

Kronik Aktif Hepatit ve Karaciğer Sirozunda Kolşisinin Tedavideki Yeri

THE EFFECTIVITY OF COLCHICINE IN CHRONIC ACTIVE HEPATITIS AND LİVER CİRRHOSIS

Dr.Harika OĞUZ*, Prof.Dr.Atilla ÖKTEN**, Prof.Dr.Süleyman YALÇIN**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, *İc Hastalıkları ABD, **İc Hastalıkları ABD- Gastroenterohepatoloji BD

ÖZET

Bu çalışmada, kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozunda antifibrotik etki gösterdiği bildirilen kolşisinin etkinliğinin araştırılması planlanmıştır.

Bilim Dalı'mıza Temmuz 1989 ile Kasım 1990 tarihleri arasında başlı'uran 22 kronik karaciğer hastasına (9 kronik aktif hepatit, 11 karaciğer sirozu, 1 primer biliyer siroz, 1 kronik persistan hepatit) haftada bir gün ve 1 mg/gün dozunda kolşisin verilirken, 17 kronik karaciğer hastası da (4 kronik aktif hepatit, 13 karaciğer sirozu) kontrol grubunu oluşturmuştur. Kolşisin grubunda ortalama 7.5 ay, kontrol grubunda ortalama 8.8 aylık takip sonucunda değerlendirilen klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulguların ışığında, kolşisinin kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozunda antifibrotik bir ajan olarak etkili olmadığı sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

In this report, the effectivity of colchicine, an agent known to have antifibrotic activity in the treatment of cirrhosis of the liver and chronic active hepatitis, was evaluated.

The study consisted of 22 patients with chronic liver disease (9 chronic active hepatitis, 11 cirrhosis of the liver, 1 primary biliary cirrhosis, 1 chronic persistent hepatitis), who were referred to our Department between July 1989 and November 1990. These patients were treated with 1 mg/day doses of colchicine for 5 days a week. 17 patients with liver disease (4 chronic active hepatitis, 13 cirrhosis of the liver) were taken as the control group. After a follow up period of 7.5 months of the colchicine group and of 8.8 months of the control group, clinical, laboratory and histopathological results were evaluated. It has been concluded that colchicine has no therapeutic effects as an antifibrotic agent in the treatment of chronic active hepatitis and hepatic cirrhosis.

Anahtar Kelimeler: Kolşisin kronik aktif hepatit karaciğer sirozu

Keywords: Colchicine chronic active hepatitis cirrhosis of the liver

T Klin Gastroenterohepatoloji 1992, 3: 42-46

Turk J Gastroenterohepatol 1992, 3: 42-46

Geliş Tarihi: 4.12.1991

Kabul Tarihi: 12.12.1991

Yazışma Adresi: Dr.Harika Oğuz

İstanbul Tıp Fakültesi

İV..Hastalıklardan ABD, İSTANBUL

Münih-İstanbul Hepatoloji Günleri-Uluslararası 9. Karaciğer Hastalıklardan Sempozyumunda (4-5 Temmuz 1991) bildirilmiştir.

Son 20 yıl içinde, hücre kültürü çalışmaları ve vücuttaki ekstraselüler matriks yapısının aydınlatılması konularında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (1-8-11-15). Fibrotik karaciğer hastalıklarında antifibrotik ajanlar olarak adlandırılan bir grubun ilacının yeni bir tedavi seçeneği olabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır. Aralarında glukokortikoidlerin, prostaglandinlerin, interferon ve penisillaminin de bulunduğu

bu ilaçlardan biri de kolşisindir. Kolşisinin fibrotik karaciğer hastalıklarında kullanılma nedeni, kollajen sekresyonu sırasında gerekli olduğu bilinen mikrotubulus polimerizasyonunu inhibe etmesidir.

Bu çalışmanın amacı, başlıca kronik karaciğer hastalıkları olan kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozunda kolşisinin antifibrotik etkinliğini araştırmaktır.

MATERYEL VE METOD

İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'na Temmuz 1989 ile Kasım 1990 tarihleri arasında başvuran 39 kronik karaciğer hastası çalışmaya alındı. İki grub halinde toplanan hastaların özellikleri şu şekildedir:

A) VAKA GRUBU: 22 kronik karaciğer hastasından oluşmaktadır.

1) Kronik aktif hepatit vaka grubu: Bu grubdaki 9 vakanın 7'si erkek ve 2 tanesi de kadın olup, ortalama yaş 44'dür. 5 vaka hepatit B virusuna bağlı, 4'ü de idiyopatik olarak değerlendirilmiştir. Bu grubdaki hastalar ortalama 7.3 ay izlenmişlerdir.

2) Kompansasyon karaciğer sirozu vaka grubu: Bu grubdaki 5 hastanın 3'ü erkek, 2'si kadın olup, ortalama yaş 33.8'dir. 3'ü hepatit B virusuna bağlı, 2'si de kriptojenik olarak değerlendirilmiştir. Bu grubdaki hastalar ortalama 7.8 ay izlenmişlerdir. Beş hasta da Child B olarak değerlendirilmiştir.

3) Dekompansasyon karaciğer sirozu grubu: Bu grubdaki 9 hastanın 7'si erkek 2'si kadın olup, yaş ortalaması 40.2'dir. Altısı hepatit B virusuna bağlı, 2'si alkolik ve 1 tanesi de kriptojenik olarak değerlendirilen bu grubdaki hastalar ortalama 8.6 ay izlenmişlerdir. Hastaların 5'i Child A ve 4 tanesi de Child B olarak değerlendirilmiştir (Tablo 1,2).

Çalışmaya alınmadan önce, vaka ve kontrol gruplarındaki tüm hastaların fizik muayeneleri yapıldı. Tanı karaciğer ponksiyon biopsisi ya da laparoskopi ile kesinleştirildi. Eritrosit sedimentasyon hızı, kan sayımı, kan biokimyası, protrombin zamanı ve hepatit serolojik göstergeleri tesbit edildi.

Vaka grubunu oluşturan 22 hastaya haftada 5 gün süre ile 0.5 mg'lık iki doz halinde toplam 1 mg/gün dozunda kolşisin verildi. Kontrol grubunu oluşturan 17 hastaya ise almakta oldukları B vitamini preparatları ve gerekli olan hastalarda verilen diüretikler dışında ilaç verilmedi. Her iki grubdaki hastalar 1., 3., 6. ve 12. aylarda tekrar görülerek fizik muayeneleri, kan sayımları ve biokimya tetkikleri tekrarlandı. 6. ve 12. aylarda karaciğer ponksiyon biopsisinin tekrarlanması planlandı. Çalışma sonunda

Tablo L Hastaların cinsiyet ve yaş ortalamaları

Tanı	Cinsiyet		Yaş	
	Kolşisin E/K	Kontrol E/K	Kolşisin	Kontrol
Kronik aktif hepatit	7/2	2/2	44,6	38,6
Kompansasyon KC sirozu	3/2	2/2	33,8	32
Dekompansasyon KC sirozu	5/1	7/2	45	38,5
Primer biliyer siroz	n	—/—	48	—
Kronik aktif hepatit	H-	/	54	—
Toplamı	16/6	11/6	42,86	36,58

Tablo 2. Kolşisin ve kontrol gruplarının etyolojiye göre dökümü

Tam	Kolşisin Grubu	Kontrol Grubu
Kronik aktif hepatit	5: Hepatit B virusu 4: İdiopatik	4: Hepatit B virusu i
Kompansasyon KC sirozu	3: Hepatit B virusu i 2: Kriptojenik	4: Hepatit B virusu
Dekompansasyon KC sirozu	3: Hepatit B virusu : 3: Kriptojenik	6: Hepatit B virusu 1 2: Alkolik 1: Kriptojenik

elde edilen değerlerin aritmetik ortalamaları bulundu. İstatistiksel değerlendirmede eşleşmemiş seri t testi, Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Kolşisin ve kontrol gruplarındaki tüm hastaların tanı, cinsiyet, yaş, Child-Turcotte sınıflandırılması açısından dökümleri Tablo 12 ve 4'de gösterilmiştir.

Her iki grubun 1., 3., 6. ve 12. aylardaki klinik ve laboratuvar bulguları t testi ile karşılaştırılmıştır. Klinik bulgular açısından iki grub arasında fark bulunmamıştır. Kolşisin grubunda 6. ayda ortalama albumin değerinde artış, kontrol grubunda ise azalma görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı (p:0,019) bulunmuştur. Ortalama gamma globulin değerleri karşılaştırıldığında ise, kolşisin verilen grubda 3. ve 6. aylarda azalma, kontrol grubunda ise artma olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 3. Kolşisin ve kontrol gruplarındaki hastaların albumin ve gamma globulin değerlerinin t testi ile karşılaştırılması

	Bazal			3. ay			6. ay		
	Kolşisin	Kontrol	p	Kolşisin	Kontrol	p	Kolşisin	Kontrol	p
Albumin (%••)	47,25	44,20	0,082	46,35	42,93	0,085	48,24	43,29	0,019
Gamma	27,21	32,26	0,031	27,92	32,75	0,027	25,85	33,22	0,002

Tablo 4. Hastaların Child Turcotte sınıfı, sınıflandırılması açısından değerlendirilmesi

Child-Turcotte sınıfı	Kolşisin		Kontrol	
	*	**	*	**
A	10	9	9	9
B	3	4	4	3
C	—	—	—	1

* Çalışma başlangıcında

** Çalışma bitiminde

olduğu (p:0,002) görülmüştür (Tablo 3). Kronik aktif hepatit, dekompanse karaciğer sirozu ve dekompanse karaciğer sirozu tanıları konulan ve kolşisin verilen hastalar ile, aynı tanıları konulmuş olup kontrol grubunda bulunan hastalar, ayrı gruplar halinde karşılaştırıldıklarında, dekompanse karaciğer sirozu alt grubundaki ve kolşisin alan hastalarda 1. ayda aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinde görülen azalmanın, kontrol grubunda görülen ve değişme göstermeyen değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p:0,031) görülmüştür. Dekompanse karaciğer sirozu alt grupları karşılaştırıldığında ise, kolşisin verilen grupta 3. aydaki ortalama albumin değerlerindeki artma ile, 6. aydaki ortalama gamma globulin değerlerindeki azalmanın, kontrol grubunda aynı dönemlerde ortalama albumin değerlerinde izlenen hafif azalma ve ortalama gamma globulin değerlerinde izlenen hafif artmaya göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p:0,049 ve p:0,048) görülmüştür. Tüm alt gruplar arasında diğer parametreler açısından fark bulunmamıştır.

Kolşisin grubundaki 4 hastada 6. ayda, 1 hastada ise hem 6., hem de 12. ayda; kontrol grubundaki 2 hastada 6. ve 1 hastada da 9. ayda karaciğer fonksiyon biopsisi tekrarlanmış ve hastaların hiçbirinde histopatolojik bulgularda düzelme izlenmemiştir.

Çalışmamızın bitiminde, hastalar Child Turcotte kriterlerine göre yeniden değerlendirildiğinde,

kolşisin grubunda 9 hastanın Child A ve 4 hastanın da Child B sınıfında bulunduğu, kronik aktif hepatit alt grubundaki hastalardan birinin Child Turcotte sınıflandırmasına göre ortalama skorunda hipalbuminemi nedeni ile artma olduğu görülmüştür. Kontrol grubundaki vakalar yeniden değerlendirildiğinde ise, 9 hastanın Child A, 3 hastanın Child B ve 1 hastanın da Child C sınıfında bulunduğu tesbit edilmiştir. Çalışma bitiminde Child C olarak değerlendirilen bu tek hastanın, çalışmanın başlangıcında Child B sınıfında bulunduğu ve tanısının dekompanse karaciğer sirozu olduğu görülmüştür (Tablo 4).

Çalışma süresince kolşisin kullanan hastaların 2'sinde, 3 gün süre ile hafif bulantı ve ishal dışında yan etki görülmemiştir.

TARTIŞMA

Kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozu önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Her iki hastalıkta da etyolojik ajanın başlattığı iltihabi reaksiyonun karaciğerde kollajen sentezleyen hücrelerin aktive olmasına ve yine karaciğerde ekstraselüler matriks yapısında değişikliklere yol açtığı kabul edilmektedir (1). Kolşisinin hücrelerdeki mikrotubulus yapısını bozarak, kollajen sentezini ve sekresyonunu engelleyebileceğinin bilinmesi, bu maddenin fibrotik karaciğer hastalıklarında yararının araştırılmasına yol açmıştır (5,7,9,10,16,18,21,22,25,26,27,28).

CCI4 ve D-galaktozamin ile karaciğer sirozu oluşturulan çeşitli fare çalışmalarında, kolşisin kullanıldığında fibrozisin ve karaciğer hasarı sırasında artan enzim aktivitelerinin azaldığı gösterilmiştir (4,24,27). Hayvan çalışmalarında, genel olarak kolşisinin karaciğer fonksiyonları üzerinde olumlu etkisinin bulunduğu görülmüştür, çeşitli klinik çalışmalarda da kullanılmasına yol açmıştır.

Çalışmamızda, kontrol ve vaka gruplarındaki hastaların hiçbirinde izlendikleri süre içinde, çalışmanın başlangıcında var olan semptom ve fizik

muayene bulgularında gerileme saptanmamıştır. Eritrosit sedimentasyon hızı ve kan sayımları incelendiğinde de, kolşisin verilen vaka grubunda, kontrol grubuna oranla anlamlı bir fark görülmemiştir.

Kompanse karaciğer sirozunda serum bilirubin miktarı ve protrombin zamanı hepatoselüler yetersizliğin iyi birer göstergesidir. Serum gamma globulin ve alkalin fosfataz (AF) düzeylerinin de prognostik değeri vardır (13). Çalışmamızda, tüm bu değerler yönünden kontrol ve vaka grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir fark izlenmemiştir. Çalışmamızda, kolşisin grubunda 6. aydaki ortalama albumin değerlerindeki artma ve 3. ve 6. aylardaki ortalama gamma globulin değerlerindeki azalmanın kontrol grubundakiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunduğunu belirtmiştik (Tablo 3). Ancak, 12. ayda her iki grubun arasında ne albumin, ne de gamma globulin değerleri arasında böyle bir fark kalmamıştır. Öte yandan, her iki grubun arasında gamma globulin değerleri açısından çalışmanın başlangıcında da böyle bir fark olduğunun görülmesi ve yalnızca kolşisin verilen vaka grubunun kendi içinde 6. ve 12. aylardaki albumin, total bilirubin ve protrombin zamanı değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç bulunmaması 3. ve 6. aylardaki albumin ve gamma globulin değerlerindeki değişikliklerin, kolşisine bağlanamayacağını göstermektedir. Çalışmamızda, kolşisin ve kontrol gruplarını oluşturan hastalar, kronik aktif hepatit, kompanse karaciğer sirozu ve dekompanse karaciğer sirozu alt gruplarına ayrılarak karşılaştırıldıklarında, kronik aktif hepatit alt grupları arasında klinik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak anlamlı bir fark tesbit edilmemiştir. Kompanse karaciğer sirozu alt grupları arasında, kolşisin alan grupta 1. ayda AST ve ALT değerlerinde tesbit edilen azalmanın, kontrol grubunun aynı dönemde değişme göstermeyen değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Dekompanse karaciğer sirozu alt grupları arasında da, kolşisin verilen grupta 3. ayda ortalama albumin değerlerinde artma ve 6. ayda ortalama gamma globulin değerlerinde azalma görülürken, kontrol grubunda aynı dönemlerde ortalama albumin değerlerinde hafif azalma ve ortalama gamma globulin değerlerinde artma olması nedeni ile bu iki parametre yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır (p:0,049 ve p:0,048). Ancak, hem kompanse, hem de dekompanse karaciğer sirozu alt gruplarında, daha sonraki izleme süresinde, bu

anlamlı farkın devam etmemesi ve vaka grubundaki hastaların kendi içlerinde bazal biyokimya değerleri ile, 6. ve 12. aylardakiler açısından karşılaştırılmaları ile düzelme görülmemiş olması nedeni ile, bu sonuçlar kolşisin'in fibrotik karaciğer hastalıklarında etkili olduğunu göstermek açısından yeterli bulunmamıştır.

Literatürde bildirilen çeşitli çalışmaların ortak noktaları, kolşisinin bazı biyokimyasal parametrelerde düzelme sağlamakla birlikte, histopatolojik bulguların ilerlemesini önlemediğidir (2,19). Kershenovich ve ekibinin fibrotik karaciğer hastalıklarında kolşisinin histopatolojik düzelme de sağladığını bildirdikleri çalışmaları ise oldukça ilgi çekicidir (20). Toplam 100 karaciğer sirozu vakasında, çift kör, randomize, haftada 5 gün ve 1 mg/gün dozunda kolşisin verilerek yapıldığı bildirilen bu çalışmada 54 hasta vaka ve 46 hasta da kontrol grubunu oluşturmuştur. Kolşisin grubunda karaciğer ponksiyon biopsisi birkaç kez tekrarlanan 9 hastanın 2'sinde normal bulgular, 7'sinde de yalnızca minimal portal fibroz bulunduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışma, hastaların %20'sinin takipten çıkmış olması, kolşisin grubundaki hastalar arasında kadınların kontrol grubuna göre daha fazla olması ve albumin düzeyinin de daha yüksek olması gibi çeşitli yönlerden eleştirilmektedir (6,12,14,17,23,29). Çalışmamızda yapılan kontrol karaciğer biopsilerinde kolşisin verilen grubundaki hastalarda histopatolojik düzelme izlenmemiştir.

Çalışmamızda, tüm bu bulguların ışığında, kolşisinin fibrotik karaciğer hastalıklarında klinik, laboratuvar ve histopatolojik düzelme sağlamadığı sonucuna vardık. Toplam 39 hastamızdan, kolşisin grubunda yalnızca 8, kontrol grubunda da 9 hastanın 12 ay izlenmiş olduğu ve ortalama takip süresinin vaka grubunda 7.5 ay, kontrol grubunda 8.8 ay olduğu görülmektedir. Literatürde kolşisinin etkili olduğunun savunulduğu daha uzun süreli çalışmalar göz önüne alınarak, ülkemizde yeni klinik çalışmalara gerek olduğunu düşünüyoruz. Literatürdeki tüm çalışmalar çeşitli yönlerden eleştirilmekle birlikte, Bodenheimer ve Schaffner'in (3) alternatif bir tedavinin yokluğunda, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar yaratmasa da, klinik ve laboratuvar bulgularında ufak düzelmeler sağlayan ve pek az yan etkisi olması nedeni ile güvenilir bulunan kolşisinin kullanılabilir olduğu fikirlerini paylaşmak için çabaların sürdürülmesi gerektiğine inanıyoruz.

Çalışmamız sırasında kolşisin teminindeki sıkıntıları nedeniyle Dr.F.Frik firmasına teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. Bissell DM, Roll J. Connective tissue metabolism and hepatic fibrosis. *Hepatology: A textbook of Liver Disease* (Eds), Zakim D, Boyer TD. Philadelphia: W.B. Saunders 1990; 424-44.
2. Bodenheimer H, Schaffner F, Pezzullo J. Evaluation of colchicine therapy in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:124-9.
3. Bodenheimer H, Schaffner F. Reply. *Gastroenterology* 1989; 96:1629.
4. Bolarin DM, Barker K, Fuller GC. Enzyme markers of collagen synthesis in carbon tetrachloride induced fibrosis and during colchicine modification of CC-induced liver injury. *Exp Mol Pathol* 1987; 46:145-52.
5. Boyer JE. Definitive therapy for primary biliary cirrhosis-Fact or fiction? *Gastroenterology* 1988; 95:242-5.
6. Boyer JE, Ransohoff DF. Is colchicine effective therapy for cirrhosis? *N Eng J Med* 1988; 318:1751-52.
7. Brenner DA, Alcorn JMA. Therapy for hepatic Fibrosis. *Semin Liver Dis* 1990; 10:75-83.
8. Bucher NER, Robinson GS, Fanner SR. Effects of extracellular matrix on hepatocyte growth and gene expression: Implications for hepatic regeneration and the repair of liver injury. *Semin Liver Dis* 1990; 10:11-9.
9. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Ailing DW. Colchicine therapy for Familial Mediterranean Fever. *N Eng J Med* 1974; 291:934-7.
10. Finklestein M, Goldman L, Grace ND, Foley M, Randall N. Granulocytopenia complicating colchicine therapy for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1987; 93:1231-35.
11. Eriedmann SL. Cellular sources of collagen and regulation of collagen production in liver. *Semin Liver Dis* 1990; 10:20-9.
12. Fuller RK, Jones PK. Colchicine, in the treatment of cirrhosis. *N Eng J Med* 1988; 319:1285.
13. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bmguera M, Rimola A, Caballeria J, Rodes J, Rozman C. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology* 19E7;7:122-8.
14. Grace ND. Colchicine treatment of cirrhosis: Questions. *Hepatology* 1989; 655-6.
15. Gressner AM, Bachein MG. Cellular sources of noncollagenous matrix proteins: Role of fat-storing cells in fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 1990; 30-46.
16. Goodman LS, Oilman AG, Rail TW, Murad E. The, *Pharmacological Basis of Therapeutics*. USA. MacMillan Publishing Company, 1985; 708.
17. Juhl E, Christensen E. Anti-inflammatory and immunosuppressive treatment of alcoholic liver disease. *Acta Med Scand.Suppl* 1985;703:195-9.
18. Kaplan MM, Medical treatment of primary biliary cirrhosis *Semin Liver Dis* 1989; 9:138-43.
19. Kaplan MM, Ailing DW, Zimmerman IB, Wolfe HJ, Serspersky RA, Hirsch GS, Elta GH, Glick KA, Lagen KA: A prospective trial of colchicine for primary biliary cirrhosis. *N Eng J Med* 1986; 315:1448-54.
20. Kershenobich D, Vargas F, Garcia-Tsao G, Tamayo RP, Gent M, Rojkind M, Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Eng J Med* 1988; 318:1709-13.
21. Kooi C, Mizzen !., Alderson C, Daya M, Anderson R. Early events of importance in determining host cell permissiveness to mouse hepatitis vims infection. *J Gen Virol* 1988; 69:1125-35.
22. Kungl RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M. Colchicine myopathy and neuropathy. *N Eng J Med* 1987;316:1562-68.
23. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Coopan RM, Naran AD, Pirie D, Pudifin DJ. Sampling variability and its influence, on (lie diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Uncet* 1986; 8:523-5.
24. Mourelle M, Amezcua JE, Eavari E. Heterogeneity of changes on the disposition of aspirin in rats with CC14-induced chronic liver damage. *Biochem Pharmac* 1987; 36:3021-25.
25. Olmsted JB, Borisy GG. Microtubules. *Aiinn Rev Biochem* 1973;42:507-40.
26. PodoLsky DK, Isselbacher KJ. Cirrhosis of the liver. *Harrison's. Principles of Internal Medicine* (Eds). Wilson JD, Braunwahl E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK. USA. Mc Graw-Hill 1991; 1340.
27. Rojkind M, Kershenobich D. Effect of colchicine on collagen, albumin and traasferrin synthesis bl cirrhotic rat liver slices. *Biochim Biophys Acta* 1975; 378:415-23.
28. Rojkind M, Uribe M, Kershenobich D. Colchicine and the treatment of liver cirrhosis. *lancet* 1973; 6:38-9.
29. Schoen RE. Colchicine in the treatment of cirrhosis. *N Eng J Med* 1988; 319:1285.