

ERKEKLERDE ORTA DERECEDE ALKOL ALIMININ KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİNDEN AMONYAK, PLAZMA KOLİNESTERAZ, AST, ALT, PROTEİN VE ALBUMİN ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ*
Effects of moderate alcohol intake on some liver function tests such as ammonia, plasma cholinesterase, alt, ast, total protein and albumin in men

M Ramazan Şekeroğlu¹, İdris Akkuş², Mustafa Yöntem³, Abdurrahim Koçyiğit⁴,
 Mehmet Aköz⁵, Bünyamin Kaptanoğlu⁴, Hakkı Polat⁶

Aşırı alkol kullanımının Karaciğer (KC) üzerine toksik etkileri uzun zamandan beri bilinmektedir (1-4). Lieber ve ark. (4) rat ve maymunlar üzerinde yaptıkları deneylerde aşırı alkol alımının KC muhtelif hasarlara yol açtığını kesin bir şekilde göstermişlerdir. Alkoliklerde KC'de en sık görülen histopatolojik değişiklikler; yağlı KC, alkolik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomadır (1,3-6).

Alkoliklerde görülen KC hastalıkları alkolün kendisinden ziyade, metabolizması sonucu oluşan ürünlerinden de kaynaklanmaktadır (7). Devamlı alkol alımı KC'de oksidatif hasara yol açar. Alkol, yağların peroksidasyonunu (süperoksit gibi radikaller aracılığı ile) artırırken, antioksidan faktörlerin (vitamin E gibi) azalmasına sebep olmaktadır (8). KC harabiyeti hücrelerin ultra yapısında gözlenen bozukluklarla kendini göstermekte ve hücre membranlarının geçirgenliği bozulmaktadır (4,8). Dolayısıyla, KC harabiyetinin bir göstergesi olarak, KC'in sentez ürünlerinin plazma seviyesi azalır ve KC'in detoksifikasyon kapasitesi düşer.

Alkolün KC üzerine bu tür olumsuz etkilerinin yanında son yıllarda, orta derecede alkol kullanımının koroner kalp hastalığı riskini azalttığı şeklinde görüşler yaygınlaşmaktadır (9,10). Bu da alkol kullanımını teşvik edici bir rol oynamaktadır. Ancak böyle bir durum orta derecedeki alkolün KC'i etkilemediği zaman önemlidir. Aşırı alkolün KC harabiyeti yaptığı zaten bilinmektedir. Önemli olan orta derecede alkolün KC'i etkileyip etkilememesidir.

Bu amaçla, çalışmamızda orta derecede alkol alımının KC fonksiyon testleri üzerine olan etkileri araştırıldı. Kan amonyak, protein, albumin, ALT, AST ve plazma kolinesteraz tayinleri yapıldı. Sonuçlar diğer araştırmacıların bulguları ışığında değerlendirildi.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Konya ve çevresinde yaşayan 23-51 yaşları arasında (ortalama 34.74), hayatında hiç alkol içmeyen 58 sağlıklı erkek kişi ile 21- 61 yaşları arasında (ortalama 36.78), en az son iki yıldır orta derecede alkol içen halen de içmeye devam eden, alkole bağlı herhangi bir klinik şikayeti (nöropati, siroz, hepatit v.s.) ve bulgusu olmayan 73 sağlıklı erkek şahıstan oluşan toplam 131 kişi üzerinde gerçekleştirildi. Günde 30-65 g alkol tüketenler orta derecede içici olarak kabul edildi (11). Hesaplamalar alkol alan kişilerin verdikleri bilgilere göre yaklaşık olarak yapıldı. Buna göre yarım şişe birada, bir bardak şarapta ve bir duble cinde 10 g alkol bulunduğu kabul edildi

*XII. Ulusal Gevher Nesibe Tıp Günleri 11-14 Mayıs 1994, Kayseri

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi VAN
 Biyokimya. Y.Doç.Dr.¹
 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi KONYA
 Biyokimya. Doç.Dr.², Dr.³, Y.Doç.Dr.⁵. İç Hastalıkları.
 Y.Doç.Dr.⁶
 Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi KÜTAHYA
 Biyoloji. Y.Doç.Dr.³.

Geliş tarihi: 14 Haziran 1994

(11,12). Her iki gruptan da gece açlığından sonra venöz kan alındı. Kolinesteraz tayinleri plazmada, amonyak tayini total kanda ve diğer parametrelerin tayini de serumda gerçekleştirildi. Bütün çalışmalar ticari kitlerle yapıldı. Çalışmalar Technicon RA-XT, Gem-Profiller ve Gemstar marka otoanalizörleri ile Quick-lab 2 (Ames) marka spektrofotometrede gerçekleştirildi. Amonyak tayininde deiyonize tüpler kullanıldı. Bunun için tüpler 24 saat % 20'lik nitrik asit solusyonunda bekletildi. Daha sonra deiyonize sudan geçirildi ve kurutuldu (13). Çalışmalar Selçuk Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Rutin Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirildi.

İstatistiksel analiz için Student's t-testi kullanıldı.

BULGULAR

Her iki gruba ait bulgular ve bu bulguların istatistiki yönden karşılaştırılması tablo I' de toplu halde verilmiştir. Görüldüğü gibi, alkol içen gruba ait amonyak seviyeleri kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek bulunurken ($p < 0.001$); plazma kolinesteraz, protein ve albumin değerleri düşük bulunmuştur (sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). Her iki gruba ait AST ve ALT seviyeleri arasında istatistiki açıdan herhangi bir fark tesbit edilememiştir ($p > 0.05$).

Tablo I. Kontrol ve alkol grubuna ait bulgular

Parametreler	Kontrol grubu		Alkol grubu		t	p
	n	X±SD	n	X±SD		
P. Kolinesteraz (Ü/L)	58	7421.90±173.5	73	6863±205	2.074	p<0.05
Protein (g/dl)	58	7.99±0.05	73	7.36±0.07	7.325	p<0.001
Albumin (g/dl)	58	4.52±0.05	73	4.10±0.05	5.940	p<0.001
AST (Ü/L)	58	22.64±0.70	73	23.23±1.32	0.394	p>0.05
ALT (Ü/L)	58	22.71±1.23	73	22.89±1.39	0.096	p>0.05
Amonyak (mg/dl)	31	54.12±2.87	73	75.78±3.83	4.525	p<0.001

TARTIŞMA

Alkol % 90-95 oranında KC'de metabolize edilir. Ekstrahepatik metabolizması çok azdır (12,14). Dolayısı ile alkolden en çok etkilenen organ da KC olmaktadır (12,14,15).

Kanda eser miktarda bulunan amonyak (16) düşük düzeylerde bile santral sinir sistemine toksik etki yapar (17,18). Ratlar üzerinde yapılan bir

çalışmada amonyağın nöronlar üzerine asetaldehitten en az 29 kat, etanolden de 1000 kat daha toksik etkili olduğu gösterilmiştir (19). Muting ve ark. (20) alkolik deliryumlu hastalarda yüksek amonyak düzeyini göstermişler ve KC'i sağlıklı şahıslarda tek bir doz alkolün alınmasından sonra bile, amonyak düzeyinin hafif derecede arttığını bildirmişlerdir.

Alkol gibi hepatotoksinler ve cerrahi KC

travması amonyak metabolizmasını etkilerler (21). Alkol, üre siklusu ara maddelerinden olan argininin kan seviyesini düşürür. Bu da siklusun yavaşlamasına sebep olur (21). Halbuki, üre sentezi amonyağın uzaklaştırılması için en önemli bir yoldur. Bu devrin herhangi bir basamağının bloke olması hayati tehlike arzeder. Çünkü bu durumda amonyak seviyesi artar ve glutamat dehidrogenaz enziminin katalize ettiği glutamat \rightarrow α - ketoglutarat reaksiyonu glutamat yönüne kayar. Böylece bir sitrik asit devri ara bileşiği olan α - ketoglutaratın azalması TCA devrini ve dolayısı ile ATP' nin sentez hızını düşürür. Beyin ise ATP seviyesindeki azalmaya karşı oldukça hassastır (22).

Bu çalışmada, her iki grupta AST ve ALT seviyeleri değişmemişken ($p > 0.05$), alkol içenlerde serum protein ve albumin seviyeleri düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). Bu da KC'in sentez yetersizliğinin bir sonucudur. Nitekim, alkol tüketimi ile KC hücrelerinde aminoasit metabolizmasının değiştiği, aminoasitlerin ve proteinlerin KC'de biriktiği, proteinlerin sentez ve sekresyonunun azaldığı kaydedilmiştir (1,33). Pösö ve ark. (24) perfüze rat KC'i üzerinde yaptıkları çalışmalarında, alkolün KC hücrelerinde otofajik vakuollerini azaltarak ve muhtemelen de artan amonyak seviyesine bağlı olarak

lizozomotrofik inhibisyonla, protein degradasyonunu azalttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da tesbit edilen yüksek amonyak seviyesi aynı mekanizma ile protein sentezi ve sekresyonunu etkilemiş olabilir.

Alkol tüketimi transferrin ve komplement gibi spesifik proteinlerin sentezini de inhibe eder. Komplementin yetersizliği de alkoliklerin enfeksiyöz hastalıklara karşı dirençlerinin azalmasına neden olmaktadır(1).

KC'de sentezlenen plazma kolinesterazı (25-27), KC fonksiyon testi olarak kullanılabilir. Dolayısı ile plazma kolinesteraz seviyesindeki herhangi bir azalma (eğer bilinen bir inhibitör yoksa), KC'de enzim sentezinin bozulduğunu gösterir(19). Bu çalışmada da, alkol grubunda plazma kolinesteraz seviyesi düşük tesbit edilmiştir ($p < 0.05$).

Bütün bu sonuçlardan, orta derecede alkol tüketiminin KC'in sentez kabiliyeti ve fonksiyonunu bozduğu görülmektedir. Dolayısı ile alkolün düşük dozlarda bile KC hasarına yol açtığı ve herhangi bir sebeple tavsiyesinin yanlış olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Isselbacher KJ. Metabolic and hepatic effects of alcohol. *N Engl J Med* 1977; 17: 612-616.
2. Lieber SC. Alcohol and the liver metabolism of ethanol, metabolic effects and pathogenesis of injury. *Acta Med Scand* 1985; 703:11-12.
3. Morgan M Y, Sherlock S, Scheuer PJ. Acute cholestasis, hepatic failure and fatty liver in the alcoholic. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 299-300.
4. Lieber SC. The metabolism of alcohol. *Sci Am* 1976; 1234: 25-33.
5. Devgun M S, Dunbar J A. Alcohol consumption, blood alcohol level and the relevance of body weight in experimental design and analysis. *J Stud Alcohol* 1990; 51: 24-28.
6. Diehl AM. Alcoholic liver disease. *Med Clin North Am* 1989; 73: 386-387.
7. Wright F, Marks V. Alcohol. In Cohen RD, Lewis B, Alberti KGMM, Denmann AM, (eds), *The metabolic and molecular basis of acquired disease*. WB Saunders, London 1990, pp 602-624.
8. Çelik C. Alkolizm ve moleküler patolojisi. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1991; 2: 178-188.
9. Marmot MG, Rose G, Shipley MJ, et al. Alcohol and mortality: A U shaped curve. *Lancet* 1981; 8: 580-583.
10. Oral D. Alkol ve kalp. *Türkiye Klinikleri* 1984; 4: 107-117.
11. Andrade PJ, Escolar J L, Valdivielso P, et al. Apolipoprotein distribution in plasma HDL subfractions in alcohol consumers. *Drug*

- Alcohol Depend* 1990; 26:161-168.
12. Saunders JB, Paton A. Alcohol in the body. *Br Med J* 1981; 283:1380-1381.
 13. Ammonia. In vitro colorimetric method for the quantitative determination of ammonia in whole blood. Code no 992-14409, Wako Chem GmbH Nisanstr 2, 4040 Neuss I, Almanya.
 14. Gözükar E. Biyokimya. Ofset Repromat Ltd Şti Ankara 1991, ss 820-821.
 15. Yeğin E, Küfrevioğlu Öİ, Bakan E, Pirim İ. Tavşanlara akut alkol verilmesinin bazı serum enzimleri üzerine etkisi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1988; 20: 149-153.
 16. Aydın A, Özkan S. Klinikte biyokimyasal değerler ve formüller. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1991, ss 61-64.
 17. Mayes PA, (Çev: Ersöz B). Yağda çözünen vitaminlerin yapı ve fonksiyonu. Murray RK, Mayes PA, Granner DK ve Rodwell VW. Harper'in biyokimyaya bakışı. Barış Kitabevi (22.Baskı), İstanbul 1993, ss 704-740.
 18. Yenson M. İnsan biyokimyası. (5. baskı) Beta Basım Yayım Dağıtım AŞ, İstanbul 1984, ss 427.
 19. Philips SC. The toxicity to rat cerebral cortex or topical applications of acetaldehyde, ammonia of bilirubin. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1981; 3: 205-216.
 20. Muting D, Reikowski J. Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese und Therapie des Alkoholdelirs. *Munch Med Wochenschr* 1977; (7): 209-212.
 21. Visek W J, Shoemaker J D. Orotic acid, arginine and hepatotoxicity. *J Am Coll Nutr* 1986; 5: 153-166.
 22. Keha E, Küfrevioğlu Öİ. Biyokimya Derya Kitabevi (2.baskı), 1993, ss 404-405.
 23. Pösö AR. Ethanol and hepatic protein turnover. *Alcohol Alcoholism* 1987; (suppl 1): 83-90.
 24. Pösö A R, Surmocz CA, Mortimore GE. Inhibition of intracellular protein degradation by ethanol in perfused rat liver. *Biochem J* 1987; 242: 459-464.
 25. Bolistrei W F, Shaw LM. Liver function. In Burtis CA, Ashwood ER (eds), *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. WB Saunders, Philadelphia 1986, pp 1373-1432.
 26. King ME. Cholinesterase. In Kaplan LA, Pence AJ, (eds), *Clinical Chemistry*. St Louis The C.V. Mosby Co 1984, pp 1108-1111.
 27. Kutty K, Jain R, Huang S. Serum Pseudocholinesterase, High density lipoprotein cholesterol as an index of risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 1981; 115: 55-61.