

Karaciğer Sirozunun Tedavisinde Colchicine Kullanımı

COLCHICINE IN THE TREATMENT OF CIRRHOSIS OF THE UVER

Yard.Doc.Dr.Vedat GÖRAL, Prof.Dr.Halil DEĞERTEKİN, Dr.Nevzat AKSOY,
Dr.Nurseh KADAYIFÇIOĞLU, Prof)Dr.Fikri CANORUÇ, Doç)Dr.JVecati YENİCE

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji Bölümü, DİYARBAKIR

ÖZET

Çalışmamızda 27 KC sirozu olgusunda colchicine tedavisi, 15 KC sirozu olgusunda da plasebo uygated in a group of patients with liver cirrhosis. The therapy group consisted of 27 and placebo 15 patient. All cases qere followed during 6 months to 2,5 years. There was no significant difference between therapy and placebo groups before and after study for clinical and laboratory findings. Although serum cholesterol and alkaline phosphatase levels were decrease in the rapy group, it was not significant ($p > 0.05$). Liver biopsy was done in 10 patients in therapy group and repeated after 1 year. Any significant histopathological change was not seen in these patients. Diarrhea was encountered as a side effect of colchicine in only one case.

Bu sonuçlara göre, KC sirozunun tedavisinde Colchicine tedavisinin etkili olmadığı kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: KC sirozu, Colchicine

T Klin Gastroenterohepatoloji 1992,

SUMMARY

*In this study, the effect of colchicine was investi-
therapy group consisted of 27 and placebo 15 patient.
All cases qere followed during 6 months to 2,5 years.
There was no significant difference between therapy
and placebo groups before and after study for clinical
and laboratory findings. Although serum cholesterol
and alkaline phosphatase levels were decrease in the
rapy group, it was not significant ($p > 0.05$). Liver
biopsy was done in 10 patients in therapy group and
repeated after 1 year. Any significant histopathological
change was not seen in these patients. Diarrhea was
encountered as a side effect of colchicine in only one
case.*

*As a result, this study confirms that colchicine
therapy has no benefical effect on liver cirrhosis.*

Key Words: Liver cirrhosis, Colchicine

Turk J Gastroenterohepatol 1992,

KC sirozunun tedavisinde değişik araştırmacılar tarafından colchicine tedavisi kullanılmış, ancak etkisi konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı araştırmacılar, colchicine tedavisinin etkili olduğunu

belirtirken (1,2,3,4,5,6), bazı araştırmacılar da, etkisinin olmadığını saptamışlardır (7).

Biz de çalışmamızda, bölgemizde sık rastlanan KC sirozunda (8,9), colchicine tedavisinin etkisini araştırdık ve sonuçları inceledik.

MATERYEL VE METOD

Çalışmamıza, 1988-1991 yılları arasında, Fakültemiz Gastroenteroloji bölümüne başvuran 42 postnekrotik KC sirozu olgusu alındı. Bunlardan 27 olguda colchicine tedavisi (22 bayan, 5 erkek, ort.

Geliş Tarihi: 2.1.1992

Kabul Tarihi: 20.1.1992

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr.Vedat GÖRAL
Dicle Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları ABD
Gastroenteroloji Bölümü
DİYARBAKIR

yaş 30.5 yıl), 15 olguda plasebo tedavi (10 bayan 5 erkek ort. yaş 37.4 yıl) uygulandı. Colchicine tedavisi, 1 mgr/gün olarak tek doz halinde kullanıldı. Plasebo, aynı ilaç firmasından temin edildi ve benzer şekilde uygulandı.

Tüm hastalarımızda 3 aylık periodlar halinde, klinik ve laboratuvar kontrolleri yapıldı. Klinik bulgular; halsizlik, anoreksi, sarılık, asit, ödem, splenomegali, hepatomegali, GIS kanaması, palmar eritemi, spider ağıjom ve koma yönünden araştırıldı. Laboratuvar olarak; HBsAg, albumin, globulin, SGOT, SGPT, alkalin fosfataz, kolesterol, total lipid değerleri, bilirubin ve PTZ kontrol edildi. 10 hastada tedavi öncesi ve 1 yıllık tedavi sonrası olmak üzere, KC biyopsisi yapılarak, histopatolojik düzeyde değişiklik olup olmadığı araştırıldı.

Colchicine tedavisi alan hastalardan 7'si, 6. aydan sonra kontrole gelmedi. 20 vakada da, 1-2.5 yıl süreyle takipleri, 3'er aylık periodlar halinde yapıldı. Plasebo alan grupta ise, tüm hastalar düzenli olarak kontrole geldi.

SONUÇLAR

1) Çalışmamızda colchicine tedavisi alan KC sirozu olgularında, çalışma öncesi ve çalışma sonrası klinik bulgular açısından önemli bir pozitif fark saptanmadı. Klinik bulgular (halsizlik, anoreksi, ikteter, fizik muayene bulguları vs.) aynen devam etmekte idi.

2) Benzer şekilde, colchicine alan KC sirozu olgularında, laboratuvar bulguları açısından da anlamlı değişimler saptanmadı. Her ne kadar, serum kolesterol ve alkalin fosfataz seviyelerinde düşme saptandıysa da, anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

3) Plasebo alan KC sirozu olgularında da, tedavi öncesi ve tedavi sonrası, klinik ve laboratuvar bulgularda önemli değişim saptanmadı.

4) KC biyopsisi yapılan 10 KC sirozu olgusunda, tedavi öncesi ve sonrası, histopatolojik değişikliklerde düzelme saptanmadı.

5) Sadece 1 hastada, yan etki olarak diare saptandı.

Çalışmamızda, colchicine tedavisi ve plasebo alan KC sirozu olgularındaki toplu sonuçlar Tablo 1 'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

KC sirozu, karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyon belirtileri ile seyreden kronik, irreversibl bir hastalıktır. Günümüzde, KC sirozunun halâ spesifik bir tedavisi yoktur. KC sirozuna yönelik olarak, colchicine ve silymarin gibi ilaçlar kullanılmış olup, bu ilaçların etkileri üzerine farklı yorumlar yapılmıştır. Colchicine, kollagen sentezini inhibe etmekte ve kollajenez aktivitesini artırmaktadır. Dolayısıyla KC'de fibrozu ve KC fonksiyon bozukluğunu azalttığı ileri sürülmüştür (1,10). Bu nedenle, postnekrotik ve alkolik KC sirozunda, primer bifier sirozda tedavi amacı ile kullanılmıştır. Primer bilier sirozda (PBS), colchicine'in mononükleer hücrelerden salınan interlökin-1 düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, PBS'da fibroblast proliferasyonunu anlamlı ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir (11,12,13,14).

Colchicine tedavisi KC sirozu olgularında ilk defa, Meksika'da kullanılmış ve heyecan verici sonuçlar elde edilmiştir (2,3). Bu çalışmada 100 KC sirozunda Colchicine tedavisi uygulanmış olup, vakaların çoğunluğunu alkolik ve postnekrotik KC sirozu oluşturmaktaydı. Bu çalışmada, hastaların ortalama

Tablo 1. KC sirozunda colchicine tedavisi sonuçları

Laboratuvar Bulgular	Colchicine tedavisi		Plasebo	
	önce	sonra	önce	sonra
Albumin (gr/dl)	2.3	2.2	2.8	2.9
Globulin (gr/dl)	3.5	3.7	3.5	3.6
Alkalin fosfataz (IU)	186	156	202	144
T.Bilirubin (mgr/dl)	1.8	0.8	3.1	3.0
SGOT (IU)	58	74	99	119
SGPT (IU)	66	78	99	99
Kolesterol (mgr)	112	104	105	86
T.Lipid (mgr)	426	464	466	404
PTZ (saniye)	16	16	18	17

yaşam sürelerinin 3.5 yıldan, 11 yıla çıktığı belirtilmektedir.

Başka bir çalışmada da, 7 KC sirozu olgusunda, hergün 1-2 mgr Colchicine verilmiş, klinik ve laboratuvar parametrelerinde düzelme saptanmıştır (3). Aynı şekilde başka bir çalışmada da colchicine tedavisinin KC sirozunda etkili olabileceği belirtilmektedir (6).

Buna karşılık, Grace adlı araştırmacı, colchicine tedavisinin KC sirozunda önemli bir düzelmeye neden olmadığını savunmaktadır (7). Hatta, colchicine alan hastalarda, GİS kanaması sıklığı ve buna bağlı ölüm oranında hafif artma saptandığı gösterilmiştir. Ayrıca, colchicine tedavisinin diğer araştırmacılar tarafından biraz abartılmış olabileceği ileri sürülmüştür.

PBS'da colchicine tedavisi birçok çalışmada denenmiş olup (11,12,13,14,15), yapılan bir çalışmada biyokimyasal parametrelerde düzelme saptanmasına rağmen fizik muayene bulguları ve KC biyopsisi örneklerinde anlamlı değişimler tesbit edilmemiştir (11). Bu nedenle colchicine uzun dönemde klinik bulgularda pozitif bir iyileşmeye neden olabileceği ileri sürülmüştür. Benzer bir çalışmada da, 57 PBS olgusunda colchicine kullanılmış, iyi sonuçlar alınmış ve uzun dönem tedavinin klinik sonuçlarda olumlu düzelmeye neden olabileceği vurgulanmıştır (12).

Ülkemizde de benzer çalışmalar mevcut olup, yapılan bir çalışmada, 18 vakada colchicine tedavisi uygulanmış, klinik bulgularda pozitif düzelmeler olduğundan kullanılmasının yararlı olabileceği kanaatine varılmıştır (4). Diğer bir çalışmada ise, colchicine tedavisinin KC sirozlu olgularda biyokimyasal parametrelerin ve hastaların genel durumlarının düzelmesinde etkili olduğunu ancak histolojik düzelenin olup olmadığına daha kapsamlı çalışmalar yapılabileceği bildirilmektedir (5).

Bizim çalışmamızda ise, 27 KC sirozu olgusunda colchicine tedavisi uygulandı. Klinik ve laboratuvar parametrelerde, anlamlı değişim saptanmadı. Sadece, kolesterol ve alkalen fosfataz seviyelerinde düşme saptandı, ancak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). KC biyopsisi yapılan grupta da, tedavi öncesi ve sonrası kontrollerde, histopatolojik bulgularda

anlamlı değişim tesbit edilmedi. KC sirozu komplikasyonu açısından da, sıklık yönünden bir fark saptanmadı.

Colchicine tedavisinin yan etkileri reversibl olup, en çok bulantı, ishal ve karın ağrısı görülmektedir. Diğer nadir komplikasyonlar ise alopesi, agranülositoz, anjionörotik ödem, azospermi vs. gibi yan etkiler olup (1,15), bizim çalışmamızda sadece 1 diare saptanmış, ilaç kesilince diare düzelmiştir. Diğer komplikasyonlara çalışmamızda rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, KC sirozu tedavisinde colchicine kullanımının etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Klinik, laboratuvar ve histopatolojik sonuçlarda belirgin, anlamlı değişim saptanmaması, postnekrotik KC sirozu olgularında bu tedavinin etkili olmadığını göstermiştir. Ancak, PBS olgularında, uzun dönem kullanımı, klinik bulgularda iyileşmeye yol açabileceği kanaatine varılmıştır (11,12,13,14,15,17).

KAYNAKLAR

1. David Kershenobich, Florencia Vargas et al. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *New Engl J Med* 1988;318:1709-13.
2. David Kershenobich, Misael Uribe et nl. Treatment of cirrhosis with colchicine. A double-blind randomized trial. *Gastroenterology* 1979; 77:532-6.
3. Marcos Rojkind, Misael Uribe. David Kershenobich. Colchicine and the treatment of liver cirrhosis. *The Lancet* 1973;6:38-9.
4. Memik F, Nak SO, Güllen M, Öztürk M, Oeneoğlu A. Karaciğer sirozunun tedavisinde kolşisin kullanımı. 9. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi, Nevşehir 5-10 Kasım 1991.
5. Ergün Y ve ark. Karaciğer sirozlu olgularda kolşisin kullanımı. *Ç.O. Tıp Fak Der* 1990; 4:445-9.
6. Boyer JL, Ransohoff DF. Is Colchicine effective therapy for cirrhosis? *New Engl J Med* 1988; 318:1751-2.
7. Grace MN. Colchicine treatment of cirrhosis: Questions. *Hepatology* 1989:655-6.
8. Değertekin H, Uzunalınoğlu Ö, Göral V. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde KC sirozunun özellikleri (800 vakanın özelliği). *Epidemiyolojik özellikler. İstanbul Tıp Fak Mecm* 1985; 48:594-603.
9. Değertekin H, Uzunalınoğlu Ö, Göral V. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde KC sirozunun özellikleri (800 vakanın analizi). *Etyolojik, klinik ve immünolojik özellikler. İstanbul Tıp Fak Mecm* 1986; 49:61-9.

10. Kershenovich D, Alcocer J et al. Effect of colchicine on immunoregulatory T-lymphocytes and monocytes in patients with primary biliary cirrhosis. Clin Res 1984; 32:496.
11. Warners TW et al. A controlled trial of colchicine in primary biliary cirrhosis: treatment design and preliminary report. J Hepatol 1987; 5:1-7.
12. Henry Bodenheimer, Fenton Schaffner, John Pezzullo. Evaluation of Colchicine therapy in Primary Biliary Cirrhosis. Gastroenterology 1988; 95:124-9.
13. Bodensheimer H Jr, Schaffner F, Pezzullo J. Colchicine therapy in primary biliary cirrhosis. Hepatology 1986; 6:1172.
14. Koldinger RE. Treatment of primary biliary cirrhosis with colchicine (abstr). Gastroenterology 1980; 78:1309.
15. Warners TW et al. A controlled trial of colchicine in primary biliary cirrhosis: treatment design and preliminary report. J Hepatol 1987; 5:1-7.
16. Naidus R M, Rodvien R, Mielke C H, Colchicine toxicity: a multisystem disease. Arch Intern Med 1977; 147:394-6.
17. Mario Chojkier and David A. Brenner. Therapeutic strategies for hepatic fibrosis. Hepatology 1988; 8:176-82.