

Alkolik karaciğer hastalığında klinik bulgular ve tanı

Dr. Şahin ÇOBAN¹, Dr. Ali ÖZDEN²

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara

Alkolik karaciğer hastalığı olan hastalarda, asemptomatik yağlı karaciğerden alkolik hepatite, sarılık, koagülopati ve ensefalopati ile son evre karaciğer yetmezliğine kadar değişebilen, geniş spektrumlu bir klinik ve laboratuvar bulgu yelpazesi vardır (Şekil 1). Ne yazık ki birçok alkolik, yalnızca şiddetli ve hayatı tehdit edici karaciğer hastalığı olduğu zaman, ilk kez semptomatik olurlar. Buna karşın bu evrede bile bazı hastalarda alkolün kesilmesi, önemli düzelmelere neden olabilir.

Pratik hayatta alkolik karaciğer hastalığı tanısı, sıklıkla biyopsiye ihtiyaç duyulmadan klinik belirti ve bulguların oluşması ile konulur. Ancak karaciğer biyopsisi tanının desteklenmesi için ve var olan başka bir karaciğer hastalığını ekarte etmek için yapılabilir.

ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞINDA GENEL BULGULAR

Erişkinlerin azımsanmayacak bir kısmı, herhangi bir sağlık problemi ortaya çıkmaksızın bir miktar alkol almaktadır. Ancak aşırı alkol alımı, önemli sosyal ve sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 25000 den fazla kişi alkol ile ilişkili karaciğer hastalığından ölmektedir ve 12 yaşından büyük

Amerikanların %50'den fazlası alkol almaktadır.

Amerikan Psikiyatri Cemiyeti ve Dünya Sağlık Örgütü gibi çeşitli organizasyonlar tarafından, alkol kullanım bozuklukları için tanısal kriterler geliştirilmiştir. Alkolik karaciğer hastalığı için tavsiyeler, American Collage of Gastroenterology tarafından bir kılavuz olarak ortaya konmuştur (1) (Tablo 1). Tavsiyelerde alkolik karaciğer hastalığı olan kişiler arasında, karaciğer hastalığının şiddeti, belirti ve semptomlara dikkat çekilmiştir. Tanıda köşetaşı, alkolik karaciğer hastalığını yansıtabilen çeşitli özelliklerin tanınması ve anamnez, klinik ve laboratuvar özelliklerini kullanarak uygun tetkikleri yapmaktır.

CAGE Kriterleri

İnkar, alkol bağımlılığının majör bir komponentidir. Alkolikler tipik olarak, kendi tükettikleri miktardan küçümsemek için veya alkolle olan problemlerini inkar etmek için bunu kullanırlar. Alkolizm tanısını koyabilmek için çeşitli anketler geliştirilmiştir. Bu anketler onaylanmış ve doğrulukları ve performansları da seçilmiş popülasyonlarda etkin bulunmuştur (2,3). CAGE kriterleri, hastanın hayatı içinde meydana gelen olaylara yönelik olarak 4 soruyu ihtiva eder. Sık kullanılır ve alkolizm için pratik bir yaklaşım sağlar (4):

- İçki içmeyi azaltma ihtiyacı hissettiniz mi? (İngilizce **Cut down** kelimelerinden)
- İçki içmenizin eleştirilmesi sizi hiç kızdırdı mı? (İngilizce **Annoyed** kelimesinden)
- İçki içtiğiniz için kendinizi hiç suçlu hissettiniz mi? (İngilizce **Guilty** kelimesinden)
- Sabahları ayılmanızı sağlayıcı ve baş ağrınızı hafifleten bir şey alıyor musunuz? (İngilizce **Eye opener** kelimelerinden)

CAGE kriterlerinin tanı koydurucu değeri, uygulanan popülasyondaki alkolizm prevalansına bağlıdır (Tablo2). Sonuç olarak, kriterlerin uygulanması ve yorumu alkolizm ihtimali üzerine olmalıdır. En az 2 soruya pozitif cevap, alkolik hastaların büyük kısmında görülür. 4 sorunun hepsine pozitif cevap ise yaklaşık %50 oranında görülür (4,5). Karşılaştırıldığında ise alkolik olmayan kişilerde %80'in üzerinde 4 sorunun hepsine negatif cevap vardır ve hemen hemen hiçbirinde 2 sorudan daha fazlasına pozitif cevap yoktur.

CAGE kriterlerine ek olarak alkol bağımlılığı şüphesini artıran anamnezdeki diğer bilgiler şunlardır:

- Ailede alkolizm hikayesi (alkoliklerin çocuklarında ve kardeşlerinde artmış alkolizm prevalansından dolayı) (6).
- Travma hikayesi (kesilme, kırık ve yanık gibi).

Fizik Muayene

Alkolik karaciğer hastalığı olan kişilerdeki fizik muayene bulguları, normalden, siroz veya hepatik dekompanzasyon bulgularına kadar değişebilir (Tablo 3). Pozitif bulgular desteklese bile yalnızca fizik muayene, alkolik karaciğer hastalığının tanısı için yetersiz olabilir.

Tablo 2. Sensitivite, Spesifite, Pozitif ve Negatif belirleyici değerlerin tanımları

	Hastalık var	Hastalık yok
Test pozitif	A	B
Test negatif	C	D

Sensitivite: A/(A+C)
 Spesifite: D/(B+D)
 Pozitif belirleyici değer: A/(A+B)
 Negatif belirleyici değer: D/(C+D)

Tablo 1. Alkolik karaciğer hastalığı'nın tanısında ACG kılavuzu

- Bütün hastalar, alkolik karaciğer hastalığı için taranmalıdır. Alkol kullanım hikayesi sorgulanmalıdır. CAGE kriterleri alkol bağımlılığı için kullanışlı bir tarama yöntemidir.
- Kronik karaciğer hastalığının bulgularını saptamak ve şiddetini derecelendirmek için ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır.
- Karaciğer biyokimya profili (serum albumin, bilirubin, transaminazlar [AST/ALT]), tam kan, PT veya INR, alkolik karaciğer hastalığı şüphesini desteklemek ve şiddetini değerlendirmek için bakılmalıdır. Ancak, alkolik karaciğer hastalığı saptanmış hastalarda bile, hem laboratuvar anormallikleri hem de fizik muayene bulguları minimal olabilir veya olmayabilir.
- Bir hasta alkolik karaciğer hastalığı bakımından değerlendirildiği zaman klinisyen hatırlamalıdır ki, alkolün günlük toksik eşik dozunun 80 g olması mutlak değildir. Özellikle kadın ve hepatitis C enfeksiyonlu hastalarda serum ALT'de artışlar, daha düşük dozlarda gelişebilir.
- Şüpheli alkolik karaciğer hastalığı olan hastalarda karaciğer biyopsisi yapmak gerekli olabilir (atipik özelliklerinden veya birlikte olan olası bir hastalıktan dolayı, tanı kesin olmadığı zaman).

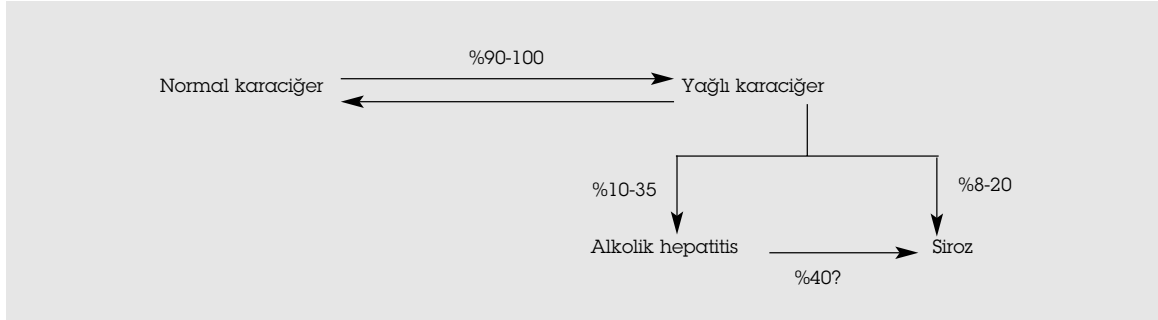
ACG: American Collage of Gastroenterology.

Laboratuvar bulguları

Alkolik karaciğer hastalığı olan kişilerde çeşitli karakteristik laboratuvar anormallikleri vardır (Tablo 4). Serum AST (SGOT), ALT (SGPT), gamma-glutamyl transferase (GGT), alkolik karaciğer hastalığında sıklıkla anormaldir (7,8). En sık

Tablo 3. Alkolik karaciğer hastalığında fizik muayene

Darmadağınık görünüm
Kanın duvarında kollateraller (caput medusa)
Asit
Kutanöz telenjektaziler
Çomak parmak
Dupuytren kontraktürleri
Jinekomasti
Sanlık
Malnutrisyon
Palmar eritem
Periferik nöropati
Splenomegali
Testiküler atrofi



karaciğer biyokimyasal test anormallliği, serum AST'nin ALT ile karşılaştırıldığında orantısız olarak yükselmesidir. Bu oran genellikle 2 den fazladır. Bu değer, diğer karaciğer hastalıklarında nadiren 2'nin üzerine çıkar. Örneğin, yapılan bir çalışmada, alkollik karaciğer hastalığı olan hastalarda ortalama AST/ALT oranı 2,85 bulunmuştur. Postnekrotik sirozlu hastalarda ise 1,74 bulunmuştur (9). Başka bir çalışmada alkollik karaciğer hastalığı olan hastalarda ortalama oran 2,6 olarak bulunmuştur. Buna karşın nonalkolik steatohepatitisli hastalarda 0,9 olarak bulunmuştur (10). Üçüncü bir seride kronik viral hepatitisli hastalarda bu oran 1,0'in altında bulunmuştur (11).

Serum AST ve ALT değerleri, hemen hemen daima, 500 IU/L'nin altındadır. Daha yüksek

değerler, birlikte olan viral veya iskemik hepatitis veya asetaminofen kullanımından (terapötik dozlarda bile) dolayı olan karaciğer hasarından şüphelendirmelidir.

Serum ALT'nin nispeten daha az yükselmesi, alkollerde, ALT'nin enzimatik aktivitesi için bir kofaktör olan Pyridoxal-6-phosphate'ın karaciğerdeki yetmezliğine bağlanmaktadır (12). Bu hipotez, ALT'nin uygun şekilde artışındaki yetersizliği, AST'nin orantısız şekilde yükselmesinden daha fazla yansıtır. Buna karşın üzerine eklenmiş iskemik hepatitis veya asetaminofen hepatotoksitesi, AST ve ALT'de belirgin ve orantılı yükselmeye neden olabilir. Bu görüş desteklemektedir ki Pyridoxal-6-phosphate eksikliğinden başka faktörler de önemlidir.

Carbohydrate deficient transferrin (CDT) ölçümü,

Tablo 4. Alkollik karaciğer hastalığında laboratuvar anormallikleri

Anormallik	Tanımsal karakteristikleri
Serum AST/ALT (oran genellikle >2.0 her ikisi de genellikle <300 IU/L hemen hemen asla >500 IU/L)	Sensitivite ve spesifite oranının büyüklüğü ile değişebilir.
Artmış serum AST	Sensitivite %50 Spesifite %82
Artmış serum ALT	Sensitivite %35 Spesifite %86
Artmış serum GGT	Sensitivite %70 Spesifite %60-70
Yüksek MCV	Sensitivite yaklaşık %30-50 Spesifite yaklaşık %85-90
Artmış CDT	Sensitivite yaklaşık %60-70 (daha düşük değerler bildirilmiş) Spesifite yaklaşık %80-90

CDT: Carbohydrate Deficient Transferrin

alkolik karaciğer hastalığının tanısı için önerilmiştir. Önemli alkol alımı için sensitivitesi %60-70, spesifitesi %80-90'dır (7,8). Buna karşın sensitivite için daha düşük değerler, bazı popülasyonlarda (13) ve demir yüklenmesi olan hastalarda (14) bildirilmiştir ve test geniş kullanım alanı bulmamıştır.

Hepatik hasarın bulgularına ek olarak, birlikte olan hematolojik anormallikler, orta-şiddetli alkolik hepatitte siktir. Makrositoz, uzun süreli hastalığı ve kötü beslenme durumunu gösterir. Ayrıca alkolün kemik iliği toksisitesini ve/veya konjesyone dalak ve karaciğerin anormal eritrositleri temizlemesindeki yetmezliği gösterir. Benzer şekilde trombositopeni, primer kemik iliği hipoplazisi ve/veya splenik sekestrasyondan dolayı olabilir.

Lökositoz, alkolik hepatitte sık rastlanılan ve önemli bir anormalliktir. Diğer nedenler ekarte edildiği zaman beyaz küre artışının büyüklüğü, karaciğer hasarının şiddeti ile yakından ilişkilidir. Nötrofilik infiltrasyon, karaciğer biyopsisinde sıklıkla görülür ve bu hücreler hepatik hasarda önemli bir patogenetik rol oynayabilirler.

Sirozu ve asiti de olan alkolik hepatitli bir hastada ateş ve karın ağrısının varlığı, spontan bakteriyel peritonitisin (SBP) prezentasyonunu taklit edebilir. Bu patolojiler arasındaki ayırım, asit sıvı analizi ile yapılır. Polimorfonükleer lökosit sayısı $\geq 250/\text{mm}^3$ olması SBP'in muhtemel kanıtıdır, alkolik hepatitin yalnız varlığında ise bu meydana gelmez.

ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER

Alkol tüketimi, karaciğerde steatozdan siroza kadar değişen çeşitli histopatolojik değişikliklere yol açabilir. Sonuç olarak bir hastada klinik prezentasyon, karaciğer hasarının şiddetini kısmen yansıtabilir. Steatoz, alkolik hepatit ve bazen siroz geri dönüşümlü olabilir.

Alkolik yağlı karaciğere nadiren klinik olarak tanı konulabilir. Çünkü hastaların çoğu asemptomatik ve medikal ilgi aramaz. Yalnızca hafif gergin hepatomegali olabilir. Karaciğer testleri genellikle normaldir veya hafif şekilde yükselmiştir. Sarılık genellikle bulunmaz. Yağlı karaciğer, basit bir içki aleminden sonra gelişebilir ve hepatite progresyonu önceden bilinemez. Örneğin, geniş bir çalışmada fibrozis ve siroza progresyon, sadece alkol almaya devam eden hastalarda meydana gelmiştir (15).

Alkolik Hepatit

Alkolik hepatite hem klinik, hem patolojik kriterlerle karar verilir. Ağır alkol kullanım hikayesi olan ve uygun klinik ve laboratuvar bulguları olan bir hastada klinik olarak şüphelenilir. Klinik ve laboratuvar özellikleri, tanıyı koymak için sıklıkla yeterlidir ancak tanı, karaciğer biyopsisi ile teyid edilebilir (16,17). Örneğin bir çalışmada alkolik hepatitin klinik tanısının sensitivitesi, spesifitesi, pozitif ve negatif belirleyici değerleri, sırası ile %91, %96, %88 ve %97 olarak bulunmuştur (Tablo 2) (16). Buna karşın karaciğer biyopsisi, tanısı kesin olmayan hastalarda önemlidir.

Dikkatli bir hikaye, bu durumda mutlaklır. Önemli bilgiler; alkol alımının miktar ve süresini, hepatitis B veya C için muhtemel risk faktörlerinin varlığını (transfüzyon, iğne kullanımı, multipl partnerle korunmasız seks), potansiyel olarak hepatotoksik ilaç kullanımını ve daha önce var olan karaciğer hastalığı hakkındaki bilgileri içerir.

Alkolik karaciğer hastalığının bütün formlarındaki laboratuvar bulgularına ek olarak, alkolik hepatit, tipik olarak serum alkalin fosfataz (ALP) ve GGT'de artış ve hiperbilirubinemi ile ilişkilidir. Bu değişiklikler, transaminaz konsantrasyonları normale geldikten sonra haftalarca devam edebilir.

Klinik Bulgular:

Gelişteki semptomlar, yağlı karaciğerden daha fazladır. Ancak bazı hastalar asemptomatik kalabilir. Alkolik hepatitin karakteristik semptom ve bulguları; ateş, hepatomegali, sarılık ve iştahsızlıktır (18). Ateş tipik olarak orta derecededir (38,3 °C'den düşük) ve diğer nedenler (SBP, pnömoni, üriner yol infeksiyonu vb.) ekarte edilene kadar yalnızca alkolik hepatite bağlanamaz.

Hepatomegali, sıklıkla yağlı karaciğerin ve hücre hasarından dolayı, hepatositlerin nonsteatotik şişmesinin kombine etkilerinden oluşur. Hastaların yaklaşık olarak %30'unda asit vardır. Fibrozisten daha çok hepatik şişme ile geçici portal venöz obstruksiyondan dolayı oluşabilir. Gergin hepatomegali sık olmasına rağmen karın ağrısı sık değildir. Sonuç olarak karın ağrısının varlığı, eşlik eden başka bir intraabdominal olayı akla getirmelidir. Kronik karaciğer hastalığı bulgularının varlığı (spider anjioma, palmar eritem, jinekomasti), altta yatan siroz ile ilerlemiş hastalığın varlığını destekler.

SİROZ

Alkolik sirozun klinik ve laboratuvar özellikleri,

büyük ölçüde sirozun diğer nedenlerinde görülenlere benzer, bir istisna ile. Etkilenen hastalar, birlikte alkolik hepatitin özelliklerini de taşıyabilir. Spesifik olarak, serum AST ve ALT'nin artmış oranı, sanlık, ALP artışı ve hematolojik anormallikler, kronik karaciğer hastalığının klasik bulguları ile birlikte olabilir. Sentez disfonksiyonunun bulguları (hipoalbuminemi, artmış protombin zamanı -PT-) ve belki ensefalopati görülebilir.

Karaciğer Biyopsisinin Rolü

Karaciğer biyopsisi, şüpheli alkolik karaciğer hastalığı olan hastalarda, tanısal değerlendirilmenin önemli bir parçasıdır. Çünkü hastalık şiddetini derecelendirebilir ve diğer tanıyan ekarte eder. Biyopsi, klinik tanıyı kuvvetlendirmek için yapılmalıdır ve biyopsi bulguları, terapötik seçeneklere yol gösterici olmalıdır.

Karaciğer biyopsisi şu durumlarda yapılabilir:

- 6 aydan daha uzun süre devam eden serum transaminaz yüksekliği olan hastalarda, hasta asemptomatik bile olsa.
- Karaciğer yetmezliğinin kanıtı olan hastalarda (anormal PT, hipalbuminemi), ek olarak yüksek transaminazları olanlarda. Koagülopati varsa, transvenöz biyopsi, perkütanöz biyopsiden daha güvenli olabilir.
- Klinik ve laboratuvar bulgulara dayalı, kesin olmayan alkolik hepatit tanısı olan hastalarda.
- Birden fazla karaciğer hastalığı olan hastalarda (alkol+hepatitis C gibi). Bunlarda karaciğer biyopsisi, bu faktörlerin beraberliğini tespit etmeye yardımcı edebilir.
- Klinik ve laboratuvar özelliklere dayalı olarak sirozun varlığını önceden bilmek zordur. Sirozun ortaya konması, terapötik ve prognostik yaklaşımlara yol açar. İlaveten, bazı histolojik bulgular, perivenüler fibrozis, dev mitokondriler gibi, hem mikroveziküler hem makroveziküler yağın varlığı, steatozu olan fakat henüz siroz gelişmemiş olan hastalarda kötü prognosisla ilişkili olabilir (15,19).

Ayrıncı Tanı

Alkolik karaciğer hastalığının tanısı, alkol bağımlılığı dökümanente edilen ve uygun klinik özellikleri olan hastalarda doğru şekilde konulabilir. Ancak var olan başka bir karaciğer hastalığı da gözden kaçırılmamalıdır. Özellikle hepatitis C'nin yüksek prevalansı (%25,65) alkoliklerde bildirilmiştir (20). Bu hastalar, daha şiddetli hastalık, azalmış sağkalım süresi, artmış hepatoselüler karsinoma riski olmaya meyillidir (21-23). Biyopside nötrofilen daha çok lenfositlerin varlığı, viral infeksiyonla daha uyumludur. Alkolik karaciğer hastalığına eşlik eden diğer önemli hastalıklar, hemokromatozis, asetaminofen toksisitesi ve nonalkolik steatohepatitis (NASH)'tir.

HEREDİTER HEMOKROMATOZİS

Herediter hemokromatoziste demir yüklenmesi, alkolik karaciğer hastalığı olan hastada fibrozisin hızlanmasına katkıda bulunabilir. Benzer bir etki, genç insanlarda Wilson hastalığı olanlarda nadiren görülebilir. Alkolik karaciğer hastalığı gibi belli hastalıklarda demir yüklenmesi olmadan, ferritin yapımı ve plazma ferritin konsantrasyonunun artması tanısal problemdir (24). Ek olarak serum transferrin saturasyonu artabilir veya %60'ın üzerine çıkar. Çünkü alkol, karaciğer transferrin sentezini baskılar.

Böylelikle, eşlik eden herediter hemokromatozisin varlığını saptamak için yapılan serolojik testler sınırlı kalabilir. Bu ayırım, hemokromatozis flebotomi ile tedavi edilebildiği için klinik olarak önemlidir. Klasik olarak bu, karaciğer demir indeksinin hesaplanması için karaciğer biyopsisini gerektirir. Genetik testlerin yapılabilirliği, bazı hastalarda biyopsi ihtiyacını ortadan kaldırabilir.

ASETAMİNOFEN TOKSİSİTESİ

Asetaminofen ve diğer potansiyel hepatotoksik ajanlar, sinerjik olarak altta yatan karaciğer hastalığını kötüleştirebilir. Bundan başka, kronik alkol bağımlılığı, asetaminofene sensitiviteyi belirgin şekilde artırır ve terapötik dozlarda bile hepatotoksisiteye yol açabilir. Akut karaciğer hasarının bir bulgusu olarak serum transaminazlarında 500 IU/L'nin üzerinde belirgin artış olur. Yukarıda değinildiği üzere bu, tek başına alkolik karaciğer hastalığında görülmez.

NONALKOLİK STEATOHEPATİTİS

NASH, alkol bağımlılığını inkar eden fakat alkolik

karaciğer hastalığını destekleyici klinik özellikleri olan (viral hepatitin serum markerlarının negatif olmasına rağmen artmış transaminazlar gibi) hastalarda, primer durumdur. Karaciğer biyopsisi, sıklıkla Mallory cisimcikleri ile makroveziküler steatozu ve inflamasyonu, alkolik hepatitten ayırdedilemeyen bulgular ortaya koyar (25,26). NASH'de yağlı değişiklikler ve Mallory cisimcikleri perivenüler zondan ziyade, periportal zonda görülür.

NASH genellikle obezite, diabetes ve hiperlipidemi ile ilişkilidir. Obezitenin intestinal by-pass cerrahisi ile tedavisi ile, masif intestinal rezeksiyonla ve bir takım ilaçlarla (amiadaron, glukokortikoidler, perhexiline maleate, estrogenler, nifedipin, kolşisin)

ilişkisi vardır. Nedeni tam olarak bilinmemektedir. Alkolik hepatite göre daha az olmakla birlikte siroza ilerleyebilir. NASH'li birçok hasta asemptomatik, anormal karaciğer test sonuçları olan ve diğer karaciğer hastalıklarından minör medikal sorunları olan hastalardır. NASH'de AST/ALT oranı genelde 2/1 den azdır. Kadınlarda erkeklerden daha yaygındır. Yapılan çalışmalar, altta yatan hepatitis C virus enfeksiyonunu ekarte etmemiştir. Bir çalışmada HCV enfeksiyonu ekarte edilen 33 hastanın özellikleri tartışılmış ve bulgular dikkat çekici şekilde tipik hasta profilini değiştirmiştir (27). Hastaların çoğunluğu, diyabeti, hiperlipidemi veya hemokromatozisi olmayan nonobez erkekler imiş. Böylelikle etyoloji bu hastalarda açık olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. McCullough AJ, O'Connor JFB. Alcoholic liver disease: Proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2022-2036.
2. Bradley KA, Boydwickizer J, Powell SH, Burman ML. Alcohol screening questionnaires in women: A critical review. *JAMA* 1998; 280:166-71.
3. Bradley KA, Bush KR, McDonnell MB, et al. Screening for problem drinking: A comparison of CAGE and AUDIT. *J Gen Intern Med* 1998; 13:379-88.
4. Ewing JA. Detecting alcoholism: The CAGE questionnaire. *JAMA* 1984; 252:1905-07.
5. Buchsbaum D, Buchanan RG, Centor RM, et al. Screening for alcohol abuse using CAGE scores and likelihood ratios. *Ann Intern Med* 1991; 115:774-77.
6. Cotton NS. The familial incidence of alcoholism: A review 1979; 50:89-94.
7. Bell H, Tallaksen C, Tryk, et al. Carbohydrate deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: A study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18:1103-08.
8. Yersin B, Nicolet JF, Dercrey H, et al. Screening for excessive alcohol drinking; Comparative value of carbohydrate deficient transferrin, gamma glutamyl transferase and mean corpuscular volume. *Arch Intern Med* 1995; 155:1907-11.
9. Cohen JA, Kaplan MA. The SGOT/SGPT ratio-an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979; 24:835-38.
10. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: Potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1018-22.
11. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 95:734-39.
12. Diehl AM, Potter J, Boitnott J, et al. Relationship between pyridoxal 5'-phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1984; 86:632-36.
13. Schlmitt UM, Stieber P, Jungst D, et al. Carbohydrate-deficient transferrin is not a useful marker for the detection of chronic alcohol abuse. *Eur J Clin Invest* 1998; 28:615-21.
14. De Feo TM, Fargion S, Duca L, et al. Carbohydrate-deficient transferrin, a sensitive marker of chronic alcohol abuse, is highly influenced by body iron. *Hepatology* 1999; 29:658-63.
15. Teli MR, Day CP, Burt AD, et al. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995; 346:987-90.
16. Van Ness M, Diehl A. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989; 111: 473-78.
17. Talley NJ, Roth A, Woods J, Hench V. Diagnostic value of liver biopsy in alcoholic liver disease. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10:647-50.
18. Mendenhall CL. Alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol* 1981; 10:422.
19. Worner TM, Liever CS. Perivenular fibrosis as precursor lesion of cirrhosis. *JAMA* 1985; 254:627-30.
20. Koff RS, Dienstag JL. Extrahepatic manifestations of hepatitis C and the association with alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1995; 15:101-09.
21. Mendenhall CL, Moritz T, Rouster S, et al. Epidemiology of hepatitis C among veterans with alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1022-26.
22. Mendenhall CL, Seeff L, Diehl AM, et al. Antibodies to hepatitis B virus and hepatitis C virus in alcoholic hepatitis and cirrhosis: Their prevalence and clinical relevance. *Hepatology* 1991; 14:581-9.
23. Carrao G, Carle F, Lepore AR, et al. Interaction between alcohol consumption and positivity for antibodies to hepatitis C virus on the risk of liver cirrhosis: A case control study. *Eur J Epidemiol* 1992; 8:634-9.
24. Chapman RW, Morgan MY, Laulich M, et al. Hepatic iron stores and markers of iron overload in alcoholics and patients with idiopathic hemochromatosis. *Dig Dis Sci* 1982; 27:909-16.
25. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinically entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103-09.
26. Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A followup study of forty two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74-80.