

KRONİK ALKOLİZMDE KARACİĞER, KAS VE SINIR PATOLOJİLERİ

Dr. İlhan TUNCER (*), Dr. Gülfiliz GÖNLÜŞEN (*), Dr. Yakup SARICA (**), Dr. Yılmaz ERGÜN (***), Dr. Mehmet ÜNAL (****)

ÖZET: Alkolizm dünyada ve ülkemizde önemli bir sosyal konu ve sağlık sorunudur. Kronik alkolizme bağlı hemen tüm organ ve dokular zarar görür. Bu çalışmada hastanemiz psikiyatri nabilim dalına başvuran 31 kronik alkolizimli olgunun karaciğer, kas ve sinir biyopsi örneklerinde histopatolojik değişiklikler değerlendirilmiştir. Erkek kadın oranı 14.5/1, ortalama yaş 38.9'dur. 29 karaciğer biopsisinin değerlendirilmesinde; 14 olguda (% 48.2) yağlı dejenerasyon, üç olguda (% 10.3) alkolik hepatit ve bir olguda (% 3.5) alkolik siroz saptanmıştır. 28 olgunun yedisinde (% 25) karaciğerde hemosiderin pigment birikimi, 26 karaciğer örneğinde portal alan ve parankimde retikülün artımı saptanmıştır. 22 örnekte HbSag araştırılmış, yedi olguda (% 31.8) antijen pozitif bulunmuştur. Kas biopsisi 31 olguda değerlendirilmiş, 14 olguda (% 45.1) fokal veya diffüz atrofi ve interstisyumda fibrozis ve yağ infiltrasyonu saptanmıştır. Sural sinirde 29 olgunun 11'inde (% 37.9) myelin dejenerasyonu ve kaybı görülmüştür.

ANAHTAR KELİMELEER: Alkolik karaciğer hastalığı, alkolik miyopati, alkolik nöropati.

SUMMARY: Alcoholism is an important social event and health problem in the world and in our country. Alcoholism causes injuries in almost all organs and tissues. In this study; the histopathological changes in the liver, muscle and nerve biopsies of the 31 chronic alcoholic patients who admitted to psychiatry department of Çukurova University Hospital, were evaluated. A male to female ratio was 14.5/1 and mean age was 38.9 in the 31 cases. The evaluation of the 29 liver biopsies revealed: fatty change in the 14 cases (48.2 %), alcoholic hepatitis in the three cases (10.3 %) and alcoholic cirrhosis in one case (3.5 %). In seven (25 %) of the 28 cases, hemosiderin pigment accumulation was detected in the liver. In the 26 liver biopsies, reticulin was increased in portal tract and parenchyme. Immunohistochemically HbSag was positive in seven (31.8 %) out of 22 cases. Muscle biopsies were examined in the 31 cases, focal or diffuse atrophy fibrosis and fat infiltration in the interstium found in 14 cases (45.1 %). In sural nerves, myelin degeneration and decrease in myelin density were seen in 11 (37.9 %) out of 29 cases.

KEY WORDS: Alcoholic liver disease, alcoholic myopathy, alcoholic neuropathy.

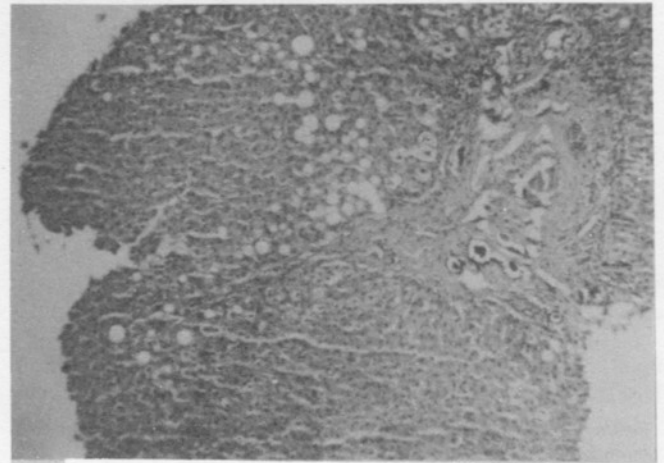
GİRİŞ

Etanolün aşırı tüketimi dünyada, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli sağlık ve sosyal problemlerden birisidir (1,2). Alkol kullanımı, her nemekanizma olursa olsun, bireyin zeka, fiziksel ve psikolojik durumunu etkilediği zaman aşırı olarak kabul edilir. Kronik alkolizme bağlı ruhsal problemler yanı sıra hemen hemen bütün organ ve dokular zarar görür (3). Bu etkiler alkol ve metabolitlerinin doğrudan toksitesine bağlı olabileceği gibi, folat ve B12'nin barsaktan emiliminin bozulması gibi beslenmeye de ilişkili olabilir (2,3). Son yıllarda diğer bir olası doku zedelenmesi mekanizması olarak, serbest radikal aktivitesinin artışı belirtilmektedir (2).

Mekanizma ne olursa olsun kronik alkolizme bağlı yağlı dejenerasyondan siroza varan farklı KC patolojileri, akut veya kronik pankreatit, alkolik kardiyomyopati ve alkolik miyopati; wernicke korsakoff sendromu, periferik nöropati serebral ve serebellar atrofi gibi nörolojik lezyonlar; gastrit, peptik ülser; testiküler atrofi ve amenore gibi endokrin bozukluklar görülebilir (3). Ayrıca sigara ve alkol kullanımının birlikte orofarinks, larinks, özefagus, rektum ve akciğer karsinomları sıklığını artırdığı bildirilmiştir (4). Alkoliklerde enfeksiyonlara eğilimin arttığı yaklaşık iki yüz yıldır bilinmektedir. Özellikle pnömoni, sepsisemi, bakteriyel endokardit, menenjit ve pyelonefrit alkolik hastalarda sık görülür (3). Ayrıca Hepatit B enfeksiyonunun da sık görüldüğü bildirilmiştir (5).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'na başvuran kronik alkolizimli 31 olgunun klinik, laboratuvar ve elektrofizyolojik değerlendirmeleri yapılmış, ayrıca bu olgulardan karaciğer, kas ve sinir biyopsi örnekleri alınmıştır. Alınan karaciğer biyopsi örnekleri rutin



Resim 1: Karaciğerde portal fibrozis, parankimde yağlı dejenerasyon, fokal asidofilik cisimcik ve sinüzoidal eozinofil lökositleri de içeren iltihabi hücre infiltrasyonu ile karakterize alkolik hepatitis. H+E x175.

Hematoksilen+Eosin (H+E), Vangieson (VG), Periodic Asid Schiff (PAS), Retikülün, Trikom, Prusya mavisi histokimyasal boyalar ve 22 olguya ABC immünperoksidad yöntemi ile anti HbsAg uygulanmış ve ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir. Kas biyopsi örneklerine H+E yanı sıra PAS, VG, yağ bo-

TABLO 1: ALKOL BAĞIMLISI 31 OLGUNUN KULLANDIKLARI ALKOL CİNSLERİ

Rakı	29 olgu	(% 93.5)
Bira	14 olgu	(% 45.2)
Votka	9 olgu	(% 29.0)
Cin	4 olgu	(% 12.9)
Şarap	3 olgu	(% 9.7)
Viski	3 olgu	(% 9.7)

Tek cins alkol kullananlar = 9 olgu
Çeşitli cins alkol kullananlar = 22 olgu

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

*** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı

**** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

TABLO 2: ALKOL BAĞIMLISI 29 OLGUDA KARACİĞER BİYOPSİ ÖRNEKLERİNİN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Histopatolojik Bulgular	Olgu Sayısı	%
Bulanık şişme, hidropik dejenerasyon, hafif kolestazis	11	37.9
Yağlı dejenerasyon	14	48.3
Alkolik Hepatit	3	10.3
Alkolik Siroz	1	3.5
Toplam	29	100

TABLO 3: ALKOL BAĞIMLISI 14 OLGUDA YAĞLI DEJENERASYON DERECELERİ

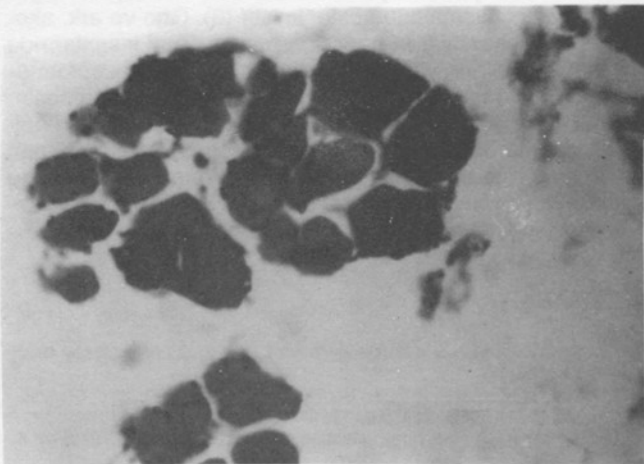
Yağlı Dejenerasyon Derecesi	Olgu Sayısı	%
Hafif	9	64.3
Orta	3	21.4
Şiddetli	2	14.3
Toplam	14	100

yası, kristal viyole, sinir doku örnekleri H+E ve VG, kristal viyole; yağ boyası ve myelin boyası gibi histokimyasal boyalarla boyanmış, ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir.

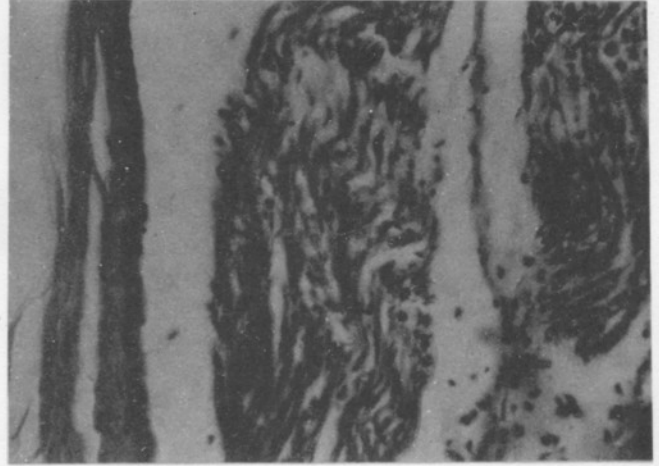
BULGULAR

Kronik alkolizmlili 31 olgunun yaşları 23 ile 57 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 38.9'dur. Alkol bağımlısı 31 olgunun 29'u (% 93.5) erkek, 2'si (% 6.5) kadın, E/K oranı=14.5/1'dir. Günlük alkol alımı 35 cl ile 210 cl arasında, alkol bağımlılık süreleri 2-28 yıl arasında değişmektedir. Kullanılan alkol cinsleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Otuzbir olgunun 29'undan karaciğer biopsisi alınmış ve histopatolojik değerlendirmede (Tablo 2), 14 olguda (% 48.3) yağlı dejenerasyon, üç olguda (% 10.3) alkolik hepatit (Resim 1) ve bir olguda (% 3.5) alkolik siroz bulunmuş, 14 olguda saptanan yağlı dejenerasyon; şiddetine göre sınıflandırılmıştır (Tablo 3). 26 karaciğer örneğinde retikülün lifleri için Gomori'nin retikulum boyası yapılmış, portal alanlarda ve parankimde değişen derecelerde (+, ++, +++) retikülün ar-



Resim 2: Çizgili kas doku örneklerinde fokal atrofi H+Ex175.



Resim 3: Periferik sinirde fokal myelin kaybı Weil'in Myelin boyası x 175.

tımı saptanmıştır (Tablo 4). 28 olguda karaciğer örneklerine prusya mavisi uygulanmış ve yedi olguda (% 25) hafif şiddette hemosiderin pigment birikimi bulunmuştur (Tablo 5). Ayrıca 22 karaciğer biyopsi örneğinde immünohistokimyasal yöntemle HbsAg araştırılmış, yedi olguda (% 31.8) anti-jen pozitif olarak belirlenmiştir (Tablo 6).

Kas biyopsisi 31 olguda histopatolojik olarak değerlendirilmiş 14 olguda (% 45.1) fokal veya diffüz atrofi (Resim 2) ve bu olgularda interstisyumda değişen derecelerde fibrozis ve yağ infiltrasyonu saptanmıştır (Tablo 7).

Sural sinir biyopsi örnekleri 29 olguda histopatolojik olarak incelenmiş 11 olguda (% 37.9) myelin dejenerasyonu ve myelin yoğunluğunda azalma (Resim 3) dikkati çekmiştir (Tablo 8).

TARTIŞMA

Kronik alkolizm bir veya birden fazla organ sisteminde zedelenme yapan önemli bir sağlık problemidir (3).

Uzun süreli fazla miktarda etanol kullanımı sonucu karaciğerde yağlı dejenerasyon, alkolik hepatit ve alkolik siroz gibi farklı morfolojik değişiklikler oluşur (1,2,3,6). Yağlanma alkolik hastaların karaciğerlerindeki en yaygın bulgu olup, biyopsi materyallerinde günlük alınan etanol, dietteki protein miktarına ve alkol kullanım süresine bağlı olarak değişen şiddette % 90 oranında saptanabilir. Bizim olgularımızın (29 olgu) % 48.2'sinde değişen şiddette yağlı dejenerasyon mevcut olup (Tablo 2, 3), hafif şiddette saptanan olgular ortalama 10 yıldır alkol bağımlısı olup, günlük alınan alkol miktarı 110 cl'dir. Orta ve şiddetli yağlı dejenerasyon saptanan olgularda alkol bağımlılık süreleri ortalama 19 yıl ve kullanılan günlük alkol miktarı ise 140 cl'dir.

Hepatik fibrozis, alkolik karaciğer hastalığında saptanan sık bir bulgudur. Özellikle santrlobüler alanlarda fibroblastların proliferasyonu ile fazla kollajen birikimi akut karaci-

TABLO 4: 26 KARACİĞER DOKU ÖRNEĞİNDE GOMORİ'NİN RETİKULUM BOYASI İLE RETİKÜLİN ARTIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Retikülün artımı	PARANKİM			PORTAL ALAN		
	(+)	(++)	(+++)	(+)	(++)	(+++)
Olgu Sayısı (26 olgu)	12	13	1	11	11	4

TABLO 5: 28 KARACİĞER BİYOPSİ ÖRNEĞİNDE PRUSYA MAVİSİ İLE HEMOSİDERİN PİGMENTİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hemosiderin Pigmenti	+	-	Toplam
Olgu Sayısı	7	25	28
%	25	75	100

TABLO 6: ALKOL BAĞIMLISI 22 OLGUNUN KARACİĞER DOKU ÖRNEĞİNDE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK HbsAg'NİN DEĞERLENDİRİLMESİ

HbsAg	+	-	Toplam
Olgu Sayısı	7	15	22
%	31.8	68.2	100

ğer hastalığında önemli bir patolojik bulgu olarak saptanır (3). Torres ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada özellikle alkolik hepatitli hastalarda serum prokollajen tip III peptid seviyesinde ve hepatik proylhydroxylase aktivitesinde artış bulunmuştur. Araştırmacılar serum prokollajen peptid seviyesinin alkolik hepatitlerde hepatik fibrogenezisin iyi bir belirleyicisi olduğu sonucuna varmışlardır (7). Çalışmamızda 26 karaciğer örneğinde portal alan ve parankimde değişen şiddette retikülün artımı saptadık (Tablo 4).

Alkolik hepatit presirotik bir lezyon olup, alkolik hastalarda % 14 oranında görülür (6). Bizim olgularımızın % 10.3'ünde alkolik hepatit mevcut olup (Tablo 2), bu olguların birinde serumda HbsAg pozitif bulunmuştur. Bu bulgu hepatit B prevalansı yüksek bölgelerde alkolik hastalarda hepatit B enfeksiyonunun daha ağır karaciğer harabiyeti oluşturduğu görüşünü desteklemektedir (8).

Alkol kullanımına bağlı siroz ilk olarak 1793 yılında Matt-hew tarafından tanımlanmış olup, otopsi serilerinde siroz insidansı %10-15 oranında bulunmuştur (6). 20 yıllık periyod süresince ortalama günde 210 gr alkol alanlarda ve proteinden fakir diyetle beslenenlerde siroz gelişeceği bildirilmektedir (3). Bizim olgularımızın birinde (% 3.5) siroz saptanmış olup, bu olgu 35 yıl süreyle günde 210 cl alkol alan 57 yaşında bir erkek hastadır.

Alkolik karaciğer hastalığında siderozis yaygın bir bulgu olup, nedeni tam olarak bilinmemektedir (3). Kırmızı şarapların demir içeriği kısmen yüksek olup, bu tür içecekleri kullananlarda karaciğerde demir birikimi artar (9). Yine alkoliklerde yaygın olan folik asit eksikliği de demir absorpsiyonunu arttırmaktadır (3). Andrew ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 157 alkolik olguda değişen derecelerde hepatik siderozis % 57.3, hafif siderozis % 30.6, şiddetli siderozis % 7 oranında bulunmuştur (9). Biz 28 olguda hemosiderin pigment birikimini inceledik ve 7 olguda (% 25) hafif şiddette

TABLO 7: ALKOL BAĞIMLISI 31 OLGUDA KAS BİYOPSİ ÖRNEKLERİNİN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Histopatolojik Bulgular	Olgu Sayısı	%
Normal	15	48.4
Dejeneratif değişiklikler	2	6.5
Fokal veya diffüz atrofi	14	45.1
Toplam	31	100

TABLO 8: ALKOL BAĞIMLISI 29 OLGUDA SURAL SİNİR BİYOPSİ ÖRNEKLERİNİN HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Histopatolojik Bulgular	Olgu Sayısı	%
Normal	16	55.2
Ödem	2	6.9
Myelin dejenerasyonu ve myelin fibrillerinde azalma	11	37.9
Toplam	29	100

hemosiderin birikimi saptadık (Tablo 5). Bu olguların sadece ikisi rakı ve bira yanısıra şarap kullanıyorlardı.

Kronik alkolizmde enfeksiyonlara eğilim artmaktadır (2,3,5). Özellikle HbsAg prevelansının yüksek olduğu yerleşim yerlerinde kronik alkolizmli hastalarda hepatit B enfeksiyonu fazla bulunmaktadır (5). Chung ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kronik alkolizmli hastalarda HbsAg % 20.4 oranında bulunmuş ve hepatit B enfeksiyonunun alkol bağımlısı hastalarda daha geç yaşta siroz ve daha ağır karaciğer harabiyeti oluşturduğu ortaya konmuştur (8). Yine hepatosellüler karsinom gelişimine önemli etkisi olduğu öne sürülmektedir (5). Ülkemizde çeşitli bölgelerde donör normal popülasyonda yapılan çalışmalarda HbsAg pozitiflik oranları %1.7 ile % 23 arasında saptanmış, Çukurova Üniversitesi Kan Merkezi'nde bu değer % 7.5 oranında bulunmuştur (10). Bizim çalışmamızda kanda 26 olguda hepatit B markerleri araştırılmış, 8 olguda (% 31) negatif, 14 olguda (% 54) hepatit B markerlerinin biri veya birkaçı (anti Hbs, anti Hbc, anti Hbe) pozitif, 4 olguda (% 15) HbsAg pozitif saptanmıştır. Dokuda immünohistokimyasal yöntemle 22 olguda HbsAg incelenmiş; 7 olguda (% 31.8) antijen pozitif bulunmuştur (Tablo 6).

Kronik alkoliklerde iskelet kaslarının tutulduğu (alkolik myopati), 1955 yılından beri bilinmektedir (3). Trounce ve ark. ratlarda deneysel olarak alkolik myopati oluşturarak, tip II fibrillerde atrofinin hakim bulgu olduğunu saptamışlardır (11). Urbano ve ark. ise 50 asemptomatik alkolik erkek hastada alkolik myopati oranını % 46 olarak bulmuşlardır (12). Bizim 31 olguda myopati oranı % 45.1 olarak bulunmuştur (Tablo 7).

Kronik alkolizmli hastaların % 20'sinde saptanan özellikle alt ekstremite etkileyen ve simetrik olan periferik nöritide hem demyelinizasyon hem de wallerian dejenerasyonu patolojik çalışmalarla gösterilmiştir (3). Guo ve ark. alkolik nöropatili hastalarda nervus vagusun distal kısımlarında myelinize fibrillerin yoğunluğunda önemli azalma saptamışlardır (13). Bizim olgularımızda sural sinirlerin incelenmesinde % 37.5 oranında myelin dejenerasyonu ve myelin fibrillerde azalma belirlenmiştir (Tablo 8). Ayrıca 9 olguda hem myopati hem de nöropati birlikte saptanmış olup, bu bulgu alkolün doğrudan etkisi yanısıra nörojenik etki ile kas zede-lenmesi olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kissane JM Anderson's Pathology. 9th ed. (Vol. 2) St Louis: Mosby 1990; 1199-1320.
2. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins Pathologic Basis of Disease, 4th ed. Philadelphia: Saunders 1989; 469-514.
3. Edmondson HA. Pathology of alcoholism. Am J Clin Pathol 1980; 74: 5, 725-742.
4. Schmidt W, Popham RE. The role of drinking and smoking in mortality from cancer and other causes in male alcoholics. Cancer 1981; 47:

- 1031-1041.
5. Renard P, Hillon P, Bedenne L, Fourot M, Milan C, Faiure J, et al. Markers of the hepatitis B virus and chronic alcoholism. PRevalence and risk factors. *Ann Gastroenterol Hepatol* (Paris). 1991; 27 (1): 7-12.
 6. Sherlock S. *Diseases of the Liver and Biliary System*, 8th ed. Blackwell Scientific publications. Oxford-London-Edinburg-Boston-Melbourne 1989; 425-448.
 7. Salinas MT, Pares A, Caballeria J, Jimenez W, Heredio D, Bruguera M, et al. Serum procollagen tip III peptide an a marker of hepatic fibrogenesis in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1986; 90: 1241-6.
 8. Chung HT, Lai CL, Wu PC, Lok AS. Synergism of chronic alcoholism and hepatitis B infection in liver disease. *Gastroenterol Hepatol* 1989; 4 (1): 11-6.
 9. Andrew W, Jakobovits, Fracp, Marsha Y. Morgan, MRCP, et al. Hepatic siderosis in alcoholics. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 305-310.
 10. Badur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu ve bu hastalıklar ile savaşım da karşılaşılan güçlükler. Viral hepatitle savaşım derneği raporu. 3. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi 24 Nisan 1991'de Antalya'da sunulmuştur.
 11. Trounce I, Byrne E, Dennett X. Biochemical and morphological studies of skeletal muscle in experimental chronic alcoholic myopathy. *Acta Neurol Scand* 1990; 82 (6): 386-391.
 12. Urbano Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, Grau JM, Mont L, Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med* 1989; 320 (/7): 409-415.
 13. Guo YP, McLeod JG. Pathological changes in the vagus nerves in chronic alcoholism. *Chung Hua Shen Ching Ching Shen Ko Tsa Chih* 1990; 23 (4): 234-236.