

Alkollü İçecekler

1. Tarihçe

Tarihte ilk alkollü içeceklerin meyvelerden veya baldan elde edilmiş olduğu ve Çin’de Paleolitik zamanlardan (M.Ö. 600.000 - 10.000) itibaren tüketilmeye başlandığı tahmin edilmektedir. Geç dönem Taş Devri’ne ait bira testilerinin keşfi, bilinçli olarak içki üretiminin en azından Neolitik döneme (M.Ö. 8000 – 5500) kadar uzandığını göstermektedir. 10-12 bin yıl önce, Yakın Doğu’da biraya duyulan arzunun yoğun tarım faaliyetlerini tetiklediği ve bira üretiminin ekmek üretiminden daha önce gerçekleştiği sanılmaktadır. Kuzey Çin’de (Jiahu) bulunan ve M.Ö. 7000-6600 arasına tarihlenen çanak-çömlekler üzerinde yapılan kimyasal analiz sonucunda; pirinç, bal, üzüm ve alıçtan yapılmış fermente içkiler tespit edilmiştir. Kuzeybatı İran’da (Hacı Firuz Tepesi), Neolitik bir yerleşim alanında bulunan bir kabın içindeki kalıntının analizi, bu kabın şarap içerdiğini göstermiştir. Bilinen en eski şaraphane ise, Ermenistan’da bir mağarada keşfedilmiştir (yaklaşık olarak M.Ö. 4100). Ayrıca eski piktograflar, Mısır’da M.Ö. 4000 civarında şarap üretiminin gerçekleştiğini ortaya koymaktadır. Eski Mısır’da Osiris “şarap tanrısı” olarak bilinirdi. Tarihi araştırmalar, eski Mısır’da en az 17 çeşit biranın ve en az 24 çeşit şarabın üretilbildiğini göstermektedir¹.



Resim 1. Eski Mısır’da şarap üretimi oldukça önemliydi. Kuran, Mısır’da, Yusuf peygamberin yaşadığı dönemde, onun zindan arkadaşlarından birinin şarap sakisi olarak görev yaptığını haber vermektedir (Kuran, 12/41).

¹<http://www2.potsdam.edu/alcohol/timeline/Alcoholic-Beverages-from-Antiquity-through-the-Ancient-Greeks.html>

1.1. Batıl Dinlerde Alkollü İçecekler

Şamanik dinlerde, sarhoş olan kişinin kendinden geçme hali dolayısıyla, alkollü içecekler şamanın öteki alemle ilişki kurmasını sağlayan kutsal birer araç olarak görülmüştür².

Hinduizmde, Rigveda, sarhoş edici bir içki olan “soma” kullanımını öven çeşitli ilahiler içermektedir³.

Yahudilik ve Hristiyanlıkta, her ne kadar sarhoşluk hali hoş karşılanmasa da, bu dinlere ait muharref metinlerde alkollü içeceklerin tüketimiyle alakalı birçok “teşvik edici” ifade geçmektedir: Eski Ahit’e göre, İsrailin ülkesi “tahıl ve yeni şarap” yurdu olarak takdim edilmekte (Yasa Kitabı, 33/28); İshak, oğlu Yakub için, “Tanrı sana bol buğday ve yeni şarap versin!” şeklinde dua etmekte (Yaratılış, 27/28); Yakub da, oğlu Yahuda’yı methederek, onun giysilerini şarapta yıkayacağını söylemekte (Yaratılış, 49/11); “teknelerin yeni şarapla dolup taşması” övülmektedir (Özdeyişler, 3/10). Yeni Ahit’te de şarap içmekten normal bir davranış olarak bahsedilmekte; İsa’nın, Celile’de bir düğünde, şarabın tükenmesi üzerine, suyu şaraba dönüştürme mucizesi gösterdiği anlatılmakta (Yuhanna, 2/1-11) ve İsa’nın 12 havarisi ile yediği yemekte, havarilerine şarap ikram ettiği ve “Bu benim kanımdır!” dediği ifade edilmektedir (Matta, 26/27-28; Luka, 22/17-20).

1.2. Cahiliye Döneminde Alkollü İçecekler

İslam öncesi Arap toplumunda, sosyoekonomik şartların bir uzantısı olarak, yaygın bir içki tüketim ve ticaretinin olduğu; içkinin Arap şiir ve edebiyatının ana temalarından birini teşkil ettiği; içki üretimi, içki türleri ve içki meclisleriyle ilgili zengin bir kültür ve geleneğin bulunduğu bilinmektedir². Tarihi kaynaklara baktığımızda, Kuran ayetleri ile yasaklanıncaya kadar, sahabeler tarafından da yaygın şekilde alkollü içeceklerin tüketildiğini görebilmekteyiz⁴.

Yukarıdaki bilgilere dayanarak,

Kuran’ın getirdiği

“**alkol yasağı**”nı

“**büyük bir sosyal devrim**”

olarak tanımlarsak,

herhalde abartmış olmayız!

² TDV, İslam Ansiklopedisi, “içki” maddesi.

³ Vedalar, Rigveda, Mandala 9 (Soma Mandalası).

⁴ Taberi, Camiu’l-Beyan, 2/212; Müslim, Sahih (Fedailu’s-Sahabe, 43/1748; İbn Cerir, Tefsir, 7/22; Ahmed, Müsned, 1/181, 185; Beyhaki, Sünen, 8/285; Buhari, Buyu, 2089, Humus, 3091, Meğazi, 4003, Libas, 5793; Tirmizi, Tefsiru’l-Kuran, 4/12.

2. İslamiyete Göre Alkollü İçecekler

Kuran'da, 16/67. ayette, "Hürmalıkların ve üzümlüklerin meyvelerinden bir içki ve güzel bir rızık edirsiniz..." denilmiştir. Sarhoşluk veren içkinin, "güzel bir rızık" ifadesinden önce ve ondan ayrı olarak zikredilmesi nedeniyle; bu ayetten, içkinin güzel bir rızık olmadığı sonucu çıkarılabilir. 2/219. ayette, alkollü içeceklerin zararlarının faydalarından daha büyük olduğu açıklanmış ve 4/43. ayette, sarhoşken namaza yaklaşılmaması istenmiştir. Maide suresinin 90-91. ayetlerinde, "Ey iman edenler! İçki, kumar, putlar ve şans okları ancak şeytanın işinden bir pisliktir. Öyleyse ondan kaçının ki felaha eresiniz! Şeytan içki ve kumarda ancak aranızda kin ve düşmanlık düşürmek ve sizi namazdan ve Allah'ı anmaktan alıkoymak ister. Sizler vazgeçenler misiniz?" denilerek, alkollü içeceklerin yasaklanma gerekçesi açıklanmıştır.

2.1. Hamr Ne Anlama Gelir?

İlgili ayetlerde geçen "hamr (خَمْر)" kelimesi, Arapçada örtmek, saklamak, gizlemek vb. anlamlara gelen "hamere (خَمَرَ)" fiilinden köken alır. Ayrıca bu fiilin (hamuru vb. şeyleri) mayalamak manası da vardır. Akli örttükleri için şaraba ve diğer alkollü içeceklere hamr dendiği ifade edilmektedir⁵. Bu içkileri içerek sarhoş gezen kimseye "mahmûr (مَحْمُور)" veya "himmîr (خَمِير)" denir.

Hamr kelimesinin bütün alkollü içecekleri mi kapsadığı, yoksa sadece üzümde elde edilen şarap için mi kullanıldığı sorusu, tarih boyunca bazı görüş farklılıklarına sebep olmuştur: Ebu Hanife'nin de aralarında olduğu Irak ekolüne göre (Hanefiler ile bazı Şafii ve Maliki bilginler), hamr yalnızca üzüm suyundan yapılan alkollü içeceklerin adıdır; hurma ve buğday gibi ürünlerden elde edilen alkollü içeceklere ise nebiz adı verilir. Buna göre, sadece üzümde elde edilen alkollü içecekler Kuran'da haram kılınmıştır; eğer başka maddelerden yapılan alkollü içecekler sarhoş edecek kadar alınırlarsa, ayete göre değil ama sünnete göre bu haramdır; dolayısıyla sarhoş etmeyecek kadar nebiz içmek haram sayılamaz, denmiştir. Hicaz ekolüne göre ise, hamr sarhoşluk veren alkollü içeceklerin tamamının adıdır ve bu nedenle, ilgili ayetler -hangi maddeden yapılmış olursa olsun- bütün alkollü içeceklerin tüketilmesini yasaklamaktadır. Muhammed peygamberden nakledilen birçok rivayet, ikinci görüşü destekler niteliktedir⁶.

⁵ Rağıb el-İsfahani, Müfredat, "Hmr (خمر)" maddesi.

⁶ Buhari, Edeb, 80, Ahkam, 22; Müslim, Eşribe, 7, 41, 73; Ebu Davud, Eşribe, 5; Tirmizi, Eşribe: 1, 2, 3; Nesai, Eşribe, 53; İbn Mace, Eşribe: 9, 10; Darimi, Eşribe, 8.

Allah'ın hamr'ı yasaklamasının, içerdiği sarhoşluk verici madde olan alkolden dolayı olduğu gayet açıktır. Zira, Maide suresinin 91. ayetinde, “hamr”ın insanların arasına **kin ve düşmanlık** düşürdüğünden ve insanı namazdan ve Allah'ı anmaktan alıkoyduğundan bahsedilmektedir. Bütün bunlara sebep olabilecek tek şeyse, alkolün **sarhoşluk verici etkisidir**. Dolayısıyla, yasağa sebep olan maddeyi (yani alkolü), söz konusu fiillere yol açabilecek miktarda içeren (yani sarhoş edebilme kapasitesi bulunan) bütün içkilerin, yasak kapsamına dahil edilmesi gerektiği söylenebilir.

2.2. Alkol İçeren Her Şey Haram mıdır?

Burada, zaman zaman gündeme getirilen bir konuyu, ayrıntılı olarak ele almakta fayda olabilir. Meyve suları vb. ürünlerde de –çok az da olsa- bir miktar alkol bulunabilmektedir. Acaba alkol içerebilen bu tür besinler de, yukarıda bahsettiğimiz alkollü içecek yasağının kapsamına dahil edilmeli midir? Öncelikle şunu vurgulamak gerekir ki; meyve sularında bulunması muhtemel alkol miktarı ile herhangi bir içkide bulunan alkol miktarı arasında önemli bir fark vardır ve meyve suları -fizyolojik sınırlarda ne kadar tüketilirse tüketilsin- sonuçta bir “sarhoşluk” durumu ortaya çıkarmaz. Bir örnekle açıklamak gerekirse, mesela, yaklaşık %5 oranında alkol içeren 350 mL'lik bir bira kutusunda kabaca 14 gram kadar alkol bulunmaktadır ve bu miktarın tamamı, 70 kg ağırlığındaki normal bir erkekte tahmini olarak 50 litre civarında bir hacme yayıldığında, kanda yaklaşık olarak 25-30 mg/dL gibi bir alkol konsantrasyonunun oluşmasına yol açabilecektir. Dolayısıyla 2 kutu bira içmek, kişinin trafikteki yasal sınırı (50 mg/dL) aşmasına ve trafiğe çıkamayacak ölçüde “sarhoş” olmasına neden olabilir. Oysa %0.1 oranında alkol ihtiva eden bir meyve suyundan (ki normalde meyve suları bunun yarısı kadarını bile ihtiva etmez) içerek yasal sınırı aşabilmek için; bir kişinin, bir defada, 25 litreye yakın meyve suyu içmesi gerekir ki bu fizyolojik açıdan mümkün değildir!

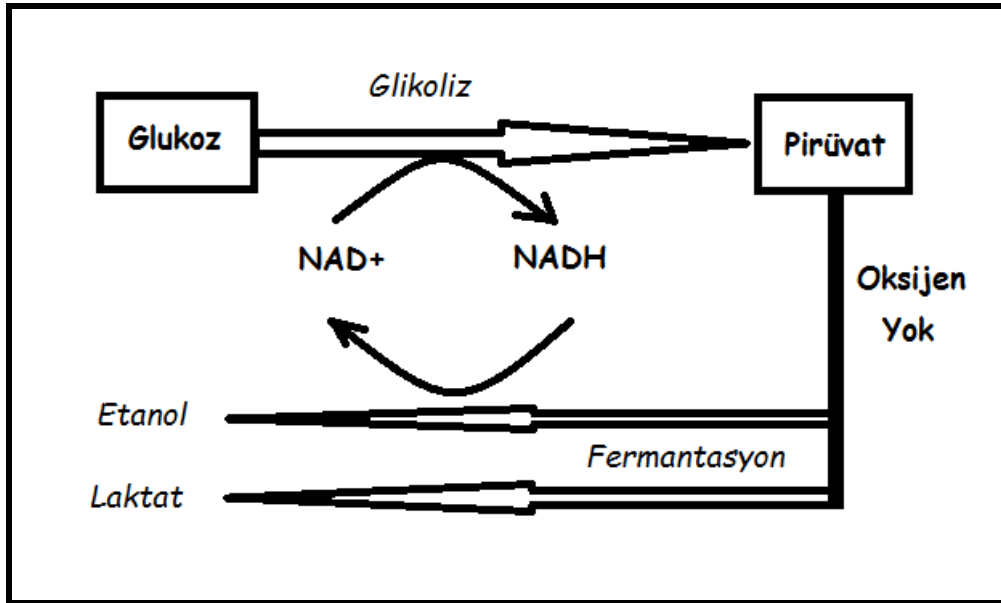
Yukarıda da ifade ettiğimiz gibi, ayetteki yasaklama gerekçelerini dikkate aldığımızda, bir içeceğin yasak kapsamına alınabilmesi için; o içeceğin fizyolojik olarak içilebileceği azami miktarı içildiğinde, bir insanı sarhoş edilmeye yetecek miktarda alkol ihtiva etmesi gerektiğini söyleyebiliriz. Dolayısıyla, alkol molekülü ihtiva edebilme potansiyeli olan gıda maddeleri ile özellikle alkollü olması için üretilen içkileri aynı kefeye koymak hatalı bir yaklaşım olacaktır.

3. Biyokimyasal Açıdan Alkollü İçecekler

3.1. Alkollü İçeceklerin Üretimi

Hücreler, ihtiyaç duydukları enerjiyi temin edebilmek için, başta glukoz olmak üzere çeşitli organik bileşikleri parçalar ve NADH gibi indirgenmiş yan ürünler üzerinden elektron transferi gerçekleştirir. Son elektron alıcısı, moleküler oksijendir. Ancak oksijenin yetersiz olduğu durumlarda, NADH elektronlarını aktaramaz ve tekrar NAD⁺ haline gelemez. NAD⁺ ise, glukozun temel parçalanma safhası olan glikoliz reaksiyonlarında kullanılan elektron alıcısıdır. Bu nedenle oksijenin yetersiz olduğu şartlarda, glikolizin devam edebilmesi ve hücrelerin bu sayede enerji ihtiyaçlarını karşılayabilmesi için; NADH'ı NAD⁺ şekline dönüştürecek başka yollara başvurulmaktadır: laktat (yoğurt oluşumunda olduğu gibi) ve alkol üretimi (hamurun mayalanması ve alkollü içeceklerin elde edilmesinde olduğu gibi) (Şekil 1).

İnsanoğlu, tarihin çok eski dönemlerinden itibaren, maya hücrelerinin oksijensiz ortamda glukozu parçalayarak son ürün olan etil alkolü açığa çıkarmasından faydalanmış ve çeşitli içkiler elde etmişlerdir (arpadan bira; üzümünden şarap ve rakı üretimi gibi).



Şekil 1. Etanol üretimi, oksijensiz ortamda NADH'ın tekrar NAD⁺ formuna yükseltgenmesini sağlar.

Alkollü içecekleri 2 başlık altında incelemek mümkündür: fermante içkiler (bira ve şarap gibi) ve distile içkiler (rakı ve votka gibi). Birada %3-8 (ortalama %5) oranında alkol

bulunurken, şaraplarda bu oran %10-15 arasında değişmektedir. Distile içkilerde ise alkol oranı çok daha yüksektir; votkada %40, rakıda ise %45-50 oranında alkol bulunur.

3.2. Alkolün Farmakokinetiği

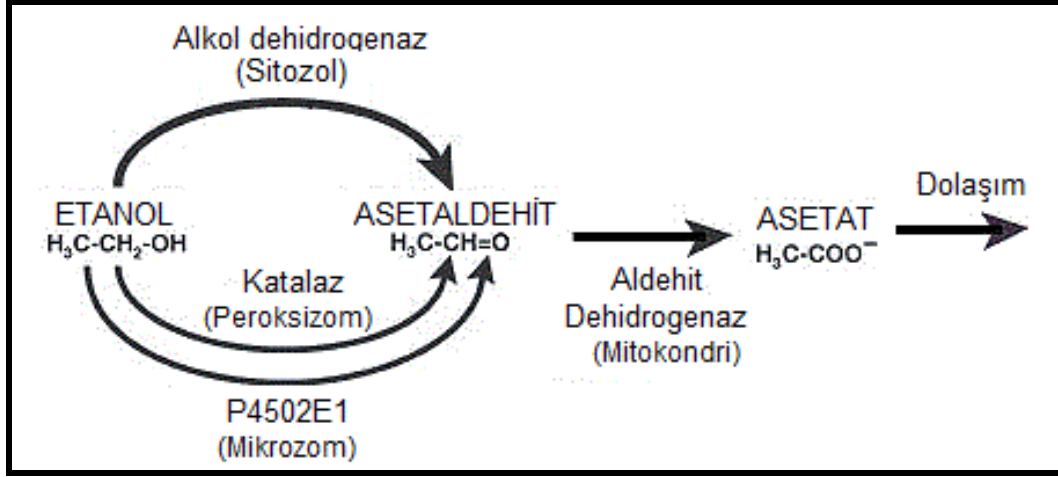
Ağız yoluyla alınan alkol, yemek borusundan aşağıya inerek mideye ulaşır. Birçok maddenin aksine, emilimi henüz midede iken başlar ve bir kısmı buradan kana emilebilir; geriye kalan miktarın emilimi ise, ince bağırsağın üst kısımlarında gerçekleşmektedir. Etil alkol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) düşük molekül ağırlıklı (MA: 46), suyla her oranda karışabilen ve yüksüz bir madde olmasından ötürü, biyolojik membranları kolayca geçebilmektedir. Böylece alındıktan sonra, birkaç dakika içerisinde kanda belirmeye başlar ve ardından bütün vücut sıvılarına dağılır. Kan-beyin bariyerini kolayca aşarak, merkezi sinir sistemi üzerinde de etkili olur⁷.

3.3. Alkolün Metabolizması ve Alkolle İlişkili Biyokimyasal Süreçler

Alkolün ana yıkım yolu, başlıca karaciğerde olmak üzere, alkol dehidrogenaz (ADH) ve aldehit dehidrogenaz (ALDH) enzimleri tarafından katalizlenir. Karaciğer dışında mide, pankreas ve beyin gibi organlar da, alkol metabolizmasına katkıda bulunmaktadır. Asetaldehit (AcCHO), oldukça toksik ve karsinojen bir moleküldür⁸ ve ALDH enzimi ile daha az aktif olan asetata dönüştürülür. Oluşan asetat, asetil-CoA üzerinden Krebs siklusuna girerek su ve karbondioksite kadar parçalanabilir. Bu ana yolun dışında, büyük miktarlarda alkol alındığında devreye giren ve kronik alkol tüketimiyle indüklenen sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) ve alkol metabolizmasına katkısı nispeten sınırlı olan katalaz enzimi de alkolü asetaldehite çevirebilir. Peroksizomal katalaz yolunun karaciğerden ziyade beyin dokusunda önemli olduğu düşünülmektedir (Şekil 2).

⁷ Kayaalp SO, Tıbbi Farmakoloji, Alkoller, Etil Alkolün Farmakokinetiği. Hacettepe-Taş. Ankara. 2002.

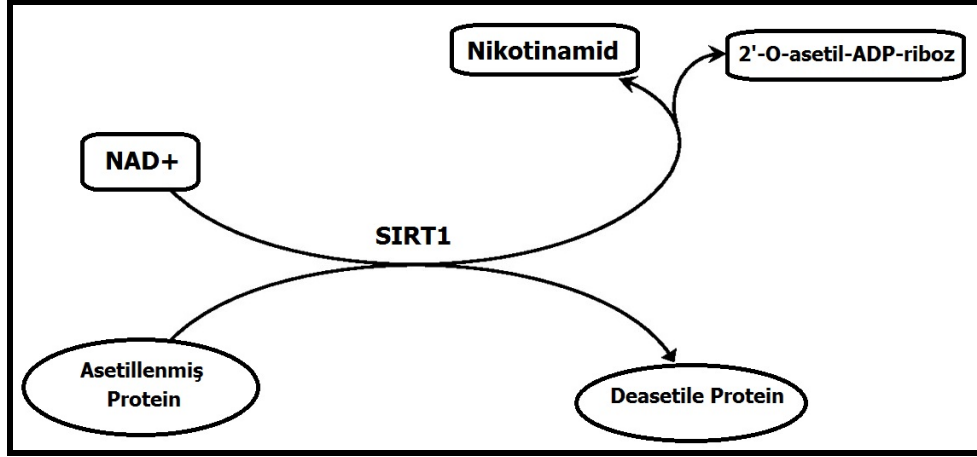
⁸ Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: Role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. Alcohol Research & Health. 2007; 30:5–13.



Şekil 2. Alkol metabolizması.

ADH ve ALDH aktiviteleri, NAD⁺'nin NADH şekline dönüşmesine yol açar ve bu durum hücrede **NADH/NAD⁺ oranını artırır**. P4502E1 aktivitesi ve mitokondride asetaldehit metabolizması esnasında, **reaktif oksijen türleri** (hidroksietil, süperoksit anyonu, hidroksil radikali) meydana gelir. **Asetaldehitin kendisi de oldukça toksik ve kanserojen** bir molekül olarak bilinir. Bu 3 faktör, alkol tüketiminin yol açtığı hastalıkların moleküler temelinin önemli bir kısmını teşkil etmektedir ve bu nedenle ayrı birer başlık altında incelenecektir. Ayrıca, etil alkolün epigenetik yapımız üzerindeki etkilerine vd. birtakım biyokimyasal süreçlerdeki rolüne de kısaca değinilecektir.

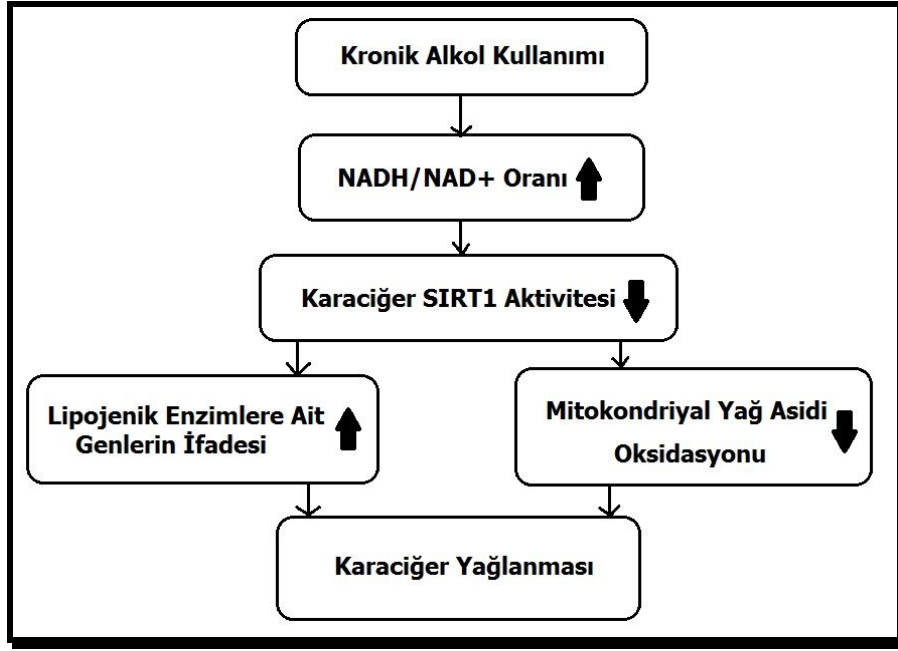
3.3.1. Alkolün hücrede NADH/NAD⁺ oranını artırması: Sirtuinler, maya hücrelerinden insan türüne kadar bütün canlılarda evrimsel olarak mevcudiyetini korumuş ve birçok metabolik süreçte işlev gösteren enzimlerdir. Memelilerde bulunan 7 çeşit sirtuinden, üzerinde en çok araştırma yapılmış olanı; başlıca çekirdekte yer alan ve sitoplazmaya da geçebilen SIRT1'dir. Bu enzim, NAD⁺-bağımlı bir deasetilazdır ve ko-substrat olarak NAD⁺'yi kullanarak asetile proteinleri deasetile hale getirmektedir (Şekil 3).



Şekil 3. SIRT1 enziminin NAD⁺ aracılığıyla proteinleri deasetile hale getirmesi.

Egzersiz, açlık, kalori kısıtlaması gibi enerji/besin stresi yaratan durumlarda, NAD⁺ seviyeleri yükselir ve bu durum SIRT1 aktivitesini artırır; böylece muhtemelen PGC-1 α (PPAR γ koaktivatör 1 α) ve FOXO'ların (Forkhead-O-box) deasetilasyonu ile dolaylı olarak ve PPAR γ ve LXR (liver X reseptör) üzerinden de direkt olarak ibre mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu yönüne kayar. SIRT1 tarafından LXR'nin deasetilasyonu, onun transkripsiyonel aktivitesini artırmakta ve bu sayede kolesterolün safra asitlerine dönüşümü uyarılmaktadır. PPAR γ , başlıca yağ dokusunda işlev gören bir çekirdek reseptörüdür ve yağ depolanması sürecini aktive eder. SIRT1, PPAR γ aktivitesini baskılayarak, yağ depolarının mobilizasyonunu sağlamaktadır. Karaciğer hücrelerinde alkol metabolizması sonucu NADH/NAD⁺ oranının artması, SIRT1 aktivitesini inhibe eder ve yağ asidi oksidasyonunu azaltır; bu sebeple, kronik alkol alımının uzun dönem etkisi, yağ asidi birikimine bağlı olarak ortaya çıkan karaciğer yağlanmasıdır⁹ (Şekil 4).

⁹ French SW. Chronic alcohol bingeing injures the liver and other organs by reducing NAD⁺ levels required for sirtuin's deacetylase activity. Exp Mol Pathol. 2016;100:303-6.



Şekil 4. Kronik alkol alımının, SIRT1 aktivitesini baskılayarak karaciğer yağlanmasına yol açma mekanizması.

SIRT1 aktivitesi, (nükleer faktör kappa beta (NF-κB) yolunun negatif regülasyonu yoluyla) antiinflamatuvar¹⁰, kansere karşı koruyucu¹¹, beyindeki sinirsel hasarın tamir yollarını aktifleştirici¹², (endotelial nitrik oksit sentaz enzimini deasetile hale getirerek ve bu sayede aktive ederek) damar genişletici¹³, (lipogenez aktivatörü olan SREBP-1c'yi deasetile hale getirerek ve böylece inhibe ederek) lipogenez engelleyici¹⁴, pankreasın beta hücrelerinden insülin¹⁵ ve hipofiz bezinden büyüme hormonu¹⁶ salınımını uyarıcı etkiler gösterir. Kronik

¹⁰ Canto C, Auwerx J. Targeting Sirtuin 1 to Improve Metabolism: All You Need Is NAD+? *Pharmacol Rev.* 2012;64:166-87.

¹¹ Herranz D, Munoz-Martin M, Canamero M, et al. Sirt1 improves healthy ageing and protects from metabolic syndrome-associated cancer. *Nat Commun.* 2010;1:3.

¹² Donmez G, Wang D, Cohen DE, Guarente L. SIRT1 suppresses beta-amyloid production by activating the alpha-secretase gene ADAM10. *Cell.* 2010;142:320-32.

¹³ Mattagajasingh I, Kim CS, Naqvi A, Yamamori T, Hoffman TA, Jung SB, DeRicco J, Kasuno K, Irani K. SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104:14855-60.

¹⁴ Ponugoti B, Kim DH, Xiao Z, et al. SIRT1 deacetylates and inhibits SREBP-1C activity in regulation of hepatic lipid metabolism. *J Biol Chem.* 2010;285:33959-70.

¹⁵ Bordone L, Motta MC, Picard F, et al. Sirt1 regulates insulin secretion by repressing UCP2 in pancreatic beta cells. *PLoS Biol.* 2006;4:e31.

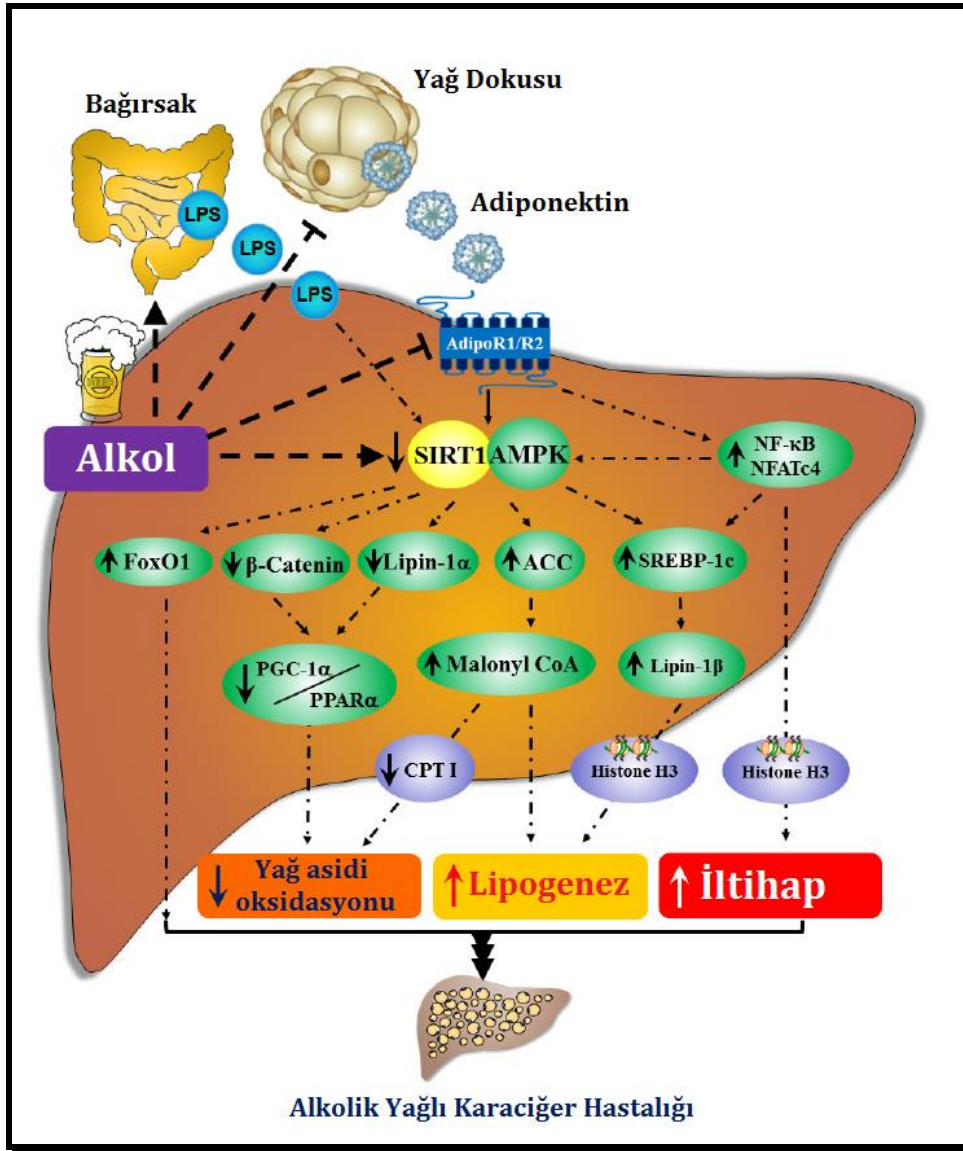
¹⁶ Cohen DE, Supinski AM, Bonkowski MS, Donmez G, Guarente LP. Neuronal SIRT1 regulates endocrine and behavioral responses to calorie restriction. *Genes Dev.* 2009; 23:2812-7.

alkol kullanımının SIRT1 aktivitesini baskı altında tutması, şüphesiz bütün bu önemli fonksiyonların da aksamasına yol açacaktır.

Etanol, NADH/NAD⁺ oranını artırmanın yanı sıra; reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açarak, bağırsak kaynaklı lipopolisakkarit (LPS) seviyelerini yükselterek ve asetaldehit ile asetat gibi metabolitler üzerinden de SIRT1 ve bu enzimle yakından irtibatlı olan AMPK aktivitesini azaltabilir. SIRT1, başlıca hücre çekirdeğinde bulunduğu halde, etanol maruziyeti SIRT1'in çekirdekten sitoplazmaya geçişine neden olur. Bağırsak kaynaklı LPS seviyelerinin yükselmesi, **proinflamatuvar sitokinlerin üretimini** artırır. Adiponektin, kendi reseptörleri (AdipoR1/R2) üzerinden SIRT1/AMPK sinyal yolunu uyarır. Resveratrol ve rosiglitazon gibi moleküller, adiponektin seviyelerini yükseltirken; kronik etanol alımı, **adiponektin seviyelerinin azalmasına** yol açmaktadır. SIRT1, NF-κB (nuclear transcription factor-κB) üzerindeki lizin rezidülerini deasetile ederek antiinflamatuvar etkiler gösterir. NFATc4 (nuclear factor activated T cells c4), proinflamatuvar sitokinlerin düzenlenmesinden sorumlu bir transkripsiyon faktörüdür. Etanol, SIRT1'i baskıda tutarak, NFATc4'ün nükleer birikimini ve aktivasyonunu uyarır. SIRT1, FoxO1 (forkhead transcription factor O1)'in DNA bağlanma bölgesindeki lizin rezidüsünü deasetile eder. Etanol ise, SIRT1 inhibisyonu üzerinden FoxO1 asetilasyonunu artırarak onun nükleer retansiyonunu baskılar. β–katenin eksikliği, PPARα (peroxisome proliferator-activated receptor alpha) aracılı mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunu bozar. Lipin 1α, lipogenezi azaltıp, yağ asidi oksidasyonunu artıran bir enzimdir. Lipin 1β ise lipogenezi artırır. Lipin 1α aktivitesinin eksikliği, PGC1α (peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator-alpha) aktivitesini azaltarak yağ asidi oksidasyonunun aksamasına yol açar. Etanole maruziyet karaciğerde **lipin 1β/1α oranını artırır**. Etanole bağlı olarak AMPK aktivitesinin azalması, asetil-CoA karboksilaz (ACC) enzimini uyararak malonil-CoA sentezini artırır. Bu molekül, yağ asidi sentezi için bir prekürsördür. Aynı zamanda bu öncül molekül, karnitin palmitoiltransferaz 1 (CPT1) enzimini de baskılayarak, uzun zincirli yağ açıl-CoA'ların mitokondriye girişini engeller ve **yağ asitlerinin oksidasyon sürecini bozar**. SREBP1c (sterol regulatory element-binding protein 1c), deasetile formda inhibe olan bir proteindir. SIRT1 gibi deasetilazların inhibe olması, SREBP1c'nin asetile formda kalmasına ve böylece aktifleşmesine yol açar. Aktive olmuş SREBP1c, lipojenik enzimler üzerinden **lipogenezi uyarır**. PGC1α, SIRT1 tarafından deasetile edilerek aktifleştirilen bir transkripsiyonel düzenleyicidir. Etanol, SIRT1 enzimini baskılayarak, PGC1α'nin asetile formunu artırır ve onu inaktive eder. PGC1α ve PPARα aktivitesinin bozulması, yağ asidi oksidasyonunu azaltarak, **yağlı karaciğer hastalığının gelişimini** tetikler. SIRT1 tarafından histon H3'ün lizin 9 rezidüsü deasetile edilebilir.

Karaciğerde etanol tarafından SREBP1c- lipin 1β sinyali yolunun aktivasyonu, histon H3 lizin 9 rezidüsünün asetilasyonunun artışıyla ilişkilidir ve bu durum yağlı karaciğer hastalığının gelişimine katkıda bulunur. SIRT1 aktivitesini artıran resveratrol, rosiglitazon (PPARα agonisti), salvianolik asit B ve doymuş yağ asitleri gibi moleküller hastalık sürecini iyileştirebilir (Şekil 5).

Hücrel NADH'ın artması; pirüvatın laktata dönüşümünü artırarak, miyofibroblastlar tarafından kollajen sentezini uyarmakta ve fibrotik süreci tetiklemektedir¹⁷.



Şekil 5. Alkolik yağlı karaciğer hastalığının gelişiminde etkili biyokimyasal mekanizmalar¹⁸.

¹⁷ Lieber CS. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. Alcohol. 2004;34:9-19.

¹⁸ You M, Jogasuria A, Taylor C, Wu J. Sirtuin 1 signaling and alcoholic fatty liver disease. Hepatobiliary Surg Nutr. 2015;4:88-100.

3.3.2. Alkolün hücrede oksidatif stres oluşturmaları: Eşleşmemiş elektronlara sahip olan atomlar ya da moleküller “serbest radikal” olarak adlandırılır. Serbest radikaller genellikle kararsız ve yüksek oranda reaktif olduklarından dolayı, biyolojik sistemlerde hasar (lipit peroksidasyonu, DNA zincir kırıkları vb.) oluşturabilir. Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı vücudu koruyan maddelere “antioksidan” denir. Vücutta, serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki dengenin, serbest radikaller lehine bozulması, “oksidatif stres” olarak adlandırılmaktadır. Akut ve kronik alkol tüketiminin reaktif oksijen türlerinin üretimini artırdığı, hücrel antioksidan seviyelerini düşürdüğü ve böylece başta karaciğer olmak üzere birçok dokuda oksidatif stres oluşturduğu gösterilmiştir^{19,20,21}.

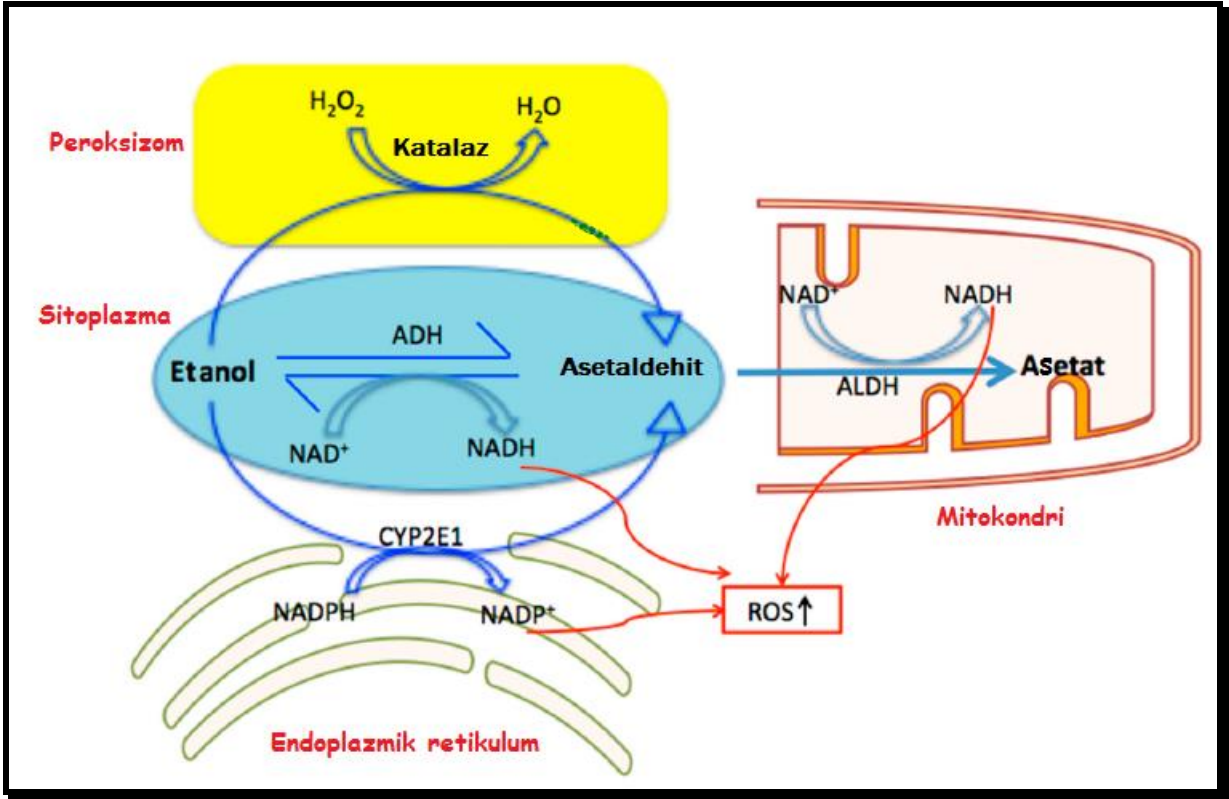
Karaciğerde, alkol metabolizması sırasında, dehidrogenaz sistemi ve mikrozomal etanol oksidasyon sisteminin açığa çıkardığı NADH ve NADP⁺, hücrel ROS artışına yol açmaktadır. NADH, başlıca mitokondriyal elektron transfer zinciri ile NAD⁺'ya okside edilir; oksijene elektronların transferi esnasında süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türleri oluşur. Fizyolojik şartlarda, etanolün çok küçük bir miktarı (yaklaşık %10'u) CYP2E1 tarafından asetaldehite okside edilir; kronik alkol kullanımında ise, CYP2E1 indüklenir ve bu yolun önemi artar. CYP2E1'in katalitik reaksiyonu süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve hidroksietil radikali gibi reaktif oksijen türleri üretir (Şekil 6). Bunun dışında, alkole bağlı endotokseminin tetiklediği Kupffer hücre aktivasyonunun da, karaciğerde ROS artışı ve oksidatif stres oluşumunda rolü vardır²².

¹⁹ Dey A, Cederbaum AI. Alcohol and oxidative liver injury. *Hepatology*. 2006;43:S63-74.

²⁰ Wu D, Cederbaum AI. Oxidative stress and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*. 2009;29:141-54.

²¹ <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh27-4/277-284.htm>

²² Kono H, Rusyn I, Yin M, et al. NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants in alcohol-induced liver disease. *J Clin Invest*. 2000;106:867-72.



Şekil 6. Karaciğerde alkol metabolizmasından kaynaklanan ROS artışı.

Gama-glutamilttransferaz alkolle ilişkili karaciğer hastalığının iyi bilinen bir serum belirteçidir ve düşük antioksidan düzeylerinin, yükselmiş GGT seviyeleri ile korele olduğu gösterilmiştir²³.

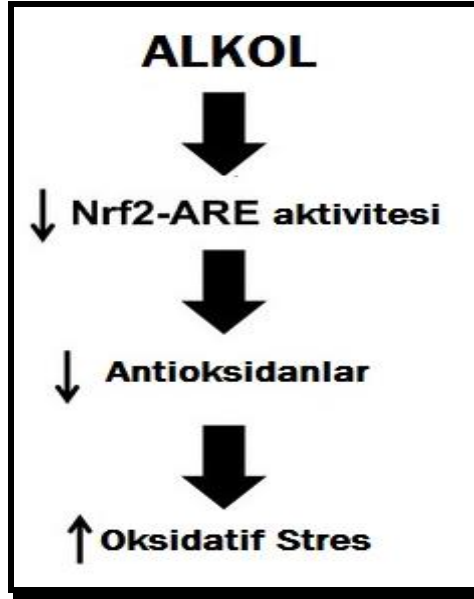
Nrf2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor-2), hüresel redoks dengesinin başlıca düzenleyicisidir. Fizyolojik koşullarda, Nrf2, sitoplazmada Keap1 (kelch-like ECH-associated protein-1) ile bağlı haldedir. Oksidatif stres oluştuğunda, Nrf2, Keap1'den ayrılır ve çekirdeğe geçer. Çekirdeğe geçen Nrf2 molekülleri, burada ARE (antioxidant response element) ile etkileşir. Bu etkileşim, antioksidan enzimlerin sentezini sağlayan hedef genlerin uyarılmasını sağlar²⁴. Alkol, Nrf2 aracılı ARE aktivasyonunu baskılayarak, hücreleri oksidatif strese karşı koruyan savunma mekanizmalarını bozmaktadır^{25,26} (Şekil 7).

²³ Koenig G, Seneff S. Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. *Dis Markers*. 2015;2015:818570.

²⁴ Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2013;53:401-26.

²⁵ Sueblinvong V, Tseng V, Smith T, et al. TGFβ1 mediates alcohol-induced Nrf2 suppression in lung fibroblasts. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;38:2731-42.

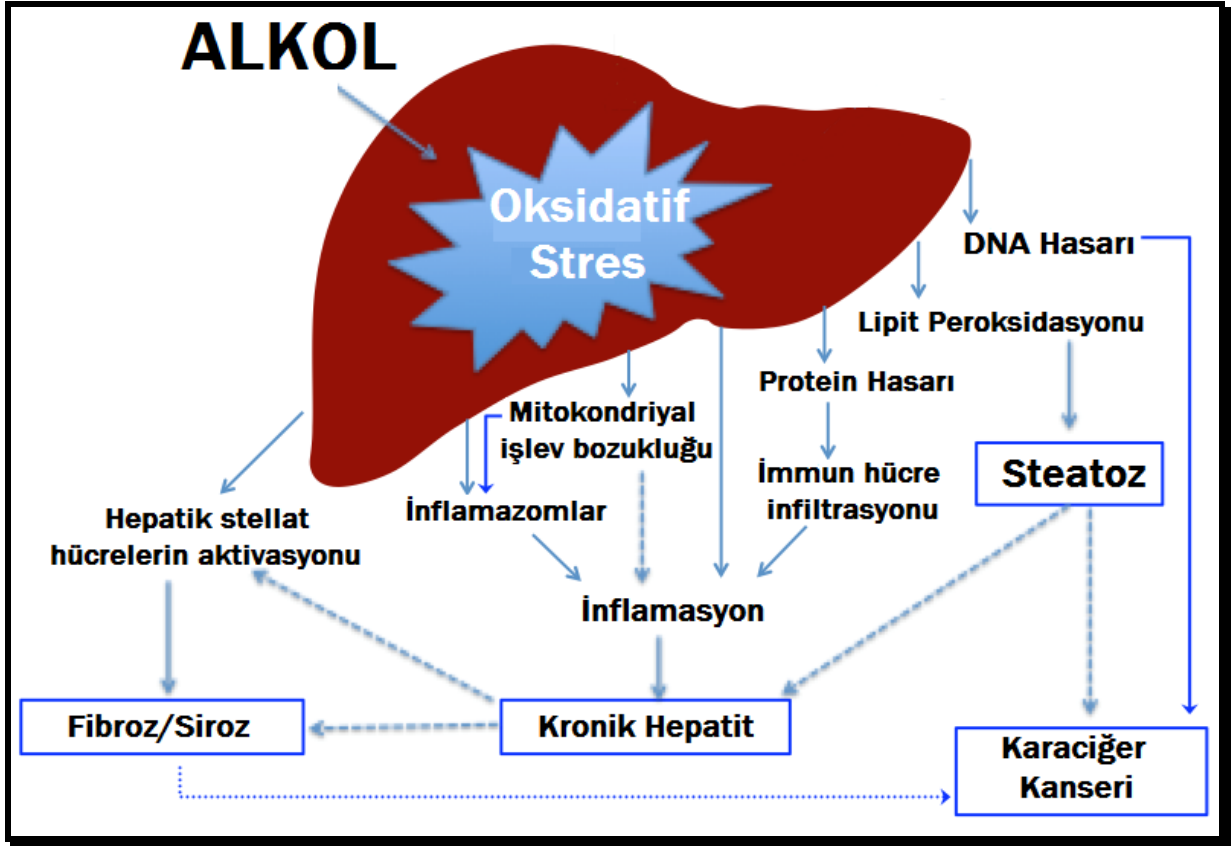
²⁶ Jensen JS, Fan X, Guidot DM. Alcohol causes alveolar epithelial oxidative stress by inhibiting the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2-antioxidant response element signaling pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;48:511-7.



Şekil 7. Alkolün Nrf2 üzerinden antioksidanları baskılaması.

Alkolün indüklediği oksidatif strese bağlı lipit peroksidasyonu sonucu oluşan toksik aldehitler (malondialdehit (MDA), 4-hidroksinonenal (4-HNE) vb.), DNA gibi hücrenel bileşenlerle etkileşerek zararlı etkiler ortaya çıkarabilir²⁷. MDA ve asetaldehitin etkileşimi, bu moleküllerin tek başlarına sahip oldukları karsinojenik etkiyi potansiyalize eder. Lipit peroksidasyonu, ayrıca, hepatik stellat hücrelerini tetikleyerek, bu hücrelerin prolifer olmasına ve kollajen üretmesine yol açar (Şekil 10). Karaciğer Kupffer hücreleri de, oksidatif strese maruz kaldıklarında, inflamasyonla ilişkili çeşitli sitokinler (TNF- α gibi) salgılar. Alkole bağlı oksidatif stresin karaciğer üzerindeki etkileri Şekil 8’de özetlenmiştir.

²⁷ Sapkota M, Wyatt TA. Alcohol, Aldehydes, Adducts and Airways. *Biomolecules*. 2015;5:2987-3008.



Şekil 8. Alkole bağlı oksidatif stresin karaciğer üzerindeki etkileri²⁸.

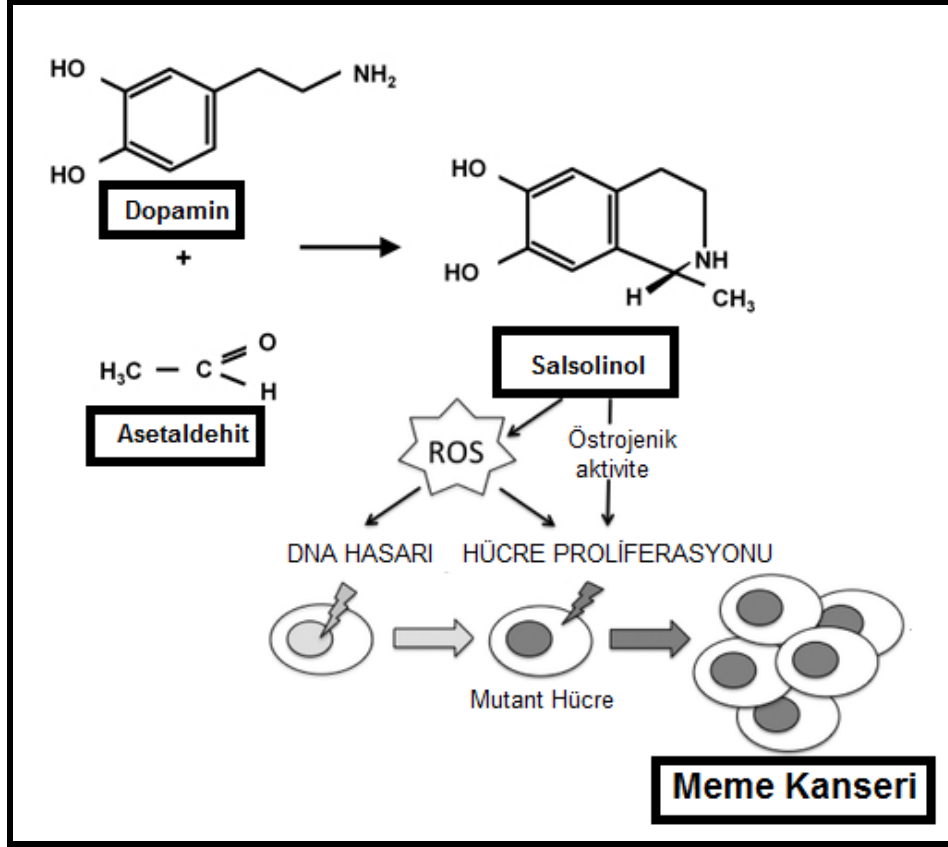
3.3.3. Alkolün metaboliti olan asetaldehitin toksik ve kanserojen etkileri: Etanolün asetaldehite oksidasyonu, alkol metabolizmasının ilk basamağını oluşturur ve ADH enzimi tarafından katalizlenir. İnsanlarda en az 8 ADH izoenzimi bulunmaktadır. ADH; karaciğer dışında, sindirim kanalı, böbrek, burun mukozası, testis ve rahimde de bulunmaktadır. Asetalehit, elektrofilik doğası nedeniyle, organizmanın yapısal bileşenleriyle (proteinler, lipitler, DNA, nörotransmitterler vb.) bağlanarak (asetaldehitin dopamin ile etkileşmesi sonucu salsolinol; DNA ile etkileşmesi sonucu 1,N²-propano deoksiguanozin oluşması gibi) hücresel fonksiyonları bozabilir^{29,30,31} (Şekil 9). Ayrıca AMPK aktivitesini azaltarak; PPAR inhibisyonu ve SREBP aktivasyonu yoluyla, lipit homeostazını da olumsuz şekilde etkiler (Şekil 5).

²⁸ Li S, Tan HY, Wang N, et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *Int J Mol Sci.* 2015;16:26087-124.

²⁹ Balbo S, Meng L, Bliss RL, Jensen JA, Hatsukami DK, Hecht SS. Time course of DNA adduct formation in peripheral blood granulocytes and lymphocytes after drinking alcohol. *Mutagenesis.* 2012;27:485-90.

³⁰ Antoniak DT, Duryee MJ, Mikuls TR, Thiele GM, Anderson DR. Aldehyde-modified proteins as mediators of early inflammation in atherosclerotic disease. *Free Radic Biol Med.* 2015;89:409-18.

³¹ Balbo S, Brooks PJ. Implications of acetaldehyde-derived DNA adducts for understanding alcohol-related carcinogenesis. *Adv Exp Med Biol.* 2015;815:71-88.



Şekil 9. Asetaldehitin dopamin ile etkileşmesi sonucu salsolinol oluşur. Salsolinol ile meme kanseri arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir³².

Hepatik fibroz, kronik karaciğer hastalığının siroza ilerlemesiyle ilişkili temel histolojik özelliktir. Asetaldehit, karaciğerde fibrogenezi tetikleyen ajanların başında gelir^{33,34}. Casini ve ekibi, asetaldehitin matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1; fibriler kollajenaz) gen ekspresyonunu inhibe ederken; MMP-2 gen ekspresyonunu artırdığını bulmuşlardır³⁵. Bu durum, normal bazal membran yapısının bozularak, yerini fibriler kollajenin almasına yol açabilir (Tip IV kollajenin yerini, Tip I kollajenin alması). Asetaldehit, hepatik stellat hücrelerinde AP-1 (activator protein-1), SP-1 (specificity protein-1), BTEB (basic transcription element binding protein) ve C/EBP β (CAAT/enhanced binding protein) aktivasyonuna; PPAR γ 'nın ise inhibisyonuna neden olur; ayrıca TGF β tip II reseptör

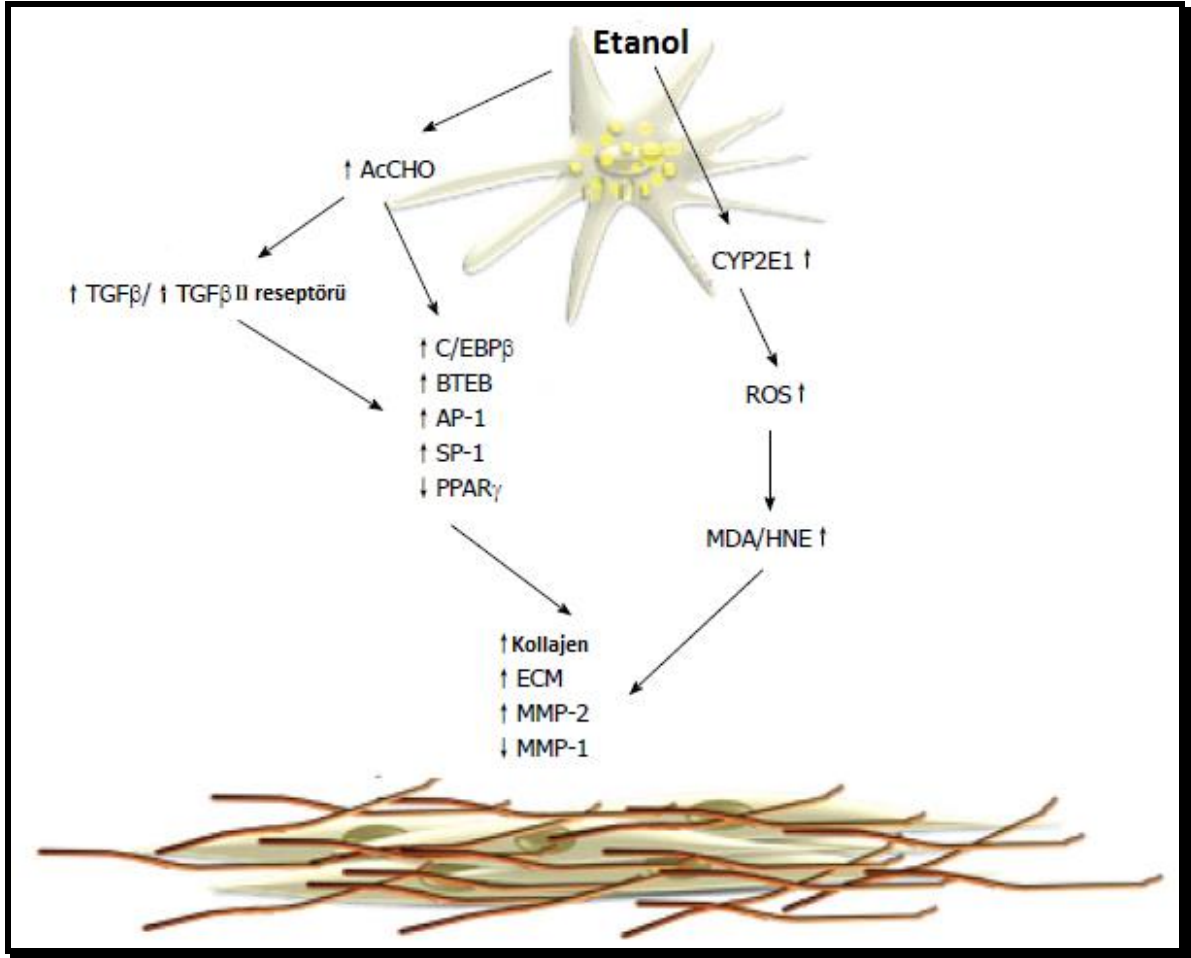
³² Murata M, Midorikawa K, Kawanishi S. Oxidative DNA damage and mammary cell proliferation by alcohol-derived salsolinol. *Chem Res Toxicol.* 2013; 26:1455-1463.

³³ Moshage H, Casini A, Lieber CS. Acetaldehyde selectively stimulates collagen production in cultured rat liver fat-storing cells but not in hepatocytes. *Hepatology.* 1990;12:511-8.

³⁴ Casini A, Cunningham M, Rojkind M, Lieber CS. Acetaldehyde increases procollagen type I and fibronectin gene transcription in cultured rat fat-storing cells through a protein synthesis-dependent mechanism. *Hepatology.* 1991;13:758-65.

³⁵ Casini A, Ceni E, Salzano R, Milani S, Schuppan D, Surrenti C. Acetaldehyde regulates the gene expression of matrix-metalloproteinase-1 and -2 in human fat-storing cells. *Life Sci.* 1994;55:1311-6.

ekspresyonunu ve TGF β -1 sekresyonunu artırır. Tüm bu etkiler, karaciğerde fibrogenezin indüklenmesine yol açmaktadır (Şekil 10).



Şekil 10. Alkolik fibrozun temel moleküler mekanizması³⁶.

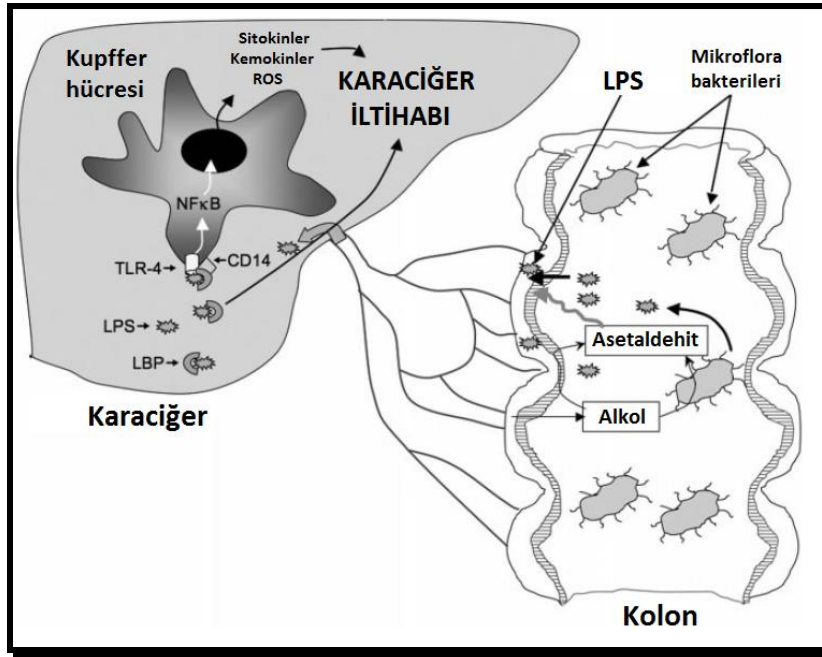
Bakterilerin yapısında bulunup, genellikle bu bakterilerin harabiyeti sırasında açığa çıkan toksik moleküllere “endotoksin” adı verilir. Kanda endotoksin mevcudiyeti ise “endotoksemi” olarak isimlendirilir. Bağırsak mikroflorası dolaşımdaki endotoksinlerin başlıca kaynağını oluşturur. Yapılan bilimsel araştırmalar, endotoksemi ile alkolik karaciğer hastalıklarının gelişimi arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir^{37,38}. Gram negatif bakterilerin hücre duvarından köken alan lipopolisakkaritler (LPS), üzerinde en çok araştırma yapılmış olan endotoksinlerdir. Alkol, bağırsakta bakteri çoğalmasını destekleyici bir

³⁶ Ceni E, Mello T, Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. World J Gastroenterol. 2014;20:17756-72.

³⁷ Rao R. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease. Hepatology. 2009;50:638-44.

³⁸ Soares JB, Pimentel-Nunes P, Roncon-Albuquerque R, Leite-Moreira A. The role of lipopolysaccharide/toll-like receptor 4 signaling in chronic liver diseases. Hepatol Int. 2010;4:659-72.

ajandır³⁹. Asetaldehit, bağırsak mukozasındaki sıkı (tight) ve tutucu (adherent) bağlantıları bozarak, LPS'lerin bağırsak bariyerini aşmasını kolaylaştırır (Şekil 5 ve Şekil 11)^{40,41}. LPS'ler; LBP (lipopolysaccharide binding protein)/CD14/TLR-4 (toll-like receptor 4) bağımlı bir mekanizma ile Kupffer hücrelerini indükleyerek, proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açar ve böylece iltihabi bir süreç başlatır (Şekil 11)^{42,43}. Bu süreçte öncelikle LBP ile bağlanan LPS; CD14 ve TLR4 proteinlerinden oluşan bir reseptör kompleksiyle etkileşir ve bu etkileşim IRAK (interleukin-1 receptor-associated kinase), MyD88 (myeloid differentiation factor 88) ve TRAF (tumor necrosis factor receptor-associated factor) molekülleri üzerinden NFκB'yi aktiveştirir. NFκB, normalde inhibitör molekül IκBα ile birlikte inaktif durumda bulunur. Endotoksinlerin uyarısı ile başlayan biyokimyasal süreç sonucu, IκBα NFκB'den ayrılır ve böylece NFκB aktive olur. Bu aktivasyon, birtakım sitokinlerin ve NADPH oksidaz yoluyla süperoksitin üretimini tetikler (Şekil 12)⁴⁴.



Şekil 11. Alkolik karaciğer hastalığında endotoksemi.

³⁹ Hauge T, Persson J, Danielsson D. Mucosal bacterial growth in the upper gastrointestinal tract in alcoholics (heavy drinkers). *Digestion*. 1997;58:591-5.

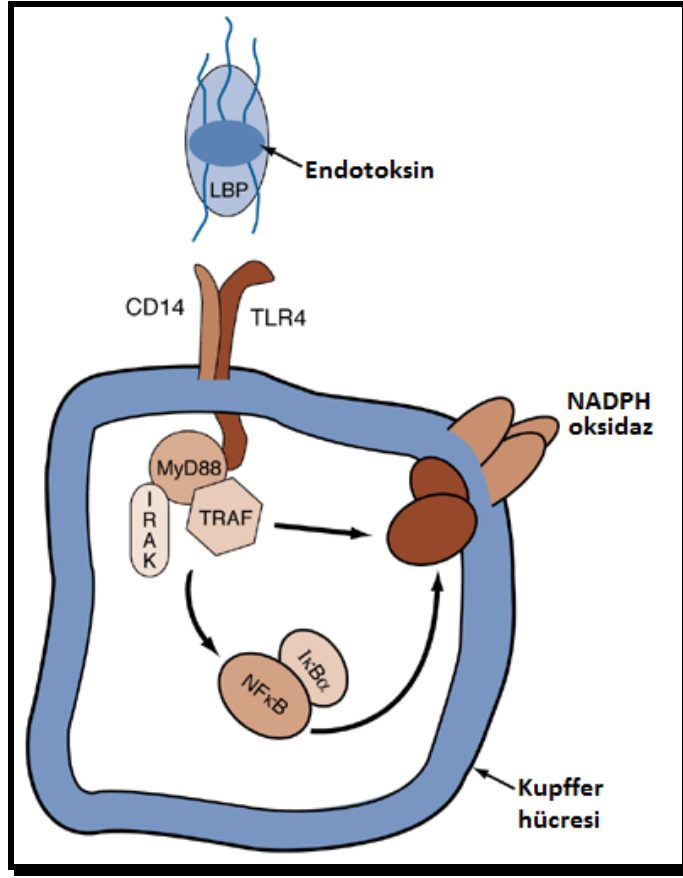
⁴⁰ Bode C, Bode JC. Effect of alcohol consumption on the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17:575-92.

⁴¹ Basuroy S, Sheth P, Mansbach CM, Rao RK. Acetaldehyde disrupts tight junctions and adherens junctions in human colonic mucosa: protection by EGF and L-glutamine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;289:G367-75.

⁴² Gustot T, Lemmers A, Moreno C, et al. Differential liver sensitization to toll-like receptor pathways in mice with alcoholic fatty liver. *Hepatology*. 2006;43:989-1000.

⁴³ Dhanda AD, Collins PL. Immune dysfunction in acute alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:11904-13.

⁴⁴ <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh27-4/300-306.htm>



Şekil 12. Lipopolisakkaritlerin TLR4 üzerinden Kupffer hücrelerini uyarması.

LPS'lerin TLR4 reseptörleriyle etkileşmesi, MyD88-bağımlı ve bağımsız şekilde TRIF/IRF-3 sinyal yolunu aktive eder⁴⁵. TLR reseptörlerinin aktivasyonu IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, MCP-1 (macrophage chemotactic protein 1) ve RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted) gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımını artırır^{46,47}. Ayrıca, etanol, klasik kompleman yolunu aktive ederek⁴⁸ de, iltihabi süreci tetikler. Endotoksinlere cevap olarak Kupffer hücreleri tarafından üretilen ROS; TLR4'ün hepatik ekspresyonunu artırır ve hepatik stellat hücreleri üzerinden profibrojenik ve endotelial hücreler üzerinden proanjiojenik etkiler meydana getirir (Şekil 13). Anjiyogenez, kronik karaciğer hastalıklarında, portal hipertansiyon gibi komplikasyonların gelişiminde suçlanan

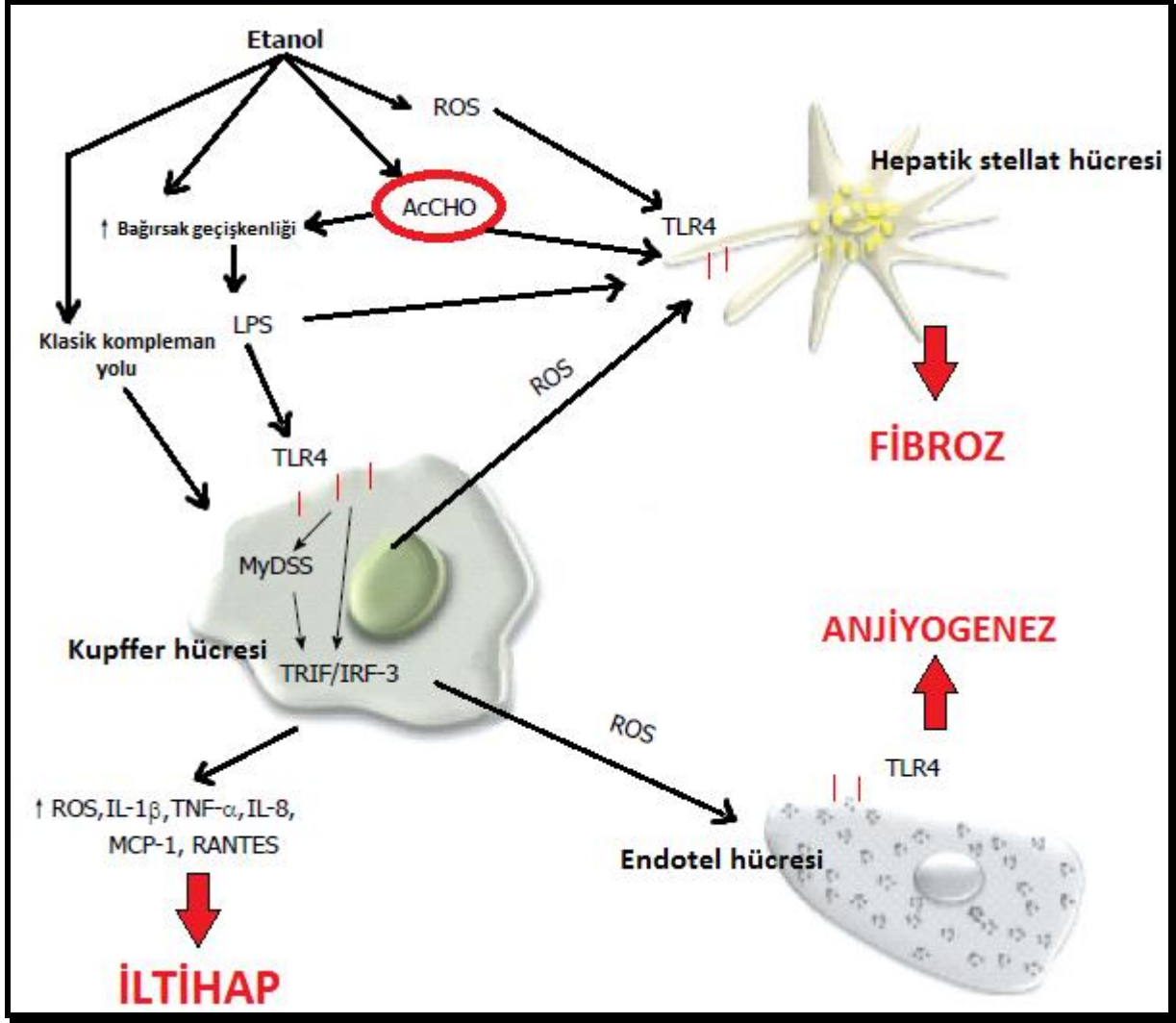
⁴⁵ Zhao XJ, Dong Q, Bindas J, et al. TRIF and IRF-3 binding to the TNF promoter results in macrophage TNF dysregulation and steatosis induced by chronic ethanol. *J Immunol.* 2008;181:3049-56.

⁴⁶ Nagy LE. Recent insights into the role of the innate immune system in the development of alcoholic liver disease. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003;228:882-90.

⁴⁷ <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh27-4/307-316.htm>

⁴⁸ Cohen JI, Roychowdhury S, McMullen MR, Stavitsky AB, Nagy LE. Complement and alcoholic liver disease: role of C1q in the pathogenesis of ethanol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology.* 2010;139:664-74.

başlıca faktörlerden biridir⁴⁹. NK (natural killer) hücrelerinin, aktive olmuş hepatik stellat hücrelerini TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) reseptörleri üzerinden ortadan kaldırarak karaciğer fibrozunu hafiflettiği bilinmektedir⁵⁰. Jeong ve ekibi⁵¹, kronik alkol kullanımının NK hücrelerinin bu işlevini bozduğunu tespit etmişlerdir.



Şekil 13. Etanol ve metaboliti asetaldehitin (AcCHO) karaciğerde iltihabi, fibrotik ve anjiyogenik etkilerine ilişkin biyokimyasal mekanizmalar.

⁴⁹ Kasztelan-Szczerbinka B, Surdacka A, Slomka M, et al. Angiogenesis-related biomarkers in patients with alcoholic liver disease: their association with liver disease complications and outcome. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:673032.

⁵⁰ Glassner A, Eisenhardt M, Kramer B, et al. NK cells from HCV-infected patients effectively induce apoptosis of activated primary human hepatic stellate cells in a TRAIL-, FasL- and NKG2D-dependent manner. *Lab Invest.* 2012;92:967-77.

⁵¹ Jeong WI, Park O, Gao B. Abrogation of the antifibrotic effects of natural killer cells/interferon-gamma contributes to alcohol acceleration of liver fibrosis. *Gastroenterology.* 2008;134:248-58.

Hızlı ADH ve yavaş ALDH enzim aktivitesine sahip kişilerde, oldukça toksik olan asetaldehit ortamdan daha yavaş uzaklaştırılır. Böyle kişiler, asetaldehitin rahatsız edici etkileri nedeniyle yüksek miktarda alkol tüketmekte zorlanırlar ve alkolizm açısından daha düşük bir risk taşırlar; ancak diğer taraftan, asetaldehitin yol açtığı hastalıklara yakalanma riskleri daha yüksek olur. Başka bir ifadeyle, kişiyi alkolizme karşı koruyan genetik varyasyonlar, aynı zamanda, örneğin alkolle ilişkili kanserlere yatkınlığı da artırabilmektedir. Bununla birlikte, alkolizm ve alkolle ilişkili sağlık sorunlarının ortaya çıkması, daha pek çok genetik ve çevresel faktörün birlikte rol oynadığı oldukça kompleks bir süreçtir⁵².

3.3.4. Alkolün epigenetik etkileri: Alkolle ve onun ortaya çıkardığı oksidatif stresle ilişkili epigenetik değişiklikler; (a) asetilasyon ve fosforilasyondaki değişiklikler gibi histon modifikasyonları, (b) DNA'nın hipometilasyonu ve (c) mikroRNAlardaki değişikliklerdir.

Etanolün, histonda bölge spesifik asetilasyon, metilasyon ve fosforilasyona neden olduğu bilinmektedir⁵³. Alkolle ilişkili oksidatif stres, tirozin rezidüsünün nitrasyonu yoluyla histon deasetilaz aktivitesini azaltarak ve aynı zamanda histon asetiltransferaz aktivitesini artırarak, histon asetilasyonuna ve bu sayede inflamatuvar olayları tetikleyecek şekilde gen ekspresyonuna yol açmaktadır^{54,55,56}. Transkripsiyonel olarak aktif genler, açık kromatin alanları şeklinde bulunur (ökromatin); histon deasetilasyonu ise kromatin yoğunlaşması (heterokromatin) ile ilişkilidir ve bu durum transkripsiyonu baskılar. Etanol, histon asetiltransferaz üzerinden histon asetilasyonu yaparak, hedef genlerin transkripsiyonunu artırmaktadır⁵⁷. Alkole maruz kalan karaciğer hücrelerinde histon H3'ün lizin (lys, K) 9 rezidüsünün asetilasyonu (H3AcK9) hem *in vitro*⁵⁸ hem de *in vivo*⁵⁹ gösterilmiştir. H3, 5 temel histon proteininden biridir ve H3AcK9 transkripsiyonel aktivasyona neden olur. Alkolün bu etkisinin, asetat aracılı histon asetiltransferaz aktivasyonuna vd. bazı yollara (ERK

⁵² <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/AA72/AA72.htm>

⁵³ Shukla SD, Velazquez J, French SW, Lu SC, Ticku MK, Zakhari S. Emerging role of epigenetics in the actions of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32:1525-34.

⁵⁴ Ito K, Hanazawa T, Tomita K, Barnes PJ, Adcock IM. Oxidative stress reduces histone deacetylase 2 activity and enhances IL-8 gene expression: role of tyrosine nitration. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 315:240-5.

⁵⁵ Rahman I, Marwick J, Kirkham P. Redox modulation of chromatin remodeling: impact on histone acetylation and deacetylation, NF-kappaB and pro-inflammatory gene expression. *Biochem Pharmacol*. 2004; 68:1255-67.

⁵⁶ Choudhury M, Park PH, Jackson D, Shukla SD. Evidence for the role of oxidative stress in the acetylation of histone H3 by ethanol in rat hepatocytes. *Alcohol*. 2010; 44:531-40.

⁵⁷ Mandrekar P. Epigenetic regulation in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2011;17:2456-64.

⁵⁸ Park PH, Miller R, Shukla SD. Acetylation of histone H3 at lysine 9 by ethanol in rat hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;306:501-4.

⁵⁹ Aroor AR, James TT, Jackson DE, Shukla SD. Differential changes in MAP kinases, histone modifications, and liver injury in rats acutely treated with ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34:1543-51.

ve JNK gibi) bağılı olduğu düşünölmektedir⁶⁰. Bu çalışmaları, alkolün indüklediğı alkol dehidrogenaz I gen ekspresyonunun altında yatan mekanizmaya ışık tutmuştur. Shepard ve ekibi⁶¹, alkolün karaciğer hücrelerinde (asetaldehit aracılığıyla) histon deasetilaz 6 (HDAC6) fonksiyonlarını bozduğunu göstermişlerdir. Histon fosforilasyonu da, asetilasyonda olduğu gibi, gen transkripsiyonunu aktive eder. Lee ve Shukla⁶², karaciğer hücrelerinde, etanol ve asetaldehitin histon H3'ün serin 10 ve serin 28 rezidülerinde fosforilasyona yol açtığını tespit etmişlerdir. Ayrıca, alkolün histon metilasyonunu da etkilediğı; bir taraftan H3K9 metilasyonunu azaltırken, diğeri taraftan H3K4 metilasyonunu artırdığı bulunmuştur⁶³.

Alkolün yol açtığı oksidatif stres, ayrıca, DNA metilasyon profilini değıştirerek ve özellikle tümör baskılayıcı genleri susturarak, kanser gelişimini tetikleyebilir^{64,65}. Şiddetli alkolik karaciğer hastalığında, S-adenozil metiyonin (SAM) sentetaz (metiyonin adenoziltransferaz) aktivitesinin azalmasının bir sonucu olarak S-adenozil metiyonin eksikliğinin ortaya çıktığı bilinmektedir⁶⁶. Erken dönemde ise, alkol kullanımının SAM sentetaz aktivitesini değıştirmeksizin (muhtemelen oksidatif stresin etkisiyle) SAM seviyelerini azalttığı tespit edilmiştir⁶⁷. SAM, glutatyonun (GSH) bir prekürsürüdür. Artmış oksidatif stres GSH tüketimini ve buna paralel olarak SAM tüketimini artırır. Azalmış SAM ve GSH ve artmış oksidatif stres, inflamatuvar ve fibrotik süreci tetikleyerek alkolik karaciğer hastalığının gelişimine katkıda bulunur (Şekil 14).

⁶⁰ Park PH, Lim RW, Shukla SD. Involvement of histone acetyltransferase (HAT) in ethanol-induced acetylation of histone H3 in hepatocytes: potential mechanism for gene expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005;289:G1124-36.

⁶¹ Shepard BD, Joseph RA, Kannarkat GT, Rutledge TM, Tuma DJ, Tuma PL. Alcohol-induced alterations in hepatic microtubule dynamics can be explained by impaired histone deacetylase 6 function. *Hepatology.* 2008;48:1671-9.

⁶² Lee YJ, Shukla SD. Histone H3 phosphorylation at serine 10 and serine 28 is mediated by p38 MAPK in rat hepatocytes exposed to ethanol and acetaldehyde. *Eur J Pharmacol.* 2007;573:29-38.

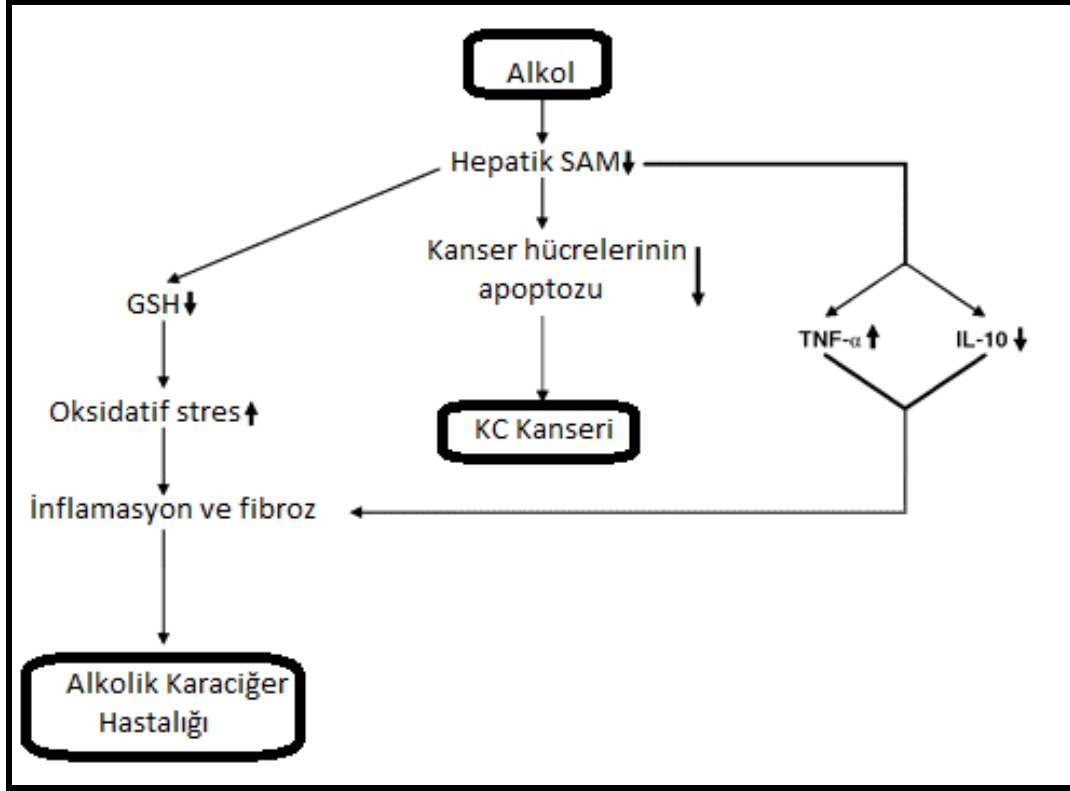
⁶³ Pal-Bhadra M, Bhadra U, Jackson DE, Mamatha L, Park PH, Shukla SD. Distinct methylation patterns in histone H3 at Lys-4 and Lys-9 correlate with up- & down-regulation of genes by ethanol in hepatocytes. *Life Sci.* 2007;81:979-87.

⁶⁴ Lim SO, Gu JM, Kim MS, et al. Epigenetic changes induced by reactive oxygen species in hepatocellular carcinoma: methylation of the E-cadherin promoter. *Gastroenterology.* 2008;135:2128-40.

⁶⁵ Wachsman JT. DNA methylation and the association between genetic and epigenetic changes: relation to carcinogenesis. *Mutat Res.* 1997; 375:1-8.

⁶⁶ Lu SC, Martínez-Chantar ML, Mato JM. Methionine adenosyltransferase and S-adenosylmethionine in alcoholic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21 Suppl 3:S61-4.

⁶⁷ Lieber CS. S-Adenosyl-L-methionine and alcoholic liver disease in animal models: implications for early intervention in human beings. *Alcohol.* 2002;27:173-7.



Şekil 14. Alkolün, SAM seviyelerini azaltarak, alkolik karaciğer hastalığı ve kansere yol açma mekanizması.

SAM, DNA metilasyonunda metil grubu vericisidir ve DNA metilasyonu gen ifadesini baskılamaktadır. Kronik alkol tüketimi, oksidatif stres oluşturarak ve bu sayede S-adenozil metionin (SAM) seviyelerini azaltarak DNA hipometilasyonuna yol açar. DNA'nın global hipometilasyonu neoplastik dönüşümün önemli bir özelliğidir⁶⁸. Lu ve ekibi⁶⁹, etanolle beslenen farelerde, karaciğer metionin, SAM ve DNA metilasyon seviyelerinin azaldığını ve DNA hasarının ortaya çıktığını tespit etmişlerdir.

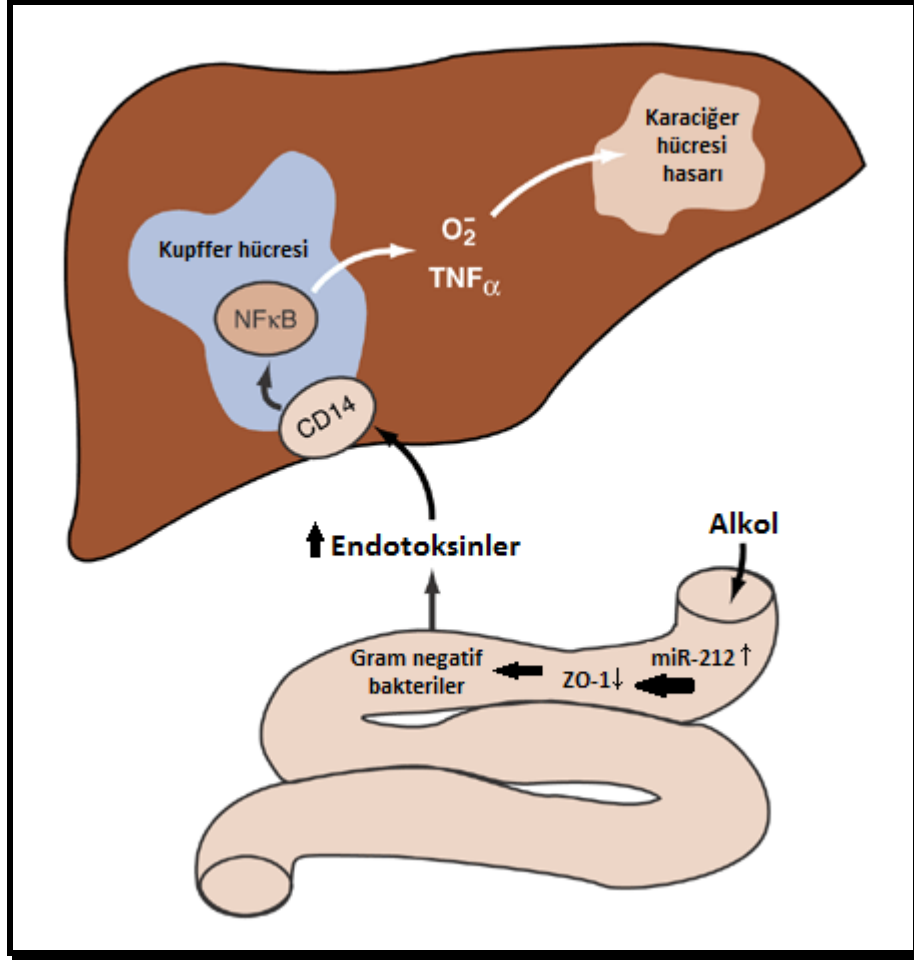
mikroRNalar (miRNA), hedef mRNAların yıkılımını sağlayarak veya translasyonunu engelleyerek etki gösteren epigenetik düzenleyicilerdir. Alkolik karaciğer hastalığında, miR-34a, miR-155, miR-212, miR-217, miR-320, miR-486, miR-705 ve miR-1224 up-regüle olurken; miR-27b, miR-214, miR-199a-3p, miR-182, miR-183, miR-200a ve miR-322 down-regüle olur^{70,71}. Alkolün indüklediği miR-155 ekspresyonu, nükleer faktör kappa beta (NF-

⁶⁸ <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arcr351/6-16.htm>

⁶⁹ Lu SC, Huang ZZ, Yang H, Mato JM, Avila MA, Tsukamoto H. Changes in methionine adenosyltransferase and S-adenosylmethionine homeostasis in alcoholic rat liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000;279:G178-85.

⁷⁰ Bala S, Marcos M, Szabo G. Emerging role of microRNAs in liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15:5633-40.

κB) aracılığıyla, inflamatuvar süreçlerde önemli bir rol oynayan TNF α üretimini artırır⁷². Tang ve ekibi⁷³, alkolün miR-212 ekspresyonunu artırdığını ve bu sayede Zonula okludens 1 (ZO-1) proteininin seviyelerini azalttığını bulmuşlardır. ZO-1 proteini sıkı bağlantı adı verilen hücrel yapılar da görev alan bir protein olduğu için; alkol tüketimine bağlı olarak bu proteinin sentezinin aksaması, özellikle bağırsak permeabilitesini artırarak endotoksinlerin dolaşıma geçmesine ve karaciğer hasarına yol açmasına neden olabilir (Şekil 15).



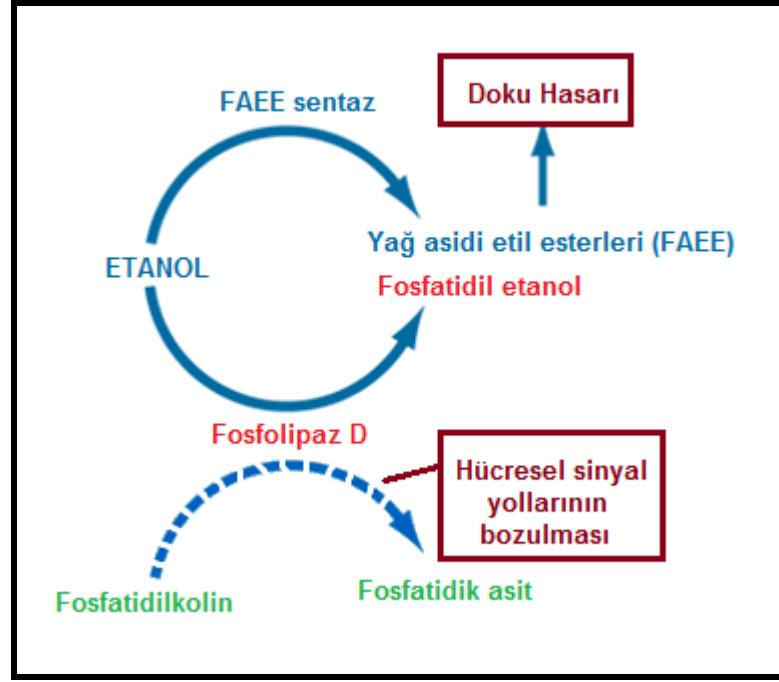
Şekil 15. Alkolün miR-212 ekspresyonunu artırarak endotoksinler aracılığıyla karaciğer hasarını tetiklemeesi.

⁷¹ Dolganiuc A, Petrasek J, Kodys K, et al. MicroRNA expression profile in Lieber-DeCarli diet-induced alcoholic and methionine choline deficient diet-induced nonalcoholic steatohepatitis models in mice. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33:1704-10.

⁷² Bala S, Marcos M, Kodys K, et al. Up-regulation of microRNA-155 in macrophages contributes to increased tumor necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) production via increased mRNA half-life in alcoholic liver disease. *J Biol Chem.* 2011;286:1436-44.

⁷³ Tang Y, Banan A, Forsyth CB, et al. Effect of alcohol on miR-212 expression in intestinal epithelial cells and its potential role in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32:355-64.

3.3.5. Diğer Etkiler: Alkol molekülü, yağ asitleriyle etkileşerek yağ asidi etil esterleri (FAEE) oluşturabilir. Bu bileşiklerin doku hasarına yol açtıkları gösterilmiştir^{74,75,76}. Alkolün bir başka zararlı etkisi de, hücrede fosfolipaz D aktivitesini meşgul etmesidir; bu durum, normal hücrel sinyal yollarının bozulmasına yol açar (Şekil 16)⁷⁷.



Şekil 16. Alkolün, fosfolipaz D aktivitesini meşgul ederek, hücrel sinyal yollarını bozması.

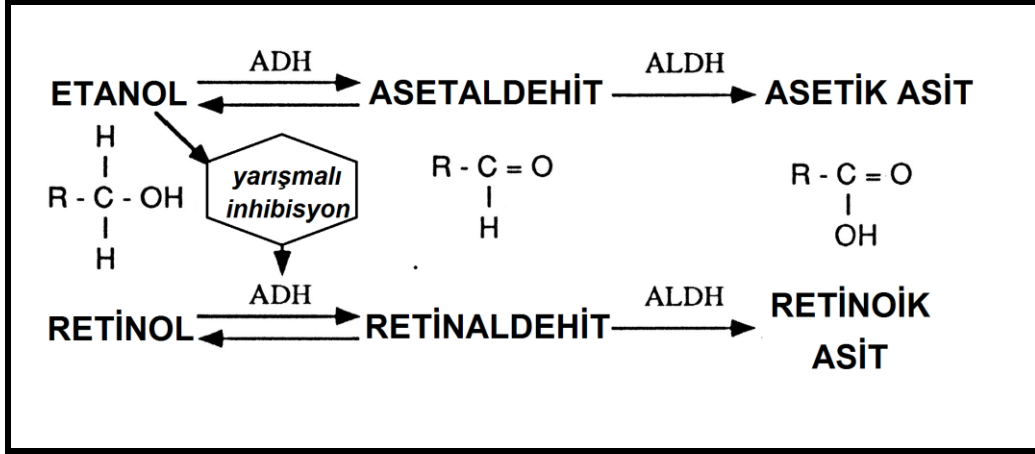
ADH ve ALDH enzimleri, retinolü (A1 vitamini) retinal ve retinoik aside dönüştürmekte ve bu metabolizma, büyüme ve gelişmede önemli bir rol oynamaktadır. Bu enzimlerin, etanolün asetaldehite ve asetik aside dönüştürülmesi içinde kullanılması, yarışmalı inhibisyon nedeniyle, büyüme ve farklılaşma süreçlerinin aksamasına yol açabilir (Şekil 17).

⁷⁴ Laposata M, Hasaba A, Best CA, et al. Fatty acid ethyl esters: recent observations. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2002;67:193-6.

⁷⁵ Vonlaufen A, Wilson JS, Pirola RC, Apte MV. Role of alcohol metabolism in chronic pancreatitis. Alcohol Research & Health. 2007; 30:48-54.

⁷⁶ Mohan SS, Ping XD, Harris FL, Ronda NJ, Brown LA, Gauthier TW. Fatty acid ethyl esters disrupt neonatal alveolar macrophage mitochondria and derange cellular functioning. Alcohol Clin Exp Res. 2015;39:434-44.

⁷⁷ <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh294/245-255.htm>



Şekil 17. Etanolün, ADH ve ALDH enzimlerini, retinol metabolizmasından alıkoyması.

Diyetle folat alımının azalması, folatın bağırsak emiliminin bozulması, karaciğere folat girişinin ve karaciğerde folat depolanmasının aksaması, folatın idrarla atılımının artması ve asetaldehitin dolaşımdaki ana folik asit formunu (5-MTHF; 5-methyltetrahydrofolate) oksidatif yıkıma uğratmasına bağlı olarak; alkolik karaciğer hastalığına tipik olarak folat eksikliği de eşlik eder⁷⁸.

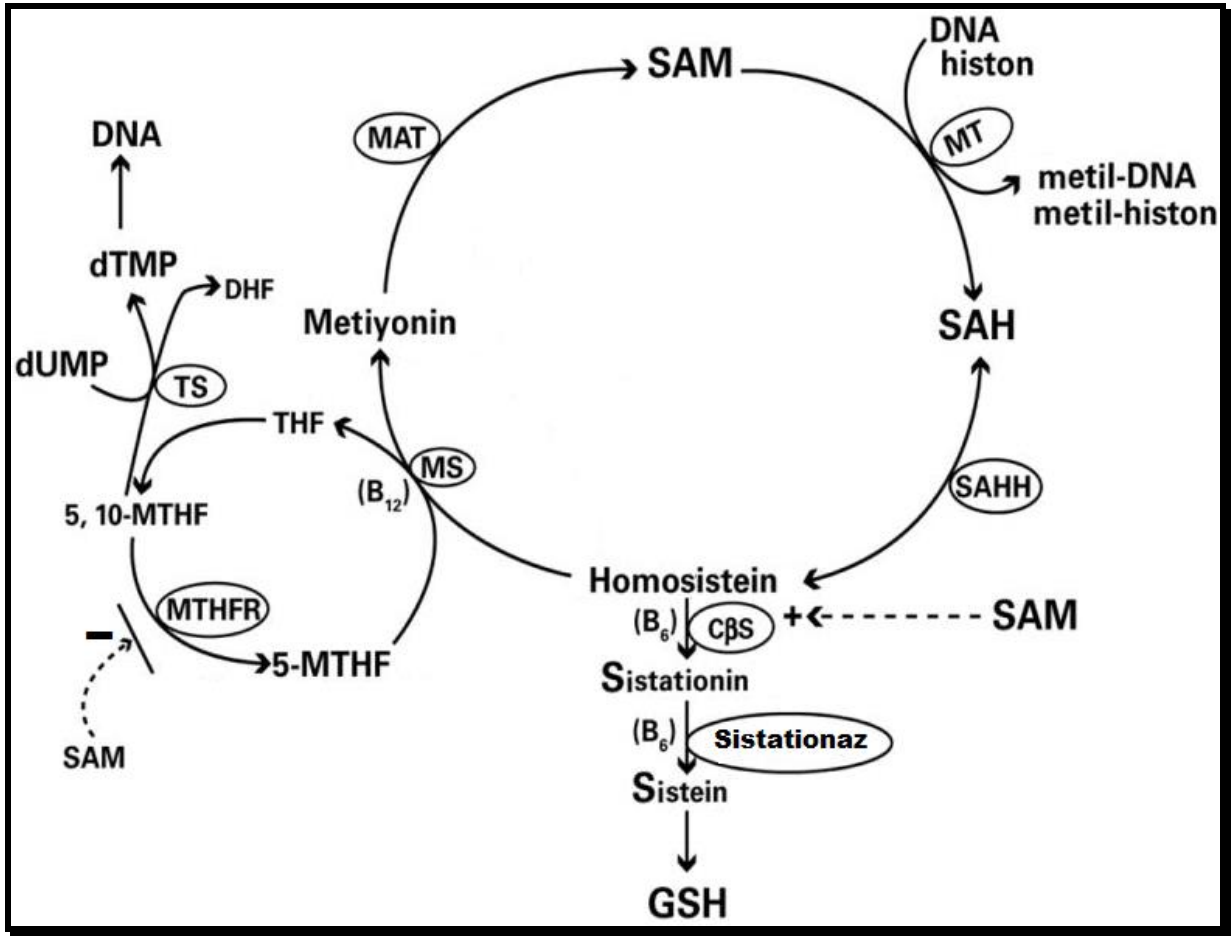
5-MTHF, metionin sentaz (MS) tarafından kullanılır ve bu sayede homosistein metiyonine dönüştürülür. Metiyonin daha sonra metiyonin adenozil transferaz (MAT) enzimi ile S-adenozil metiyonine (SAM) dönüştürülür. SAM, metiltransferazların (MT) aracılık ettiği reaksiyonlarda, DNA ve histonlar başta olmak üzere pek çok molekül için genel bir metil vericisidir. SAM'dan metil transferi sonucu, önce S-adenozil homosistein (SAH) oluşur, ardından iki yönlü çalışabilen SAH hidrolaz (SAHH) enzimi ile homosistein sentezlenir. SAM, aynı zamanda, metil tetrahydrofolat redüktaz (MTHFR) enzimini baskılayarak, 5,10-MTHF'nin timidin sentaz (TS) tarafından kullanılmasını sağlar. Bu enzim, 5,10-MTHF yardımıyla, üridinin (dUMP) timidine (dTMP) dönüşümüne aracılık eder. Alkoliklerde SAM seviyelerinin azalmasına ve bunun sonucu olarak MTHFR enziminin aktivitesinin artmasına bağlı olarak, timin sentezi aksar ve DNA instabilitesi ortaya çıkar (ki bu durum kanser riskini artıran bir faktördür⁷⁹). SAM'ın bir diğer etkisi de, sistatyonin-β-sentaz (CβS) reaksiyonunu stabilize ederek, homosisteinin glutatyona (GSH) dönüşümünü desteklemesidir. GSH, önemli bir antioksidan moleküldür⁸⁰. Alkolik karaciğer hastalığında, folik asit eksikliğine bağlı olarak; (a) homosistein seviyelerinin arttığı, (b) MS aktivitesinin, SAM ve GSH seviyelerinin

⁷⁸ Medici V, Halsted CH. Folate, alcohol, and liver disease. Mol Nutr Food Res. 2013;57:596-606.

⁷⁹ Shen Z. Genomic instability and cancer: an introduction. J Mol Cell Biol. 2011;3:1-3.

⁸⁰ Kerkisick C, Willoughby D. The antioxidant role of glutathione and N-acetyl-cysteine supplements and exercise-induced oxidative stress. J Int Soc Sports Nutr. 2005;2:38-44.

azaldığı, (c) oksidatif stres belirteci olan malondialdehit (MDA) ile karaciğer hücre hasarının belirteci olan alanin transaminaz (ALT) seviyelerinin yükseldiği ve (d) global DNA hipometilasyonunun ve DNA zincir kırıklarının arttığı tespit edilmiştir⁸¹. Asetaldehit, B6 vitamininin yıkımını artırarak, bu vitaminin seviyelerini azaltır⁸². B6 vitamini, homosisteinin GSH'ya dönüştüğü yolda, hem CβS hem de sistationaz enziminin kofaktörüdür. Alkolizme bağlı B6 eksikliği, bu nedenle, homosistein birikimine ve GSH seviyelerinin azalmasına katkıda bulunur. Folat ve metiyonin metabolizması arasındaki ilişki, Şekil 18'de özetlenmiştir.



Şekil 18. Folat ve metiyonin metabolizması arasındaki ilişki.

⁸¹ Halsted CH, Villanueva JA, Devlin AM, et al. Folate deficiency disturbs hepatic methionine metabolism and promotes liver injury in the ethanol-fed micropig. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99:10072-7.

⁸² Lumeng L. The role of acetaldehyde in mediating the deleterious effect of ethanol on pyridoxal 5'-phosphate metabolism. J Clin Invest. 1978;62:286-93.

4. Alkolün Yol Açtığı Sağlık Sorunları

4.1. Kanser

Dünya genelindeki bütün kanserlerin yaklaşık olarak %3.6'sı kronik alkol tüketiminden kaynaklanmaktadır⁸³. Alkolün kanser gelişimini tetikleme mekanizmasını aydınlatmaya dönük bilimsel araştırmalar halen devam etmekle birlikte, bugüne kadar yapılan çalışmalar özellikle iki faktörün önemli olabileceğini göstermiştir: asetaldehit ve oksidatif stres^{84,85}.

Alkol metabolizmasının ilk ürünü olan asetaldehit, DNA replikasyonunu bozan ve DNA tamir süreçlerini inhibe eden bir madde olarak alkolle ilişkili kanserlerin gelişiminde suçlanan başlıca faktördür ve alkol metabolizmasının bazı aşamaları (CYP2E1) esnasında oluşan serbest oksijen radikalleri de, DNA'nın ve proteinlerin yapısını bozarak ve karsinojen ürünler ortaya çıkararak kanser gelişimine katkıda bulunabilmektedir⁸⁶. Ayrıca artmış östrojen konsantrasyonu (meme kanserinde) ve folat metabolizmasındaki değişiklikler de, suçlanan diğer önemli etkenler arasında sayılabilir⁸⁷.

Alkol tüketimiyle yakından ilişkili kanser türleri arasında, ağız-yutak^{88,89}, gırtlak⁹⁰, yemek borusu⁹¹, pankreas⁹², karaciğer^{93,94}, kolorektal⁹⁵ ve meme⁹⁶ kanserlerini sayabiliriz.

Çok az miktarda alkol tüketildiğinde (günde 1 drink (~10g civarı) dahi, bazı kanser türlerinde riskin arttığı görülmüştür: ağız ve yutak kanserleri, yassı hücreli yemek borusu kanseri ve meme kanseri⁹⁷.

⁸³ Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:599-612.

⁸⁴ Seitz HK, Mueller S. Alcohol and cancer: an overview with special emphasis on the role of acetaldehyde and cytochrome P450 2E1. *Adv Exp Med Biol*. 2015;815:59-70.

⁸⁵ Eriksson CJ. Genetic-epidemiological evidence for the role of acetaldehyde in cancers related to alcohol drinking. *Adv Exp Med Biol*. 2015;815:41-58.

⁸⁶ Seitz HK, Becker P. Alcohol metabolism and cancer risk. *Alcohol Res Health*. 2007; 30:38-41, 44-47.

⁸⁷ Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*. 2006; 7:149-156.

⁸⁸ McCullough MJ, Farah CS. The role of alcohol in oral carcinogenesis with particular reference to alcohol-containing mouthwashes. *Aust Dent J*. 2008; 53:302-305.

⁸⁹ Ogden GR, Wight AJ. Aetiology of oral cancer: alcohol. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1998; 36:247-251.

⁹⁰ La Vecchia C, Zhang ZF, Altieri A. Alcohol and laryngeal cancer: an update. *Eur J Cancer Prev*. 2008; 17:116-124.

⁹¹ Szumilo J. Epidemiology and risk factors of the esophageal squamous cell carcinoma. *Pol Merkur Lekarski*. 2009; 26:82-85.

⁹² Go VL, Gukovskaya A, Pandol SJ. Alcohol and pancreatic cancer. *Alcohol*. 2005; 35:205-211.

⁹³ McKillop IH, Schrum LW. Role of alcohol in liver carcinogenesis. *Semin Liver Dis*. 2009; 29:222-232.

⁹⁴ Goma AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2008; 14:4300-4308.

⁹⁵ Szalay F. Alcohol-induced gastrointestinal diseases. *Orv Hetil*. 2003; 144:1659-1666.

⁹⁶ Roisman I, Lifshitz I. Alcohol: a risk factor for breast cancer. *Harefuah*. 2006; 145:39-41, 77.

⁹⁷ Pelucchi C, Tramacere I, Boffetta P, Negri E, Vecchia CL. Alcohol Consumption and Cancer Risk. *Nutr Cancer*. 2011; 63:983-990.

4.2. Karaciğer Hastalıkları

Alkole bağlı karaciğer hastalığı, akut tutulum şeklinde olabileceği gibi, kronik (steatoz, steatohepatit, fibroz, siroz ve kanser) hale de gelebilir⁹⁸.

Karaciğerin alkole maruziyetinin ilk sonucu, karaciğer hücrelerinde lipit birikimidir (steatoz). Bu yağlanma süreci geri dönüşümlü olmakla birlikte; maruziyetin uzun süreli olması ve başka faktörlerin de etkisiyle inflamasyon (steatohepatit) ve fibroza doğru ilerleme gösterebilir.

Yapılan deneysel çalışmalarda, karaciğer hücrelerinde alkol maruziyetini takiben oksidatif stresin arttığı, hücrelerin oksidatif strese direnme yeteneklerinin zayıfladığı, mitokondri dış zarının etkilendiği, sitoplazma ve mitokondri matriksi arasındaki madde geçişinin aksadığı ve böylece mitokondriyal fonksiyonların bozulduğu, yapısal moleküllerin alkol metabolitleriyle oluşturduğu çeşitli komplekslere karşı doku hasarına yol açacak şekilde bir immun yanıtın geliştiği ve karaciğerde özellikle perivenöz hepatositlerde oksijen yetersizliğinin (hipoksi) ortaya çıktığı görülmüştür^{99,100,101}. Hipoksiden sorumlu tutulan 2 mekanizma vardır: (1) Alkol metabolizması sonucu oluşan NADH'nin elektron transport zinciri ile moleküler oksijene elektronlarını transfer etmesi ve böylece arterlere yakın yerleşimli karaciğer hücrelerinin kandan fazla miktarda oksijen çekmesi ve buna karşılık özellikle perivenöz yerleşimli hepatositler için kanda yeterli miktarda oksijen kalmaması ve (2) alkolün Kupffer hücrelerini aktive etmesi ile bu hücrelerden salınan prostaglandin E2'nin hepatositlerin metabolik aktivitesini artırması¹⁰².

Alkolic karaciğer hastalığı, ilerlemiş karaciğer hastalıklarının en yaygın nedenlerinden biridir¹⁰³. Karaciğer sirozu (batı ülkelerinde) ilk 10 ölüm nedeni arasında yer alır ve alkol tüketimi sirozun başlıca sebebidir¹⁰⁴.

⁹⁸ Bruha R, Dvorak K, Dousa M, Petrtyl J, Svestka T. Alcoholic liver disease. Prague Med Rep. 2009; 110:181-190.

⁹⁹ Teplova VV, Belosludtsev KN, Belosludtseva NV, Kholmukhamedov EL. Mitochondria and hepatotoxicity of ethanol. Biofizika. 2010; 55:1038-1047.

¹⁰⁰ Wu D, Cederbaum AI. Oxidative stress and alcoholic liver disease. Semin Liver Dis. 2009; 29:141-154.

¹⁰¹ <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh294/245-255.htm>

¹⁰² <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh294/245-255.htm>

¹⁰³ Mathurin P, Batailler R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. J Hepatol. 2015;62(1 Suppl):S38-46.

¹⁰⁴ Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Temel Patoloji. Çevikbaş U (Çeviren). 6. Baskı, İstanbul: Nobel, 2000.

4.3. Pankreas Hastalıkları

Asetaldehit ve FAEE gibi alkol metabolizmasının ürünleri, pankreas dokusu üzerinde ciddi toksik etkiler ortaya çıkarır¹⁰⁵. Alkol metabolizmasının, pankreasın asiner hücrelerinde oksidatif strese yol açtığı¹⁰⁶ ve sindirim enzimlerinin hücre içi aktivasyonunu uyararak otodijestif hasar meydana getirdiği²⁵ gösterilmiştir. Ayrıca, alkol ve metabolitlerine bağlı olarak ya da alkolün indüklediği pankreas nekroinflamasyonu esnasında salınan sitokinler tarafından, pankreatik stellat hücrelerinin aktive edilmesi, bezde fibroz gelişimini tetikler²⁶.

Alkol tüketimi, akut pankreatitin en sık iki sebebinden biridir ve alınan alkol miktarı arttıkça pankreatit gelişme riski de artar^{107,108}. Alkol ayrıca, pankreasın insülin salgılayan β -hücrelerini de hasara uğratarak, sekonder diyabet gelişimine neden olabilir¹⁰⁹.

4.4. Merkezi Sinir Sistemi Hastalıkları

Alkol alımını takiben, kandaki alkol konsantrasyonuyla bağlantılı olarak, azalmış inhibisyon, kontrolsüz davranışlar, konsantre olamama, konuşma bozukluğu, motor hareketlerde bozulma, solunum problemleri, konfüzyon, koma ve ölüm ortaya çıkabilmektedir¹¹⁰. Alkolün merkezi sinir sistemi üzerindeki akut etkileri nedeniyle; trafik kazaları başta olmak üzere kaza yapma ve yaralanma riski artmakta, cinayet ve intihara kadar varan şiddet içerikli davranışlar görülebilmektedir. Kronik alkol kullanımı, beyinde bulunan hücrelerdeki (nöronlar ve glia hücreleri) gen ekspresyonunda önemli değişikliklere neden olmakta ve bir dizi hücrel adaptasyonun meydana geldiği bir sürecin sonunda, alkol bağımlılığına yol açmaktadır^{111,112}.

Kronik alkol tüketimine bağlı beyin hasarı; serebral ve serebellar atrofi ve özellikle hipokampus ve frontal korteks fonksiyonlarında bozulma ile karakterizedir^{113,114}. Hipokampus

¹⁰⁵ Vonlaufen A, et al, agm, s. 48–54.

¹⁰⁶ Pandol SJ, Gorelick FS, Gerloff A, Lugea A. Alcohol abuse, endoplasmic reticulum stress and pancreatitis. *Dig Dis*. 2010; 28:776-782.

¹⁰⁷ Jha RK, Ma Q, Sha H, Palikhe M. Acute pancreatitis: a literature review. *Med Sci Monit*. 2009; 15:RA147-156.

¹⁰⁸ Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25:1816-1826.

¹⁰⁹ Orywal K, Jelski W, Szmitkowski M. The participation of ethanol in induction of carbohydrates metabolism disturbances. *Pol Merkur Lekarski*. 2009; 27:68-71.

¹¹⁰ <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/AlcoholOverdoseFactsheet/Overdosefact.htm>

¹¹¹ Ponomarev I. Epigenetic control of gene expression in the alcoholic brain. *Alcohol Res*. 2013; 35:69-76.

¹¹² Costin BN, Miles MF. Molecular and neurologic responses to chronic alcohol use. *Handb Clin Neurol*. 2014;125:157-71.

¹¹³ Kruman II, Henderson GI, Bergeson SE. DNA damage and neurotoxicity of chronic alcohol abuse. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012;237:740-7.

¹¹⁴ Nardone R, Höller Y, Storti M, et al. Thiamine deficiency induced neurochemical, neuroanatomical, and neuropsychological alterations: a reappraisal. *ScientificWorldJournal*. 2013; 2013: 309143.

işlevlerinin bozulması, alkole bağlı hafıza sorunlarının başlıca sebebidir¹¹⁵. Yapılan bilimsel çalışmalar, alkol kullanımının nöral kök hücrelerinin yeni nöronlara dönüşüm sürecini (nörogenez) sekteye uğrattığını göstermektedir ki bu olumsuz etki hipokampus fonksiyonlarındaki bozulmayla ilişkili olabilir¹¹⁶. Spesifik bir nörolojik veya hepatik probleme sahip olmasalar dahi, alkolik kişilerin bilişsel fonksiyonlarının bozulabildiği gösterilmiştir¹¹⁷. Kronik alkol kullanımı, Wernicke-Korsakoff sendromu (Wernicke ensefalopatisi (mental konfüzyon, okulomotor sorunlar ve kas koordinasyonunda bozukluk) ve Korsakoff psikozu) ve Marchiafava-Bignami hastalığı (korus kallozum nekrozu ve atrofisi) gibi merkezi sinir sistemi hastalıkları ile yakından ilişkilidir^{118,119,120}. Alzheimer hastalığının ardından 2. en yaygın demans (bunama) sebebi, alkole bağlı gelişen demanstır¹²¹.

Alkoliklerde, folik asidin bağırsaktan emilimi azalırken, idrarla atılımı artmaktadır¹²². Folik asitin dolaşımdaki ana formu olan 5-metilTHF (5-methyltetrahydrofolate), homosisteinin metiyonine metilasyonunda, metil grubu vericisi olarak işlev görür¹²³. Folik asit eksikliğine bağlı olarak bu dönüşümün aksaması; sırasıyla, homosistein seviyelerini artırırken, metiyonin ve S-adenozilmetiyonin seviyelerini azaltır (Şekil 19) ve bu nedenle DNA metilasyonunu bozar¹²⁴. Artmış homosistein seviyeleri; oksidatif stres, mitokondriyal işlev bozukluğu, sinir hasarı ve beyin atrofisi ile ilişkili bulunmuştur^{125,126}. Lipton ve ekibi¹²⁷, homosisteinin N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptörleri üzerinden nörotoksik etki ortaya çıkarabileceğini göstermişlerdir.

¹¹⁵ <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh27-2/186-196.htm>

¹¹⁶ <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh27-2/197-204.htm>

¹¹⁷ Harper C, Matsumoto I. Ethanol and brain damage. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:73-8.

¹¹⁸ Folescu R, Zamfir CL, Şişu AM, Motoc AG, Ilie AC, Moise M. Histopathological and imaging modifications in chronic ethanolic encephalopathy. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55:797-801.

¹¹⁹ Kohler CG, Ances BM, Coleman AR, Ragland JD, Lazarev M, Gur RC. Marchiafava-Bignami disease: literature review and case report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2000;13:67-76.

¹²⁰ Kim TE, Lee EJ, Young JB, Shin DJ, Kim JH. Wernicke encephalopathy and ethanol-related syndromes. *Semin Ultrasound CT MR.* 2014;35:85-96.

¹²¹ <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/10report/chap02e.pdf>

¹²² Halsted CH, Villanueva JA, Devlin AM, Chandler CJ. Metabolic interactions of alcohol and folate. *J Nutr.* 2002;132(8 Suppl):2367S-2372S.

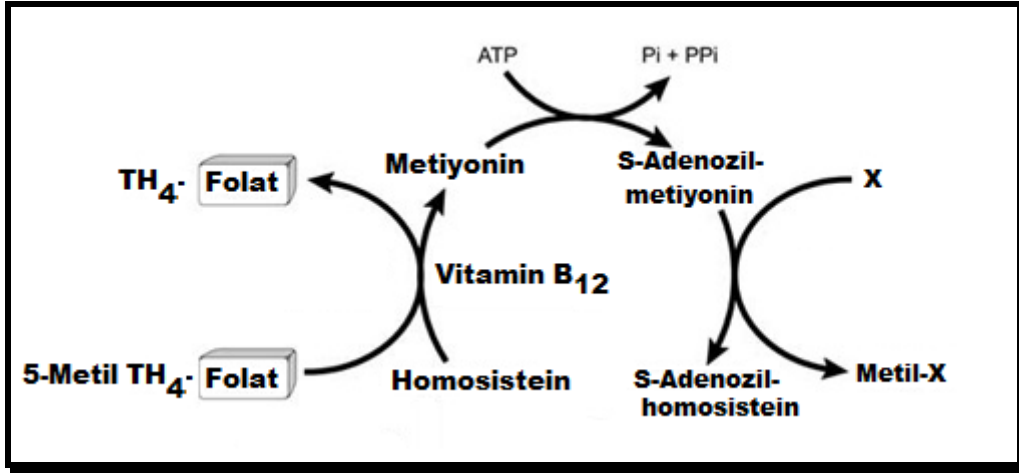
¹²³ Blom HJ, Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34:75-81.

¹²⁴ Balaghi M, Wagner C. DNA methylation in folate deficiency: use of CpG methylase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;193:1184-90.

¹²⁵ Bleich S, Hillemecher T. Homocysteine, alcoholism and its molecular networks. *Pharmacopsychiatry.* 2009;42 Suppl 1:S102-9.

¹²⁶ Duan W, Ladenheim B, Cutler RG, Kruman II, Cadet JL, Mattson MP. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2002;80:101-10.

¹²⁷ Lipton SA, Kim WK, Choi YB, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:5923-8.



Şekil 19. S-Adenozil-metiyonin sentezinde folat vitamininin rolü.

Kronik alkol kullanımı; diyetle yetersiz miktarda tiamin (B1 vitamini) alımına, bağırsaklarda tiamin emiliminin aksamasına ve tiaminin hücrel kullanımı azalmasına bağlı olarak tiamin eksikliğine yol açabilmektedir ve bu durum, alkole bağlı beyin hasarının altında yatan faktörlerden biridir^{128,129}. Tiamin eksikliğinden daha fazla etkilenen merkezi sinir sistemi bölgeleri Şekil 20’de gösterilmiştir. Tiaminin, karbohidrat metabolizmasındaki işlevlerinden dolayı, eksikliği “beriberi” hastalığına yol açmaktadır¹³⁰. Bu vitamin, pirüvat dehidrogenaz, α -ketoglutarat dehidrogenaz ve transketolaz enzimlerinin koenzimidir. Tiamin eksikliğinin, transketolaz aktivitesini baskılayarak hipokampal progenitor hücrelerin proliferasyonunu (hipokampal nörogenez) azalttığı deneysel olarak gösterilmiştir¹³¹. Tiamin eksikliğine bağlı başlıca nörolojik problemler; ataksi, hafıza kaybı, konfabulasyon, periferik nöropati, nistagmus ve psikozdur¹³².

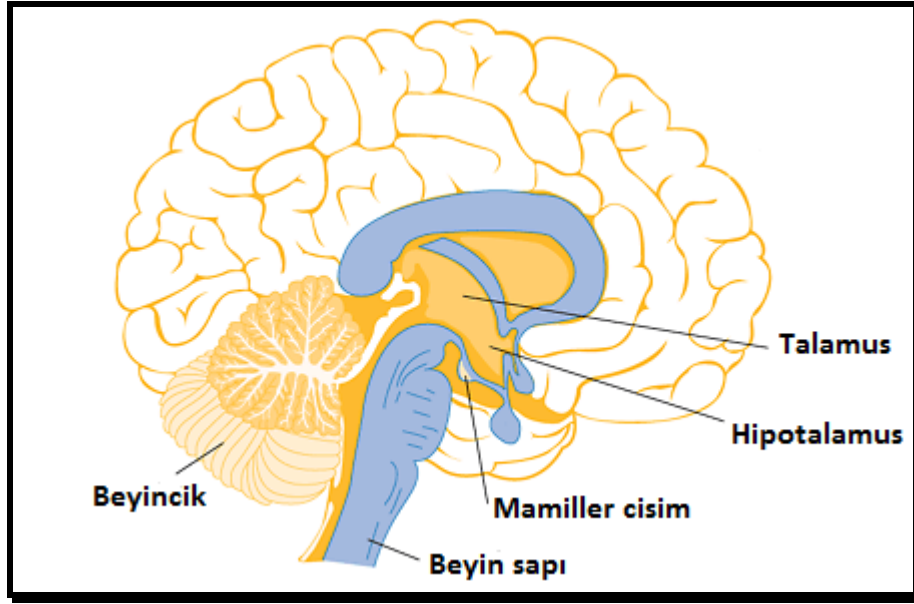
¹²⁸ <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh27-2/134-142.htm>

¹²⁹ Bubko I, Gruber BM, Anuszewska EL. The role of thiamine in neurodegenerative diseases. *Postepy Hig Med Dosw.* 2015;69:1096-106.

¹³⁰ Lonsdale D. Thiamine and magnesium deficiencies: keys to disease. *Med Hypotheses.* 2015;84:129-34.

¹³¹ Zhao Y, Wu Y, Hu H, et al. Downregulation of transketolase activity is related to inhibition of hippocampal progenitor cell proliferation induced by thiamine deficiency. *Biomed Res Int.* 2014;2014:572915.

¹³² Frank LL. Thiamin in Clinical Practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39:503-20.



Şekil 20. Tiamin eksikliğinden etkilenen başlıca alanlar.

4.5. Kalp-Damar Hastalıkları

Az miktarda alkol alımının (erkeklerde 20-30 g/gün'e; kadınlarda 10-20 g/gün'e kadar), kalp ve damar sağlığı açısından olumlu etkiler gösterebileceği; koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve diyabet riskini azaltabileceği; bununla birlikte, fazla miktarda alındığı zaman, kalp-damar sağlığı üzerinde alkolün olumsuz etkilerinin (dilate kardiyomiyopati, hipertansiyon, atriyal fibrilasyon vd. ritim bozuklukları, diyabet, ani ölüm, iskemik ve hemorajik stroke) ortaya çıkacağı öne sürülmüştür^{133,134,135,136,137,138,139,140,141,142}.

Kalp kası hücrelerinde, belirgin bir alkol dehidrogenaz aktivitesi gözlenmez^{143,144}. Kalp dokusunda belirgin alkol dehidrogenaz aktivitesi gösteren transgenik fareler üzerinde yapılan araştırmalar, artmış asetaldehit maruziyeti ile alkolik kardiyomiyopati gelişimi

¹³³ Katsiki N, Tziomalos K, Mikhailidis DP. Alcohol and the cardiovascular system: a double-edged sword. *Curr Pharm Des.* 2014;20:6276-88.

¹³⁴ Matsumoto C, Miedema MD, Ofman P, Gaziano JM, Sesso HD. An expanding knowledge of the mechanisms and effects of alcohol consumption on cardiovascular disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2014;34:159-71.

¹³⁵ Bebarova M. Effect of alcohol consumption on cardiac electrophysiology. *Vnitr Lek.* 2014;60:73-9.

¹³⁶ Pirozhkov SV, Panchenko LF. Alcoholic heart disease. *Kardiologiya.* 2013;53:87-92.

¹³⁷ <http://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/alcohols-effects-body>

¹³⁸ George A, Figueredo VM. Alcoholic cardiomyopathy: a review. *J Card Fail.* 2011;17:844-9.

¹³⁹ Gardner JD, Mouton AJ. Alcohol effects on cardiac function. *Compr Physiol.* 2015;5:791-802.

¹⁴⁰ Kudo R, Yuui K, Kasuda S, Hatake K. Effect of alcohol on vascular function. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi.* 2015;50:123-34.

¹⁴¹ Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? *J Intern Med.* 2015;278:238-50.

¹⁴² Fernandez-Sola J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:576-87.

¹⁴³ Holmes RS, Courtney YR, VandeBerg JL. Alcohol dehydrogenase isozymes in baboons: tissue distribution, catalytic properties, and variant phenotypes in liver, kidney, stomach, and testis. *Alcohol Clin Exp Res.* 1986;10:623-30.

¹⁴⁴ Soffia F, Penna M. Ethanol metabolism by rat heart homogenates. *Alcohol.* 1987;4:45-8.

arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir^{145,146,147,148} ve bu bulgu, aldehit dehidrogenaz-2 aktivitesi artırılmış transgenik fareler üzerinde yapılan incelemelerle de desteklenmiştir¹⁴⁹. Ayrıca, alkol tüketiminin; kas hücrelerindeki kalsiyum homeostazını bozduğu, kalp kası hücrelerinin kasılma gücünü azalttığı ve sol ventrikül kas hücresi kaybıyla ilişkili olduğu ifade edilmektedir¹⁵⁰. Bunun dışında, daha önce de bahsedildiği gibi (Şekil 15), alkole bağlı endotokseminin tetiklediği inflamatuvar sürecin, pek çok başka organın yanı sıra, kalpte de hasar oluşturabileceği söylenebilir¹⁵¹.

Az miktarda alkol alımının iskemik kalp hastalığı riskini azaltması ise, literatürde genel olarak alkolün gösterdiği iki önemli etkiye bağlanmıştır^{152,153,154,155,156,157}: (1) HDL-kolesterol (iyi kolesterol) seviyelerinin yükselmesi ve LDL-kolesterol (kötü kolesterol) seviyelerinin düşmesi ile plak oluşma sürecinin baskılanması ve (2) trombositlerin kümeleşme eğiliminin ve tromboz (tıkayıcı pıhtı) oluşma riskinin azalması. Ayrıca, şarapta bulunan resveratrol gibi maddelerin de; bu gibi içeceklerin kalp ve damar sağlığı üzerindeki olumlu etkilerinin bir kısmından sorumlu olabileceği düşünülmektedir^{158,159,160}.

¹⁴⁵ Duan J, McFadden GE, Borgerding AJ, et al. Overexpression of alcohol dehydrogenase exacerbates ethanol-induced contractile defect in cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282:H1216-22.

¹⁴⁶ Hintz KK, Relling DP, Saari JT, et al. Cardiac overexpression of alcohol dehydrogenase exacerbates cardiac contractile dysfunction, lipid peroxidation, and protein damage after chronic ethanol ingestion. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27:1090-8.

¹⁴⁷ Li SY, Ren J. Cardiac overexpression of alcohol dehydrogenase exacerbates chronic ethanol ingestion-induced myocardial dysfunction and hypertrophy: role of insulin signaling and ER stress. *J Mol Cell Cardiol.* 2008;44:992-1001.

¹⁴⁸ Guo R, Ren J. Alcohol dehydrogenase accentuates ethanol-induced myocardial dysfunction and mitochondrial damage in mice: role of mitochondrial death pathway. *PLoS One.* 2010;5:e8757.

¹⁴⁹ Doser TA, Turdi S, Thomas DP, Epstein PN, Li SY, Ren J. Transgenic overexpression of aldehyde dehydrogenase-2 rescues chronic alcohol intake-induced myocardial hypertrophy and contractile dysfunction. *Circulation.* 2009;119:1941-9.

¹⁵⁰ Iacovoni A, De Maria R, Gavazzi A. Alcoholic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010;11:884-92.

¹⁵¹ Gonzalez-Reimers E, Santolaria-Fernandez F, Martin-Gonzalez MC, Fernandez-Rodriguez CM, Quintero-Platt G. Alcoholism: a systemic proinflammatory condition. *World J Gastroenterol.* 2014;20:14660-71.

¹⁵² Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet.* 1992;339:1523-6.

¹⁵³ Rayo Llerena I, Marin Huerta E. Wine and heart. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51:435-49.

¹⁵⁴ Papadakis JA, Ganotakis ES, Mikhailidis DP. Beneficial effect of moderate alcohol consumption on vascular disease: myth or reality? *J R Soc Promot Health.* 2000;120:11-5.

¹⁵⁵ de Gaetano G, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L. The mediterranean lecture: wine and thrombosis--from epidemiology to physiology and back. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003-2004;33:466-71.

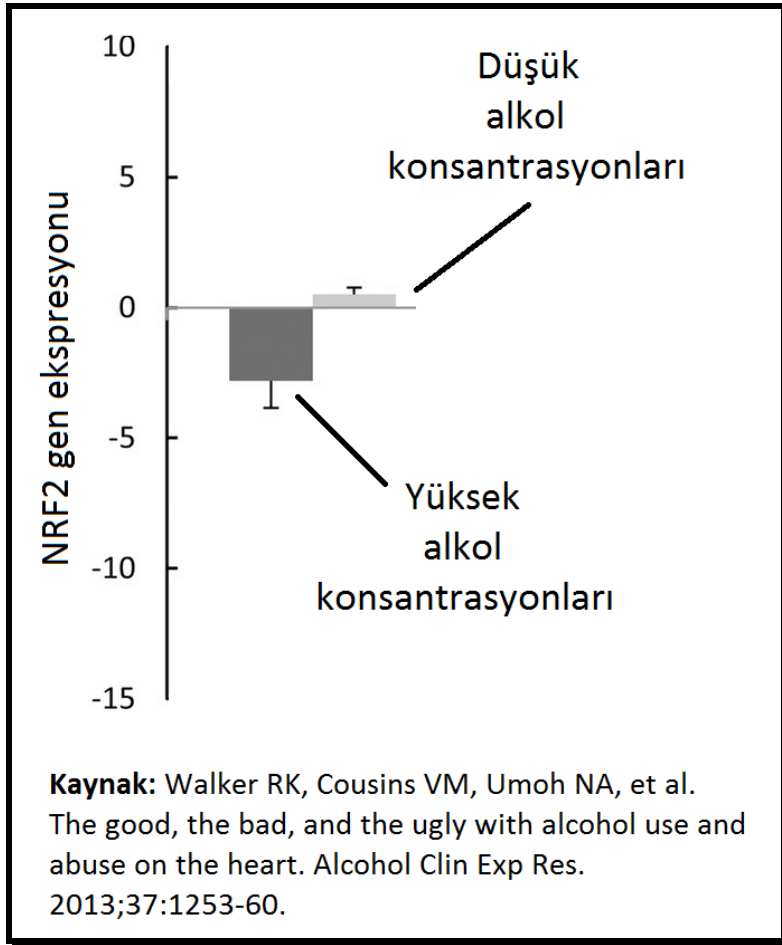
¹⁵⁶ Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ.* 2011;342:d636.

¹⁵⁷ Mathews MJ, Liebenberg L, Mathews EH. The mechanism by which moderate alcohol consumption influences coronary heart disease. *Nutr J.* 2015;14:33.

¹⁵⁸ Vasanthi HR, Parameswari RP, DeLeiris J, Das DK. Health benefits of wine and alcohol from neuroprotection to heart health. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012;4:1505-12.

¹⁵⁹ Di Minno MN, Franchini M, Russolillo A, Lupoli R, Iervolino S, Di Minno G. Alcohol dosing and the heart: updating clinical evidence. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37:875-84.

Yapılan bilimsel çalışmalar, hücrel redoks dengesinin başlıca düzenleyicisi olarak kabul edilen Nrf2 üzerinde, alkolün çift yönlü bir etki gösterebileceğini ortaya koymuştur¹⁶¹. Buna göre, düşük dozlarda alkol alındığında, Keap 1'den ayrılan ve ekspresyonu artan NRF2 nükleusa geçmekte ve burada ARE ile etkileşerek antioksidan enzimlerin sentezini uyarmakta; yüksek dozlarda kronik alkol alımında ise, NRF2 ekspresyonu azalmaktadır (Şekil 21). Bu biyokimyasal mekanizma, düşük miktarda alkol alımının muhtemel faydalı etkilerini kısmen de olsa açıklayabilir.



Şekil 21. Düşük ve yüksek miktarda alkol alımının, NRF2 ekspresyonu üzerine etkisi.

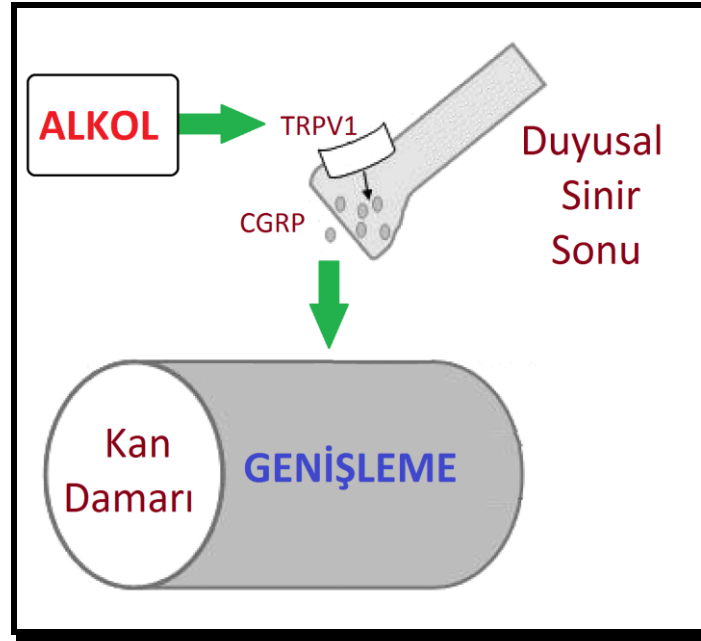
Abou-Agag ve ekibi¹⁶², ılımlı miktarda alkol alımının endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve nitrik oksit seviyelerini artırarak damar genişletici (vazodilatör) etki gösterdiğini;

¹⁶⁰ Manzo-Avalos S, Saavedra-Molina A. Cellular and mitochondrial effects of alcohol consumption. Int J Environ Res Public Health. 2010;7:4281-304.

¹⁶¹ Walker RK, Cousins VM, Umoh NA, et al. The good, the bad, and the ugly with alcohol use and abuse on the heart. Alcohol Clin Exp Res. 2013;37:1253-60.

¹⁶² Abou-Agag LH, Khoo NK, Binsack R, et al. Evidence of cardiovascular protection by moderate alcohol: role of nitric oxide. Free Radic Biol Med. 2005;39:540-8.

ancak yüksek seviyelerde alkol alındığında, bu olumlu etkinin bozulduğunu tespit etmişlerdir. Gazzieri ve ekibi¹⁶³ ise, alkolün, perivasküler duyuşal sinir terminallerinde bulunan TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) kanallarını uyararak, koroner arterlerde CGRP (calcitonin gene-related peptide) salınımına yol açtığını ve bu sayede koroner kan akımını artırdığını ve arteriyel genişleme sağladığını bulmuşlardır (Şekil 22).



Şekil 22. Alkolün TRPV1 kanalları üzerinden damar genişletici etki göstermesi.

Chen ve ekibi¹⁶⁴, düşük konsantrasyonlarda alkolün kalp kası hücrelerinde epsilon protein kinaz C (PKC ϵ) aktivasyonuna yol açtığını belirlemişlerdir. Bu etki, sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla da desteklenmiştir^{165,166}. PKC ϵ aktivasyonunun iskemik hasara karşı kalbi koruduğu uzun süredir bilinmektedir¹⁶⁷. Bu durum, aktive olmuş PKC ϵ 'un mitokondriyal aldehit dehidrogenaz-2 (ALDH2) enzimini fosforile ederek aktifleştirmesine ve

¹⁶³ Gazzieri D, Trevisani M, Tarantini F, et al. Ethanol dilates coronary arteries and increases coronary flow via transient receptor potential vanilloid 1 and calcitonin gene-related peptide. *Cardiovasc Res.* 2006;70:589-99.

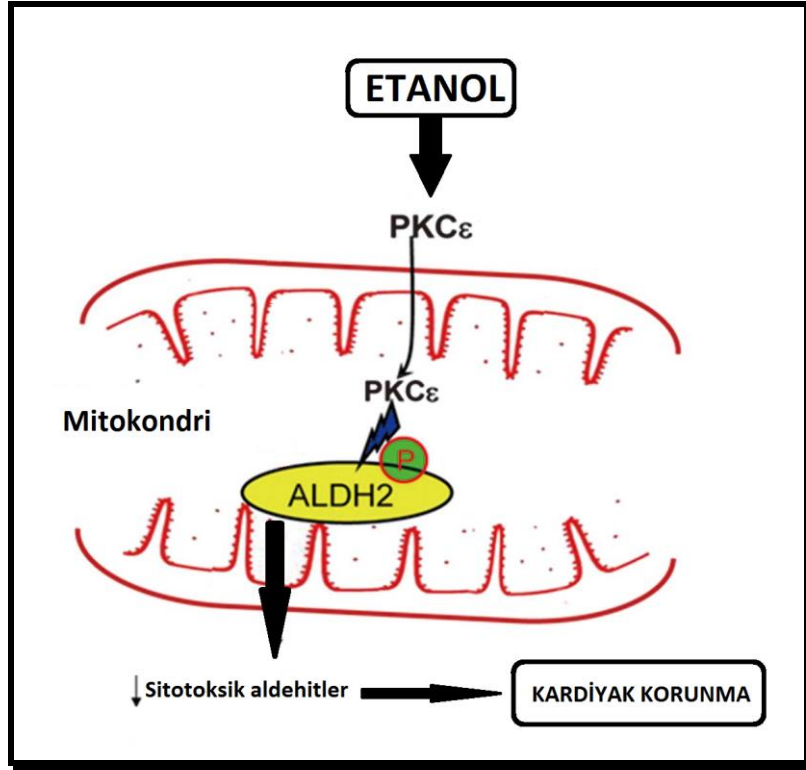
¹⁶⁴ Chen CH, Gray MO, Mochly-Rosen D. Cardioprotection from ischemia by a brief exposure to physiological levels of ethanol: role of epsilon protein kinase C. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:12784-9.

¹⁶⁵ Zhou HZ, Karliner JS, Gray MO. Moderate alcohol consumption induces sustained cardiac protection by activating PKC-epsilon and Akt. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283:H165-74.

¹⁶⁶ Inagaki K, Mochly-Rosen D. DeltaPKC-mediated activation of epsilonPKC in ethanol-induced cardiac protection from ischemia. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;39:203-11.

¹⁶⁷ Ytrehus K, Liu Y, Downey JM. Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein kinase C activation. *Am J Physiol.* 1994;266:H1145-52.

ardından ALDH2'nin 4-hidroksi-2-nonenal (4-HNE) gibi sitotoksik aldehitleri metabolize ederek hücresel hasarı azaltmasına bağlı olabilir^{168,169,170} (Şekil 23).



Şekil 23. Alkolün kalp üzerinde PKCε-aracılı olumlu etkilerinin muhtemel mekanizması.

Sato ve ekibi¹⁷¹, düşük doz alkol tüketen ratların kalbinde, ısı şok proteini-70 (HSP70; heat shock protein 70), hem oksijenaz 1 (HO-1) ve mangan süperoksit dismutaz (MnSOD) gibi bazı kardiyoprotektif (kalbi koruyucu) proteinlerin ekspresyonunun arttığını tespit etmişlerdir. Yapılan çalışmalar, alkolün iskemi/reperfüzyon hasarına karşı kalbi korumasında, kısmen de olsa, mitokondriyal ve sarkolemmal ATP-sensitif potasyum (K_{ATP}) kanallarının^{172,173,174}, adenozin A1 reseptörlerinin¹⁷⁵ ve fosfolipaz C (PLC)¹⁷⁶ enziminin de

¹⁶⁸ Chen CH, Budas GR, Churchill EN, Disatnik MH, Hurley TD, Mochly-Rosen D. Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart. *Science*. 2008;321:1493-5.

¹⁶⁹ Ping P. Getting to the heart of proteomics. *N Engl J Med*. 2009;360:532-4.

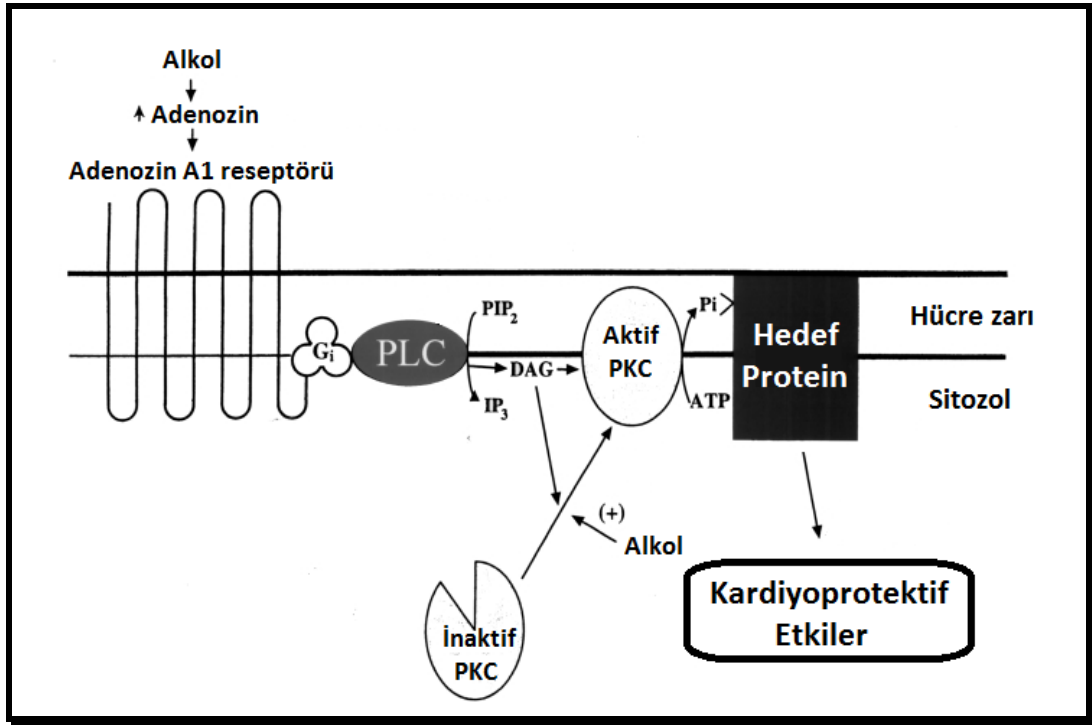
¹⁷⁰ Budas GR, Disatnik MH, Chen CH, Mochly-Rosen D. Activation of aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) confers cardioprotection in protein kinase C epsilon (PKCvarepsilon) knockout mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;48:757-64.

¹⁷¹ Sato M, Fraga C, Das DK. Induction of the expression of cardioprotective proteins after mild-to-moderate consumption of alcohol. *Pathophysiology*. 2004;10:139-45.

¹⁷² Zhu P, Zhou HZ, Gray MO. Chronic ethanol-induced myocardial protection requires activation of mitochondrial K(ATP) channels. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32:2091-5.

¹⁷³ Pagel PS, Toller WG, Gross ER, Gare M, Kersten JR, Warltier DC. K(ATP) channels mediate the beneficial effects of chronic ethanol ingestion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279:H2574-9.

rolü olabileceğini ortaya koymuştur. Buna göre, alkol alımı, hücre dışı adenozin konsantrasyonunu artırır ve böylece adenozin A1 reseptörlerini uyarır; bu uyarı inhibitör G (Gi) proteinleri yoluyla PLC aktivasyonunu sağlar; aktive PLC, membran fosfatidilinozitol 4,5-bifosfatı (PIP₂) inozitol 1,4,5-trifosfata (IP₃) ve 1,2-diaçilgliserole (DAG) çevirir; daha sonra DAG, inaktif haldeki PKCε'ü aktive eder (ki alkol bu aktivasyonu ayrıca artırır); aktive olmuş PKCε da hedef proteinleri fosforilleyerek kalbi koruyucu etkilerin ortaya çıkmasını sağlayabilir (Şekil 24).



Şekil 24. Alkolün adenozin A1 reseptörleri üzerinden muhtemel kardiyoprotektif etki mekanizması.

Wang ve ekibi¹⁷⁷, ılımlı miktarda alkolün, beyinde NADPH oksidaz aktivasyonu ile hafif oksidatif stres oluşturarak, iskemi/reperfüzyon durumunda sinir koruyucu (nöroprotektif) etkiler gösterebileceğini bulmuşlardır. Ayrıca, düşük konsantrasyonlarda (hafif irritan)

¹⁷⁴ Pagel PS, Krolikowski JG, Kehl F, Mraovic B, Kersten JR, Warltier DC. The role of mitochondrial and sarcolemmal K(ATP) channels in canine ethanol-induced preconditioning in vivo. *Anesth Analg*. 2002;94:841-8.

¹⁷⁵ Miyamae M, Diamond I, Weiner MW, Camacho SA, Figueredo VM. Regular alcohol consumption mimics cardiac preconditioning by protecting against ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:3235-9.

¹⁷⁶ Miyamae M, Domae N, Zhou HZ, Sugioka S, Diamond I, Figueredo VM. Phospholipase C activation is required for cardioprotection by ethanol consumption. *Exp Clin Cardiol*. 2003;8:184-8.

¹⁷⁷ Wang Q, Sun AY, Simonyi A, et al. Ethanol preconditioning protects against ischemia/reperfusion-induced brain damage: role of NADPH oxidase-derived ROS. *Free Radic Biol Med*. 2007;43:1048-60.

alkolün, hücreler üzerinde adaptasyona dayalı koruyucu bir etki (adaptive cytoprotection) gösterebileceği düşünülmektedir^{178,179,180}. Farklı deneysel çalışmalara dayanan bir senaryoya göre¹⁸¹; alkol, (1) NADPH oksidaz ve ksantin oksidaz enzimlerinin aktivitesini, dolayısıyla reaktif oksijen türlerinin üretimini artırmakta, (2) aynı zamanda AMPK-eNOS yolunun aktivasyonu ile NO sentezine yol açmakta ve (3) bu iki ürünün (ROS ve NO) oluşum sürecini adenozin A2 reseptörlerinin uyarılmasını sağlayarak desteklemektedir; (4) daha sonra, ROS ve NO etkileşimine bağlı olarak ortaya çıkan peroksinitrit gibi reaktif nitrojen türleri (5) CGRP salınımına neden olmakta ve (6) bu molekül, CTRF (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) kanallarının da katıldığı biyokimyasal bir süreci tetikleyerek, sonuçta lökosit adezyonunu ve göçünü baskılamaktadır. Alkolün kardiyovasküler hastalıkların riskini azaltmasında rol oynadığı düşünülen bir başka faktör de; alkolün terminal metaboliti olan asetatın GPCR43 (G-protein coupled receptor 43) aracılı insülinemik etkileridir¹⁸².

Literatürde, her ne kadar az miktarda alkol alımının kardiyovasküler yararlarının olmayabileceğine veya bu yararların bütün içiciler için geçerli olmayabileceğine dair de bazı görüşler söz konusu edilmişse de^{183,184,185,186}; alkol tüketimi ve kardiyovasküler risk arasında bir J eğrisinin (Şekil 25) olduğunu gösteren bilimsel çalışmaların çoğu nedeniyle bu tip iddialara yakın zamana kadar pek itibar edilmemiştir^{187,188,189,190,191,192,193}.

¹⁷⁸ Ko JK, Cho CH. Histological study of mechanisms of adaptive cytoprotection on ethanol-induced mucosal damage in rat stomachs. *Dig Dis Sci*. 1998;43:1248-57.

¹⁷⁹ Kokoska ER, Smith GS, Deshpande Y, Rieckenberg CL, Miller TA. Adaptive cytoprotection induced by ethanol in human intestinal cells: role of prostaglandins and calcium homeostasis. *Ann Surg*. 1998;228:123-30.

¹⁸⁰ Ma ZW, Feng XB, Zheng SG, et al. Ethanol preconditioning reduces hepatic I/R injury by inhibiting the complement system activation. *J Surg Res*. 2011;166:314-23.

¹⁸¹ Krenz M, Korthuis RJ. Moderate ethanol ingestion and cardiovascular protection: from epidemiologic associations to cellular mechanisms. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52:93-104.

¹⁸² Pownall HJ, Rosales C, Gillard BK, Gotto AM Jr. Alcohol: a nutrient with multiple salutary effects. *Nutrients*. 2015;7:1992-2000.

¹⁸³ Naimi TS, Brown DW, Brewer RD, et al. Cardiovascular risk factors and confounders among nondrinking and moderate-drinking U.S. adults. *Am J Prev Med*. 2005;28:369-73.

¹⁸⁴ Kloner RA, Rezkalla SH. To drink or not to drink? That is the question. *Circulation*. 2007;116:1306-17.

¹⁸⁵ Hansel B, Kontush A, Bruckert E. Is a cardioprotective action of alcohol a myth? *Curr Opin Cardiol*. 2012;27:550-5.

¹⁸⁶ Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2012;107:1246-60.

¹⁸⁷ Gaziano JM, Buring JE. Alcohol intake, lipids and risks of myocardial infarction. *Novartis Found Symp*. 1998;216:86-95; discussion 95-110.

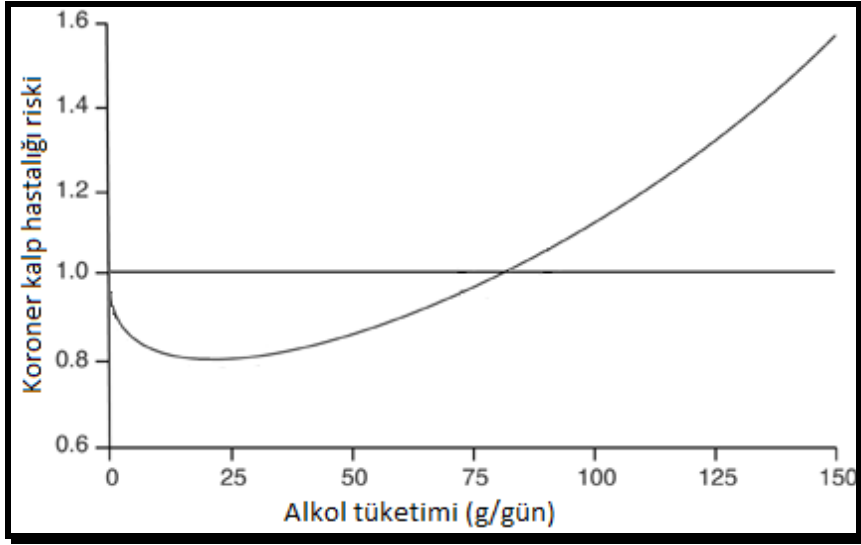
¹⁸⁸ Sesso HD. Alcohol and cardiovascular health: recent findings. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001;1:167-72.

¹⁸⁹ Thompson PL. J-curve revisited: cardiovascular benefits of moderate alcohol use cannot be dismissed. *Med J Aust*. 2013;198:419-22.

¹⁹⁰ Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671.

¹⁹¹ Kawano Y. Physio-pathological effects of alcohol on the cardiovascular system: its role in hypertension and cardiovascular disease. *Hypertens Res*. 2010;33:181-91.

¹⁹² Roerecke M, Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC Med*. 2014;12:182.



Şekil 25. Alkol tüketimi ile koroner kalp hastalığı riski arasındaki muhtemel J tipi ilişki.

Lee ve ekibi¹⁹⁴, az miktarda ve düzenli olarak alkol alan kişilerin; hiç alkol almayan insanlara göre, sosyoekonomik düzeylerinin daha iyi olduğunu; ancak bu gibi faktörlerin hesaba katılmasından sonra bile, alkole bağlı tıbbi faydaların devam ettiğini tespit etmişlerdir. Yakın bir zaman önce yayımlanan ve kamuoyunda büyük ses getiren bir BMJ makalesi (Knott et al, 2015; ayrıntılı bilgi için lütfen “**5. Az Miktarda Alkol Faydalı mı?**” bölümüne bakınız), meseleye bakışı derinden sarsmıştır.

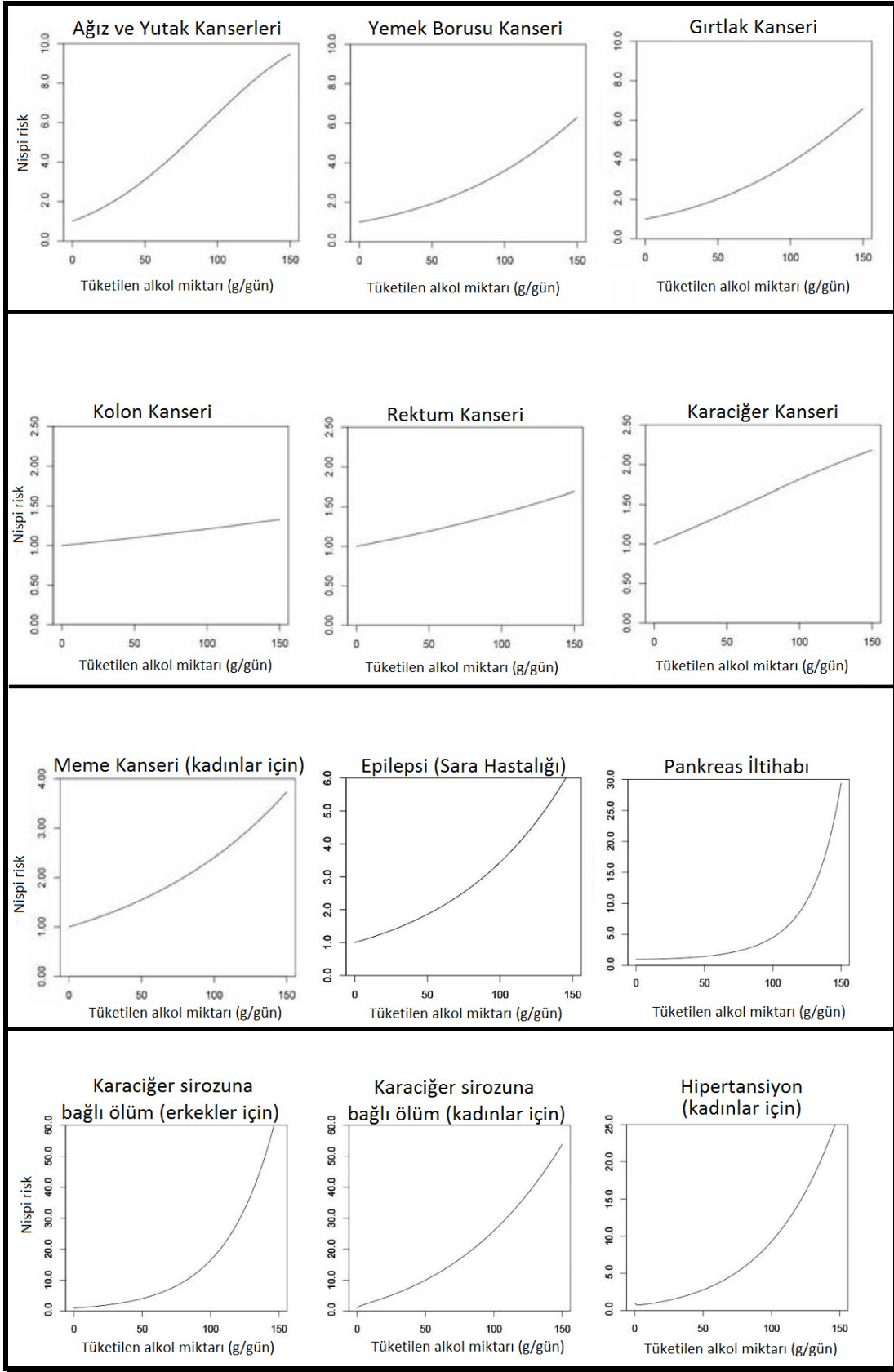
Düşük miktarda alkol tüketiminin gerçekten faydalı etkilerinin olup-olmadığı tartışması nasıl sonuçlanırsa sonuçlansın; alkolün birtakım ciddi sağlık riskleri taşıdığı^{195,196}; özellikle, tüketilen alkol miktarı ile ağız, yutak, yemek borusu, gırtlak, karaciğer, kolorektal ve meme kanserlerinin; epilepsinin; karaciğer sirozuna bağlı ölümlerin ve pankreas iltihabının görülme riskleri arasında pozitif doğrusal bir ilişkinin olduğu asla unutulmamalıdır (Şekil 26 ve Tablo 1).

¹⁹³ Zhang XY, Shu L, Si CJ, et al. Dietary Patterns, Alcohol Consumption and Risk of Coronary Heart Disease in Adults: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2015;7:6582-605.

¹⁹⁴ Lee SJ, Sudore RL, Williams BA, Lindquist K, Chen HL, Covinsky KE. Functional limitations, socioeconomic status, and all-cause mortality in moderate alcohol drinkers. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:955-62.

¹⁹⁵ Mukamal KJ, Rimm EB. Alcohol consumption: risks and benefits. *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10:536-43.

¹⁹⁶ <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh27-1/39-51.htm>



Şekil 26. Alkol tüketimi ile çeşitli hastalıklar arasındaki pozitif doğrusal ilişki¹⁹⁷.

¹⁹⁷ Shield KD, Parry C, Rehm J. Chronic diseases and conditions related to alcohol use. Alcohol Res. 2013;35:155-73.

Hastalıklar	Kadınlar			Erkekler		
	Alkol İçme Düzeyi*					
	Az	Orta	Çok	Az	Orta	Çok
Kanserler						
Ağız ve yutak	1.45**	1.85	5.39	1.45	1.85	5.39
Yemek borusu	1.80	2.38	4.36	1.80	2.38	4.36
Karaciğer	1.45	3.03	3.60	1.45	3.03	3.60
Meme	1.14	1.41	1.59			
Nöropsikiyatrik Hastalıklar						
Epilepsi (Sara)	1.34	7.22	7.52	1.23	7.52	6.83
Kalp-Damar Hastalıkları						
Hipertansiyon	1.40	2.00	2.00	1.40	2.00	4.10
Koroner Kalp Hastalığı	0.82	0.83	1.12	0.82	0.83	1.00
İskemik Strok	0.52	0.64	1.06	0.94	1.33	1.65
Hemorajik Strok	0.59	0.65	7.98	1.27	2.19	2.38
Sindirim Sistemi Hastalıkları						
Karaciğer Sirozu	1.26	9.54		1.26	9.54	
* Kadınlar için; az: <20 g/gün, orta: 20-39 g/gün, çok: >40 g/gün Erkekler için; az: <40 g/gün, orta: 40-59 g/gün, çok: >60 g/gün						
**1.45'lik bir nispi risk; alkol içmeyenlere göre, içenlerde %45'lik bir risk artışı anlamına gelir. Kırmızı renk risk artışı; yeşil renk risk azalmasını göstermektedir.						
Kaynak: http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh27-1/39-51.htm						

Tablo 1. Alkol tüketiminin çeşitli hastalıkların görülme riski üzerindeki muhtemel etkisi.

(Ayrıca bakınız; **5. Az Miktarda Alkol Faydalı mı?**)

4.6. Diğer Hastalıklar

Yapılan bilimsel çalışmalarda, alkolün, mide mukozasında ödeme, lokal kanamalara ve nekroza yol açtığı^{198,199}; oosit maturasyonunu²⁰⁰ ve testiküler fonksiyonları²⁰¹ bozduğu; kan hücrelerinin üretimini²⁰² ve bağışıklık sistemini²⁰³ baskıladığı; akut akciğer injurisi ve pnömoni gibi akciğer hastalıklarının gelişme riskini artırdığı²⁰⁴ ve gebelik döneminde alındığında fetal gelişimi olumsuz şekilde etkilediği^{205,206,207} gösterilmiştir.

5. Az Miktarda Alkol Faydalı mı?

1979 yılında, bir grup araştırmacı, 18 gelişmiş ülkede iskemik kalp hastalığından ölümler üzerine yaptıkları ve Lancet dergisinde yayımlanan bir çalışmada; şarap tüketimi ile iskemik kalp hastalığına bağlı ölümler arasında güçlü-negatif bir ilişki tespit etmişlerdir²⁰⁸. Yine Lancet dergisinde, 1991 yılında yayımlanan oldukça geniş kapsamlı bir araştırma; koroner hastalık riski ile alkol tüketimi arasındaki ters ilişkinin nedensel olabileceğini göstermiştir²⁰⁹. Az/ılımlı miktarlarda alkol tüketiminin kardiyovasküler faydaları olduğuna ilişkin görüş, sonraki yıllarda yapılan önemli çalışmalarla da desteklenmiştir^{210,211,212,213}.

¹⁹⁸ Pan JS, He SZ, Xu HZ, et al. Oxidative stress disturbs energy metabolism of mitochondria in ethanol-induced gastric mucosa injury. *World J Gastroenterol*. 2008;14:5857-67.

¹⁹⁹ Laniewska-Dunaj M, Jelski W, Szmikowski M. The effect of ethanol on the stomach. *Pol Merkur Lekarski*. 2012;32:194-7.

²⁰⁰ Meldrum DR, Casper RF, Diez-Juan A, Simon C, Domar AD, Frydman R. Aging and the environment affect gamete and embryo potential: can we intervene? *Fertil Steril*. 2016;105:548-59.

²⁰¹ Condorelli RA, Calogero AE, Vicari E, La Vignera S. Chronic consumption of alcohol and sperm parameters: our experience and the main evidences. *Andrologia*. 2015;47:368-79.

²⁰² Smith C, Gasparetto M, Jordan C, Pollyea DA, Vasiliou V. The effects of alcohol and aldehyde dehydrogenases on disorders of hematopoiesis. *Adv Exp Med Biol*. 2015;815:349-59.

²⁰³ Szabo G, Saha B. Alcohol's Effect on Host Defense. *Alcohol Res*. 2015;37:159-70.

²⁰⁴ Traphagen N, Tian Z, Allen-Gipson D. Chronic Ethanol Exposure: Pathogenesis of Pulmonary Disease and Dysfunction. *Biomolecules*. 2015;5:2840-53.

²⁰⁵ Ungerer M, Knezovich J, Ramsay M. In utero alcohol exposure, epigenetic changes, and their consequences. *Alcohol Res*. 2013;35:37-46.

²⁰⁶ Mead EA, Sarkar DK. Fetal alcohol spectrum disorders and their transmission through genetic and epigenetic mechanisms. *Front Genet*. 2014;5:154.

²⁰⁷ Gauthier TW. Prenatal Alcohol Exposure and the Developing Immune System. *Alcohol Res*. 2015;37:279-85.

²⁰⁸ St Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet*. 1979;1:1017-20.

²⁰⁹ Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet*. 1991;338:464-8.

²¹⁰ Gaziano JM, Gaziano TA, Glynn RJ, et al. Light-to-moderate alcohol consumption and mortality in the Physicians' Health Study enrollment cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:96-105.

²¹¹ Mukamal KJ, Jensen MK, Grønbaek M, et al. Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men. *Circulation*. 2005;112:1406-13.

²¹² Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med*. 2006;166:2437-45.

Ancak tüm bunlara rağmen, alkolün faydaları konusundaki bilimsel tartışma halen sürmektedir. Bazı araştırmacılar, yaşlılık veya hastalık nedeniyle alkolü bırakan insanların yapılan çalışmalarda “alkolden uzak duranlar” grubuna dahil ediliyor olması nedeniyle, böyle çalışmalardan elde edilen sonuçların yanıltıcı olabileceğini öne sürmüşlerdir²¹⁴. 2015 yılında, dünyaca ünlü British Medical Journal (BMJ) dergisinde yayımlanan bir çalışma, alkolün koruyucu etkisine ilişkin sonuçların; sosyoekonomik durum ve yaşam tarzı gibi faktörler dikkate alındığında ve eski içiciler “alkolden uzak duranlar” sınıfından çıkarıldığında, ya tamamen ortadan kalktığını ya da önemli ölçüde zayıfladığını göstermiştir²¹⁵. Bu makale, bilim dünyasında büyük bir yankı uyandırmıştır. Halk sağlığı alanında dünyaca tanınmış bilim adamlarından Prof. Mike Daube²¹⁶ bu çalışmayı “**Alkolün buharlaşan sağlık yararları** (Alcohol's evaporating health benefits)” başlığıyla yorumlamıştır²¹⁷.

6. Alkol: Çok Ciddi Bir Halk Sağlığı Problemi!

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2014 yılı “Alkol ve Sağlık Üzerine Küresel Durum Raporu”na (Global status report on alcohol and health, 2014) göre²¹⁸;

- Alkolün 200’den fazla hastalık ve yaralanma tablosu ile nedensel ilişkisi söz konusudur.
- Dünya genelindeki bütün hastalık ve yaralanmaların %5.1’i ve bütün ölümlerin %5.9’u alkol tüketimine bağlanmaktadır.
- Küresel olarak, alkol tüketimi, her yıl yaklaşık olarak 3.3 milyon ölüme yol açmaktadır.

²¹³ Patra J, Taylor B, Irving H, et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types--a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2010;10:258.

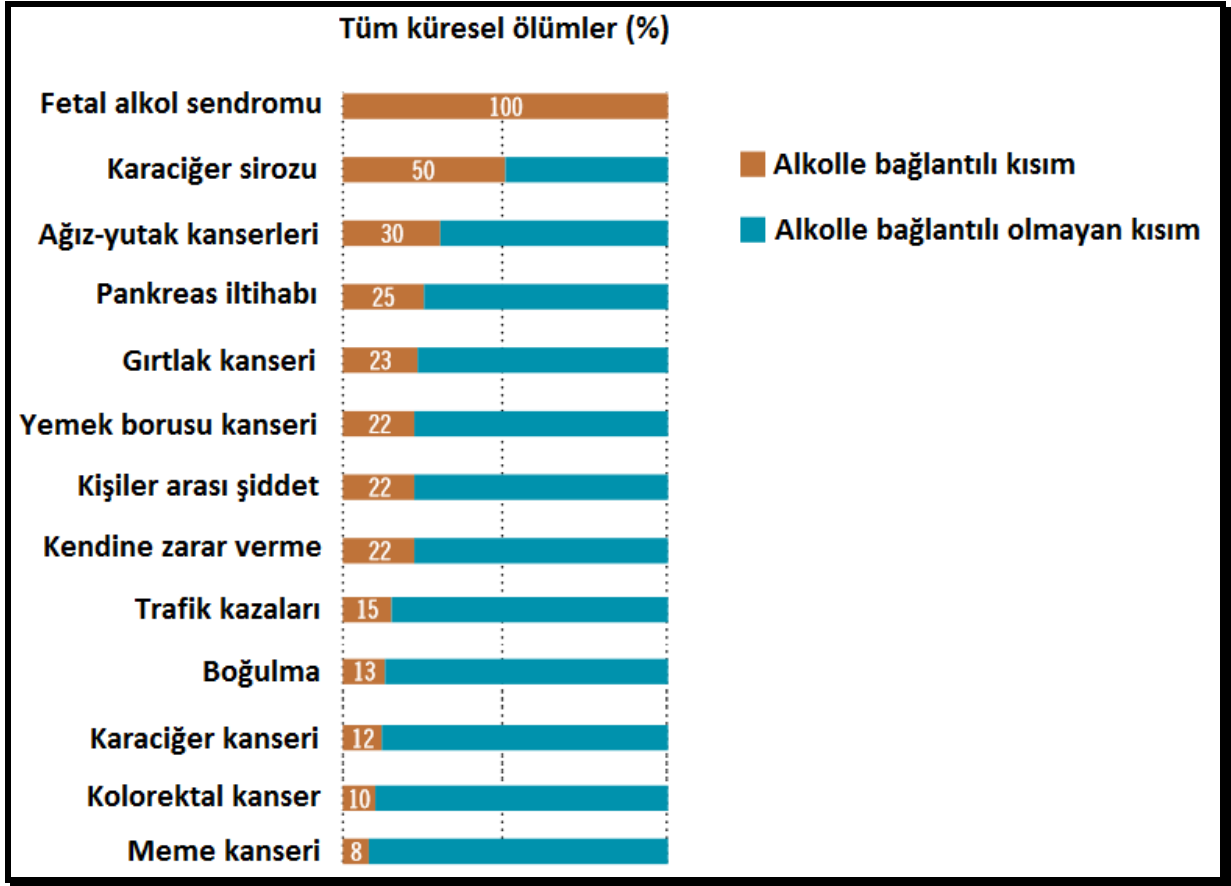
²¹⁴ Fillmore KM, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A, Kerr W. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies and new hypotheses. Ann Epidemiol. 2007;17:S16-23.

²¹⁵ Knott CS, Coombs N, Stamatakis E, Biddulph JP. All cause mortality and the case for age specific alcohol consumption guidelines: pooled analyses of up to 10 population based cohorts. BMJ. 2015;350:h384.

²¹⁶ http://www.who.int/tobacco/industry/product_regulation/tobreg/daube/en/

²¹⁷ Daube M. Alcohol's evaporating health benefits. BMJ. 2015;350:h407.

²¹⁸ http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msb_gsr_2014_1.pdf



Şekil 27. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2014 yılı "Alkol ve Sağlık Üzerine Küresel Durum Raporu"na göre, tüm küresel ölümlerde bazı hastalıklar için alkolün payı.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl yaklaşık 80 bin kişi alkolle ilişkili sebeplerle ölmektedir ve çalışan yaş grubunda, bütün ölümlerin yaklaşık 10'da 1'i alkolle ilişkilidir²¹⁹. ABD'de, önlenabilir ölüm sebepleri arasında alkol 4. sırada yer almaktadır²²⁰ ve alkolün yol açtığı toplam ekonomik kaybın yıllık 200 milyar doların üzerinde olduğu tahmin edilmektedir^{221,222}.

Araştırmalar, ABD'de her yıl 18-24 yaş aralığında 500.000 civarında öğrencinin, alkollü içecek tüketen bir başka öğrenci tarafından darp edildiğini ve 100.000 civarında

²¹⁹ Stahre M, Roeber J, Kanny D, Brewer RD, Zhang X. Contribution of excessive alcohol consumption to deaths and years of potential life lost in the United States. *Prev Chronic Dis* 2014;11:130293.

²²⁰ Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA*. 2004;291:1238-45.

²²¹ Bouchery EE, Harwood HJ, Sacks JJ, Simon CJ, Brewer RD. Economic costs of excessive alcohol consumption in the U.S., 2006. *Am J Prev Med*. 2011;41:516-24.

²²² Sacks JJ, Gonzales KR, Bouchery EE, Tomedi LE, Brewer RD. 2010 National and State Costs of Excessive Alcohol Consumption. *Am J Prev Med*. 2015;49:e73-9.

öğrencinin de bu sebeple cinsel saldırıya uğradığını göstermektedir²²³. Ayrıca, 16-20 yaş grubunda trafik kazalarına bağlı ölümlerin yaklaşık 3'te 1'i alkolle ilişkilidir²²⁴. Bu veriler, alkol tüketiminin özellikle genç nüfus üzerindeki olumsuz etkilerini çarpıcı bir biçimde göstermektedir.

7. Sonuç

Sana, sarhoşluk veren şeyler ve şans oyunları hakkında soru soruyorlar.

De ki:

“Onların her ikisinde de hem büyük bir kötülük,

hem de insanlar için bazı yararlar vardır;

ancak yol açtıkları kötülük, sağladıkları yarardan daha büyüktür!”

(Kuran, 2/219)

Kuran, akli örtmesinden, yani sarhoşluk verici etkisinden dolayı, alkollü içeceklerin tüketilmesini yasaklamaktadır (Maide/91). Bu durum, dinimizin akla verdiği önemin göstergelerinden biridir.

Bilim dünyasında, az miktarda alkolün, kardiyovasküler açıdan birtakım faydalarının olup-olmadığı tartışılmaya devam etmektedir; bunun yanında, alkolün, özellikle yüksek miktarlarda tüketildiğinde, çok ciddi sağlık sorunlarına yol açabildiği yadsınamaz bir gerçektir. Birçok bağımlının, sürece, az miktarda alkol içerek başladığını da unutmamak gerekir.

Sonuç olarak, Kuran'da emredildiği şekilde (Maide/90-91), alkollü içeceklerden bütünüyle uzak durmamızın, bizi hem tıbbi hem de sosyal birtakım tehlikelere karşı koruyacağını söyleyebiliriz. Ayrıca şunu da ifade etmek gerekir ki; alkollü içecekler vb. maddeler, akli örttükleri için haram kılınmışken; akla düşmanlık gösteren ve akli devreden çıkarmaya çalışan dini yaklaşımlar da asla “helal” olamaz!

²²³ Hingson RW, Zha W, Weitzman ER. Magnitude of and trends in alcohol-related mortality and morbidity among U.S. college students ages 18-24, 1998-2005. Journal of Studies on Alcohol and Drugs. 2009; (Suppl. 16):12-20.

²²⁴ <http://report.nih.gov/NIHfactsheets/Pdfs/AlcoholRelatedTrafficDeaths%28NIAAA%29.pdf>