

Alkol Metabolizması

Tankut İLTER¹, Fatih TEKİN²

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Alkol alımı yüzyıllar boyunca insanlığın ilgi odağı ve sorunu olmuştur. Kişilerin gelirlerinin ve refah düzeylerinin artması alkole ulaşmayı kolaylaştırmakta ve arttırmaktadır. Öte yandan üzüntüler ve stres de alkol kullanımını arttırmaktadır. Bu daha sonra yüksek doz alkol alımını ve alkol bağımlılığını ortaya çıkarmaktadır. Bunun sonucunda alkole bağlı karaciğer, pankreas ve gastrointestinal traktüs hastalıkları gelişmektedir. Bunlar içinde en önemli ve popüler olanı alkole bağlı karaciğer hastalıklarıdır.

Alkol kullanımının karaciğer hastalıklarına yol açtığı yüzyıllardır bilinmektedir. Bugün için alkol kullanımını ile yağlı karaciğer (karaciğer yağlanması), alkolik hepatit ve siroz gibi karaciğer hastalıkları arasındaki ilişki iyice araştırılmıştır. Yağlı karaciğer; alkol (etanol) kullanımının bırakılması ile geriye dönebilen selim bir durumdur. Ancak hastada alkolik hepatit gelişmiş ise bu tedavi gerektiren daha ciddi bir sorundur, gerekli tedavi yapılamazsa siroza kadar ilerleyebilir. Siroz gelişmiş ise; bu son dönem karaciğer hastalığıdır, tedavi görmeyenlerde kısa sürede hastada portal hipertansiyon ve komplikasyonları, karaciğer yetmezliği gelişebilir ve sonunda ölüme yol açar.

Alkolün karaciğer hastalıklarına yol açmasının altında yatan esas neden, alkolün başlıca karaciğerde metabolize olmasıdır. Midenin ihmal edilebilir küçük katkısını göz ardı edersek, alkol metabolizmasında asıl sorumlu olan organ karaciğerdir. Alkolün %90'dan fazlası karaciğerde metabolize olur (1). Alkolün kronik karaciğer hastalığına yol açan önemli nedenlerden biri olduğu bilinmektedir. Ancak aşırı alkol tüketen kişilerin hepsinde siroz gelişmez. Alkoliklerin sadece %10-20'sinde siroz geliştiği görülmektedir. Niçin alkol alanların önem-

li bir kısmında alkolik karaciğer hastalığı gelişirken, sadece bir kısım hastada, belki de daha az alkol aldıkları halde karaciğer sirozuna kadar varan alkolik karaciğer hasarı gelişmektedir? Bu durumdan, alkol metabolizmasında rol alan enzimlerdeki genetik değişiklikler sorumlu tutulmaktadır.

Karaciğerde alkol (etanol) metabolizmasından sorumlu olan başlıca 3 yolak vardır. Bunlar sırasıyla:

1. Hepatosit sitozolünde bulunan alkol dehidrogenaz yolağı
2. Hepatosit endoplazmik retikulumunda bulunan mikrozomal enzimler
3. Hepatosit peroksizomlarında bulunan katalaz yolaklarıdır.

1. ALKOL DEHİDROGENAZ YOLAĞI

Alkol dehidrogenaz (ADH); etanolü asetaldehide dönüştürür. Asetaldehit ise Aldehit dehidrogenaz (ALDH) enzimi tarafından asetata dönüştürülür. Asetat ise hücre içinde karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında kullanılır (Şekil 1).

Karaciğere esas toksik etki gösteren madde asetaldehit'tir. Asetaldehit ayrıca, alkol alımını takiben gelişebilen yüzde flushing, çarpıntı, baş ağrısı, kusma, terleme gibi belirtilerin ortaya çıkmasından da sorumludur. ADH enzimi etanolü ne kadar hızlı asetaldehide dönüştürürse ve/veya ALDH enzimi asetaldehiti ne kadar yavaş asetata dönüştürürse, ortamdaki asetaldehit miktarı daha çok artacak ve bunun sonucunda "flushing, çarpıntı, baş ağrısı, kusma ve terleme" gibi belirtiler daha belirgin hale gelecektir. Bu durumda kişi aldığı alkol miktarını kısıtlamaya çalışacaktır.



Şekil 1. Alkol metabolizmasında alkol dehidrogenaz yolu

Etanol metabolizmasında rol alan enzimlerden biri olan ADH'nin 3 adet altbirimi bulunur. Bunlar alfa (α), beta (β) ve gama (γ) altbirimleridir. Her altbirim farklı bir gen tarafından kodlanır. Bu genler 4. kromozomun uzun kolunda lokalizedir (2). ADH1 geni α altbirimini, ADH2 geni β altbirimini, ADH3 geni ise γ altbirimini kodlar. ADH enziminin gen polimorfizminden ADH2 geninin kodladığı β altbirimi sorumludur. ADH2 gen alleli β_1 , β_2 , β_3 olmak üzere 3 tip β altbirimi kodlar (3, 4). β_2 , β_3 gen polimorfizmine sahip kişiler etanolü asetaldehite daha hızlı dönüştürür. β_1 gen polimorfizmine sahip kişiler ise etanolü asetaldehite, β_1 , β_2 'lere göre 100 kat, β_2 , β_3 'lere göre ise 200 kat daha yavaş dönüştürür (5). β_3 , β_3 gen polimorfizmine sahip kişilerin ADH enzimleri ise etanole en az afinite gösterir.

Değişik ırklarda değişik ADH2 gen polimorfizmleri görülür. β_1 , β_1 gen polimorfizmi (ADH2*1) daha çok beyaz ırkta görülürken, β_2 , β_2 gen polimorfizmi (ADH2*2) daha çok Asyalılarda görülmektedir. Örneğin Japoneklarda ADH2*2 gen polimorfizmi %93 oranında görülürken (6), genel olarak beyaz ırkta ise %10 civarında görülür (7). ADH2*2 gen polimorfizmi İngilizlerde %10 (8), İsviçrelielerde %20 (9), Almanlarda ise %9 bulunmuştur (10). β_3 , β_3 gen polimorfizmi (ADH2*3) ise sadece bazı Afrika topluluklarında saptanmıştır. Türkiye için bu konuyla ilgili bir çalışma göze çarpmamaktadır.

Gastrik ADH; 3 izoenzim halinde bulunur (11). Gastrik ADH'nin etanole afinitesi düşük de olsa, etanol alımını takiben midede etanol düzeyi yüksek olacağı için bu enzimin de alkol metabolizmasında rolü olacaktır. Bu enzimin de etnik değişiklikler gösterdiği bilinmektedir. Japonların %80'inde bu 3 izoenzimden en az birinin eksik olduğu saptanmıştır (12). Bu durum etanolün ilk geçiş metabolizmasını (first pass metabolism) yavaşlatacak ve etanol intoleransı ile sonuçlanacaktır. Gastrektomi operasyonu geçirmiş kişilerde, gastrik ADH olmayacağı için etanolün ilk geçiş metabolizması olmayacak ve bu da etanol intoleransı ile sonuçlanacaktır (13). Yine alkoliklerde de etanolün midedeki ilk

geçiş metabolizmasında azalma saptanmış, bunun alkoliklerdeki gastrik ADH'nin aktivitesindeki azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir (14). Ayrıca aspirinin ve simetidin gibi H₂-reseptör blokörlerinin de gastrik ADH aktivitesini azaltarak kandaki etanol miktarını arttırdıkları gösterilmiştir (15).

Etanol metabolizmasında rol alan diğer bir enzim de ALDH'dır. ALDH enzimi, asetaldehitin asetata dönüştürülmesinden sorumludur. Etanol metabolizmasından asıl sorumlu olan enzim ALDH2 enzimidir. ALDH2 enzimini kodlayan gen (ALDH2 geni) 12. kromozomda yer alır (16). Normal allel ALDH2*1'dir. ALDH2 geninde meydana gelen nokta mutasyonu sonucu mutant ve dominant bir allel oluşur (ALDH2*2). ALDH2*2 gen alleli inaktif enzimi kodlarken, ALDH2*1 gen alleli aktif enzimi kodlar. Basit bir ifadeyle ALDH2*2 gen polimorfizmine sahip kişilerin ALDH enzimleri inaktiftir. Bu durum asetaldehitin asetata dönüşümünü yavaşlatacaktır. Daha önce de belirtildiği gibi, asetaldehit karaciğere asıl toksik etki gösteren metabolittir. Ayrıca asetaldehit, etanol alımını takiben gelişebilen yüzde flushing, çarpıntı, baş ağrısı, kusma, terleme gibi belirtilerin ortaya çıkmasından da sorumludur. Kısaca ALDH2*2 gen polimorfizmi gösteren kişiler etanolü daha az tolere edebilecekleri için aşırı etanol alımı söz konusu olamayacaktır.

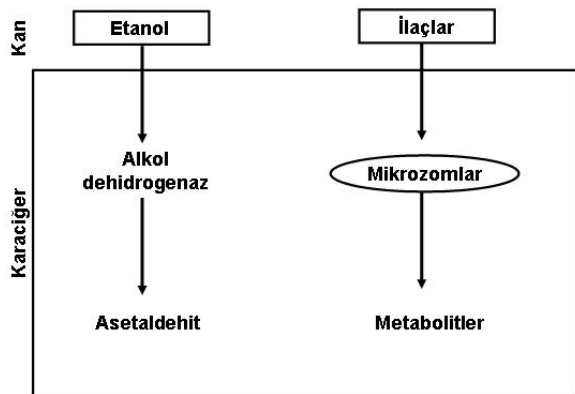
ALDH2*2 gen polimorfizmine sahip olan kişilerde asetaldehit miktarı daha yüksek olacağı için flushing, çarpıntı, baş ağrısı gibi alkol alımını takiben gelişen istenmeyen belirtilerin, ALDH2*1 gen polimorfizmine sahip olan gruptan daha çok ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu durum kişinin aldığı etanol miktarının kısıtlı olmasına yol açacaktır. Ancak ALDH2*2 gen polimorfizmine sahip kişilerin ısrarla etanol alımına devam etmesi durumunda, asetaldehit miktarı daha yüksek olacağı için kronik karaciğer hastalığı gelişme riski yüksek olacaktır. Kısaca ALDH2*2 gen polimorfizmine sahip olmak bir taraftan alkolizmi engelleyici olması açısından avantaj sağlarken, diğer taraftan kronik etanol alımı durumunda dezavantaj sağlayacaktır.

ALDH2*2 gen polimorfizmi beyaz ırkta ve Afrikalılarda saptanmamıştır (7). Dolayısıyla beyaz ırktaki etanol metabolizmasında ALDH gen polimorfizmi önem taşımaz, ADH gen polimorfizmi önemlidir. Diğer taraftan Asyalılarda ADH gen polimorfizminin de önemi olmakla beraber, esas olarak ALDH gen polimorfizmi önem taşır. ALDH2*2 gen polimorfizmi Asyalılarda sıktır (17). Örneğin Japon genel toplumunda ALDH2*2 gen polimorfizmi görülme oranı

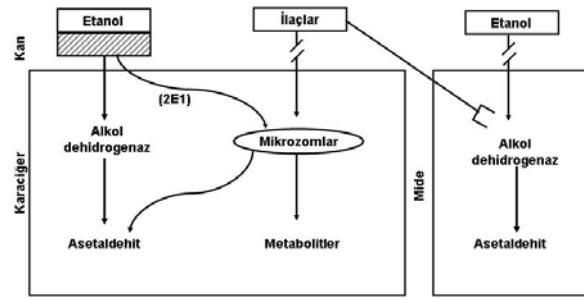
%50 civarındadır (6). Ancak Japonya alkoliklerde, etanolün fazla alımını kısıtlayıcı etkiye sahip ALDH2*2 gen polimorfizmi görülme oranı %0'dır (18).

2. MİKROZOMAL ETANOL OKSİDE EDİCİ SİSTEM (MEOS)

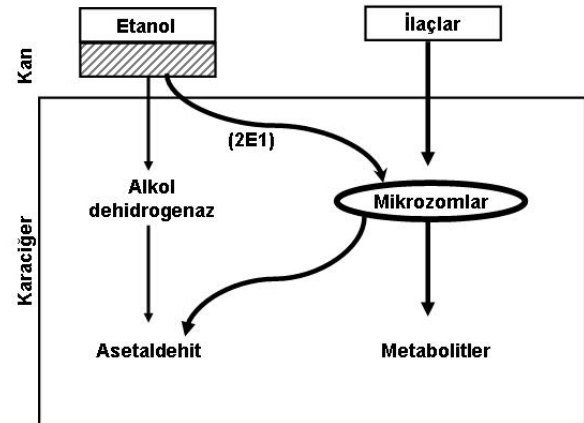
Mikrozomal enzimler, ADH yolu kadar etkili olmasa da, etanolün metabolizmasında önemli rol oynarlar. MEOS olarak isimlendirilen bu sistem, ilaçları metabolize eden sitokrom P450 gibi enzimlerle birçok ortak özelliği paylaşır. Bu paylaşım, birçok etanol-ilaç etkileşimlerini açıklar. MEOS'un etanole afinitesi, ADH enzimine göre çok azdır (19). Dolayısıyla az miktarlarda alınan etanolün metabolizmasında MEOS'un rolü yoktur (Şekil 2). Ancak akut olarak alınan fazla miktarlarda etanol, beraber alınan ilaçların metabolizmasını inhibe etmektedir (Şekil 3). Etanol ve beraberinde alınan ilaçlar, mikrozomal sistemde metabolize olmak için yarışacaklar ve bunun sonucunda da ilaçların metabolizmasında azalmaya yol açacaktır. Diğer taraftan metabolizması azalan ilaçların bazıları, daha önce de ifade edildiği gibi gastrik ADH'yi inhibe edeceklerdir. Böylece akut olarak fazla miktarlarda etanol alındığında, hem beraberinde alınan ilaçların hem de etanolün kendisinin metabolizması yavaşlayacaktır. Amerika Birleşik Devletlerinde meydana gelen ve ölümlü sonuçlanan oto-yol trafik kazalarının %50'sinden fazlasında, sürücülerin kanlarında aşırı miktarlarda etanol tespit edilmektedir. Bu durumdan sadece alınan etanol değil, beraberinde olası alınan ilaçların da etkili olduğu düşünülmektedir (20).



Şekil 2. Mikrozomal enzimlerin etanole afinitesi, alkol dehidrogenaz enzimine göre çok daha azdır. Sonuç olarak az miktarlarda alınan etanolün metabolizmasında, mikrozomal enzimler önemli bir role sahip değildir.



Şekil 3. İlaç ile beraber akut olarak alınan aşırı doz etanol, mikrozomal enzimler için yarışacaklardır. Böylece hem ilacın hem de etanolün metabolize edilmesi yavaşlayacak, kan düzeyleri artacak ve toksikasyonlara yol açabileceklerdir. Diğer taraftan metabolizması yavaşlamış ve kan düzeyi artmış olan bazı ilaçlar, gastrik alkol dehidrogenazı inhibe ederek, etanol metabolizmasının daha da yavaşlamasına yol açabilir.



Şekil 4. Kronik etanol kullanımı, mikrozomal enzimlerin aktivitesinde artışa yol açarak beraberinde kullanılan bazı ilaçların metabolizmasını artırabilir. Bu ilaçların terapötik dozlarına ulaşmak için daha yüksek dozlarda kullanılması gerekebilir.

Fazla miktarlarda akut olarak alınan etanolün tersine, kronik etanol alımını takiben spesifik bir sitokrom P450 olan ve CYP2E1 adı verilen enzimin aktivitesinde artış meydana gelir (21). Bu enzimin hangi mekanizmalarla aktivitesinin arttığı henüz açıklanamamıştır. CYP2E1 enzimi (kısaca 2E1 olarak da isimlendirilir) sadece etanolü değil, aynı zamanda birçok hepatotoksik ajanın da metabolizmasında görev alır. Kronik etanol alımı, mikrozomal enzim indüksiyonuna yol açarak, etanol ile beraber alınan diğer ilaçların metabolizmasını etkilemektedir (Şekil 4). Kronik etanol alan kişilerde,

bazı ilaçların arzulanan terapötik kan düzeylerini sağlamak için, etanol almayanlara göre daha yüksek dozlarda kullanılması gerektiği bilinmektedir (22). Özellikle varfarin, isoniazid, difenilhidantoin gibi sık kullanılan ve kan düzeylerinin önemle takip edildiği ilaçlarda bu durum daha da önem kazanmaktadır. Özetle; ilaçla beraber etanol az miktarlarda alındığında etanol-ilaç etkileşimi beklenmez. Akut olarak fazla miktarlarda etanol alınırsa MEOS'un inhibe olması sonucu toksikasyonlar görülebilir. Kronik etanol alan kişilerde ise MEOS aktifleşecek ve bazı ilaçların terapötik kan düzeylerini sağlamak için kullanılan ilaçların dozlarının artırılması gerekecektir.

3. KATALAZ YOLAĞI

Katalaz yolağı etanol metabolizmasında önemli bir role sahip değildir. Hiç katalaz enzimine sahip olmayan kişilerin bile, etanol alımını takiben asemptomatik oldukları bilinmektedir. Bu nedenle bu yolak üzerinde durulmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Loew M, Boeing H, Stürmer T, et al. Relation among alcohol dehydrogenase 2 polymorphism, alcohol consumption, and levels of gamma-glutamyltransferase. *Alcohol* 2003; 29: 131-5.
2. Smith M, Duester G, Carlock L, et al. Assignment of ADH1, ADH2, and ADH3 genes (class 1 ADH) to human chromosome 4q21-4q25 through the use of DNA probes. *Cytogenet Cell Genet* 1985; 40:748.
3. Crabb DW, Dipple KM, Thomasson HR. Alcohol sensitivity, alcohol metabolism, risk of alcoholism, and the role of alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 234-40.
4. Cozigou P, Fleury B, Groppi A, ve ark. Role of alcohol dehydrogenase polymorphism in ethanol metabolism and alcohol related diseases. In: Weiner H, Wermuth B, Crabb DW, eds. *Enzymology and molecular biology of carbonyl metabolism 3*. New York: Plenum Press, 1990; 263-70.
5. Yin S.J., Bosron W.F., Magnes L.J., et al. Human liver alcohol dehydrogenase: Purification and kinetic characterization of the b2b2, b2b1, ab2 and b2g1 'Oriental' izozymes. *Biochemistry* 1984; 23: 5847-53.
6. Higuchi S, Matsushita S, Muramatsu T, et al. Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and the risk for alcoholism. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1219-21.

SONUÇ

Alkol alımı, gastrointestinal traktus, pankreas ve karaciğerde çok önemli hasar ve hastalıklara yol açmaktadır. Bunlar içinde karaciğer hastalıkları birinci derecede öneme sahiptir. Alkolün karaciğerde hasar oluşturması; alınan alkol miktarına ve alkol metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olarak gelişmektedir. Etanol'ün metabolizmasında ADH ve ALDH enzimlerinin ve bunların mutasyonlarının rolü vardır. Etanol ADH enzimi ile asetaldehid parçalanır. Asetaldehit de ALDH enzimi ile asetat'a parçalanır. Asetat ise hücreler tarafından protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında kullanılır. Etanol'ün karaciğer hastalıklarına yol açmasının altında yatan esas neden, etanolün başlıca (%90) karaciğerde metabolize olmasıdır. Aşırı alkol tüketen kişilerin sadece %10-20 kadarcında siroz geliştiği bilinmektedir. Bu durumdan etanol metabolizmasında rol alan enzimlerdeki genetik değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. ADH ve ALDH mutasyon farklılıkları bir çok ülkede araştırılmıştır. Ülkemizde henüz ADH ve ALDH mutasyonları konusunda yapılmış bir çalışma yoktur.

7. Goedde H.W., Agarwal D.P., Fritze G, ve ark. Distribution of ADH2 and ALDH2 genotypes in different populations. *Hum Genet* 1992; 88: 344-6.
8. Smith T, DeMaster EG, Furne JK, et al. First-pass gastric mucosal metabolism of ethanol is negligible in the rat. *J Clin Invest* 1992; 89: 1801-6.
9. Von Wartburg JP, Schurch PM. Atypical human liver alcohol dehydrogenase. *Ann New York Acad Sci* 1968; 151: 936-46.
10. Harada S, Agarwal DP, Goedd HW. Human liver alcohol dehydrogenase isoenzyme variations: Improved separation methods using prolonged high voltage starch gel electrophoresis and isoelectric focusing. *Hum Genet* 1978; 40: 215-20.
11. Hernandez-Munoz R, Caballeria J, Baraona E, et al. Human gastric alcohol dehydrogenase: its inhibition by H2-receptor antagonists, and its effect on the bioavailability of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14: 946-50.
12. Baraona E, Yokohama A, Ishii H, et al. Lack of alcohol dehydrogenase isoenzyme activities in the stomach of Japanese subjects. *Life Sci* 1991; 49: 1929-34.
13. Caballeria J, Frezza M, Hernandez-Munoz R, et al. The gastric origin of the first pass metabolism of ethanol in men: effect of gastrectomy. *Gastroenterology* 1989; 97: 1205-9.

-
14. Frezza M, Di Padova C, Pozzato G, et al. High blood alcohol levels in women: Role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first pass metabolism. *New Engl J Med* 1990; 322: 95-9.
 15. Caballeria J, Baraona E, Rodamilans M, et al. Effects of cimetidine on gastric alcohol dehydrogenase activity and blood ethanol levels. *Gastroenterology* 1989; 96: 388-92.
 16. Hsu LC, Yoshida A, Mohandas T. Chromosomal assignment of the genes for human aldehyde dehydrogenase-1 and aldehyde dehydrogenase-2. *Am J Hum Genet* 1986; 38: 641-8.
 17. Mizoi Y, Kogame M, Fukunaga T, et al. Polymorphisms of aldehyde dehydrogenase and ethanol elimination. *Alcohol* 1985; 2: 393-6.
 18. Higuchi S, Matsushita S, Imazeki H, et al. Aldehyde dehydrogenase genotypes in Japanese alcoholics. *Lancet* 1994; 343: 741-742.
 19. Lieber CS, DeCarli LM. Ethanol oxidation by hepatic microsomes: Adaptive increase after ethanol feeding. *Science* 1968; 162: 917-918.
 20. Voas RB. Alcohol as an underlying factor in behavior leading to fatal highway crashes. DHEW Publ. (NIH) 74-75, US. Government Printing Office, 324, 1973.
 21. Ariyoshi T, Takabatake E, Remmer H. Drug metabolism in ethanol-induced fatty liver. *Life Sci* 1970; 9: 361-369.
 22. Kater RMH, Roggin G, Tobon F, et al. Increased rate of clearance of drugs from the circulation of alcoholics. *Am J Med Sci* 1969; 258: 35-39.