

Hepatoselüler Karsinomun Tanısında Serum ALFA-L Fukosidaz'ın Değeri

Dr. Nadir YÖNETÇİ, Dr. Mehmet İŞLER,
Dr. Ömer ÖZÜTEMİZ, Dr. Taner ONAT, Dr. Yücel BATUR

Özet: Fukoproteinleri katabolize eden lizozomal bir enzim olan alfa-L-fukosidaz'ın (ALF) hepatoselüler karsinom (HCC) erken tanısındaki önemi 20 HCC, 10 metastatik karaciğer tümörü, 9 kolanjiyelüler karsinom, 14 karaciğer sirozu, 8 kronik aktif hepatit, 10 akut viral hepatit olgusunda ve 23 sağlıklı bireyde araştırılmıştır.

Serum ALF aktivitesi, HCC'li hastalarda (646 ± 294.7 nmol/ml/saat); metastatik karaciğer tümörü (399.4 ± 145.3 nmol/ml/saat, $p < 0.01$), kolanjiyelüler karsinom (385.6 ± 238.1 nmol/ml/saat, $p < 0.05$), karaciğer sirozu (362.7 ± 133.0 nmol/ml/saat, $p < 0.001$), kronik aktif hepatit (313.0 ± 144.1 nmol/ml/saat, $p < 0.001$) ve sağlıklı birey (296.7 ± 111.2 nmol/ml/saat, $p < 0.001$) ALF aktivitelerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. HCC olgularındaki ile AVH hastalarının serum ALF düzeyleri (486.9 ± 218.6 nmol/ml/saat, $p > 0.05$) arasında önemli fark saptanmamıştır. Sağlıklı kontrol grubu ortalamasına 2 SD eklenerek elde edilen 520 nmol/ml/saat aktivite düzeyi, normalin üst sınırı kabul edildiğinde, ALF'nin HCC için sensitivitesi, spesifitesi, pozitif ve negatif test sonuçlarının prediktif değerleri sırasıyla %70, %85, %56 ve %91 olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak, HCC tanısında serum ALF sensitif bir testtir ve özellikle HCC için risk grubu olan KC S'li hastaların taranmasında, ultrasonografiyle birlikte ilk kullanılacak tümör göstergelerinden biri olarak seçilebilir.

Anahtar kelimeler: Hepatoselüler karsinom, alfa-L-fukosidaz.

Hepatoselüler kanser (HCC), en yaygın malign tümörlerden biridir ve karaciğer sirozu ile yakın

Summary: THE IMPORTANCE OF SERUM ALFA-L-FUCOSIDASE FOR THE DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

The importance of serum alpha-L-fucosidase (ALF), a lysosomal enzyme which catabolizes fucoproteins, in the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) was investigated by determining the enzyme activity levels in 20 patients with hepatocellular carcinomas, 10 patients with metastatic liver carcinomas, 9 patients with cholangiocellular carcinomas, 14 patients with liver cirrhosis, 8 patients with chronic active hepatitis, 10 patients with acute viral hepatitis, and 23 healthy subjects.

The serum ALF activity in patients with HCC (646.2 ± 294.7 nmol/ml/h) was significantly higher than that found in patients with metastatic liver carcinomas (399.4 ± 145.3 nmol/ml/h, $p < 0.01$), cholangiocellular carcinomas (385.6 ± 238.1 nmol/ml/h, $p < 0.01$), liver cirrhosis (362.7 ± 133.0 nmol/ml/h, $p < 0.001$), chronic active hepatitis (313.0 ± 144.1 nmol/ml/h, $p < 0.001$), and in healthy controls (296.7 ± 111.2 nmol/ml/h, $p < 0.001$). No significant differences were found between patients with HCC and patients with acute viral hepatitis (486.9 ± 218.6 nmol/ml/h). When 520 nmol/ml/h is taken as cutoff value (mean value of healthy controls plus 2 standard deviations), ALF sensitivity, specificity, predictive values of positive and negative test results were 70%, 85%, 56%, 91% respectively.

These results suggest that ALF is a useful marker for detecting HCC, especially in patients with liver cirrhosis, in conjunction with ultrasonography and other markers.

Key words: Hepatocellular carcinoma, alfa-L-fucosidase.

ilişkilidir. Prognozu kötüdür, erken dönemde saptanamayan olgularda tedavi şansı oldukça az olduğundan erken tanı önem taşımaktadır. HCC'nin sık olduğu bölgelerde ultrasonografi ve

Tablo I: HCC ve kontrol gruplarındaki yaş ve cins dağılımı.

GRUP	OLGU SAYISI (Kadın/Erkek)	YAŞ*
HCC	20 (4/16)	60.0 ± 6.9 (48-71)
Met KC Tm	10 (7/3)	54.8 ± 11.7 (36-66)
Kol Ca	9 (4/5)	55.4 ± 16.3 18-75
KC S	14 (8/6)	54.4 ± 9.7 36-68
KAH	8 (6/2)	41.5 ± 14.9 27-74
AVH	9 (5/4)	34.6 ± 16.5 18-60
Normal	23 (7/16)	45.5 ± 12.7 27-73
Toplam	93 (41/52)	50.5 ± 14.3 18-75

*Veriler, "ortalama±SD (değişim aralığı)" olarak sunulmuştur.

AFP düzeylerini ölçerek erken dönemde HCC'yi yakalamaya yönelik birçok tarama programı uygulanmıştır (1-3). Ne var ki, AFP'nin %50'ye varan olguda yalancı negatif sonuç vermesi, karaciğer sirozu (KC S) ve kronik hepatit olgularında da yükselmiş değerlerin elde edilmesi nedeni ile araştırmacılar son on yıl içinde HCC için daha iyi bir gösterge arama çabalarını yoğunlaştırmışlardır (4,5). 1984'te Deugnier ve ark. ları (6), serum alfa-L-fukosidaz (ALF) düzeyini HCC için potansiyel bir gösterge olarak ortaya atmış, sonraki araştırmalar da bunu destekleyen sonuçlar vermiştir.

Bu çalışmada daha önce HCC'de plazma desgamma-karboksiprotrombin'in (DCP) tanı değerini araştırdığımız (7) olguların serumlarında ALF aktivitesini inceleyerek, elde edilen sonuçları serum AFP ve plazma DCP düzeyleriyle karşılaştırmayı amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Olgular: Çalışmaya, birlikte KC S de bulunan 20 HCC, 10 metastatik karaciğer tümörü (Met KC Tm), 9 kolanjioselüler karsinom (Kol Ca), 14 KC S, 8 kronik aktif hepatit (KAH), 9 akut viral hepatit (AVH) olgusuyla, HBs Ag negatif 23 sağlıklı birey alındı. HCC'li olguların birinin zemininde alkolik, 16'sında HBV, 3'ünde HCV enfeksiyonuna bağlı karaciğer sirozu vardı (Tablo I).

HCC ve Met KC Tm tanısı, ultrasonografi ile bilgisayarlı tomografi görünüm özelliklerine ek olarak, kapalı veya laparoskopik karaciğer biyopsisi ile; Kol Ca tanısı, ERCP veya PTK incelemeleri ile konmuştu. Met KC Tm olgularının tümünde, görüntüleme tekniklerine ek olarak, üst gastrointestinal sistem endoskopisi, rekto-

sigmoidsoskopi uygulanmış, kolon grafisi çekilmiştir. Met KC Tm olgularının ikisinde pankreas tümörü, ikisinde mide kanseri, birer olguda da kolon, özofagus ve safra kesesi tümörleri primer odak olarak saptanmıştır. Üç olguda primer odak bulunamamıştır. Tüm KC S ve KAH tanılarını histopatolojik inceleme ile kesinleştirilmiştir. AVH tanısı, klinik bulgular, karaciğer fonksiyon testleri ve hepatit virus göstergelerine dayandırılmıştır. Sağlıklı kontrol grubu, son bir yıldan beri yakınması olmayan, fizik muayene bulguları ile rutin biyokimya ve hematolojik incelemeleri normal, HBs Ag ve anti-HCV negatif bireylerden seçilmiştir. Olguların hiçbiri, son bir ay içinde, K vitamini, K vitamini antagonistleri almamışlardı. İnterferon, kortikosteroid veya kemoterapik tedavi gören hastalar çalışmaya alınmamıştır. Diğer taraftan kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus ve pıhtılaşma sistemini ilgilendiren hastalığı olanlarla, gebe kadınlar da dışlanmıştır.

Yöntemler: Kan örnekleri, gece açlığını takiben, sabah 8.³⁰-9.³⁰ arasında, antekubital venden alınmıştır. SGOT, SGPT, alkalin fosfataz, serum total bilirübin, serum albümin, serum globülin, protrombin zamanı, eritrosit sedimentasyon hızı aynı gün çalışılmıştır. Aynı zamanda alınan diğer kan örneklerinde şu işlemler yapılmıştır: DCP çalışması için, 1 cc%3.8 sodyum sitrat üzerine 9 cc kan alınarak, 4500 devirde 15 dakika santrifüj edilmek suretiyle plazması; AFP ve ALF için, düz kan örnekleri aynı devir ve sürede santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Elde edilen plazma ve serumlar -20°C'de derin dondurucuda analiz gününe kadar saklanarak bir ay içinde çalışılmıştır.

Serum ALF aktivitesi düzeyi, modifiye Zielke yöntemiyle (8) belirlenmiştir. Önceki çalışmamızda plazma DCP düzeyi, modifiye Soulier stafilokoagülaz yöntemiyle (9) stafilokoagülaz kitiyle (Diagnostica Stago, Asnieres, France); serum AFP düzeyi EIA yöntemi ile Abbott AFP-EIA monoklonal kitiyle araştırılmıştır (7).

BT ile belirlenen her bir tümör nodülünün volümü $4/3 \pi r^3$ formülü (r : tümör nodülünün yarı çapı) ile hesaplanarak, birden fazla tümör nodülü bulunan hastalarda, nodül volümlerinin toplanmasıyla total tümör volümü elde edilmiştir.

Tablo II: HCC ve diğer gruplarda ALF, AFP, DCP düzeyleri.

		ALF ^a (nmol/ml/saat)	DCP (mÜ/ml)	AFP (ng/ml)
HCC	(n= 20)	646.2 ± 294.7 ***	113.0 ± 77.3 **	310.6 ± 263.3 ***
Met KC Tm	(n= 10)	399.4 ± 145.3 **	46.3 ± 39.5 ***	114.4 ± 217.0 *
Kol Ca	(n= 9)	385.6 ± 238.1 *	40.0 ± 31.3 ****	34.1 ± 81.1 ***
KC S	(n= 14)	362.7 ± 133.0 ***	19.6 ± 17.0 ***	121.9 ± 218.7 *
KAH	(n= 8)	313.0 ± 144.1 ***	23.0 ± 4.3 *****	38.0 ± 36.0 ***
AVH	(n= 9)	486.9 ± 218.6 *	16.4 ± 3.4 ***	13.8 ± 12.2 ***
Normal	(n= 23)	296.7 ± 111.2 ***	13.4 ± 8.2 ***	10.8 ± 5.7 ***

Veriler, ortalama±SD olarak sunulmuştur. HCC grubu ile karşılaştırıldığında *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. Normal grup ile karşılaştırıldığında *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

İstatistik Değerlendirme: Veriler, ortalama ± 1 SD olarak sunulmuştur. Gruplar arasında parametrik verilerin karşılaştırılmasında Student t testi veya Mann-Whitney U testi, değişkenler arasında ilişki varlığını aramak için korelasyon analizi uygulanmıştır. Tümör göstergelerinin HCC için tanısal değerini belirlemek amacıyla sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif sonuçların prediktif değerleri şu formüllerle hesaplanmıştır(10):

Sensitivite= Gerçek pozitif test sonuçlu olgu sayısı/(Gerçek pozitif+yalancı negatif test sonuçlu olgu sayısı).

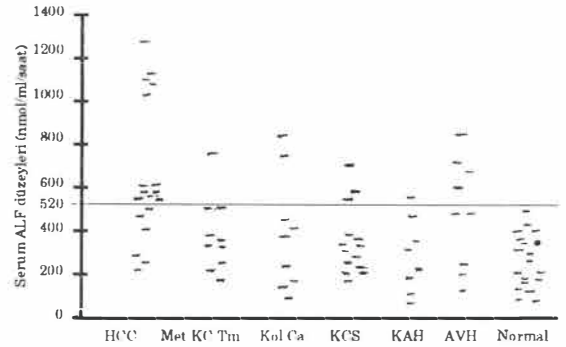
Spesifisite= Gerçek negatif test sonuçlu olgu sayısı/(Gerçek negatif+yalancı pozitif test sonuçlu olgu sayısı).

Pozitif testin prediktif değeri= Gerçek pozitif test sonuçlu olgu sayısı/(Gerçek pozitif+yalancı pozitif test sonuçlu olgu sayısı).

Negatif testin prediktif değeri= Gerçek negatif test sonuçlu olgu sayısı/(Gerçek negatif+yalancı negatif test sonuçlu olgu sayısı). p<0.05 önemlilik sınırı olarak kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

HCC olgularındaki ortalama ALF düzeyi, AVH grubu hariç diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Normal gruptaki ALF düzeyleri, diğer gruplarla karşılaştırıldığında ise, HCC (p<0.001) ve AVH grubundan (p<0.05) anlamlı olarak düşük, öteki gruplardan istatistik olarak farksız bulunmuştur (Tablo II). Sağlıklı bireylerdeki serum ALF düzeyi 296.7±111.2 nmol/ml/saat'tir. Normalin üst sınırını belirlemek amacıyla, ortalamaya 2 SD eklenerek, elde edilen 520 nmol/ml/saat değeri, "sınır değeri"



Şekil 1: Hepatoselüler karsinom (HCC) ve diğer hasta gruplarında serum alfa-L-fukosidaz aktivite düzeyleri. Horizontal çizgi, normalin üst sınırını (normal kontrol ortalaması ± 2SD=520 nmol/ml/saat) göstermektedir. Met KC Tm: Metastatik karaciğer tümörü, Kol Ca:Kolanjiyoselüler karsinom, KC S: Karaciğer sirozu, KAH: Kronik aktif hepatit, AVH: Akut viral hepatit.

(cut-off) olarak kabul edilmiştir. HCC'li 14 (%70), Met KC Tm'li 1 (%10), Kol Ca'lı 2(%22), KC S'li 3(%21), KAH'lı 1(%13), AVH'li 4(%44) olguda serum ALF aktivitesinin normal üst sınırını aştığı gözlenmiştir (Şekil 1).

ALF'nin HCC için sensitivitesi, spesifisitesi, pozitif ve negatif test sonuçlarının prediktif değerleriyle, önceki çalışmamızda (DCP çalışması) AFP ve DCP için elde ettiğimiz sonuçlar Tablo III'de sunulmuştur. Bu bulgulara göre, DCP en sensitif (%80) test saptanırken, ALF ve AFP'nin bunu izlediği görülmüştür. Söz konusu üç gösterge içinde en spesifik olanı ise, 500 ng/ml üst sınır alındığında AFP bulunmuştur. İki gösterge birlikte kullanılır ve iki testten birinin ya da ikisinin pozitif olması, "pozitif sonuç" olarak

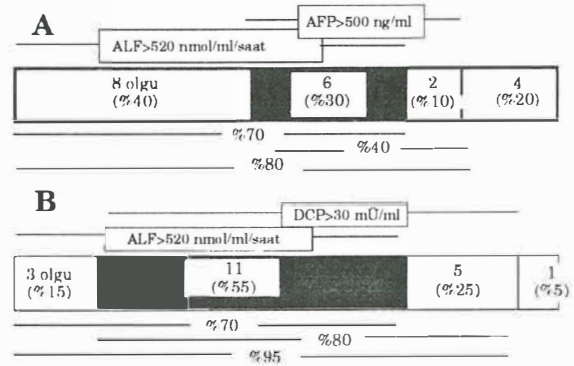
Tablo III: HCC tanısında ALF, AFP ve DCP 'nin yalnız ve birlikte test yeteneği.

	Test Sensitivitesi (%)	Test Spesifitesi (%)	Pozitif Testin Prediktif Değeri (%)	Negatif Testin Prediktif Değeri (%)
ALF>520 nmol/ml/saat	70	85	56	91
AFP>200 ng/ml	60	92	67	89
AFP>500 ng/ml	40	96	73	85
DCP>30 mÜ/ml	80	88	64	94
ALF>520 ve/veya AFP>500	80	85	59	94
ALF>520 ve/veya AFP>200	85	78	52	96
AFP>520 ve/veya AFP>200	90	81	56	97
AFP>200 ve/veya DCP>30	95	74	50	98
ALF>520 ve/veya DCP>30	95	71	48	98
ALF>520 ve/veya AFP>500 ve/veya DCP>30				

kabul edilirse, ALF+DCP kombinasyonu %95 ile en yüksek sensitiviteyi sağlamaktadır. Yine bu kombinasyonda, her iki testin negatif olması halinde %98 ile en yüksek negatif prediktivite oranı elde edilmiştir. AFP için 500 ng/ml sınır alınırsa ALF+DCP+AFP üçlü kombinasyonunun test yeteneği de aynı düzeyde bulunmuştur (Tablo III).

ALF ve AFP (>500 ng/ml) birlikte kullanıldığı zaman, 6(%30) olguda birlikte pozitif saptanmışlardır; oysa, iki testten herhangi birinin pozitif bulunma oranı %80'dir. ALF ve DCP 11(%55) olguda birlikte pozitif olmalarına karşın, ikisinden biri 19(%95) olguda pozitifdir. 500 ng/ml üst sınır alındığında AFP ve DCP 6(%30) olguda birlikte pozitifler, fakat 19(%95) olguda en az ekisinden biri pozitif saptanmıştır (Şekil 2).

ALF, AFP ve DCP düzeyleri arasında korelasyon gözlenmemiştir. HBs Ag negatif ve pozitif HCC'li olgular arasında ALF düzeyleri yönünden istatistik önemde farklılık saptanmamıştır. ALF düzeyleri, KC S'li olgularda, Child kriterleri ile korele bulunmamıştır. HCC grubunda,

**Şekil 2:** HCC grubunda, (A) serum ALF ve AFP, (B) serum ALF ve DCP düzeyleri sınır değeri aşan olguların dağılımı.

tümör volümü 100cm³'ün altında olan 6 olgumuz vardır ve bunlardaki ALF düzeyi 623.3±252.8, 100cm³'ün üzerindeki olgularda 656.0±319.1 nmol/ml/saat bulunmuştur (p>0.05). ALF düzeyleriyle tümör volümü, yaş, transaminaz, bilirübin, hematolojik parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır. HCC olgularında, ALF düzeyleriyle serum albümin arasında negatif (n= 20, r= -0.524, p<0.05) ve ALF ile globülin düzeyleri arasında pozitif (n= 20, r=0.511, p<0.05) lineer korelasyon saptanmıştır. Diğer hasta gruplarında, ALF düzeyi ile, yaş, biyokimyasal veya hematolojik parametreler arasında korelasyon gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

Glikopeptid, glikosfingolipid ve oligosakkaridler gibi glikokonjugatların glikolize olmuş bölümünün indirgenmemiş ucunda L fukoz bulunmadır. Bütün memeli hücrelerinde bulunan, lizozomal bir enzim olan ALF, bu fukoproteinlerin katabolizmasında rol oynamaktadır. Malign hücrelerde fukoz içeren proteinlerin metabolik dönüşümünde kalitatif ve kantitatif değişikliklerin meydana geldiğine ilişkin kanıtlar vardır (11-12). Bu metabolik dönüşüme katılan enzimler de değişikliğe uğramışlardır.

1980'de Deugnier ve ark(13), kronik karaciğer hastalıklarında serumda lizozomal enzim aktivitesini araştırırken üç HCC'li olguda ALF aktivitesinin artmış olduğunu saptamışlardır. Bu veri-

ler ve o yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda sıçan hepatomlarında glikoprotein ve glikolipid metabolizmasının bozulduğuna ilişkin sonuçlar (12,14), ALF'nin HCC için yeni bir gösterge olabileceğinin ilk işaretleri olmuş ve Deugnier ve ark.nın(6), 1984'te yaptığı klinik çalışmada, HCC'li olguların %75'inde serum ALF aktivitesinin yükseldiği ortaya konmuştur. ALF'nin HCC tanısındaki değerini araştırdığımız bu çalışmada, bu enzimin bir gösterge olarak sensitivitesini %70 ve spesifisitesini %85 bulduk. Troost'un tanımladığı yöntemle(15) ALF aktivitesini araştıran Deugnier ve ark(6) ALF'nin sensitivitesini %75, spesifisitesinin %90 bulmuşlardır. Yine aynı yöntemi kullanan Bukofzer ve ark(16). Afrikalı siyah-larda, ALF'yi AFP'den hem daha az sensitif (%75'e karşın %87), hem de daha az spesifik (%70'e karşın %87) olarak saptamışlardır. 1991'de Marotto ve ark. (17) da bizim bu çalışmada kullandığımız yöntemle (modifiye Zielke), HCC'de ALF sensitivitesini %84 ve spesifisitesini %94 saptarken, bir başka çalışmada, HCC tanısında ALF sensitivitesi %76, spesifisitesi %91 olarak bildirilmiştir (8). Bu sonuçlar, genel olarak birbiriyle uyumlu görünmektedir; olgu gruplarının sayıları ve çalışmaya alınan kontrol gruplarının farklılığının sonuçları etkilemesi olasıdır.

Saptadığımız ilginç bir sonuç, AVH hastalarındaki ALF düzeylerinin normal gruptakinden önemli derecede yüksek ve HCC ile AVH olgularının ALF düzeylerinin istatistik olarak benzer olmasıdır. Calvo ve ark(18) 1982'de, AVH hastalarında serum ALF düzeylerinin normal kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldiğini bildirmişlerdir. Başka yazarlarca yapılan HCC'de ALF'nin tam değerini araştıran çalışmalarda AVH hastalarını kontrol grubu olarak inceleyenine literatürde rastlamadık. Fakat AVH'te ALF'nin yükselmiş olması, klinik ve laboratuvar olarak AVH ile HCC ayrımının zaten kolay olması nedeni ile HCC'de bir gösterge olarak kullanımında ALF için önemli bir engel oluşturmayacaktır.

Marotto ve ark. (17), tümör büyüklüğü ile, ALF aktiviteleri arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlardır. Onların çalışmasında 19 HCC olgusunun 11'inde tümör çapı 5 cm'den küçük, 8'inde 5cm'den büyüktür. Bizim olgularımızın ise, 6'sında tümör çapı 5cm'den küçük, 14'ünde 5cm'den büyüktür. Ayrıca, tümör çapı 5 cm'den

büyük olan olguların ortalama tümör volümü $461.98+571.51 \text{ cm}^3$ dür(7). Olgularımızda tümör kitleleriyle, ALF düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptayamamızın nedeni olasılıkla tümör kitlelerinin bu derece büyük olmasıdır.

Değerlendirdiğimiz üç gösterge ayrı ayrı alınınca, en yüksek sensitivite DCP'de, en düşük sensitivite AFP'de iken, en yüksek spesifisite AFP'de, en düşük spesifisite ALF'dedir. ALF'nin sensitivitesi iki gösterge arasında yer almaktadır. İki gösterge bir arada irdelendiğinde, en az bir göstergenin pozitif olması, "pozitif sonuç" kabul edilmesi halinde en yüksek sensitivite ALF ve DCP ikilisiyle sağlanmıştır. Fakat, doğal olarak bu durumda test spesifisitesi azalmaktadır. Herhangi iki gösterge birlikte değerlendirildiğinde, negatif test sonuçlarının prediktif değeri yükselmektedir ve en yüksek negatif prediktivite (%98) ALF ve DCP ikilisi ile sağlanmakta iken, ikili kullanımda en yüksek pozitif prediktivite %59 ile ALF ve AFP ikilisinde gözlenmiştir. Üç testin birarada kullanımı, ALF ve DCP ikilisinden elde edilen sonuçlara katkıda bulunmamıştır. (Tablo III).

Maratto ve ark.nın(17) incelediği 19 HCC'li olgunun 10'unda birlikte KC S var iken, 9'unda yoktu ve araştırmacılar bu her iki alt gruptaki ALF aktivitelerini benzer bulmuşlardır. Bizim HCC olgularımızın tümünün zemininde KC S vardır ve ALF aktiviteleri, KC S olgularında saptanandan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, HCC'de, serum ALF yükselmesinin KC S'le ilgisi olmadığını desteklemektedir.

Her üç tümör göstergesinin kendi aralarında korelasyon saptamadık. Diğer taraftan, aynı hastada birlikte pozitif olma oranlarının düşük olması (Şekil 2), söz konusu göstergelerin kan düzeylerinin farklı mekanizmalarla yükselmesinin bir yansımasıdır.

Bizim olgularımızda ALF aktiviteleri ile, serum albümin arasında negatif ve serum globülin düzeyleri arasında saptadığımız pozitif ilişkinin rastlantısal olması mümkündür, başka çalışmalarda da aranması, ALF'nin HCC'de yükselmesini açıklayan bir mekanizma için yol gösterici olabilir. ALF'nin HCC olgularında serumda yükselmesini açıklayan mekanizmalar henüz kesin olarak anlaşılamamıştır. HCC'lu karaciğer dokularının incelenmesi, ALF düzeyinin, tümörlü

dokuda, çevre karaciğer dokusunda bulunandan daha düşük olduğunu göstermiştir(19). İzleyen çalışmalar, erişkin karaciğerinde enzimin asidik formunun, transforme hücrelerde ise fetal karaciğerde olduğu gibi nötral formun egemen olduğunu ortaya koymuştur (19-21). HCC'li karaciğer dokusunda ALF aktivitesinin azalmasını açıklamak için, enzimin sentez hızının daha yavaş olması, yıkımının daha hızlı olması, enzimin ekstraselüler sıvıya daha büyük oranda geçmesi; serumdaki artışını izah etmek için ise, enzimin karaciğer klirensinin bozulması veya transforme hücrelerden büyük miktarda ekstra-

selüler sıvıya salınma gibi hipotezler öne sürülmüştür. Halen bilinen görüşe göre, yeni sentezlenen lizozomal enzimlerin lizozomlara gönderilmesi bir dizi spesifik sinyalle gerçekleşmektedir. KC hücre transformasyonu sonucunda, bu sinyaller kaybolabilir veya değişebilir. Ancak kesin mekanizma halen aydınlatılmış değildir.

Sonuç olarak, HCC tanısında serum ALF aktivitesi düzeyi, sensitif bir testtir. Özellikle DCP ile birlikte kullanıldığında HCC için risk grubu oluşturan KC S'li hastaların taranmasında, görüntü yöntemlerine katkı sağlayacak değerli bir tümör göstergesidir.

KAYNAKLAR

- Okuda K: Early recognition of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1986; 6: 729-38.
- Maringhini A, Cottone M, Sciarrino E, Marceno MP, La Seta F, Fusco G, et al.: Ultrasonography and alpha-fetoprotein in diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 47-51.
- Lok ASF, Lai CL: Alfa-fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989; 9: 110-5.
- Sawabu N, Hattori N. Serological tumor markers in hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Kojiro M(Eds). *Neoplasms of the liver*. Tokyo: Springer-Verlag, 1987: 227-38.
- Sheu JC, Sung JL, Chen DS, Yang PM, Lai MY, Lee CS, Hsu HC, Chuang CN, Yang PC, Wang TH, Lin JC, Lee CZ: Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985; 89: 259-66.
- Deugnier Y, David V, Brissot P, Mabo P, Delamaire D, Messner M, Bourel M, Legall JY: Serum α -L-fucosidase: A new marker for the diagnosis of primary hepatic carcinoma? *Hepatology* 1984; 4: 889-92.
- Yönetçi N, İşler M, Özütmez Ö, Sanul AR, Onat T, Batur Y: Hepatoselüler karsinomun tanısında des-gamma-karboksi protrombinin değeri. *Gastroentero Hepatoloji* (baskıda).
- Giardina MG, Matarazzo M, Varriale A, Morante R, Napoli A, Martino R: Serum alpha-L-fucosidase. *Cancer* 1992; 70: 1044-48.
- Soulier J-P, Gozin D, Lefrere J-J: A new method to assay des-gamma-carboxyprothombin-Results obtained in 75 cases of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1986; 91:1258-62.
- Dawson-Saunders B, Trapp RG. *Basic and Clinical Biostatistics*. New Jersey: Printice-Hall International Inc., 1990: 229-45.
- Smets LA, Van Beek WP: Carbohydrates of the tumor cell surface. *Biochim Biophys Acta* 1984; 738:237-49.
- Bauer CH, Vischer P, Grunholtz HJ, et al: Glycosyltransferases and glycosidases in Morris hepatomas. *Cancer Res* 1977; 37: 1513-8.
- Deugnier Y, Le Treut A, Glaise D, et al: A study of lysosomal enzyme activities in serum and leukocytes in chronic liver diseases. *Clin Chim Acta* 1980; 108: 385-92.
- Holmes EH, Hakomori SI: Isolation and characterization of a new fucoganglioside accumulated in precancerous rat liver and in rat hepatoma induced by N-2-acetylaminofluorene. *J Biol Chem* 1982; 257: 7698-703.
- Troost J, Van der Heijden M, Staal G: Characterization of alpha L fucosidase from two different families with fucosidosis. *Clin Chim Acta* 1976; 73: 329-46.
- Bukofzer S, Stass PM, Kew MC, de Beer M, Groeneveld HT: Alpha-L-fucosidase as a serum marker of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. *Br J Cancer* 1989; 59:417-20.
- Marotta F, Chui DH, Safran P, Zhang SC: Serum α -L-fucosidase-A more sensitive marker for hepatocellular carcinoma? *Dig Dis Sci* 1991; 36: 993-7.
- Calvo P, Barba JL, Cabezas JA: Serum β -N-acetylglucosaminidase, β -D-glucosidase, α -D-glucosidase, β -D-fucosidase, α -L-fucosidase and β -D-galactosidase levels in acute viral hepatitis, pancreatitis, myocardial infarction and breast cancer. *Clin Chim Acta* 1982; 119: 15-9.
- Leray G, Deugnier Y, Jouanolle AM, Lehry D, Bretagne JF, Campion J-P, Brissot P, Le Treut A: Biochemical aspects of α -L-fucosidase in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989, 9: 249-52.
- Turner BM, Turner VS, Beratis NG, et al: Polymorphism of human α -L-fucosidase. *Am J Hum genet* 1975; 27: 651-61.
- Alhadeff JA, Tennant L, O'Brien JS: Isoenzyme patterns of human liver α -L-fucosidase during development. *Dev Biol* 1975; 47: 319-24.