Tr. J. of Veterinary and Animal Sciences
22 (1998) 181-185
© TÜBİTAK

Ratlarda Oral Olarak Verilen Alkolün Serum, Karaciğer ve Böbrek √-GT, ALT ve AST Aktiviteleri ile Serum Total Kolestrol ve Lipid Düzeylerine Etkileri

Ayla ÖZCAN, Ahmet MENGİ
İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 06.12.1995

Özet : Bu çalışmada oral olarak alkol verilen ratlarda 1., 7., 14. ve 21.günün sonunda elde edilen bazı kan, karaciğer ve böbrek dokusu parametreleri incelenmiştir. Materyal olarak 20 haftalık yaşta ve ortalama 196 g ağırlığında, 40 adet erkek Wistar Albino rat kullanılmıştır.

Üzerinde çalışılan 40 rattan kontrol grubu ile deneme grubu arasında serum AST ve √-GT aktivitelerinde 1.gün sonunda istatiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır. 7., 14., ve 21.gün sonunda serumda $p<0.01$, karaciğerde $p<0.01$ düzeyinde anlamlı farklar gözlenmiştir; böbrek enzim düzeylerinde ise anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Deneme grubu ratların 1., 7., 14. ve 21.gün sonunda serum ALT aktiviteleri ile karaciğer ve böbrek ALT aktivitelerinde $p<0.01$ düzeyinde önemli artış saptanmıştır.

Deneme ve kontrol grubu serum total kolesterol ve total lipid düzeyleri arasında 1. ve 7.gün sonunda anlamlı bir değişiklik bulunmazken, 14. ve 21.gün sonunda $p<0.01$ kadar yükselme saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Etanol, Rat, Biyokimyasal parametreler

The effects of Orally Ethanol Treatment on Serum, Liver and Kidney √-GT, ALT and AST Enzymes Activity and Serum Total Cholesterol and Lipid Levels in Rats

Abstract: In this study, some blood, liver and kidney parameters of rats which were given alcohol orally were investigated at the end of 1st, 7th, 14th and 21st days. Forty male Wistar Albino rats (mean 196 g), 20 wk of age, were used as materials.

Serum AST and √-GT activities at the end of 1st day were significantly different between control and experimental groups from 40 rats studied. At the end of 7th, 14th and 21st days, the difference between two groups for AST and √-GT activities in serum and liver were significant ($p<0.01$), but kidney enzyme levels were insignificant. ALT activity significantly increased in serum, at the end of 1st, 7th, 14th and 21st days liver and kidney of experimental group rats ($p<0.01$).

While serum total cholesterol and total lipid levels were insignificantly different between control and experimental groups at the end of 1st and 7th days, they significantly increased in experimental group at the end of 14th and 21st days ($p<0.01$).

Key Words: Ethanol, Rat, Biochemical parameters

Giriş

Çok eski çağlardan beri insanların gerçekleri işine geldiği gibi algılamak, avunmak, kolay mutlu olmak için bazı keyif verici maddeleri kullandıklarını gösteren kanıtlar vardır. Bunlardan en eskisi ve en yaygın olanı alkoldür (1). Çağdaş teknoloji ve kimya biliminin de katkısıyla kalitesi daha da iyileştirilmiş olan alkollü içkiler, çekici ambalajlar içerisinde tüketiciye sunulmaktadır. Dini inançlar ve kültürel özelliklerden etkilenmekle birlikte alkollü içkiler dünyanın hemen her yerinde yaygın olarak tüketilmektedir.

Ülkemizde hızlı nüfus artışı, ekonomik gelişme, geleneksel aile baskısının azalması, stresli şehir hayatı, yoğun mesai, çağdaş yaşama biçimlerine özenme ve çeşitli psikolojik nedenlerle alkollü içki tüketimi hızla artmaktadır (1,2).

Alkolün çeşitli sağlık ve sosyal problemlere sebep olduğuna dair çok sayıda yayın vardır. Aşırı alkol tüketiminin karaciğer dokusunda harabiyete ve birçok olumsuz metabolik değişime neden olduğu ve bu olumsuzlukların alınan doza ve süreye, bireysel dayanıklılığa,

*Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

diyete ve diğer faktörlere bağlı olarak değiştiği bildirilmiştir (3).

Alkol metabolizmasının gerçekleştiği başlıca organ karaciğerdir ve bu yüzden çeşitli fonksiyonel ve dönüşümsüz değişiklikler için duyarlıdır. Alkole bağlı karaciğer hastalıkları; karaciğer yağlanması, alkolik hepatitis ve karaciğer sirozu olarak tanımlanmaktadır. Karaciğer hücre bütünlüğü etkilendiğinde ve paranşim hücrelerinin dejenerasyonunda serumda √-GT, AST, ALT ve ALP enzim aktivitelerinin yükseldiği vurgulanmıştır (4).

Günümüzde keyif verici maddelere bağımlılığın sürekli olarak arttığı ve bu maddelerin başında alkolün geldiği bir gerçektir. Karaciğer yağlanmasının gizli seyrettiği, çoğunlukla ikincil hastalıklara ve insanlarda verimliliğin azalmasına neden olduğu bilinmektedir. Bu gizliliğin ortaya çıkarılması ve kayıpların önlenmesi için bu tip maddelerin metabolizmaları ve etkilerinin detaylı olarak incelenmesi gerekmektedir. Çünkü var olan tüm tedavi yöntemlerinin günümüzde her zaman başarılı olmadığı da bir gerçektir. Ratlarda yapılan bu çalışma ile insanlığın önemli bir sorunu olan alkol bağımlılığına farklı bir açıdan yaklaşarak, özellikle karaciğer ve böbrek dokusunda da enzim düzeylerini saptayarak temel bazı biyokimyasal bilgiler elde edilmesi ve konunun öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Araştırmada materyal olarak 20 haftalık yaşta ve ortalama 196 g ağırlığında, 40 adet, erkek Wistar Albino rat kullanılmıştır. 18 haftalıkken alınan ratlar, yeni ortama uyum için 2 hafta süre beslenmiş ve bu sürenin sonunda 25 tanesi deneme, 15 tanesi kontrol grubu olarak rastgele ayrıldıktan sonra beşerli gruplar halinde kafeslere yerleştirilerek, deneme süresince ortam koşulları uygun bir odada barındırılmıştır. Deneme grubundaki ratlara oral yolla 5g/kg/gün dozda %50'lik etanol, kontrol grubundakilere ise 1.5 ml % 0.9'luk NaCl yirmibir gün süre ile verilmiştir. Bu işlemler hergün aynı saatte gerçekleştirilmiştir.

Deneme süresince her hayvandan 1., 7. ve 14. günün sonunda olmak üzere 3 defa kan, deneme sonunda ise kan, karaciğer ve böbrek örnekleri alınmış ve 200 kan örneği, 40 karaciğer ve 40 böbrek örneğinde toplam 1240 analiz yapılmıştır.

Metot

Alkol verilmeye başlandıktan sonraki 1., 7. ve 14. gün sonunda eter anestezisi altındaki ratlardan kuyruk kesme yöntemiyle (5) alınan kan örnekleri, 37 ˚C'lik etüvde 1 saat süreyle bekletildikten sonra 3000 devirde 10 dk santrifüj edilmiştir. 21. gün sonunda eter anestezisi altında öldürülen (5,6) ratlardan kan, karaciğer ve böbrek örnekleri alınmıştır. 1 g doku örneği 2 ml 0.25 M sakkaroz çözeltisi ile karıştırılarak homojenizatörde parçalandıktan sonra 5000 devirde 15 dakika santrifüj edilen homojenat, serum fizyolojik ile 1/1000 oranında dilüe edilmiştir (7-9).

Alınan örneklerde √-GT tayini ticari kit ile (10), ALT ve AST tayini Reitman-Frankel metodu ile (11,12), total kolesterol tayini Leffler metodu ile ve total lipid tayini Kunkel fenol metodu ile yapılmıştır (12-14). Dokuda enzim aktivitesinin hesaplanmasında, Biüret metodu ile yapılan protein tayininden elde edilen değerler kullanılmıştır (8,15). Kontrol ve deneme grubu arasındaki farkların istatistiksel analizleri Snedecor ve Cochran (16)'ın bildirdiği şekilde t-testi ile yapılmıştır.

Sonuçlar

Elde edilen bulgular serum ve doku enzim aktiviteleri, serum total kolesterol ve lipid düzeyleri olarak verilmektedir.

Oral olarak alkol verilen deneme ve kontrol grubu ratlarda serum, karaciğer ve böbrek √-GT aktiviteleri Tablo 1'de verilmiştir. Tabloya göre serum enzim aktivitelerinin 7. günden itibaren yükseldiği görülmektedir.

Tablo 1. Oral olarak alkol verilen deneme ve kontrol grubu ratlarda serum, karaciğer ve böbrek √-GT aktiviteleri.

		Kontrol Grubu (n=15)		Deneme Grubu (n=25)	
	Günler	x	Sx	x	Sx
Serum √-GT(IU/L)	1.gün	1.821	0.1385	1.988	0.0822
	7.gün	1.816	0.1384	2.120**	0.0799
	14.gün	1.821	0.1386	2.374**	0.0832
	21.gün	1.818	0.1366	2.989**	0.0986
Karaciğer √-GT(IU/g)	21.gün	0.081	0.0078	0.146**	0.0132
Böbrek √-GT(IU/g)	21.gün	367.000	8.1193	368.560	6.3815

**p<0.01

1. gün sonunda serum √-GT aktivitesi deneme ve kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir de-

Tablo 2. Oral olarak alkol verilen deneme ve kontrol grubu ratlarda serum, karaciğer ve böbrek ALT aktiviteleri.

		Kontrol Grubu (n=15)		Deneme Grubu (n=25)	
	Günler	x	Sx	x	Sx
Serum ALT(IU/ml)	1.gün	31.087	0.5228	33.872**	0.7284
	7.gün	31.107	0.4186	33.156**	0.5027
	14.gün	31.053	0.5660	38.080**	0.4977
	21.gün	31.233	0.6118	42.804**	0.5400
Karaciğer ALT(IU/g)	21.gün	9.507	0.1916	14.532**	0.1941
Böbrek ALT(IU/g)	21.gün	4.640	0.3187	5.636**	0.2573

**p<0.01

Tablo 3. Oral olarak alkol verilen deneme ve kontrol grubu ratlarda serum, karaciğer ve böbrek AST aktiviteleri.

		Kontrol Grubu (n=15)		Deneme Grubu (n=25)	
	Günler	x	Sx	x	Sx
Serum AST(IU/ml)	1.gün	98.213	0.3703	99.016	0.2674
	7.gün	97.700	0.4451	99.460**	0.2699
	14.gün	97.827	0.4566	101.248**	0.4037
	21.gün	97.593	0.3407	102.685**	0.3407
Karaciğer AST(IU/g)	21.gün	67.473	0.5862	79.288**	0.3777
Böbrek AST(IU/g)	21.gün	65.080	0.9707	65.624	0.7250

**p<0.01

ğişiklik göstermezken, 7., 14. ve 21. gün sonunda gruplar arasında istatistiki olarak önemli (p<0.01) farklılıklar bulunmuştur. Karaciğer √-GT aktivitesi yönünden deneme ve kontrol grubu arasındaki farklılıklar istatistiki olarak anlamlı (p<0.01), böbrek √-GT aktivitesi yönünden deneme ve kontrol grubu arasındaki farklılıklar ise anlamsız bulunmuştur.

Deneme ve kontrol grubu ratlarda serum, karaciğer ve böbrek ALT aktiviteleri Tablo 2'de verilmiştir. Tabloda serum enzim aktivite düzeylerinin 1. günden itibaren yükseldiği görülmektedir.

1.,7., 14 ve 21. gün sonunda serum ALT aktivitesinde deneme ve kontrol grubu arasında istatistiksel yönden anlamlı değişiklikler (p<0.01) gözlenmiştir. Karaciğer ve böbrek dokusunda deneme ve kontrol grubu

Tablo 4. Oral olarak alkol verilen deneme ve kontrol grubu ratlarda serum total kolesterol ve lipid düzeyleri (mg/100 ml).

		Kontrol Grubu (n=15)		Deneme Grubu (n=25)	
	Günler	x	Sx	x	Sx
Total kolesterol	1.gün	46.947	1.6660	48.920	1.1928
	7.gün	46.833	1.5545	50.292	1.1684
	14.gün	46.553	1.5019	56.952**	1.2599
	21.gün	46.913	1.4820	58.432**	1.1001
Total lipid	1.gün	265.800	2.3426	268.160	1.5488
	7.gün	265.467	2.3153	269.720	1.4578
	14.gün	265.533	2.2272	272.520**	1.4458
	21.gün	265.400	2.3172	285.040**	1.3134

**p<0.01

arasında ALT aktivitesindeki farklılıklar anlamlı bulunmuştur (p<0.01).

Oral olarak alkol verilen deneme ve kontrol grubu ratlarda serum AST aktivitleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Tabloda serum AST aktivite düzeylerinde 7. günden itibaren artış olduğu görülmektedir.

1. gün sonunda serum AST aktivitesi deneme ve kontrol grubu arasında istatistiki yönden anlamlı bir değişiklik göstermezken, 7., 14., ve 21. gün sonunda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0.01) bulunmuştur. Karaciğer dokusu AST aktivetesinde deneme ve kontrol grubu arasındaki farklılıklar anlamlı (p<0.01) bulunmuştur, böbrek dokusunda ise istatistiki olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Oral olarak alkol verilen deneme ve kontrol grubu ratlarda serum total kolesterol ve total lipid düzeyleri tablo 4'te verilmiştir. Tabloya göre serum total kolesterol ve lipid düzeylerinin 14. günden itibaren yükseldiği görülmektedir.

1. ve 7. gün sonunda serum total kolesterol ve lipid düzeyleri deneme ve kontrol grubu arasında istatistiki yönden anlamlı değişikli göstermezken, 14. ve 21. gün sonu gruplar arasında önemli düzeyde bir farklılık saptanmıştır (p<0.01).

Tartışma

Alkolizm, bugün gelişmiş ülkeler başta olmak üzere sosyal ve ekonomik yönlerinin yanısıra, büyüklüğa git-

tikçe artan, özellikle yaşlı ve sigara kullananlarda daha da zararlı olan çok önemli bir sağlık sorundur ve uygulanan tedavi yöntemlerinin de her zaman başarılı olmadığı gerçektir. Ülkemizde son yıllarda alkol ve sigara kullanımının arttığı, insanlarının yaş ortalamalarının yükseldiği diğer bir gerçektir ve alkolün etkilerinin araştırmasının önemini vurgulamaktadır.

Alkolizmin çeşitli sağlık ve sosyal problemlere neden olduğunu ileri süren araştırıcılar, alkol tüketiminin özellikle karaciğer dokusunda harabiyete ve birçok olumsuz metabolik değişime neden olduğunu bildirmişlerdir (17). Karaciğer hücre bütünlüğü etkilendiğinde ve paranşim hücrelerinin dejenerasyonunda serumda √-GT, AST, ALT enzimlerinin aktivitelerinin yükseldiği bildirilmiştir (18). Alkole bağlı karaciğer hastalıkları erken dönemde karaciğer yağlanması, daha sonra hepatitis ve sirozdur. Bu çalışmada alkolün karaciğer üzerine etkisini araştırmak üzere 40 adet Wistar Albino rat kullanıldı. Bunlardan 25 tanesi deneme grubunu oluşturdu ve deneme grubundaki ratlara oral olarak alkol verildi. Daha sonra belli aralıklarla kan alınarak serumda √-GT, ALT ve AST enzim aktiviteleri ile total lipid ve kolesterol düzeyleri, deneme sonunda ise bunlara ek olarak karaciğer ve böbrekte enzim aktiviteleri tayin edildi ve sonuçlar arasındaki korelasyonlar saptanarak alkolün karaciğer üzerine etkili olup olmadığı, varsa ne derece etkili olduğu belirlenmeye çalışıldı. Araştırma çok sayıda biyokimyasal parametrelerin birlikte saptanması ve organlardaki enzim düzeylerinin belirlenmesinde biüret metodunun kullanılması vurgulanmaya değer bulunmuştur.

Pekçok araştırmacı (4,19-28), etanol verilmesini izleyerek serum √-GT aktivitesinde artış saptamışlardır. Bu araştırmada da benzer şekilde serum √-GT aktivitesinde artış bulunmuştur. Bu artış, alkolün hepatosit plazma membranını etkilemesi sonucu olabilir (20). Karaciğer hücre membranında alkolün etkisiyle enzim sentezinin uyarılması sonucu, sentezlenen enzimin bir kısmının kana salındığı ve böylece kanda enzim aktivitesinin artmasına yol açtığı sanılmaktadır (22).

Şener (24), 2 hafta süre ile periton içi yolla, 2ml/kg dozda etanol verilen kobaylarda serum √-GT aktivitesinin önemli derecede arttığını, karaciğerde ise azaldığını bildirmiştir. Karaciğer enzim aktivitesindeki azalma, araştırmamızdaki sonuçlarda benzeşmemektedir. Bu da alkolün verilme yolunun farklı ve sürenin kısa olmasına bağlanabilir. Ayrıca karaciğer dokusundaki enzim aktivitesinin hesaplanmasında biüret metodu ile yapılan protein tayininden elde edilen değerlerin kullanılması çalışmamızın farklı ve orjiinal yönünü oluşturmaktadır.

Bazı araştırıcılar (21,27,29) alkole bağlı olarak karaciğer ALT aktivitesinde artış olduğunu, bazıları (19) ise değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Yapılan araştırmada serum ve karaciğer ALT aktivitesinde artış saptanmıştır ve bu da 21, 27 ve 29 no'lu literatürlere benzerlik göstermektedir.

Bazı araştırıcılar (8,21,27) alkole bağlı olarak karaciğer AST aktivitesinde artış, bazıları ise (29) azalma olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan araştırmada serum ve karaciğer AST aktivitesinde artış saptanmıştır ve bu da 8,21,27 ve 30 no'lu literatürlere benzerlik göstermektedir. Serum ALT ve AST'deki artış, Özmen ve ark. (22)'nın transaminazlar hepatositlerin direkt hasara uğraması sonucu kan dolaşımına geçerler ve kandaki düzeyleri yükselir görüşü ile açıklanabilir. Serum ALT aktivitesinin 1.günden itibaren, AST aktivitesinin ise 7.günden itibaren artması, AST'nin mitokondrial, ALT'nin ise sitoplazmik bir enzim olması ile açıklanabilir (31). Alkol ile ilgili araştırmalarda böbrek ALT ve AST aktivitelerine rastlanmamıştır.

Alkol ile ilgili deneysel çalışmalarda etanolün serum kolesterol düzeyine değişik etkilere sahip olduğu görülmektedir. Bazı araştırıcılar (8,32) alkol verilmesini izleyerek serum total kolesterol düzeyinde artış, bazıları (33) azalma bulurken, bazıları da (34) anlamlı bir değişiklik bulamamışlardır. Yapılan araştırmada serum total kolesterol düzeyinde 7.günden itibaren artış saptanmıştır ve bu da bu konuda çalışan diğer araştırıcıların sonuçlarına uygunluk göstermektedir (8,32).

Bogin ve ark. (35), enerjiden zengin diyetle besleme sonucu ratlarda serum total lipidlerinde artış saptamışlardır. Bu çalışmada da benzer şekilde artış bulunmuştur. 8 ve 33 no'lu literatürlerde serum trigliserid ve kolesterol düzeyinde alkol verilmesini izleyerek artış bulunduğu bildirilmiştir. Serum total lipidlerindeki artış, yağ dokularından yağ mobilizasyonunu izleyen ve karaciğer yağlanmasına yol açan lipemiye bağlı olabilir (35).

Sağlıklı ve normal beslenen bir rata 2 g/kg/gün veya daha aşağı dozlarda etanol verilirse sabit ve sınırlı bir hızda okside edilir. Fakat 3 g/kg/gün ve daha yukarı dozda verilen etanol ise kronik etil alkol etkisi oluşturmaktadır (36). Bu çalışmada da ratlarda kronik alkolizm oluşturuldu ve ALT, AST, √-GT enzim aktiviteleri ile total kolesterol ve total lipid düzeylerinde artış saptandı. Enzim aktivitesindeki artışın hücre harabiyetinden kaynaklandığı, kolesterol ve lipid düzeyinin yükselmesinin ise karaciğer yağlanmasının oluşmasında önemli bir faktör olduğu kanısına varıldı.

Kaynaklar

1. Sencer, E.: Beslenme ve Diyet. Tıp Dizisi 1988; 68: 1-404.
2. Aktuna, H.: Alkol. Bil. Tek. Derg. 1993; Cilt. 26, 307: 438-444.
3. Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W.: (Harper's Biochemistry. 1988: 21th Edition. Appleton & Lange. Norwalk. Connecticut/San Mateo. California. IX-700.
4. Karayılanoğlu, T., Demirci, D., Karayılanoğlu, V.: Kronik alkoliklerde bazı biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi. Biyokimya Derg. 1991; 3: 51-56.
5. Merdivenci, A.: Laboratuvar Hayvanı Bakımı, Üretimi ve Deney Tekniği. 1971; İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yay. Kutulmuş Matbaası, İstanbul. X-104.
6. Boyd, J.W.: The comparative activitiy of some enzymes in sheep, cattle and rats.-normal serum and tissue levels and changes during experimental liver necrosis. Res. Vet. Sci.1962; 3: 256-268.
7. Coodley, E.L.: Diagnostic Enzymology. 1970; LEA & Febiger, Phidelphia, Pennsylvania. XII-323.
8. Perk, M., Mengi, A.: Sığırlarda karaciğer hücreleri ile serumda GOT, GPT enzimlerinin saptanması. İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg. 1993; 2: (Basımda)
9. Scheinert, P., Hoffmann, R.: Qualitative und quantitative verteilung von sieben enzymen in organ der Regenbogenforelle (Salmogairdneri R.) und des Korpfens (Cyprinus carpio). J. Vet. Med. A.1987; 34: 339-343.
10. √-Gt, Stabio. Stanbio Laboratory, Inc. San Antonio, 1992 Texas.
11. Richterich, R.: Clinical Chemistry. Teory and Practice. 1969; S. Kargel, Basel (Switzerland), Academic Press, New York and London. 321-431.
12. Yenson, M.: Klinik Biyokimya Laboratuvar Çalışmaları. 1986; Sermet Matbaası. İstanbul. Yay. No. 64, Tıp Dizisi 17. XII-555.
13. Ersoy, E., Bayşu, N.: Pratik Biyokimya. Ankara Üniv. Vet. Fak. Yay. 1981; Ankara. XIII-279.
14. Mengi, A.: Pratik Biyokimya ve Veteriner Hekimliğinde Kullanılan Testler. İstanbul Üniv. Vet. Fak. Yay. 1994; No. 2. VI-198.
15. Mengi, A.: Kronik stress faktörlerinin rat karaciğerindeki pirüvatkinaz, früktoz-6-fosfokinaz, früktoz-1,6 difosfataz ve früktoz-1,6-difosfat aldolaz aktivitesine etkisi üzerinde araştırmalar. Doçentlik tezi. İstanbul, 1978; 24-26.
16. Snedecor, G.W., Cochran, W.G.: Statistical Methods. 1980; 7.Edith. The Iowa State Univ. Press, Ames, Iowa, USA.
17. Mochızuki, S., Kato, K., Watanabe, Y. and Yoshida, A.: Effects of a single large dose of ethanol on tissue ascorbic acids, drug-metabolizing enzymes in the liver and serum and liver lipids in rats fed with a PCB-containing diet. Biosci. Biotech. Biochem. 1993; 57(1): 12-16.
18. Lieber, C.S.: Metabolism and metabolic effects of ethanol. Med. Clin. 1984; North America. Vol 68, No.1.
19. Ishii, H., Watanabe, Y., Okino, F., Tagoki, T., Munakato, Y., Miura, S., Shigeta, Y. and Tsuchia, M.: Alcohol-induced enhancement of intestinal √-glutamyl transpeptidase activity in rats and humans. A possible role in increased serum √-glutamyl transpeptidase activity in alcoholics. Alcoholism Clin. Res. 1988; 12, (1): 111-115.
20. Ishii,. H., Yasuraoka, S., Shigeta, Y., Takagi, S., Kamiya, T., Okuno, F., Miyomoto, K., and Tsuchiya, M.: Hepatic and intestinal gamma-glutamyltranspeptidase activity: its activation by chronic ethanol adiministration. Life Sci. 1978; 23: 1393-1398.
21. Nishimura, M. and Teschke, R.: Effect of chronic alcohol concumption on the activities of liver plasma membrane enzymes: Gamma-glutamyltransferase, alkaline phosphatase and 5' nucleotidase. Biochem Pharmacol. 1982; 31, (3): 377-381.
22. Özmen, D., Ersöz, B., Bayındar, O., Menteş, G., Erlaçin, S.: Alkolizm ve alkolik karaciğer sirosunda gamma-glutamil transpeptidazın değeri. Ege Üniv. Tıp Fak. Derg. 1988; 27, (3): 821-825.
23. Rambabu, K., Matsuda, Y. and Katunuma, N.: Studies on turnover rates of rat √-glutamyltranspeptidase after chronic ethanol administration in vivo. Biochem. Med. Met. Biol. 1986; 35: 335-344.
24. Şener, S.: Etanolün kobayda karaciğer ve serum gamma-glutamiltransferaz aktivitesi üzerine etkisi. İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg. 1988; 14, (2): 1-10.
25. Tekeşin, O., Batur, Y., Tombuloğlu, M.: Çeşitli karaciğer hastalıklarında karaciğer dokusu ve serum gamma-glutamil transpeptidaz (GGPT) aktivitesi ve karaciğer serum GGPT aktivitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi. Ege Üniv. Tıp. Fak. Derg. 1989; 28, (5): 2105-2111.
26. Teschke, R., Krukenberg, S., Stremmel, W. and Nishimura, M.: Enhanced biliary gamma-glutamyltransferase excretion following prolonged alcohol consumption in rats. Eur. J. Clin. Invest. 1987; 17: 347-353.
27. Teschke, R., Neuefeind, M., Nishimura, M. and Strohmeyer, G.: Hepatic gamma-glutamyltransferase activity in alcoholic fatty liver: comparison with other liver enzymes in man and rats. Gut 1983; 24: 625-630.
28. Turner, C.J., Bhatnagar, M.K., Speisky, H.: Effect of subchronic administration of ethanol and methylmercury in combination on the tissue distribution of mercury in rats. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1990; 1558-1562.
29. Glinsukon, T., Taycharpipranai, S. and Toskulkao, C.: Alfatoxin β1 hepatotoxicity in rats pretreated with ethanol. Experientia. 1977; 34(7): 869-870.
30. Yeğin, E., Küfrevioğlu, Ö.I., Bakan, E., Pirim, I.: Tavşanlara akut alkol verilmesinin bazı serum enzimleri üzerine etkisi. Atatürk Üniv. Tıp Fak. Tıp Bülteni, 1989; 20(1): 149-153.
31. Bogin, E., Avidar, Y. and Merom, M.: Biochemical changes in liver and blood during liver fattening in rats. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1986(24): 621-626.
32. Gürbilek, M., Akkuş, I., Aköz, M., Uysal, H., Koçyiğit, A., Yöntem, M., Kaleli, S.: Etil alkolün lipoprotein fraksiyonları üzerine etkileri. Selçuk Üniv. Tıp Fak. Derg. 1992; 8(4): 595-597.
33. Ristic, V. and Vrbaski, S.R.: Effect of diazepam and ethanol on plasma and liver lipids in rats. Acta Veterinaria. 1992; 42(5-6): 307-316.
34. Sadurska, B., Skalska-Hilgier, E., Szutowski, M. and Wehr, H.: Effect of two-week ethanol administration on lipoprotein lipase activity and blood serum lipidis in rats. Acta Physiol. Pol.1987; 38(5): 433-438.
35. Bogin, E.: Clinical enzymological species differences due to metabolic, environmental and nutritional conditions. Adv. Clin. Enzy. 1988; 6: 222-227.
36. Lieber, C.S., DeCarli, L.M., and Sorrel, M.F.: Experimental methods of ethanol administration. Hepatology. 1989; 10(4): 501-510.