

Karaciğer Sirozunda Lipid Değişiklikleri

LIPID LEVEL CHANGES IN HEPATIC CIRRHOSIS

Dr.Cemil TAŞÇIOĞLU*, Dr.Nihal SALMAYENLİ**, Dr.Kerim GÜLER*,
Dr.Ayşegül TELCİ**, Dr.Fatih BEŞİŞİK***, Prof.Jr Ahmet SİVAS**,
Prof.Dr.Süleyman YALÇIN***, Prof.Dr.Abdillkadir KAYSI*

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi *İç Hastalıkları ABD, **Klinik Biokimya, ***Gastroenterohepatoloji BD, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışma serum lipidfraksiyonlarının karaciğer sirozundaki değişikliklerini ve bu değişmelerin dekompansementasyon göstergesi olarak değerli olup olmadığını saptamak için yapıldı. Araştırma grubu olarak 30 karaciğer sirozu vakası alındı. Hastaların 22'si dekompansementasyon, 8'i kompansementasyon idi. Hastaların lipidlerine, lipoproteinlerine, apoprotein A1 (apoA1), apoprotein B-100 (apoB-100) ve çeşitli karaciğer biokimyasal testlerine bakıldı. Sonuç olarak kolesterol, düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve apoB-100 hem kompansementasyon hem de dekompansementasyon gruplarında düşük bulunurken, yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) ve apoA1 sadece dekompansementasyon grubunda düşük bulundu. Keza kompansementasyon gruba göre dekompansementasyon grubunda HDL, VLDL ve apoA1 düzeyleri düşük saptandı.

Bu bulgular karaciğer sirozunda lipid metabolizmasında değişiklikler olduğunu, HDL, VLDL ve apoA1 düzeylerinin dekompansementasyon göstergesi olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer sirozu, Serum lipidleri

T Klin Gastroenterohepatoloji 1992,

SUMMARY

This study was done to determine the changes in the serum lipid fractions in patients with hepatic cirrhosis and to assess their value as a decompensation indicator. Thirty hepatic cirrhotic patients were enrolled in the study. Twenty-two of the patients were decompensated and 8 were compensated cirrhosis. Lipids, lipoproteins, apoprotein A1, apoprotein B-100 and various hepatic biochemical parameters were investigated. Cholesterol, low density lipoprotein (LDL) and apoprotein B-100 levels were found to be decreased both in decompensated and compensated cirrhotic patient groups. High density lipoprotein (HDL), very low density lipoprotein (VLDL) and apoprotein A1 levels were found to be significantly decreased only in the decompensated cirrhotic patient group HDL, VLDL and apoprotein A1 levels were significantly decreased.

These findings show that changes in lipid metabolism occur in hepatic cirrhosis and HDL, VLDL and apoprotein A1 can be used as decompensation indicator.

KeyWords: Hepatic cirrhosis, Serum lipid fractions

Turk J Gastroenterohepatol 1992,

Lipidler kolestol, trigliserid, fosfolipid ve serbest yağ asitleri olmak üzere 4 grupta toplanır. Bu

bileşikler kanda lipoproteinler şeklinde taşınırlar (1,2). Karaciğer karbonhidrat ve proteinlerin yanında lipid metabolizmasında da merkezi bir yere sahiptir. Lipidlerin 4 farklı unsurunun ve lipoproteinlerin sentezinde, esterleşmesinde, yıkımında ve kana verilmesinde karaciğer esas rolü oynamaktadır (1,3). Kolesterol bütün hücrelerde sentez edilmekle beraber özellikle karaciğer ve ince barsaklarda yapılır.

Geliş Tarihi: 10.1.1992

Kabul Tarihi: 9.3.1992

Yazışma Adresi: Dr.Cemil TAŞÇIOĞLU
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi ABD,
İSTANBUL

Karaciğerde kolesterol sentezi açlık ve kolesterol beslenmesi ile inhibe olur. Hücre membranında ve safrada bulunan kolesterol serbest kolesteroldür. Plasmada ve karaciğerde kolesterol esterleri bulunur. Kolesterolün esterleşmesi plasmada lesitin kolesterol asil transferaz enzimi (LCAT) ile olur. Bu enzim karaciğerde sentez edilmektedir (1,2,4,5). Lipid transportunda lipoproteinler rol oynar. Lipoproteinlerin çekirdeği trigliserid ve kolesteril esteri olmak üzere 2 hidrofobik lipidten ibarettir. Yüzeyinde ise fosfolipid, serbest kolesterol ve apoproteinler bulunur. Apoproteinlerden 9'u karaciğerde kaba endoplasmik retikulum, düz endoplasmik retikulum ve Golgi üçlüsü tarafından sentez ve sekrete edilir (1,6,7).

Karaciğer sirozunda serum lipid ve lipoproteinlerinde değişiklikler olmaktadır. Genellikle plasma lipidleri • zalma eğilimindedir (8,9). Sirozda total serum kolesterolü genellikle normal bulunur. Kolesteroldeki düşük değerler dekompanasyonu gösterir (1,3). Bu çalışma karaciğer sirozunda ki lipid değişikliklerini ve bu değişikliklerin dekompanasyon göstergesi olarak değerini saptamak için yapıldı.

MATERYEL VE METOD

Çalışmamıza İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye kliniğinde 1990-1991 yılları arasında yatırılarak tetkik edilmiş ve karaciğer sirozu tanısı konmuş 30 hasta alınmıştır. Hastaların 17'si erkek, 13'ü kadındı. Yaşları 18 ile 73 arasında değişmekte idi (ortalama yaş 48 ± 15).

Çalışmamıza giren 30 hastada uygulanan karaciğer iğne biopsisi veya laparoskopi ve fizik muayene sonucu 22 hastada dekompanse, 8 hastada da kompanse siroz tanısı kondu. Dekompanasyon kriteri olarak asit, sarılık, ensefalopati mevcudiyeti alındı. Kontrol grubu 29 sağlıklı erişkin insandan oluştu.

Hastalarımıza çeşitli karaciğer biyokimik testleri yanında kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL), çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), apoprotein A1 (apo A1) ve apoprotein B-100 (apo B-100) bakıldı.

Total kolesterol ve trigliserid düzeyleri Technicon RA XT seçimli otoanalizöründe enzimatik yöntem ile tayin edildi.

HDL fosfotungstik asid + MgCh ile serumdaki LDL ve VLDL çöktürüldükten sonra, Technicon RA-XT seçimli otoanalizöründe enzimatik olarak ölçüldü.

LDL ve VLDL, Friedewald formülü ile hesaplandı.

Apo A1 ve apo B-100 düzeyleri Behring firmasından sağlanan radial immunodiffüzyon plakları ile, albumin Technicon SMA 11/90 12 kanallı otomasyon cihazında BCG yöntemi ile (N: 3.5-5.5 gr/dl) ve total bilirubin de Jendrassik Graff metodu ile tayin edildi (Nonnalı0.3-1.0mg).

Serum aspartat aminotransferaz (AST, SGOT), alanin aminotransferaz (ALT, SGPT), alkali fosfat (AF) ve gama-glutamil transpeptidaz (GGT) RA-XT seçimli otomasyon cihazında enzimatik yöntemlere göre tayin edildi. AST normali 10-40 Karinen ünitesi, ALT normali 10-40 Kaimen ünitesi, AF normali 0.8-2.9 Bessey-Lovvry ünitesi ve GGT normali < 50 u/L.

Prealbumin düzeyi Behring firmasından sağlanan radial immunodiffüzyon plakları ile tayin edildi (N:20 20 mg/dl).

İstatistik! analizler Student's t testi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza giren 30 hastada HBsAg bakıldı ve 20 hastada (%66.6) pozitif bulundu. 9 hastada (9c30) alkol anamnezi vardı.

Hastalarımızda elde edilen sonuçlar Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Toplam hasta grubunda, dekompanse ve kompanse grublardaki ve kontrol grubundaki sonuçlar da Tablo 3'de gösterilmiştir.

Kontrol grubu ile toplam hasta grubu karşılaştırıldığında kolesterol, HDL, LDL, apo A1 ve apo B-100 düzeyleri siroz grubunda ileri derecede anlamlı olarak ($p<0.001$) düşük bulundu. Trigliserid düzeyi de siroz grubunda anlamlı derecede ($p<0.05$) düşük bulunurken, VLDL düzeylerinde iki grub arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Kontrol grubu ile kompanse grub karşılaştırıldığında kolesterol, LDL ve apo B-100 düzeyleri kompanse grupta ileri derecede anlamlı olarak ($p<0.001$) düşük bulundu. VLDL de dekompanse grubta anlamlı derecede ($p<0.005$) düşük saptandı.

Tablo 1. Hastai Mulaki karaciğer biosimik parametrelerin sonuçları

Grup	Yaş (Ortalama)	A. Üzeri	SİROZ	ALT	GGT	LDL	Trig. Yağ (mg/dl)
1	51,5	14	16	2,08	77	31,40	105
2	51,5	16	16	1,99	76	31,05	73
3	51,5	17	16	1,66	77	31,17	70
4	51,5	17	17	1,62	15	31,41	77
5	51,5	16	17	1,71	21	31,05	86
6	51,5	16	17	1,67	16	31,03	93
7	51,5	16	17	1,67	11	31,00	110
8	51,5	16	17	1,67	11	31,23	100
9	51,5	17	17	1,71	17	31,05	114
10	51,5	17	17	1,71	17	31,05	108
11	51,5	17	17	1,71	17	31,05	108
12	51,5	17	17	1,71	17	31,05	118
13	51,5	17	17	1,71	17	31,05	118
14	51,5	17	17	1,71	17	31,05	118
15	51,5	17	17	1,71	17	31,05	118
16	51,5	17	17	1,71	17	31,05	118
17	51,5	17	17	1,71	17	31,05	118
18	51,5	17	17	1,71	17	31,05	118
19	51,5	17	17	1,71	17	31,05	118
20	51,5	17	17	1,71	17	31,05	118
21	51,5	17	17	1,71	17	31,05	118
22	51,5	17	17	1,71	17	31,05	118
23	51,5	17	17	1,71	17	31,05	118
24	51,5	17	17	1,71	17	31,05	118
25	51,5	17	17	1,71	17	31,05	118
26	51,5	17	17	1,71	17	31,05	118
27	51,5	17	17	1,71	17	31,05	118
28	51,5	17	17	1,71	17	31,05	118
29	51,5	17	17	1,71	17	31,05	118
30	51,5	17	17	1,71	17	31,05	118

Dekompanse grub ile kotnpanse grub karşılaştırıldığında HDL düzeyi anlamlı derecede ($p<0.03$), VLDL düzeyi anlamlı derecede ($p<0.04$) ve apo A1 düzeyi de anlamlı derecede ($p<0.05$) dekompanse grupta düşük bulundu.

TARTIŞMA

Karaciğer sirozunda kolesterol ve lipoprotein metabolizmasında belirgin değişiklikler bildirilmiştir (3,8,9,10,11). Karaciğer dışında hemen bütün organ ve hücreler de lipid metabolizmasında aktif veya pasif rol alır. Öncelikle ince barsak ve periferik yağ dokusunun lipid metabolizmasında karaciğere benzer etkinlikleri vardır. Dolayısı ile karaciğer hastalıklarında lipid metabolizması hakkında sarıh bir fikri ileri sürme bu muğlak mekanizmalar nedeni ile güçtür. Gerçekten serum lipidleri hastalığın cinsine, hastalığın devrine, bilier obstrüksiyon varlığına, vücut yağ depolarına ve nihayet karaciğer parenkim hasar derecesine bağlı olmayanlar gösterir. Asrımızın başında terminal dönemdeki akut veya kronik karaciğer hastalarında kolesterolün ileri derecede düşüklüğü biliniyor ve prognostik işaret olarak telakki ediliyordu (12). Sirozda total kolesterol düzeyindeki düşük değerler dekonpansasyonu göstermektedir (2,3,4,8). Bu azalma kolesterolün karaciğerdeki sentezinin ve kolesterol esterlerinin azalmasından dolayıdır. Diyetel faktörler kolesterolün azalmasında rol oynamamaktadır (9). Kolesterol es-

Tablo 2. Hastalarda ki kolesterol, lipoproteinler, Apo A1 ve Apo B'nin değerleri

Grup	Kolesterol (mg/dl)	HDL	LDL	VLDL	Apo A1	Apo B
1	67	38	17	15	34	105
2	70	37	22	12	109	73
3	67	39	15	13	104	70
4	61	26	16	9,41	106	77
5	70	38	11	17	116	86
6	75	37	7,8	14	109	93
7	70	36	10,7	15	123	110
8	75	36	11	17	111	100
9	70	36	10	17	109	114
10	70	36	10	17	108	108
11	70	36	10	17	108	108
12	70	36	10	17	118	118
13	70	36	10	17	118	118
14	70	36	10	17	118	118
15	70	36	10	17	118	118
16	70	36	10	17	118	118
17	70	36	10	17	118	118
18	70	36	10	17	118	118
19	70	36	10	17	118	118
20	70	36	10	17	118	118
21	70	36	10	17	118	118
22	70	36	10	17	118	118
23	70	36	10	17	118	118
24	70	36	10	17	118	118
25	70	36	10	17	118	118
26	70	36	10	17	118	118
27	70	36	10	17	118	118
28	70	36	10	17	118	118
29	70	36	10	17	118	118
30	70	36	10	17	118	118

terlerinin azalması LCAT enzim aktivitesinin azalmasına bağlıdır. Karaciğer sirozunda LCAT yapımı azalmıştır (1,3,4,8). Kronik karaciğer hastalığında kolesterol esterlerinin azalması karaciğerdeki yapım noksanlığından ziyade, plasmada ester formasyonunun olmamasındandır.

Çalışmamızda toplam hasta grubunda total serum kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak ($p<0.001$) düşük bulundu. Ancak kompanse grub ile dekompanse grub arasında kolesterol düşüklüğü bakımından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Bunun nedeni dekompanse siroz hastalarımızın terminal dönemde olmasından dolayı olabilir. Çünkü kronik karaciğer sirozunda serum kolesterol düzeyi terminal dönemde belirgin olarak düşmektedir.

Sirozda senim lipoprotein değişiklikleri görülür. Kolestazlı olmayan sirozlarda etyoloji bu değişiklikler üzerine çok etkili değildir (6). Serum VLDL düzeyi azalmıştır (6,10,11). VLDL'deki bu azalma, sentezinden sorumlu parenkim hücre hasarından, salınım yetersizliğinden ve malnutrisyondan dolayı olabilir. VLDL'nin azalması LCAT enzim aktivitesinin azalması ile birliktedir (10,13,14). Alkole bağlı siroz vakalarında VLDL artmış olarak bulunmuştur. Bu yükselmenin alkole bağlı serbest yağ asitlerinin artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5,9). Çalışmamızda toplam hasta grubunda, kontrol grubuna göre VLDL seviyelerinde anlamlı bir fark bu-

Tablo 3. Hasta gruplarında ve kontrol grubundaki kolesterol, lipoprotein ve apoproteinlerin değerleri

Vaka	Kolesterol		HDL		LDL		VLDL		Apo A1		Apo B1	
Kompanse grup n:8	128.50±	21.94	44.001	14.30	77.621	24.66	27.001	25.48	194.121	77.14	86.551	27.91
Dekompanse grubu n:22	131.261	39.91	33.401	9.91	82.501	36.30	15.131	5.52	138.181	64.13	99.901	33.13
Toplam n:30	133.261	35.78	36.231	11.96	81.201	33.25	18.301	14.40	153.101	71.16	94.341	31.92
Kontrol grubu n:9	175.971	29.12	47.171	11.57	108.581	28.98	19.171	6.77	226.481	56.91	132.181	30.79

lanmadı. Ancak dekompanse grupta anlamlı derecede ($p<0.05$) düşük bulundu. Keza kompanse gruba göre dekompanse grupta VLDL seviyesi anlamlı derecede ($p<0.04$) düşük olarak saptandı. Bu sonuca göre VLDL'deki azalma karaciğer sirozunun dekompanse göstergesi olabilir ve karaciğerdeki hasar ile ilişkilidir.

Karaciğer sirozunda LDL seviyesi normale yakın, düşük veya yüksek olarak bulunmuştur (1,6,9,10). Hastalarımızda LDL seviyesi toplam hasta grubunda, kompanse ve dekompanse grupta kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak ($p<0.001$) düşük bulundu. Dolaşımdaki LDL'nin büyük bölümü VLDL'nin yıkım ürünüdür. LDL'deki apoprotein B de büyük ölçüde VLDL kaynaklıdır. LDL kolesterol esterinden zengindir ve kolesterolü karaciğerden dokulara taşır. Sirotik hastalarda hastalığın progresyonuna paralel olarak VLDL miktarı azalır. Hem VLDL miktarının azalması, hem de LDL'nin yapısındaki apo B-100'ün azalması ve karaciğer sirozu zeminindeki malnutrisyon LDL'nin azalmasına yol açmış olabilir.

HDL seviyesi karaciğer sirozunda düşük değerlerde bulunur (6,9,10,14). HDL'deki azalma LCAT enzim aktivitesindeki azalma ile birlikte. Çalışmamızda toplam hasta grubunda kontrol grubuna göre HDL seviyesi ileri derecede anlamlı olarak ($p<0.001$) düşük bulundu. HDL'deki azalma dekompanse grupta ileri derecede anlamlı olarak ($p<0.001$) düşük bulunurken kompanse grupta normale yakın bulundu. HDL seviyesi dekompanse grupta kompanse gruba göre de anlamlı derecede ($p<0.03$) düşük saptandı. Bu sonuca göre HDL'deki azalma karaciğerdeki hasar derecesi veya paren-

kim kitlesi ile ilişkilidir ve dekompanse göstergesi olarak değerlendirilmelidir.

Karaciğer sirozunda apo A1 düzeyinde azalma ve apo B-100 düzeyinde ise normale yakın değerler bulunmuştur. Apo A1 karaciğerde ve barsaklarda sentez edilir. Apo B-100 ise sadece karaciğerde sentez edilir (1). Apo A1'deki azalma, apo A1'in katabolizmasının artmasından ve sentezinin azalmasındandır (6,12,14). Hastalarımızda apo A1 ve apo B-100 düzeyleri toplam hasta grubunda kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak ($p<0.001$) düşük bulundu. Apo A1 düzeyi kompanse grupta normale yakın değerlerde bulunurken, dekompanse grupta ileri derecede anlamlı olarak ($p<0.001$) düşük saptandı. Dekompanse grupta kompanse gruba göre yine anlamlı derecede ($p<0.05$) düşük olarak bulundu. Bu bulgulara göre apo A1 seviyesi karaciğer sirozunun ilerlemesine paralel olarak azalmaktadır. Apo B-100 düzeyindeki azalma da karaciğerdeki sentezinin azalmasına bağlı olabilir.

Parenkimal karaciğer hastalığı olan bazı hastalarda kolestatın klinik ve biokimyasal bulguları olabilir. Bu hastalardaki lipid ve lipoprotein değişiklikleri obstrüktif sarılıkta görüldüğü gibidir. Erken dönemdeki primer bilier siroz vakalarında VLDL ve LDL'nin hafifçe yükseldiği, buna karşılık HDL'nin belirgin arttığı gösterilmiştir. İlerlemiş primer bilier siroz vakalarında ise LDL belirgin artarken, HDL'de azalma saptanmıştır. Apo B hem erken hem de geç dönemdeki primer bilier siroz vakalarında artmış olarak bulunur. Apo A1 ise erken dönemlerde yüksek, ilerlemiş vakalarda azalmış olarak saptanır (13). Tıkaçıcı sarılığı olan hastalarda LCAT enzim aktivitesi düşük ise LDL fraksiyonu artmış,

VLDL ve HDL seviyeleri azalmıştır. LDL fraksiyonundaki artış fosfolipid ve kolesterolden zengin lipoprotein X'in artışından dolayıdır. Eğer LCAT enzim aktivitesi normal veya yüksek ise HDL seviyesi normaldir. Kolestazda apo A1 seviyesinde azalma görülür (1,14).

Sonuç olarak, karaciğer sirozunda kolesterol, lipoprotein ve apoprotein metabolizmasında değişiklikler olmaktadır. HDL, VLDL ve apoprotein A1 düzeyleri karaciğer sirozundaki hasar derecesi ile ilişkilidir ve dekompanasyon göstergesi olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Mc Intyre N, Harry DS. Lipid and lipoproteins in clinical practice. Wolfe Publishing Ltd 1991: 93-139.
2. Sherlock S. Assesment of liver function. In: Disease of the liver and Biliary System, Sherlock S et al (eds): Blackwell Scientific Publications 1989: 19-35.
3. Cooper AD. Role of the Liver Degradation of Lipoproteins. Gastroenterology 1985; 88:192.
4. Farkkila Martti, Miettinen AT. Lipid metabolism in the Bile Acid Malabsorption. Ann Med 1990; 22:5.
5. Simon JB, Scheig R. Serum cholesterol esterification in Liver disease. The New England Journal of Medicine 1970; 283(16):841.
6. Cooper AD. Hepatic lipoprotein and cholesterol metabolism. In: Hepatology, A textbook of liver disease. Zakrm D, Boyer TD et al (eds). WB Saunders Company 1990: 96-119.
7. Ramadori G, Rieder H, Theiss F, Meyer zum Buschenfelde KM. Fatstoring cells of rat liver synthesize and secrete apoproteins: comparison with hepatocyte. Gastroenterology 1989;97(1):163.
8. Cooper DA, Diloy-Puray M, Lando P, Greenberg MS. An analysis of lipoproteins, bile acids and red cell membranes associated with target cells and spur cells in patients with liver disease. The Journal of Clinical Investigation 1972; 51:3182.
9. Manocha S, Gandhi BM, Dwivedi M, Bhargava DK. Lipids changes in alcoholic and non-alcoholic cirrhotics. Indian J Med Res 1989; 90:55.
10. Mc Intyre N. Plasma lipids and lipoproteins in liver disease. Gut 1978; 19:526.
11. Monroe P, Vlahcevic ZR, Swell L. In vivo evaluation of lipoprotein cholesterol ester metabolism in patients with liver disease. Gastroenterology 1983; 85:820.
12. Lichtman SS. Liver function tests and procedures-Interpretation of results, in Disease of the Liver Gallbladder and Bile Ducts. Lea and Febiger. Philadelphia 1953: 250-364.
13. Jalin CE, Schaefer EJ, Taam LA, Hoofnagle JH, Lindgren FT, Albers JJ, Jones EA, Brewer HB Jr. Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1983;89(6):1266.
14. Harry SD, Owen SJ, Mc Intyre N. Lipids, lipoproteins and cell membranes, in Progress in Liver Disease. Popper H et al (eds). Grune and Stratton Inc 1982: 319-29.