

30157

**T. C.
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı**

**Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Erol ÇAKIR
Biyokimya Anabilim Dalı**

**Kronik Alkoliklerde Serum Lipit-Lipoprotein
Apo A₁, Apo B ve GGT Düzeyleri**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Namık DELİBAŞ

Edirne 1993

30157

TESEKKÜR

Yetismemde ve tezimin hazırlanmasında emeği gezen sayın hocam Yrd.Doç.Dr.Erol ÇAKIR'a, yetismemde emeği gezen sayın hocam Prof.Dr.Sendoğan GÜLEN'e ve tezimin hazırlanmasına katkılarından dolayı sayın hocam Doc.Dr.Ercan ABAY'a teşekkür ederim.

Dr.Namık DELİBAS

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

KISALTMALAR

APO AI: Apolipoprotein AI
APO B :Apolipoprotein B
LCAT :Lesitin Kolesterol Acil Transferaz
VLDL :Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
LDL :Düşük Dansiteli Lipoprotein
IDL :Intermediate Dansiteli Lipoprotein
HDL :Yüksek Dansiteli Lipoprotein
GGT :Gama Glutamil Transferaz
AST :Aspartat Transaminaz (SGOT)
ALT :Alanin Transaminaz (SGPT)
MCV :Ortalama Eritrosit Hacmi
ALP :Alkalen Fosfataz
TG :Trigliserit
ADH :Alkol Dehidrogenaz
AL DH :Aldehit Dehidrogenaz
CETP :Kolesterol Ester Transfer Protein
DHAP :Dihidroksiasetonfosfat
LDH :Laktat Dehidrogenaz
DH :Dehidrogenaz
MEOS :Mikrozomal etanol oksidasyon sistemi
LPL :Lipoprotein Lipaz
HDL-C :HDL kolesterolü
LDL-C :LDL kolesterolü
TCA :Trikarboksilik asit (Krebs) siklusu
G3P DH:Gliseol 3 Fosfat Dehidrogenaz
NADH KoQDH:NADH Koenzim Q Dehidrogenaz

İÇİNDEKİLER

1: GİRİŞ VE AMAC

2: GENEL BİLGİLER

A: ALKOLİZM

B: ETANOL METABOLİZMASI

C: LİPİTLER

D: LİPOPROTEİNLER

E: APOLİPOPROTEİNLER

F: ALKOLÜN LİPİT METABOLİZMASINA ETKİLERİ

G: ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER

3: MATERYAL VE METODLAR

4: BULGULAR

5: TARTIŞMA

6: SONUÇ

7: ÖZET

8: KAYNAKLAR

1-GİRİŞ VE AMAC

Günümüzde en çok kullanılan toksik madde etil alkoldür(1). Amerika Birleşik Devletlerinde 10 milyonun üzerinde alkolik bulunmaktadır. Alkole bağlı ölüm bu ülkede, yetişkin erkeklerde ki ölüm sebepleri arasında 4. sırayı almaktadır(3). Alkol kullanımını ise %90 olup erkeklerin %40-50'sinde geçici, erkeklerin %10'u ile kadınların %3-5'inde ise alkole bağlı kalıcı problemler gelişmektedir (2).

Etanol vücutta birçok metabolik sistemi olumsuz olarak etkilemektedir. Ayrıca alkollü içkiler diğer ilaçlarla da etkileşirler ve fazla alkol alınması birçok medikal bozukluğu alevlendirebilir. Kronik etanol alımı ile karaciğer hasarı arasında bazı güçlü ilişkiler olmasına karşın, etanolün karaciğer fonksiyonlarına etkisi tam belirgin değildir. Kötü beslenme, bazı vitaminler ve diğer ihtiyaç maddelerinin absorpsiyon bozukluğuda dikkate alınmalıdır. Etanolün metabolizması sonucu toksik maddeler açığa çıkar. Bunlar birçok biokimyasal olayları engeller ve doku hasarına yol açarlar (3).

Kronik alkolizm lipid ve protein metabolizmasında değişik bozukluklara yol açar(4, 5, 6). Lipoproteinler üzerinde farklı etkileri vardır (8, 9, 10, 11, 12, 13). Etanolün kendisinin direk toksik etkisinin olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte alkolün birçok toksik etkisinden lipid peroksidlerinin oluşumu sorumlu tutulmaktadır (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27). Etanole bağlı oksidatif stress yalnız karaciğere has bir olay değildir. MSS, kalp, testisler ve se

rebellumda da lipid peroksidasyonu olur (28).

Alkoliklerde yapılan calısmalarda,daha cok GGT,AST,MCV,ALP ve HDL-C araştırılmaktadır.Bunlardan GGT,MCV ve HDL-C daha anlamlı bulunmuştur (29). Alkolik karaciğer hastalığı riski altında bulunanlara biopsiden önce pratik olarak GGT,Protrombin Zamanı ve Apo A1 uclu testine bakılabileceği,böylece hastanın daha yıpratıcı bir müdahaleden korunabileceği bildirilmiştir (30). Serum Apo A1 dūřukluđu, karaciğer fibrosisini gösterir (31 ,32).

Calısmamızın amacı; Kronik alkoliklerde trigliserit,kolesterol,HDL-C,LDL-C,Apo AI,Apo B düzeylerini ve GGT enzim düzeylerini belirleyerek,etanolin lipit-lipoprotein metabolizmasına ve karaciğere etkilerini incelemektir.

2-GENEL BİLGİLER

A:ALKOL BAĞIMLILIĞI

TANIM:

Alkol bağımlılığı, Alkolizm veya Kronik Alkolizm, kontrol edilemeyen alkol alma arzusu ile kendini gösteren bir hastalıktır. Sürekli ve hatta yüksek dozda alkol alan her kişi kronik alkolik kabul edilemez. Kronik Alkolizmde, bir defa hastalık başladıktan sonra kişide fizyolojik bir bağımlılık meydana gelecek ve gittikçe artırmak suretiyle alkol alacaktır. Dünya Sağlık Teşkilatının Alkolizm komitesi alkolizmi " Adet ve geleneklerin ötesinde devamlı ve aşırı bir alkol alma alışkanlığı " şeklinde tarif etmiştir (1). Alkolizmde içmeyi kontrol etmenin kaybı, patognomonik sayılmaktadır. Alkolizmin tanımlanmasında tam bir birlik sağlanamamıştır. DSM-III-R'e göre:

1-Alkol (abuse) kötüye kullanımı

A-Asağıdakilerden en az biri olmalıdır:

1-Alkol kullanımının neden olduğu yada bu yüzden alevlenen, sürekli yada yineleyici toplumsal, mesleki, psikolojik yada fizik bir sorunu olduğunu bilmesine karşın kullanmayı sürdürme

2-Kullanımın fiziksel olarak tehlikeli olduğu durumlarda tekrar tekrar kullanma

B-Bu bozukluğun en az bir ay sürmüş olması.

2-Alkol (dependence) bağımlılığı

A-Asağıdakilerden en az üçü bulunmalıdır:

Alkol almak için büyük çaba harcar, sosyal, mesleki ve ai-

lesel yükümlülüklerini yerine getiremez, buna rağmen alkol almaya devam eder,tolerans gelişir,yoksunluk belirtileri olur

B-Bu bozukluğun en az bir ay sürmüş olması (33).

ETIYOLOJİ:

Alkolizmin etiyojisi bilinmemektedir.Psikolojik problemleri bulunan bazı kişilik yapılarında daha sık rastlandığı örne sürülmüştür.Bunlar;antisosyal kişilik yapısı,bağımlı kişilik yapısı,sizoidler ve depresyonda olanlardır. Meslek,sosyo-kültürel faktörler,milliyet,dinler,yas ve cinsiyet de değişik şekillerde alkolizme etki etmektedir.Alkoliklerin ailelerinde alkolizm insidansı çok daha yüksektir.Alkolizme yol açan genetik veya biyokimyasal kusurların bulunduğundan şüphe edilmissede bunların varlığı açıkça ortaya konamamıştır. Bununla birlikte alkoliklerin bizzat kendi çocuklarında alkolizme, bu kimselerin evlat edindiği çocuklara oranla çok fazla rastlandığı yayınlanmıştır(34).Platelet ve lenfosit adenilat siklaz-sisteminin alkolizme genetik predispozisyonu belirlemek için biyokimyasal bir marker olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (35).

KLİNİK:

Alkol beyin üzerine depressif bir etki yapar. Önce sinir sisteminin yüksek, komplike ve iradeli fonksiyonları bozular. Bu devrede otomatik extrapiramidal faaliyetler sağlam;örneğin daktilo ile yazı yazmaya alışmış bir kişi alkol aldığı zaman eski hızı ile yazmaya devam edebilirsede yanlış sayısının arttığı dikkati çeker. Muhakeme,otokritik ve yüksek inhibitör faaliyetler öncelikle bozular.Kisinin otokontrolü ortadan kal

kacağı için alkolün ilk devresinde bir eksitasyon ve nese hali ortaya çıkar. Alınan alkol miktarı arttıkça şahsın uyanıklık hali azalır ve nihayet kaybolur, kas koordinasyonu bozulur. Sonuçta vejetatif merkezlerin faaliyetleri de bozulur ve koma dan sonra solunum yetmezliği ve sok ile ölüm meydana gelir.

Kan alkol seviyesiyle toksik semptomlar arasındaki ilişki şöylece özetlenebilir (36).

Kandaki alkol miktarı (%mg)	Belirtiler
30 mg	Nese ve öfori
50 mg	Kendini hür hissetme, cömertlik Her türlü inhibisyondan kurtulma
150 mg	Dengesiz yürüyüş, sendeleme, küfür ve agresif davranışlar.
200 mg	Sıkıntı, bulantı, kusma, konfüzyon.
300 mg	Suur bulanıklığı, solunum ritmi bozulması, kusma, eksitasyon.
400 mg	Derin koma, bazen irreversibldir.
500 mg	Hemen bütün vakalarda ölüm gözle nir.

Alkoliklerde karaciğer sirozu, periferik nöropati, beyin hasarı ve kardiyomiopati oluşabilir. Gastrit ve pankreatit gelişebilir. Alkol karaciğer üzerine direk toksik etkilidir, ancak fazla miktarda alkol alınmasına sekonder olarak gelişen malnutrisyonda bu etkiyi artırır (37). Kronik alkoliklerde kara

ciğer hasarı üç safhada oluşur:

1-Alkolik steatozis:Karaciğerde yağ depolanması oluşur.Bu depolanım,etanolün lipit metabolizmasına etkisinden dolayıdır. Yağ asidi oksidasyonunun azalması ve trigliserit sentezi artışına bağlıdır.

2-Alkolik steatonekrozis (Alkolik Hepatit):Daha fazla yağ depolanması vardır.Inflamasyon ve fibrosiste gelişir.

3-Alkolik siroz:Fibrosis yaygınlaşmıştır.Asetaldehit hepatik hücrelerde kollajen sentezini stimüle eder.Kollajende fibrosisin major yapısal bileşendir.Enflamasyonla birlikte ileri derecede hücre hasarı vardır (25,38).

Alkoliklerde sık görülen periferik nöropati ve beyindeki olumsuz gelişmelerden, hem alkolün doğrudan etkisi hemde buna eşlik eden beslenme noksanlıkları, özellikle tiamin eksikliği sorumlu tutulmaktadır.Alkoliklerde tiamin absorpsiyonu ve depolanması bozulmuştur.Bununla birlikte yetersiz alımda olursa avitaminoz ve beriberi hastalığı gelişir.10 yılı aşkın bir süreyle,fazla miktarda alkol alındıktan sonra alkolik kardiyomyopati de gelişebilir. Bu durum beslenme bozukluğundan ziyade alkolün kalp kası üzerine toksik etkilerine bağlanmaktadır. Glikoprotein infiltrasyonu,yaygın myokard fibrozu ve hipertrofi vardır.Beriberi hastalığı'nda kardiyomyopatiye yol açabilir. Alkol mide salgılarının ve asiditesinin artmasına yol açar ,buda pepsin miktarının düşük kalmasına ve gastrit gelişimine neden olur. Fazla miktarda alkol almaya devam eden kişiler,alkolün etkilerine karşı bir çeşit tolerans kazanırlar.Tolerans gelişiminde MEOS aktivitesi artışı önemlidir (2,39).

Kronik alkoliklerde ruhi bozukluklarda gelir. Bu bozukluklar belirli bir ruhi zeminde gelir. Bu alt yapının karakteristikleri hipermotivite, çok değisen ve sebatsız bir mizac ve zaman zaman gelen depresif mahiyette bunalmalardır. Kronik alkolizmde entellektüel kapasitede düşme, verimin azalması, hafıza kusurları, dikkat zayıflaması olursada entellektüel fonksiyonlar uzun süre devam edebilir. Ahlak duygusu zayıflamıştır Ailesine karşı vazifelerini unutmuşlardır. İşine devamsızlık yaparlar. Gece kabusları ve halüsinasyonlar görürler. Bu psisik belirtileri nörolojik, hepatik ve gastrointestinal belirtiler tamamlar.

Kronik alkolizmin komplikasyonları arasında çeşitli psikotik tablolar yer almaktadır. Bunların bir kısmı alkol alındığı devrede, bir kısmı ise birden bire alkolü kesenlerde görülür.

Delirium tremens: Dalgalanan bilinç bulanıklığı, istahsızlık huzursuzluk, uykusuzluk, korkulu rüyalar ve halüsinasyonlar görme ve panik vardır. Tremor, ateş yükselmesi, taşikardi ve dehidratasyon gelir. Hastalığı genellikle kişinin iradesiyle veya zorunlu olarak alkolden ani kesilme başlatır.

Korsakof psikozu: Daha çok kadınlarda rastlanır. Amnezi, konfabulasyon ve oryantasyon bozukluğu tipik semptomlarıdır. Yakın hatıraları ve o anda sorulanları unuttur. Gündelik hayatı hakkında bilgi veremez. Hasta genellikle eski hatıralarıyla karıştırarak bir takım masallar uydurur ve hatıra defektlerini bununla telafiye çalışır. Felçler ve polinevrit gelir. Genellikle kronik bir seyir gösterir ve sonunda tam bir bunamaya

gider.

Wernicke ensefalopatisi:Ataksi,suur bozukluğu ve ekstrensek göz kaslarında felç seklinde semptom uçlusu gösterir. Göz belirtileri belirgindir.Halüsinasyon ve delirium gelişir. Entellektüel fonksiyonlar bozulur.

B: ETİL ALKOLÜN METABOLİZMASI

Etanol membranlardan kolayca geçebilen bir moleküldür. Bu sayede doku ve kanda hızla denge haline gelir. İckinin etkisi kilo başına tüketilen etanol miktarına bağlıdır. Etanolün absorbsiyonuna göre kandan atılması daha uzun bir zamana ihtiyaç gösterir.Alkolün hızlı absorbsiyonu ve yavaş eliminasyonu arasındaki fark, kandaki alkol düzeyini tayinde önemli bir faktördür.Etanol çok az miktarda ağız ve özofagus mukozasından,orta derecede mide ve kalın barsaktan ve ençokta ince barsak proksimal kısmından absorbe olur.Alınan etanolün %2-10 kadarı direkt olarak akciğer, idrar veya terle atılır. Coğu ise karaciğerde asetaldehite metabolize edilir (40,41).

Etanol %90-95 karaciğerde okside olur,tamamen okside olunca su ve karbondioksida yıkılır,vücutta depo edilemediğinden yıkılması ile ısı ve iş enerjisi üretilir.Vücut enerji ihtiyacını etanolden karşıladığı zaman yağlar ve glikojenin vücutta depo edilme oranı artar(42).Bazı minör metabolik yollar(glukoronit ve sülfat konjugasyonu ve yağ asidi esterifikasyonu) haric etanol metabolizmasında üç farklı yol vardır.Bu yolların üçüde oksidatifdir.Bunlar:

1. Alkol dehidrogenaz yolu

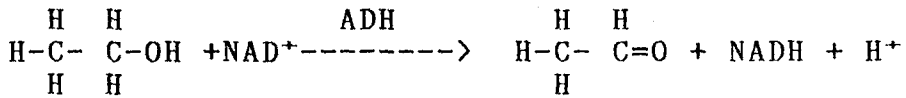
2. Katalaz yolu

3. MEOS

Bu üç sistem, etanolün asetaldehit haline çevrilmesini sağlarlar. Daha sonra asetaldehit, aldehit dehidrogenaz ile asetat döndürülür. Vücut etanolden oluşan asetatı endojen asetatdan ayıramadığı için bu asetat genel asetat havuzuna gider. Asetatın bir kısmı hepatik asetil CoA'ya çevrilir, fakat çoğu kanla ekstrahepatik dokulara taşınır. Asetatın küçük bir kısmı Krebs siklusuna girer. Bir kısımda uzun zincirli yağ asitleri şeklinde depo edilebilir (109). Bu üç yol ihtiyaç duydukları ko-faktörler ve/veya ko-substratlarla birbirinden ayrılır. ADH, NAD⁺'e ihtiyaç duyar, katalaz hidrojen peroksit kullanır, MEOS ise NADPH ve oksijen kullanır. Alkol konsantrasyonu düşük olduğunda tek aktif enzim ADH'dir. Daha yüksek konsantrasyonlarda da etanol oksidasyonunun çoğundan yine ADH sorumludur.

1-Alkol Dehidrogenaz Yolu:

ADH sitozolik bir enzimdir. pH: 10-11 arasında aktivite gösterir. Etanolün asetaldehide oksidasyonunu katalizler.

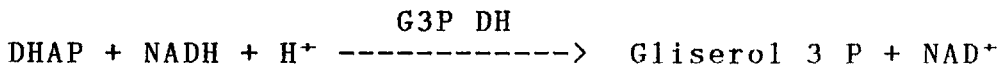


Kronik etanol kullanılması, oksidatif fosforilasyonda görev alan bazı polipeptitlerde azalmaya yol açar. Buda karaciğer mitokondrilerinde oksidatif fosforilasyonla ATP sentezini

zı ve etkinliğini azaltır(44).Ayrıca etanolün karaciğerde aktif sitokrom oksidaz moleküllerini de azalttığı bildirilmiştir (45). Oluşan asetaldehit proteinlerle etkileserek;antikor üretimi,enzim inaktivasyonu,DNA tamirinde azalma,mikrotübül,plazma membranı ve mitokondride oksijen kullanım bozukluğu ile giden değişimlere ve lipit peroksidasyonuna yol açar. Hepatik kollajen sentezini uyararak fibrozisi başlatır.Kronik etanol alımında NAD azlığına bağlı asetaldehit okside edilemez ve asetaldehit birikir,buda karaciğer harabiyetini artırır. Asetaldehit solunum zincirinde NADH KoQ DH'ın inhibitörüdür. Asetaldehit alkolizmin kardiyotoksik ve hepatotoksik etkilerinden sorumlu tutulmaktadır (46,47,48).

ADH, NAD bağımlı olduğundan,ADH ile etanol metabolizmasında en önemli faktör NAD⁺varlığı veya NADH reoksidasyonu ile, mitokondrial NAD⁺rejenerasyonudur. ADH aktivitesi birçok bileşik tarafından inhibe edilir,bunlardan en iyi bilineni pirazoldür.Fruktoz ve pirüvat NADH'ı reokside ederek etanol oksidasyonunu artırır.ADH etkisiyle NADH/NAD oranı artar.Bu alkol alımı sonrası görülen metabolik bozukluklardan sorumludur

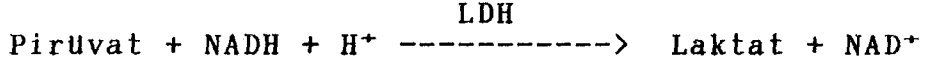
Glikolizde;etanolün stoplazmik NAD'i kullanmasına bağlı olarak G3P DH basamağı aksar. Bu basamakta NAD kullanılır. Glikoliz basamağında oluşan gliseraldehit 3 P'lar



yolu ile Gliserol 3 P'a çevrilerek ortamdaki NAD açığı kapatılmaya çalışılır.Ayrıca oluşan L-Gliserol 3P,Trigliserit ve

Fosfolipit yapımına gider.Lipit yapımı artar,karaciğer yağlanmasına neden olur (49).

NAD azalması ile

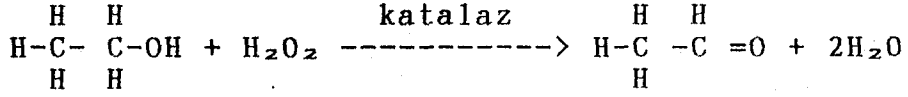


reaksiyonu sağa ilerler.Organizmada oluşan Laktatın, dolasım-
dan alınıp ,pirüvata dönüşüp glukoneogeneze gittiği en önemli
organ karaciğerdir.Karaciğer hücrelerinde etanol metabolizma-
sı sırasında oluşan redoks değişimi,laktatın pirüvata dönüş-
mesini,dolayısıyla da glukoneogenezi engeller.Ayrıca laktik a-
sit birikimi ile hiperlaktasidemi oluşur.Buda böbreğin ürik a-
sit itrah kapasitesini azaltır.Bu mekanizma ile alkol alın-
ması Gut'un alevlenmesine yol açar.

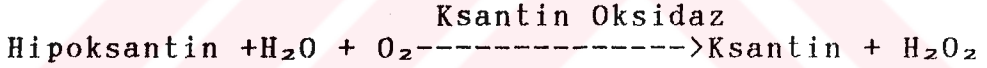
Sitozolde artan NADH'lar substrat shuttle sistemleri ile
mitokondriye taşınarak reokside edilir.Mitokondride NADH ora-
nı artar. Yeni NAD oluşumu solunum zincirinde olur.NAD azlığı
TCA siklusu aktivitesini azaltırken,yağ asidi oksidasyonuda
azalır. Trigliserit sentezi ise artar.Artan Asetil CoA'larda
kolesterol sentezine gider.Alkolle beslenen ratlardan ADH/Al-
DH oranları yüksek olanlarda karaciğerde hepatosit tahrip edi-
ci asetaldehit birikimi daha fazla olmaktadır (50).

2-Katalaz Yolu:

Bu enzim,hidrojen peroksit varlığında etanolü asetaldehi-
de okside eder.



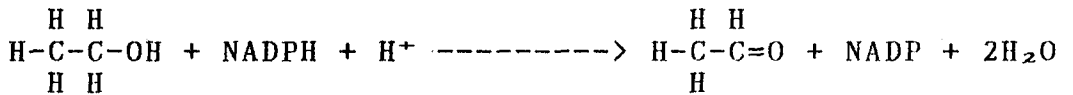
Vücutta fazla miktar katalaz varlığı ve birçok peroksit üretim sistemleri olması (NADPH oksidaz ve Ksantin oksidaz reaksiyonları.) katalazın invivo aktif etanol oksitleyici rolü olduğunu düşündürmüştür. Fakat normal durumlarda invivo katalaz bağımlı etanol oksidasyonu pek önemli değildir. Çünkü katalaz reaksiyonu üretilen hidrojen peroksit ile sınırlıdır. Karaciğerdeki hidrojen peroksit üretimi invivo etanol metabolizmasının sadece %2'sini karşılar. Patolojik hallerde katalaz yolunun önemi artar. Örneğin: Purin yıkımı artışı, hidrojen peroksit oluşumunu artırır.



Katalazın kronik alkol kullanımında benzer bir rol alması olasıdır.

3-MEOS Yolu:

NADPH ve oksijen varlığında etanolü okside eder.



MEOS'un etanol metabolizmasındaki yeri tartışmalıdır. Al-

kol konsantrasyonu düşük olduğunda ADH tek aktif enzimdir. Daha yüksek konsantrasyonlarda etanol oksidasyonunun çoğundan yine ADH sorumludur. Geri kalan oksidasyon ise MEOS'a aittir.

MEOS'un ADH yolundan farkları şunlardır:

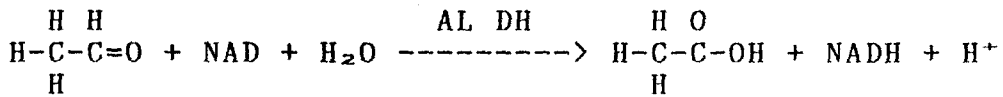
1-Subsellüler lokalizasyon:MEOS mikrozomaldır,ADH sitozoliktir.

2-Optimum pH:MEOS'un ki fizyolojik sınırlarda,ADH'ninki ise 10-11'dir.

3-Gerekli kofaktörler:MEOS NADPH ,ADH ise NAD kullanır.

Bu yolun aktivitesi kronik etanol alımı ile artabilir (2, 51).Bu aynı zamanda etanole tolerans gelişimine de katkıda bulunur.Mikrozomal induksiyon asetaldehit üretimini de artırır. Asetaldehit glutatyon kaybına ve lipit peroksidasyonuna yol açar (52,53).

Bu yolların hepsi asetaldehit oluşumu ile sonuçlanır.Asetaldehit daha sonra mitokondriye girer ve Aldehit dehidrogenazın etkisiyle asetat'a çevrilir.



Oluşan NADH elektron transport zincirine gider. Asetatın bir kısmı Asetil CoA'ya dönüşüp sitrat siklusuna girerken,büyük bir miktarı dolasına verilir.Dolasıma verilen asetat periferik dokular tarafından kullanılır. Bu olay dolaylı olarak glikozun kullanımını azaltır(41).Asetaldehitin asetata dönüşümü esnasında da bir NAD kullanılır.Buna bağlı olarak mitokond

rial ortamda da NAD eksikliği oluşur ve sitrat siklusunun NAD ye gereksinim duyan basamaklarında aksama meydana gelir.

NAD azalması, hücre içinde karbonhidrat ve lipit metabolizmaları ile diğer ara metabolizmaların aksamasına neden olur. Etanolün oksidasyonu pirüvatın, laktata indirgenmesi ile seyreden bir olaydır. Laktat birikimi; hiperürisemi, hipoglisemi ve asidoz gibi durumların oluşumunu kolaylaştırır. Etanolün oksidasyonu aynı zamanda oxaloasetatın malata dönüşmesi ile birlikte dir. Bu durum sitrik asit siklusu aktivitesinin ve glukoneogenezin azalmasına ve yağ asidi sentezinin artmasına yol açar. NAD azlığı sitrik asit siklusu aktivitesinde azalma ile birlikte yağ asidi oksidasyonunda azaltır (55). Bununla birlikte etanol alımını takiben L-gliserol 3P yapımı artar. Böylece oluşan L-gliserol 3P trigliserit sentezini artırabilir. Kronik alkol kullanımında sitrat siklusu depresyonu ve glikojen deposunun boşalması nedeni ile keton cisimciklerinin oluşumu artmaktadır. Alkolle birlikte yüksek diet yağı, keton cisimciklerinin oluşumunu artırır (57,58,59).

Alkol alımında trigliserit oluşumu artarken sitrik asit siklusuna giremeyen Asetil CoA'larda kolesterol sentezine gider. Böbreğin ürik asit atım kapasitesini azaltır. Gutlu hastalarda alkol alımı Gutun alevlenmesine neden olur.

C: LİPİTLER

Kimyasal olarak lipitler hidrolizle yağ asitlerini veren bileşikler veya yağ asitleri ile birleşerek ester formlarını oluşturabilen kompleks alkollerdir. Bazı lipitler daha komp-

leksdir. Sialik, fosforil, amino veya sülfat grupları gibi non-lipit gruplar icerebilirler. Bu gruplar lipitlerin polar çözücülerde çözünürlüğünü artırır. Lipitler kimyasal yapılarına göre 5 gruba ayrılabilir (110).

1-Steroid türevleri:

Kolesterol ve kolesterol esterleri

Steroid hormonlar

Safra asitleri

D vitamini

2-Yağ asitleri:

Kısa-orta-uzun zincirli yağ asitleri

Prostaglandinler (Yağ asidi türevi hormonlar)

3-Gliserol esterleri:

Trigliserit

Fosfolipitler

4-Sfingozin türevleri:

Sfingomyelin

Glikosfingolipit

5-Terpenler:

Vitamin A, E ve K.

KOLESTEROL:

Bütün hücrelerde ve vücut sıvılarında bulunur. Yüksek molekül ağırlıklı solid bir alkoldür. Tetrasiklik perhidrosiklopan tanofenantren iskeletine sahiptir.

Barsaktaki serbest kolesterol absorbe edilmek için önce çözünür hale getirilmelidir. Buda; serbest kolesterol, yağ asit-

leri, monogliseritler (mono acil gliserol), fosfolipitler (lizole sitin) ve konjuge safra asitlerini içeren miks miçel formasyonu ile sağlanır. Maksimum kolesterol absorpsiyonu ince barsak'da orta ve terminal ileumda olur. Absorpsiyonu takiben kolesterol; trigliserit, fosfolipitler ve spesifik apoproteinlerle birleşerek silomikronları oluşturur. Silomikronlar lenf kanallarına girer, torasik kanala boşalır ve sonuçta sistemik venöz dolaşıma katılırlar.

Vücuttaki kolesterolün bir kısmı diyet kolesterolünden elde edilsede, çoğu karaciğer ve diğer dokularda özellikle asetat olmak üzere daha basit moleküllerden sentezlenir. Bütün hücrelerin Asetil CoA'dan kolesterol sentezleme kapasitesi olmasada, sentezin %90'ı karaciğer ve barsakta olur. Kolesterol sentezlendikten sonra transport için spesifik apolipoproteinlerle birleşerek lipoprotein kompleksleri halinde dolaşıma salınırlar. Kolesterol plazmada LCAT etkisiyle esterifiye olur. Total kolesterolün %70'i esterifiye, %30'u serbest kolesteroldür LCAT, karaciğerde sentez edilir. Apo AI ve olasılıkla Apo CI tarafından aktive edilir.

Kolesterol değişmeden safraya atılabilir. Safra asidi sentezinde kullanılabilir. Ayrıca steroid hormon ve D vitamini sentezine de gidebilir.

YAG ASITLERİ :

Yağ asitleri lipitlerin basit moleküler formlarından biridir. Yağ asitlerinin çoğu vücutta sentezlenir. Linoleik asit vücutta sentezlenemeyen esansiyel bir yağ asididir. Uzun zin-

cirli yağ asitleri enerji üretimi için iki karbon atomu kalana kadar mitokondride okside edilir.Olusan Asetil CoA'lar TCA siklusuna girer.

Yağ asidi sentezi sitoplazmada,yağ asidi sentetaz sistemi denen enzim kompleksince başarılır.Asetil CoA,Karbondioksitle birleşerek Malonil CoA'yı oluşturur. Bu yağ asidi sentezinin ilk basamağıdır.Daha sonra enzim sistemine bir Asetil CoA,ACP 'ede Malonil CoA bağlanır.Daha sonra zincir uzama basamakları ile her defasında bir malonil grubu bağlanarak yağ asidi zinciri uzatılır.Yağ asitleri;Özellikle β oksidasyona uğrarlar. Bu oksidasyonda; Yağ asitleri aktivasyonu takiben,karnitin aracılığı ile mitokondriye taşınarak,burada oksidasyona uğrarlar.

GLİSEROL ESTERLERİ:

Kompleks lipitlerin hemen hepsi yağ asidi türevleridir.Coğu zamanda bir alkole kovalen olarak bağlanmışlardır.Bu alkollerden insan vücudunda en yaygın olanı gliseroldür.Insan beslenmesinde, trigliserit en önemli gliserol esteridir. Doku depolarındaki yağın %95'ini ve plazmadaki gliserol esterlerinin büyük bir kısmını teşkil eder. Trigliseritler duodenum ve proksimal ileumda sindirilirler.Pankreatik lipaz ve safra asitlerinin etkisiyle gliserol ve yağ asitlerine hidrolize olurlar. Absorbsiyonu takiben epitel hücrelerinde yeniden sentezlenir,kolesterol ve apolipoproteinlerle birleşerek silomikronları oluştururlar. Lenfatik sistemle duktus torasiku sa gelir ve sistemik venöz dolaşıma katılırlar. Karaciğerde

trigliserit sentezinde kullanılan yağ asitleri şu iki kaynaktan sağlanır.

1-Karaciğerde karbonhidratlardan oluşan Asetil CoA'lardan sentezlenen yağ asitleri

2-Dolasımdan alınan serbest yağ asitleri.

Trigliserit sentezini artıran faktörler; fazla karbonhidratlı beslenme, kan serbest yağ asidi yüksekliği, etanol alınması, insülin yüksekliği ve glukagon azlığıdır.

Gliserol esterlerinin diğer major bir grubunda; içinde fosforik asit bulunduran fosfogliseritlerdir. İçindeki gruplara göre isim alırlar. Örneğin: Fosfatidil kolin, fosfatidil etanolamin gibi

D: LIPOPROTEİNLER:

Lipoproteinler, nonpolar (trigliserit ve kolesterol esterleri) içeren hidrofobik yağlı bir çekirdekle, bunu çevreleyen fosfolipitler, serbest kolesterol ve apolipoproteinlerden oluşmuş partiküllerdir.

Lipoproteinler ultrasantrifüj yöntemi ile 5 gruba ayrılırlar. 1-silomikron, 2-VLDL, 3-IDL, 4-LDL, 5-HDL. Ayrıca lipoproteinler farklı izo elektrik noktalarına sahiptirler. Buna bağlı olarak elektroforezle'de ayırım yapılabilir. HDL, alfa globulinlerle LDL beta globulinlerle, VLDL ise alfa ve beta globulinler arasında geç eder; bundan dolayı VLDL'e prebeta-globulin denir. IDL beta ve prebeta globulinler arasında geniş bir bant yapar. Silomikronlar ise tatbik noktasında kalırlar.

SİLOMİKRON:

Barsak epitel hücrelerinde sentezlenip salınır, diyetteki yağın transportundan sorumludur. Major lipid fraksiyonu TG'dir. Total partikülün ağırlıkça %80'den fazlasını teşkil eder. Silomikronlar değişik apolipoproteinler içerirler, fakat total partikülün sadece %1-2'sini Apolipoproteinler oluşturur. Bunlar; Apo B48, AI, AII, AIV ve C'dir. Minör olarak Apo E bulunur (111).

Silomikronlar portal sisteme girmez, lenfatiklerle torasik kanaldan sistemik venöz dolaşıma katılırlar. Lipoprotein lipazların etkisine maruz kalırlar. Bu enzimler TG'leri monogliserit, gliserol ve serbest yağ asitlerine hidrolize ederler. Böylece hücre seviyesinde enerji metabolizması ve depolanması için TG'lerin yeniden sentezlenmesine imkan sağlanmış olur. Apo AI, AII ve C HDL'e taşınır. Geri kalan silomikrona silomikron kalıntısı denir. Apo B48 ve Apo E bulunur. Silomikrondaki kolesterol esterlerinin çoğu da durmaktadır. Silomikron kalıntıları dolaşıma girince karaciğerde Apo E reseptörleri aracılığı ile hızla dolaşımdan uzaklaştırılır. Hepatik lizozomlarda yıkıma uğratılır. Böylece diyet kolesterolü karaciğere taşınmış olur.

VLDL:

Diğer bir trigliseritten zengin lipoprotein VLDL'dir. Karaciğer ve barsakta sentezlenir. VLDL muhtemelen diyetteki serbest yağ asitleri, gliserol ve karbonhidratlar gibi prekürsörlerden karaciğerde sentezlenen kolesterol ve trigliseritlerin

tasınmasında rol alır.VLDL trigliseritten başka, apolipoproteinlerde içerir.İntestinal VLDL'de Apo AI ,Apo B ve Apo AIV bulunur. Apo E bulunmaz. Hepatik VLDL'de ise Apo E,Apo B100 ve az miktarda Apo C bulunur. Apo CII silomikronlar için olduğu kadar VLDL katabolizması içinde önemlidir.VLDL'den TG'lerin çoğunun çıkarılmasında rol alan ekstra hepatic LPL' nin kofaktörü olarak is görür.Apo CII yokluğunda, LPL aktivasyonu olmaz. VLDL ve silomikron birikimi olur. VLDL kas ve yağ dokusundaki LPL'nin etkisiyle LDL'e çevrilir. Bu esnada Apo C ve kolesterol dahil yüzey komponentleri HDL'e geçer. HDL'deki Apo C daha sonra tekrar silomikron ve VLDL'e taşınır.

IDL:

VLDL'nin LPL ile hidrolizi ve kısmen TG'lerini kaybettikten sonra,kısa ömürlü bir lipoprotein olan IDL oluşur. Yaklaşık esit miktarda TG ve kolesterol ihtiva eder.Major Apo'ları Apo B ve E'dir.Apo E, IDL'nin LDL'e dönüşmesini kontrol eder. Bu rolü silomikron kalıntıları üzerindeki rolü gibidir.Apo E'nin hepatositlerin yüzeyindeki LDL reseptörlerine yüksek bağlanma kapasitesi ile hepatositlere girer ve yıkılır.Karaciğer tarafından tutulamayan IDL'nin diğer kısmı ise Apo E proteini mi kaybederek küçülür ve LDL meydana gelir.

LDL:

LDL'nin esas proteini Apo B100'dür.LDL, resptörlerine Apo-B100 ile bağlanır.Kolesterol ve doymuş yağlarla zengin beslenme,karaciğerde reseptör üretimini suprese ederek, plazma LDL

seviyesini yükseltir.LDL'nin rolü,kolesterolün periferik dokulara taşınması ve bu dokularda de novo kolesterol sentezinin düzenlenmesidir (60) .Normalde IDL, hepatik LPL ile delipite edilerek,LDL'e dönüştürülür.LDL katabolizması karaciğer ve periferik dokularda olur.Olayın seyri şöyledir.

1-LDL,hücre membranındaki "Coated pits" denen yüksek afiniteli reseptör bölgeleri ile etkileşir.

2-Daha sonra bu kısmın hücre içine invajinasyonu ile internalize edilir,endositik veziküller oluşur.

3-Bu veziküller intra sellüler lizozomlarla birleşir ve LDL parçacıkları bir seri hidrolitik enzimatik yıkıma uğrar.Sonuçta Apo B,aminoasitlere yıkılmış olur.

4-LDL'deki esterifiye kolesterol,lizozomal kolesterol esteraz ile hidrolize edilir ve serbest kolesterol oluşur.

Yüksek afiniteli LDL reseptörleri çoğu hücrelerde bulunur.Fakat bazı hücre tiplerinde çok fazla bulunur.Örneğin,adrenal korteks hücrelerinde LDL reseptörü çok fazladır. Çünkü burada LDL kolesterolünden,steroid hormon sentezi yapılmaktadır.LDL'nin reseptör aracılı yolla katabolizmasına ilaveten,feed back regülasyonu olmayan nonspesifik yollarla da yıkılır.Bunlardan biri hacim endositozisi olarak bilinir. RES'deki makrofajlar veya scavenger hücrelerde cereyan eder.LDL'nin plazmadaki düzeyi artınca,scavenger hücreler dolaşımdaki LDL'nin büyük kısmını yıkım için alırlar. Bazan kolesterol esterleri ile fazlaca dolarlar ve "foam cell" görüntüsü verirler.Bu foam celler aterosklerotik plakların klasik komponentleridir.

LDL'nin plazmadan temizlenmesinin azalması, plazma LDL-C

seviyesinin artmasına, makrofajlar ve düz kas hücrelerince LDL uptake'inin artmasına, arter duvarında kolesterol depolanmasına ve sonuçta prematür ateroskleroza sebep olur. Kolesterol-süz ve hayvansal yağları az olan diet, LDL reseptörlerini artırarak, kan kolesterolünü düşürür.

HDL:

HDL'nin 3 sub grubu bilinmektedir. Bunlar HDL₁, HDL₂ ve HDL₃ tür. HDL kitlesinin %50'si protein, %30'u fosfolipit, %20'si kolesteroldür. HDL'deki major apolipoproteinler AI ve AII'dir. Total HDL proteininin %90'ıdır. Apo AI'in AII'ye oranı yaklaşık 3/1'dir. Karaciğer orijinli HDL'de, Apo E ve C, intestinal orijinli HDL'de ise sadece Apo A bulunur. Apo E özellikle variant bir form olan HDL₂'de bulunur. HDL₂, Apo E'den dolayı LDL reseptörlerine karşı yüksek afiniteye sahiptir. HDL₂, HDL₃'e göre daha fazla kolesterol taşır. Dolayısıyla bunlar kolesterolün perifer dokulardan karaciğer'e taşınmasında daha etkilidir. HDL başlangıçta diskoid şekillidir ve Apo AI, AII, lesitin ve kolesterolden oluşmuştur. Bu haliyle plazmaya salınmaz. Matür şekli olan sferik şekle dönüşümü, LCAT aktivitesine bağlıdır. LCAT plazmada kolesterol ester sentezini katalizleyen tek faktördür. Aktivitesi Apo AI tarafından artırılır, AII tarafından inhibe edilir.

HDL dokulardan, ölen hücreler ve membranların turnover'i sonucu plazmaya salınan kolesterolün taşınmasında önemli rol oynar. Ayrıca periferdeki kolesterolün karaciğere taşınarak safra asitleri halinde atılmasında da rol alır. Bu olaya reverse kolesterol transportu denir. Son zamanlardaki bulgular

HDL'nin silomikron ve VLDL katabolizması esnasında lipit ve a poprotein toplayıcısı olarak major bir rol oynadığını destek- lemektedir(110). HDL bu moleküllerden çıkan kolesterolü a- lır ve plazma LCAT enzimi, bu serbest kolesterolü lesitinden elde edilen yağ asitleri ile ester haline çevirir. HDL ay- rıca plazma Apo CII rezervuarı olarak önemli rol oynar.

Plazma lipoproteinlerinin özellikleri

	Silomikron	VLDL	LDL	HDL
Mol. Ağ. x10 ⁻⁶	>4x10 ²	5-6	2.3	0.18-0.36
Dansite	<1.006	0.95-1.006	1.006-1.063	1.210
Kim. kompozisyon(%)				
TG	85	50	10	4
Serbest Kol.	1	7	8	2
Ester Kol.	3	12	37	15
Fosfolipit	9	18	20	24
Protein	2	10	23	55
Major apoproteinler	AI B C	B C E	B	AI AII

E: APOLİPOPROTEİNLER:

Lipitler, barsak veya karaciğerde sentezlendikleri halde, değişik metabolik fonksiyonları için, farklı dokulara taşınma- sı gerekir. Nötral yağların hidrofobik yapısı TG ve kolesterol esterlerindedir. Lipit transportu ve plazma ile taşınması hid rofilik adaptasyon olmaksızın mümkün değildir. Lipitler daha kompleks micellar yapılarla taşınırlar. Bu yapıların dış kıs- mında protein(apolipoprotein) ve polar lipitler(fosfolipitler

ve serbest kolesterol), iç kısmında nötral lipit çekirdeği (TG-ve kolesterol esterleri) bulunur.

Apolipoproteinler hakkındaki çalışmalar 1960-1970 yılları arasında oldukça yoğunlaşmıştır. 5 apolipoprotein grubu tarif edilmiştir. Bununla birlikte her grubunda subgrupları vardır.

Apolipoproteinlerin özellikleri

Apo.	Lipoprotein	Sentez yeri	Fonksiyon
AI	HDL Silomikron	Karaciğer, Barsak	LCAT aktivasyonu
AII	HDL Silomikron	Karaciğer Barsak	LCAT inhibitörü?
B100	LDL, VLDL, IDL	Karaciğer	Lipit transport ve klerensi
B48	Silomikron	Barsak	Silomikron transport
CI	VLDL, HDL	Karaciğer	LCAT aktivasyonu
CII	VLDL, HDL Silomikron	Karaciğer	LPL aktivasyonu
CIII	VLDL, HDL Silomikron	Karaciğer	LPL inhibisyonu?
D	HDL subfraksiyonu	?	CETP olarak tanımlanır
E	VLDL, HDL, Silomikron	Karaciğer	IDL klerensi

Apolipoproteinlerin 4 major fonksiyonu vardır.

1-Bu proteinler suda çözünmeyen lipit moleküllerinin dola

sımda taşınmasını sağlarlar.

2-Değişik lipoprotein komplekslerinin taşınmasını sağladıkları gibi, sentez ve yıkımının düzenlenmesinde de önemli rol oynarlar.

3-Bazı apolipoproteinler spesifik lipaz enzimlerinin aktivatör veya inhibitörü olarak etki ederler. Bunlar yağ asitlerinin kolesterol ve TG'le yaptığı esterlerin yıkım ve sentezinde rol alırlar. Bu olaylarda lipoproteinlerin interkonversiyonu esnasında oluşan reaksiyonlardır.

4-Bir lipoproteinden diğerine lipit değişimi de daima spesifik bir apolipoprotein yardımı ile olur.

Yani apolipoproteinler pasif bir taşıyıcıdan çok, dinamik olarak görev yapan moleküllerdir.

Apolipoprotein A:

Apo A ,HDL'nin major proteindir, fakat silomikronda da bulunur. İki grup proteinden oluşmuştur; Apo AI ve AII. Apo AI'in major sentez yeri, barsak ve karaciğerdir. İntestinal Apo AI dolasına silomikronlarla girer. Lipaz'ın silomikronları hidrolizi esnasında hızla HDL partiküllerine geçer. Hepatik Apo AI ise dolasına HDL partikülleri ile geçer.

Apo AI, HDL'nin yapısal bir bileşendir. Diğer bir görevi ise LCAT aktivatörü olmasıdır. Apo AII, HDL'nin ikinci major proteindir. Daha az miktarlarda diğer lipoproteinlerde de bulunabilir. Esas sentez yeri karaciğerdir. Apo AII'nin fonksiyonu; HDL'de yapısal bir rol alır, LCAT'ı inhibe eder, hepatic lipazı aktive ederek, HDL katabolizmasında rol oynar.

Apo AIV, Apo A'nın minör bir varyantıdır. Yeni sekrete edi-

len silomikronların bir parçasıdır.Miktarı çok düşüktür.Karaciğer ve barsakta sentezlenir.Fonksiyonu ve katabolizma bölgesi bilinmemektedir.

Apo B:

İnsanlarda 2 formu vardır;Apo B48 ve B100. En çok bulunan formu B100'dür.Karaciğerde sentezlenir. Karaciğerde sentezlenen lipoproteinlerde bulunur.(VLDL ,LDL) Apo B48 ise barsakta sentezlenir,silomikronlarda bulunur.Apo B48 ve B100'un ikisi de kolesterol sentez ve yıkımında önemli rol oynarlar. Apo B'ler karaciğer ve ekstrahepatik hücrelerdeki spesifik reseptörlerle, LDL ve silomikron kalıntılarının etkileşmesini sağlarlar.MSS ve eritrositler haric bütün dokularda LDL'deki Apo B'ler için reseptörler vardır.

Apo B katabolizması genel olarak reseptör aracılı yolla olur.Hücre içine alınan Apo B,lizozomal enzimlerle amino asitlere yıkılır.Bir kısmı da makrofajlar tarafından yıkılır.

Apo C:

Düşük molekül ağırlıklı apolipoproteinler olup,3 gruptur; CI,CII,CIII. LDL haric bütün lipoproteinlerde bulunurlar.Esas sentez yeri karaciğerdir,az miktarda barsakta da sentezlenir. Apo C,silomikronun total protein kitlesinin %60'dan fazlasını VLDL'deki apolipoproteinlerin %40-80'ini, HDL proteinlerinin ise % 2-10'unu teşkil eder. Apo CI en az bulunan Apo C'dir. LCAT aktivasyonuna karıştığı sanılmaktadır. Apo CII,ekstrahepatik LPL'i aktive eder. Bu LPL , VLDL ve silomikronlardaki TG'leri hidrolize eder.Apo CII eksikliğinde şiddetli hipertrigliseridemi görülür. Silomikron ve VLDL klerensi bozul-

mustur. Apo CII, VLDL ve silomikronların hepatik reseptörlere bağlanmasını da inhibe eder. Böylece onları ekstrahepatik klerense yönlendirir.

Apo CIII, C apolipoproteinlerin en çok bulunanıdır. LCAT'ı aktive ve Apo CII'nin LPL aktivasyonunu, inhibe ettiği sanılmaktadır (114).

Katabolizmaları hakkında çok az bilgi vardır. IDL ve LDL'de hemen hemen hiç Apo C bulunmaz. VLDL, HDL ve silomikronlar arasında taşınır. Silomikron ve VLDL hidrolizi sonucu açığa çıkan Apo C'ler özellikle CII, HDL'e giderken; HDL'den çıkan Apo C, yeni salınan silomikronlara ve VLDL'e taşınır.

Apo D:

Thin-line peptid olarak bilinir. İlk defa HDL₃'ün alt sınıfının bir parçası olarak tespit edilmiştir. Sentez ve katabolizması hakkında hemen hemen hiç bir şey bilinmemektedir. Apo D'nin bir transfer proteini olarak is görüldüğü ileri sürülmektedir. Kolesterol esterleri ve TG'lerin özellikle VLDL ve HDL arasında olmak üzere, lipoproteinler arasında taşınmasına yardımcı olmaktadır.

Apo E:

Apo E ilk defa 1973'de plazmadan izole edilmiş olup, argininden zengin apolipoprotein olarak bilinir (110). Bir glikoprotein olup 4 polimorfik şekli vardır; EI, EII, EIII ve EIV. Major sentez bölgesi karaciğerdir. TG'den zengin lipoproteinlerin metabolizmasında önemli rol oynar. Hepatik veya ekstrahepatik hücre membranlarındaki spesifik Apo E reseptörlerinin tanınmasında ve silomikron kalıntıları ile IDL'nin

katabolizmasında rol alır. Bu sayede kolesterol up-take'ini kolaylaştırır. Apo E ayrıca, HDL₂ olarak bilinen Apo E'den zengin HDL'nin spesifik reseptörlere bağlanmasında da önemli rol oynar. Bu HDL, diyetle aşırı kolesterol alınmasıyla oluşur. LCAT'ın etkisiyle HDL, kolesterol biriktirir. Apo E daha sonra VLDL ve silomikronlara geçer. Apo E eksikliğinde silomikron kalıntıları ve IDL karaciğer tarafından temizlenemez ve diyet orijinli kolesterole bağlı serum kolesterolü yükselir.

F: ALKOLÜN LİPİD METABOLİZMASINA ETKİLERİ:

Kronik alkolizmde, vücut lipid içeriği artar. Lipit ve protein metabolizmasında etkilenir (61). Etil alkolün TG ve kolesterol sentezini artırdığı bilinmektedir (62,63,64). Kronik alkoliklerde, TG ve kolesterol yüksektir. Alkol kesilince normale düşer (65). Bununla birlikte, alkolik ve normallerde TG ve kolesterol seviyelerinin aynı bulunduğunu bildiren yayınlar da vardır (8). Alkoliklerdeki TCA siklusu aktivitesindeki düşme ve yağ asitlerinin beta oksidasyonundaki azalma, Asetil CoA'ların ve yağ asitlerinin TG ve kolesterol sentezine gitmesine yol açar (66). Ayrıca TG katabolizmasındaki, reseptör aracılı yolda da bir defekt oluşmaktadır.

Kronik alkolizmde, fosfolipid düzeyleri artar. Etil alkol fosfolipitlerin yağ asidi kompozisyonunu da değiştirir. Polian satüre lesitinin fibrozisi koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (67,68).

Etil alkol yüksek dozlarda lipoprotein yapımını da bozar

(69). TG sentezi artısına bağlı VLDL salınımı da artar. VLDL-TG'i yüksek bulunur. Alkoliklerde, LDL'nin TG hariç bütün komponentleri düşük bulunmuştur (8).

Ağır alkoliklerde, HDL-C artar, LDL-C ise düşer (70,71). Bas ka bir çalışmada, kronik etanol alanlarda HDL'nin normal olduğu ve abstinansla düşüğü bildirilmiştir (6).

Kronik alkoliklerde, hiper alfa-kolesterolemi mekanizmalarından birisi, kolesterol esterlerinin karaciğere transferinde azalma ve HDL'de birikmesidir (11). Kolesterol ester transfer protein, kolesterol esterlerinin HDL'den Apo B bulunduran lipoproteinlere taşınmasında rol alır. Alkoliklerde CETP aktivitesi düşer. Kolesterol esterleri HDL'den, LDL'e taşınamaz. Bu da yüksek HDL-C ve düşük LDL-C seviyelerine yol acar.

Akut alkolik karaciğer hastalıklarında alfa ve prebeta lipoprotein bantları yoktur. LCAT karaciğerde sentezlenir. LCAT düşüklüğüne bağlı kolesterol esterleri düşer, serbest kolesterol artar (72).

Fazlaca içen alkoliklerde, HDL₂ kolesterolü artar. HDL₂'de de, Apo AI yerine C apolipoproteinler, özellikle de Apo CII artar. Kronik alkoliklerde LDL, kolesterol ve Apo B düzeyleri düşüktür (9). Alkoliklerde yapılan çalışmalarda Apo AI düşük bulunmuştur. Bunun da karaciğerdeki fibrozis gelişimi ile paralel gittiği bildirilmiştir (30,31,32). Bas ka bir hayvan çalışmasında ise 6 hafta etanol verildikten sonra, Apo AI'de artış olduğu görülmüştür (73).

Etil alkol, Apo E'nin glikolizasyonunda da inhibisyona yol

acar (20).HDL'de normalde Apo AI,AII ve C varken.Alkoliklerde dominant apolipoprotein,Apo E'dir.Apo A çok düşüktür (56).Alkolik hepatitin düzelmesiyle,HDL'deki Apo E normal seviyelere düşerken,Apo AI'de yükselir.

Etanolün membran lipitleri üzerine olan etkileri hakkında çeşitli yayınlar vardır. Kronik alkoliklerde membran serbest kolesterol oranı değişmekte,membran toksik bir ajan olan lizofosfatidil kolin artmaktadır. Fosfolipidlerdeki poliansatüre yağ asitleri seviyesi de düşmektedir(76).Etanol total membran kolesterolünü artırmaktadır (77).Etanol membran lipitleri üzerine olan bütün bu etkilerine bağlı olarak,membran disfonksiyonuna yol açmaktadır (78).

Kronik etil alkol kullanımının membran lipid düzenini bozmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi (79), kronik etanol alımının membran lipid bozukluklarına karşı tolerans kazanılmasına yol açtığını bildiren çalışmalarda vardır (80). Kronik alkolizm,membran lipid komponentlerinin (fosfatidil kolin,fosfatidil etanolamin,TG) acilasyon hızını artırmaktadır. Bu artmış acilasyon hızının, lipid matriksin oluşumunu ve membran fonksiyonunu modifiye edebileceği bildirilmiştir (4).

Etil alkol karaciğer mikrozomlarında ,etanolle uyarılabilen sitokrom P450 ile okside olur. Bu enzim etil alkol metabolizma ve toleransına katkıda bulunur.Kronik etil alkol alınması sitokrom P450 ve MEOS aktivitesini artırır (82,83).Mikrozomal induksiyon,asetaldehit üretiminide artırır.Asetaldehit ise glutatyon kaybına ve lipid peroksidasyonuna yol açar (84).

Lipid peroksidasyonu ve serbest radikallerin oluşumu,eta-

nol toksitesi gelişiminde önemli rol oynar. Etil alkol hepatik enflamasyonla birlikte lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır (22,26,16). Alkol intoksikasyonu esnasında lipid radikalleri oluşmaktadır (86). Kronik alkol alınması, reaktif oksijen ürünlerinde artışa yol açar. Süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitesinde ise azalma görülür (87). Bu ise, karaciğer hücrelerinin vital fonksiyonlarında bozulmaya yol açar (88,89). Etanol kullanımına bağlı sitozolde, düşük molekül ağırlıklı demir derivatifleri artmakta, bu da agresif serbest radikaller oluşumuna ve lipid peroksidasyonuna katkıda bulunmaktadır (46,90).

Serbest radikallerin hücre komponentleri üzerine etkileri şunlardır: Lipid peroksidasyonu, protein denatürasyonu, DNA hasarı, enzim aktivitesi kaybı ve genetik bozukluklara yol açmaktadır (20,22). Serbest radikal ve lipid peroksitleri oluşumu mikrotubul, mitokondri ve membran hasarına yol açmaktadır (19).

Lipid peroksidasyonu, karaciğer fibrozisini başlatıcı bir faktör olarak kabul edilmektedir (21,27). Aktif alkolik süreçte lipid peroksidasyonu aktif olmaktadır. Karaciğer hastalıklarında lipid peroksitleri yüksek, antioksidatif enzim aktivite-leri düşüktür (94,95). Etanol, hepatik lipid peroksidasyonunu artırır. Alkolü kesince, lipid peroksidasyonu hızla normale döner. Kronik alkoliklerde, lipid peroksidasyonu ve antioksidatif sistemlerin dengesi bozulur (96). Vitamin E ve diğer bazı antioksidan maddeler verilerek, lipid peroksidasyonu azaltılabilir (97). Bu maddelerin hepatoprotektif etkileri, antioksidan ve anti peroksidatif etkilerinden dolayıdır (98).

Diyetin de alkoliklerdeki lipid, lipoprotein profilindeki

değişikliklere etkisi olmaktadır. Alkolikler genelde proteinden fakir beslenirler. Diyet özellikle yağlı karaciğerle ilgilidir (92,93). Fakat etil alkolün, karaciğere direk toksik etkisinin olabileceği de sanılmaktadır.

Diyet yağı, alkolün yağ asitleri üzerindeki etkisini değiştirebilmektedir (99,100). Ratların diyetinde oleik asit oranı artırıldığında, alkolik hepatosis ve hepatosit vakualizasyonunun azaldığı, nötral lipid içeriğinin, AST ve GGT aktivitelerinin düştüğü görülmüştür (93). Baska bir çalışmada alkol ve yeterli gıda ile beslenen farelerin hiç birisinde siroza gidis belirtisi görülmediği bildirilmiştir (101).

Alkol kullanımında karaciğer yağlanması özellikle diyet yağı sorumludur (102). Yüksek yağlı diyet Kronik alkol alımına bağlı karaciğer injürisini artırır (38). Karaciğerde biriken yağ asitleri esas olarak endojen lipid sentezi ile oluşmaktadır (103). Eksojen yağ verilmese bile etanol, karaciğer yağlanmasını artırmaktadır. Bu yağlanmanın kaynağı, yağ dokusundan değil endojen sentezden gelmektedir (104). Diyetteki uzun zincirli yağ asitleri, karaciğer yağlanmasını daha çok artırırken, orta zincirli yağ asitleri, karaciğer yağlanmasını daha az artırmaktadır. Çünkü uzun zincirli yağ asitleri daha çok esterifiye olurken, orta zincirli yağ asitleri ise daha çok okside olmaktadır (103). Diyet yağının azaltılması karaciğerde etil alkole bağlı lipid birikimini azaltır. Ancak diyet yağı kalorisinin %25'inden daha aşağıya indirilse, karaciğer yağlanmasını daha fazla azaltmamaktadır. Diyetle fazla protein almanın da karaciğer yağlanması üzerine bir etkisi olma-

maktadır.

Alkol verilen ratlara, CoA verilince hepatic lipid infiltrasyonunu önlediği görülmüştür (106). Karaciğer yağlanmasına hipofiz ve adrenal korteks hormonları da katkıda bulunurlar. Eksikliklerinde karaciğer yağlanması oluşmaz. Karaciğerde lipid birikiminin, kolin verilerek önlediği gösterilmiştir (107). Alkoliklerdeki hepatomegali, lipid birikimi yanında protein biri kimine de bağlıdır. Bu biriken proteinlerde özellikle, albumin ve transferrindir (108).

Kronik alkoliklerde glukoz, galaktoz ve lipidlerin absorpsiyonu inhibe olur. Sature yağ asitlerinden zengin diyet, bu inhibisyonu ortadan kaldırır (105).

Alkolik hastaların kas hücrelerinde de intra sarkoplazmik lipid birikimi görülmüştür (112). Alkoliklerde, trombosit yağ asitleri ve lipid kontenti değişikliği, prostanooid sentez bozukluğuna ve trombositlerin fonksiyonlarında bozulmaya yol açar. Bu da koagülasyon sisteminde bozuklukların oluşmasına neden olur (85).

Etanolün akut etkilerinden biriside, beyinde lipid peroksidasyonunda artış ve glutatyon düzeylerinde azalmaya yol açmasıdır. Kronik etanol alımında ise, değişme olmadığı bildirilmiştir (81). Alkol aortik lipid birikimine de yol açmaktadır. Kronik etanol alınması, pankreas lipid metabolizmasını da etkiler. Alkolik kardiyomyopatiye, lipid peroksidasyonunun rolü olduğu ve antioksidanlarla tedavi edilebileceği bildirilmiştir (23,28). Alkoliklerde, karnitin düzeyleri de yüksek bulunmuş ve alkol bağımlılığını tayinde kullanılabileceği de bil-

dirilmistir (75).

G: ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER:

Kronik alkolizm, karaciğerde yağ toplanmasına yol açar. Bu kişiler genellikle proteinden fakir beslenirler. Ayrıca diyetteki maddelerin, alkolün toksik etkisi ile absorpsiyon, transport ve kullanımının bozulması, beslenmeyi iyice bozar (54). Diyet özellikle yağlı karaciğerle ilgilidir. Yağlı değişiklik ve fibrozis birbirinden bağımsız olabilir. Diğer patolojik değişiklikler olmadıkça, şiddetli yağlı değişiklik direkt siroz gelişimini göstermez. Karaciğer'in yağ içeriği bağırsaklardan silomikron halinde, yağ dokusundan serbest yağ asitleri halinde veya karaciğerin kendi yağ üretimini artırması ile artabilir. Kronik etil alkol alımında yağ içeren diyet verilirse karaciderde toplanan yağ asitleri primer olarak, diyetle alınan lipidlerden oluşur. Yağdan fakir diyetle alkol kullanımında ise, endojen sentezlenen yağ asitleri karaciğerde depolanır. Azalmış yağ asidi oksidasyonu veya azalmış TCA siklusu aktivitesi veyahutta mitokondrial yapı değişikliği nedeni ile olsun, depolanan yağlar, özellikle diyetten köken alan yağlardır. Etanol verilmesi dolaşımdaki serbest yağ asitlerini ve arteriovenöz serbest yağ asitleri değişikliğini azaltır. Etil alkolün yağ dokusundan yağ asidi mobilizasyonunu azaltması, asetat sayesinde olur. Diğer bir etki de etil alkolün fazlaca alınması katekolamin desarjı ile yağ asidi mobilizasyonunu artırmasıdır.

Diyetteki yağ oranı, %25'in altında olduğunda etanole bağı-

lı yağlı karaciğer oluşumu azalmaktadır. Diyetteki yağ miktarından başka, yağ asitlerinin zincir uzunluğu da önemlidir. Uzun zincirli yağ asitlerinden oluşan TG'ler yerine, orta zincirli yağ asitlerinin alınması, yağlı karaciğer oluşumunu azaltır. Orta zincirli yağ asitleri, esterifikasyondan ziyade oksidasyona uğrar. Büyümekte olan farelerde, diyetteki protein ve lipotropik maddelerin eksikliği, yağlı karaciğere yol açar. Etil alkolün oksidasyonunu artırarak, kolon ihtiyacı doğurur. Yeterli kolon verilmesi, etil alkolün yağlanmaya yol açan etkisini azaltır, ancak önleyemez.

Yağ birikimine ek olarak, alkolik yağlı karaciğerde protein birikimi de olur. Mitokondri ve mikrozoonda, artmış organel proteinleri de total artışa katılır. Proteinlerin en fazla toplandığı yer sitozoldür. Bu bulgu kronik alkolizmde ilk bulguların karaciğer protein salınımı kapasitesi ile ilgili olduğu görüşünü destekler. Protein salınımına ek olarak, lipoprotein salınımı da etkilenir. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda kronik etil alkol alınımı, başlangıçta hiperlipemiye neden olur. 2-3 hafta sonra kan lipid düzeyi düşer. Bunun nedeni, alkolik karaciğer hasarına bağlı lipoprotein salınımının azalmasıdır. Memelilerde yapılan çalışmalarda, ilerleyen karaciğer hasarında lipoproteinlerin düştüğü gösterilmiştir. Basit yağlı karaciğer bulgusu olan kişiler, yağlı bir yemekten sonra VLDL fraksiyonunda büyük bir artış göstermelerine rağmen, sirozlu hastalarda böyle bir cevap elde edilememiştir. Lipoprotein yapım ve sekresyonunu da içeren karaciğer fonksiyonlarının giderek bozulması, sekonder olarak karaciğerde yağ birikimine ve hepato-

sitin sismesine yol açar. Asırı sisme alkolik hepatitin özelliği olan, hücre ölümü ve nekroza yol açar. Bu lezyonlar özellikle oksijenlenmenin en düşük seviyede olduğu karaciğer lobülünün perisantral bölgesinde görülür. Artmış etanol metabolizması ve etil alkolün oksidasyonunda fazla miktarda oksijen kullanılması da bu olayı körükler. Kronik etil alkol alımı ile redoks durumunun değişmesi, sellüler pH'ı düşürür. Yağ asidi oksidasyonu düşer, TG yapımı artar. MEOS aktivitesi artışı oksijen tüketimini artırır. Karaciğerde lipid ve eksport proteinlerin birikimi, hücre sismesine yol açar. Asetaldehit ve laktat konsantrasyonu artışı kollajen sentezini stimüle ederek, fibrozis gelişimini uyarır. Sonuçta yağlı karaciğer, sinüzoidleri daraltarak kan akımını yavaşlatır. Bütün bunlar oksijeni düşürür. Karaciğer, sistemik hipoksi ataklarına hassas hale gelir (38). Asetaldehidin, biyolojik aminlerle alkaloidleri oluşturmalarının siroz gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (25).

Alkoliklerde cAMP artışı, karaciğer fibrozisi fizyopatolojisinde önemlidir. cAMP glikojen yıkımını artırır. Glukozdan oluşan fazla pirüvat, ortamdaki fazla NADH ile laktata dönüşür. Laktat, prolin oksidazı inhibe eder. Karaciğer prolinini artırır. Bu da kollajen sentezini stimüle eder. Prolin, arginin ve ornitinden de sentezlenir. Ornitin ya prolin sentezine gider ve kollajen sentezlenir, veya ornitin dekarboksilaz etkisi ile putrescin'e dönüşür. Sentezlenen prolin, ya kollajen sentezine gider veya prolin oksidaz ile mitokondride enerji kaynağı olarak kullanılır. Etanol, ornitin dekarboksilazı inhibe eder. Prolin sentezi için daha çok ornitin kalmış olur (56). Etanol kul

lanımına bağlı olusan hiperlaktasidemi de prolin oksidazi inhibe eder.Sonucta kollajen sentezi artar.



3: MATERYAL VE METOD

Çalışmamızın olgu grubu, Fakültemiz Psikiyatri servisine Kronik alkolizm teşhisiyle yatırılan ve baskaca bir sistemik hastalığı olmayan 25 erkek alkolik hastadan oluşmaktadır.

Kontrol grubu ise, Biyokimya laboratuvarı çalışanları ve Dermatoloji polikliniğine başvuran, sistemik hastalığı olmayan 25 erkekten oluşturuldu.

Olgu grubunun yaş ortalaması 43 ± 9.2 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 38 ± 9.0 yıldır.

Alkol kullanan gruptaki bireyler en azından son iki yıldır düzenli olarak, günde 80 gr'dan fazla alkol almakta idiler.

Çalışma grubundaki kişilerin sosyal düzeylerinin de birbirlerine yakın olmasına çalışıldı. Hepsi de orta tabaka denebilecek (memur, işçi, küçük esnaf) düzeyde idi.

Kontrol grubundaki kişilerin düzenli alkol alma alışkanlıkları yoktu.

Olgu ve kontrol grubundan alınan örneklerde; TG, kolesterol HDL-C günü gününe çalışıldı. Apolipoproteinler ve GGT için serum ayrılarak, derin dondurucuda -20 derecede saklandı. Daha sonra gruplar halinde çalışıldı. Kan örnekleri, 10-12 saatlik bir açlığı takiben sabah saat 08-09 arasında venöz kandan alındı.

Trigliserit "Sclavo Trigli-Cinet2" kitiyle CPA Coulter oto analizörüne uyarlanarak, enzimatik kolorimetrik yöntemle çalışıldı.

Trigiserit normal serum düzeyi: 36-165 mg/dl.

Total kolesterol, Sclavo Fast Cholesterol kitiyle,enzimatik kolorimetrik yöntemle,otoanalizörde çalışıldı.

Total kolesterol normal serum düzeyi:150-260 mg/dl.

HDL-kolesterol:

Mg⁺ - Dextran sülfat presipitasyon yöntemiyle , Sclavo firmasına ait " HDL Kolesterol " kitiyle manuel olarak çalışıldı.

HDL-kolesterol normal serum düzeyleri: Erkekler için ortalama 45 mg/dl'dir.

LDL-kolesterol:Friedewald formülü ile hesaplanarak bulundu. Friedewald formülü:

$$\text{LDL-kolesterol}=\text{T.kolesterol}-(\text{HDL-C}+\text{TG}/5)$$

LDL-C serum normal değerleri:66-178 mg/dl arasındadır.

Apo AI düzeyleri, Isolab firmasına ait,Isolab Apo AI Assay kitiyle immünotürbidimetrik yöntemle CPA-Coulter otoanalizörde tayin edildi.

Türbidimetri,süspansiyon partiküllerinden geçen ışık şiddetindeki değişikliklerin ölçülmesidir.Hasta serumu,insan Apo AI'ine spesifik keçi antiserumu ile reaksiyona bırakılarak 40 dakikalık inkübasyon periyodundan sonra,reaksiyonun optik dansitesi 340 nm'de okundu.

Apo AI serum normal değerleri:97-167 mg/dl arasında değişmektedir.

Apo B düzeyleri,Isolab firmasına ait, Isolab Apo B Assay kitiyle, immünotürbidimetrik yöntemle saptandı. Çalışma

prensibi Apo AI'le aynıdır.

Apo B serum normal değerleri: 62-106 mg/dl arasında değismektedir.

GGT d¼zeyi, Sclavo'nun kinetik kolorimetrik metoduyla çalışan kitinin, CPA-Coulter otoanalizöre uyarlanmasıyla tayin edildi.

Testin GGT normal değerleri: 8-50 IU/L arasında idi.



4: BULGULAR

Bu çalışmamızda,25 kişilik kronik alkolik hasta grubu ile 25 kişilik kontrol grubunda; TG,kolesterol,HDL-C,LDL-C,Apo A1 Apo B ve GGT ölçümleri yapıldı.

Olgu grubunun yaş ortalaması,43 ± 9.2 yıldır. En azından son iki yıldır,günde 80 gr'dan fazla alkol almaktadırlar. Hipertansiyon+KOAH bulunan bir olgu haric,hic bir olguda alkolizmin verdiği rahatsızlıklar dışında baskaca sistemik hastalıkları yoktu.

Kontrol grubunu oluşturan kişiler ise,Dermatoloji polikliniğine müracaat eden ve dermatolojik şikayetlerinden başka sistemik hastalıkları olmayan erkek hastalarla,Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarından oluşturuldu.Kontrol grubunun yaş ortalaması 38 ± 9.0 yıldır.

Çalışmalar sonucu elde edilen değerler aşağıdaki tablolar da sunulmuştur.

TABLO 1-A

Olgu grubunda bulunan sonuçlar.

OLGU n=25	TG %mg	T.Kol %mg	HDL-C %mg	LDL-C %mg	Apo AI %mg	Apo B %mg
I.G.	281	264	60.2	147	43	36
N.P.	189	287	55	194	47	43
M.K.	318	189	62	63.4	66	44
M.P.	203	163	79	83.4	46	47
E.B.	216	196	45	107	55	64
E.T.	263	191	52	86.4	55	41
F.B.	362	243	51.6	119	48	83
I.B.	205	276	71.5	164	43	70
A.G.	364	187	62	52	63	78
M.E.	387	289	61	150	106	57
H.Y.	254	283	87.6	145	61	78
S.A.	410	290	47.8	161	162	61
H.C.	149	177	74	73.2	70	42
Y.T.	301	223	91.3	72	96	70
B.K.	477	295	40	159	51	145
M.C.	348	253	89.6	94	42	84
A.K.	340	250	23	159	45	154
R.B.	100	137	44.7	72.3	45	116
M.E.	439	265	34.8	143	44	103
H.K.	277	253	35	162	65	157
A.B.	318	271	42	165	179	76
B.K.	217	251	47	160	161	59
S.Ö.	101	136	39.6	76.2	143	88
M.F.	485	299	31.2	171	141	93
M.M.	183	233	26	160	79	111

TABLO 1-B

Olgu grubunda bulunan sonuçlar.

OLGU n=25	GGT IU/L	LDL/Apo B	HDL/Apo AI	LDL/T.Ko1	HDL/T.Ko1
I.G.	85	4.12	1.40	0.55	0.22
N.P.	246	4.60	1.17	.60	.19
M.K.	39	1.45	.93	.30	.19
M.P.	453	1.70	1.71	.50	.30
E.B.	329	1.70	.81	.50	.20
E.T.	187	2.10	.91	.45	.27
F.B.	28	1.45	1.07	.48	.20
I.B.	175	2.30	1.60	.50	.25
A.G.	523	.67	.98	.20	.30
M.E.	131	2.60	.57	.51	.20
H.Y.	177	1.85	1.43	.50	.30
S.A.	275	2.60	.29	.55	.16
H.C.	146	1.70	1.05	.40	.40
Y.T.	247	1.02	.95	.30	.40
B.K.	92	1.10	.78	.50	.10
M.C.	183	1.12	2.13	.37	.35
A.K.	34	1.03	.51	.60	.09
R.B.	41	.43	.90	.50	.30
M.E.	37	1.30	.79	.50	.10
H.K.	201	1.03	.53	.60	.13
A.B.	110	2.17	.23	.60	.15
B.K.	103	2.70	.29	.60	.18
S.Ö.	98	.86	.27	.56	.29
M.F.	87	1.83	.22	.57	.10
M.M.	109	1.44	.32	.68	.33

TABLO 2-A
Kontrol grubunda bulunan sonuçlar.

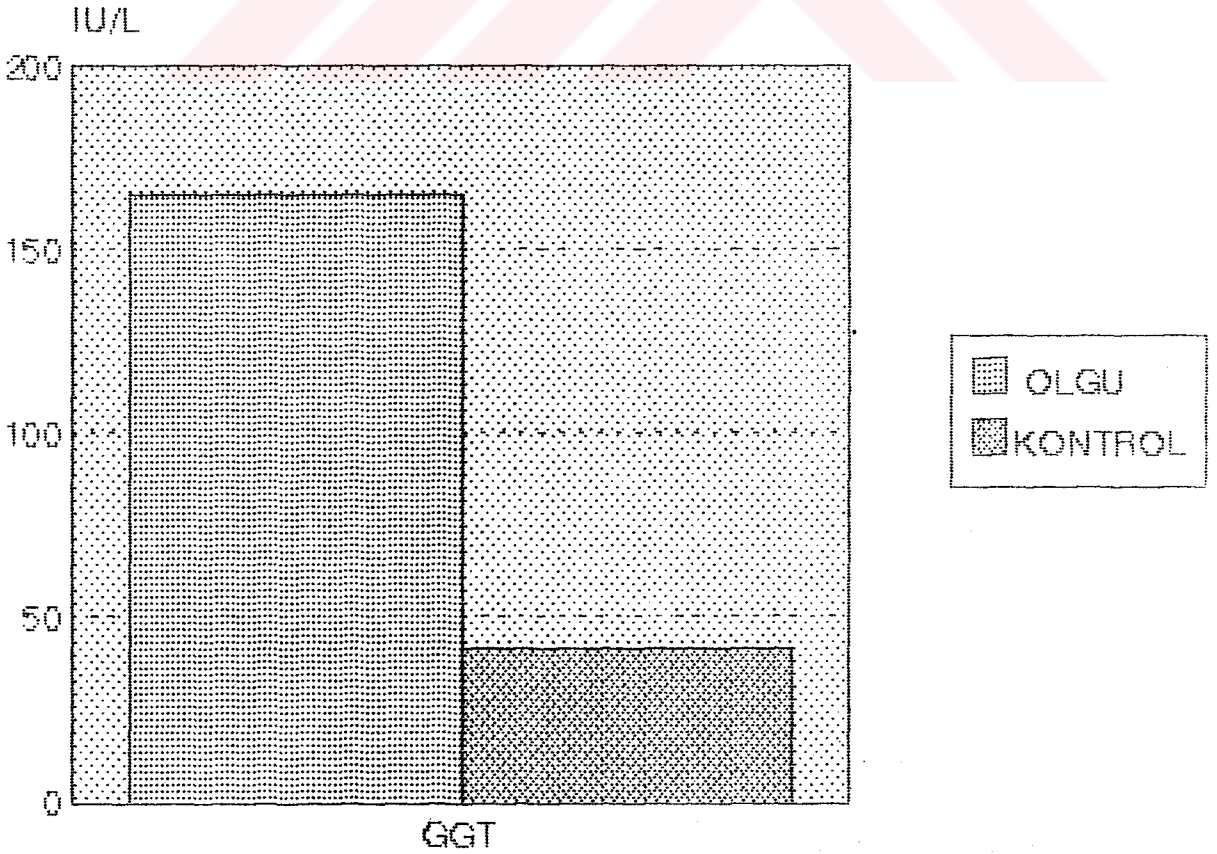
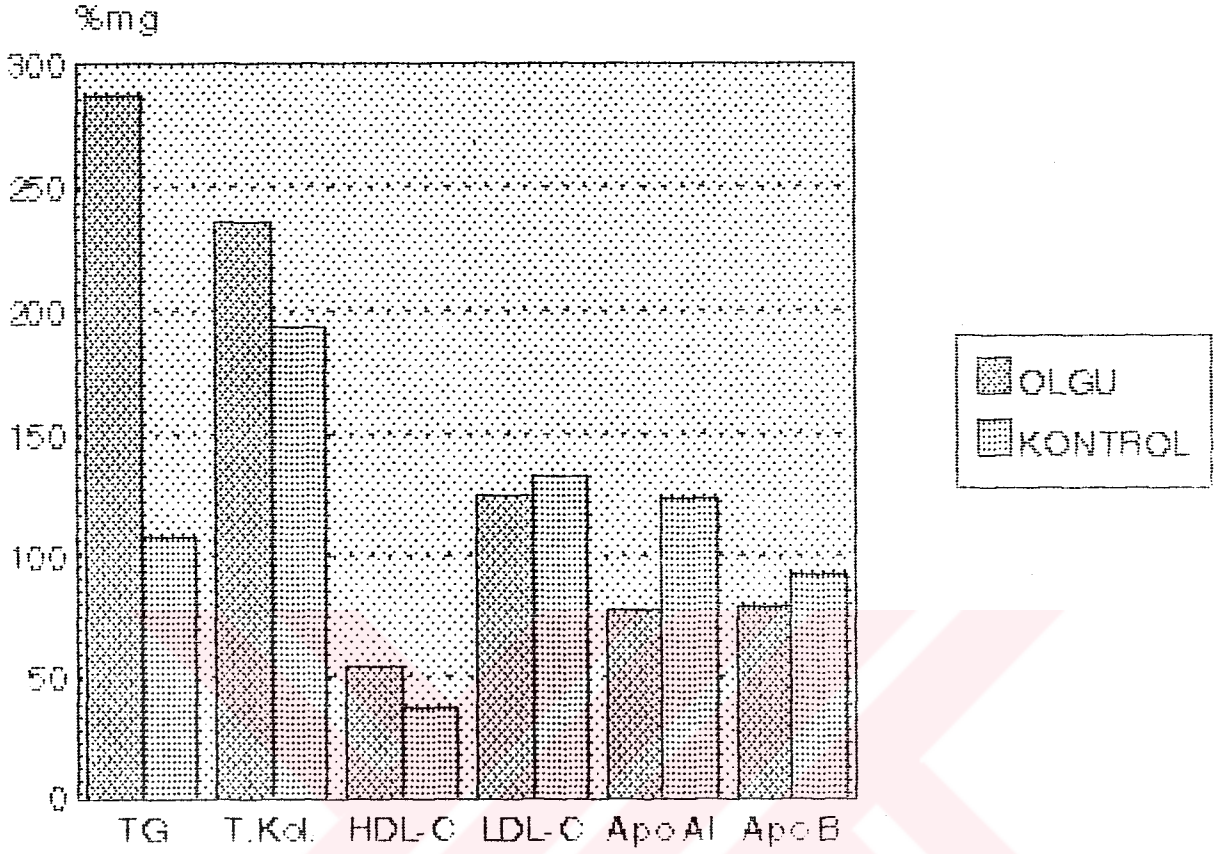
OLGU n=25	TG %mg	T.Kol %mg	HDL-C %mg	LDL-C %mg	Apo AI %mg	Apo B %mg
R.B.	160	110	40	38	140	88.2
H.C.	50	85	42.5	32.4	99	60.4
M.A.	112	171	39	109.6	121	86.2
Y.S.	87	92	40.5	34.8	98	59.1
F.A.	150	218	33	155	171	88.6
V.A.	150	218	25	163	70	94.6
A.S.	88	215	40	157.4	125	93.2
İ.A.	133	192	73	91	131	68
D.T.	150	200	21	149	102	96.2
M.E.	50	180	30	140	82	105.9
M.B.	35	255	45	203	151	78
L.C.	110	241	39	180	149	82.4
E.G.	155	251	33	187	90	101.7
S.O.	75	185	30	140	95	90.4
M.A.	78	215	41	158.4	99	112
F.Y.	170	198	35	129	95	98.7
F.O.	158	207	48	127	159	108
H.A.	58	187	40	135	118	109
H.K.	150	278	43	205	165	128
E.D.	107	185	40	123	185	86
R.O.	150	240	40	170	155	93.9
S.G.	85	215	35	163	165	85
G.U.	55	109	33	65	95	115
A.A.	99	205	30	155	100	84
S.G.	85	195	41	137	145	102

TABLO 2-B

Kontrol grubunda bulunan sonuçlar.

OLGU N=25	GGT IU/L	LDL/Apo B	HDL/Apo AI	LDL/T.Kol	HDL/T.Kol
R.B.	53	.53	.28	.34	.36
H.C.	87	.53	.42	.38	.50
M.A.	39	1.20	.32	.60	.22
Y.S.	35	.58	.41	.37	.44
F.A.	39	2.27	.19	.71	.15
V.A.	29	2.20	.30	.74	.11
A.S.	27	1.60	.32	.73	.18
İ.A.	35	1.56	.60	.54	.38
D.T.	26	2.12	.20	.70	.10
M.E.	35	1.30	.30	.70	.10
M.B.	34	2.60	.20	.70	.17
L.C.	59	2.19	.26	.74	.16
E.G.	37	2.75	.30	.74	.13
S.O.	21	1.55	.31	.75	.16
M.A.	47	2.08	.41	.74	.19
F.Y.	32	1.64	.37	.65	.18
F.O.	48	1.84	.30	.62	.23
H.A.	35	1.24	.34	.72	.21
H.K.	50	1.60	.26	.74	.15
E.D.	36	1.43	.22	.67	.22
R.O.	39	2.88	.26	.71	.17
S.G.	32	2.79	.21	.76	.16
G.U.	37	.80	.35	.60	.30
A.A.	58	1.84	.30	.76	.15
S.G.	88	1.33	.28	.70	.21

Bulunan sonuçlar aşağıda grafik halinde sunulmuştur.



Verilerin istatistiksel dökümü:

1-Olgu grubunda elde edilen veriler:

a-Trigliserit düzeyleri, 101 mg/dl ile 485 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama 287 ± 107 mg/dl'dir.

b-Total kolesterol düzeyleri 136 mg/dl ile 299 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama 236 ± 50 mg/dl'dir.

c-HDL-kolesterol düzeyleri 23 mg/dl ile 89.6 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama 54 ± 19.5 mg/dl'dir.

d-LDL-kolesterol düzeyleri 52 mg/dl ile 194 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama 125 ± 42 mg/dl'dir.

e-Apo AI düzeyleri 42 mg/dl ile 179 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama 78 ± 43 mg/dl'dir.

f-Apo B düzeyleri 36 mg/dl ile 157 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama 80 ± 34 mg/dl'dir.

g-GGT düzeyleri 28 mg/dl ile 523 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama 165 ± 126 mg/dl'dir.

h-LDL/Apo B oranı 0.43 ile 4.60 arasında değişmekte olup, ortalama 1.79 ± 0.98 'dir.

ı-HDL/Apo AI oranı 0.22 ile 2.13 arasında değişmekte olup, ortalama, 0.87 ± 0.5 'dir.

i-LDL/T.Kol. oranı 0.20 ile 0.68 arasında değişmekte olup, ortalama 0.49 ± 0.11 'dir.

j-HDL/T.Kol. oranı 0.1 ile 0.4 arasında değişmekte olup ortalama 0.22'dir.

2 - Kontrol grubunda elde edilen veriler:

a-Trigliserit düzeyleri 35 mg/dl ile 170 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama 108 ± 41 mg/dl'dir.

b-Total kolesterol düzeyleri 85 mg/dl ile 278 mg/dl arasında değismekte olup,ortalama 193 ± 49 mg/dl'dir.

c-HDL-kolesterol düzeyleri 21 mg/dl ile 73 mg/dl arasında değismekte olup,ortalama 38 ± 9.5 'dir.

d-LDL-kolesterol düzeyleri 32 mg/dl ile 205 mg/dl arasında değismekte olup,ortalama 133 ± 48 mg/dl'dir.

e-Apo AI düzeyleri 70 mg/dl ile 185 mg/dl arasında değismekte olup, ortalama 124 ± 32 mg/dl'dir.

f-Apo B düzeyleri 60.4 mg/dl ile 128.5 mg/dl arasında değismekte olup,ortalama 92 ± 16 mg/dl'dir.

g-GGT düzeyleri 21 mg/dl ile 88 mg/dl arasında değismekte olup,ortalama 42 ± 16 mg/dl'dir.

h-LDL-kolesterol/Apo B oranı 0.53 ile 2.88 arasında değismekte olup ortalama 1.69'dur.

ı-HDL-kolesterol/Apo AI oranı 0.19 ile 0.60 arasında değismekte olup ortalama 0.30'dur.

i-LDL-kolesterol/T.kolesterol oranı 0.34 ile 0.76 arasında değismekte olup,ortalama 0.65'dir.

j-HDL-kolesterol/T.kolesterol oranı 0.10 ile 0.50 arasında değismekte olup,ortalama 0.21'dir.

Bütün verilerin kıyaslaması aşağıdaki tabloda yapılmıştır.

TABLO 3

	Olgu grubu ortalama \pm st.sapma	Kontrol grubu ortalama \pm st.sapma
Trigliserit	287 \pm 107	108 \pm 41
T.kolesterol	236 \pm 50.2	193 \pm 49.4
HDL-C	54 \pm 19.5	38 \pm 9.5
LDL-C	125 \pm 42.6	133 \pm 48.6
Apo AI	78 \pm 43.8	124 \pm 32.2
Apo B	80 \pm 34.8	92 \pm 16.3
GGT	165 \pm 126	42 \pm 16
LDL-C/Apo B	1.79 \pm 0.98	1.69 \pm 0.68
HDL-C/Apo AI	0.87 \pm 0.50	0.30 \pm 0.2
LDL-C/T.Kol.	0.49 \pm 0.11	0.65 \pm 0.12
HDL-C/T.Kol.	0.22 \pm 0.2	0.21 \pm 0.10

Bu verilerin istatistiksel dökümü aşağıdaki tabloda sunulduğu şekildedir.

TABLO 4

	t değeri	p değeri
Trigliserit	7.767	0.000*
T.kolesterol	2.991	0.004*
HDL-C	3.641	0.001*
LDL-C	0.649	0.519
Apo AI	4.223	0.000*
Apo B	1.643	0.107
GGT	4.830	0.000*
LDL-C/Apo B	0.403	0.689
HDL-C/Apo AI	5.508	0.000*
LDL-C/T.Kol.	4.799	0.000*
HDL-C/T.Kol	0.529	0.599

Standart t testi uygulanmıştır.

* = Anlamlı sonuçlar.

Alkol kullanan grupta TG,T.kolesterol,HDL-C ve GGT düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde yüksek bulunurken, Apo AI sonuçları kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.

Olgu grubundaki 25 hastadan 22'sinde TG,10'unda kolesterol,15'inde HDL ve 20'sinde GGT düzeyleri referans değerlerin üzerinde bulunurken, 19 hastada da Apo AI düzeyleri normal değerlerin altına düşmüştür.

LDL-C düzeyi sadece 2 olguda referans değerlerin altında bulunmuştur. Kontrol grubuna göre hafif bir düşüklük göstermesine rağmen,bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Apo B düzeylerinde de,alkolik ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

TG düzeyleri alkol kullanan gruptaki 25 hastanın 22'sinde yüksek bulunmuş,kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. (t:7.767- p:0.000)

T.kolesterol düzeyleri, 25 hastanın 10'unda yüksek bulunmuş,kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür. (t: 2.991, p:0.004)

HDL-kolesterol düzeyleri, 25 hastadan 15'inde normal değerlerin üzerinde bulunmuş,kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. (t:3.641, p:0.001)

Apo AI düzeyleri, 25 hastadan 19'unda düşük düzeylerde

bulunarak GGTden sonra en sık 3.cü anormal parametre ol-
mustur. Alkol kullanan gruptaki Apo AI değerleri, kontrol
grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı
bir fark olduğu görülmüştür. (t:4.223, p:0.000)

GGT düzeyleri,25 hastanın 20'sinde yüksek bulunurken, en
sık anormal çıkan 2.ci parametre olmuştur.Kontrol grubu ile
alkolik hasta grubu GGT sonuçları arasında anlamlı bir fark
bulunmuştur. (t:4.830,p:0.000)

Apo AI ve GGT, 14 olguda birlikte anormal düzeylerde bu-
lundu.Bu 14 olguda Apo AI normalin altında çıkarken,GGT değer
leri de normalin üzerinde bulundu. Her iki parametre ortalama
değer olarakta, normal değerlerin dışında idi. Kontrol grubu
ile karşılaştırılmasında her iki grupta da anlamlı fark vardı.

18 olguda,TG ve GGT birlikte normal düzeylerin üstünde çı-
karken,13 olguda HDL-C ve GGT birlikte normalden yüksek bulun-
du.17 olguda ise TG'le Apo AI,birlikte anormal düzeylerde idi
TG düzeyleri yüksek,Apo AI düzeyleri düşük bulundu.

LDL-C/Apo B oranı,alkolik ve kontrol grubu arasında anlam-
lı bir fark göstermezken,HDL/Apo AI oranında anlamlı bir fark
bulunmuştur.Olgu grubunda HDL-C/Apo AI oranı ortalama $0.87 \pm$
 0.5 iken,kontrol grubunda 0.3 ± 0.1 idi.Bu fark istatistiksel
olarakta anlamlı bulundu.(t:5.508, p:0.000)

LDL-C/T.Kol. oranı alkolik grupta ortalama 0.49 ± 0.11 i-
ken,kontrol grubunda 0.65 ± 0.12 idi. Bu farkta istatistiksel
olarak anlamlı kabul edildi.(t:4.799 , p:0.000)

HDL-C/T.Kol. oranlarında olgu ve kontrol grubu arasında
istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

5- TARTISMA

Kronik alkolik hastalarda yaptığımız bu çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı sonuç veren parametreler önem sırasına göre şöyle bulundu:

1-Trigliserit : 25 hastadan 22'sinde (%88) yüksek düzeylerde bulundu. p:0.000

2-GGT : 25 hastadan 20'sinde (%80) yüksek düzeylerde bulundu. p:0.000

3-Apo AI : 25 hastanın 19'unda (%76) düşük düzeylerde bulundu. p:0.000

4-HDL-C : 25 hastadan 15'inde (%60) yüksek düzeylerde bulundu. p:0.001

5-T.kolesterol : 25 hastadan 10'unda (%40) yüksek düzeylerde bulundu. p:0.004

Çalışmamızda kontrol grubu ile en anlamlı fark veren parametre TG oldu.TG'ler karaciğerde, yağ asitleri ve gliserolden sentezlenirler. Yağ asitleri artışı TG sentezini artırır.

Kronik alkol kullanımında etanol oksidasyonunda NAD harcanmasına bağlı olarak TCA siklusu aktivitesi ve yağ asitleri oksidasyonu azalır.Kan yağ asitleri düzeyi artar.Fazla yağ asitleri TG sentezinde kullanılır. Ayrıca etanol alımını takiben L-Gliserol3P yapımı da artmaktadır.Bu artan L-Gliserol 3P da TG sentezinde artışa neden olur.Etanol TG Lipazı'da inhibe etmektedir(13).Ayrıca kronik etanol kullanımında TG katabolizmasındaki reseptör aracılı yolda da reversible bir defekt olabileceği bildirilmiştir (63). Bütün bu etkilerin sonucu

olarak kan TG düzeyleri yükselir. Bizim çalışmamızda TG %88 oranında yüksek bulundu. Kontrol grubu ile arasında da anlamlı fark vardı. Olgu grubu TG ortalama değeri, kontrol grubunun 2.6 katı idi. Bu sonuçlar birçok yayınlara uyumlu iken (6,37,62,64) diğer bazı yayınlarla uyumlu bulunmadı (8).

Çalışmamızda ikinci en yüksek anlamlılıktaki parametre GGT oldu. GGT karaciğer hasarına bağlı olarak yükselme gösterir. GGT bizim çalışmamızda %80 oranında anormal düzeylerde bulundu. GGT'nin alkol kullanımına bağlı karaciğer harabiyetini belirlemede en duyarlı test olduğu bildirilmiştir (113).

Bizim çalışmamızda, Apo AI ile GGT 14 olguda birlikte anormal düzeylerde bulundu. TG ile GGT 18 olguda birlikte yükselirken, HDL-C ve GGT 13 olguda birlikte yüksek düzeylerde bulundu.

Apo AI, HDL'nin major protein komponentidir. Alkoliklerde HDL Apo AI'inin düştüğü bildirilmiştir (6). HDL'deki Apo AI düşerken, Apo C özellikle de Apo CII artmaktadır. Alkol alımı kesildikten sonra Apo AI normale dönmektedir (56). Biz çalışmamızda Apo AI'i % 76 oranında ve istatistiksel olarak anlamlı (p:0.000) bir şekilde düşük bulduk.

HDL ve HDL'deki apolipoproteinlerdeki değişiklikler, alkol alınma derecesine bağlı olup ,hafif alkoliklerde ,ağır alkoliklerden özellikle alkolik karaciğer hastalığı varsa farklı olmaktadır. Hafif alkoliklerde Apo AI belirgin bir şekilde yüksekken, HDL-C yükselişi sınırdadır. Alkolik hepatit gelişmiş hastalarda ise HDL-C seviyeleri yükselmemiş, bazılarında ise azalmıştır.

HDL-C artışı,kronik etanol kullanımına bağlı CETP dskl güne de bağlanmıstır.CETP,kolesterol esterlerini HDL'den LDL' ye taşır.Dolayısıyla kolesterol HDL'de birikir (11).

Alkolün HDL-C' artırma mekanizmalarından biri olarak,etanolün hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu yaptığı bildirilmiştir (6).

Apo AI düzeyleri hafif alkoliklerde normal bulunmaktayken,ağır alkoliklerde düşük bulunmaktadıır.Bizim çalışma grubumuzdaki alkolik hastalar günde 80 gr'ın üstünde ve en azından 2 yıldır sürekli alkol almaktaydıılar. Bununla birlikte alkolik hepatit veya siroz gibi bir hastalıkları da yoktu. Bunlar gözönüne alındığında bizim bulduğumuz sonuclar,gerek hastaların klinik durumu ve gerekse daha önceki yayınlarla uyum göstermektedir. Hastalarımızın fazla alkol almalarına bağlı olarak TG ve GGT düzeyleri yükselirken Apo AI düzeyleri dşmstr. Herhangi alkolik karaciğer hastalığı olmadığından kronik etanol kullanımı etkisiyle HDL-C düzeyleride yüksek bulunmuştur.

Apo AI'in,karaciğer fibrozisinin serum ve doku markeri olduğu ve steatozis,alkolik hepatit,karaciğer fonksiyon testleri ve nutrisyonel parametrelerden etkilenmediği bildirilmiştir(32).

Calışmamızda yüksek GGT düzeyleri ile birlikte, Apo AI düzeylerinin düşük cıkması, karaciğerde fibrotik değisiklikler olabileceğini düşündürürken, HDL-C düzeylerinin yüksek cıkması hepatit veya siroz olmadığını destekleyici olarak değerlendirilmiştir.

Total kolesterol düzeyleri ortalama 236 mg/dl bulunmuş, kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkan besinci parametre olmuştur. Olgu grubunda 10 hastada normal değerlerin üzerine çıkmıştır. Ortalama değer olarak ise referans değerler içinde kalmıştır. Kolesterol artmış bulunan Asetil CoA'lardan sentezlenir. Asetil CoA'lar TCA siklusuna girerince bir kısımda kolesterol sentezine gider ve serum kolesterol düzeyleri yükselir (63,66).

HDL'deki kolesterolün Apo AI'e oranının, alkol alımını göstermede bir marker olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (71). Bizim çalışmamızda HDL-C/Apo AI oranı 0.87 çıkmış, kontrol grubuna göre (0.30), 2.9 kat yüksek bulunmuştur.

Ağır alkoliklerde LDL-C ve Apo B'nin düşük bulunduğunu bildiren yayınlar olmakla birlikte (9), bizim çalışmamız bu yayınlara uyum göstermemektedir.

HDL-C/T.kolesterol oranının (HDLC %) GGT ve MCV ile birlikte alkol bağımlılığının derecesini göstermede kullanılabilceği bildirilmesine karşın (29), bizim çalışmamızda bu parametrede anlamlı bir fark bulunamadı.

6:SONUC

Kronik alkolik hastalarda lipid, lipoprotein düzeylerini araştırdığımız bu çalışmamızda en anlamlı farkı TG düzeylerinde bulduk.TG düzeyleri hem istatistiksel hemde duyarlılık olarak en değerli düzeyleri verdi.

Bundan sonraki en anlamlı sonuçlar,GGT'de elde edildi.GGT karaciğer harabiyetini gösteren önemli bir parametredir.

Apolipoprotein AI'de karaciğer fibrozisini gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir.Bizim çalışmamızda Apo AI düzeyleri düşük bulundu.Bu düşüklük kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı idi.Bu sonuçlar daha önce yapılan benzer araştırmalarla uyumlu bulundu.

HDL-C düzeyleride kronik alkoliklerde yükseldiği bilinen bir parametredir.Ancak bazı yayınlarda,ağır alkoliklerde,özellikle alkolik hepatit veya siroz varsa HDL-C'ün düşük olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda HDL-C'ün yüksek bulunması karaciğerde sirotik değişiklikler olmadığını göstermekle birlikte hastaların kliniği ile de uyumlu görülmüştür. Çünkü çalışma grubumuzdaki hastaların hicbirisinde alkolik karaciğer hastalığı mevcut değildi.

Apo B ve LDL-C düzeylerinin ağır alkoliklerde düşük bulunduğu bildirilmesine karşın, bizim çalışmamızda kontrol grubuna göre her iki parametrede de anlamlı bir fark bulunamadı.

HDL-C/Apo AI oranı da çalışmamızda,alkolik grupta kontrol gruba göre anlamlı bir farklılık gösterdi.

LDL-C/T.kolesterol oranı,kontrol grubu ile karşılaştırıl

dığında, alkol kullanan grupta belirgin düşük bulundu. (1.32 kat) Bu düşüklüğün T.Kolesterolden ileri geldiği sonuca varıldı.

Çalışmamızda anlamsız çıkan parametreler LDL-C,Apo B,LDL-/Apo B ve HDL-C/T.kolesterol idi.

Kronik alkolizm,hastalarda lipit-lipoprotein düzeyleri değişikliklerine ve karaciğer harabiyetine neden olmaktadır.Alkoliklerde TCA döngüsünün aktivitesinin ve yağ asitleri oksidasyonunun azalması, ayrıca Gliserol 3P oluşumunun artması, trigliserit sentezi artışına ; ve TCA döngüsüne giremeyen Asetil KoA'lar da kolesterol sentezi artışına neden olmaktadır.

Alkoliklerde yüksek bulunan HDL-C düzeylerine karşın,bunun major proteini olan ,Apo AI düzeylerinin düşük bulunması Apo CI ve Apo CII'nin arttığını göstermektedir.

Apo AI ve GGT parametrelerinin birlikte değerlendirilmesinin,karaciğerdeki fibrotik değişiklikleri;artmış HDL-C/Apo-AI oranı ise alkol alımının derecesini göstermede değerli parametreler olabileceğini düşündürmektedir.

Yukarıdaki bulgulardan ; TG,T.Kolesterol,Apo AI,HDL-C/Apo AI,LDL-C/T.Kolesterol parametrelerinin Kronik Alkoliklerde lipit-lipoprotein metabolizmalarındaki değişiklikleri gösteren ,GGT parametresinin alkole bağlı karaciğer harabiyetini teşhiste en iyi parametreler olabileceği sonucuna varıldı.

7- ÖZET

Bu çalışmamızda kronik alkol alımının serum lipid-lipoprotein düzeylerine etkisini araştırdık. Bu amaçla kronik alkolik hastalardan kan örnekleri alarak TG, Kolesterol, HDL, LDL, Apo AI Apo B ve GGT düzeylerini araştırdık, kontrol grubuna göre karşılaştırdık.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler istatistiksel önem sırasına göre şöyledir.

1-TG düzeyleri olgu grubunda 287 ± 107 mg/dl, kontrol grubunda 108 ± 41 mg/dl'dir. (p:0.000)

2-GGT düzeyleri olgu grubunda 165 ± 126 IU/l ,kontrol grubunda 42 ± 16 IU/L 'dir.(p:0.000)

3-Apo AI düzeyleri olgu grubunda 78 ± 43.8 mg/dl, kontrol grubunda 124 ± 32.2 mg/dl'dir.(p:0.000)

4-HDL-C düzeyleri olgu grubunda 54 ± 19.5 mg/dl, kontrol grubunda 38 ± 9.5 mg/dl'dir. (p:0.001)

5-T.kolesterol düzeyleri olgu grubunda 236 ± 50.2 mg/dl kontrol grubunda 193 ± 49.4 mg/dl'dir.(p:0.004)

Parametreler arasında en yüksek duyarlılığa sahip olanı, %88 ile TG idi. İkinci olarak %80'le GGT, daha sonra da %76 ile Apo AI ve %60'la HDL-C gelmekte idi.

Çalışmamızda kronik alkolizmin lipid lipoprotein düzeylerine olan etkisinin en belirgin olarak TG, HDL-C , Apo AI ve T. Kolesterol düzeylerinde görüldüğü ve artmış GGT parametresinin alkole bağlı karaciğer harabiyetini göstermede iyi bir test olduğu sonucuna varıldı. Apo AI ile GGT parametrele-

lerinin birlikte değerlendirilmesinin, karaciğerdeki fibrotik değisiklikleri; artmıs HDL-C/Apo AI oranı ise alkol alımının derecesini göstermede değerli parametreler olabileceği ; ayrıca Apo AI ve GGT dőzeyleri tayinlerinin karaciğerdeki fibrotik değisiklikleri göstermesi bakımından, karaciğer biopsisinden önce uygulanabilecek ve hastayı daha az yıpratacak yöntemler olarak kullanılabilieceği görüsüne varıldı.



8:KAYNAKLAR

- 1-Songar Ayhan. Psikiatri. Psikobiyoloji ve Ruh Hastalıkları Serhat Yayınevi.1980..
- 2-Harrison's Principles of Internal Medicine.12th Edition. International Edition.1991.
- 3-Donald F. Calbreath PhD. Clinical Chemistry A Fundamental Textbook.1992.
- 4-Boistenau P. et al. Biological Markers in the accurate diagnosis of chronic alcohol intoxication-the significance of metabolic disorders.(I)Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 1990 Apr-Jun.94(2).P 305-8
- 5-Takahashi H. et al. Alterations in hepatic lipids and proteins by chronic ethanol intake : a high-pressure Fourier transform infrared spectroscopic study on alcoholic liver disease in the rat.Alcohol Clin Exp Res. 1991 Mar. 15(2). P 219-23.
- 6-Richart D Hurt,MD. et al.Plasma lipids and apolipoprotein A-I and A-II levels in alcoholic patients. Am J Nutr. 1986;43:521-529.
- 7-Blank SE. et al. Supression of natural killer cell activity by ethanol consumption and food restriction. Alcohol Clin Exp Res. 1991 Feb. 15(1).P 16-22.
- 8-Kervinen K. et al. Multiple changes in apoprotein B containing lipoproteins after ethanol withdrawal in alcoholic men .Ann Med.1991 Oct.23(4).P 407-13
- 9-Naruszewicz M. et al. Abnormal low desity lipoproteins com-

- position in some chronic alcoholics: a possible mechanism. Alcohol.1990.25(5). P 533-8.
- 10-Savolainen MJ. et al. Increased high density lipoprotein cholesterol in alcoholics is related to low cholesteryl ester transfer protein activity.Eur J Clin Invest.1990 Dec 20(6).P 593-30
- 11-Kurilovich SA. et al. Effects of recent alcohol intake on high density lipoprotein accepting properties and their interactions with liver cells.Biull Exp Biol Med. 1990 Dec 110(12). P 611-3.
- 12-Andrade RJ. et al. Apolipoprotein distribution in plasma - HDL subfractions in alcohol consumers.Drug Alcohol Depend. 1990 Oct.26(2). P 161 -8.
- 13-Parkers JG. et al. Effect of alcohol on lipoprotein metabolism.II.Lipolytic activities and mixed function oxidases Enzyme.1990.43(1). P 47-55.
- 14-Rosnowska M. et al. Serum levels of lipid peroxides in alcoholics.Psychiatr Pol.1990 Nov-Dec.24(6) .P 26-31
- 15-Casaril M. et al. Free radicals in human pathology.Recenti Prog Med.1991 Jan.82(1). P 39-44.
- 16-Flora SJ. et al.Suppression of natural killer cell activity by ethanol consumption and food restriction. Alcohol Clin Exp Res.1991 Feb.15(1). P 16-22.
- 17-Girre C. et al. Effect of abstinence from alcohol on the depression of glutathione peroxidase activity and selenium and vitamin E levels in chronic alcoholic patients.Alcohol Clin Exp Res. 1990 Dec.14(6). P 909-12.

- 18-Mitchell DY. Peterson DR. Inhibition of rat hepatic mitochondrial aldehyde dehydrogenase-mediated oxidation by trans-4-hydroxy-2-nonenal. *Hepatology*. 1991 Apr. 13(4). P 728-34.
- 19-Lieber CS. Interaction of alcohol with other drugs and nutrients. Implication for the therapy of alcoholic liver disease. *Drugs*. 1990. 40 Suppl 3P 23-44.
- 20-Allen DW. et al. Inhibition of arachidonic acid incorporation into erythrocyte phospholipids by peracetic acid and other peroxidases. Role of arachidonoyl-CoA:1-palmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine acyl transferase. *Biochim Biophys Acta*. 1991 Feb 5. 1081(3). P 267-73.
- 21-Tsukamoto H. et al. Insights into the pathogenesis of alcoholic liver necrosis and fibrosis: status report. *Hepatology* 1990 Sep. 12(3 Pt 1). P 599-608.
- 22-Situnayake RD. et al. Lipid peroxidation and hepatic antioxidants in alcoholic liver disease. *Gut*. 1990 Nov. 31(11). P-1311-7.
- 23-Antononkov VD. Therapeutic effect of antioxidant dibunol in experimental alcoholic cardiomyopathy. *Biull Exp Biol Med*. 1990 May. 109(5). P 446-9.
- 24-Mazzanti R. et al. Hepatic lipid peroxidation and aldehyde dehydrogenase activity in alcoholic and non alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol*. 1989. 24(2). P 121-8.
- 25-Skarbek-Gaamon C. Gaamon T. Various biochemical mechanisms of alcoholic liver cirrhosis. *Przegł Epidemiol*. 1989. 43(3). P 263-71.
- 26-Zidenberg-Cherr S. et al. The effect of chronic alcohol in-

- gestion on free radical defense in the miniature pig. *J - Nutr.* 1990 Feb. 120(2). 213-7.
- 27-Shaw S. Jayatilleke E. The role of aldehyde oxidase in ethanol-induced hepatic lipid peroxidation in the rat. *Biochem J.* 1990 Jun. 15. 268(3). P 579-83.
- 28-Nordmann R. et al. Ethanol-induced lipid peroxidation and oxidative stress in extrahepatic tissues. *Alcohol Alcohol.* 1990.25(2-3). P 231-7.
- 29-Ziolkowski M. et al. Biochemical markers in relation to the degree of alcohol dependence. *Psychiatr Pol.* 1990 Mar-Apr. 24(2). P 121-9.
- 30-Poynart T. et al. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology.* 1991 May.100(5 Pt 1).P1397-402.
- 31-Poynart T. et al. Serum apolipoprotein AI in alcoholic patients with chronic calcifying pancreatitis. *Pancreas.*1990 Sep.5(5). P 519-23.
- 32-Bedossa P. et al. Apolipoprotein AI is a serum and tissue marker of liver fibrosis in alcoholic patients. *Alcohol - Clin Exp Res.*1989 Dec.13(6). P 829-33.
- 33-Amerikan Psikiyatri Birliği,Psikiyatri,DSM-III-R Cev. Ertuğrul Koroğlu.Hekimler Yayın Birliği,Ankara,1989.
- 34-Berkow R.Merck and Manual,1982.
- 35-Hoffman PL. Tabakof B. Ethanol and guanine nucleotide binding proteins: a selective interaction. *FASEB J.*1990 Jun.-4(9).P 2612-22.
- 36-Aras Kazım.Klinik Biyokimya.Hacettepe Tas Kitapcilik.

- 37-Sheila Sherlock. Diseases of The Liver and Biliary System.
- 38-French SW. Biochemical basis for alcohol-induced liver injury (published erratum appears in Clin Biochem 1989 Aug:22 (4):337). Clin Biochem. 1989 Feb. 22(1). P 41-9.
- 39-Abdulla A.B. Badaway. The Metabolism of Alcohol. Clinics in Endocrinology and Metabolism-Vol. 7, No. 2, July 1978.
- 40-Robert K. Murray. Daryl K. Granner. Harper's Biochemistry. Middle East Edition. 1991.
- 41-Lubert Stryer. Biochemistry. Third Edition. 1988.
- 42-Gözükara Engin. Biyokimya. 1990.
- 43-Dicker E. Cederbaum AI. Increased NADH-dependent production of reactive oxygen intermediates by microsomes after chronic ethanol consumption: comparisons with NADPH. Arch Biochem Biophys. 1992 Mar. 293(2). P 274-80.
- 44-Cunningham CC. et al. The effects of chronic ethanol consumption on hepatic mitochondrial energy metabolism. Alcohol. 1990. 25(2-3). P 127-36.
- 45-Thayer WS. Cummings JJ Jr. Effects of chronic alcohol consumption on the steady-state kinetics properties of cytochrome oxidase in rat liver. Biochim Biophys Acta. 1990 Apr 26. 1016(3). P 333-8.
- 46-Lieber CS. Mechanism of ethanol induced hepatic injury. Pharmacol Ther. 1990. 46(1). P 1-41.
- 47-Hasumura Y. et al. acetaldehyde oxidation by hepatic mitochondria: Decrease after chronic ethanol consumption. Science 189-727, 1975.
- 48-Uysal M. et al. Mitochondrial and microsomal lipid peroxidation

- tion in rat liver after acute acetaldehyde and ethanol intoxication. *J Appl Toxicol.* 1989 Jun. 9(3). P 155-8.
- 49-Williamson J.R. et al. Metabolic effects of ethanol in perfused rat liver. *J Biol Chem.* 1969. 244(18). P 5044-5054.
- 50-Usatenko MS. et al. The harmful action of ethanol on the liver : the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase. *Tsitologiya.* 1989 May. 31(5). P 604-7.
- 51-Lieber CS. et al. Ethanol oxidation by hepatic microsomes: Adaptive increase after ethanol feeding. *Science.* 1968. 162. 917-8.
- 52-Lieber CS. Hepatic, metabolic and toxic effects of ethanol: 1991 update. *Alcohol Clin Exp Res.* 1991 Aug. 15(4). P 573-92.
- 53-Lieber CS. et al. Hepatic microsomal ethanol-oxidizing system. *J. Biol Chem.* 1970. 245(10). P 2505-12.
- 54-Arthur J. Patek. Alcohol, malnutrition and alcoholic cirrhosis. *American J Clin Nutr.* 1979 June. 32. P 1304-12.
- 55-Rabinowitz JL. et al. A probable defect in the beta-oxidation of lipids in rats fed alcohol for 6 months. *Alcohol.* 1991 Jul-Aug. 8(4). P 241-6.
- 56-Irwin M. Arias, M.D. *The Liver Biology and Pathology.* 1982.
- 57-Lefevre A. et al. Effect of ethanol on ketone metabolism. *J. Clin Invest.* 1970. 49. P 1775-82.
- 58-Lane B.P. Lieber C.S. Ultrastructural alterations in human hepatocytes following ingestion of ethanol with adequate diets. *Amer J Pathol.* 1966 Oct. 49(4). P 593-9.
- 59-Jenkins D.W. et al. Alcoholic keto acidosis. *Jama.* 1971 Jul. 217(2). P 177-81

- 60-J. David Rawn. Biochemistry. International Edition. 1989.
- 61-Fedishin PS. et al. Clinical and ultrasonic diagnosis of diseases of the hepatobiliary system in chronic alcoholics. Vrach Delo. 1989 Sep. (9). P 65-7.
- 62-Satoru I. Distribution of electrophoretically separated serum high density lipoprotein subfraction levels among healthy students and its alteration in patients with liver diseases. Acta Med Okayama. 40(3). 127-138. (1986).
- 63-Rahn A. et al. Pathogenesis of alcohol-induced hyperlipidemia: case report of hypertriglyceridemia over 10.000 mg%. Klin Wochenschr. 1990. 68 Suppl 22P 120-2.
- 64-Nikitin IuP. et al. The life style and indices of the blood lipid composition of elderly subjects. Ter Arkh. 1989. 61(12) P 109-12.
- 65-Montull S. et al. Alcoholic foamy degeneration in Spain. Prevalence and clinico-pathological features. Liver 1989 Apr. 9-(2). P 79-85.
- 66-Branchey MH. et al. Are the effects of chronic ethanol administration on erythrocyte membrane mediated by changes in plasma lipids? Drug Alcohol Depend. 1990 Feb. 25(1). P 67-71
- 67-Ellingson JS. et al. The effect of chronic ethanol consumption on the fatty acid composition of phosphatidylinositol in rat liver microsomes as determined by gas chromatography and ¹H-NMR. Biochim Biophys Acta. 1991 Feb 25. 1062(2). P 199-205.
- 68-Lieber CS. et al. Attenuation of alcohol-induced hepatic fibrosis by polyunsaturated lecithin. Hepatology. 1990 Dec.

- 12(6). P 1390-8.
- 69-Oscar AI. et al. The ultrastructure of fatty liver induced by prolonged ethanol ingestion. *Amer J Pathol.* 1966. 48(4). P 535-45.
- 70-Fiatarone JR. Non-alcoholic steatohepatitis : impaired antipyrine metabolism and hypertriglyceridemia may be clues to its pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1991 Nov-Dec. 6(6). P 585-90.
- 71-Andrade Bellido RJ. et al. Effect of various levels of alcohol consumption on plasma lipoproteins and apoproteins. *Med Clin (Barc).* 1989 Jul 1. 93(5). P 169-72.
- 72-Sabesin SM. et al. Abnormal plasma lipoproteins and lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency in alcoholic liver disease. *Gstroenterol.* 1977. 72(3). P 510-8.
- 73-Laksman MR. et al. Hepatic synthesis of apoproteins of very low density and high density lipoproteins in perfused rat liver : influence of chronic heavy and moderate doses of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res.* 1989 Aug. 13(4). P 554-9.
- 74-Ghosh P. et al. Effect of chronic ethanol on apolipoprotein E synthesis and glycosylation in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1991 Aug. 15(4). P 725-9.
- 75-Glass IB. et al. Increased plasma carnitine in severe alcohol. *Br J Addict.* 1989 Jun. 84(6). P 689-93.
- 76-Lashmanova AP. Tsagareishvili KA. The role of lipid metabolic disorders in the development of eczema and psoriasis - in chronic alcoholism. *Vestn Dermatol Venerol.* 1990. (3). P 54-7.

- 77-Wood WG.et al.Asymmetric distribution of a fluorescent sterol in synaptic plasma membranes: effects of chronic ethanol consumption. *Biochim Biophys Acta*.1990 Jun 27.1025(2). P 243-6.
- 78-Chander R.et al.Evaluation of hepatoprotective activity of picroliv(from *picrorhiza kurroa*)in *Mastomys natalensis* infected with *Plasmodium berghei*.*Indian J Med Res*. 1990 Feb. 92P 34-7.
- 79-Nie Y. et al.Ethanol causes decreased partitioning into biological membranes without changes in lipid order.*Arch Biochem Biophys*.1989 Jan.268(1).P 349-59.
- 80-Stabbs CD.et al.Chronic ethanol ingestion modifies liver - microsomal phosphatidylserine inducing resistance to hydrolysis by exogenous phospholipase A2.*Biochim Biophys Acta*.- 1991 ec 9. 1070(2).P 349-54.
- 81-Uysal M.et al.Ethanol-induced changes in lipid peroxidation and glutathion content in rat brain.*Drug Alcohol Depend* 1989 Jun.23(3).P 227-30.
- 82-Lieber CS. DeCarli LM.Effects of mineral and vitamin supplementation on the alcohol-induced fatty liver and microsomal induction.*Alcohol Clin Exp Res*.1989 Feb. 13(1).P142-3.
- 83-Lieber CS. DeCarli LM.Hepatic microsomal ethanol-oxidizing system.*J Biol Chem*.1970.245(10).P 2505-12.
- 84-Lieber CS. DeCarli LM.Liquit diet technique of ethanol administration:1989 update.*Alcohol Alcohol*.1989.24(3). P197-211.
- 85-Iusupova IU.et al.Fatty acid and lipid levels in the blood

- platelets of patients with alcoholism. *Gematol Transfuziol.* 1989 Jun.34(6). P 31-7.
- 86-Reinke LA. et al. Spin-trapping studies of hepatic free radicals formed following the acute administration of ethanol to rats: in vivo detection of 1-hydroxyethyl radicals with PBN. *Free Radic Biol Med.* 1991. 11(1). P 31-9.
- 87-Dicker E. Cederbaum AI. Generation of reactive oxygen species and reduction of ferric chelates by microsomes in the presence of a reconstituted system containing ethanol, NAD and alcohol dehydrogenases. *Alcohol Clin Exp Res.* 1990 Apr. 14(2). P 238-44.
- 88-Farbiszewski R. et al. The decrease of superoxide dismutase activity and depletion of sulfhydryl compounds in ethanol induced liver injury. *Drug Alcohol Depend.* 1991 Oct. 28(3). P-291-3.
- 89-Topinka J. et al. DNA-repair capacity and lipid peroxidation in chronic alcoholic. *Mutay Res.* 1991 Jul. 263(3). P133-6.
- 90-House P. et al. Effect of allopurinol on the hepatic and cerebellar iron, selenium, zinc and copper status following acute ethanol administration to rats. *Free Radic Res Commun* 1991. 12-13Pt 2P 663-8.
- 91-Beauge F. et al. Biophysical membrane correlates of tolerance and dependence on alcohol. *Drug Alcohol Depend.* 1990 Feb. 25(1). P 57-65.
- 92-Best CH. et al. Liver damage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by choline. *British Med J.* 1949. 2. 1001-6.

- 93-Buko VU. et al. Inhibition of arachidonic acid incorporation into erythrocyte phospholipids by peracetic acid and other peroxides. *Biochim Biophys Acta*. 1991 Feb 5. 1081(3). P 267-73.
- 94-Loginov AS. Mutliushin BN. Free radicals in chronic pathology of the liver. *Arkh Patol*. 1991. 53(6). P 75-9.
- 95-Ovchinnikova LN. Gorkin VZ. Characteristics of lipid peroxidation in alcoholic intoxication. *Vopr Med Khim*. 1989 Sept-Oct. 35(5). P 86-90.
- 96-Pirozhkov SV. Panchenko LF. Intracellular peroxidation processes in chronic alcohol intoxication. *Ukr Biokhim Zh*. 1989 Jul-Aug. 61(4). P 3-16.
- 97-Odeleye OE. et al. Vitamin E reduction of lipid peroxidation products in rats fed cod liver oil and ethanol. *Alcohol*. 1991 Jul-Aug. 8(4). P 273-7.
- 98-Muzes G. et al. Effect of silimarin (Legalon) therapy on the antioxidant defense mechanism and lipid peroxidation in alcoholic liver disease. *Orv Hetil*. 1990 Apr 22. 131(16). P 863-6
- 99-Engler MM. et al. Ethanol inhalation and dietary n-6, n-3 and n-9 fatty acids in the rat: effect on platelet and aortic fatty acid composition. *Alcohol Clin Exp Res*. 1991 Jun. 15(3). P 483-8.
- 100-Manocha S. et al. Lipids changes in alcoholic-non-alcoholic cirrhotics. *Indian J Med Res*. 1989 Feb. 90 P 55-61.
- 101-Patec AJ. et al. Minimal hepatic changes in rats fed alcohol and a high casein diet. *Arch Patol Lab. Med*. 100-19, 1976.

- 102-Mendenhall CL. Origin of hepatic triglyceride fatty acids: quantitative estimation of the relative contributions of linoleic acid by diet and adipose tissue in normal and ethanol-fed rats. *J lipid Res.* 13-177, 1972.
- 103-Lieber CS. et al. Difference in hepatic metabolism of long and medium-chain fatty acids: the role of fatty acid chain length in the production of the alcoholic fatty liver. *J Clin Invest.* 46/9-1451, 1967.
- 104-Lieber CS. et al. Fatty liver produced by dietary deficiencies: its pathogenesis and potentiation by ethanol. *J Lipid Res.* 10-283, 1969.
- 105-Thomson AB. et al. Feeding rats a diet enriched with saturated fatty acids prevents the inhibitory effects of acute and chronic ethanol exposure on the invitro uptake of hexoses and lipids. *Biochim Biophys Acta.* 1991 Jul 9. 1082(2). P 122-8.
- 106-Bertelli A et al. Hyperbaric oxygen- and ethanol-induced infiltration of rat hepatic triglycerides and protective action of coenzyme A. *Int J Tissue React.* 1990. 12(6). P359-62.
- 107-Mallow S. Bloch JL. Role of hypophysis and adrenals in fatty infiltration of liver resulting from acute ethanol intoxication. *Amer J Physiol.* 184-29. 1956.
- 108-Baraona E. et al. Pathogenesis of alcohol-induced accumulation of protein in the liver. *J Clin Invest.* 60-546, 1977.
- 109-Montgomery R. *Biochemistry A Case Oriented Approach.* 1977.
- 110-Tietz and Saunders. *Textbook of Clinical Chemistry.* 1986.

- 111-Williams D.L.,Marks V. Biochemistry in Clinical Practice.
William Heinemann Medical Books Limited.London.1983.
- 112-Ferraz ML.et al. Histochemical study of the skeletal muscle in chronic alcoholism. Arq Neuropsiquiatr. 1989 Jun. 47(2). P 139-49.
- 113-KERÇEK A. Alkol kullananlarda serum AST,ALT,ALP,GGT ve Total protein ve protein elektroforezi düzeyleri. Uzmanlık tezi.Edirne 1992.



**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**