

Alkolizm ve Moleküler Patolojisi

Doç.Dr. Cemil ÇELİK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, SAMSUN

Dünyada ve Türkiye'de Alkolizm

Alkolizm; özellikle teknolojiye ileri batı toplumlarının ve gelişmekte olan birçok dünya ülkesinin önemi gittikçe artan bir ahlak ve sağlık problemidir. ABD'de 7. sırada gelen ölüm sebebini alkolizm ve alkolizme bağlı olarak gelişen karaciğer hastalıkları teşkil etmektedir (1). Amerika, Fransa, Almanya, İtalya, Avusturya, İsviçre, İspanya ve Belçika gibi birçok batı ülkelerinde bazı bölgelerde kronik alkoliklerin sayısı neredeyse toplumun %30'una yaklaşmıştır (2). Ayrıca bu ülkelerin bazı yerleşim birimlerinde hastane vakalarının %50'ye yakını alkolikler ve alkole bağlı komplikasyonların oluşturduğu belirtilmektedir. ABD'de erkeklerde kısırlığın ve fizyolojik nedene bağlı olmayan cinsi iktidarsızlığın ilk sebeplerinden birisinin alkolizm olduğu bildirilmiştir (3). Alkolizmin kanser oluşumuna yataklık ettiği, vücudun diğer hastalık etkenlerine karşı savunma gücünü azalttığı da bilinmektedir. Bilim ve teknolojiye gelişmiş batı ülkelerinin, alkolizmin yaptığı tahribatı ortaya koymanın dışında, bu zararlı alışkanlığın önlenmesinde fazla bir etkinliklerinin olmadığı ayrı bir gerçektir.

Ülkemizi alkolizm ve alkol tüketimi açısından batı toplumları ile karşılaştırdığımızda, ilk anda tehlike boyutlarının onlardaki kadar yüksek olmadığı sanılabilir. Ancak 1930'lu yıllarda kişi başına yıllık

alkol tüketiminin 1 litre olduğu noktasından kişi başına 11 litre alkol tüketen (4) noktaya geldiğimiz düşünüldüğünde olaya çok fazla iyimser bakmanın mümkün olamayacağı anlaşılır. Bu tablo bize, ülkemizde alkol tüketiminin 1930'lu yıllardan bu yana, %1100 artış gösterdiğine işaret etmektedir. Oysa bu süre içerisinde dünya alkol tüketimi ortalamasında görülen artış %125 civarındadır (5).

Alkol, Sindirimi ve Metabolizması

Genellikle alkol denildiğinde etanol veya etilalkol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) anlaşılmaktadır. İnsanlar etilalkolü alkollü içeceklerle almaktadırlar. Ancak alkollü içeceklerin dışında insan kalın barsağında mikrobiyal fermantasyon yolu ile çok az miktarda etilalkol meydana gelmektedir. Bu yol ile oluşan etilalkolün günlük miktarı 3 gram civarında olup bunun portal kan konsantrasyonuna yansımaları 0.5 mM'lık bir değerdedir (6). Bu miktar alkollü içki içenlerin kan etanol konsantrasyonu ile kıyaslanınca bilimsel bir değer taşımadığı kolayca anlaşılır

Günümüz batı toplumlarında günlük enerji ihtiyacının %10'u alkollü içeceklerle karşılanmaktadır (6). Bir litre masa şarabının (%12 v/v etanol)

* En küçük boy bir şişe viski veya küçük boy bir şişe beyaz İspanyol şarabı aç karnına içilirse kandaki alkol konsantrasyonu yaklaşık 4 mM konsantrasyonunda ölçülmektedir (6).

** İnsanların tersine herbivorlarda kalın barsakta mikrobiyal fermantasyon yolu ile yüksek miktarlarda etilalkol meydana gelir. Etilalkolün metabolize edilmesinde görev yapan bir enzim olan alkoldehidrogenaz'ın purifikasyonunda önemli kaynak olarak at karaciğerinden yararlanılmaktadır.

Geliş Tarihi: 25.2.1991

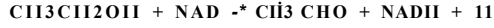
Kabul Tarihi: 5.7.1991

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Cemil ÇELİK
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya ABD, SAMSUN

verdiği enerjinin 3000 kJ olduğu hesaplanmıştır (***) . Ancak alkollü içeceklerin verdikleri enerji, vücut için gerekli olan asıl enerji kaynaklarından yararlanılmasını önüne geçtiğinden, bu enerji kârdan ziyade zarara neden olmaktadır.

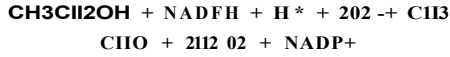
Diğer gıda maddeleri gibi alkol de barsaklardan emilerek kana ve oradan da karaciğere taşınır. Alkolün metabolize edilmesinde hız sınırlayıcı basamağı, (rate limiting step) barsaklardan absorbe edilme hızı belirler. Alkol küçük bir moleküler yapıya sahip olduğundan kolaylıkla hücre membranlarından geçebilir. Barsaklardan absorbe olan etilalkolün büyük miktarı karaciğere taşınır. Burada asetaldehit'e okside edilir. Bu oksidasyon işinde görev yapan üç farklı enzim sistemi bulunmaktadır (7). Bunlar:

a) En çok etkili olduğu bilinen enzim NAD⁺ - bağı alkoldehidrogenazdır.



b) Mikrozomal etanol okside eden sistem (MEOS):

Bu sistemde karışık fonksiyonlu bir oksidaz (MEOS) görev yapar. Bu enzim sistemi NADPH ve oksijene ihtiyaç duyar.



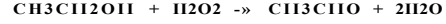
Bu reaksiyon sitokrom P-450 sisteminde meydana gelir. Etanol, sitokrom P-450 redüktaz enzimine bağlanmada, ilaçlar ile kompetisyona girmektedir. Bu durum kronik alkoliklerde önemli bir sorun teşkil etmektedir. Kronik alkoliklerde etanol, enzimin aktif merkezini işgal edeceğinden, bazı ilaçların kan sirkülasyonundaki konsantrasyonları toksik seviyeye ulaşmaktadır.

c) Peroksizomlarda mevcut olan katalaz ve süperoksitdismutaz adlı enzimler H₂O₂ ile birlikte etanol oksidasyonunda da rol oynamaktadır.

*** Değişik besin maddelerinin ve alkolün verdiği enerji değerleri:

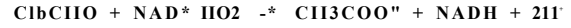
Protein	17
Yağ	37
Karbonhidrat	16
Etanol	29

1 kalori = 4.18 Joule (J) (6)



Alkol konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda, karaciğerde bulunan alkoldehidrogenaz enziminin gördüğü iş çok önemlidir (enzimin K_m'i 1 mM civarındadır). Diğer iki enzim sistemi ise kanda alkol konsantrasyonu yükseldiğinde devreye girmektedirler (MEOS'nin K_m'i 10 mM civarındadır). Kanda alkol konsantrasyonu 1 mM'ın üzerine çıktığında bu iki sistem etanol oksidasyonunda aktif olarak görev alırlar. Alkolik şahıslarda kan etilalkol konsantrasyonu çoğu zaman 100 mM'ın üzerine çıkmaktadır. Bu durumda karaciğerde etanolü okside eden bütün enzimler substratla saturasyona kavuşacaklarından alkolün karaciğerde okside edilmesi sekteye uğrayacaktır. Bu durumda devreye diğer dokularda (gastrik mukoza, böbrek, adipoz doku) bulunan düşük aktivitedeki alkol dehidrogenazlar girecektir. Ancak bu enzimlerin kataliz gücü sınırlıdır ve çok az miktarda alkolü okside edebilmektedirler (7).

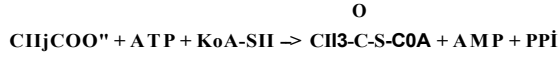
Karaciğerde oluşan asetaldehit, asetaldehitdehidrogenaz enzimi ile okside edilerek asetata çevrilir (8).



Bu dönüşümü katalizleyen enzim iki tip asetaldehitdehidrogenaz enziminin deney sıçanı karaciğerinde varlığı bilinmektedir (9). Bunlardan birisi sitoplazma, diğeri ise mitokondriyal kaynağıdır. Asetaldehitin %90'ı karaciğerde mitokondriyal kaynaklı enzim ile okside olur. Karaciğer ve kan asetaldehit konsantrasyonu bu enzimlerin işlevi sonunda çok düşük düzeyde tutulmaktadır. Oluşan asetat ise asetaldehitin tersine büyük oranda karaciğerden diğer dokulara geçmekte ve bu dokularda bulunan asetik-KoA sentetaz enzimiyle asetil-KoA'ya çevrilmektedir.

Karaciğerde etilalkolden sentezlenen asetil-KoA'nın bir kısmı, extra-hepatik dokuların ak-

sine, ATP üretiminden ziyade yağ asitleri ve triaçilgliscrol biyosentezine sokulur.



Etilalkol Metabolik Reaksiyonları Nasıl Etkiliyor

Yapılan araştırmalar alkolün metabolizmaya yaptığı zararlı etkilerden, etanol metabolizması sırasında meydana gelen NADH ve asetaldehitin sorumlu olduğunu ortaya çıkarmıştır (10-12). Karaciğer hücrelerinde sitoplazmik NAD⁺ /NADH oranı yaklaşık 1000'dir. Gerek deney hayvanlarına alkol vererek ve gerekse kronik alkoliklerde yapılan araştırmalar, bu oranın en az 10 kat azaldığını göstermektedir (13). Organizmada yürüyen birçok metabolizma reaksiyonları için elektron taşıyıcısı olarak görev yapan (oksidasyon-redüksiyon) NAD/NADH konsantrasyonundaki düşme, dolaylı olarak birçok metabolit ve reaksiyon ürünü konsantrasyonunda değişmelere sebep olur. NAD⁺ /NADH oranındaki değişme, okside olmuş reaktanların konsantrasyonlarında azalmaya, bütün dehidrogenasyon reaksiyonlarında ise artmaya sebep olarak metabolik anarşiye yol açar.

Karaciğerde etanol metabolizması ile ilgili yürüyen son reaksiyonlar sitoplazmik NADH'ın reoksidasyonunu ve NADP⁺'nin redüksiyonunu kapsamaktadır. NADP, hepatosillerde yüksek kapasitede çalışan pentoz fosfat yolu ile okside edilir. Sitoplazmik NADH'ın reoksidasyonu için mitokondriyal elektron taşınım sistemine yollanması gerekmektedir. Bu iş sitoplazma ve mitokondri arasında çalışan malat/aspartat ve gliserofosfat mekik (shuttle) sistemleri ile başarılmaktadır. Bazı durumlarda (kronik alkoliklerde olduğu gibi) hidrojen iyonlarının mekik sistemleri aracılığı ile mitokondriya transferi, sitoplazmik NADH üretim kapasitesinin çok altında gerçekleşmektedir. Sitoplazmada redoks denge NADH lehine artarken NAD⁺ düzeyi şiddetle aşağıya düşmektedir. Bu durum bir taraftan karaciğerde laktatın pirüvat'a dönüşmesine engel olur, diğer yandan da alkol dehidrogenazın alkolü okside etme hızını inhibe eder. Alkoliklerde kanda laktik asit konsantrasyonu yüksektir. Bu tabloya laktik asidozis adı verilir. Kronik alkoliklerde görülen

hipoglisemi, glikoneogenezisin engellenmesinden dolayı gelişmektedir (6).

Etanolun metabolize edilmesi ile oluşan asetaldehitin toksik etkili olduğu bilinmektedir (12). İnsanlarda kan etilalkol konsantrasyonu 24-56 mM sınırları içerisindeyken buna eşlik eden asetaldehit konsantrasyonu 0.02-0.03 mM olarak ölçülmüştür. Çok düşük düzeydeki asetaldehit konsantrasyonu etilalkolün metabolizmaya yaptığı etkilerin birçoğundan sorumlu tutulmaktadır. Aldehiddehidrogenaz aktivitesi inhibe edilince kanda asetaldehid konsantrasyonu yükselmektedir. Bu inhibitörler içerisinde pyrogallol ve yüksek alifatik aldehidler de bulunmaktadır ki bunların alkolü içeceklerde bulunduğu bilinmektedir (10).

Alkol ve Beslenme

Batı ülkelerinde görülen yetersiz beslenmenin (malnutrisyon önemli nedenlerinin başında kronik alkolizm gelmektedir. Kronik alkolizm birçok organ sistemini etkilemekte olup bu tesirler, çoğu kez beslenme yetersizliğine yol açar. Etkilenen organların başında hematopoietik sistem, nörolojik sistem, pankreas, barsaklar ve karaciğer gelmektedir. Alkolizm; kan yapım sisteminde folat eksikliğine yol açarak megaloblastik anemi'nin şekillenmesine, kronik alkoliklerde tiyamin (B1 vitamini) eksikliği ise sinir sistemini etkileyerek Wernicke Korsakoff sendromuna yol açar. Alkol pankreas bezinden salgılanan sindirim enzimlerini baskılar ve emilim bozukluklarına neden olur. Devamlı alkol alınması birçok mikro gıda maddesinin barsaklardan emilimini engeller. Bunlar içerisinde en göze çarpanları Folat (B9), Tiyamin (B1) ve B12 vitaminleridir (1,13). Alkoliklerde folat yetmezliği özellikle alkolik karaciğer hastalıklarında çok genel bir tablo oluşturmaktadır. Folat DNA sentezi için gereklidir. Eksikliğinde, hızlı hücre bölünmesi gösteren kemik iliği ve ince barsaklar etkilenir. Kronik alkoliklerin %40'ında megaloblastik anemi görülmektedir. Folik asit eksikliğine sıvı, elektrolitler ve glukoz malabsorbsiyonu da eşlik etmektedir. Çünkü barsak epitel hücrelerinin absorpsiyon görevi için folat gereklidir. Alkolik deney hayvan modelleri oluşturularak yapılan araştırmalarda, folat absorpsiyonunda ve karaciğer folat düzeylerinde önemli derecelerde azalmalar tesbit edilmiştir. Bunların yanında gerek dışkı ve gerekse idrarla folat atılımının arttığı

görülmür. Yapılan araştırmalar folat emilim bozukluğuna ilaveten karaciğer ve böbreklerde hücre düzeyinde bozulmaların varlığını göstermektedir (1).

Alkol ve Karaciğer

Alkolün karaciğerde üç farklı sistemle metabolize edildiğine daha önce değinmiştik Bu arada alkolün karaciğerde moleküler patolojisinden ve sebep olduğu morfolojik değişikliklerden özet olarak sözedeceğiz. Son 30 yılda alkol metabolizmasıyla ilgili yapılan yoğun araştırmalar, alkolün 2. dereceden bir malnutrisyonel faktör olmakla kalmayıp, hepatotoksik bir ajan olduğunu en ince ayrıntılarıyla ortaya koymuştur. Karaciğerde etanol oksidasyonu sırasında meydana gelen ürünler, hepatositlerde redoks değişikliklere neden olmaktadır. Bu redoks değişimler ise karaciğerde lipid, karbonhidrat, protein ve pürin biyosentez yollarında metabolik anarşiye yol açar. Buna bağlı olarak karaciğerde yağ birikimi, ve hiperürisemi, laktik asidemi, ketonemi tabloları gelişmektedir.

Karaciğer, alınan veya vücutta oluşan zararlı bileşiklerin zararsız hale çevrildiği en önemli organdır. Zehirsizleştirme karaciğer hücrelerinin mikrozomal fraksiyonunda yer alan P-450 sisteminde olur. Kronik alkoliklerde etilalkol sitokrom P-450 redüktaz enzimine bağlanmada diğer toksik bileşiklerle yarışmaya girer. Sistem etilalkolün oksidasyonu tarafına kaydığından diğer zararlı bileşikler zararsız hale çevrilemez. Karaciğer ve kanda toksik bileşiklerin düzeyleri yükselir. Bu durum karaciğer başta olmak üzere diğer organlarda da hasar oluşmasına yol açabilir (6).

Son yıllarda etanolün karaciğerde pre-oksidant etkisi araştırılmaktadır. Bu konuda en belirgin olan sonuç endoplazmik retikulumda etanolün oksidasyonu sırasında serbest radikallerin oluştuğunun ortaya konulmasıdır. Serbest radikallerin, asetaldehidin aldehid oksidaz ile oksidasyonu sırasında meydana geldiği sanılmaktadır. Bu serbet radikaller içerisinde en etkili olanı, oksijen radikali türlerinden süperoksit anyonudur. Etanol oksidasyonu sırasında oluşan süperoksit, lipid peroksidasyonuna neden olur. Gerek insanlarda ve gerekse devamlı alkol verilerek oluşturulan deney hayvanı modellerinde karaciğerde vitamin E düzeylerinin de düştüğü görülmüştür. Son 20 yıldır bu alanda çalışan araştırma gruplarının vardığı sonuç şudur: Gerek insan ve gerekse deney hayvan-

larında devamlı alkol alımı karaciğerde oksidatif hasara yol açar. Alkol, yağların peroksidasyonunu (süperoksit gibi radikaller aracılığı ile) artırırken antioksidan faktörlerin (vitamin E gibi) azalmasında yol açmaktadır (16,17).

Etilalkolün moleküler düzeyde hepatositlerde yaptığı tahribat belirli bir zaman içinde morfolojik bozukluklara dönüşür. Alkolün neden olduğu karaciğer hasarı gelişme sırasına göre 5 grupta toplanmaktadır. Bunlar:

1. Karaciğer yağlanması, steatosis,
2. Alkolik akut hepatit,
3. Merkezi hiyalin sklerosis,
4. Seato-sklerosis,
5. Siroz.

Konunun klinikle korelasyonu açısından daha geniş bilgi için Yalçın ve Blake'in (18-20) makalelerine başvurulabilir.

Kronik alkoliklerin en az %80'inde "yağlı karaciğer" gelişir. Yağlı karaciğerde, karaciğer hücrelerinde ester halinde olmayan yağ asitleri birikmesi söz konusudur. Yağlı karaciğer triacilgliserol birikimi ile karakterize bir tablo gösterir. Buna karşılık kolesterol esterleri miktarında ise çok hafif düşmeler görülür. Yağlı karaciğer teşekkülünün nedenleri konusunda tartışmalı hipotezler ileri sürülmüştür. İnsan ve hayvanlarda son yıllarda yapılan deneysel araştırmalarda, yağlı karaciğer oluşmasında önemli bir faktör olarak karaciğer hücrelerinde çok düşük yoğunlukta, lipoproteinlerin (VLDL) salgılanmasının bozulduğu gösterilmektedir. Yağlı karaciğerde lipoproteinlerin kana salgılanmasının dışında protein sentezi ve daha birçok metabolik yolun bozulduğu muhakkaktır. Yağlı karaciğer daha sonra siroza sebep olmaktadır. Karaciğerde toksik bileşiklerin miktarlarının artması ve belirtilen diğer faktörler birlikte, harabiyeti hızla karaciğer dokusunda yaygınlaştırırlar. Hepatit ve bunu takiben siroz oluşur. İleri derecede şiddetli vakalarda zehirsizleştirme görevini yitiren karaciğerde hepatik koma ve bunu takiben ölüm şekillenebilir (17,21,22).

Alkol Ve Merkezi Sinir Sistemi

Etilalkolün beyin ve sinir sistemine olan etkisi hem daha kompleks hem de daha ilgi çekicidir. Sinir sistemine etilalkolün akut etkisi uyarı yani inhibisyonun ortadan kaldırılması, seksüel isteğin

arürülmesi, saldırganlık ve antidepresif etki olarak özetlenebilir. Kronik etkisi ise beyinde hasar, fiziksel bağımlılık, tolerans, uyku bozukluğu olarak ifade edilir. Çoğunlukla alkoliklerde beyin kan akımının azalması, tiyamin eksikliği, protein, DNA sentezindeki azalma ve membran yapılarında meydana gelen değişiklikler rol oynar (6,23).

1950'li yıllardan bugüne kadar yapılan deneysel araştırmalarda beyinde kronik alkol zehirlenmesinin oksijen dengesizliğine, kortikal ve subkortikal damarlarda ve kan akımının azalmasına yol açtığı gösterilmiştir. Sıçanlarla yapılan araştırmalarda kronik alkol zehirlenmesinin mikrovasküler değişmelere, kapiller permeabilitenin suya karşı artmasına, glukoz girişinin ve oksijen kullanımının azalmasına sebep olduğu ortaya çıkartılmıştır (24). Alkolün uzun dönem kullanılması, merkezi sinir sisteminde (serebellum, hipokampal formasyon, prefrontal korteks) yapısal değişikliklere yol açar. Buna bağlı olarak hücre ölümleri görülür. Araştırma verileri alkolün vaktinden önce nöronal yaşlanmayı artırdığı yolunda görüşlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Konunun enteresan olan bir yanı da alkoliklerde tıpkı yaşlılıktakine benzer, beyinde morfolojik değişikliklerin görülmesidir (25,26).

Kronik alkolizmde gerek diyet ve gerekse absorpsiyon bozukluğu nedeniyle tiyamin eksikliği görülür. Buna ilaveten alkolün, beyinde tiyaminin, tiamindifosfata fosforilasyonunu azaltması ile ilgili kanıtlar bulunmaktadır. Tiamindifosfat beyinde glukoz ve enerji metabolizmasında görev yapan üç enzimin ko-faktörü olarak iş görür (pirüvat-dehidrogenaz, a-ketoglutarat dehidrogenaz ve transketolaz). Bu enzimlerden a-ketoglutarat dehidrogenaz'ın redüklenmesi aspartat, glutamat ve GABA düzeylerinde düşmeye, beyinde alanin konsantrasyonunda ise artmaya sebep olmaktadır (27).

Santral sinir sistemi ve sinir hücre membranlarında akut ve kronik etanolün etkisi ile ilgili bir membran hipotezi ortaya atılmıştır. Bu hipoteze göre alkol öncelikle sinir hücre membranlarında görev yapan lipidlerin düzenini bozar. Bunun yanı sıra transportta görev yapan membran proteinlerinin yapısında da değişiklikler gözlenmektedir. Fiziksel bağımlılık ve alkole toleransın membran düzeyindeki etkisi bu hipotez ile izah edilmektedir (28,29).

Yapılan araştırmalar nörotransmitter reseptörlerinin alkol vasıtası ile etkilendiğini de göstermektedir. Özellikle etanolün etkilediği reseptörler şunlardır: GABA reseptör kompleksi, glutamat reseptörü, 5-HT₃, adenilat siklaz sistemi (G) proteinidir (29).

Etilalkol metabolizmasında oluşan asetaldehid, beyin aminlerinin yıkım yolunda görev yapan enzimlerin faaliyetini engellemektedir. İnsan ve deney hayvanlarında alkol uygulaması sonunda idrar yolu ile atılan biyojenik aminlerin asidik türevlerinin azaldığı (5-hidroksi indol asetik asid, homovanilik asid gibi) buna karşılık alkol türevlerinin (5-hidroksilriptofenol, 3-metoksi-4-hidroksifenil glikol gibi) arttığı görülür (6).

Alkolün Üreme (Sex) Organlarına Etkisi

Alkolik erkeklerde üreme organlarının fonksiyonlarında azalma görülür. Buna bağlı olarak testislerde küçülme, erkeklerde meme bezlerinin kadınlardakine benzer büyümesi kısırlık ve vücut kıllarının dağılımında değişimler gözlenir. ABD'de yapılan bir araştırmada erkeklerde görülen kısırlığın ve fonksiyonel olmayan iktidarsızlığın en önde gelen nedenlerinden birinin alkolizm olduğu belirtilmiştir (6,30).

Alkolizm; erkeklerde erkeklik hormonlarının yapım hızını etkileyerek düzeylerinde azalmaya, östrojen düzeyinde ise artmaya sebep olur. Alkol bağımlılarında ve deney hayvanlarında plazma testosteron konsantrasyonunun düştüğü görülmüştür. Bu durum karaciğerin yanında testislerin- Leydig hücrelerinde testosteron biyosentezini etkilediğini gösterir. Testislerde alkol-dehidrogenaz enzimi mevcuttur. Testislerde muhtemelen NAD/NADH oranındaki düzensizliğin testosteron sentezini inhibe ettiği ve spermatogenezisi olumsuz yönde etkilediği bildirilmektedir. Son araştırmalar alkolün sex hormonları üzerine olan etkisinin ergenlik döneminde önemli olduğunu ve bu dönemde alkol içenlerin akranlarından daha geç seksüel olgunluğa kavuştuklarını işaret etmektedir (30,31).

Alkolün üreme fonksiyonları üzerine olan olumsuz etkisi ile ilgili bugün ortaya konulanları Shakespear; "... it provokes and unprovokes, it provokes the desire but it takes away the performance" Shakespear (Macbeth, Act II, Scene III):

"Alkol arzulan azdırır ancak performansı alıp göt ürür" şeklinde ifade etmektedir.

Alkol döllenen yumurtaların kromozomlarını etkilemektedir. Alkol etkisi sonunda anormal kromozomlara sahip embriyoların oluştuğu gözlenmiştir. Kronik alkolik annelerin çocuklarında "fötal alkol sendromu" denilen gelişme geriliği ve merkezi sinir sisteminde anormalliklerle karakterize bir durum görülmektedir. Hatta hamileliğin erken dönemlerinde çok az miktarda alkol alan annelerin çocuklarında bile bu sendromun geliştiği bildirilmiştir (32).

SONUÇ

Alkolizm yukarıda saydığımızın dışında daha birçok sistemi ve metabolizmayı olumsuz yönde etkilemektedir. Bugün alkol ve alkolizm konusunda uluslararası birçok araştırma dergisi yayınlanmaktadır (****). Yüzlere araştırıcı, alkolün zararlarını ve metabolizmaya olan olumsuz etkilerini aydınlatmak için hayatlarını bu sahaya vakfetmiştir. Bütün bunlara rağmen alkol tehlikesi gün geçtikçe insanlığı daha büyük boyutlarda tehdit etmeye devam etmektedir.

Kanaatimizce bilim ve teknolojiye üstün standartlara ulaşan toplumların, bilim ve teknoloji alanında gösterdikleri gayreti insanın yapısına uygun, onun sağlığını ve neslini koruyan ideal bir hayat tarzını bulma konusunda da göstermeleri gerekmektedir.

**** Alkol ve alkolizm konusunda uluslararası yayınlanan dergiler

1. Drug and Alcohol Dependence
2. Alcohol
3. Alcoholism Clin, and Exp. Research

KAYNAKLAR

1. Halsted CI: Alcohol and nutrition-The Molecular Pathology of Alcoholism (NATO Advanced Study Institute) Abstracts, p 1. Italy (Pisa), 1990.
- 2., Choquet M, Ledoul S: Alcohol related problems in high-risk groups, WHO Euro Reports Studies 1989.109.
3. Masters WH, Johnson VE: Human sexual inadequacy. Little Brown and Co. 1970 Boston
4. Ege R: Alkol ve kazalar, Bilim ve Teknik Dergisi. Ocak 1990,4446.

5. Üzyazıcı A: Türkiyede alkollü içki imali, istatistikler ne diyor? (yayınlanmamış ders notları), Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.
6. Newsholme EA, Leech AR: Biochemistry for the medical sciences, John Wiley and Sons, New York, 1986 pp.472-480.
7. Peters TJ: Ethanol metabolism. Brit Med Bull 1982 38: 17-20.
8. Badawy AAB: The metabolism of alcohol. Clin Endocrinol. Metabol 1978 7:242-72.
9. Brentzel IJ, Thurman RG In: Alcohol and Aldehyde metabolising systems (Ed. Thurman RG) Academic Press, New York 1977 V: II, 373-380.
10. Lieber CS: Metabolism and metabolic action of ethanol. In: The year in metabolism, (Ed. Freinkel, N) Plenum Press, New York 1977 pp.411-434.
11. Lieber CS: Metabolic effects of acetaldehyde. Biochem. Soc. Trans 1988 16:241-47.
12. Walsh MJ: Role of acetaldehyde in the interactions of ethanol with neuroamines In: Biological aspects of alcohol, (Ed. Roach, M.K, McIsaac, W.M, and Creaven F.J) University of Texas Press, Austin Ixindon 1971 pp. 233-266.
13. Krebs IIA: The effects of ethanol on the metabolic activities of the liver. Adv. Enzym Regul 1968 6:467-480.
14. Lieber CS, Leo MA: Interaction of alcohol and nutritional factors with hepatic fibrosis. In: Progress in liver diseases (II.Popper and F. Shaffner, eds) Grune and Stratton, New York, Illchapt. 1986 14:253-272.
15. Simonowski UA, Scitz KII: Effect of ethanol on gastrointestinal cell proliferation. The Molecular Pathology of Alcoholism (NATO Advanced Study Institute) Abstracts p.47, Italy (Pisa) 1990.
16. Lieber CS: Interaction of ethanol with drugs, hepatotoxic agents, carcinogens and vitamins. Alcohol Alcoholism 1990 25:157-176.
17. Albano E: Mechanism of free radical formation during ethanol metabolism in the liver. The Molecular Pathology of Alcoholism (NATO Advanced Study Institute) Abstracts p.7, Italy (Pisa) 1990.
18. Yalçın S: Alkol ve karaciğer, Türk Tıp Der. 2:42 1976, 61-69.
19. Yalçın S: Sindirim sistemi ve alkol, Vakıf Guraba list Derg 1986 13:241-51.
20. Blake J, Orrego II: Monitoring treatment of alcoholic liver disease: Evaluation of various severity indices. Clin Chem 1991,37:5-13.
21. Scheuer PJ: The morphology of alcoholic liver disease. Brit Med Bull 1982 38:63-65.

22. Peters TJ: Alcohol and fatty liver: An overview, The Molecular Pathology of alcoholism (NATO Advanced Study Institute) Abstracts, p.60, Italy (Pisa), 1990.
23. Shaw GK: Alcohol dependence and withdrawl. Brit Med Bull 1982 38:99-102.
24. De Sitte P: Effects of ethanol on the rat brain: Ultrastructural alterations in the cortex and in the hippocampus, The Molecular Pathology of Alcoholism (NATO Advanced Study Institute) Abstracts, p.2 Italy (Pisa) 1990.
25. Cadete-Ixtite A, Tavares AM, Pocheco MM, Volk B, Paula Barbosa M: Hippocampal mossy fiber-CA3 synapses after chronic alcohol consumption and withdrawl Alcohol. 1989, 6:303-10.
26. Ellis JR Oscar-Berman O: Alcoholism, Aging, and functional cerebral asymmetries, Psychological Bulletin, Vol. 1989,106, No.1, 128-147.
27. Butterworth FR: Effects of thiamine deficiency on brain metabolism: Implications for the pathogenesis of the Wernicke Korsakoff syndrome, The Molecular Pathology of Alcoholism (NATO Advanced Study Institute) Abstracts 1990, p.42, Italy (Pisa). 1990.
28. Littleton J: Cell-membrane lipids in ethanol tolerance and dependence. Biochem. Soc. Trans 1983,11:61-62.
29. Tabakoff B: Markers for alcohol intake and predisposition to alcoholism. Clin Chem 1990,36: 925.
30. Mendelson .III: Endocrine implications of alcoholism. Clin Chem 1990,36:926.
31. Wright J: Endocrine effects of alcohol. Clin Endocrinol Metab 1978, 7:351-367.
32. Özyazıcı A: Doğmamış bebeği tehdit eden madde : Alkol. . Bilim ve Teknik 1988,249:36-38.