

Alkolik Karaciğer Hastalıkları

Gökhan KÖKER¹, Yasin ŞAHİNTÜRK¹, Ayhan Hilmi ÇEKİN²

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹İç Hastalıkları Kliniği, ²Gastroenteroloji Kliniği, Antalya

GİRİŞ

Dünya nüfusunun büyük bir çoğunluğu tarafından kullanılan alkol içeren içecekler batı dünyasında karaciğer hastalığının en önemli nedenidir. Alkol alımı ile ilişkili karaciğer hastalığının patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Alkol direkt bir hepatotoksin olarak kabul edilmesine rağmen, alkoliklerin sadece %10-20'sinde alkolik hepatite rastlanmaktadır. Bu aşkar paradoksun açıklaması net değildir ancak cinsiyet, heredite ve immünite gibi kolaylaştırıcı ve komorbid faktörlerin karmaşık etkileşimini içerir. Malnütrisyonun majör patolojik mekanizma olduğu yönündeki görüş yerini alkolün hepatik metabolizmasının toksik protein aldehit bileşikler, endotoksinler, oksidatif stres, immünolojik aktivite ve proinflatuvar sitokin salınımını içeren bir patolojik süreci başlattığının anlaşılmasına bırakmıştır (1). Alkol; bağımlı kullanıcılarda yüksek oranda belirgin karaciğer hasarına yol açarken, bağımlı olmayan kullanıcılarda da karaciğer hasarına yol açabilmektedir.

Türkiye İstatistik Kurumu'nun yaptığı çalışmaya göre Antalya'da alkol kullanımı %18 olarak saptanmış olup bu oranın turistik bölge olmasından dolayı daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (2). Yıllar içinde artan alkol kullanımı ve bağımlılığın artması alkolik karaciğer hastalıklarının önemini daha da artırmıştır. Bu derlemede hasarın oluşmasında risk faktörleri nelerdir, ne kadar ve ne çeşit alkol kullanımı karaciğer hasarına yol açar, patogenezi nasıldır, alkolik karaciğer hasarı olanlarda fizik muayene ve laboratuvar bulguları nelerdir, kli-

niği nasıl seyreder ve tedavide son durum ile ilgili bilgilere yer vereceğiz.

ALKOL VE KARACİĞER

Alkole bağlı karaciğer hasarında yağlı karaciğerden alkolik hepatite ya da siroza kadar geniş bir klinik ve laboratuvar tablosu görülmektedir. Amerika'da 25-64 yaş arası ölüm nedenleri arasında siroz dördüncü sırada yer alırken etyolojide büyük bir çoğunluğu alkol oluşturmaktadır (1). Benzer şekilde karaciğer sirozunun batı toplumlarında birinci, ülkemizde ise ikinci en sık nedeni alkol kullanımıdır. Bu kadar geniş klinik yelpazeye sahip bir tabloda karaciğer hasarı oluşması için risk faktörleri şunlardır:

Kullanılan Alkolün Miktarı ve Süresi

70 cc rakıda 250 gr, 70 cc şarapta 80 gr, 50 cc birada 20 gr alkol bulunmaktadır. Bunu formülize edersek:

Alkol miktarı (gr) = Hacim (ml) x % Alkol x 0.8 (2).

Günlük 60 gr üstünde alkol alımı yağlı karaciğere yol açar. 4-6 haftalık alkol kullanımının kesilmesi histolojik tabloyu düzeltir; %5-15 alkol kullanımının kesilmesine rağmen fibroz ve siroz gelişebilmektedir.

Perivenüler fibrozis oluşması içinse 40-80 (kadın-erkek) gr/gün 25 yıl boyunca kullanım yeterlidir. Alkol kullanımının

güvenli aralığı ise son çalışmalarda erkekler için 160 gr/hafta kadınlar için 120 gr/hafta olarak belirlenmiştir (2).

Alkolün Alım Paterni

Sürekli kullanımda risk aralıklı kullanımdan daha çoktur.

Genetik ve Etnik Özellikler

Laktat dehidrogenaz (LDH), asetaldehit dehidrogenaz (ALDH) ve Cy P450 2E1 genetik polimorfizm mevcuttur. Sarı ve oryantal ırkta (Çin, Japonya, Ortadoğu); alkol dehidrogenaz (ADH) hızlı, ALDH yavaştır. Beyaz ırk (Avrupa, Amerika); ADH yavaş, ALDH hızlıdır. Patogeneizde daha ayrıntılı bahsedeceğimiz bu tablo nedeniyle sarı ve oryantal ırkta alkole bağlı karaciğer hasarı daha kolaydır (3).

Cins

Kadın > Erkek: Alkolü metabolize eden karaciğer dışı dokulardan en önemlisi mide mukozasında bulunan alkol dehidrogenaz etkinliğidir, bu enzimin midedeki etkinliği erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 2 kat daha yüksektir. Gastrik ADH aktivitesi düşük olması ve alternatif yağ asit omega hidroksilasyon yolunun yetersiz kalması bu orana yol açar (3).

Beslenme Bozukluğu

Diyette protein özellikle de kolin eksikliği olduğu durumlarda alkolik karaciğer hastalığının daha kolay olabileceği gösterilmiştir. Diyet ile ilgili faktörler muhtemelen hastalığın gelişimini ve ilerlemesini etkiler. Eşik miktarın üzerine alkol alanlarda hiçbir suplementasyonun koruyucu etkisi yoktur. Malnütrisyon sonucu ortaya çıkan antioksidanlarda azalma, demir depolarında artma (artan demir oksijen radikali oluşumunu artırır) ve poliansatüre yağlarda artmaya bağlı olarak lipid peroksidasyonunun hızlanması, söz konusudur (4).

Hepatik Demir Miktarında Artma

Alkolün oksidasyonu esnasında demir pek çok reaksiyonu katalize eder ve takibinde ortaya serbest oksijen radikalleri çıkar. Aşırı demir bu olayı hızlandırarak oksidatif hasarlanmayı arttırabilir.

Hepatit Virusları

HBV, HCV: Kronik alkoliklerde HCV seropozitivitesi %18-25'dir. Alkol HCV'nin replikasyonunu artırır ve HBV'ye göre daha ciddi bir kombinasyondur. HBV'nin etkisi ise sinerjik olmaktan çok aditif tarzdadır.

Sigara kullanımı

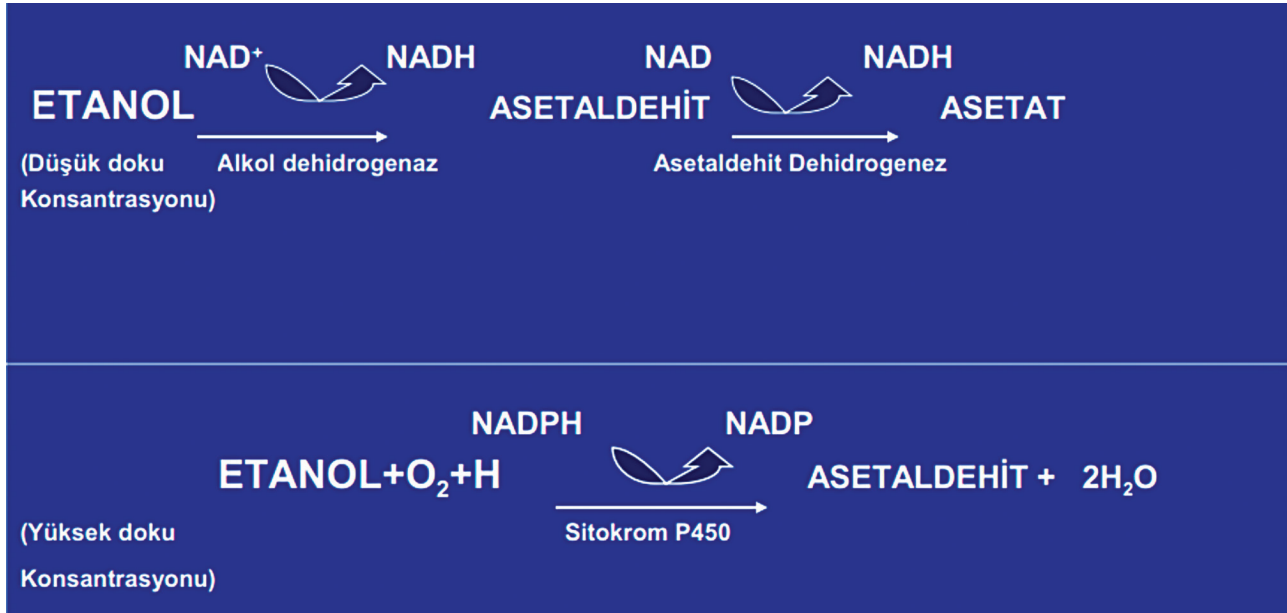
Sigara kullanımının alkolik karaciğer hastalıkları ile herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır (4).

ALKOL METABOLİZMASI

Gastrointestinal kanaldan kolayca emilen alkolün depo edilmesi mümkün değildir, ancak %2-10 kadarı akciğer ve böbreklerden itrah edilir, gerisi organizmada primer olarak karaciğerde metabolize edilir. Alkolün metabolizmasında hepatik metabolizma; alkol dehidrogenaz enzim sistemi, mikrozomal etanol okside edici sistem (MEOS) ve katalaz sistemi ile yer alırken; gastrik metabolizma; alkol dehidrogenaz enzim sistemini kullanarak alkol metabolizmasında yer alır. Alkol alımı arttıkça patofizyolojik olarak etanol sitokrom P450 ile yıkılmakta ve karaciğerde asetaldehit toksik etki yaratmaktadır (Şekil 1).

Etanolün yıkımında 1. basamak, asetaldehite oksitlenmesidir. Bu dönüşüm alkol dehidrogenaz yolu ve mikrozomal etanol oksitleyici sistem (MEOS) veya CYP2E1 enzimi olmak üzere iki yol üstünden olur: Alkol DH; karaciğer hücrelerinde sitoplazma içerisinde bulunan ve çinko içeren sitozolik bir enzimdir. Düşük dozlarda alkol alındığında, dönüşümün tamamına yakını bu yolak üzerinden olur. Karaciğerin NAD+ kapasitesi yıkım hızını sınırlar (8-10 g etanol/saat). Alkolü metabolize eden karaciğer dışı dokulardan en önemlisi mide mukozasında bulunan alkol dehidrogenaz etkinliğidir. Bu enzimin midedeki etkinliği erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 2 kat daha yüksektir. Aspirin mide alkol dehidrogenazını inhibe ederek etanolün biyoyararlanımını, dolayısıyla kan alkol düzeyini artırır. Açlık ve proteinden fakir diyet, alkol yıkımını yavaşlatır. CYP2E1 enzimi karaciğerde endoplazmik retikulumda yerleşmiştir. Enzimin etkinliği alkol dehidrogenaza göre 4-40 kez daha düşük olduğundan, az ya da orta dozda alınan alkolün yıkımına katkısı önemli değildir. Karaciğerin NAD+ kapasitesi aşıldığında (1 promil = 100 mg/dl'nin üzerindeki alkol düzeylerinde) önem kazanır. CYP2E1 enzimi (MEOS) düzenli alkol kullananlarda indüklenir (Enzim etkinliği 10 kata kadar artabilir). Enzim miktarının artması, alkolün yıkım hızını artırır; kan düzeylerini düşürür.

Etanolün yıkımında 2. basamak ise, asetaldehitin asetik aside (asetat) dönüşümüdür. Dönüşüm mitokondriyal bir enzim olan asetaldehit dehidrogenaz (ALDH) enzimi ile gerçekleşti-



Şekil 1. Etanol metabolizması; alkol alımı arttıkça patofizyolojik olarak etanol sitokrom p450 ile yıkılmakta ve karaciğerde asetaldehit toksik etki yaratmaktadır.

rilir. Asetaldehitin büyük kısmının oksitlenmesinden sorumlu olan ALDH2'dir. Bu enzim polimorfizm gösterir ve yüksek etkinliktir ve düşük etkinliktir olmak üzere 2 izoenzimi vardır. Düşük etkinlik bakımından homozigot ya da heterozigot olan yavaş inaktivatör bireylerde, az miktarda alkol aldıklarında bile yüzde kızarma gibi bulgularla giden asetaldehit reaksiyonu gözlenir. Bu bireyler nispeten Doğu Asya ırklarında sıktır ve bunlarda alkolik karaciğer hastalığı daha az görülür (5).

Patogeneizde; redoks değişiklikleri, serbest oksijen radikallerinin birikimi ve lipid peroksidasyonu, asetaldehitin toksik etkisi, immün yanıt ve inflamasyon, otoimmünite ve hipermetabolizma yer almaktadır. Alkol metabolizması sonucu ortamda NADH birikimi olur. İndirgenme ve yükseltgenme reaksiyonları sonucu yağ asiti sentezi stimüle olur, yağ asit oksidasyonu (yıkımı) inhibe olur ve yağ asitlerinin trigliseridlere esterleşmesini stimüle eder (hepatosteatoz). Ayrıca glukoneogenez inhibe olup hipoglisemi gelişebilir. Kronik ve çok miktarda alkol alımı ile devreye MEOS (sit p450) mekanizması girer, MEOS mekanizması ile ortama serbest oksijen radikalleri verilir ve lipid peroksidasyonu oluşur. Lipid peroksidasyonu ile hücre membranının kalsiyuma geçirgenliği artar ve hücre içi kalsiyum birikimi olup bunu da fibrozis, nekrozis ve mitokondriyal disfonksiyon takip eder. Asetaldehit metabolik etkisi ile mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda bozulma, lysl ve diğer serbest amino gruplarına bağlanarak

enzim inhibisyonu mikrotübüler protein taşınmasında bozulma yaparken oksidatif etki sonucu serbest radikal aktivitesinde artma ve lipid peroksidasyonu, toksik lipid aldehydlerinin ortadan kaldırılması, glutasyon aktivasyonunda ve antioksidan fonksiyonunda bozulmaya yol açar. Bunların dışında asetaldehit, protein-asetaldehid birikimi; immünojenik protein birikimlerinin oluşumu (neoantijen) ve sitokin salınımında artmaya da yol açar (Şekil 2).

Hastalığın tanısında en önemli nokta klinik öyküdür. Alkol kullanan hastalar genel olarak alkol kullandığını gizlememekte fakat miktar ya da bağımlılık konusunda gerçeği gizlemektedirler. Hastaya anamnez sırasında direkt sorular yöneltmek yerine CAGE kriterlerini kullanmak daha güvenilir olacaktır (6,7).

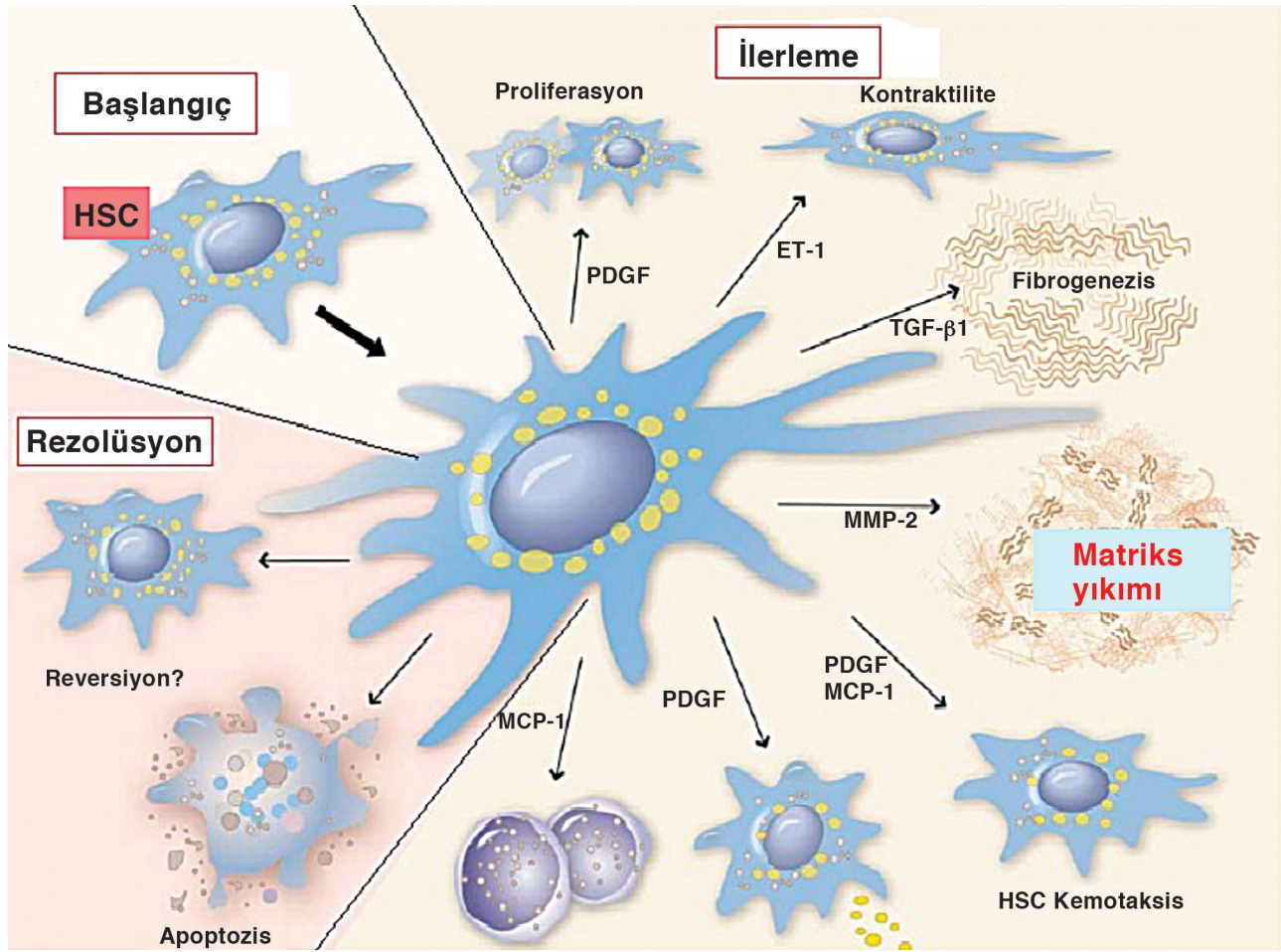
C; cut down : Alkolü bırakmayı çalışıp çalışmadığı

A; annoy : Alkol kullanımı sorgulandığında sinirlenir mi?

G; guilty : Alkol kullandığı için kendini suçlu hissetmek

E; eye opener: Sabah uyanır uyanmaz alkol almak

Alkolik karaciğer hastalıklarında fizik muayene bulguları tamamen normal olabileceği gibi, karaciğer hasarı ilerledikçe alkol alımını düşündüren daha spesifik muayene bulguları da mevcut olabilir. Telenjiektazi, periferik vazodilatasyon (şarapçı yüzü), hepatomegali, ikter, delirium tremens, denge



Şekil 2. Sitokinler ve karaciğer hasarı

ve oryantasyon bozukluğu gözlenebilirken özellikle sirotik hastalarda parotid bezinde büyüme, dupuytren kontraktürü ve feminizasyon bulguları (jinekomasti vs.) daha ön planda olan bulgulardır (Tablo 1). Bazı bulgular ise hastalığın 1 yıllık mortalitesinde risk artışları ile incelendiğinde; [hastalık (relatif risk)] ensefalopati (4), karın bölgesinde kolleteral varlığı (2.2), ödem (2.9), asit (4), spider nevi (3.3), zayıflık (2.2) (8). Son olarak alkole bağlı gelişebilecek kardiyomiyopati, kas kitlesinin azalması, nörotoksikite ve pankreatit açısından fizik muayene sırasında dikkatli olunmalıdır (9,10).

LABORATUVAR

Laboratuvar parametreleri tanısal olmasından daha çok hastaların alkol kullanımına devam edip etmediğini anlamada önemlidir. Aspartat aminotransferaz (AST)/alanin aminot-

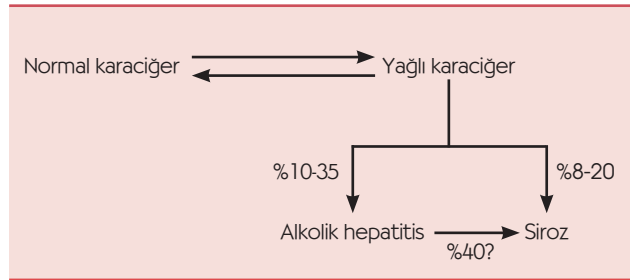
Tablo 1. Alkolik karaciğer hastalıklarında fizik muayene bulguları

Darmadağınık görünüm
Karın duvarında kollateraller (caput medusa)
Asit
Kutanöz telenjektaziler
Çomak parmak
Dupuytren kontraktürleri
Jinekomasti
Sarılık
Malnütrisyon
Palmar eritem
Periferik nöropati
Splenomegali
Testiküler atrofi

ransferaz (ALT) oranının 2'nin üstünde olması ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliği alkolik karaciğer hastalığını akla getirmelidir. Bu oranın 3'ün üstünde olması daha sensitiftir (9,10). Nonalkolik steatohepatit, Wilson hastalığı, asetaminofen zehirlenmesi, iskemik hepatit AST/ALT oranında benzer değişiklik yaptığı için ayırıcı tanıda unutulmamalıdır. AST düzeyinin 500'ün üzerinde ya da ALT düzeyinin 200'ün üzerinde olması tanıyı alkolik karaciğer hastalığından uzaklaştırır (11,12). Özellikle asetaminofenin etanol ile benzer yollar üzerinden metabolize olduğu düşünüldüğünde alkol kullanan kişilerde asetaminofen intoksikasyonu açısından daha dikkatli olunması gerekir. Makrositoz varlığı uzun süreli alkol kullanımını ve yetersiz beslenmeyi destekler (folat ve B vitamini eksikliği). Trombositopeni splenik sekestrasyona bağlı olabileceği gibi kemik iliği toksisitesine de bağlı olabilir. Benzer şekilde albümin düşüklüğü ya da protrombin zamanında (PTz) uzama siroz gelişimine bağlı olabileceği gibi malnütrisyona bağlı da gelişebilir. Trombositopeni, hipoalbuminemi ve PTz uzaması malnütre hastalar ile sirotik hastaların ayırımında dikkatli kullanılmalıdır. Kaudat lobda büyüme, sağ arka hepatik çentikte belirginleşme, küçük rejenerasyon nodülleri alkolik karaciğer hastalığında daha sık saptanan görüntüleme bulgularıdır (13).

Alkole bağlı karaciğer hastalıklarını; alkolik karaciğer yağlanması, alkolik hepatit ve alkolik siroz olmak üzere başlıca 3 grupta inceleyeceğiz (Tablo 2).

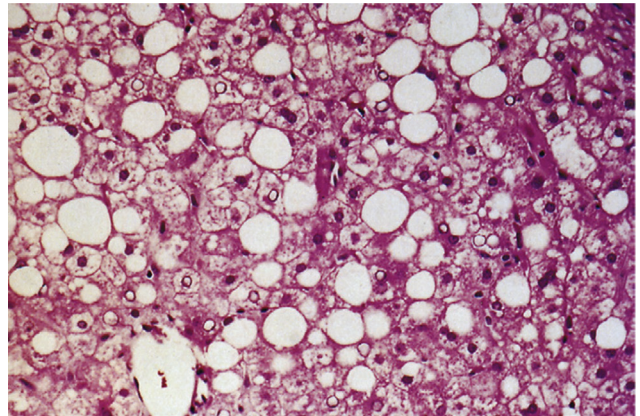
Tablo 2. Alkole bağlı karaciğer hastalıkları



ALKOLİK KARACİĞER YAĞLANMASI

Alkole bağlı karaciğer hasarının birinci evresidir, en sık görülen ve geri dönebilen karaciğer hasarı mevcuttur. Bağımlı ve kronik içicilerin %90'ından fazlasında yağlı karaciğer mevcuttur. Yüksek miktarda alkol alımını takiben saatler içinde bile oluşabilir. Genellikle makroveziküler yağlanma görülür. Kliniği genellikle asemptomatik olup en yaygın bulgu hepatome-

galidir (%90). Laboratuvar parametrelerinde hafif AST, ALT, GGT, alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği saptanabilir. Prognozu en iyi tip olup alkol kullanımının kesilmesinden sonra spontan düzelme gözlenir. Transaminazlar normal olabilir veya hafif yüksektir. Fizik muayenede karaciğer yağlanmaya bağlı büyümüştür. Karaciğer biyopsisinde hücrelerde yağ birikiminin dışında bir bulgu yoktur. Eğer yağlanmayla birlikte iltihabi hücreler de varsa o zaman "steatohepatit" gelişmiş demektir. Alkolik yağlı karaciğer genellikle benign ve alkol tüketimi kesilince geri dönüşümlü bir durumdur. 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, bazen siroz geri dönüşümlü olabilir. Alkolik yağlı karaciğere nadiren klinik olarak tanı konulabilir. Çünkü hastaların çoğu asemptomatiktir ve medikal ilgi aramaz. Yalnızca hafif gergin hepatomegali olabilir. Karaciğer testleri genellikle normaldir veya hafif şekilde yükselmiştir ve sarılık genellikle bulunmaz. Yağlı karaciğer, basit bir içki aleminde sonra gelişebilir ve hepatite progresyonu önceden bilinemez. Örneğin, geniş bir çalışmada fibrozis ve siroza progresyon, sadece alkol almaya devam eden hastalarda meydana gelmiştir (12,13). Yağlı karaciğerin histopatolojik görünümü Resim 1'de verilmiştir.



Resim 1. Yağlı karaciğerin alkolik karaciğer hastalığında histopatolojik görünümü (H&E)

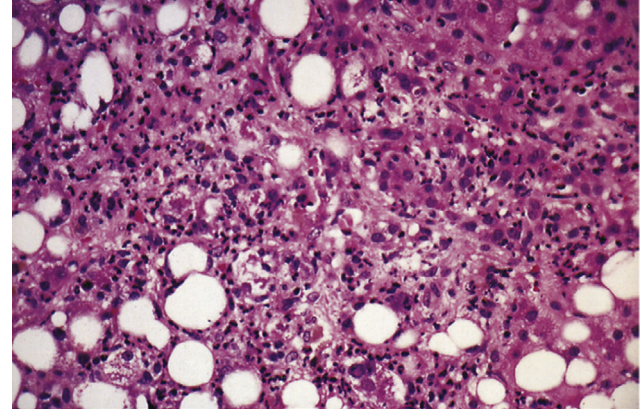
ALKOLİK HEPATİT

Alkolik karaciğer hasarının ikinci evresidir. Alkolün toksik etkisine bağlı karaciğer iltihaplanmasıdır. Bütün alkolikler hayatları boyunca en az bir kez alkolik hepatit geçirirler. Alkolik hepatitin semptom ve bulguları kişiden kişiye değişiklik

gösterir. Bir uçta belirti ve bulgu vermeyen, sadece tesadüfi olarak karaciğer enzimlerinde anormallik tespit edilen ve alkol bırakılınca tamamen geri dönüşümlü olan bir durum, diğer uçta bulantı, kusma, ateş, karın ağrısı veya ciddi karaciğer hasarı veya karaciğer yetmezliği bulgusu tablosuyla karşımıza çıkabilir. Bu sebeple acil servis ya da poliklinikte ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı şikayetleriyle başvuran hastalarda, alkol kullanımı öyküde mutlaka sorgulanmalı, tablonun akut kolelitit ya da kolanjit ile karışabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastaların %20 ila 50'si alkolik hepatit atağında hayatını kaybeder. Yaşayanlar ise 6 aya kadar tamamen iyileşir. Ancak geri kalan yaşamlarında mutlaka alkolden uzak durmalıdırlar. Alkolik hepatitli hastada geri dönüşümsüz olan karaciğer sirozu gelişmiş olabileceği mutlaka hatırlanmalıdır. Bu nedenle yapılan karaciğer biyopsisi siroza gidişi göstermesi bakımından son derece yararlıdır. Alkolik hepatitli hastaların alkole devam etmeleri durumunda alkolik hepatitin başlangıcından itibaren 10 yıl içinde alkolik siroz gelişir. 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 teyit edilebilir. Dikkatli bir hikaye, bu durumda mutlaklır. Önemli bilgiler; alkol alımının miktarı ve süresini, hepatit B veya C için muhtemel risk faktörlerinin varlığını (transfüzyon, IV enjeksiyon, multipl partnerle korunmasız ilişki), 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 gama glutamil transferaz (GGT) seviyelerinde artış ve hiperbilirubinemi ile ilişkilidir. Bu değişiklikler, transaminaz konsantrasyonları normale geldikten sonra haftalarca devam edebilir. Alkolik hepatitin karakteristik semptom ve bulguları; ateş, hepatomegali, sarılık ve iştahsızlıktır. Ateş tipik olarak orta derecededir (38.3 °C'den düşük) ve diğer nedenler [spontan bakteriyel peritonit (SBP), pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu 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. Hepatomegali sık olmasına rağmen karın ağrısı sık değil-

dir. Sonuç olarak karın ağrısının varlığı, eşlik eden başka bir intraabdominal hadiseyi akla getirmelidir. Kronik karaciğer hastalığı bulgularının varlığı (spider anjioma, palmar eritem, jinekomasti), altta yatan siroz ile ilerlemiş hastalığın varlığını destekler (14). Alkolik hepatitin histopatolojik görünümü makrovasküler steatoz, Mallory dens cisimler, inflamasyon ve fibrozis içeren histolojik kesit Resim 2'de verilmiştir.

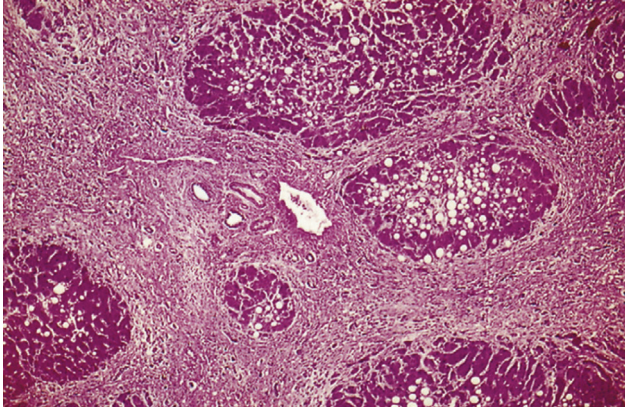


Resim 2. Alkolik hepatitin histopatolojisi. Makrovasküler steatoz, Mallory-Dens cisimler, inflamasyon ve fibrozis içeren histolojik kesit (H&E).

ALKOLİK SİROZ

Siroz alkolik karaciğer hastalıklarının son noktasıdır. Alkoliklerin yaklaşık %15'inde siroz gelişir. Alkolik yağlı karaciğeri bulunan birçok hasta alkölü kesmemesine rağmen siroz gelişmeyebileceği gibi, ilk doktor başvurusunda siroz tanısı alan kronik alkolik hastalar da mevcuttur. Alkölün değişen etkileri patofizyolojide değindiğimiz enzimatik sistemlerin aktivitesinin kişisel farklılıklar göstermesi ve bunun sonucunda gelişen toksik metabolitlerin karaciğer hasarını belirmesi ile açıklanabilir.

Sirozu olan hastalarda tipik histolojik bulgular olmakla birlikte alkolik sirozu olan hastalarda terminal hepatik ven çevresinde (perivenüler fibrozis) ve sinüzoidler çevresinde kollajen birikimi tipiktir. Histolojik patoloji kümes teli (chicken wire) olarak adlandırılır ve alkolik siroz dışında çok nadir görülür. Parankimde gelişen rejenerasyon ise uzun süre alkol kullanımı sonucu rejenerasyonun baskılanması olarak karşımıza çıkar ve sonuç olarak rejeneratif nodüller fazla büyümeyizler (mikronodüler siroz). Alkol yoksunluğu ise makronodüler görünüm oluşmasına yol açar. Alkolik sirozun histolojik görünümü Resim 3'te verilmiştir.



Resim 3. Alkolik sirozun histolojik görünümü (H&E).

Alkolik sirozun klinik ve laboratuvar özellikleri, büyük ölçüde sirozun diğer nedenlerinde görülenlere benzemekle birlikte etkilenen hastalar alkolik hepatitin özelliklerini de taşıyabilir. Telenjiyektazi, periferik vazodilatasyon (şarapçı yüzü), hepatomegali, ikter, delirium tremens, denge ve oryantasyon bozukluğu gözlenirken özellikle sirotik hastalarda parotid bezinde büyüme, dupuytren kontraktürü ve feminizasyon bulguları (jinekomasti vs.) daha ön planda olan bulgulardır. Alkolik siroz gelişen hastalarda alkolik hepatitte görülen spesifik AST/ALT değişimi saptanamayabilir ve ayırıcı tanıda dikkat edilmelidir. Sarılık, GGT artışı ve hematolojik anormallikler, kronik karaciğer hastalığının klasik bulguları ile birlikte olabilir. Sentez disfonksiyonunun bulguları (hipoalbuminemi, artmış protombin zamanı) ve ensefalopati görülebilir (13).

Diğer histolojik bulgular;

1. Makroveziküler yağlanma (%60-95)
2. Hepatositlerde balon dejenerasyon (%75)
3. Mallory cisimcikleri (%70-75) → Patognomonik değil
4. Polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu (%50-85)
5. Perisellüler fibrozis/mikronodüler siroz (%50-75)

PROGNOZ

Alkole bağlı gelişen karaciğer hastalıkları batı tipi beslenme ve yaşam tarzının artması ile gittikçe yaygınlaşmaktadır. Tablo saf hepatik steatoz gibi hafif olabilirken; şiddeti fulminan karaciğer yetmezliğine ilerleyebilecek kadar geniş bir prognostik spektrumu da içine almaktadır. Bu noktada hastanın klinik ve prognostik değerlendirmesinin ayrıntılı yapılması çok önemlidir. Prognostik değerlendirmede Maddrey's Dis-

crimant Function (MDF) ve Lille modeli kullanılmaktadır:

MDF: $(4.6 \times [\text{PTz} - \text{kontrol PTz}]) + (\text{serum bilirubin düzeyi mg/dl})$ MDF düzeyi 32 üstünde olan hastalar için 1 aylık mortalite %30-50 arasındadır ve MDF düzeyi glukokortikoid tedavisine karar vermek için kullanılır.

Lille modeli [yaş, kreatinin değeri >1.3 ya da glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <40 , albumin, PTz, bazal bilirubin ve glukokortikoid tedavisinin yedinci günkü bilirubin düzeyini içerir] ise glukokortikoid tedavisi alan hastaların mortalitesini ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek için kullanılır (14).

TEDAVİ

Tüm alkolik karaciğer hastalıklarının tedavisinde en önemli nokta alkol kullanımının kesilmesidir (15). Alkol kullanımı kesilmediği sürece diğer tedavilere yanıt alınmaz. Alkol kullanımının kesilmesi ile karaciğer hasarında histolojik düzelme, portal basıncın düşmesi, siroza ilerlemenin engellenmesi gibi alkole bağlı gelişen tüm patolojik durumlarda düzelme gözlenir (15-18). Alkol kullanımının tekrar başlanması da tedavide karşımıza çıkan önemli sorunlardan biridir ve hastalıkta çok hızlı progresyona neden olur (19,20).

Bu nedenle alkolik karaciğer hastalıklarının tedavisinde alkol kullanımının kesilmesi kadar, tekrar başlanmaması da oldukça önemlidir. Bu noktada hastaya yardımcı olabilecek bir çok medikal tedavi kullanılmaktadır. 1983 yılında kullanılmaya başlanan disülfram etkinliğinin az olması ve yan etki profilinin geniş olması nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir (21). Naltrekson ve akomprosot ise bu konuda günümüzde kullanılan en güncel ilaçlardır (22,23).

Alkol bağımlılığı bulunan hastalarda özellikle protein-kalori malnütrisiyonu ve vitamin-mineral eksiklikleri sık görülmektedir. Vitamin A, vitamin D, tiamin, folat, piridoksin ve çinko eksiklikleri en sık görülen vitamin-mineral eksiklikleridir (4). Nütrisyonel desteği iyi olan ve özellikle pozitif protein balansı olan hastaların prognozları malnütre hastalara göre çok daha iyidir (24). Hastalara 1.5 gr/kg protein ve total kalori 35-40 kcal/kg/gün olacak şekilde multivitamin eklenerek nütrisyonel destek sağlanmalıdır. Beslenmede ilk seçenek enteral yol olmalıdır. Uzun süre alkol kullandığı tespit edilen hastalarda alkol kullanımının kesilmesiyle birlikte alkol yoksunluğu sendromunun tabloya eklenmemesi için hastaya birkaç gün IM ya da IV 100 mg tiamin verilmesi ve sonrasında aynı dozda

oral destek olarak tedaviye devam edilmesi genelde atlanan ama son derece kritik bir tedavidir.

Maddrey skoru 32 altında olan, hepatik ensefalopatisi olmayan, hospitalizasyondan sonra bilirubin değeri düşen ya da Maddrey skorunda düşme olan hastalar için alkol kullanımının kesilmesi ve nutrisyonel destek dışında ek tedaviye gerek yoktur. Maddrey skoru 32 üstünde olan hastalarda hepatik ensefalopati olsun ya da olmasın glukokortikoid kullanımına kontrendikasyon yoksa 28 gün boyunca 40 mg/gün prednizolon kullanımı ve 28 günden sonra 2 haftada bir doz azaltımı yapılarak kesilmesi uygundur. Maddrey skor > 54, enfeksiyon, böbrek yetmezliği, pankreatit, gastrointestinal kanama olan hastalarda glukokortikoid kullanımı kontrendikedir. Bu

hastalarda pentoksifilin (TNF alfa inhibitörü) günde 3 kez 400 mg 4 hafta süreyle kullanımı faydalıdır. Propiltiourasil ya da kolşisin kullanımı bazı çalışmalarda faydalı bulunmuş olup genel yaklaşım bu tedavilerin hastalık yönetimine ek katkısı olmadığı yönündedir (5).

Sonuç olarak alkol kullanımının yaygınlaşması ve mevcut karaciğer hastalıklarına additif etkisi nedeniyle klinik yaklaşımda alkol kullanımı ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalı ve fizik muayene, laboratuvar bulguları ile öykü desteklenmelidir. Tedavide alkol kullanımı mutlak olarak kesilmeli, nutrisyonel destek verilmesi önemsenmeli, hastalığın mortalitesini gösteren parametreler kullanılarak gereği halinde steroid tedavisi veya transplantasyon konusunda geç kalınmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Paula H, Asrani SK, Boetticher NC, et al. Alcoholic liver disease-related mortality in the United States: 1980-2003. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1782-7.
2. Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24:217-32.
3. Drazen JM, Gill GN, Griggs RC, Kokko JP, Mandel GL, Powell DW, Schafer AI. (eds.) *Goldman Bennett Cecil Textbook of Medicine*. 23rd Ed. 2010.
4. Mezey F. Interaction between alcohol and nutrition in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1991;11:340-8.
5. Schuckit M.A. Ethanol and Methanol. In: Brunton LL, ed. *Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12nd ed. New York: McGraw-Hill; 2011, p: 629-47.
6. Steinbauer JR, Cantor SB, Holzer CE 3rd, Volk RJ. Ethnic and sex bias in primary care screening tests for alcohol use disorders. *Ann Intern Med* 1998;129:353-62.
7. Bradley KA, Boyd-Wickizer J, Powell SH, Burman ML. Alcohol screening questionnaires in women: a critical review. *JAMA* 1998;280:166-71.
8. Orrego H, Israel Y, Blake JE, Medline A. Assessment of prognostic factors in alcoholic liver disease: toward a global quantitative expression of severity. *Hepatology* 1983;3:896-905.
9. de Bruyn G, Graviss EA. A systematic review of the diagnostic accuracy of physical examination for the detection of cirrhosis. *BMC Med Inform Decis Mak* 2001;1:6.
10. Leung NW, Farrant P, Peters TJ. Liver volume measurement by ultrasonography in normal subjects and alcoholic patients. *J Hepatol* 1986;2:157-64.
11. Hamberg KJ, Carstensen B, Sørensen TI, Eghøj K. Accuracy of clinical diagnosis of cirrhosis among alcohol-abusing men. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1295-301.
12. Uchida T, Kao H, Quispe-Sjogren M, Peters RL. Alcoholic foamy degeneration-a pattern of acute alcoholic injury of the liver. *Gastroenterology* 1983;84:683-92.
13. Nanji AA, French SW, Mendenhall CL. Serum aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio in human and experimental alcoholic liver disease: relationship to histologic changes. *Enzyme* 1989;41:112-5.
14. Leiber CS. Biochemical factors in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1993;13:136-53.
15. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int* 2003;23:45-53.
16. Borowsky SA, Strome S, Lott E. Continued heavy drinking and survival in alcoholic cirrhotics. *Gastroenterology* 1981;80:1405-9.
17. Brunt PW, Kew MC, Scheuer PJ, Sherlock S. Studies in alcoholic liver disease in Britain. I. Clinical and pathological patterns related to natural history. *Gut* 1974;15:52-8.
18. Luca A, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;112:1284-9.
19. Mackie J, Groves K, Hoyle A, et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: a retrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. *Liver Transpl* 2001;7:418-27.
20. Miguet M, Monnet E, Vanlemmens C, et al. Predictive factors of alcohol relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:845-51.
21. Pharmacotherapy for alcohol dependence. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 3, January 1999. Agency for Health Care Policy and Research. Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/alcosumm.htm>
22. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001867.
23. Palmer AJ, Neeser K, Weiss C, et al. The longterm cost-effectiveness of improving alcohol abstinence with adjuvant acamprosate. *Alcohol Alcohol* 2000;35:478-92.
24. Calvey H, Davis M, Williams R. Controlled trial of nutritional supplementation, with and without branched chain amino acid enrichment, in treatment of acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1985;1:141-51.