

## Alkol ve Kalb

Derviş ORAL<sup>45</sup>

Etil alkol veya etanol bira, şarap, viski, cin ve brandide bulunan aktif maddelerdir. Ayrıca daha sert içkiler, tat verici fakat önemli farmakolojik özellikler göstermeyen enantik eterleri ve amil alkol, aset aldehit gibi saflığı bozan, alkol gibi etki eden, fakat daha toksik olan maddeleri içerir.

Alkol, gastrointestinal kanaldan değişmeden, takriben % 80 i incebarsaktan ve % 20 si de mideden absorbe olur. Ağızdan alındıktan sonra 5 dakika içinde kana geçer ve 1/2 saatte maksimum konsantrasyona ulaşır. Ağızdan süt ve yağlı besinlerin alınması absorpsiyonu yavaşlatır, su ise artırır.

	Etanol kontent (%)	Ölçüm ünitesi (Bir içki kadehi)	Bir içki içindeki etanol (ons-ml)
Viski	40	1 ons shot (30 ml)	0.40 (11.83)
Şarap	12	3.5 ons bardak (104 ml)	0.42 (12.42)
Bira	3.5	12 ons şişe (355 ml)	0.42 (12.42)

Alkol başlıca plazmada taşınır ve spinal sıvı, idrar, pulmoner alveoler hava gibi vücudun çeşitli organlarına gider. En fazla oksidasyonla elimine olur, %5 veya daha azı idrar, ter ve solunumla kimyasal değişikliğe uğramadan atılır.

Alkolün metabolizmasında ilk basamak karaciğerdir; burada alkol dehidrogenaz, alkolü aset aldehyde oksidize eder. Aset aldehit daha sonra karaciğerde metabolize olur ve diğer dokulara taşınarak buralarda asetil CoA ya dönüşerek asetat tamamen C O<sub>2</sub> ve H<sup>+</sup> O ya oksidize olur.

Alkol absorpsiyonu tamamlanıp dokularda denge olduğu zaman kandaki konsantrasyonundan bağımsız olarak etil alkol sabit bir hızda oksidize olur. Diğer taraftan aset aldehydin oksidasyon hızı bunun dokulardaki konsantrasyonuna bağlıdır. Disülfiram (antabuse) dokulardaki aset aldehit konsantrasyonunu metabolize olacak miktarlara yükseltir.

Böylece alkol ile birlikte artabuse alınması aset aldehydi fazla miktarlarda biriktirerek bulantı, kusma, ve hipotansiyon, bazende ölüm meydana getirir.

Açlık, alkolün karaciğerde metabolizmasını yavaşlatır.

## ALKOLİK KARDİYOMİYOPATİ (AKM)

Fazla miktarda alkol tüketiminin karaciğer hastalığı yaptığı Hipokrat zamanından önce bilinmekteydi, fakat alkole bağlı kalb hastalığının geçmişi ancak bir asır kadardır. İlk defa 1855 yılında Wood ve daha sonra 1884 de Bollinger fazla alkol alanlarda kardiyak hipertrofi olduğunu bildirmişlerdir. 1893 yılında ise Stell alkolün kalb kası hastalığının sadece bir sebebi değil fakat aynı zamanda major bir sebebi olduğunu ileri sürmüştür (1).

Tüm bu iddialara karşın alkolün, kalb hastalığına neden olduğu fikri uzun yıllar benimsenmemiştir, çünkü sebep ya beriberiye ya da nütrisyonel bozukluklara bağlanmıştı (1). Uzun bir aradan sonra Paul D. White (2) kendi kitabında, alkole bağlı kalp hastalığı oluştuğunu vurgulamıştır, bu araştırmacı alkole bağlı paroksizmal aritmiler oluşabildiğini ve kalp hastalarında kalb yetmezliğini ve angina pectorisi presipite ettiği bildirmiştir (2).

Daha sonraları 1960 ve 1964 yıllarında Burch ve Brigden kalb hastalığı yaparak herhangi bir sebep olmaksızın alkolün kalp hastalığı meydana getirebildiğini ileri sürmüştür (2).

Kalb fonksiyonlarının, noninvaziv ve invaziv yöntemlerle değerlendirilmesine olanak sağlayan yeni teknolojik gelişmelerin kullanılmaya başlanması ile, henüz klinik bozukluk gelişmemiş alkol kullanan hastalarda, kardiyak tutulmanın olup olmadığının araştırılması mümkün olmuştur. Kalb hastalığı, malnütrisyon veya hepatik siroza ait hiç bir semptom ya da

klirik bulgu göstermeyen alkolik şahıslarda kalb fonksiyonunda bozukluk olduğu gösterilmiştir. Regan ve ark. (3) afterlodu angiotensin ile artırarak sol ventrikiil performansını incelemişlerdir. Kalb yetmezliği olmayan alkolik hastalarda, atım debisinde uyumlu bir artış olmaksızın sol ventrikiil doluş basıncının anormal boyutlarda arttığını, bu artışın kontrol vakalarının cevabından anlamlı derecede farklı olduğunu göstermişlerdir. Böylece bilinen bir kalb hastalığı olmaksızın alkolik şahıslarda doluş basıncı ve atım hacmi arasındaki anormal ilişkinin gözlenmesi kronik etanolizmin miyokard üzerine menfi etki gösterdiğini düşündürmektedir; aynı zamanda istirahatte kontraktıl indeksin de azaldığını yansıtmaktadır.

Sistolik zaman aralıklarını ölçerek yapılan noninvaziv çalışmalarda keza, asemptomatik bir çok olguda sol ventrikül fonksiyonlarında hafif depresyon olduğu gözlenmiştir. Spodick ve arkadaşları (4) 26 normal, 26 kronik etanolizimli ve 12 alkolik kardiyomyopatili hastada, sistolik zaman aralıkları ile preklirik kardiyak malfonksiyonu araştırmışlardır (Tablo I)

Görüldüğü gibi kalb hızı alkolik hastalarda ve alkolik kardiyomyopatilerde anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Kan basıncı alkolik ve kardiyomyopatilerde azaldı, fakat anlamlı azalma alkolik kardiyomyopatilerde normaller arasında oldu.

PEP, LVETj, PEP/LVET. alkolik ve alkolik kardiyomyopatilerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Kalb hızındaki artış, sol ventrikül atım hacminin azalmasına bağlı olabilir.

PEP : izovolemik kontraksiyon süresini yansıtır. PEP'in uzaması ya kontraktılitenin azaldığını (inotropizmdeki azalmayı) ya da atım hacminin azaldığını yansıtır. Diğer bir deyimle kontraktıl-element- kılma hızının azaldığını gösterir.

LVETj : Başlıca atım hacmi tarafından etkilenir. Kılması atım hacminin azaldığını gösterir.

EMS. : Önemli değişiklik göstermemesi PEP ve LVET'ındaki resiprok değişmelerdendir.

PEP/LVETj uzaması miyokard yetersizliğine işaret eder. sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki azalma ile yakın ilişki gösterir.

Daha sonraki yıllarda Wu ve arkadaşları (5) sistolik zaman aralıktan ile kronik alkolizimli şahıslarda preklirik kardiyomyopati olduğunu göstermişler, ayrıca cinsler arasındaki farkı da incelemişlerdir. Bunun için de ortalama 15 yıl, günde 8—10 ons (1 ons: 29.6 ml) viski için 22 erkek, 14 kadın 36 hasta ile 11 erkek, 11 kadın 22 normal olguyu araştırmışlardır. Normallerle alkolikler arasındaki kan basıncı, LVET. ve elektromekanik sistol yönünden anlamlı bir fark bulunmamış, fakat kalb hızı, PEPj ve PEP/LVET' te önemli fark saptanmıştır.

Erkek alkoliklerde PEP, PEP., PEP/LVET kadın alkoliklerden uzun, LVETj kısa bulundu. Kadın alkoliklerde PEPj, PEP/LVET normal kadınlardan daha uzun bulunmuş ise de fark anlamlı değildi. Kadın alkoliklerde belirgin miyokard depresyonunun olmaması belki de seks hormonlarıyla ilgilidir.

Total alkolik grupta PEP, PEPj, PEP/LVET'inin uzun olması, sol ventrikül kontraktılitesinin depresyonuna veya sol ventrikül kompliansının azalmasına bağlıdır. Nitekim deney hayranlarında, ventrikül interstisyumunda glikoprotein birikimi olduğu gösterilmiş ve sol ventrikül diyastolik sertlik artışının buna bağlı olduğu düşünülmüştür.

Regan ve arkadaşları (6) klinik, laboratuvar ve EKG olarak akut miyokart infarktüsü gösteren ve koroner anjiyografilerinde koroner oklüzyonu olmayan 12 kronik alkolizimli hastanın otopsi çalışmalarında

**Tablo 1**  
**Üç grubun sonuçları**

	KH	SKJB	PEP	LVET <sub>1</sub>	PEP/LVET.	EMS <sub>1</sub>
N	63.5	126.2	98.6	375	33.3	s 511.7
A	89.8	120.1	107.3	349.6	44.9	508.4
e	93.6	111.4	146	323.3	70.3	526.3
p değeri						
N—A	< 0.001	NS	< 0.01	< 0.001	<0.001	NS
C - N	< 0.001	< 0.002	< 0.001	< 0.001	<0.001	NS
C - A	NS	NS	< 0.001	< 0.002	<0.001	NS

N: Normal, A: Alkolik, C: Kardiyomyopati, NS: .Anlamlı değil, KH : Kalb hızı, SKB : Sistolik kan basıncı, PEP : Preejeksiyon peryodu, LVET.: Sol ventrikül ejeksiyon zaman indeksi, EMS. : Elektromekanik sistol indeksi

da, sol ventrikül interstisiyumunda 2—3. dereceden Alcian pizitif glikoprotein birikimi olduğunu saptamışlardır. Böylece bu hastalarda infarktüs nedeni, koroner debi artışının gerekli olduğu durumlarda, bu süreç nedeniyle koroner vazodilatasyonun yapılamamasına bağlanmıştır (6). Bulguların önemi yönünden, bir karşılaştırma yapmak için kalp hastalığı olmayan kronik alkoliklere de otopsi yapılmıştır (6). Bu olgularda da sol ventrikül interstisiyumunda 2—3. dereceden Alcian pozitif maretel gözlenmiştir.

Kalb hastalığı olan kronik alkolizmi tüm hastalarda, ventrikül kası interstisiyumunda fibröz doku formasyonu bulunmuştur. Akut miyokard infarktüsü geçirenlerde, büyük intramural koroner arterlerin etrafında kollagen konsantrik halkalar görülmüş ve miyokard kan akımının kısıtlanma nedeni, koroner oklüzyona değil bu periarteriel fibrozis ile birlikte yaygın interstisiyel fibrozise bağlanmıştır (6). Kronik alkolik hastalarda Alcian pozitif madde birikimi ve interstisiyel fibrozis Hagnestad ve arkadaşları tarafından da gösterilmiştir (6).

Batı dünyasında, idiyopatik dilate konjestif kardiyomyopatinin majör nedeninin aşırı alkol tüketimi olduğu Bashour ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (7). Adult populasyonun 2/3 sinin alkol kullandığı ve bunların % 10 'undan fazlasının alkolik olduğu epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmiştir. Bu nedenle alkolik kardiyomyopatinin bu toplumlarda sık rastlanması sürpriz değildir.

Alkolün üç mekanizma 3e miyokard hasarı yapabileceği ileri sürülmüştür:

1. Direkt toksik etki,
2. Beslenme ile ilgili etkileri (En ak beriberi hastalığına yol açan tiamin eksikliği eşliğinde)
3. Alkollü içkilere ilave edilen katkı maddelerine bağlı (kobalt) toksik etki (8).

Eskiden alkolün, sadece diyeter eksiklikler yoluyla miyokard hasarı yaptığı yolunda çok fazla görüşler vardı. Fakat şimdi alkolik kardiyomyopatinin nütresyonel eksiklikler olmadan geliştiği kesin olarak bilinmektedir (1).

Tipik Oriental Beriberi, alkolik kardiyomyopatinin aksine yüksek debili kalb yetmezliği meydana getirir. Periferik vazodilatasyon ve venöz dönüş artışı ile birlikte olup kardiyak debi artar. Beriberik kalb yetmezliği tiamin verilmesine dramatik bir şekilde cevap verir ve kalb yetmezliği tablosu bir kaç saat içinde düzelir. Halbuki alkolik kardiyomyopati hastalar tiamine cevap vermezler.

Beriberik kalb hastalığının bir varianü olan Occidental Beriberi, Oriental Beriberinin aksine, kardiyak dilatasyon, konjestif yetmezlik ve periferik vazodilatasyon ile venöz dönüş artmaksızın düşük kardiyak debi ile karakterlidir. Hemen daima alkolik şahıslarda görüldüğü için diyeter tiamin eksikliğine bağlı değildir ve tiamine iyi cevap vermezler. Ayrıca klinik olarak alkolik kardiyomyopati ile idantiktir. Occidental Beriberide kalb hastalığı gerçekte belki de alkolik kardiyomyopati ile aynıdır.

Akut etanol alınmasının kardiyak kontraktileti azalttığı insan ve hayvan deneyleriyle gösterilmiştir (1). Ayrıca hayvanlarda kronik etanol verilmesinden sonra kalpte bir çok patolojik değişiklikler gözlenmiştir. Bunlar :

1. Miyokard ve izole fibrillerde ultrastrüktürel değişiklikler ve kontraktileti azalması.
2. Mitekondrialarda oksidatif enzimlerin aktivitelerinde değişiklikler.
3. Sarkoplazmik retikulum (SR) tarafından  $Ca^{++}$  transportunun etkilenmesi.

Kalb kasının konfraksiyonu için uygun bir iyonik ortam gerekli olup, bunun sağlanması da plazma membranı ya da sarkoplazmadaki iyon pompası ile mümkündür. Gerekli enerji mitekondrialardan ATP ile sağlanır. Sarkoplazmik retikulum,  $Ca^{++}$  u membranına bağlar, lümenine sekestre eder ve aksiyon potansiyel tarafından stümüle edilmesiyle sisteminden hücrenin kontraktil elementlerine salar. Aktin ve miyozinin birleşmesi kasın konfraksiyonuna, ayrılması ise relaksasyonuna neden olur. SR tarafından salınan  $Ca^{++}$  troponine bağlanır ve böylece kontraksiyonu başlatır. Relaksasyon da  $Ca^{++}$ troponinden ayrıldığında ve tekrar SR tarafından alındığında oluşur (1).

Burada etanol ve aset aldehidin bu süreçlere etkilerinden kısaca bahsedilecektir (1) :

İnsanlardaki deneysel çalışmalarda kalb kası biyopsi materyelinde alkolden hemen sonra ve bir ay sonra, elektron mikroskopunda intraselüler ödem, lipid damlacıkları, eşit miktarda glikojen, sarkoplazmik retikulum elemanlarında düzensizlikler ve anormal mitekondrialar saptanmıştır. Bu değişiklikler AKM.li hastalannkine benziyordu. Ayrıca maksimal veya submaksimal egzersizden sonra kan basıncı ile kalb hızının çarpımındaki artış tarafından meydana getirilen ultrastrüktürel değişikliklere benziyordu, bu bulgu kardiyak performansın azaldığını telkin etmektedir (9).

## SARKOLEMMA &lt; 1)

Etanol  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  iyonlarının transportunu engeller ve bunu da muhtemelen plazma membranındaki  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  activated ATP ase'in aktivitesini inhibe ederek yapar. Bu enzim ATP'nin hidrolizini sağlar ve böylece iyon pompasının çalışması için enerji sağlar. İzole kardiyak plazma membranında in vitro olarak, gerek etanol ve gerekse asetaldehidin doza bağımlı olarak ATPase in aktivitesini inhibe ettiği Wilham ve ark. tarafından gösterilmiştir. Etanol ve asetaldehidin ortamdaki çıkarılması inhibisyonu ortadan kaldırır, bu bulgu inhibisyonun. memoranda devamlı bir hasar ile oluşturmadığını gösterir.

$\text{Na}^+$ ,  $\text{E}^+$  activated ATPase'm in vitro inhibisyonu için gerekli etanol konsantrasyonu, alkolizmü hastalarda bulunandan çok daha fazladır (assay de mutata plazma membran K konsantrasyonu 20 mmol/litre ise). Ancak,  $\text{K}^+$  konsantrasyonu serum düzeylerine düşürülürse in vivo konsantrasyonlarda etanol ile inhibisyon oluşur.

$\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  exchange nin inhibisyonu alkolizmü hastalarda sık görülen EKG bozukluklarında kısmen rol oynayabilir.

Fakat etanolün negatif inotropik etkisini ATPase'm inhibisyonuna bağlamak mümkün değildir, çünkü pozitif inotrop etki gösteren kardiyak glikozitler de  $\text{Na}^+$  transportunu inhibe ederler.

## MİTOKONDRIA (I) :

Mitokondrialar, oksidatif fosforilasyonla ATP sentez edenler, A K M de ve etanol verilmesinden sonra morfolojik değişiklikler gösterdiği bir çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Bu değişiklikler mitokondrialarda fonksiyon azalması ile uyumludur ve respirasyon hızında azalma olarak yağ asitlerinin oksidasyonu bozulur. Kalb kasında yağların artması, yağ asidi oksidasyonunun azalması ile ilgilidir.

Düşük konsantrasyonlarda etanol ve asetaldehid mitokondrialarda protein sentezini in vitro olarak inhibe eder, kronik etanol alınması ise mitokondriyal protein sentezini hem in vivo ve hem de in vitro inhibe eder. Bu inhibisyon membrana yapışık enzimlerin eksikliklerini kısmen de olsa açıklar.

## SARKOPLAZMİK RETİKULUM (S.R.1(1) :

Kronik etanol verilmesi izole kardiyak SR'da  $\text{Ca}^{++}$  uptake'ini azalttığı Sarma ve ark. tarafından gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda gönüllülere, sadece bir ay etanol verilmesi SR'da  $\text{Ca}^{++}$  transportunu deprese ettiği Rubin ve ark. tarafından bildirilmiştir.

Bu bulgular ilginçtir, çünkü asetaldehid kalpte mikrozomal protein sentezini deprese eder ve böylece SR un membran yapışım değiştirir. Ayrıca Swart/ ve ark. yüksek konsantrasyonda etanolün SR'un  $\text{Ca}^{++}$  u bağlama ve uptake'ini reversibl olarak inhibe ettiğini göstermişlerdir

SR'da  $\text{Ca}^{++}$  transportunun engellenmesinin, etanolün negatif inotropik etkisinde rol oynayıp oynamadığı belli değildir, ayrıca bazı araştırmacılar etanolün, relaxasyon fazını bozmadığına inanırlar. Ancak Rubin ve ark. etanolün relaxasyonur, başlangıç safhasını etkilediğini göstermişlerdir.  $\text{Ca}^{++}$  aransportunun herhangi bir şekilde bozulması  $\text{Ca}^{++}$  un kontraktıl elemanlara ulaşmasını bozduğu ve bunun da negatif inotrop etki yaptığı bilinmektedir.

## KONTRAKTİL PROTEİNLER (I) •

Hem etanol hem de asetaldehid, kronik alkolizmli hastalardaki serum konsantrasyonlarında, aktin ve miyozin birleşmesini inhibe ederler, bunu da muhtemelen  $\text{Ca}^{++}$  un troponine bağlanmasını inhibe ederek yapar.

Lipid metabolizması (10) : Köpeklere akut alkol verilmesinden sonra kalb kasında trigliserid birikir. Alkolden sonra lipid birikmesinin nedeni  $\text{G}-\text{oksidasyon}$  için mitokondria içine uzun zincirli yağ asidi acyl—CoA transportundaki defektir (carnitine palmityl—CoA transferase! inhibe ederek). Trigliserid birikmesi, yağ asidi eri oksidasyonunun azalması na bağlıdır.

Alkol, legal kan düzeylerinin altında (150 mg/dl) i.v. cronic olarak verildiğinde, köpeklerde kardiyak dilatasyon ve sistolik disfonksiyon meydana getirir. Horwits ve Ark. (11) etanolün köpeklerde akut kardiyak etkilerini araştırmışlardır. Kullanılan alkol dozu günde 4 ile 5 ons viski içenlerdeki legal kan düzeyinin (150 mg/dl) altında idi. Atropin ve Proporanolol ile yapılan otonomik blokajdan evvel ve sonraki ölçümlerde sol ventrikül maksimal dp/dt % 17—30 arasında azaldı. Sol ventrikül atım hacmi anlamlı olarak azaldı ve sol ventrikül diyastol basıncı anlamlı olarak arttı.

Sol ventrikül atım hacmi artmaksızın max. dp/dt azalması ve sol ventrikül diyastol sonu basıncının artması, miyokard fibril kısalma hızının azaldığını ve prelodun arttığını göstermektedir.

Farmakolojik otonomik blokajdan sonra da etanolün miyokardiyal depresyon etkisinin devamı, bu etkinin direkt olduğu ve otonomik mekanizmalar aracılığıyla olmadığını gösterir. Kalb kasında alkolü metabolize eden alkol dehidrogenaz olmadığından, etanol ve asetaldehid miyokard hücreleri üzerine direkt toksik etki yapar.

## ALKOL VE KALB

Asetaldehidin rolü : Etanolun kardiyak toksisitesi asetaldehid tarafından arttırılır. Asetaldehid tarafından oluşturulan inotropik ve kronotropik etkiler, asetaldehidin sebep olduğu katekolamin salınmasına bağlıdır ve ayrıca etanolden sonra gözlenen kardiyak aritmileri açıklayabilir. Diğer bir zararlı etkisi, miyofibriler  $Ca^{++}$  activated ATPase'in inhibisyonudur. Bu da kardiyak kantraktilite azalmasından kısmen sorumludur.

Alkolün akut hemodinamik etkileri alkolün kan düzeylerine bağlıdır, nitekim akut etanol verilmesinden sonra ortaya çıkan ventrikül disfonksiyonu hemodiyaliz ile 15—30 dakika içinde geriye dönebilir.

Ayrıca alkol alımından önce kalbin durumu, alkole olan hemodinamik cevabı modüle eder. Aşık kalb hastalığı olmayan kronik alkolik hastalarda alkolün kardiyak disfonksiyon meydana getirmesi için normal şahıslara göre daha yüksek konsantrasyonlara gerek vardır. Diğer taraftan klinik olarak aşık kardiyak disfonksiyonu olan alkolik şahısların ilkolün zararlı etkilerine normal kimselere göre daha hassas oldukları görülmüştür.

### PATOLOJİ

Fross ve mikroskopik patolojik bulgular nonspesifiktir ve idiopatik kongestif KM'de gözlenenlere benzer. Burch (12) ve Factor (13) yaptıkları otopsi çatışmalarında AKM ve koroner arter hastalığı olmayan kronik alkoliklerde ufak intramiyokardiyal koroner arterlerde beş esas anormallik tanımlamışlardır.

1. Vasküler ödem (%48)
2. Perivasküler fibrozis (%42)
3. Vasküler osklerozis (% 36)
4. Subendotelyal şişlik (%13)
5. Vasküler infiamasyon (%11)

Ayrıca atriyum ve ventrikül miyokardında yağ infiltrasyonu ve sol ventrikül miyokardında foka! interstisyel fibrozis saptamışlardır.

Böylece AKM'deki miyokardiyal hasan ufak intramural koroner arterlerin hastalığı tarafından meydana getirilen iskemi sonucu olduğu kanatine varılmıştır. Ayrıca bazı araştırmacılar ufak miktarlardaki alkolün bile mitokondriyal yapıda değişiklikler yaptığını göstermişlerdir. Burch ve Ark. (14) AKM' deki patolojik bulguları şöyle sıralamışlardır.

- A) Makroskopik - Dört kalb boşluğunda önemli dilatasyon  
— İnterventriküler septum ve sol ventrikül serbest duvarında fib-

roelastik kalınlaşma ve endokardiyal lezyonlar,

- Soluk görünümde miyokarö ve difüz fibroz alanlar
- Atrofik veya dejenere kas fibrilleri ve komşu bölgelerde hipertrofiyel kas fibrilleri.
- Kas fibrillerinde değişik derecelerde hiyalinizasyon ve vakuolizasyon,
- Miyokard fibrilleri içinde nötral yağ damlacıkları (lipidlerin çoğu trigliserittir): Asit fosfor—pozitif grandilerinin konsantrasyonunda artma.

### B) Histolojik

- C) Elektromikroskopik inceleme : Mitokondriyal ve SR'da şişme ve miyofibriller dejenerasyon, görülür.

### KLİNİK BELİRTİLER

Alkolik kardiomyopati, genellikle on yıldan uzun bir süre fazla miktarlarda (günde 8 ons viski veya cin, 1 gt şarap veya 2 gt bira) alkol tüketen 30—55 yaşları arasındaki erkeklerde görülür (1 gt : 1,136 İt). Her ne kadar erkek ve kadın alkolik hastalarda kardiyak fonksiyonunun noninvaziv incelenmesinde, kardiyak disfonksiyonunun erkeklerde daha olası olduğu gösterilmişse de AKM'nin erkeklerde daha sık olması büyük ölçüde bu cinsteki alkolizm ensidansının da daha sık olmasıyla izah edilmektedir (5,15).

AKM, sıklıkla alkolik sirozu olan veya alkolik siroza aday olan kötü beslenmiş gelir düzeyi düşük alkolik kimselerde gözlenebilirken, iyi beslenmiş orta ve hatta yüksek sosyoekonomik geliri olan karaciğer hastalığı ve periferik nöropatisi olmayan birçok hastada da gelişebilir (14).

Kronik alkoliklerde, kardiyak disfonksiyon klinik olarak belirgin hale gelmeden Önce bile kardiyak fonksiyonda hafif depresyon olduğunu göstermek çoğu kez mümkündür. Kardiyak semptomları olmayan alkolik hastalarda bir takım invaziv ve noninvaziv tekniklerde hem sistolik fonksiyon bozukluğu (azalmış ejeksiyon fraksiyonu) ve hem de diastolik fonksiyon bozukluğu (artmış miyokardiyal duvar sertliği) gösterilmiştir.

Levi ve Ark. (16) kalb hastalığına ait klinik ve EKG bulgusu göstermeyen 5 kronik alkolik şahısta (5 yıldan fazla, günde 150 ml'den fazla alkol tüketen) sistolik zaman aralıklarını incelediler. Sonuçta PEP, PEP,, PEPLVET uzama ve LVET. kısalma buldular. Bu farklılaşmanın normallere göre anlamlı olduğunu bildirmişlerdir.

## A) Erken devre belirtileri (14) :

—Atrial fibrilasyon gelişir ve bu bulgu AKM üzerine dikkati çekmelidir. Atrial fibrilasyon gelişmeyen hastalar genellikle irreversible hasar ortaya çıkana kadar tanınmazlar.

— Dal bloku (genellikle sağ dal bloku) veya intra ventriküler iletim bozukluklarının EKG'de saptanması ile yine AKM den şüphe edilir.

—Takikardi, sık atrial prematüre sistol (APS) veya ventriküler prematüre sistol (VPS) 'lerin alkolik bir şahısta saptanması AKM'den şüphe ettirmelidir.

AKM'nin erken tanınması çok önemlidir, çünkü hastalığın erken evresinde alkolün tamamen terk edilmesi diffüz miyokardiyal fibrozisi ve irreversible kronik konjestif kalb yetmezliğini önleyebilir.

## B) Geç devre belirtileri (14) :

—Düşük debili kalb yetmezliği gelişir. Başlıca semptomlar çarpıntı, nefes darlığı, ortopne ve paroksizmal noktürnal dispne (PND) dir.

—Göps ağrısı olabilir; hafif veya nonspesifiktir ya da plöritik tiptedir. Koroner arter hastalığı veya aort darlığı eşlik etmedikçe anginal tipte göps ağrısı olmaz.

## FİZİK MUAYENE

1— Nabız basıncı daralır. Aşırı periferik vazokonstriksiyona sekonder diyastolik kan basıncı artmasına bağlıdır. Bu nedenle hipertansif kalb hastalığı tanısına yol açar. Kalb yetmezliği düzelirken kan basıncı da genellikle normale döner.

2— Kalb diffüz olarak büyür.

3— Protodiyastolik S<sub>2</sub> galo duyulur.

4— Apikal sistolik üfürüm: Sol ventrikül dilatasyonuna veya papiller kasın yaygın lokal fibrozisine bağlı disfonksiyonu sonucu gelişir.

5— Sağ kalb yetmezliği bulguları : Boyun yenlerinde distansiyon ve periferik ödem sıklıdır.

## LABORATUVAR BULGULARI

A—Göğüs radyografisi :

- Diffüz kardiyak büyüme.
- Pulmoner venöz konjesyon.
- Hiler damarlarda dolgunluk.
- Plevral sıvıya bağlı kostofrenik açılarda kapanma
- Perikardial effüzyon bulunabilir.

## B - EKG :

- Genellikle sinüs takikardisi görülür. Buna APS veya VPS eşlik edebilir.
- Atrial fibrilasyon veya flutter % 10—15 olguda görülür.
- Erken devrelerde sol ventrikül hipertrofinesine ait voltaj kriterleri görülür, hastalık ilerledikçe QRS voltajı azalır ve QRS genişler.

Alkolik hastalarda EKG bozuklukları sıklıkla ve prelinik dönemde kalb hastalığına işaret eden tek bulgudur, kalb hastalığına ait hiç bir bulgu göstermeyen alkolik hastalar, sıklıkla hafta sonunda, özellikle yıl sonu tatil mevsimi esnasında, alkolik içki alemlerini müteakip çarpıntı, göps ağrısı ve senkep sıklıkla görülür. Buna "Holiday—Heart syndrome" denir (17). Ettinger ve ark. yaptıkları elektrofizyolojik çalışmalarda; P-R de % 17, ORS te %23, QT<sub>c</sub> de %14 ve kalb hızında %20 artış saptamışlar (17)., His EKG' sinde ise H—V intervalini normal bulmuşlardır (42 milisaniye).

## Sonuçta aritmiler için :

1. Alkolün EKG üzerine akut etkileri, serum düzeyi % 600 mg dan fazla olduğu zaman görülür.
2. VPS'ler orta derecede alkol alınmasından 1,5—2,5 saat sonra görülür.
3. Etanol atrium kasında refrakter periyodu kısaltır ve bu da atrial arimilere neden olur. Fakat bunu yapacak serum etanol konsantrasyonunun alkolik insanlarda görülen miktarlardan çok daha fazla olması gereklidir.

Bashour ve ark. (18) AKM'li 65 hastanın EKG' lerini 5 yıl izlemişler. En sık ST ve T dalgası değişiklikleri, sol ventrikül hipertrofinesi, biatrial büyüme, VPS, PR uzaması ve sol anterior hemiblok olduğunu gözlemişlerdir. En spesifik bulgunun sol ventrikül hipertrofinesi ve biatrial büyüme olduğunu saptamışlar, atrial fibrilasyon ve flutter, patolojik Q dalgaları ve bifasiküler blokların da seyrek olmadığını vurgulamışlardır (Tablo 2)

Ettinger ve ark. (19), kronik alkolizmde kardiyak iletim bozukluklarını araştırmışlardır. Düzeltilmiş PR ve QT intervallerinde önemli bir fark yokken HV ve QRS sürelerinde normallere göre önemli bir uzama bulunmuştur. HV intervali, alkolün dozu ve alkolizmin süresi ile doğru orantılı bir artış göstermiştir.

HV ve QRS sürelerinin uzaması, kronik etanol alınımının, ventrikül iletim sistemi dahil miyokard dokusu üzerine spesifik toksik etkileri olduğunu gösterir (19). Bu toksite birikicidir ve akut alkolizm tarafından meydana getirilmez. Alkolik hastalardaki bu iletim gecikmesi reentri olayının oluşmasında önemli rol oynar.

Tablo 2

**Alkolik Katdiyomiyopatili 65 hastanın  
Elektrokardiografik Bulguları**

		Hasta Sayısı	%
Ritim Bozukluğu:	Ventriküler prematüre atım (VPS)	24	37
	Ventriküler takikardi	2	3
	Atrial prematüre atım (APS)	11	17
iletim Bozukluğu :	Atrial fibrilasyon veya flutter	8	12,3
	1. dereceden AV blok	22	34
	Sol anterior hemibiok	17	26
	Sol posterior hemibiok	7	10,7
	Sağ dal bloku	6	9,2
Atrial Anormalite :	İntraventriküler iletim bozukluğu	5	7,7
	Sol atrium büyümesi	18	23
	Biatrial büyüme	35	5 2,2
Ventriküler Anormalite :	Patolojik Q	3	5
	Sol ventrikül hipertrofisi	43	66
	Sağ ventrikül hipertrofisi	2	3
	Biventriküler hipertrofi	3	5
Diğerleri :	ST-T değişiklikleri	65	100

Etanolun akut EKG'ik etkileri, ancak serum konsantrasyonları % 600—1000 mg veya daha fazla olduğunda meydana gelir. Bu şartlarda ritim bozukluklarının oluşması için respiratuar depresyona bağlı hipoksi oluşması gerekir.

Etanol, atrium kasının aksiyon potansiyel süresini kısaltır ve aritmilere zemin hazırlar. Ancak bu etki alkoliklerde görülen serum konsantrasyonunun çok üstündeki düzeylerde olur.

Alkoliklerde iletim değişikliği yapabilecek iki tip yapısal değişiklik saptanmıştır (19) :

1. Alcian—Bleu boyanan interstisiyel maddenin birikmesi : Bu madde miyokardın her yerinde görülür, fakat en fazla triküspit valvül halkası bölgesinde ve ventriküler septumun tepesinde yer alır. Böylece ana iletim yollarını doğrudan infiltre eder.

2. Intercolated disklerin çatlaması : İntercolated diskler, hücreler arasında elektronik bağlantıyı sağladığından, buradaki yapısal bozukluklar iletim gecikmesine sebep olurlar.

**ALKOLİK KARDİYOMİYOPATİNİN DOĞAL SEYRİ VE TEDAVİSİ**

Hastalığın seyri, hastanın alkol alma alışkanlığına bağlıdır. Hastalığın erken evrelerinde, alkolün tamamen bırakılması, konjestif kalb yetmezliği bulgularının düzelmesini ve kalb büyüklüğünün normale dönmesine yo! açabilir (14,15, 20, 21) Alkol tüketimine devam edilmesi miyokard hasarının ve fibrozisin art-

masına neden olur ve konjestif kalb yetmezliği gittikçe refrakter hale gelerek sonunda hastanın ölümü ile sonlanır (15). Ölüm ayrıca aritmi, kalb bloku ve sistemik ya da pulmoner embolizme bağlı olabilir (15).

Demakis ve ark. (15) alkolü tamamen terk eden 57 alkolik kardiyomiyopatili hastayı ortalama 41 ay (4 ay—8 yıl) izlediler. 15 hastada klinik durum düzeldi, 12 hastada stabil hale geldi, 30 hastada ise bozuldu. Klinik düzelme gösteren hastalarda semptomlar 4 aylık iken, diğerlerinde ortalama 1 yıl idi. Ayrıca klinik düzelme gösterenlerde alkol abstinensiyne uyma oranı % 73 iken diğerlerinde % 20 idi.

McDonald ve ark. (20) alkolik kardiyomiyopatiye uzun süreli yatak istirahatının, klinik gidiş üzerine olan etkilerini 37 olguda incelemişlerdir. Bu hastaların 21 inde (%57) kalb büyüklüğü normale dönmüş, 11 inde (%30) önemli derecede küçülmüş ve 5'inde (%13) değişmemiştir. Yatak istirahatına alınan hastalarda tromboemboli riskinde önemli derecede azalma saptanmıştır.

Alkole bağlı konjestif kalb yetmezliğinin akut epizotlarının tedavisi, konjestif kardiyomiyopatiye benzer, fakat ilerlemiş alkolik kardiyomiyopatili hastaların digitalis glikozitlerinin toksik etkilerine duyarlı oldukları anımsanmalıdır.

Tromboembolizm hastaların çoğunda görülür. Bir çalışmada % 80 insidansında olduğu bildirilmiştir (22). Tromboemboli riskini önlemek için antikoagulan tedavi yapılabilirse de, alkoliklerde tehlikeli olabilir. Çünkü alkolikler travmaya eğilimlidir, ayrıca koagülasyon sisteminde bozukluklar olabilir.

Aritmi gelişen olgularda antiaritmik ilaçlar ve kardiyoversiyon kullanılabilir.

**PROGNOZ**

Uzun süre semptomatik olan hastalar alkol almaya devam ederlerse prognoz oldukça kötüdür. Bir çalışmada böyle hastaların % 80 inin üç yıl içinde öldükleri gösterilmiştir (15). AKM'li tüm hastaların % 40-50 si 3-6 yıl içinde ölürlere (15).

**KOBALT KARDİYOMİYOPATİSİ (Kobalt KM)**

Konjestif kalb yetmezliği ile seyreden bir hastalıktır (8). Köpük stabilizatörü olarak kobalt sülfat eklenen özel bir birayı içenlerde görülmektedir. Bu çeşit biralardan kobalt çıkarıldıktan sonra hastalık bildirilmemiştir. Kobalt KM'ne, endüstriyel olarak kobalta maruz kalanlarda ve anemi tedavisi için kobalt tuzları kullananlarda seyrek olarak rastlanmıştır (23).

Patoloji : Kalb dilate ve hipertroftiktir ve sıklıkla fazla miktarda perikardial effüzyonla birlikte dir. Mikroskopik incelemede miyofibrillerde hiyalin ve nekrozis görülür, miyokardiyal vakuolizasyon ve dejenerasyon siktir.

Kobaltın kardiyotoksik etkisini açıklamak zordur. Çünkü biradaki kobalt miktarı ( $< 10$  mg/gün), refrakter anemide kullanılan (günde 5 mg kadar) çok daha azdır (8). Bu nedenle kalbi, kobalta duyarlı kılan diğer faktörlerin varlığı üzerinde durulmuştur. Bunlar protein ve vitamin (özellikle tiamini eksikliği, çinko depleyonu ve alkolün yaptığı miyokard hasarıdır. Ayrıca kobaltın bazı enzim sistemlerini inhibe ettiği ve yüksek enerjili fosfat bağlarının miyokard tarafından kullanılmasını engellediği de bilinmektedir (8).

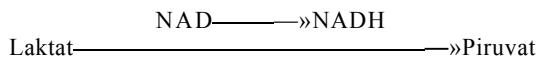
Klinik: Hastalar, genellikle fazla miktarda konfamine bira içen orta yaşlı kimselerdir. Hastalığın tipik görünümünü sağ kalb yetmezliği ile izlenen akut sol kalb yetmezliğidir. Kardiyomegali, galo ritmi, siyanoz, düşük karöiyak debi, perikardiyak effüzyon ve hipotansiyon ile karakterizedir.

Sol ventrikül yetmezliğinin oldukça ani başlaması, kardiyojenik şok, asidozis, perikardiyal effüzyon ve polisiteminin sık olması ile AKM ve beriberik kalb hastalığından ayırt edilir.

Ciddi laktik asidozise ve şoka sık rastlanır. Mortalite kan pH'sı ve laktik asit düzeyleri ile doğrudan ilişkilidir. Alexander (8) bir çalışmada arteriel pH lan 7.25 in altında olan 13 hastadan kurtulan olmadığını bildirmiştir. Miyokard kontraktilitesinin deprese olduğu kritik arteriyel pH düzeyi 7.1 dir.

Laktik asidozisin bizzat kendisi pH'ya bağlı olmaksızın miyokard üzerine depresan etki gösterir. Araştırmacılar çeşitli nedenlere bağlı şoklarda, laktat düzeyi 10 mEq/L nin üzerinde olan 126 hastadan hiç birinin yaşamadığını bildirmişlerdir (24).

Kobalt KM'nde laktik asideminin genезisi belli değildir. Alkol karaciğerde nikotinamid adenin dinükleotidin(NAD) redükte nikotinamid adenin dinükleotide (NADH) dönüşmesini azaltarak laktat yapımını artırır, ayrıca iskemik karaciğer laktan normal hızda metabolize edemez (8).



Kardiyojenik şokta, özellikle hiperventilasyonda aşırı çalışan solunumun kasları tarafından laktat yapımı artarken böbrek, beyin kalb ve karaciğerin laktat kullanımını azalır. Bunlar da asideminin oluşmasında yardımcıdırlar (8),

Kobalt , sitrik asit siklusunda trigliserid metabolizması yolu üzerinden a— ketoğlutarate'tan süksinii—CoA oluşmasını ve glikojen metabolizmasında piruvattan asetil—CoA oluşmasını engellediğinden miyokardda trigliserid ve glikojen birikir.

Elektrokardiyografide genellikle sinüs takikardisi ve sağ kalb yüklenmesi örneği veya anterior miyokard infarktüsünü telkin eden bulgular görülür (8). EKG bozuklukları sıklıkla yaşayan hastalarda sebat eder.

Kobalt KM'ide akut mortalité % 18, geç mortalité ise %43 bulunmuştur (8).

### ALKOL VE KORONER KALB HASTALIĞI

Bazı epidemiyolojik çalışmalar günde az veya orta miktarda alkol kullanan insanlarda koroner kalb hastalığı riskinin azaldığını göstermiştir (25, 26, 27, 28). Hennekens ve ark. (28) günde iki onstan (59.2 ml) az alkol alanlarda (az—orta miktarda alkol alanlar) yani günde 40 ons (1184 ml) bira, 12 ons (352.2 ml) şarap, 4 ons (118,4 ml) likör içenlerde koroner ölüm riskinin, alkol içmeyenlere göre anlamlı derecede daha az olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlar daha önce yapılmış olan Framingham Kalp Çalışması, Kaiser Permanent Çalışması ve Honolulu Kalp Çalışmasının verilerine uyuyordu.

Yano ve arkadaşları ( 26) Havai'de yaşayan 7705 Japon erkek arasında koroner kalb hastalığı ile alkol tüketimi arasındaki riski araştırmışlardır. Sonuçta orta derecede alkol tüketimi ile koroner kalb hastalığı riskinin negatif bir ilişki gösterdiğini saptamışlardır (Tablo 3).

Tablo 3

Alkol tüketimi ile koroner kalb hastalığı (KKK) sıklığı

Alkol tüketimi m l/gün	Hasta sayısı	Total KKKH %0 de	KKKH ölüm %0,de
i	3565	46	6.8
i-6	1034	41.2	6.3
7-15	962	30.7	4.2
16-39	1024	26.7	3.0
40	1006	21.2	3.0
p değeri		< 0.001	NS

Alkolün koroner artar hastalığı üzerine biyolojik etkilerinin mekanizması belli değildir. Bazı görüşleri sürülmüştür (29) :



1. Kan lip i (iler in de meydana getirdikleri değişiklikler :

Bir alışmada İsveçli 9 tıp öğrencisine 5 hafta süre ile günde 76 gr alkol verilmiş. 5 haftanın sonunda Ot ~ lipoprotein düzeyinde, başlangıç düzeyine göre °c, 30 kadar bir artış saptanmıştır. Aynı çalışmada alkol tknetimi ile düşük dansiteii lipoprotein düzeyleri arasında ters bir ilişki bulunmuştur (29).

Henze ve ark. 2588 Romalı erkek üzerinde yaptıkları bir çalışmada şarap içenlerde > —lipoproteinlerde artış saptanmışlardır. Evans ve ark. maraton koşanlarda alkol tknetimi ile yüksek dansiteii lipoprotein artışı olduğunu göstermişlerdir (29).

Hennekens ve ark. (27) alkolün, koroner kalb hastalığından koruyucu etkisinin yüksek dansiteii lipoproteinlerdeki artışa bağlı olduğunu bildirmişlerdir Nitekim günde 2 onstan az alkol alanlarda koroner ölüm oranının azaldığını, fazla içenlerde ise böyle bir etkinin olmadığını göstermişlerdir.

2. Tromboositler zerine etkileri (30) :

- a) Trombositopeni : Fazla miktarlarda alkol alanlarda olur. Alkola bağlı trombositopeni sellüler folat yetersizliği ile birlikte olmayıp, etanolun megakaryositler ve/veya dolaşkan trombositler üzerine doğrudan toksik etkisi ile ilgili olabilmektedir. Fazla miktarlarda alman etanol dolaşkan trombositlerin ömürlerini % 50 den fazla kısaltır, trombositopeni gelişmeyenlerde % 25 kısaltır,
- b) Kanama zamanında uzama,
- c) Hem primer ve hem de ADP ve epinefrin tarafından oluşturulan agregasyonun bozulması,
- d) Koliagen tarafından oluşturulan agregasyonun hız ve miktarının azalması,
- e) Trombosit faktör 3n (PF ) azalması,
- f) Adenin nükleotidlerin normalden az salınması.

Bu etkilerin tümü fazla alkol alanlarda olur. Az veya orta miktarda alkolün trombosit fonksiyonlarına etkileri henüz bilinmiyor.

3. Personalite tipi:

Tip A'da (Koroner eğilimli davranış paterni) koroner hastalığı riski fazla bulunmuştur (31). Bu şahışların davranış şekli şşle karakterizedir : Başarı için çok çalışırlar, acelecidirler, rakip istemezler, sert

mizaslıdırlar. Bu davranış paternini gösteren hastalar çok alkol alırlar, diğer bir deyimle az ya da orta derecede alkol tknetmezler (32).

Tip B davranış paterni gösterenler daha rahat ve daha sakin yaşamayı seven, rekabet etmekten hoşlanmayan kimselerdir. Bunlar ya hiç alkol almazlar ya da az-orta derecede alkol alırlar. Koroner arter hastalığı gelişme riski daha azdır (31).

Jenkins ve ark. (31) Tip A davranış paterns gösterenlerde koroner riskini, Tip B den, 1,7—4,5 misli fazla bulmuşlardır.

Etanolun Angina Pektorise Etkisi :

Heherden, 198 yıl önce (1786) "şarap ve likrn angina pektorisini iyileştirdiğini bildirmiştir. Bu tarihten sonra yıllarca, etanol bir koroner vazodilatör olarak kabul edilmiş ve hekimler tarafından anginal atakların önlenmesinde ve tedavisinde önerilmiştir (33).

1956 yılında Russek ve ark. (34) alkolün, angina esasında iskemik EKG değişikliklerini azaltmaksızın anginayı geçirdiğini göstermişler ve bu faydanın santral sinir sisteminin depresyonundan ileri geldiğini, fakat koroner kan akımını düzeltmediği şeklinde yorumlamışlardır.

Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, akut olarak verilen alkolün koroner kan akımını değiştirip değiştirmedeği araştırılmış ve çelişik sonuçlar elde edilmiştir. Ganz (1963) ve Mendoza (1971) koroner kan akımını artırdığını, Webb (1965) ve Regan (1966) azalttığını, diğer araştırmacılar da değiştirmedeğini iddia etmişlerdir (25, 35).

Orlando ve ark. (33) etanolun, 12 stabli angina pektorisli hastada angina oluşuncaya kadar, egzersiz performansı üzerine etkisini araştırmışlardır. Plaseboya göre 2 ons ve 5 ons etanolden sonra kan basıncı (KB) X kalb hızı (KH) anlamlı olarak arttırır, 2 onstan sonra KB X KH 8898'den 10026'ya, 5 onstan sonra 8839'dan 10364'e yükselmiştir. Anginayı oluşturun egzersiz süresi 2 ons ve 5 ons etanolden sonra anlamlı olarak azalmıştır. Plaseboda 244 saniye iken 2 ons alkolden sonra 190 ve 5 ons alkolden sonra 205 saniyeye düşmüş. Anginadan sonra maksimal ST depresyonu 2 ve 5 ons etanolden sonra anlamlı derecede artmıştır. ST dperasyonu plaseboda 1,08 mm iken 2 ons etanolden sonra 1,42 mm ve 5 ons etanolden sonra 1,75 mm bulunmuştur. Bu bulgular etanolun, efor anginasını arttırdığı şeklinde yorumlanabilir (33).

## ALKOL VE HİPERTANSİYON

Kletsy ve ark. (36) alkol alan 83.947 hastayı

inceleyerek günde 2 veya daha az içki içenlerde kan basıncının, içki içmeyenlerle aynı olduğunu göstermişlerdir. Günde 3 veya daha fazla içenlerde hem sistolik ve hem de diyastolik kan basıncını, içmeyenlere göre daha yüksek bulmuşlardır. Günde 6'dan fazla içki içenlerde (ayda 73 ons) sistolik artış 11 mmHg, diyastolik artış 4 mmHg saptamışlardır. Sonuç olarak günde 2 onstan fazla alkolün düzenli şekilde alınmasının, hipertansiyon için bir risk faktörü oluşturduğu anlaşılmıştır. Günde 3 içki de hipertansiyon için eşik düzey olarak kabul edildi (36).

Fremingham Kalb Çalışmasında, etanolün kan basıncı üzerine etki yapmadığı belirtilmiştir. Ancak ayda en az 100 ons (2957 ml) alkol alanlarda sistolik kan basıncının 7 mm Hg arttığı saptanmış ve artış anlamlı bulunmuştu (36), Fremingham'ın 7 yıl sonraki (1974) başka bir çalışmasında ise ayda 60 onstan fazla alkol içenlerde hipertansiyon olma şansının (160/95 mmHg), ayda 29 onstan az içenlere göre 2 misli fazla olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç Kletsky'ninkilere uymaktadır (36, 37).

### KAYNAKLAR

1. Rubin, E. : Alcoholic myopathy in heart and skeletal muscle. *New Eng. J. Med.* 301: 28-33, 1979.
2. Hurst, J. W., Logue, R. B., Rackley, C.E., Schlant, R.C., Sonnenblick, E.H., Wallace, A. G., Wenger, N. K. : *The Heart. Fifth edition. McGraw-Hill Book company. The heart and nutritional disease, p. 1578-1583, 1982.*
3. Reagan, T.J., Levinson, G.E., Oldewurtel, H.A., Frank, M.J., Weisse, A.B., Moschos, C.B. : Ventricular function in non cardiacs with alcoholic fatty liver: Role of ethanol in the production of cardiomyopathy. *J.Clin. invest.*, 48: 397, 1969.
4. Spodick, D.H., Pigott, V. M., Chirife, R. : Preclinical cardiac malfunction in chronic alcoholism, Comparison with matched normal controls and with alcoholic cardiomyopathy. *New Eng. J. Med.* 287: 677-680, 1972.
5. Wu, C. F., Sudhakar, M., Jaferi, G., Ahmed, S.S., Regan, T.J. : Preclinical cardiomyopathy in chronic alcoholics: A sex difference. *Amer. H.J.* 91: 281-286, 1976.
6. Regan, T.J., Wu, C.F., Weisse, A.B., Moschos, C.B., Ahmed, S. S., Lyons, M.M. : Acute myocardial infarction in toxic cardiomyopathy without coronary obstruction. *Circulation*, 51:453-461, 1975.
7. Bashour, T.T., Fahdul, H., Cheng, T.O. : Multifascicular block in cardiomyopathy : incidence, localization by His bundle study and prognosis, *cardiology*, 61: 89-97, 1976.
8. Alexander, C.S. : Cobalt-beer cardiomyopathy. A clinical and pathologic study of twenty-eight cases. *Amer. J. Med.* 53:395-416, 1972.
9. Rubin, E., Katz, A.M., Lieber, C.S. : Muscle damage produced by chronic alcohol consumption. *Amer. J. Pathol.* 83:499-515, 1976.
10. Bing, R.J. : Cardiac metabolism : its contributions to alcoholic heart disease and myocardial failure. *Circulation*, 58:965-970, 1978.
11. Horwitz, L.D., Atkins, J.M. : Acute effects of ethanol on left ventricular performance. *Circulation*, 49: 124-128, 1974.
12. Burch, G.E., Giles, T.D. : The small coronary arteries in alcoholic cardiomyopathy. *Amer. H. Jour.* 94:471-478, 1977.
13. Factor, S.M. : intramyocardial small-vessel disease in chronic alcoholism, *Amer. H. Jour.* 92: 561-575, 1976.
14. Burch, G.E., Nicholas, P.P. : Alcoholic cardiomyopathy. *Amer. J. Cardiol.* 23: 723-731, 1969.
15. Demakis, J.R., Rahimtoola, S.H., Sutton, G.C., Gunnar, R. M. : The natural course of alcoholic cardiomyopathy. *Ann Int. Med.* 80: 293-297, 1974.
16. Levi, G.F., Ouadri, A., Ratti, S., Basagni, M. : Preclinical abnormality of left ventricular function in chronic alcoholics. *Brit. H. Jour.* 39: 35-37, 1977.
17. Ettinger, P.O., Wu, C.F., Cruz, C., Weisse, A.B., Ahmed, S. S., Regan, T.J. : Arrhythmias and the "Holiday Heart" : Alcohol associated cardiac rhythm disorders. *Amer. H. Jour.* 95: 555-562, 1978.
18. Bashour, T.T., Fahdul, H., Cheng, T.O. : Electrocardiographic abnormalities in alcoholic cardiomyopathy. A study of 65 patients. *Chest.* 68: 24-27, 1978.
19. Ettinger, P.O., Lyons, M., Oldewurtel, H.A., Regan, T.J. : Cardiac conduction abnormalities produced by chronic alcoholism. *Amer. H. Jour.* 91:66-78, 1976.
20. McDonald, C.D., Burch, G.E., Walsh, J.J. : Alcoholic cardiomyopathy managed with prolonged bed rest. *Ann. int. Med.* 74: 681-691, 1971.
21. Schwartz, L., Sample, K.A., Wigle, E.D. : Severe alcoholic cardiomyopathy reversed with abstinence from alcohol. *Amer. J. Cardiol.* 36:963-966, 1975.
22. Regan, T.J., Ettinger, P.O., Lyons, M.M., Mosch, C.B., Weisse, A.B. : Ethyl alcohol as a cardiac risk factor. *Cur. Probl. Cardiol.* 2: 1, 1977.
23. Manifold, I.H., Platts, M.M., Kennedy, A. : Cobalt cardiomyopathy in a patient on maintenance haemodialysis. *Brit. Med. J.* 2: 1609, 1978.

24. Vitek, V., Cowley, R.A. : Blood lactate in prognosis of various forms of shock. *Ann. Surg.* 137: 308, 1971.
25. Klatsky, A.L., Friedman, G.D., Siegelau, A.B. : Alcohol consumption before myocardial infarction. Results from the Kaiser-Permanente Epidemiologic study of myocardial infarction. *Ann. int. Med.* 81:294-301, 1974.
26. Yam, K., Rhoads, G.G., Kagan, A. : Coffee, alcohol and risk of coronary heart disease a Japanese men living in Hawaii. *New. Eng. J. Med.* 297:405-409, 1977.
27. Hennekens, C.H., Rosner, B., Cole, D.S. : Daily alcohol consumption and fatal coronary heart disease. *Amer. J. Epidemiol.* 107: 196-200, 1978.
28. Hennekens, C.H., Willet, W., Rosner, B., Cole, D.S., Mayrent, S.L. : Effects of beer, wine and liquor in coronary deaths. *JAMA*, 242: 1973-1974, 1979.
29. Evans, D.A., Willet, W.C., Hennekens, C.H. : Alcohol and coronary heart disease. *Amer. H.Journ.* 100:584—585, 1980.
30. Haut, M.J., Cawan, D.H. : The effect of ethanol on hemostatic properties of human blood platelets. *Amer. J. Med.* 56:22-33 1974.
31. Jenkins, C.D. : Medical progress. Recent evidence supporting psychologic and social risk factors for coronary disease. *New Eng. J. Med.* 294: 987-994, 1976.
32. Theorell, T., Rahe, R.H. : Behavior and life satisfactions characteristics of Swedish subjects with myocardial infarction. *J. Chronic Dis.* 25: 139-147, 1972.
33. Orlando, J., Aronow, W. S., Cassidy, J., Prakash, R. : Effect of ethanol on angina pectoris. *Ann. Int. Med.* 84:652-655, 1976.
34. Russek, H.I., Naegle, C.F., Regan, F.D. : Alcohol in the treatment of angina pectoris. *JAMA* 143: 355-357, 1956
35. Ganz, V. : The acute effect of alcohol on the circulation and on the oxygen metabolism of the heart. *Amer. H. Journ.* 66:494-497, 1963.
36. Klatsky, A.L., Friedman, G.D., Siegelau, A.B., Gerard, M.J. : Alcohol consumption and blood pressure. *New Eng. J. Med.* 296: 1194-1200, 1977.
37. Dyer, A.R., Stamler, J., Paul, O., Berkson, D.M., Lepper, M.H., McKean, H., Shekelle, R.B., Lindberg, H.A., Garside, D. : Alcohol consumption, cardiovascular risk factors, and mortality in two Chicago Epidemiologic Studies. *Circulation*, 56: 1067-1074, 1977.