

Alkolik Karaciğer Hastalıkları

Ozan CENGİZ, Göksel BENİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ

Alkolik karaciğer hastalığı (AKH); yağlı karaciğer, alkolik hepatit (AH), siroz ve komplikasyonlarını içeren klinik-histolojik bir spektrumdur. AKH dünya çapında kronik karaciğer hastalığının başlıca nedenlerinden biridir ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki siroza bağlı ölümlerin yaklaşık %48'ini oluşturur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2018 alkol ve sağlık küresel durum raporuna göre, 15 yaşından büyük kişilerde, Amerika Bölgesi'nde yılda 8 litre saf alkol tüketilmekteyken dünya genelinde bu oran 6,4 litreden fazladır (1). Alkol kullanımı bozukluğu (AKB), ABD'de ve dünya genelinde önlenebilir hastalıkların ve karaciğer hastalığına bağlı mortalitenin başlıca nedenlerinden biridir. DSÖ'nün 2016 yılında hazırladığı bir raporuna göre 3,3 milyon ölüm (tüm dünya ölümlerinin %6'sı) alkol kullanımına bağlıdır (2). Amerikan diyet kılavuzlarına göre bir içki yaklaşık 14 g alkol içeren içecek olarak tanımlanmaktadır. Bu oran yaklaşık 350 ml bira (%5 ağırlık/hacim), 150 ml şarap (%12-13 ağırlık/hacim) veya 45-50 ml liköre (%40-45 ağırlık/hacim) eşdeğerdir (3). Ulusal Alkolizm Enstitüsü tarafından alkol kullanımı bozukluğu erkeklerde günde 3, kadınlarda günde 2 içkiden fazlası olarak tanımlanırken aşırı alkol alımı ise 2 saat içinde erkeklerde 5, kadınlarda 4 içkiden fazla tüketim şeklinde belirtilmiştir (4). "Alkolün kötüye kullanımı" veya "alkol bağımlılığı" klinik olarak önemli ama AKH ile eş anlamlı değildir, çünkü kronik ağır içicilerin sadece %10-20'sinde alkolik hepatit (AH) veya siroz gibi ciddi tablolar gelişmektedir (5).

ÇEVRESEL ve GENETİK FAKTÖRLER

Alınan alkol miktarı, AKH gelişimi için en önemli risk faktörüdür ancak kronik ağır alkol kullanımı olan bireylerin sadece %10-20'sinde ilerlemiş karaciğer hastalığı ve siroz geliştiği göz önüne alındığında; davranışsal, çevresel ve genetik faktörler gibi etmenler hastalık gelişiminde rol oynamaktadır (6). AKH gelişiminde alınan alkol miktarı ile yakın ilişki gözlenirken ancak bu durum aynı zamanda bireysel değişkenlik de göstermektedir. Kadınlar muhtemel olarak daha yüksek vücut yağ bileşeni ve düşük gastrik alkol dehidrogenaz aktivitesi nedeniyle düşük günlük alkol alımlarında bile AKH için daha fazla risk altındadır (7). Aşırı kilo ve obezite ağır içicilerde siroz riskini belirleyen en önemli çevresel risk faktörlerinden biridir (8). En az 10 yıl boyunca yoğun alkol kullanımı olan kilolu içicilerde kilolu olmayan bireylere göre siroz riski iki kat artmaktadır. İlginç bir şekilde, çeşitli çalışmalar kafein alımının ağır içicileri siroza karşı koruduğunu göstermektedir (9). Protein kalorili malnütrisyonun varlığı alkolik karaciğer hastalarının sonuçlarını belirlemede önemli bir role sahiptir. Mortalite malnütrisyonun derecesi ile direkt doğru orantılıdır ve ciddi malnütrisyon (< %50 normal kilo) %80'e yaklaşır (10).

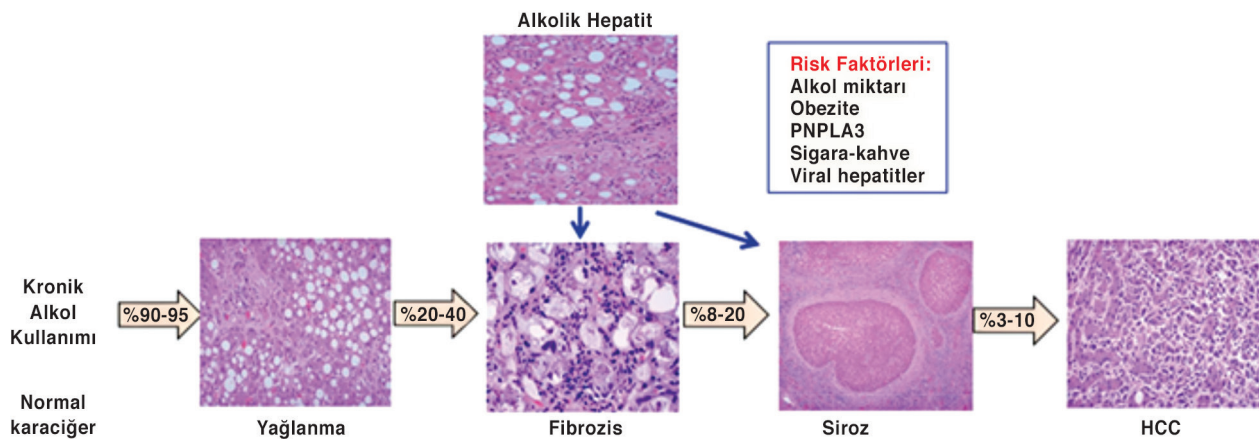
Kronik hepatit B veya kronik hepatit C enfeksiyonunun bir arada bulunması karaciğer hasarının hızlanmasına yol açarak siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) gibi komplikasyonların daha erken gelişimini neden olur (11). Alkol; non-alkolik

yağlı karaciğer hastalığı, aşırı demir yükü ve diğer metabolik bozukluklarla sinerjik bir hepatotoksik etki gösterir (5). Sigara alkolün etkilerini şiddetlendirirken alkolik sirozlu hastalarda HCC gelişimini artırır (12). Genetik faktörler alkol tüketimine yatkınlığı etkileyebilir veya AKB olanlar arasında AKH gelişimine yatkınlığı etkileyebilir. Alkolizm duyarlılığını etkileyen genler arasında γ -amino bütirik asit gibi nörotransmisyon modifiye ediciler ile alkolik dehidrogenaz ve asetaldehit dehidrogenaz enzimleri gibi alkol metabolizmasının modifiye edicileri bulunur (13). Bununla birlikte son zamanlarda yapılan geniş çaplı çalışmalarda PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain containing protein 3) kodlayan genin polimorfizminin AKH riskinin ve şiddetinin belirlenmesinde kilit rol olabileceği ortaya koyulmuştur (14). Güney Amerika ve Meksika'da yapılan çalışmalar, bu polimorfizmin Kızılderili kökenli bireylerde daha sık olduğunu ve ilerlemiş karaciğer hastalığının gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (15). Bir meta-analiz GG genotipinin, CC genotipine kıyasla alkol ilişkili siroz riskini yaklaşık dört kat artırdığını göstermiştir (16).

HASTALIK SPEKTRUMU

Ağır alkol kullanımı olan bireyler (5 yıldan uzun süre; erkeklerde $> 42\text{gr/gün}$, kadınlarda $> 28\text{gr/gün}$) AKH açısından artmış risk altında oldukları konusunda bilgilendirilmelidir. Alkol ilişkili karaciğer hastalıkları; steatoz, alkole bağlı steatohepatit (ASH) ve progresif fibrozis arasında değişen bir klinik ve patolojik spektrumdan oluşur. Karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyonun komplikasyonları ile ilişkili

ileri formlar ise alkolik hepatit (AH), alkole bağlı siroz ve HCC'dir (5) (Resim 1). Ne yazık ki, AKH hastalarının çoğu ileri bir aşamada sarılık veya siroz komplikasyonları geliştiğinde teşhis edilir (17). AKH'de klinik seyir alkolün bırakılması ile ilişkilidir (18). AKH tanısı için spesifik bir biyobelirteç bulunmadığından, ağır alkol kullanımı olan hastalarda AKH tanısı için diğer karaciğer hastalıkları dışlanmalıdır. Alkol kullanım bozukluğu olan bireylerde alkolik yağlı karaciğer tanısı, ultrasonografide karaciğerde yağlanma, minimal yükselmiş transaminaz değerleri [Aspartat aminotransferaz (AST) $>$ Alanin aminotransferaz (ALT)], gama glutamil transferaz yüksekliği (GGT) ve diğer karaciğer hastalıkları dışlanarak koyulabilir. Rutin karaciğer biyopsisi önerilmez. Genellikle makroveziküler yağlanma şeklinde görülen alkolik yağlı karaciğer ağır içicilerin yaklaşık %90'ında görülürken düzenli ve ağır alkol alımı sonrası 2 hafta içinde gelişir. Alkolün tamamen bırakılması halinde yağlanma hızla düzelir (19). Sürekli alkol alımının devam etmesi ile birlikte yağlanması olan hastaların %10-35'inde steatoz, hepatosellüler hasar [balonlaşma, Mallory-Denk cisimleri (MDB)], esas olarak nötrofillerin hakim olduğu inflamatuvar infiltrat ve perisellüler yapıya sahip farklı fibrozis aşamaları ile karakterize olan ASH gelişebilir (5). Karaciğer biyopsisinde steatohepatit kanıtı olan hastalarda fibrozis (%20-40) ve siroz (%8-20) gelişebilir. Halen steatohepatitin yalnızca karaciğer biyopsisi ile teşhis edilebildiğini vurgulamak önemlidir; steatohepatitin güvenli bir şekilde teşhis edilmesini sağlayan herhangi bir belirti, semptom veya biyokimyasal test yoktur.



Resim 1. Alkol ilişkili karaciğer hastalıklarının seyri

ALKOLİK HEPATİT

Alkolik hepatit (AH) halen kronik karaciğer yetmezliği üzerine akut gelişen hepatosellüler hasar, ciddi fibrozis (çoğunlukla siroz), yoğun sistemik inflamatuvar yanıt (SIRS), multiorgan yetmezliği ve yüksek mortalite (3 ay %18-50) ile karakterize durum olarak düşünülmektedir (20,21). AH'nin gerçek prevalansı iyi bilinmemektedir. Tanısı hızlı gelişen veya kötüleşen sarılık ve karaciğer ilişkili komplikasyonlarla birlikte serum total bilirübin >3 mg/dl, ALT ve AST değerlerinin normalin üst sınırının >1.5 katı olması (ancak 400 U/L'nin altında olması gerekir), AST/ALT oran >1.5 olması, ağır alkol kullanımının semptomların başlamasından 8 hafta öncesine kadar belgelenmesi ve diğer karaciğer hastalıklarının dışlanması ile konur. Şiddetli AH, Model for End Stage Liver Disease (MELD) >20 veya Maddrey discriminant function (DF) >32 olarak tanımlanır ve bu hastaların %80'inde karaciğer sirozu mevcuttur. AH'den şüphelenilen hastalarda transjuguler karaciğer biyopsisi; klinik tanı başka bir karaciğer hastalığı etiolojisi ile karıştırıldığında veya alkol tüketimi öyküsünde belirsizlik olduğunda önerilir. Şiddetli AH olan hastalar tercihen tedavi için hastaneye yatırılmalıdır. Enfeksiyon yokken bile bu hastalarda sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) özellikleri bulunabilir (22). Karaciğer hastalığının şiddetini belirlemede MELD skoru, MELD sodyum skoru ve DF skorları kullanılabilir. Bu hastalar enfeksiyon riski yüksek olduğundan, asitli hastalarda asit örnekleme (kültür ve hücre sayımı), idrar mikroskopik inceleme ve kültürleri, göğüs röntgeni, kan ve balgam kültürleri çalışılmalıdır. SIRS özellikleri ile birlikte hızla artan sarılık kolanjiti taklit edebilir bu durumda biliyer obstrüksiyonu dışlamak gerekir. AH'nin karakteristik histolojik özellikleri makro veziküler yağlanma, hasarlı hepatositlerin nötrofiller tarafından lobüler infiltrasyonu (Mallory-Denk cisimcikleri ve/veya balonlaşma), tavuk teli görünümü (chicken wire) olarak adlandırılan sinüzoidal ve perisellüler fibrozistir (23) (Resim 2). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, şiddetli fibrozis, megamitokondri ve kolestaz varlığı ile nötrofil infiltrasyon derecesinin AH'li hastalarda prognozu öngörebileceğini göstermiştir (24).

AH Prognostik Belirteçler

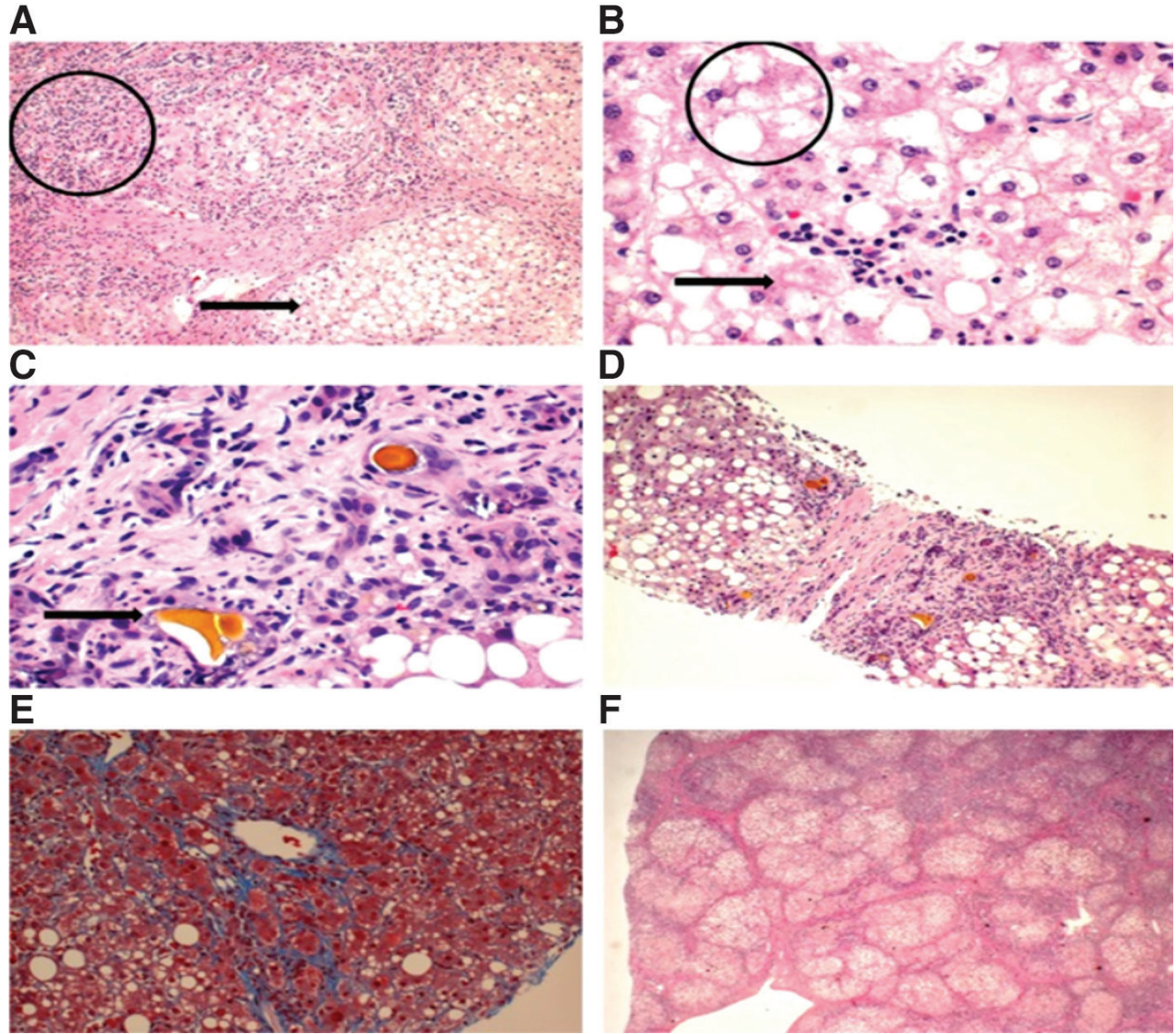
AH'nin ciddiyetini tahmin etmek için birçok puanlama sistemi geliştirilmiştir. DF en çok test edilen ve onaylanan puanlama sistemidir. DF skoru 32'nin üzerinde olan hastalar ağır AH olarak tanımlanmıştır (25) ve bu hastaların 30 gün

içinde mortalite oranları %20-50 arasındadır (26). DF skoruna benzer MELD skoru, ABIC skoru ve Glasgow alkolik hepatit skoru gibi başka skorlama sistemleri de onaylanmış ve uygulanmıştır (26). MELD skoru >20 şiddetli AH'yi tanımlar ve bu durum yaklaşık %20 mortalite ile ilişkilendirilmiştir (27). Kortikosteroid tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde tedavinin 4-7. günlerinde bakılan Lille skoru kullanılabilir. Lille skoru <0.45 olması kortikosteroidlere olumlu yanıt alınacağını ve prednizolonun toplam 4 haftaya tamamlanması gerektiğini öngörür (28). Bu skorlama sistemlerinin çoğu, 90 günlük prognozu kesin olarak tahmin edemezken 30 günlük prognoz için daha iyi öngörüye sahiptirler. 90 günlük sağ kalımın en güçlü prediktörü alkolden uzak kalabilme yeteneğidir (29). Son çalışmalar başlangıç MELD skoru ve 7. günde bakılan Lille skoru kombinasyonunun kullanımının 2 ve 6 aylık mortalite için en iyi sonucu vereceğini göstermiştir (30).

AH Tedavi

Şiddetli AH ile hastaneye yatırılan hastalar sıklıkla aktif ağır alkol kullanımı geçmişine sahiptir ve SIRS belirtileri ile başvururlar (22). Bu hastalarda da sepsis ve yetersiz beslenme yaygındır (17). Bu nedenle, alkolün bırakılması, nutrisyonel destek, enfeksiyonlar ve sepsis kontrolü, siroz ve portal hipertansiyon komplikasyonları ile AH'nin spesifik tedavisine odaklanılmalıdır.

Malnütrisyon ve sarkopeni, hastanede yatan AH hastalarında, sonuçları olumsuz etkileyen yaygın bir durumdur (31). Birçok randomize kontrollü çalışma, beslenme durumunda iyileşmenin olumlu etkilerini göstermiştir, ancak enteral veya parenteral destek ile sağ kalım arasında tartışmalı veriler vardır. Şiddetli AH'de enteral destek, yakın zamanda bildirilen randomize bir çalışmada sağ kalım yararı göstermese de, günlük kalori alımının 21.5 kcal/kg daha az olduğu hastalarda, daha fazla kalori alan hastalara göre daha fazla ölüm olduğu görülmüştür (32,33). Düşük maliyetli, emniyetli ve düşük enfeksiyon riski nedeniyle enteral yol tercih edilen yoldur. Oral beslenme olabildiğince erken başlanmalıdır. Şiddetli AH'si olan hastalarda önerilen günlük protein alımı 1.2-1.5 g/kg ve kalori alımı 35 Kcal/kg'dır. Çinko ve diğer eser elementlerin, tiamin ve B komplekslerin replasmanı gerekebilir. Albümin, hacim genişletici olarak kristaloidlere tercih edilir. Ülser profilaksisi için proton pompa inhibitörleri kullanımı önerilmektedir. Glukoz kontrolü <200 mg/dL olmalı ve 7-8 g/dL hemoglobin hedefi ile gerektiğinde transfüzyon yapılmalıdır.



Resim 2. Alkol ilişkili karaciğer hastalıklarında patolojik bulgular. (A) Çember lobüler inflamasyonu ve ok steatozu göstermekte. (B) Daire ve ok hücre balonlaşmasını göstermektedir. (C) Ok safra kanalındaki kolestazi ve hepatositteki obstrüksiyonu göstermektedir. (D) Steatoz ve fibrozis. (E) Chicken wire ve perisellüler fibrozis. (F) Siroz.

Kortikosteroidler ciddi ($DF > 32$ puan veya $MELD > 20$) AH'de ilk basamak tedavidir (34). 22 randomize kontrollü çalışmanın yer aldığı meta analizden elde edilen veriler, AH'li hastalarda kısa süreli mortaliteyi azaltmak için tek başına veya N asetil sistein (NAC) ile kombinasyon halinde kortikosteroidlerin kullanımını destekler (35). Şiddetli AH tanılı 1.103 hastanın alındığı Birleşik Krallık'ta yapılan en büyük randomize plasebo kontrollü çok merkezli çalışmada [the STeroids Or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis (STOPAH) study], plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında, predniso-

lon ile 28 günde sadece mortalitede iyileşme gösterilmiştir (36). (%13.8 vs. %18, $P=0.056$). STOPAH çalışmasının da dahil edildiği randomize çalışmaların meta-analizinde kortikosteroidlerin kısa süreli mortaliteyi %46 oranında azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Prednisolon, toplam 4 hafta süreyle günde 40 mg dozunda kullanılır. Ağızdan ilaç alamayan hastalarda intravenöz yolla günde 32 mg metilprednisolon da tercih edilebilir. Tedaviye yanıt, Lille skoru kullanılarak tedavinin 1. haftasında belirlenir. Hastaların yaklaşık %50-60'ı steroidlere yanıt vermez (Lille skoru >0.45) ve bu hastalar

devam eden steroid tedavisinden de daha fazla yarar sağlayamazlar (28). Son zamanlarda, kortikosteroid tedavisinin 4. gününde yapılan Lille skorunun, sonuç gözlemlene ve tedaviye yanıt tahmin etmede 7 günlük Lille skoru kadar doğru olduğu gösterilmiştir ancak bunun kullanılabilmesi için validasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır (37). Aktif hepatit B virüsü enfeksiyonu ve aktif tüberküloz, kortikosteroid kullanımı için kontrendikasyonlardır (38). Aktif enfeksiyon veya sepsis, kontrolsüz diabetes mellitus ve gastrointestinal kanama, akut pankreatit kortikosteroid kullanımı için rölatif kontrendikasyonları oluşturur. Kortikosteroidleri ve plaseboyu karşılaştırılan 12 randomize çalışmadan alınan verilere göre steroid alan grupta yaklaşık %20 oranında enfeksiyon meydana gelirken fungal enfeksiyon riskinde de artmış izlenmiştir (39).

Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilin, AH'nin patogenezinde belirtilen ana sitokinlerden biri olan tümör nekroz faktörü-alfa aktivitesini inhibe eder, ancak birçok randomize çalışmada ciddi AH hastalarında sağ kalıma etkisi gösterilememiştir (40,41). Bununla birlikte, pentoksifilinin, hepatorenal sendromdan kaynaklanan böbrek hasarı ve ölüm riskini azaltmada faydası olduğu gösterilmiştir (41). Pentoksifilinin steroid ile karşılaştırılıp faydasının bulunduğu tek çalışma vardır (42). STOPAH çalışmasında da pentoksifilinin sağ kalıma yararı olmadığı gösterilmiştir (36). 10 randomize çalışmanın metaanalizinde, pentoksifilin 1 aylık sağ kalıma yararı gösterilmemiş ancak hepatorenal sendrom oluşumunu %53 oranında azaltmada etkili bulunmuştur (43). 7 günde kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda pentoksifiline geçerek kurtarma tedavisi yapılmasının 2 aylık sağ kalıma fayda etmediği gösterilmiştir (44). AH'li renal yetmezlikli hasta alt gruplarının pentoksifilinden fayda görmesi mümkündür, ancak bunun prospektif olarak incelenmesi gerekir.

Tümör nekroz faktör alfa inhibitörleri infliximab ve etanerseptin şiddetli AH tedavisinde etkinliğinin açık etiket pilot denendiği çalışmalarda; tedavi kolundaki enfeksiyon kaynaklı ölümlerin daha yüksek olmasından dolayı çalışmalar erken sonlandırılmıştır (45,46).

Oksidatif stres, AKH ve AH patogenezinde önemli bir aktördür. Daha önce incelenen antioksidan kokteyller ve E vita-

mini, şiddetli AH'nin tedavisinde faydalı etki göstermemiştir (47). Çeşitli farmakolojik ajanları karşılaştıran meta-analiz prednisolon ve N-asetilsisteinin kombinasyonunun, AH'de ölüm riskini %85 azalttığı ve 28 günde en iyi sağ kalım yararını sağladığına dair orta derecede kanıtlar göstermiştir (35). Bununla birlikte, ağır AH hastalarında N-asetilsisteinin etkinliği hakkında pratikte rutin kullanımı önerilmeden önce daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Son zamanlarda AH'li hastalarda bağırsak mikrobiyota modifikasyonunun rolünü değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Probiyotiklerin inflamasyonu azalttığı, karaciğer fonksiyonunu iyileştirdiği ve yeniden hastaneye yatışları azalttığı gösterilmiştir (48). Yakın zamanda yapılan bir başka pilot çalışmada, dışkı mikrobiyota nakli (FMT) ağır AH'li hastalarda düşük mortalite (tarihsel kontrollerle karşılaştırıldığında) ile ilişkili bulunmuştur (49). AH hastalarında probiyotik, rifaksimin ve FMT'nin rolünü inceleyen klinik çalışmalar devam etmektedir.

Son evre AKH'si olan hastalar için bir yönetim planı oluştururken karaciğer transplantasyonu da (KT) akılda tutulmalıdır. Alkol ilişkili siroz için yapılan KT, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm karaciğer nakillerinin yaklaşık %15'ini ve Avrupa'da ise yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır (50). KT değerlendirmesi ile ilgili karar yalnızca en az 6 aylık alkol yoksunluğuna dayanmamalıdır ve diğer kriterler de dikkate alınmalıdır. Transplant adayları tütün ve esrar olmak üzere alkol ve diğer maddelerin kullanımı açısından yakın takip edilmelidir.

SONUÇ

Alkolik karaciğer hastalığı (AKH); yağlı karaciğer, alkolik hepatit (AH), siroz ve komplikasyonlarını içeren klinik-histolojik bir spektrumdur. AKH dünya çapında kronik karaciğer hastalığının başlıca nedenlerinden biridir. Ne yazık ki, alkolik karaciğer hastalarının çoğu ileri bir aşamada sarılık veya siroz komplikasyonları geliştiğinde teşhis edilirken en etkin tedavisi ise alkolün bırakılmasıdır. Bu nedenle alkol kullanım bozukluğu olan bireyler erken evrede yakalanmalı ve böylece progresyonun önüne geçilmelidir.

KAYNAKLAR

- World Health Organization Global Status Report on Alcohol and Health World Health Organization, Geneva, Switzerland (2014).
- oon Y-H, Chen CM. Surveillance report #105. Liver cirrhosis mortality in the United States: national, state, and regional trends, 2000-2013. 2016 (cited 19 April 2017).
- Dawson DA, Grant BF, Li TK. Quantifying the risks associated with exceeding recommended drinking limits. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:902-8.
- Alcohol Facts and Statistics; In: Alcoholism NioAAA, editor. 2017.
- Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011;141:1572-85.
- Savolainen VT, Liesto K, Männikkö A, Penttilä A, Karhunen PJ. Alcohol consumption and alcoholic liver disease: evidence of a threshold level of effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:1112-7.
- Frezza M, di Padova C, Pozzato G, et al. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990;322:95-9.
- Hart CL, Morrison DS, Batty GD, et al. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ* 2010;340:c1240.
- Goh GB, Chow WC, Wang R, Yuan JM, Koh WP. Coffee, alcohol and other beverages in relation to cirrhosis mortality: the Singapore Chinese Health Study. *Hepatology* 2014;60:661-9.
- Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:635-41.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIR, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIR groups. *Lancet* 1997;349:825-32.
- Yuan JM, Ross RK, Wang XL, et al. Morbidity and mortality in relation to cigarette smoking in Shanghai, China. A prospective male cohort study. *JAMA* 1996;275:1646-50.
- Whitfield JB. Meta-analysis of the effects of alcohol dehydrogenase genotype on alcohol dependence and alcoholic liver disease. *Alcohol* 1997;32:613-9.
- Salameh H, Raff E, Erwin A, et al. PNPLA3 gene polymorphism is associated with predisposition to and severity of alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2015;110:846-56.
- Pontoriero AC, Trinks J, Hulaniuk ML, et al. Influence of ethnicity on the distribution of genetic polymorphisms associated with risk of chronic liver disease in South American populations *BMC Genet* 2015;16:93.
- Chamorro AJ, Torres JL, Mirón-Canelo JA, et al. Systematic review with meta-analysis: the I148 M variant of patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene (PNPLA3) is significantly associated with alcoholic liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:571-81.
- Orntoft NW, Sandahl TD, Jepsen P, Vilstrup H. Short-term and long-term causes of death in patients with alcoholic hepatitis in Denmark. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1739-44.
- Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2017;66:610-8.
- Lane BP, Lieber CS. Ultrastructural alterations in human hepatocytes following ingestion of ethanol with adequate diets. *Am J Pathol* 1966;49:593-603.
- Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut Liver* 2017;11:173-88.
- Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2015;62(1 Suppl):S38-46.
- Michelen J, Altamirano J, Abalde JG, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2015;62:762-72.
- Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758-69.
- Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2014;146:1231-9; e1-6.
- Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-9.
- Gholam PM. Prognosis and prognostic scoring models for alcoholic liver disease and acute alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2016;20:491-7.
- Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353-8.
- Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348-54.
- Altamirano J, López-Pelayo H, Michelen J, et al. Alcohol abstinence in patients surviving an episode of alcoholic hepatitis: Prediction and impact on long-term survival *Hepatology* 2017;66:1842-53.
- Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. Combining data from liver disease scoring systems better predicts outcomes of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:398-406 e8; quiz e16-7.
- Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, et al. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Med* 1984;76:211-22.
- 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.
- Mendenhall C, Bongiovanni G, Goldberg S, et al. VA Cooperative Study on Alcoholic Hepatitis. III: Changes in protein-calorie malnutrition associated with 30 days of hospitalization with and without enteral nutritional therapy. *J Parenter Enteral Nutr* 1985;9:590-6.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al; American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012;142:1592-609.
- Singh S, Murad MH, Chandar AK, et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for severe alcoholic hepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;149:958-70.
- Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al; STOPAH Trial. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015;372:1619-28.
- Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Duvoor C, Altamirano J, et al. A day-4 Lille model predicts response to corticosteroids and mortality in severe alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2016;112:666.

38. Singal AK, Walia I, Singal A, Soloway RD. Corticosteroids and pentoxifylline for the treatment of alcoholic hepatitis: current status. *World J Hepatol* 2011;3:205-10.
39. Hmoud BS, Patel K, Bataller R, Singal AK. Corticosteroids and occurrence of and mortality from infections in severe alcoholic hepatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int* 2015;36:721-8.
40. Paladugu H, Sawant P, Dalvi L. Role of pentoxifylline in treatment of severe alcoholic hepatitis—a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:A459.
41. McHutchison JG, RB, Draguescu JO, et al. Pentoxifylline may prevent renal impairment (hepatorenal syndrome) in severe acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1991;14:96A.
42. De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, et al. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009;15:1613-9.
43. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, et al. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:845-54.
44. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids *J Hepatol* 2008;48:465-70.
45. Iimuro Y, Gallucci RM, Luster MI, Kono H, Thurman RG. Antibodies to tumor necrosis factor alpha attenuate hepatic necrosis and inflammation caused by chronic exposure to ethanol in the rat. *Hepatology* 1997;26:1530-7.
46. Tilg H, Jalan R, Kaser A, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:419-25.
47. Stewart S, Prince M, Bassendine M, et al. A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2007;47:277-83.
48. Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2014;147:1327-37.
49. Philips CA, Pande A, Shasthry SM, et al. Healthy donor fecal microbiota transplantation in steroid-ineligible severe alcoholic hepatitis: A pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:600-2.
50. Singal AK, Guturu P, Hmoud B, et al. Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation* 2013;95:755-60.



FRANÇOIS-MARIE AROUET (VOLTAIRE)
(1694-1778)

En iyi, iyinin düşmanıdır.