



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



ALKOL İLİŞKİLİ KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI SEYRİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Dr. Burak Alper ZENGİN

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN

ANKARA
2022

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ALKOL İLİŞKİLİ KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI
SEYRİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

Dr. Burak Alper ZENGİN

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN**

**ANKARA
2022**

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Alkol İlişkili Kronik Karaciğer Hastalığı Seyrine Etki Eden Faktörler” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 10/02/2022 tarihinde, İ02-83-22 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Burak Alper ZENGİN

Tarih: 23/03/2022

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Alkol İlişkili Kronik Karaciğer Hastalığı Seyrine Etki Eden Faktörler

ORJİNALLİK RAPORU

% **10**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **8**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **6**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

Yazar Burak Alper Zengin

Gönderim Tarihi: 15-Mar-2022 06:00PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1784905504

Dosya adı: ci_er_hastal_seyrine_etki_eden_fakt_rler-Burak_Alper_Zengin.docx (441.8K)

Kelime sayısı: 12140

Karakter sayısı: 78297

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Burak Alper ZENGİN	Sınav tarihi: 23 /03 / 2022
Anabilim/Bilim Dalı: İç Hastalıkları ABD	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Alkol ilişkili Kronik Karaciğer Hastalığı Seyrine Etki Eden Faktörler	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne <input type="checkbox"/> Reddine <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.</i>	

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı/Gastroenteroloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Tarkan KARAKAN
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Hale GÖKCAN
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzun süren eğitim hayatımın en önemli dönüm noktalarından biri olan asistanlık sürecimin sonunda gayet yorucu olan tez dönemimde bana hem akademik hem insani açıdan desteğini esirgemeyen değerli bilim insanı, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ramazan İDİLMAN'a,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi, hayatımdaki her bilginin asıl kaynağı olan annem, babam, ağabeyim ve kız kardeşime,

Her an varlığı ve desteği ile hem asistanlık hem tez sürecimin mutlu ve huzurlu geçmesini sağlayan sevgili eşim Buğse GÜLEÇ ZENGİN'e,

Asistanlık sürecimde birlikte çalıştığım, birlikte nice zorlukların üstesinden geldiğim asistan arkadaşlarıma ve bana bu süreçte çok şey katan sevgili uzmanlarıma hepsine sonsuz teşekkür ve sevgilerimle...

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	i
Özgünlük Raporu	ii
Kabul Onay Sayfası	iii
Önsöz	iv
İçindekiler	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Şekiller Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Alkol Kullanım Bozukluğu	6
4.2. Alkol Kullanımı ve Karaciğer Hastalığı	7
4.3. Epidemiyoloji	8
4.4. Patogenez	9
4.5. Klinik Tablo	11
4.6. Klinik seyir ve Seyre Etki Eden Faktörler	13
5. GEREÇ ve YÖNTEM	15
5.1. Çalışma Protokolü	15
5.2. İstatistiksel Yöntem	16
6. BULGULAR	17
6.1. Hastaların Demografik Özellikleri	17
6.2. Hastalık Seyri	21
6.3. Karaciğer Nakli ve Mortalite	24
7. TARTIŞMA	28
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	31
9. KAYNAKLAR	32

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKB	: Alkol kullanım bozukluğu
AKH	: Alkol ilişkili karaciğer hastalığı
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APRI	: AST-Trombosit oranı indeksi
ASH	: Alkolik steatohepatit
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUDIT	: Alkol Kullanım Bozuklukları Tanıma Testi
CAP	: Controlled Attenuation Parameter
CHILD	: Child-Pughe skoru
CRP	: C reaktif protein
CYP2E1	: Sitokrom P-450 2E1
DAMP	: Hasar ilişkili molekül kalıbı
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELF	: Enhanced liver fibrosis testi
FIB-4	: Fibrozis-4
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HBV	: Hepatit B Virüs
HCV	: Hepatit C Virüs
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
HSK	: Hepatoselüler kanser
IL-6	: İnterlökin-6
IL-1β	: İnterlökin-1 beta
INR	: Uluslararası Normalizasyon oranı
İV	: İntravasküler
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MELD	: Son dönem karaciğer hastalığı modeli
MELD-Na	: Son dönem karaciğer hastalığı modeli-sodyum
MiRNA	: MicroRNA

MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NFS	: Non-alkolik yağlı karaciğer fibrozis skoru
PAMP	: Patojenlerle ilişkilendirilmiş molekül kalıbı
ROS	: Reaktif oksijen molekülü
TNF	: Tümör nekrozis faktör
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Karaciğerde alkol metabolizması.....	11
Şekil 4.2. Alkol ilişkili karaciğer hastalığı seyri	11
Şekil 6.1. Alkol ilişkili karaciğer hastalığı seyrinde aktif alkol alımının seyre etkisi.....	25



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Alkol kullanım bozuklukları tanıma testi (AUDIT)	7
Tablo 4.2.	Alkollü içeceklerdeki alkol miktarı ve hastalığa yol açan düzeyler	8
Tablo 4.3.	AKH klinik yelpazesi ve tanımları	12
Tablo 4.4.	Non-invazif fibrozis skorlama testleri	13
Tablo 6.1.a.	Tanı anında hepatosteatoz/steatohepatit ve sirozlu hastaların tanımlayıcı bilgileri.....	18
Tablo 6.1.b.	Tanı anında hepatosteatoz/steatohepatit ve sirozlu hastaların tanımlayıcı bilgileri.....	19
Tablo 6.1.c.	Tanı anında hepatosteatoz/steatohepatit ve sirozlu hastaların tanımlayıcı bilgileri.....	20
Tablo 6.2.	Tüm hastalarda HSK dışı maligniteler	20
Tablo 6.3.	Tüm hastalarda ciddi enfeksiyon nedenleri	21
Tablo 6.4.	Hepatosteatoz/Steatohepatit hastalarında tanımlayıcı özellikler ve hastalık seyri ile ilişkisi	22
Tablo 6.5.	Tüm hasta grubunda ölüm sebepleri.....	24
Tablo 6.6.	Tüm hastalarda karaciğer nakli ve/veya mortalite gelişimine etki eden faktörler	26

1. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, alkole bağlı karaciğer hastalığı (AKH) olanlarda demografik ve karakteristik özelliklerin ortaya konulması ve hastalık seyrine etki eden faktörlerin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Karaciğer Hastalıkları İzlem Polikliniği'nde 01/01/2001 ile 31/12/2021 tarihleri arasında AKH tanısı almış hastalar dahil edilmiştir. Bu hastaların demografik ve klinik özellikleri, tanı sırasındaki risk skorlamaları ile hastalık seyrine etki eden faktörler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bu dönemde toplam 15.182 kronik karaciğer parenkim hastası görülmüştür. Bu hastaların 187'si (Erkek/Kadın, 183/4) AKH tanısı almıştı. Tanı anında ortalama yaş 51.6 ± 10.1 olarak izlendi. Bu hastaların, %31'i hepatosteatoz/steatohepatit, %69'u sirozdu. Ortanca takip süresi 32.6 ay idi. Hastaların %35'inde diabetes mellitus (DM), %28'inde hipertansiyon (HT), %16'sında aterosklerotik kalp hastalığı bulunmaktaydı. Hastaların %94'ü sert içki, %88'i ise her gün alkol almaktaydı. Günlük alkol tüketimi ortanca 160 gram ve alkol tüketim süresi ortanca 30 yıl izlendi. Tanı anında hastaların %56'sı aktif sigara kullanmaktaydı. Sirotik hastaların %15'i Child A, %56'sı Child B ve %29'u ise Child C evresindeydi. MELD skoru ortanca 14 (7-33) idi. Sirozlu hastalardan %44'ü tanı anında dekompanse idi. Dekompanse hastaların %71'inde asit mevcuttu. Tanı anında hastaların %5'inde hepatosellüler kanser (HSK), %6 hastada ise karaciğer dışı malignite saptandı.

Takip süresince 59 hepatosteatoz/steatohepatit olan hastanın %20'sinde siroz gelişti. Bu hastalardan %45'i alkol alımına devam ediyordu. Alkol kullanmaya devam edenlerin %25'inde siroz gelişti. Siroza ilerleyen hastalarda tanı anında FIB-4 skoru ve Forns indeksi anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla, $p=0.02$, $p=0.001$). Tanı anında kompanse sirozu olan 72 hastanın %79'u dekompanse oldu. Takip sırasında dekompanse olan hastaların %75'i alkol kullanımına devam etmekteydi. Tüm hastaların 103'ünde (%67) karaciğer hastalığı sebebiyle hastane yatış gereksinimi oldu. Bu hastaların 93'ü (%90.2) sirozdu. Tüm siroz hastalarının %7'sinde de novo HSK gelişti. Takip süresince hastaların 24'ü (%12.8) karaciğer nakli olurken, 72'si (%38.5) ise kaybedildi. Tanı anında sirozu olan hastalarda olmayanlara göre mortalite anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.001$). Karaciğer nakli olan ve/veya kaybedilen hastalar daha ileri yaşlı ($p=0.014$), daha fazla ($p<0.001$), daha uzun süre ($p<0.001$) ve daha sert alkol kullanmaktaydı

($p<0.05$). Aktif alkol kullanımına devam eden ve alkol kullanmama süresi kısa olanlarda karaciğer nakli ve/veya kaybedilen hastalar daha sık izlendi (sırasıyla $p=0.001$ ve $p<0.001$). Karaciğer nakli olan ve/veya kaybedilen hastalarda, başlangıç FIB-4 skoru ($p<0.001$), NFS skoru ($p=0.01$), Forns indeksi ($p<0.001$) ve APRI skoru ($p=0.005$) diğer hastalara göre anlamlı düzeyde yüksekti. Karaciğer nakli olan ve/veya kaybedilen hastalarda hastane yatış sayısı ($p=0.013$) ve ciddi enfeksiyon sayısı ($p<0.001$) anlamlı düzeyde yüksekti.

Sonuç: Bu çalışma sonuçlarına göre, AKH morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Tanı anında sirozu olan, ileri yaş, yüksek miktarda, uzun süre alkol kullananlarda, aktif sigara içicilerinde hastalık seyrinin kötü gidişli olduğu, karaciğer nakli endikasyonu oluşabileceği ya da mortal seyir göstereceği ileri sürülebilir. Sirozu olmayan hastalarda, FIB-4 ve Forns indeksi siroz gelişimini öngörmektedir. AKB olanlarda alkolün erken dönemde bırakılmasının ileride oluşabilecek karaciğer ilişkili morbidite ve mortalitenin önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Alkol ilişkili karaciğer hastalığı, alkol ilişkili siroz, alkol ilişkili hepatosteatoz/steatohepatit

2. ABSTRACT

Background and Aims: In this study, it was aimed to reveal the demographic and characteristic features and to determine the factors affecting the course of the disease in patients with alcohol-induced liver disease (ALD).

Material and Methods: Patients who were diagnosed with ALD between 01/01/2001 and 31/12/2021 in the Liver Diseases Monitoring Department of Ankara University Faculty of Medicine Gastroenterology Department were included in our study. Demographic and clinical characteristics of these patients, risk scoring at the time of diagnosis, and factors affecting the course of the disease were evaluated.

Results: During this period, a total of 15.182 patients with chronic liver disease were seen. Of these patients, 187 (Male/Female, 183/4) were diagnosed with ALD. The mean age at the time of diagnosis was 51.6 ± 10.1 years. Of these patients, 31% had hepatosteatosis/steatohepatitis and 69% had cirrhosis. The median follow-up was 32.6 months. Of the patients, 35% had diabetes mellitus (DM), 28% had hypertension (HT), and 16% had atherosclerotic heart disease. Of the patients, 94% were drinking spirits and 88% were drinking alcohol every day. The median daily alcohol consumption was 160 grams and the median duration of alcohol consumption was 30 years. At the time of diagnosis, 56% of the patients were active smokers. Of the cirrhotic patients, 15% were at Child A, 56% at Child B and 29% at Child C. The median MELD score was 14 (7-33). Of the patients with cirrhosis, 44% were decompensated at the time of diagnosis. Ascites was present in 71% of decompensated patients. At the time of diagnosis, hepatocellular cancer (HCC) was detected in 5% of the patients and extrahepatic malignancy was found in 6% of the patients.

During the follow-up period, 20% of the 59 patients with hepatosteatosis/steatohepatitis developed cirrhosis. Of these patients, 45% continued to consume alcohol. Cirrhosis developed in 25% of those who continued to use alcohol. In patients who progressed to cirrhosis, the FIB-4 score and Forns index were significantly higher at the time of diagnosis ($p=0.02$, $p=0.001$, respectively). Of the 72 patients with compensated cirrhosis at the time of diagnosis, 79% were decompensated. During the follow-up, 75% of the patients who were decompensated continued to use alcohol. Of all patients, 103 (67%) required hospitalization due to liver disease. Of these patients, 93 (90.2%) had cirrhosis. De novo HCC developed in 7% of all cirrhotic patients. During the follow-up, 24 (12.8%) of the patients underwent liver transplantation, while 72 (38.5%) died. Mortality was found to be significantly higher in patients with cirrhosis at the

time of diagnosis compared to patients without cirrhosis ($p < 0.001$). Patients who had liver transplantation and/or died were older ($p = 0.014$), more ($p < 0.001$), longer ($p < 0.001$), and used spirits ($p < 0.05$). Liver transplantation and/or death were observed more frequently in patients who continued to use alcohol and had a short period of abstinence ($p = 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). The baseline FIB-4 score ($p < 0.001$), NFS score ($p = 0.01$), Forns index ($p < 0.001$) and APRI score ($p = 0.005$) were significantly higher in patients who had liver transplant and/or died. The number of hospitalizations ($p = 0.013$) and the number of serious infections ($p < 0.001$) were significantly higher in patients who had liver transplantation and/or died.

In conclusion: According to the results of this study, ALD is a disease with high morbidity and mortality. It can be suggested that the prognosis of the disease is poor, liver transplantation indication may occur, or a mortal course may develop in those who have cirrhosis at the time of diagnosis, advanced age, high and long-term alcohol use, and smokers. In patients without cirrhosis, FIB-4 and Forns index predict the development of cirrhosis. It can be argued that early abstinence of alcohol in patients with AUD is important in terms of preventing future liver-related morbidity and mortality.

Key Words: Alcohol-related liver disease, cirrhosis due to alcohol-related liver disease, steatohepatitis due to alcohol-related liver disease

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada 2.4 milyar insanın alkol kullandığı tahmin edilmektedir. Alkol kullanım bozukluğu (AKB) ise, dünyada yaygın olarak görülen, klinik olarak belirgin zihinsel bozulmaya yol açan sorunlu alkol kullanımı olarak tanımlanmıştır (1). AKB prevalansı ülkeler arası farklılık göstermekle birlikte ortalama olarak erkeklerde %8.6, kadınlarda %1.7 olarak bildirilmiştir (2). AKB olan bireyler başta alkole bağlı karaciğer hastalığı (AKH) olmak üzere birçok farklı hastalık geliştirme riski taşımaktadırlar. Bu sebeple AKB bireylerin AKH açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (3,4).

AKH, alkolik yağlı karaciğer, hepatik inflamasyon, hepatosit hasarı ve balonlaşma ile karakterize olan alkolik steatohepatit (ASH), siroz ve HSK kadar değişken bir spektrumda klinikte karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte, alkole bağlı karaciğer hasarı olan bireylerde akut gelişimli, hızlı ilerleyen, progresif bir klinik tablo olan alkolik hepatit gelişebilir (4). AKH, kronik karaciğer hastalığı ilişkili morbidite ve mortalitenin, özellikle batı toplumunda önde gelen sebeplerinden biri olup kompanse sirozlu hastaların yaklaşık %21'inden sorumlu tutulmaktadır (5). 2017 yılında, alkole bağlı kompanse karaciğer sirozu olan hasta sayısı 23.6 milyon, dekompanse sirozlu olan ise 2.5 milyon olarak bildirilmiştir (5). Ayrıca, HSK etiyojilerinden %30'u alkol ile ilişkilendirilmektedir (6). Tüm dünyada bildirilen HSK ilişkili ölümlerin de yaklaşık %30'u alkol ile ilişkilendirilmektedir (5). AKH, kronik karaciğer hastalığı ilişkili ölümlerin de %25 kadarından sorumlu tutulmakta ve AKH'a bağlı yılda 300 binden fazla ölüm bildirilmektedir (7). Alkol kullanımı ilişkili tüm nedenlere bağlı ise yıllık yaklaşık 3 milyon ölüm bildirilmiş olup, alkol tüm ölümlerin kadınlarda %2.2'sinden, erkeklerde ise %6.8'inden sorumludur (8). Ülkemizde ise alkol ilişkili ölümler tüm ölümlerin %1.4'ünü oluşturmaktadır (9).

Günümüze kadar AKH'da hastalık seyrine etki eden hastaya bağlı ve çevresel birçok faktör tanımlanmıştır (10-20). Ancak hastalık seyrine etki eden faktörler hakkında tam bir netlik bulunmamaktadır. Bu çalışmada, AKH tanısı almış hastalarda demografik ve karakteristik özelliklerin ortaya konulması ve hastalık seyrine etki edebilecek faktörlerin saptanması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Alkol Kullanım Bozukluğu

Alkol kullanım bozukluğu (AKB), dünyada yaygın olarak görülen, klinik olarak belirgin zihinsel bozulmaya yol açan sorunlu miktarda alkol kullanımı olarak tanımlanmıştır. AKB, sağlık bozukluğu ile birlikte, kişinin ailesel ve toplumsal ilişkilerini de negatif yönde etkiler. AKB prevalansı ülkeler arası farklılık göstermekle birlikte ortalama olarak erkeklerde %8.6, kadınlarda %1.7 olarak bildirilmiştir (2). Prevalans gelişmiş ülkelerde yoksul ülkelere göre daha yüksektir (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre Amerika'da yaşam boyu prevalans %13.8, Batı Avrupa'da ise %6.2 bildirilmiştir (21). AKB'de tanısal amaçlı 11 kriter geliştirilmiş, bu kriterlerden son bir yıl içinde en az ikisini karşılayan bireyler AKB tanısı almaktadırlar (1). AKB bulunan bireyleri tarama amaçlı skorlama sistemleri de geliştirilmiştir. Bunlardan en önemlisi Alkol Kullanım Bozuklukları Tanıma Testi (AUDIT) testi olup Türkçe'ye de çevrilmiştir. (Tablo 4.1). AUDIT testinde 10 soru bulunmakta olup tüketim alışkanlığı, bağımlılık, alkol ilişkili problemler sorgulanmaktadır (22). Özellikle ilk 3 sorudan oluşan kısaltılmış versiyonu olan AUDIT-C riskli alkol içicileri tespit etmek için kullanışlı görünmektedir (23).

Sorunlu alkol kullanımı, başta karaciğer hastalığı olmak üzere yaklaşık 200 farklı hastalık ile ilişkilendirilmektedir. AKB olan bireyler başlıca AKH, kardiyomiyopati, periferik nöropati, pankreatit geliştirme açısından risk altındadırlar (9). Güvenli alkol tüketimini tanımlamak zordur. Alkol tüketimini gram/gün veya gram/hafta olarak hesaplamak ideal gibi görünse de farklı alkol çeşitlerinin farklı düzeylerde alkol içermesi hesabı zorlaştırmaktadır. Klinik kullanımda daha pratik tanımlama arayışı '*drink-içki*' kavramını doğurmuştur. DSÖ tarafından bir standart içki tanımı 10 gram alkol karşılığı olarak kabul edilmiştir (24). Ağır epizodik alkol alma tek seferde 60 gram ve daha fazla tüketimi tanımlamaktadır (25). '*Binge drinking*' kavramı ise iki saatlik bir süre içinde kadınlarda 4 veya daha fazla içki, erkeklerde 5 veya daha fazla içki birimi alkol tüketimini temsil etmektedir (26).

Tablo 4.1. Alkol kullanım bozuklukları tanıma testi (AUDIT)

Sorular	0	1	2	3	4
1. Alkollü içecekleri ne sıklıkta kullanırsınız?	Hiçbir zaman	Ayda bir veya daha az	Ayda 2-4 kez	Haftada 2-3 kez	Haftada 4 kez veya daha fazla
2. Alkol aldığınız zaman günde kaç standart içki içersiniz?	1-2	3-4	5-6	7-9	10 veya daha fazla
3. Bir seferde 5 veya daha fazla standart içki içme sıklığınız?	Hiç bir zaman	Ayda birden az	Her ay	Her hafta	Her gün veya yaklaşık her gün
4. Geçtiğimiz yıl içinde kaç kez içmeye başladuktan sonra alkol alımını durduramadınız?	Hiç bir zaman	Ayda birden az	Her ay	Her hafta	Her gün veya yaklaşık her gün
5. Geçen yıl içinde alkollü içki içmeniz nedeniyle normalde sizden bekleneni yapmakta kaç kez başarısız oldunuz?	Hiç bir zaman	Ayda birden az	Her ay	Her hafta	Her gün veya yaklaşık her gün
6. Geçen yıl fazla alkollü içki içtiğiniz bir gecenin sabahında kendinize gelebilmek için alkollü bir içki almanız kaç kez gerekti?	Hiç bir zaman	Ayda birden az	Her ay	Her hafta	Her gün veya yaklaşık her gün
7. Geçen yıl kaç kez alkollü bir içki içtikten sonra suçluluk veya pişmanlık duyduğunuz oldu?	Hiç bir zaman	Ayda birden az	Her ay	Her hafta	Her gün veya yaklaşık her gün
8. Geçen yıl içinde ne sıklıkta alkollü içki içtiğiniz için ertesi sabah bir önceki gece olanları hatırlayamadınız?	Hiç bir zaman	Ayda birden az	Her ay	Her hafta	Her gün veya yaklaşık her gün
9. Siz veya bir başkası sizin alkol almanız yüzünden yaralandı mı?	Hayır		Evet, fakat son yıl içinde değil		Evet, son yıl içinde
10. Bir arkadaşınız, bir doktor veya başka bir sağlık çalışanı size alkol almayı kesmenizi önerdi mi?	Hayır		Evet, fakat son yıl içinde değil		Evet, son yıl içinde

4.2. Alkol Kullanımı ve Karaciğer Hastalığı

Güvenli alkol kullanım eşiği olarak kadınlarda günde iki içki, erkeklerde üç içki değeri belirlenmiş, genel olarak bu eşiğin altındaki alkol tüketiminin karaciğer ilişkili morbiditede önemli sorun yaratmadığı gösterilmiştir (27). Bir diğer faktör ise alkol tüketim paternidir. Günlük düzenli alkol tüketiminin düzensiz alkol tüketimine kıyasla kronik karaciğer hastalığı ve siroz gelişimi için yüksek risk yarattığı gösterilmiştir (28). Tek seferde çok miktarda alkol tüketimi de (*binge drink*) toplam alkol tüketiminden bağımsız olarak karaciğer hastalığı gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (29). Alkol çeşitleri içerdikleri alkol düzeylerine göre bira, şarap ve sert içkiler olarak sınıflandırılmaktadırlar (Tablo 4.2). Kırmızı şarap içenlerde, diğer alkol tiplerine kıyasla alkol ilişkili karaciğer hastalığı ve siroz gelişme riskinin daha az olduğu gösterilmiştir (30). Yemek dışında ve birden fazla çeşit alkol tüketiminin karaciğer hastalığı riskini arttırdığı gösterilmiştir (31). Alkole bağlı siroz

hastalarında, alkol kullanımının devam etmesi hastalık seyrini olumsuz etkileyen ve mortalite için bağımsız bir öngörücü faktör olduğu ortaya konulmuştur (32).

Tablo 4.2. Alkollü içeceklerdeki alkol miktarı ve hastalığa yol açan düzeyler

Alkollü içecekler	Alkol yüzdesi	Standart içki	Alkol miktarı	Erkek için riskli alkol düzeyi	Kadın için riskli alkol düzeyi
Bira	%5	1 şişe veya kutu bira-330-360 ml	14 gram	3-6 kutu	1.5-3 kutu
Şarap	%12	1 kadeh şarap-150 ml	14 gram	3-6 kadeh	1.5-3 kadeh
Sert İçkiler (Viski, Cin, Rakı)	%40	1 küçük kadeh viski, rakı, votka, cin-45 ml	14 gram	3-6 küçük kadeh	1.5-3 küçük kadeh

4.3. Epidemiyoloji

Tüm dünyada 2.4 milyar insan alkol kullanmakta olup bunların %39.5'i ağır epizodik alkol kullanımı olan bireylerden oluşmaktadır (33). Kişi başı alkol tüketimi tüm dünyada ortalama 6.2 litre/yıl olarak bildirilmiştir (34). Bu oranın son 25 yıl içinde %10 arttığı bilinmektedir ve bu durum AKH insidansına da yansımaktadır. Alkol ilişkili ölümler dünyada tüm kadın ölümlerinin %2.2'si, erkeklerde ise %6.8'inden sorumludur (8). Türkiye'de ise alkol ilişkili ölümler tüm ölümlerin %1.4'ünü oluşturmaktadır (9). Tüm dünyada ölüm sebeplerinin irdelendiği çalışmada, 2016 yılında 1.256.900 kronik karaciğer hastalığı ilişkili ölüm bildirilmiş olup bu ölümlerin 334.900'ü (%19.6) alkol ile ilişkilendirilmiştir (7).

Alkol ilişkili morbiditede ve mortalite tüm dünyada yaygın olmakla birlikte, Avrupa en yüksek alkol tüketimi ve dolayısıyla en yüksek AKH insidansına sahiptir (34). AKH, Amerika'da da en sık kronik karaciğer hastalıkları sebeplerinden biridir (5). Alkol, kompanse sirozlu hastaların yaklaşık %21'inden sorumlu tutulmaktadır (5). Alkole bağlı kompanse siroz sayısı 1990 yılında 13.5 milyon, 2017 yılında ise 23.6 milyon bildirilmiştir (5). Alkole bağlı dekompanse siroz ise 1990 yılında 1.1 milyon, 2017 yılında ise 2.5 milyon bildirilmiş olup dekompanse siroz prevalansında artış izlenmiştir (25-30/100.000) (5). Alkole bağlı siroz en sık Batı ve Orta Avrupa ülkelerinde görülmektedir (%42-%46) (5). Ayrıca, dünyada bildirilen HSK etyolojilerinden %30'u alkol ile ilişkilendirilmiştir (6). Alkol, siroz ilişkili ölümlerin %25'ini, HSK ilişkili ölümlerin ise %30'undan sorumlu tutulmaktadır (5). Alkole bağlı siroz ve HSK birlikte ele alındığında tüm ölümlerin %1'ini oluşturmaktadırlar (5). Bununla birlikte, alkol tüketiminde azalma AKH insidansında ve mortalitesinde de ciddi düşüş sağlamaktadır.

Fransa’da 1970-2018 yılları arasını kapsayan bir çalışmada, alkol tüketiminde düşüş izlenmiş, bu durum karaciğer ilişkili ölümlerde 3.5 kat düşüş meydana getirmiştir (35).

Alkolik hepatit, kritik düzey alkol tüketen bireylerde steatohepatit veya fibrozis/sirozis zemininde ani başlangıçlı sarılık, ateş, karın ağrısı, anoreksia, kilo kaybı ve karaciğer yetmezliği bulguları varlığını içeren klinik sendrom alkolik hepatit olarak adlandırılmaktadır. Ciddi bir morbidite ve mortalite sebebidir (36). Alkolik hepatit ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde, Danimarka’da yıllık insidans erkeklerde milyonda 46, kadınlarda milyonda 34 olarak saptanmıştır (37). ABD’de 2007 yılı verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, akut alkolik hepatit sebebiyle 56.809 başvuru olduğu ve hastane kabullerinin %0.7’sini oluşturduğu izlenmiştir (38).

4.4. Patogenez

Alkol hepatositlerde alkol dehidrojenaz enzim aracılığıyla asetaldehide dönüşmektedir (Şekil 4.1). Bunun dışında kronik alkol tüketimi durumunda alternatif bir yol olarak hepatositlerin endoplasmik retikulum ve mitokondrisinde bulunan sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) enzimi de alkolün asetaldehide dönüşümünde rol oynamaktadır (39). Her iki yolağın metabolik ürünü olan asetaldehid toksik ve kanserojen olup, hücre ve dokularda yapısal ve fonksiyonel değişimlere yol açmaktadır (40). Aşırı alkol tüketimi başta CYP2E1 enzimi üzerinden olmak üzere reaktif oksijen metabolitleri (ROS) oluşturarak oksidatif stres yaratabilmektedir. ROS proteinlere bağlanarak, fonksiyonlarını ve yapılarını değiştirebilmekte ve yeni antijenler oluşturarak direkt deoksiribonukleik asit (DNA) hasarına yol açabilmektedir (41). Ayrıca, kronik alkol tüketen bireylerde antioksidan savunma sistemi aktivitesi de azalmaktadır (42). Bu etki özellikle ROS detoksifikasyonunda sorumlu olan glutasyon düzeyinde düşüş ile ilişkilendirilmektedir (42).

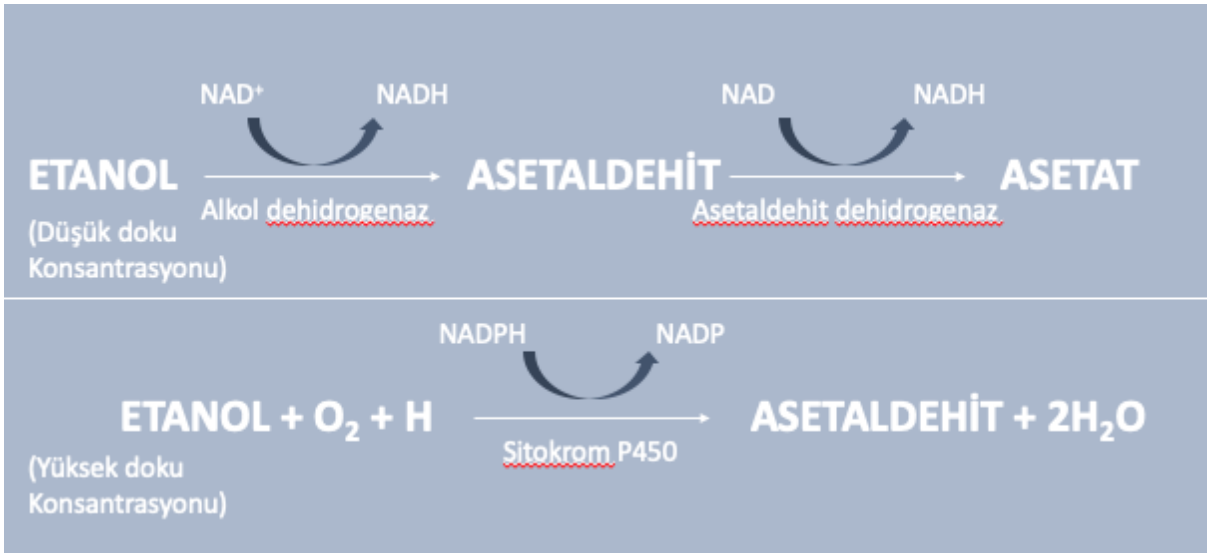
Kronik alkol kullanımı sonrası karaciğerde ilk yanıt hepatositlerde trigliserit, fosfolipid ve kolesterol esterlerinin birikimi şeklindedir. Asetaldehitin ürünü olan asetat, Asetil-Koa oluşumuna sebep olarak yağ asidi sentezine yol açmaktadır (20). Fakat, asetat hepatositler tarafından hızla seruma salındığı için yağlanma sürecinde minimal etkiye sahiptir. Asetat dışında alkole bağlı karaciğer yağlanmasından sorumlu birçok mekanizma tanımlanmıştır (43). İlk olarak, alkol redükte NAD/okside NAD (NADH/NAD+) oranını arttırarak mitokondriyal beta-oksidasyonu engeller ve karaciğer yağlanmasına yol açar (44). İkinci olarak alkol, lipogenik genlerin uyarılmasından sorumlu transkripsiyon faktörü olan sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c’yi (SREBP1c) upregüle etmektedir (45). Diğer taraftan, asetat, yağ asidi oksidasyonu ve transportunda rolü olan peroksizom aktivasyon-proliferasyon reseptör-

alfa'yı (PPAR α) inaktive ederek karaciğer yağlanmasına sebep olabilmektedir (46). Tanımlanmış bir diğer mekanizma ise, 5'-AMP-aktive protein kinazı (AMPK) inhibe ederek karaciğer yağlanması sürecine katkı yapmaktadır (47). Alkol, yağ metabolizması üzerinden olan etkileri dışında yağ asidi mobilizasyonu ve klirensi üzerine de etki etmektedir. Bu etkilerini lipolizi indükleyerek, ince bağırsaktan lipid portal dolaşıma daha çok emilmesini sağlayarak, yağ damlacıklarının yok edilmesini sağlayan otofajiyi engelleyerek göstermektedir (44, 48-51).

Karaciğer yağlanması inflamasyona ilerleyerek fibrozis, siroz ve HSK'ya sebebiyet verebilmektedir. Hepatik inflamasyon, histolojik olarak ASH, primer olarak bağırsak mikrobiyotasından kaynaklanan patojenlerle ilişkilendirilmiş molekül kalıpları (PAMPs), sitokinler ve ölen hepatositlerden salınan hasar ilişkili moleküler kalıplar (DAMPs) tarafından tetiklenmektedir (20). Ayrıca, oluşan asetaldehit ve ROS tarafından indüklenen adaptif immun sistem hepatik inflamasyona sebebiyet verebilmektedir. Oluşan PAMP'lar ve DAMP'lar immun hücreler tarafından tanınarak sitokin oluşumuna sebebiyet vererek karaciğer inflamasyonuna sebebiyet vermektedirler (52). Bağırsak kökenli bir PAMP olan lipopolisakkarit, Toll-benzeri reseptör (TLR-4) tarafından tanınarak proinflamatuvar kemokinler ve Tümör Nekrozis Faktör (TNF) ve İnterlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin salınımına yol açar (20). IL-1 β 'in ise otokrin etkiyle IL-1 β ve TNF-alfa salınımına, hepatositlerin apoptotik sinyallerine sensitizasyonuna, yağ asidi sentezini arttırarak hepatik steatoza ve direkt karaciğer fibrozisine yol açmak gibi farklı etkileri vardır (53-56). Ubiquitin-proteazom yolağının inhibisyonu ile de hepatik inflamasyonun geliştiği gösterilmiştir (57).

MicroRna'lar (miRNA) hedef genlerde posttranskripsiyonel regülasyon rolü olan küçük RNA molekülleridir (58). AKH hastalarında miRNA-155 gibi spesifik miRNA tiplerinin serumda arttığı tespit edilmiştir (58, 59) (60). Kronik alkol tüketimi miRNA-155 düzeyini arttırarak lipopolisakkarit üzerinden TNF yapımını arttırarak hepatik inflamasyona sebebiyet vermektedir (61). Diğer bir miRNA, miR-122, hepatositlerde lipid metabolizmasında görev almaktadır (58). Kronik alkol tüketiminin miR-122 transkripsiyonel fonksiyonları için inhibitör görevi gördüğü ve bu yolla hepatik inflamasyonu arttırdığı ileri sürülmektedir (62).

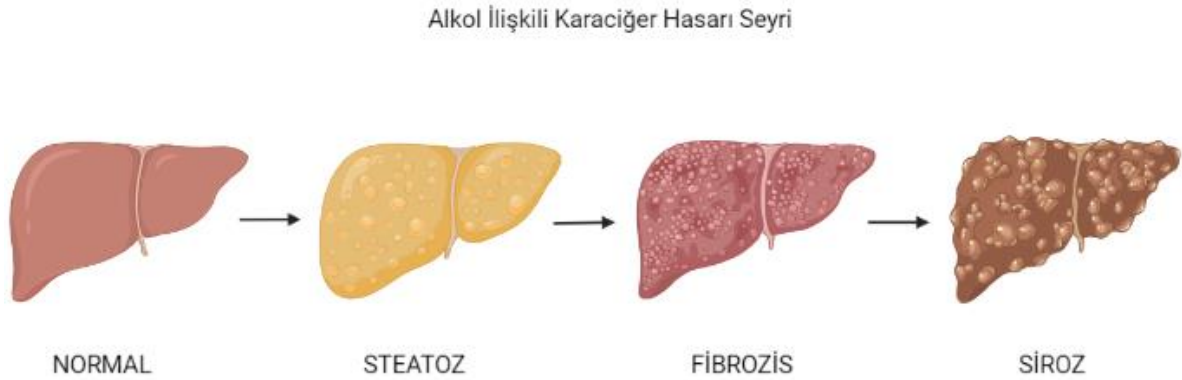
ASH gelişmiş olan hastalarda alkol alımının devam etmesi durumunda, bağırsak kökenli endotoksinlerin ve asetaldehit ile ROS'un direkt fibrojenik etkisiyle hepatik inflamasyon ilerlemektedir. Bunun dışında alkolün çeşitli antifibrotik yolları da inhibe etmesinin de katkısıyla ileri evre fibrozis ve siroz gelişmektedir (63, 64). Siroz gelişimi sonrası, hepatik fonksiyonlar, hepatik kan akımının bozulması ile portal hipertansiyon başta olmak üzere çeşitli komplikasyonlar meydana gelebilmektedir.



Şekil 4.1. Karaciğerde alkol metabolizması (65)

4.5. Klinik Tablo

AKH spektrumu hepatositlerde trigliserit birikmesi ile karakterize karaciğer yağlanması ile başlar. Hepatosteatozu olan hastalar genellikle asemptomatiktir. Hepatosteatoz olan hastaların bazılarında hepatik inflamasyon, hepatosit yaralanması ve balonlaşma gelişerek ASH'a ilerleyebilir. ASH ise hastalığın ilerleyen safhalarında kronik karaciğer hasarı ve inflamasyonu, fibrozis, siroza, ve HSK'ya yol açabilmektedir (Şekil 4.2) (Tablo 4.3).



Şekil 4.2. Alkol ilişkili karaciğer hastalığı seyri

Tablo 4.3. AKH klinik yelpazesi ve tanımları

Alkol kullanım bozukluğu	Klinik olarak belirgin zihinsel bozulmaya yol açan sorunlu miktarda alkol kullanımı
Alkole bağlı steatoz	Kadınlarda 20 gram/gün, erkeklerde 30 gram/gün üstü alkol tüketimi durumunda karaciğerde trigliserit birikimi ile karakterize hastalık
Alkole bağlı steatohepatit	Alkole bağlı karaciğer yağlanması inflamasyon ve balonlaşmanın eşlik etmesi durumu, ileri derece karaciğer fibrozis ve sirozunun öncü tablosu
Alkole bağlı siroz	Alkol kullanımı sebebiyle oluşan, ilerleyici karaciğer fibrozisi ile hepatik çatinın belirgin bozulması, rejenerasyon nodülleri ve anormal sinüzoidal kan akımı gelişimi ile karakterize hastalık
Hepatosellüler kanser	Alkole bağlı karaciğer hastalarında gelişen primer karaciğer kanseri

AKH'lı hastaların çoğu klinik veya laboratuvar anormalliği göstermemektedir (3). Bu nedenle AKB olanların AKH açısından değerlendirmesinde, klinik anamnez, fizik muayene bulguları, laboratuvar testleri (alanin aminotransferaz [ALT], aspartat aminotransferaz [AST], gamma glutamil transferaz [GGT], alkalin fosfataz [ALP], albümin, protorombin zamanı [uluslararası normalizasyon oranı, INR], serum bilirubin düzeyi ve tam kan sayımı), invazif ve non-invazif yöntemlerle karaciğer fibrozisi değerlendirilmelidir. Ancak bu belirteçler AKH için indirekt değerler olup sensitivite/spesifiteleri düşüktür (66). Direkt alkol markerları ise Etil Glukuronid (EtG), Etil sülfat (EtS), Fosfatidiletanol (PEth) ve yağ asidi etil esterleridir (FAEEs). Bu belirteçler klinikte sıklıkla alkol bırakma izlemlerinde kullanılmaktadırlar. AKH tanısı konulmadan önce, karaciğer hasarı yapabilecek diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi gerekir (67). AKH tanısında serum fibrozis skorlamaları da kullanılabilir. Bu testler farklı serum biyokimyasal parametreleri içermektedir. Hiyaluronik asit, AST/ALT oranı, Fibrotest, Fibrometer A, Fibrozis-4 skoru (FIB-4), AST-trombosit oranı indeksi (APRI), *enhanced liver fibrosis* (ELF) testi, Forns indeksi en sık kullanılan testlerdir. Bu skorlamalar farklı seviye fibrozis düzeylerini öngörmede farklı sensitivite-spesifiteye ve prediktifliğe sahiptirler (68) (Tablo 4.4). Karaciğer yağlanması ve karaciğer hasarı ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG, magnetik rezonans elastografi [MRE]) ile kolayca tanımlanabilmektedir (69). USG %20 ve üzeri yağlanmayı saptayabildiği için en düşük sensitivite ve spesifiteye sahip görüntüleme yöntemidir. USG temelli elastografi yöntemi ile '*controlled attenuation parameter*' (CAP) ve sertlik '*stiffness*' değeri karaciğer yağlanması ve karaciğer fibrozis düzeyinin ölçülmesinde kullanılmaktadır. MRE ise karaciğerde olan yağlanmayı (PDFF, proton-density-fat-fraction) ve sertliği (fibrozis) saptayabildiği için en güvenilir invazif olmayan görüntülemedir (70, 71). Tanıda

kullanılabilecek olan diğere bir yöntem karaciğere biyopsisi olup kesin tanı, hastalık evresini ve alternatif tanıları ekarte etmek için kullanılan bir yöntemdir (67).

Tablo 4.4. Non-invazif fibrozis skorlama testleri

Non-invazif skorlamalar	Parametreler
FIB-4	Yaş, AST, ALT, trombosit sayısı
APRI	AST, trombosit sayısı
Forns indeksi	Yaş, trombosit sayısı, GGT, total kolesterol
AST/ALT oranı	ALT, AST
Hyarulonik Asit	Hyarulonik asit
ELF testi	Hyarulonik asit, PIIINP*, TIMP-I**
Fibrotest	Haptoglobulin, a2-makroglobulin, apolipoprotein-A1, bilirubin, GGT
Fibrometer A	Yaş, kilo, glukoz, AST, ALT, trombosit sayısı, ferritin
NFS	Yaş, VKİ, bozulmuş açlık glukozu/Diabetes Mellitus varlığı, AST, ALT, Trombosit sayısı, albümin

*PIIINP: Terminal peptide of prokollajen III, **TIMP-1: Tissue inhibitor of metalloproteinase 1

Siroz gelişen hastalar kompanse dönemde asemptomatik olabilmektedir. Bununla birlikte sarılık, assit, varis kanaması, hepatik ensefalopati ve hepatorenal sendrom (HRS) gelişimi ile dekompanse şekilde de tanı konulabilir. Kompanse sirozu olan hastalar başta alkol tüketimi olmak üzere risk faktörleri devam ettiği sürece dekompensasyon riski taşımaktadırlar.

Alkole bağlı karaciğere hastalıklarının tedavisinde en önemli basamak alkolün tamamen bırakılmasıdır. Siroz gelişmiş olan hastalarda siroz ilişkili komplikasyonların yönetimi diğere etyolojilere bağlı sirozlu hasta yönetimi ile aynıdır.

4.6. Klinik seyir ve Seyre Etki Eden Faktörler

AKH'lı hastalarda hastalık seyri öncelikle alkol kullanımının devamı ile ilişkilidir. Alkol haricinde başlıca cinsiyet, etnisite, obezite, eşlik eden karaciğere hastalığı evresi, demir yükü, genetik faktörler, hepatotoksik ajan kullanımı, mikrobiyal disbiyozis, anormal lipoprotein düzeyleri gibi faktörlerin de hastalık seyrine etkili olabildikleri ileri sürülmüştür (10-19). Bununla birlikte hastalık seyri özellikle sirotik hastalarda gelişen komplikasyonlar ve HSK gelişimi ile ilişkilidir. Sonlanımı öngörmek için sirotik hastalarda Child ve MELD skorları, steatoz/steatohepatitli hastalarda ise invazif olmayan skorlamalar kullanılabilmektedir.

İnvazif olmayan skorlamalar ve saptanan hastalık evresi de hastalık seyrini öngörebilmektedir (72). Rasmussen ve arkadaşlarının çalışması, AKH hastalarında FIB-4, NFS, Fornis indeksi ve ELF skorlarının karaciğere ilişkili olay ve mortaliteyi öngörebildiğini

göstermiştir (73). Siroz hastalarında ise prognoz son dönem karaciğer hastalığı modeli (MELD), son dönem karaciğer hastalığı modeli-sodyum (MELD-Na) ve Child-Pugh (CHILD) skoru ile öngörülmektedir. Prognoz özellikle siroz ilişkili komplikasyon gelişimi ile ilişkilidir. Assit, bu hastalarda en sık görülen dekompanse bulgusudur (74) (75). Assit ve varis kanaması gelişen hastalarda mortalite 1 yılda %49, hepatik ensefalopati gelişenlerde ise %64 bulunmuştur. Karaciğer ilişkili komplikasyon gelişimi ve mortalite ile en güçlü ilişkinin devam eden alkol alımı olduğu gösterilmiştir (48). Başka bir çalışmada ise, 100 AKH'lı 15 yıl boyunca takip edilmiş (32). Takiplerde 5, 10 ve 15.yılda mortalite oranı sırasıyla %71, %84 ve %90 olarak saptanmıştır. Mortalitenin bağımsız öngörücüleri olarak yaş ve devam eden alkol alımı olduğu belirlenmiştir (19).

AKH hastaları HSK gelişme riski taşımaktadırlar. Yapılan bir çalışmada, alkol alım düzeylerine göre az, orta ve yüksek doz alkol alan bireylerde HSK riski araştırılmış. Hiç alkol almayan bireylere göre, HSK rölatif risk artışı sırayla 1.45, 3.03 ve 3.6 kat olarak bulunmuştur (76). İspanya'da yapılan bir çalışmada, Child-A ve Child-B alkole bağlı sirozu olan hastalarda yıllık HSK gelişim insidansı %2.6 olarak saptanmıştır (77). HSK insidansı tedavi edilmemiş HBV ve HCV ilişkili sirozdan daha düşük olmakla birlikte otoimmün hepatit ve nonalkolik yağlı karaciğer ilişkili HSK insidansına göre daha yüksek izlenmiş (77). Fransa'da yapılan diğer bir çalışmada, alkole bağlı ve HCV ilişkili sirozlu hastalar prospektif olarak takip edilmiş, 5 yıllık kümülatif HSK insidansı alkol ilişkili grupta %16, HCV ilişkili grupta %22, karışık etyolojili grupta %29 olduğu saptanmıştır (78). Ioannou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 2126 hastanın takibinde HSK insidansı yıllık %1.3 izlenmiş olup alkole bağlı siroz grubunda yıllık insidans %0.6 saptanmış, HBV-HCV ilişkili sirozlularda HSK insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (79). Alkol bırakılması sonrası ise HSK riski yıllık %6-7 arasında bir düşüş göstermektedir (80).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Çalışma Protokolü

Çalışmamız tek merkezli retrospektif kesitsel bir araştırmadır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı Karaciğer Hastalıkları İzlem Polikliniği'ne 01/01/2001 ile 31/12/2021 tarihleri arasında başvuran AKH hastalarının verileri değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş ve üzeri olmak,
- AKH tanısı almış olmak,

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 18 yaşından küçük olan,
- Takipsiz olanlar,
- Ağır psikiyatrik sorunları olanlar
- Olur formu vermeyenler dahil edilmemiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, biyokimya, görüntüleme ve anamnez verileri hastane AVICENNA hasta takip sisteminden poliklinik takip dosyalarından retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyet, vücut kitle indeksleri (VKİ), alkol ve sigara kullanımı ile ilgili bilgiler, ek hastalıkları, tanı anındaki laboratuvar değerleri, hastalık ilişkili komplikasyonları, hastane yatışları, nakil ve ölüm bilgileri demografik veriler olarak kaydedildi. Hastalar hepatosteatoz/steatohepatit ve siroz olarak iki grupta incelendi.

Gruplar için sonlanım noktaları belirlendi. Birincil sonlanım olarak;

- 1) Hepatosteatoz/steatohepatit ile tanısı alan hastalar için siroz gelişimi olarak belirlendi.
- 2) Siroz hastaları için ise dekompanseasyon gelişimi, karaciğer nakli ve mortalite olarak belirlendi.

Alkol verilerinden alkol türü bira, sert içkiler (rakı, votka, viski), şarap olarak, alkol kullanım paterni günlük, günde 1-2 kez şeklinde, alkol kullanım süresi yıl olarak, alkol miktarı gram/gün cinsinden belirtildi. Aktif alkol tüketimi son 2 ay içinde alkol alan hastalar olarak belirlendi. Sigara tüketimi hiç kullanmış, geçmişte kullanmış, aktif içiciler olarak sınıflandırıldı. Sigara tüketim miktarı paket/yıl şeklinde belirtildi.

FIB-4, Forns indeksi, APRI, NFS, AST/ALT skorları hepatosteatoz/steatohepatit ve kompanse siroz hastalarında tanı anında ölçüldü.

- FIB-4: Yaş, AST, ALT, trombosit sayısı
- Forns İndeksi: Yaş, trombosit sayısı, GGT, total kolesterol
- APRI: AST, trombosit sayısı
- NFS: Yaş, VKİ, bozulmuş açlık glukozu/DM varlığı, AST, ALT, Trombosit sayısı, albümin
- AST/ALT: AST, ALT

Hastane yatış gereksinimi ve sayısı sadece karaciğer sebepli yatışlar açısından değerlendirildi. Karaciğer nakil endikasyonları ve mortalite nedenleri verilerden elde edildi.

5.2. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca ve uç değerle; ordinal ve kategorik değişkenler için ise frekans tabloları ile verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan sayısal değişkenler için Student's T-Testi, normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher Testi kullanıldı. Genel sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. İki grubun sağ kalım üzerine etkisi log rank testi kullanılarak incelendi. $P < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Bu tez çalışmasına AKH tanısı almış toplam 187 hasta alındı. Hastaların 183'ü (%97.9) erkek, 4'ü (%2.1) kadındı. Bu 187 hastanın, 59'u (%31.4) hepatosteatoz/steatohepatit, 128'i (%68.6) siroz tanısı almıştı. Tanı anındaki ortalama yaş 51.6 ± 10.1 olarak izlendi. Hastaların 63'ünde (%35) DM, 49'unda (%27.5) HT, 29'unda (%16.3) aterosklerotik kalp hastalığı olduğu görüldü. Hastaların 136'sı (%94.4) sert içki, 49'u (%34) bira, 6'sı (%4.2) şarap içmekteydi. Hastaların %88'i günlük, %6'sı gınaşırı ve %6'si haftada 1-2 kez alkol tüketmekteydi. Günlük alkol tüketimi ortanca 160 (10-500) gram, alkol kullanım süresi ortanca 30 (5-50) yıl olarak saptandı. Tanı anında hastaların %56'sı aktif sigara içicisi, %39'u sigarayı bırakmış ve %5'i hiç içmemişti.

Tanı anında hepatosteatoz/steatohepatiti bulunan 59 hastanın 57'si (%96.6) erkek, 2'si (%3.4) kadındı. Tanı yaşı ortalama 47.1 ± 11.0 olarak izlendi. Bu hastaların %33'ünde HT, %23'ünde DM, %11'inde aterosklerotik kalp hastalığı mevcut idi. Bu hastaların %94'ü sert içki, %44'ü bira, %10'u şarap tüketmekteydi. Hastaların %80'ı günlük, %6'sı gınaşırı, %14'ü haftada 1-2 olacak şekilde alkol tüketmekteydi. Günlük alkol miktarı ortanca 140 (10-400) gram, alkol tüketilen süre ortanca 20 (5-45) yıl olarak saptandı.

Tanı anında sirozu bulunan 128 hastanın 126'sı (%98.4) erkek, 2'si (%1.6) kadın idi. Tanı yaşı ortalama 53.6 ± 8.9 izlendi. Sirotik hastaların %41'inde DM, %25'inde HT, %19'unda aterosklerotik kalp hastalığı mevcuttu. Hastaların, %95'i sert içki, %29'u bira, %1'i ise şarap tüketmekteydi. Bu hastaların %92'si günlük, %6'sı gınaşırı, %2'si ise haftada 1-2 şeklinde alkol almaktaydı. Günlük alkol miktarı ortanca 180 (20-500) gram, alkol tüketilen süre ortanca 30 (10-50) yıl izlendi. Tanı anında sirotik hastaların %15'i Child A, %56'sı Child B ve %29'u ise Child C evresindeydi. MELD skoru ortanca 14 (7-33), MELD Na skoru ise 15 (7-34) olarak izlendi. Tanı anında sirozlu hastalardan 56'sı (%43.8) dekompanse idi. Dekompanse hastaların 40'ında (%71.4) assit, 10'unda (%17.8) varis kanaması ve 6'sında (%10.7) hepatik ensefalopati bulunmaktaydı. Tanı anında 10 (%5.3) hastada HSK, 11 (%6) hastada ise karaciğer dışı malignite saptandı (Tablo 6.2).

Tanı anında tüm hastalarda ortanca FIB-4 skoru 2.28 (0.28-15.57), NFS skoru -1.26 (-5.57-10.26), Forns indeksi 5.8 (-0.08-12.18), APRI 0.71 (0.09-9.28), AST/ALT 1.2 (0.41-5.86) olarak izlendi. Hepatosteatoz/steatohepatit olan hastalarda ortanca FIB-4 skoru 1.71, NFS skoru

-2.06, Forns indeksi 5, APRI 0.52, AST/ALT 1.13 olarak saptanırken, kompanse sirozlu hastalarda ise sırasıyla FIB-4 skoru 4.47, NFS skoru 2.7, Forns indeksi 8.2, APRI 1.34, AST/ALT oranı ise 1.52 bulundu (tüm skorlar için p<0.001).

Tablo 6.1.a. Tanı anında hepatosteatoz/steatohepatit ve sirozlu hastaların tanımlayıcı bilgileri

	Tüm hastalar N= 187	Steatoz/Steatohepatit n= 59	Siroz n= 128	p değeri
Yaş (yıl)				<0.001^c
ortalama±SS	51.6±10.1	47.1±11	53.6±8.9	
Cinsiyet				0.59 ^a
Erkek	183 (97.9)	57 (96.6)	126 (98.4)	
Kadın	4 (2.1)	2 (3.4)	2 (1.6)	
VKİ*, n=85				0.85 ^d
ortanca (min-max)	26,2 (16.1-59.9)	26.4 (16.9-38.9)	26.2 (16.1-59.9)	
Alkol türü*, n=144				
Bira	49 (34)	22 (44)	27 (28.7)	0.065 ^b
Sert İçki	136 (94.4)	47 (94)	89 (94.7)	>0.99 ^a
Şarap	6 (4.2)	5 (10)	1 (1.1)	0.019^a
Alkol paterni*, n=146				0.018^b
Günlük	128 (87.7)	40 (80)	88 (91.7)	
Günaşırı	9 (6.2)	3 (6)	6 (6.3)	
Haftada 1-2	9 (6.2)	7 (14)	2 (2.1)	
Günlük alkol miktarı*, gr, n=146				0.11 ^d
ortanca (min-max)	160 (10-500)	140 (10-400)	180 (20-500)	
Alkol tüketilen süre, yıl*, n=168				<0.001^d
ortanca (min-max)	30 (5-50)	20 (5-45)	30 (10-50)	
Alkol kullanılmayan süre*, ay, n=152				0.56^d
ortanca (min-max)	32.5 (0-318.3)	26.6 (0-156)	35 (0-318.3)	
Aktif alkol tüketimi*, n=152	62 (40.8)	24 (45.3)	38 (38.4)	0.41 ^b
Sigara kullanımı*, n=149				0.50 ^b
Yok	7 (4.7)	1 (2)	6 (6)	
Bırakmış	58 (38.9)	21 (42.9)	37 (37)	
Var	84 (56.4)	27 (55.1)	57 (57)	
Sigara paket/yıl*, n=131				0.19 ^d
ortanca (min-max)	30 (0-100)	30 (0-80)	37.5 (0-100)	
Eşlik eden hastalık*, n=178				
HT	49 (27.5)	19 (33.3)	30 (24.8)	0.23 ^b
DM	63 (35.4)	13 (22.8)	50 (41.3)	0.016^b
Kalp hastalığı	29 (16,3)	6 (10.5)	23 (19)	0.15 ^b

*n (%), ^aChi-square, ^bFisher's Exact Test, ^cIndependent-Samples T Test, ^dMann-Whitney U

Tablo 6.1.b. Tanı anında hepatosteatoz/steatohepatit ve sirozlu hastaların tanımlayıcı bilgileri

	Tüm hastalar N= 187	Steatoz/Steatohepatit n= 59	Siroz n= 128	p değeri
Laboratuvar değerleri				
ALT*, n=184				0.002^d
ortanca (min-max)	33.5 (7-1799)	46 (10-1799)	31 (7-1069)	
AST*, n=184				0.13 ^d
ortanca (min-max)	55 (10-1208)	43 (11-897)	58 (10-1208)	
GGT*, n=184				0.50 ^d
ortanca (min-max)	144 (9-2435)	158 (14-1924)	143 (9-2435)	
ALP*, n=182				<0.001^d
ortanca (min-max)	103 (18-429)	79 (39-201)	121 (18-429)	
Total bilirübin*, n=182				<0.001^d
ortanca (min-max)	1.65 (0.2-36.2)	0.8 (0.2-7.4)	2.3 (0.3-36.2)	
INR*, n=183				<0.001^d
ortanca (min-max)	1.23 (0.8-7.25)	0.96 (0.8-1.48)	1.32 (0.93-7.25)	
Albumin*, n=183				<0.001^c
ortalama±SS	3.41±0.8	4.2±0.5	3±0.6	
Kreatinin*, n=184				0.96 ^d
ortanca (min-max)	0.82 (0.4-3.64)	0.84 (0.4-1.16)	0.8 (0.48-3.64)	
Trombosit*, n=184				<0.001^d
ortanca (min-max)	147 (16-670)	238 (111-600)	114 (16-670)	
Total kolesterol*, n=169				<0.001^d
ortanca (min-max)	165 (55-494)	225 (114-381)	149.5 (55-494)	
HDL*, n=167				<0.001^d
ortanca (min-max)	44 (4-202)	53 (13-202)	36.1 (4-105)	
LDL*, n=167				<0.001^d
ortanca (min-max)	99 (14-413)	124 (29-277)	88 (14-413)	
Trigliserid*, n=169				<0.001^d
ortanca (min-max)	102 (40-952)	167 (55-952)	93 (40-397)	
Ferritin*, n=149				0.76 ^d
ortanca (min-max)	147 (8-3582)	143 (19-1902)	147.5 (8-3582)	
CRP*, n=169				<0.001^d
ortanca (min-max)	10 (0.6-213)	3.8 (0.6-180)	14.8 (1.5-213)	
HSK	10 (5.3)	1 (1.7)	9 (7)	0.17 ^a
HSK dışı malignite	11 (6)	1 (1.7)	10 (8)	0.11 ^a

*n (%), ^aChi-square, ^bFisher's Exact Test, ^cIndependent-Samples T Test, ^dMann-Whitney U, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Tablo 6.1.c. Tanı anında hepatosteatoz/steatohepatit ve sirozlu hastaların tanımlayıcı bilgileri

	Tüm hastalar N= 187	Steatoz/Steatohepatit n= 59	Siroz n= 128	p değeri
FIB4*, n=82				<0.001^d
ortanca (min-max)	2.28 (0.28-15.57)	1.71 (0.28-10.79)	4.47 (1.57-15.5)	
NFS*, n=51				<0.001^d
ortanca (min-max)	-1.26 (-5.57-10.26)	-2.06 (-5.77-10.26)	2.7 (-0.71-4.66)	
FORNS*, n=78				<0.001^d
ortanca (min-max)	5,8 (-0,08-12,18)	5 (-0,08-8,28)	8.2 (4.99-12.18)	
APRI*, n=82				<0.001^d
ortanca (min-max)	0.71 (0.09-9.28)	0.52 (0.09-9.28)	1.34 (0.25-5.67)	
AST/ALT*, n=82				0.001^d
ortanca (min-max)	1.2 (0.41-5.86)	1.13 (0.41-4.01)	1.52 (0.73-5.86)	
Child Pugh*, n=124				
ortanca (min-max)	-	-	8 (5-14)	-
Child evre*, n=124				
Child Pugh A	-	-	18 (14.5)	-
Child Pugh B	-	-	69 (55.6)	-
Child Pugh C	-	-	37 (29.8)	-
MELD*, n=124				-
ortanca (min-max)			14 (7-33)	
MELD Na*, n=124				-
ortanca (min-max)		-	15 (7-34)	

*n (%), ^cIndependent-Samples T Test, ^dMann-Whitney U

Tablo 6.2. Tüm hastalarda HSK dışı maligniteler

Kanser tipi	n
Larenks kanseri	2
Mesane kanseri	2
Akciğer kanseri	2
Kolangiyosellüler kanser	2
Dil kökü kanseri	1
Kolon kanseri	1
Testis kanseri	1

6.2. Hastalık Seyri

Ortanca 43.9 aylık takip süresinde 59 hepatosteatoz/steatohepatit olan hastanın 12'sinde (%20.3) siroz gelişti. Bu 59 hastadan %54.7'si takipte alkol kullanımını bırakırken, %45.3'ü alkol alımına devam etti (Tablo 6.1.a). Alkol kullanımına devam eden hastalardan %25'inde (6 hasta) siroz gelişti. Siroz gelişen 12 hastanın tanı yaşları siroz gelişmeyen hastalara göre daha ileriydi (50.8 ± 8.8 ile 46.1 ± 11.4 yıl, $p=0.18$). Siroz gelişmiş olan hastalarda ortalama sigara kullanım öyküsü, siroz gelişmeyen hastalara göre daha fazlaydı (50.7 ± 22.1 paket/yıl ile 29.3 ± 15.7 paket/yıl, $p=0.02$). Siroza ilerleyen hastalarda tanı anında FIB-4 skoru ve Forns indeksi anlamlı düzeyde yüksek izlendi (FIB-4 ortalama 1.8 ile 2.95, Forns ortalama 4.32 ile 6.33, $p=0.02$ ve $p=0.001$), (Tablo 6.4).

Siroz tanısı olan 128 hastanın ortanca 30.4 aylık takip süresince hastaların %62'sinin alkol kullanmadığı, %38'in alkol kullanımına devam ettiği saptandı. Kompanse sirozu olan 72 (%56.2) hastanın takipler sırasında, 57'sinin (%79.1) dekompanse olduğu görüldü. Dekompanse olan hastaların 43'ü (%75.4) alkol kullanmaya devam ediyordu. Bu hastaların 39'unda (%68.4) assit, 14'ünde (%24.5) hepatik ensefalopati ve 4'ünde (%7) varis kanaması görüldü. Tanı anında ve takiplerde dekompanse olan 113 hastanın 63'ü (%55.7) kaybedildi. 17 (%15) hasta ise karaciğer nakli oldu. Sirozlu hastaların seyri sırasında 6 (%4.7) hastada kronik zeminde akut karaciğer yetmezliği geliştiği görüldü. Sirozlu hastaların 9'unda (%7) de novo HSK gelişti.

Çalışmaya alınan AKH olan hastaların ortanca 32.6 aylık takip süresince 103'ünde (%66.9) karaciğer hastalığı sebebiyle hastane yatış gereksinimi oldu. Bu hastaların 93'ü (%90.2) siroz, 10'u (%9.7) ise hepatosteatoz/steatohepatit hastasıydı. Hastane yatış sayısı ortanca 2 (0-21) izlendi. Hastaneye yatan hastaların %39'unda iv antibiyotik tedavisi gereksinimi olan enfeksiyonlar gözlemlendi. Ciddi enfeksiyon sayısı tüm hasta grubunda ortanca 0 (0-6) izlenmiş olup siroz hastalarında ortanca 1 (0-6) olarak izlendi. Enfeksiyon nedenleri Tablo 6.3'te verilmiştir.

Tablo 6.3. Tüm hastalarda ciddi enfeksiyon nedenleri

Enfeksiyon tipi	n
Akciğer enfeksiyonu	31
Spontan bakteriyel peritonit	22
İdrar yolları enfeksiyonu	19
Sellülit	7
Diğer	2
Odağı belirlenemeyen	57

Tablo 6.4. Hepatosteatoz/Steatohepatit hastalarında tanımlayıcı özellikler ve hastalık seyri ile ilişkisi

	Siroz olmayan n=47	Siroz olan n=12	p değeri
Yaş (yıl)			0.18 ^c
ortalama±SS	46.1±11.4	50.8±8.8	
Cinsiyet			>0.99 ^a
Erkek	45 (95.7)	12 (100)	
Kadın	2 (4.3)	0 (0)	
VKİ*, n=43			0.93 ^c
ortalama±SS	26.9±3.9	27.4±4.1	
VKİ 30 ve üzeri*, n=43	7 (18.9)	2 (33.3)	0.59 ^a
Takip süresi*, ay, n=59			0.003^c
ortalama±SS	47±50.2	94.3±41.4	
Alkol türü*, n=50			
Bira	22 (57.9)	0 (0)	<0.001^b
Sert İçki	35 (92.1)	12 (100)	>0.99 ^a
Şarap	5 (13.2)	0 (0)	0.32 ^a
Alkol paterni*, n=50			0.27 ^b
Günlük	29 (76.3)	11 (91.7)	
Günaşırı	2 (5.3)	1 (8.3)	
Haftada 1-2	7 (18.4)	0 (0)	
Günlük alkol miktarı*, gr, n=50			0.093 ^c
ortalama±SS	159.1±118.9	216.3±86.5	
Alkol tüketilen süre*, yıl, n=54			>0.99 ^c
ortalama±SS	23.6±11	23.8±11.3	
Alkol kullanılmayan süre*, ay, n=53			0.40 ^c
ortalama±SS	39.5±41.5	25.5±34.2	
Aktif alkol tüketimi*, n=53	20 (47.6)	6 (54.5)	0.69 ^a
Sigara kullanımı*, n=49			0.62 ^b
Yok	1 (2.4)	0 (0)	
Bırakmış	19 (45.2)	2 (28.6)	
Var	22 (52.4)	5 (71.4)	
Sigara paket/yıl*, n=47			0.020^c
ortalama±SS	29.3±15.7	50.7±22.1	
Eşlik eden hastalık*, n=57			
HT	16 (35.6)	3 (25)	0.73 ^a
DM	10 (22.2)	3 (25)	>0.99 ^a
Kalp Hastalığı	6 (13.3)	0 (0)	0.33 ^a
Laboratuvar bulguları			
ALT*, n=59			0.75 ^c
ortalama±SS	102.4±260.5	63.8±62.7	
AST*, n=59			0.68 ^c
ortalama±SS	95.1±147.2	70.5±41.8	

GGT* , n=59			0.060 ^c
ortalama±SS	281.3±391.6	399.2±326.9	
ALP* , n=57			0.63 ^c
ortalama±SS	86.4±37.7	82.4±19.7	
Total bilirübin* , n=57			0.053 ^c
ortalama±SS	1±1.1	1.1±0.2	
INR* , n=58			0.003^c
ortalama±SS	0.96±0.11	1.12±0.17	
Albumin* , n=58			0.12 ^c
ortalama±SS	4.3±0.6	4.1±0.5	
Kreatinin* , n=59			0.25 ^c
ortalama±SS	0.81±0.15	0.86±0.19	
Trombosit* , n=59			0.003^c
ortalama±SS	265.7±98.9	183.6±61	
Total kolesterol* , n=55			0.49 ^c
ortalama±SS	232.1±65.9	217.4±48.1	
HDL* , n=55			0.81 ^c
ortalama±SS	58.7±29.4	59.6±20	
LDL* , n=55			0.79 ^c
ortalama±SS	136.3±54	127.2±32.1	
Trigliserid* , n=55			0.16 ^c
ortalama±SS	206.6±160.3	188.1±215.4	
Ferritin* , n=51			0.62 ^c
ortalama±SS	260.7±348.3	388.1±468.6	
CRP* , n=54			0,17 ^c
ortalama±SS	9,3±17,1	29,7±54,9	
HSK	0 (0)	1 (8.3)	0.20 ^a
HSK dışı malignite	0 (0)	1 (8.3)	0.20 ^a
Kronik zeminde akut karaciğer yetmezliği	0 (2.1)	2 (25)	0.016 ^a
İnvazif olmayan skorlamalar			
FIB4* , n=55			0.020^c
ortalama±SS	1.8±1.76	2.95±2.06	
NFS* , n=41			0.063 ^c
ortalama±SS	-1.86±2.58	0.07±2.39	
FORNS* , n=52			0.001^c
ortalama±SS	4.32±1.9	6.33±1.58	
APRI* , n=55			0.10 ^c
ortalama±SS	0.96±1.53	1.09±0.78	
AST/ALT* , n=55			0.23 ^c
ortalama±SS	1.22±0.7	1.55±0.92	

*n (%), ^aChi-square, ^bFisher's Exact Test, ^cIndependent-Samples T Test, ^dMann-Whitney U

6.3. Karaciğer Nakli ve Mortalite

Çalışmaya alınan hastaların 24'ü (%12.8, 3 hasta hepatosteatoz/steatohepatit iken 21 siroz) karaciğer nakli olurken, 72'si (%38.5, 5 hasta hepatosteatoz/steatohepatit iken 67 hasta siroz) ise kaybedildi. Hepatosteatoz/steatohepatit olan 59 hastanın 8'i (%13.6) karaciğer nakli olmuş ve/veya kaybedilmiştir. Başlangıç tanısı siroz olan 128 hastanın 88'i (%68.8) karaciğer nakli olmuş ve/veya kaybedilmiştir. Tanı anında sirozu olan hastalarda olmayanlara göre karaciğer nakli ve/veya mortalite anlamlı derecede yüksek saptandı (%68.8 ile %13.6, $p<0.001$). Mortalite nedenleri Tablo 6.5'de gösterilmiştir.

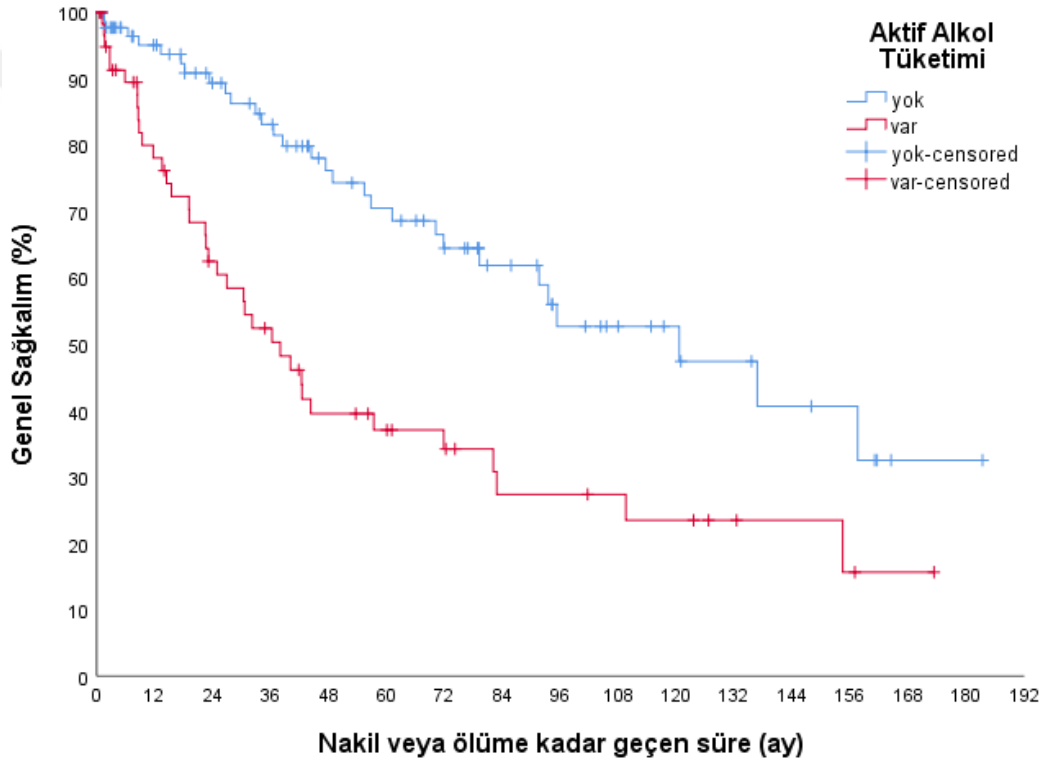
Tablo 6.5. Tüm hasta grubunda ölüm sebepleri

Ölüm sebebi	n
Karaciğer ilişkili	29
Çoklu organ yetmezliği	14
Ensefalopati	5
Sepsis	4
Varis kanaması	3
Hepatorenal sendrom	3
Karaciğer ilişkili olmayan	6
Enfeksiyon	4
HSK dışı kanser	1
Diğer	1
Nedeni saptanamayan/bilinmeyen	37

Karaciğer nakli ve/veya mortalite üzerine etki eden faktörler değerlendirildiğinde; karaciğer nakli olan ve/veya kaybedilen hastalar daha ileri yaşlıydı (ortalama yaş, 53.4 ± 9.2 ile 49.7 ± 10.6 yıl, $p=0.014$). Karaciğer nakli olan ve/veya kaybedilen hastalarda alkol tüketimi (ortanca 200 gr/gün ile 140 gram/gün, $p<0.001$), süresi (ortanca 30 yıl ile 25 yıl, $p<0.001$) anlamlı olarak daha fazla ve alkol tipi (sert içki ile hafif/orta sert içki) ($p=0.002$, $p=0.03$) anlamlı olarak farklıydı. Karaciğer nakli olan ve/veya kaybedilen hastalarda alkol kullanmama (bırakma) süresi anlamlı derecede daha kısaydı (ortanca 0 ile 64 ay, $p<0.001$). Aktif alkol alımına devam eden hastalarda alkol kullanmayan hastalara göre karaciğer nakli olan ve/veya kaybedilen hastalar daha yüksekti (24 ile 38, $p=0.001$) (Şekil 6.1). Diğer taraftan, aktif sigara içicisi hastalarda (sigara tüketen %68.9 ve tüketmeyen %31.1) ve sigara kullanımı fazla olanlarda (ortanca 30 paket/yıl ile 40 paket/yıl) karaciğer nakli olan ve/veya kaybedilen hastalar daha yüksekti ($p=0.005$, $p<0.001$) (Tablo 6.6).

Karaciğer nakli olan ve/veya kaybedilen hastalarda, başlangıç FIB-4 skoru (ortanca 1.9 ve 3.56, $p<0.001$), NFS skoru (ortanca -1.54 ile 2.76, $p=0.01$), Forns indeksi (ortanca 5.4 ile 8.21, $p<0.001$) ve APRI skoru (ortanca 0.55 ile 1.16, $p=0.005$), sürvi eden diğer AKH hastalarına göre anlamlı düzeyde yüksek izlendi. Karaciğer nakli olan ve/veya kaybedilen hastalarda hastane yatış sayısı (ortanca 1 ile 2, $p=0.013$), iv antibiyoterapi kullanımı (16 ile 45 hasta, $p<0.001$) ve ciddi enfeksiyon sayısı (ortanca 0 ile 1, $p<0.001$) anlamlı düzeyde yüksek izlendi (Tablo 6.6).

Ayrıca, AKH seyrinde akut karaciğer yetmezliği gelişen 8 hastanın 4'ü (%50) karaciğer nakli oldu, geri kalan 3 (%37.5) hasta ise kaybedildi.



Şekil 6.1. Alkol ilişkili karaciğer hastalığı seyrinde aktif alkol alımının seyre etkisi

Tablo 6.6. Tüm hastalarda karaciğer nakli ve/veya mortalite gelişimine etki eden faktörler

	Survi (n=91)	Nakil / Kaybedilen (n=96)	p değeri
Yaş, (yıl)			0.014^c
ortalama±SS	49.7±10.6	53.4±9.2	
Cinsiyet			0.36 ^b
Erkek	88 (96.7)	95 (99)	
Kadın	3 (3.3)	1 (1)	
VKI*, n=85			0.41 ^d
ortanca (min-max)	26.2 (16.9-38.9)	27.7 (16.1-59.9)	
VKI 30 ve üzeri*, n=85	13 (19.1)	7 (41.2)	0.11 ^b
Alkol türü*, n=144			
Bira	35 (45.5)	14 (20.9)	0.002^a
Sert İçki	72 (93.5)	64 (95.5)	0.72 ^b
Şarap	6 (7.8)	0 (0)	0.030^b
Alkol paterni*, n=146			0.29 ^a
Günlük	65 (84.4)	63 (91.3)	
Günaşırı	5 (6.5)	4 (5.8)	
Haftada 1-2	7 (9.1)	2 (2.9)	
Günlük alkol miktarı*, gr, n=146			<0.001^d
ortanca (min-max)	140 (10-400)	200 (40-500)	
Alkol tüketilen süre*, yıl, n=168			<0.001^d
ortanca (min-max)	25 (5-45)	30 (10-50)	
Alkol kullanılmayan süre*, ay, n=152			<0.001^d
ortanca (min-max)	64 (0-318.3)	0 (0-89)	
Aktif alkol tüketimi*, n=152	24 (28.6)	38 (55.9)	0.001^a
Sigara kullanımı*, n=149			0.005^a
Yok	6 (8)	1 (1.4)	
Bırakmış	33 (44)	22 (29.7)	
Var	36 (48)	51 (68.9)	
Sigara paket/yıl*, n=131			<0.001^d
ortanca (min-max)	30 (0-100)	40 (0-100)	
Eşlik eden hastalık*, n=178			
HT	30 (34.5)	19 (20.9)	0.042^a
DM	27 (31)	36 (39.6)	0.23 ^a
Kalp hastalığı	12 (13.8)	17 (18.7)	0.38 ^a
Başlangıç tanı*			<0.001^a
Steatoz/Steatohepatit	51 (56)	8 (8.3)	
Siroz	40 (44)	88 (91.7)	
Laboratuvar değerleri			
Total bilirübin*, n=182			<0.001^d
ortanca (min-max)	1 (0.2-23)	2.3 (0.5-36.2)	
INR*, n=183			<0.001^d
ortanca (min-max)	1.05 (0.8-7.25)	1.36 (0.84-3.29)	
Albumin*, n=183			<0.001^d
ortanca (min-max)	3.8 (1.3-5.2)	3 (1.3-4.7)	

Trombosit*, n=184			<0.001^d
ortanca (min-max)	191 (16-670)	114 (24-419)	
Total kolesterol*, n=169			<0.001^d
ortanca (min-max)	196 (98-494)	142 (55-296)	
HDL*, n=167			<0.001^d
ortanca (min-max)	51 (18-202)	34.4 (4-112)	
LDL*, n=167			<0.001^d
ortanca (min-max)	116 (29-413)	82.4 (14-227)	
Trigliserid*, n=169			0.003^d
ortanca (min-max)	118.5 (43-952)	98 (40-377)	
CRP*, n=169			0,016^d
ortanca (min-max)	7,9 (0,6-213)	11,9 (1,5-158)	
HSK	2 (2.2)	17 (17.7)	<0.001^a
HSK dışı malignite	2 (2.2)	9 (9.6)	0.035^a
Kronik zeminde akut karaciğer yetmezliği	1 (1.1)	7 (7.3)	<0.001^a
Dekompansasyon*, n=113	33 (86,8)	80 (96,4)	0,11 ^b
Skorlamalar			
FIB4*, n=82			<0.001^d
ortanca (min-max)	1.9 (0.28-14.54)	3.56 (0.63-15.57)	
NFS*, n=51			0.010^d
ortanca (min-max)	-1.54 (-5.77-10.26)	2.76 (2.31-3.6)	
FORNS*, n=78			<0.001^d
ortanca (min-max)	5.4 (-0.08-9.56)	8.21 (2.64-12.18)	
APRI*, n=82			0.005^d
ortanca (min-max)	0.55 (0.09-9.28)	1.16 (0.22-5.67)	
Child Pugh*, n=124			0.19 ^d
ortanca (min-max)	8 (5-11)	9 (5-14)	
MELD*, n=124			0.017^d
ortanca (min-max)	13 (7-24)	14 (9-33)	
Hastane yatış gereksinimi*, n=154	32 (46.4)	71 (83.5)	<0.001^a
Hastaneye yatış sayısı, n=103			0.013^d
ortanca (min-max)	1 (1-15)	2 (0-21)	
Enfeksiyon*, n=155	16 (22.9)	45 (52.9)	<0.001^a
Ciddi enfeksiyon sayısı, n=138			<0.001^d
ortanca (min-max)	0 (0-2)	1 (0-6)	

*n (%), ^aChi-square, ^bFisher's Exact Test, ^cIndependent-Samples T Test, ^dMann-Whitney U

7. TARTIŞMA

Tek merkezli yapılan bu tez çalışmasında, AKH hastalarının demografik ve karakteristik özellikleri ile birlikte AKH'da hastalık seyrine etkili faktörlerin saptanması amaçlanmıştır. Bu çalışma, ülkemizde AKH alanında yapılan çok hasta katılımlı ilk çalışmadır. AKH hastalarında erkek cinsiyet anlamlı derecede ağırlıktaydı. Hastaların yaklaşık üçte birinde DM, HT ve kalp hastalığı eşlik etmekteydi. Tüm hastaların yaklaşık %70'i tanı anında siroz; sirotiklerin ise yaklaşık yarısı (%44) dekompanse idi. Assit varlığı, diğer etyolojilere bağlı sirozda olduğu gibi alkole bağlı sirozda da en sık görülen dekompanse bulgusu olarak saptandı. Sirotik hastaların %5'inde HSK bulunmaktaydı. Bu çalışma verilerine bağlı olarak, AKH, kronik karaciğer hastalıklarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır.

AKB, global olarak sık görülen bir mental bozukluk olup erkeklerde daha sık görülmektedir (Alcohol Use Disorders). AKB'de alkol alım kontrolünde yetersizlik, kompulsif olarak alkol alımı, alkol almadığı sürede negatif bir emosyonel bozukluk mevcuttur. Bu durum alkol alımını kronikleştirmekte, tekrarlayan alım ataklarına yol açmaktadır. AKH olanlarda AKB ve altta yatan karaciğer hastalığı gibi iki farklı klinik tablo bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında, AKH hastalarının takip süresi boyunca sadece yaklaşık yarısının alkölü bıraktığı gözlemlendi. Sirotik hastaların alkol bırakmaya daha yatkın olduğu gözlenirken, sirotik olmayan hastalarla arasında anlamlı bir fark saptanmadı (%62 ile %55, $p>0.05$). Alkol kullanımına devam eden sirotik olmayan hastalardan %25'inde siroz gelişti. Tanı anında siroz olmayanlarda bira ve şarap tüketen hastalarda siroz gelişmedi. Daha önce yapılan diğer çalışmalarda, benzer şekilde şarap tüketen hastalarda siroz gelişiminin sert içki tüketimine göre daha az risk oluşturduğu gösterilmiştir (28, 30). Bununla birlikte, daha önce yapılan çalışmalarda, günlük alkol tüketim sıklığının diğer alkol tüketim sıklıklarına göre siroz gelişme riskini ve mortaliteyi anlamlı düzeyde arttırdığı gösterilmiştir (28, 86). Bu çalışmada, siroz olmayan hastaların büyük kısmında günlük alkol alımı olduğu için diğer alkol kullanım sıklıkları ile karşılaştırılamamıştır. Ayrıca, siroza ilerleyen hastalarda sigara kullanım miktarı (paket/yıl) anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.02$). Bununla birlikte, başlangıçta kompanse sirozu olan hastaların takipler sırasında, %79'unun dekompanse olduğu görüldü. Bu hastalardan %75'i alkol kullanmaya devam eden hastalardı. Bu çalışma sonuçlarına bağlı olarak, AKH'da alkol bırakmanın tedavi yaklaşımında en etkin yaklaşım olduğu söylenebilir.

AKH yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olan ilerleyici kronik karaciğer hastalığıdır. Alkol, bu hastalarda mortalitenin en önemli nedenidir. Bu çalışmada, hastaların 24'ü (%12.8) karaciğer nakli oldu. Hastaların 72'si (%39) ise primer hastalığın progresyonu ya da diğer nedenlerden dolayı kaybedildi. Karaciğer nakli olan ve/veya kaybedilen hastalar daha ileri yaşlıydı ($p=0.014$). Bu veri daha önce yapılan diğer çalışmaları desteklemektedir (32, 81). Obezite ile kötü sonlanım arasında ilişki olduğu gösterilmiş olup çalışmamızda anlamlı ilişki bulunmamıştır (82). Tanı anında ileri evre karaciğer hastalığı varlığı mortalitenin en önemli nedenlerden biridir (81-83). Bu çalışmada, sirozu olanlarda, olmayanlara göre, özellikle MELD skoru yüksek olanlarda, karaciğer nakli ve/veya mortalite anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.001$).

İnvazif olmayan testler, özellikle non alkolik ve alkolik yağlı karaciğer hastalığında hastalık evresi belirlenmesi ve hastalık seyrini belirlemede son zamanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Yakın zamanda, Rasmussen ve arkadaşları, invazif olmayan biyo-belirteçler ile AKH'da prognozun erkenden doğru olarak belirlenebileceğini ileri sürmüşlerdir (73). Hastaya ait ve çevresel risk faktörlerinin bu doğruluğu etkileyeceğini ileri sürmüşlerdir (73). Bu çalışmada, sirotik olmayan hastalarda tanı anındaki FIB-4 ve Forns indeksi değerleri siroza progrese olan hasta grubunda, progresyon olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Bununla birlikte, tanı anında FIB-4, NFS, Forns indeksi ve APRI karaciğer nakli olan ve/veya kaybedilen hastalarda anlamlı düzeyde yüksek izlendi ($p<0.05$). Böylece, invazif olmayan testlerin AKH'da hastalık seyrini önceden belirlemede kullanılabileceği ileri sürülebilir.

Rehm ve arkadaşlarının derleme çalışmasında, alkol tüketim (gram/gün) miktarı arttıkça siroza ilerlemenin ve siroz sonrası morbidite ve mortalitenin arttığı bildirilmiştir (27). Bell ve arkadaşları, alkole bağlı siroz hastalarında 15 yıllık takip sonucunda sonlanım açısından en prognostik gösterge olarak devam eden alkol kullanımı olduğunu bildirmişlerdir (32). Bu çalışmada, karaciğer nakli olan ve/veya kaybedilen hastalarda, sürvi eden hastalara kıyasla aktif alkol kullanımının daha sık ($p=0.001$) ve alkol tüketim miktarının daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$). Özellikle tanı anında siroz olan hastalarda günlük gram bazında alkol tüketim yüksekliği kötü sonlanım ile ilişkili saptandı ($p=0.001$). Bununla birlikte, karaciğer nakli olan ve/veya kaybedilen hastalarda alkol bırakılma süresinin anlamlı düzeyde kısa olduğu izlendi ($p<0.001$). Pessione ve arkadaşlarının çalışmasında, alkole bağlı siroz hastalarında sigara tüketiminin mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (81). Bu çalışmada, karaciğer nakli olan ve/veya kaybedilen hastalarda aktif içicilik ($p=0.001$) ve fazla miktarda sigara kullanımının (paket/yıl) anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$).

Çalışmaya alınan hastalarda takip süresince 19 (%10) hastada HSK, 11 (%6) hastada da karaciğer dışı malignite gelişti. Malignite gelişimi karaciğer nakli olan ve/veya kaybedilen hasta grubunda anlamlı düzeyde daha sık gözlemlendi ($p<0.001$). Bu veri daha önce yapılan çalışmayı kanıtlamaktadır (88).

Xie ve arkadaşları, alkole bağlı sirozlu hastalarda enfeksiyon öyküsünün mortaliteyi belirlediğini göstermiştir (83). Bu çalışmada, karaciğer nakli olan ve/veya kaybedilen hastalarda hastane yatış gereksinimi, hastane yatış sayısı, yatış gerektiren enfeksiyon ve ciddi enfeksiyon görülme sayısı, sürvi eden gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$).



8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma, 187 AKH hastasının değerlendirildiği, AKH'da ülkemizdeki en geniş hasta katılımlı AKH çalışmalarından biri olma özelliği taşımaktadır.

Çalışmamıza dahil edilmiş olan 187 hasta değerlendirildiğinde, başlangıçta siroz ile tanı alan, ileri yaş, günlük alkol kullanım miktarı yüksek, alkol tüketim süresi uzun, aktif alkol alımına devam eden, aktif sigara kullanım öyküsü olan, uzun süre sigara kullananlarda hastalık seyrinin kötü olduğu, karaciğer nakli ihtiyacının oluşabileceği ve mortal bir seyir gelişebileceği saptanmıştır. Sirozu olmayan hastalarda, FIB-4 ve Forns indeksi siroz gelişimini öngörmektedir.

Sirozlu hastalarda, alkol ve sigaranın erken aşamada bırakılması, siroz komplikasyonlarının önlenmesi açısından önemlidir. AKB olan bireylerde alkol ve sigaranın erken dönemde bırakılmasının sağlanması ileride oluşabilecek karaciğer ilişkili morbidite ve mortalitenin önlenmesi açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. AP A. American Psychiatric Association Substance use and addiction-related disorders. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition ed: American Psychiatric Association; 2013.
2. Carvalho AF, Heilig M, Perez A, Probst C, Rehm J. Alcohol use disorders. *Lancet*. 2019;394(10200):781-92.
3. Askgaard G, Leon DA, Kjaer MS, Deleuran T, Gerds TA, Tolstrup JS. Risk for alcoholic liver cirrhosis after an initial hospital contact with alcohol problems: A nationwide prospective cohort study. *Hepatology*. 2017;65(3):929-37.
4. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ, Diseases PGCotAAftSoL, Gastroenterology tPPCotACo. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51(1):307-28.
5. Asrani SK, Mellinger J, Arab JP, Shah VH. Reducing the Global Burden of Alcohol-Associated Liver Disease: A Blueprint for Action. *Hepatology*. 2021;73(5):2039-50.
6. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1683-91.
7. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151-210.
8. Griswold MGea. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2018;392(10152):1015-35.
9. WHO. Global status report on alcohol and health 2014. (WHO, 2016).
10. Eagon PK. Alcoholic liver injury: influence of gender and hormones. *World J Gastroenterol*. 2010;16(11):1377-84.
11. Levy R, Catana AM, Durbin-Johnson B, Halsted CH, Medici V. Ethnic differences in presentation and severity of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39(3):566-74.

12. al. SNe. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1997;25(1):108-11.
13. Gitto S, Micco L, Conti F, Andreone P, Bernardi M. Alcohol and viral hepatitis: a mini-review. *Dig Liver Dis*. 2009;41(1):67-70.
14. Murata T, Takanari H, Watanabe S, Tanaka T, Suzuki S. Enhancement of chronic viral hepatic changes by alcohol intake in patients with persistent HBs-antigenemia. *Am J Clin Pathol*. 1990;94(3):270-3.
15. Ganne-Carrié N, Christidis C, Chastang C, Ziol M, Chapel F, Imbert-Bismut F, et al. Liver iron is predictive of death in alcoholic cirrhosis: a multivariate study of 229 consecutive patients with alcoholic and/or hepatitis C virus cirrhosis: a prospective follow up study. *Gut*. 2000;46(2):277-82.
16. Hartmann P, Seebauer CT, Schnabl B. Alcoholic liver disease: the gut microbiome and liver cross talk. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39(5):763-75.
17. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. HDL in infectious diseases and sepsis. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;224:483-508.
18. Salameh H, Raff E, Erwin A, Seth D, Nischalke HD, Falletti E, et al. PNPLA3 Gene Polymorphism Is Associated With Predisposition to and Severity of Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):846-56.
19. Stickel F, Moreno, C., Hampe, J. & Morgan, M. Y. The genetics of alcohol dependence and alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2017;66(1):195-211.
20. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):16.
21. Glantz MD, Bharat C, Degenhardt L, Sampson NA, Scott KM, Lim CCW, et al. The epidemiology of alcohol use disorders cross-nationally: Findings from the World Mental Health Surveys. *Addict Behav*. 2020;102:106128.
22. JOHN B SAUNDERS OGA, THOMAS F. BABOR, JUAN R. DE LA FUENTE, MARCUS GRANT. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction*. 1993;88(6):791-804.
23. K Bush DRK, M B McDonell, S D Fihn, K A Bradley. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. *Ambulatory*

- Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. *Arch Intern Med.* 1998;1789–95.
24. (WHO) WHO. Food based dietary guidelines. 2003.
 25. Rehm J, Gmel GE, Sr., Gmel G, Hasan OSM, Imtiaz S, Popova S, et al. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease-an update. *Addiction.* 2017;112(6):968-1001.
 26. DHHS, DoA. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. In: 8th ed. <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/2015>.
 27. REHM J, TAYLOR B, MOHAPATRA S, IRVING H, BALIUNAS D, PATRA J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Review.* 2010;29(4):437-45.
 28. Askgaard G, Grønbaek M, Kjær MS, Tjønneland A, Tolstrup JS. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Journal of Hepatology.* 2015;62(5):1061-7.
 29. Åberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P, Jula A. Binge drinking and the risk of liver events: A population-based cohort study. *Liver Int.* 2017;37(9):1373-81.
 30. Becker U, Grønbaek M, Johansen D, Sørensen TI. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology.* 2002;35(4):868-75.
 31. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut.* 1997;41(6):845-50.
 32. Bell H, Jahnsen J, Kittang E, Raknerud N, Sandvik L. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(9):858-63.
 33. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2018;392(10152):1015-35.
 34. WHO. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014 (World Health Organization, 2014).
 35. Sheron N. Alcohol and liver disease in Europe--Simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths. *J Hepatol.* 2016;64(4):957-67.

36. Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, Carrié-Ganne N, Balian A, Trinchet JC, et al. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(9):1047-54.
37. Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: a nationwide population based cohort study. *J Hepatol.* 2011;54(4):760-4.
38. Liangpunsakul S. Clinical characteristics and mortality of hospitalized alcoholic hepatitis patients in the United States. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(8):714-9.
39. Lieber CS, Rubin E, DeCarli LM. Hepatic microsomal ethanol oxidizing system (MEOS): differentiation from alcohol dehydrogenase and NADPH oxidase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1970;40(4):858-65.
40. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(8):599-612.
41. Albano E, Clot P, Morimoto M, Tomasi A, Ingelman-Sundberg M, French SW. Role of cytochrome P4502E1-dependent formation of hydroxyethyl free radical in the development of liver damage in rats intragastrically fed with ethanol. *Hepatology.* 1996;23(1):155-63.
42. Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biol Chem.* 2006;387(4):349-60.
43. Purohit V, Gao B, Song BJ. Molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33(2):191-205.
44. Baraona E, Lieber CS. Effects of ethanol on lipid metabolism. *J Lipid Res.* 1979;20(3):289-315.
45. You M, Fischer M, Deeg MA, Crabb DW. Ethanol induces fatty acid synthesis pathways by activation of sterol regulatory element-binding protein (SREBP). *J Biol Chem.* 2002;277(32):29342-7.
46. Galli A, Pinaire J, Fischer M, Dorris R, Crabb DW. The transcriptional and DNA binding activity of peroxisome proliferator-activated receptor alpha is inhibited by ethanol metabolism. A novel mechanism for the development of ethanol-induced fatty liver. *J Biol Chem.* 2001;276(1):68-75.

47. You M, Matsumoto M, Pacold CM, Cho WK, Crabb DW. The role of AMP-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1798-808.
48. Zhong W, Zhao Y, Tang Y, Wei X, Shi X, Sun W, et al. Chronic alcohol exposure stimulates adipose tissue lipolysis in mice: role of reverse triglyceride transport in the pathogenesis of alcoholic steatosis. *Am J Pathol*. 2012;180(3):998-1007.
49. Sebastian BM, Roychowdhury S, Tang H, Hillian AD, Feldstein AE, Stahl GL, et al. Identification of a cytochrome P450E1/Bid/C1q-dependent axis mediating inflammation in adipose tissue after chronic ethanol feeding to mice. *J Biol Chem*. 2011;286(41):35989-97.
50. Parker R, Kim SJ, Gao B. Alcohol, adipose tissue and liver disease: mechanistic links and clinical considerations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):50-9.
51. Dolganiuc A, Thomes PG, Ding WX, Lemasters JJ, Donohue TM, Jr. Autophagy in alcohol-induced liver diseases. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012;36(8):1301-8.
52. Pone EJ. Toll-like receptors Signal Pathways Liver Diseases. 2016:149–59.
53. Iracheta-Vellve A, Petrasek J, Satishchandran A, Gyongyosi B, Saha B, Kodys K, et al. Inhibition of sterile danger signals, uric acid and ATP, prevents inflammasome activation and protects from alcoholic steatohepatitis in mice. *J Hepatol*. 2015;63(5):1147-55.
54. Petrasek J, Iracheta-Vellve A, Saha B, Satishchandran A, Kodys K, Fitzgerald KA, et al. Metabolic danger signals, uric acid and ATP, mediate inflammatory cross-talk between hepatocytes and immune cells in alcoholic liver disease. *J Leukoc Biol*. 2015;98(2):249-56.
55. Iracheta-Vellve A, Petrasek J, Gyogyosi B, Bala S, Csak T, Kodys K, et al. Interleukin-1 inhibition facilitates recovery from liver injury and promotes regeneration of hepatocytes in alcoholic hepatitis in mice. *Liver Int*. 2017;37(7):968-73.
56. Negrin KA, Roth Flach RJ, DiStefano MT, Matevossian A, Friedline RH, Jung D, et al. IL-1 signaling in obesity-induced hepatic lipogenesis and steatosis. *PLoS One*. 2014;9(9):e107265.
57. French SW, Bardag-Gorce F. Ubiquitin-Proteasome Pathway in the Pathogenesis of Liver Disease. In: Dufour J-F, Clavien P-A, Trautwein C, Graf R, editors. *Signaling Pathways in Liver Diseases*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005. p. 377-89.

58. Szabo G, Satishchandran A. MicroRNAs in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis.* 2015;35(1):36-42.
59. Mandrekar P. Epigenetic regulation in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17(20):2456-64.
60. Bala S, Csak T, Saha B, Zatsiorsky J, Kodys K, Catalano D, et al. The pro-inflammatory effects of miR-155 promote liver fibrosis and alcohol-induced steatohepatitis. *J Hepatol.* 2016;64(6):1378-87.
61. Bala S, Csak T, Kodys K, Catalano D, Ambade A, Furi I, et al. Alcohol-induced miR-155 and HDAC11 inhibit negative regulators of the TLR4 pathway and lead to increased LPS responsiveness of Kupffer cells in alcoholic liver disease. *J Leukoc Biol.* 2017;102(2):487-98.
62. Satishchandran A, Ambade A, Rao S, Hsueh YC, Iracheta-Vellve A, Tornai D, et al. MicroRNA 122, Regulated by GRLH2, Protects Livers of Mice and Patients From Ethanol-Induced Liver Disease. *Gastroenterology.* 2018;154(1):238-52.e7.
63. Radaeva S, Sun R, Jaruga B, Nguyen VT, Tian Z, Gao B. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners. *Gastroenterology.* 2006;130(2):435-52.
64. Jeong WI, Park O, Gao B. Abrogation of the antifibrotic effects of natural killer cells/interferon-gamma contributes to alcohol acceleration of liver fibrosis. *Gastroenterology.* 2008;134(1):248-58.
65. Gökhan KÖKER 1 YŞ, Ayhan Hilmi ÇEKİN 2. Alkolik Karaciğer Hastalıkları. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi.* 2015;19/2:104-11.
66. Gough G, Heathers L, Puckett D, Westerhold C, Ren X, Yu Z, et al. The Utility of Commonly Used Laboratory Tests to Screen for Excessive Alcohol Use in Clinical Practice. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015;39(8):1493-500.
67. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, Kamath PS, Lucey M, Mathurin P, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology.* 2016;150(4):785-90.

68. Lombardi R, Buzzetti E, Roccarina D, Tsochatzis EA. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(39):11044-52.
69. Kramer H, Pickhardt PJ, Kliewer MA, Hernando D, Chen GH, Zagzebski JA, et al. Accuracy of Liver Fat Quantification With Advanced CT, MRI, and Ultrasound Techniques: Prospective Comparison With MR Spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(1):92-100.
70. Maruzzelli L, Parr AJ, Miraglia R, Tuzzolino F, Luca A. Quantification of hepatic steatosis: a comparison of computed tomography and magnetic resonance indices in candidates for living liver donation. *Acad Radiol.* 2014;21(4):507-13.
71. Cui J, Heba E, Hernandez C, Haufe W, Hooker J, Andre MP, et al. Magnetic resonance elastography is superior to acoustic radiation force impulse for the Diagnosis of fibrosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: A prospective study. *Hepatology.* 2016;63(2):453-61.
72. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, Douschan P, Rainer F, Terracciano L, et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2017;66(3):610-8.
73. Rasmussen DN, Thiele M, Johansen S, Kjærgaard M, Lindvig KP, Israelsen M, et al. Prognostic performance of 7 biomarkers compared to liver biopsy in early alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2021;75(5):1017-25.
74. Wiegand J, Kühne M, Pradat P, Mössner J, Trepo C, Tillmann HL. Different patterns of decompensation in patients with alcoholic vs. non-alcoholic liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(12):1443-50.
75. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology.* 2010;51(5):1675-82.
76. Rehm J, Room R, Graham K, Monteiro M, Gmel G, Sempos CT. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. *Addiction.* 2003;98(9):1209-28.
77. Mancebo A, González-Diéguez ML, Cadahía V, Varela M, Pérez R, Navascués CA, et al. Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(1):95-101.

78. N'Kontchou G, Paries J, Htar MT, Ganne-Carrie N, Costentin L, Grando-Lemaire V, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(8):1062-8.
79. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(8):938-45, 45.e1-4.
80. Heckley GA, Jarl J, Asamoah BO, G-Gerdtham U. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: a review and meta-analysis of the current literature. *BMC Cancer.* 2011;11:446-.
81. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, 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(1):45-53.
82. Hart CL, Morrison DS, Batty GD, Mitchell RJ, Davey Smith G. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *Bmj.* 2010;340:c1240.
83. Xie YD, Feng B, Gao Y, Wei L. Characteristics of alcoholic liver disease and predictive factors for mortality of patients with alcoholic cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2013;12(6):594-601.
84. Altamirano J, Qi Q, Choudhry S, Abdallah M, Singal AK, Humar A, et al. Non-invasive diagnosis: non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:31.
85. Trieb M, Rainer F, Stadlbauer V, Douschan P, Horvath A, Binder L, et al. HDL-related biomarkers are robust predictors of survival in patients with chronic liver failure. *J Hepatol.* 2020;73(1):113-20.
86. Marugame T, Yamamoto S, Yoshimi I, Sobue T, Inoue M, Tsugane S. Patterns of alcohol drinking and all-cause mortality: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Am J Epidemiol.* 2007;165(9):1039-46.
87. Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut.* 2010;59(10):1410-5.
88. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217-31.