

# Alkol, HBV ve HCV

Dr. Halil DEĞERTEKİN, Dr. Kendal YALÇIN, Dr. Vahit YÜKSELEN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Diyarbakır



Dr. Halil DEĞERTEKİN

**A**lkol, yer yer sosyal ve kültürel alışkanlıklara bağlı olarak değişim göstermekle beraber bütün dünyada oldukça fazla tüketilen bir maddedir. Bu tüketimin miktarı, süresi, cinsi, gelişebilecek karaciğer hastalığı ile de yakından ilgilidir. Özellikle batı ülkelerinde ve gelişmekte olan ülkelerin bazı yörelerinde alkolizmin ciddi bir sorun olduğu bilinmektedir.

Öte yandan, viral ajanlara bağlı akut ve kronik karaciğer hastalıkları da bütün Dünya'da en sık görülen karaciğer hastalığı grubunu oluşturmaktadır.

Karaciğer hastalıklarının etyolojisinde önemli yer alan alkol ve hepatotrop virusler arasındaki ilişki oldukça önemlidir ve iyi bilinmelidir. Bu iki etyolojik ajanın birbiri üzerine ilave etkileri ve en azından birinden korunmanın önemi bu

hastalar için hayati derecede önem kazanmaktadır. Alkol alımının, karaciğerde hastalığın seyri, kliniği, serolojisi, prognoz ve Hepatosesüler Ca (HCC) gelişimin etkileri oldukça ilginç bilgiler vermektedir (1-4).

Bu derlemede en sık hepatit nedeni olan B ve C hepatiti ile alkol arasındaki ilişki araştırılmış ve literatür bulguları gözden geçirilmiştir.

## TARİHÇE

Alkol ile HBV enfeksiyonu arasındaki ilişkiye ilk defa 1972 de Pettigrew ve ark (5) dikkat çekmiştir. Bu araştırmacılar alkolik karaciğer hastalarında HBV enfeksiyonunun ilave olması ile karaciğerde lenfosit transformasyonunun görüldüğünü ve aynen HBV enfeksiyonuna bağlı kronik karaciğer hastalığına benzer tablolar geliştiğini bildirmişlerdir. Buna karşılık diğer tip kronik karaciğer hastalıklarında veya karaciğer hastalığı olmayan alkoliklerde HBsAg'nin katılmasının buna yol açmadığını belirtmişlerdir.

1979'da Omato ve ark (6) karaciğer sirozlu hastaların biyopsilerinde, kriptojenik sirozların 1/3'ünde, alkolik sirozların 1/10'unda HBcAg'yi göstermişlerdir. Bu durum normallere göre alkolik karaciğer hastalarında HBV ile yakın ilişkinin varlığı şeklinde yorumlanmıştır.

1982'de Villa ve ark (7) HBsAg taşıyıcılarında 80 gramdan az alkol alışkanlığına rağmen karaciğer fonksiyon bozukluğunun, taşıyıcı olmayan kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Takase ve ark (8) 1991'de, alkoliklerde alkol ve kronik hepatit ilişkisini araştırmışlardır ve 3 tip karaciğer hastalığı tarif etmişlerdir. Bunları; 1- Alkol dışı nedenlere bağlı non-alkolik kronik hepatit (non AL-KH), 2-Alkolik kronik hepatit (AL-KH) ve 3-Kombine faktörlere bağlı kronik hepatit olarak ayırmışlardır. Hepatit viruslarının söz konusu olduğu 3. tip hastalarda karaciğer patolojisi daha ağırdır, klinik yalnız alkol veya alkol dışı kronik hepatitten daha kötü tarif edilmiştir.

İtalya, Japonya, İngiltere ve Danimarka'da yapılan birçok çalışmada da kronik alkoliklerde HBV veya HCV'nin ilave olmasıyla karaciğer hastalığının ağırlaştığı, klinik gidişin süratlendiği, daha az alkole rağmen daha yüksek oranda kronik karaciğer hastalığının geliştiği rapor edilmiştir (1, 7).

Daha sonraki yıllar, hepatit virüslerinin iyi tanınması ve alkolik karaciğer hastalıkları ile ilişkisinin iyi öğrenilmesi, kesin bilimsel sonuçlara varılmasını sağlamıştır. Bunlara göre alkolik karaciğer hastalıklarında tabloya ilave olan B ve özellikle C hepatit virüsleri karaciğer üzerine olumsuz etki yapar. Kronik hepatit, karaciğer sirozu ve HCC gelişme riski artar. Özellikle alkolik hastalarda HCV'nin etkisi ile HCC gelişme riskinin yükseldiği kabul edilmektedir. Yine bu ilk sonuçlara göre HBsAg taşıyıcılarında bile alkolün ilave olmasıyla, zamanla HCC ihtimalinin yükseldiği belirtilmektedir (1, 2, 4, 7, 9, 10-17).

## **PATOLOJİ**

Alkolik karaciğer hastalarında karaciğerde lobülün değişik zonlarındaki glikojen yapısı incelenmiş ve viral karaciğer hastalıkları ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalara göre alkolik karaciğer hastalıklarında santral zonda daha fazla glikojen tespit edilmiştir. Kronik viral hepatitlerde ise portal zonda glikojen daha fazla bulunmuştur. Bu durum karışık vakalarda hangi etyolojinin daha önemli olduğunu anlamaya yardımcı olabilir. Normallerde glikojen miktarı portal zonda, santral zondan daha fazla bulunmaktadır. Bu değişik dağılımın nedeni tam bilinmemektedir (18, 19).

Yine alkoliklerde artmış karaciğer Fe miktarı ile alkole ilave diğer etkenler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Alkolik hastalarda Fe, makrofaj ve lenfosit fonksiyonlarını daha kolay bozar ve

karaciğer hasarı artar. Viral hepatitlerin ilave olması bu olayları daha da hızlandırır. Fe'nin aynı zamanda HCC için bir kofaktör olduğu unutulmamalıdır (20).

Alkol ve HCV'nin beraber bulunduğu vakalarda karaciğer patolojisi iyi incelenmiştir. Buna göre alkol ve HCV'nin beraberliğinde hepatosellüler hasarın arttığı, lenfosit infiltrasyonu ve follikül formasyonunun suprese olduğu ve kronik hepatite benzer lezyonlar görüldüğü tespit edilmiştir. Bu vakalarda patolojik reaksiyon tip C'ye benzemektedir (1).

HCV-RNA pozitif alkolik karaciğer hastalarında histolojik aktivite, HCV – RNA negatiflere göre anlamlı şekilde fazladır. HCV-RNA pozitif sirozlarda, Knodell histolojik aktivite indeksi, HCV-RNA negatiflerden daha yüksek bulunmuştur. HCV-RNA'nın varlığı daha şiddetli periportal ve köprüleşme nekroz derecesi, intralobular dejenerasyon, fokal nekroz ve portal inflamasyonla ilgili bulunmuştur (22). Alkolün kesilmesi ile histolojik düzelme olmamakta, ancak HCV-RNA seviyesi düşmektedir (21).

Bu sonuçlar alkolik karaciğer hastalarında HBV veya HCV'nin araya girmesi ile patolojik değişimlerin kötü yönde etkilendiğini göstermektedir.

## **SEROEPİDEMİYOLOJİK BULGULAR**

Alkolik karaciğer hastalarında HBV ve HCV ile ilgili serolojik ve seroepidemiolojik çalışmalar oldukça ilginç sonuçlar vermiştir.

Alkolik hastaların HBV ve HCV ile bulaşım riski alkolik olmayanlardan daha fazladır. Alkoliklerdeki yüksek HBV veya HCV göstergelerinin varlığı bu kişilerin sosyal ve hijyenik şartlarına bağlanmıştır. Ancak kronik alkolik fakat karaciğer hastalığı olmayanlarla kronik alkolik karaciğer hastalığı olanlar arasında önemli farklar bulunması anlamlıdır. Bu durum alkoliklerde HBV ve HCV'nin daha yüksek oranda kronik karaciğer hastalığına neden olduğunu göstermektedir (1, 16, 23).

HBV ile ilgili çalışmalarda genel olarak alkolik karaciğer hastalığının ağırlığı ile HBV seropozitifliği arasında ilişki bulunmuştur. İngiltere'deki bir çalışmada en yüksek HBV seropozitifliği alkoliklerde saptanmıştır. Alkolik karaciğer yağlanması % 11, alkolik sirozlarda ise % 27 HBV seropozitifliği tespit edilmiştir (1).Yine



alkoliklerde % 10, alkolik hepatitlerde % 13, alkolik sirozlarda % 23 HBsAg pozitifliği bulunmuştur (1, 25). Bir diğer çalışmada alkoliklerde % 20-30 olan HBV seropozitifliği alkolik karaciğer hastalarında % 49.3 tespit edilmiştir (1, 24).

Alkoliklerde HCV ile ilgili çalışmalar daha fazladır. Bu çalışmalarda alkolik karaciğer hastalarında anti-HCV sıklığı anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu oran bazı çalışmalarda % 25, % 65'e kadar yükselmektedir. Bu pozitifliğin bir kısmı hipergammaglobulin ile ilgili yanlış pozitiflik olabilir. Ancak karaciğer hastalığı olmayan alkoliklerde bu oran düşüktür. Bu duruma göre alkolik karaciğer hastalığı ile HCV'nin beraberliği tesadüfi değildir (1, 22, 25, 26).

Mendelhall ve ark (1, 14) anti-HCV'yi normal kontrollerde % 3, alkolik hastalarda % 4.8 ve alkolik karaciğer hastalarında % 27 pozitif bulmuşlardır. Pares ve arkadaşları (27) anti-HCV'yi 45 normal karaciğerli hastada % 2, 20 fibrosteatosisi hastada % 20, 41 alkolik hepatitte % 21, 61 alkolik sirozda ise % 42 pozitif tespit ettiler. Yapılan diğer çalışmalarda da alkolik karaciğer hastalıklarında benzer sonuçlar alınmıştır (28, 29).

## PATOGENEZ

Alkolik hastalarda hepatotrop virusların karaciğer üzerine olumsuz etkilerinin patogenezi konusunda birçok görüş vardır.

HBsAg taşıyıcısı veya HBV'ye bağlı karaciğer hastalıklarında hepatosit içinde gelişen ground-glass görünümü, endoplasmik retikulum ve oksidasyon sistemine olumsuz etki eder. Bu durum etanol oksidase enzim sistemini kötü yönde etkiler ve alkolün karaciğere toksik etkisi artar. Bu önemli patogenetik mekanizmayı destekleyen önemli izlenimler vardır (30-33).

HBsAg pozitif alkolik karaciğer hastalarında HBsAg negatiflere göre daha erken yaşta siroz gelişmektedir. HBsAg taşıyıcılarında az alkol alımı bile siroz gelişimini provoke edebilir. Nitekim günde 80 gr'dan az alkol tüketen HBsAg taşıyıcılarında karaciğer hastalığının gelişme şansı normalden çok fazladır. Aynı şekilde bu hastalarda HCC gelişme riski de yüksektir. Bu nedenle HBsAg taşıyıcıları alkole karşı uyarılmalıdır. Öte yandan HBV-DNA ile alkolikler ve alkolik karaciğer hastalığı arasında bir ilgi

bulunmamıştır. Anti-HBc pozitifliği ile histolojik bulgular arasında da bir ilgi tespit edilememiştir (1, 7, 29, 33).

HCV'ye bağlı karaciğer hastalıklarında alkol karaciğer ilişkisi daha iyi araştırılmıştır. Alkolik hastalarda, HCV'nin doğrudan doğruya karaciğer hasarı yaptığı, hasarlı karaciğerin alkolün toksik etkisine daha açık hale geldiği ileri sürülmektedir (1, 2, 14). Anti-HCV varlığı ile karaciğer hastalığının şiddeti arasında ilgi bulunmuştur. Anti-HCV pozitifliği, sirozla, periportal inflamasyon ve piecemeal nekrozla anlamlı olarak ilişkilidir. Hepatik aktivitenin klinik belirtileri ve viral yük, günde 10 gr'dan fazla alkol alanlarda bile anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (22).

Alkol, HCV replikasyonunu arttırır, serum HCV-RNA düzeyi yükselir. HCV-RNA düzeyi ile alkol tüketimi arasında korelasyon vardır (22).

Nishiguchi ve ark. 80 HCV-RNA pozitif alkolik karaciğer sirozunda ALT aktivitesini, HCV-RNA negatif sirozlardan daha yüksek bulmuşlardır (22). HCV-RNA pozitif alkoliklerde, karaciğer hastalığının ortaya çıkması, HCV-RNA negatiflerden daha genç yaşta ortaya çıkar, daha kötü seyreder ve prognozu daha kötü gelişir (1, 14, 23, 24).

Öte yandan, alkolün sellüler immun cevabı suprese etmesi (neoptenin düzeyinin düşüklüğü) bir diğer karaciğer hastalığını ağırlaştırıcı nedendir. Bu vakalarda IFN cevabı azalmaktadır (22, 23).

Kronik alkoliklerde HCC gelişme riski, tabloya HCV'nin ilave olmasıyla kümülatif olarak artmaktadır. Alkol ve HCV'nin beraberliği karaciğerin kanser gelişme eşiğini düşürür. Ayrıca alkolikler ve HCV'li karaciğer hastalarında karaciğer Fe düzeyi yüksekliği, hem HCV replikasyonunu arttırmakta, hemde HCC riskini yükseltmektedir (20, 31).

Sonuç olarak, alkol alımı ile HBV ve HCV beraberliğinin değişik patogenetik yollarla, toksik etki, enzim sistemine etki, onkojenik etki gibi birbirlerini kötü yönde etkilediği, karaciğer hasarının daha erken ortaya çıktığı ve daha ağır olduğu kabul edilmektedir. Bu vakalarda genellikle kronik hepatit tablosu daha ön planda ortaya çıkmaktadır (22).

## ALKOL, HBV, HCV VE HCC GELİŞİMİ

Kronik alkoliklerde tek başına HCC görülme oranı düşüktür. Ancak HBV ve HCV'nin tabloya ilave olması ile HCC riskinin yükseldiği kabul edilmektedir (10, 11, 12, 13).

Alkolik karaciğer hastalarında. HBV'nin hepatosite direkt onkojenik etki yaptığı, aynı hastada alkolün toksik etkisi ile genetik onarım fonksiyonunun bozulduğu ve HCC riskinin arttığı ileri sürülmektedir (10, 27).

Alkolik karaciğer hastalarında HCV ile HCC gelişimi arasındaki ilişki hakkında daha sağlam bulgular bulunmaktadır. HCV, alkoliklerde en önemli HCC sebebidir. On yıllık kümülatif HCC riski anti-HCV pozitif sirozlarda % 81, negatiflerde ise % 19'dur. Ayrıca HCV-RNA düzeyi ile HCC gelişme şansı arasında belirgin bir ilişki vardır. HCC'li hastalarda en kötü prognoz HCV'li alkolik hastalardadır. Alkolik HCC'li hastalarda bazı ülkelerde % 50-70'lere varan anti-HCV pozitifliği bulunmaktadır (22). Muhtemelen HCV, HCC gelişiminde anahtar faktör olarak rol oynamaktadır (13, 25, 27). Ayrıca alkolik hastalarda karaciğerdeki Fe artışı da ilave olarak HCC gelişimini kolaylaştırmaktadır (20, 22).

Öte yandan, HBV veya HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalarında alkolün sonradan ilave olması da HCC gelişme riskini artırmaktadır. Yani alkol, HBV ve özellikle HCV birbirlerini HCC gelişimi konusunda kümülatif olarak etkileyen faktörlerdir (3, 10, 14, 25, 27, 29).

## PROGNOZ VE TEDAVİYE CEVAP

Klinik izlenimler, patolojik ve serolojik bulgular ve hasta takipleri ile ilgili bilgiler alkolün beraber bulunan kronik B ve C hepatitine bağlı kronik hepatitlerin gelişmesine kötü yönde etki yaptığını, sirozun daha erken ve genç yaşta görüldüğünü ve karaciğer patolojisinin daha ağır olduğunu göstermektedir (3, 26, 33).

Özellikle anti-HCV pozitif vakalarda alkolle beraber karaciğer hasarının ağırlaştığı, prog-

nozun kötüleştiği ve ömrün kısaldığı kabul edilmektedir (1, 22).

IFN tedavisinde de alkolik B ve C hepatitli hastalarda yetersiz bir yanıt alınmaktadır. IFN tedavisi ile HCV-RNA negatifleşmesi non alkoliklerde % 58 iken, az alkol alanlarda % 20, ağır alkoliklerde ise % 12, 5 olarak bulunmuştur (Kritik alkol değeri 70 gr/gün) (22, 23, 33).

Bu sonuçlar alkolle kronik B ve C hepatitleri arasındaki olumsuz ilişkileri doğrulamaktadır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak kronik alkol alımı ile, kronik HBV ve HCV enfeksiyonunun beraberliğinin karaciğer hastalığına olumsuz etki yaptığı kabul edilmektedir. Bu hepatotrop viruslar alkole eklenerek sinerjik etki ile karaciğer hasarına olumsuz etki ederler.

Alkolik karaciğer hastalığı HBV veya özellikle HCV ile beraber olduğu zaman hastalık daha genç yaşta ortaya çıkmakta, daha ağır seyretmekte, prognoz kötü olmakta ve yaşam süresi kısalmaktadır.

Alkolik hastalarda HBV ve özellikle HCV'nin ilavesi, HCC riskini de anlamlı şekilde artırmaktadır. Ayrıca HBsAg taşıyıcı alkoliklerde ve serum RNA düzeyi yüksek alkolik karaciğer hastalarında HCC şansı da yükselmektedir.

Alkol ve hepatotrop viruslar arasındaki ilişki nedeni ile aşağıdaki öneriler mutlaka dikkate alınmalıdır.

1. Asıl önemli ve gerçek öneri alkol alışkanlığına baştan yol açmamak ve B ile C hepatitlerine karşı dikkatli olmaktır. Aşağıdaki diğer öneriler alkolikler için önem kazanmaktadır.
2. Alkolikler, HBV ve HCV bulaşımına karşı dikkatli olmalıdır. Alkolikler mümkün olduğu kadar erken HBV'ye karşı aşılanmalıdır.
3. HBsAg taşıyıcıları, karaciğer hastalığı ve yüksek HCC riski nedeni ile alkol alışkanlığına karşı uyarılmalıdır.
4. HCV'li alkolik hastalar, hastalık aktivitesi ve HCC gelişimi açısından serum HCV-RNA düzeyi bakımından düzenli takip edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Mendelhall CL, Seeff L, Diehl A. M. et al. Antibodies to hepatitis B virus and hepatitis C virus in alcoholic hepatitis and cirrhosis: their prevalence and clinical relevance Hepatology, 14.4. 1991: 581-589.
2. Propst A, Propst T, Zanger IG et al. Prognosis and life expectancy in

chronic liver disease. Dig. Dis Sci. 1995; 40 (8), 180-185.

3. London WT, Evans AA. The epidemiology of hepatitis viruses B, C and D. Clin. Lab. Med. 1996; Jun. 16 (2) 251-71.
4. Byron D, Minuh GY. Clinical hepatology: profile of an urban, hospital-based practice. Hepatology. 1996; Oct. 24 (4): 813-5.



5. Pottigrew NW, Goudie RB, Russell RI, Chaudhum AKR. Evidence for a role of hepatitis B virus in chronic liver disease. *Lancet* 1972; 2: 725-728.
6. Omato M, Afraodakis A, Liew CT et al. Comparison of serum hepatitis B surface antigen and serum anticore with tissue HBsAg and hepatitis B core antigen (HBcAg): *Gastro-enterology* 1978; 75:1003-9.
7. Villa E, Rubbiani L, Barchi T et al. Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanol-induced hepatic damage. *Lancet* 1982; 2, 1243-4.
8. Takase S, Takade N, Enomoto N. et al. Different types of chronic hepatitis in alcoholic patients: does chronic hepatitis induced by alcohol exist? *Hepatology* 1991; 13.5.876881.
9. Hislop WS, Follett EAC, Boucheir IAD, Mac Sween RNM. Serological markers of hepatitis B in patients with alcoholic liver disease: multi-center study. *J. Clin Pathol* 1981; 34: 1017-1019.
10. Riegler JL. Preneoplastic conditions of the liver. *Semin. Gastrointest Dis.* 1966; Ap. 7 (2). 74-87.
11. Stuart KP, Anord AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome and survival. *Cancer.* 1996 Jun; 77 (11): 2217-22.
12. Matsuda Y, Amuro Y, Higashino K. et al. Relations between markers for viral hepatitis and clinical features of Japanese patients with hepatocellular carcinoma: possible role of alcohol in promoting carcinogenesis. *Hepato-gastroenterology.* 1995; 42 (2). 151-4.
13. Bruix J, Calvet X, Coste J. et al. The prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet*, 1989; 10041006.
14. Mendelhall CL, Moritz T, Rouster S. et al. Epidemiology of hepatitis C among veterans with alcoholic liver disease. *Am J. Gastroent* 1993; 88, 7, 1022-1026.
15. Villa E, Banchi T, Gnsendi A, et al. Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanol-induced hepatic damage. *Lancet*, 4.1982: 1243-1244.
16. Fong TS, Govindarajan S, Valinluch B, Redeker AG: Status of hepatitis B virus DNA in alcoholic liver disease: A study of a large urban population in the United States. *Hepatology* 8.6.1988: 1602-1604.
17. Ohniski K, Lida S, Iwana S, et al. The effect of chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Am. Cancer Soc.*1982; 40, 4.672-677.
18. Kudriavtseva MV, Sakuta GA, Skorine AD et al. Glycogen amount of portal and central lobule zones of normal human liver and in patients with chronic hepatitis of different etiology. *Tissue cell.* 1996 Jun; 28 (3)279-85.
19. Kudriavsteva MW, Sakuta GA, Skonne AD et al. A quantitative analysis of glycogen content of the hepatocytes from different lobular areas of the normal human liver and in chronic hepatitides of different etiologies. *Sitologia.* 1995; 37 (5, 6); 470-80.
20. Bonkovsky HL, Banner B, Laubrecht RW, Rubin RB. Iron in liver diseases other than hemochromatosis. *Semin Liver Dis.* 1996 (Feb): 16 (1); 65-82.
21. Nakano M, Moniyano K, Okuyama K et al. The characteristics of alcoholics with HCV infection: Histopathologic comparison with alcoholics without HCV infection and chronic type-C hepatitis *Alcohol-Alcohol-Suppl.* 1993; IB: 35-40.
22. Schiff E-R. Hepatitis C and alcohol. *NM Consensus Development Conference on Management of Hepatitis C.* March 24-26, 1997: Bethesda Maryland.
23. Oshita M, Hayashi N, Kosahane A et al. Increased serum hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet*, 1989; 10041006.
24. Caldwell SH, Li X, Rourk RM. et al. Hepatitis C infection by polymerase chain reaction in alcoholics: False-positive ELISA results and the influence of infection on a clinical prognostic score. *Am. J. Gastroenterol.* 88. 7, 1993: 1016-1021.
25. Koff R.S, Dienstag JL, Extrahepatic manifestations of hepatitis C and the association with alcoholic liver disease. *Sem. in Liver Dis.* 1995; 15, 1. 101-109.
26. Esteban R. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol* 1993; 17 Sppl 3: S 67-71.
27. Pares A, Barrere JM, Caballerie J et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury. *Hepatology* 12, 6, 1990: 1296-1199.
28. Caldwell SH, Lennox JJ, Ditomaso A et al. Antibody to hepatitis C is common among patients with alcoholic liver disease with and without risk factors. *Am. J. Gastroenterol.* 1991; 86.9 1291-1223.
29. Rosman AS, Waraich A, Galvin K et al. Alcoholism is associated with hepatitis C but not hepatitis B in an urban population. *Am. J. Gastroenterol* 1996; 91 (3). 498-505.
30. Theal RM, Scoot K.: Evaluation of asymptomatic patients with abnormal liver function test result. *Am. Fam. Physcian* 1996; 1: 53 (6). 2111-19.
31. Farinati F, Cardin R, Mario N et al. Zinc, iron, and peroxidation in liver tissue. Cumulative effects of alcohol consumption and virus-mediated damage-a preliminary report. *Biol. Trace Elem. Res* 1995; 47 (1-3): 193-9.
32. Chrostec L, Szmikowski M. Serum class I and II alcohol dehydrogenase activity during the course of viral hepatitis. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1995; 33 (11) 1825-9.
33. Okazaki T, Yoshihara H, Suzuki K. et al. Efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. Comparison between non-drinkers and drinkers *Scand. J. Gastroenterol.* 1994; 39 (11). 1039-43.