82 gr Etil Alkol vardır (47).



PELET
TAVŞAN
YEMİ



Bu yem her yaşta tavşan için hazırlanmış bir yemdir. Pelet yemle birlikte tavşanlara yeşil veya kuru yonca verilmelidir.

ANALİZ

Ham protein	(en az)	% 15.0
Ham yağ	(en az)	% 2.5
Ham selluloz	(en çok)	% 14.0
Ham kül	(en çok)	% 14.0
Su	(en çok)	% 13.0

TABLO: 4

Tavşan yeminin besin değerini gösteren tablo.

B U L G U L A R

Bileşiminde 45 % oranında etil alkol bulunan Yeni Rakı-
nın oral yol ile tavşanlara belirli süre ve dozlarla verilme-
sinden sonra, karaciğerlerinde şekillenen sito ve histopatolo-
jik değişiklikleri incelemek amacıyla elde ettiğimiz bulgular,
kontrol grubu ile karşılaştırılarak bir sonuca varılmıştır.

Grup 1

Kontrol grubu (Resim: 1,2,3,4,5,6). Histo-mikroskopik
tetkiklerde, normal bir karaciğer dokusu görünümü izlendi.

Grup 2

İkinci grup deney hayvanlarına materyal ve metod bölümün-
de bildirilen miktarlarda sulandırılmış Yeni Rakı 15 gün süre
ile ağız yoluyla içirilmiştir. Karaciğerden yapılan kesitlerin
ışık mikroskobu düzeyindeki tetkiklerinde:

Sinuzoid kapillarların yer yer genişlemeler gösterdikle-
ri, Kupffer hücrelerinin hafif derecede mobilize oldukları ve
vena centralis bölgesinde hücrelerin kondanse oldukları göröl-
dü (Resim: 7). Bazan sinuzoidal kapillarların ileri derecede
genişledikleri ve lumenlerinde tek tük eritrositleri içerdik-
leri dikkati çekmekteydi. Diğer taraftan sinuzoidal kapillarlar-
da ileri derecede daralma ve hatta bunları farketmek imkânı da
ortadan kalkmaktaydı (Resim: 8).

Diğer kesitlerde ve özellikle Van-Gieson boyası ile bo-
yanan preparatlarda, Kiernan aralıklarında histo ve mononukle-
ar hücre infiltrasyonu ve bir kısım sinuzoidlerin lumenlerinde
yer yer genişlemeler görüldü (Resim: 9). Bu arada bağ dokusunun
kollagen fibrillerinde belirginlik ve bu belirginliğin hücre

kordonları arasında kolaylıkla farkedildiği görülmekteydi. (Resim: 10). Aynı lezyonların büyük büyütme ile çekilen mikroskopik resimlerinde, Cellular kolleksiyonun karakteri ve Kupffer hücrelerindeki proliferasyon ve mobilizasyon ile kollagen fibril belirlenme durumu daha bariz bir şekilde ayırdedilmekteydi (Resim: 11,12).

Van-Gieson ile boyanan bazı kesitlerde; periportal bölgede, safra kanallarının çevresinde daha fazla olarak mononuklear hücre infiltrasyonu ve ileri derecede genişleme gösteren venlerin lumenlerinin tıka basa kanla dolu olduğu ve bol miktarda mononuklear hücreler içerdiği kolaylıkla farkedilmekteydi (Resim: 13,14). Başka bir kesitte, aynı gruba dahil bir tavşanın karaciğer kapsulası altındaki bölgede, oldukça yaygın bir mononuklear hücre infiltrasyonu gözlemlendi (Resim: 15).

Parankim hücrelerinin yer yer, yağ infiltrasyonuna maruz kaldıkları dikkati çekmekteydi (Resim: 7).

Periodik Asit Schiff ile boyanan kesitlerin mikroskopik tetkiklerinde, sinuzoid kapillarların hemen her tarafta genişledikleri, hücre kordonlarının tertiplenmesinin bozulduğu, bir kısım parankim hücreleri çekirdeklerinin güçlkle ayırdedilebildiği, az sayıda da olsa, bazı hücrelerin sitoplazmalarında yağ vakuolleri ve dissosiye vaziyette PAS pozitif granüller görülmekteydi (Resim: 16,17). Resim 17'de, Kiernan aralıklarına yakın karaciğer parankim hücrelerinde, lobullerin periferel bölgesindeki bazı hücrelerde nekrolitik değişmeler bariz bir

şekilde ayırdedilmekteydi. Yine PAS boyası ile boyanan başka bir kesitte periportal bölgede yerleşik, intrahepatik safra kanallarının lumenleri, çevrelerindeki mononuklear hücre infiltrasyonu nedeniyle intizamlarını kaybettikleri, yerleşik bulundukları bağ dokusunun dikkati çekecek derecede artma gösterdiği, ven lumenlerinin ileri derecede genişlediği görüldü. Lobulillerin periportal bölgeye bitişik kısımlarında, parankimal hücre tertiplenmelerinin bozulduğu, sinuzoid kapillar lumenlerinin genişlediği, kolaylıkla farkedilmekteydi (Resim:18).

Grup 3

Üçüncü grup deney hayvanları karaciğerlerinin histo-mikroşkobik tetkikinde:

Parankim hücrelerinin bazılarında genişleme ve sitoplazmalarında yağ infiltrasyonu görülmekte, diğer tarafta fokal diffüz yağlanma hali müşahade edildi. Parankim hücre kordonlarının düzenli kordon yapısı, yer yer intizamını kaybetmişti (Resim: 19,21). Diğer kesitte, vena sentralisin ileri derecede genişlediği, lumeninin ödemli bir kitle ile dolu olduğu, parankim hücrelerinin hemen hemen hepsinde yağ birikimi nedeniyle, sitoplazmalarının açık bir görünüm arzettiği, yer yer bazı hücrelerin dejeneratif değişikliğe maruz kaldığı hücre konturları ile nukleuslarının farkedilmediği gözlenmiştir (Resim: 20, 21, 22). Aynı gruba dahil diğer bir hayvanın karaciğer kesitinde, fokal mononuklear hücre infiltrasyonu, yer yer sinuzoidal kapillarlarda genişleme ve az sayıda Kupffer hücrelerinde mobilizasyon gö-

rülmesine karşılık (Resim: 23), başka bir karaciğerde, nodüler ve infiltratif karakterli, mononuklear hücre infiltrasyonunun teşekkül ettiği görüldü (Resim: 24).

Diğer karaciğer kesitlerinin mikroskopik incelenmelerinde ise, hücre tertiplenmesi ve düzenlerinin bozulduğu, sitoplazmalarında pembe, granüler bir materyal teşekkül ettiği, Kupffer hücrelerinde mobilizasyon ve fokal yağ infiltrasyonuna maruz kalmış hücre grupları dışında az sayıda mononuklear hücre infiltrasyonu müşahade edildi (Resim: 25). Hücre tertiplenmesinin ve hücre sınırlarının ortadan kalktığı, bir taraftan dejenerere olan hücre çekirdeklerinin kümeler teşkil ettikleri ve buna ilâveten az sayıda mononuklear hücre infiltrasyonu, sinuzoidal kapıllarlarda genişleme ve genişlemiş sinuzoid kapıllarların lumeninde, pembe yuvarlak ve homojen sferik görünümde bir yapı ayırdedildi (Resim: 26). Mononuklear hücre infiltrasyonunun periportal aralıklarda miktar itibariyle daha fazla olduğu hallere de rastlandı. Bu bulgunun yanında parankim hücrelerinde nekrobiyotik değişikliklerin tabloya hakim oldukları da dikkati çekmekteydi (Resim: 27,28).

Bazı preparatlarda düzeni bozuk parankim hücre tertiplenmesi yanında, vena centralis çevresinde kanama (Resim: 28) ve hücrelerde, nekroz hadisesinin olduğu görülmektedir (Resim: 29). Vena centralisin ileri derecede genişliyerek ödemli bir materyal ile dolu olduğu hali yanında (Resim: 30), Kiernan aralıklarında yerleşik safra kanalları hücrelerinde proliferasyon ve burada mevcut bulunan bağ dokusu içerisinde diffüz ve

kesif şekilde mononuklear hücre infiltrasyonu ile vena'da ileri derecede bir vazodilatasyon teşekkül ettiği görüldü (Resim: 31).

Grup 4

Dördüncü grup deney hayvanlarının karaciğerlerindeki mikromorfolojik değişiklikler:

60 gün süre ile kilogram vücut ağırlığına günde 570 mgr. etil alkol ile birlikte 50 mgr. vitamin-C verilen deney hayvanlarında şekillenen mikromorfolojik değişiklikleri şu şekilde sıralayabiliriz.

Genel görünümleri ile karaciğer hücrelerinin volümlerinde bir artma, bir kısmında nekrobiyotik değişiklikler ve intrahepatik safra kanalları epitellerinde proliferasyon ile birlikte, kanalın periferik bölgesinde, kollagen fibrillerin artarak tabakalanmalar gösterdikleri görüldü (Resim: 32). Diğer tarafta ve özellikle büyük büyütme ile yapılan mikroskopik tetkikte, karaciğer hücre düzeninin tamamıyla bozulduğu, bir kısım hücrelerde nekroz ve nekrobiyotik değişikliklerin husule geldiği, Kupffer hücrelerinde proliferasyon ve birkaç mononuklear hücrelerin husule getirdiği fokal bir bölge ayırdedildi (Resim:33).

Aynı gruba dahil diğer hayvanların karaciğerlerinden yapılan kesitlerin mikroskopik tetkikinde, periportal alanda, çoğunluğunu lenfositlerin oluşturduğu mononuklear hücrelerin noduler bir yapı oluşturduğu ve buradan parankim hücreleri içine infiltre oldukları, buna bağlı olarak parankima epitellerinin

oluşturdukları kısımları çeperleyerek, diğer kısımlardan âdeta izole ettiği, müşahade edildi (Resim: 34,35). İzole olan parankimal hücre odaklarının, vena centralisten yoksun oldukları, bu duruma bağlı olarak, pseudolobuli teşekkülünün âdeta ilk başlangıç dönemi şeklinde kabul edilebileceği ve zamanla fibröz bağ dokusuna dönüşeceği hususu düşünülebilir (Resim: 35).

Sirozun evolusyonunda, karakteristik histolojik bulgu olarak kabul edilebilecek diğer patolojik değişiklik ise, mononuklear hücre infiltrasyonu, Kupffer hücreleri proliferasyonu, parankimal hücre nekrozu ve yeni safra kanallikülleri (neocanalculi biliaire) teşekkül etmiş olması durumu bariz bir şekilde ayırdedilmektedir (Resim: 36,37). Yeni safra kanalliküllerinin teşekkül etme hali, Van-Gieson ile boyanan karaciğer kesitlerinde açıklıkla görülmektedir (Resim: 38).

Periportal bölgeden, parankimal hücrelerin arasına infiltre olan mononuklear hücrelerin, lobulülerin periferel bölgesine tekabül eden bölümünde oluşan pseudolobulinin, kollagen bağ dokusu şeritleriyle bir taraftan çeperlendiği çok bariz bir tarzda farkedilmektedir (Resim: 39). Aynı resimde, kapillar sinuzoidlerin dilatasyona uğradığı ve bazan az sayıda mononuklear hücreler ile mobilize Kupffer hücrelerini de içeren alanlar izlendi. Periportal alanda mononuklear hücre infiltrasyonu ve buradaki intrahepatik safra kanallarından birinde, safra pigment maddesinin yer aldığı, ayrıca kollagen bağ dokusu fibrillerinin safra kanallarının çevresini çeperleyerek, buradan pa-

rankima içine yayılma gösterdiği, karakteristik bir bulgu olarak farkedilmektedir (Resim: 40,41). Çap itibariyle diğer safra kanallarındakinden daha geniş olanlarında, lumeni döşeyen epitel hücrelerinde şiddetli bir proliferasyon sürecinin şekillendiği hallere de rastlandı (Resim: 41).

Bu gruptaki diğer deney hayvanlarının karaciğerlerinde, özellikle Kiernan aralıklarından başlayarak, parankima içine infiltre olan, mononuklear inflamatif süreç hali dikkati çekecek tarzda ayırdedildiği gözlenmekte ve bu gelişme sonunda pseudolobuler yapı, yeni safra kanallıkları teşekkülü ile kollagen bağ dokusu fibrillerindeki artma sirozun gelişmiş hali için karakteristik bir tablo şeklinde göze batmaktadır (Resim: 42,43). Etil alkol içeren rakının, en yüksek dozda ve uzun süre ile verildiği bu grupta, karaciğerde şekillenen lezyonların başında, hayvandan hayvana değişen şiddetle farklar gösteren mononuklear hücre prodüksiyon ve infiltrasyonun en önde yer aldığını, kollagen bağ dokusundaki artma hali ise, tali olarak ve hücre infiltrasyonu olayından sonra teşekkül ettiğini kaydetmek yerinde bir düşünce olduğunu belirtmek isteriz. İnfiltratif sürecin Kiernan aralıklarında şekillenip oradan parankimaya yayıldığı hususunu (Resim: 44)'teki patolojik tablo bariz bir şekilde teyit etmektedir. Karaciğer parankim hücrelerindeki defekt, Kupffer hücreleri proliferasyon ve mobilizasyonu ile mononuklear ve özellikle lenfositik hücre infiltrasyonu halini de açık bir şekilde izlemek mümkündür (Resim: 45,46,47). Parankimal hücre nekrozu ve interstisyel bağ doku-

sunun ileri derecede artma halleri (Resim: 48,49,50) de görülmektedir.

Bu gruba, etil alkol ile birlikte vitamin-C verilerek, bu vitaminin alkolün toksik etkisini inhibe edip etmediği de araştırılmıştır. İncelemeler sonunda, 45 % etil alkol içeren Yeni Rakının uzun süre ile verilmesi halinde, C-vitaminin etil alkolün karaciğerde şekillenmesine neden olduğu patolojik süreci inhibe etmediği kanısına varılmıştır.

T A R T I Ş M A

Etil alkolün vücutta etkilediği ve irreversibl patolojik değişikliklerin şekillenmesine neden olduğu organlar arasında karaciğer başta gelmektedir. Karaciğerde alkol intoksikasyonuna bağlı olarak meydana gelen siroz, parankiması bol, interstisyumu az olan bu organda, bağ dokusu progresif bir şekilde artarak, bir taraftan karaciğerde fonksiyon bozukluklarına neden olurken, diğer taraftan, dolaşım ve solunum sistemleri ile sinir sisteminde de bozukluklarının oluşmasına neden olmaktadır. Alkolün karaciğere olan etkisi çok eski zamanlardan beri bilinmektedir (3,4,42,51,67,70,73,91,93,94,95,97,104,105,110).

Bugün için, dünyanın birçok yerlerinde, alkole bağlı karaciğer hastalıklarında bir artış olduğu ve özellikle karaciğer sirozunun alkolizm ile ilişkisini teyit eden araştırmalar belgelerle ortaya konmuştur (29,90,94). İnsanlarda alkolün karaciğerde oluşturduğu sirozdan ölüm oranında bir artma müşahade edildiği istatistiki araştırmalarla tespit edilmiştir (69,70,91,93,95,97,99,106,108).

Alkolün toksik etkisine bağlı olarak şekillenen siroza alkolik (Laennec) siroz adı verilmesi araştırmacılar tarafından kabul edilmiştir (27,28,29,37,41,42,60,63,73,78,84,85,87,89,94,98,102,105,112).

Alkolik siroza yakalanma oranı, erkeklerde daha çok ve çoğunlukla 50-55 yaşlarda, kadınlarda ise, daha az ve daha erken yaşlarda olduğu bildirilmektedir. Alkolik siroza yakalanmada, uzun süre ile kullanılması, önemli bir faktör olarak kabul edilmiştir.

Sirozun meydana gelmesinde üç önemli faktörün rolü vardır. Bunlar; etil alkol oranı, günlük olarak içilen alkollü içkinin miktarı ve üçüncü faktör de, temel aminoasitleri içeren proteinlerle beslenememe halidir. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan istatistiki araştırmalara göre, 5-15 yıl süre ile alkol almayı alışkanlık haline getiren şahısların % 90'da, alkolik siroz olduğu gözlenmiştir. Bu gibi şahısların aldıkları günlük alkolün içki miktarı, üç dört litre şarap ve 1/4 galon viskidir. İnsanlar üzerinde yapılan bu araştırmalar, içilen içkideki etil alkol konsantrasyonu yüksek olan içkinin, uzun süre ile her gün kullanılması ve yeteri kadar proteinli besin maddesinin alınamaması, hastalığın meydana gelmesinde önemli rol oynar. Tavşanlarda, deneysel olarak ve ağız yoluyla Türk içkisi yeni rakı (45 % oranında etil alkol içeren), konsantre dozlar halinde iki ay süreyle verilmesi sonunda, tipik alkolik sirozun meydana geldiğini tespit etmemiz, alkol yönünden konsantrasyon derecesi yüksek olan içkilerin, bu olayın şekillenmesinde önemli bir etiolojik faktör olduğunu teyit etmektedir. Oysaki aynı süre ve daha az konsantrasyonlar halinde rakı verilen diğer grup tavşanlarda, terminal safha olarak kabul edilen, karaciğerde, pseudolobulilerin ve neocanaliculi biliar diye adlandırılan (yeni safra kanallarının) teşekkülü, hatta şiddetli bir bağ dokusu artması halinin görülememesi, alkol konsantrasyonu yüksek olan içkinin şiddetli toksik etki göstermesinin önemini açık bir şekilde ortaya koymaktadır. Nitekim konsantre alkol verilen tavşanlara, alkol ile birlikte, detok -

sikan etkisi olan C-vitamini, verildiği halde dahi, sirozun meydana gelmesine engel olunamamıştır.

Alkolün karaciğerde bozukluklara neden olduğu hususu Miltattan önce 500 yıl önceden beri bilinmekteydi (73,93,95). Bu yıllarda ve özellikle Hindistan'da yapılan çalışmalar sonunda, İcterus ile alkol tüketimi arasındaki ilişkiyi kendi tıp kitapları olan Ayurveda'da kayıt mevcuttur (93). Daha sonraları, İngiliz bilgin Heberden (1802) yılında, kronik karaciğer hastalığının oluşmasında, alkolün başlıca rol oynadığını bildirmiştir (93,95). Bu konu üzerinde, Bright, Rokitansky, Heberden ve Addison gibi bilginler de eğilerek alkolün karaciğerde yağ dejenerasyonu yaptığını müşahade etmişlerdir (97,106). Buna benzer çalışmalar Ruge, Mallory tarafından da yapıldı. Mallory alkolün karaciğerde hyalinizasyona da neden olduğunu tespit etmiştir. Alkolün karaciğerde husule getirdiği sirozun şekillenmesinde, beslenme yetersizliğinin de önemli rol oynadığını maymunlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalar sonunda saptanmıştır (3,4,43,94,108). Alkolün karaciğerde oluşturduğu irreversible bozukluklar teşekkül ettikten sonra, ne protein ve ne de vitaminlerin iyileştirici etkileri olmadığı görülmüştür.

Alkolün karaciğerde selektif toksik etki yapması bu organın alkole duyarlı olması ve onu metabolize eden başlıca organ olmasından ileri gelmektedir. Toksik etki erken devrelerde, karaciğerde şiddetli yağlanmanın şekillenmesine bağlı olarak, hepatomegali oluşur. Bu olay karaciğerin parankimal hücrelerinin

sitoplazmaları içinde biriken yağ miktarına bağlıdır. Daha sonra, bu yağlanma haline akut hepatit eklenir. Akut hepatit evvelâ lobulilerin sentral bölgelerindeki hücrelerde litik nekroz ve sitoplazmalarında özellikle perinuklear bölgede denatüre protein komplekslerinden veya hücrede çözilemeyen protein kompleksleri birikiminden ibaret olduğu tespit edilen hyalin partikülleri şekillenmeye başlar. Akut inflamatif sürecin şekillendiği odaklarda, polimorf lökositlerin nekroze olan karaciğer hücrelerini kuşattıkları, Kupffer hücrelerinde proliferasyon ve mobilizasyon, buna ilâveten, kapillar sinuzoidlerde genişleme ve çoğu kez kan ile dolu oldukları görülür. Akut alkolik hepatitte hepatositlerde dejeneratif değişiklikler (Mallory intra-sitoplazmik hyalin cisimcikleri teşekkülü), polimorf hücre infiltrasyonu, Kupffer hücrelerinin proliferasyonu, sinuzoid ve Vena centralis lumenleriyle intrahepatik safra kanallarında dilatasyon, kollagen dokuda ödem ve fibroblastik tip hücrelerde proliferasyon görüldüğü tespit edilmiştir (3,20,21,28,29,36,37,40,41,42,48,62,69,70,72,73,78,79,87,88,89,90,93,94,95,97,98,105,108,112).

Alkolizm ve karaciğer sirozu arasındaki ilişkiye ve alkol intoksikasyonu sonunda karaciğerde oluşan patolojik değişiklikleri, bilimsel yönden tanımlayan araştırmacılar Mathew, Baillie ve Addison'dur. Bu araştırmacılar dışında, diğerleri karaciğerin alkolün toksik etkisine duyarlı olması ve onu metabolize eden yegâne organ olmasından dolayı, ilk bozukluğun bu organda gelişmeye başlamasına neden olduğunu kabul etmiş-

lerdir (3,4,36,81,91,92,99,102,103,110).

Bilindiği üzere etanol oksidasyonu, karaciğerdeki alkol dehidrogenaz (ADH) enzimi aracılığı ile asetaldehit'e dönüşmesiyle başlar. Bu karaciğer hücrelerinde çözülür. Daha sonra NAD'a bağımlı aldehit dehidrogenaz enzimi aracılığı ile dönüşümüne uğrayarak asetat meydana gelir. Bu da daha ileri giden bir yıkıma uğrayarak, asetil Co-A'ya dönüşür. Asetil Co-A daha sonra karbondioksit ve suya veya sitrik asit siklusu yolu ile yağ asitlerini de içeren biyokimyasal yünden önemi büyük olan diğer bileşiklere çevrilir. Bu olayların oluşmasına bağlı olarak, karaciğerin redoks durumunu değiştirir. Galaktoz toleransı ve siklik asit siklusunun aktivitesi azalır. Bunun neticesinde hücre membranı transportunu değiştirerek albumin sentezini de azaltır. Yağ asitlerinin oksidasyonu azalmasına bağlı olarak karaciğerde yağlanma husule gelir. Karaciğer hücrelerinde oluşan bu metabolizma bozukluğu sonunda, alkol dehidrogenaz enzimi ve folik asit miktarı da azalır. Neticede nükleik asit sentezi de bozulmuş olur.

Etil alkolün etkisiyle meydana gelen karaciğer bozuklukları, kullanılan dozların konsantre ve uzun süre ile alınmalarının başlıca rol oynadığı hususu üzerinde ileri sürülen fikirler, deneysel araştırmamızda da doğrulanmıştır. Nitekim, yüksek günlük dozlar ve iki ay süre ile ağız yoluyla 45 % oranında alkol verilen deney hayvanları grubunda, tipik alkolik sirozun meydana geldiğini müşahade etmekle, bu konuda ileri sürülen iddialar doğrulanmıştır. Diğer grup hayvanlarda da alkolik siro-

zun meydana gelmesi esnasında, safha safha oluşan değişiklikleri tespit ettiğimizi de bilhassa ifade etmek isteriz.

Araştırmacılar, alkolik sirozun teşekkülü esnasında karaciğerde meydana gelen lezyonların, başlangıçtan siroz teşekkül edinceye kadar şu safhaların oluştuğunu kaydetmektedirler (3, 20, 28, 29, 36, 40, 48, 51, 69, 70, 73, 87, 93, 94, 95, 97, 98, 106, 108, 112).

Karaciğerde husule gelen ilk değişiklik, parankim hücrelerinin sitoplazmalarında oluşan yağ vakuolleri ve hidropik değişikliklerdir. Karaciğer hücrelerindeki yağlanma barsaklardan silomikronlar aracılığı ile gelen trigliseridler, yağ dokusundan gelen yağ asitleri veya bizzat karaciğerin yağ oluşumunu arttırmamasından ileri gelmektedir. Hücrelerde yağlanma, alkole bağlı olarak yağ asitlerinin oksidasyonu azalır ve yağ asitlerinden trigliserid oluşması artmasından da ileri gelir. Buna ilâveten karaciğer lobulilerinin orta kısımlarında yer alan vena centralis ile sentral bölgedeki sinuzoidlerin duvarlarında çok hafif bir yağ dokusu artması görülür. Yağ vakuollerinin karaciğer hücrelerinde, özellikle genç yaşta olan kimselerde alkol alınmasından iki gün sonra oluşmaya başladığını kabul edenler vardır (3, 4, 73, 99, 102). Karaciğer yağlanmasının, bütün karaciğer lobulilerini oluşturan hücrelerde küçük ve üniform tarzda meydana geldiğini ileri sürenler vardır. Yağlanma hali yanında, kollesteostazis (safra durgunluğu) ve litik nekroz da oluşur. Litik nekroz odakları çoğu kez lobulilerin sentral bölgesinde oluşur. Bu değişikliklere daha sonra inflamatif eksudat'da eklenir. Bu tak-

dirde Kupffer hücrelerinin sitoplazmaları içinde safra pigmenti birikimi de oluşur (28,29,40,41,69,73,74,93,94,95,99,102,112). Bu değişiklikleri takip eden diğer bozukluk, sklerotik hyalin nekrozudur. Bu halde, lobulilerin sentral bölgesinde yerleşik parankimal hücrelerinde nekrotik değişmelerin belirtisi olarak kabul edilen, hidropik ve hyalinik bozuklukların şekillenmiş olmasıdır. Bu tip değişikliğe uğramış bulunan karaciğer hücreleri şişer, dolayısıyla, sinuzoidlerin lumenlerini de daraltır. Ancak bu değişikliklerin hepsini birarada, aynı bir karaciğerde husule geldiğini görmek de mümkündür. Alkol intoksikasyonuna bağlı olarak, şekillenen hyalinik nekroz, daha çok karaciğer lobulilerinin vena centralis çeperinde, yani centrolobuler bölgede yer alan hücrelerde görülür. Bu gibi hücrelerin sitoplazmaları içinde alkolik hyalin granülleri veya Mallory cisimcikleri diye adlandırılan oluşumlar halinde belirlenmektedir. Bu gibi hücreler nekrozlaşma eğilimindedirler. Yukarıda belirtildiği üzere, bu değişikliklere uğramış bulunan karaciğerde, vena centralislerin ve sinuzoidal kapillarların duvarında hafif derecede bir kalınlaşma da oluşmaya başlar. Böylece sinuzoidal kapillar damarlar ile parankim hücreleri arasında bulunan Disse aralıklarında fibrozis oluşur. Bu nedenle vena centralis ile sinuzoidlerin lumenleri daralır, hatta kapanır. Parankim hücrelerinde dejenerasyonla birlikte rejenerasyon da görülür. Ancak böyle bir kalınlaşma hali, portal alan veya Glisson üçgeni diye adlandırılan alanlarda bahis konusu değildir. Bahis konusu değişikliklerin dışında özellikle nekrotik hücreleri çeperliyen sinuzoidal ka-

pillarların lumenleri içinde n6trofil l6kositler g6r6l6r. Bu l6kositler, yakınlarında bulunan h6crelerin sitoplazmalarına n6fuz ederek onları likifikasyon nekrozuna uğratır. Bu nekroz olayı yanında, fibrozis de oluşmaya başlar. Fibrozis hali, alkol intoksikasyonuna bağlı olarak kollagen sentezindeki artmadan dolayı oluştuğunu ileri s6ren araştırıcılar vardır. Bağ dokusu artması, lobulilerin sentral b6lgesinden başlamasına bağlı olarak, bunun ęeperledięi hyalinik gran6lleri içeren h6crelerin konturları bozulur, hatta kaybolur. Kupffer h6crelerinde de proliferasyon başlar. Bağ dokusu artmasına bağlı olarak hem vena centralis ve hem de sinuzoidal kapillarların lumenleri obliterasyonu nedeniyle lumenleri kaybolur. Buna karşın arteria hepatica dalları genişler. Bu hal sirk6lasyon bozukluğuna bağlı olarak h6creler nekroze olur. Nihayet nekroze olan h6creler de ortadan kalkarak, yerini fibr6z bağ dokusu alır. Bu bağ dokusu, rejeneratif potenslerini kısmen, muhafaza eden parankim h6crelerini ęeperler. Nekrozu takiben oluşan stromal kollaps sonucunda siroz olayı şekillendiğini kabul edenler vardır (73,87).

Fibrozis ile ęeperlenen karaciğer h6crelerinde yapılan elektro mikroskopik incelemelerde, mitokondrialarda ileri derecede b6y6me (megamitochondria), sitoplazmalar içerisinde myelinik şekilli inkl6zyon kristalleri ve mitokondriaların kristallerinde d6zensizlikler, k6melenmeler ve agran6lar endoplazmik retikulumda artma hali m6şahede edildiği tespit edilmiştir. Ayrıca Disse mesafelerinde sinuzoidal kapillarlara ve oradan da karaciğer parankim h6crelerine kadar uzanan fibrozis halinin

oluşması sonunda, parankim hücrelerinin diğer sitoplazmik organellerinde bozuklukların oluşmasına neden olduğundan, parankimal hücreler fonksiyonel yeteneklerini gittikçe ve zamanla kaybetmeye başlarlar. Deneysel çalışmamızda, gruplara göre, hayvanların karaciğerlerinde şekillenen mikroskobik değişikliklerin literatürlerde kaydedilen bilgilerle değerlendirilmesinde; 45% etil alkol içeren yeni rakının değişik konsantrasyon oranlarında deney hayvanları (tavşan) ağız yolu ile kilogram vücut ağırlıklarına değişik miktar ve süre içerisinde verildikten sonra, karaciğerde şekillenen lezyonların histomikroskopik incelenmelerinde, gruplara göre tespit edilen bulgular;

• Kontrol Grubu: Bu grubu oluşturan 5 adet tavşan, deney hayvanlarıyla birlikte, aynı ortam koşullarında ve aynı besin maddeleriyle beslenmiş olup, deney sonunda diğer gruplarla birlikte otopsileri yapılmış ve normal olan karaciğerleri ile deney hayvanlarının karaciğerlerinde şekillenen bozukluklarla karşılaştırılmıştır.

İkinci Grup: 15 gün süreyle 320 mgr/kg. yeni rakı verilen 5 adet tavşan karaciğerlerinin ışık mikroskobu düzeyinde yapılan incelemelerde; karaciğer parankim hücrelerinde, üniform yapıda, intrasitoplazmik yağ vakuollerinin çoğunlukla diffüz bir şekilde yerleşme gösterdikleri, hücre konturlarının belirginliklerini kaybettikleri, sinuzoidal kapillarların lumenleri bazı bölgelerde genişlediği halde, diğer bölgelerde daraldıkları, bir kısım hücrelerde çekirdeklerin piknozis gösterdikleri, bir kısmında da farkedilmedikleri, lokalizasyonu bakımından ancak

yeri belirlenebilen vena centralis bölgesinde yerleşik parankim hücrelerinin intizamlarını tamamiyle kaybettikleri, bu hücrelerin arasındaki Kupffer hücrelerinin zonal olarak proliferasyon gösterdikleri, müşahade edilmiştir (Resim: 7). Aynı gruba dahil diğer karaciğerde ise, bir tarafta sinuzoidal kapillar damarların intizamsız bir şekilde genişlemeler gösterirken, diğer tarafta aynı parankim hücrelerinde hücre kordon yapısının ortadan kalktığı, massif ve hücre konturları belirlenemiyen bir yapıya dönüştüğü, vena centralis lumeninin dikkati çekecek derecede genişlediği, duvarının hafif derecede kalınlaştığı, kalınlaşan bu duvarda yer yer ve az sayıda, hangi hücreye ait olduğu kesin bir şekilde tayin edilemeyen ve muhtemelen yuvarlak hücre olduğu hissini veren topluluklar müşahade edildi (Resim:8).

Van-Gieson ile boyanan ve aynı gruba dahil olan hayvanların karaciğer kesitlerinde, periportal alanda, özellikle perivasküler bölgede daha çok akümüle ve çoğunu lenfositlerin oluşturduğu mononuklear hücre infiltrasyonu, yanında damar ci - darlarında hafif bir fibrozis hali ve bu fibrozisin bazı kısımlarda sinuzoidal kapillarlarının duvarında da farkedilmekteydi. Fibröz bağ dokusu ve özellikle kollajen fibrillerin, Kiernan aralıklarında yerleşik safra kanallarının duvarında ve buradan, sinuzoidal kapillar duvarına doğru ilerlediği, perikanaliküler mononuklear hücre infiltrasyonu ile birlikte bariz bir şekilde dikkati çektiği görüldü (Resim: 9,10). Aynı kesitlerde ve özellikle 10 numaralı resimde periportal bölgeye yakın lobulilerin sinuzoidal kapillarların dikkati çekecek derecede genişledikleri

görüldü. Van-Gieson'la boyanan kesitlerin, daha büyük büyütme ile mikroskopik tetkikinde, bahsedilen mononuklear hücrelerin, daha çok lenfositlerden, az sayıda da histiositlerden ibaret oldukları farkedilmekteydi (Resim: 11,12). Burada sinuzoidal kapillar duvarlarında artma gösteren kollagen bağ dokusu fibrilleri açıkça ayırtedilebiliyordu. Sellüler infiltrasyon bölgesine yakın olan karaciğer parankim hücrelerinde, nekrobiyotik, kariorektik ve dejeneratif değişiklikler bariz bir şekilde görülmekteydi (Resim:11,12). Şekillenen bu patolojik değişiklikler yanında, bu gruba dahil hayvanların karaciğerlerinde ve özellikle Van-Gieson ile boyanan kesitlerde Kiernan aralıklarında perivasküler, perikanaliküler fibrozis ve mononuklear hücre infiltrasyonu ile vazodilatasyon gösteren damarların kan hücreleri ve elementlerini içerdikleri görüldü (Resim: 14,15). Fibrozis halinin ve bu fibrozisin mononuklear hücreleri de içerdigi değişiklik, karaciğer kapsulasında ve kapsuladan parankimaya doğru ilerleyen bağ dokusunda açık bir tarzda ayırtedildiği bir durum gözlemlendi (Resim: 15).

Etil alkolün karaciğerde şekillenmesine neden olduğu değişiklikler, bu gruba dahil olan deney hayvanlarının hepsinde benzer bir tablo oluşturmuyordu. Bazı hallerde özellikle sinuzoidal kapillar lumenlerin, farklı bir şekilde genişlemeler gösterdiği, parankim hücrelerinin hücre sınırlarının kaybolduğu, çekirdeklerinin tamamiyle silindiği, sitoplazmalarında küçük çapta yağ vakuolleri ihtiva ettikleri, Kiernan aralıklarından sinuzoidal kapillarlara doğru ilerleyen bağ dokusu artımının teşekkül ettiği

görülmekteydi (Resim: 16,17). Bu gruba dahil hayvanların karaciğerlerinde şekillenen lezyonlar, alkolik sirozun gelişmesinin birinci ve bazanda ikinci safhasına tekabül etmekteydi. Alkolik sirozun patogenezisinde, ilk belirti olarak meydana çıkan parankimal hücrelerindeki yağlanma ve onu takip eden mononuklear hücre infiltrasyonu ile fibrozis halinin meydana çıkması, hayvandan hayvana göre farklı bir gelişme tarzı gösteriyordu. İndividüel ayrıcalıklar, alkolün toksik etkisine karşı yaratıkların kişisel sensitivite farklarından ileri geldiğine dair ileri sürülen fikirleri doğruladığı gibi, sirozun başlangıç safhalarında oluştuğu, araştırmacılar tarafından bildirilenlerinkiyle aynıydı (27,36,38,56,58,87,90,106,108,110). Ayrıca, periportal bölgelerde oluşan fibrozis halinin parankima içerisine doğru yıldız şeklinde bir gelişme hali gösterdiğine dair ileri sürülen iddiaları doğrulayan hallere de rastlandı. Bu hali çok açık bir şekilde Resim: 19'da görmek mümkündür.

Sirozun evolüsyonunda, karakteristik bulgu olarak bildirilen, parankimal hücrelerdeki yağ vakuolleri teşekkülü, mononuklear hücre infiltrasyonu ve fibrozis halini araştırmamızda müşahade ettiğimiz halde, alkolik hyalin veya Mallory korpusküllerine çok sayıda rastlanamadı. Hyalinik cisim veya Malloy cisimciklerine az rastlanması, muhtemelen tavşanlarda alkolik sirozun gelişmesi tarzının belkide ayrıcalığından ileri gelmiştir. Bazı bilginler, insan ve bazı deney hayvanlarında alkol intoksikasyonuna bağlı olarak, şekillenen patolojik süreçlerin farklı olması iddiasını doğrular gibidir (3,4,24,27,58,87,88,89,90,93,94,95,99,102 ,106,110).

Üçüncü Grup: 30 gün süreyle 430 mgr/kg. yeni rakı içirilen 5 adet hayvanın karaciğerlerinde şekillenen ve reaktif olayların değişik şekillerde oluştukları görüldü. Parankim hücrelerinin, normal strüktür, özel düzen ve tertiplenmelerinin bozulduğu, bir kısmında nekrobiotik değişikliklerin olduğu, nukleuslarının ortadan kalktığı, hücre membranının kalınlaşmasına neden olan pembe eozinofilik bir yapı halinde görünüm arzettiği, bunun dışında fokal olarak dikkati çeken sinuzoidal kapıllarlarının genişlediği (Resim: 19), görülmesine karşın, diğer kesitlerde, vena centralisin ileri derecede genişlemiş ve ödemli bir kitle ile tıka basa dolu olduğu, cidarına yakın kısımlarda, yuvarlağımsı, lobulilerin orta bölgesine isabet eden hücre membranında bazan yarımay , bazan da intizamsız bir yapı halinde, çoğu kez intersellüler aralıklarda birikim gösteren ve dissosiye halde eozinofilik görünümde oluşumlar mevcuttur. Parankim hücrelerinde bazan nuklear, bazanda sitoplazmik nekrotik ve nekrobiotik değişmeler mevcuttu (Resim: 20). Diğer tarafta ileri derecede genişleme gösteren vena centralislerin lumeninde tromboz (Resim: 21) ile pembe granüler yapıda bir kitlenin mevcudiyeti dikkati çekmekteydi (Resim: 22). Sirotik süreçlerin oluşması sırasında şekillenen sellüler infiltrasyon olayının şekillendiği karaciğerde bazan sentral ve bazanda periportal aralıklarda çoğunu mononuklear ve daha az sayıda polimorf leucocytlerden ibaret hücre infiltrasyonu gözlenmekteydi. Bu hücrelerin periportal aralıklardan parankimal hücre aralıklarına, yani sentral bölgeye, sentral

bölgeden de periportal aralıklara doğru yayılma göstermekteydi (Resim: 23,24). Sinuzoidal kapillar lümenlerini döşeyen hücrelerdeki proliferasyon olayına mononuklear ve çoğunlukla lenfositler de iştirak etmekteydi (Resim: 25). Genişleme gösteren sinuzoidal kapillarların lümeninde küçük nodüller tarzında hücre proliferasyonu ve eosinofilik görünümde muntazam globuler yapıda oluşumlara rastlandı (Resim: 26). Bu haldeki karaciğer kesitlerinde parankim hücreleri intizamsız bir görünüm arz ediyordu. Sentral, periportal ve intersellüler aralıklarda mononuklear hücre infiltrasyonuna maruz kalmış karaciğer parankim hücrelerinde sitoplazmik ve nuklear değişmelerin oluştuğu ve sentral bölgeden periferale doğru yayılma gösteren hücreler, parankimayı nodüler bir görünüme dönüştürmekteydi (Resim: 27).

Bu grup hayvanların karaciğerlerinde oluşan patolojik değişmeler, daha çok inflammatif, dejeneratif karakterliydi. Bahis konusu değişmelere ek olarak ve sirotik sürecin başlıca belirtilerinden olan fibrozis hali ve hyalinik veya Mallory cisimciklerinin oluşması, pek bariz değildi. Bu hal etil alkol intoksikasyonuna bağlı olarak meydana gelen patolojik değişikliklerin uniform olmadığını, lezyonların oluşması, ferde has olarak değişik karakterde olduğunu müşahade etmekle, araştırmacıların siroz teşekkülünde, kişilerin bu maddeye karşı gösterdikleri individual duyarlılığa bağlı olarak farklı gelişme durumunun oluşacağı hususu teyit edilmiş oluyor.

Dördüncü Grup: Araştırmamızın son grubunu teşkil eden, yani 60 gün süreyle 570 mgr/kg. yeni rakı ve birlikte 50 mgr/kg. vitamin-C verilmesinde şekillenen patolojik lezyonlar, portal alanlarda özellikle safra kanallarının duvarında fibrozis ile birlikte mononuklear hücrelerin konsantrik tabakalar teşkil ettikleri, parankim hücrelerinin kordon teşkil etme hali ayırdedilirken, hücre konturlarının yer yer ortadan kalktığı, sinuzoidal kapillar lumenlerinin bu bölgede şişmiş olan hücrelerin basıncına bağlı olarak farkedilmediği (Resim: 32), bazanda çekirdekleri bariz şekilde ayırdedilen parankim hücrelerinin yakınındaki diğer hücrelerde, nuklear ve sitoplazmik dejeneratif değişimler ve Kupffer hücrelerinde de focal bir proliferasyon hali ayırdedilmekteydi (Resim: 33).

Diğer hayvan karaciğerlerinde ise, periportal mesafelerden, parankimaya doğru diffüz ve yıldız şeklinde yayılma gösteren, çoğunun lenfositlerin teşkil ettiği sellüler kolleksiyon nedeniyle, parankimal hücrelerin adacıklar tarzında bir görünüme dönüştüğü bariz bir şekilde farkedilmekteydi (Resim: 34-35). Daha büyük büyütmeyle tetkik edilen kesitlerde, parankimal hücrelerin az miktarda olduğu ve sellüler dejeneratif değişiklikler gösterdikleri, mononuklear hücre serisinin Kupffer hücreleri, lenfositler ve fibrositlerden teşekkül ettiği (Resim: 36), Kiernan aralıklarında diffüz bir bağ dokusu hücre akümüilasyonu ile intrahepatik safra kanallarının sayıca arttığı, kanal hücrelerinde proliferasyon halinin şekillendiği, çeperlerini fuziform karakterli bağ dokusu hücrelerinin

kapladığı, bazı kanal lumenlerinde az miktarda safra birikimi olduğu halde, diğerlerinin lumenlerinde pembe homojene ya - kın bir madde mevcut olduğu, diğer bölgede ise, prolifer o - lan safra kanal epitellerinin nodüler bir yapı oluşturacak tarzda transformasyona maruz kaldığı görüldü (Resim: 37).

Bu gruba dahil hayvanların karaciğerlerinde, özellikle periportal aralıklarda şekillenip, parankimaya doğru yayılma gösteren hücre infiltrasyonu, yalancı safra kanalikülleri te - şekküllü (Resim: 38), perivasküler ve perikanaliküler fibrozis, mononuklear sellüler infiltrasyon ve fibrozis hali, özellikle Van-Gieson ile boyanan kesitlerde açık bir şekilde ayrışıl - mekteydi (Resim: 39,40,41). İnflamatif ve fibrozis olayları - nın teşekkül etmesine bağlı olarak, pseudolobulilerin şekil - lenmesi, fibrozisin, perivasküler bölgelerde daha ziyade ayrış - ılması hali açıklıkla izlenebiliyordu (Resim: 42,43,44,45,46, 47). Prögressif bir tarzda artış gösteren bağ dokusunun hemen bütün karaciğeri kapladığı halde, bir alanda tamamen diffüz kollagen bağ dokusu fibrilleriyle çeperlenen, normal yapı ve formasyonunu kaybeden parankim hücre topluluğu ayrışıl - mekteydi. Bu hal, irreversibl ve sirozun terminal safhasını ka - rakterize ettiği görüldü (Resim: 48). Progressif fibrozis ar - tımı, pseudolobuli teşekkülü, yıldız şeklindeki fibrozis ge - lişmesi, ilk bakışta dikkati çekmekteydi (Resim: 49,50).

Karaciğer toksik maddeleri detoksifiye eden bir organdır. Vücut için toksik bir madde olan ve 45 % oranında etil alkol içeren yeni rakının ağız yoluyla verilmesi ile birlikte bu or -

ganda meydana gelen mikroskopik değişiklikler incelenmiştir.

Yeni Rakı ile birlikte C-vitamini verilen bir grup hayvanlarda bu vitaminin karaciğerde alkole bağlı olarak oluşan toksik etkinin inhibisyonunda rol oynayıp oynamadığı hususu da incelenmiştir. Bilindiğı üzere C-vitamini vücutta hastalıklara bağlı olarak meydana gelen bozuklukların teşekkülünü kısmende olsa engelleyici bir rol oynadığı ve bu etkisi bağ dokusunun yapı taşlarından biri olan ve immün faktörleri içeren glikoproteinlerin sentezini tembih etmek suretiyle husule gelmektedir. Bundan başka böbrek üstü bezinin cortexinde husule gelen steroid hormonların sentezinde ve hücre düzeyindeki metabolik aktivitenin arttırılmasında önemli bir rol oynadığı da tespit edilmiştir (3,6,11,80,105,114,116).

Sağlıklı bir vücudun C-vitaminine günlük ihtiyacı 10 mgr kadar olduğı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Ancak hastalıklı hallerde ve örneğin; ateşli ve enfeksiyöz hastalıklarda, ishal hallerinde bu vitamine olan ihtiyaç artmaktadır. Bunların dışında alkol alanlar ve sigara içenlerde aynı şekilde C-vitaminine olan günlük ihtiyaç 3-4 misli ve örneğin; 30-35 mgr. kadar yükseldiğı tespit edilmiştir. Ağız yoluyla alınan C-vitamini gastro-intestinal sistemden rezorbe olarak karaciğere ve oradan da genel sirkülasyona dahil olmaktadır. Karaciğere ulaşan C-vitaminin bir kısmı bu organın parankimal hücreleri içerisinde depo edilmektedir. Karaciğer hücrelerindeki yağ metabolizması bozukluğuna bağlı olarak husule gelen yağlanma hali bu vitamine olan ihtiyacı daha da arttırmaktadır.

Alkolün karaciğerde oluşturduğu ilk bozukluğun karaciğer parankim hücrelerinde yağlanma şeklinde kendini belli etmektedir. C-vitaminin bu yağlanmanın teşekkülüne ve bunu takip eden diğer safhalardaki değişikliklerin oluşmasını ne dereceye kadar durdurabileceği durumunu saptamak amacıyla bir grup deney hayvanına günlük doz olarak 570 mgr/kg. yeni rakı ile birlikte 50 mgr/kg. vitamin-C oral yoldan 2 ay süre ile verildi. Bu vitaminin karaciğerin metabolik aktivitesini güçlendiren ve karaciğer estera, catepsin ve diğer enzimler için bir Co-enzim gibi etki yapmak suretiyle, kolesterol metabolizmasında önemli rol oynadığı, bu organın fenil-piruvik oksidasyonunu arttırdığı, bunun dışında destek dokusu kollagen fibrillerinin oluşmasına yardımcı olduğu, ayrıca kemik kırıklarının iyileşmesine yardımcı olduğu ve calcification sürecini de hızlandırdığı bildirilmiştir (7,27,33,39,44,57,83,107,111).

Vücut dahilinde bu derecede geniş ve yapıcı bir etkisi olan C-vitamininin alkol ile birlikte verilmiş olmasına rağmen, deney hayvanlarının karaciğerinde siroz halinin oluşmasına engel olamamıştır. Mikroskopik araştırmalarımızda yalnız etil alkol değil, etil alkol ve C-vitamini verilen hayvanların karaciğerlerinde şekillenen mikroskopik değişiklikler birbirinden farklı tablolar halinde hayvandan hayvana değişen bir farklılık göstermekteydi. Yani parankimal hücrelerdeki yağlanma hali, inflamatif süreçlerin teşekkülü ve hepsinde olmamakla beraber bir kısım parankim hücrelerinde alkolik hyalinik

(Mallory) cisimciklerine de rastlanıldığı gibi, sirozun daha ileri gelişme safhalarını karakterize eden fibröz doku teşekkülünü ve yalancı lobulilerin oluşması, yeni safra kanallarının teşekkülü gibi ve siroz için karakteristik bulgu olarak tanımlanan bozuklukları tespit etmiş bulunuyoruz.

Karaciğerde sirozun oluşması için başlıca neden olarak kabul edilen etil alkolün, yüksek doz ve özellikle uzun süre ile alınmasının, hastalığın oluşmasında önemli bir faktör olduğunu tecrübelerimizle teyit etmiş bulunuyoruz.

Hayvanlarda oluşan eksperimental alkolik sirozun teşekkül mekanizması, insanlarındakinden farklı bir tarzda meydana gelebileceği hususunu ileri süren araştırmacılar vardır (51,88, 89,93,94).

Deney hayvanlarının karaciğerlerinin mikroskopik tetkikinde alkolik hyalin cisimciklerinin az oranda meydana gelmiş olması, yukarıda araştırmacılar tarafından ileri sürülen farklı bir gelişme hali için teyit edici bir bulgu olarak görmekteyiz.

Sirozun terminal ve preterminal safhalarında oluşan inflamatif olaylar, fibrozis teşekkülü, fibrozisin periportal aralıklardan parankimaya yıldız şeklinde yayılması, safra kanalları proliferasyonu ve damar cidarlarındaki skleroz gibi hallerin aynısını deney hayvanlarının karaciğerlerinde tespit etmiş bulunuyoruz.

S O N U Ç

Deneysel yol ile tavşanların karaciğerlerinde etil alkole bağlı olarak şekillenen lezyonlar, histopatolojik yönden incelenmiştir.

Etil alkolün vücutta oluşmasına neden olduğu bozuklukların değişik organlarda husule geldiği bilinmektedir. Bu organlar arasında, onun toksik etkisinden en çok zarar gören organ, karaciğerdir. Bu etkinin karaciğerde oluşturduğu irreversible değişikliğin başında siroz gelir.

Araştırmamız, 45 % oranında etil alkol içeren ve Diyarbakır Tekel İçki Fabrikasında imal edilen Yeni Rakı ile yapılmıştır.

Deney hayvanı olarak tavşan seçilmiştir. Bunlara kilogram vücut ağırlıklarına göre, günlük dozlar halinde ve farklı sürelerde ağız yolu ile Yeni Rakı içirilmiştir. Bir gruba, özellikle daha uzun süre ve daha yüksek dozlar halinde Yeni Rakı içirilen tavşanlara, aynı zamanda vitamin-C (askorbik asit) de verilmiştir. Bu vitaminin, etil alkolün karaciğerde oluşmasına neden olduğu patolojik değişiklikleri ne dereceye kadar engelleyebileceği hususu üzerinde de durulmuştur.

Etil alkolün karaciğerde oluşturduğu alkolik sirozun meydana gelmesinde, beslenme ve özellikle protein yetersizliği, alınan alkol miktarı, alkolün alınan içkideki konsantrasyonu, alınma süresinin uzun veya kısa olması gibi faktörlerin

rolleri vardır.

Canlıların vücutlarında çeşitli nedenlerle oluşan değişikliklere karşı gösterdikleri kişisel duyarlılıkların önemi büyüktür. Bu farklı duyarlılık halini, deney gruplarında yer alan tavşanların karaciğerlerinde açık bir şekilde gördük. Şöyle ki: Bazılarının karaciğerlerinde inflamatif, bazılarında dejeneratif, diğerlerinde ise presirotik ve sirotik değişikliklerin çeşitli aşamaları açık bir şekilde gözlenmiştir.

Bundan başka, vitamin-C (askorbik asit)'nin, uzun süre ve konsantre dozlar halinde 45 % etil alkol ile birlikte içirilen hayvanlarda, alkolik sirozun oluşmasını engellemediğini tespit etmiş bulunmaktayız.

Ö Z E T

Bu çalışmada, Yeni Rakı'nın tavşan karaciğerlerinde husule getirdiği değişiklikler incelenmiştir. Bunun için 20 adet erkek tavşan (*Oryctolagus cuniculus*) kullanılmıştır. Dört gruba ayrılan bu tavşanların birinci grubu kontrol, diğer üç gruba ise kilogram vücut ağırlıklarına göre, materyal ve metod bölümünde kaydedildiği üzere, değişik doz ve sürelerle ağız yolu ile Yeni Rakı içirilmiştir.

Deney sonunda, kontrol ve çalışma grubu hayvanları öldürülerek otopsileri yapılmış ve karaciğerlerinde meydana gelen histopatolojik değişikliklerin mikroskopik tetkikleri yapılmıştır.

45 % oranında etil alkol içeren Yeni Rakı'nın etkilediği organ olan karaciğerde, sirozun çeşitli evolusyon fazları gözlenmiş, özellikle yüksek doz ve uzun süre ile Yeni Rakı verilen grupta, tipik alkolik siroz olayının olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, yüksek doz ve uzun süre ile Yeni Rakı içirilen deney grubuna aynı zamanda, vitamin-C (askorbik asit) ağız yolu ile verilmiş olup, bu vitaminin etil alkolün detoksifikasyonunu ne dereceye kadar engelleyebileceği hususu üzerinde de durulmuştur. Histopatolojik incelemelerimizde bu vitaminin, özellikle yüksek doz ve uzun süre ile Yeni Rakı içirilen tavşanların karaciğerlerinde siroz olayının şekillenmesine engel olmadığını gözlemiş olduk.

S U M M A R Y

In this experimental study, we investigated the toxic effects of Turkish Rakı (Yeni Rakı), in rabbit liver after oral administration of different doses to four groups of animals. The first was the control group and the other three groups were orally given Yeni Rakı at various doses and durations depending on their body weight.

At the end of the experiment, both the control and experimental groups have been killed after decapitation manipulation and were taken sample from each animal liver for microscopic examination.

In the liver which is affected by Yeni Rakı containing 45 % ethyl alcohol, different phases of cirrhosis have been observed, especially in the group given high doses and longer durations, and found that a typical alcoholic cirrhosis has developed. Also, in the mean time, vitamin-C is given to the experimental groups at high doses and longer periods, and we have studied to what extent this vitamin-C can stop detoxification of ethyl alcohol. During our Histo-pathologic examination we have proved that vitamin-C did not stop the development of cirrhosis in the livers of animals that were given Yeni Rakı, especially at high doses and longer periods.

L İ T E R A T Ü R

- 1- AHLQVIST,J.: Observations on Inflammatory Changes in Dietary Cirrhosis of the Liver in Rats. Acta Hepato-splenologica, Vol.7,p.360-364, Stutg, 1960.
- 2- AKER,O.N., GRİDLEY,M.F.: Laboratuvar El Kitabı. Hususi Boyama Teknikleri. Gülhane As.Tıp Akademisi Patolojik Anatomi Enstitüsü Yayınları. NO: 1,s.9-11,32-33,45-47, Örnek Matbaası. Ankara, 1954.
- 3- ANDERSON,W.D.,SCOTTİ,T.M.: Synopsis of Pathology, Ninth Edition, p.338-339,652-655,The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1976.
- 4- ANDERSON,W.A.D.: Pathology. Sixth Edition, Volume two, p.1197-1204,The C.V.Mosby Company, ST.Louis, 1971.
- 5- ANTIA,F.P.: Clinical Dietetics and Nutrition, Oxford University Press, p.100-103. London,Bombay, New York, 1966.
- 6- ARAS,K.: Tıbbi Biokimya ve Vitaminler. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınlarından. Sayı: 33, s.103-119. Ankara, 1954.
- 7- ARAZ,A.,ORBAY,B.,DÖNGÜR,A.Y.,BODUR,H.: İnsan mide-barsak ve meme karsinomlarında ve bu karsinomların kökeni aldığı normal dokularda askorbik asit (Vit.C) düzeyleri. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi, Cilt:8, Sayı:3, s.109-115, İstanbul, 1977.

- 8- AREY, L.B.: Human Histology. A Textbook in Outline Form, Third Edition, p.235-240, W.B.Saunders Company. Philadelphia. London. Toronto, 1968.
- 9- ARNDT, F., ERGENER, L.: Genel Organik Kimya. İstanbul Üniversitesi Yayınları. NO: 329, s.63, 76, 80, 353, 358, 366. Kutulmuş Basım-evi. İstanbul, 1947.
- 10- AYDOĞAN, C.: Organik Kimya. İstanbul Teknik Üniversitesi Teknik Okulu Yayınları. Sayı:40, s.163, 176-177. Matbaa Teknisyenleri Basımevi. İstanbul, 1964.
- 11- AYKAÇ, İ.: Uzmanlık Tezi. Organik ve İnfeksiyöz Hastalıklarında Adren Dokusunda Vitamin-C'nin Histoşimik Araştırılması. Ege Üniversitesi Basımevi. İzmir, 1956.
- 12- AYKAÇ, İ.: Histolojik ve Histoşimik Boya Teknikleri. Atatürk Üniversitesi Yayınları. NO:469, s.1-5, 21, 66-72, 124, 130-131, A.Ü. Basımevi. Erzurum, 1977.
- 13- AYKAÇ, İ.: Özel Histoloji Ders Notları. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, s.4-10. Diyarbakır, 1980.
- 14- AYKAÇ, İ.: Genel ve Özel Embriyoloji Ders Notları. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, s.1-15. Diyarbakır, 1980.
- 15- BARGMANN, W.: Histologie und Mikroskopische Anatomie des Menschen, 6.Auflage, p.463-482. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, 1967.

- 16- BAYKAN, N., SUNGUR, C., BİLGİN, Y.: Toplum Hekimliği. Ankara Üniversitesi Yayınlarından. Sayı:379, 2.Baskı, s.255, 350. Yargıçoğlu Matbaası. Ankara, 1979.
- 17- BENATRE, A., BAGROS, P., LHUÏNTRE, Y., MEDELSİ, M.: La Necrose Medulaire Renale des Alcooliques. La Nouvelle Presse Medicale, 1.n^o 15: 999-102, 8 Avril 1972.
- 18- BENGMAR, S., OLSSON, R and REHNSTRÖM, B.: The Influence of Partial Hepatectomy in Experimental Nutritional Cirrhosis in the Rat. Acta Chir Scand 132:112-128, 1966.
- 19- BERENYİ, M.R., STRAUS, B and AVILA, L.: T Rosettes in Alcoholic Cirrhosis of the Liver. Journal of the American Medical Association (JAMA), Vol.232, NO:1, p.44-46, April 1975.
- 20- BERNSTEIN, I.M., WEBSTER, K.H., WILLAMS, R.C., STRICKLAND, R.G.: Reduction in Circulating T Lymphocytes in Alcoholic Liver Disease. The Lancet, p.488-490, August 1974.
- 21- BLAVA, C.: Mallory Alcoholic Hyalin: A Heretofore Unique Lesion of Hepatocellular Ergastoplasm, Lap.Invest. 13:301-320, 1964.
- 22- BLOOM, W and FAWCETT, D.W.: A Textbook of Histology. Ninth Edition, p.582-605, W.B.Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto, May 1968.
- 23- BLOOM, W and FAWCETT, D.W.: A Textbook of Histology. Tenth Edition, p.688-718, W.B. Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto. 1975.

- 24- BOYD, W.: A Textbook of Pathology. Structure and Function in Disease. Eighth edition, p.874-877. Lea and Febiger. Philadelphia, 1970.
- 25- BREUSCH, L.F., ULUSOY, E.: Genel Organik Kimya. İstanbul Üniversitesi Yayınları. Sayı: 1635. Fen Fakültesi. NO: 105, s.37-39, 146. Şirketi Mürettibiye Basımevi. İstanbul, 1971.
- 26- BUCHER, O.: Cytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie Des Menschen, P.382-392, Medizinischer Verlag Hans Huber. Bern und Stuttgart, 1968.
- 27- CANDA, T., CANDA, Ş.M.: Temel Patoloji. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları: A/1, s.81-87, 210-218, 247-250. Ege Üniversitesi Basımevi. Bornova-İzmir, 1982.
- 28- CHRISTOFFERSEN, P and JUHL, E.: The Significance of Mallory Bodies in the Progression of Fatty Liver into Cirrhosis. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica Section. A, 82, p.483-486, 1974.
- 29- CHRISTOFFERSEN, P.: Light Microscopical Features in the Liver Biopsies With Mallory Bodies. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica Section A.80, p.705-712, 1972.
- 30- COPENHAVER, W.M.: Bailey's Textbook of Histology, Fifteenth Edition, p.415-427. The Williams and Wilkins Company. Baltimore, 1964.
- 31- ÇOLAKOĞLU, S.Ö.: Sirozlularda Takribi Karaciğer Kan Akımında Saptanan Değişiklikler. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. Cilt:1, Sayı:4, s.279-283, Ekim 1976.

- 32- DOBBINS, W.O., ROLLINS, E.L., BROOKS, S.G and FALLON, H.J.: A Quantitative Morphological Analysis of Ethanol Effect upon Ret Liver. Gastroenterology, Vol.62, NO:5, p.1020-1033, May 1972.
- 33- DÖKMECİ, İ.: Farmakoloji. Diyarbakır Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, s.669-671. Diyarbakır Üniversitesi Basımevi. Diyarbakır, 1979.
- 34- DUPLESSIS, H.T., HAEGEL, P.: Illustrated Human Embryology. Volume. 2, Organogenesis, p.33-35. Masson-Company. New York, London, Paris, 1974.
- 35- ERENÇİN, Z.: Özel Histoloji (Mikroskopik Anatomi). Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları: 268. Ders Kitabı: 170, İkinci Baskı, s.91-105. Ankara Üniversitesi Basımevi. Ankara, 1971.
- 36- ERENOĞLU, E.: Virus, Alkol ve İlaçla Oluşan Karaciğer Hastalıkları, s.273-343. Eskişehir İktisadi ve Ticari İlimler Akademisi Basımevi. Eskişehir, 1980.
- 37- FEINMAN, L and LIEBER, C.S.: Hepatic Collagen Metabolism: Effect of Alcohol Consumption in Rats and Baboons. Science 176: 795, New York, 1972.
- 38- FİDAN, İ., ŞAHİN, İ.: Alkol ve Alkollü İçkiler Teknolojisi. Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları: 863, Ders Kitabı: 231, s.22, 243-250. Ankara Üniversitesi Basımevi, 1983.

- 39- FOLLIS,R.H.,MANN,G.V.: Harrison's Principles of Internal Medicine. Çeviri editörü: ERLAÇIN,G.: İç Hastalıklarında Temel Bilgiler. Cilt: I-II, 5. kısım, Bölüm:2, Bahis: 82, s.524-528. Menteş Matbaası. İzmir, 1976.
- 40- GERBER,M.A.,ORR,W.,DENK,H.,SCHAFFNER,F and POPPER,H.: Hepatocellular Hyalin in Cholestasis and Cirrhosis: Its Diagnostic Significance. Gastroenterology.: Vol.64,N0:1,p.89-98. January 1973.
- 41- GERBER,M.A and POPPER,H.: Relation Between Central Canals and Portal Tracts in Alcoholic Hepatitis: A Contribution to the Pathogenesis of Cirrhosis in Alcoholics. Human Pathology, Volume.3,Number.2,p.199-207,June 1972.
- 42- GOLDBERG,S.J.,MENDENHALL,C.L.,CONNELL,A.M and CHEDID,A.: "Non-alcoholic" Chronic Hepatitis in the Alcoholic. Gastroenterology, Vol.72,N0:4,Part.1,p.598-604, 1977.
- 43- GOODMAN,S.L.,GILMAN,A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Sixth Edition,p.137-38,1564-1567. Macmillan Publishing Co., New York, 1980.
- 44- GUYTON,A.C.: Textbook of Medical Physiology. Editör: KAZANCI-GİL,A.: Fizyoloji. Cilt:3,s.291-292,221-223. Güven Kitapevi Yayınları. Ankara, 1978.
- 45- GÜLESEN,Ö.: Epidemiyoloji,s.405-407.Bursa Üniversitesi Basım-evi. Bursa, 1981.
- 46- GÜLESEN,Ö.: Epidemiyoloji. Ankara Üniversitesi Diyarbakır Tıp Fakültesi Yayınlarından. Sayı:7,s.323-326. Ayyıldız Matbaası A.Ş. Ankara, 1973.

- 47- GÜVEN,K.C.: Tıbbi Formüller (Spesialiteler dahil), s.387-390.
Hüsnütabiat Matbaası. İstanbul, 1973.
- 48- HARINASUTA,U.,CHOMET,B.,ISHAK,K and ZIMMERSAN,H.J.: Steatonecrosis-Mallory Body Type. Medicine (Baltimore).: Vol.46,
NO:2, 141-162, 1967.
- 49- HASSA,O.: Embriyoloji. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları: 287,Ders Kitabı: 188,s.86-89. Ankara Üni -
versitesi Basımevi. Ankara, 1972.
- 50- ITOH,S.,IGARASHI,M.,TSUKADA,Y and ICHIONE,A.: Nonalcoholic Fatty Liver With Alcoholic Hyalin after Longterm Glucocorticoid Therapy. Acta Hepato-Gastroenterologica. 24,
p.415-418,1977.
- 51- JORDO,L and OLSSON,R.: Effect of Long-Term Administration of Different Hard Liquors and Red Wine on the Rat Liver.
Acta Path. Microbiol.Scand.Sect.A,83,4:p.345-354,Jul 1975.
- 52- JUNGERS,P.,KLEINKNECHT,D.,GRÜNFELD,J.P.,GANEVAL,D.,WATCHI,J.
M.: Necrose Medullarie Renale et Cirrhose Hepatique, Ann.
Med.Interne,121,p.639-643.Paris, 1970.
- 53- JUNQUEIRA,L.C.,CARNEIRO,J.,CONTOPOULOS,A,N.: Basic Histology,
2 nd Edition,p.315-328. Lange Medical Publications. California, 1977.
- 54- KALAYCI,Ş.: Özel Histoloji (Organlar) Ders Notları,s.70-87.
Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi. Bursa, 1982.
- 55- KANTEMİR,İ.: Farmakoloji,s.37,368. Ayyıldız Matbaası A.Ş.,
Ankara, 1975.

- 56- KARAVELİ, M.: Rakı ve Damıtma Teknolojisi, s.1-15. Tekel Genel Müdürlüğü. İstanbul, 1975.
- 57- KAYAALP, O.: Tıbbi Farmakoloji (Rasyonel Tedavi Yönünden). Cilt: 3, İkinci Baskı, s.2390-2395. Nüve Matbaası. Ankara, 1983.
- 58- KAYAALP, O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt:2, İkinci Baskı, s.163, 176-178. Nüve Matbaası. Ankara, 1982.
- 59- KAYALI, H.: İnsan Embriyolojisi, İkinci Baskı, s.165-167. Güven Yayıncılık San ve Tic.A.Ş., İstanbul, 1982.
- 60- KIESSLING, K.H and PILSTRÖM, L.: Effect of Ethanol on Rat Liver. V. Morphological and Functional Changes after Prolonged Consumption of Various Alcoholic Beverages. Quart.J.Stud. Alcohol 29: 819-827, 1968.
- 61- KLEINER, I.S and ORTEN, J.M.: Biochemistry. 147, Seventh Edition, p.360-371. The C.V. Mosby Company. Saint Louis, 1966.
- 62- KOJIMA, K.: Alcoholic Hyalin-like Bodies Found in the Pancreatic Acinar Cells and Nerve Cells of the Brain. Acta Path. Jap. 25(3): 281-293, 1975.
- 63- KRASNER, N., DAVIS, M., PORTMANN, B and WILLIAMS, R.: Changing Pattern of Alcoholic Liver Disease in Great Britian: Relation to sex and signs of autoimmunity. British Medical Journal. 1, p.1497-1500, 1977.
- 64- KUMAR, G.K and SARDESAI, V.M.: Ethyl Alcohol and Liver Tryptophan Oxyenase. Biochemical Medicine. 16(2), p.143-151, Oct 1976.
- 65- KUYUCU, Y.: Karaciğer Ders Notları, s.1-44, A.Ü.Tıp Fakültesi. Erzurum, 1978.

- 66- LAGMAN, J.: Medical Embryology (Human Development Normal and Abnormal), Third Edition, p.284-286. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1976.
- 67- LEE, F.I.: Cirrhosis and Hepatoma in Alcoholics. Gut, 7, p.77-85, 1966.
- 68- LEESON, C.R and LEESON, T.S.: Histology, p.305-317. W.B. Saunders Company. Philadelphia and London, January 1967.
- 69- LIEBER, C.S.: Metabolism of Ethanol and Its Effects Upon the Liver, Quad. Sclavo Diagn., 7, p.861-896, December 1971.
- 70- LIEBER, C.S.: Hepatic and Metabolic Effects of Alcohol. Gastroenterology 65: 821-846, November 1973.
- 71- LILLIE, R.D.: Histopathologic Technic and Practical Histochemistry, Third Edition, p.198-202. McGraw-Hill Book Company. New York, Toronto, Sidney, London, 1965.
- 72- LYON, H and CHRISTOFFERSEN, P.: Histochemical Study of Mallory Bodies. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica Section A. 79, p.649-657, 1971.
- 73- MACSWENN, R.N., ANTHONY, P.P., SCHEUER, P.J.: Pathology of the Liver, p.232-247. Churchill Livingstone. Edinburgh, London and New York, 1979.
- 74- MALLORY, F.B.: Necroses of the Liver (cited from Porta, E.A., et al). Jou. Med. Res. 6, p.264-280, 1901. (Lab. Invest 14:1437, 1965).
- 75- MARTIN, D.W., MAYES, P.A., RODWELL, V.W.: Harper's Review of Biochemistry, 18 th Edition, p.231-233. Lange Medical Publications. Los Altos, California, 1981.

- 76- MASKAR,Ü.: Embriyoloji Ders Kitabı, Altıncı Baskı,s.94-96.
Sermet Matbaası. İstanbul, 1982.
- 77- MASKAR.Ü ve CLARA,M.: Histoloji-II. İstanbul Üniversitesi Tıp
Fakültesi Yayınlarından. Rektörlük NO:1594. Fakülte NO:82,
s.184-194. Sermet Matbaası. İstanbul, 1970.
- 78- MORGAN,M.Y.,SHERLOCK,S and SCHEUER,P.J.: Portal Fibrosis in
the Livers of Alcoholic Patients.Gut.: 19,1015-1021,1978.
- 79- MORGAN,M.Y.,SHERLOCK,S and SCHEUR,P.J.: Acute Cholestasis,He-
patic Failure, and Fatty Liver in the Alcoholic, Scand.
Jour Gastroent. 13, 299-303, 1978.
- 80- NERGİZ,Y.: Askorbik Asidin Santral Sinir Sistemi Organlarında
ve Sürrenal Bezinde Histoşimik Yolla Araştırılması. Dicle
Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 10-1, s.89-95,81-87,
1983.
- 81- NORDMANN,R and NORDMANN,J.: Effects of Alcohol on Hepatic Me-
tabolism.Rev.Europ.Etudes Clin.Biol,16:965-969,December
1971.
- 82- ODAR,İ.V.: Anatomi Ders Kitabı, İkinci cilt, 11. Baskı, s.20,
115-138. Elif Matbaacılık A.K.Ş. Ankara, 1979.
- 83- OZBAN,N.: Mikropreparasyon Yöntemleri. İstanbul Üniversitesi
Yayınlarından. Sayı:2984. Fen Fakültesi NO:170,s.34-36,
53-64,81-84,77-80,128-129. Fen Fakültesi Basımevi. İstan-
bul, 1982.
- 84- PARONETTO,F and LIEBER,C.S.: Cytotoxicity of Lymphocytes in
Experimental Alcoholic Liver Injury in the Baboon Proc.
Soc.Ext.Biology and Medicine 153(3),P.495-497, 1976.

- 85- PASTERNAK, C.A.: Çevirenler: CİLİV, G., EMERK, K., KARAN, A.: İnsan Biokimyasına Giriş. Hacettepe Üniversitesi Yayınları A-40, s.64, 219-221, 242-243, 254, 297-298, 310. Öztekin Matbaası. Ankara, 1980.
- 86- PETORAK, İ.: İnsan Embriyolojisinin Ana Hatları. İstanbul Üniversitesi Rektörlük Yayın NO: 2414. Dış Hekimliği Fakültesi Yayın NO:31, s.140-142. Yenilik Basımevi. İstanbul, 1981.
- 87- POPPER, H and SCHAFFNER, E.: Structural Studies in Alcohol and Drug Induced Liver Injury. Alcoholic Cirrhosis and other Toxic Hepatopathias.: 15-46, 1970.
- 88- PORTA, E.A., GOMEZ-DUM, C.L.A.: A New Experimental Approach in the Study of Chronic Alcoholism. Laboratory Investigation. Vol.18, N.4, p.352-364, 1968.
- 89- PORTA, E.A., KOCH, O.R and HARTROFT, W.S.: A New experimental Approach in the Study of Chronic Alcoholism. IV. Reproduction of Alcoholic Cirrhosis in Rats and the Role of Lipotropes Versus Vitamins. Laboratory Investigation, Vol.20, NO:6, p. 562-572, 1969.
- 90- ROBBINS, S.L.: Pathology, 3rd Edition, p.77-78, 926-932. W.B. Saunders Company. Philadelphia. London, October 1969.
- 91- RUBIN, E and LIEBER, C.S.: Alcoholism, Alcohol, and Drugs. Science, Vol.172, P.1097-1102. June 1971.
- 92- RUBIN, E and LIEBER, C.S.: Ethanol Metabolism in the Liver. Progress in Liver Disease. 4:p.549-566, 1972.

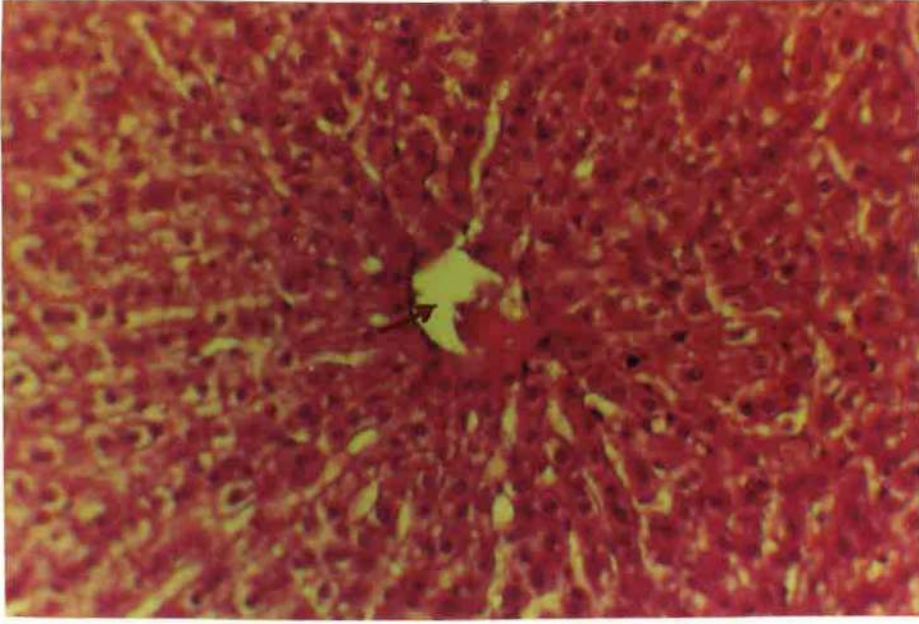
- 93- RUBIN,E and LIEBER,C.S.: The Effects of Ethanol on the Liver. International Review of Experimental Pathology, Vol.11,p. 177-233, 1972.
- 94- RUBIN,E and LIEBER,C.S.: Fatty Liver, Alcoholic Hepatitis and Cirrhosis Produced by Alcohol in Primates. The New England Journal of Medicine, Vol.290,N0:3,p.128-135,Jan 1974.
- 95- RUBIN,E and LIEBER,C.S.: Relation of Alcoholic Liver Injury to Cirrhosis. Clinics in Gastroenterology.: 4,p.247-272, 1975.
- 96- SAĞLAM,M.: Özel Histoloji Ders Notları, s.30-33. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Birimi. Ankara, 1981.
- 97- ŞAVOLAINEN,M.: Studies on the Pathogenesis of Ethanol-Induced Fatty Liver in the Rat. Acta Universitatis Oulensis. Series A.Scientiae Rerum Naturalium N0:59.Biochemica N0:19, p.14-17, 1977.
- 98- SCHAFFNER,F., LOEBEL,A., WEINER,H.A and BARKA,T.: Hepatocellular Cytoplasmic Changes in Acute Alcoholic Hepatitis. Journal of the American Medical Association, Vol.183,N0:5,p.343-346, 1963.
- 99- SHERLOCK,S.: Diseases of the Liver and Biliary System. Çevirenler: KARACADAĞ,Ş., BAYIK,M., GÜÇALP,R.: Karaciğer ve Safra Yolları Hastalıkları. Hacettepe Üniversitesi Yayınları A-34,Bölüm:17,s.478-484; Bölüm: 18,s.501-509. Hacettepe Üniversitesi Basımevi. Ankara, 1975.

- 100- SPECTOR,R and LORENZO,A.V.: Askorbic Acid Homeostasis in the Central Nervous System. Am.J.Physiol.225(4):757-763,1973.
- 101- STEIN,M.: The Vitamins,p.27-35,51. Churchill Livingstone. Edinburg and London, 1971.
- 102- TAHSİNOĞLU,M.: Patoloji Ders Notları, IX.Bölüm. Karaciğer, Safra Kesesi ve Yolları. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi.s.350-352. İstanbul, 1973.
- 103- THIEDEN,H.I.: Ethanol Metabolism in the Liver. Acta Pharmacol Toxicol (Suppl), (kbh).36,p.9-51,1975.
- 104- THOMPSON,R.H.S and WOOTTON,I.D.P.: Biochemical Disorders in Human Disease,p.147-149, Third Edition,J.A.Churchill, London, 1970.
- 105- TISDALE,W.A.,ISSELBACHER,K.J.: Harrison's Principles of Internal Medicine. Çeviri Editörü: MENTEŞ,N.M.: İç Hastalıklarında Temel Bilgiler, 8. kısım, Bölüm:6, Bahis:328, Cilt:III,s.2005-2009. Menteş Matbaası. İzmir, 1976.
- 106- TİTİZ,İ.,OKTAY,S.,AKTAN,H.: İç Hastalıkları Semptomatoloji ve Tedavi,İkinci baskı, Cilt:I-II,s.770-775. Türk Tarih Kurumu Basımevi. Ankara, 1962.
- 107- TÜZÜN,C.: Organik Kimya. Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi, s.5-7, Hürbilek Matbaası. Ankara, 1983.
- 108- UGARTE,G.,ITURRIAGA,H and INSUNZA,I.: Some Effects of Ethanol on Normal and Pathologic Livers. Progress in Diseases, Vol.3,Ch.22,p.355-370, 1970.

- 109- VAN EPPS,D.S.,STRICLAND,R.G and WILLIAMS,R.C.: Inhibitors of Leucocyte Chemotaxis in Alcoholic Liver Disease. The American Journal of Medicine. Volume 59, s.200-207, August 1975.
- 110- VICTOR,M.,ADAMS,R.D.: Harrison's Principles of Internal Medicine. Çeviri Editörü: TUNCER,S.: İç Hastalıklarında Temel Bilgiler, 6.Kısım,Bölüm:1,Bahis:118, Cilt:I-II,s.858-862. Menteş Matbaası. İzmir, 1976.
- 111- VİTAMİNLER.: Roche Müstahzarları Sanayi Limited Şirketi.s.78-82.Apa Ofset Basımevi. İstanbul, 1980.
- 112- WAES,L.E and LIEBER,C.S.: Early Perivenular Sclerosis in Alcoholic Fatty Liver: An Index of Progressive Liver Injury. Gastroenterology, Vol.73,N0:4,Part.1,p.646-650, 1977.
- 113- WHOL,M.G.,GOODHART,R.S.: Modern Nutrition in Health and Disease.s.295-312. Fourth Edition. Philadelphia, 1968.
- 114- YENSON,M.: İnsan Biokimyası. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi. Rektörlük N0:2819, Fakülte N0: 128.s.140,234,312, 633. Çeliker Matbaacılık. İstanbul, 1981.
- 115- YOKOO,H.,MINICK,O.T.,BATTI,F and KENT,G.: Morphologic Variants of Alcoholic Hyalin. American Journal of Pathology, Vol.69,N0:1,p.25-40, 1972.
- 116- YUMUTURUĞ,S.,SUNGUR,T.: Hijyen Koruyucu Hekimlik. Ank.Üni.Tıp Fak.Yayınlarından. Sayı:393,s.345,293-300,1.Baskı. Yargıçoğlu Matbaası. Ankara, 1980.

- 117- ZILVA, J.F., PANNAL, P.R.: Clinical Chemistry in Diagnosis and Treatment. Çeviri: ÖZGÜNEN, T.: Semptom ve Teşhiste Laboratuvar. s.335-339. Güven Kitabevi Yayınları. Ankara, 1978.

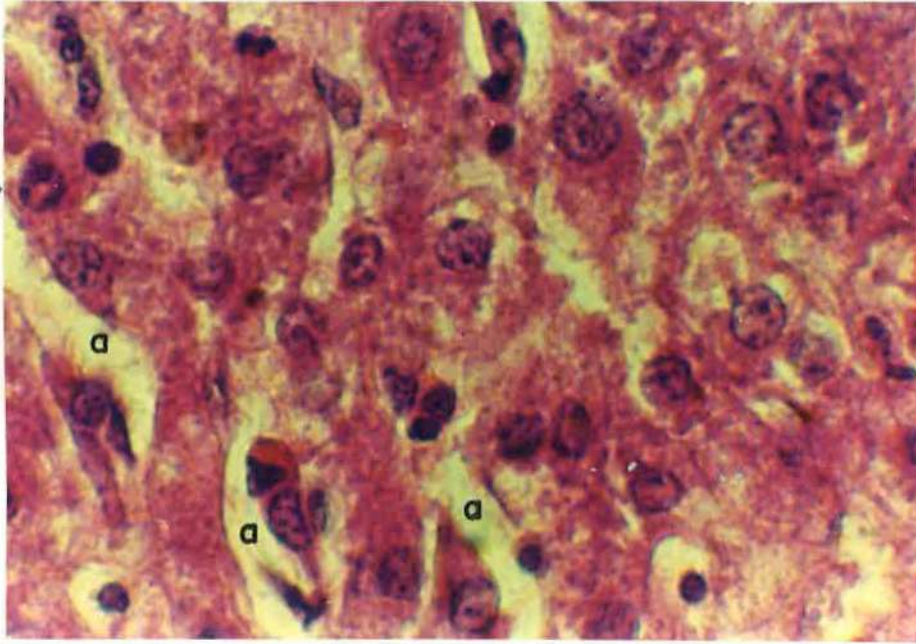
GRUP - 1 (KONTROL) RESİMLERİ



RESİM - 1:

(H.E; X 160).

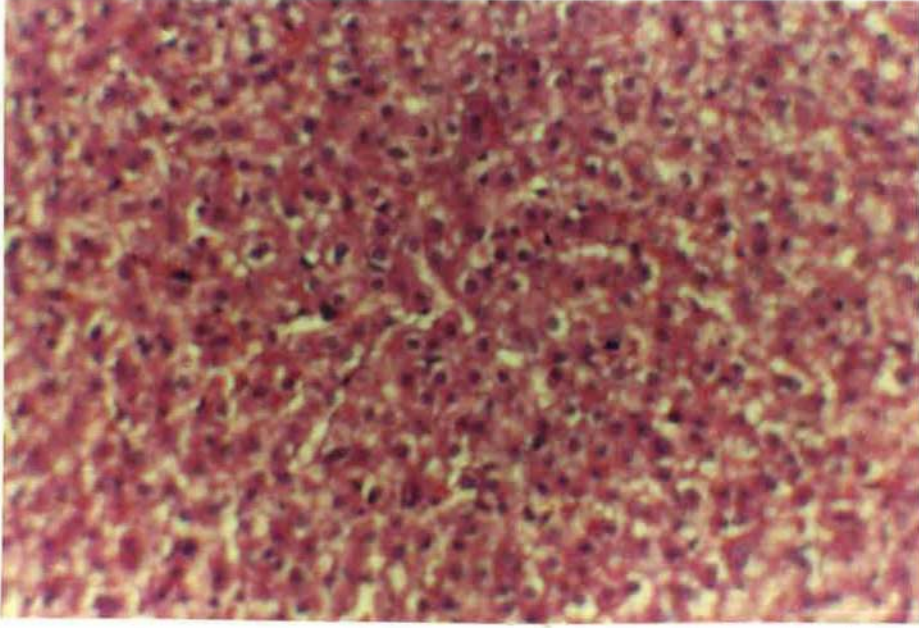
Kontrol grubuna dahil tavşanın karaciğerinde vena centralis etrafında muntazam tertiplenme gösteren karaciğer lobulü (okla işaretli).



RESİM - 2:

(H.E; X 640).

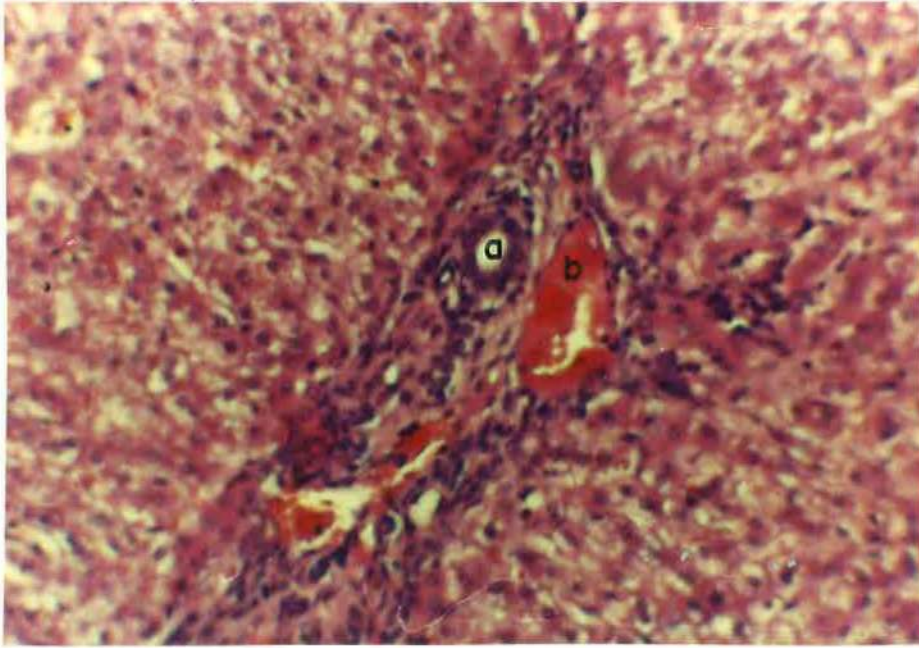
Karaciğer parankima hücreleri arasında sinuzoidal kapillalar (a, a, a).



RESİM - 3:

(H.E; X 160).

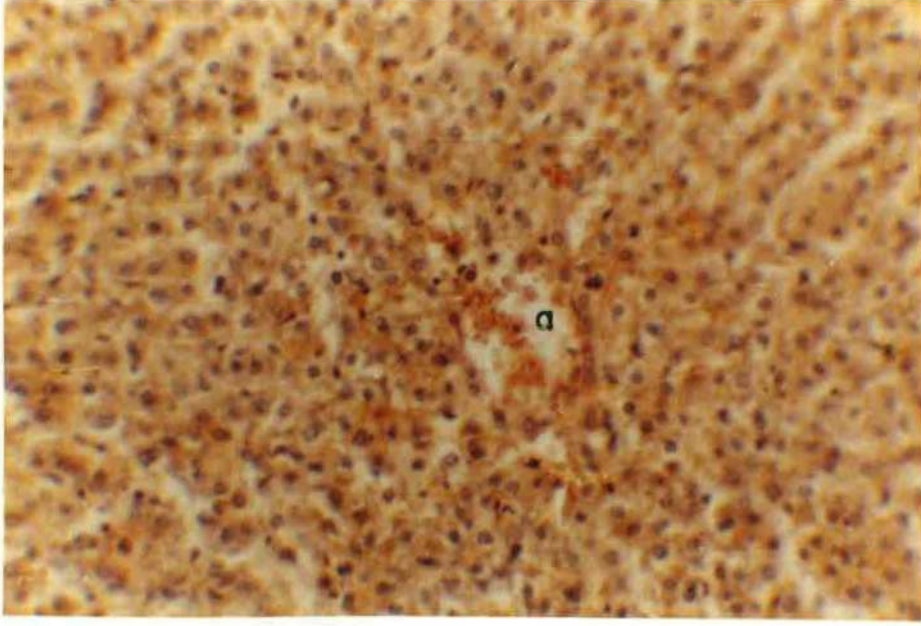
Muntazam bir tertiplenme gösteren karaciğer.



RESİM - 4:

(H.E; X 160).

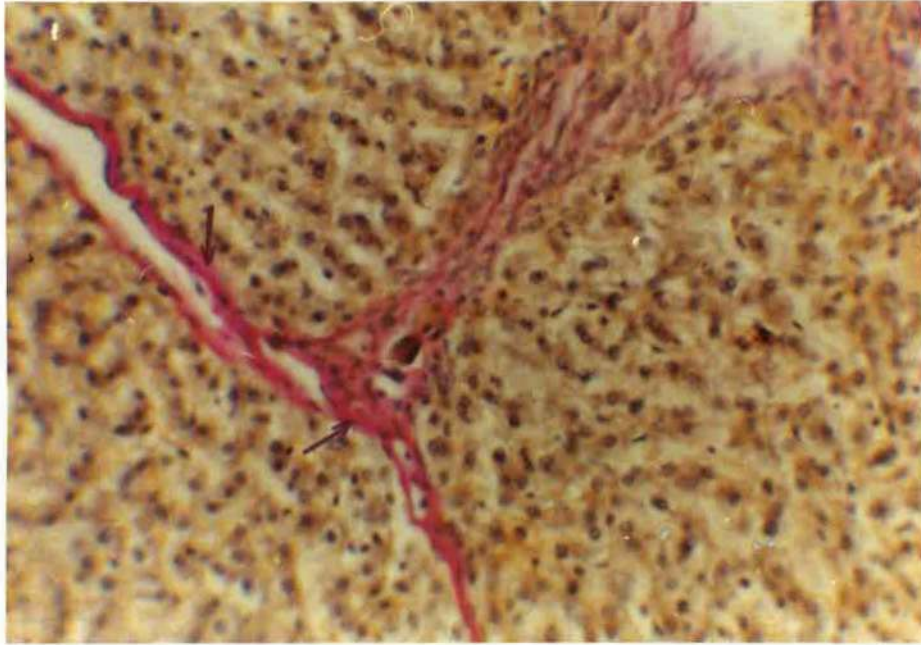
Karaciğer mikroskopik kesitinde Kiernan aralığında safra kanalikülü (a), kan ile dolu ven (b).



RESİM - 5:

(V.G; X 160).

Karakteristik bir yapı gösteren karaciğer lobulünün ortasındaki vena centralis (a).

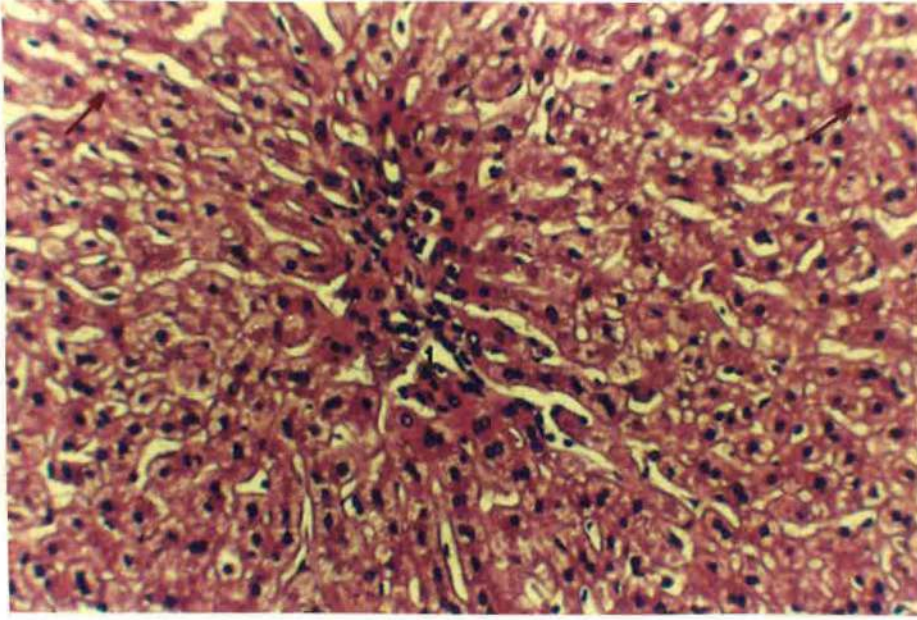


RESİM - 6:

(V.G; X 160).

Karaciğer Kiernan aralığında V.G ile kırmızıya boyalı kolla-gen fibriller (ok ile işaretli) ve bağ dokusu hücreleri.

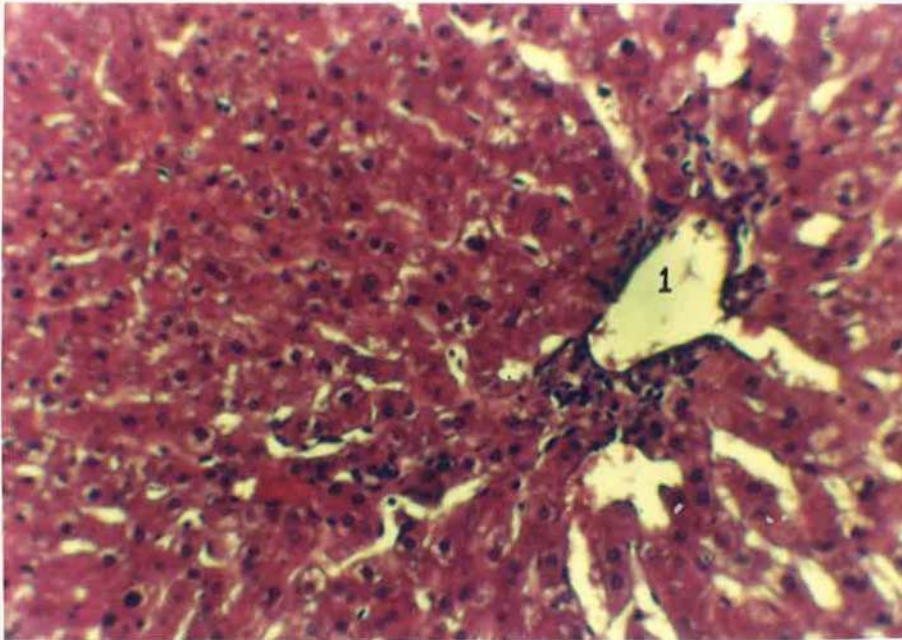
GRUP - 2 RESİMLERİ



RESİM - 7:

(H.E; X 160).

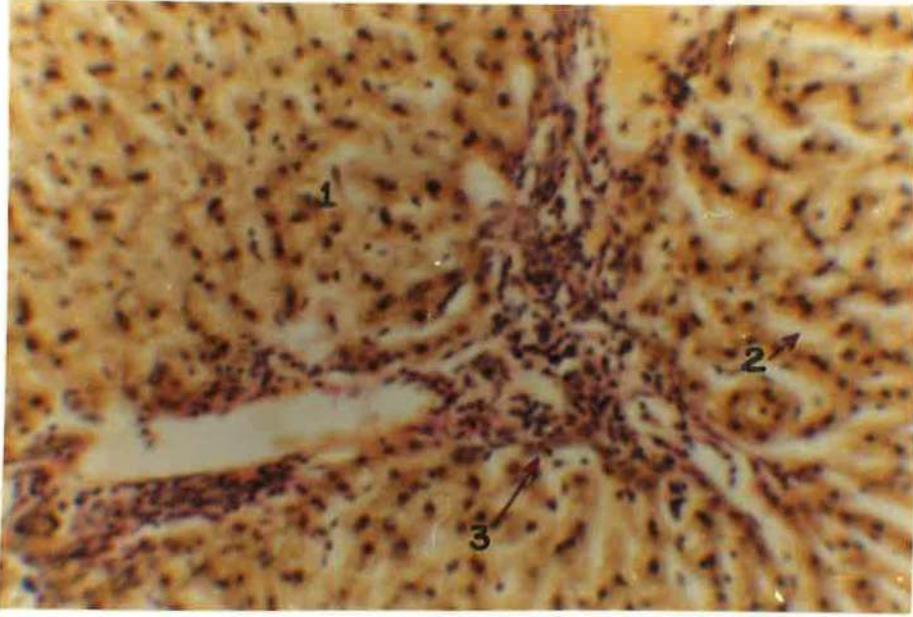
Parankima hücrelerinde hafif yağlanma (ok ile işaretli) vena centralis bölgesinde hafif fibrozis gelişmesi (1).



RESİM - 8:

(H.G; X 160).

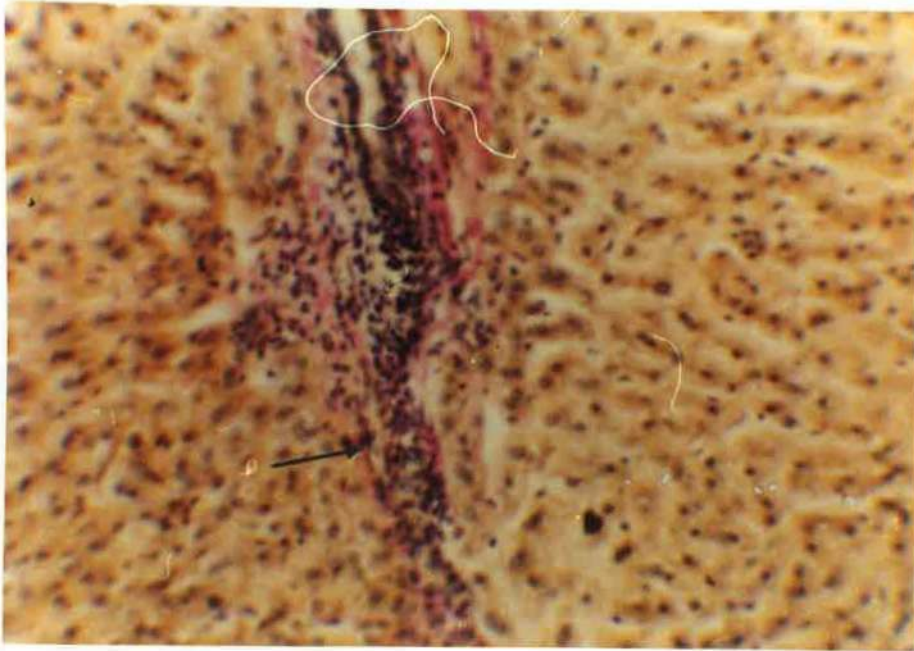
Vena centralis duvarında hafif bir bağ dokusu ve hücre artımı (1).



RESİM - 9:

(V.G; X 160).

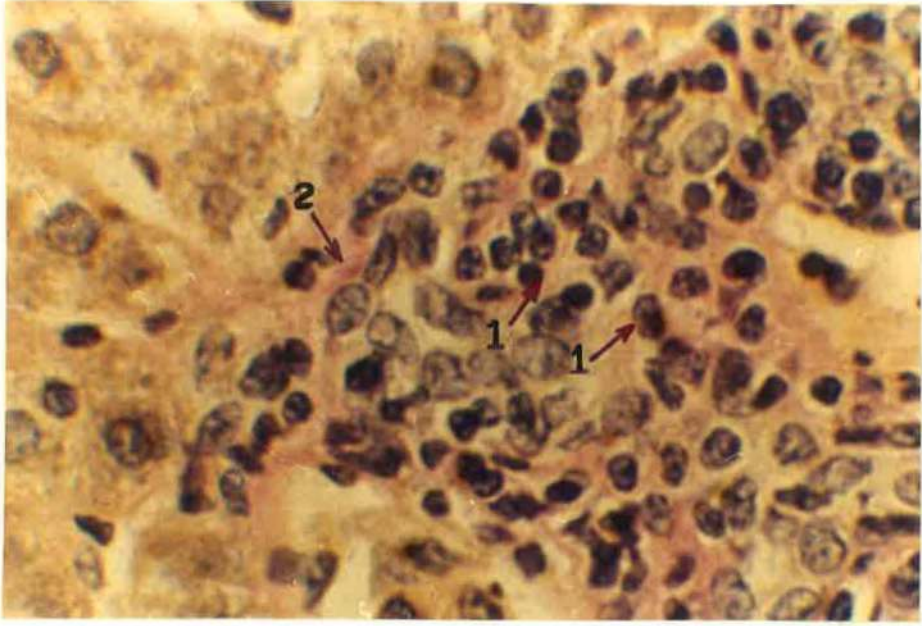
Yer yer daralma (1), yer yer genişleme (2) gösteren sinuzoidal kapillarlar, Kiernan aralıklarında mononuklear hücre artması (3) görülmektedir.



RESİM - 10:

(V.G; X 160).

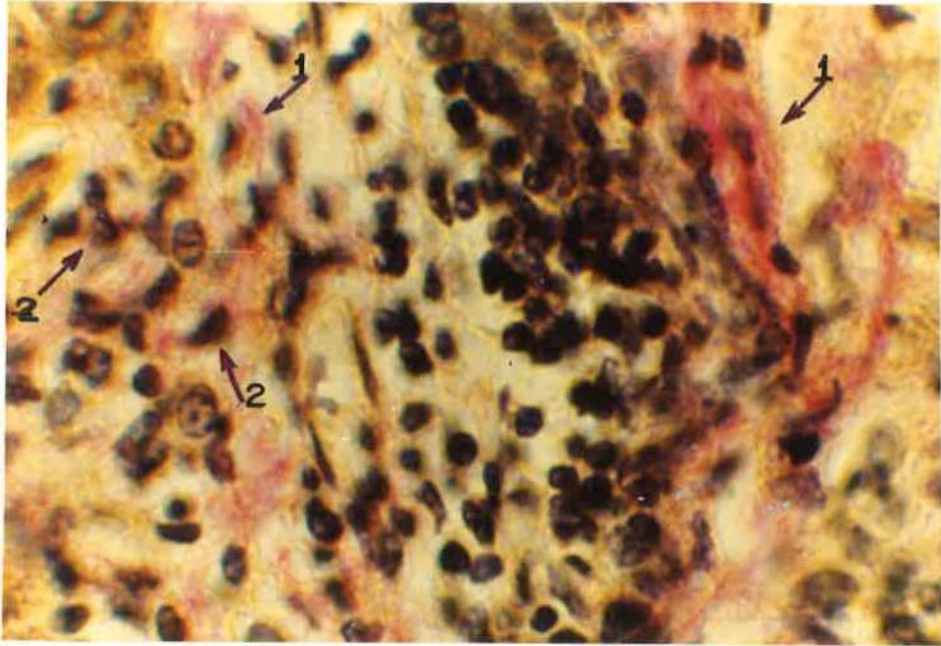
Kiernan aralıklarında pericanalicular ve buradan parankimaya doğru ince şeritler halinde gelişme gösteren kollagen fibril artması (ok ile işaretli).



RESİM - 11:

(V.G; X 640).

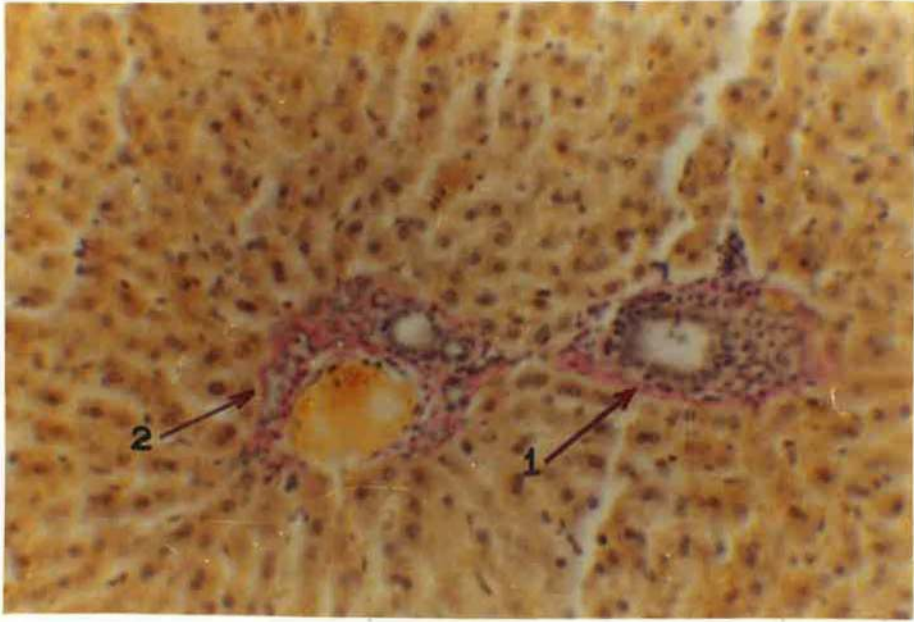
Parankima içersinde mononuklear hücre infiltrasyonu (1,1) ve hafif derecede kollagen fibril gelişmesi (2).



RESİM - 12:

(V.G; X 640).

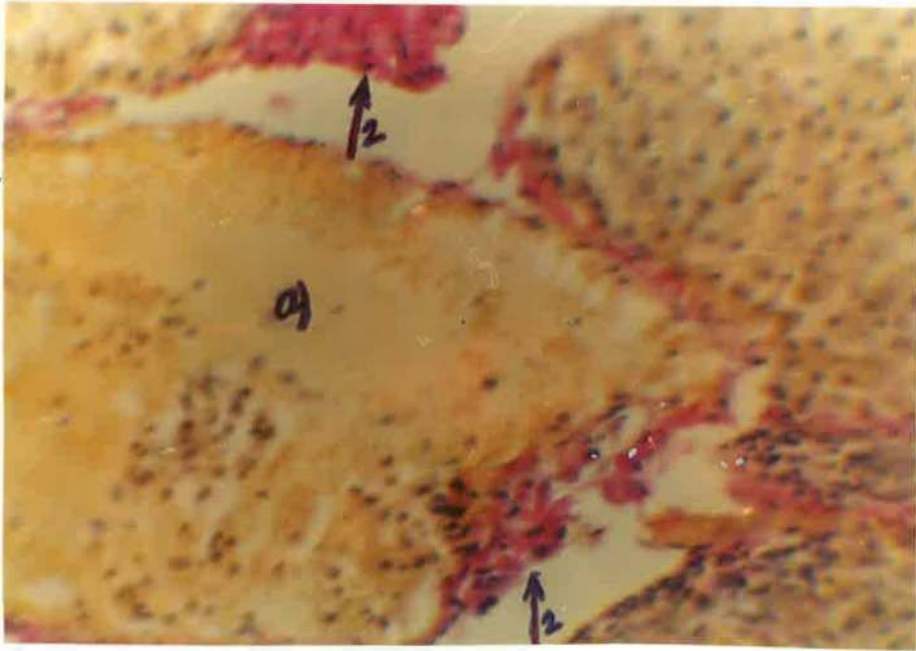
Mononuklear hücre infiltrasyonu ile birlikte hafif derecede perivasküler bağ dokusu artması (1,1) ve yer yer Kupffer hücrelerinde proliferasyon (2,2).



RESİM - 13:

(V.G; X 160).

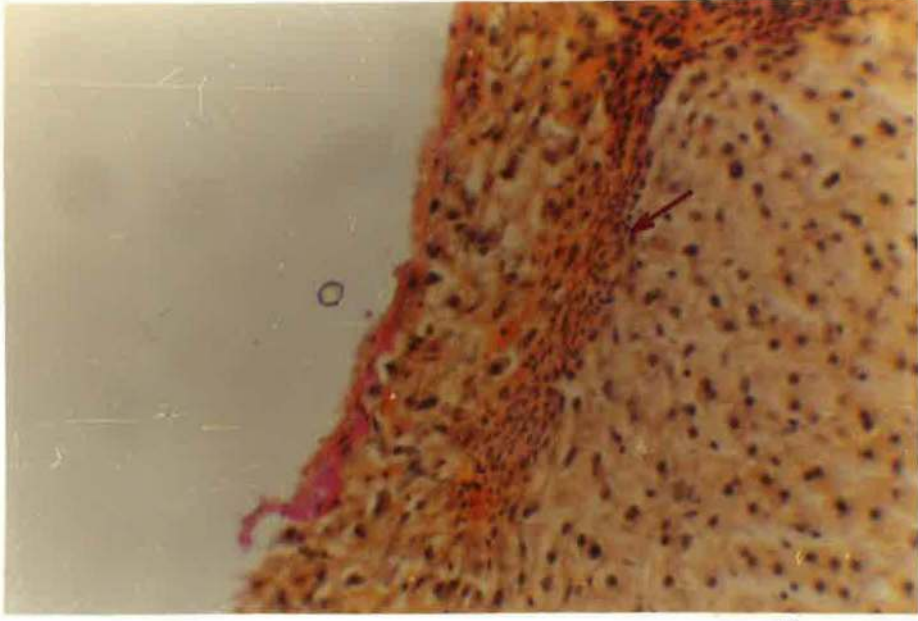
Periportal alanlarda perikanaliküler (1) ve perivasküler (2) hafif bağ doku artımı ile birlikte mononuklear hücre infiltrasyonu.



RESİM - 14:

(V.G; X 640).

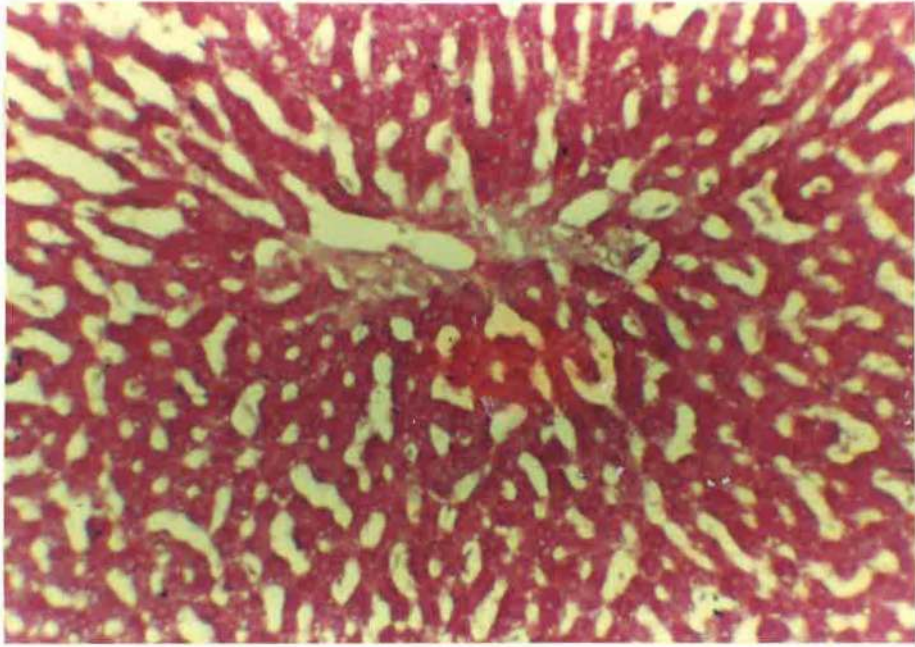
İleri derecede genişlemiş ve lumeni kan elementleri ile tıka basa dolu vena porta (a), aynı venin duvarında kollagen fibril artması (2,2).



RESİM - 15:

(V.G; X 160).

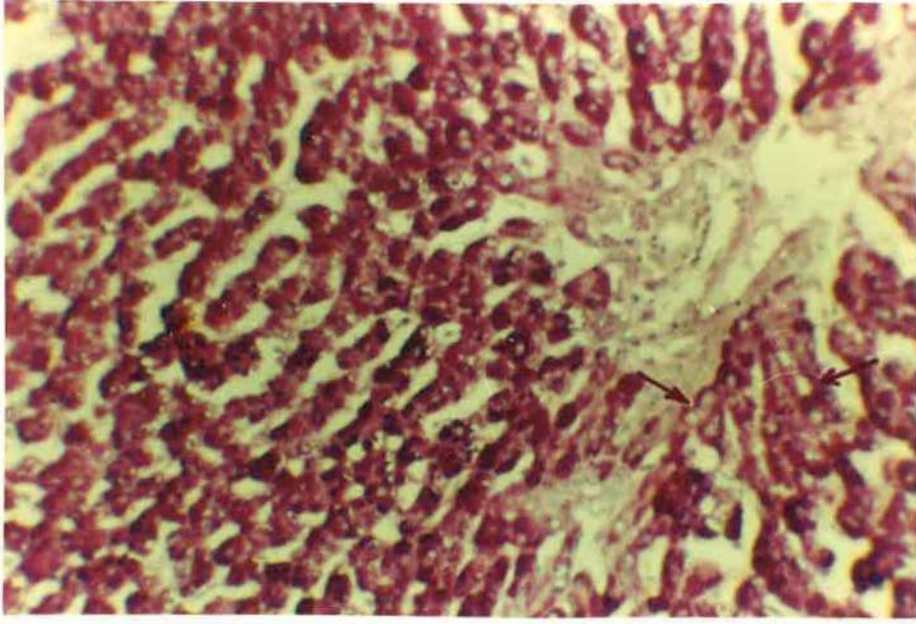
Karaciğer kapsülasında ve bunun alt kısmındaki parankima hücrelerinde fibrozis ve şerit halinde yayılma gösteren bağ dokusu artması (ok ile işaretli).



RESİM - 16:

(PAS; X 160).

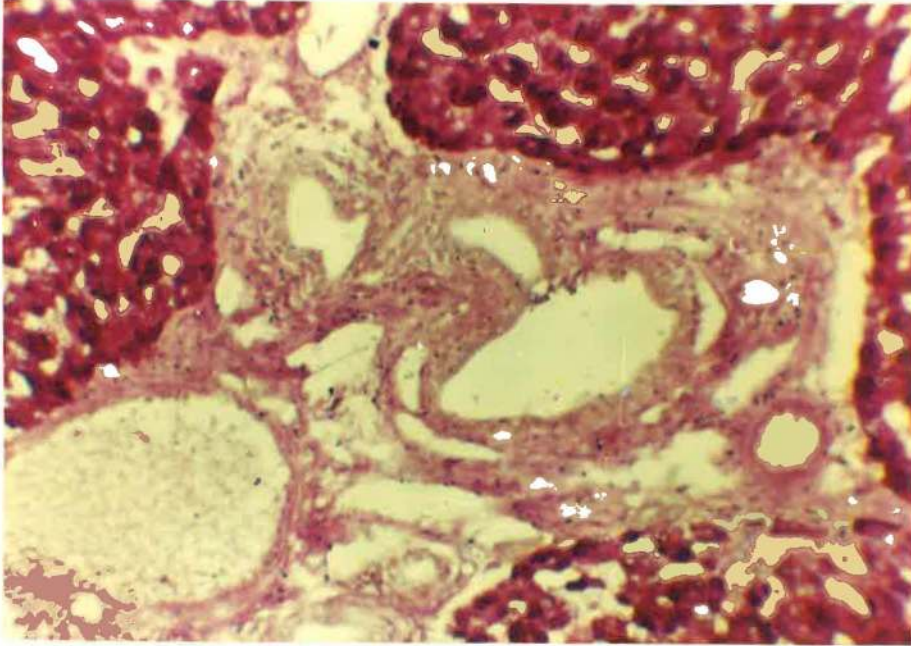
Karaciğer sinuzoidal kapillarlarında değişik derecede genişlemeler ve parankim hücrelerinde atrofik bir hal görülmektedir.



RESİM - 17:

(PAS; X 160).

Kiernan aralıklarında hafif bir bağ dokusu artması ve karaciğer hücrelerinin tertiplenmesinde bozukluk, bazı alanlarda parankim hücrelerinde yağlanma ve nekrobiotik gelişmeler (ok ile işaretli).

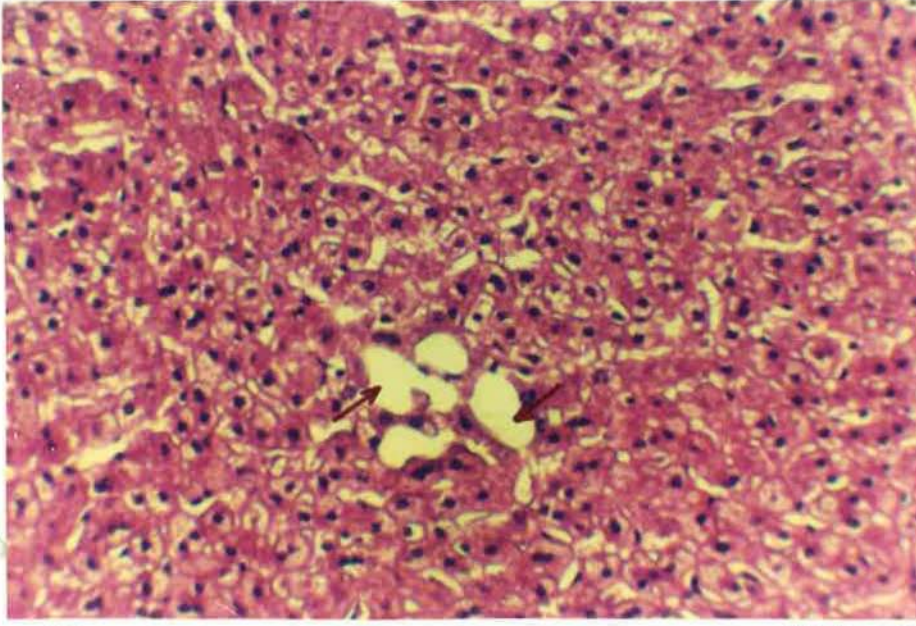


RESİM - 18:

(PAS; X 160).

İleri derecede genişleme gösteren Kiernan aralıklarında fibrozis hali.

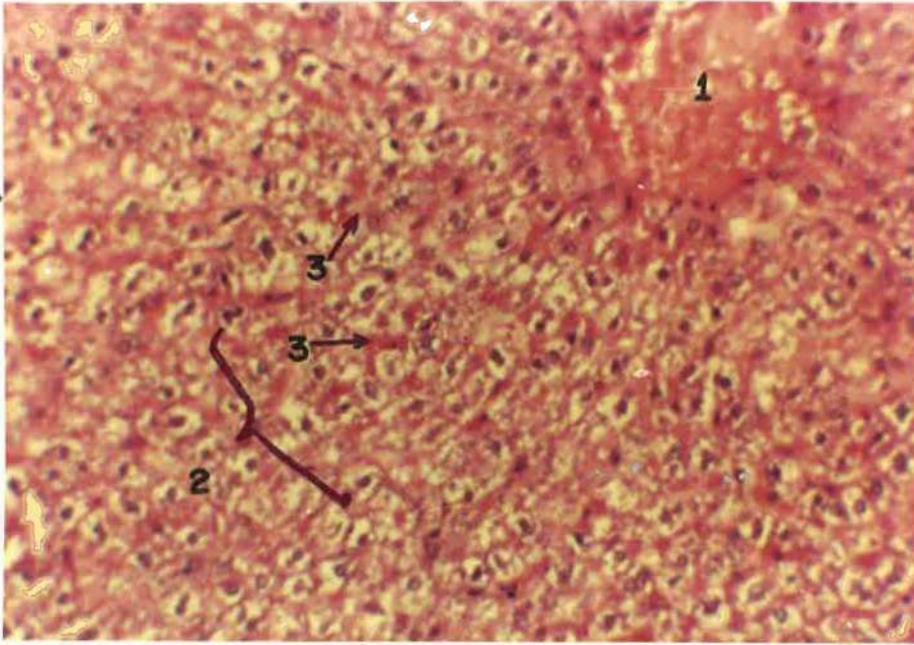
GRUP - 3 RESİMLERİ



RESİM - 19:

(H.E; X 160).

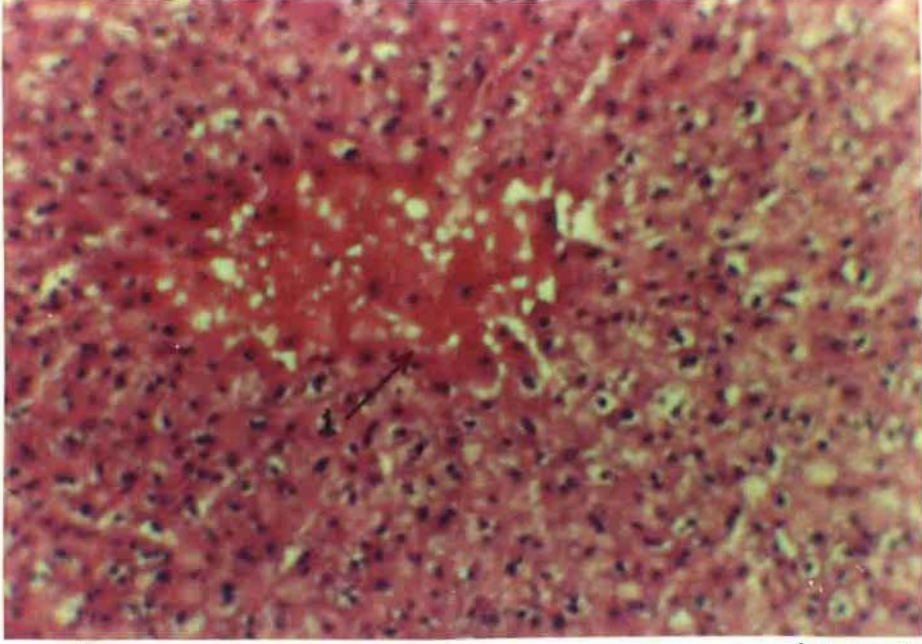
Parankimal hücrelerin Remark kordonlarının tertiplenmesinde bozukluk ve bir yerde fokal ileri derecede genişleme gösteren sinuzoidal kapillarlar (ok ile işaretli).



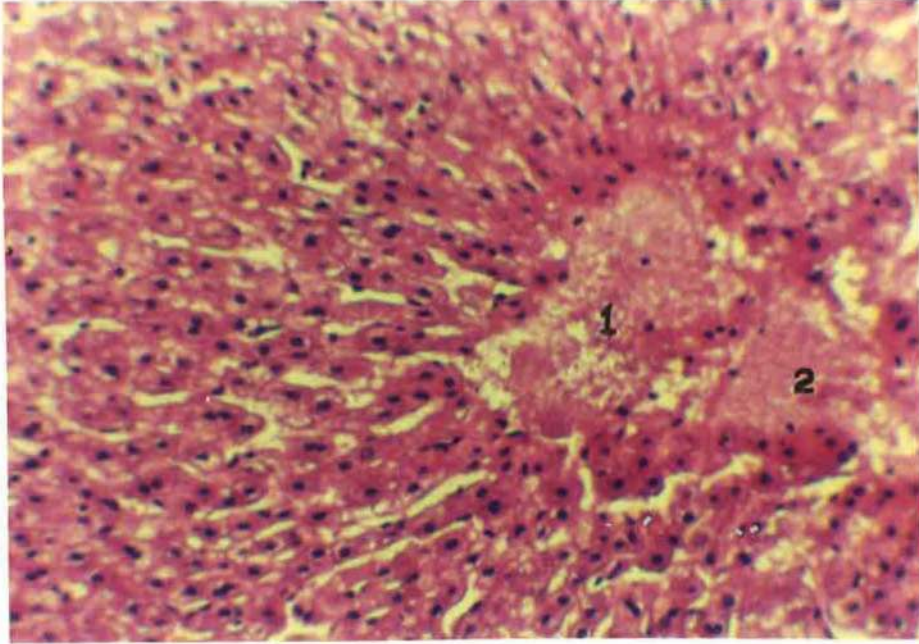
RESİM - 20:

(H.E; X 160).

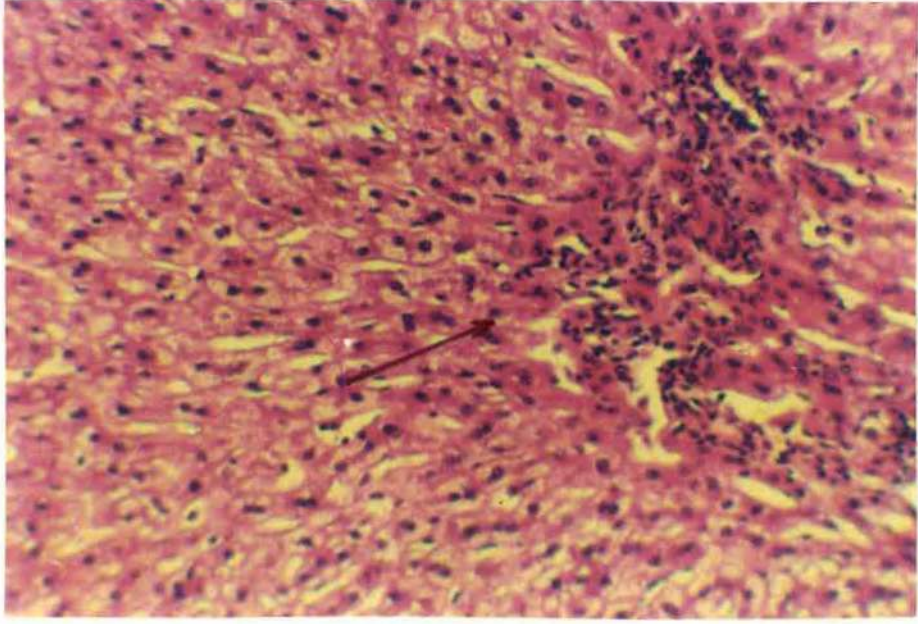
İleri derecede genişlemiş ve ödemli bir vena centralis (1), parankim hücrelerinde sitoplazmik dejeneratif değişiklikler (2) ve pericellüler bazan yarım ay görünümünde hyalinik korpusküller (3,3).



RESİM - 21: (H.E; X 160).
İleri derecede genişlemiş ve kan elementleri ile tıka basa
vena centralis (1).



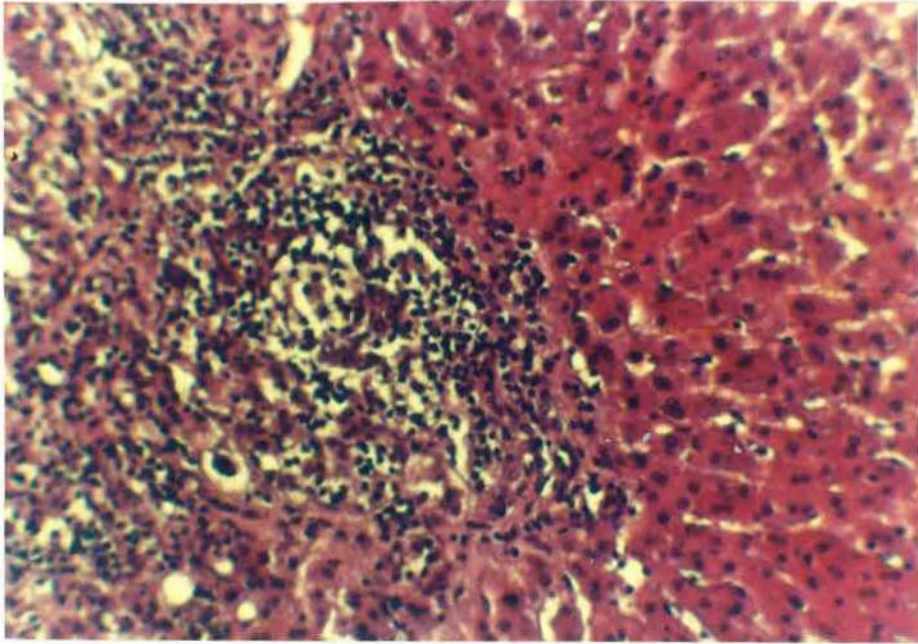
RESİM - 22: (H.E; X 160).
İleri derecede genişleme nedeniyle lumeninde kan elementleri
bulunan bir vena centralisin duvarında intizamsızlık (1) ve
yırtılma (2).



RESİM - 23:

(H.E; X 160).

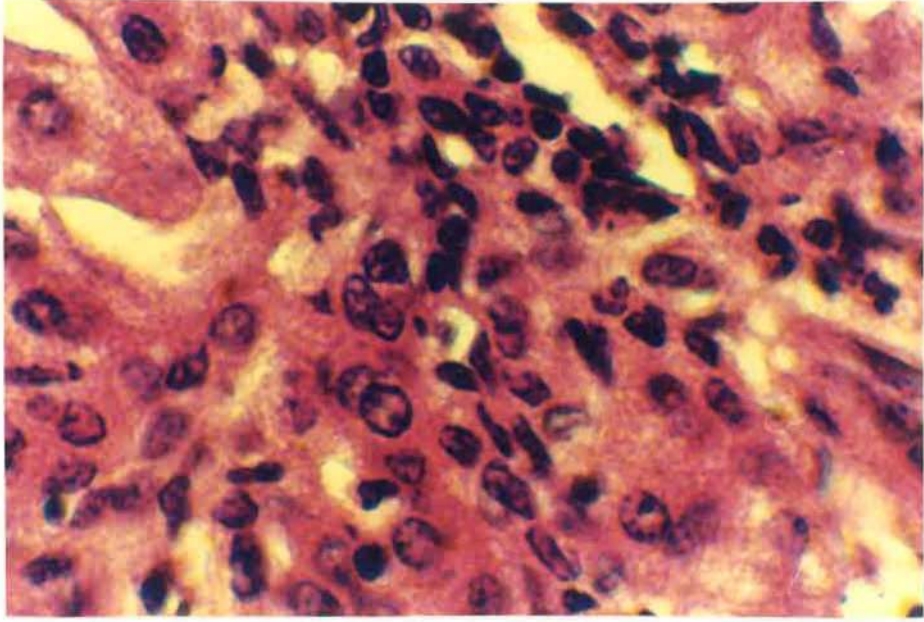
Fokal mononuklear hücre infiltrasyonu ve akümülasyonuna bağlı olarak parankimal hücrelerde şekil değişiklikleri (ok ile işaretli).



RESİM - 24:

(H.E; X 160).

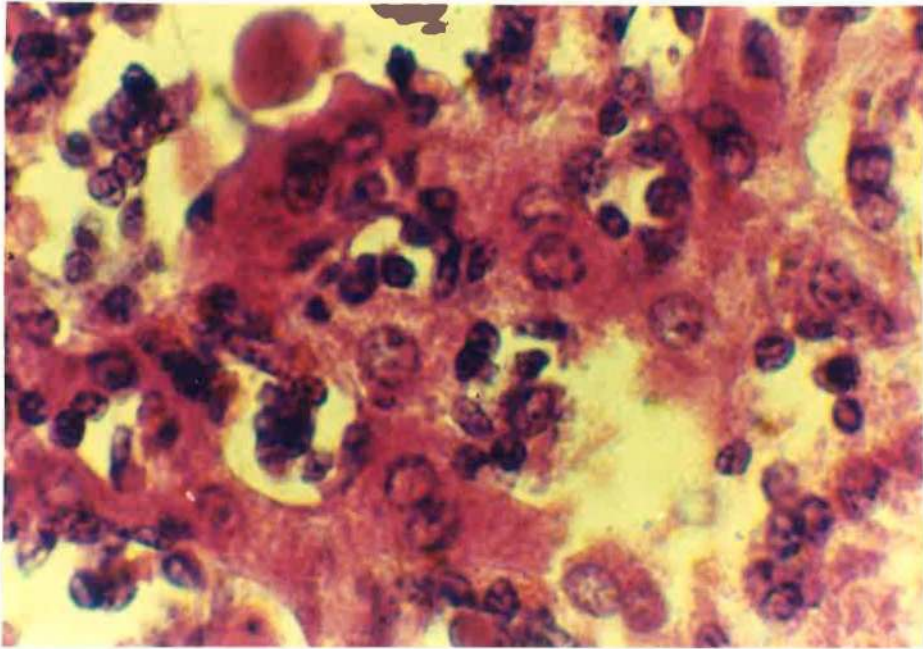
Periportal aralıktan parankimaya doğru ilerleyen mononuklear hücre infiltrasyonu.



RESİM - 25:

(H.E; X 640).

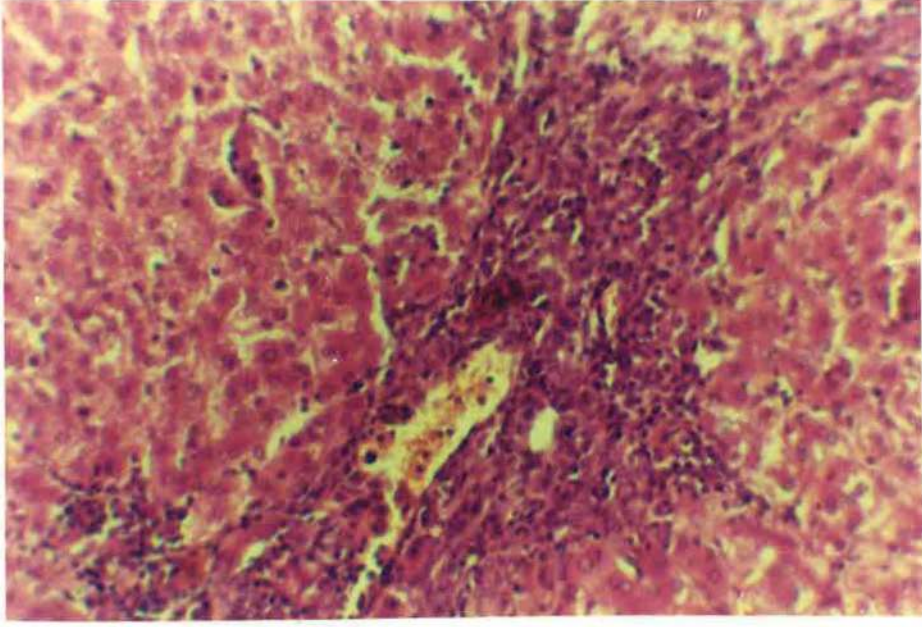
Parankimal lenfohistiositer hücre infiltrasyonu ve Kupffer hücreleri proliferasyonu.



RESİM - 26:

(H.E; X 640).

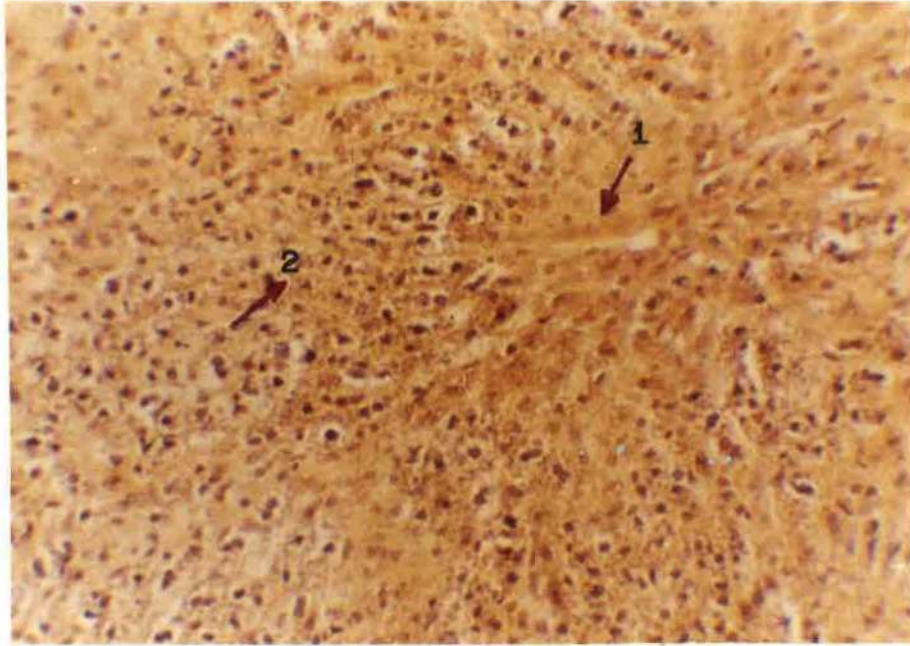
Mononuklear hücre infiltrasyonu ile birlikte parankim hücrelerinde dejeneratif bozukluklar.



RESİM - 27:

(H.E; X 160).

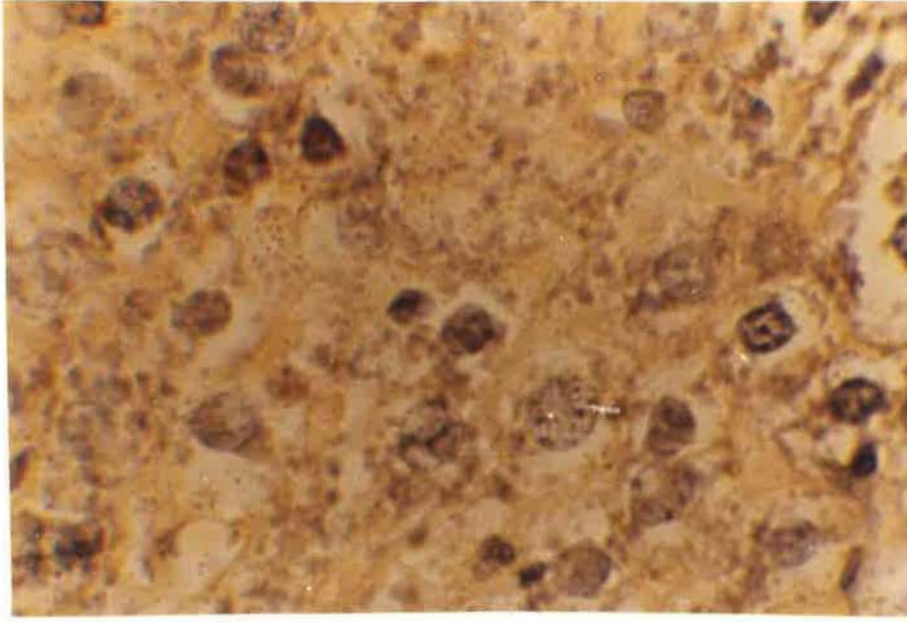
Periportal aralıktan parankimaya doğru ilerleyen monocellüler hücre infiltrasyonun hafif fibrozis ile birlikte parankimaya yıldızvari yayılması.



RESİM - 28:

(V.G; X 160).

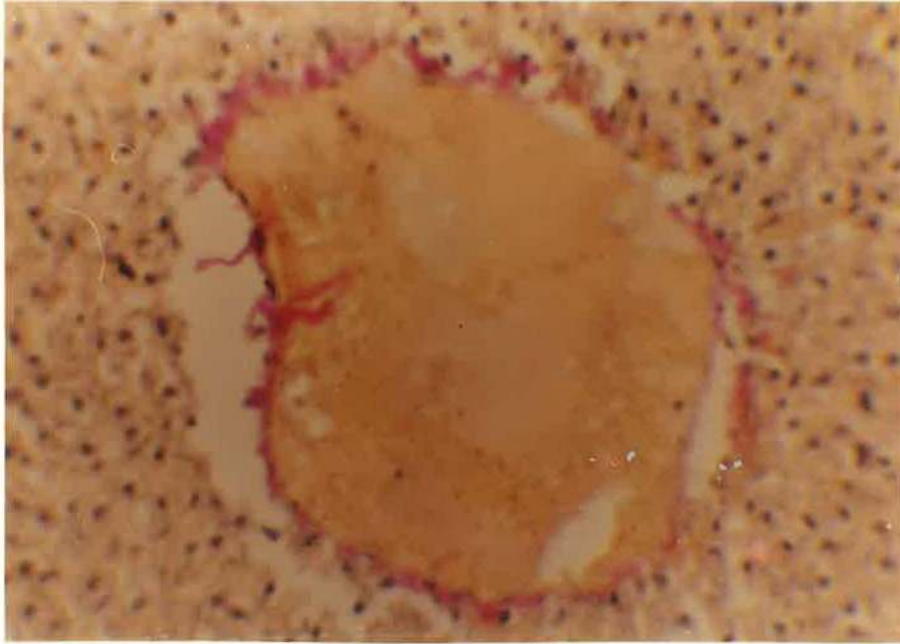
Vena centralis bölgesi hücrelerinde nekrobiyotik değişiklikler (1), parankim hücreleri dizilişinde bozukluklar (2).



RESİM - 29:

(V.G; X 640).

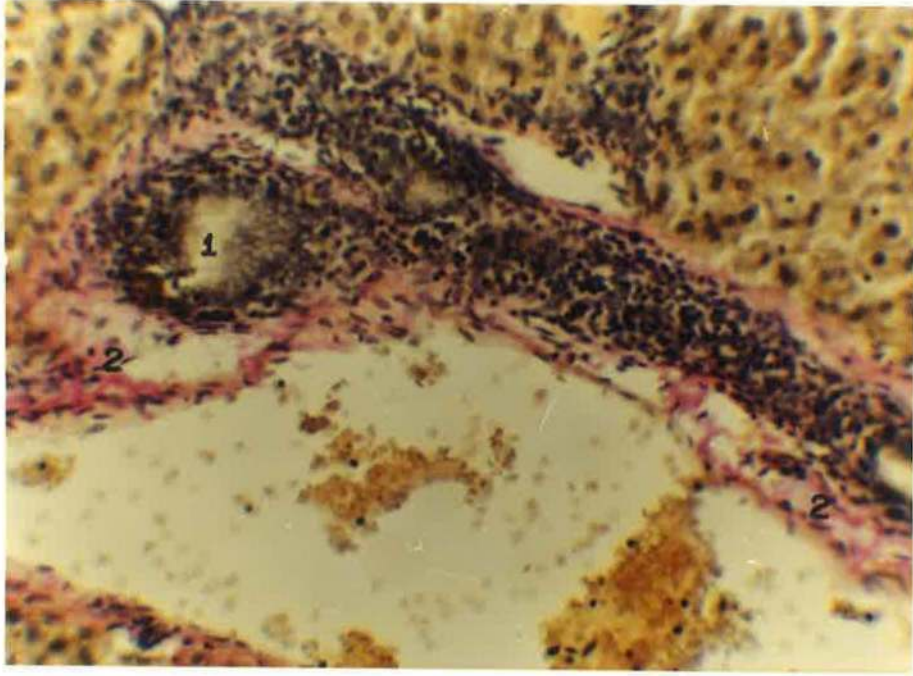
Parankim hücrelerinde sitoplazmik ve nuklear nekrotik ve degeneratif değişiklikler.



RESİM - 30:

(V.G; X 640).

Vena centraliste ileri derecede lumeninde ödem ve duvarında kollagen fibril artması.

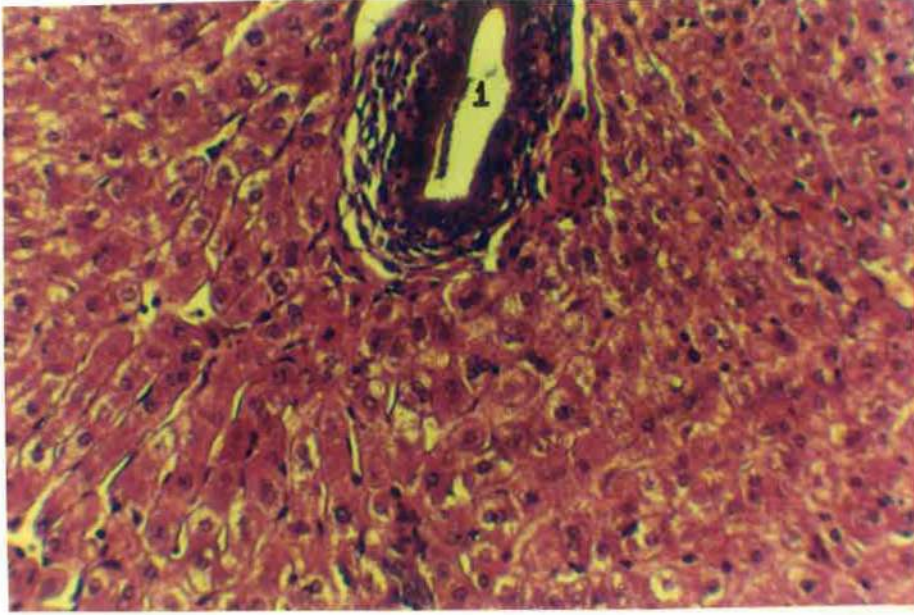


RESİM - 31:

(V.G; X 640).

Kiernan aralıklarında diffüz mononuklear hücre infiltrasyonun parankimaya doğru yayılması, safra kanalları epitellerinde proliferasyon (1), perivasküler kollagen fibrillerinde hafif bir artma (2,2).

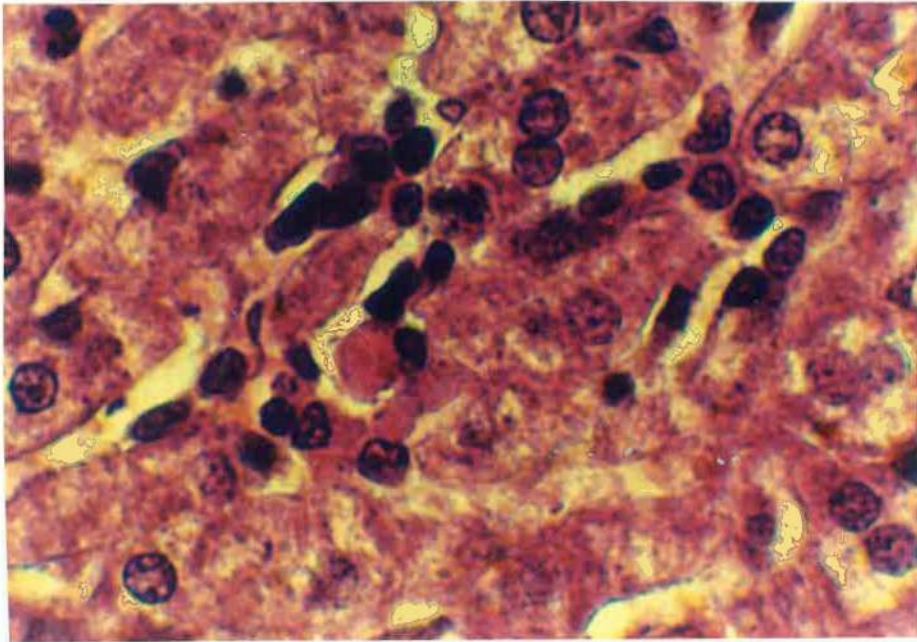
GRUP - 4 RESİMLERİ



RESİM - 32:

(H.E; X 160).

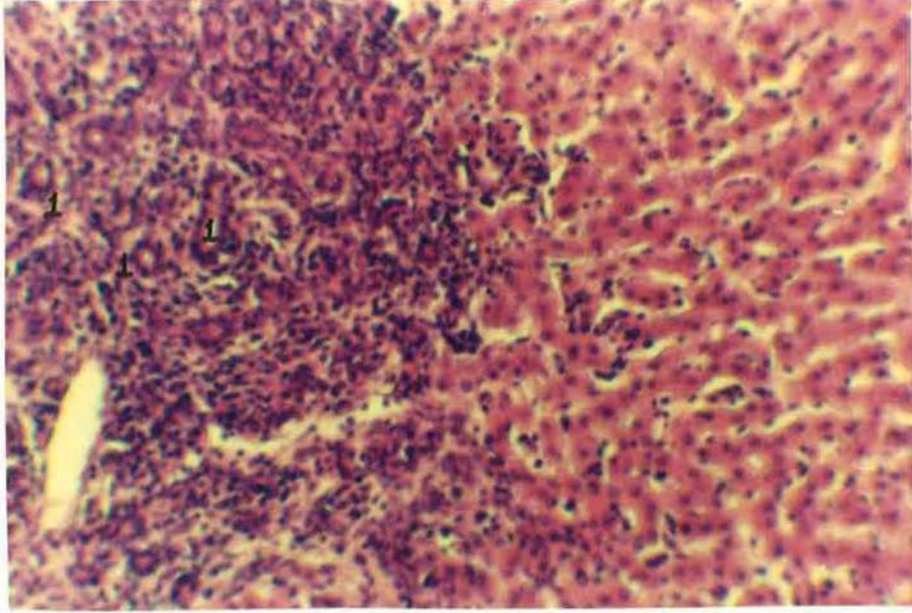
İntrahepatik safra kanalı duvarında mononuklear hücreleri de içeren ve konsantrik tabakalanmalar gösteren fibröz bağ dokusu artımı (1).



RESİM - 33:

(H.E; X 640).

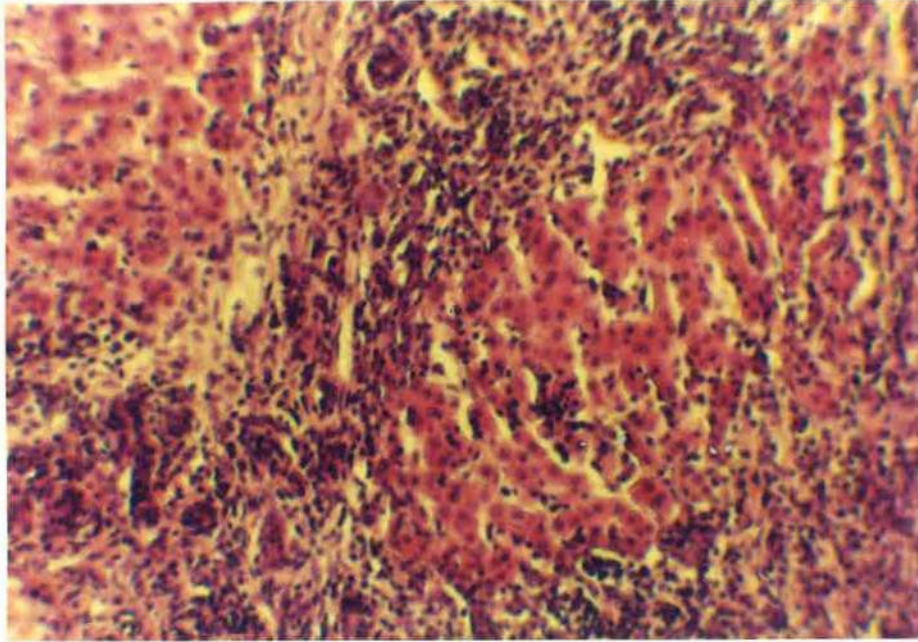
Parankim hücrelerinde nekroz, nekrobiyoz ve dejeneratif bozukluklar, Kupffer hücrelerinde hafif proliferasyon.



RESİM - 34:

(H.E; X 160).

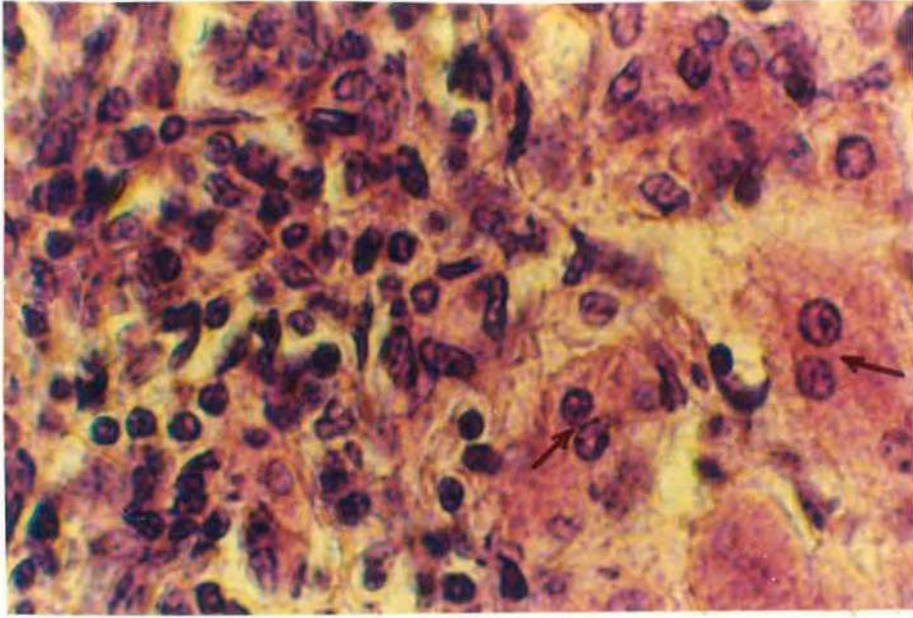
Periportal alanlardan parankimaya doğru ilerleyen diffüz mononuklear hücre infiltrasyonu (sol tarafta), arasında safra kanaliküllerinde artma (1,1,1).



RESİM - 35:

(H.E; X 160).

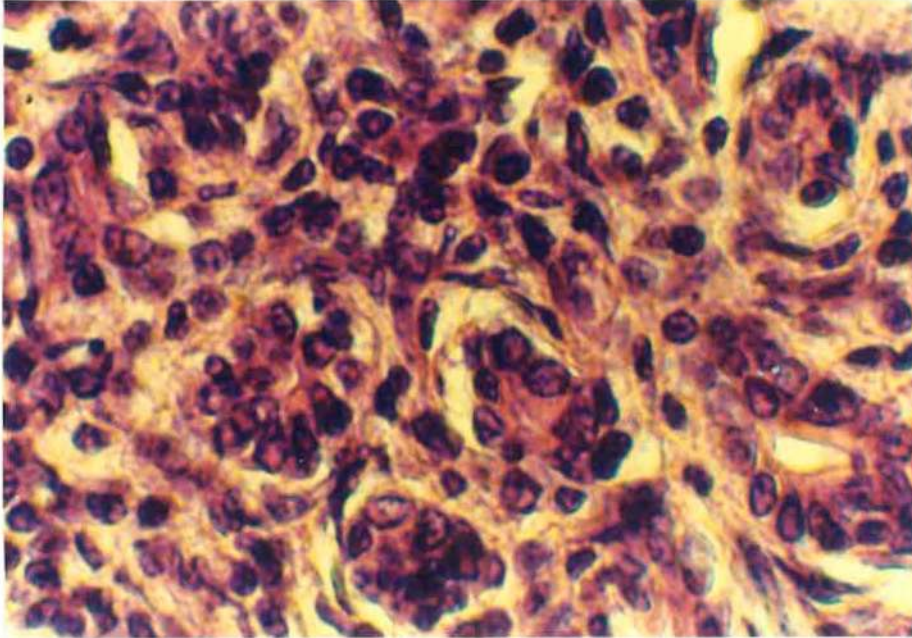
Kiernan aralıklarından parankimaya doğru ilerleyen ve pseudo-lobulülerin oluşmasına neden olan diffüz monocellular hücre infiltrasyonu.



RESİM - 36:

(H.E; X 640).

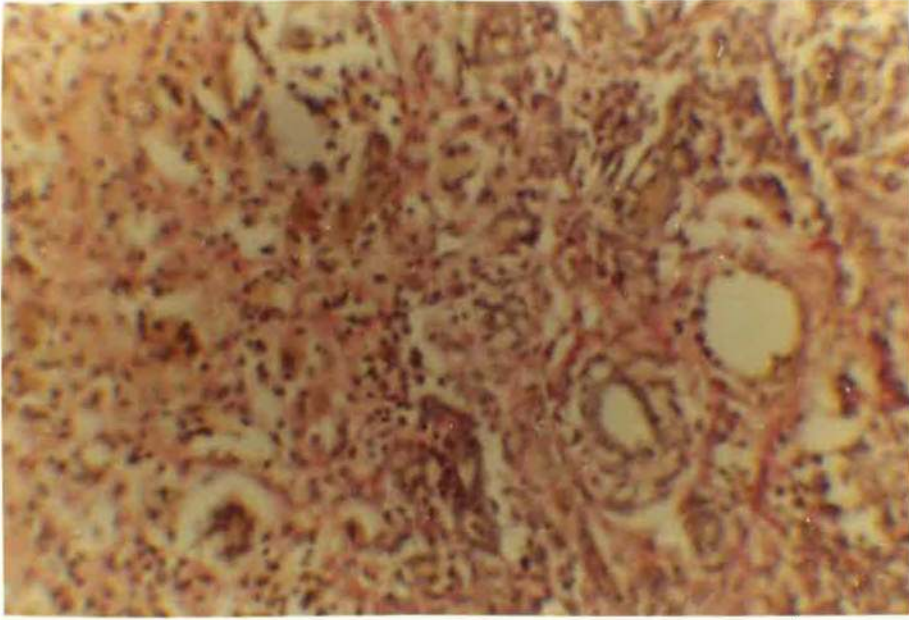
Sağda karaciğer parankim hücrelerinin diffüz mononuklear hücre infiltrasyonu nedeniyle normal görünümlerini kaybetmeleri, solda ise; parankim hücrelerinde dejeneratif değişiklikler ve bazı parankim hücrelerinde iki çekirdek görülmektedir (ok ile işaretli).



RESİM - 37:

(H.E; X 640).

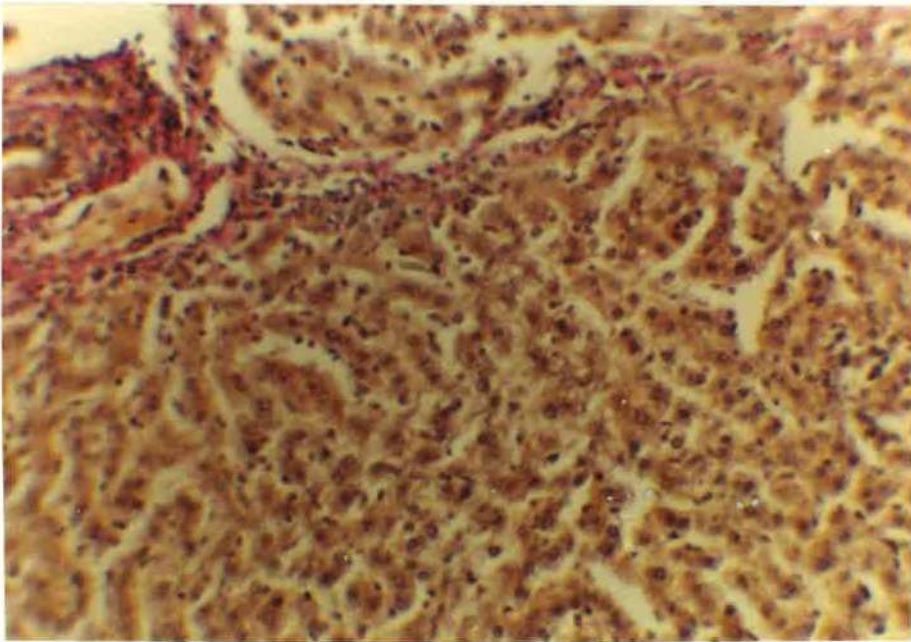
Lenfohistiyositer ve fibriller bağ dokusunun arttığı sahalar içerisinde safra kanaliküllerinin proliferasyonu.



RESİM - 38:

(V.G; X 160).

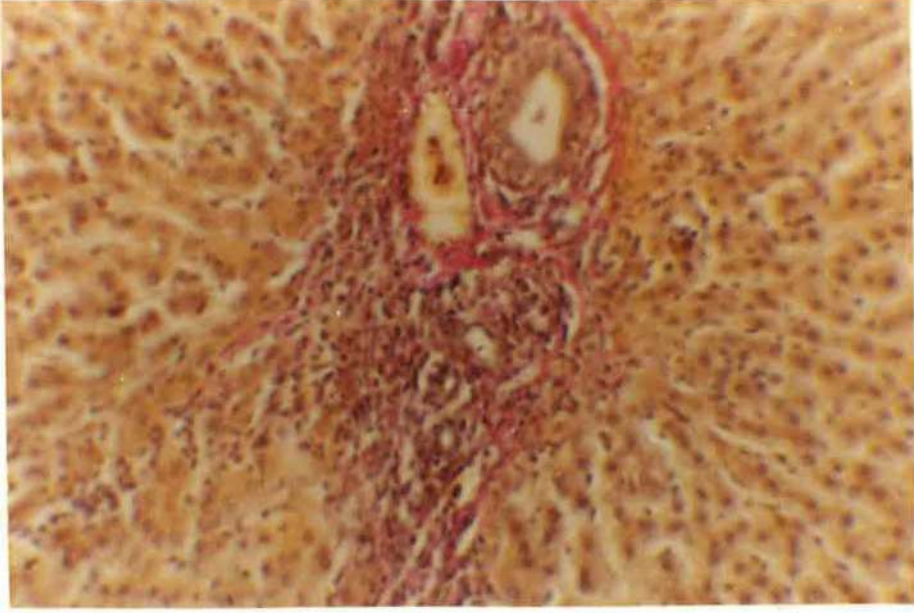
Kiernan aralıklarında fibrozis ve mononuklear hücre infiltrasyonu ile safra kanaliküllerinde hafif bir proliferasyon.



RESİM - 39:

(V.G; X 160).

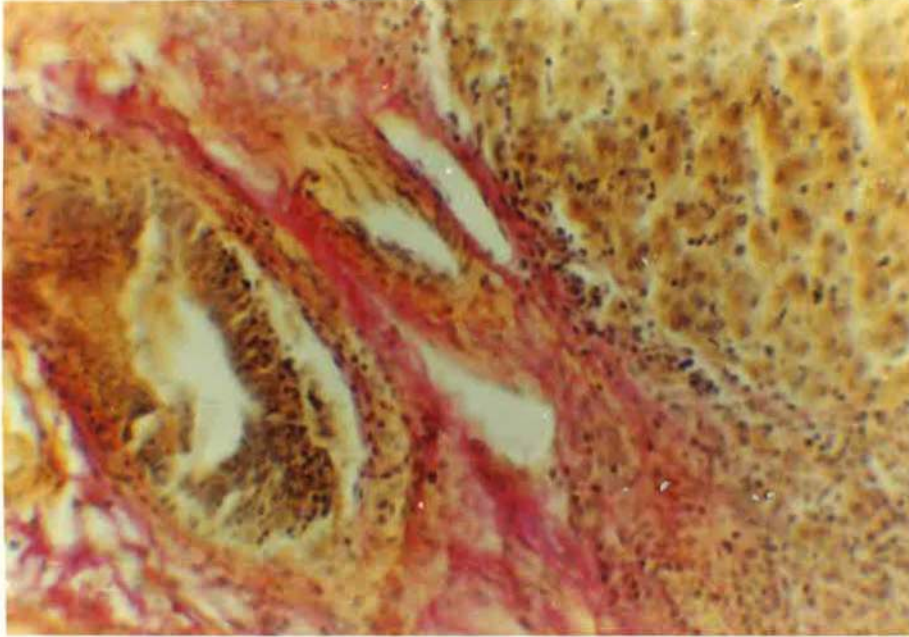
Kiernan aralıklarında perivasküler ve peribilier fibrozis, mononuklear hücre infiltrasyonu.



RESİM - 40:

(V.G; X 160).

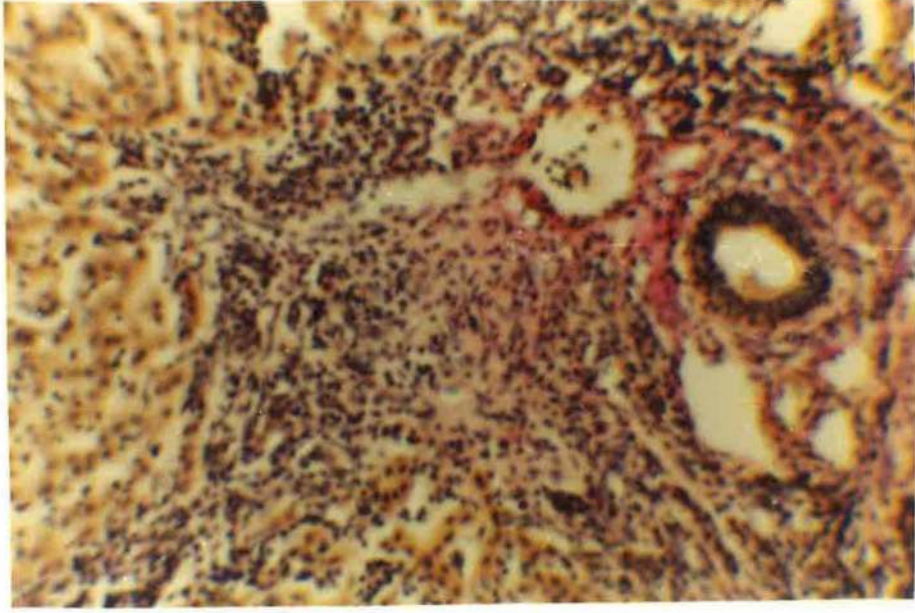
Kiernan aralıklarında nodüler karakterli mononuklear hücre infiltrasyonu, peribilier ve perivasküler fibrozis hali.



RESİM - 41:

(V.G; X 640).

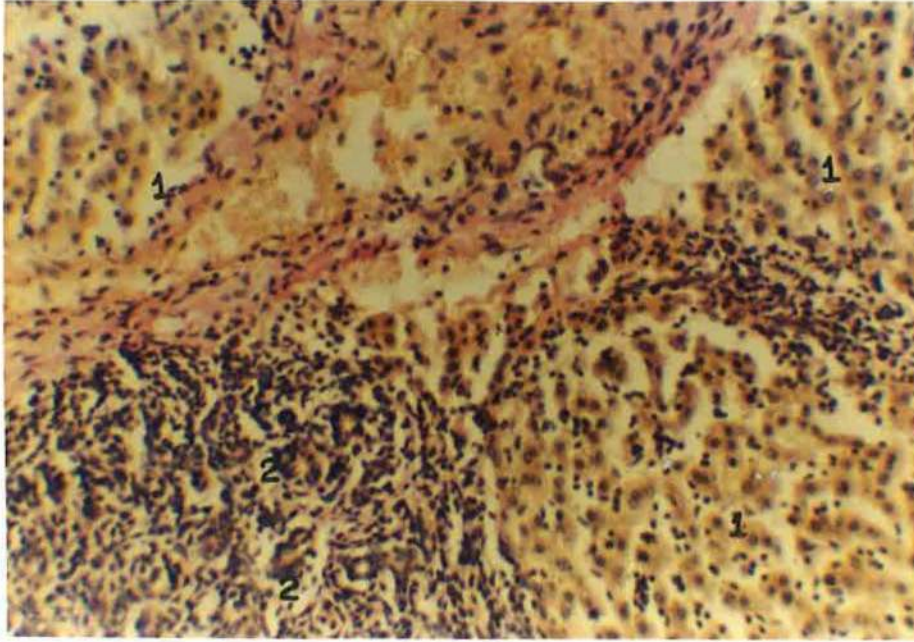
Kiernan aralığında şiddetli bir fibrozis ve safra kanalikülleri epitellerinde ileri derecede proliferasyon.



RESİM - 42:

(V.G; X 160).

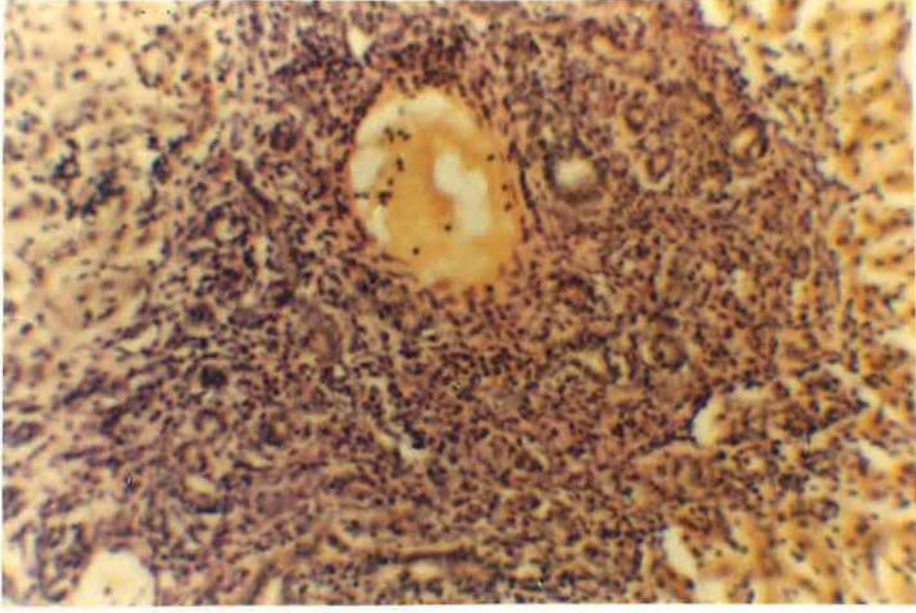
Kiernan aralıklarından kaynaklanan fibrozis ve diffüz mononukleer hücre infiltrasyonu.



RESİM - 43:

(V.G; X 160).

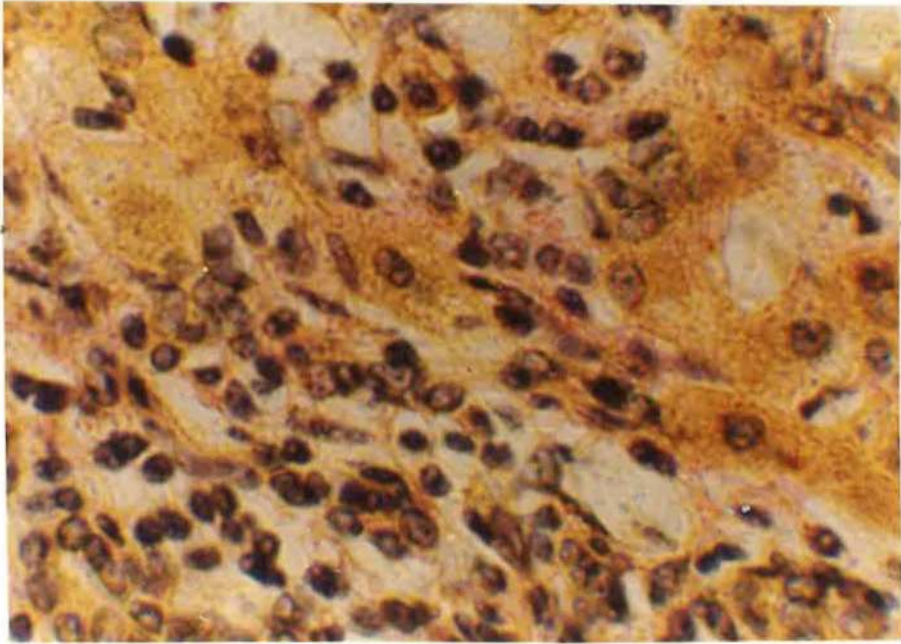
Kiernan aralıklarından kaynaklanan fibrozis, pseudolobuli teşekkülü (1,1,1), yeni safra kanaliküllerinin teşekkülü (2,2).



RESİM - 44:

(V.G; X 160).

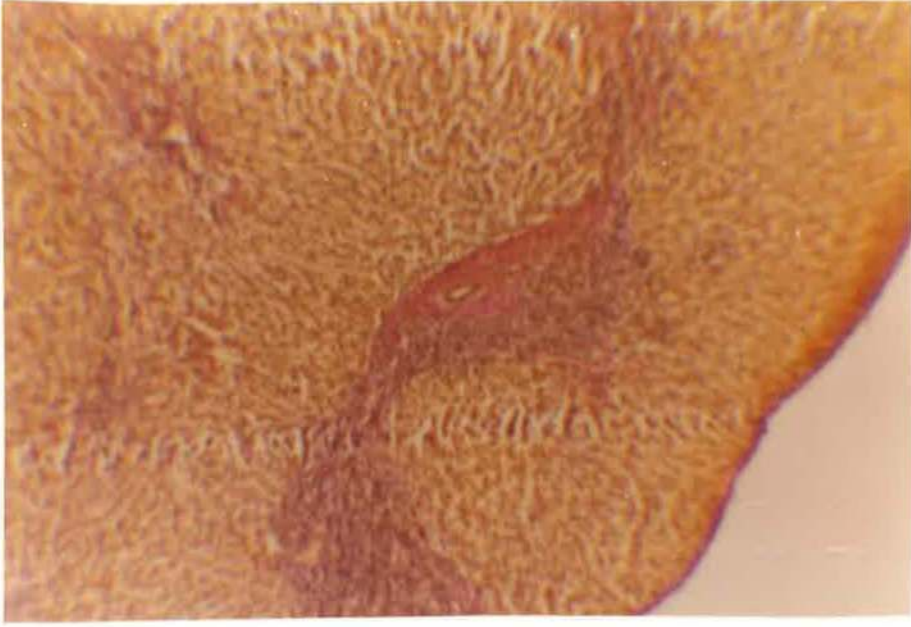
Kiernan aralıklarında nodüler karakterli mononuklear diffüz hücre infiltrasyonu.



RESİM - 45:

(V.G; X 640).

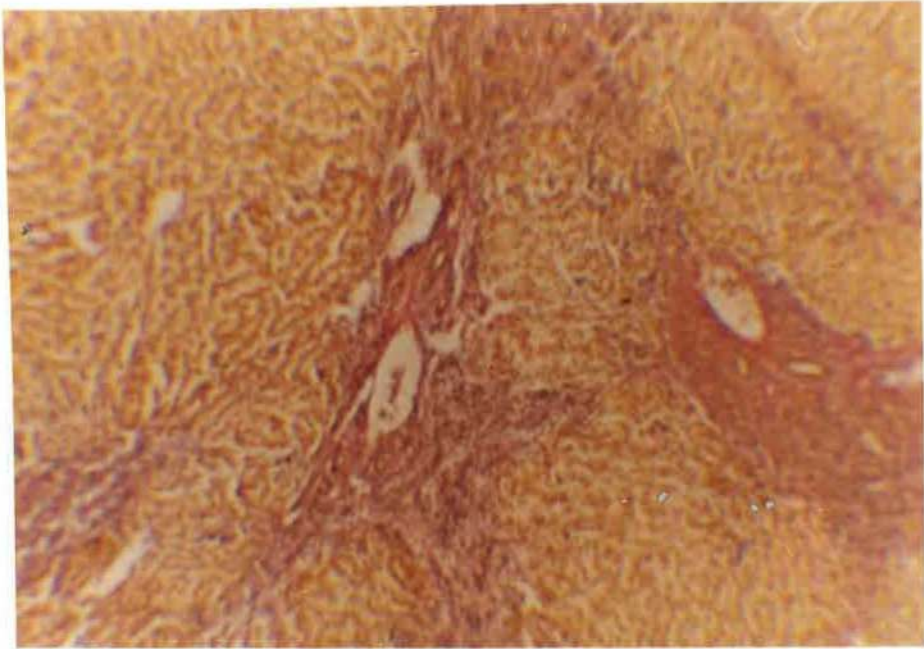
Karaciğer parankim hücrelerinde regresif bozukluklar ve Kiernan aralıklarında lenfositler, histiositer hücre infiltrasyonu.



RESİM - 46:

(V.G; X 32).

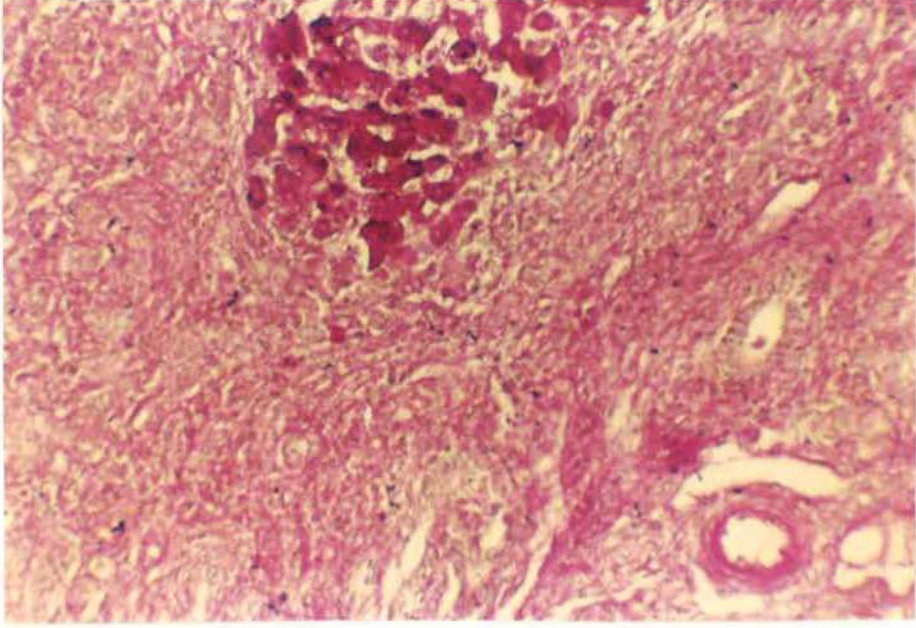
Kiernan aralıklarından başlayan ve bir taraftan kapsülaya kadar ilerleyen fibrozis ve mononuklear hücre infiltrasyonu.



RESİM - 47:

(V.G; X 32).

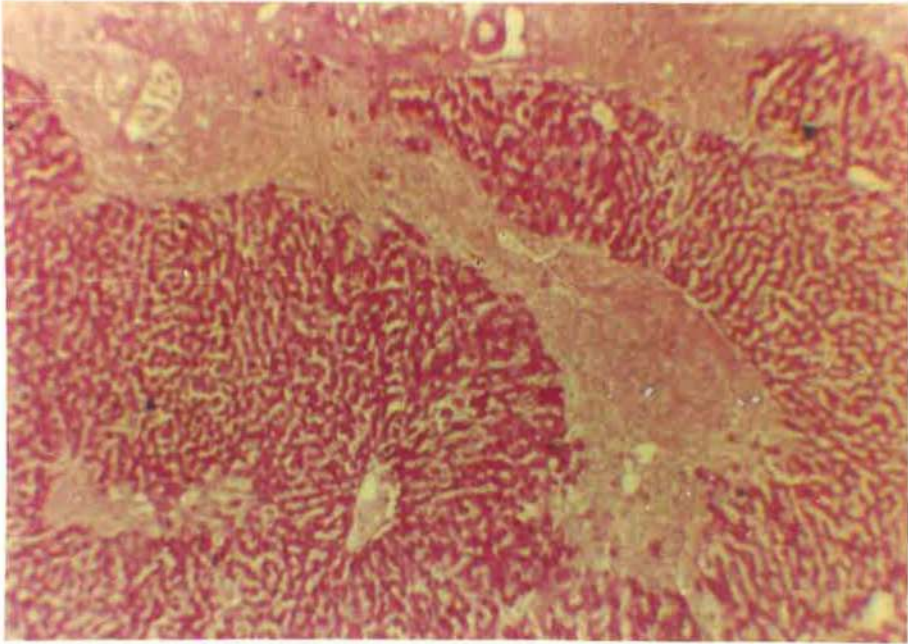
Mononuklear hücreleri içeren Disseminant fibrozis.



RESİM - 48:

(PAS; X 160).

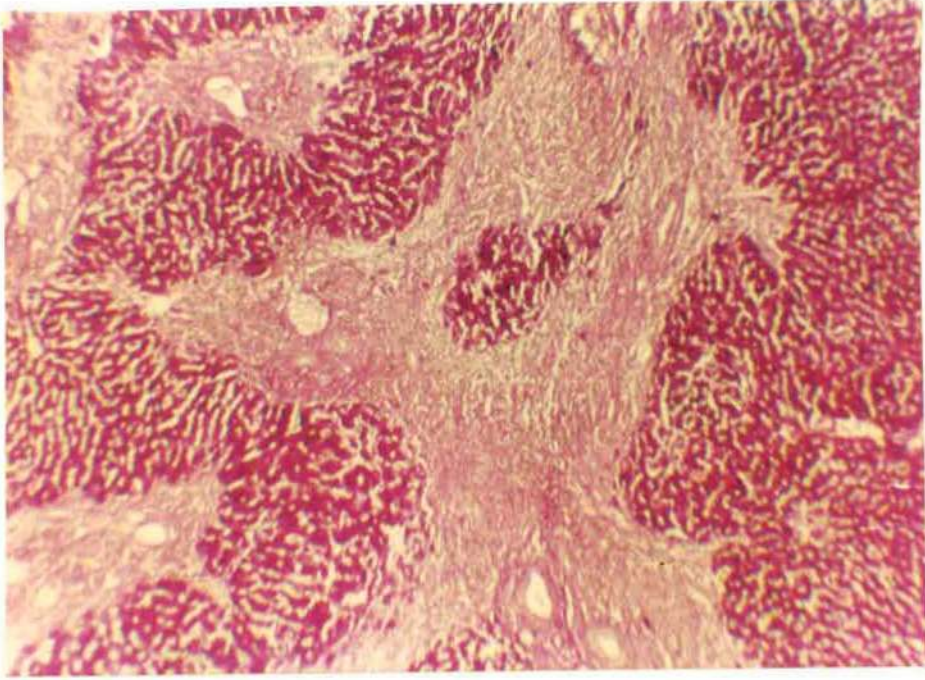
Proregresif ve irreversibl karakterli diffüz fibrozise bağlı olarak şekillenen tipik alkolik siroz alanı içerisinde birkaç karaciğer parankim hücresi.



RESİM - 49:

(PAS; X 32).

Diffüz fibrozis ve alkolik siroz.



RESİM - 50:

(PAS; X 32)

Diffüz fibrozis ve alkolik siroz.