

## DEKSAMETAZONUN SIÇAN KARACİĞER HÜCRELERİNE ETKİSİNİN İNCE YAPI DÜZEYİNDE İNCELENMESİ

Müfide Güngör\*

Yüksel Saran\*\*

Karaciğer epitel hücrelerinin ince yapılarıyla ilgili araştırmalarda granüler endoplazmik retikulum ile glikojen granülleri arasında yakın bir morfolojik ilişkinin varlığı saptanmış (2,3,8,11,12) ayrıca metabolik hormonların da (somatotropin, kortizon, insülin, epinefrin, glükagon ve tiroksin) karaciğer metabolizması üzerine etkileri araştırılmıştır (1,4,5,6,9,10,11). Ancak bu çalışmalarda fonksiyonel sonuçlar yeterince açıklanamamıştır. Bu çalışma sentetik bir glikokortikoid olan deksametazon verilmesinden sonra karaciğer hücrelerindeki ince yapı değişikliklerini incelemek amacıyla yapılmıştır.

### MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda 30 ergin sıçan kullanıldı. On sıçan kontrol gurubu olarak ayrıldı. On sıçan 24 saat aç bırakıldıktan sonra öldürülerek karaciğerleri alındı. Diğer on sıçan 24 saat aç bırakıldıktan sonra dekadron (deksametozan sodyum fosfat, merk) vücut ağırlığının 100 gr/2 mg. olacak şekilde periton içine enjekte edildi. Bu guruptaki deney hayvanları deksametazon verilmesinden 3 saat ve 6 saat sonra gündüz (aydınlıkta) öldürülerek karaciğerleri alındı ve doku parçaları veronal asetat tamponla pH-7,4'e ayarlanmış %2'lik osmiumtetroksit ile 1 saat tespit edildi ve vestopale yatırıldı. Ultra ince kesitler, kontrast vermesi için uranil asetat ile boyanıp elektron mikroskopunda incelendi.

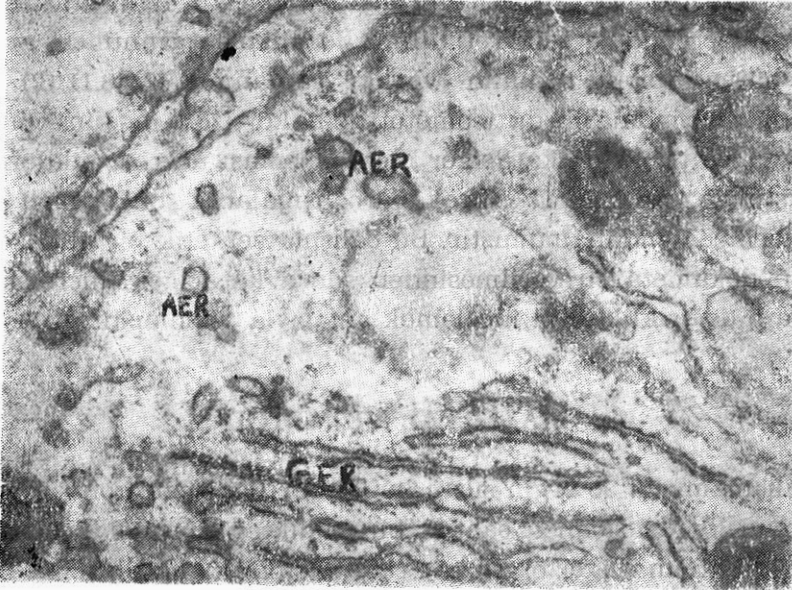
\* G.Ü. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı Öğretim Görevlisi Doktoru

\*\* A. Ü. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı Profesörü

## BULGULAR

Sıçan karaciğer hücrelerinin ince yapısı bir çok araştırmacı tarafından önceden incelendiğinden (2,3,5,8,9,10,11,12) ve bu çalışma kontrol hepatositler benzer normal ince yapı özelliklerini gösterdiğinden tekrarlamaya gerek görülmedi.

24 saat aç bırakılan sıçan karaciğer hücrelerinde kontrol guruplarına göre agranüler endoplazma retikulum keselerinde azalma izlenmiş, glikojen granülleri çok seyrek olarak görülmüştür. Granüllü endoplazmik retikulum tubulusları oldukça genişlemiş ve paralel biçimde sıralar oluşturmuşlardı. Seyrek olarak ribozom taneciklerine rastlanıldı.



Resim 1 : 24 saat aç bırakılan sıçan karaciğer hücrelerinde glikojen granülleri izlenmiyor. Az sayıda agranüler endoplazmik retikulum (AER) keseleri görülüyor. Granüllü endoplazmik retikulum (GER) birbirine paralel sıralar halinde düzenlenmiş olarak görülmekte

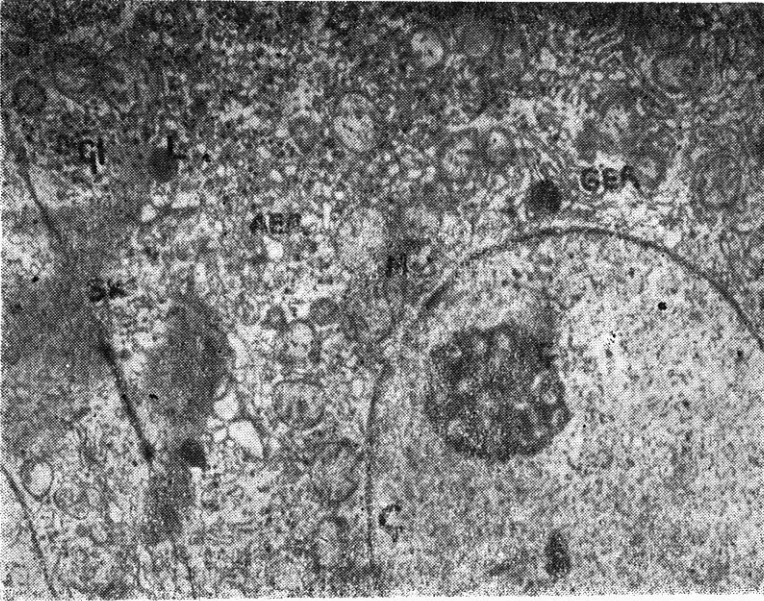
Ribozom (ri) x 37.000

24 saat aç bırakılıp deksametazon verilmesinden 3 saat sonra elde edilen kesitlerde glikojen miktarında artma belirgin olarak izlendi. Glikojen granülleri arasında çok sayıda agranüler retikulum keseleri gözlemlendi. Agranüler retikulum keseleri ile glikojen granülleri arasında sıkı ilişki belirgindi. Granüllü endoplazmik retikulum tubulusların-

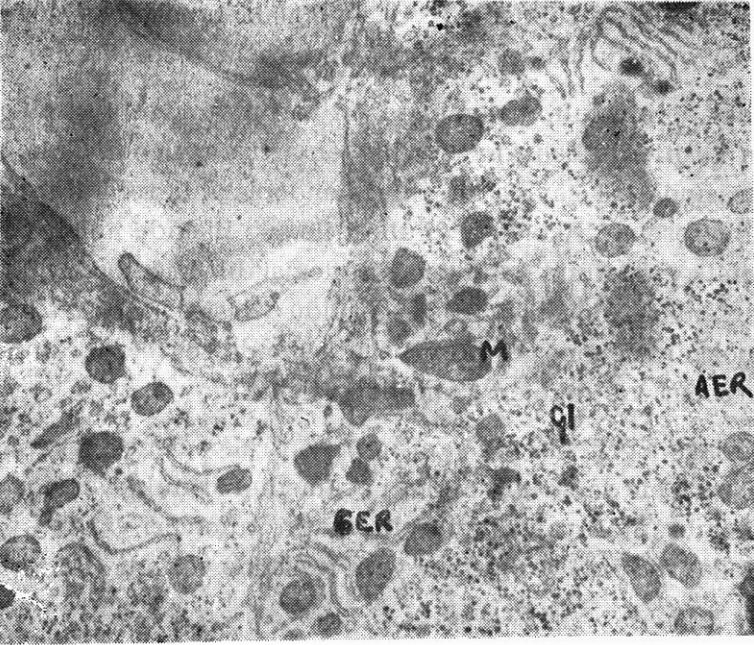
da bir değişiklik görülmedi. Ayrıca golgi kompleksinde, lizozom ve mitokondriyonlarda belirgin bir değişiklik izlenmedi (Resim 2).

24 saat aç bırakılıp deksametazon verilmesinden 6 saat sonra elde edilen kesitlerde belirgin bir glikojen artışı gözlemlendi. Glikojen granülleri arasında çok sayıda agranüler endoplazmik retikulum keseleri izlendi. Bu keseler glikojen granülleri ile sıkı ilişkide idiler. Granüler endoplazmik retikulum tubuluslarında değişiklik izlenmedi. Mitokondriyonların miktarında biraz artış görüldü (Resim 3). Fakat bazı hücrelerde deksametazona az yanıt verir biçimde seyrek agranüler retikulum keseleri ve glikojen granülleri izlendi.

Çekirdek ve çekirdekçik yapısında kontrol ve deney gurupları arasında belirgin bir değişiklik dikkati çekmedi. Perinükleyer bölgede çekirdek membranına yakın heterokromatin kümeleri vardı. Çekirdekçik ise tipik granüler ve fibriller yapı içeriğine sahipti (Resim 2).



Resim 2 : Deksametazon verilmesinden 3 saat sonra sıçan karaciğer hücrelerinde agranüler retikulum keselerinde (AER) ve glikojen granüllerinde (gl) artış izleniyor. Çekirdek (Ç), çekirdekçik (c) mitokondriyonlar (M), lizozom (L), safra kanalikülü (SK) x 14.000



Resim 3 : Dekzametazon verilmesinden 6 saat sonra karaciğer hücrelerinde glikojen (gl) ve agranüler endoplazma retikulum keselerinde (AER) artış belirgin. Mitokondriyonlar (M), granüler endoplazmik retikulum tubulusları (GER) x 14.000

### TARTIŞMA

Bu çalışmada 24 saat aç bırakılmış sıçan karaciğerlerinin ince yapılarıyla 24 saat açlık periyodundan sonra sentetik bir glukokortikoid olan dekzametazon verilmesinden 3 ve 6 saat sonraki sıçan karaciğerlerinin ince yapısı arasındaki yapı farklılıkları araştırıldı.

Glikojen metabolizması ile agranüler endoplazma retikulum keselerinin ilişkili olduğunun belirgin olmasına rağmen, glikojen miktarı ile agranüler endoplazma retikulum keseleri miktarı arasındaki bildiriler farklıdır (9,10,12,13). Karbonhidratlarla beslenme ile ilgili olarak sıçan karaciğerlerinin ince yapısında bir seri çalışmalar yapılmıştır (7,8,9,11). Bu araştırmalarda beslenmeden iki saat sonra glikojen miktarında çok fazla artış bildirilmiş, bunlarla ilişkili agranüler endoplazma retikulum keseleri tanımlanmıştır. Ayrıca karbonhid-

ratla beslenmeden 2 saat sonra granüler endoplazmik retikulum tubuluslarında artış bildirilmiş, bunların düzenli bir şekilde paralel sıralar oluşturduğu, ribozom ve polizomların miktar olarak arttığı açıklanmıştır (10). Karbonhidratla beslenmeden 15 saat sonra sıçan karaciğer hücrelerinde glikojen granüllerinin miktarının önemli ölçüde azaldığı bildirilirken, agranüler endoplazma retikulum keselerinde artış izlenmiştir. Beslenmeden 40 saat sonra ise, glikojen granülleri görülmemiş, agranüler retikulum keselerinde artış bildirilmiştir. Granüler endoplazmik retikulum tubulusları ise açlık periyodu uzadıkça, miktar olarak azalmış ve paralel düzenlenme, giderek dağınık bir düzenlenme şekline dönüşmüştür (7,10,11).

Bizim araştırmamızda 24 saat aç bırakılan sıçan karaciğer hücrelerinde, kontrol guruplarına nazaran belirgin agranüler retikulum keselerinde azalma gözlenirken, glikojen granülleri çok seyrek olarak görülmüştür. Granüler endoplazmik retikulum tubulusları ise, düzenli paralel sıralar halinde gözlenmiştir.

**Somototropin, kortizon, insülin, glukagon ve epinefrin** gibi metabolik hormonların sıçan karaciğer hücrelerinde glikojen metabolizmasını değiştirdiği bildirilmektedir (10). Ayrıca bu hormonların glukoz-6 fosfataz enzimini uyardığı, bunun da hepatik glikogenesise neden olduğu ve agranüler retikulum keselerinin proliferasyonunun arttırarak glikojen sentezine sebep olduğu belirtilmiştir (3,9,10,12,13,14).

Hipofizi çıkartılan sıçanların 15 saat sonra karaciğer hücrelerinin glikojen içermediği ve agranüler retikulum keselerinin azaldığı gözlenmiştir. Bu hayvanlara somatotropin verildikten 2 saat sonra agranüler retikulum keselerinde ve glikojen granüllerinde artış izlendiği, ayrıca granüler endoplazmik retikulum tubuluslarında düzenli paralel sıralar meydana geldiği bildirilmiştir (9). Gene sıçanlarda adrenal bez çıkarıldıktan 15 saat sonra karaciğer hücrelerinde glikojen partiküllerinin görülmediği ve agranüler retikulum keselerinin azaldığı bildirilirken, bu hayvanlara kortizon verilmesinden 2 saat sonra karaciğer hücrelerinde glikojen partiküllerinin görüldüğü, buna ilişkili olarak agranüller retikulum keselerinin de arttığı bildirilmiştir. Ayrıca gliko-

kortikoidlerin granüler endoplazmik retikulum tubuluslarının paralel ve düzenli sıralar halinde düzenlenmesine sebep olduğu bildirilmektedir (3,12).

Bizim çalışmamızda 24 saat açlık periyodundan ve dekzametazon verilmesinden 3 saat sonra, karaciğer parankim hücrelerinde belirgin bir glikojen artımı ve agranüler retikulum keseleri artımı vardı. Dekzametazon verilmesinden 6 saat sonra, agranüler retikulum keseleri ve glikojen partikülleri artımı oldukça belirgindi. Granüler endoplazmik retikulum tubuluslarında ise paralel sıralanmalar görüldü, fakat miktar olarak bir artış izlenmedi.

Çekirdek ve çekirdekcik yapısı, kontrol ve deney gurupları arasında bir değişiklik göstermedi.

Sonuç olarak, sentetik bir glikokortikoid olan dekzametazonun etkisi ile agranüler retikulum keseleri ve glikojen partikülleri arasındaki ilişki açıklanmıştır. Karbonhidratla beslenme olmadığı zaman glikokortikoidlerin glikojen deposuna etkisinin varlığı açıklanmaya çalışılmıştır ve morfolojik olarak karaciğer hücrelerinde glikojen miktarında ve agranüler retikulum keselerinde belirgin bir artışa neden olduğu gösterilmiştir.

## ÖZET

Sıçan karaciğer hücreleri 24 saatlik bir açlık periyodundan ve bunun sonunda dekzametazon verilmesinden sonra ince yapı düzeyinde incelendi ve kontrol gurupları ile karşılaştırıldı. Aç bırakılan hayvanların karaciğer hücrelerinde agranüler retikulum keseleri az sayıda ve glikojen tanecikleri çok seyrek görülürken, dekzametazon verilmesinden sonra agranüler retikulum keseleri ve glikojen granülerinde belirgin artış gözlemlendi.

## SUMMARY

### Fine Structural Observations of Rat Liver Cells Treated With Dexamethasone

After 24 hour unfed period, rat liver cells treated with dexamethasone and cells then observed for fine structural level and compared with control groups. In liver cells of the unfed animals, agranular endoplasmic reticulums were a few and glycogen particules were



scarce. After the dexametasome treatment, considerable increase in agranuler reticulums and abundant glycogen particules were observed.

### KAYNAKLAR

1. Carolyn D : Role of glucocorticoids in the regulation of lipogenesis. *Fasep J* : 3 : 2179-2183, 1989.
2. Carlo MD Keit R Porter PD : The fine structure of the parenchymal cell of the normal rat liver *Am J pato* 46 : 691, 755, 1935.
3. Deman JCD Blocak APR : Relationship between glycogen and agranuler endoplasmic reticulum in rat hepatit cells. *Histo and cyto.* 14 : 135-144, 1966.
4. Grill V Runfeldt M : Abnormalities of inculin responses after ambient and previous exposure to glikose in streptozocin-diabetic and dexametazone treated rats. *Diabetes.* 35 : 44-51, 1986.
5. James AG Theresa AR : Desensitization of primary cultures of adult rat liver paranchymal cells to stimulation of adenosine 3',5'-monophosphate production by glucagon and epinephine *Endoc.* 107 : 1309-1319, 1930.
6. Odette M Claire N : Long-term maintenance of hepatocyte functional activity in co-culture : Requirements for sinusaidal endothelial cells and dexametasone. *J cell physiol.* 129 : 103-110, 1986.
7. Margolis RN Cardell RR Cumow RT : Association of glycogen synthase phosphatase and phosphorylase smooth endosplasmic reticulum. *J cell biology,* 83 : 348-356, 1979.
8. Muriel B Robert R Cardell JR : Fine structure of hepatocytes from fasted and fed rats *Am J. Anat.* 143 : 399-438, 1974.
9. Robert R Cardell JR : Action of metabolic hormones on the fine structure of ratliver cells *Am J Anat.* 139 : 49-80, 1947.
10. Robert R Cardell JR : Action of metabolic hormones on the fine structure of ratliver cells *Am J Anat.* 131 : 21-54, 1971.
11. Robert R Cardell JR ve ark : Correlation between structure and glycogen content of livers from rats on a controlled feeding schdule. *Anat. Rec.* 177 : 23-33, 1979.

12. Robert R Cardell JR : Action of metabolic hormones on the fine structure of rat liver cells *Anat. Rec.* 180 : 309-330, 1974.
13. Ronald NM Robert R Cardell JR : Effects of actinomycin D on dexamethasone induced hepatic glycogen accumulation. Morphological and biochemical observations. *Am J Anat.* 158 : 365-386, 1980.
14. Takash S Hiroshi T : Specific binding sites for natural glucocorticoids in plasma membranes of rat liver. *Endoc.* 96 : 1499-1508, 1975.