

ROMATİZMAL HASTALIKLARDA KARACİĞER KOMPLİKASYONU

Dr. Mehmet KIRNAP*
Dr. Mustafa GÜLER**
Dr. Halit KAVGACI***

ÖZET :

Son yıllarda gözlemler, bazı primer karaciğer hastalıklarının artrit ile birlikte olabildiğini ortaya koymuştur. Primer bilier siroz, kronik aktif hepatit, kriptojenik siroz, sklerozan kolanjit, viral hepatit, hemakromatozis ve wilson hastalığı bunlar arasında sayılabilir. Buna karşın, bazı romatizmal hastalıklar ve romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da karaciğeri etkileyebilmektedir.

Bu makalede romatizmal hastalıklarda ve romatizmal hastalıkların tedavisinde sekonder gelişen karaciğer komplikasyonları sunulmaktadır.

Bazı romatizmal hastalıklar sistemik olarak organizmayı etkilemektedirler. Özellikle Diffüz konnektif doku hastalıkları grubunda bulunan romatoid artrit ve benzeri sendromlar ile diğer konnektif doku hastalıkları ve romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar karaciğeri etkilemektedir.

ROMATOİD ARTRİT :

Karaciğer tutulumu; romatoid artrit (RA)'in önemli bir özelliği olup, hepatomegali RA lı hastaların yaklaşık % 10'unda tespit edilmektedir. Ancak RA lı Hastaların değerlendirilmesinde serum biyokimyasının kullanılması ile, karaciğer fonksiyon bozukluklarının daha sık tespit edildiği gözlenmiştir. RA lı hastaların % 25-50 si genellikle karaciğer orijinli alkalen fosfataz ve gamma glutamil transpeptidaz'ın yükselmesiyle karakterize anormal karaciğer fonksiyonlarını gösteren biyokimyasal değerlere sahiptir (1). Serum enzimlerinin yükselişi artrit aktivitesi ile paralellik göstermektedir (2). Ayrıca karaciğer orijinli alkalen fosfataz seviyesindeki yükselme; yükselmiş eritrosit sedimantasyon hızı, düşük serum albumini, yükselmiş serum gamma globulinleri ve düşük serum demiri gibi ihastalık aktivitesini gösteren diğer laboratuvar kriterleriyle de paralellik gösterir (1).

RA lı hastalarda antimitokondrial antikörlerin prevalansı % 1,5 dur. Antimi

* KTÜ. Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Reh. ABD. Uzmanı

** KTÜ. Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Reh. ABD. Doçenti

*** KTÜ. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Araştırma Görevlisi

tokondrial ve düz kas antikorlu hastalarda ise hepatomegali, splenomegali ve anormal karaciğer fonksiyon testlerinin prevalansı daha yüksektir.

Serum enzim anormalliği olan RA lı hastalardaki karaciğer doku çalışması; kuppfer hücre hiperplazisi ve mononükleer hücreler ile periportal alanların infiltrasyonu ile karakterize non-spesifik değişiklikleri ortaya koymuştur (3).

RA nın tedavisinde özellikle non-streoid antiinflamatuvar ilaç (NSAID) lar başta olmak üzere, hepatotoksik potansiyeli olabilen muhtelif ilaçlar kullanılmaktadır. Belirli bir NSAID'ın kullanılması ve karaciğer disfonksiyonu arasında bir ilişki bulunamamıştır. Buna karşın, özellikle kortikosteroidler olmak üzere, antiinflamatuvar ajanlarla tedavi edilen hastalar, genellikle karaciğer fonksiyonlarında düzelme gösterir. Benzer şekilde NSAID'lar ile tedavi edilen seronegatif artritli hastaların, seropozitif hastalardan daha az karaciğer fonksiyon anormalliği gösterdiği tespit edilmiştir (1).

FELTY SENDROMU :

Felty sendromu; portal hipertansiyon ve ösofagus varisleri ile gastrointestinal hemorajiye neden olabilen "nodüler regeneratif hiperplazi" adı verilen karakteristik bir karaciğer patolojisi ile birliktedir. Benzer hepatik bulgular seyrek olarak sistemik lupus eritematozus ve diğer konnektif doku hastalıklarında da bildirilmektedir (1,4).

Felty sendromlu hastaların % 60 ında histolojik olarak karaciğer hasarı ve yine aynı oranda hastada karaciğer fonksiyon anormallikleri görülür (5). Ancak anormal karaciğer histolojik bulgusu bulunan hastaların bazılarında, karaciğer fonksiyon testleri normal olabilir.

Histolojik bulgular; Nodüler regeneratif hiperplazi, portal fibrozis, sinüzoidlerin lenfositik infiltrasyonu ve kuppfer hücre hiperplazisini içerir (1,4). Nodüler regeneratif hiperplazi, Felty sendromlu hastaların yaklaşık % 25 inde bulunmuştur. Portal hipertansiyon, ösofagus varisi ve gastrointestinal kanamanın, nodüler regeneratif hiperplazi bulunan Felty sendromlu hastalarında daha sık görüldüğü saptanmıştır (1).

Felty sendromunda önemli karaciğer değişiklikleri olsa bile, genellikle sirozda görülen ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu ve asit'in klinik komplikasyonları gelişmez. Ancak gastrointestinal kanama nedeniyle bazı hastalar splenektomi ve kanama komplikasyonlarını kontrol etmek için portal şant gerektirebilir (1,4).

JUVENİL ROMATOİD ARTRİT:

Juvenil Romatoid Artrit (JRA) in özellikle akut sistemik formunda, hepatomegali ve serum transaminazlarında yükselme görülmektedir (6). Ancak progresif karaciğer hastalığı görülmez (4). Karaciğer uzun süre büyük kalırsa amiloidoz akla getirilmelidir (7).

Histolojik bulgular; Sinüzoidler ve periportal alanların mononükleer hücre infiltrasyonu ve kuppfer hücre hiperplazisi ile RA da görülenlere benzer (1,7).

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZİS

Sistemik lupus eritematozis (SLE) de klinik olarak ciddi karaciğer hastalığı nadir görülmesine karşın, subklinik karaciğer tutulumunun daha sık olduğu kabul edilmektedir. SLE li hastaların yaklaşık % 50 sinde serum transaminazları yükselmiştir (8). Hepatomegali, hastaların yaklaşık % 50 sinde tespit edilir (4). Serum biyokimyasında tespit edilen anormallikler, hastaların bazılarında ilaçların etkileri nedeniyledir. Aktif SLE li hastalar özellikle aspirin olmak üzere, aspirin ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçların hepatotoksik etkilerine daha fazla hassas olurlar (1,4).

Karaciğer fonksiyon bozukluğunu ortaya koyan serum biyokimyasal değerlerindeki anormallikleri sebat eden SLE li hastalarda yapılan karaciğer biopsisinde, en sık karşılaşılan bulgu steatozistir. Bunun dışındaki siroz, kronik aktif hepatit, granülatöz hepatit, kolestazis, sentral lobüler nekroz, kronik persistent hepatit, primer bilier siroz, yağlı karaciğer gibi diğer patolojik değişikliklerde ilaç toksisitesini ortaya koymuştur (9).

POLİMİYALGİA ROMATİKA VE DEV HÜCRELİ ARTERİT

Karaciğer fonksiyon anormallikleri ve özellikle yüksek serum karaciğer alkalen fosfataz seviyeleri dev hücreli arteritli hastalarda görülebilir. Bu anormallikler ateş, kilo kaybı, anoreksi ve anemiyi içeren konstitüsyonel özellikler ile gösterilen, hastalığın ciddi olduğu hastalarda daha siktir (1). Karaciğer fonksiyon anormallikleri, dev hücreli arterit dışındaki polimiyalgiya romatika da daha nadir oluşur.

Histolojik değişiklikler; Yağlı değişiklikler, hafif karaciğer nekrozu, mononükleer hücre infiltrasyonu ve granülomlardan ibarettir (10).

Yükselmiş enzim seviyeleri, kortikosteroid tedavisinden sonra normale döner.

ANTIROMATİZMAL İLAÇLARIN KARACİĞER ÜZERİNDE ETKİLERİ

1. Salisilatlar

Serum transaminazları; RA, SLE ve JRA lı hastalarda aspirin ile tedavinin sonucunda yükselebilir (11-12). Salisilatların hepatotoksik etki potansiyeli çocuklarda erişkinlerden daha belirgindir. Serum salisilat seviyeleri 25 mg/dl den daha yüksek olduğunda karaciğer fonksiyon testlerinin bozulması nisbeten daha

sık görülür, ancak transaminazlardaki yükselme düşük salisilat kan seviyelerinde de görülebilmektedir (1,12). biyopside, hepatosellüler dejenerasyon veya nekroz görülür. anormallikler, salisilatlar kesildiğinde reversibldir. Bozukluğun önemli karaciğer hastalığına progresyon göstermesi bildirilmemiştir (1).

Salisilatların, Reye sendromundla etyolojik bir faktör olarak kabul edilmesi nedeniyle, influenza ve su çiçeğine maruz kalan çocuklar için tavsiye edilmemektedir. Rennebohm ve arkadaşları, konnektif doku hastalıkları nedeniyle salisilat tedavisi alan 6 çocukta Reye sendromu bildirmişler ve bu tür vakalarda dikkatli olunması gerektiğini vurgulamışlardır (13).

2. Non-Steroid Antienflamatuar İlaçlar

Mevcut kullanılmakta olan salisilat olmayan non-steroid antienflamatuar ilaç (NSAID)'lar nadiren karaciğer disfonksiyonuna neden olurlar. toksisite; hepatosellüler veya kolestatik olabilir. Genellikle idiyosenkrazi veya hipersensitivite reaksiyonu şeklinde olup, dozla ilişkisi yoktur. Vakaların çoğunda tedavinin 2-12. haftaları arasında oluşur. Klinik bulguların olmadığı, yüksek serum transaminaz seviyeleri en sık karşılaşılan bulgudur (1,4,12). Yaşlılık, azalmış renal fonksiyon, multipl ilaç kullanımı, yüksek ilaç dozu, tedavi süresinin uzunluğu, SLE ve JRA, NSAID'ların hepatotoksitesisi için risk faktörleridir (4).

Biopsi özellikleri; Minör mononükleer hücre infiltrasyonu ve ultrastrüktürel değişiklikleri içerir. Laboratuvar değerleri ilacın kesilmesiyle normale döner.

O'Brien ve Bagby tarafından; NSAID alan hastalarda hepatosellüler nekroz ve aşkar hepatit, daha az sıklıkta da steatozis görüldüğü, ilaç reaksiyonlarının nadiren fatal seyrettiği bildirilmiştir (14).

Fenilbutazon'a bağlı hepatotoksitesinin bazı özellikleri bulunmaktadır. Hepatotoksisite diğer yeni NSAID'lara göre daha sık oluşur ve % 25'e yaklaşan mortalite hızına sahiptir. 60 yaş üzerindeki hastalar en riskli grubu oluştururlar. Karaciğer hasarı genel olarak ilk hafta içerisinde oluşur. Hastalarda ateş ve deri döküntüsü gibi hipersensitivitenin diğer özellikleri de birlikte görülür. Hepatik granülomlar hepatosellüler injuri ve steatozis, tipik histolojik bulgularıdır (1,4).

3. Altın ve Penisilamin

Altın ve Penisilamin tedavisinde bulunan RA lı hastalarda hepatotoksisite nadirdir (1,12). Altın hepatotoksitesinin erken oluşması, 3 ayda kendi kendini sınırlaması ve ekstrahepatik özellikleri ile bir hipersensitivite reaksiyon olması muhtemeldir. Penisilaminde ise veriler daha sınırlıdır. Histolojik inceleme, kolestatiz veya portal alanda mononükleer ve coziniofilik hücre infiltrasyonunu ortaya koyar (1,4).

Altın ve penisilamin tedavisinin bu nadir komplikasyonunu tanımak ve onu taklit edebilen ekstrahepatik bilier trakt obstrüksiyonundan ayırmak önemlidir.

4. Azatioprin-Metotreksat-Siklofosfamid

Karaciğer fonksiyon bozuklukları; Azatioprin, Metotreksat ve Siklofosfamid ile tedavi edilen hastalarda oluşabilir (1,4,15).

Özellikle serum transaminazlarında yükselme Azatioprin tedavisinde olan RA lı hastalarda oluşur. Bu bozukluk nadir görülmekle beraber, önemli karaciğer hastalığı ile sonuçlanmaz (16). Karaciğer, ilacın kesilmesiyle normale döner.

Serum transaminazlarında yükselme, metotreksat ile tedavi edilen romatizmal hastalarda sıklıkla oluşabilir. Metotreksat ve hepatotoksisite üzerinde son yıllarda yayınlar çoğalmıştır. aspartat amino transferaz seviyelerinde yükselme 7,5-15 mg/hafta Metotreksat dozunun kullanılmasıyla tedavi edilen hastaların % 69 unda oluştuğu bildirilmiştir (1). Yapılan bir çalışmada, tedaviden 4 yıl sonra önemli bir karaciğer patolojik değişikliğini ortaya koymak mümkün olmamıştır (17). Ancak Metotreksat ile tedavi edilen psoriasisli hastalarda önemli karaciğer hastalığı oluşabilmesi nedeniyle dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Bu vakalarda karaciğer fonksiyon testleri önemli histolojik karaciğer hasarını önceden ortaya koymaz. Metotreksat ile tedavi edilen psoriasisli hastalarda, karaciğer hasarının siroza progresyon göstermesi, alkol alımı ve total artan doz gibi risk faktörleriyle ilişkilidir (1,4). Bu nedenle 1,5 gram üzerinde Metotreksat kümülatif dozunun, doku tetkiki gerektirdiği ileri sürülmektedir (18).

Karaciğerde aktive olan Siklofosfamid nadiren karaciğer disfonksiyonuna yol açar (1).

5. Diğer Ajanlar

SİKLOSPORİN: Muhtemel bir T hücre regülatörü olan siklosporin, otoimmün hastalıkların tedavisinde son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Henüz araştırma safhasında olan bu ilaç ile ilgili veriler sınırlı olmasına rağmen, hepatotoksik etkisinin nadir olduğu görülmektedir (1,4).

ALLOPURİNOL: Hepatotoksik etkisi sık değildir. Ancak bazı vakalarda ciddi ve fatal olabilir. Tipik histolojik bulgusu, granülomlu veya granülsüz hepatosellüler nekrozdur (1,4,12).

SULFASALAZİN: Son yıllarda RA ve Ankilozan Spondilit tedavisinde de kullanılmaya başlanan Sulfasalazin'in hepatotoksik etkisi nadirdir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri ile birlikte ateş, sarılık, döküntü, lenfadenopati ve hepatomegali ile oluşan hepatit görülebilir. Biopside; fokal nekroz ve etrafında enflamatuvar infiltrasyon, eozinofili ve seyrek olarak granülomlar görülür. Hepatotoksisite, hipersentivite reaksiyonu sonucu olabilir. (1,4,15,19).

SUMMARY :

LIVER COMPLICATION IN RHEUMATIC DISEASES

In recent years, arthritis has been described associated with several types of primary liver diseases. The diseases associated with arthritis are primary biliary cirrhosis, chronic active hepatitis, cryptogenic cirrhosis, sclerosing cholangitis, viral hepatitis, hemochromatosis and wilson's disease. Therefore, liver diseases may be associated with arthritis in some circumstances.

In this article, rheumatic diseases in which the liver may be affected, and liver dysfunction associated with the administration of anti-rheumatic drugs have been presented.

KAYNAKLAR :

1. Duffy, J: Arthritis and Liver Disease. In: Arthritis and Allied Conditions. McCarty DJ (ed). eleventh ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1989, pp. 980-990.
2. Webb J, Whaley K, Mac Sween RNM, et al: Liver disease in rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 34: 70-81, 1975.
3. Hocking WG, Lasser K, Ungerer R, et al: Spontaneous hepatic rupture in rheumatoid arthritis. *Arch. Intern. Med.* 141: 792-794, 1981.
4. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. : *Textbook of Rheumatology.* Third ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1989.
5. Thorne C, Urojitiz MB, Wanless I, et al: Liver disease in Felty's syndrome. *Am. J. Med.* 73: 35-40, 1982.
6. Schaller J, Beckwith B, Wedgwood RJ.: Hepatic involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediatr.* 77: 203-210, 1970.
7. Tuna, N: Romatizmal Hastalıklar. Ayyıldız Matbaası A.Ş. Ankara, 1982.
8. Gibson T, Myers AR.: Subclinical liver disease in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 8: 752-759, 1981.
9. Rynyon BA, La Brecque DR, Anuras S.: The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically proved cases and review of the literature. *Am. J. Med.* 69: 187-194, 1980.
10. Von Knorring J, Wasatjerna C.: Liver involvement in polymyalgia Rheumatica. *Scand. J. Rheumatol.* 5: 197-204, 1976.
11. Prescott LF: Hepatotoxicity of mild analgesics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 10:

373-379, 1980.

12. Kayalap O.: Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2, İkinci Baskı, Nüve Matbaası, Ankara, 1982.
13. Rennebohm RM, Heubi Je, Daugherty CC, et al.: Raye's Syndrome in children receiving salicylate therapy for connective tissue disease. *J. Pediatr*, 107: 877-880, 1985.
14. O'Brien Wm, Bagby GF: Rare adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Rheumatol*, 12: 562-567, 1985.
15. Kayaalp O.: Tıbbi Farmakoloji. Cilt 1. İkinci Baskı, Nüve Matbaası, Ankara, 1981.
16. Whisnant JK, Pelkey J.: Rheumatoid Arthritis: Treatment with azathioprine (Imuran R). Clinical side effects and laboratory abnormalities. *Ann. Rheum. Dis.*, 41 (supl 1): 44-47, 1982.
17. Kremer JM, Lee JK: The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 29: 822-831, 1986.
18. Wilkens RF, Watson MA, Paxson CS.: Low dose pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 7: 501-505, 1980.
19. Farr M, Symmons DP, Bacon PA.: Raised alkaline phosphatase and aspartate transaminase levels in two rheumatoid patients treated with sulphasalazine. *Ann. Rheum. Dis.* 44: 798-800, 1985.