

TİROİD VE KARACİĞER *

Sebati ÖZDEMİR

Background.- The liver has an important role in the metabolism of thyroid hormones. Therefore, thyroid functions may be affected by liver diseases. Especially, autoimmune thyroid manifestations can develop during hepatitis C virus infection, and interferon therapy can induce thyroid dysfunctions. Conversely, thyroid diseases may cause alterations in liver morphology and functions. Moreover, hepatotoxicity can evolve during antithyroid therapy. In this paper relationships between thyroid and liver were reviewed.

Özdemir S. Thyroid and liver. Cerrahpaşa J Med 2005; 36: 206-212.

Tiroid ve karaciğer arasındaki ilişki yüzyıla yakın bir süredir araştırılmasına karşın aradaki etkileşim tam anlamıyla ortaya konulamamıştır. Tiroid ile karaciğerin olası etkileşimleri: a) hipertiroidinin sistemik etkilerine ikincil olarak gelişen karaciğer hasarı, b) tiroid hormonlarının karaciğer üzerine direkt toksik etkisi c) otoimmun mekanizma sonucu gelişen tiroid ve karaciğer hastalığı, d) karaciğer hastalığına ikincil olarak gelişen tiroid hormon metabolizması değişiklikleri, e) karaciğer fonksiyonları üzerine tiroid hormonlarının subklinik fizyolojik etkileri şeklinde olduğu öne sürülmüştür.¹

TİROİD HORMONLARININ KARACİĞERE ETKİSİ

Karaciğer, tiroid hormonlarının transport, depolanma, metabolizma ve itrahında önemli bir yere sahiptir. T₄ taşıyan proteinler olan tiroksin bağlayan globulin (TBG) ile prealbumin ve albumin burada sentezlenir. Vücuttaki dönüştürülen T₄'ün %10-30'u karaciğerde olup aktif T₃'e dönüştüğü başlıca yerdir. Karaciğer revers T₃ ve T₄'ün inaktif ürünlerini dolaşımdan uzaklaştırır. Yapılan araştırmalar T₃ ve T₄'ün intravenöz verilisinden sonra hızla karaciğer tarafından tutulduğunu; dolaşımdan T₃'ün T₄'den daha çabuk alınıp karaciğeri terk ettiğini göstermiştir.²

T₃ ve T₄ karaciğerde oksidatif deaminasyon, deiodinasyon ve konjugasyon yoluyla metabolize edilip safrayla atılmaktadır; safrayla it-

rah günlük hormon metabolizmasının %15-20'sini oluşturmaktadır.² Tiroid hormonları hepatik transport ve itrahını belirgin bir şekilde etkiler. Bilirubin glukuronid oluşumu in vitro koşullarda değişmemesine karşın, ekstrahepatik faktörler in vivo koşullarda anormal bir bilirubin metabolizmasına sebep olmaktadır.^{3,4} Tiroid hormonlarının durumu safra akımını belirgin bir şekilde etkilemektedir. Hayvan deneylerinde tirotoksikoz, hepatik hem yıkımının artışı nedeniyle safrayla bilirubin atılımının artmasına yol açmaktadır; bilirubin metabolizmasındaki bu değişim, daha önce tanı konulmamış Gilbert sendromu olgularının manifest hale geçmesini sağlayabilmektedir.⁵ Deneysel hipotirodizm durumunda ise safra akımında bir yavaşlama gözlenmiş⁶, buna ek olarak bilirubin safrayla itrahi da azalmıştır.⁷

Hipertiroidide bazal metabolizma ve hepatik oksijen tüketimi artmıştır.⁸ Ayrıca normal fruktoz-6-fosfat ve pentoz siklusu varlığına karşın hepatik oksijen tutulumu artmıştır.⁹ Tiroid hormonları karaciğerde lipoprotein metabolizmasını da etkilemektedir. Ancak bunun hormonların karaciğer enzimleri üzerine olan direkt etkisi nedeniyle mi yoksa bağırsaktaki kolesterol ve safra asidi metabolizmasındaki değişime ikincil mi olduğu bilinmemektedir.^{10,11} Hipotirodizmde görülen hiperkolesterolemi ve safra kesesi hipotonisinin, safrada artmış kolesterol doyunluğuna ve normale kıyasla artmış olan safra taşı sıklığına yol açtığıni düşündürmektedir.^{10,11}

***Anahtar Kelimeler:** Tiroid, karaciğer, hepatotoksisite, disfonksiyon; **Key Words:** Thyroid, liver, hepatotoxicity, dysfunction; **Alındığı Tarih:** 9 Kasım 2004; Prof. Dr. Sebati Özdemir: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Cerrahpaşa, İstanbul. **Yazışma Adresi (Address):** Prof. Dr. Sebati Özdemir, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, 34098, Cerrahpaşa, İstanbul.

<http://www.ccf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2005v36/s4/054d1.pdf>

Tiroid hormonları safra asidi yapımını ve total miktarını azaltmaktadır. İnsanda safra asidi kinetiğine ilişkin yapılan araştırmalar tirotoksikozda başlıca kolik asit olmak üzere primer safra asitleri sentezinde azalma gözlenmektedir. Bu muhtemelen T₄ tarafından hepatik 12-hidroksilazın inhibisyonu nedeniyledir.¹²

KARACİĞER HASTALIKLARINDA TİROİD FONKSİYONLARI

Akut yada kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalarda çeşitli tiroid test bozuklukları bildirilmiştir; ancak hastaların çok büyük bir kısmı klinik olarak ötiroiddirler. En sık saptanan bulgular serum T₄ ve TBG yüksekliği ile normal serbest T₄ ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleridir.¹³⁻¹⁵ Hepatitte saptanan TBG düzeyindeki yükselmeler, rejenere hepatositlerde sentez artışı, yıkımında azalma ve hepatosit hasarı sonucu serbestleşmesi sonucu, buna segonder olarak ise T₄ yüksekliği ortaya çıkmaktadır.¹⁵⁻¹⁸ Alkolik karaciğer hastalığında bazal TSH düzeyi yükselmesine karşın tirotropin serbestleştirici hormona TSH yanıtı normal bireylerde olduğu gibidir.¹⁹⁻²¹

Kronik karaciğer hastalığında TBG ile T₄'ün periferik T₃'e dönüşümü azalmaktadır. Buna karşın serum TBG konsantrasyonu hepatitli hastalarda artmaktadır. Bu, olası artmış siyalik asit içeriğine sekonder gelişen TBG klirensindeki azalma nedeniyledir.²² Serum total T₄ konsantrasyonunda oldukça farklı değerler saptanmasına karşın, serum serbest T₄ indeks değeri genellikle normal yada hafifçe artmıştır. Revers T₃ konsantrasyonu yükselmesine karşın serum T₃ düzeyi genellikle azalmıştır.²³⁻²⁵

Tedavi edilmemiş kronik viral hepatitli hastaların yaklaşık %4'ünde tiroid disfonksiyonu görülmektedir. Bunlar hipertiroidi, hipotiroidi, Hashimoto hastalığı yada artmış anti-tiroid peroksidaz antikorları şeklinde olabilmektedir.²⁶

HİPERTİROİDİ

Tiroid hormonlarının karaciğer üzerine direkt toksik etkileri olduğuna dair kesin delil yoktur. 20. yüzyılın ilk yarısında tirotoksikoz ile

ilişkili karaciğer lezyonları ve karaciğer sirozu olguları bildirilmesine karşın²⁷⁻³⁰ daha sonraki araştırmalar tirotoksikozda karaciğerdeki değişikliklerin pek anlamlı olmadığı yönündedir.³¹⁻³³ Bugün hipertiroidi olgularında saptanan hepatik lezyonlar tiroid hormonlarının karaciğere direkt etkisinden ziyade kalp yetersizliği, infeksiyon, hipoksi ve malnutrisyon gibi ikincil nedenlere bağlanmaktadır.^{1,34}

Tirotoksikozlu hastaların karaciğer biyopsilerinde ışık mikroskopuyla vakualizasyon, balon dejenerasyonu, hafif mononükleer infiltrasyon, sentrilobüler kolestaz ve Kupffer hücrelerinde hiperplazi gözlenmektedir.³⁵⁻³⁹ Bu bulgular da olduğu gibi düz endoplazmik retikulum hipertrofisi, glikojen azalması ve mitokondri boyutlarında ve sayısında artış şeklindeki ultrastrüktürel değişiklikler de nonspesifiktir.³³ Hipertiroidide görülen bu histopatolojik değişiklikler hipermetabolik durum nedeniyle artan oksijen kullanımı ve dolayısıyla relatif doku hipoksisi nedeniyledir.³⁵ Beraberinde hepatik disfonksiyona yol açabilecek konjestif kalp yetersizliği, infeksiyon yada malnutrisyon bulunabilmesi nedeniyle bu histolojik bulguları direkt tiroid hastalığına bağlamak güçtür. Keza deneysel ve klinik çalışmalarda relatif doku hipoksisi ve hipermetabolik durumun karaciğeri hasara karşı daha hassas kıldığı, ötiroid duruma geçildiğinde ise karaciğer hasarının gerilediği yada klinik olarak düzelmenin geliştiği saptanmıştır.⁴⁰

Hipertiroidide serum albüminde azalma, serum bilirübin, AST, ALT, GGT ve alkali fosfataz düzeylerinde artma ve BSP birikiminde artış gibi karaciğer fonksiyon testlerinde çeşitli anormallikler bildirilmiştir. En sık görülen alkali fosfataz artışı olup çeşitli serilerde %15-76 arasında değişen oranlarda saptanmıştır.^{36-39, 41-50} Bu bulgular tiroid disfonksiyonu ile ilişkilidir; çünkü ötiroid duruma geçildikten sonra normalleşmektedir.^{41,45} Alkali fosfataz artışı ile ilişkili tek istisna kemik kaynaklı izoenzimin artışıdır.^{41,48,51} Diğer yandan tirotoksikozda kalp yetersizliği nedeniyle sarılık ortaya çıkabilmekte³⁶; ancak kalp yetersizliği bulunmaksızın da ağır kolestaz gelişebilmektedir.^{50,52}

Tiroid hormonlarının direkt hepatotoksik etkisine ilişkin kesin verilerin olmaması nedeniyle, karaciğer disfonksiyonu olan hastalar tiroid dışı hastalıklar açısından; özellikle otoimmün hastalıklar yönünden dikkatle araştırılmaktadır. Karaciğer ile tiroid arasındaki en belirgin ilişki primer biliyer siroz (PBC) ile tiroidit arasında gözlenmiştir.⁵³⁻⁵⁵ PBC'li olguların %26'sında tiroid mikrozomal antikolar, %16'sında tiroglobulin antikoları ve yine %16'sında hipotiroidizm saptanmıştır.⁵⁶ Bunların yanısıra hipertiroidinin PBC'de kolestazın ağırlaşmasına yol açabildiği bildirilmiştir.⁵⁷

HİPOTİROİDİ

Hipotiroidinin üç özelliği karaciğer hastalığını taklit edebilmektedir:

- a) Miyopati olgularda AST yüksekliği ile birlikte miyalji ve adale krampları;
- b) Miksödemli hastalarda gelişen asit;
- c) Kretinizimde görülen sarılık.⁵⁸

Tiroid hormonları hepatik mitokondriyal metabolizmanın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır.^{59,60} Hipotiroid hayvanlarda bazal metabolizma ve hepatik oksijen tüketimi azalmıştır.⁶¹ Keza glikoneojenezde ve amin asit kullanımındaki defekt sonucu üre azotu yapımında azalma gösterilmiştir.^{62,63} ALT düzeyi bazen yüksek bulunabilmekte, düşük metabolizma nedeniyle serum kolesterol yüksekliği saptanmaktadır. Bu bulgular genellikle hafif düzeylerde olup tedaviyle kaybolmaktadır.¹⁴ Hipotiroidide azalmış safra itrahi ve hiperkolesterolemi ile birlikte safra kesesi hipotonisi, safranın yüksek kolesterol doygunluğuna ve daha sık safra taşı gelişimine yol açtığını düşündürmektedir.^{10,11,14}

Hipotiroidide nadiren asit gelişmekte olup oluşum mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.^{64,65} Beraberinde bulunan konjestif kalp yetersizliği ile ilişkili olduğu düşünülse de miksödemli hastalarda konjestif kalp yetersizliği olmaksızın da asit gelişebilmekte; bu ise sentrizonal konjesyon ve fibrozise atfedilmektedir.⁶⁵ Asit, tiroksin tedavisiyle kaybolmaktadır. Asit sıvısı eksuda karakterinde olup prote-

in miktarı >2.5 g/dl ve serum asit-albumin farkı >1.1 g/dl düzeyindedir.⁶⁶

HEPATİT C VİRÜSÜ İNFEKSİYONU VE TİROİD

Kronik hepatit C virüsü (HCV) infeksiyonu seyrinde çeşitli sendromlar ortaya çıkabilmektedir. HCV infeksiyonuyla ilgili olarak başta otoimmün hastalıklar olmak üzere en az 36 çeşit ekstrahepatik manifestasyonlar bildirilmiştir. Ancak semptomatik mikst kriyoglobulinemi dışında, ortaya çıkan tüm ekstrahepatik hastalıkların patogenezinde HCV'nin spesifik bir rolü gösterilememiştir.⁶⁷

Kronik HCV infeksiyonlu olgularda tiroid bezi fonksiyonuyla ilgili olarak çeşitli bulgular bildirilmiş olup, HCV pozitif olguların % 5-10'unda anormal bulgular gösterilmiştir.^{68,69} HCV infeksiyonu ile etyolojisi bilinmeyen ve otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditi arasında belirgin bir ilişki olduğu öne sürülürken, Hashimoto tiroiditi olgularında HCV antikor prevalansına ilişkin çelişkili veriler elde edilmiştir.^{70,71} Tiroid otoantikolarının yanı sıra özellikle hipotiroidi olmak üzere manifest tiroid hastalığı, kronik HCV'li olgularda daha sık saptanmıştır.⁷²⁻⁷⁴ Diğer bir çalışmada ise serum TSH düzeyleri ile anti-tiroglobulin ve anti-tiroid peroksidaz antikor titreleri diğer gruplara kıyasla anlamlı bir şekilde yüksek bulunurken, serbest T₃ ve T₄ düzeyleri düşük bulunmuştur; hipotiroidizm daha sık saptanırken, hipertiroidi sıklığında bir farklılık gözlenmemiştir.⁷⁵ Bunların yanısıra HCV pozitif olgularda yüksek bir tiroid kanseri prevalansı saptanmıştır.⁷⁶⁻⁷⁸

Kronik hepatit C hastalarında interferon tedavisi, otoimmün tiroid hastalığı riskini artırmakta, özellikle antitiroid antikolarının mevcut olduğu hastalarda klinik olarak tiroid disfonksiyonuna yol açabilmektedir. İnterferon tedavisi, kronik hepatit C hastalarının %3-14'ünde hipertiroidizm, hipotiroidizm yada tiroidit şeklinde ortaya çıkan tiroid disfonksiyonuna yol açmaktadır.⁷⁹⁻⁸⁶ Tedavinin kesilmesiyle olguların %50 kadarında tiroid disfonksiyonu ortadan kalkmaktadır.^{81,87}

ANTİTİROİD TEDAVİYE BAĞLI HEPATOTOKSİSİTE

Antitiroid ilaçlar 1940'lı yıllarda kullanılmaya başlanmış olup ilk kullanılan ilaç olan tiourasil, yan etkilerinin sıklığı nedeniyle yerini propiltiourasil (PTU), metimazol ve karbimazole bırakmıştır. Antitiroid ilaçların 40 yaşın üstündeki hastalarda dikkatle kullanılması ve düşük doz metimazolün PTU'ya kıyasla daha güvenli olduğu iddia edilmiştir. Antitiroid ilaçlarla ortaya çıkan yan etkilerin çoğu vakada immünolojik reaksiyon sonucu gelişmektedir.⁸⁸ Yan etkiler yüksek dozda metimazol kullanımında daha sık ortaya çıkmakta, ancak böyle bir doz ilişkisi PTU için saptanmamaktadır.⁸⁹ En sık gözlenen yan etkiler ateş, ürtiker ya da eklem ağrısı şeklinde olup hastaların %1-15'inde ve genellikle tedavinin ilk birkaç haftası içinde ortaya çıkmaktadır.⁸⁸ Tiourasil, PTU, metimazol ve karbimazol gibi antitiroid ilaçların kullanımına bağlı olarak gelişen sarılık olguları bildirilmesine karşın⁹⁰, belirgin hepatotoksisite sıklığı oldukça düşüktür. Hepatotoksisite gelişimi durumunda ortaya çıkan sarılık, PTU dışındaki antitiroid ilaçlarda olguların hemen tamamında kolestatik formda gelişmektedir.

PTU kullanımında tedavinin ilk iki ayında olguların %15-30'unda asemptomatik, geçici transaminaz yükselmeleri saptanabilmesine karşın, semptom yada sarılık gelişmemesi durumunda tedaviye takip altında devam edilebilmektedir.⁹¹ PTU'ya bağlı olgularda hepatik hasar hemen bütün olgularda hepatoselüler niteliktedir. Hepatotoksisite, daha ziyade 30 yaşın altındaki kadınlarda ve tedavinin ilk birkaç ayında ortaya çıkmakta, tedavinin kesilmesiyle birlikte tamamen gerilemektedir.⁹² PTU'nun aktif metabolitlerinin endoplazmik retikulumun makromolekülleriyle etkileşmesi sonucu sentrilober nekroz geliştiği iddia edilmiştir. Hafif hepatik hasar durumunda PTU tedavisine devam edilebilir. Ancak belirgin hepatit gelişmesi durumunda ilaç derhal kesilmelidir. Bunların yanısıra PTU, bazı olgularda karaciğer yetersizliğine ve ölüme yol açabilmektedir. Bir çalışmada, PTU ile ilişkili hepatotoksisite sonucu yedi ölüm vakası bildirilmiş ve bazı olgu-

larda transplantasyon yapılmıştır.⁹³ Diğer yandan PTU ile tedavi edilen bazı olgularda hipoprotrombinemi geliştiği bildirilmiştir.⁹⁴

Metimazol ya da karbimazol, özellikle 40 yaşın üstündeki kadınlarda kolestatik karaciğer hasarına yol açabilmekte ve ilacın kesilmesiyle bulguların kaybolduğu⁹²; ancak bunun yanısıra bu ilaçların kullanımına bağlı ciddi kolestatik sarılık olguları bildirilmiştir.^{95,96} Ayrıca HBsAg (+) bir karaciğer sirozu vakasında metimazol kullanımına bağlı olarak gelişen fulminan karaciğer yetersizliği olgusu bildirilmiştir.⁹⁷

ÖZET

Karaciğer tiroid hormonlarının metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle karaciğer hastalıklarında tiroid bezi fonksiyonları etkilenmektedir. Özellikle otoimmün manifestasyonlar hepatit C virüsü infeksiyonu seyrinde gelişebilmekte, interferon tedavisi tiroid disfonksiyonuna yol açabilmektedir. Bunun aksine tiroid hastalıkları da karaciğerin morfolojik ve fonksiyonel yapısında değişimlere neden olabilmektedir. Diğer yandan antitiroid tedavi esnasında hepatotoksisite gelişebilmektedir. Bu yazıda tiroid ve karaciğer arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Sellin JH, Vasilopoulou-Sellin R. The gastrointestinal tract and liver in thyrotoxicosis. In Brauerman LE, Utiger RD. eds. Werner&Ingbar's the Thyroid: A fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2000; 622-26.
2. Sheridan P. Thyroid hormones and the liver. Clin Gastroenterol 1983; 12: 797-818.
3. Reyes H, Levi AJ, Gatmaitan Z, Arias IM. Studies of Y and Z, two hepatic cytoplasmic organic anion-binding proteins: effect of drugs, chemicals, hormones, and cholestasis. J Clin Invest 1971; 50: 2242-52.
4. Gartner LM, Arias IM. Hormonal control of hepatic bilirubin transport and conjugation. Am J Physiol 1972; 222: 1091-9.
5. Van Steenberg W, Fevery J, De Groote J. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin. II. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on the apparent maximal biliary secretion of bilirubin in the Wistar rat. J Hepatol 1988; 7: 229-38.

6. Layden TJ, Boyer JL. The effect of thyroid hormone on bile salt-independent bile flow and Na⁺, K⁺ -ATPase activity in liver plasma membranes enriched in bile canaliculi. *J Clin Invest* 1976; 57: 1009-18.
7. Van Steenberg W, Fevery J, De Vos R, Leyten R, Heirwegh KP, De Groote J. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin. I. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on the hepatic transport of bilirubin mono- and diconjugates in the Wistar rat. *Hepatology* 1989; 9: 314-21.
8. Iossa S, Liverini G, Barletta A. Relationship between the resting metabolic rate and hepatic metabolism in rats: effect of hyperthyroidism and fasting for 24 hours. *J Endocrinol* 1992; 135: 45-51.
9. Magnusson I, Wennlund A, Chandramouli V, et al. Fructose-6-phosphate cycling and the pentose cycle in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 461-6.
10. Gebhard RL, Stone BG, Andreini JP, Duane WC, Evans CD, Prigge W. Thyroid hormone differentially augments biliary sterol secretion in the rat. I. The isolated-perfused liver model. *J Lipid Res* 1992; 33: 1459-66.
11. 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; 795-99.
12. Pauletzki J, Stellaard F, Paumgartner G. Bile acid metabolism in human hyperthyroidism. *Hepatology* 1989; 9: 852-5.
13. Babb RR. Associations between diseases of the thyroid and the liver. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 421-3.
14. Huang MJ, Liaw YF. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 344-50.
15. Huang MJ, Liaw YF. Thyroxine-binding globulin in patients with chronic hepatitis B virus infection: different implications in hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 281-4.
16. Ross DS, Daniels GH, Dienstag JL, Ridgway EC. Elevated thyroxine levels due to increased thyroxine-binding globulin in acute hepatitis. *Am J Med* 1983; 74: 564-9.
17. L'Age M, Meinhold H, Wenzel KW, Schleusener H. Relations between serum levels of TSH, TBG, T4, T3, rT3 and various histologically classified chronic liver diseases. *J Endocrinol Invest* 1980; 3: 379-83.
18. Gardner DF, Carithers RL Jr, Utiger RD. Thyroid function tests in patients with acute and resolved hepatitis B virus infection. *Ann Intern Med* 1982; 96: 450-2.
19. Van Thiel DH, Smith WI Jr, Wight C, Abuid J. Elevated basal and abnormal thyrotropin-releasing hormone-induced thyroid-stimulating hormone secretion in chronic alcoholic men with liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1979; 3: 302-8.
20. Chopra IJ, Solomon DH, Chopra U, Young RT, Chua Teco GN. Alterations in circulating thyroid hormones and thyrotropin in hepatic cirrhosis: Evidence for euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 501-11.
21. Schlienger JL. Thyroid status in fifty patients with alcoholic cirrhosis. *Z Gastroenterol* 1979; 17: 452-61.
22. Ain KB, Refetoff S. Relationship of oligosaccharide modification to the cause of serum thyroxine-binding globulin excess. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:1037-43
23. Nomura S, Pittman CS, Chambers JB Jr, Buck MW, Shimizu T. Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 1975; 56: 643-52.
24. Faber J, Thomsen HF, Lumholtz IB, Kirkegaard C, Siersbaek-Nielsen K, Friis T. Kinetic studies of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, 3,3,5'-triiodothyronine, 3', 5'-diiodothyronine, 3,3'-diiodothyronine, and 3'-monoiodothyronine in patients with liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 978-84.
25. Chopra IJ. An assessment of daily production and significance of thyroidal secretion of 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T3) in man. *J Clin Invest* 1976; 58: 32-40.
26. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, Gioustozi A, Hess G, Horsch A, Hadziyannis S. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology* 1997; 26: 206-10.
27. Marine D, Lenhart CH. Pathological anatomy of exophthalmic goiter: The anatomical and physiological relations of the thyroid gland to the disease; the treatment. *Arch Intern Med* 1911; 8:265-316.
28. Beaver DC, Pemberton J deJ. The pathologic anatomy of the liver in exophthalmic goiter. *Ann Intern Med* 1933; 7: 687-708.
29. Cameron GR, Karuntaratne WAE. Liver changes in exophthalmic goiter. *J Path Bact* 1935; 41: 267-93.
30. Moschcowitz E. Pathogenesis of cirrhosis of the liver occurring in patients with diffuse toxic goiter. *Arch Intern Med* 1946; 78: 497-530.
31. Piper J, Paulsen E: Liver biopsy in thyrotoxicosis. *Acta Med Scand* 1947; 127: 439-45.
32. Movitt ER, Gerstl B, Davis AE. Needle liver biopsy in thyrotoxicosis. *Arch Intern Med* 1953; 91: 729-39.
33. Klion FM, Segal R, Schaffner F. The effect of altered thyroid function on the ultrastructure of the human liver. *Am J Med* 1971; 50: 317-24.
34. Sheridan P. Thyroid hormones and the liver. *Clin Gastroenterol* 1983; 12:797-818.
35. Huang MJ, Liaw YF. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 344-50.

36. Fong TL, McHutchison JG, Reynolds TB. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction. A case series analysis. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 240-4.
37. Lorenz G, Meng W. Bioptical liver changes in florid hyperthyreosis. *Acta Hepatogastroenterol* 1975; 22: 22-5.
38. Klion FM, Segal R, Schaffner F: The effect of altered thyroid function on the ultrastructure of the human liver *Am J Med* 1971; 50: 317-324.
39. Sola J, Pardo-Mindan FJ, Zozaya J, Quiroga J, Sangro B, Prieto J. Liver changes in patients with hyperthyroidism *Liver* 1991; 11: 193-7.
40. Imberti R, Vairetti M, Gualea MR, Feletti F, Poma G, Richelmi P, Preseglio I, Bellomo G. The effects of thyroid hormone modulation on rat liver injury associated with ischemia-reperfusion and cold storage. *Anesth Analg* 1998; 86: 1187-93.
41. Huang MJ, Li KL, Wei JS, Wu SS, Fan KD, Liaw YF. Sequential liver and bone biochemical changes in hyperthyroidism: prospective controlled follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1071-6.
42. Dooner HP, Parada J, Aliaga C, Hoyl C. The liver in thyrotoxicosis. *Arch Intern Med* 1967; 120: 25-32.
43. Greenberger WJ, Milligan FD, DeGroot LJ, Isselbacher KJ. Jaundice and thyrotoxicosis in the absence of conestive heart failure. *Am J Med* 1964; 36: 840-6.
44. Chen F. Liver function in thyrotoxicosis. *J Formosan Med Assoc* 1963; 62: 130-9.
45. Thompson P Jr, Strum D, Boehm T, Wartofsky L. Abnormalities of liver function tests in tyrotoxicosis *Mil Med* 1978; 143: 548-51.
46. Gerlach U, Paul L, Latzel H. Isoenzymes of alkaline phosphatase in hyperthyroidism. *Enzymol Biol Clin* 1970; 11: 251-6.
47. Ashkar FS, Miller R, Smoak WM 3rd, Gilson AJ. Liver disease in hyperthyroidism. *South Med J* 1971; 64: 462-5.
48. Cooper DS, Kaplan MM, Ridgway EC, Maloof F, Daniels GH. Alkaline phosphatase isoenzyme patterns in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1979; 90: 164-8.
49. Azizi F. gamma-Glutamyl transpeptidase levels in thyroid disease. *Arch Intern Med* 1982; 142: 79-81.
50. Yao JD, Gross JB Jr, Ludwig J, Purnell DC. Cholestatic jaundice in hyperthyroidism. *Am J Med* 1989; 86: 619-20.
51. Mosekilde L, Melsen F, Bagger JP, Myhre-Jensen O, Schwartz Sorensen N. Bone changes in hyperthyroidism: interrelationships between bone morphometry, thyroid function and calcium-phosphorus metabolism. *Acta Endocrinol* 1977; 85: 515-25.
52. Barnes SC, Wicking JM, Johnston JD. Graves' disease presenting with cholestatic jaundice. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 677-9.
53. Schussler GC, Schaffner F, Korn F. Increased serum thyroid hormone binding and decreased free hormone in chronic active liver disease. *N Engl J Med* 1978; 299: 510-5.
54. Sato N, Ohira H, Orikasa H, et al. Primary biliary cirrhosis associated with painless thyroiditis. *Intern Med* 1999; 38: 244-8.
55. Culp KS, Fleming CR, Duffy J, Baldus WP, Dickson ER. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 365-70.
56. Crowe JP, Christensen E, Butler J, et al. Primary biliary cirrhosis: The prevalence of hypothyroidism and its relationship to thyroid autoantibodies and sicca syndrome. *Gastroenterology* 1980; 78: 1437-41.
57. Thompson NP, Leader S, Jamieson CP, Burnham WR, Burroughs AK. Reversible jaundice in primary biliary cirrhosis due to hyperthyroidism. *Gastroenterology* 1994; 106: 1342-3.
58. Klein I, Levey GS. Unusual manifestations of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1984; 144: 123-8.
59. Paradies G, Ruggiero FM, Dinoi P. The influence of hypothyroidism on the transport of phosphate and on the lipid composition in rat-liver mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1070: 180-6.
60. Soboll S. Long-term and short-term changes in mitochondrial parameters by thyroid hormones. *Biochem Soc Trans* 1993; 21: 799-803.
61. Liverini G, Iossa S, Barletta A. Relationship between resting metabolism and hepatic metabolism: effect of hypothyroidism and 24 hours fasting. *Horm Res* 1992; 38: 154-9.
62. Comte B, Vidal H, Laville M, Riou JP. Influence of thyroid hormones on gluconeogenesis from glycerol in rat hepatocytes: a dose-response study. *Metabolism* 1990; 39: 259-63.
63. Marchesini G, Fabbri A, Bianchi GP, et al. Hepatic conversion of amino nitrogen to urea nitrogen in hypothyroid patients and upon L-thyroxine therapy. *Metabolism* 1993; 42: 1263-9.
64. Clancy RL, Mackay IR. Myxoedematous ascites. *Med J Aust* 1979; 2: 415-6.
65. Baker A, Kaplan M, Wolfe H. Central congestive fibrosis of the liver in myxedema ascites. *Ann Intern Med* 1972; 77: 927-9.
66. 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: 411-4.
67. Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: Some current issues. *J Hepatol* 2004; 40: 341-52.
68. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2204-12.

69. Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1: 210-6.
70. Duclos-Vallee JC, Johanet C, Trinchet JC, et al. High prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus in patients with Hashimoto's thyroiditis. *BMJ* 1994; 309: 846-7.
71. Bisot-Locard S, Bornet H, Rousset H, Cortey-Boennec L, Bonneval L, Vindimian M, Trepo C Low prevalence of antibodies to hepatitis C virus in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Hepatol* 1995; 23: 233-4.
72. Tran A, Quaranta JF, Benzaken S, et al. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993; 18: 253-7.
73. Pateron D, Hartmann DJ, Duclos-Vallee JC, Jouanolle H, Beaugrand M. Latent autoimmune thyroid disease in patients with chronic HCV hepatitis. *J Hepatol* 1992; 16: 244-5.
74. Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994; 19: 841-8.
75. Antonelli A, Ferri C, Pampana A, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2004; 117: 10-3.
76. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P. Thyroid cancer in patients with hepatitis C infection. *JAMA* 1999; 281: 1588.
77. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Nesti C, Zignego AL, Maccheroni M. Thyroid cancer in HCV-related mixed cryoglobulinemia patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20: 693-6.
78. Montella M, Pezzullo L, Crispo A, et al. Risk of thyroid cancer and high prevalence of hepatitis C virus. *Oncol Rep* 2003; 10: 133-6.
79. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T, Obata H, Hayashi N. The risk factor for development of thyroid disease during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 399-403.
80. Roti E, Minelli R, Giuberti T, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med* 1996; 101: 482-7.
81. Fernandez-Soto L, Gonzalez A, Escobar-Jimenez F, et al. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs hepatitis B before, during, and after discontinuing interferon therapy. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1445-8.
82. Lisker-Melman M, Di Bisceglie AM, Usala SJ, Weintraub B, Murray LM, Hoofnagle JH. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa. *Gastroenterology* 1992; 102: 2155-60.
83. Marcellin P, Pouteau M, Benhamou JP. Hepatitis C virus infection, alpha interferon therapy and thyroid dysfunction. *J Hepatol* 1995; 22: 364-9.
84. Ward DL, Bing-You RG. Autoimmune thyroid dysfunction induced by interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C: screening and monitoring recommendations. *Endocr Pract* 2001; 7: 52-8.
85. Marcellin P, Pouteau M, Benhamou JP. Hepatitis C virus infection, alpha interferon therapy and thyroid dysfunction. *J Hepatol* 1995; 22: 364-9.
86. Kiehne K, Kloehn S, Hinrichsen H, Gallwitz B, Monig H. Thyroid autoantibodies and thyroid dysfunction during treatment with interferon-alpha for chronic hepatitis C. *Endocrine* 1997; 6: 231-4.
87. Preziati D, La Rosa L, Covini G, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 587-93.
88. Cooper DS. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 225-47.
89. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, et al. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med* 1983; 98: 26-29.
90. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 1999; 555-588.
91. Liaw YF, Huang MJ, Fan KD, Li KL, Wu SS, Chen TJ. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. A cohort study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 424-8.
92. Vitug AC, Goldman JM. Hepatotoxicity from antithyroid drugs. *Horm Res* 1985; 21: 229-34.
93. Williams KV, Nayak S, Becker D, Reyes J, Burmeister LA. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1727-33.
94. Gotta AW, Sullivan CA, Seaman J, Jean-Gilles B. Prolonged intraoperative bleeding caused by propylthiouracil-induced hypoprothrombinemia. *Anesthesiology* 1972; 37: 562-3.
95. Blom H, Stolk J, Schreuder HB, von Blomberg-van der Flier M. A case of carbimazole-induced intrahepatic cholestasis. An immune-mediated reaction? *Arch Intern Med* 1985; 145: 1513-5.
96. Arab DM, Malatjalian DA, Rittmaster RS. Severe cholestatic jaundice in uncomplicated hyperthyroidism treated with methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1083-5.
97. Kang H, Choi JD, Jung IG, et al. A case of methimazole-induced acute hepatic failure in a patient with chronic hepatitis B carrier. *Korean J Intern Med* 1990; 5: 69-73.