

Alkole Bağlı Karaciğer Hastalığında Patogenez

Celal ULAŞOĞLU (*), Sevük AYSUN (*), Nilüfer SONER (*), Nail BAMBUL (*), Fehmi İNEL (**), Şeyhmus AKALPOĞLU (*)

SUMMARY

Pathogenesis of Alcohol Related Chronic Liver Disease

As a common and increasing health problem alcoholic liver disease has been reviewed by means of pathogenesis. Still many unclear questions are present especially by means of "individual" differences among patients. As a result of inter-community relations drinking style is getting homogenous and the different countries show an increase in cirrhotic endpoints.

Key words: Alcohol, liver disease, aldehyde

Anahtar kelimeler: Alkol, karaciğer hastalığı, aldehid

Alkole bağlı karaciğer hastalığı (AKH), uzun ve ağır alkol alımı ile ilişkili bir dizi fizyopatolojik değişimleri kapsayan süreci tanımlar. Hastalık, alkole bağlı yağlanma (hepatosteatoz), alkole bağlı hepatit ve siroz evrelerini de içine alan geniş bir spektruma sahiptir. Steatoz, alkoliklerde oldukça sıktır (1) ve bunların sadece % 20'sinde ciddi karaciğer hastalığı gelişir (2). Yoğun araştırmalara rağmen hastalığın oluşumundaki "bireysel" farklılıklar izah edilememektedir. Kemirgen ve primatlarda yapılan araştırmalarda "hasar oluşumu" ile tetiklenen bir dizi mekanizmalar öne sürülmektedir. Beslenme bozukluğunun alkolün etkilerini kötüleştirdiği bilinmekte iken son çalışmalarda iyi ve dengeli beslenen deney hayvanlarında da "hasar" tespit edilmektedir. Temel bir tanımla, alkol bir idiyosinkratik "hepatotoksin"dir. Etkileri kestirilemez, doza bağımlılık lineer değildir, toksisite konağın tepkisine göre değişkenlik gösterir. Bireysel biyokimyasal mekanizmaların tanımlanması ve kişiye özel risk belirlenmesi imkanları artmaktadır, ancak yine de alkolü bırakmak ana tedavidir.

Giderek globalleşen dünyada kültürel ve ekonomik entegrasyon sürecinde toplumların kaynaşması ile geleneksel "içki içme" alışkanlıklarındaki farklılıkların gi-

derek azaldığı görülmektedir. Tipik şarap tüketen Fransa ve İtalya'da toplam alkol tüketimi azalmakta iken Kuzey Avrupa ve Baltık ülkelerinde artmaktadır. Araştırmalarda, kişi başına düşen alkol tüketimi ile AKH arasında belirgin olmayan kaba bir korelasyon mevcuttur (3). Finlandiya'da 1969'da alkollü içkilerin serbest satışı ve yasal kısıtlamaların kaldırılışı alkole bağlı sirozda 5 yıl içinde dramatik artış oluşturmuştur (4).

Bireysel planda AKH'na yatkınlığı belirleyen parametreler hakkında çok şey bilinmemektedir. Günde 80 gram saf alkole denk gelen miktar "tehlikeli" olarak addedilmektedir. Bu, yaklaşık bir şişe şaraba eşittir. Yine de ağır alkol tüketenlerin birkaç yıl ile 20-30 yıla dağılabilen siroz gelişimindeki faktörler açık değildir.

Prognozu belirleyen unsurlardan biri de içicinin "kadın" olmasıdır. Kadınlarda erkeklere oranla daha kısa sürede ve daha az alkolle AKH gelişmektedir. Bu, kısmen kadınların kilolarının azlığına ve vücut yağ oranlarının fazlalığına bağlıdır (5). Erkeklerdeki 80 gram sınırı kadınlarda 40 grama düşebilmektedir. Ayrıca, kadınlarda gastrik ya da hepatik ilk geçiş etkisinin azlığı ve karaciğerde alkolü metabolize eden sistemin gonadal hormonlarla etkilenmesi diğer sebeplerdir. Malnutrisyon bir diğer prognostik faktördür.

Önemli bir diğer faktör, viral infeksiyonların varlığıdır. Hepatit B ve özellikle hepatit C, AKH'da artmış sıklığa sahiptirler. Alkolizmin aile içi geçişi, genetik faktörlerin rolünü düşündürür. İkiz çalışmalarında, AKH gelişiminin % 1.4 olduğu bildirilmektedir (6). Popülasyondaki mutant ve katalitik inaktif aldehid dehidrogenaz alleli, metabolizasyon kapasitesini olumsuz olarak etkiler. AKH ile ilişkili "gen"lerdeki bazı polimorfik formlar ADH3, ALDH2, CYP2E1, alfa kollajen olarak

Tablo 1. AKH'da asetaldehide bağlı olabilecek mekanizmalar.

1. Metabolik
- mitokondrial oksidatif fosforilasyonun bozulması
- lizil ve diğer serbest amino asitlere bağlanarak enzim inhibisyonu
- mikrotübül protein atılımında bozulma
2. Oksidatif
- lipid peroksidasyonu ve serbest radikal artışı
- toksik lipid aldehyitlerde birikim
- glutatyon ve antioksidan mekanizmalarda bozulma
3. İmmünotoksik
- protein+asetaldehid antijenitesi
4. Proinflamatuvar ve Profibrotik
- sitokin salınımında artış
- liposit kollajen üretiminin aktivasyonu

sayılabilir.

Alkol, vücutta önce “aldehid”e sonra da “asetat”a dönüşür. Parçalanmayı, esas olarak sitosolik bir enzim olan alkol dehidrogenaz (ADH) yapar. Bu enzim, NAD’yi NADH’a indirger. Oksijen ve NADPH’ya kofaktör olarak ihtiyaç gösteren sitokrom P-450 2E1, endoplazmik retikulumda yerleşmekte ve alkol detoksifikasyonunda normal şartlarda minimal etkinlik sergilemektedir. Uzun süreli alkol alımı ile aktivitesi 2-10 kat artar. Ayrıca, sınırlı şekilde peroksizomal bir enzim olan katalaz da alkolü gereken okidasyona uğratar.

Mitokondrial ALDH2 bu enzimler içinde alkole affinitesi oldukça yüksek olan ve etkin olan formdur. Bu nedenle, alkolden dönüşen aldehidin uzaklaştırılmasında ana role sahiptir. Hüresel asetaldehid artışı sonucu bu yan ürünün albumin, kollajen ve lipoproteinlerce alkilasyonu hızlanır. Bu yeni kombinasyonlar, neoanti-jen olarak etki göstererek immün cevaba yol açar ve sonuçta inflamatuvar mekanizmaları başlatır (7). AKH santralobüler bölgeden başlar ve perivenüler fibrozis erken bulgudur. Bu bölgenin neden daha hassas olduğu konusunda net bilgiler olmamakla birlikte, immün komplekslerin perivenöz bölgede karaciğerle ilk karşılaşması burada olmaktadır. Steatoz ve inflamasyon önce-

likle perivenüler alanda ve Zon 3’te (santralobüler) izlenir. Bu hasarın nedenleri bölgesel hipoksi, hepatosit şişmesi, nekroz, sitokrom ilişkili oksijen radikalleri ve Kupffer hücre aktivitesidir.

Non-parankimal hücrelerin, örneğin Kupffer, endotel ve yağ depolayan ITO hücrelerinin de olaya katıldıkları anlaşılmaktadır. Bunlar, toksik süreçte ve fibrozis gelişiminde devreye girerler. Kupffer hücreleri proliferasyonda, kemotaktik dağılımda ve interlökin 1, interlökin 6 ile TNF-alfa salınımında etkindir. ITO hücreleri ise, sitokin üretimi yanısıra miyofibroblasta dönüşerek kollajen oluşumunu artırır (8).

Sonuç olarak; kronik alkol alımı ile oluşan asetaldehid, doğrudan ITO hücrelerini aktive ederek kollajen artımına yol açmakta, intestinal endotoksinler ve neo-anti-jen oluşumu Kupffer hücrelerini aktive etmekte, diyetteki çoklu doymamış yağlar, lipid peroksidasyonu yaparak ve lipid aldehidleri oluşturarak sitokrom yolu ile serbest oksijen radikallerini artırır, bir yanda da ITO hücrelerini aktive eder. Sonuçta, hüresel toksisite, fibrozis ve alkolik hepatit tablosu yani inflamasyon oluşur.

KAYNAKLAR

- Lindros KO:** Alcoholic liver disease. Journal Hepatology 23(Suppl 1):7-15, 1995.
- Day CP:** The biochemistry of alcohol-induced fatty liver. Biochim Biophys Acta 1215:33-48, 1994.
- Rosser BG:** Liver cell necrosis. Gastroenterology 108:252-75, 1995.
- Lieber CS:** Alcohol and the liver: 1994 update. Gastroenterology 106:1085-1105, 1994.
- Sörensen TI:** Alcohol and liver injury. Liver 9:189-97, 1989.
- Mendelhall CL:** Antibodies to Hepatitis B and C viruses in alcoholic hepatitis and cirrhosis. Hepatology 14:581-9, 1991.
- Lumeng L, Crabb DW:** Genetic aspects and risk factors in alcoholism and alcoholic liver disease. Gastroenterol 107:572-8, 1994.
- Laskin DL:** Non-parenchymal cells and hepatotoxicity. Semin Liver Dis 10:293-304, 1990.