

# Alkol Alışkanlığı Olanlarda Lipid Peroksidasyonu ve Serum Demir Parametreleri

## Lipid Peroxidation and Serum Iron Parameters in People with Alcohol Addiction

Ferah Armutcu\* Ahmet Gürel\* Sinan Kurtman\*  
A. Görkem Mungan\* Murat Ünalacak\*\*

Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zonguldak  
\*Biyokimya Anabilim Dalı, \*\*Aile Hekimliği Anabilim Dalı

### ÖZET

Alkol alışkanlığı bir çok ülkede karaciğer hastalıklarının önde gelen nedenleri arasındadır. Aşırı alkol tüketimi veya alkol alışkanlığı sonucunda meydana gelen karaciğer patolojileri arasında hepatik steatozis, alkolik hepatit, hepatik fibrozis ve siroz yer almaktadır. Son yıllarda alkolün yol açtığı patolojik değişikliklerin ve bu hastalıkların oluşum sürecinde oksidan stresin ve serbest radikal etkeni olarak geçiş metallerinden olan demirin etkisi üzerinde durulmaktadır.

Bu çalışmada alkol alışkanlığı olan 25 erkek deney grubu ile alkol almayan 26 sağlıklı erkek kontrol grubunda, lipid peroksidasyonunun göstergesi olan malondialdehid düzeyleri, serum demir parametreleri ve karaciğer enzimlerinden ALT, AST ve GGT düzeyleri çalışılarak karşılaştırılması amaçlandı. Malondialdehid düzeyleri TBA reaksiyonu ile spektrofotometre ile çalışılırken diğer parametreler otoanalizörde özgün kitleri kullanılarak çalışıldı.

Alkol alışkanlığı olanlarda serum MDA ( $p<0.01$ ), serum demiri ( $p<0.01$ ), ferritin ( $p<0.01$ ), transferin saturasyonu ( $p<0.01$ ) ve GGT ( $p<0.001$ ) düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubundan yüksek bulunurken, ALT ve AST düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunamadı. Serum MDA düzeyleri ile serum demiri ( $r=0.531$ ,  $p<0.001$ ) ferritin ( $r=0.504$ ,  $p<0.001$ ) ve GGT ( $r=0.496$ ,  $p<0.001$ ) düzeyleri arasında ise pozitif, anlamlı korelasyon vardı.

Bu sonuçlara göre alkol alışkanlığı olanlarda gözlenen bu değişikliklerin serbest radikal hasarı sonucu olabileceği, serum demiri ve ferritin düzeylerinin de bu süreçten etkilenecek lipid peroksidasyonuna ve alkolün prooksidan etkisine katkı yapabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Alkol, serum demiri, ferritin, lipid peroksidasyonu, GGT

### ABSTRACT

Alcohol addiction is one of the leading reasons of liver diseases in many countries. Hepatic steatosis, alcoholic hepatitis, hepatic fibrosis and cirrhosis can be mentioned among the diseases resulting due

Bu çalışma 31 Nisan - 4 Mayıs 2003 tarihleri arasında İzmir'de yapılan III. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi'nde poster bildiriler olarak sunulmuştur.

to alcohol addiction. In recent years, studies have been focused on effect oxidant stress and iron, a free radical agent which is one of the transition metals, in the process of pathological changes and mentioned diseases caused by alcohol.

In this study, 25 alcohol addict males were taken as the study group and 26 healthy, non-alcoholic males were taken as control, and it was aimed to measure and compare serum levels of Malondialdehyde, which is an indicator of lipid peroxidation, serum iron parameters and ALT, AST and GGT levels. While malondialdehyde level was studied with TBA reaction in spectrophotometer, the other parameters were studied by autoanalyser using specific kits.

While MDA ( $p<0.01$ ), serum iron ( $p<0.01$ ), ferritin ( $p<0.01$ ), transferrin saturation ( $p<0.01$ ) and GGT ( $p:0.001$ ) were found to be higher in the study group than the control, there was no statistically significant difference of ALT and AST levels between the groups. There was a positive and significant correlation between serum MDA levels and serum iron ( $r=0.531$ ,  $p<0.001$ ), ferritin ( $r=0.504$ ,  $p<0,001$ ) and GGT ( $r=0.496$ ,  $p<0.001$ ) levels.

According to these results, it was concluded that the alterations observed due to alcohol abuse might be as a result of free radical damage and serum iron and ferritin levels might contribute to lipid peroxidation and prooxidant effect of alcohol in this process.

**Key Words:** Alcohol, serum iron, ferritin, lipid peroxidation, GGT

## GİRİŞ

Alkol tüketiminin karaciğer ve karaciğer dışı dokularda oksidatif stresi indüklediği ve lipid peroksidasyonuna (LP) yol açtığı, bu durumun kompleks ve interaktif bir süreç olduğu ileri sürülmektedir (1). Fizyolojik koşullarda çeşitli oksidasyon basamaklarında bulunan Fe ve Cu gibi, geçiş metalleri katalizör etkisi yaparak serbest radikal oluşumunu hızlandırmaktadır. Vücutta bulunan fazla demirin yanı sıra plazma serbest demiri de oldukça toksik olup, süperoksit ve Fenton reaksiyonu yoluyla oluşan toksik OH radikali gibi, reaktif oksijen türlerini açığa çıkararak serbest radikal reaksiyonlarını katalizlemektedir (2,3). Oksidatif stresin alkolle ilişkili karaciğer hasarının patogenezinde anahtar bir basamak olduğu, alkol ve demirin karaciğer hastalıkları riskini artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4-6).

Demir ve alkol kombinasyonu muhtemelen reaktif aldehit ürünleri ve LP yoluyla bu süreçte sinerjizm göstermektedir. Alkol alımı bir çok demir parametresini etkilemekte ve alkol alışkanlığı olanlarda demir fazlalığı daha sık görülmektedir (7,8). Kontrolsüz demir-araçlı oksidasyon reaksiyonları romatoid artrit, ateroskleroz, post iskemik reperfüzyon hasarı, Parkinson, Alzheimer hastalığı ve kanseri de içine alan bir çok hastalık ve rahatsızlıkla ilişkilendirilmektedir. Kan transfüzyonları,

hemokromatozis ve bazı anemilerin tedavisi gibi durumlarda da plazma demir konsantrasyonu yükselmektedir (3,9,10). Serum ferritin düzeylerindeki artış, karaciğer ve vücut demir depolarındaki artışı yansıtmakta olup, artmış serum ferritin konsantrasyonları alkol suistimali vakalarında sıklıkla görülmektedir. Demir fazlalığının indirekt bir göstergesi olarak kullanılan transferrin saturasyonu da alkolik karaciğer hastalığında artabilmektedir (11,12).

Alkol tüketiminin miktar ve süresine bağlı olarak KC yapı ve fonksiyonlarında önemli değişiklikler ortaya çıkabilir. Karaciğer doku hasarını belirlemede GGT aktivitesindeki artış, aminotransferazlar veya alkalen fosfataz aktivitesindeki artışlardan daha duyarlı ve spesifik bir gösterge olup, kronik alkol alımının belirteci olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Lipid peroksidasyon ürünlerinden olan malondialdehid miktarındaki artış da alkolle indüklenen karaciğer hastalıklarının patolojisini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan bir göstergedir (2,13). Gerek alkol gerekse demir demir fazlalığı reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olduklarından, lipid peroksidasyon ürünlerinden malondialdehid ve vücut demir parametreleri ve aralarındaki ilişki oldukça önemlidir.

Bu çalışmanın amacı sürekli alkol kullananlarda demir parametrelerinin (serum demiri,

TDBK, transferrin satürasyonu ve ferritin) yanı sıra GGT, ALT ve AST aktivitesinde meydana gelen değişiklikler ve lipid peroksidasyonu üzerine olan etkilerini, alkol kullanmayan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Zonguldak ve Devrek ilçesi'nde oturan ve olgu grubunu oluşturan sürekli alkol kullanan 25 kişi ile kontrol grubunu oluşturan alkol kullanmayan 26 sağlıklı kişiden oluşan toplam 51 gönüllü erkek katılımcı dahil edilmiştir. Olgu grubu son en az 5 yıldır düzenli olarak (haftada en az 3 akşam, günde 80 gr'dan fazla ve daha çok; bira %70, rakı %30) alkol almaktaydı. Yaş ortalaması  $40 \pm 5.42$  olan olgu grubu ile yaş ortalaması  $39 \pm 6.13$  olan kontrol grubu arasında yaş, vücut kitle indeksleri, beslenme durumları ve sigara alışkanlıkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Olgu ve kontrol gruplarından 12 saatlik açlık sonrası EDTA'lı ve aktivatörlü kuru tüplere sabah kan örnekleri alındıktan 30 dakika sonra santrifüj edilerek serum ve plazma örnekleri elde edildi ve  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Daha sonra her iki gruba ait serum örneklerinde ALT ve AST düzeyleri kinetik (IFCC), GGT düzeyleri kinetik (Szasz-Persijn metodu), demir (Guanidine/Ferrozine) ve total demir bağlama kapasitesi (TDBK) Ferrozin ile direkt tayin metoduna göre, aynı marka kitler (Roche Diagnostics) kullanılarak Cobas Integra 800 (Roche USA) otoanalizöründe tayin edildi. Serum

ferritin düzeyleri de electrochemiluminescence yöntemi ile Elecsys 2010 immünassay analizöründe (Roche USA) aynı marka ferritin kiti ile ölçüldü. Elde edilen serum demiri ve TDBK düzeyleri yüzde transferrin satürasyonunu hesaplamada kullanıldı. Vücut demir durumunu değerlendirmenin indirekt bir göstergesi olan transferin satürasyonu aşağıdaki formüle göre hesaplandı (14).

Transferrin satürasyonu: Serum demiri (mg/dl)/ Total demir bağlama kapasitesi x 100

Lipid peroksidasyonu ölçümü: Malondialdehid Draper ve Hadley'in çift ısıtma metodu ile ölçüldü (15). Metodun prensibi MDA ile tiyobarbitürik asit reaksiyonu sonucu oluşan pembe rengin spektrofotometrik ölçümüne dayanmaktadır. Plazma MDA konsantrasyonları, spektrofotometrede (Shimadzu UV-1601 Japan) absorbans değerleri okunduktan sonra, MDA-TBA kompleksinin absorbans sabiti ( $1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ ) kullanılarak hesaplandı.

İstatistiksel analiz: Olgu ve kontrol grupları arasındaki anlamlılık student-t testi yardımıyla SPSS 10.0 paket istatistik programında hesaplandı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi ve anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  kabul edildi. Bulgular arasındaki korelasyon analizleri ise Pearson korelasyon testi kullanılarak saptandı.

## BULGULAR

Sürekli alkol kullananlar ile kontrol grubuna ait bulguların karşılaştırılması ve istatistiksel anlamlılık dereceleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Sürekli alkol kullananlar ile alkol kullanmayan kontrol grubuna ait MDA, GGT, ALT, AST düzeyleri ve serum demir parametreleri (ortalama  $\pm$  standart sapma).

	Kontrol grubu n=26	Sürekli alkol kullananlar n=25	P
MDA ( $\mu\text{mol/L}$ )	$0.337 \pm 0.11$	$0.640 \pm 0.23$	$< 0.001$
Serum demiri ( $\mu\text{g/dl}$ )	$79.50 \pm 14.7$	$102.48 \pm 25.3$	$< 0.001$
TDBK ( $\mu\text{g/dl}$ )	$373.57 \pm 50.9$	$382.92 \pm 32.1$	Anlamsız
Ferritin ( $\mu\text{g/L}$ )	$72.28 \pm 11.5$	$110.28 \pm 24.6$	$< 0.001$
Transferrin satürasyonu %	$21.53 \pm 3.74$	$26.56 \pm 4.31$	$< 0.01$
GGT (U/L)	$21.88 \pm 6.2$	$50.04 \pm 19.4$	$< 0.001$
ALT (U/L)	$22.54 \pm 5.4$	$22.01 \pm 6.7$	Anlamsız
AST (U/L)	$22.96 \pm 6.0$	$24.20 \pm 6.7$	Anlamsız

Lipid peroksidasyonunun başlıca son ürünlerinden olan Malondialdehid düzeyleri sürekli alkol kullananlarda kontrol grubundan yüksek ( $p<0.001$ ) bulundu. Aynı şekilde serum demiri ( $p<0.001$ ), ferritin ( $p<0.001$ ), transferin saturasyonu ( $p<0.01$ ) ve GGT ( $p<0.001$ ) düzeyleri de kontrol grubundan yüksek bulunurken, TDBK, ALT ve AST düzeyleri bakımından iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı.

Her iki gruba ait tüm bulgular arasında yapılan Pearson korelasyon testi sonuçlarına göre MDA düzeyleri ile serum demiri ( $r=0.531$ ,  $p<0.001$ ) ferritin ( $r=0.504$ ,  $p<0.001$ ) ve GGT ( $r=0.496$ ,  $p<0.001$ ) düzeyleri arasında pozitif, anlamlı korelasyon vardı. Aynı şekilde serum demiri ile ferritin düzeyleri ( $r=0.524$ ,  $p<0.001$ ) ve GGT düzeyleri ( $r=0.349$ ,  $p<0.05$ ) arasında anlamlı korelasyon bulunurken, ferritin ve GGT düzeyleri arasında da ( $r=0.665$ ,  $p<0.001$ ) anlamlı korelasyon olduğu gözlemlendi.

## TARTIŞMA

Alkol metabolizmasının çeşitli basamaklarında serbest radikal üretimine bağlı olarak etanol ile indüklenen pro-oksidan stress meydana gelmektedir. Gastrointestinal yoldan hızla emilen etanol %90 karaciğer hücrelerinde metabolize edilmekte ve alkol dehidrojenaz, mikrozomal etanol oksidize edici sistem ve katalaz tarafından asetaldehite oksitlenmektedir (1,4). Alkol dehidrojenaz tarafından NAD'nin NADH'a indirgenmesi ve tekrar kullanılmak üzere aldehit oksidaz tarafından NAD'ye yükseltildiği basamakta reaktif oksijen türleri de (ROT) üretilmektedir (16). Alkol kullananlarda hepatik mikrozomal sitokrom P450-2E1'in indüksiyonu hem süperoksit hem de  $H_2O_2$  üreten mikrozomlar ile reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açmaktadır. Etanol metabolizması sırasında karaciğerde aktivitesi oldukça artan ksantin oksidaz kendisi serbest radikal oluşumuna yol açtığı gibi, asetaldehit metabolizmasının da ksantin oksidaz veya aldehit oksidaz aracılığı ile serbest radikaller üretebilme potansiyeli vardır. Kronik alkol tüketiminde daha aktif hale geçen hepatik mikrozomal P450 enzim sistemi ve

katalaz yolunu da, süperoksit anyon,  $H_2O_2$  ve 1-OH etil radikali gibi serbest radikallerin üretimi ile ilişkili olduğu ve geçiş metalleri varlığında serbest radikal üretimini artırdıkları bilinmektedir (6,17). Kronik alkole maruz kalan hayvanların KC'de ve alkoliklerde önemli miktarda 1-OH etil serbest radikal oluşmaktadır. OH etil radikali kovalent olarak yapı ve fonksiyonlarını etkilediği makromoleküllere bağlanabildiği gibi GSH ve diğer hücresel tiyollerle de etkileşebilir. Bu şekilde hücre içi GSH havuzunun tüketimi ve hücresel redoks eşitliğinin bozulmasına yol açarak ROT oluşumuna katkı yapar. Yapılan deneysel çalışmalarda sitokrom p4502E1 (CYP2E1) indüksiyonu ve OH etil üretiminin lipid peroksidasyonunu (LP) indüklediği, CYP2E1 inhibisyonu ile hem LP hem de OH etil radikali oluşumunda belirgin bir azalma olduğu bulunmuştur (18,19).

Etanol metabolizmasından ve etanolle indüklenen oksidatif stresden kaynaklanan reaktif aldehidik (MDA ve 4-hydroxynonenal gibi) ürünlerin alkolik KC hasarının patogenezinde tetikleyici bir rol oynadığını gösteren kanıtlar sürekli artmaktadır (7,8). Tuma ve ark. (20) etanolle beslenen ratların karaciğerinde MDA asetaldehit ek ürünleri olarak da bilinen MDA ve asetaldehitin kombine reaksiyonundan oluşan modifiye proteinler içerdiğini göstermişlerdir. Primer hepatosit rat kültürlerinde etanol metabolizmasının serbest MDA düzeylerini dolayısıyla LP'nu artırdığı (21), 15 ay süreyle etanol verilen ratlarda ise hepatic mikrozomal MDA oluşumunun arttığı gözlenmiştir (22). Kronik alkol tüketiminde LP'nu artırdığı klinik çalışmalarda da gözlenmiştir. Dupont ve ark. (23) oksidatif stres belirteçleri ve CYP2E1 aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları 40 alkolik hastada, oksidize plazma proteinleri, lipid peroksidleri ile anti-HER ve anti-MDA antikollarının kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada plazma MDA düzeyleri ile değerlendirilen LP, sürekli alkol kullananlarda kullanmayanlardan anlamlı derecede yüksek bulundu.

Demir fazlalığının LP'nu arttırdığı kanıtlanmış olup, sıçanlarda etanol diyetine demir eklenmesinin LP ve fibrogenezisi artırması, alkol ve demir birlikteliğinin karaciğer patolojisi oluşturmada güçlü bir sinerjistik etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu sinerjizm nedeniyle alkol ve demir kombinasyonu reaktif aldehit ürünler ve LP oluşumuna yol açarak tedavi edilmemiş hemokromatozisin daha hızlı ilerlemesine neden olmaktadır (24,25). Lipid peroksidasyonunu başlatmada önemli katalizör görevi olan demirin bu işlevinin yanı sıra, bir diğer önemli rolü de alkolün prooksidan etkisinde önemli yollardan biri olan redoks aktif hücrel demir havuzunu mobilize etmesi ve arttırmasıdır (26). Cardin ve ark. (27) kronik alkolik karaciğer hastalığı olanlarda serum ferritin, doku demiri ve MDA düzeylerinin arttığını, steatozis skorunun da kontrol grubundan yüksek olduğunu ve bizim sonuçlara benzer şekilde MDA düzeylerinin ferritin ve demir düzeyleri ile korele olduğunu göstermişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada serum ferritin düzeylerinin alkol kullanan hepatit C'li hastalarda kullanmayanlardan daha yüksek olduğu ve bu hastaların grade ve stage skoru ile demir, ferritin ve transferrin saturasyonu arasında pozitif korelasyon bulunduğu gözlenmiştir (28). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da alkol kullananlarda serum demiri, ferritin ve transferrin saturasyonu düzeyleri, kontrol grubundan yüksek bulundu. Bunun yanında yapılan deneysel bir çalışmada serum demir düzeyleri normal, ferritin düzeyleri ise yüksek bulunmuştur (29). Yüksek serum demir düzeyleri görülen alkoliklerin çoğunda transferrine bağlı demir doygunluğu yüzdesinde de bir artış olduğu saptanmıştır (30). Fiorelli ve ark. (31) da alkolik sirozlu hastalarda serum MDA, 4-HNE ve lipid peroksidlerinin nonalkolik sirozlu hastalar ve kontrol grubundan daha yüksek olduğunu göstermişler ve transferrine bağlı olmayan demirin (NTBI), NADPH varlığında serbest radikal oluşumunda katalitik rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Karaciğer dokusunda aşırı demir birikimi olan 22 alkolik hastanın 18 tanesinde hepatosit transferrin ekspres-

yonunun arttığı gösterilmiş olup (32), bir başka çalışmada da transferrine-bağlı olmayan demir (NTBI) ve alkol alımı arasında oldukça anlamlı bir korelasyonun yanı sıra, NTBI ile transferrin saturasyonu ve serum demiri ile ferritin arasında da anlamlı ilişkiler olduğu bulunmuştur (33). Bizim sonuçlarımız da bu parametreler arasındaki ilişkileri desteklemektedir. Buna karşılık, Cighetti ve ark. (34)'nın çalışmasında ise MDA ile serum demiri arasında pozitif, MDA ile ferritin arasında ise negatif bir korelasyon bulunduğu gözlenmiştir

Serum GGT düzeyleri KC disfonksiyonunun bir indeksi ve kronik alkol alımının belirteci olarak sıklıkla kullanılmaktadır (35). Yapılan çalışmalar alkol alımı ile GGT, AST ve ALT'ni n serum aktivitesinin arttığını göstermiştir. Bu cevapta heterojenite olup bazı insanlar benzer alkol alımları için diğerlerinden daha yüksek enzim aktivitesine sahiptirler. Ferritin düzeyleri yüksek olan alkoliklerde GGT, ALT ve AST düzeyleri de yüksek bulunmuştur (36,37). Çalışmamızda GGT düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunurken, AST ve ALT düzeyleri arasında fark bulunamamıştır. GGT yüksekliği, demir katalizli serbest radikal üretiminin karaciğer hücrelerinde glutatyonu tüketmesine ve GGT indüksiyonuna bağlı olabilir. Rehabilitasyon programına alınan 40 alkolik hastada serum GGT düzeyleri referans değerlerinden yaklaşık üç kat yüksek bulunurken, ALT ve AST düzeyleri üst sınıra yakın düzeylerde olduğu ayrıca, bu parametrelerin ve CYP2E1 aktivitesinin yüksek miktarda alkol alanlarda düşük miktarda alanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (23). Bizim çalışmamızdan elde edilen sonuçlar da, artmış serum demiri ve MDA düzeyleri ile GGT arasında anlamlı pozitif bir korelasyon bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca GGT reaksiyonu ürünlerinin özellikle demir varlığında, artmış serbest radikal üretimine yol açabileceği üzerinde durulmaktadır. Genellikle antioksidan özellikler ile ilişkili olarak GGT, daha çok glutatyon metabolizması ile ilişkilendirilmektedir. Ancak son yıllarda, GGT katalizli ekstrasellüler GSH metabolizmasının demir varlığında ROT'nin üretimine de yol

açabileceği ileri sürülmektedir. In vivo bir çalışmada plazma GGT aktivitesi ve eritrosit deformabilitesi arasında bir ilişki olduğu, GGT aracılı ROT üretiminin eritrositleri oksidize ederek fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir (38).

Alkol ve demirin oksidatif stres ve alkolle ilişkili KC hastalıkları riskini artırması alkol kullanımının miktar, süre ve türü ile de yakından ilgilidir. Nitekim bira tüketiminin etkileri şarap ve rakı gibi alkol etkilerinden daha yüksek bulunmuştur (37). Diğer yandan orta derecede alkol alımının kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkisi de bilinmekte olup (39), alkol alım spektrumunun genişliği ve genel populasyon arasında sıklığı yüzünden alkol alımı ve serum demiri ve demir depoları arasındaki ilişki oldukça ilginçtir. Vaka sayısı az olmasına rağmen çalışmamızın bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalara katkıda bulunacağını düşünmekteyiz

Sonuç olarak, alkol alışkanlığı olanların kan örneklerinde gözlenen değişikliklerin serbest radikal hasarı sonucu olabileceği, serum demir düzeyleri ve depo demirinin de bu süreçte önemli rol oynayabileceği kanısına varıldı. Bu anlamda alkol alışkanlığı olanlarda serum MDA düzeylerinin rutin amaçlarla kullanılabileceği, serum demir parametreleri ve GGT düzeyleri ile birlikte alkolle ilişkili hastalıkların tanı ve tedavisine önemli katkılar sağlayacağı söylenebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Nordmann R. Alcohol and antioxidant systems. *Alcohol Alcohol* 1994; 29: 513-522.
2. Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of free radicals and catalytic metal ions in human diseases. An Overview *Methods Enzymol* 1990; 186: 63-68.
3. Britton RS. Metal-induced hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 3-12.
4. Ishii H, Kurose I, Kato S. Pathogenesis of alcoholic liver disease with particular emphasis on oxidative stress. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 272-282.
5. Adams PC. Iron overload in viral and alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1998; 28 Suppl 1: 19-20.
6. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. *Mol Aspects Med.* 2000; 21: 49-98.
7. Whitfield JB, Zhu G, Heath AC, Powell LW, Martin NG. Effects of alcohol consumption on indices of iron stores and of iron stores on alcohol intake markers. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 1037-1045.
8. Potter BJ. Alcohol and hepatic iron homeostasis. In: Watson RR. Editor. *Drug and alcohol abuse reviews: Vol 2. Liver Pathology and Alcohol.* Totowa (NJ): Human Pres; 1991: 1-60.
9. Niemelä O, Parkkila S, Britton RS, Brunt E, Janney C, Bacon B. Hepatic lipid peroxidation in hereditary hemochromatosis and alcoholic liver injury. *J Lab Clin Med* 1999; 133: 451-460.
10. Fletcher LM, Bridle KR, Crawford DH. Effect of alcohol on iron storage diseases of the liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 663-677.
11. Herbert V, Jayatileke E, Shaw S, Rosman AS, Giardina P, Grady RW, et al. Serum ferritin iron, a new test, measures human body iron stores unconfounded by inflammation. *Stem Cells* 1997; 15: 291-296.
12. Chapman RW, Morgan MY, Laulicht M, Hoffbrand AV, Sherlock S. Hepatic iron stores and markers of iron overload in alcoholics and patients with idiopathic hemochromatosis. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 909-916.
13. Kaplowitz N, Tsukamoto H. Oxidative stress and liver disease. *Prog Liver Dis* 1996; 14: 131-159.
14. Virgil FF, George GK. Biochemical aspects of hematology. In: Tietz *Fundamentals of Clinical Chemistry* Third Ed. Burtis CA, Ashwood ER. W.B. Saunders Company, Philadelphia USA; 1999: 1698-1705.
15. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1990; 186: 421-431.
16. Mira L, Maia L, Barreira L, Manso CF. Evidence for free radical generation due to NADH oxidation by aldehyde oxidase during ethanol metabolism. *Arch Biochem Biophys* 1995; 318: 53-58.
17. Kato S, Kawase T, Alderman J, Inatomi N, Lieber CS. Role of xanthine oxidase in ethanol-induced lipid peroxidation in rats. *Gastroenterology* 1990; 98: 203-210.
18. Albano E, Clot P, Morimoto M, Tomasi A, Ingelman-Sundberg M, French SW. Role of cytochrome P4502E1-dependent formation of hydroxyethyl free radicals in the development of liver damage in rats intragastrically fed with ethanol. *Hepatology* 1996; 23: 155-163.
19. Morimoto M, Hagbjork AL, Wan YJ, Fu PC, Clot P, Ingelman-Sundberg M, et al. Modulation of experimental alcohol-induced liver disease by cytochrome P450 2E1 inhibitors. *Hepatology* 1995; 21: 1610-1617.
20. Tuma DJ, Thiele GM, Xu D, Klassen LW, Sorrell MF. Acetaldehyde and malondialdehyde react together to generate distinct protein adducts in the liver during long-term ethanol administration. *Hepatology* 1996; 23: 872-880.

21. Sergent O, Morel I, Chevanne M, Cillard P, Cillard J. Oxidative stress induced by ethanol in rat hepatocyte cultures. *Biochem Mol Biol Int* 1995; 35: 575-83.
22. Wisniewska-Knypl JM, Wronska-Nofer T. Biological markers of oxidative stress induced by ethanol and iron overload in rat. *Int J Occup Med Environ Health* 1994; 7: 355-363.
23. Dupont I, Bodénez P, Berthou F, Simon B, Bardou LG, Lucas D. Cytochrome P-450 2E1 activity and oxidative stress in alcoholic patients. *Alcohol Alcohol* 2000; 35: 98-103.
24. Tsukamoto H, Horne W, Kamimura S, Niemelä O, Parkkila S, Ylä-Herttuala S, et al. Experimental liver cirrhosis induced by alcohol and iron. *J Clin Invest* 1995; 96: 620-630.
25. Anghileri LJ, Esposito M, Fulcheri E, Zicca A, Cadoni A, Thouvenot P. Iron-ethanol synergism and pathological liver transformation. *In Vivo* 1999; 13: 13-20.
26. Sergent O, Morel I, Cogrel P, Chevanne M, Pasdeloup N, Brisso P, et al. Increase in cellular pool of low-molecular-weight iron during ethanol metabolism in rat hepatocyte cultures. Relationship with lipid peroxidation. *Biol Trace Elem Res* 1995; 47: 185-192.
27. Cardin R, D'Errico A, Fiorentino M, Cecchetto A, Naccarato R, Farinati F. Hepatocyte proliferation and apoptosis in relation to oxidative damage in alcohol-related liver diseases. *Alcohol Alcohol* 2002; 37: 43-48.
28. Fabris C, Toniutto P, Scott CA, Falletti E, Avellini C, Del Forno M, et al. Serum iron indices as a measure of iron deposits in chronic hepatitis C. *Clin Chim Acta* 2001; 304: 49-55.
29. Gentry-Nielsen MJ, Preheim LC, Lyman KN, McDonough KH, Potter BJ. Use of rat models to mimic alterations in iron homeostasis during human alcohol abuse and cirrhosis. *Alcohol* 2001; 23: 71-81.
30. Friedman IM, Kraemer HC, Mendoza FS, Hammer LD. Elevated serum iron concentration in adolescent alcohol users. *Am J Dis Child* 1988; 142: 156-159.
31. Fiorelli G, De Feo TM, Duca L, Tavazzi D, Nova I, Fargion S, et al. Red blood cell antioxidant and iron status in alcoholic and nonalcoholic cirrhosis. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 Suppl 1: 21-27.
32. Suzuki Y, Saito H, Suzuki M, Hosoki Y, Sakurai S, Fujimoto Y, et al. Up-regulation of transferrin receptor expression in hepatocytes by habitual alcohol drinking is implicated in hepatic iron overload in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26 (Suppl): 26S-31S.
33. De Feo TM, Fargion S, Duca L, Cesana BM, Boncinelli L, Lozza P, et al. Non-transferrin-bound iron in alcohol abusers. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 1494-1499.
34. Cighetti G, Duca L, Bortone L, Sala S, Nova I, Fiorelli G, et al. Oxidative status and malondialdehyde in -thalassaemia patients. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 (Suppl 1): 55-60.
35. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; 38: 263-355.
36. Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Matsuda Y, Kawai M. Dose-response relationships between drinking and serum tests in Japanese men aged 40-59 years. *Alcohol* 1999; 17: 133-138.
37. Whitfield JB, Zhu G, Heath AC, Powel LW, Martin NG. Effects of alcohol consumption on indices of iron stores and of iron stores on alcohol intake markers. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 1037-1045.
38. Aberkane H, Stoltz JF, Galteau MM, Wellman M. Erythrocytes as targets for gamma-glutamyltranspeptidase initiated pro-oxidant reaction. *Eur J Haematol* 2002; 68: 262-271.
39. Puddey IB, Croft KD. Alcoholic beverages and lipid peroxidation: relevance to cardiovascular disease. *Addict Biol* 1997; 2: 269-276.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Ferah Armutcu  
Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyokimya Anabilim Dalı,  
Kozlu, Zonguldak  
Tel: 0 372 261 01 69/1598  
Fax: 0372 261 01 55  
e-posta: drferah@yahoo.com

---