

Kronik Alkol Kullananlarda Karaciğer Hasarının Önceden Belirlenmesi

Dr. Z. A. ALTINAY, Dr. B. ÜNSAL, Dr. B. KARA,
Dr. N. YAZICIOĞLU, Dr. S. KOŞAY

Özet: Karaciğerde hasar oluşturması nedeniyle alkol, yurdumuzda giderek artan kullanımından dolayı önemini arttırmaktadır. Kronik alkolizmin özellikle karaciğerde oluşturabileceği patolojilerin erken aşamada bilinmesi, ardından gerekli önlemlerin alınması sonucunu getireceğinden, problemlerin çözümünde yaşamsal önem taşıyacaktır. Bu çalışmada, sürekli alkol almasına bağlı karaciğer parankim hasarı hakkında, biyopsi yapılmadan fikir edinilmesini sağlayacak bir indeksin araştırılması amaçlanmıştır.

Durum İndeksi; hastaların Protrombin Zamanı (PtZ), Gamaglutamiltranspeptidaz (GGTP), Apolipoprotein-AI (Apo-AI) düzeyleri baz alınarak, bu üç tetkikten skorlama yolu ile oluşturulmuştur. Bu değer, hastalara yapılan karaciğer biyopsileri ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Buna göre, DI düşük olan şahısların 'Normal veya Yağlanma Gösteren KC'e sahip olma olasılıkları artarken, DI yüksek olan şahısların 'Sirotik KC'e sahip olma olasılıkları artmış olarak bulunmuştur.

DI'nin, özellikle alkol bağımlısı olup da henüz klinik yönden asemptomatik olan şahıslarda daha bir önem kazandığı hususunu ayrıca belirtmek gerekmektedir. Çünkü bu yolla başlatılacak ileri tetkikler, bu şahısların prognozu üzerinde önemli ölçüde belirleyici etmenler olacaktır.

Sonuç olarak, asemptomatik alkol bağımlılarının, non-invaziv bir yöntem kullanılarak durumlarının belirlenmesi, alkole bağlı karaciğer hastalıklarının tanınmasında ve çözümlenmesinde atılmış önemli bir adım olacaktır. DI'nin bu adımlardan birisi olabileceği, zaman içerisinde kullanımının artmasıyla gerçekleşebilecektir.

Anahtar kelimeler: Kronik alkolizm, karaciğer hasarı

Summary: THE PREDICTION OF HEPATIC INJURY IN THE CHRONIC ALCOHOL ABUSERS

Primarily from the point of individual health and then of social and economical views, alcohol has been an important problem early all over the world. Statistical studies show that, alcohol consumption would be a problem for our country also, in the near future. There are many systems which are effected from alcoholic injury. Liver was the most important of these. From the "fatty liver" to the "alcoholic cirrhosis", alcohol has many affects on this organ. To find out alcoholic liver injury, by using non-invasive methods, would be very useful and practical. Such a non-invasive method, has a special importance on the asymptomatic patients like alcoholic cirrhosis. In this study, it was aimed to find out such a non-invasive method.

Key words: Chronic alcoholism, hepatic injury.

Alkol, öncelikle bireysel sağlık, ardından sosyal ve ekonomik boyutlarıyla gelişmiş ülkelerde önemli bir sorun olarak güncelliğini korumaktadır. Bu önemli sorun 70'li yıllara kadar yurdumuz için sporadik denebilecek önem taşımaktayken, yapılan istatistikler, alkol tüketiminin artık potansiyel bir tehlike olmaktan çıkıp, yurdumuz içinde önemli bir konu olmaya başladığını göstermektedir.

Alkol, uzun dönemde en önemli zararını karaciğere vermektedir. Alkol kullanan kişi, ister alkolle bağlı, isterse alkol dışı nedenlerle hekime başvurduğunda, alkolün o zamana kadar karaciğerde yapmış olduğu zararın derecesini non-invaziv yöntemlerle saptayıp, bireyi, kendisini bekleyen tehlikeler konusunda aydınlatmak, sorunu çözümlenmede atılmış önemli bir adım olacaktır. Böylesine önemli bir adımın, birey açısından non-invaziv bir yolla sağlanabilirliğini araştırmak, bu çalışmanın amacını oluşturmuştur.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Şubat 1992 ve Mayıs 1993 tarihleri arasında Atatürk Devlet Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğine alkolizm veya alkole bağlı karaciğer (KC) hastalığı nedeniyle yatan 50 hasta alınmıştır. İçilen alkolün cinsine bakılmaksızın, en az 5 yıldır, günde en az 50 gm alkol tüketiyor olmak, çalışmaya alınabilmenin önkoşulu olmuştur. 12 saatlik mutlak açlığı takiben sabahleyin, aç karnına olarak, hastalardan; rutin kan tetkikleri, KC fonksiyon testleri, Apolipoprotein-AI (Apo-AI), total lipid, kolesterol, trigliserid ve hepatit belirleyicileri için kan alınmış, yatıştan itibaren en geç 1 hafta içinde, herhangi bir kontrendikasyonu bulunmayan hastalara KC biyopsisi uygulanmıştır. Kontrol grubu, alkol kullanmayan ve KC dışı yakınmalar nedeniyle polikliniğimize başvuran ve KC patolojisi bulunmadığı, fizik muayene, biyosimik ve yardımcı laboratuvar tetkikleri ile (ör. USG) saptanan hastalardan oluşmuştur. Bu şahıslarda malignite, iltihabi bağırsak hastalığı gibi önemli patolojilerin bulunmaması şartı aranmıştır. Tüm hastaların ve kontrollerin Protrombin zamanı (PtZ), Gamaglutamil transpeptidaz aktivitesi (GGTP)

ve Apo-AI konsantrasyonları ölçülmüştür. PtZ, Thromboplastin yöntemiyle saniye cinsinden, GGTP aktivitesi Kinetik kolorimetrik yöntemle IU/ml cinsinden, Apo-AI düzeyi de nefelometrik yöntemle mg/dl cinsinden ölçülmüştür. Bu üç test (PtZ, GGTP, Apo-AI) anormallik derecelerine göre ayrı ayrı 0-4 arasında bir rakam ile numaralandırılmış, her üç teste karşılık gelen numaraların toplanması ile elde edilen sayı o şahısın DURUM İNDEKSİ (Dİ) olarak kabul edilmiştir (Tablo-1).

KC biyopsisi için engeli bulunmayan hastalara 1.8 mm çaplı iğne ile (Hepafix) perkütan KC biyopsisi uygulanmış, bu biyopsiler hastaların klinik bulgularından habersiz patolog tarafından değerlendirilmiştir. Biyopsiler Hematoksilen-Eosin yöntemiyle boyanmıştır. KC biyopsisi uygulanan hasta sayısı 34'dür. Diğer hastalara klinik ve laboratuvar bulgularıyla tanı konmuştur.

İkinci aşamada hastaların KC biyopsilerinin sonuçları, yine birinci indekste olduğu gibi 1,2 ve 3 şeklinde numaralandırılmışlardır. Burada 1 rakamı 'Normal veya Yağlı KC' saptananlara, 2 rakamı 'Alkolik Hepatit'lilere ve 3 rakamı da 'Sirotik KC'i olanlara karşılık gelecek şekilde düzenlendi (Tablo 2). Böylelikle her hasta için birincisi PtZ, GGTP, Apo-AI değerlerinden oluşan Durum İndeksi ile ikincisi aynı hastanın KC biyopsi sonucundan ortaya çıkan bir rakam elde edilerek bu iki değer arasında istatistiksel bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 hastanın 49'u erkek, 1 hasta ise kadındı. Ortalama alkol kullanma süresi 20 yıl olarak bulundu. Günde en az alkol tüketen 50 gm, en çok tüketen ise 580 gm olarak hesaplandı. 3 hasta Kronik Aktif Hepatit, 1 hasta Granüloamatöz Hepatit, 1 hasta Tıkanma İkteri, 4 hasta da Arteriyosklerotik Kalp Hastalığı nedeniyle çalışma dışı bırakıldılar. Böylelikle çalışmaya alınan hasta sayısı 41 oldu. Çalışmaya dahil edilen hastaların ve kontrol grubunun klinik karakteristikleri Tablo-3'de verilmiştir.

Hesaplanan Durum İndeksi (Dİ)'nin hastalara göre dağılımı aşağıdaki gibiydi:

Tablo I: Skorlama.

Anormallik derecesine göre skor	PZ (sn)	GGTP (IU/ml)	Apo-AI (mg/dl)
0	≤13"	<29	≥196
1	14"-16"	30-59	161-195
2	17"-19"	60-99	126-160
3	20"-22"	100-199	91-125
4	>22"	≥200	<90

Dİ, 0-3 sayıları arasında değişen hasta sayısı 11'dir. Bu 11 hastanın 9'unda (%81.9) 'Normal veya Yağlı KC', 2'sinde ise (%18.1) 'KC Sirozu' saptandı.

Dİ, 4-7 arasında olan toplam 18 hastanın 9'unda (%50) 'Normal veya Yağlı KC', 1'inde (%5.5) 'Alkolik Hepatit', geriye kalan 7'sinde (%44.5) ise 'KC Sirozu' saptandı.

Dİ, 8 ve daha yukarisında bulunan 12 hastanın yalnızca 1 tanesinde (%8.3) 'Normal veya Yağlı KC' saptanırken, 1'inde 'Alkolik Hepatit', geriye kalan 10 hastada (%83.4) 'KC Sirozu' saptandı.

Bulgularımızı bir başka şekilde ifade etmek gerekirse, Dİ 0-3 arasında bulunan bir hastanın Normal veya Yağlı KC'e sahip olma olasılığı %81.9 iken; Dİ 8 veya daha yukarisında olduğunda bu olasılık %8.3'e düşmektedir. Aynı şekilde, Dİ 0-3 arasında bulunan bir kişinin Sirotik KC'e sahip olma olasılığı %18.1 iken; Dİ 8 veya üzerinde olduğunda bu olasılık %83.4'e çıkmaktadır (Tablo 4).

Bulgularımız χ^2 testine tabi tutularak değerlendirildi. Dİ ile KC patolojileri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.01$).

Durum indeksini oluşturan değişkenlerin (PtZ, GGTP, Apo-AI), KC biyopsileri gözönüne alınmadan, yani tek başlarına, prognostik değerlerini saptamak amacıyla, kontrol grubuyla birlikte çoklu diskriminant analiz uygulaması yapıldı. Çoklu diskriminant analiz için üç grup oluşturuldu. 1. grupta 'Normal veya Yağlı KC' değişiklikleri olan hastalar, 2. grupta 'Sirotik KC' olanlar, 3. grupta ise kontroller vardı. Alkolik Hepatitli hasta sayısı 2 olduğundan gerek χ^2 testinde, gerekse de çoklu diskriminant analiz uy-

Tablo II: Skorlama.

Skor	Histopatoloji
1	Normal veya Yağlı KC
2	Alkolik hepatit
3	Karaciğer sirozu

gulamasına alınmadı. Diskriminant analiz sonuçlarına göre sirozlu hastaların bulunduğu grubun %85.97 ile en fazla ayırıcı özellik taşıyan grup olduğu ($P<0.01$), yani 2 boyutlu bir sistemde gruplar yerleştirildiğinde, diğer 2 gruptan daha ayrı noktalarda lokalize olduğu saptandı. Yağlanma grubu ise %14.03 ile kontrol grubundan belirgin ayrılığı olan bir lokalizasyon göstermediği ($P>0.05$), yani yağlanma ve kontrol gruplarının içiçe geçtiği saptandı. Ancak yağlanma grubu aynı zamanda normal hastaları da içerdiğinden, bu grubun kontrol grubuyla içiçe geçmesi de bir noktada doğal kabul edilmelidir.

TARTIŞMA

Kronik alkol tüketicileri herhangi bir yakınma veya klinik bulguyla hekime gittiklerinde, alkolün KC'deki hasarı oldukça ileri bir durumda olabilir. Hatta kronik alkoliklerin %20'sinden az bir kısmının, herhangi bir klinik belirti olmadan da alkolik hepatit, fibrozis veya alkolik sirozlu olabilecekleri bilinmektedir. Buna alkol bağımlılarının bu alışkanlıklarını gizleme eğilimlerini de eklersek, tehlikenin boyutları büyüyecektir. Bu noktadan hareketle son yıllarda, kişinin 'aşırı alkol tüketicisi' olup olmadığını saptamak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmış olup, halen de yapılmaktadır. Örneğin Chalmers ve ark.; GGTP, Alkalen Fosfataz (ALP) ve Ortalama Eritrosit Korpüsküler Volümü (MCV) ölçerek, bu üç parametreden bir kombinasyon oluşturmuşlar ve bu kombinasyonun aşırı alkol tüketiminin iyi bir indikatörü olduğunu ileri sürmüşlerdir(1). Nalpas ve ark. ise, mitokondriyal aminotransferazın (mAST) serum düzeyinin ölçülmesinin iyi bir indikatör olduğunu savunmuşlardır (2,3). Bu konudaki çalışmalardan bir diğeri ise Korri ve ark.'nın çalışmasıdır ki, burada yazarlar indikatör olarak Hemogloblin-Asetaldehid ürünlerini ölçmeyi önermişler, gerekçe olarak da bu ürünlerin etilalkolün metabolitleri olduğunu ve doku

Tablo III:

Klinik Özellikler	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
Hasta sayısı	41	20
Cinsiyet	40 E, 1K	14 E, 6K
Yaş ortalaması	45	38
Ortalama alkol kullanma süresi	20 yıl	-
Ortalama günlük tüketim	230 gm	-
En az günlük tüketim	50 gm	-
En çok günlük tüketim	588 gm	-
Assitli hasta sayısı	14	0
Sarılıklı hasta sayısı	19	0
Hepatit ensefalopati	2	0
Varis kanaması ile gelen hasta sayısı	1	0
Varis dışı nedenlerle kanamayla gelen hasta sayısı	4	0

hasarıyla ilgisi bulunmadığını ileri sürmüşlerdir(4). Bu arada bizzat KC biyopsi tetkikleri ile alkolik KC hasarı hakkındaki araştırmalar da yapılmaktadır. Bruguera, hepatositlerde dev mitoknodriyalar görülmesinin, alkolik KC hastalığında diagnostik olduğunu bildirmiştir(5). En değerli tanı yönteminin KC biyopsisi olduğu herkesçe bilinmekte ve kabul edilmekte ise de gerek alkolik KC hasarının prognozunun izlenmesi, gerekse uygulanan tedavilerin sonuçlarının değerlendirilmesi gibi konular, biyopsinin pratikte uygulanmasını güçleştirmektedir. Bunun için özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir biyolojik indeksin bulunması, yüksek risk taşıyan, ancak klinik belirti vermeyen kronik alkoliklerin tanınmasında büyük yararlar sağlayacaktır. Bu amaçla ciddi KC hastalıkları için özgül bir test olan PtZ, yine alkolik KC hastaları için duyarlı bir test olan GGTP ile alkolik KC fibrozu veya sirozu olanlarda iyi bir belirleyici olan Apo-AI düzeylerinin ölçülmesinden oluşturulan Durum İndeksi ile yaptığımız çalışmada, bu indeksin tanısal değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Günümüzde hastalardan alınan kan örneklerinde fibrojenetik aktiviteyi araştırmak olasıdır. Bunun için çeşitli KC hastalıklarında fibrojenetik belirleyici olarak serum Tip III Prokollagen Peptid (PIIIP) ve Laminin düzeylerini ölçen çalışmalar (6,7,8), bu yöntem modifiye edilerek PIIIP'e karşı gelişen antikorların Fab fragmanlarının ölçümüyle (Fab PIIIP) yapılan çalışmalarda (9), bu ölçümlerin klinik uygulamada çok

Tablo IV: Alkole bağlı karaciğer hasarında durum indeksi.

Durum İndeksi	Normal veya yağlı KC değişikliği gösteren hasta sayısı	Alkolik hepatitli hasta sayısı	Sirozlu hasta sayısı
0-3	9 (%81.9)	-	2 (%18.1)
4-7	9 (%50.0)	1 (%5.5)	8 (%44.5)
8- ↑	1 (%8.3)	1 (%8.3)	10 (%83.4)

$\chi^2 = 11.86$ (2 serbestlik dereceli)
P < 0.01

etkili olmadıkları görülmüştür. Oysa ki Apo-AI ile yapılan çalışmalarda, kandaki Apo-AI düzeyinin ölçümünün, alkolik karaciğer fibrozisi ve sirozisi için iyi bir belirleyici olduğu gözlenmektedir. Örneğin Poynard ve ark., 581 alkolik hasta ve 100 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada Apo-AI konsantrasyonlarının hastadaki karaciğer hasara ile yakın ilişkili olduğunu, yağlanma gösteren hastalarda maksimuma ulaştığını, hastada fibrozis gelişmeye başlamasıyla Apo-AI değerinin düşmeye başladığını ve minimum düzeye de sirozlu hastalarda düştüğünü bulmuşlardır (10). Bu bulgular, bizim bulgularımızla da uyumludur. Yine Poynard ve ark., bu kez 333 kronik alkolikte PtZ, Apo-AI ve GGTP'nin birlikte kullanılarak tanısal değerini araştırmışlar; ardından bu kombinasyonun tanısal değerini 291 kişiden oluşan başka bir kronik alkolik hasta grubunda değerlendirmişlerdir. Sonuçta bu kombinasyonun tanısal değerinin yüksek olduğunu bulmuşlardır (11).

Kandaki Apo-AI düzeylerinin aynı zamanda Koroner Arter Hastalıklarının tanısında da kullanılması (12,13,14), testin kullanılabilirliğini artırdığı gibi, maliyetinin de düşmesine neden olabilecektir. Sonuçlarımız PtZ, GGTP ve Apo-AI'den oluşan Durum İndeksinin, alkolik karaciğer hastalıklarının tanısında anlamlı olduğunu ortaya koymuştur. Doğaldır ki alkolik hepatitli hasta sayısının da fazla olduğu bir başka çalışmanın da yapılması gerekmektedir. Durum İndeksinin pratikte uygulama kolaylığının bulunması, bundan daha önemli olarak non-invaziv olması, indeksin yararlılığını arttırmaktadır. Özellikle asemptomatik sirozlu hastalarda biyopsi yapılmadan tanının güç olması ve tanıdaki gecikmenin de pek çok tehlikeyi (varis kanamaları, hepatik ensefalopati, malignite

gelişmesi gibi) beraberinde taşınması nedeniyle, Durum İndeksi aracılığıyla böyle bir hastalıktan kuşkulandırılması, hastanın prognozunu önemli derecede etkileyebilecektir. Zira asemptomatik bir kronik alkolikte böylesi bir tanıdan Dİ yoluyla kuşkulandırılması vakit kaybetmeden ileri tetkiklerin yapılmasına yol açacaktır. Tanı konduktan sonra hasta asemptomatik bile olsa, örneğin varis kanamasına karşı beta-bloker tedavisine alınabilecek, keza olası bir malignite potansiyeli

nedeni ile hasta Ultrasonografik tetkik ve Alfa-I Fotoprotein ölçüm programına alınacaktır. Oysa ki bu tetkikler histolojik olarak sirozu olmayan hastalarda çok da gerekli değildirler.

Sonuç olarak, Durum İndeksinin yararı özellikle asemptomatik hastalarda daha bir önem kazanmakta, hatta ön plana çıkmaktadır. Daha da geniş açıdan bakıldığında bu indeks, geniş popülasyonlarda siroz prevalansını araştırmada kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Chalmers Rinsler MG, Dermot S et al: Biochemical and Haematological indicators of excessive alcohol consumption. *Gut* 1981; 22: 992-6.
2. Nalpas B, Vassault A, Le Guillou A et al: Serum activity of mitochondrial aspartate aminotransferase: a sensitive marker of alcoholism with or without alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1984; 4: 893-6.
3. Nalpas B, Vassault A, Charpin S et al: Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit. *Hepatology* 1986; 6: 608-14.
4. Lumeng L: New diagnostic markers of alcohol abuse. *Hepatology* 1986; 6: 742-5.
5. Bruguera M, Bertran A, Bombi JA, Rodes J: Giant mitochondria in Hepatocytes: a diagnostic hint for alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1977; 73: 1383-7.
6. Annoni G, Colombo M, Cantaluppi MC et al: Serum Type III Procollagen Peptide and Laminin (Lam-P1) Detect Alcoholic Hepatitis in Chronic Alcohol Abusers. *Hepatology* 1989; 9: 693-7.
7. Niemala O, Risteli L, Sotaniemi EA, Risteli J: Aminoterminal propeptide of type III procollagen in serum in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1983; 85:254-9.
8. Niemela O, Risteli J, Blake JE et al: Markers of Fibrogenesis and Basement Membrane Formation in Alcoholic Liver Disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 1612-9.
9. Sato S, Nouchi T, Wörner TM, Lieber CS: Liver fibrosis in alcoholics. Detection by Fab radioimmunoassay of serum procollagen III peptides. *Jama* 1986; 256: 1471-3.
10. Poynard T, Abella A, Pignon JP et al: Apolipoprotein AI and Alcoholic Liver Disease. *Hepatology* 1986; 6: 1391-5.
11. Poynard T, Aubert A, Bedossa P et al: a simple biological index for detection of Alcoholic Liver Disease in Drinkers. *Gastroenterology* 1991; 100: 1397-1402.
12. Maciejko JJ, Holmes DR, Kottke BA et al: Apolipoprotein AI as a marker of Angiographically Assessed Coronary Artery Disease. *The New England Journal of Medicine* 1983; 309: 385-9.
13. Yavuzoğlu E, Yaşar G, Tepecik A: Hiperkolesterolemi ve Hipertrigliseridemi Serum Apo-AI ve Apo B konsantrasyonları arasındaki ilişki. *Biyokimya Kongresi* 1991, İzmir.
14. Patsch W, Patsch JR, Gotto AM: The Hyperlipoproteinemias. *Medical Clinics of North America* 1989; 73: 859.