

BÖLÜM 12

ALKOLİK HEPATİTDE TEDAVİ ALGORİTMASI

Selma DEMİRBAŞ YÜCELDİ¹

GİRİŞ

Aşırı alkol tüketimi, karaciğerde bir dizi hasara yol açmakta ve insan sağlığı üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Dünya genelinde, alkol tüketimi artması ve diğer karaciğer hastalıkları tedavisindeki ilerlemeler sonucu, alkol ilişkili karaciğer hastalığı sıklığı artmıştır (1,2). Çalışmalarda, karaciğer hastalığı gelişme riskinde önemli artışa neden olan alkol miktarının, en az 10-12 yıl boyunca, erkekler için genellikle günde 40-80 gram (4-8 içecek), kadınlar için ise 20-40 gram (2-4 içecek) olduğu saptanmıştır (3).

Karaciğerde alkol hasarı, alkol ilişkili steatoz (steatohepatit ile veya olmadan), alkolik hepatit ve alkol ilişkili siroz şeklinde kendini göstermektedir. Alkole bağlı asemptomatik steatohepatit alkolik hepatit şeklinde tarif edilebilirse de, bu terim, tipik olarak akut semptomatik hepatit başlangıcını tanımlamak için kullanılmaktadır. Alkolik hepatit, karaciğer hastalığının herhangi aşamasında ortaya çıkabilir; klinik tablosu sarılık ile karakterizedir ve karaciğer komplikasyon riski artmıştır. Burada alkolik hepatitli hastaların tedavisinden bahsedilecektir.

Alkolik hepatit şiddetinin belirlenmesi

Alkolik hepatitli hastalarının yaklaşık %7'si ilk yatışları esnasında; şiddetli hastalığı olanların %40'ı, 6 ay içinde mortal seyretmektedir (3). Hepatik ensefalopati, INR uzaması, serum bilirubin düzeyi 25 mg/dl üzerinde olması, azalmış trombosit sayısı, hipoalbuminemi ve renal hasar gelişmesi şiddetli hastalık ile ilişkili klinik bulgulardır (3).

Bu kritik hastalarda, birkaç modelin, hastalık şiddetini ve kısa dönem prognozu tahmin etmede etkili olduğu görülmüştür (1-4). Bunlardan Maddrey discriminant fonksiyonu (DF) ve son evre karaciğer hastalığı modeli (Model for End-stage Liver Disease) (MELD) skorları, spesifik farmakolojik tedaviden yararlanma olasılığı daha yüksek olan kötü prognozlu hastaları belirlemek için en yaygın kullanılanlardır. Diğer kabul edilmiş skorlar Glasgow alkolik hepatit skoru (GAHS), Age

¹ Uzm Dr, Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, selmademirbas@yahoo.com

Bilirubin INR Creatinin (ABIC) skoru ve Lille skorudur. Bu skorlarla genellikle DF skoruna benzer sonuçlar elde edilmiştir (4). Lille skoru, hastanın kortikosteroid tedaviye yanıt verip vermediğini belirlemek için tedavinin 4-7. gününde kullanılmaktadır (2,4)

Original DF'ün modifiye edilmiş modeli (mDF): $4,6 \times (\text{protrombin zamanı} - \text{kontrol değeri (dakika)}) + \text{serum bilirubin (mg/dl)}$ şeklinde hesaplanmaktadır. mDF değeri ≥ 32 olan hastalar kötü prognoza sahip olup, 1 aylık mortalite oranları %35-50 olduğu ve glukokortikoidlerle tedaviden fayda görebileceği; bu değer 32 den küçük olanların kısa dönem mortalite oranları düşük, hayatta kalma oranları %83-100 olup glukokortikoid tedaviden fayda görmedikleri saptanmıştır (1-4).

MELD skoru, sirozlu hastalarda sağkalımı öngörmek için geliştirilmiş olup, alkolik hepatit nedeniyle yatırılan hastalarda mortaliteyi tahmin etmek için de kullanılmaktadır. Skor 6 ila 40 arasında değişmekte ve serum bilirubin, INR ve kreatinin değerlerine dayanmaktadır. MELD skoru >20 olan şiddetli alkolik hepatit hastalarında mortalite %20 saptanmıştır (4).

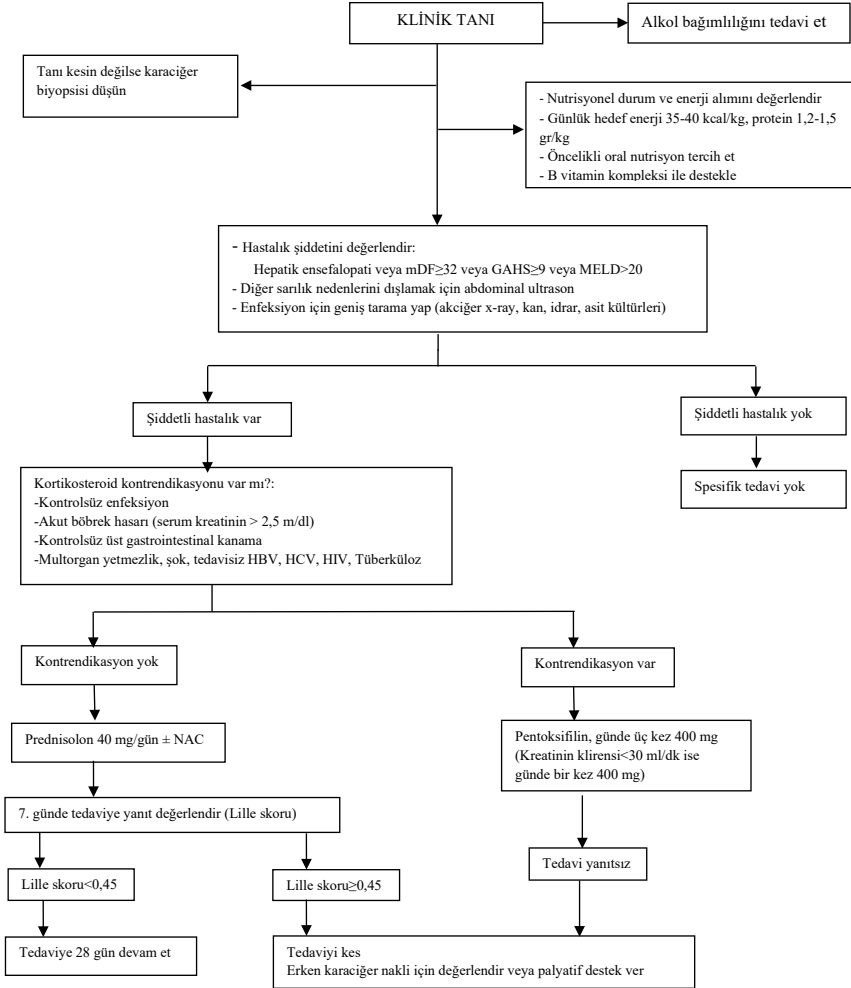
Alkolik hepatit tedavisi

Genel önlemler

Alkolik hepatitli hastaların yönetiminde, alkol kötü kullanımı tedavi edilmeli; hemodinamik ve nutrisyonel destek sağlanmalı; gelişebilecek olan komplikasyonların tedavisi ve uygun hastalarda alkolik hepatite yönelik spesifik tedavi yapılmalıdır (Şekil 1'de). Hastalarda enfeksiyon, akut böbrek hasarı, siroz ve portal hipertansiyona bağlı asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati gibi komplikasyonlar gelişebilir; uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Çoğu alkolik hepatitli hastaların, özellikle şiddetli hastalığı olanların hastaneye yatırılması gerekmektedir. Şiddetli alkolik hepatit, mDF skoru ≥ 32 veya MELD skoru >20 veya GAHS ≥ 9 ile tanımlanır; SIRS, sepsis, malnutrisyon bu popülasyonda sıktır. Başvuru sırasında SIRS varlığı, kötü prognoz göstergesi olan akut böbrek hasarı ve multiorgan yetmezlik ile ilişkilidir (4). Nefrotoksik ilaçlardan kaçınılması, diüretiklerin dikkatli kullanılması, albumin ve salin infüzyonu ile dolaşan kan hacminin artırılması gibi renal hasarı engellemeye yönelik uygun önlemler alınmalıdır (4).

Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları III



Şekil 1. Alkolik hepatit tedavi algoritması

Şiddetli alkolik hepatitli hastalarda nonselektif beta-blokerlerin kullanılması, akut böbrek hasarı ile ilişkili bulunmuştur (5). Bu nedenle, şiddetli alkolik hepatitli hastalarda beta-blokerler kesilmesi önerilmektedir. Ayrıca alkolik hepatitli hastalarda, beta-bloker başlanması da önerilmez ve varis için tarama endoskopi, hasta tamamen iyileşene kadar ertelenmesi önerilir.

Aktif enfeksiyon, akut böbrek hasarı, ciddi koagülopati ve/veya karaciğer yetmezliği, alkol yoksunluğu, deliryum tremens veya diğer komplikasyonlar olan hastaların hospitalizasyonlarına devam edilmelidir. Bunlar yoksa ve hasta hemodinamik olarak stabilize, glukokortikoid alıyor olsun veya olmasın, yakın medikal takip, tedaviye uyumu, yeterli sosyal destek sağlanabilecekse taburculuk düşünülebilir.

Karaciğer hasarında kofaktör olan obezite ve sigara ile de mücadele edilmelidir. Obezite ve sigara, sinerjik etki ile daha şiddetli karaciğer hasarı, ayrıca kardiyovasküler hastalık ve hepatosellüler karsinom, karaciğer transplantasyonu sonrası ekstrahepatik malignite riskinde de artış yapmaktadır (3).

Alkol kötü kullanımı tedavisi ve yaşam modifikasyonu

Alkol tüketimi, alkole bağlı karaciğer hastalıkları seyri ve uzun dönem sonuçlarının önemli bir belirleyicisidir (4). Alkole bağlı karaciğer hastalıklarının tedavisinde etkisi kanıtlanmış, tedavinin temelini oluşturan, alkol tüketiminin tamamen bırakılması ile karaciğer histolojisi düzelmeye başlar, portal basınç düşer ve siroza ilerleme yavaşlar. 3 ay içinde, hastaların üçte ikisinde önemli oranda klinik düzelme olur. 2 yıl içinde çoğu hasta, tamamen klinik ve biyokimyasal iyileşme sağlar; kaybettiği kas kitlesini geri kazanır ve diüretik ve diğer karaciğer ilişkili ilaçları kesebilir (3). Alkol tüketimi, tamamen kesilmeyip azaltılması bile, yaşam süresini artırdığı gözlenmiştir (3). Dolayısı ile tüm alkole bağlı karaciğer hastalıklarında olduğu gibi alkolik hepatitte de tedavi, alkol kullanım bozukluğu ve karaciğer hastalığı olmak üzere iki bozukluğu da hedef almalıdır. Alkol kötü kullanımı tedavisi, ideal olarak alkol bağımlılığı uzmanları dahil, multidisipliner ekipler tarafından gerçekleştirilmelidir. Alkol kullanım bozukluğu tedavisinde, alkol bırakılmasını indüklemek ve sürdürmek için, farmakolojik tedavi ve davranışsal terapi ile motive edici görüşmeler kullanılmaktadır (4). Empatik ve hastaların özeline saygı duyan işbirlikçi bir yaklaşımla, hastalar motive edilmelidir.

Farmakolojik tedavide 3 ilaç (disulfiram, acamposate, naltrexone) Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi olan FDA (Food and Drug Administration) tarafından, alkol bağımlılığı tedavisi için onaylanmıştır (3,4). Bu ilaçlarla tedavinin etkisi ılımlı olması ve yan etkileri nedeni ile kullanımı sınırlıdır. Baklofen, gama-aminobutirik asit (GABA) B-reseptör agonisti, alkolik sirozlu hastalarda, alkol yoksunluğunu iyileştirme ve relaps riskini azaltmada etkili ve güvenli bulunmuş ilk ajan olarak umut vadetmektedir. Güzel güvenlik profili ile ileri karaciğer hastalığı ve alkolik hepatitli hastalarda bile, baklofen tedavisi verilebilir (4). Relapsı önlemede mevcut ilaçların sınırlı etkinliği ve güvenliği nedeni ile yeni farmakolojik ajanlar çalışılmaya devam edilmektedir.

Alkol tüketiminin kesilmesi veya belirgin azaltılması esnasında, alkol bağımlılarında, bulantı/kusma, hipertansiyon, taşikardi, titreme, hiperrefleksi, sinirlilik, anksiyete, baş ağrısı, daha şiddetli formlarında deliryum tremens, generalize nöbetler, koma, hatta kardiyak arrest, ölüm ile sonuçlanabilen alkol yoksunluk sendromu gelişimi, yaygın bir durumdur. Saptanıp gerekli müdahale yapılmalıdır. Orta ve şiddetli alkol yoksunluğu olan hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir (4).

Nutrisyonel destek ve hidrasyon

Malnutrisyon, alkolik hepatitli hastalarda sık karşılaşılan bir problemdir. Her orta-şiddetli alkolik hepatit ve sirozlu hastada bir miktar malnutrisyon bulunmaktadır (3). Malnutrisyon ve sarkopeni, hastaneye yatan hastalarda, kliniği olumsuz etkilemekte; karaciğer ilişkili komplikasyon ve mortalite oranı daha yüksek seyretmektedir (3,4).

Şiddetli alkolik hepatitli hastaların yönetiminde yeterli nutrisyonel destek önemlidir. Hipermetabolik durumdaki bu hastalar günlük 1,2-1,5 gr/kg protein ve 35-40 Kcal/kg (en az 2500 Kcal/gün) kalori alımına ihtiyaç duyarlar (2,4). Bu hastalar genellikle iştahsızlık, diyetle tuz, su, protein kısıtlaması, çeşitli tetkik ve işlemler için aç bırakılmaları nedeni ile bu ihtiyacı karşılayamazlar. Bu durumda nutrisyon desteği sağlanmalıdır (3). Günlük en az 2500 Kcal, hasta tarafından spontan olarak alınamıyorsa, nazogastrik beslenme tüpü yerleştirilmesinden, özefageal varis varlığında bile, çekinilmemelidir (3). Aktif kanama olmayan veya yakın zamanda endoskopik varis bant tedavisi yapılmayan özofagus varisleri varlığında güvenli bir şekilde takılabilir (4). Hepatik ensefalopati hastalarında bile protein kısıtlaması katastrofik olabilmekte; önerilmemektedir. Eğer uygun medikal tedaviye rağmen standart enteral formüller ile ensefalopati geliyorsa, nitrojen ihtiyacını karşılamak için, dallı zincirli aminoasitten zengin formüller kullanılabilir (3).

Alkolik karaciğer hastalıklarında vitamin ve mineral eksikliği de sık görülür. Özellikle folat, tiamin ve diğer B vitaminleri eksikliği yaygındır. Potansiyel Wernicke ensefalopatisi riski göz önünde bulundurularak, bu hastalarda B vitamin kompleksi desteği önerilmektedir (2,3). Ayrıca yağda eriyen vitaminler (A, D, E, K) ve mineral (çinko, magnezyum, selenyum, fosfat) eksikliği de olabilir; değerlendirilip gerekli replasmanlar yapılmalıdır.

Azalmış oral alım nedeni ile hastalar dehidrate olabilir. Prerenal azotemisi olan, altta yatan sirozu olan hastalarda volüm replasmanında albumin, kristalloidlere tercih edilir (4). Aşırı hidrasyondan kaçınılmalıdır; asiti artırabilir; varis kanamasını tetikleyebilir ve serum sodyum konsantrasyonunu düşürebilir. Bu nedenle, prerenal azotemisi olmayan, özellikle oral sıvı alımını tolere edebilen hastalarda kristaloid hidrasyon rutinde verilmemelidir.

Yoğun bakım takibi

Evre III veya IV hepatik ensefalopati, respiratuar yetmezlik, hemodinamik instabilite, septik şok gelişen hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir (4) Yoğun bakımda, hastalarda sepsis surveyansı yapılmalı ve sepsis varsa, yoğun bakım ünitesine transferden önce veya bir saat içinde geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır.

Serum glukoz düzeyi <200 mg/dl olması hedeflenir. 7-8 gr/dl hemoglobin hedefi ile transfüzyon yapılır (4).

Enfeksiyon surveyansı

Ateş, mental durumda kötüleşme, hemodinamik instabilite gibi muhtemel enfeksiyon bulguları olan hastalarda kan, idrar, gerekli ise balgam kültürleri alınmalıdır. Ateş ve tipik hepatik ensefalopatiden ziyade santral sinir sistemi enfeksiyonunu düşündüren nörolojik semptom ve bulguları olan (ateş ile birlikte baş ağrısı, ense sertliği, nörolojik lateralizasyon bulguları gibi) hastalarda beyin omurilik (BOS) kültür ve incelemesi, asiti olanlarda asit kültür ve total protein, albumin, hücre sayımı yapılmalıdır (4).

Gastrik ülser profilaksisi

Özellikle yoğun bakım ünitesinde, glukokortikoid tedavisi alan veya gaitada gizli kan pozitif saptanan hastalarda, proton pompa inhibitörleri (PPI), H2 reseptör inhibitörleri veya sukralfat, ülser profilaksisinde kullanılması önerilmektedir. PPI, gastrointestinal kanamanın önlenmesinde, H2 reseptör inhibitörlerinden daha üstündür (4).

Spesifik farmakolojik tedaviler

Hafif-orta şiddette alkolik hepatitli hastalarda, genel destek tedavisi dışında, rölatif iyi prognozu nedeni ile, ilaç yan etkileri de dikkate alındığında, spesifik farmakolojik tedavi önerilmemektedir. Spesifik tedavi, şiddetli hastalıkta önerilmektedir (1-4).

Glukokortikoidler

Şiddetli alkolik hepatitte, glukokortikoid en yoğun çalışılan spesifik ilaçtır. Bazı tutarsız sonuç ve yan etki tereddütleri yanında, 1103 şiddetli alkolik hepatitli hasta içeren, geniş, randomize STOPAH çalışmasında, prednisolonun 28 günlük surviyi iyileştirdiği; yine randomize çalışmaların alındığı (STOPAH çalışması dahil) bir metaanalizde, glukokortikoid ile spesifik tedavinin kısa süreli mortaliteyi %46 oranında azalttığı gösterilmiştir (6,7)

Prednison, karaciğerde prednisolona dönüşerek etkisini gösterebilmekte ve karaciğer hasarında bu da bozulabilmektedir. Bu nedenle prednisolon, prednisolona tercih edilmektedir. Prednisolon 40 mg/gün, 4 hafta süre ile verilir. Oral ilaç alamayan hastalarda, prednisolon paranteral formu olmadığı için, 32 mg/gün metilprednisolon intravenöz kullanılır. Tedaviye cevap, bir hafta sonraki bilirubin, mDF' de iyileşme veya diğer bir metot Lille skoru ile değerlendirilir. Lille skoru >0,45 ise hastanın glukokortikoid yanıtı olmadığı düşünülür ve bu hastalar de-

vam eden steroid tedavisinden daha fazla fayda görmezler (1,2,4); tedavi kesilmezdir. Tedaviye yanıt verenlerde ise aynı dozda 28 gün devam edilir ve sonrasında 2-3 haftada azaltılarak kesilir (Mesela her 4 günde bir 10 mg azaltılarak).

Akut hepatit B enfeksiyonu ve aktif tüberküloz varlığı, kortikosteroid kullanımı için kontrendikasyonlardır (4). Aktif enfeksiyon veya sepsis, akut böbrek hasarı (serum kreatinin $>2,5$ mg/dl), kontrolsüz diabetes mellitus ve gastrointestinal kanama, rölatif kontrendikasyonlardır. Bu durumlarda kontrendikasyon uygun tedavi ile düzeltildiğinde, kortikosteroid kullanılabilir. Alkolik hepatit hastalığı kendisi enfeksiyona eğilimi artırdığı, kortikosteroid kullanımı ile enfeksiyon riski daha da arttığı için, tedavi başlamadan önce, tedavi sırasında aralıklarla ve sonraki takip periyotlarında dikkatli bir sistemik enfeksiyon taraması önerilmektedir (1,2,4)

N-asetilsistein

Oksidatif stres, alkol ilişkili hepatotoksisitede anahtar rol oynadığı için, alkolik hepatit tedavisinde antioksidan tedavi ilgi çekmektedir. Etanol tüketimi ile endojen antioksidan kapasitesi azalırken, N-asetilsistein (NAC), glutasyon depolarını doldurarak oksidatif stresi sınırlandırmaktadır. Yapılan çalışmalarda, prednisolon ile birlikte 5 gün süre ile kullanıldığında, birinci aydaki mortalite, sadece prednisolon alan gruba göre, belirgin olarak daha düşük, ayrıca hepatorenal sendrom ve enfeksiyon insidansı da belirgin azalmış saptanmıştır (2,8,9). Dolayısıyla, daha fazla çalışma gerekse de, prednisolon ve NAC kombinasyonunun, şiddetli alkolik hepatitli hastalarda prognozu iyileştirdiği görülmektedir; bu hastalarda intravenöz 5 gün NAC, kortikosteroidler ile kombine edilebilir.

Pentoksifilin

Fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilin, tümör nekroz faktörü (TNF) üretimini inhibe ettiği için şiddetli alkolik hepatit tedavisinde değerlendirilmiştir. Akut böbrek hasarı, hepatorenal sendrom insidansında belirgin azalma ile ilişkili bulunmuş; ancak çoğu çalışmada tek başına veya diğer tedaviler ile kombine kullanımının kısa dönem mortalite üzerinde etkisi saptanmamıştır (2,6). Şiddetli alkolik hepatitli hastalarda sağkalıma yararı çok zayıf, kanıt düzeyi çok düşük olduğu için, Avrupa (EASL) ve Amerika karaciğer araştırma dernekleri (AASLD), artık önermemektedir (1,2). Öte yandan bazı çalışmalar ve metaanalizlerde ise, pentoksifilinin, hepatorenal sendromu önleyebileceği ve/veya mortaliteyi azaltabileceği önerilmiştir (3,4,7,10). Dolayısıyla, prospektif çalışmalara ihtiyaç olsa da, glukokortikoid tedavisi kontrendike olan veya renal hastalığı olanlarda, pentoksifilin, güvenli ve aynı zamanda etkili olabilir (3,4). Çalışmalarda günde üç kez

400 mg (Kreatinin klirensi <30ml/dk olanlarda günde bir kez 400 mg) şeklinde verilmiştir (3,4,7,10). Serum bilirubin 5 mg/dl altında olunca, tedavi kesilebilir. Ortalama 28 gün verilmiştir. Dispepsi yapabilir; oral alım bozukluğu yaparsa kesilmelidir.

Granulosit-koloni stimulan faktör, eritropoietin, antioksidan metadoxine ve fekal mikrobiota transplantasyonu, pilot çalışmalarda alkolik hepatitli hastalarda, karaciğer fonksiyonlarını ve sağkalımı geliştirdiği gözlenmiş olsa da, kullanım önerilerinden önce, bu gözlemlerin teyit edilmesi gerekmektedir (1,4).

Faydası olmayan tedaviler

Anti TNF antikorlar, ekstrakorporal selüler tedavi, antioksidan vitamin E, hepatik rejeneratif kapasite yolağı üzerinden etki eden insülin, glukagon, anabolik steroid oxandrolon, propiltiourasil denenmiş; etkili olmadıkları görülmüştür (1,2,4).

Karaciğer transplantasyonu

Şiddetli alkolik hepatitli, destek tedavisi ve spesifik farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen hastalar, karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmelidir. Ancak, bu hastalar, genellikle son zamanlarda alkol alımına devam ettikleri için transplantasyon olamamaktadır. Bu durum sağlıkçılar ve hastalar için ikilem yaratmaktadır.

Çoğu nakil programı, alkol ilişkili karaciğer hastalığı olanların nakil için değerlendirilmeden önce, 6 aydır alkolü bırakmış olmasını istemektedir. Bu altı aylık sürede, hem bazı hastaların karaciğer hastalığı düzelebilmekte ve nakil ihtiyacı ortadan kalkabilmekte; hem de nakil sonrası alkole tekrar başlamayacak hastalar belirlenmektedir. Ancak bu arada, bundan dolayı çoğu alkol tekrar başlama riski düşük adaylar da, nakil listesini beklemek zorunda kalmaktadır. Alkol nüksü açısından hastalar psikiyatrik, medikal ve psikolojik uygunluğu açısından değerlendirilen multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmelidir. 6 ay kuralı sık kullanılmasına rağmen Birleşik Organ Paylaşım Ağı (UNOS), Uluslararası Karaciğer Transplantasyon Topluluğu, Avrupa Karaciğer Araştırma Derneği (EASL), alkol ilişkili karaciğer hastalığı ve transplantasyon klinik klavuzu, bu kuralı, resmi bir öneri olarak onaylamamıştır (2). Amerika'da da bu kurala uyum azalmaktadır (1,4).

Şiddetli alkolik hepatitli, destek tedavisi ile spesifik farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen, karaciğer transplantasyonu için uygun olmayan ve çoklu (≥ 4) organ yetmezliği olan hastalarda, palyatif tedavi verilebilir (3). Bu hastaların, 3-6 aydan daha uzun yaşamaları beklenmemektedir (4)

SONUÇ

Alkolik hepatit, karaciğer hastalığının herhangi aşamasında ortaya çıkabilir; klinik tablosu sarılık ile karakterizedir ve karaciğer komplikasyon riski artmıştır. AH'de hastalık şiddetini ve kısa dönem prognozu tahmin etmede etkili birkaç skorlama vardır. Bunlar içerisinde en yaygın kullanılanlar Maddrey discriminant fonksiyonu (DF), son evre karaciğer hastalığı modeli (Model for End-stage Liver Disease) (MELD) ve Lille skorlarıdır. Modifiye DF değeri ≥ 32 olan hastalar kötü prognoza sahip olup, 1 aylık mortalite oranları %35-50 olduğu ve glukokortikoidlerle tedaviden fayda görebileceği belirlenmiştir.

Alkolik hepatitli hastaların yönetiminde, alkol kötü kullanımı tedavi edilmeli; hemodinamik ve nutrisyonel destek sağlanmalı; gelişebilecek olan komplikasyonların tedavisi ve uygun hastalarda alkolik hepatite yönelik spesifik tedavi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Crabb DW, Im GY, Szabo G, et al. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020; 71: 306-333.
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 154-181.
3. Szabo G, McClain CJ. Alcohol-Associated Liver Disease. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, Editors. *Gastrointestinal and liver disease, pathophysiology, diagnosis, management*. Volum 2, section IX. 11th ed. Philadelphia. Saunders 2020; 1336-1353.
4. Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 175-194.
5. Sersté T, Njimi H, Degré D, et al. The use of beta-blockers is associated with the occurrence of acute kidney injury in severe alcoholic hepatitis. *Liver Int*. 2015; 35: 1974-1982.
6. Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. STOPAH Trial. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015; 372: 1619-1628
7. Singh S, Murad MH, Chandar AK, et al. Comparative Effectiveness of Pharmacological Interventions for Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015; 149: 958-970.
8. Stewart S, Prince M, Bassendine M, et al. A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2007; 47: 277-283.
9. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1781-1789.
10. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, et al. Systematic Review: Pentoxifylline for the Treatment of Severe Alcoholic Hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37: 845-854.