



KARACİĞER VE SİSTEMİK HASTALIKLAR

Sebati Özdemir

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Vücudun en büyük organı olan karaciğer, yaşamsal öneme sahip birçok maddenin sentez, transport, depolanma, yıkım ve atılımında önemli bir yere sahip olup, vücutta oluşan ya da dışarıdan alınan birçok toksik maddenin detoksifiye edilmesinde ve atılmasında da başlıca rol oy-

namaktadır. Bu nedenle karaciğer, sistemik hastalıklarda da etkilenebilmekte ve klinik bulgu ve biyokimyasal testlerde değişimler saptanabilmektedir. Bu yazıda karaciğer ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiler irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, karaciğer fonksiyon testleri, hastalık Nobel Med 2013; 9(2): 5-9

LIVER AND SYSTEMIC DISEASES

ABSTRACT

The liver which is the largest organ in the body, performs many different functions, such as processing, synthesizing, storing, transporting and excreting multiple substances as well as detoxifying of endogenous or exogenous

substances. Therefore, the liver as a main organ for all these functions may be affected by systemic diseases, and altered results could be seen in liver tests and clinical findings. In this paper, the relationship between liver and systemic diseases are reviewed.

Key Words: Liver, liver function tests, disease Nobel Med 2013; 9(2): 5-9

GİRİŞ

Vücudun en büyük organı olan karaciğer, yaşamsal öneme sahip birçok maddenin sentez, transport, depolanma, yıkım ve atılımında önemli bir yere sahip olup, vücutta oluşan ya da dışarıdan alınan birçok toksik maddenin detoksifiye edilmesinde ve atılmasında da başlıca rol oynamaktadır. Bu nedenle hem karaciğerin hem de diğer doku ve organların hastalık ya da fonksiyon bozuklukları direkt ya da dolaylı olarak birbirlerini etkilemekte; çeşitli değişikliklere, fonksiyon bozukluklarına ve bulgulara yol açabilmektedir. Bu yazıda karaciğer ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiler irdelenmiştir.

Kardiyovasküler Hastalıklar

Kalp Yetersizliği

Akut ve kronik kalp yetersizliği olgularında klinik,

biyokimyasal ve histolojik olarak karaciğer hasarı ortaya çıkabilmekte ve bu durum karaciğerde oluşan dolaşım yetersizliği sonucu gelişmektedir. Kardiyak yetersizlik sonucu karaciğerde konjesyon oluşmakta; hastalar hepatomegali (%95-99), asit (%7-49), splenomegali (%12-25) ya da sarılık (<%20) ile prezente olmaktadır.¹⁻³ Bunlara ek olarak hastalarda periferik ödem ve plevral efüzyon da olmak üzere kalp yetersizliğinin bulguları gözlenmektedir. Serum bilirubini, genellikle nonkonjuge formda olmak üzere 1-5 mg/dL düzeyinde ve kalp yetersizliğinin boyutuyla ilişkili olarak olguların %24-81'inde saptanmaktadır.²⁻⁴ Bilirubin düzeyi, sağ kalp yetersizliği düzeltildikten sonraki 3-7 gün içinde hızla normale dönmektedir. Bunun yanı sıra kalp yetersizliği olan hastalarda %3 ila 50 arasında değişen oranlarda serum aminotransferaz düzeylerinin yükseldiği bildirilmekte, alanin aminotransferaza (ALT) kıyasla aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinin daha yüksek olduğu →

gözlenmektedir. Yine sağ kalp yetersizliği olan hastaların %10-20'sinde alkali fosfatazın yükseldiği saptanmakta, kalp yetersizliğinin düzelmesiyle bir hafta içinde normale dönmektedir.²⁻⁴

Kardiyak Siroz

Klinik olarak kalp yetersizliği olan hastalarda fibrozisin varlığını ve boyutunu saptamak, hastalığın subklinik olması, yeterli verilere ulaşılamaması ya da tipik bulguların elde edilememesi nedeniyle güç olmakta ve %15-65 gibi değişen geniş bir oran aralığında bildirilmektedir.⁵⁻⁸ Uzun süreli hepatik konjesyon sonucu kardiyak siroz gelişebilmektedir; ancak bu oldukça nadirdir.¹ Kalp yetersizliği olan 83 hastayı kapsayan bir çalışmada, hastaların tamamına yakınında histopatolojik olarak hepatik konjesyon gözlenmiş; sadece %19'unda belirgin fibrozis ve ancak birinde siroz saptanmıştır.⁶ Ağır kalp yetersizliğine sahip 59 hastayı kapsayan diğer bir çalışmada ise olguların hemen hepsinde konjestif değişiklikler ile sinüzoidal dilatasyon, %80'e yakınında fibrozis, %19'unda ise siroz saptanmıştır.⁹

İskemik Hepatit

Şok karaciğeri olarak da bilinen iskemik hepatit, akut kalp yetersizliğine yol açabilecek akut miyokard infarktüsü, kardiyak aritmiler, kardiyomyopati ya da perikard tamponadı gibi durumların yanı sıra travma, dehidratasyon, kanama, sıcak çarpması, sepsis ya da yanık sonucu gelişen şok durumlarında da ortaya çıkmaktadır.³ Diğer yandan hepatik iske mi, aort anevrizması ameliyatlarından sonra, obstrüktif uyku apnesi gelişen bir Pickwick olgusunda ve kokain bağımlılarında da saptanmış olup, hastaların genellikle 60-70 yaşlarında olduğu bildirilmektedir.¹⁰⁻¹² Hastalarda hemodinamik instabilite ya da hipoksiyi takiben genellikle hızlı (24-48 saat içinde) ve dramatik bir şekilde serum aminotransferaz ve laktat dehidrogenaz (LDH) ile bilirubin düzeylerinde artış gözlenmektedir. İskemik hepatitte, viral hepatite kıyasla serum LDH düzeyi daha belirgin bir şekilde artmaktadır. Serum AST ve ALT düzeyleri ise, yine iskemik hepatitte diğer hepatitlere kıyasla daha hızlı bir şekilde; genellikle 7-10 gün içinde normale dönmekte; ancak iskemik hepatit olgularında daha sık olarak renal komplikasyonlar gelişmektedir.¹⁻³ İskemik hepatitli hastaların histopatolojik incelemelerinde sentrilobüler konjesyon ve nekroz saptanmaktadır.¹³ İskemik hepatitin tedavisi ise altta yatan hastalığın tedavisi ve hemodinamik yetersizliğin düzeltilmesine dayanmaktadır.

Kan Hastalıkları

Lenfoma

Lenfomalı hastalarda karaciğerin lenfoma hücreleriyle infiltrasyonu, azımsanmayacak düzeyde gözlenmektedir.

Habis hücrelerle karaciğerin infiltrasyonu, Hodgkin hastalığı vakalarının %14'ünde saptanmakta, evre I-II'deki hastaların %9'u ile evre III-IV'teki hastaların %45'inde hepatomegali saptanmaktadır.² Bunun yanı sıra, hafif aminotransferaz ve orta derecede alkali fosfataz yüksekliği, ya tümör infiltrasyonu ya da ekstrahepatik safra yolu obstrüksiyonu nedeniyle ortaya çıkabilmektedir.² Ancak ekstrahepatik obstrüksiyon ya da tümör infiltrasyonu ile ilişkili olmaksızın da kolestaz bildirilmekte; bu kolestaz, safra yolu kaybıyla ilişkilendirilmektedir.¹⁴

Karaciğerde lenfoma hücre infiltrasyonu, non-Hodgkin lenfomada Hodgkin hastalığına kıyasla daha sık görülmekte; bu tutulum %16-43 oranında bildirilmektedir.² Ekstrahepatik obstrüksiyon, non-Hodgkin lenfomada Hodgkin hastalığına kıyasla daha sık görülmektedir. Yine hepatik infiltrasyon, küçük hücreli B-hücreli lenfomada, diffüz büyük hücreli ya da T-hücreli lenfomalara göre daha sık gözlenmektedir.¹⁵ Diğer yandan gerek Hodgkin, gerekse non-Hodgkin lenfomalar akut karaciğer yetersizliğiyle prezente olabilmektedir.¹⁶⁻²²

Lösemi

Akut lösemili hastalarda karaciğer tutulumu tanı anında sessiz ya da hafif olarak gözlenmesine karşın otopsi incelemelerinde akut lenfoblastik lösemi (ALL) olgularının %95'inden fazlasında ve akut miyeloblastik lösemi (AML) olgularının %75 kadarında hepatik tutulum saptanmaktadır. ALL olgularında hepatik tutulum portal alanlarla sınırlıyken, AML'de infiltrasyon sinüzoidlere kadar uzanmaktadır.² Tüylü hücreli lösemide de hastaların %40'ına varan oranda karaciğer tutulumu bildirilmektedir.²³ Diğer yandan akut lösemili olgularda masif lösemik hücre infiltrasyonu, akut karaciğer yetersizliğiyle prezente olabilmektedir.²⁴

Miyeloproliferatif Hastalıklar

Miyeloproliferatif hastalıklar başlığı altında incelenen hastalıklardan kronik miyeloid lösemide, karaciğer testlerinde herhangi bir anormallik bulunmaksızın, hastaların yarısında hepatomegali saptanmaktadır.²⁵ Polisitemi vera olgularında direkt karaciğer tutulumu saptanmamasına karşın akut ya da kronik Budd-Chiari sendromu gelişebilmektedir.²⁶ Primer miyelofibrozis olgularının ise neredeyse tamamında hepatomegali saptanmakta; bu ise ekstramedüller hematopoez ya da çoklu kan transfüzyonunun yol açtığı hemosiderozisle ilişkilendirilmektedir.²

Anemi

Orak hücreli anemide karaciğer tutulumu oldukça sık gözlenmekte; bu ise çoklu kan transfüzyonu aracılığıyla aşırı demir birikimi sonucu ortaya çıkan sekonder hemokromatozis ile ilişkilendirilmektedir.²⁷ Keza, talasemi olgularında da aynı sebepli sonuçlar gözlenebilmektedir.² →

Hormonal Hastalıklar

Hipertiroidi

Hipertiroidide karaciğer testlerinde çeşitli anormallikler bildirilmesine karşın, tiroid hormonlarının karaciğer üzerine direkt toksik etkileri olduğuna dair kesin delil yoktur. En sık saptanan bulgu serum alkali fosfataz düzeyinde artış olup, tedaviyle birlikte normal düzeye inmektedir.²⁸⁻³⁰ Ancak hipertiroidide kalp yetersizliği nedeniyle sarılık ortaya çıkabilmekte; bunun yanı sıra kalp yetersizliği bulunmaksızın ağır kolestaz gelişebilmektedir.³¹ Diğer yandan hipertiroidide, UDP-glukuronil transferaz aktivitesinin azalması yoluyla Gilbert sendromlu olgular manifest hale geçebilmektedir.³²

Hipotiroidi

Hipotiroidizmde hiperkolesterolemi ve safra kesesi hipotonisi saptanmaktadır. Bunlar ise safrada artmış kolesterol doygunluğuna ve normale kıyasla artmış olan safra taşı gelişimine yol açtığını düşündürmektedir.^{33,34} Hipotiroidinin üç özelliği karaciğer hastalığını taklit edebilmektedir. Bunlar miyopati hastalarda AST yüksekliği ile birlikte görülen miyalji, miksödemli olgularda ortaya çıkan asit ve kretinizmde ortaya çıkan sarılık şeklindeki tablolardır.³⁵

Miksödemli hastalarda, konjestif kalp yetersizliği olmaksızın asit gelişimi nadir olup, bu sentrizonal konjesyon ve fibroze atfedilmektedir. Böylesi hastalarda asit sıvısı protein içeriği yüksek (>2,5 g/dL) olup; asit, tiroksin tedavisiyle kaybolmaktadır.^{36,37}

Diyabet

Kontrol altındaki diyabetik hastalarda karaciğer testleri genellikle normal bulunmaktadır. Ancak diyabetli hastaların, tip 2'de daha sık olmak üzere, %10-20 kadarında karaciğer testlerinde yükselmeler gözlenmektedir.^{38,39} Tip 2 diyabetli hastaların %32-78'inde yağlı karaciğer; bunların %50 kadarında ise nonalkolik steatohepatit (NASH) saptanmaktadır.^{40,41}

Diyabette ağrısız hepatomegali saptanabilmektedir. Hepatomegali, tip 1 diyabette daha ziyade artmış glikojen depolanması, tip 2 diyabette ise, obeziteyle ilişkili olarak, yağlanma nedeniyledir.³² Diyabetli hastalarda gözlenen hepatomegali ile biyokimyasal testlerdeki anormallikler arasında tam bir paralellik gözlenmemektedir. Sülfonilüre tedavisinin kolestatik ya da granüloamatöz karaciğer hastalığına yol açabileceği bildirilmektedir. Diğer yandan tip 2 diyabette artmış bir safra taşı sıklığı saptanmakla birlikte, bu daha ziyade obezite ile ilişkili bulunmaktadır.³²

Sürrenal Hastalıklar

Cushing sendromunda ortaya çıkan steroid hormon-

larda artış, hastaların yarısında yağlı karaciğere yol açmakta; böylesi hastalarda NASH görülme sıklığı %20-50 civarında saptanmaktadır.⁴² Tanı konulmamış Addison hastalarında serum aminotransferaz düzeylerinde yükselmeler gözlenmekte; bu durum tanıyla birlikte uygun hormon replasmanı ile gerilemektedir.^{43,44}

Bağ Dokusu Hastalıkları

Sistemik lupus eritematozus

Lupoid hepatit deyiimi, eskiden sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında saptanan kronik hepatitli olgular için tanımlanmışsa da, bugün artık kullanılmamaktadır.^{32,45} Otoimmün hepatit ile SLE'ye bağlı olarak ortaya çıkan hepatit iki farklı durum olmasına karşın, her iki durumda da poliartralji, hipergammaglobulinemi ve otoimmün antikorların varlığı gibi özellikler saptanabilmektedir.⁴⁶ Ayrıca, her iki hastalığın ayrımı, komplikasyonları ve tedavilerinin oldukça farklı olması nedeniyle önemlidir.^{47,48} Diğer yandan histolojik ve klinik özellikler, her iki hastalığın ayrımını kolaylaştırmakta ve çok az olguda zorluk çekilmektedir. SLE tanısı konulmuş 238 olguyu kapsayan ve 33'ünde karaciğer biyopsisi yapılan bir araştırmada, hastalarda %21 oranında karaciğer testlerinde anormallik saptanmış; serum aminotransferaz ve alkali fosfataz düzeyleri hafifçe yükselirken bunların %24'ünde sarılık gözlenmiştir.⁴⁹ Hepatomegali %39 ve splenomegali %6 oranında saptanırken, üç hasta karaciğer yetersizliği nedeniyle ölmüştür. Bu incelemede, biyopsi yapılan olgularda nonspesifik portal enflamasyondan siroza kadar çeşitli değişiklikler gözlenirken, en sık saptanan bulgu yağlı karaciğer olmuştur.⁴⁹ Bunun yanı sıra SLE tanılı hastalarda granüloamatöz hepatit, karaciğer infarktı ya da Budd-Chiari sendromu tanımlanmıştır.⁵⁰⁻⁵² Keza, SLE'li hastalarda karaciğer hastalığı ya da başka bir neden olmaksızın da asit geliştiği bildirilmiştir; %11 olguda saptanan bu asidin, eksüda karakterinde olduğu ve peritoneal enflamasyon sonucu geliştiği ön görülmektedir.⁵³ Karaciğer enzimlerinde anormallikler saptanan 40 SLE olgusunu kapsayan bir çalışmada ise, beraberinde NASH, viral hepatit ya da otoimmün hepatit gibi karaciğer hastalıkları olmadıkça siroz ve komplikasyonlarının nadir olduğu gözlemlenmiştir.⁵⁴

Romatoid artrit

Romatoid artrit (RA), eklem tutulumu ve eklem dışı bulgularla karakterize bir sistemik hastalık olup biyokimyasal karaciğer testleri genellikle normal bulunmakta; ancak alkali fosfataz yüksekliği hastaların nerdeyse yarısında saptanmaktadır.⁵⁵ Aktif eklem hastalığı ve Felty sendromuyla birlikte olan hastalarda ise nodüler rejeneratif hiperplazinin bulunduğu bildirilmektedir.⁴⁶ Yine, RA'lı hastaların tedavisinde →

kullanılan metotreksatla ilişkili olarak hepatotoksisite gelişebilmektedir.^{56,57}

Amiloidoz

Amiloidoz, çeşitli nedenlere bağlı, anormal fibriller bir yapıdaki proteinin ekstraselüler alanda birikimi sonucu çeşitli klinik tablolarla ortaya çıkabilen bir hastalık grubudur. Amiloidoz, içerdiği protein yapısına göre AL tipi (primer tip: monoklonal immünglobulin hafif zinciri içeren), AA tipi (sekonder tip: serum amiloid A içeren) ve ATTR tipi (ailevi amiloidotik polinöropati: transthyretin içeren) olmak üzere üç başlık altında incelenmektedir.³² Hepatik amiloidoz sintigrafik yöntemle, AL ve AA tiplerinde sırasıyla %54 ve %18 oranında gösterilmiştir.⁵⁸ Hem AL hem de AA tipi amiloidozda olguların %25 kadarında hepatomegali saptanmakta ve bu karaciğer tutulumuna işaret etmektedir.^{59,60} Hastalığın prognozu, amiloidoza yol açan hastalıkla yakından ilişkili olup, ağır intrahepatik kolestaz tablosu içinde ortaya çıkabilmekte ve hatta hastalık akut karaciğer yetersizliği ile de prezente olabilmektedir.^{61,62}

Güneş Çarpması

Karaciğer, ısı hasarına karşı oldukça hassas olup, güneş çarpmasına maruz kalan hastalarda doku hasarının sık gözleendiği bir organdır. En sık saptanan bulgu, ALT yüksekliği olup genelde iki hafta içinde normale dönmektedir. Ancak bu normal dönüş bir ay sonrası-

na kadar uzayabilmekte; bunun yanı sıra güneş çarpmasının akut karaciğer yetersizliğine de yol açabileceği bildirilmektedir.⁶³⁻⁶⁵

Total Parenteral Beslenme

Total parenteral beslenme (TPB) ile ilişkili karaciğer hastalığı, karaciğer yağlanması ya da kolestaz şeklinde ortaya çıkmaktadır. TPB'nin ilk 1-3 haftasında sık gözlenen bulgu serum aminotransferaz düzeylerinde yükselme olup, TPB'nin devamı halinde bilirubin düzeyleri 10 haftadan sonra artmaya başlamaktadır.⁶⁶⁻⁶⁸ Diğer yandan TPB alan hastaların %55'inde, 2 yıldan sonra kronik kolestaz ve ilişkili olarak taşlı kolesistit yahut kolelitiazis gelişebilmektedir.^{2,69}

SONUÇ

Karaciğer kendine özgü hastalıklarının yanı sıra, sistemik hastalıkların seyrinde de direkt ya da dolaylı olarak etkilenebilmektedir. Bu etkilenme, asemptomatik biyokimyasal değişikliklerden karaciğer yetersizliğine kadar varabilen geniş bir tablo içinde ortaya çıkabilmektedir. Diğer yandan karaciğerin kendine özgü hastalıklarının yanı sıra, beraberinde başka sistemik hastalıklar da bulunabilmektedir. Bu nedenlerle, hastalarda elde edilecek bulguların iyi değerlendirilmesi ve doğru tanıya ulaşılması, gereksiz ya da yanlış uygulama ve tedavilere yönelmeyi de engelleyecektir.

	İLETİŞİM İÇİN: Sebati Özdemir İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Cerrahpaşa, İstanbul ssozdemir@istanbul.edu.tr
	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 26 / 03 / 2012 • KABUL TARİHİ: 22 / 05 / 2012

KAYNAKLAR

1. Weisberg IS, Jacobson IM. Cardiovascular diseases and the liver. Clin Liver Dis 2011; 15: 1-20.
2. Shimizu Y. Liver in systemic disease. World J Gastroenterol 2008; 14: 4111-4119.
3. Gitlin N, Serio KM. Ischemic hepatitis: widening horizons. Am J Gastroenterol 1992; 87: 831-836.
4. Dunn GD, Hayes P, Breen KJ, Schenker S. The liver in congestive heart failure: a review. Am J Med Sci 1973; 265: 174-189.
5. Lau GT, Tan HC, Kritharides L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. Am J Cardiol 2002; 90: 1405-1409.
6. Myers RP, Cerini R, Sayegh R, et al. Cardiac hepatopathy: clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations. Hepatology 2003; 37: 393-400.
7. Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al. CHARM Investigators. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. Eur J Heart Fail 2009; 11: 170-177.
8. van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, et al. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. J Card Fail 2010; 16: 84-90.
9. Gelow JM, Desai AS, Hochberg CP, et al. Clinical predictors of hepatic fibrosis in chronic advanced heart failure. Circ Heart Fail 2010; 3: 59-64.
10. Gourgoutis G, Das G. Gastrointestinal manifestations of cocaine addiction. Int J Clin Pharmacol Ther 1994; 32: 136-141.
11. Mathurin P, Durand F, Ganne N, et al. Ischemic hepatitis due to obstructive sleep apnea. Gastroenterology 1995; 109: 1682-1684.
12. Sprung J, Levy PJ, Tabares AH, et al. Ischemic liver dysfunction after elective repair of infrarenal aortic aneurysm: incidence and outcome. J Cardiothorac Vasc Anesth 1998; 12: 507-511.
13. Lefkowitz JH, Mendez L. Morphologic features of hepatic injury in cardiac disease and shock. J Hepatol 1986; 2: 313-327.
14. Hubscher SG, Lumley MA, Elias E. Vanishing bile duct syndrome: a possible mechanism for intrahepatic cholestasis in Hodgkin's lymphoma. Hepatology 1993; 17: 70-77.
15. Jaffe ES. Malignant lymphomas: pathology of hepatic involvement. Semin Liver Dis 1987; 7: 257-768.
16. Rowbotham D, Wendon J, Williams R. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: a single centre experience of 18 cases. Gut 1998; 42: 576-580.
17. Dourakis SP, Tzemanakis E, Deutsch M, Kafiri G, Hadziyannis SJ. Fulminant hepatic failure as a presenting paraneoplastic manifestation of Hodgkin's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 1055-1058.
18. Morali GA, Rozenmann E, Ashkenazi J, Munter G, Braverman DZ. Acute liver failure as the sole manifestation of relapsing non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13: 1241-1243.
19. Emile JF, Azoulay D, Gornet JM, et al. Primary non-Hodgkin's lymphomas of the liver with nodular and diffuse infiltration patterns have different prognoses. Ann Oncol 2001; 12: 1005-1010.
20. Yeshurun M, Isnard F, Garderet L, et al. Acute liver failure as initial manifestation of low-grade non-Hodgkin's lymphoma transformation into large-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2001; 42: 555-559.
21. Lettieri CJ, Berg BW. Clinical features of non-Hodgkins lymphoma presenting with acute liver failure: a report of five cases and review of

- published experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1641-1646.
22. Vardareli E, Dundar E, Aslan V, Gulbas Z. Acute liver failure due to Hodgkin's lymphoma. *Med Princ Pract* 2004; 13: 372-374.
 23. Yam LT, Janckila AJ, Chan CH, Li CY. Hepatic involvement in hairy cell leukemia. *Cancer* 1983; 51: 1497-1504.
 24. Litten JB, Rodriguez MM, Maniaci V. Acute lymphoblastic leukemia presenting in fulminant hepatic failure. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 842-845.
 25. Cervantes F, Rozman C. A multivariate analysis of prognostic factors in chronic myeloid leukemia. *Blood* 1982; 60: 1298-1304.
 26. Valla D, Casadevall N, Lacombe C, et al. Primary myeloproliferative disorder and hepatic vein thrombosis. A prospective study of erythroid colony formation in vitro in 20 patients with Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 103: 329-334.
 27. Omata M, Johnson CS, Tong M, Tatter D. Pathological spectrum of liver diseases in sickle cell disease. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 247-256.
 28. Babb RR. Associations between diseases of the thyroid and the liver. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 421-423.
 29. Huang MJ, Li KL, Wei JS, et al. Sequential liver and bone biochemical changes in hyperthyroidism: prospective controlled follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1071-1076.
 30. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM* 2002; 95: 559-569.
 31. Barnes SC, Wicking JM, Johnston JD. Graves' disease presenting with cholestatic jaundice. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 677-679.
 32. Hodgson HJF. Liver in systemic disease. In: Dooley JS, Lok ASF, Burroughs AK, Heathcote EJ, eds. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. 12th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. p. 615-631.
 33. Huang MJ, Liaw YF. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 344-350.
 34. Sellin JH, Vasilopoulou-Sellin R. The gastrointestinal tract and liver in hypothyroidism. In Brauerman LE, Utiger RD. eds. *Werner & Ingbar's the Thyroid: A fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 795-799.
 35. Klein I, Levey GS. Unusual manifestations of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1984; 144: 123-128.
 36. Baker A, Kaplan M, Wolfe H. Central congestive fibrosis of the liver in myxedema ascites. *Ann Intern Med* 1972; 77: 927-929.
 37. de Castro F, Bonacini M, Walden JM, Schubert TT. Myxedema ascites. Report of two cases and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 411-414.
 38. Foster KJ, Griffith AH, Dewbury K, Price CP, Wright R. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 1980; 56: 767-772.
 39. Salmela PI, Sotaniemi EA, Niemi M, Maentausta O. Liver function tests in diabetic patients. *Diabetes Care* 1984; 7: 248-254.
 40. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1349-1355.
 41. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450-455.
 42. Sato T, Tajiri J, Shimada T, Hiramatsu R, Umeda T. Abnormal blood chemistry data in Cushing's syndrome: comparison with those for fatty liver. *Endocrinol Jpn* 1984; 31: 705-710.
 43. Olsson RG, Lindgren A, Zettergren L. Liver involvement in Addison's disease. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 435-438.
 44. Boulton R, Hamilton MI, Dhillon AP, Kinloch JD, Burroughs AK. Subclinical Addison's disease: a cause of persistent abnormalities in transaminase values. *Gastroenterology* 1995; 109: 1324-1327.
 45. Mackay IR, Taft LI, Cowling DC. Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1959; 1: 65-69.
 46. Youssef WI, Tavill AS. Connective tissue diseases and the liver. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 345-349.
 47. Sanchez-Urdazpal L, Czaja AJ, Van Hock B, et al. Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1991; 15: 215-221.
 48. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 940-950.
 49. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1980; 69: 187-194.
 50. Feurle GE, Broker HJ, Ischahargane C. Granulomatous hepatitis in systemic lupus erythematosus: report of a case. *Endoscopy* 1982; 14: 153-154.
 51. Mor F, Beigal A, Inbar M, et al. Hepatic infarction in a patient with the lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 491-495.
 52. Pomeroy C, Knodell RG, Swaim WR, et al. Budd-Chiari syndrome in a patient with the lupus syndrome. *Gastroenterology* 1984; 86: 158-161.
 53. Schousboe JT, Koch AE, Chang RW. Chronic lupus peritonitis with ascots: review of the literature with a case report. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 18: 121-126.
 54. Chowdhary VR, Crowson CS, Poterucha JJ, Moder KG. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: case review of 40 patients. *J Rheumatol* 2008; 35: 2159-2164.
 55. Thompson PW, Houghton BJ, Clifford C, et al. The source and significance of raised serum enzymes in rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1990; 280: 869-879.
 56. Brick JE, Moreland LW, Al-Kawas F, et al. Prospective analysis of liver biopsies before and after methotrexate therapy in rheumatoid patients. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 19: 31-44.
 57. Roenigk HH Jr. Methotrexate and liver biopsies: is it really necessary? *Arch Intern Med* 1990; 150: 733-734.
 58. Lovat LB, Persey MR, Madhoo S, Pepys MB, Hawkins PN. The liver in systemic amyloidosis: insights from 123I serum amyloid P component scintigraphy in 484 patients. *Gut* 1998; 42: 727-734.
 59. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis: clinical appraisal in 77 patients. *Hepatology* 1997; 25: 118-121.
 60. Gillmore JD, Lovat LB, Hawkins PN. Amyloidosis and the liver. *J Hepatol* 1999; 30: 17-33.
 61. Özdemir S, Gürkan EG, Suna ÜD, et al. Ağır intrahepatik kolestaz ile seyreden bir sistemik amiloidoz olgusu. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 1993; 24: 335-358.
 62. Güllü BE, Hatemi I, Ozbay G, Tüzüner N, Sonsuz A. A rare case of primary systemic amyloidosis presenting with hepatic failure. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 113-114.
 63. Kew M, Bersohn I, Seftel H, Kent G. Liver damage in heatstroke. *Am J Med* 1970; 49: 192-202.
 64. Rubel LR, Ishak KG. The liver in fatal exertional heatstroke. *Liver* 1983; 3: 249-260.
 65. Weigand K, Riediger C, Stremmel W, Flechtenmacher C, Encke J. Are heat stroke and physical exhaustion underestimated causes of acute hepatic failure? *World J Gastroenterol* 2007; 13: 306-309.
 66. Grant JP, Cox CE, Kleinman LM, et al. Serum hepatic enzyme and bilirubin elevations during parenteral nutrition. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 145: 573-580.
 67. Lindor KD, Fleming CR, Abrams A, Hirschhorn MA. Liver function values in adults receiving total parenteral nutrition. *JAMA* 1979; 241: 2398-2400.
 68. Spiliotis JD, Kalfarentzos F. Total parenteral nutrition-associated liver dysfunction. *Nutrition* 1994; 10: 255-260.
 69. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000; 132: 525-532.