

Kronik Karaciğer Hastalığının Tedavisinde Kolşisinin Etkinliği

Dr. Mehmet ALTIN, Dr. Saadeddin HÜLAGÜ, Dr. Sabahattin GÜL,
Dr. Levent DEMİRTÜRK, Dr. Gündüz ÖZTÜRK, Dr. Mesut BAŞAK, Dr. Mehmet DANACI,
Dr. Ali ÖZCAN, Dr. Levent DUMANHAN, Dr. Sedat YÜRÜTKEN

Özet: Çeşitli hasar tiplerine karşı karaciğerin reaksiyonunun son ürünü olan siroz, bütün zamanların en önemli hastalıklarından birisidir. Sirozun morfolojik olarak ayrılmaz unsuru olan fibrozis hakkındaki bilgilerimiz, son 20 sene içerisinde büyük gelişme göstermiştir. Bu bilgiler hücre içi ve hücreler arası mesafede meydana gelen patolojik değişmelerin daha iyi anlaşılmasını sağlamış, sirozun morfolojisi, patogenezi, kliniği ve tedavisine yeni görüş açıları kazandırmıştır.

Bu çalışmada, klinik, laboratuvar ve histopatolojik olarak siroz tanısı konmuş hastalarda tek kör plasebo kontrollü olarak kolşisinin etkinliği araştırılmıştır.

Hastalar Child-Pugh klasifikasyonuna göre A,B,C kategorilerine ayrıldıktan sonra rastgele kolşisin ve plasebo verilmiştir. Hastaların 2 aylık periyotlarla klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri yapılmış ve ilaçları verilmiştir. Çalışmaya toplam 70 hasta dahil edilmiştir. Kolşisin alan 40 hastanın 25'i erkek, 15'i kadındır, yaş ortalaması 50 (21-72 yaş) dır ve ortalama 26 ay (7-36 ay) takip edildi. Plasebo grubundaki 30 hastanın 18'i erkek, 12'si kadındı, yaş ortalaması 52.4 (22-68 yaş) idi, ortalama 24 ay (6-32 ay) takip edildi.

Hastalar Child-Pugh klasifikasyonunun A,B,C gruplarına göre değerlendirildiğinde, kolşisin tedavisi alanlardan A,B grupları plaseboya oranla daha yüksek yaşama oranı gösterirken ($P<0.05$), Child C grubu hastalar her iki grupta farklılık göstermemiştir ($P>0.05$). Kümülatif yaşam oranları göz önüne alındığında ise kolşisin grubunda 24 aylık sürvi %80 (32/40) iken, plasebo grubunda bu oran %54 (16/30) bulunmuştur ($P<0.05$). Çalışma sonunda kolşisin ve plasebo gruplarının biokimyasal parametrelerinde istatistiki olarak anlamlı sonuç elde edilmemiş, ilacın kullanımını engelleyecek yan etki görülmemiştir.

Summary: THE EFFECTS OF COLCHISIN IN THE TREATMENT OF CHRONIC LIVER DISEASE

Cirrhosis is the result of the reaction of liver against various types of injuries and is one of the most important diseases of all times. Our knowledge about fibrosis, which is an unseparable element of cirrhosis, has developed widely in the last two decades. This knowledge enabled us to understand the pathological changes that occur both intracellularly and intercellularly, and changed the understanding of morphology, pathogenesis, clinical findings and treatment of cirrhosis.

In this single-blind, placebo-controlled study, the efficacy of colchisin has been studied in patients who were diagnosed as cirrhosis both clinically and histopathologically.

Patients were classified according to Child-Pugh's classification in categories A,B and C thereafter assigned randomly in placebo and colchisin groups. Patients followed-up every two months when both clinical and laboratory evaluations were repeated and their medications were given. Seventy patients were included in the study. Of the 40 patients in the colchisin group, 25 were males and 15 were females. In this group the mean age was 50 (21-72) years and the mean follow-up time was 26 months (7-36). Of the 30 patients in the placebo group 18 were males and 12 were females. Mean age in this group was 52.4 years (22-68) and the mean follow-up time was 24 (6-32) months.

When the patients were evaluated according to the A,B and C categories of Child-Pugh's classification, of the patients in colchisin group those in categories A and B showed longer survival rates than those in the placebo group ($p<0.05$), whereas among patients in category C there were no differences in the two groups ($p>0.05$). When the cumulative survival rates were evaluated, it was found that the 24-month-survival rate in the colchisin group was 80% (32/40), whereas that of placebo group was 54% (16/30) ($p<0.05$). At the end of the study there were no statistical differences between the

I. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı,
Gata Haydar Paşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji,
İç Hastalıkları, Biokimya Servisi,
Gümüşsuyu Askeri Hastanesi İç Hastalıkları Servisi, İstanbul

Sonuç olarak kolşisinin özellikle Child-Pugh's A ve B grubunda sürviyi iyileştirdiği, Child-Pugh's A ve B de kolşisinin yararlı olabileceği kanısına varılmıştır. Ancak bu konuda daha geniş ve daha uzun süreli etki mekanizmasını da aydınlatacak çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Kolşisin, kronik karaciğer hastalığı

Kronik karaciğer hastalığı dünyanın pek çok yerinde ölüm nedenlerinin ilk sıralarında yer almaktadır. Siroz geliştikten sonra yıllık sürvi %20 den azdır. Güncel tedavi semptomatiktir ve komplikasyonlarına yöneliktir Sirotik fibroge-
nezde en önemli yapı taşı kollajendir. Bugüne kadar tespit edilen 213 kollajen türünden beşi (I,III,IV,V,VI) karaciğerde bulunmaktadır. Kollajen metabolizmasında moleküler biyolojinin sağlamış olduğu bilgiler kollajen sentezinin hücre içi ve hücre dışı bütün basamaklarını gün ışığına çıkartmıştır. Böylece kollajen sentez ve sekresyonunu çeşitli basamaklarda etkileyebilecek bazı ajanlar, antifibrotik ilaçlar olarak isimlendirilmiş, birçok deneysel çalışma yapılmıştır (1,2).

Kolşisin antienflamatuar etkisi nedeni ile uzun yıllardır akut gut ve ailevi akdeniz ateşinin kriz profilaksisi ve tedavisinde kullanılmaktadır. 70'li ve 80'li yıllarda çalışmalar kolşisinin kronik karaciğer hastalığında da iyileşme sağladığı, bu etkiyi de antitubulin yolla yaptığı ileri sürülmüştür (1,2). Bu çalışmada değişik etyolojik nedenlerle oluşmuş kronik karaciğer hastalığında kolşisinin etkisi, tek kör plasebo kontrollü olarak araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1.1.1989-1.9.1993 Tarihleri arasında, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine müracaat eden hastalar arasında kronik karaciğer hastalığı tanısı alanlar çalışmaya alınmıştır.

Anamnezde; geçirilmiş hepatit hikayesi, ameliyatlar, kan transfüzyonları, alkol kullanıyorsa

biochemical parameters of patients in the two groups and there were no side-effects that will necessitate the cessation of the drug.

Consequently, it was demonstrated that colchisin improved survival rates especially in patients in Child-Pugh's classes A and B, and that it was ineffective in patients in Child-Pugh's class C. We believe that colchisin may have beneficial effects in Child-Pugh's classes A and B, but it is necessary to design studies of longer period which will evaluate the mechanism of action of the drug in these patients.

Key words: Colchisin, chronic liver disease

miktarı ve süresi, varsa uzun süredir kullandığı ilaç veya ilaçlar arasında hepatotoksik olanlar, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı veya kilo alma, kaşıntı, libido kaybı, uyku ve davranış değişiklikleri, GİS kanaması hepatik koma epizodları sorgulandı.

Fizik muayenede; ikter, anemi, jinekomasti, palmar eritem, spider telenjektazi, hepatomegali, splenomegali, ascit, ödem, kollateraller, ekimoz, testiküler atrofi bulguları arandı.

Laboratuvar tetkiki olarak; Tam kan sayımı (lökosit, eritrosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit, retikülosit), tam idrar, üre, kreatinin, ürik asit, direk ve indirek bilirubinler, albumin, globulin, protein elektroforezi, protrombin zamanı, Aspartat Amino-transferaz (AST), Alanin Amino-transferaz (ALT), alkalen fosfataz, Gama Glutamit Transpeptidaz (GGT), Laktik Dehidrojenaz (LDH) amilaz, Kreatinin Fosfo Kinaz (CPK), prolidaz ve Tip III Procollagen Aminoterminal peptid (PIIP), serolojik viral markerlar (HBsAg, Anti HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HCV) ölçüldü. Üst batın ultrasonografileri (US) alındıktan sonra, kronik karaciğer hastalığı tanısı alan hastalara, histopatolojik tanıları için Mengini iğnesiyle karaciğer iğne biopsisi yapıldı. Trombositleri 80.000 in altında olan, tedaviye rağmen yoğun asiti devam eden, intramusküler K vitamini tedavisine rağmen protrombin zamanı kontrole göre üç saniyeden fazla olan, hemorajik diyatezi (koagülasyon faktör eksikliği) olan ve US'da hepatik vasküler lezyon (hemanjiom) veya kist hidatik saptanan hastalara biopsi yapılmadı. 18 yaşından küçük olan, serum total bi-

lirubin değeri %10mg. in üstünde ve serum albumin değeri %1.5 gr'ın altında hastalar, malign hipertansiyon, diabetes mellitus tip I, geçirilmiş myokard enfarktüsü, serebrovasküler hastalık, kronik renal yetersizlik, refrakter kalp yetmezliği gibi herhangi bir hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca coğrafi nedenlerle kontrollere gelemiycek hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Dahil edilme kriterlerine sahip olan hastalar, tek kör olarak rastgele kolşisin ve plasebo gruplarına ayrıldı. Haftada 5 gün olmak üzere kolşisin 1 mg/gün (0.5 mg, günde iki kez) ya da görünüş olarak aynı olan plasebo verildi.

Takibe alınan hastaların iki aylık periyotlarla klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri tekrarlandı ve iki aylık ilaçları yeniden verildi. Altı ayda bir batın US, çalışma sonunda da ikinci biyopsileri yapılması planlandı.

Tedavinin etkinliğinin gözlenebilmesi için hastaların parametrik ölçümlere dayalı bir klasifikasyona sokulması gerekliliği kaçınılmazdı. Biz de bu nedenle, hastalarımızın değerlendirilmesinde Child-Pugh sınıflamasını kullandık ve prognostik değerlendirme bu faktörler gözönüne alınarak yapıldı.

Bulguların karşılaştırılması Student-t testi ile ve kümülatif yaşam oranları Kaplan Meier metodu ile yapılmıştır.

SONUÇLAR

Toplam 70 hasta çalışmaya alındı. Çeşitli nedenlerle 5 hasta (Kolşisin grubunda 3, Plasebo grubunda 2) takipten çıkarılarak, 65 hasta tek kör plasebo kontrollü olarak takip edildi. Kolşisin grubunda, yaş ortalaması 50 (21-72 yaş) olan 25 erkek ve 15 kadın hasta, ortalaması 26 (5-38ay) ay; Plasebo grubunda, yaş ortalaması 52.4 (22-68 yaş) olan, 18 erkek ve 12 kadın hasta, ortalama 24 (6-37 ay) ay takip edildi (Tablo I).

64 (%92) hastanın biopsileri yapılarak histopatolojik tanıları elde edildi. Kolşisin grubunda 2 hastanın trombositopeni nedeniyle, 3 hasta da biopsiyi kabul etmedikleri için; Plasebo grubunda yoğun asit nedeniyle 1 olmak üzere, toplam 6 hastada biopsi yapılamadığı için histopatolojileri tespit edilemedi.

Etyoloji açısından hastalarımızın özellikleri Tablo-I'de gösterilmiştir : Buna göre kolşisin grubunda; 26 Posthepatitik (19 HBV, 7 HCV), 8 alkolik, 6 kriptojenik, plasebo grubunda; 18 posthepatitik (12 HBV, 6 HCV), 7 alkolik, 5 kriptojenik kronik karaciğer hastası vardı.

Kolşisin grubunda 6 plasebo grubundaki 4 alkolik sirozlu hasta alkolü tamamen bıraktılar ve tedavi süresince hiç içmediklerini ifade ettiler. Plasebo grubunda 3 hasta ve kolşisin grubunda 2 hasta aralıklı olarak içtiklerini belirttiler. Ayrıca kolşisin grubunda 3, plasebo grubunda 1 hastanın takipleri süresince, toplam 3 ay müddetle ilaç almayı kestikleri anlaşıldı. Üst Gastrointestinal Sistem (GİS) kanaması geçiren plasebo grubunda 4 kolşisin grubunda 3 hastada tedavi kesildi ve durumları stabil olduktan sonra tedavileri tekrar başlatıldı. Hepatik komaya giren plasebo grubundaki 3 hasta yoğun bakım ünitesinde tedavi edilerek komadan çıkarıldılar. Kolşisin grubunda 3, plasebo grubunda 5 hastaya tekrarlayan özofagus varis kanamaları nedeniyle 5'er gün arayla Polidokanol (%1) ile endoskopik skleroterapi uygulandı. Plasebo grubunda 1 hastada tedavinin etkili olmaması nedeniyle 4 ay sonra distal splenorenal shunt operasyonu uygulandı. Kolşisin grubunda 1 hastada diare gelişti. Fakat kısa sürede spontan düzelme sağlanınca tedavinin kesilmesine gerek kalmadı. Başka istenmeyen yan etkiler gözlenmedi.

Plasebo grubunda HBsAg (+) ve Anti HCV (+) 1 hastada tedavinin 14'üncü ayında, kolşisin grubunda HBsAg (+) pozitif 1 hastada tedavinin 17'nci ayında hepatoma gelişti. Tedaviye rağmen enzim yükseklikleri devam eden ve interferon kullanımı endikasyonu olan hastalar o günkü süreye kadar yapılan takipleri değerlendirmeye alınmış, bilahare interferon tedavisine geçilmiştir. Kolşisin grubunda 8, plasebo grubunda 14 ölüm tespit edildi. Kolşisin grubundaki 4 hasta üst GİS kanamasından, 2 hasta karaciğer yetmezliğinden, 1 hasta septisemi, 1 hasta da hepatoma nedeniyle, plasebo grubunda ise 4 ü karaciğer yetmezliğinden, 5'i üst GİS kanaması, 1'i pnömونيye bağlı septisemi, 1'i hepatoma nedeniyle kaybedildi. 3 hastanın ölüm nedeni tespit edilemedi.

Tablo I : Kolşisin ve Plasebo Gruplarının Özellikleri

		Kolşisin	Plasebo
Hasta Sayısı		40	30
Cinsiyet Oranları (E/K)		25/15	18/12
Yaş Ortalaması		50 (21-72)	52.4 (22-68)
Ortalama Takip (Ay)		26 (7-36)	24 (6-32)
	Viral (HBV, HCV)	26 (19,7)	18 (12,6)
Etyoloji	Alkolik	8	7
	Kriptojenik	6	5
	Başlangıçta		
	A	26	14
	B	10	9
	C	4	7
CHILD PUGH'S	Takipte		
	A	21	10
	B	7	3
	C	1	2
	Kontrolle gelmeyip yaşayan	A	
		3	2
	Üst GIS Kanaması	3	4
	Öz. Varis Kanama.	3	5
Komplikasyonlar	Hepatik Koma	2	5
	Hepatoma	1	1
	Ishal	1	-
Yan Etkiler	Diğer	-	-

Çalışmanın başlangıcında grupların kendi içerisinde cinsiyet oranlarında ve gruplar arası albumin, globulin, bilirubin, AST, ALT, ALP ve GGT ortalamaları birbiriyle mukayese edilebilirdi. Çalışma sonunda, kolşisin ve plasebo gruplarında, biokimyasal parametrelerde istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo I,II,III).

Çalışmanın değişik dönemlerinde kontrollere gelmeyen 5 hastanın yaşadığı öğrenildi. Çalışmaya gelmeyen bu 5 kişinin takip edildiği süreleri değerlendirmeye alındı.

Kolşisin kullanan Child A grubu 26 hastadan kontrole gelmeyen 3 hastanın ilaç kullandığı süreleri, dikkate alındı. 2 hasta kaybedildi, 2 hasta

da child B grubuna geçmiştir. Child B grubundaki 10 olgudan 2 tanesi kaybedilmiş olup, 2 olgu Child A, 1 olgu da Child C'ye geçmiştir. Child C'deki 4 hastanın tamamı kaybedilmiştir.

Halen çalışmamızda kolşisin kullanan Child Pugh A 21, B 7, C 1 hasta ile devam etmektedir. Plasebo grubunda ise Child Pugh A'daki 14 hastanın 2'si yaşadığı halde kontrollere gelmediği için plaseboyu aldığı süre dikkate alınmış, 2 hasta kaybedilmiştir. 1 olgu da Child B'ye geçmiştir. Child B'deki 9 hastanın 5 tanesi kaybedilmiş, 1 hasta Child A'ya geçmiş, 2 olgu da Child C'ye geçmiştir. Child C'deki 7 hastanın tümü kaybedilmiştir. Halen plasebo alan Child

Tablo II : Kolşisin Grubunda Tedavi Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Değerlerin Ortalamaları ve İstatistiksel Analiz

Parametre	Tedavi Öncesi Ortalama	Tedavi Sonrası Ortalama	Yorum
T. Protein (%gr)	3.54 ± 0.62	3.56 ± 0.86	NS P>0.05
Albumin (%gr)	3.87 ± 0.71	3.51 ± 0.96	NS P>0.05
Globulin (%gr)	3.20 ± 0.63	3.61 ± 0.74	NS P>0.05
T. Bilirubin (%mg)	0.66 ± 0.58	0.68 ± 0.73	NS P>0.05
D. Bilirubin (%mg)	0.30 ± 0.14	0.26 ± 0.19	NS P>0.05
I. Bilirubin (%mg)	1.02 ± 0.25	1.11 ± 1.02	NS P>0.05
SGOT	78.95 ± 64.14	68.12 ± 36.28	NS P>0.05
SGPT	51.80 ± 39.45	44.50 ± 27.42	NS P>0.05
ALP	68.80 ± 29.75	75.75 ± 35.80	NS P>0.05
GGT	77.50 ± 49.21	38.50 ± 26.66	NS P>0.05
PT (sn)	3.05 ± 3.88	3.20 ± 5.21	NS P>0.05

- İstatistiksel yorum Student-t testi ile yapılmıştır.

- PT : Protrombin zamanı, hasta serumu ile kontrol serumu arasındaki farkın sn olarak ortalama değeridir.

- NS : Normal Standart Sapma

Pugh A'da 10, Child Pugh B'de 3 ve Child Pugh C'de ise 2 hasta ile çalışma tamamlanmıştır (Tablo I,IV).

24 ay sonunda kolşisin kullanan hastalarda kümülatif yaşam oranı %80 iken, plasebo grubunda bu oran %54 dolayındadır (P<0.05). Kolşisin kullananlarda, A ve B grubu plaseboya oranla kümülatif yaşam oranı yüksek bulunurken (P<0.05), C grubu her iki grupta farklılık göstermemiştir (P>0.05) (Şekil 1-2-3).

TARTIŞMA

Kronik karaciğer hastalığı değişik etyolojik ajanlarla meydana gelen bir grup hastalığın ifadesidir. Sebep ne olursa olsun hepatosit hasarına karşı karaciğerin verdiği cevap sonunda fibrozis ve sirozdur. Ancak hepatosit hasar süresinin siroz gelişiminde önemli olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır. Farelerde yapılan bir çalışmada, karbontetraklorür verme süresi arttırılarak veya azaltılarak kalıcı veya geri dönülebilen siroz

formları oluşturulmuştur (3). Değişik nedenlerle meydana gelen hepatosit hasarı sonucu oluşan immün ve iltihabi cevap konnektif dokuda metabolizmayı düzenlemektedir. Böylece immün reaksiyon ürünleri gerek kollajen ve kollajen dışı protein sentez ve sekresyonunu, gerekse fibroblastların proliferasyonunu stimüle ederek, en azından deneysel hayvan çalışmalarında reversibl olarak fibrogenezi arttırmakta ve karaciğerin kollapsını önlemektedir (2,4,5).

Kolşisin birkaç asırdan beri antiinflamatuvar ajan olarak kullanılmaktadır. Kolşisinin kollajen sentezini önleyip, kollajenin parçalanması için gerekli kollajenaz yapımını stimüle ettiği (6,7) ve buna ilaveten fagositik aktivite (8,9) ve prokollajenin ekstrasellüler mesafeye taşınmasını önlediği bilinmektedir (10,11).

Son 20 sene içerisinde moleküler biyolojinin kollajen metabolizmasında sağlamış olduğu bilgilere dayanılarak yapılan hayvan çalışmalarında,

Tablo III : Plasebo Grubunda Tedavi Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Değerlerin Ortalamaları ve İstatistiksel Analiz

Parametre	Tedavi Öncesi Ortalama	Tedavi Sonrası Ortalama	Yorum
T. Protein (%gr)	3.60 ± 0.58	3.88 ± 1.24	NS P>0.05
Albumin (%gr)	3.70 ± 0.58	3.72 ± 0.94	NS P>0.05
Globulin (%gr)	3.50 ± 0.57	4.05 ± 1.47	NS P>0.05
T. Bilirubin (%mg)	1.04 ± 1.11	1.03 ± 1.05	NS P>0.05
D. Bilirubin (%mg)	0.66 ± 0.78	0.62 ± 0.79	NS P>0.05
İ. Bilirubin (%mg)	1.43 ± 1.36	1.45 ± 1.34	NS P>0.05
SGOT	92.19 ± 71.77	75.66 ± 58.90	NS P>0.05
SGPT	90.04 ± 120.19	101.16 ± 140.02	NS P>0.05
ALP	88.28 ± 38.74	77.28 ± 42.57	NS P>0.05
GGT	85.37 ± 84.37	50.66 ± 27.28	NS P>0.05
PT (sn)	2.89 ± 3.84	4.83 ± 3.12	NS P>0.05

- İstatistiksel yorum Student-t testi ile yapılmıştır.

- PT : Protrombin zamanı, hasta serumu ile kontrol serumu arasındaki farkın sn olarak ortalama değeridir.

- NS : Normal Standart Sapma

kolşisinin antifibrotik bir ajan olarak deneysel siroz tedavisinde kullanımına dair çalışmalar ümit vermiştir (12,13). Değişik nedenlerle oluşmuş siroz hastalarında kolşisinin etkinliğini araştıran birçok çalışma yapılmış, çalışmaların çoğunda kolşisinin etkili olduğu bildirilmesine karşın (12,14,15,16,17,18,19,20,21) faydası olmadığını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (22,23,24).

Primer Biliyer Sirozlu (PBS) hastalarda yapılan bir çalışmada (15) 1.2 mg/gün kolşisin 4 yıl süreyle verilerek klinik, laboratuvar ve sürvi üzerine etkisi plasebo kontrollü araştırılmıştır. Çalışma sonunda PBS'lu hastaların kolşisin kullananlarında; kümülatif mortalite oranı plaseboya oranla düşük bulunmuş (%21'e karşı %47, P<0.05) ayrıca serum albumin, bilirubin, alkalen fosfataz, kolesterol ve aminotransferaz enzimlerinde anlamlı düzelmeler olduğu tespit edilmiştir. Ancak klinik semptomlarda ve histopatolojik tetkiklerde ise anlamlı bir değişiklik ol-

madığı gözlenmiştir. PBS ile ilgili kolşisin etkinliğini araştıran çalışmaların çoğu birbirini destekler mahiyettedir (19,20,25).

Kolşisinin PBS dışında sirozlu hastalardaki etkinliğini araştıran geniş kapsamlı ve en uzun takip süreli çalışma Kershenobich D. ve arkadaşlarıdır (16). Bu çalışmada 100 sirozlu hasta (45 alkolik siroz, 45 posthepatik siroz, 14 muhtelif nedenlere bağlı siroz {73 child A, 26 child B, 1 child C}) çalışmaya alınmış, 44 hastaya kolşisin (1 mg/gün haftada 5 kez), 56 hastaya plasebo verilmiş ve 3'er aylık takiplerle toplam 14 yıl süreyle takip edilmiştir. Takip süresi içerisinde 19 (%19) hasta kontrole gelmediği için çalışmadan çıkarılmıştır. Takip periyodları içerisinde 5 ve 10 yıllık sürvi kolşisin grubunda %75-%56 olmasına karşın plasebo grubunda bu oran %34-20 olarak bulunmuştur (P<0.05). Çalışma başlangıcında %92 hastaya biopsi yapılabilmişken, çalışma sonunda kolşisin kullanan 30 hastada (%68) biopsiler tekrarlanabilmiş ve

Tablo IV : Kolşisin ve Plasebo gruplarında Ölen Hastaların Dağılımı

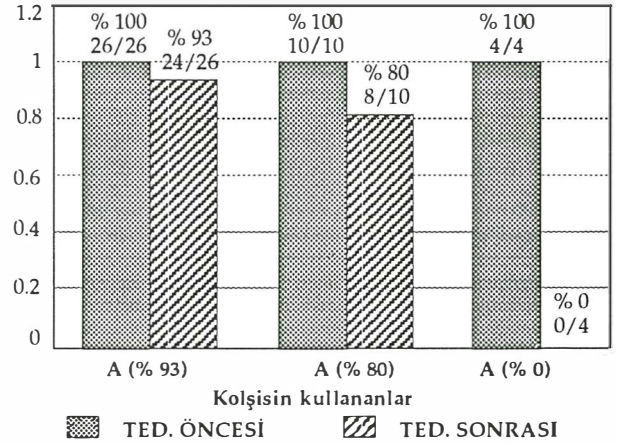
Child-Pugh	Kolşisin	Plasebo
A	2	2
B	2	5
C	4	7
Karaciğer Yetmezliği	2	4
GIS Kanaması	4	5
Ölüm Sebepleri		
Septisemi	1	1
Hepatoma	1	1
Seb. Tes. Edilemeyen	-	3

bunların da 9'unda (%30) histopatolojik iyileşme tespit edilmiştir.

Çalışma sonuçlarımız genel olarak değerlendirildiğinde hastalarımızın biokimyasal parametrelerinde istatistik bir anlamlılık görülmemesine karşın, kolşisin child A ve B gruplarında kümülatif yaşam ortalamasını plaseboya oranla anlamlı şekilde artırdığı gözlenmiştir. Child C grubunda ise her grup arasında sürvi yönünden benzerlik bulunmaktadır. Kolşisin ve plasebo grubu total olarak değerlendirildiğinde 24 aylık takip periyodunda kolşisin alanların %80'i (32/40) yaşamlarına devam ederken, plaseboda bu oran %54 (16/30) dolaylarına düşmektedir ($P<0.05$). Bulgularımız kolşisin lehine olan çalışmalarını desteklemektedir.

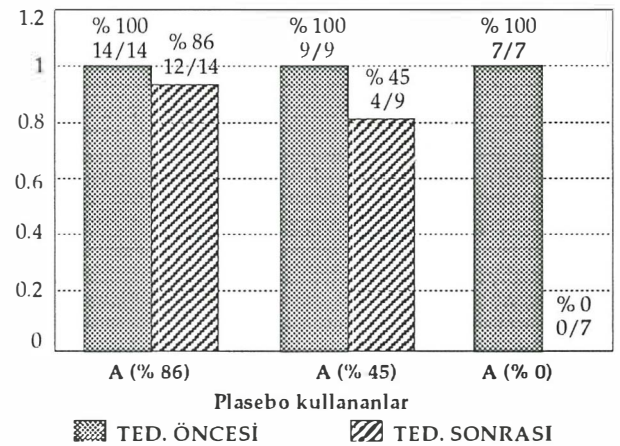
Kolşisinin bu etkisi PIIP ve Prolidaz tayinleri ile değerlendirilmeye alındığında klinik iyileşme ile kısmen uyumlu olduğu gözlenmiş ve iyileştirmenin doza bağlı olarak artacağı düşünülmüştür (25). Bizim çalışmamızda child C grubu vakalar toplam 11 olmasına karşın Kershenobich D. ve arkadaşlarının çalışmasında 1 hasta olarak bildirilmiştir. Bunun da kümülatif sürvi oranına negatif etkisi aşıkardır. Çalışmadaki 5 hastamızın (% 7) çalışmaya geldiği süreler dikkate alınmış ve hastaların akibeti araştırılarak tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarda bu oran yaklaşık % 20 dolayındadır.

24 AYLIK ORTALAMA KÜMÜLATİF YAŞAMA ORANI



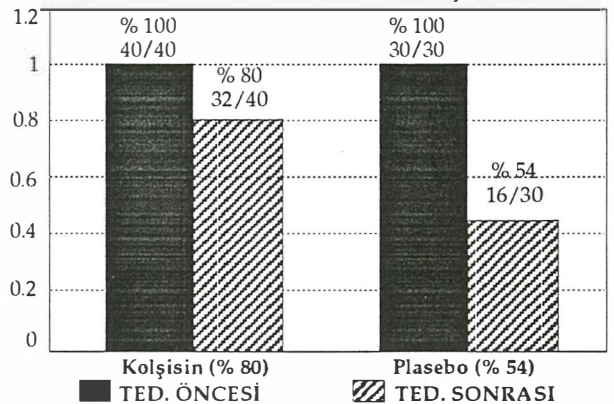
Şekil 1 : Kaplan Meier metoduna göre kolşisin kullananlarda 24 aylık kümülatif yaşama oranı

24 AYLIK ORTALAMA KÜMÜLATİF YAŞAMA ORANI



Şekil 2 : Kaplan Meier metoduna göre plasebo kullananlarda 24 aylık ortalama kümülatif yaşama oranı

24 AYLIK ORTALAMA KÜMÜLATİF YAŞAMA ORANI



Şekil 3 : Kaplan Meier metoduna göre plasebo kullanan hastaların 24 aylık ortalama kümülatif yaşama oranlarının karşılaştırılması.

Mortalite nedenleri arasında en sık üst gis kanaması, hepatik koma ve hepatosellüler karsinoma tespit edilmiş olup diğer çalışmalarla benzer oranda bulunmuştur. Kolşisin kullanımına bağlı olarak bulantı, karın ağrısı, diare ve nadir olarak da agranülositoz, anjionörotik ödem, azospermi vs. görülebilmektedir (14,26). Bizim hastalarımızda bu oran diğer çalışmalara göre oldukça az gözlemlendi. 1 hastamızda diare tespit edilmiş, bunun da spontan düzelmesiyle ilacın kesilmesine gerek duyulmamıştır.

Sonuç olarak tek kör plasebo kontrollü kolşisin

çalışmamızda biyokimyasal, histopatolojik ve klinik olarak gruplar arasında belirgin olarak fark olmamasına karşın, kolşisinin özellikle Child-Pugh A ve B grublarında sürviyi uzattığı gözlenmiştir. Kolşisinin tek başına potent olmayan immünosupresif bir ajan gibi davranmakta ve öncelikli immün mekanizmanın düşünüldüğü karaciğer hastalıklarında daha etkili olabilmesine karşın etyolojisi ne olursa olsun Child Pugh A-B gruplarında kolşisin antiviral tedavi ile veya tek başına kullanıldığında survinin uzamasına katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Yalçın S : Karaciğer sirozu fibrogenezi. Türk J Gastroenterohepatol 3 : 47-54, 1992.
2. Zim D, and Boyer TD, eds. Hepatology : A Textbook of Liver Disease. Second edition. W.B. Saunders co, 1990. 3. Cameron GR, Karunaratne WAE : Carbon Tetrachloride Cirrhosis in Relation to Liver Degeneration J Pathol Bacteriol 42 : 1, 1936.
3. Wahl SM, Wahl LM, Mc Carthy JB : Lymphocyte-mediated activation of fibroblast proliferation and collagen production. J Immunol 121; 942-946, 1978.
4. Korn Jh, Torres D, Downie E : Ional heterogeneity in the fibroblast response to mononuclear cell derived mediators. Arthritis Rheum 27; 174-179, 1984.
5. Rojkind M, Kershenobich D : Effects of colchicine on collagen, albumin and transferrin synthesis by cirrhotic rat liver slices. Biochim Biophys Acta 378 : 415, 1975.
6. Harris ED, Krane SM : Effect of colchicine on collagenase in cultures of rheumatoid synovium. Arthritis Rheum 14 : 669, 1971.
7. Penny R, Galton DAG, Scott JT, Eisen V : Studies on neutrophil function. I. Physiological and pharmacological aspects. Br J Haematol 12 : 623, 1966.
8. Goldfinger SE, Howel RR, Seepmiller JE : Suppression of metabolic accompaniments of phagocytosis by colchicine. Arthritis Rheum 8 : 1112, 1965.
9. Mansour MM, Dunn MA, Salah LA : Effect of colchicine on collagen synthesis by liver fibroblasts in murine schistosomiasis. Clinica Chim Acta 117 : 11, 1988.
10. Ehrlich HP, Ross R, Bornstein P : Effects of antimicrotubular agents on the secretion of collagen. A biochemical and morphological study. J Cell Biol 62 : 390, 1974.
11. Rojkind M, Uribe M, Kershenobich D : Colchicine and the treatment of liver cirrhosis. Lancet 1; 38-39, 1973.
12. Rojkind M, Kershenobich D : Effect of colchicine on collagen, albumin and transferrin synthesis by cirrhotic rat liver slices. Biochim Biophys Acta 378; 415-423, 1975.
13. Kershenobich D, Uribe M, Suarez GI, Mata JM, Perez-Tamayo R and randomized trial. Gastroenterology 77; 532-536, 1979.
14. Kaplan MM, Allign DW, Zimmermann HJ, Wolfe HJ, Sersperky RA, Hirsch GS, Elta GH, Glick KA, and Eagen KA : A prospective trial of colchicine for primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 315; 1448-1454, 1986.
15. Kershenobich D, Vargas F, Garcia-Tsao G, Tamayo RP, Gent M, and Rojkind M : Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. N Engl J Med 318; 1709-1713, 1988.
16. Memik F, Nak SG, Gülten M, Öztürk M, Gencoğlu A : Karaciğer sirozunun tedavisinde kolşisin kullanımı. 9. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi, Nevşehir, 5-10 Kasım 1991.
17. Ergün Y ve ark.: Karaciğer sirozlu olgularda kolşisin kullanımı. Ç. Ü. Tıp Fak-Der. 4 : 445-9, 1990.
18. Bodenheimer H, Schaffner F, Pezzulo J : Evaluation of Colchicine Therapy in Primary Biliary Cirrhosis Gastroenterology. 95 : 124-9, 1988.
19. Koldinger RE : Treatment of Primary Biliary Cirrhosis with Colchicine. Gastroenterology. 78 : 1309, 1980.
20. Chojkier M, A. Brenner D : Therapeutic Strategies for Hepatic Fibrosis Hepatology 8 : 176-82, 1988.
21. Grace MN : Colchicine treatment of cirrhosis. Questions Hepatology 655-6, 1989.
22. Göral V, Değertekin H, Aksoy N, Kadayırcıoğlu N, Canoruç F, Yenice Gastroenteroloji, Cilt 3, Sayı 2, 109-11, 1992.
23. Oğuz H, Öktem A, Yalçın S : Kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozunda kolşisinin tedavideki yeri. Gastroenterohepatoloji 113; 43-46, 1992.
24. Gültepe M, Özcan A, Altın M, Öztürk G, Demirel M : Evaluation of the Resonance of Hepatic Fibrosis to Colchicine Treatment by Estimating Serum Prolidase Activity and Procollagen III Aminoterminal Propeptide Level. Turkish Journal of Medical Science. Vol. 20, Number 2, 93-104, 1994. 26. Warner TW et al : A controlled trial of colchicine in primary biliary cirrhosis : Treatment design and preliminary report. J. Hepatology. 5 : 1-7, 1987.