

Kronik etil alkol uygulanmasının serum lipid parametreleri üzerine etkisi ve çeşitli dokulardaki histolojik değişiklikler

Mehmet GÜRBİLEK*, Mehmet AKÖZ*, Selçuk DUMAN**, Fatih GÜLTEKİN*
Hüseyin UYSAL***, Ender ERDOĞAN**

* S.Ü.T.F. Biyokimya Anabilim Dalı, ** Histoloji Anabilim Dalı, *** Fizyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışma, etil alkolün çeşitli organlar üzerindeki histolojik etkileri ile serum lipidleri üzerindeki biyokimyasal etkilerini araştırmak amacıyla ratlar üzerinde yapıldı. Ratlar, kontrol grubu, etil alkol verilen grup ve diyetine glukoz ilave edilen eşdeğer diyet grubu (pair - fed) olarak üçe ayrıldı. Alkol grubuna 12 gün süreyle 4.5 g/kg/gün etil alkol oral olarak verildi. Eşdeğer diyet grubuna ise etil alkolün verdiği kaloriye eşdeğer olarak 7.88 gr/kg/gün glukoz 12 gün süre ile verildi. 12. günün sonunda her üç grubun serum açlık kan şekerleri, trigliserid, fosfolipid ve serbest yağ asidi düzeyleri ölçüldü. Alkol grubunda, trigliserid, fosfolipid ve serbest yağ asidi düzeyleri, hem eşdeğer diyet grubundan hem de kontrol grubundan daha yüksekti. Glukoz değerleri ise alkol grubu ve eşdeğer diyet grubunun her ikisinde de kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte bu yükseklik anlamsızdı. Işık mikroskopik değerlendirmede alkol verilen grupta karaciğerde lobülün perifer zonundaki hepatositlerde mitoz (erken profaz) artışı ve sinuzoidal seviyede eritrosit birikimi görülürken böbrekte semidiffüz glomeruler kanama ile intertubuler bölgede infiltre eritrositler ve lenfositler gözlemlendi. Mide, dalak, akciğer normal histolojik yapıdaydı. Bu gözlemlere göre serumda trigliserid, fosfolipid ve serbest yağ asidi düzeylerinin artışına alkolün neden olabileceği, bu artışın alkolün verdiği kaloriye bağlı olmayıp alkolün genel metabolizma üzerine olan etkisinden kaynaklanabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler : Etil Alkol, Açlık Kan Şekeri, Trigliserid, Fosfolipid, Yağ asitleri, Histolojik inceleme

SUMMARY

The aim of this study was to determine the biochemical and histological effects of alcohol on various organs of the rats. The study was carried out on three groups of rats as follows: Control group, alcohol fed group and pair - fed group. The alcohol group was fed for 12 days with a diet containing 4.5g/kg/day ethyl alcohol. The pair fed group was given glucose (7.88 g/kg/gün) which calory level was equal to the calory level of alcohol given to the second group. At the end of the feeding period, fasting serum glucose, triglycerid, phospholipid and free fatty acid levels were measured in the serum of those three groups. The postmortal histological changes in liver, kidneys, stomach, spleen and lung were examined by light microscopy. Triglycerid, phospholipid and free faty acid levels of alcohol group were higher than those of control and pair - fed group. Very common high mitotic activity (in the early pro-phase) in the hepatocytes at the peripheral of the classical lobules, semidiffuse hemorrhagies in the glomerules and erythrocytes infiltrated into the intertubuler area were seen at the light microscopic examination of the liver and kidney specimens of alcohol given group. It was concluded that the level of triglycerid, phospholipid and free fatty acid increase in serum due to alcohol intake. It is supposed that the increase is not related with alcohol calory but it may be related with general effect of alcohol on metabolic activity of human body.

Key Words: Ethyl alcohol, Fasting serum glucose, Triglycerid, Phospholid, Faty acids, Histological examination

Haberleşme Adresi: **Mehmet AKÖZ;** S.Ü.T.F. Biyokimya AnabilimDalı KONYA

Tel: (332) 3232600/1647-1655

Geliş tarihi : 05.05.1997

Kabul tarihi : 08.09.1997

GİRİŞ

Bir çok nedenlerle oral yoldan kullanılan alkollü içkilerde değişik konsantrasyonda bulunan etil alkol çeşitli meyvelerin fermentasyonu sonucu elde edilebildiği gibi etilenden kimyasal yollarla da önemli miktarlarda üretilebilmektedir (1).

Alkolün çeşitli sağlık ve sosyal problemlere sebep olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte günümüzde alkol alışkanlığı hala önemini korumaktadır. Keyif verici ve sakinleştirici olarak kullanılan etil alkolün tüketimi, stresli şehir hayatı, yoğun mesailer ve çeşitli psikolojik nedenlere bağlı olarak gün geçtikçe artmaktadır. Etil alkolün diyet olarak oral yoldan alınması serum lipidlerini artırdığı ve buna bağlı olarak da koroner arter hastalıklarının oluşumunda risk faktörü olarak etki ettiği bilinmektedir (2-4).

Etil alkolün karaciğer üzerine olumsuz etkiler yaptığı bilinmektedir. Alkolün gerek karaciğer dokusu üzerindeki ve gerekse serum lipidleri üzerindeki etkilerini belirleyen çalışmalara katkıda bulunmayı amaçladık. Bu amaçla çalışmamız alınan alkol diyetine eşdeğer kalori sağlayan karbonhidrat (glukoz) diyeti ile karşılaştırmalı olarak düzenlendi.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Deney Hayvanı Araştırma Laboratuvarından elde edilen Albino türü ratlar üzerinde gerçekleştirildi. Etil alkolün lipid metabolizması üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla bir yaşında ve 180 - 220 g ağırlığındaki erkek ratların diyetine etil alkol ilave edildi. Ratlar, alkol verilen grup, eşdeğer diyet grubu ve kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı.

1.grup (alkol verilen grup) : Bu gruptaki 12 ratın sabah ve akşam aynı miktarda verilen normal diyetlerine ilaveten, kronik alkol uygulaması için 12 gün süre ile her gün saat 12.00' de oral olarak tek dozda (4.5g/kg/gün) etil alkol verildi (5,7). Bu gruptaki ratlara verilen alkol, alkollü içki olarak kabul edilen çeşitli içeceklerin içeriğinde değişik oranlarda bulunan ve Tekel tarafından üretilen etil alkoldür.

2.grup (eşdeğer diyet grubu) : Bu grupta bulunan 9 ratın sabah ve akşam aynı miktarda verilen normal diyetlerine ilaveten, alkol verilen gruptaki ratlara verilen etil alkole eşdeğer kalori verecek kadar glukoz (7.88g/kg/gün), 12 gün süre ile her gün saat 12.00'de oral olarak serum fizyolojik içinde verildi. Böylece gerek ağızdan besin verme stresi gerekse alkolün sağladığı kaloriye eşdeğer kalori verilmiş oldu.

3.grup (kontrol grubu) : Bu gruba alınan 10 ratın sabah ve akşam aynı miktarlarda verilen normal diyetlerine ilaveten, ağızdan besin verme stresi ve plasebo etkisi göz önünde bulundurularak 12 gün süre ile her gün saat 12.00'de oral olarak 1.5 -2 ml serum fizyolojik verildi.

12. günün sonunda, tüm ratlara gece boyunca diyetleri verilmedi. Ertesi sabah tüm ratların abdominal veninden 2.5 ml kadar açlık kanı alındı. Elde edilen kan hemoliz oluşturmadan 1000 g de 10 dakika santrifuj edilerek serumları ayrıldı ve serumda glikoz, trigliserid, fosfolipid ve serbest yağ asidi tayinleri yapıldı. Açlık kan şekeri (AKŞ), trigliserid (TG) ve fosfolipid (FL) tayinleri, Gemp-rofiller marka otoanalizörde rutin metodlarla gerçekleştirildi. Serbest yağ asidi tayini Wako marka ticari kit kullanılarak gerçekleştirildi (11-14).

Bulgular Students-t testi ile değerlendirildi (15).

Histolojik preparatlar hazırlamak amacıyla kan alımı sonrasında hemen eks olan tüm gruplardan doku örnekleri alındı. Postmortem olarak elde edilmiş olan doku örnekleri tamponlu formalinde 24 saat tesbit edildi. Rutin dehidrasyon ve şeffaflandırmadan sonra parafine gömülen doku parçalarından 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak HXE ve P.A.S. histokimyasal metodlar uygulandı. Kesitler Olympus PM 10 ışık mikroskobu ile incelenerek mikrofotografı alındı.

BULGULAR

Günlük diyetlerine ilaveten alkol verilen grupta bütün verilerin seviyeleri yüksek çıkmıştır (Tablo 1). Bunlardan açlık kan şekeriindeki artış istatistik olarak anlamlı olmamakla birlikte diğer parametrelerin seviyeleri arasındaki fark önemli bulunmuştur

Tablo 1. Kontrol, eşdeğer diyet ve alkol grubuna ait değerler

Çalışılan Parametreler	Birimler	Kontrol Grubu (n=10) X±SD	Eşdeğer Diyet Grubu (n=9) X±SD	Alkol Grubu (n=12) X±SD
AKŞ	mg/dl	113.00±24.19	113.44±22.01	120.83±23.91
TG	mg/dl	64.80±8.67	64.11±7.97	88.25±6.83
FL	mg/dl	54.30±8.4	66.88±8.1	91.58±13.93
S. Yağ Asidi	mmol/l	1.04±0.38	1.54±0.3	3.13±0.75

(Tablo 2). Verilen alkol miktarı ile kalorik olarak eşdeğer olan glukozun verildiği eşdeğer diyet grubunda kontrol grubuna göre FL düzeyinde artış görüldüğü halde AKŞ, TG ve S. Yağ Asidi seviyelerinde önemli bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 1 ve 2). Dolayısıyla alkol grubunda artış gösteren parametrelerin seviyelerindeki artış homeostatik dengenin bozulması ile ilgili olan bir artıştır.

Homeostatik dengenin 12 günlük alkol alınımıyla bozulmasının organ ve dokularda olumsuz bir gelişmeye yol açıp açmayacağı histolojik olarak çalışılmıştır (Şekil 1,2 ve 3). PAS boyası ile yapılan incelemede ışık mikroskopik seviyede; alkol grubunda Karaciğer/ klasik lobül düzeni göz önüne alındığında periferdeki hepatositlerde mitotik aktivite (profaz evresi), sinuzoidlerde yoğun eritrosit ve lobülün her seviyesinde hepatositlerde glikojen birikimi PAS(+) izlendi (Şekil 1, Şekil 2). Ayrıca böbrek glomerül yumağında periglomerular seviyede eritrosit birikimi (Şekil 2), intertübüler sahada kanama odakları ve lenfosit infiltrasyonu tesbit edildi (Şekil 3). Aynı organların 2. ve 3. gruba ait

histolojik değerlendirmelerinde normal panoramik görüntü tesbit edildi.

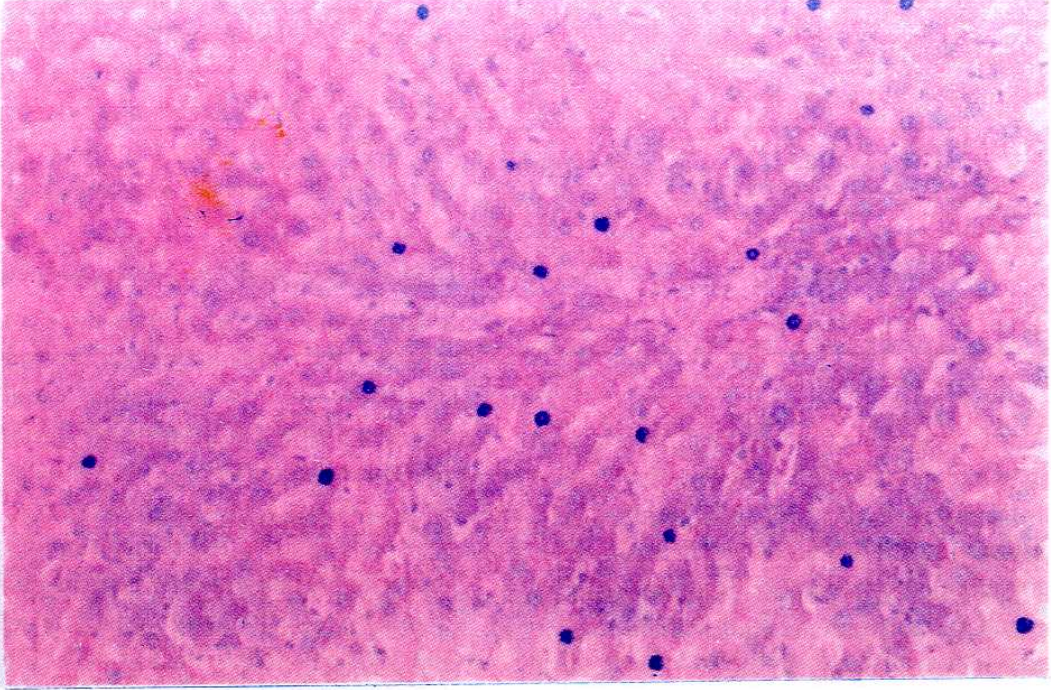
TARTIŞMA

Normal bir diyetle beslenen sağlıklı bir rata 2g/kg/gün veya daha aşağı dozlarda verilen alkolün sabit ve sınırlı bir hızla okside edildiği, 3g/kg/gün veya daha yüksek dozlarda verilen alkolün ise kronik alkol etkisi oluşturduğu bildirilmiştir (6). Çalışmamızda da, kronik alkol etkisi oluşturmak amacıyla ratlara 4.5 g/kg/gün alkol verildi (5,7). 1 g alkolün okside olması sonucu yaklaşık 7 kalorilik bir enerji kazanılmaktadır (16). Bu enerjinin metabolizmada meydana getirdiği değişikliklerin tesbiti için, alkol verilmeyen fakat eşit miktarda enerji veren bir diyetle beslenen bir grup (eşdeğer diyet grubu) oluşturuldu.

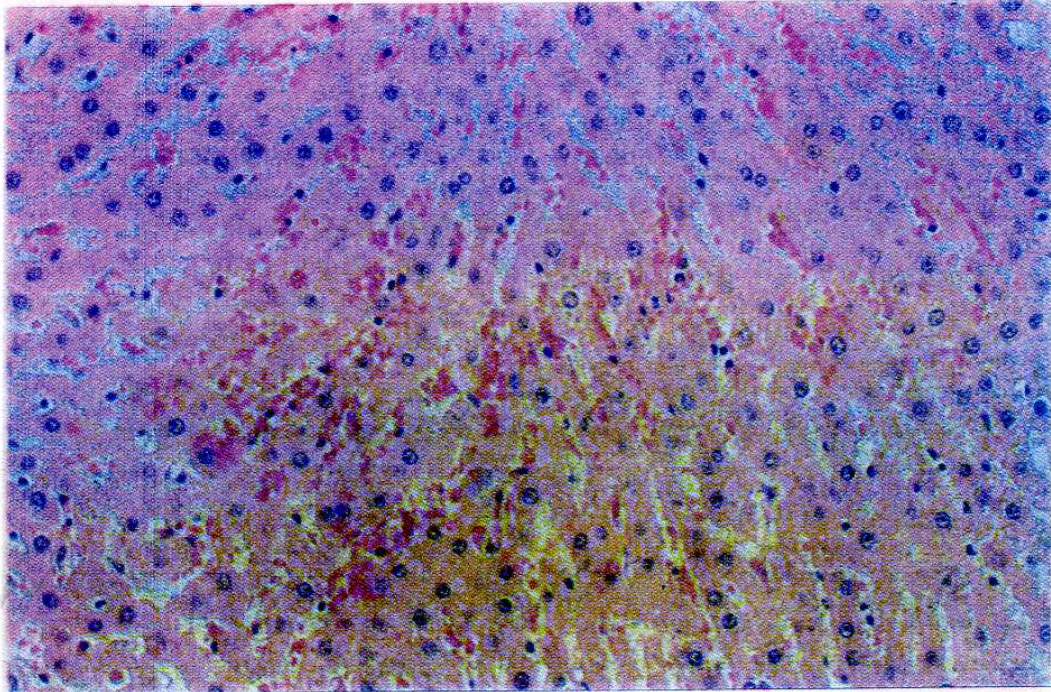
Alkol alınımı sonucunda ortaya çıkan karaciğer yağlanması hepatik trigliserid sentez ve sekresyonundaki düzensizliklere bağlı olduğu ileri sürülmektedir (17-19). Yapılan çalışmalarda, alkolün karaciğerde trigliserid sentezini artırarak trigliserid konsantrasyonunu yükselttiği, bunun

Tablo 2. Her üç gruba ait parametrelerin karşılaştırılması (Ö = önemsiz)

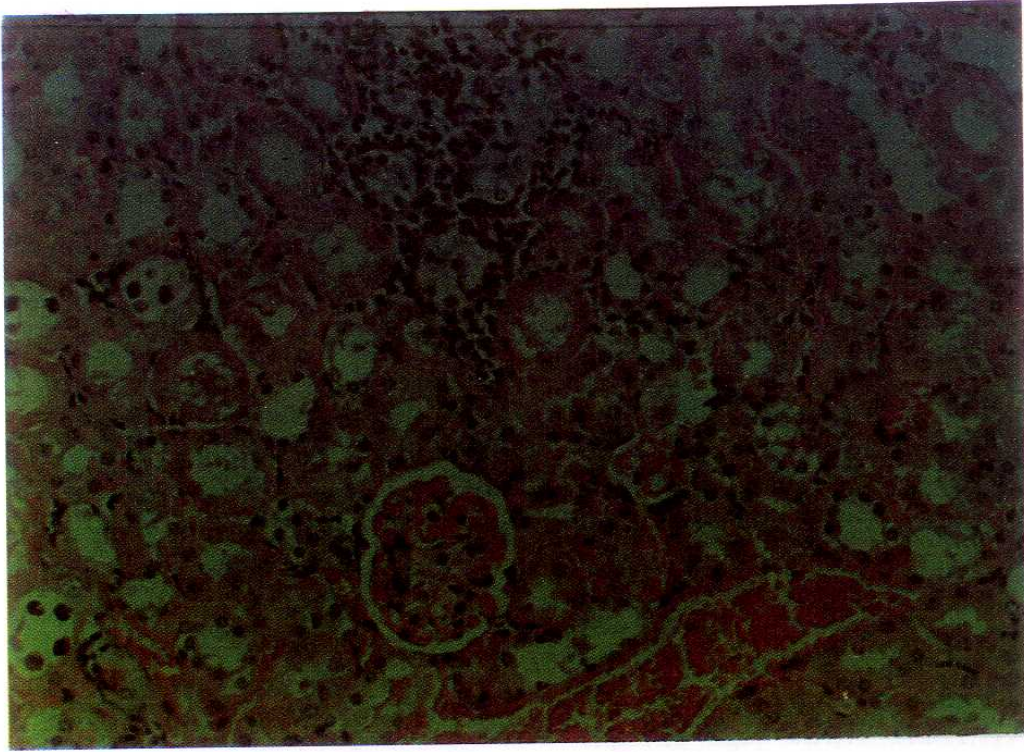
	Kontrol - Eşdeğer Diyet		Kontrol - Alkol		Eşdeğer Diyet - Alkol	
	t	p	t	p	t	p
AKŞ	0.022	Ö	0.741	Ö	0.724	Ö
TG	0.179	Ö	7.094	p<0.001	7.459	p<0.001
FL	3.315	p<0.01	7.397	p<0.001	4.733	p<0.001
S. Yağ Asidi	1.01	Ö	7.902	p<0.001	3.18	p<0.01



Şekil 1. Karaciğerde Profaz evresinde ve PAS(+) boyalı hepatositler izlenmekte PAS;FMB,x60)



Şekil 2. Sinuzoidlerde aşırı eritrosit birikimi. PAS\$ FMB,x60.



Şekil 3. Böbrekte periglomeruler kanama ve lenfosit infiltrasyonu izlenmekte. H.E; FMB, x120.

alınan alkol miktarına, alkol alma süresine, diyet ve hipertrigliseridemiye olan yatkınlığa bağlı olarak değiştiği bildirilmektedir (20).

Polokoff ve arkadaşları (21), rat hepatoma Reuber H35 hücreleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada, H35 hücreleri 240 mM alkole 3 gün süre ile maruz bırakıldığında kontrol hücresinden 4 misli daha fazla trigliserid biriktiğini, 10mM alkole sürekli maruz bırakıldığında (7 hafta) ise normallerin 5 misli daha fazla trigliserid ihtiva ettiğini tesbit etmişler ve alkolün karaciğer hücrelerine kısa ve uzun süreli etkisinin belirlenmesinde yaptıkları çalışmanın çok uygun in vitro bir metod olduğunu bildirmişlerdir.

Veenstra ve arkadaşları (22), alkolün postprandial lipid ve lipoprotein üzerine olan etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, orta derecede alkol alınımından bir saat sonra ortalama kan alkol seviyesi 0.175 g/l'ten HDL Apo A2 ve trigliserid seviyelerinde belirgin bir artış olduğunu tesbit etmişlerdir. Bu nedenle, postprandial orta derecede alkol alınması sonucu ortaya çıkan serum trigliserid seviyesindeki yükselmenin ve lipid me-

tabolizmasındaki bozuklukların, koroner kalp hastalığına yakalanma riskini artırdığı sanılmaktadır.

Bu çalışmada, kontrol grubu ile eşdeğer diyet grubuna ait serum trigliserid düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$) bulunurken, alkol grubu ile kontrol grubu serum trigliserid düzeyleri arasındaki fark ileri derecede ($p<0.001$) anlamlı olarak bulundu. Elde edilen bu değerler literatür bilgileriyle uyumluluk göstermektedir (17-22).

Duhamel ve arkadaşları (23), spur hücreli alkolik sirotiklerde yaptıkları bir çalışmada plazma serbest kolesterol ve fosfolipid oranında artış olduğunu ortaya koymuşlardır.

Vrbaski ve arkadaşları (24), ratlara kronik etanol verilmesinden sonra rat beyin membran lipidleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 24 hafta sonunda beyin membran fosfolipidi, monogalaktozil glikolipidi ve gangliozidi düzeylerinde değişikliklerin olduğunu tesbit etmişlerdir.

Lalitha ve arkadaşları (25) ise, alkol alınımından

sonra rat beyin lipidlerini araştırdıkları bir çalışmada korteks fosfolipid metabolizmasının etkilenmediğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada, alkol grubu ile kontrol grubu ve eşdeğer diyet grubuna ait serum fosfolipid düzeyleri arasındaki fark ileri derecede anlamlı ($p<0.001$) bulunurken, kontrol grubu ile eşdeğer diyet grubuna ait değerler arasındaki fark ise $p<0.01$ seviyesinde anlamlı bulundu. Bu sonuçlar Duhamel ve arkadaşlarının (23) sonuçları ile uyumludur. Alkol grubunda fosfolipid miktarındaki artış muhtemelen genel lipid metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Eşdeğer diyet grubuna ait fosfolipid düzeyindeki artışı ise izah edemedik.

Deneysel alkol uygulamalarından sonra serbest yağ asidi düzeylerinin yükseldiği ve buna bağlı olarak gelişen trigliserid miktarındaki artışın yağlı karaciğer oluşumundan sorumlu tutulduğu bildirilmektedir (17,19,21). Ayrıca yağlı karaciğer oluşumunda diğer bir yolun da lipoprotein metabolizmasındaki defektten kaynaklandığı ileri sürülmektedir (17, 26).

Bu çalışmada, serum serbest yağ asidi düzeylerinin kontrol grubu ile eşdeğer diyet grubu arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$) bulunurken, alkol grubu ile kontrol grubu arasındaki fark ileri derecede ($p<0.001$) anlamlı, alkol grubu ile eşdeğer diyet grubu arasındaki fark ise $p<0.01$ seviyesinde anlamlı olarak bulundu. Eld edilen bu değerler literatür bilgileriyle uyum içindedir (19,20,22).

Sonuç olarak, alkolün serum trigliserid, fosfolipid ve serbest yağ asidi düzeylerini artırdığı, bu artışın alkolün verdiği kaloriye bağlı olmayıp, genel

metabolizma üzerine olan etkisinden kaynaklandığı kanaatine varıldı.

Alkolik hepatitte histolojik tablo; şişmiş hepatosit, disse aralığında kollojen lif birikiminde artış ve interlobar bölgede yangı sahalarının görülmesidir (27).

Kronik alkoliklerde karaciğerde gözlenen histopatolojik tablo ise; hepatositlerde lipid akümüasyonu, daha ileri dönemlerde mallory cisimciklerinin karaciğer hücrelerinde izlenmesi, lipid peroksidasyonunun artışına bağlı olarak akut inflamasyon ve fibrozisdir (27). Bu tabloya safra yollarında inflamasyon ve ductus hücrelerinde proliferasyon da ilave olmaktadır (28,29).

Kanaghinis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tavşanlarda karbontetraklorür ve alkol toksikasyonu karşılaştırmalı olarak incelenmiş ve karaciğer hücrelerinde yağ akümüasyonu ile ciddi dejeneratif değişiklikler gözlenmiştir (30).

Yaptığımız çalışmada karaciğerde normal PAS(+) hücrelerin yanısıra akut toksikasyonun en önemli belirtisi olan mitoz artışı ve sinuzoidal seviyede eritrosit birikimi gözlenirken böbrekte periglomerular kanama tesbit edildi. Glomerular yumağı oluşturan arteriolun permeabilite kapasitesinin bozulmasından kaynaklanan bu durum nefrotoksitesinin bir bulgusudur. Bu sahada primer filtratın oluşması söz konusu olduğundan filtratın miktarı, muhtevası, tübüllere geçişi, absorpsiyon mekanizmalarının değişimi söz konusu olacaktır. Ayrıca intertubular seviyede lenfosit ve eritrosit infiltrasyonları da gözlemlenmiştir. Bütün bu sapmalar nefron ünitesinin fonksiyonlarında değişimlere neden olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Serpek B. Tıbbi Kimya. Konya: Atlas Kitabevi, 1991 : 50 - 60.
2. Dyer AR, Stamler J, Poul O. Alcohol cardiovascular risk factors and mortality. Circulation, 1981; 64 (Suppl. III) : 3-20.
3. Whitlock FA. Liver cirrhosis, alcoholism and alcohol consumption. Quart J Study Alc, 1984; 35 : 586 -605.
4. Wilhelmsen L, Wedel H, Tibblin G. Multivariate analysis of risk factors for coronary heart disease. Circulation, 1983; 48: 950 - 8.
5. Lieber SC, Decarli ML. Liquid diet technique of ethanol administration. Alcohol and Alcoholism, 1989; 24 : 197 - 221.
6. Lieber SC, Decarli ML, Sorell MF. Experimental methods of ethanol administration American Association for the study of liver disease. Special Article, 1989; 10: 501 -10.
7. Wing RD, Harvey DJ, Hugnes P. Effect of chronic ethanol administration on the composition of membrane lipids in the mouse. Pharmacology, 1982; 31(21) : 3431-9.

8. Farbiszewski R, Gabryel H. The liver peptides after chronic administration of ethanol in rats. *Alcohol and Alcoholism*, 1988; 23(4): 283-8.
9. Nair CR, Saha S, Chakravarti RN. Acute alcoholic fatty liver in the Rhesus Monkey. *Clin Sci*, 1973; 44: 505 - 10.
10. Griffaton G, Rozen R, Dupuy F. Effect of ethanol and fructose on the concentration of acetyl-coenzyme A in rat liver. *Arch. Int Pysiol Biochim*, 1973; 81: 409 - 19.
11. Glucose trinder enzymatic-colorimetric metod. Barcelona : Cromatest Laboratorios Knickerbocker S.A.E. Barcelona-Espana, 1991.
12. Enzymatic determination of phospholipids. Marcy L'Etoile / France: biomerieux laboratory and products, 1990.
13. Enzymatic determination of phospholipids. Marcy L'Etoile / France: biomerieux laboratory reagents and instruments, 1991.
14. Nefac. In vitro enzymatic colorimetric method for the quantitative determination of non-esterified (or free) fatty acids (NEFA or FFA) in serum. Wako Chemicals GmbH. Germany Cod. No. 994-75409, 1991.
15. Düzgüneş O, Kesici Y, Gürbüz F. İstatistik Metodları, Ankara: Güven Kitabevi Yayınları, 1980 : 101 - 6.
16. Gözükara EM. Biyokimya. Ankara: Ofset Repronat Ltd Şti, 1991: 820.
17. Isselbacher KJ. Metabolic and hepatic effects of alcohol. *The New England Journal Of Medicine*, 1977; 17: 612-6.
18. Sherlock S. Alcoholic hepatitis. *Alcohol and Alcoholism*, 1990; 25(2/3): 189-96.
19. Baraona E, Lieber CS. Effects of ethanol on lipid metabolism. *Journal of Lipid Research*, 1979; 20: 289, 315.
20. Crouse JR, Grundy SM. Effect of alcohol on plasma lipoproteins and cholesterol and triglyceride metabolism in man. *Journal of Lipid Research*, 1984; 25: 487 - 96.
21. Polokoff MA, Iwahashi M, Simon FR. Ethanol treatment increases triacylglycerol and cholesteryl ester content of cultured hepatoma cells. *Journal of Lipid Research*, 1983; 24: 1030 - 8.
22. Veenstra J, Ockhuizen T, Vandepol H. Effects of a moderate dose of alcohol on blood lipids and lipoproteins postprandially and in the fasting state. *Alcohol and Neurochemistry*, 1990; 25 (4): 371-7.
23. Duhamel G, Forgez P, Nalpas B. Spur cells in patients with alcoholic liver cirrhosis are associated with reduced plasma levels of Apo A1, HDL3, and LDL. *Journal of Lipid Research*, 1983; 24: 1613 - 25.
24. Vrbaski SR, Ristic M. Cerebellum lipids in rats after chronic ethanol treatment. *Journal of Neurochemistry*, 1985; 44(6): 477 - 82.
25. Lalitha T, Aarti T, Rohini P. Alcohol exposure and undernutrition: effect on lipid metabolism and alcohol partitioning in rat brain regions in vitro. *Alcohol and Alcoholism*, 1990; 25(5): 477 - 82.
26. Takada A, Nei J, Matsuda Y. Clinicopathological study of alcoholics fibrosis. *American Journal of Gastroenterology*, 1982; 77(9): 660 - 6.
27. Diehl AM. Alcoholic liver disease. *Medical Clinics of North America*, 1989;3(4): 815-30.
28. Sherlock S. Alcoholic hepatitis. *Alcohol and Alcoholism*, 1990; 25(2/3): 189 - 96.
29. Torielli MV, Ludovica G, Dianzani U. Ethanol - induced hepatotoxicity: Experimental observations on the role of lipid peroxidation. *J. Pathology*, 1978; 126: 11-5.
30. Kanaghinis T, Avrogenos A, Scliros P. Plasma lipoprotein pattern in the relation to liver histology after toxic hepatitis and experimental biliary obstruction in rabbits. *American Journal of Gastroenterology*, 1982; 77(7): 512-21.