

ROMATİZMAL HASTALIKLAR VE KARACİĞER

Dr. Okşan Erçin

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

Dr. Cemal Nuri Erçin

Ankara Jandarma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Sistemik lupus eritematozis (SLE), romatoid artrit (RA), Sjögren's sendromu (SS) ve skleroderma gibi romatizmal hastalıklarda (RH) karaciğer tutulumu bildirilmekle beraber nadir olarak görülmektedir. Bu grup hastalarda karaciğer hastalığının en sık nedeni, hepatotoksik ilaçlarla tedavi veya viral hepatitlerdir. Bu nedenlerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesine rağmen bazı hastalarda, otoimmün, klinik ve laboratuvar bulguların eşlik ettiği primer karaciğer hastalığı veya RH sonucu oluşan karaciğer hastalığı olup olmadığı sorusu ortaya çıkmaktadır. Buna en güzel örnek otoimmün hepatit ve SLE hepatitinin birlikteliğidir.

Romatizmal hastalıklar ile birlikte karaciğer yağlanması veya karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler en sık bulgulardır. Bunun yanında nadiren nodüler rejeneratif hiperplazi, portal ven obliterasyonu ve portal hipertansiyon, primer biliyer siroz bulguları ve daha nadir olarak portal fibrozis de olabilmektedir.

Romatizmal hastalık tanısı almış 306 hastada (106 SLE, 71 SS, 59 RA, 27 skleroderma, 30 polimiyozit, 13 poliarteritis nodoza) yapılan bir ça-

lışmada, hastaların %43'ünde karaciğer bozukluğu tespit edilmiştir. Bu hastaların çoğunda romatizmal hastalığa eşlik eden karaciğer hastalığı söz konusudur. Histolojik incelemede minimal değişiklikler saptanmış ve hastaların 2/3'üne olası otoimmün hepatit tanısı konmuştur. Kronik hepatit veya siroz tanısı alan 14 hastanın 8'inde etiyolojide hepatotropik virüsler (7 hastada hepatit C, 1 hastada hepatit B virüsü) tespit edilmiştir. Karaciğer hastalığı progresyon gösteren hastalarda ise suçlanan faktörler otoimmün hepatit ve hepatit C virüsüne bağlı hepatit olmuştur (1).

■ Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik lupus eritematozus deri, böbrekler, kardiyovasküler sistem ve merkezi sinir sistemini tutan otoimmün bir hastalıktır. Karaciğer SLE'li hastalarda hedef organ değildir, ancak hastalığın herhangi bir döneminde hastaların %25-50'sinde karaciğer testlerinde anormallikler oluşabilmektedir (2, 3). Histolojik olarak en sık bulgu yağlı karaciğer ve santral hepatositlerin atrofi ve nekrozu olarak tanımlanmıştır. Eski yıl-

larda yapılan çalışmalarda SLE hastalarında ileri evre karaciğer hastalığının görülmediği bildirilmiştir. Harvey ve ark. hastaların %35'inde hepatomegali tanımlamışlar, ancak karaciğer hasarına ait bulguların buna paralel olmadığını ifade etmişlerdir (2). Kofman ve ark. 25 SLE hastasının %52'sinde hepatomegali, %12'sinde sarılık ve %31'inde alkalen fosfataz yüksekliği tespit etmişler ve histolojik değerlendirme yapılan 11 hastanın hepsinde karaciğer örneklerinde fazla miktarda yağ, 1'inde granülomatoz hepatit, 5'inde hafif portal inflamatuvar infiltrat olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca hastaların hiçbirinde ciddi karaciğer hastalığının olmadığı ve hiçbir hastanın karaciğer komplikasyonu sonucu ölmediği bildirilmiştir (3).

1959 yılında Mackay ve ark. ilk kez hepatik lupus terimini kullanmışlardır. Lupoid hepatitli 14 hasta ile 119 SLE hastasının karaciğer histolojik bulgularını karşılaştırmışlar ve lupoid hepatitli gruptaki tüm hastalarda kronik aktif hepatit bulguları saptarken, SLE hastalarında değişik histopatolojik bulgular tespit etmişlerdir. 11 hastada steatoz, fibroz ve fokal nekroz, 2 hastada nodüler siroz bildirmişlerdir. Sonuçta otoimmün hepatit ile SLE'nin hepatik bulgularının farklı olduğunu, ancak ortak patogenetik mekanizma nedeniyle ortak bulguların da olabileceğini ifade etmişlerdir (4). Otoimmün hepatit SLE hastalarında sık görülmemektedir, ancak Apak ve ark. otoimmün hepatit tanısı ile takip ettikleri bir kız çocuğunda ikinci yılda SLE geliştiğini bildirmişlerdir (5).

Otoimmün hepatit ve SLE hepatiti farklı hastalıklar olsa da (6), poliartralji, hipergamaglobulinemi ve antinükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikor (Anti-sm Ab), antiribonükleoprotein antikor ve antikardiyolipin antikor varlığı gibi otoimmün hastalıkların bulguları tespit edilmektedir (7).

SLE ile otoimmün hepatitin ayırımı komplikasyon ve tedavilerin farklılığı nedeniyle önemlidir (8, 9). Ancak bu ayırım periportal hepatiti olan

%2 SLE hastası, artralji ve ANA pozitifliği gibi ekstrahepatik bulguları olan otoimmün hepatitli olguları içermektedir (6, 10).

Otoimmün hepatitte, periportal piecemeal nekrozla beraber lenfoid infiltrasyon ve karaciğer hücrelerinde rozetleşme görülürken, SLE'de lobüler inflamasyon ve nadiren az lenfoid infiltrasyon ile beraber periportal tutulum bulunabilmektedir. Malar raş, plevrit, perikardit, psikoz ve epileptik konvülsiyonların tespiti tanının SLE lehine olduğunu göstermektedir (6, 7). Lupus hepatiti ve tedavi edilmiş otoimmün hepatitte inflamatuvar infiltrat temelde lenfosittir. Tedavi edilmemiş otoimmün hepatitte ise plazma hücreleri de görülebilir (11).

Lupoid nefritte proteinüri ile beraber glomerülonefrit varken, SLE nefritinde granüler slendritler ve eritrositler idrarda sıklıkla mevcuttur. Trombositopeni, lökopeni ve anemi SLE'de sık görülürken, siroza neden olan otoimmün hepatitli olgularda hipersplenizmin bir bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca her iki hastalıkta da immünsüpresif ilaçlar sitopeniye yol açabilmektedir.

Antinükleer antikor her iki hastalıkta da bulunurken, antikardiyolipin antikor SLE ve otoimmün hepatitlilerin %25'inde bulunmaktadır (12, 13). Anti-sm Ab otoimmün hepatitlilerin %60-80'inde, SLE'lilerin %30'unda tespit edilebilir. Antiribozomal P antikorları lupus hepatitinde bulunabilir, ancak otoimmün hepatitte bulunmaz (14). Anti-ds DNA tayini ELİSA (enzim-linked immünosorbent assay) ile yapıldığında otoimmün hepatitlilerde pozitif iken, Crithidia luciliae assay ile %98 olguda negatif bulunmaktadır (10, 13). Bu test SLE ve otoimmün hepatit ayırımında faydalı olmaktadır.

Runyon ve ark. SLE tanısı almış 200 hastayı retrospektif olarak değerlendirmişler ve hastaların %21'inde hastalığın herhangi bir döneminde anormal karaciğer enzimleri tespit etmişlerdir. Hastaların %20'sinde ilk enzim anormalliği SLE alevlenmesi esnasında tespit edilmiştir. Serum

transaminaz ve alkalen fosfataz yüksekliği genellikle üst sınırı 4 kat geçmeyecek şekilde bulunmuştur. Hastaların %25'inde sarılığın bulunduğu, 3 hastanın karaciğer yetmezliği nedeniyle öldüğü bildirilmiştir. 33 hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış ve nonspesifik portal inflamasyon, kronik aktif hepatit ve siroz gibi değişik lezyonlar tespit edilmiştir. Biyopsi yapılanların 1/3'ünde tespit edilen karaciğer yağlanması en sık bulgu olarak ifade edilmiştir (15).

SLE hastalarında karaciğer biyopsisi sonucu nodüler hiperplazi, granümatöz hepatit, idiyopatik portal hipertansiyon ve primer biliyer siroz tanıları da bildirilmiştir.

Bu hastalarda bildirilen vasküler patolojiler arasında Budd-Chiari sendromu (16) ve hepatik infarktüs (17) sayılabilir. Budd-Chiari sendromu antifosfolipid sendromu olan SLE'li genç bir bayan hastada tanımlanmıştır (18). Bu nedenle, açıklanamayan hepatik vasküler trombozu olan SLE hastalarında antifosfolipid sendromu dışlanmalıdır.

SLE ve diğer RH olanlarda salisilatlarla bağlı karaciğer disfonksiyonu da olabilmektedir. Genellikle doza bağlıdır. Günlük 2.5 gramın veya 25 mg/dl kan düzeyinin altında kullanımda hepatik hasara pek rastlanmamaktadır. Aminotransferaz düzeyleri bazen 1000 IU/L'nin üstüne çıkmaktadır. İlacın kesilmesi kronik bir sekel bırakmadan karaciğer fonksiyonlarının düzelmesini sağlamaktadır. Aktif SLE'li 260 hastada yapılan prospektif bir çalışmada salisilat hepatotoksitesi 28 hastada tespit edilmiş ve biyopsi yapılan 14 hastanın hiçbirinde histopatolojik anormallik tespit edilmemiştir (19).

Asit, karaciğer hastalığı olmadan, SLE hastalarının yaşamları boyunca %11'inde tespit edilmiştir (20). Asitin periton inflamasyonuna bağlı olarak eksüdatif karakterde olduğu bildirilmektedir.

SLE hepatitinin tedavisinde 12 hastada prednizolon kullanılmış ve hastaların laboratuvar testlerinde düzelleme sağladığı bildirilmiştir. Takip ka-

raciğer biyopsileri 3 olguda yapılmış ve değişken cevaplar tespit edilmiştir (15).

Sonuç olarak, SLE'nin hepatik tutulumu birçok faktörün etkisi ile olabilmektedir. Bu nedenle bu hastaların sıkı takibi ve komplikasyonların değerlendirilerek uygun şekilde tedavisi faydalı olacaktır.

■ Romatoid Artrit ve Felty's Sendromu

Romatoid artrit (RA) eklem tutulumu ve eklem dışı bulgularla karakterize sistemik bir hastalıktır. Felty's sendromu (FS) ise RA, lökopeni ve splenomegali ile karakterize ayrı bir sendrom olarak kabul edilmektedir. FS'nin romatoid hastalığında, şiddetli eklem hastalığının yanında ağırlıklı olarak eklem dışı bulgular ön plandadır.

Yapılan çalışmalarda, RA hastalarında karaciğer fonksiyon testi anormalliklerinin (%18-50) genel popülasyona göre daha fazla olduğu ortaya kalsa da (21, 22), karaciğer tutulumu genel olarak anlamlı bir eklem dışı patoloji olarak kabul edilmemektedir. Bununla birlikte bu anormalliklerin klinik anlamı da net değildir. Hastalığın derecesi ve süresi, hastanın yaşı veya ilaç öyküsü ile korele değildir (22). Artritin aktivitesi ile değişkenlik gösteren nonspesifik bir inflamatuvar cevap olarak yorumlanmaktadır (21). Serum aminotransferaz seviyeleri genellikle normaldir, ancak alkalen fosfataz (ALP) düzeylerindeki yükseklik en sık bildirilen anormalliktir ve hastaların yaklaşık %50'sinde tespit edilmektedir.

Alkalen fosfatazın kaynağının kemik veya karaciğer olması konusu tartışmalıdır. Hastaların 1/3'ünde hepatobiliyer kaynaklı olduğu tespit edilmiştir. Karaciğer kaynaklı olduğunu desteklemek için bakılan 5' nükleotidaz ve gama-glutamil-transpeptidaz düzeyleri sıklıkla normal bulunmaktadır (23). Bununla birlikte RA hastalarında karaciğer kaynaklı testlerde anormallik tespit edilmesi durumunda, araştırma yapılmalıdır.

Romatoid artritli hastalarda yapılan histopatolojik

değerlendirmede genellikle belirgin bir yapısal anormallik tespit edilememiştir. Çoğu olguda mi-nör nonspesifik değişiklikler bildirilmektedir.

Metotreksat kullanımının yaygın olmadığı 1958-1985 yılları arasında RA'li 182 hastanın otopsi bulgularını retrospektif olarak değerlendiren bir çalışmada hastaların 15'inde normal karaciğer parankimi, 42 hastada yağlı değişiklikler ve sadece 5 hastada siroz bulgusuna rastlanmıştır (24).

Nodüler rejeneratif hiperplazi (NRH) RA'li hastalarda, sıklıkla FS ve aktif eklem hastalığı olanlarda bildirilmiştir. Wanless ve ark. 24 nodüler rejeneratif hiperplazi olgusunu rapor etmişler ve bunların 11 tanesinde tanının FS olduğunu bildirmişlerdir (25). 1970-1989 yılları arasında NRH tespit edilen RA'li 38 olguluk bir seride 12 hastanın FS'li olduğu ifade edilmiştir (26). Karaciğerin tümünü tutan nonsitotik bir patoloji olan NRH'nin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Wanless ve ark. primer olayın küçük portal ven dallarının obliteratif fibrozisi olduğunu, hepatosellüler atrofi ve nodüler rejenerasyonun sekonder olarak geliştiğini öne sürmüşlerdir. Portal ven obliterasyonunun immün kompleks hasara bağlı olduğu da bildirilmektedir (27). NRH'nin sonuçları pek net değildir. Ancak çalışmalarda hastaların %70'inde portal hipertansiyonun oluştuğu ve asit veya özofagus varis kanamalarına neden olabileceği bildirilmektedir.

Portal fibrozis ve anormal lobüler yapı klinik olarak anlamlı diğer biyopsi bulgularıdır ve NRH ile birlikte olabilirler. Anormal karaciğer testleri ile anormal serolojik bulguların birlikteliği karaciğerde histopatolojik değişiklikleri düşündürür. Bunun tersine anormal histopatolojik bulgusu olanlarda karaciğer fonksiyon testleri normal olabilir. Bu hastalarda portal hipertansiyona bağlı özofagus varis kanama riski mevcuttur.

Romatoid artritli hastalarda özellikle asetil salisi-

lik asit ve diğer salisilatlarla bağlı hepatotoksisite karaciğer anormalliklerinde önemli bir yer tutmaktadır. Altın tedavisi, raş ve eozinofili ile birlikte olan hipersensitivite reaksiyonu ve intrahepatik kolestaza neden olabilmektedir. Kolestaz sadece ortalama 110 mg altın verilmesi ile ortaya çıkan erken bir bulgudur. Karaciğer biyopsisinde makrofajlarda kahverengi-siyah pigmentler halinde altın granülleri ve elektron mikroskopisinde lizozomlar içinde altın partikülleri görülebilmektedir. Hepatik hasarın altın konsantrasyonunun lizozomal depo kapasitesini geçtikten sonra ortaya çıktığına inanılmaktadır (28).

Romatoid artrit tanısı olan hastalarda metotreksat (MTX) kullanımı ile oluşan hepatotoksisite üzerinde çok durulan bir konudur. Kronik metotreksat tedavisi fibrozis ve siroza neden olabilmektedir. Metotreksata bağlı uzun dönem hepatotoksisitenin değerlendirilmesini, tedavi öncesi karaciğer anormalliğinin komplike hale getirdiği bildirilmektedir (29). Çoğu çalışmada total kümülatif dozun 1.5 gramın altında olduğu olgularda siroz insidansı düşük olarak bildirilse de, tedavi başlangıcında anlamlı karaciğer anormallikleri ve siroz oluşumu daha fazla metotreksat kullanımı için kontraendikasyon oluşturmaktadır.

Tishler ve ark. RA tanısı almış 10 hastaya MTX tedavisi öncesi ve kümülatif doz 1.5 g olduktan sonra biyopsi yapmışlardır. Hastaların hiçbirinde karaciğer yapısında bozulma saptanmamış ve sonuç olarak RA'li hastalarda uzun süreli MTX tedavisinin şiddetli karaciğer problemlerine yol açmadığı bildirilmiştir (30).

Ros ve ark. 4 yıl süre ile haftada 7.5-15 mg MTX tedavisi alan 42 RA hastasına tedavi öncesi ve sonrası karaciğer biyopsisi yapmışlardır. Biyopsi örnekleri elektron ve ışık mikroskopunda incelenmiştir. Hastalarda progresyon gösteren histolojik anormalliklerin metotreksatın kümülatif dozu ile korele olmadığı ve düşük doz MTX'in

daha güvenilir olduğunu bildirmişlerdir (31).

Yapılan başka bir çalışmada 25 juvenil RA hastasının 32 biyopsi örneğinde histolojik anormalliklerle, MTX dozu ve kullanım süresi arasında anlamlı birlikteliğin olmadığı ifade edilmiştir (32).

Metotreksat kullanan RA hastalarında yapılan bir çalışmada karaciğer dokusunda MTX birikimi gösterilmiştir. Ancak bunun karaciğer fonksiyon testleri, histopatolojik bulgular, klinik cevap ve toksisite ile korele olmadığı bildirilmiştir (33).

Romatoid artritli hastalarda MTX tedavisi verilmeden önce karaciğer fonksiyon testleri, hepatit B ve C virüsü için serolojik testlerin yapılması önerilmektedir. Tedavi öncesi karaciğer biyopsisi sadece fazla alkol kullananlar, kalıcı AST yüksekliği olanlar ve kronik B ve C hepatiti tanısı olanlarda yapılmalıdır. Tedavi esnasında 4-8 haftalık aralarla AST, ALT ve albumin seviyelerinin takibi ve altı aylık kontrollerde ALT yüksekliği veya albumin düşüklüğünün tespiti halinde biyopsi yapılması önerilmektedir. Bu sayede klinik olarak anlamlı karaciğer hastalığı olanlarda erken tanı ve buna uygun tedavinin düzenlenmesi sağlanmış olacaktır (24, 34).

■ Sjögren's Sendromu

Sjögren's sendromu (SS) başlangıçta sikka sendromu (kuru göz ve ağız) ile ortaya çıkan kronik otoimmün bir hastalıktır. Primer SS, keratokonjonktivitis sikka, kserostomi ve tükürük bezlerinin şişmesi ile karakterize iken, sekonder SS bu bulgularla birlikte RA varlığını da içermektedir. Diğer klinik bulgular içinde Raynaud fenomeni, aklorhidri (atrofik gastrit sonucu), alopesi, splenomegali ve lökopeni sayılabilir.

Primer ve sekonder SS hastalarında ALP ve transaminaz yüksekliği tespit edilebilmektedir. Bazı çalışmalarda primer SS ile antimitokondriyal antikor (AMA) pozitifliğinin birlikteliği bildirilmiştir.

Primer SS hastalarının %10'unda ve sekonder SS olanların %42'sinde primer biliyer siroza (PBS) benzer şekilde ve karaciğer hastalığının klinik ve biyokimyasal bulgularıyla beraber AMA pozitifliği söz konusudur (35).

Pozitif AMA genellikle primer biliyer siroz (PBS) ile uyumlu histopatolojik anormalliklerle birliktedir. Bu konuda yapılan en büyük çalışmada 300 SS hastası değerlendirilmiş ve serum karaciğer enzim yüksekliği ve AMA açısından takip edilmiştir. Hastaların %7'sinde karaciğer enzim yüksekliği ve AMA pozitifliği ile karaciğer hastalığı (%2 subklinik, %5 asemptomatik) tespit edilmiştir. AMA pozitifliği olanlara karaciğer biyopsisi yapılmış ve hastaların %92'sinde normal karaciğer enzim seviyeleriyle birlikte evre 1 PBS'e benzer kronik nonsüpüratif kolanjit bulgusu saptanmıştır. Birkaç kronik aktif hepatit ve siroz olgusu da tespit edilmiştir. Sonuç olarak, SS'de karaciğer tutulumunun nadir ve subklinik olduğu ve histopatolojik bulguların evre 1 PBS ile uyumlu olduğu ortaya konmuştur. Bu hastalarda alta yatan karaciğer patolojisi için en duyarlı belirtecin AMA olduğu da bildirilmektedir. Bu hastaların uzun süre takibi progresyon ve tedavi ihtiyacının değerlendirilmesi açısından önemlidir (36).

Sjögren's sendromu tanısı almış 180 hastanın 5 yıllık takibinde yüksek titrede anti-sm Ab ve immünfloresan yöntemle tespit edilmiş AMA pozitifliğinin otoimmün hepatit ve primer biliyer siroz için spesifik göstergeler olduğu bildirilmiştir (37).

Sjögren's sendromunda karaciğer tutulumunda hepatit C virüsünün patogenezdaki rolü üzerinde değerlendirmeler yapılmaktadır. Bir çalışmada SS hastalarında kronik hepatit C prevalansı %13 olarak tespit edilmiş ve bu hastaların biyopsilerinde kronik aktif hepatit bulgusu bildirilmiştir (38). Hepatit C virüsü ile SS birlikteliğinin, bu hastalarda daha önceden bildirilen siroz ve kronik aktif hepatit insidansının yüksekliğini açıkladığı öne sürülmektedir.

■ Skleroderma

Skleroderma (sistemik skleroz), cilt, akciğer, kalp, gastrointestinal sistem, böbrekler ve kas-iskelet sistemini tutan kronik sistemik bir hastalıktır. Bu hastalığın 3 bulgusu; doku fibrozisi, küçük damarlarda vaskülopati ve spesifik antikorlarla oluşan otoimmün cevaptır. Doku kalınlaşmasının yaygınlığına bağlı olarak sınırlı ve diffüz kutanöz skleroderma olmak üzere ikiye ayrılır.

CREST sendromu (subkutanöz kalsinozis, Raynaud's fenomeni, özofajial disfonksiyon, sklerodaktili ve telenjektazi) antisentromer antikorlarla birlikte olan sınırlı sklerodermanın bir türüdür. Skleroderma hastalarının % 90'ında gastrointestinal sistem tutulumu bildirilse de (39), karaciğer hastalığı nadirdir.

Kaburaki ve ark. skleroderma tanısı olan 33 yaşında bir kadın hastada portal hipertansiyon geliştiği dönemde yapılan biyopside nodüler rejeneratif hiperplazinin tespit edilemediğini, ancak karaciğer yetmezliği nedeniyle kaybedilen hastanın otopsi bulgusunun NRH ile uyumlu olduğunu bildirmişlerdir (40).

Bartholomew ve ark. 727 sistemik sklerodermalı hastanın sadece 8'inde karaciğer tutulumu bildirmişlerdir (41). Retrospektif bir otopsi çalışmasında 58 sklerodermalı hasta ile 58 kontrol grubu karşılaştırılmış ve kontrol grubunda hepatik fibrozis hasta grubuna göre biraz daha fazla tespit edilmiştir (42).

Reynolds ve ark. skleroderma ve CREST sendromunun değişik özelliklerini taşıyan tipik PBS tanısı olan 6 hasta bildirmişlerdir (43). PBS ile skleroderma arasındaki immunolojik birliktelik PBS hastalarının %25'inde antisentromer antikor, skleroderma hastalarının %25'inde de AMA pozitifliğinin ortaya konması ile desteklenmektedir. Retrospektif bir taramada 83 PBS hastasının 14'ünde skleroderma tespit edilmiştir (44). Skleroderma bulguları hastalarda hafif olmakla birlikte birkaç hastada ağır formlar bildirilmiştir.

PBS tanısı olan 113 hastanın 3'ünde diffüz, 7'sinde sınırlı skleroderma tespit edilmiştir (45). Başka bir çalışmada ise 558 PBS hastasının %4'ünde CREST sendromu bulguları bildirilmiştir (46).

Sonuç olarak romatizmal hastalıklarda karaciğer fonksiyon bozukluğu nadir değildir. Kontrol edilemeyen hastalığa bağlı sistemik inflamasyon ve remisyon dönemleri karaciğer fonksiyon testlerinde dalgalanmalara neden olmaktadır. Alttan yatan romatizmal hastalığın tedavisi hastalarda yaşam süresini uzattıkça, bu hepatik anormalliklerin klinik öneminin fark edilmesi ve sonuçta tedavileri sağlanmış olacaktır (47, 48).

Referanslar:

1. Kojima H, Uemura M, Sakurai S et al. Clinical features of liver disturbance in rheumatoid disease: clinicopathological study with special reference to the cause of liver disturbance. *J Gastroenterol* 2002; 37: 617-25.
2. Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA et al. Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine* 1954; 33: 291-437.
3. Kofman S, Johnson GC, Zimmerman HJ. Apparent hepatic dysfunction in lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1955; 95: 669-76.
4. Mackay IR, Taft LJ, Cowling DC. Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1959; 1: 65-9.
5. Apak RA, Besbas N, Ozdemir S et al. Hepatitis as the presenting symptom of childhood systemic lupus erythematosus. *Turk J Pediatr* 1999; 41: 541-4.
6. Hall S, Czaja AJ, Kaufman DK et al. How lupoid is lupoid hepatitis? *J Rheumatol* 1986; 13: 95-8.
7. Leggett BA. The liver in systemic lupus erythematosus. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8: 84-8.
8. Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. *Ann Intern Med* 1995; 122: 940-50.

9. Sanchez-Urdaspal L, Czaja AJ, Van Hock B et al. Prognostic features and role of liver transplantation in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1991; 15: 215-21.
10. Gurian LE, Rogoff TM, Ware AJ et al. The immunologic diagnosis of chronic active "autoimmune" hepatitis: distinction from systemic lupus erythematosus. *Hepatology* 1985; 5: 397-402.
11. Van Hock B. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 1996; 48: 244-53.
12. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorder. Prevalance and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682-98.
13. Van Hoek B, Kallenberg CGM, Limburg PC. Anticardiolipin antibodies in chronic active hepatitis: no correlation with anti-ds DNA antibodies and no association with thrombo-embolism. *Hepatology* 1989; 10: 686.
14. Hulsey M, Goldstein R, Scully L et al. Anti-ribosomal P antibodies in systemic lupus erythematosus: a case control study correlating hepatic and renal disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 74: 252-6.
15. Runyon BA, La Brecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1980; 69: 187-94.
16. Pomeroy C, Knodell RG, Suwaim WR et al. Budd-Chiari in a patient with the lupus syndrome. *Gastroenterology* 1984; 86: 158-61.
17. Mor F, Beigal A, Inbar M et al. Hepatic infarction in a patient with the lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 491-5.
18. Hughes GRV. The anti-phospholipid syndrome. *Lancet* 1993; 342: 988-9.
19. Seaman WE, Ishak KG, Plotz PH. Aspirin induced hepatotoxicity in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1974; 80: 1-8.
20. Schousboe JT, Koch AE, Chang RW. Chronic lupus peritonitis with ascites: review of the literature with a case report. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 18: 121.
21. Ran R, Pfenninger K, Boni A. Liver function tests and liver biopsies: patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1975; 34: 198-9.
22. Fernandes L, Sullivan S, Mc Farlane JG et al. Studies on the frequency and pathogenesis of liver involvement in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 501-6.
23. Cimmino MA, Accardo S. Changes in the isoenzyme pattern of alkaline phosphatase in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 1990; 36: 1376-9.
24. Ruderman EM, Crawford JM, Maier A et al. Histologic liver abnormalities in an autopsy series of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheum* 1997; 36: 210-3.
25. Wanless IR, Godwin TA, Allen F et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in hematological disorders: a possible response to obliterative portal venopathy. *Medicine* 1980; 59: 367-79.
26. Ruiz PF, Martinez FJO, Mendoza ACZ et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in rheumatic disease: report of seven cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21: 47-54.
27. Wanless IR, Solt LC, Dortan P et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver associated with macroglobulinemia: a clue to pathogenesis. *Am J Med* 1981; 70: 1203-9.
28. Fleischner GM, Morecki R, Hanaichi T et al. Light and electron microscopical studies of a case of gold salt-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 1991; 14: 422.
29. 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.
30. Tishler M, Caspi D, Halperin Z et al. A prospective analysis of liver biopsies in rheumatoid arthritis patients receiving long term methotrexate therapy. *Rheumatol Int* 1992; 12: 39-41.
31. Ros S, Juanola X, Condom E et al. Light and electron

- microscopic analysis of liver biopsy samples from rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 330-6.
32. Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE et al. The relationship of hepatotoxic risk factors and liver histology in methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1999; 134: 47-52.
33. Fatbi NH, Mitros F, Hoffman J et al. Longitudinal measurement of methotrexate liver concentrations does not correlate with liver damage, clinical efficacy, or toxicity during a 3.5 year double blind study in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 2092-8.
34. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 316-28.
35. Webb J, Whaley K, Mac Sween RNM et al. Liver disease: rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1975; 34: 70-81.
36. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1994; 338: 745-8.
37. Csepregi A, Szodoray P, Zeher M. Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjogren's syndrome? Data of 180 patients upon a 5-year follow-up. *Scand J Immunol* 2002; 56: 623-9.
38. Garcia-Carrasco M, Ramos M, Cervera R et al. Hepatitis C virus infection in primary Sjogren's syndrome: prevalence and significance in a series of 90 patients. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 173-7.
39. Cohen S, Laufer I, Snape WJ et al. The gastrointestinal manifestations of scleroderma: pathogenesis and management. *Gastroenterology* 1980; 79: 155.
40. Kaburaki J, Kuramochi S, Fujii T et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in a patient with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 613-6.
41. Bartholomew LG, Cain JC, Winkelmann RK et al. Chronic disease of the liver with systemic scleroderma. *Am J Dig Dis* 1964; 9: 43-55.
42. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT et al. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): a study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969; 46: 428-40.
43. Reynolds TB, Denison EK, Frankl HD et al. Primary biliary cirrhosis with scleroderma, Raynaud's phenomenon and telangiectasia. *Am J Med* 1971; 50: 302-12.
44. Clarke AK, Galbraith RM, Hamilton EB et al. Rheumatic disorders in primary biliary cirrhosis. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 42-7.
45. Culp KS, Fleming CR, Duffly J et al. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 365-70.
46. Powell FC, Schroeter AL, Dickinson ER et al. Primary biliary cirrhosis and the CREST syndrome: a report of 22 cases. *Q J Med* 1987; 62: 75-82.
47. Youssef WI, Tavill AS. Connective tissue diseases and the liver. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 345-9.
48. Walker NJ, Zurier RB. Liver abnormalities in rheumatic disease. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 933-46.

Kısaltmalar:

Sistemik lupus eritematozus	(SLE)	Alkalen fosfataz	(ALP)
Romatoid artrit	(RA)	Nodüler rejeneratif hiperplazi	(NRH)
Sjögren's sendromu	(SS)	Metotreksat	(MTX)
Romatizmal hastalıklarda	(RH)	Primer biliyer siroz	(PBS)
Antinükleer antikor	(ANA)	Antimitokondriyal antikor	(AMA)
Anti düz-kas antikor	(Anti-sm Ab)	CREST sendromu (subkutanöz kalsinozis, Raynaud's fenomeni, özofajial disfonksiyon, sklerodaktili ve telenjektazi)	
Felty's sendromu	(FS)		