

## YAŞLILIKTA KARACİĞER HASTALIKLARI\*

Sebati ÖZDEMİR

**Background.-** Although there is no liver disease being unique to advanced age, there are important differences in the clinical presentation, course and prognosis of liver diseases in older patients compared with younger patients. In this article, the alterations in the liver and the clinical features of liver diseases seen in the elderly were reviewed.

Özdemir S. Liver diseases in the elderly. Cerrahpaşa J Med 2001; 32: 120-127.

**Y**aşlılığa spesifik herhangi bir karaciğer hastalığı bulunmasına karşın, daha genç hastalara kıyasla yaşlılarda karaciğer hastalıklarının ortaya çıkışı, hastalığın seyri, kliniği ve prognozu açısından önemli farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Bu yazıda yaşlılıkta ortaya çıkan karaciğerle ilgili değişikliklerin yanısıra karaciğer hastalıklarının klinik özellikleri incelenmiştir.

### KARACİĞERDE MORFOLOJİK ve FONKSİYONEL DEĞİŞİKLER

Yaşlanmayla birlikte karaciğerin morfolojik yapısı ve fonksiyonları da etkilenmektedir. Postmortem yapılan incelemelerde 40 yaşından daha genç olanlara kıyasla 65 yaşın üstündekilerde karaciğerde %25-30 oranında bir azalma saptanmaktadır.<sup>1</sup> Yaşlılıkta karaciğer hacmi ve ağır-

lığının azalmasının yanı sıra karaciğer kan akımı ve perfüzyonu da azalmaktadır.<sup>2,3</sup>

Farmakokinetik çalışmalar göstermektedir ki, karaciğerde başlıca oksidasyon/redüksiyon sistemiyle metabolize edilen maddelerin klirensinin yaşla birlikte azalmasına karşın, sitokrom P-450, alkol dehidrogenaz, plazma esteraz aktivitelelerinde azalma saptanmamıştır.<sup>2,4-6</sup> Bunun yanı sıra yaşlılıkta kolesterolün hepatik sekresyonunun artışı ve safra asidi sentezinin azalması, safrada kolesterol doyumluğunda artışa neden olmakta, bu da yaşlılıkta kolesterol safra taşlarının artışına yol açmaktadır.<sup>7</sup>

Yaşlılıkta hepatosit boyutlarında artma ve sayısında azalma, çift çekirdekli hepatositlerin artışı, endoplazmik retikulum ve mitokondriyal değişiklikler gibi yapısal değişiklikler saptanmakta, hepatositlerde alkol alınmasına ya da vücut ağırlığına bakılmaksızın yağ vakuelleri gözlenmektedir.<sup>8</sup> Ayrıca izole hidropik dejenerasyon, siderozis, nükleer vakualizasyon ve nukleolus sayısında artma görülebilmektedir.<sup>9</sup> Karaciğerde lipofussin pigmenti ve portal alanda bağ dokusu yaşla birlikte daha da artmaktadır. Normotansif kişilerde bile arterioller daha kalın duvarlı olarak gözlenmektedir.<sup>10</sup>

### BİYOKİMYASAL TESTLER

Serum bilirubin ve aminotransferaz düzeyleri yaşlılıktan etkilenmemektedir. Ancak çoğu vakada kemik kaynaklı alkali fosfatazın hafif artışı saptanabilmektedir. Sağlıklı yaşlılarda serum albümin düzeylerinde hafif azalma görülebilmektedir. Bu, yaşlanmayla birlikte protein sentezindeki azalmaya bağlanmaktadır. Ancak yapılan bir araştırmada olguların ancak %1'inden azında düşük albümin düzeyleri saptanmıştır.<sup>11</sup> Ayrıca ilerleyen yaşla birlikte karaciğerin dinamik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan galaktoz eliminasyonu, aminopirin ve kafein klirensi de azalmaktadır.<sup>2,5,6</sup>

\* *Anahtar Kelimeler:* Yaşlılık, Karaciğer hastalığı; *Key Words:* Elderly, Liver disease; *Alındığı Tarih:* 12 Eylül 2000; Prof. Dr. Sebati Özdemir: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hepatoloji Bilim Dalı; *Yazışma Adresi (Address):* Dr. S. Özdemir, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hepatoloji Bilim Dalı, 34303, İstanbul.

E-mail : sozdemir@mantle.geop.itu.edu.tr

http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2001v32/s2/012r1.htm

Sonuç olarak yaşlılarda görülen anormal biyokimyasal testler gençlerde olduğu gibi değerlendirilmelidir. Ancak serum alkali fosfataz düzeylerindeki artış, karaciğer hastalığının yanısıra dikkatleri karaciğer dışı hastalıklara da (kemik hastalıkları ya da malignite gibi) yönlendirmelidir.<sup>12</sup>

### VİRAL HEPATİT

*Hepatit A Virüsü:* Hepatit A virüsü (HAV) infeksiyonu 65 yaşın üstündeki yaşlılarda nadiren görülmektedir. Akut A hepatiti olgularında, ilerleyen yaşlarda çocuk ya da genç erişkinlere kıyasla daha sık sarılık gözlenmekte, hastalık daha uzun seyirli olmakta ve kolestatik form daha sık gözlenmektedir.<sup>13</sup> Hastalığın seyri ileri yaşlarda daha da ağırlaşmakta, fulminan karaciğer yetersizliği ve buna bağlı ölüm riski artmaktadır. İleri yaş kötü prognostik bir gösterge olup, bir araştırmada HAV infeksiyonuna bağlı ölüm oranı 65 yaşın üstündekilerde % 4, 15-24 yaşları arasında ise % 0.07 olarak bulunmuştur.<sup>14</sup> Bu nedenle immün olmayan yaşlı bireylerin aşılınması önerilmektedir.

*Hepatit B Virüsü:* Akut hepatit B yaşlı nüfusta nadir olmasına karşın sporadik olgular ve nadir salgınlar bildirilmiştir.<sup>15,16</sup> Hastalık genellikle hafif ve subklinik seyretmekte, infeksiyon yaşlılarda %60'a varan bir oranda kronikleşmektedir.<sup>17-19</sup> Hepatit B virüsü (HBV) prevalansı ise 64 ila 74 yaş arasında tüm nüfusa kıyasla üç kat artmaktadır. HBV, fulminan viral hepatit olgularının en sık nedeni olup, ilerleyen yaşla birlikte mortalitesi artmaktadır.<sup>20,21</sup> Kronik HBV infeksiyonlu yaşlı olguların çoğu ilerlemiş karaciğer hastalığına sahip olup, infeksiyon genellikle non-replikatif dönemdedir. Bu nedenle çoğu olgular interferon tedavisine aday değildirler. Tedaviye aday olgularda ise interferona bağlı yan etkilerin genç nüfusa kıyasla daha fazla ortaya çıktığı bildirilmektedir.<sup>22</sup> Ayrıca ileri yaşlarda

HBV aşısına karşı - daha yetersiz bir anti-kor üretimi nedeniyle- düşük bir anti-HBs yanıtı gözlenmektedir.<sup>23</sup> 2-19 yaş arasındaki bireylerde aşıya yanıt yaklaşık % 99 iken, bu oran 50-59 yaş grubunda % 70'e ve 60 yaşın üzerindeki bireylerde ise % 50-70'e düşmektedir.<sup>24</sup>

*Hepatit C Virüsü:* Hepatit C virüsü (HCV), yaşlılarda görülen akut viral hepatitlerin en sık nedeni olup infeksiyon olgularının yaklaşık %75-80'inde kronikleşmektedir.<sup>25,26</sup> 55 yaşından daha büyük olgularda genç kontrol hastalara kıyasla daha yüksek bir mortalite oranı gözlenmekte, yaşla birlikte karaciğer hasarı daha da ağırlaşmaktadır.<sup>27,28</sup> 60 yaşın üstündeki olgularda %43 oranında siroz saptanmasına karşın, bu oran 30-39 yaşlarındaki olgular için ancak %7'dir.<sup>29</sup> HCV ile infekte olgularda tek başına yaş antiviral tedavi için kontrendikasyon teşkil etmemektedir. İleri yaşlarda interferon tedavisine yanıtın azaldığı iddia edilmiş;<sup>30</sup> ancak 60 yaşın üstündeki ve altındaki hastaları karşılaştıran bir araştırmada yaşlı olgularda serum HCV-RNA titresi ve karaciğer biyopsisinde fibrozisin ağırlığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmasına karşın, tedaviye tam yanıtta sırasıyla %26 ve %33 olmak üzere anlamı bir fark bulunmamıştır.<sup>31</sup> Benzer oranlar başka araştırmaların sonuçlarında da elde edilmiştir.<sup>32,33</sup>

*Hepatit E Virüsü:* HAV'ne benzer şekilde feko-oral yolla bulaşan hepatit E virüsü (HEV), özellikle Asya ve Afrika'da epidemik olup, yaşla birlikte seroprevalansı artış göstermektedir. Endonezya'da anti-HEV, 5-9 yaşlarında %38 oranında saptanırken bu oran 60 yaşın üstündeki olgularda % 70 olarak bildirilmiştir.<sup>34</sup> Hastalığın seyri ve semptomları açısından yaşla ilişkili bir farklılık gözlenmemektedir.

### İLAÇ TOKSİSİTESİ

Yaşlanmayla birlikte kardiyovasküler hastalıkların artması nedeniyle ilaç kulla-

nımı da artmaktadır. Bir antihipertansif ilaç olan alfa-metil dopa, olguların %2-3'ünde karaciğer testlerinde bozukluğa yol açmaktadır.<sup>35,36</sup> Beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, hidralazin türevleri ve ACE-inhibitörleri nadiren hepatoselüler hasara neden olmaktadır.<sup>35,37,38</sup> Antiaritmik bir ilaç olan amidaron ise hastaların %15-50'sine varan oranlarda aminotransferaz yükselmelerine neden olmaktadır.<sup>35,39</sup>

Yine yaşlılıkta osteoartoz gibi hastalıkların sıklığı arttığı için çoğu yaşlı birey non-steroid anti-enflamatuar ilaç (NSAE) kullanmaktadır. Bu ilaçların kullanımına bağlı hepatotoksisite %1'den daha oranda ortaya çıkmakta, genellikle asemptomatik aminotransferaz yükselmeleri gözlenmektedir.<sup>1</sup> Ancak ağır kolestatik sarılık ya da submassif hepatik nekroz gelişebilmektedir.<sup>35,40</sup> Bu nedenle 60 yaşın üstündeki olgular NSAE toksisite riskine karşı daha yakından takip edilmelidir.<sup>41</sup>

Antitüberküloz ilaçlar yaşlılarda, gençlere kıyasla daha sık hepatotoksisiteye neden olmaktadır.<sup>42</sup> Özellikle izoniyazid hepatotoksisitesinin yaşla daha ilişkili olduğu gözlenmektedir. Çocuklar ve 20 yaşın altındaki gençler yaşlılara göre daha az hassas olup, 20-35 yaş arasındaki erişkinlerde % 0.5 oranında ikterli hepatit tablosu görülürken, bu oran 35 yaşından sonra iki katına çıkmakta, 50 yaşın üzerinde ise % 3'e ulaşmaktadır. 153 olguyu kapsayan izoniyazide bağlı ölüm vakalarının yaş dağılımı incelendiğinde olguların % 9.2'si 20 yaşın altında, % 12.4'si 20-34, % 17.6'si 35-49, % 37.9'si 50-64 yaşları arasında ve % 23'ü ise 65 yaşın üzerinde bulunduğu görülmektedir.<sup>43</sup> Bu nedenle antitüberküloz tedavi gören yaşlıların daha yakından izlenmesi gerekmektedir.

#### ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞI

Alkolizm yaşlılıkta nadir görülen bir durum olmayıp erkeklerin %5-12 ve kadınların %1-2'sinde alkol bağımlılığı söz

konusudur.<sup>44-46</sup> Alkol metabolizması ilerleyen yaştan etkilenmemektedir.<sup>47</sup> Ancak yaşlılarda karaciğer hastalığının seyri gençlere kıyasla daha farklılık göstermektedir. 60 yaşın üzerindeki olgularda alkolik karaciğer hastalığının ilk prezentasyonu olguların %79'unda siroz iken, bu oran 40 yaşından daha genç olgularda ancak %25 olarak bulunmuştur.<sup>44,45</sup> Bunun yanı sıra ilerlemiş karaciğer hastalığının semptom ve işaretleri yaşlılarda daha sık görülmektedir.<sup>45</sup> Yine yaşlılarda alkolik karaciğer sirozunun prognozu daha kötü olup mortalitesi 1 yıl için % 50, 3 yıl için ise % 68'dir.<sup>46</sup> Tedavi, gençlerde olduğu gibi herhangi bir farklılık göstermeyip, sadece alkolün bırakılmasına dayanmaktadır. Seçilmiş olgularda karaciğer transplantasyonu endikedir.

#### OTOİMMUN KARACİĞER HASTALIKLARI

*Otoimmun Hepatit:* Otoimmun hepatit genellikle genç kadınlarda görülmesine karşın, olguların %22'sinin tanı esnasında 65 yaşın üzerinde olduğu bildirilmektedir.<sup>48</sup> Yaşlı olgularda tanıya ulaşmak daha zor olabilmekteyse de tedavi ve tedaviye yanıt genç hastalarda olduğu gibidir. Ancak steroid dozunun yan etkileri nedeniyle daha düşük tutulması gerekebilmektedir. Ağır olgularda immunsupressif tedavinin etkili olmasına karşın, 3 yıllık sağ kalım oranının ancak %50 olduğu bildirilmiştir.<sup>48</sup>

*Primer Bilyer Siroz:* Primer bilyer siroz genellikle 50-55 yaşlarında görülmesine karşın, tanı anında %38 oranında 65 yaş ve %24 oranında 70 yaşın üstünde olgular bildirmiştir.<sup>49</sup> Prognoz, asemptomatik olgularda gençlerde beklenildiği gibidir.<sup>50</sup> Semptomlu olgularda ise ilerlemiş yaş, bağımsız bir faktör olarak kötü prognoz göstergesidir ve olguların %90'ından fazlası karaciğer hastalığına bağlı nedenlerle ölmektedirler.<sup>50-54</sup> Ursodeoksikolik asit tedavide kullanılan tek etkili ajan olup, semptom ve laboratuvar bulgularını düzeltmekte, sağ kalımı süresini uzatmakta ve

transplantasyon ihtiyacını geciktirmektedir.<sup>55,56</sup>

### GENETİK HEMOKROMATOZİS

1886 yılında bronz diabet olarak tanımlanan genetik hemokromatozis, artmış demir emilimi sonucu organlarda demir birikimi ile karakterize, demir metabolizması bozukluğuna bağlı otozomal resesif bir doğumsal hastalıktır. Beyaz ırkta en sık görülen genetik hastalık olup, altıncı kromozom üzerinde hastalıktan sorumlu iki mutasyon belirlenmiştir.<sup>57</sup>

Hastalığın klinik olarak ortaya çıkışı 40-60 yaşlarında olmakta ve erkeklerde kadınlara göre 5-10 kez daha sık görülmektedir. Başlangıç semptomları genellikle nonspesifik olduğundan, hastalık gözden kaçabilmektedir. Splenomegali ve asit gibi bulgular karaciğer hastalığının ilerlemiş olduğuna işaret eder. Erken tanının büyük bir prognostik önemi vardır. Libido kaybı, empotans veya eklem yakınmaları olan her hepatomegali olgusunda hemokromatozis göz önüne alınmalıdır. Serum ferritin yüksekliği ve transferrin doygunluğunun %60'ın üzerinde oluşu hemen hemen tanıyı koydurmakta, karaciğer (kuru ağırlık) demir içeriğinin 2.5 mg/g'dan fazla olması ise tanıyı kesinleştirmektedir. Hastaların birinci derece akrabaları hastalık yönünden araştırılmalıdır. Bugün gen mutasyonlarını araştırmaya yönelik genetik testler mevcut olup, duyarlılığı % 82-100 oranlarında bildirilmektedir.<sup>1</sup> Flebotomi sağ kalım süresini uzatmakta ve siroz gelişme riskini azaltmaktadır. Ancak hepatoselüler kanser gelişimi üzerine etkisizdir.<sup>58</sup> Bunların yanısıra sirotik hastaların %15-30'unda karaciğer kanseri geliştiği bildirilmiştir.<sup>59,60</sup>

### KARACİĞER İSKEMİSİ

Akut ve kronik kalp yetersizliği olgularında klinik, biyokimyasal ve histolojik olarak karaciğer hasarı ortaya çıkabilmekte ve bu durum karaciğerde oluşan

akut dolaşım yetersizliği nedeniyle ortaya çıkmaktadır.<sup>61</sup> Karaciğerin akut dolaşım yetersizliği, kalp yetersizliğinin yansıması travma, dehidratasyon, kanama, sıcağın çarpması, sepsis ya da yanık sonucu gelişen şok durumlarında da oluşmaktadır.<sup>61</sup> Yaşın ilerlemesiyle birlikte karaciğer kan akımı azalmakta; bu da kardiyovasküler hastalıklara sahip yaşlılarda hepatik iskemi riskini daha da artırmaktadır. Hepatik iskemi ayrıca aort anevrizması ameliyatlarından sonra, obstrüktif uyku apnesi gelişen bir Pickwick olgusunda ve kokain bağımlılarında da saptanmış olup, hastaların genellikle 60-70 yaşlarında olduğu bildirilmektedir.<sup>62-64</sup> Laboratuvar bulgusu olarak yüksek serum laktik dehidrogenaz (LDH) ve alanin AST düzeyleri, bilirübin ve alkali fosfataz düzeylerinde hafif yükselme, BUN ve kreatinin artışı ve geçici hiperglisemi, histolojik olarak ise sentrilobüler konjesyon ve nekroz saptanmaktadır.<sup>61,65</sup> İskemik hepatitin tedavisi altta yatan hastalığın tedavisi ve hemodinamik yetersizliğin düzeltilmesine dayanmaktadır.

### KARACİĞERİN HABİS TÜMÖRLERİ

Hepatoselüler kanser (HSK), primer karaciğer malignitelerinin % 90'ını teşkil etmekte, birçok epitelyal tümörde olduğu gibi yaşlılarda daha sık ortaya çıkmaktadır.<sup>1,12</sup> 60 yaşın üstündeki HSK olguları gençlere göre daha düşük bir sağ kalım oranına sahiptir. Ancak tümörün boyutları en önemli prognostik faktördür. Bu nedenle HSK gelişimi için büyük bir risk altında olan HBV ve HCV ile enfekte bireyler ile genetik hemokromatozis hastalığına sahip olgular daha yakından takip edilmeleri gerekmektedir. Tedavi hastalığın durumuna göre cerrahi rezeksiyon ya da karaciğer nakli şeklinde olabilmektedir. Kronolojik yaş tek başına rezeksiyon için kontrendikasyon oluşturmamaktadır.<sup>66</sup> Ancak tanı anında genellikle ilerlemiş sirozun varlığı ya da tümör çapı (>5cm) nedeniyle olguların sadece %10'un-

dan azında rezeksiyon yapılabilmektedir.

Safra yollarından kaynağını alan kanserler ileri yaş grubunda daha sık görülmektedir. Safra kesesi kanseri tanısı konulduğunda ortalama yaş 70'dir.<sup>67</sup> Yaşlılarda görülen sarılıkların en sık nedeni safra yollarının habis obstrüksiyonudur.<sup>68</sup> Bu nedenle yaşlılarda ortaya çıkan sarılık durumunda öncelikle bu olasılık elimine edilmelidir. Tümörün tedavisinde cerrahi girişim ilk seçenek olup, ileri yaş kontrindikasyon teşkil etmemektedir.<sup>67,69</sup>

En sık görülen karaciğer malignitesi metastatik tümörler olup, ilk sırada kolon kanseri yer almakta; olguların yaklaşık % 25'inde tanı anında karaciğer metastazı da bulunmaktadır.<sup>1</sup> Tedavi edilmeyen karaciğer olgularında 5 yıllık sağ kalım nadiren gözlenmektedir. Diğer sık metastaz yapan tümörler ise meme ve akciğer kanseri ile jinekolojik ve nöroendokrin tümörlerdir.

#### KARACİĞER TRANSPLANTASYONU

1983 yılından önce, 50 yaşın üstünde ancak birkaç hastada karaciğer transplantasyonu (KT) yapılırken,<sup>70</sup> bu konudaki gelişmelere paralel olarak daha ileri yaş gruplarında da KT uygulanmaya başlanmıştır.<sup>71-74</sup> KT için 1984 yılında 50 ve 55 yaşın üstünde olmak sırasıyla mutlak ve relatif kontrendikasyon nedeni olarak kabul edilirken, 1988 yılına gelindiğinde yaş mutlak kontrendikasyon listesinden çıkmış; ancak 60 yaşın üstünde olmak relatif kontrendikasyon nedeni sayılmıştır.<sup>75</sup> Bu tarihte ABD'de KT yapılan olguların yaş ortalaması 43.1 iken, bu rakam 1996'da 49'a yükselmiştir.<sup>76</sup> Bugün KT uygulanan hastaların % 18.7'si 60 yaşın üstünde olup en yaşlı hastanın 78 yaşında olduğu bildirilmektedir.<sup>77</sup> Günümüzde KT için hastanın kronolojik yaşı bir engel teşkil etmemektedir. KT uygulanan 60 yaşın üstündeki olgular daha genç olanlarla karşılaştırıldığında 1 yıllık sağ kalım oranı sırasıyla % 81 ve % 90 olarak bulun-

muştur.<sup>78</sup> Diğer bir araştırmada ise 2 yıllık sağ kalım oranı 60 yaş ve üstündekilerde %83, 60 yaşın altındakilerde ise %76 bulunmuştur.<sup>73</sup> Ancak yaşlı hastaların koroner ve serebrovasküler hastalıklar gibi medikal kontrendikasyon oluşturacak hastalıklar açısından daha dikkatlice araştırılması gerekmektedir.<sup>78</sup> Çünkü yaşlılarda transplantasyon sonrası ölümler daha ziyade nonhepatik komplikasyonlar nedeniyle olmaktadır. Tüm bunların yanı sıra yaşın KT için tek başına bir kontrindikasyon olmaktan çıkması, bir yandan transplantasyon için gereksinime yanıt verecek sayıda organ bulunamayışı, diğer yandan gençlerin potansiyel olarak daha fazla yaşama ve dolayısıyla topluma daha fazla hizmet etme şanslarına sahip olmaları nedeniyle transplantasyon önceliğinin daha genç hastalara verilmesi şeklindeki tartışmaları da beraberinde getirmektedir.

#### ÖZET

Yaşlılığa spesifik herhangi bir karaciğer hastalığı bulunmamasına karşın, daha genç hastalara kıyasla yaşlılarda karaciğer hastalıklarının ortaya çıkışı, hastalığın seyri, kliniği ve prognozu açısından önemli farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Bu yazıda yaşlılıkta ortaya çıkan karaciğerle ilgili değişikliklerin yanı sıra karaciğer hastalıklarının klinik özellikleri incelenmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Varanasi RV, Varanasi SC, Howell CD. Liver diseases. Clin Geriatr Med 1999; 15: 559-570.
2. Wynne HA, Cope LH, Mutch E, Rawlins MD, Woodhouse KW, James OF. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. Hepatology 1989; 9: 297-301.
3. Rawlins MD, James OF, Williams FM, Wynne H, Woodhouse KW. Age and the metabolism of drugs. Q J Med 1987; 64: 545-547.
4. Greenblatt DJ, Sellers EM, Shader RI. Drug

- therapy: drug disposition in old age. *N Engl J Med* 1982; 306: 1081-1088.
5. Woodhouse KW, James OF. Hepatic drug metabolism and ageing. *Br Med Bull* 1990; 46: 22-35.
  6. Vestal RE. Aging and determinants of hepatic drug clearance. *Hepatology* 1989; 9: 331-334.
  7. Einarsson K, Nilsell K, Leijd B, Angelin B. Influence of age on secretion of cholesterol and synthesis of bile acids by the liver. *N Engl J Med* 1985; 313: 277-282.
  8. Hilden M, Christoffersen P, Juhl E, Dalgaard JB. Liver histology in a 'normal' population--examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 593-597.
  9. Findor J, Perez V, Igartua EB, Giovanetti M, Fioravanti N. Structure and ultrastructure of the liver in aged persons. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)* 1973; 20: 200-204.
  10. Popper H. Aging and the liver. In Popper, Schaffner F (eds). *Progress in Liver Disease*, vol VIII, Orlando: Grune, Stratton. 1986; 659-683.
  11. Hale WE, Stewart RB, Marks RG. Haematological and biochemical laboratory values in an ambulatory elderly population: an analysis of the effects of age, sex and drugs. *Age Ageing* 1983; 12: 275-284.
  12. Van Dam J, Zeldis JB. Hepatic diseases in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 459-472.
  13. Mahon MM, James OF. Liver disease in the elderly. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18: 330-334.
  14. Forbes A, Williams R. Increasing age--an important adverse prognostic factor in hepatitis A virus infection. *J R Coll Physicians Lond* 1988; 22: 237-239.
  15. James OF. Parenchymal liver disease in the elderly. *Gut* 1997; 41: 430-432.
  16. Reeder BA, Halket PJ. An outbreak of hepatitis B in a nursing home. *CMAJ* 1987; 137: 511-512.
  17. Braconier JH, Nordenfelt E. Serum hepatitis at a home for the aged. *Scand J Infect Dis* 1972; 4: 79-82.
  18. Chiaramonte M, Floreani A, Naccarato R. Hepatitis B virus infection in homes for the aged. *J Med Virol* 1982; 9: 247-255.
  19. Kondo Y, Tsukada K, Takeuchi T, Mitsui T, Iwano K, Masuko K, et al. High carrier rate after hepatitis B virus infection in the elderly. *Hepatology* 1993; 18: 768-774.
  20. Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonne B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986; 6: 648-651.
  21. Takahashi Y, Kumada H, Shimizu M, Tanikawa K, Kumashiro R, Omata M, et al. A multicenter study on the prognosis of fulminant viral hepatitis: early prediction for liver transplantation. *Hepatology* 1994; 19: 1065-1071.
  22. Floreani A, Bertin T, Soffiati G, Naccarato R, Chiaramonte M. Are homes for the elderly still a risk area for HBV infection? *Eur J Epidemiol* 1992; 8: 808-811.
  23. Cook JM, Gualde N, Hessel L, Mounier M, Michel JP, Denis F, et al. Alterations in the human immune response to the hepatitis B vaccine among the elderly. *Cell Immunol* 1987; 109: 89-96.
  24. Katkov WN. Hepatitis vaccines. *Med Clin North Am* 1996; 80: 1189-1200.
  25. Marcus EL, Tur-Kaspa R. Viral hepatitis in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 755-763.
  26. Sarbah SA, Younossi ZM. Hepatitis C: an update on the silent epidemic. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 125-143.
  27. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Am J Med* 1999; 107: 10-15.
  28. Watson JP, Brind AM, Chapman CE, Bates CL, Gould FK, Johnson SJ, et al. Hepatitis C virus: epidemiology and genotypes in the north east of England. *Gut* 1996; 38: 269-276.
  29. Simmonds P, Mellor J, Craxi A, Sanchez-Tapias JM, Alberti A, Prieto J, et al. Epidemiological, clinical and therapeutic associations of hepatitis C types in western European patients. *J Hepatol* 1996; 24: 517-524.
  30. Perez R, Pravia R, Linares A, Rodriguez M, Lombrana JL, Suarez A, et al. Response related factors in recombinant interferon alfa-2b treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 1993; 34: 139-140.
  31. Horiike N, Masumoto T, Nakanishi K, Michitaka K, Kurose K, Ohkura I, et al. Interferon therapy for patients more than 60 years of age with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 246-249.
  32. Van Thiel DH, Friedlander L, Caraceni P, Molloy PJ, Kania RJ. Treatment of hepatitis C virus in elderly persons with interferon alpha. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50: 330-333.
  33. Bresci G, Del Corso L, Romanelli AM, Giuliano G, Pentimone F. The use of recombinant interferon alfa-2b in elderly patients with anti-HCV-positive chronic active hepatitis. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 857-862.

34. Corwin A, Jarot K, Lubis I, Nasution K, Suparmawo S, Sumardiati A, et al. Two years' investigation of epidemic hepatitis E virus transmission in West Kalimantan (Borneo), Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 262-265.
35. Baillie S, Yelland C, Woodhouse KW. Hepatic adverse drug reactions in the elderly. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1989; 8: 153-163.
36. Moses A, Zahger D, Amir G. Cholestatic liver injury after prolonged exposure to methyl dopa. *Digestion* 1989; 42: 57-60.
37. Tameda Y, Hamada M, Takase K, Nakano T, Kosaka Y. Fulminant hepatic failure caused by ecarazine hydrochloride (a hydralazine derivative). *Hepatology* 1996; 23: 465-470.
38. Traverse JH, Swenson LJ, McBride JW. Acute hepatic injury after treatment with diltiazem. *Am Heart J* 1994; 127: 1636-1639.
39. Rinder HM, Love JC, Wexler R. Amiodarone hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1986; 314: 318-319.
40. Menkes CJ. Renal and hepatic effects of NSAIDs in the elderly. *Scand J Rheumatol Suppl* 1989; 83: 11-13.
41. Adelizzi RA. Clinical implications of NSAID pharmacokinetics: special populations, special considerations. *J Am Osteopath Assoc* 1994; 94: 396-403.
42. Woo J, Chan HS. Therapeutic problems in the management of elderly patients with tuberculosis. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1992; 11: 13-18.
43. Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 494-497.
44. Hislop WS, Bouchier IA, Allan JG, Brunt PW, Eastwood M, Finlayson ND, et al. Alcoholic liver disease in Scotland and northeastern England: presenting features in 510 patients. *Q J Med* 1983; 52: 232-243.
45. Woodhouse KW, James OF. Alcoholic liver disease in the elderly: presentation and outcome. *Age Ageing* 1985; 14: 113-118.
46. Potter JF, James OF. Clinical features and prognosis of alcoholic liver disease in respect of advancing age. *Gerontology* 1987; 33: 380-387.
47. Wynne HA, Wood P, Herd B, Wright P, Rawlins MD, James OF. The association of age with the activity of alcohol dehydrogenase in human liver. *Age Ageing* 1992; 21: 417-420.
48. Newton JL, Burt AD, Park JB, Mathew J, Bassendine MF, James OF. Autoimmune hepatitis in older patients. *Age Ageing* 1997; 26: 441-444.
49. Hislop WS, Hopwood D, Bouchier IA. Primary biliary cirrhosis in elderly females. *Age Ageing* 1982; 11: 153-159.
50. Roll J, Boyer JL, Barry D, Klatskin G. The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1983; 308: 1-7.
51. Goudie BM, Burt AD, Macfarlane GJ, Boyle P, Gillis CR, MacSween RN, et al. Risk factors and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 713-716.
52. Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW, Johnson KA, Mann KG, Riggs BL. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1985; 103: 855-860.
53. Mitchison HC, Lucey MR, Kelly PJ, Neuberger JM, Williams R, James OF. Symptom development and prognosis in primary biliary cirrhosis: a study in two centers. *Gastroenterology* 1990; 99: 778-784.
54. Triger DR. Primary biliary cirrhosis: an epidemiological study. *Br Med J* 1980; 281: 772-775.
55. Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 1548-1554.
56. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 884-890.
57. Simon M, Brissot P. The genetics of haemochromatosis. *J Hepatol* 1988; 6: 116-124.
58. Bomford A, Williams R. Long term results of venesection therapy in idiopathic haemochromatosis. *Q J Med* 1976; 45: 611-623.
59. Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, Lopez JM, Turlin B, Yaouanq J, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993; 104: 228-234.
60. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1107-1119.
61. Gitlin N, Serio KM. Ischemic hepatitis: widening horizons. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 831-836.
62. Sprung J, Levy PJ, Tabares AH, Gottlieb A, Schoenwald PK, Olin JW. Ischemic liver dysfunction after elective repair of infrarenal aor-

- tic aneurysm: incidence and outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12: 507-511.
63. Mathurin P, Durand F, Ganne N, Mollo JL, Lebrech D, Degott C, et al. Ischemic hepatitis due to obstructive sleep apnea. *Gastroenterology* 1995; 109: 1682-1684.
64. Gourgoutis G, Das G. Gastrointestinal manifestations of cocaine addiction. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32: 136-141.
65. Lefkowitz JH, Mendez L. Morphologic features of hepatic injury in cardiac disease and shock. *J Hepatol* 1986; 2: 313-327.
66. Lai EC, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 343 patients. *Ann Surg* 1995; 221: 291-298.
67. Kahng KU, Roslyn JJ. Surgical issues for the elderly patient with hepatobiliary disease. *Surg Clin North Am* 1994; 74: 345-373.
68. Affronti J. Biliary disease in the elderly patient. *Clin Geriatr Med* 1999; 15: 571-578.
69. Saunders K, Tompkins R, Longmire W Jr, Roslyn J. Bile duct carcinoma in the elderly. A rationale for surgical management. *Arch Surg* 1991; 126: 1186-1190.
70. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation--June 20-23, 1983. *Hepatology* 1984; 4: 107-110.
71. Scheiner P, Emre S, Guy SR, Min A, Schwartz ME, Miller CM. The older liver transplant candidate: what are the limits? *Liver Transpl Surg* 1996; 2: 9-11.
72. Emre S, Mor E, Schwartz ME, Katz E, Acarli K, Fukuzawa K, et al. Liver transplantation in patients beyond age 60. *Transplant Proc* 1993; 25: 1075-1076.
73. Pirsch JD, Kalayoglu M, D'Alessandro AM, Voss BJ, Armbrust MJ, Reed A, et al. Orthotopic liver transplantation in patients 60 years of age and older. *Transplantation* 1991; 51: 431-433.
74. Stieber AC, Gordon RD, Todo S, Tzakis AG, Fung JJ, Casavilla A, et al. Liver transplantation in patients over sixty years of age. *Transplantation* 1991; 51: 271-273.
75. Dinzans VJ, Schade RR, Van Thiel DH. Medical problems before and after transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 19-31.
76. Belle SH, Beringer KC, Detre KM. Recent findings concerning liver transplantation in the United States. *Clin Transpl* 1996; 15-29.
77. Bismuth H, Farges O, Castaing D, Samuel D, Adam R, Johann M, et al. Evaluation of results of liver transplantation: experience based on a series of 1052 transplantations. *Presse Med* 1995; 24: 1106-1114.
78. Zetterman RK, Belle SH, Hoofnagle JH, Lawlor S, Wei Y, Everhart J, et al. Age and liver transplantation: a report of the Liver Transplantation Database. *Transplantation* 1998; 66: 500-506.