

Kronik Karaciğer Hastalıklarında Apolipoprotein A-I, B, E Değişiklikleri

THE CHANGES OF APOLIPOPROTEIN A-I, B AND E IN CHRONIC LIVER DISEASES

Dr.Serhat BOR*, Dr.Gönüf YAŞAR", Dr. Enise YAVUZOĞLU**

SSK Okmeydanı Hastanesi *İli. Dahiliye Servisi, "Biyokimya Setvlsi

ÖZET

Kronik karaciğer hastalıklarında lipoprotein metabolizmalarında çeşitli değişiklikler olur. Çalışmamızda bu değişiklikleri yansıtan önemli bir parametre olan apolipoproteinlerin karaciğer sirozu ve kronik aktif hepatit olgularındaki değişimleri araştırılmıştır. 10 karaciğer sirozu ve 21 kronik aktif hepatiti olgu ve 10 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alınmış olup apolipoprotein A1 ve E düzeylerinin ileri derecede azalmış olduğu ($p<0.001$), B düzeylerinde ise anlamlı değişiklik olmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Apolipoprotein A-I, B, E, Kronik Karaciğer Hastalıkları

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993, 4:278-280

Karaciğer lipoproteinlerin sentez ve katabolizmalarında en önemli organdır (3,4,13). Lipoproteinler kolesterol, trigliserid ve diğer lipidlerin vücut sıvılarında taşınmalarında, ayrıca metabolizmalarında rol oynarlar. Apolipoproteinler (Apo) ise plazma lipoproteinlerinin protein bölümünü oluştururlar. Lipoprotein partikülleri arasında lipidlerin değişimini sağladıkları gibi lipoprotein metabolizmasındaki bazı enzimlerin kofaktör veya aktivatörü olarak görev yaparlar. Doku reseptörleri ile ilişkili olarak da lipidlerin hedef organlara giriş ve çıkışlarını düzenlerler.

APOLİPOPROTEİN A-I: Karaciğer ve incebarsakta sentezlenir. incebarsakta sentezlenen bölümü diğerine göre oldukça azdır. Şilomikronlar ve HDL'de bulunur. Plazmaya girdikten hemen sonra tosofolipidden zengin öncü HDL'nin yapısında yer alır. Serbest kolesterolün ekstrahepatik dokulardan uzaklaştırılmasında rol alan Lecithin Kolesterol Acil Transferaz (LCAT) enzimi-

Geliş Tarihi: 28.01.1993

Kabul Tarihi: 08.11.1993

Yazışma Adresi: Dr. Serhat BOR

1715. Sok. No: 54, Kat: 4,
35600 Karşıyaka-İZMİR

278

SUMMARY

Chronic liver diseases cause a lot of aberrations in lipoprotein metabolism. In this study we investigated the levels of some apolipoproteins which are useful parameters of lipoprotein metabolism, in patients with liver cirrhosis (10 cases), chronic active hepatitis (21 cases), and normals (10 cases). We found that apolipoprotein A and E levels of chronic liver patients were significantly lower than normals ($p<0.001$). But the level of apo B was not different from the normals.

Key Words: Apolipoprotein A-I, B, E, Chronic liver disease

Turk J Gastroenterohepatol 1993, 4:278-280

nin aktivatörüdür. HDL alt gruplarının biyosentezinde, katalitik aktivitesi ile kolesterol esterlerinin ve lizoleciti- nin şilomikronlardan öncü HDL'ye geçişinde önemli rol oynar (2,3,4,6,9,15,18).

APOLİPOPROTEİN B: HDL dışındaki diğer bütün lipoprotein sınıflarının protein kitlesinin büyük kısmını oluşturur. Temel iki şekilden biri olan Apo B-100 karaciğerde, diğeri Apo B-48 ise incebarsak duvarında sentezlenir. Apo B-48 normalde açlık kanında saptanamayacak kadar düşük düzeylerde bulunur. **Laboratuvarlarda ölçülen Apo B-100'dür (3,4,9,15).**

APOLİPOPROTEİN E: Şilomikronların, VLDL, HDL'nin yapı bileşenidir. Karaciğerde sentezlenir ve reseptörleri de burada bulunur. Bu reseptörler karaciğer tarafından Apo E içeren IDL, şilomikron remnantları, HDL alımını kolaylaştırır. Hepatosit yüzeyindeki reseptörler apolipoproteinleri tanıyarak bağlanırlar ve endositozla hepafoositlere alarak yıkılmasını sağlarlar. Böylece plazma kolesterolce zengin remnantlardan hızla temizlenir ve kolesterol metabolizmasının regülasyonu sağlanır (3,4,5,7,14),

Karaciğerin apolipoproteinlerin sentez ve katabolizmasındaki öneminin sonucu olarak, sentez fonksiyonu-

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993,4

nu bozan kronik karaciğer hastalıklarında serum düzeylerinde önemli değişiklikler olması beklenir. Biz de çalışmamızda kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozu bulunan olgularda serum apolipoprotein A-I, B, E düzeylerini saptayarak bu durumda oluşan lipoprotein değişikliklerini tartışmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 10 karaciğer sirozu, 21 kronik aktif hepatit olmak üzere 31 kronik karaciğer hastası ve 10 sağlıklı kişiden oluşan bir kontrol grubunu kapsamaktadır. Kronik karaciğer hastalığı saptanan 31 olgunun 22'si erkek, 9'u kadın olup yaş ortalamaları 450±18.3 bulunmuştur. Karaciğer sirozu tanısı koyulan altı erkek, dört kadından oluşan grubun yaş ortalaması 43.0±27.4, kronik aktif hepatit tanılı 21 olgunun ise 16'sı erkek, beşi kadın olup yaş ortalamaları 46.2*21.3 olarak saptanmıştır.

Kronik karaciğer hastalığı bulunan olgular hastane-miz üçüncü iç Hastalıkları kliniğinde Aralık 1990-Temmuz 1991 tarihleri arasında yatan olgulardan seçilmiş ve 10 karaciğer sirozlu olgunun yedisine ve tüm kronik aktif hepatit olgularına perkutan karaciğer iğne biyopsisi yapılmıştır. Biyopsiler iki ayrı patoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Tüm olgularda; transaminazlar, bilirubinler, proteinler ve protein elektroforezi, protrombin zamanı, kolinesteraz, prealbumin, gamma glutamil transpeptidaz, immunglobulin A, G, M yanısıra diğer rutin biyokimyasal tetkikler yaptırılmıştır. HBsAg, AntiHBc, HBeAg, Antidelta, AntiHCV testleri ELISA ile araştırılmış, karsinoembrijenik antijen, alfafetoprotein ve CA 19.9 tümör belirleyicileri ise RIA ile taranmıştır. Ayrıca tüm olgulara üst batin ultrasonografisi ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmıştır. Karaciğer sirozu olgularımızın ikisi Child A, beşi Child B, üçü Child C olarak sınıflandırılmıştır. Altısı B virüsü, ikisi C virüsüne, biri alkole bağlı ve biri de kriptojenik etyolojili olarak değerlendirilmiştir. 21 kronik aktif hepatitli olgunun 10'u B virüsüne, üçü C virüsüne, biri B+O virüsüne, beşi ise alkole bağlı olup; iki olguda etken belirlenemmiştir. Sonuçlar student-t testiyle değerlendirilmiştir.

Kan analizleri 12 saatlik açlık ardından alınan kan örneklerinde çalışılmıştır. Rutin analizlerde RA-XT ota

nalizör sistem kullanılmıştır. Apolipoprotein ölçümlerinde radyal immun diffüzyon tekniği kullanılmış olup, tüm sonuçlar mg/dl cinsinden verilmiştir. Daha önce yaptığımız ve literatür ile de uygunluk gösteren çalışmalarımızda apolipoprotein düzeylerinin cinsiyet ve erişkinlerde yaşa bağlı değişiklik göstermediğini saptadığımızdan sonuçlarımızda cinsiyet ve yaş ayrımı yapılmamıştır. Hepatosellüler karsinomlu olgumuz yoktu.

SONUÇLAR

On sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda Apo A-I ortalama değeri (ort. değ.): 176.91±41.63, Apo B ort.değ.: **86,50:28.09**, Apo E ort.değ.: **4.23+1.30** bulundu.

Kronik karaciğer hastalığı saptanan olgularımızın Apo A-I ort.değ.: 109.89±29.66, Apo B ort.değ.: 81.10+37.56, Apo E ort.değ.:2.456±0.9473 bulundu. Kontrol grubuna göre Apo A-I ve Apo E düzeylerinin ileri derecede azalmış olduğu (p<0.001), Apo B düzeylerinde ise anlamlı değişiklik olmadığı görüldü. Bunların içinde karaciğer sirozu bulunan 10 olgunun Apo A-I ort.değ.:94.92+26.77, Apo B ort.değ.: 68.56+31.25, Apo E ort.değ.: 2.50±0,86 bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Apo A-I ve Apo E düzeyleri belirgin olarak azalırken (sırasıyla p<0.001 ve p<0,005), Apo B düzeylerinde ise anlamlı değişiklik görülmedi. Kronik aktif hepatit saptanan olgularımızın Apo A-I ort.değ.: 126.53+24.12, Apo B ort.değ.: 95.04+40.74, Apo E ort.değ.: 2.42+1.01 bulundu. Yine kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Apo A-I ve Apo E düzeylerinde belirgin azalma saptanırken (p<0.001), Apo B düzeylerinin ise değişmediği izlendi (Tablo 1).

TARTIŞMA

Başta koroner kalp hastalığı ve diabetes mellitus olmak üzere birçok hastalığın yanısıra, apolipoproteinler, karaciğerin sentez ve fonksiyonunu bozan çeşitli hastalıklarında da inceleme konusu olmuşlardır (1,3,13). Özellikle lipid metabolizması bozukluklarının eşlik ettiği primer bilier siroz ve alkole bağlı karaciğer hastalıklarında birçok çalışma yapılmıştır (9,12). Alkolik karaciğer hastalıklarında Apo A-I azalırken A-I/A-II oranı ise Ali'nin daha fazla düşmesi nedeni ile yükselir. Etanol

Tablo 1. Kronik karaciğer hastalığı ve kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar özellikleri

	cinsiyet	Yaş	Kol.	TG	HDL	Prealb	GGT	Alb.	Apo A-I	Apo B	Apo E
Normal	5E, 5K	44,38	180.81	142,28	44,67	24,34	24.03	3.91	176,9+41.63	86,5+26.09	4.23±1.3
Kr.Kc. Hast (Toplam)	22E, 9K	45							109,89+29,66 p<0,001	81,1+37.56 NS	2,456+0.9473 pO.001
KAH.	16E.5K	46,25	171.71	131,31	41.87	11.4	83.72	3.84	126,53i24,12 P<0.001	95.04+40.74 NS	2.42+1.01 P<0.001
Kc. Sirozu	6E, 4K	43	150.8	78,5	41,62	7,33	54.1	3.27	94,92+26.77 PO001	68,56+31.25 NS	2.50+0.86 PO.005

(NS: Nonsignifikan)

alımı HDL'yi yükseltirken, alkole bağlı siroz geliştiğinde durum tersine döner. Poynard ve arkadaşları (16) alkolik karaciğer hastalığı histolojisi ile serum Apo A-I düzeyleri arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Yağlanma dönemindeki karaciğer hasarında alkolün apolipoprotein biyosentezini indüklemesine bağlı Apo A-I yükselirken, karaciğer hücre yıkımının ilerlemesi ile birlikte düzeyi azalmaya başlar. Siroz gelişimiyle birlikte en alt düzeye iner.

Akut viral hepatit, hepatosellüler karsinom ve metastatik karaciğer tümörlerinde de apolipoprotein düzeylerinde çeşitli değişiklikler oluşur (9,11,13,17).

Yukarıda belirtilen etyolojilerin dışındaki nedenlere bağlı karaciğer sirozu ve kronik aktif hepatitte apolipoproteinler hakkında az sayıda çalışma vardır. Karaciğer sirozunda Apo A-I ve Apo-II azalırken, A-H'deki azalma daha belirgindir. Ayrıca Apo B'de de düşme olur (9). Kolestatik ve nonkolestatik karaciğer hastalıklarında Apo A-I'in karaciğerin diğer sentez yeteneğini gösteren parametreleriyle yakın ilişkisi olduğu, nonkolestatik grupta A-I'in daha fazla azaldığı ve bunun karaciğer hastalığının ciddiyetini yansıtan bir parametre olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir (7). Apo A-I, proapolipoprotein A-I ve Apo B'de karaciğer sirozunda belirgin olarak düşer (10,11,13).

Apo E ile ilgili olarak literatürde daha az çalışma vardır. Primer bilier siroz veya alkolik sirozlarda Apo E'nin düştüğü belirtilmiştir (14). Buna karşın Flören 10 siroz, üç kronik aktif hepatit ve dört yağlı karaciğerden oluşan onyedil olguluk serisinde değişiklik olmadığını bildirmiştir (5). Daha önce sunduğumuz bir çalışmamızda 13 kronik aktif hepatitli olguda Apo E düzeylerinin belirgin düştüğünü göstermiştik (17).

Sonuçta; çalışmamızda gerek kronik aktif hepatit ve gerekse karaciğer sirozunda sentez fonksiyonu bozulmasına bağlı olarak Apo A-I ve Apo E düzeylerinde belirgin bir azalma görüldü. Apo B düzeylerinin değişmemesi, barsakta sentez edilen Apo B-48'in Apo B-100'deki azalmayı kompanse etmek amacıyla yükselmesi veya normal şartlarda açlık kanında bulunmaması gerekirken sirotik karaciğerde tutulumunun azalması nedeniyle açlık kan plazmasında saptanabilir düzeylere yükselmesiyle açıklanabilir. Apo B-100 azalmış olabilir fakat Apo B-48 artması bunu maskeler.

Son yıllarda karaciğer hastalıklarının tanı ve tedavisindeki ilerlemeler, bu olguların sağkalım sürelerini çok artırmıştır. Bu nedenle birçok olgu artık başka hastalıklarla da karşılaşabilecek kadar uzun süre yaşayabilmektedir. Günümüzde birçok hastalıkta apolipoproteinlerin önemi araştırılmaktadır. Özellikle koroner kalp hastalıkları, hiperlipidemiler ve diabetes mellitus gibi hastalıklarda rolleri anlaşıldıkça etyopatogenez, tanı ve tedavide yeni yaklaşımlar ortaya çıkabilecektir. Karaciğer hastalıklarında apolipoprotein düzeylerinin bilinmesi bu açıdan da önemlidir.

Apolipoprotein ölçümleri pahalıdır. Bu nedenle sadece primer bilier siroz, alkolik karaciğer hastalığında veya bunların dışında kalan sirozların yukarıda belirtilen

ek patolojilerinde, diğer biyokimyasal parametrelerin değerini artırmak amacıyla kullanılmasının uygun olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Bagdade JD, Subbaiah PV, Abnormal HDL composition in women with insulin-dependent diabetes, *J Lab Clin Med* 1989; 113:235.
2. Bedossa P, Poynard T, Abella A, Aubert A, Pignon JP, Naveau S, Leluc R, Lemaigre G, Martin ED, Chaput JC. Apolipoprotein A-I is a serum and tissue marker of liver fibrosis in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1989; 13(6):829.
3. Donna MM, Donna O. Apolipoproteins, methods and clinical significance. *Bioch Ed* 1989; 17(2):63.
4. Erkelens DW. Apolipoproteins in lipid transport, an impressionist view. *Postgraduate Med J* 1989; 65:275.
5. Flören CH. Apolipoprotein E in hepatocellular liver disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48:199.
6. Floren CH, Franzen J, Albers JJ. Apolipoprotein A-I in liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:454.
7. Floren CH, Gustafson A. Apolipoproteins A-I, A-II and E in cholestatic liver disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45(2):103.
8. Floren CH, Nilsson A. Hepatic Chylomicron Remnants (Apolipoprotein E) Receptors. Their physiological and clinical importance. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:513.
9. Hachem H, Favre G, Raynal G, Blavy G, Canal P, Soula G. Serum apolipoproteins A-I, A-II and B in hepatic metastases comparison with other liver disease: Hepatomas and Cirrhosis. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986; 24:161.
10. Isobe H, Sakai H, Satoh M, Sakamoto S, Koga S, Nawata H. Decreased proapolipoprotein A-I processing in liver disease: Evidence for hepatic participation in Proapolipoprotein A-I Conversion. *Clin Chem Acta* 1990; 189(3):303.
11. Jorge AD, Ponce G, Milutin C, Sanchez D, Diaz M, Perez R, Esley C. Importance of Apolipoproteins A-I and B in Acute Viral Hepatitis and Hepatic Cirrhosis. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1986; 16:39.
12. Koga S, Miyata Y, Ibayashi H. Plasma lipoproteins in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1985;2:286.
13. Miller JP. Dyslipoproteinaemia of liver disease. *Baillieres clin endocrinol metab* 1990; 4(4):807.
14. Miyata Y, Koga S, Ibiyashi H. Apoprotein E rich HDL in liver disease and cholestasis. *Acta Hepatol Jpn* 1983; 24:167.
15. Naito HK. The clinical significance of apolipoprotein measurements. *J Clin Immunoassay* 1986; 9:11.
16. Poynard T, Abella A, Pignon JP, Naveau S, Leluc R, Chaput JC. Apolipoprotein A-I and Alcoholic liver disease. *Hepatology*, 1986; 6:1391.
17. Yavuzoğlu E, Yaşar G, Bor S, Vardar M. Apc—E'nin karaciğer hastalıklarından klinik önemi. SSK Kongresi, Ekim 1990, Çeşme, İZMİR.

nu bozan kronik karaciğer hastalıklarında serum düzeylerinde önemli değişiklikler olması beklenir. Biz de çalışmamızda kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozu bulunan olgularda serum apolipoprotein A-I, B, E düzeylerini saptayarak bu durumda oluşan lipoprotein değişikliklerini tartışmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 10 karaciğer sirozu, 21 kronik aktif hepatit olmak üzere 31 kronik karaciğer hastası ve 10 sağlıklı kişiden oluşan bir kontrol grubunu kapsamaktadır. Kronik karaciğer hastalığı saptanan 31 olgunun 22'si erkek, 9'u kadın olup yaş ortalamaları 45,0+18,3 bulunmuştur. Karaciğer sirozu tanısı koyulan altı erkek, dört kadından oluşan grubun yaş ortalaması 43,0+27,4, kronik aktif hepatit tanısı 21 olgunun ise 16'sı erkek, beşi kadın olup yaş ortalamaları 46,2+21,3 olarak saptanmıştır.

Kronik karaciğer hastalığı bulunan olgular hastanemiz üçüncü iç Hastalıkları kliniğinde Aralık 1990-Temmuz 1991 tarihleri arasında yafan olgulardan seçilmiş ve 10 karaciğer sirozlu olgunun yedisine ve tüm kronik aktif hepatit olgularına perkutan karaciğer iğne biyopsisi yapılmıştır. Biyopsiler iki ayrı patoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Tüm olgularda; transaminazlar, bilirubinler, proteinler ve protein elektroforezi, protrombin zamanı, kolinesteraz, prealbumin, gamma glutamil transpeptidaz, Immunglobulin A, G, M yanısıra diğer rutin biyokimyasal tetkikler yaptırılmıştır, HBsAg, AntiHBc, HBeAg, Antidelta, AntiHCV testleri ELISA ile araştırılmış, karsinoembriyolik antijen, alfafetoprotein ve CA 19,9 tümör belirleyicileri ise RIA ile taranmıştır. Ayrıca tüm olgulara üst batin ultrasonografisi ve üst gastrointestinal sistem endoskopsi yapılmıştır. Karaciğer sirozu olgularımızın ikisi Child A, beşi Child B, üçü Child C olarak sınıflandırılmıştır. Altısı B virüsü, ikisi C virüsüne, biri alkole bağlı ve biri de kriptojenik etyolojili olarak değerlendirilmiştir, 21 kronik aktif hepatitli olgunun 10'u B virüsüne, üçü C virüsüne, biri B+C virüsüne, beşi ise alkole bağlı olup: iki olguda etken belirlenemmiştir. Sonuçlar student-t testiyle değerlendirilmiştir.

Kan analizleri 12 saatlik açlık ardından alınan kan örneklerinde çalışılmıştır. Rutin analizlerde RA-XT otoa-

nalizör sistem kullanılmıştır. Apolipoprotein ölçümlerinde radyal immun diffüzyon tekniği kullanılmış olup, tüm sonuçlar mg/dl cinsinden verilmiştir. Daha önce yaptığımız ve literatür ile de uygunluk gösteren çalışmalarımızda apolipoprotein düzeylerinin cinsiyet ve erişkinlerde yaşa bağlı değişiklik göstermediğini saptadığımızdan sonuçlarımızda cinsiyet ve yaş ayrımı yapılmamıştır. He patosellüler karsinomlu olgumuz yoktu.

SONUÇLAR

On sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda Apo A-I ortalama değeri (ort, değ.): 176.91+41.63, Apo B ort.değ.: 86.50:28,09, Apo E ort.değ.: 4,23+1,30 bulundu.

Kronik karaciğer hastalığı saptanan olgularımızın Apo A-I ort.değ.: 109.89+29,66, Apo B ort.değ.: 81.10+37.56, Apo E ort.değ.:2.456±0,9473 bulundu. Kontrol grubuna göre Apo A-I ve Apo E düzeylerinin ileri derecede azalmış olduğu (p<0.001), Apo B düzeylerinde ise anlamlı değişiklik olmadığı görüldü. Bunların içinde karaciğer sirozu bulunan 10 olgunun Apo A-I ort.değ.:94,92±26,77, Apo B ort.değ.: 68.56*31.25, Apo E ort.değ.: 2.50+0.86 bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Apo A-I ve Apo E düzeyleri belirgin olarak azalırken (sırasıyla p<0.001 ve p<0.005), Apo B düzeylerinde ise anlamlı değişiklik görülmedi. Kronik aktif hepatit saptanan olgularımızın Apo A-I ort.değ.: 126.53+24.12, Apo B ort.değ.: 95.04+40.74, Apo E ort.değ.: 2.42+1.01 bulundu. Yine kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Apo A-I ve Apo E düzeylerinde belirgin azalma saptanırken (p<0.001), Apo B düzeylerinin ise değişmediği izlendi (Tablo 1).

TARTIŞMA

Başta koroner kalp hastalığı ve diabetes mellitus olmak üzere birçok hastalığın yanısıra, apolipoproteinler, karaciğerin sentez ve fonksiyonunu bozan çeşitli hastalıklarında da inceleme konusu olmuşlardır (1,3,13), Özellikle lipid metabolizması bozukluklarının eşlik ettiği primer bilier siroz ve alkole bağlı karaciğer hastalıklarında birçok çalışma yapılmıştır (9,12). Alkolik karaciğer hastalıklarında Apo A-I azalırken A-I/A-II oranı ise Ali'nin daha fazla düşmesi nedeni ile yükselir. Etanol

Tablo 1. Kronik karaciğer hastalığı ve kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar özellikleri

	cinsiyet	Yaş	Kol.	TG	HDL	Prealb	GGT	Alb.	Apo A-I	Apo B	Apo E
Normal	5E, 5K	44.38	180,81	142,28	44,67	24.34	24.03	3,91	176,9+41.63	86.5+26,09	4.23+1,3
Kr.Kc. Hast (Toplam)	22E, 9K	45							109,89+29.66 p<0.001	81.1+37.56 NS	2.456+0.9473 p<0.001
KAH.	16E.5K	46.25	171.71	131,31	41.87	11.4	83.72	3.84	126,53+24.12 P<0.001	95.04+40.74 NS	2.42+1.01 PO.001
Kc. Sirozu	6E.4K	43	150 8	78.5	41,62	7.33	54.1	3.27	94.92+26.77 PO.001	68.56+31,25 NS	2.50+0.86 P<0,005

(NS: Nonsignifikan)

alımı HDL'yi yükseltirken, alkole bağlı siroz geliştiğinde durum tersine döner. Poynard ve arkadaşları (16) alkolik karaciğer hastalığı histolojisi ile serum Apo A-I düzeyleri arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Yağlanma dönemindeki karaciğer hasarında alkolün apolipoprotein biyosentezini indüklemesine bağlı Apo A-I yükselirken, karaciğer hücre yıkımının ilerlemesi ile birlikte düzeyi azalmaya başlar. Siroz gelişimiyle birlikte en alt düzeye iner.

Akut viral hepatit, hepatosellüler karsinom ve metastatik karaciğer tümörlerinde de apolipoprotein düzeylerinde çeşitli değişiklikler oluşur (9,11,13,17).

Yukarıda belirtilen etyolojilerin dışındaki nedenlere bağlı karaciğer sirozu ve kronik aktif hepatitte apolipoproteinler hakkında az sayıda çalışma vardır. Karaciğer sirozunda Apo A-I ve Apo-II azalırken, A-M'deki azalma daha belirgindir. Ayrıca Apo B'de de düşme olur (9). Kolestatik ve nonkolestatik karaciğer hastalıklarında Apo A-I'in karaciğerin diğer sentez yeteneğini gösteren parametreleriyle yakın ilişkisi olduğu, nonkolestatik grupta A-I'in daha fazla azaldığı ve bunun karaciğer hastalığının ciddiyetini yansıtan bir parametre olarak kabul edilebileceği belirtilmiştir (7). Apo A-I, proapolipoprotein A-I ve Apo B'de karaciğer sirozunda belirgin olarak düşer (10,11,13).

Apo E ile ilgili olarak literatürde daha az çalışma vardır. Primer bilier siroz veya alkolik sirozlarda Apo E'nin düştüğü belirtilmiştir (14). Buna karşın Flören 10 siroz, üç kronik aktif hepatit ve dört yağlı karaciğerden oluşan onyediyi olguluk serisinde değişiklik olmadığını bildirmiştir (5). Daha önce sunduğumuz bir çalışmamızda 13 kronik aktif hepatitli olguda Apo E düzeylerinin belirgin düştüğünü göstermiştik (17).

Sonuçta; çalışmamızda gerek kronik aktif hepatit ve gerekse karaciğer sirozunda sentez fonksiyonu bozulmasına bağlı olarak Apo A-I ve Apo E düzeylerinde belirgin bir azalma görüldü. Apo B düzeylerinin değişmemesi, barsakta sentez edilen Apo B-48'in Apo B-100'deki azalmayı kompanse etmek amacıyla yükselmesi veya normal şartlarda açlık kanında bulunmaması gerekirken sirotik karaciğerde tutulumunun azalması nedeniyle açlık kan plazmasında saptanabilir düzeylere yükselmesiyle açıklanabilir. Apo B-100 azalmış olabilir fakat Apo B-48 artması bunu maskeler.

Son yıllarda karaciğer hastalıklarının tanı ve tedavisindeki ilerlemeler, bu olguların sağkalım sürelerini çok artırmıştır. Bu nedenle birçok olgu artık başka hastalıklarla da karşılaşabilecek kadar uzun süre yaşayabilmektedir. Günümüzde birçok hastalıkta apolipoproteinlerin önemi araştırılmaktadır. Özellikle koroner kalp hastalıkları, hiperlipidemiler ve diabetes mellitus gibi hastalıklarda rolleri anlaşıldıkça etyopatogenez, tanı ve tedavide yeni yaklaşımlar ortaya çıkabilecektir. Karaciğer hastalıklarında apolipoprotein düzeylerinin bilinmesi bu açıdan da önemlidir.

Apolipoprotein ölçümleri pahalıdır. Bu nedenle sadece primer bilier siroz, alkolik karaciğer hastalığında veya bunların dışında kalan sirozların yukarıda belirtilen

ek patolojilerinde, diğer biyokimyasal parametrelerin değerini artırmak amacıyla kullanılmasının uygun olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Bagdade JD, Subbaiah PV. Abnormal HDL composition in women with insulin-dependent diabetes. *J Lab Clin Med* 1989; 113:235.
2. Bedossa P, Poynard T, Abella A, Aubert A, Pignon JP, Naveau S, Leluc R, Lemaigre G, Martin ED, Chaput JC. Apolipoprotein A-I is a serum and tissue marker of liver fibrosis in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1989; 13(6):829.
3. Donna MM, Donna O. Apolipoproteins, methods and clinical significance. *Bioch Ed* 1989; 17(2):63.
4. Erkelens DW. Apolipoproteins in lipid transport, an impressionist view. *Postgraduate Med J* 1989; 65:275.
5. Flören CH. Apolipoprotein E in hepatocellular liver disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48:199.
6. Floren CH, Franzen J, Albers JJ. Apolipoprotein A-I in liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:454.
7. Floren CH, Gustafson A. Apolipoproteins A-I, A-II and E in cholestatic liver disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45(2):103.
8. Floren CH, Nilsson A. Hepatic Chylomicron Remnants (Apolipoprotein E) Receptors. Their physiological and clinical importance. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:513.
9. Hachem H, Favre G, Raynal G, Blavy G, Canal P, Soula G. Serum apolipoproteins A-I, A-II and B in hepatic metastases comparison with other liver disease: Hepatomas and Cirrhosis. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986; 24:161.
10. Isobe H, Sakai H, Satoh M, Sakamoto S, Koga S, Nawata H. Decreased proapolipoprotein A-I processing in liver disease: Evidence for hepatic participation in Proapolipoprotein A-I Conversion. *Clin Chem Acta* 1990; 189(3):303.
11. Jorge AD, Ponce G, Milutin C, Sanchez D, Diaz M, Perez R, Esley C. Importance of Apolipoproteins A-I and B in Acute Viral Hepatitis and Hepatic Cirrhosis. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1986; 16:39.
12. Koga S, Miyata Y, Ibayashi H. Plasma lipoproteins in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1985;2:286.
13. Miller JP. Dyslipoproteinaemia of liver disease. *Baillieres clin endocrinol metab* 1990; 4(4):807.
14. Miyata Y, Koga S, Ibiyashi H. Apoprotein E rich HDL in liver disease and cholestasis. *Acta Hepatol Jpn* 1983; 24:167.
15. Naito HK. The clinical significance of apolipoprotein measurements. *J Clin Immunoassay* 1986; 9:11.
16. Poynard T, Abella A, Pignon JP, Naveau S, Leluc R, Chaput JC. Apolipoprotein A-I and Alcoholic liver disease. *Hepatology*, 1986; 6:1391.
17. Yavuzoğlu E, Yaşar G, Bor S, Vardar M. Apo-E'nin karaciğer hastalıklarındaki klinik önemi. SSK Kongresi, Ekim 1990, Çeşme, İZMİR.