

Kronik Alkolizmin Serum AST, ALT, ALP, GGT, Total Protein Ve Protein Elektroforezi Parametrelerine Etkisi

Erol ÇAKIR¹, Ahmet KERÇEK², Şentürk ÇİFTÇİ³

ÖZET

Amaç: Kronik alkolizmde, etanolün serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkali fosfataz (ALP), gamma glutamiltransferaz (GGT), total protein ve protein elektroforezi parametrelerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Olgu grubunu kronik alkolik 25 erkek hasta, kontrol grubunu aynı yaş grubundan 25 sağlıklı erkek oluşturmaktadır. Serum AST, ALT, ALP ve GGT enzim düzeyleri, otoanalizörde ölçüldü. Total protein düzeyleri biüret yöntemiyle, protein elektroforezi parametreleri sellüloz asetat elektroforezi ile ölçüldü.

Bulgular: Olgu grubunda GGT, AST, ALT, ALP enzim düzeylerinde anlamlı bir yükseklik, total protein ve b-globulin düzeylerinde ise anlamlı bir düşüklük bulundu.

Sonuç: Kronik alkolizmde, GGT, AST ve ALT parametrelerinin alkolik karaciğer harabiyetinin belirlenebilmesinde, yararlı biyokimyasal markerler olduğunu düşünmek-teyiz.

Anahtar Sözcükler: Kronik alkolizm, aspartat aminotransferaz, alanin amino-transferaz, gamma glutamiltransferaz.

SUMMARY

THE EFFECT OF CHRONIC ALCOHOLISM ON SERUM AST, ALT, ALP, GGT, TOTAL PROTEIN AND PROTEIN ELECTROPHORESIS PARAMETERS

Purpose: The aim of this study was to examine the effect of ethanol on serum levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyltransferase (GGT), total protein and the parameters of protein electrophoresis in patients with chronic alcoholism.

Material and Method: Patient group consisted of 25 men with chronic alcoholism and control group of 25 healthy subjects.

Serum AST, ALT, ALP ve GGT levels were determined by using otoanalyser. To determine the levels of total protein, the method of Biuret was used. For electrophoretic separation of serum proteins cellulose acetate electrophoresis was used.

Results: In patients with chronic alcoholism, the levels of GGT, AST, ALT and ALP were significantly higher, whereas total protein and b-globulin levels were significantly lower when compared with control group.

Conclusion: We report that, in chronic alcoholism, serum GGT, AST and ALT may be important biochemical markers for the prognosis of the alcoholic liver damaged.

Key Words: Chronic alcoholism, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma glutamyltransferase.

GİRİŞ

Etanol başlıca karaciğer (KC)'de metabolize olur. Önce asetaldehit'e, sonra asetat'a okside olur, bu da asetil KoA'ya dönüşür. Etanolün asetaldehit'e oksidasyonunda, sitozolik alkoldehidrogenaz (ADH) yolu ve mikrozomal etanol oksidleyici sistem (MEOS) görev alır. Katalaz yolunun rolü önemsizdir. ADH kofaktör olarak NAD⁺ kullanır, alkali pH'da (10-11) optimum aktivite gösterir. Düşük alkol konsantrasyonunda aktiftir (Km= 2mM). Her ne

kadar etanol metabolizmasının temel yolu ADH yolu ise de, NADPH ve O₂ içeren sitokrom P-450'ye bağımlı MEOS (Km=10 mM)'de, orta ve yüksek etanol konsantrasyonlarında fonksiyon gösterir. MEOS endoplazmik retikulumda bulunur, fizyolojik pH'da optimum aktivite gösterir(1). Asetaldehit, NAD⁺ bağımlı aldehiddehidrogenaz (ALDH) enzimi ile asetat'a okside olur. Kronik etanol alımı, MEOS yolunun aktivitesini artırır(1,2). Mikrozomal indüksiyon asetaldehit üretimini de artırır. Asetaldehit

¹ Doç.Dr., Trakya Üniversitesi Biyokimya A.D.

² Uzm.Dr., Bergama Devlet Hastahanesi

³ Y.Kimyager., Trakya Üniversitesi Biyokimya A.D.

glutasyon kaybına ve lipid peroksidasyonuna yol açar(3).

Kronik alkolizmde ADH ile etanol oksidasyonunda NAD⁺ harcanmasına bağlı olarak artan NADH/NAD⁺ oranı, KC'deki bir çok metabolik bozukluktan sorumludur. NAD⁺ azalması, glikolizde gliseraldehit-3-fosfatdehidrogenaz (G3PDH) basamağının aksamasına yol açar. Gliseraldehit-3-fosfat, gliserol-3P oluşturur. Artan gliserol 3P, trigliserid (TG) sentezini artırarak, KC'in yağlanmasına neden olur(4). Glikoneogenez inhibe olur, yağ asidi sentezi artar, hipoglisemi ve hiperlaktasidemi gelişebilir. Hiperlak-tasidemi asidoza yol açar. Trikarboksilik asid siklusu aktivitesi ve yağ asidlerinin b-oksidasyonu azalır(5). TG (6) ve keton cisimleri (7) oluşumu artar.

Kronik etanol alımında, KC mitokondrilerinde sitokrom oksidaz molekülleri(8) ve oksidatif fosforilasyonla ATP sentez hızı (9) azalır. Glukoz, galaktoz ve lipid absorpsiyonu inhibe olur. Sadece yağ asidlerinden zengin diyet inhibisyonu ortadan kaldırır (10). Vücut lipid içeriği artar, KC yağlanmasına neden olur. Diyetteki uzun zincirli yağ asidleri yağlanmayı daha çok artırırken(11), diyetteki yağ oranı total kaloringin %25'inin altında olduğunda ve orta zincirli yağ asidleri alındığında etanole bağlı yağlı KC oluşumu azalır(12). Alkolik yağlı KC'de yağ birikimi yanısıra protein birikimi de olur ve erken safhada hepatomegali gelişir. Alkole bağlı KC'de protein birikimi, protein sentezinin artmasıyla birlikte, salınımdaki defekt nedeniyle olur. Proteinlerin en fazla toplandığı yer olan sitozolde, en fazla birikenler albumin ve transferin gibi salgılanan proteinlerdir. Hepatosit şişmesinden protein birikiminin sorumlu olduğu düşünülmektedir(13). Protein salınımının azalmasına ek olarak, alkolik KC hasarına bağlı lipoprotein salınımı da azalır. Alkolik hepatitli hastalarda anormal lipoprotein varlığı da gösterilmiştir(14). Lipoprotein yapım ve sekresyonunu da içeren KC fonksiyonlarının giderek bozulması, sekonder olarak KC'de yağ birikimine ve hepatositin şişmesine yol açar. Aşırı şişme, alkolik hepatitin özelliği olan hücre ölümü ve nekroza yol açar(15).

Kronik alkol alımı, NAD⁺ azlığına bağlı olarak asetaldehit oksidasyonunun azalması ile asetaldehit birikimine neden olur. Alkole beslenen ratlarda ADH/ALDH oranı yüksek olanlarda, KC'de hepatosit tahrip edici asetaldehit birikimi daha fazla olmaktadır(16). Asetaldehit proteinlerle etkileşerek; antikor üretimi, enzim inaktivasyonu, DNA tamirinde azalma, mikrotubul, plazma

membranı ve mitokondride oksijen kullanım bozukluğu ile ilişkili değişimlere ve lipid peroksidasyonuna yol açar. Alkol intoksikasyonundan lipid peroksidleri oluşumu sorumlu tutulmaktadır(17). Lipid peroksidasyonu hepatik kollajen sentezini uyararak, KC'de fibrozisi başlatır, hasarı artırır(18-20). Fibrozisin yaygınlaşması ve inflamasyonla birlikte ileri derecede hücre hasarı oluşumu ile alkolik siroz gelişimine katkıda bulunur(21).

Alkol kullananlarda yapılan çalışmalarda; gamma glutamiltransferaz (GGT), ortalama korpüsküler volüm (MCV) ve yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-C) değişikliklerinin, alkol bağımlılığının derecesinin saptanmasında daha anlamlı bulgular verdiği (22), alkolik KC hastalığı riski altında bulunanlara biopsiden önce GGT, protrombin zamanı ve apo A-I üçlü testinin uygulanabileceği, bu indeksin ciddi alkolik KC hastalıklarına yüksek risk taşıyan kişilerin belirlenmesinde yararlı olabileceği (23) alkolik hastalarda apo A-I düşüklüğünün KC fibrozisinin bir göstergesi olduğu (24) bildirilmiştir.

Çalışmamızda, kronik alkolizmde etanolün KC kaynaklı serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkali fosfataz (ALP), gamma glutamiltransferaz (gamma glutamil transpeptidaz) (GGT), total protein ve protein elektroforezi parametrelerine ve dolayısıyla KC üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada T.Ü. Tıp Fak. Psikiyatri A.D.'na alkolizm nedeniyle başvuran, ancak başka bir sistematik hastalığı bulunmayan 25 erkek kronik alkolik hasta çalışma kapsamına alındı. Alkol kullanan olgu grubu hastaları en azından son iki yıldır düzenli olarak günde 80 gr.'dan fazla alkol almakta idi. Kontrol grubunu 25 sağlıklı erkek oluşturdu. Olgu grubu yaş ortalaması 44,0±9,1 yıl, kontrol grubu yaş ortalaması 39,1±7,2 yıl olup, iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p>0,05).

Olgu ve kontrol gruplarından 12 saatlik açlığı izleyen sabah kan örnekleri alındı. Ayrılan serumda AST, ALT, ALP, GGT ve total protein analizleri günü gününe yapıldı. Protein elektroforezi için serumlar -20°C'de saklanarak, en geç 15 gün içinde protein elektroforezi çalışmaları yapıldı.

Serum AST ve ALT düzeyleri DART'ın modifiye IFCC yöntemiyle, ALP düzeyleri DART'ın modifiye Bowers-MC Comb yöntemiyle, GGT düzeyleri Sclavo'nun kinetik-kolorimetrik

yöntemiyle Coulter CPA otoanalizörde ölçüldü. Total protein düzeyleri biüret yöntemiyle Sclavo kolorimetrik kiti kullanılarak manuel olarak tayin edildi. Protein elektroforezi parametreleri, Helena'nın materyalleri ile sellüloz asetat

elektroforezi ile ölçüldü. Sonuçların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı, $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo I : Olgu ve kontrol grubu laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

Parametreler	Olgu Grubu	Kontrol Grubu	Karşılaştırma*
AST (IU/L)	89.9±40.1 ^c	24.2±10.2	p:0.000
ALT (IU/L)	40.0±15.7 ^b	20.5±8.3	p:0.002
ALP (IU/L)	90.8±35.1 ^a	72.9±18.7	p:0.046
GGT (IU/L)	162.8±82.2 ^c	37.0±9.0	p:0.000
T.Protein (g/dl)	6.92±0.6 ^c	7.7±0.5	p:0.000
Albumin (%)	55.1±5.3	55.4±3.5	p:0.826
α_1 -globulin (%)	3.3±1.7	2.5±1.0	p:0.091
α_2 -globulin (%)	10.9±2.9	11.6±2.0	p:0.190
β -globulin (%)	12.1±2.0 ^a	13.3±1.4	p:0.023
γ -globulin (%)	18.7±3.7	17.2±3.9	p:0.472

* Karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Anlamlı fark bulunan parametreler (^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$)

BULGULAR

Çalışmamızdaki olgu ve kontrol grubu laboratuvar bulgularının ortalama değerleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I'de görüldüğü üzere olgu ve kontrol grubu parametrelerinin ortalama değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında; olgu grubu GGT, AST, ALT ve ALP değerleri anlamlı yüksek, total protein ve b-globulin değerleri ise anlamlı olarak düşük bulundu. Albumin, α_2 -globulin ortalama değerleri hafif bir düşüklük, α_1 -globulin ve g-globulin ortalama değerleri hafif bir yükseklik göstermekle birlikte, bu parametrelerde anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmamızda alkol kullanan grupta; 17 olguda (%68) GGT, 14 olguda (%56) AST, 7 olguda (%28) ALT ve 1 olguda (%4) ALP düzeyleri, referans değerlerin (AST:8-48, ALT:2-54, ALP:41-133, GGT:8-50 IU/L) üstünde bulunmuştur. 8 olguda hiç bir enzim düzeyi normal değerleri aşmamıştır. AST ve ALT'nin yükseldiği her olguda GGT düzeyleri de artmış bulundu. AST, ALT ve GGT düzeyleri 5 olguda birlikte artarken, ALP'nin artmış olduğu tek olguda GGT ve AST düzeyleri de birlikte yükselmiş idi. Total protein düzeyleri 4 olguda (%16) referans değerlerin (6,2-8,5 g/dl) altında bulundu.

TARTIŞMA

Karaciğer hastalıklarında ALT ve AST enzimlerinin serum düzeyleri yükselir. ALT düzeyi, sirozun durumuna bağlı olarak normalin 4-5 katı bir artış gösterebilirken, AST düzeyleri daha da çok yükselir. ALP düzeyleri, hepatobiliyer hastalıklarda artar. GGT düzeyleri, tüm KC hastalıklarında artarken, bu artış yağlı KC hastalıklarında normalin 2-5 katına yükselir. Bu artışlar ALT, AST ve ALP'den daha erken başlar ve daha uzun sürer. GGT serum düzeyleri, alkolik siroziste olduğu gibi, aşırı içki kullananlarda da yükselir(25). Kronik alkol tüketiminde KC hücre hasarının parametreleri olarak GGT ile birlikte AST, ALT ve ALP serum aktiviteleri de artar (26).

Çalışmamızda kullanmış olduğumuz parametreler arasında, olgu grubunda en yüksek değerde anlamlı artış ve duyarlılık gösteren parametre GGT'dir. Bu parametrenin alkol kullananlarda duyarlılığının ve spesifikliğin tam olmaması ve KC ile ilgili her hastalıkta yüksek bulunması, alkolizm için iyi bir parametre olup olmadığını düşündürebilir. Sağlıklı kişilerde aşırı alkol alımı için GGT'nin zayıf bir screening test olduğu da bildirilmiştir (27). Ancak yapılan bir çok çalışmada alkole bağlı KC harabiyetini ve hastalıklarını belirlemede, günümüzde en duyarlı test olarak önerilmesi (19, 26, 28, 29) ve GGT'nin

ekstrahepatik bozukluklarda pek fazla artış göstermemesi, ayrıca ucuz ve kolay uygulanabilir bir test olması, GGT'nin önemini artırmaktadır.

Çeşitli araştırmalarda bulgularımızı destekleyici şekilde yüksek serum GGT düzeyleri bulunmuş (26,28,30-37), alkolizmde GGT parametresinin alkolizmin teşhisinde marker olarak kullanılabileceği (35-37) bildirilmiştir. Alkoliklerde GGT'nin serumda hangi mekanizma ile yükseldiği tam olarak anlaşılacakla birlikte, muhtemelen etanolün etkisine cevap olarak hepatik dokulardan büyük miktarda GGT'nin serbestleştiği, alternatif olarak etanolün yaptığı MEOS indüksiyonu sonucu bu dokularda yüksek GGT aktivitesinin oluşabileceği bildirilmiştir (32). İlk görüşü destekleyen sonuç veren bir çalışmada, GGT düzeyi artışı KC hücre parametresi olan AST ile anlamlı bir korelasyon gösterirken, MEOS indüksiyonu parametresi olan idrar D-glukarik asid (D-GA) parametresi arasında bir korelasyon bulunmadığı ve kronik alkolizmdeki GGT artışının daha ziyade KC'de hücre hasar ile ilişkili görüldüğü bildirilmiştir (26). Ancak bu artışın bir kısmının intestinal kökenli olabileceğini bildiren bir çalışma da vardır (33).

Çalışmamızda duyarlılık bakımından GGT'den sonra gelen ve anlamlı derecede yükseliş gösteren ikinci parametre AST'dir. Alkol kullananlarda artmış AST düzeyinin, alkolizmin teşhisinde yararlı bir marker olduğu (35), çok alkol alanlarda yapılan bir çalışmada, yüksek bulunmuş serum AST aktivitesinin başlıca hepatosit zararından kaynaklandığı ve KC'de oluşan serbest aldehit miktarı ile orantılı olarak modifiye proteinlerin arttığı, serum AST aktivitesi ile asetaldehit ile modifiye olmuş serum proteinleri ile ilişkili sitotoksik aktivite indeksi arasında kuvvetli ve yüksek derecede anlamlı bir korelasyon gözlemlendiği ve bu verilerin hepatosit zararı ile hepatik asetaldehit oluşumu arasındaki ilişkiyi gösterdiği ifade edilmiştir (38). Kronik alkolizmde mitokondriyel AST(mAST) serum düzeylerinin arttığı ve mAST'nin kronik alkolizmin bir markeri olduğu (39,40) ve kronik alkolizmde mAST/total AST (tAST) oranlarının GGT'den daha duyarlı ve spesifik bir marker olduğu (39) bildirilmiştir. Chan ve ark. (31) ise genç erişkin alkoliklerde marker olarak plazma GGT, transferin, mAST ve tAST düzeylerinin anlamlı olarak arttığını ancak mAST/tAST oranının anlamlı bir farklılık göstermediğini ve genç erişkinlerdeki anormal biyokimyasal değerlerin, yaşlı ve uzun yıllar alkolün zararlı etkisinde kalmış olanlara göre çok daha çabuk

normal değerlere döndüğünü bildirmişlerdir. Bulgularımıza benzer şekilde, diğer bir çalışmada (32) GGT'den sonra en çok AST düzeylerinin arttığı bildirilirken, başka bir çalışmada (28), KC hastalığı bulunan ve alkol alan kişilerde AST ve MCV'nin GGT'den daha önde gelen biyokimyasal indikatörler olduğu ifade edilmiştir. Kontinen ve ark. (34) ise, kronik alkolizmde serum AST düzeyindeki anormal artışların diğer KC enzimlerinden daha fazla olmasının ya serum AST'sinin KC zararını daha duyarlılıkta yansıtabileceğinin göstergesi yada diğer dokulardan salınan AST'den ileri gelmiş olabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda anlam ve duyarlılık bakımından üçüncü derecede değer gösteren bulgu ALT parametresidir. Kontinen ve ark. (34)'nın benzer verileri bulgularımızı desteklerken, Nemesanszky ve ark.(32) ise, orta derecede (1 gr. etanol /kg.) alkol alanlarda ALT ve ALP düzeylerinin değişmediğini bildirmişlerdir. Waes ve ark. (41) ise alkoliklerde KC hücre nekrozisinde, serum glutamat dehidrogenaz (GDH) yanısıra AST, ALT ve GGT düzeylerinde artmış olduğunu ifade etmişlerdir.

Çalışmamızda enzim parametrelerinde en az anlamlı değişiklik ve duyarlılık gösteren ALP parametresi oldu. Bulgularımıza benzer şekilde Kontinen ve ark. (34)'da kronik alkolizmde sıklıkla GGT'den daha seyrek ve hafif yükselişlerin gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Olgu grubumuz ALP ortalama değerinin, kontrol grubundan yüksek olmasına karşın, referans normal değerlerin üst sınırından düşük bulunması, etanolün KC'deki etkisinin ALP düzeyini etkileyemeyeceğini veya çok az etkileyeceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda olgu grubu ortalama total protein değerleri anlamlı olarak düşük bulundu. g-globulinler dışında, diğer proteinlerin yapım yeri KC'dir. Bu nedenle KC'i etkileyen faktörlerin serum total protein miktarını da etkilemesi düşünülebilir. Ancak etanol alımından sonra KC'de protein sentezinde bozukluk olmadığı (1) ve artan protein sentezi ile birlikte salınımdaki defekt nedeniyle KC'de protein birikimi olduğu (13) bildirilmiştir. Ayrıca total protein tayininin değeri göreceli olarak azdır. Total protein miktarı, protein fraksiyonlarının dengesiz dağılımlarında ve plazma albumin miktarının azaldığı durumlarda bile normal düzeylerde kalabilir. Çalışmamızda GGT ve diğer enzim düzeylerinin normal olduğu iki olguda total protein düzeyleri normal değerlerin altında bulundu. Diğer parametrelerce

desteklenmemesi nedeniyle bu iki olgudaki serum protein düşüklüğünün KC harabiyetinden çok, yetersiz beslenmeye bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Karaciğer hastalığı olanlarda, nadiren normal protein elektroforezi değerlerine rastlanır. Sirozlu hastalarda düşük serum albumin ve yüksek g-globulin düzeyleri gözlenir. KC protein sentezini göstermesi açısından, serum albumin düzeyi tayini iyi bir testtir. Fakat KC'de protein sentezinin azalması durumunda, bunu albumin tayini ile göstermek akut fazda pek yararlı olmayabilir. Çünkü albuminin yarılanma ömrü uzundur. Alkol kullananlarda serum albumin ve transferin düzeyi düşmesinin sentez eksikliğinden olmadığı, salgılanmadaki bozukluktan kaynaklandığı bildirilmiştir (13). Çalışmamızda protein elektroforezi parametrelerinden, hafif düşüklük gösteren b-globulin dışında, istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanamamıştır.

Çalışmamızda kullandığımız parametreler arasında anlamlılık ve duyarlılık bakımından en iyi sonuçları veren GGT düzeyi tayini, alkole bağlı KC

hasarını göstermesi bakımından en değerli parametredir. GGT yanısıra, sırasıyla AST ve ALT'de anlamlılık ve duyarlılık bakımından anlamlı sonuçlar vermiştir. Çoğu olguda GGT ile birlikte yükselen AST, KC hasarını belirleme bakımından GGT'ye eşlik etmiştir. AST'nin normal olduğu bazı olgularda, ALT'nin GGT yükselişine eşlik etmesi, bu parametrenin de yararlı olabileceğini düşündürmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı düşüklük göstermesine karşın, total protein parametresinin, olguların çoğunda normal düzeylerde bulunması ve yetersiz protein beslenmesinde azalması nedeniyle alkolik KC harabiyetinin olgu düzeyinde belirlenmesinde yararlı olamayacağı ve protein elektroforezi parametrelerinin de belirleyici öneme sahip olamayacağı görüşündeyiz.

Sonuç olarak, kronik alkolizmde alkolik karaciğer harabiyetinin belirlenebilmesinde önem sırasına göre GGT, AST ve ALT'nin yararlı biyokimyasal parametreler olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Menteş G, Eröz B. Harper'ın Biyokimyası. İstanbul:Barış Yayınevi, 1993:306-307.
2. Lieber CS, De Carli LM. Ethanol oxidation by hepatic microsomes: adaptive increase after ethanol feeding. Science. 1968;162:917-918.
3. Lieber CS. Hepatic, metabolic and toxic effects of ethanol: 1991 update. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1991;15: 573-592.
4. Williamson JR, Scholz R, Browning ET, Thurmann RF, Fukumi MH. Metabolic effects of ethanol in perfused rat liver. J. Biol. Chem. 1969;244 :5044- 5054.
5. Rabinowitz JL, Staeffen J, Hall CL, Brand JG. A propable defect in the beta-oxidation of lipids in rats fed alcohol for 6 months. Alcohol. 1991;8:241-246.
6. Branche MH, Buydens-Branche L. Are the effects of chronic ethanol administration on erythrocyte membrane mediated by changes in plasma lipids? Drug. Alcohol. Depend. 1990;25:67-71.
7. Lefevre A, Lieber CS, Adler A. Effect of ethanol on ketone metabolism. J. Clin. Invest. 1970;49:1775-1782.
8. Thayer WS, Cummings JJ Jr. Effects of chronic alcohol consumption on the steady-state kinetics properties of cytochrome oxidase in the rat liver. Biochim. Biophys. Acta. 1990;1016: 333-338.
9. Cunningham CC, Coleman WB, Spach PI. The effects of chronic ethanol consumption on hepatic mitochondrial energy metabolism. Alcohol. 1990;25:127-136.
10. Thomson AB, Keealan M, Clandinin MT. 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; 1082: 122-128.
11. Lieber CS, Spritz N, De Carli LM. Fatty liver produced by dietary deficiencies: its pathogenesis and potentiation by ethanol. J. Lipid. Res. 1969;10:283-288.
12. Lieber CS, Lefevre A, Spritz N, De Carli LM. 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. 1967; 46: 1451-1455.
13. Baraona E, Leo MA, Borowsky SA, Lieber CS. Pathogenesis of alcohol-induced accumulation of protein in the liver. J. Clin. Invest. 1977;60:546-554.
14. Sabesin SM, Hawkins HL, Kuiken L, Ragland JB. Abnormal plasma lipoproteins and lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency in alcoholic liver disease. Gastroenterol. 1977; 72: 510-518.

15. Lieber CS: Pathogenesis and diagnosis of alcoholic liver injury. In Avogaro P, Sirtari CR, Tremoli E. (Eds) *Metabolic effects of alcohol*. New York: Elsevier/North-Holland Biomedical Press., 1979: 237-252.
16. Usetenko MS, Petrova MA, Sokolovskaia NE, Anakina RP, Brodkiñ IuS. The harmful action of ethanol on the liver: the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase. *Tsitologiya*. 1989; 31: 604-607.
17. Ovchinnikova LN, Gorkin VZ. Characteristics of lipid peroxidation in alcoholic intoxication. *Vopr. Med. Chim.* 1989; 35: 86-90.
18. Lieber CS. Mechanism of ethanol induced hepatic injury. *Pharmacol. Ther.* 1990; 46: 1-41.
19. Hasumura Y, Teschke R, Lieber CS. Acetaldehyde oxidation by hepatic mitochondria: decrease after chronic ethanol consumption. *Science*. 1975; 189: 727-732.
20. Uysal M, Özdemirler G, Kutalp G, Öz H. Mitochondrial and microsomal lipid peroxidation in rat liver after acute acetaldehyde and ethanol intoxication. *J. Appl. Toxicol.* 1989; 9: 155-158.
21. Skarbek-Gaamon C, Gaamon T. Various biochemical mechanisms of alcoholic liver cirrhosis. *Przegl. Epidemiol.* 1989; 43: 263-271.
22. Ziolkowski M, Krzysztoszek L, Rybakowski Y. Biochemical markers in relation to the degree of alcohol dependence. *Psychiatr. Pol.* 1990; 24: 121-129.
23. Paynord T, Aubert A, Bedossa P, Abella A, Naveau S, Pavof F. et al. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology*. 1991; 100: 1397-1402.
24. Bedossa P, Poynard T, Abella A, Aubert A, Pignon JP, Naveau S. et al. Apolipoprotein A1 is a serum and tissue marker of liver fibrosis in alcoholic patients. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1989; 13: 829-833.
25. Aras K, Erşen G. *Tıbbi Biyokimya. Teorik ve Klinik Enzimoloji*. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, 1988: 140-181.
26. Frezza M, Pozzato G, Chiesa L, Terpin M, Barbone F, Di Padova C. *Neth. J. Med.* 1989; 34: 22-28.
27. Barrison IG, Ruzek J, Murray-Lyon IM. Drinkwatchers-description of subjects and evaluation of laboratory markers of heavy drinking. *Alcohol-Alcoholism*. 1987; 22: 147-154.
28. Ericksen J, Olesen PS, Thomsen AC. GGT, AST and MCV as indicators of alcohol consumption in liver disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1984; 19: 813-819.
29. Lumeng L. New diagnostic markers of alcohol abuse. *Hepatology*. 1986; 6: 742-745.
30. Delibaş N, Çakır E, Gülen Ş. Kronik alkolizmde serum GGT ile lipid-lipoprotein, apo A1 ve apo B düzeylerinin mukayeseli değerlendirilmesi. *Yeni Tıp Dergisi*. 1994; 11: 3-7.
31. Chan AW, Leong FW, Schanley DL, Welte JW, Wiczorek W, Rej R. et al. Transferrin and mitochondrial aspartate aminotransferase in young adult alcoholism. *Drug. Alcohol Depend.* 1989; 23: 13-18.
32. Lemezansky E, Lott JA, Aroto M. Changes in serum enzymes in moderate drinkers after an alcohol challenge. *Clin. Chem.* 1988; 34: 525-527.
33. Ishii M, Watanabe Y, Okuna F. Alcohol induced enhancement of intestinal GGT activity in rats: a possible role in increased serum GGT activity in alcoholics. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 1988; 12: 111-115.
34. Kontinen A, Hartel G, Louhija A. Multiple serum enzyme analysis in chronic alcoholics. *Acta. Med. Scand.* 1970; 188: 257-264.
35. Cap L, Lauterburg BH. Biological changes caused by ethanol: their sequelae and importance in the diagnosis of alcoholism. *Ther. Umsch.* 1990; 47: 350-357.
36. Keso L, Salospuro M. Comparative value of self-report and blood tests in assessing outcome amongst alcoholics. *Br. J. Addict.* 1990; 85(2): 209-215.
37. Keso L, Salospuro M. Laboratory markers as compared to drinking measures before and after inpatient treatment for alcoholism. *Alcoholism (NY)*. 1989; 13: 449-452.
38. Wickramasinghe SN, Marjot DH, Rosalki SB, Fink RS. Correlations between serum proteins modified by acetaldehyde and biochemical variables in heavy drinkers. *J. Clin. Pathol.* 1989; 42: 295-299.
39. Nalpas B, Vassault A, Le Guillou A. Serum activity of mitochondrial aspartate aminotransferase: a sensitive marker of alcoholism with or without alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 1984; 4: 893-896.

KRONİK ALKOLİZMİN SERUM AST, ALT, ALP, GGT, TOTAL PROTEİN VE PROTEİN...

40. **Nalpas B, Vassault A, Charpin S, Lacour B, Berthelot P. Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism :diagnostic value and interpretation in a liver unit. Hepatology. 1986; 6: 608-614.**
41. **Waes LV, Lieber CS. Glutamate dehydrogenase: a reliable marker of liver cell necrosis in alcoholics. Brit. Med. J. 1977;2: 1508-1510.**