

T.C.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA KOLŞİSİN
TEDAVİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Yasemin AHİPAŞAOĞLU

ESKİŞEHİR, 1990

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphane

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇLER VE YÖNTEM.....	35
BULGULAR.....	41
TARTIŞMA.....	66
SONUÇ.....	77
ÖZET.....	80
KAYNAKLAR.....	81

GİRİŞ

Kronik karaciğer hastalıkları, dünyanın birçok yerinde olduğu gibi ülkemizde de önemini koruyan ve sık rastlanan bir hastalık grubudur. Birçok ülkede siroz önde gelen ölüm nedenlerindedir(1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bazı toplumlarda 100.000 nüfusta yılda 40 siroza bağlı ölüm olduğunu bildirmiştir. Ülkemizde de 1968'de hastanelere 17.460 kişi siroz nedeniyle yatırılmış ve bunların 336'sı yattığı dönem içinde exitus olmuştur(2).

Kronik karaciğer hastalığı olan olguların çoğunu yeterli korunma olanağı bulunmayan B tipi viral hepatitin kronikleşmesi, alkol alışkanlığının giderek artması, ilaçlar ve immünolojik hastalıklar oluşturmaktadır. Siroz komplikasyonları görülmeye başladıktan sonra yaşam süresi hızla azalmaktadır.

Günümüzde sirozun tedavisi, öncelikle komplikasyonların tedavisi ve alkol tüketimi gibi etyolojik etkenlerin kontrol altına alınması biçimindedir. Genellikle tedavi semptomatik düzeyde kalmaktadır(3). Karaciğer transplantasyonu ile ilgili teknik ve postoperatif sorunlar cerrahi dışı tedavi yöntemlerinin önemini ortaya koymaktadır.

Son yıllarda kronik karaciğer hastalığının kolşisin ile tedavisi konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Farmakolojik ve klinik kullanımı giderek açıklığa kavuşmakta

olan kolşisin, esas olarak Gut, Ailesel Akdeniz Ateşi ve Behçet hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. 1972 yılında sıçanlarda karbon tetraklorürle oluşturulan sirozda oral olarak kolşisin verilmesinin fibrozisi ve karaciğer fonksiyon bozukluğunu azalttığı gösterilmiştir(3). Kolşisin kollagen sentezini ve sekresyonunu inhibe etmekte, kollagenaz aktivitesini arttırmaktadır.

Karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla birçok biyokimyasal test kullanılmaktadır. Bunlardan biri de uzun yıllardan beri önemini koruyan galaktoz tolerans testidir. Hepatosellüler hastalıklarda galaktoz toleransı bozulmaktadır.

Çalışmamızda kronik karaciğer hastalıklarında iki aylık kolşisin tedavisi ile karaciğer fonksiyon testleri ve oral galaktoz tolerans testinde düzelme olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KRONİK AKTİF HEPATİT

Karaciğerde en az altı ay süre ile inflamatuvar reaksiyonların devamlılığı kronik hepatit olarak tanımlanır. Nekrotik ve inflamatuvar değişikliklerle karakterize parankimatöz karaciğer hastalıkları akut hepatit, kronik hepatit ve siroz doğrultusunda ilerler. Kronik B hepatitinde olguların çoğunda akut B hepatiti dönemi belirlenememektedir(4,5,6).

Kronik aktif hepatit sıklıkla siroza öncülük eder. veya onunla birlikte bulunur. Kronik aktif hepatit oluşumunda rol oynayan etyolojik etkenler şöyle sıralanabilir(6,7,8):

- * B tipi viral hepatit
- * Alkol
- * Non-A ve non-B hepatiti(C hepatiti)
- * İlaçlar
- * Lupoid hepatit(Otoimmün)
- * Wilson hastalığı
- * Alfa-1 antitripsin eksikliği
- * Rubella virusu
- * Cytomegalovirus

Kronik aktif hepatit portal alanlardan başlayan yoğun lenfo-plazmosit hücre infiltrasyonu ve piecemeal nekroz ile karakterizedir. Piecemeal(güve yeniği veya bölük pörçük) nekroz

periportal bölgedeki lobülü çevreleyen hepatositlerden başlar ve limiting plate (sınırlayıcı plak)'i yer yer zorlayarak lobülün içine girer. Karaciğerde nekroinflamatuvar değişiklik fibröz doku oluşumuna neden olur. Aktif septa diye tanımlanan bu oluşumun özelliği, fibrozisin mononükleer hücre infiltrasyonu ile birlikte bulunmasıdır(4,5,6,8,9).

Ağır seyreden kronik aktif hepatitte nekroz lobülden lobüle uzanır. Bu köprü şeklindeki nekroz (bridging) portal alan ile santral ven veya başka lobüldeki portal alanlar arasındadır. Bundan başka lobül içindeki az sayıda hepatosit bağ dokusu ile çevrelenerek rozet görünümü verir. Bütün bu değişikliklere karşın lobüler yapı korunmuştur. Nodüler rejenerasyon yoktur ve damarsal yapılar bozulmamıştır(7,8,9). Kronik aktif hepatit presirotik bir durumdur. Bazı olgularda kronik aktif hepatit ile siroz birlikte bulunabilir.

Kronik aktif hepatitte klinik tablo asemptomatik olgulardan ağır ve sürekli hepatosellüler sarılıkla giden şiddetli olgulara kadar değişen bir tablo gösterebilir. Gamma-globulinler poliklonal olarak artmıştır. Lupoid hepatitte olguların %80'inde antinükleer antikor, %70'inde düz adele antikoru, %30'unda ise antimitokondrial antikor pozitifdir(8).

Kronik aktif hepatitte gidiş çok değişiktir ve etyoloji ile yakından ilgilidir. İlacın neden olduğu kronik aktif hepatit prognozu en iyi olanlardandır. Lupoid hepatitin prognozu pek iyi olmayıp genellikle siroz ile sonlanır. HB_sAg pozitif kronik aktif hepatitte ise ilerleme yavaş ve sinsidir(4).

HEPATİT B VİRUS İNFEKSİYONUNUN KRONİKLEŞME MEKANİZMASI

Hepatit B virusu kronik hepatit, makronodüler siroz ve hepatoma etkenidir. Dünyada serumlarında HB_sAg bulunan yaklaşık 200 milyon kişi vardır. Bu kişiler hepatit B virusuna bağlı kronik karaciğer hastalığı ya da primer hepatosellüler karsinoma tehdidindedir. Kronik taşıyıcıların büyük bir kısmında hepatositlerde hepatit B virus belirleyicileri olduğu halde karaciğerde hiçbir patolojik değişiklik yoktur. Diğer bir grup ise asemptomatik ve karaciğerde tipik kronik persistan hepatit değişikliği olanlardır. Bundan başka kronik hepatit B virus infeksiyonu, sürekli veya ataklar halinde ilerleyici kronik aktif hepatit şeklinde karaciğer lezyonu yapabilir(5, 6,8).

Hepatit B virusunun sitopatik etkisi yoktur. Hepatit B virusuna karşı normal yanıtı olan kişide akut B hepatiti oluşur. Akut B hepatitinde virusla infekte hepatositler sitotoksik T hücreleri tarafından eritilir ve karaciğer hücre nekrozu oluşur. İmmün yanıt normal devam ediyorsa üç hafta sonra kandan hepatit B virus antijenleri kaybolur ve bir süre sonra hepatit B virusuna karşı antikor oluşur(4,6,8,9).

Konakçıda bağışıklık yanıtı yetersiz veya bozursa organizma virustan temizlenemez ve kronik taşıyıcılık oluşur. Kronik taşıyıcılık karaciğer durumuna göre birkaç şekildedir(6):

* Hepatit B virus infeksiyonu olan kişide bağışıklık yanıtı oluşmazsa infekte hücrelerde immüntolerans gelişir.

Bu durumda infekte hücrede virus belirleyicileri çoğalabilir. Bu kişilerde HB_sAg yüksek konsantrasyondadır. Buna karşın karaciğer histolojisi tümüyle normaldir.

* Hücresel bağışıklığı bozan bir hastalığı olan veya immüno-supressif ve sitostatik tedavi alanlarda hepatit B virus infeksiyonu kronik aktif hepatit ile sonuçlanır. Patogenez tam olarak bilinmemekle birlikte baskılayıcı T hücrelerindeki defekt ve hepatosit yüzeyel antijenlerine karşı oto-antikörlerin oluşumu suçlanmaktadır.

Hepatit B virus infeksiyonunda virus iki fazda bulunur. Bu fazlara göre karaciğerdeki lezyon ve infeksiyonun bulaştırıcılığı (infektivite) farklıdır (4,6,8,10):

-Replikatif faz: Bu dönem virusun karaciğer dokusunda serbest çoğalma dönemidir. Viral belirleyicilerden HB_sAg, DNA polimeraz, HBV-DNA ve HB_eAg serumda bulunur. Karaciğer dokusunda HBV-DNA vardır ve hasta infeksiyonu çok kolay bulaştırır.

-İntegre faz: İnfeksiyonun alınımından birkaç yıl geçtikten sonra genellikle serumda HB_eAg kaybolur ve anti HB_e oluşur. Bu dönemde serumda HBV-DNA kaybolur. Karaciğer hücresinde viral DNA ile hepatosit DNA'sı birleşir (integrasyon). Bu birleşmeden sonra HB_sAg yapılmaya devam eder ve hepatositte seruma geçer. Bu dönemde infeksiyonun bulaştırıcılığı çok azdır veya yoktur. İntegre fazda klinik olarak belirtilerin az olmasına karşın karaciğer histolojisi gerilemeyip siroza doğru ilerler ve olguların bir kısmında hepatosellüler karsinom oluşur (7,9).

SİROZ

Siroz, normal karaciğer mikrosirkülasyonunun, vasküler anatomi ve hepatik yapının değişik ölçülerde bozulması ile karakterize; rejenere olmakta olan veya rejenerasyonunu tamamlamış parankimal nodülleri çevreleyen fibröz septumlarla kendini gösteren bir karaciğer hastalığı olarak tanımlanabilir(9,10). Karaciğer yapısı rejenerasyon, nodüller ve fibröz doku oluşumu nedeni ile bozulur. Bu morfolojik değişiklikler sonucunda hepatosit kitlesi azalır. Ne fibrozis ne de tek başına nodül siroz oluşturmaz. Siroz oluşabilmesi için her ikisinin birlikte bulunması gereklidir(5,8).

Siroza ait ilk bilgiler M.Ö.390'da İskenderiye'de Erisistratus'un "taş gibi sert karaciğer" den söz etmesi ile başlar. 1543'de Vesalius, 1685'de Brown, 1761'de Morgagni nodül ve büzüşmeyi belirttiler. 1793'de Baillie alkol ile ilişkisini gösterdi. 1819'da Laennec sirozda karaciğerin sarı-pembe renge dönmesine dayanarak Grekçe bu rengi ifade eden "Kirrhos" diye tanımlamıştır(8). 1842'de Rokitansky bağ dokusu değişikliklerini, 1875'de Hanot biliyer sirozu tarif etti. 1964'de Blumberg HB_s Ag ni bularak siroz etyolojisinde yeni bir dönemi başlatmıştır(6).

Sirozda hepatosellüler nekrozu takiben fibrozis oluşur. Fibröz dokunun esasını kollagen oluşturur. Hepatosit nekrozu kollagen yapımını uyarır. Ayrıca lenfosit, monosit ve kupffer hücrelerinden kollageni arttırarak fibrozisi uyaran mediatör maddeler çıktığı gösterilmiştir. Kollagen, çoğunlukla fibro-

blast ve İto hücrelerinde, nadiren myofibroblast ve hepatositlerde yapılan heterojen, ekstrasellüler bir proteindir. Sirozda karaciğer dokusunda kollagen miktarı 4-7 kat artar. Kollagen oluşumu septa oluşumuna öncülük eder.

Siroz morfolojik, etyopatogenetik ve fonksiyonel olmak üzere 3 şekilde sınıflandırılır. Morfolojik sınıflandırmada üç tip söz konusudur(8):

1-Mikronodüler siroz(Regüler, monolobüler): Kalın fibröz bantlar arasında genellikle 1cm'den küçük, hemen hemen eşit boyutlarda rejenerasyon nodüllerinin bulunması ile karakterizedir. Mikronodüler sirozun, karaciğerde nekrozdan sonra hücre büyüme kapasitesini bozan alkol, malnütrisyon, ileri yaş veya anemi gibi faktörlerin etkisi ile olduğu düşünülmektedir.

2-Makronodüler siroz:Morfolojik olarak farklı büyüklükte rejenerasyon nodülleri ve arada kollabe olmuş fibröz septaların oluşturduğu kısımların bulunduğu tiptir. Nodüller farklı büyüklükte olup, 5cm'ye kadar olanları vardır. Posthepatitik siroz mikronodülerdir.

3-Mikstnodüler siroz: Mikronodüler ve makronodüler sirozun yer yer özelliklerini taşır.

Mikronodüler sirozun rejenerasyonu makronodüler veya mikst tipte sonuçlanabilir. Zamanla mikronodüler siroz makronodüler tipe dönüşebilir.

Sirozun etyolojik sınıflandırılması(7,8,9,10):

* İlaçlar ve toksinler:

Alkol, metildopa, methotrexate, isoniazid, perhexiline maleate

* İnfeksiyonlar:

Hepatit B, Non-A non-B (C hepatiti), Delta hepatiti, Syphilis

* Biliyer obstrüksiyon:

Pankreas veya safra kanalı karsinomu, kronik pankreatit, kolédok taşları, strüktürler, Kistik fibrozis, biliyer atrezi

* Metabolik:

Wilson hastalığı, Hemokromatozis, Alfa-1 antitripsin eksikliği, Galaktozemi, Herediter früktoz intoleransı, Glikojen depo hastalığı Tip IV, Tyrosinosis.

* Kardiyovasküler:

Kronik sağ kalp yetmezliği, Budd-Chiari sendromu, Veno-occlusive hastalık

* Diğerleri:

Kronik aktif hepatit, Primer biliyer siroz, Sarkoidoz, Hindistan çocukluk sirozu, jejun-ileal bypass, Neonatal hepatit

* Kriptojenik

Sirozun fonksiyonel sınıflandırılması:

Siroz, karaciğer fonksiyonlarına ve komplikasyonlarına göre evrelere ayrılır. Sarılık, ascites, hepatik ensefalopati,

düşük serum albumin düzeyi, Vitamin K ile düzelmeyen protrombin zamanı(PT) uzunluğu ve yüksek transaminaz düzeyleri dekompanze evreyi gösterir. Karaciğer fonksiyon kapasitesini gösteren tiplendirme tedavi ve prognoz bakımından önemlidir(8).

Patoloji:

Karaciğerdeki sirotik gelişme hipertrofik ve atrofik iki dönemden geçer. Nedeni ne olursa olsun sirozların hemen hepsinde hiç değilse sirozun başlangıcında karaciğer büyüktür. Olayın sürmesi durumunda karaciğer küçülür. Karaciğer üzeri ve kesiti sayısız nodüller gösterir. Bu nodüllerin arasında fibrotik bağ dokusu septumları vardır. Karaciğer ileri derecede serttir(4,6). Sirozun esas histopatolojik bulgusu bağ dokusu artışıdır. Her iki lob aynı ölçüde tutulum göstermeyip bir lob büyürken diğeri küçülebilir. Nodüller farklı boyutlarda olabilir. Sirozun erken dönemlerinde steatoz, inflamasyon ve ödem varken karaciğer büyümüş ve ağırlıkça artmış bulunabilir. Geç dönemde fibröz doku artar, karaciğer boyut ve ağırlık olarak küçülür(8).

Prognoz:

Hepatosellüler yetmezliğin yaygınlığı prognozu belirler. Sarılık, ascites, tedaviye direnç ve koma kötü işaretlerdir. Prognoz bakımından sirozun en geçerli sınıflaması Child tarafından yapılmıştır(5,6,10). Child sınıflaması Tablo I'de gösterilmiştir.

TABLO I: CHILD SINIFLAMASI

GRUPLAR	A	B	C
Serum bilirubin mg/dl	2'nin altında	2-3 arasında	3'ün üzerinde
Serum albumin g/dl	3.5'un üzerinde	3-3.5 arasında	3'ün altında
Ascites	Yok	Kolay kontrol edilen	Kontrolü güç
Nörolojik bozukluklar	Yok	Minimal	İleri derecede
Beslenme	Çok iyi	İyi	Kötü

HEPATİK FİBROGENEZİS

Hepatik fibrozis kronik karaciğer hastalığını simgeleyen bir olgudur. Diğer parankimal organlarda da olduğu gibi fibrozis zarar verici bir durumdur ve karaciğer hastalıklarının kesin tedavisi için önlenmesi ve düzeltilmesi gereklidir. Hepatik fibrozis uzun yıllardır ışık mikroskobu ve gross anatomik tekniklerle araştırılmaktadır. Son yıllarda ise biyokimyasal yöntemler ve elektron mikroskop çalışmaları ile hepatic fibrozis kinetiği incelenmeye başlanmıştır. Kimya, biyoloji, konnektif doku kimyasal patolojisi özellikle de kollagen alanındaki ilerlemeler bu tip çalışmaların gerçekleşmesine önemli katkıda bulunmuştur. Araştırmalar sonucunda, fibril oluşumunun engellenmesinin, fibril yok edilmesine göre daha anlamlı olacağı ortaya konulmuştur. Bu tip çalışmalar en iyi tedavi seçeneğinin geliştirilmesine yardımcı olmuştur(11).

Karaciğerdeki aşırı bağ dokusu, daha önceden oluşmuş fibrillerin kollapsı veya yeni gelişen bağ dokusuna bağlı olabilir. Bu olaylar fibroblastların aktivitesi, fibrillerin ekstrasellüler matürasyonu ve fibrillerin yıkımı ile ilgilidir.

Hepatik fibrozis oluşumu temel olarak üç lokalizasyonda gerçekleşir:

-Portal alanlarda

-Hepatositlerin çevresinde

-Portal alan çevresinde bulunan proliferasyon gösteren safra kanaliküllerinin etrafında.

Karaciğer hücrelerinin ve safra kanaliküllerinin çevresindeki fibril birikimi parankimal fibrozisin özgül örnekleridir(12). Karaciğerdeki bağ dokusu birkaç şekilde bulunabilir:

* Kollagen fibriller:Esas olarak skleroproteinlerden (kollagen ve elastin) oluşur. Ek olarak glikozaminoglikanlar da yapı içine katılmış bulunabilir. Mallory'nin aniline mavisi ya da Van Gieson boyası gibi alışılmış boyalarla boyanır. Normalde hepatik parankimada sadece birkaç fibril demeti bulunur.

* Argyrofilik retikulum fibrilleri: Elektron mikroskopunda kollagen fibrillerinden oluşur ve daha fazla karbonhidrat içerirler. Alışıl gelmiş yöntemlerle yapılan kesitlerde sinüzoidler ve hepatositler arasında argyrofilik tabakalar oluştururlar. Elektron mikroskopunda hepatositlerin yüzeyi ile küçük alanlarda temas gösteren düzensiz ağ görünümü izlenir.

* Bazal membranlar: Normal insan karaciğerinde sadece portal kapillerler çevresinde, safra kanalları ve kanalikülleri çevresinde bulunurlar.

Tüm bu yapılar fibroblastlar tarafından sentez edilir. Elektron mikroskobu ile hepatik parankimada, portal alanlarda perisinüzoidal hücreler olarak izlenen tipik fibroblastlar gösterilmiştir. Bu hücrelerde granüler endoplazmik retikulumun dilate olmuş vezikülleri, büyümüş golgi zonu ve hücre membranı kenarında stoplazmik fibriler madde bulunur. Hepatosellüler nekroz kollagen formasyonunu uyarır. Nekrotik hücreler "fibroplazia stimulating faktör" üretirler. Liposit veya "Ito" hücresi olarak isimlendirilen yağ içeren perisinüzoidal hücrelerin dinlenme durumundaki fibroblastı gösterdiği anlaşılmıştır(7,8,11,12).

Fibrillerin aşırı birikiminde fibrogenesis daha önemli rol oynamaktadır. Biyokimyasal olarak özgül yöntemlerle hidroksiprolin ölçümleri yapılarak deneysel hayvan ve insandaki sirozlarda kollagen artışı gösterilmiştir. Kollagen, glikozaminoglikanlar ve glikoproteinler gibi ekstrasellüler matriks materyalleri karaciğerin ektoskeletonunu oluştururlar. Bu ektoskeletondaki değişiklikler birçok hastalıkların patogenezinde temel oluşturur.

KONNEKTİF DOKU SUBSTANSLARI VE EKTOSKELETON

1-Skleroproteinler:Kollagen, elastin

2-Glikokonjugatlar:Glikozaminoglikanlar(proteoglikanlar),
glikoproteinler.

KOLLAGEN

Ekstrasellüler bir proteindir. %30 glycin, %20 prolin+ hidroksiprolin ve değişik miktarlarda hidroksilizin içerir. 15 tip kadar kollagen tanınmaktadır(8). Bu kollagenler aminoasit içerikleri ve immünolojik reaktivite bakımından birbirlerinden farklıdırlar. İnterstisiyel hepatik kollagenler içinde en iyi tanınan kollagen I, hibrid bir molekül olup iki α_1 ve bir α_2 zinciri içerir. En çok bulunan ve en iyi bilinen kollagen tip I dir. Hemen hemen bütün dokularda, deride, kemikte, tendonlarda ve aortada bulunur. Tip III kollagen üç α_1 zinciri içerir. İnsan derisi, aorta, leiomyoma, plasenta, periton, karaciğer ve akciğerden izole edilmiştir(13). Tip II kollagen sadece kıkırdakta bulunur. Tip IV kollagen karaciğer bazal membranında, ön lens kapsülünde ve renal glomerülün bazal membranında bulunur. Tip V ise özellikle kan damarlarının düz adele hücreleri ile ilgilidir.

Erişkin normal insan karaciğerinde kuru ve yağdan arındırılmış 100gr dokuda 2.80 ± 0.91 gr kollagen bulunmaktadır. İnfant ve kobay karaciğerinde bu miktar daha düşüktür. İnsandaki sirozda kollagen 5 katına kadar artabilmektedir(11, 13).

Çeşitli kollagenlere karşı aktif kollagenazlar bilinmektedir. Kollagen V nötral proteazlara karşı duyarlıdır. Proteazlar kollagenolizisi aktive ederler. Kollagenaz aktivitesi phenytoin, retinoik asit ve steroidlerle inhibe edilir, epitel hücre ürünleri ve demir ile uyarılır.

ELASTİN

Elastik lifler örneğin orcein, en etkin olarak Viktoria mavisi boyası ile gösterilir. Karaciğerde elastik liflere yalnız damarların duvarlarında değil, portal ve santral kanallarda da rastlanır. Kronik karaciğer hasteliğinde ve uzamış kollapsda elastik lifler özellikle hasara uğramış hepatositlerin etrafında artar.

DIĞER MATRİKS SUBSTANSLARI

GLİKOZAMİNOGLİKANLAR:

Daha önceleri mukopolisakkarid olarak isimlendirilen bu matriks substansları proteoglikan şeklinde bulunurlar ve bir dokuya özgüdürler.

Örneğin; kırkırdakta kondroitin sülfat proteoglikan, korneada keratosülfat proteoglikan, bazal membranda heparan sülfat proteoglikan gibi. Hepatik glikozaminoglikanlar spesifik enzimlerle (hyaluronidaz gibi) yıkılırlar. Proteoglikanlar interstisiyel ve bazal membran kollagenleri ile etkileşirler(12).

GLİKOPROTEİNLER:

Değişik glikoproteinler örneğin fibronektin ve laminin karaciğer dahil birçok organın ekstrasellüler matriksinde bulunur.

FIBRONEKTİN:Glikoprotein yapısında olan, hücre membranında bulunan kollagen fibrillerinin ve proteoglikanların bağlanmasında rol alan bir maddedir. Hücre yüzeylerinde, ekstrasellüler matrikslerde ve plazmada yaygın şekilde vardır. Fibronektinin en önemli görevi fibroblast, myoblast, düz adele

hücreleri ve hepatositleri kollagenöz matrikse bağlamaktır. Kollagende fibronektinin bağlandığı farklı bir kısım vardır. Fibronektin kollagenle beraber hücre hasarı olan yerlerde birikir. Bu, fibroplaziyi uyarır. Fibronektin portal alan dışında tüm hepatositlerin çevresinde bulunur. Fibronektinin kan düzeyleri malignitelerde, hepatoma hücre dizilerinde ve karaciğer hastalıklarında artar(8,12).

LAMİNİN:Diğer bir glikoprotein olan laminin epitelyal ve endotelyal hücreler için bir bağlama proteindir. Laminin kanaliküllerin bazal membranında lokalizedir. Kanda az veya hiç yoktur. Hücresel reseptörler ve fiziksel yapısı fibronektinden farklıdır. Karaciğer bazal mambranı, safra kanalı, kanaliküller ve portal alanda bulunur. Parankim içinde rastlanmaz. Hepatik rejenerasyonda artar, malignitede kaybolur. Laminin, epitelyal hücrelerin Tip IV'e bağlanmasını uyarır. Diğer kollagenlere etkisi yoktur(8,12).

YAĞ DEPO HÜCRELERİ(ITO):

Yağ depo eden Ito veya liposit denen hücreler yağ damlacıkları ile karakterize olup genellikle uniform hacimdedirler. Hepatosellüler yağ damlacıklarına göre daha kuvvetli elektron opasiteleri vardır, damlacıklar belirgin floresans verirler. Parankimde bulunurlar ve fibroblast prekürsördürler. Multiveziküler cisimcikler, golgi aygıtı, ufak mitokondri,kaba endoplazmik retikulum belirgindir. Yağ depo eden hücreler çok fazla mikroflamentler ve mikrotubuluslar içerir. Endotel dizisi altında uzantıları vardır. Glikojen granülleri-

nin, kaba endoplazmik retikulumun ve mitokondriumun yağ damlacıkları ile birarada olmaları bu organellerin yağ depo hücrelerinde lipid sentezinde rolleri olduğunu göstermektedir.

Ito hücreleri karaciğer parankiminde önemli sayıda bulunurlar. Sayıları endotelyal hücreler ve Kupffer hücreleri kadar olup deneysel hepatik fibrozda artmaktadır(11).

MYOFİBROBLASTLAR:

Uzun hücreler olup kaba geniş retikulumlar ve iyi gelişmiş Golgi zonu içerirler. Disse aralığında bulunan kollagen üreten hücrelerdir. Yağ damlacıkları içerdiklerinden yağ depo hücreleri ile ilgili olup olmadıkları açıklığa kavuşmamıştır. Normal karaciğerde bulunurlar, fibroplazide özellikle alkolik karaciğer lezyonunda sentrilobuler zonda artarlar. Karaciğerde diğer hücrelerden daha hızlı büyüyüp çoğalırlar.

FİBROBLASTLARIN UYARILMASI

Fibroblastların mukopolisakkaridler, skleroprotein, kollagen prekürsörleri gibi maddelerin oluşmasında rolü vardır. Bu maddeler kollagen fibrillerine dönüşür. Ayrıca fibroblastların direkt olarak kollagen oluşturabilme yetenekleri de vardır. Fibroblastlar en çok kollagen I ve III yaparlar. Fibronektin ve çeşitli glikozaminoglikanları sentez ederler.

Kollagen fibrillerinin prekürsörleri fibroblastın kaba endoplazmik retikulumunda sentezlenir. Kollagen sentezi, birçok enzimle katalizlenen özgül bir olaydır. Kollagendeki hidroksiprolin ve hidroksilizin, hidroksillenmemiş prekürsörler olan prolin ve lizinden oluşurlar(11,12,13).

Peptidil prolin hidroksilaz enzimi(=kollagen prolin hidroksilaz) prolini 4-hidroksiproline dönüştürür. Bu enzim hücre içi bir enzimdir ve fonksiyonu için demir, oksijen ve α -ketoglutarata gereksinimi vardır. Bu enzim invitro olarak da askorbik asit gibi redükten bir maddeye gereksinim gösterir. Peptidil prolin hidroksilaz enzimi tavuk embryosu ve fetal sıçan derisinden elde edilebilir. Enzim, serbest prolini hidrolize etmez; ancak peptid bağları olan prolin moleküllerine etki eder. Peptid bağı ne kadar çoksa o kadar fazla affinite gösterir. Hidroksillenmemiş molekül "protokollagen" olarak isimlendirilir.

Karaciğer ve diğer birçok dokuda hidroksiprolin miktarı kollagen konsantrasyonunu yansıtan yararlı bir parametredir. Karbon tetraklorür ile oluşturulan deneysel karaciğer zedelenmesinde hepatik mezenkimal hücrelerde prolin uptake'i önemli ölçüde artmış bulunmuştur(13). Bu, biyokimyasal olarak hidroksiprolin oluşumu gösterilerek desteklenebilir. Memeli hücrelerinde kollagen sentezi, kollagen prolin hidroksilaz aktivitesi ile paralellik gösterir. Deneysel olarak oluşturulan ya da insandaki sirozda enzim aktivitesi yüksek bulunmuştur.

Karaciğer ya da herhangi bir organdaki fibroblastik aktivasyonu oluşturan stimulus tam olarak bilinmemektedir. Bu ajan peptidler, makromoleküler maddeler veya lizozomlar gibi bazı organel kısımları olabilir. Fibrozisin inflamasyonla olan ilişkisi akla makrofajların veya lenfositlerin rolü

olduğunu getirmektedir. Ancak inflamasyon olmadan da örneğin konjesyona bağlı olarak hepatik fibrozis oluşabilmektedir(8,12).

KOLLAGEN FİBRİLLERİN OLUŞUMU

Kollagen sentezi hem intrasellüler hem de ekstrasellüler enzimleri ilgilendirir. Prolin ve lizinin hidroksilasyonu intrasellüler gerçekleştirilir. Bu hidroksillenmiş moleküllerle disakkaridler birleşir ve matürasyon ilerledikçe tropokollagenler oluşur. Tropokollagen molekülleri, kollagen fibrilleri oluşturmak üzere birleşir.

Sıvı ve solid değiş-tokuşunun azaldığı yüzeylerde fibriller matürasyon ve birikim daha kolaylaşmıştır. Bu yapılar:

-Hasara uğrayan hepatositlerin sinüzoidal yüzleri:Genellikle mikrovilluslarda azalma ve aşırı fibril artışı ile izlenir. Bu fibriller, sinüzoidal fibriller olarak tanımlanabilir. Uzamış hepatosit hasarında perisinüzoidal aralık ile proliferen sinüzoidal hücreler ve hepatositler arasında bir bazal membran oluşur. Bu membran sadece sinüzoidler ve hepatositler arasındaki alışverişi etkilemekle kalmaz, aynı zamanda fibrillerin oluşumu için bir zemin görevi görür. Perisellüler fibrozis hepatosellüler hasarla uyarılmakta, gelişen fibrozis de tekrar hasar oluşturarak kısır bir döngü içinde olayın ilerlemesine yol açmaktadır(8,9,12).

-Prolifere safra kanaliküllerinin çevresindeki bazal membran.

-Kapillerlerin bazal membranları

-Fagosite edilen materyal taşıyan makrofajlar: Özellikle demir fibrilin tutunması için bir yüzey sağlamaktadır.

Elektron mikroskopik olarak saptanan bu bulgu özellikle demir depolanma hastalıklarındaki fibrogenetik stimülasyonu açıklayabilir.

Doku kültürlerindeki çalışmalar, düşük oksijen basıncında fibroblast stimülasyonu, matürasyonu ve fibril birikiminin artışı göstermektedir.

Hepatik fibrozisin ağırlığı ve geri dönebilirliği, bağ dokusundaki artmış üretim ve bağ dokusundaki azalmış yıkıma bağlıdır. Hepatik fibroziste idrarda yoğun şekilde mukopolisakkarid türevleri ve fazla miktarda hidroksprolin bulunmaktadır. Hidroksprolin kan ve idrar düzeyindeki artışlar kollagen parçalanmasının göstergeleri olarak alınır(12,13).

SEPTUMUN HEPATİK FİBROZİSTEKİ ROLÜ

Siroz morfolojik olarak bağ dokusu septumları ve hiperplastik nodüllerle karakterizedir. Nodül oluşumu parankimal rejenerasyon sonucu gerçekleşmektedir. Septum santral kanallarla portal alanları bağlamakta ve portal venle hepatik arter dalları arasında anastomozlara yol açmakta, bu da parankim perfüzyonunu sağlayan kan akımında bozulmaya yol açmaktadır. Bu anastomozlar, ekstrahepatik portal ve sistemik kollateraller, intralobüler inflamasyon, hepatositler çevresinde anormal bazal membran oluşumu ile hepatik mikrosirkülasyonda değişiklikler yaratır. Bu da, siroz için karakteristik olan hepatik kan akımı düşüklüğüne neden olur. Anastomozlar arteriel basıncı portal ven dallarına kadar taşır ve bu, portal hipertansiyonun bir komponentini oluşturur.

Bazı septumlar hepatositlerin nekrozu sonrası bağ dokusu ağının yoğunlaşması sonucu oluşmaktadır. Pasif konjesyon, uzamış kolestaz ve karbon tetraklorür entoksikasyonlarında görülen sentrilobüler nekrozda gelişen septumlar santral zonların birbirleri ile bağlanmasına neden olur. Olaya yol açan nedenin ortadan kalkması örneğin entoksikasyonun sonlanması ile hepatositler rejenere olur ve septum ortadan kalkabilir. Ağır akut viral hepatitte bazen nekrotik alanlar kollaps oluşturarak santral kanallardan portal alanlara kadar uzanabilir. Septa hepatic dolaşımın dağılımında rol oynayan temel etkenlerden biridir(8,12).

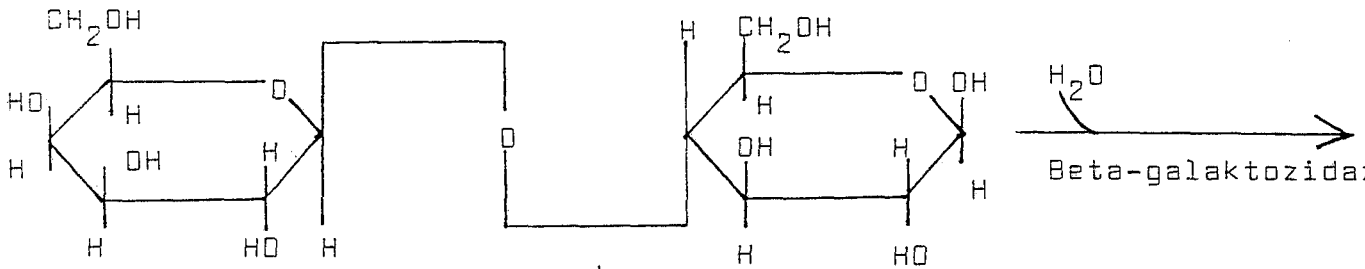
HEPATOSİT FONKSİYONLARININ ARAŞTIRILMASINDA

GALAKTOZ TOLERANS TESTİ

Galaktoz, süt şekeri olan laktozun barsaktaki hidrolizi sonucu oluşur(14,15,16). Bu dönüşüm Şekil I'de görülmektedir.

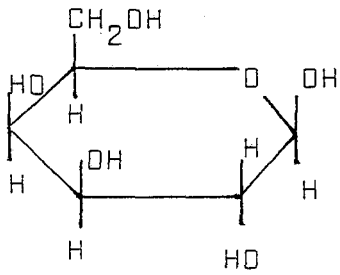
Oluşan galaktoz karaciğerde glukoz döndürülür. Karaciğerin bu dönüşümü yapmaktaki yeteneği galaktoz tolerans testi olarak karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Karaciğerde galaktozdan glukoz oluşumu Şekil II'de gösterilmiştir.

ŞEKİL I: LAKTOZUN GALAKTOZ VE GLUKOZA DÖNÜŞÜMÜ

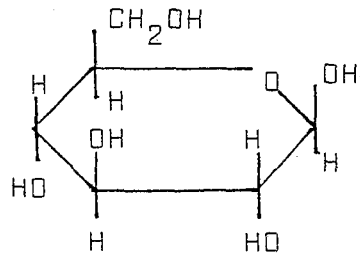


Beta-galaktozid bağı

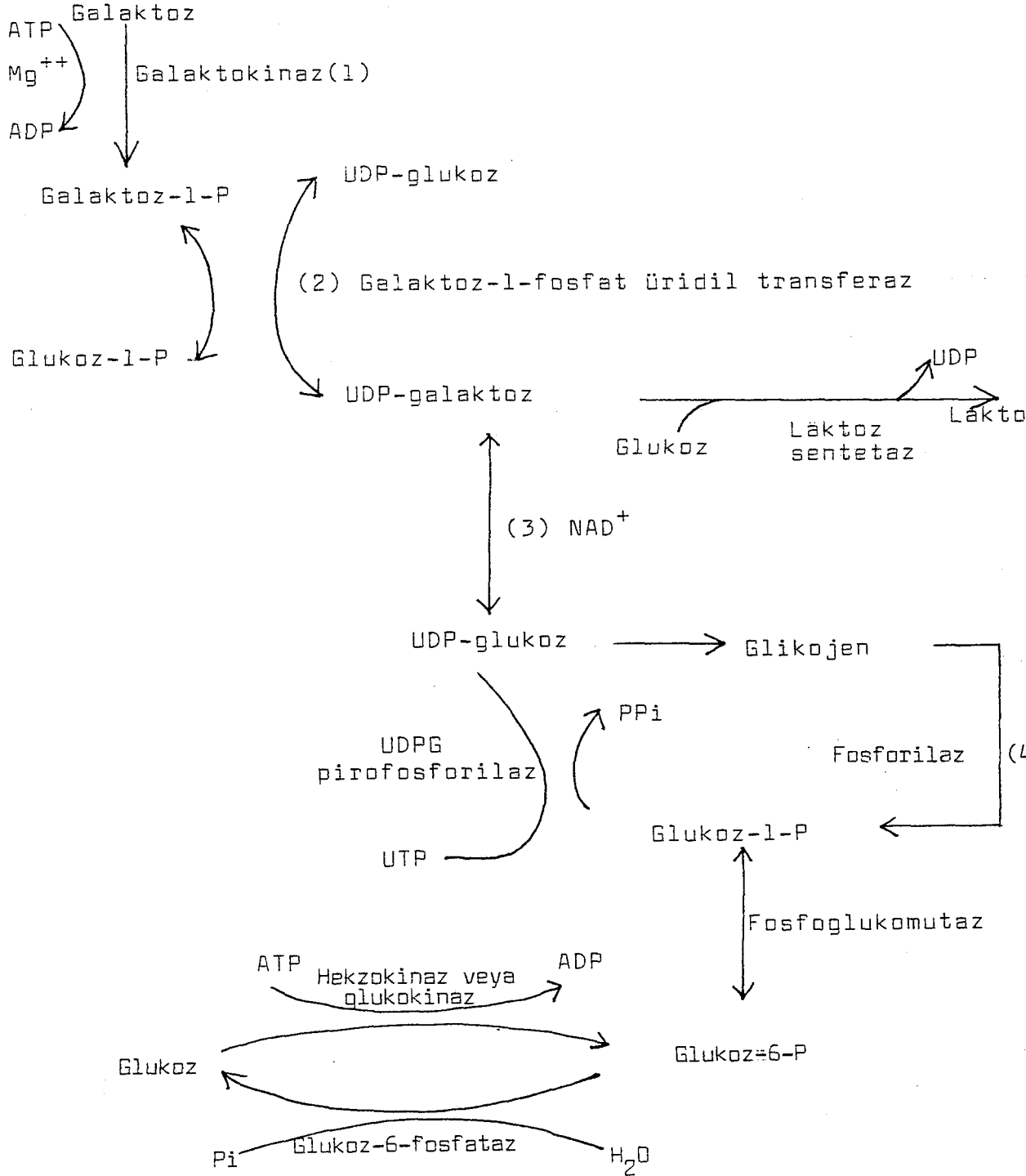
LAKTOZ



+



ŞEKİL II: KARACİĞERDE GALAKTOZUN GLUKOZA DÖNÜŞÜMÜ



İlk basamakta galaktokinaz yardımıyla ve ATP fosfat vericisi olarak kullanılarak galaktoz fosforilize edilir. Oluşan ürün Galaktoz-1-fosfat, Üridin difosfat glukoz ile reaksiyona girerek Üridin difosfat galaktoz ve Glukoz-1-fosfatı oluşturur(14,15,17).

Galaktoz-1-fosfat Üridil transferaz olarak isimlendirilen bir enzimle katalize edilen bu ikinci basamakta galaktoz, Üridin difosfat glukoz üzerinde glukozun yerine transfer edilir. Galaktozun glukozla değiştiği üçüncü basamak, Üridin difosfat galaktoz-4-epimeraz tarafından katalize edilir. Oluşan ürün Üridin difosfat glukozdur. Epimerizasyon karbon 4'ün oksidasyonu, redüksiyonu ve NAD'nin koenzim olarak kullanılmasını içerir. Son olarak dördüncü basamakta glukoz, Üridin difosfat glukozdan Glukoz-1-fosfat olarak serbestleşir.

Üçüncü basamak geri dönüşümlüdür. Böylece glukoz galaktoza döndürülebilir, bu nedenle de diyetle galaktoz bulunması zorunlu değildir. Organizmada galaktoz gereksinimi sadece laktoz oluşumu için değil, aynı zamanda glikolipidler, proteoglikanlar ve glikoproteinlerde yapı taşı olarak da gereklidir(16, 18,19).

Organizmaya giren galaktoz ancak karaciğer hücreleri tarafından glukozla çevrilir. Bu hücrelerin fonksiyon bozukluğu durumunda dolaşıma geçen galaktozun idrarla atılan miktarı artacaktır. Bu temel prensibe dayanarak, galaktoz tolerans testi karaciğer hücre fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Galaktoz tolerans testi akut hepatosellüler sarılıkta büyük bir yüzde (%70) ile pozitifdir. Hafif olgularda veya iyileşme devresinde negatif olabilir. Tıkanma sarılığında negatiftir. Galaktoz tolerans testinin hepatosellüler ve tıkanma ikterlerini ayırt ettiği kabul edilmektedir. Şiddetli pozitif test sonucu, ağır karaciğer hasarını gösterir(14,17).

Oral galaktoz tolerans testinde hastaya 40gr galaktoz iştirildikten sonra, 24 saat süre ile hastanın idrarındaki galaktoz miktarı hesaplanır. Karaciğer hücre hasarında idrarda galaktoz artmış bulunacaktır.

Test intravenöz olarak da yapılabilir. İntravenöz uygulamada doz 0.5gr/kg dır. Kanda galaktoz düzeyinin tespiti için galaktoz oksidaz yöntemi kullanılır(20-21).

Galaktoz eliminasyon kapasitesi, kafein klirensi ve aminoprin solunum testi kantitatif karaciğer fonksiyon testi olarak kullanılmaktadır.

KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Kronik karaciğer hastalıklarında ilaç tedavisi yüz güldürücü değildir. Otoimmün kronik aktif hepatitte kortikosteroid tedavisi yararlıdır. Kortikosteroid tedavi yalnız başına veya azothioprine ile beraber kullanılır. Yalnız azothioprine tedavisi etkili değildir. Kortikosteroidle verildiğinde steroidin daha düşük dozlarda etkili olmasını sağlar ve kortikosteroidin etkisini fazlalaştırır. Tedavide her ay biyokimyasal ve serolojik testler kontrol edilmeli, 6 ay sonra karaciğer iğne biyopsisi tekrar edilerek remisyona girip girmediğine

bakılmalıdır. Hasta remisyona girince tedavi yavaş yavaş kesilmelidir(8,22,23).

Serumda HB_eAg pozitif kronik aktif hepatitli hastalara antiviral tedavi uygulanmalıdır. Antiviral ilaç olarak Acyclovir (acycloguanosine), interferon, adenine arabinoside monofosfat (ARA-AMP), ribovirus(virazole),intercalating ajanlar ve trisodium fosfonoformate kullanılmaktadır.

İnterferon polipeptid yapısındadır. α , β ve δ olmak üzere 3 tipi vardır. α -interferon fibroblastlardan, β -interferon insan lökositlerinden elde edilir. Viral infeksiyona yanıt olarak oluşurlar. İnfekte olmayan hücrelerde antiviral durum yaratırlar. Hepatit B virusunun replikasyonunu önlerler(23). Adenine arabinoside monofosfat(ARA-AMP) geniş spektrumlu sentetik bir purin analogudur. DNA polimerazı inhibe ederek antiviral etki gösterir. İntercalating ajanlardan klorokin ve klorpromazin HBV-DNA polimerazı inhibe ederler. Acyclovir timidin kinaz kodlanmış virusu fosforilize eder. Trisodium fosfonoformat da HBV-DNA polimerazı inhibe ederek antiviral etki gösterir.

Günümüzde hepatic fibrozisi yok edebilecek kesin bir tedavi yoktur. Uygulanan tedaviler olaya yol açan ajanın elimine edilmesi ve bu şekilde hepatosellüler zedelenmenin önlenmesi biçimindedir. Kompense ve inaktif sirozda toksik maddelerden, alkol alımından uzak durulması ve bol kalorili diyet tedavisi gereklidir.

Siroz tedavisinde antiinflamatuvar veya immünosupressif

ajanların rolü kesin olmamakla birlikte, bu ilaçlar mezenkimal hücreleri inhibe ederek fibril formasyonunu ve katabolizmasını etkilerler. Kortizon fibroblastik hiperplaziyi ve prolin hidroksilazı inhibe ederek kollagen oluşumunu engeller(8, 23). Kortikosteroid tedavisi ile alınan sonuçlar çok fazla yarar sağlamadığını göstermiştir.

Deneysel çalışmalar bağı dokusu metabolizmasına etki eden ajanların yararlı bir tedavinin zeminini oluşturacağını düşündürmektedir. D-penisillamin kollagen sentezini inhibe ederek fibrogenezisi engeller. Wilson sirozundaki bakır bağlayıcı etkisi eskiden beri bilinmektedir. Tedavi süresince klinik ve histolojik olarak olguların çoğunda inflamatuvar aktivitenin gerilediği görülmüştür(8,9,10). Antimetabolitler örneğin prolin analogları kollagenin üçlü heliksini önleyerek sentezini azaltırlar.

Sirozda parsiyel hepatektomi ile hızlandırılan rejenerasyon fibrozisi azaltmaktadır. Ancak bu olay basitçe yeni karaciğer dokusunun oluşumudur ve bu işlemin uygulanması birçok klinik soruna bağlıdır.

Karaciğer transplantasyonu ilk kez 1963'de Starzl ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Transplantasyon endikasyonları 4 grupta toplanabilir:

- 1-End-stage kronik karaciğer hastalığı
- 2-Akut ve subakut karaciğer yetmezliği
- 3-Karaciğer tümörleri
- 4-Karaciğer yetmezliğine neden olan metabolik defektler.

Transplantasyon yapılacak olguların seçimi ve transplantasyon zamanının tespiti birçok klinik probleme bağımlıdır. Postoperatif komplikasyonlar, özellikle infeksiyon ve rejeksiyon büyük sorun olmaktadır(23).

Son yıllarda antifibrotik ilaç olan kolşisin kronik karaciğer hastalığının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

KOLŞİSİN

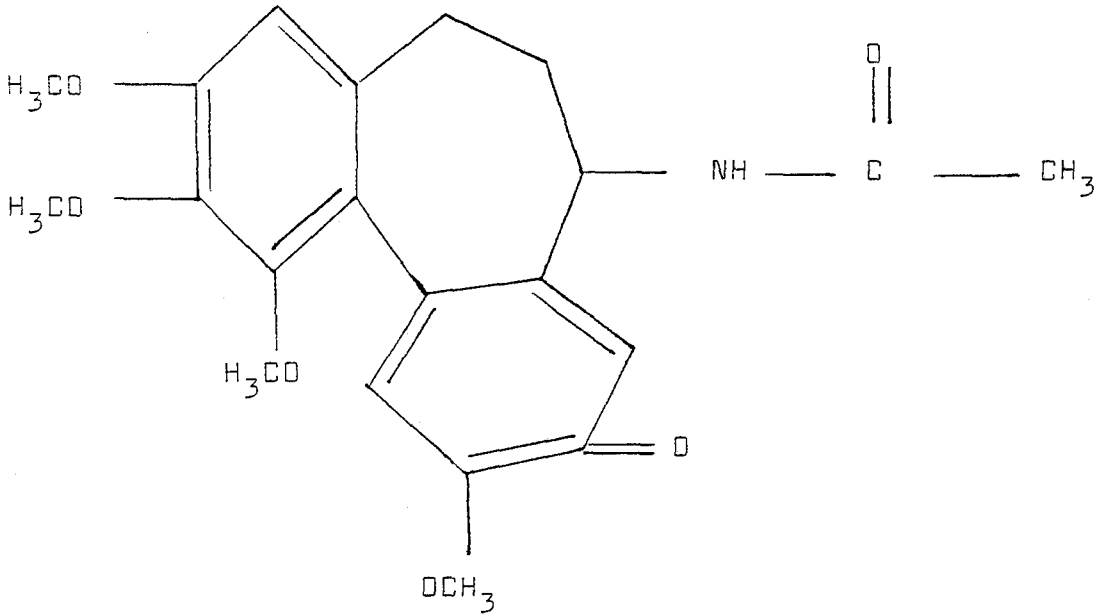
GENEL BİLGİ:

Kolşisin, *Colchicum autumnale*'nin bir alkaloididir. Bitki, Orta ve Güney Avrupa'da yetişmektedir. Türkiye'de Trakya'da Edirne civarında ve Çanakkale'de Kazdağı'nda bulunur. Bu, adından da anlaşılacağı gibi sonbaharda çiçek açan bir bitkidir. Bitki olgunlaştıktan sonra tohumlar toplanıp kurutulur. Olgunlaşınca siyahımsı bir renk alan tohumlar 1-2 mm çapında, üzeri pürtüklü kürecikler şeklindedir. Tohumlar %0.3-1.2 alkaloid içerir. Elde edilen alkaloidler A,B,C,D,E ve F harfleri ile gösterilmiştir. Bu alkaloidlerden en çok bilineni A maddesidir. Buna kolşisin adı verilmektedir. Şekil III'de kolşisinin açık formülü görülmektedir(24).

Kolşisinin azotu halka dışındadır ve bir asetamid vardır. Bu asetamid grubu 4 tane metoksil taşıyan benzo-sikloheptano tropolon halka sisteminde sikloheptana bağlı olarak bulunur. Burada tropolon bir keton grubu içeren yedili ve doymamış bir halkadır. Dört metoksil grubunun

Üçü benzen, biri tropolon halkasına bağlanmıştır. Kolşisin ve diğer alkaloidler ışık karşısında dayanıksızdır. Tropolon halkası ışıkta parçalanır ve molekül yapısı bozulur(24).

ŞEKİL III: KOLŞİSİNİN KİMYASAL FORMÜLÜ



TARİHÇE:

Bitkiden elde edilen ilaçların ilk olarak M.S.altıncı yüzyılda Aleksander of Tralles eklem ağrıları için önermiştir. Kolşisin Bizans hekimlerince Hermodactyl(Hermes'in parmağı) olarak bilinirdi. Articulorum (eklemlerin ruhu) adı da verilmiştir. 1763'de Baron Anton Von Störk akut Gut atağı tedavisinde ilacı kullanmıştır. Kendisi de Gut hastası olan Benjamin Franklin Birleşik Devletler'e kolşisin tedavisinin girmesini sağlamıştır. Kolşisin alkaloidini 1820'de Felletier ve Caventou Colchicum'dan izole ettiler(25).

ETKİ MEKANİZMASI VE KLİNİK KULLANIMI:

Kolşisin Gut, Ailesel Akdeniz ateşi, Behçet hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır. Perikarditlerde yinelemeyi önlemek amacıyla üç hastada başarı ile kullanılmıştır. Bir kollegen sentez inhibitörü olan kolşisin siroz tedavisinde kullanılmış ve umut verici sonuçlar alınmıştır(1,2).

Kolşisin antimitotik etkilidir. Mitozu vinkristin, vinblastin, podofilin ve griseofulvin gibi metafaz safhasında durdurur. Mikrotübüler protein(=tubulin) ile bağlanma yeteneğinde olup, mitotik liflerin fonksiyonunu etkiler ve depolimerizasyona yol açarak fibriler mikrotübüllerin yapısını bozar. Hem invivo hem de invitro polimorfonükleer lökositlerin çeşitli fonksiyonlarını bloke eder(3).

Ürik asidin böbrekten atılımını ya da kan konsantrasyonunu etkilemez. Ana etki, granülositlerin inflamasyon bölgesine göçünü inhibe etmesi ve böylece orada laktik asit ve proinflamatuvar enzimlerin fagositoz sırasında oluşumunu önleyerek inflamatuvar yanıtı kırmasıdır(26). Spilberg ve arkadaşlarının öne sürdüğü bir teoriye göre de kolşisin urat kristallerinin fagositozunu önlemez, ancak lökositlerden eklem ağrısı ve inflamasyon oluşturan bir glikoproteinin salınımını engeller(27). Ayrıca, kolşisin mast hücrelerinden histamin içeren granüllerin salınımını, pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonunu ve melanin granüllerinin taşınmasını önler. Organizma ısısını düşürür, santral depresanlara duyarlılığı arttırır. Santral vazomotor uyarı ve vazokonstrüktör etki

ile kan basıncında artma oluşturur(26).

Kolşisin kollagen prekürsörlerinin hücreler arası hareketini önlemekte, ekstrasellüler aralığa transportunu inhibe etmektedir. Farelerde hepatik kollagen oluşturucu enzimlerin etkinliğini azaltmakta ve invitro olarak kollagenaz yapısını uyarıcı etki göstermektedir(28). İnflamasyonun bağ dokusu metabolizmasını düzenleyen temel mekanizma olabileceğine ilişkin kanıtlar vardır. İnflamatuar alanlarda lenfoid komponentlerle fibroblastların yakınlığı ve fibroblast kemotaksisini, proliferasyon ve protein sentezini etkileyen lenfokinlerin üretimi bugün için iyi bilinmektedir(29). Bu etkileri nedeni ile temelinde inflamasyon ve fibrozis olan birçok hastalığın tedavisi için kolşisin önerilmiştir. Kolşisinin, hayvanlardaki deneysel sirozun, insanlarda ise primer biliyer siroz , alkol ve posthepatitik sirozun tedavisinde kullanımına ilişkin sonuçlar cesaret vericidir(28,30,31,32,33,34,35,36).

Primer biliyer sirozlu hastalarda kolşisinin mononükleer hücrelerde artmış olan İnterlökin-1 düzeyini azalttığı ve lipoproteinlerce uyarılan İnterlökin -1 stimülasyonunu %50 oranında inhibe ettiği bulunmuştur. Ayrıca primer biliyer sirozlu hastaların lipoproteinle uyarılmış monosit kültür süpernatantları, insan deri fibroblastlarının proliferasyonunu %50 oranında arttırmaktadır. Kolşisin ile tedavi edilen primer biliyer sirozlu hastalardan elde edilen aynı süpernatantların belirgin şekilde fibroblastların proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir(3). Kolşisinin beyaz seri

hücrelerindeki pik konsantrasyonunun, plazma pik konsantrasyonunun 16 katı olduğu gösterilmiştir(37). Kolşisinin lenfositlerdeki konsantrasyonu terapotik etkileri ile ilgili olabilir. Karbon tetraklorür verilen sıçanlarda kolşisin, prolin hidroksilaz etkinliğinin artmasını engellemeden karaciğer kollageninin artışını önler. Karaciğer kollageninin artışının önlenmesi kolşisinin antimikrotübüler etkisi ile olabilir.

Kolşisinin Gut hastalığı, Ailesel Akdeniz ateşi, Nekrotizan vaskülit ve Dermatitis herpetiformisde polimorfonükleer hücre fonksiyonunu inhibe ederek(38); Sklerodermada kollagenaz yapımını arttırarak ve polimorfonükleer ile mononükleer hücre fonksiyonlarını değiştirerek; Behçet hastalığında polimorfonükleer hücre kemotaksisini inhibe ederek(39); Ankilozan Spondilitte ve Zedelenmiş Disk sendromunda lizozomların stabilizasyonunu sağlayarak ve polimorfonükleer hücrelerden enzim salgılanmasını inhibe ederek(40); Multipl Skleroziste prostoglandin F2 α yı inhibe ederek ve tromboxane A₂ ile prostoglandin E₁ yapımını arttırarak etkili olduğu gösterilmiştir. Amiloidoziste kolşisinin etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte polimorfonükleer hücre fonksiyonunu değiştirmesinin etkili olduğu sanılmaktadır. Paget hastalığında kolşisinin antimikrotübüler ve genel antiinflamatuvar etkilerinin yarar sağladığı düşünülmektedir(40).

UYGULANMA ŞEKLİ:

Kolşisin oral ya da intravenöz yoldan uygulanır. Subkütan ya da intramüsküler enjeksiyonlar ciddi lokal irritasyonlar yaptığından kullanılmaz. İntravenöz yoldan 2-5 dakikada

verilmeli, infüzyon şeklinde verilecekse dilüsyon serum fizyolojikle yapılmalıdır. Oral alınan bir drajede 0.5mg kolşisin karşılığı 15.6mg Colchicum tohumu kuru ekstresi bulunur.

YAN ETKİLERİ:

Kolşisinin yan etkileri genellikle geri dönüşümlü olup, başlıcaları bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısıdır. Bildirilen diğer komplikasyonlar nadirdir. Kronik kullanımda alopesi, agranülositoz, aplastik anemi, myopati, nöropati, angionörotik ödem, epistaksis, kromozomal disfonksiyon, azospermi, meteorizm, peptik ülser, intravenöz uygulamada uygulanan sahada tromboflebit gibi yan etkiler bildirilmiştir(2,3,25,26). Ciddi gastrointestinal, renal ya da kardiyak bozukluk ve gebelik dışında kesin kontrendikasyonu yoktur.

Kolşisine bağlı ölümler genellikle ilacın intravenöz yolla yüksek dozlarda verilmesine bağlıdır. Yüksek dozlarda hipovolemi, şok, hematüri ve oligüri yapabilir. Zehirlenme ve aşırı doz durumlarında gastrik lavaj, diyare varsa antidiyareik, ağrıya ve şoka yönelik önlemler yanısıra hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz önerilmiştir(37).

Kolşisin toksisitesi sinir sistemi, gastrointestinal sistem, hepatik veya hematopoetik sistemin tümünü veya bir kısmını tutabilir. Hızlı çoğalan intestinal, epitel ve hematopoetik hücreler kolşisinin toksik etkilerine en duyarlı olan hücrelerdir. Kronik kolşisin kullanımında kemik iliği

incelemeleri tüm hücre serilerinde orta derecede hiposellülarite ile geç myeloid ve eritroid dizide belirgin displastik değişiklikler olduğunu göstermiştir(31).

Kolşisin dolaşımdaki lökositlerin sayı ve fonksiyonlarını etkilemektedir. Tavşan ve köpeklerde yüksek doz kolşisinin subkütan enjeksiyonu dolaşımdaki lökositlerde hızlı ve geçici azalmaya neden olmuştur. Kolşisin nötrofil hareketleri, kemotaksis, adezivite ve fagositozun çeşitli basamaklarını inhibe eder(37).

GEREÇLER VE YÖNTEM

KONTROL GRUBU:

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane personeli ve İç Hastalıkları polikliniğine başvurup kronik karaciğer hastalığı, Diabetes Mellitus ve böbrek patolojisi olmayan 10 denek kontrol grubu olarak alındı.

HASTA GRUBU:

Nisan 1989-Eylül 1989 tarihleri arasında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine başvurup kronik karaciğer hastalığı ön tanısı alan 19 olgu çalışmanın hasta grubunu oluşturdu.

KONTROL GRUBU DENEKLERDE ARAŞTIRMA ÖNCESİ HAZIRLIK

ÇALIŞMALARI:

Kontrol grubunu oluşturan 10 denekte tam kan sayımı, PT, aktive parsiyel tromboplastin zamanı(aPTT), idrar tetkiki (özellikle şeker ve aseton), aspartat aminotransferaz(AST), alanin aminotransferaz(ALT), alkalen fosfataz, total protein, albumin, total lipid, total kolesterol, total bilirubin, direkt bilirubin, açlık kan şekeri, kan üre azotu, serum kreatinin değerleri ile hepatit B virus işaretleri (HB_sAg, Anti HB_s, HB_eAg, Anti HB_e ve Anti HB_c) çalışıldı. Diabetes Mellitus, böbrek ve karaciğer patolojisi öykü, fizik inceleme ve biyokimyasal tetkiklerle ekarte edilen bu 10 deneğe daha sonra açık-

lanacağı şekilde oral galaktoz tolerans testi uygulandı.

HASTA GRUBUNDA ARAŞTIRMA ÖNCESİ HAZIRLIK

ÇALIŞMALARI:

Çalışmanın hasta grubunu oluşturan ve kronik karaciğer hastalığı düşünülen 19 olgu Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğine yatırılarak incelendi. Olguların hepsinde tam kan sayımı, PT, aPTT, idrar tetkiki, AST, ALT, alkalin fosfataz, total protein, albumin, total lipid, total kolesterol, total bilirubin, direkt bilirubin, açlık kan şekeri, kan üre azotu, serum kreatininini, HB_sAg, Anti HB_s, HB_eAg, Anti HB_e ve Anti HB_c çalışıldı. Tüm olgulara üst karın ultrasonografisi uygulandı.

Daha sonra olgulara karaciğer iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Ascitesli hastalarda biyopsi öncesi ascites tedavisi usulüne uygun olarak (tuz ve su kısıtlaması, gerekirse diüretik) yapıldı. Ascites miktarı biyopsi için elverişli ölçüye getirilerek karaciğer iğne aspirasyon biyopsisi uygulandı. PT'nin kontrolün en çok 3 sn üzerinde, trombosit sayısının 100.000/mm³ in üzerinde olması şartları arandı. PT kontrole göre 3sn den uzun olan 3 hastaya Vit K 10mg 3 gün süre ile intramüsküler uygulandı. Vit K verilmesine rağmen protrombin zamanı düzelmeyen 2 hasta ile trombosit sayısı 100.000/mm³ in altında olan 5 hastaya biyopsi öncesi başlamak ve girişim sırasında devam etmek üzere taze donmuş plazma, taze kan veya trombosit süspansiyonu verildi. Biyopsiler Menghini tipi iğnelerle yapıldı. Biyopsi sonrası hastalar 4 saat süre ile sırtüstü yatırıldı.

Kanama ve diğler komplikasyonlar ağısından 2 saat süre ile her 15 dk da bir nabızları sayıldı ve kan basınçları ölçüldü. Hastaların hiçbirinde biyopsi sonrası komplikasyon görülmeydi.

Alınan doku örnekleri Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında incelendi. Elde edilen histopatolojik bulgulardan kronik aktif hepatit, kronik aktif hepatit + presiroz ve siroz olan 15 olgu çalışma kapsamına alındı. Histopatolojik tanısı kronik persistan hepatit çıkan 4 olgu çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan 15 olgunun her birine oral galaktoz tolerans testi uygulandı. Tüm olgularda testin uygulanabilmesi için gerekli olan renal patoloji ve Diabetes Mellitus olmaması şartları arandı. Bu amaçla renal fonksiyonlar açısından proteinürinin negatif, kan üre azotu ve serum kreatinin değerlerinin normal olmasına; Diabet yönünden de idrarda şeker ve asetonun negatif, açlık kan şekerinin normal düzeyde olmasına dikkat edildi.

KONTROL VE HASTA GRUBUNA UYGULANAN ORAL GALAKTOZ

TOLERANS TESTİ:

Galaktoz tolerans testinde prensip, organizmaya giren galaktozun ancak karaciğer hücreleri tarafından glukozaya çevrilmesi, bu hücrelerin fonksiyon bozukluğu durumunda dolaşıma geçen galaktozun idrarla atılması ve bu atılan miktarın tayini esasına dayanır(41,42).

TESTİN YAPILIŞI:

Bir gece öncesi saat 24.00'den sonra aç olan hastaya sabah 08.00'de 1 bardak su içinde eritilen 40gr galaktoz içirildi. Olgular sabahtan akşama kadar mümkün olduğunca yatak istirahatinde tutuldu. Test süresince karbonhidrat içeren besinler verilmedi. Her olgu için 4 adet temiz idrar kabı hazırlandı. Galaktoz içirildikten sonraki 24 saatlik süre boyunca idrarlar hazırlanan kaplarda toplandı. Birinci kap içine saat 08.00-10.00 arasında, ikinci kaba 10.00-12.00 arasında, üçüncüye 12.00-18.00 arasında ve dördüncüye de saat 18.00'den ertesi sabah 08.00'e kadar olan idrar konuldu. Bu dört idrar örneğinin her birinde glukoz miktarı kantitatif Fehling ayıracı ile tayin edildi.

Kantitatif Fehling Ayıracının Hazırlanması:

-Fehling A: 35gr bakır sülfat($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) 300-400ml distile suda çözüldürüldü. 5ml yoğun sülfirik asit(H_2SO_4) katıldı. Distile su ile 1lt'ye tamamlanıp karıştırıldı.

-Fehling B: 150gr potasyum sodyum tartarat($\text{C}_4\text{H}_4\text{KNaO}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) ve 135gr sodyum hidroksit ayrı ayrı bir miktar distile suda çözüldürüldü. Her iki çözüntü karıştırılarak distile su ile 1 litreye tamamlandı.

Fehling Ayıracının Titrasyonu:

Isıya dayanıklı bir erlenmeyer içine 10ml Fehling A çözeltilisi, 10ml Fehling B çözeltilisi ve 5ml %5'lik potasyum ferrosiyanyür($\text{K}_4(\text{Fe}(\text{CN})_6) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) konuldu. Erlenmeyer alttan ısıtılmaya bırakıldı. 5ml'lik bir pipet %0.5 lik glukoz

çözeltisi ile dolduruldu. Erlenmeyer içindeki karışım kaynamaya başlayınca glukoz çözeltisi pipetten damlatıldı ve karıştırılarak titrasyon yapıldı. Önce yeşil, sonra sarı ve bir damla daha eklenince siyah bir renk oluştu. Siyah renk oluştuğunda titrasyona son verildi.

Harcanan glukoz çözeltisinin hacmi kaydedildi. Bu hacim "g"(ml) olarak gösterildi. 20ml kantitatif Fehling ayıracı 5xg(=mg olarak harcanan glukoz miktarı)'a eşdeğerdir.

İdrarda Glukoz Miktarının Belirlenmesi:

Erlenmeyer içine Fehling ayıracının titrasyonundaki gibi aynı ayıraçlar aynı miktarlarda konuldu. 5ml'lik pipet idrarla dolduruldu. Aynı şekilde titrasyon yapıldı. Siyah renk oluştuğunda titrasyona son verildi. Titrasyonda harcanan idrar miktarı "V"(ml) ile gösterildi. Buna göre;

İdrarda glukoz(mg/ml) = $\frac{5xg}{V}$ şeklinde hesaplandı(41). Her olgu için 4 idrar örneğinin her birinde bu yöntemle glukoz miktarı belirlendi.

Galaktoz tıpkı glukoz gibi Fehling ayıracını indirger. Aralarında miktar farkı vardır. Örneğin 20.4mg glukozun indirgeyebildiği 20ml'lik bir Fehling karışımını galaktozun 24.4mg lık miktarı indirgeyebilir. Bu nedenle Fehling ayıracı daha önceden glukozu göre ayarlanarak glukoz eşdeğeri belirlendi. Mililitrede miligram olarak bulunan glukoz miktarı $\frac{24.4}{20.4} = 1.2$ faktörüyle çarpılarak galaktoz cinsinden miktar bulundu.

İlk 2 saatlik idrar örneğinde litrede 6gr'dan az, ikinci 2 saatlik idrar örneğinde litrede 1.5gr'dan az galaktoz bulunması, üçüncü ve dördüncü örneklerde bulunmaması normal değerler olarak yorumlandı(41,43).

HASTA GRUBUNDA UYGULANAN KOLŞİSİN TEDAVİ PROTOKOLU:

Hasta grubunu oluşturan 15 olguya kollagen inhibitörü olan kolşisin 2 ay süre ile günde 1mg (2x0.5mg) dozunda verildi. Hastaların diyet düzenlemesi, semptomatik ve ascites tedavisine devam edildi. Hastaların hiçbirinde kolşisin tedavisi için kontrendikasyon sınırları olan son iki hafta içinde gastrointestinal kanama epizodu veya ensefalopati görülmüş olması, serum albumin düzeyinin 1.5gr/dl nin altında olması veya serum total bilirubin düzeyinin 10gr/dl nin üstünde olması söz konusu değildi.

HASTA GRUBUNDA KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI YAPILAN

ÇALIŞMALAR:

2 ay kolşisin kullanımı sonrası kontrole gelen olgularda tam kan sayımı, PT, aPTT, AST, ALT, alkalin fosfataz, total protein, albumin, total lipid, total kolesterol, total bilirubin ve direkt bilirubin düzeyleri çalışıldı. Her olgu için oral galaktoz tolerans testi tekrarlandı.

Kolşisin tedavisi öncesi ve sonrası klinik, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile oral galaktoz tolerans testi sonuçları karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler için

1-t testi

2-Kikare uygulandı(44).

BULGULAR

Çalışmanın kontrol grubunu oluşturan 10 deneğin 2'si (%20) erkek, 8'i (%80) kadındı. Yaşları 25 ile 67 arasında değişen bu grupta yaş ortalaması 45.70'di. Hasta grubunun 10'u (%66.7) erkek, 5'i (%33.3) kadın olup, yaşları 19 ile 75 arasında değişiyordu. Hasta grubunda yaş ortalaması 47.87 idi. Kontrol ve hasta grubu yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadı ($P > 0.05$).

HASTA GRUBUNUN KOLŞİSİN ÖNCESİ FİZİK İNCELEME

BULGULARI

Hasta grubunu oluşturan 15 olgunun fizik incelemeleri sonucunda olguların 6'sında (%40) ascites, 4'ünde (%26.7) hepatomegali (orta klavikular çizgide 1-3cm arası), 10'unda (%66.7) splenomegali (orta klavikular çizgide 2-5cm arası), 3'ünde (%20) ikter ve 2 olguda da (%13.3) karında venöz belirginlik saptandı.

HASTA GRUBUNUN KOLŞİSİN SONRASI FİZİK İNCELEME

BULGULARI

Hasta grubunda kolşisin öncesi 6 hastada saptanan ascites, kolşisin sonrası yapılan fizik incelemede 3 hastada (%20) saptandı. Kolşisin sonrası olguların 2'sinde (%13.3) hepatomegali bulundu. Kolşisin tedavisi öncesi 10 olguda bulunan splenomegali, tedavi sonrası 5 olguda (%33.3) kayboldu.

KONTROL VE HASTA GRUBUNUN HEMATOLOJİK BULGULARI

Kontrol grubunda hemoglobin(Hb), beyaz küre(BK),hematokrit(Hct), trombosit, PT ve aPTT değerleri normal sınırlarda bulundu. Kontrol grubu deneklerinin hematolojik değerleri Tablo II'de gösterilmiştir.

TABLO II:KONTROL GRUBU DENEKLERİNİN TAM KAN SAYIMI, PT ve aPTT DEĞERLERİ

DENEK NO	YAŞ	CİNS	Hb g/dl	BK /mm ³	Hct %	Trombosit /mm ³	PT sn(14)	aPTT sn(26)
1	25	E	15.9	9200	46.3	280.000	14	26
2	50	K	13.7	5300	40.8	368.000	14	26
3	39	K	12.8	9600	38.4	189.000	14	26
4	67	K	13.1	6600	40.8	257.000	14	26
5	58	K	12.8	6900	38.6	226.000	14	28
6	57	K	12.8	6200	38.7	306.000	16	26
7	55	K	13.0	8800	38.8	303.000	16	26
8	34	K	13.7	6500	41.0	393.000	14	26
9	36	K	12.8	6500	37.0	241.000	14	26
10	36	E	15.6	7600	46.0	296.000	14	26

Hasta grubu olgularının kolşisin tedavisi öncesi Hb değerleri ortalaması 11.0 olarak bulundu. Olguların 9'unda(%60) Hb değeri 11 gr/dl'in altında idi. BK değerlerinin ortalaması 6393.33 olup 5 hastada (%33.3) 4000/mm³ in altında bulundu.Hct değerleri 5 hastada (%33.3) %32 nin altında idi. Hct değerleri-

nin ortalaması 35.0 olarak hesaplandı. Trombosit sayısı ortalaması 129666 olup, 12 hastada (%80) $150000/\text{mm}^3$ in altında idi. PT 3 hastada (%20) kontrole göre 3 sn nin üzerinde bulundu(Ortalama 15.67). aPTT 4 olguda (%26.7) kontrole göre 3sn den uzun-du(Ortalama 28.53).

Hasta grubunun kolşisin verilmeden önceki hematolojik değerleri Tablo III'de verilmiştir.

TABLO III:HASTA GRUBUNUN KOLŞİSİN ÖNCESİ TAM KAN SAYIMI, PT ve aPTT DEĞERLERİ

HASTA NO	YAŞ	CİNS	Hb g/dl	BK ₃ /mm ³	Hct %	Trombosit /mm ³	PT sn(14)	aPTT sn(26)
1	43	E	8.1	8500	23.6	75.000	17	28
2	59	E	8.1	3200	27.6	60.000	16	26
3	73	E	12.0	7200	44.0	120.000	14	28
4	37	K	13.3	9800	40.0	304.000	14	26
5	42	E	8.74	9600	27.0	141.000	19	34
6	27	E	9.9	3000	32.5	57.000	19	31
7	60	E	11.8	9500	38.5	208.000	16	29
8	60	E	16.8	9200	46.3	145.000	14	26
9	75	E	13.4	3900	36.7	75.000	14	30
10	35	E	9.3	3900	29.7	124.000	15	28
11	65	K	9.8	4800	32.0	110.000	14	26
12	42	K	10.4	9400	44.0	200.000	14	26
13	40	K	10.9	5200	32.7	115.000	14	26
14	19	E	12.1	5900	37.4	70.000	21	38
15	41	K	10.29	2800	33.0	141.000	14	26

HASTA GRUBUNUN KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI HEMATOLOJİK
BULGULARI

Hasta grubundaki olguların kolşisin tedavisi sonrasında Hb değerleri ortalaması 12.63 olarak bulundu. Olguların 2'sinde (%13.3) Hb değeri 11 gr/dl nin altında idi. BK değerlerinin ortalaması 5760 olup, 4 hastada (%26.7) 4000/mm³ ün altında bulundu. Hct değerleri 1 hastada (%6.7) %32'nin altında idi. Hct değerleri ortalaması 38.39 olarak hesaplandı. Trombosit sayılarının ortalaması 117400 olup, 11 hastada (%73.3) 150000/mm³ ün altında idi. PT 1 hastada (%6.7) kontrole göre 3 sn nin üzerinde bulundu (Ortalama 15.27). Aktive parsiyel tromboplastin zamanı 1 olguda (%6.7) kontrole göre 3 sn den uzundu(Ortalama 27.13).

Hasta grubunun kolşisin tedavisi sonrası hematolojik değerleri Tablo IV'de verilmiştir.

TABLO IV:HASTA GRUBUNUN KOLŞİSİN SONRASI TAM KAN SAYIMI,
PT ve aPTT DEĞERLERİ

HASTA NO	Hb g/dl	BK /mm ³	Hct %	Trombosit /mm ³	PT sn(14)	aPTT sn(26)
1	12.8	4200	37.6	58.000	16	26
2	10.7	2100	34.3	26.000	16	26
3	12.7	5200	42.1	144.000	14	28
4	13.3	5700	41.0	155.000	14	26
5	10.2	8600	30.9	149.000	16	29
6	13.5	2000	40.6	36.000	17	28
7	12.2	12600	36.0	286.000	16	28
8	18.4	8300	55.1	45.000	14	26
9	11.9	4100	34.0	92.000	16	28
10	12.4	3700	38.5	120.000	16	28
11	11.8	3000	34.6	101.000	14	26
12	14.3	7600	41.3	188.000	14	26
13	11.2	6800	33.7	89.000	14	26
14	13.4	6600	41.3	96.000	18	30
15	11.4	5900	34.8	176.000	14	26

Hasta grubunda kolşisin öncesi Hb ortalaması 11.0, sonrası ortalama 12.63 idi. Aradaki fark istatistiksel açıdan önemli bulundu ($P < 0.05$). BK değerlerinin kolşisin öncesi (6393.33) ve sonrası (5760) ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli farklılık yoktu ($P > 0.05$). Hct değerleri ortalaması ilaç öncesi 35.0, ilaç sonrası 38.39 olup, aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($P < 0.05$). Trombosit sayıları ortalaması kolşisin öncesi 129.666, sonrası 117.400 idi. Aralarında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadı ($P > 0.05$). PT açısından kolşisin öncesi (ortalama 15.67) ve sonrası (ortalama 15.27) değerler arasında istatistik olarak önemli fark görülmedi ($P > 0.05$). aPTT değerlerinin kolşisin verildikten sonra (ortalama 27.13), kolşisin öncesine (ortalama 28.53) göre düzelme gösterdiği ve bu düzelmelerin istatistiksel olarak önemli olduğu bulundu ($P < 0.05$).

KONTROL VE HASTA GRUBUNUN KAN BİYOKİMYA BULGULARI

Kontrol grubundaki deneklerde AST, ALT, alkalin fosfataz, total lipid, total kolesterol, total protein, albumin, total bilirubin, direkt bilirubin, açlık kan şekeri, kan üre azotu ve serum kreatinin değerleri normal düzeylerde bulundu. Kontrol grubunun kan biyokimya değerleri Tablo V'de gösterilmiştir.

TABLO V: KONTROL GRUBU DENEKLERİNİN KAN BİYOKİMYA DEĞERLERİ

DENEK NO	AST ü/ml	ALT ü/ml	ALKALEN FOSFATAZ İ.Ü/ml	TOTAL LİPİD mg/dl	TOTAL KOLESTEROL mg/dl	TOTAL PROTEİN gr/dl	ALBUMİN gr/dl	TOTAL DİREKT BİLİRUBİN mg/dl	AÇLIK KAN ŞEKERİ mg/dl	KAN ÜRE AZOTU mg/dl	SERUM KREATİNİN mg/dl	
1	14	12	54	770	252	6.8	4.3	1.0	0.6	61	11	0.6
2	31	21	36	880	270	6.8	3.8	0.7	0.3	78	11	0.6
3	12	12	60	680	217	6.0	4.0	0.7	0.3	84	11	0.4
4	14	12	56	890	280	6.5	3.8	0.7	0.4	90	16	0.7
5	18	22	53	770	240	7.0	4.0	0.7	0.4	82	12	0.6
6	16	16	65	590	190	6.3	4.2	0.7	0.4	90	10	0.5
7	12	12	48	640	217	6.1	4.7	0.6	0.3	67	11	0.5
8	12	12	52	770	235	6.1	4.6	1.0	0.7	87	16	0.7
9	12	12	80	680	200	7.1	4.4	0.7	0.4	79	12	0.5
10	12	12	72	680	230	7.0	4.2	0.7	0.4	81	11	0.5

Hasta grubu olgularında kolşisin tedavisi öncesi AST değerleri ortalaması 63.6 olarak bulundu. Olguların 7'sinde (%46.7) AST değeri 45 Ü/ml nin üzerinde idi. ALT değerleri ortalaması 56.53 olup, 6 hastada (%40) 45 Ü/ml nin üzerinde bulundu. Alkalen fosfataz ortalaması 131.73 olarak hesaplandı. 7 hastada (%46.7) alkalen fosfataz değeri 92 İ.Ü/ml nin üstünde bulundu. Olgularda total lipid ortalaması 704, total kolesterol değerlerinin ortalaması ise 233.8 olarak hesaplandı. Total protein değerlerinin ortalaması 6.28 olup, 4 olguda (%26.7) 6 gr/dl nin altında bulundu. Albumin değerleri 5 hastada(%33.3) 3.5 gr/dl nin altında idi (ortalama 3.66). Total bilirubin değerlerinin ortalaması 1.49 olarak hesaplandı. Olguların 3'ünde (%20) total bilirubin 2 mg/dl nin üzerinde bulundu. Direkt bilirubin değerlerinin ortalaması 0.75 idi.

Olguların hepsinde açlık kan şekeri, kan üre azotu ve serum kreatinin değerleri normal sınırlar içindeydi.

Hasta grubu olgularının kolşisin öncesi kan biyokimya değerleri Tablo VI'da verilmiştir.

TABLO VI: HASTA GRUBUNUN KOLŞİSİN ÖNCESİ KAN BİYOKİMYA DEĞERLERİ

HASTA NO	AST ü/ml	ALT ü/ml	ALKALEN FOSFATAZ İ.Ü/ml	TOTAL LİPİD mg/dl	TOTAL KOLESTEROL mg/dl	TOTAL PROTEİN gr/dl	ALBUMİN gr/dl	TOTAL DİREKT BİLİRUBİN mg/dl	AÇLIK KAN ŞEKERİ mg/dl	KAN ÜRE AZOTU mg/dl	SERUM KREATİNİNİ mg/dl	
1	28	20	21	590	150	6.0	3.5	3.1	0.9	90	19	0.8
2	38	40	32	660	217	6.1	3.5	0.6	0.3	68	27	1.3
3	55	44	45	640	217	5.8	3.1	2.5	1.3	90	11	0.5
4	102	112	217	980	320	7.7	5.1	1.0	0.7	79	15	0.4
5	42	36	52	560	146	4.8	3.0	2.0	1.3	100	27	1.2
6	38	18	94	400	105	5.0	3.0	2.2	0.4	75	10	0.5
7	42	31	56	640	217	7.0	4.2	1.2	0.7	87	24	1.2
8	68	62	188	880	300	7.3	4.2	1.7	0.9	94	21	0.9
9	95	54	105	630	208	7.2	4.0	0.9	0.5	73	18	0.8
10	76	62	249	740	217	6.1	3.5	1.8	1.0	93	16	0.8
11	40	26	58	680	220	6.0	3.2	0.6	0.3	78	14	0.6
12	180	160	34	660	217	5.8	3.5	0.9	0.6	79	14	0.5
13	14	12	13	790	225	6.0	3.4	0.6	0.3	93	16	0.6
14	42	40	212	530	248	6.3	3.7	1.7	0.9	63	20	1.0
15	94	130	600	1180	500	7.1	4.0	1.5	1.2	81	14	0.8

Kontrol grubu AST ortalaması(15.3) ile hasta grubu AST ortalaması(63.6) arasında istatistiksel açıdan önemli düzeyde farklılık bulundu($P < 0.001$). ALT değerleri kontrol grubu(ortalama 14.3) ile hasta grubu(ortalama 56.53) arasında istatistiksel olarak önemli farklılık gösterdi($P < 0.01$). Alkalen fosfataz değerleri ortalaması kontrol grubunda 57.6, hasta grubunda 131.73 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildi. Total protein değerlerinin ortalaması kontrol grubunda 6.57, hasta grubunda 6.28 olup, istatistiksel olarak önemli farklılık göstermedi. Albumin düzeyleri ortalaması kontrol grubunda 4.2, hasta grubunda 3.66 olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu($P < 0.01$). Total bilirubin değerleri kontrol grubu(ortalama 0.75) ile hasta grubu(ortalama 1.49) arasında istatistiksel olarak önemli farklılık gösterdi($P < 0.01$). Direkt bilirubin düzeyleri ortalaması kontrol grubunda 0.42, hasta grubunda 0.75 olup, ikisi arasındaki fark istatistiksel olarak önemli düzeyde bulundu($P < 0.01$).

HASTA GRUBUNUN KOLŞİSİN TEDAVİSİ SONRASI KAN BİYOKİMYA BULGULARI

Hasta grubunda kolşisin tedavisi sonrası AST değerleri ortalaması 40.87 olarak bulundu. Olguların 5'inde (%33.3) AST değeri 45ü/ml nin üzerinde idi. ALT değerleri ortalaması 42.47 olup, 4 hastada(%26.7) 45ü/ml nin üzerinde bulundu. Alkalen fosfataz ortalaması 103.6 olarak hesaplandı. Olguların 7'sinde(%46.7) alkalen fosfataz değeri 92İ.Ü/ml nin üstünde idi. Olgularda total

lipid ortalaması 672, total kolesterol değerlerinin ortalaması ise 199.93 olarak bulundu. Total protein değerlerinin ortalaması 6.6 olup, 4 olguda(%26.7) 6gr/dl nin altında bulundu. Albumin değerleri 3 hastada(%20) 3.5gr/dl nin altında idi(ortalama 3.84). Total bilirubin değerlerinin ortalaması 1.25 olarak hesaplandı. Olguların 2'sinde(%13.3) total bilirubin 2mg/dl nin üzerinde bulundu. Direkt bilirubin değerlerinin ortalaması 0.71 idi.

Hasta grubundaki olguların kolşisin tedavisi sonrası kan biyokimya değerleri Tablo VII'de verilmiştir.

TABLO VII:HASTA GRUBUNUN KOLŞİSİN SONRASI KAN BİYOKİMYA DEĞERLERİ

HASTA NO	AST ü/ml	ALT ü/ml	ALKALEN FOSFATAZ İ.Ü/ml	TOTAL LİPİD mg/dl	TOTAL KOLESTEROL mg/dl	TOTAL PROTEİN gr/dl	ALBUMİN gr/dl	TOTAL BİLİRUBİN mg/dl	DİREKT BİLİRUBİN mg/dl
1	18	16	45	720	200	7.3	4.1	2.2	0.9
2	14	12	43	630	175	6.1	4.1	0.6	0.2
3	38	18	90	560	157	6.5	4.1	2.5	1.0
4	48	28	250	810	263	7.0	4.0	0.8	0.4
5	40	28	56	580	150	5.8	4.0	1.2	0.8
6	42	25	125	550	142	6.1	3.9	1.3	0.7
7	10	10	95	890	280	7.1	4.2	1.9	1.2
8	72	54	68	660	208	7.5	4.5	1.7	1.2
9	48	32	104	500	135	5.1	2.8	1.2	0.9
10	28	62	213	810	252	7.7	3.6	1.2	0.9
11	24	12	40	620	190	5.8	3.2	0.7	0.4
12	86	180	50	560	157	7.0	4.3	0.8	0.4
13	24	14	26	750	200	5.8	3.2	0.9	0.6
14	16	16	256	640	250	7.1	3.8	0.9	0.5
15	105	130	93	800	240	7.1	3.8	0.9	0.6

Kolşisin verilmeden önce hasta grubunun AST ortalaması 63.6, verildikten sonraki ortalama 40.87 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu($P < 0.01$).

ALT ortalaması kolşisin öncesi 56.53, sonrası 42.47 olarak tespit edildi. İkisi arasında istatistiksel olarak önemli farklılık vardı($P < 0.05$).

Alkalen fosfataz değerleri ortalaması kolşisin öncesi grupta 131.73, kolşisin sonrasında 103.6 olarak bulundu. Alkalen fosfataz değerlerinde kolşisin tedavisi sonrasında görülen azalma istatistiksel açıdan önemli farklılık göstermedi ($P > 0.05$).

Total lipid değerlerinin ortalaması tedavi öncesi 704, tedavi sonrası 672 olup, ikisi arasında istatistiksel açıdan önemli farklılık bulunmadı($P > 0.05$). Total kolesterol düzeyleri kolşisin öncesi (ortalama 233.8) ve sonrası (ortalama 199.93) grup arasında istatistiksel olarak önemli fark göstermedi($P > 0.05$).

Total protein ortalaması kolşisin verilmeden önce 6.28, kolşisin sonrası 6.6 olarak bulundu. Total protein değerlerinde kolşisin tedavisi sonrasında görülen yükselme istatistiksel olarak önemli bulunmadı($P > 0.05$). Albumin değerleri kolşisin verildikten sonra (ortalama 3.84), kolşisin öncesine göre (ortalama 3.66) artma gösterdi. İstatistiksel yönden iki ortalama değer arasında fark yoktu($P > 0.05$).

Total bilirubin ortalaması kolşisin öncesinde 1.49, kolşisin tedavisi sonrasında 1.25 olarak hesaplandı. İkisi arasında istatistiksel açıdan önemli farklılık bulunmadı($P > 0.05$).

Direkt bilirubin ortalaması kolşisin öncesi grupta 0.75, kolşisin sonrası 0.71 olup, arada istatistiksel olarak önemli farklılık yoktu ($P > 0.05$).

KONTROL VE HASTA GRUBUNUN HBV İŞARETLERİ:

Kontrol grubunda deneklerin 2'sinde (%20) Anti HB_s ve Anti HB_c pozitif'di . Hasta grubunda HB_s Ag olguların 3'ünde (%20), Anti HB_s 2'sinde (%13.3), Anti HB_e 10'unda (%66.7) ve Anti HB_c 11'inde (%73.3) pozitif olarak bulundu.

Kontrol ve hasta grubunun HBV işaretleri Tablo VIII'de gösterilmiştir.

TABLO VIII: KONTROL VE HASTA GRUBUNUN HBV İŞARETLERİ

	HB _s Ag	Anti HB _s	HB _e Ag	Anti HB _e	Anti HB _c
Kontrol	-	2	-	-	2
Hasta	3	2	-	10	11

HASTA GRUBUNUN ULTRASONOGRAFİ BULGULARI:

Hasta grubunda uygulanan üst karın ultrasonografisinde 13 hastada (%86.6) karaciğer parankim ekojenitesi heterojen olarak artmış bulundu. Hepatomegali 6 olguda (orta klavikular çizgide 1-3cm arası) saptandı (%40). Olguların 9'unda (%60) karaciğer büyüklüğü saptanmadı. Dalak 12 hastada (%80) orta klavikular çizgide (2-8cm arasında değişen ölçülerde) büyümüş olarak ölçüldü. Olguların 6'sında (%40) ultrasonografide ascites saptandı. Portal ven olguların 5'inde (%33.3) 13mm nin üzerinde bulundu.

Splenik ven 4 hastada (%26.7) 9mm ve üzerinde ölçüldü.

HASTA GRUBUNUN HİSTOPATOLOJİK BULGULARI

Hasta grubunda histopatolojik olarak olguların 6'sında (%40) kronik aktif hepatit, 3'ünde (%20) kronik aktif hepatit+presiroz, 6'sında da (%40) siroz saptandı.

Hasta grubunun histopatolojik tanıları Tablo IX'da gösterilmiştir.

TABLO IX:HASTA GRUBUNUN HİSTOPATOLOJİK TANILARI

HİSTOPATOLOJİK TANI	KADIN	ERKEK	TOPLAM
Kronik aktif hepatit	2	4	6
Kronik aktif hepatit+presiroz	1	2	3
Siroz	2	4	6
TOPLAM	5	10	15

KONTROL GRUBU DENEKLERİN ORAL GALAKTOZ TOLERANS TESTİ

SONUÇLARI

Yöntemler bölümünde ayrıntılı anlatıldığı gibi kontrol grubu deneklerde Fehling ayıracını indirgeyen idrar miktarları Tablo X'da verilmiştir.

TABLO X:KONTROL GRUBUNDA ORAL GALAKTOZ TOLERANS TESTİNDE
TÜKETİLEN İDRAR VOLÜMLERİ
(24 saatlik süreçte mililitre olarak)

DENEK NO	SAAT 08-10	FAKTÖR	SAAT 10-12	FAKTÖR	SAAT 12-18	FAKTÖR	SAAT 18-08	FAKTÖR
1	9.5	10	-	10	-	10	-	10
2	45	9.2	-	9.2	-	9.2	-	9.2
3	9	8.5	-	8.5	-	8.5	-	8.5
4	7.5	8.5	-	8.5	-	8.6	-	8.6
5	12.5	9.4	-	9.4	-	9.4	-	9.4
6	11.8	8.6	28	8.6	-	8.6	-	8.6
7	19.4	8.6	-	8.6	-	8.6	-	8.6
8	12	8.6	35	8.6	-	8.6	-	8.6
9	15	8.6	-	8.6	-	8.6	-	8.6
10	14.5	8.6	23	8.6	-	8.6	-	8.6

Her denek için dört idrar örneğinin her birinde idrarda glukoz miktarı hesaplandı.

İdrarda glukoz(mg/ml)= $\frac{5 \times \text{faktör}}{\text{Tüketilen idrar volümü}}$ formülü ile bulundu. Deneklerde hesaplanan idrarda glukoz miktarları Tablo XI'de verilmiştir.

TABLO XI:KONTROL GRUBUNDA İDRARDAKİ GLUKOZ MİKTARLARI
(mg/ml veya gr/l olarak)

DENEK NO	SAAT 08-10	SAAT 10-12	SAAT 12-18	SAAT 18-08
1	5.26	-	-	-
2	1.02	-	-	-
3	4.72	-	-	-
4	5.66	-	-	-
5	3.76	-	-	-
6	3.64	1.54	-	-
7	2.22	-	-	-
8	3.59	1.23	-	-
9	2.87	-	-	-
10	2.97	1.87	-	-

İdrardaki glukoz miktarları 1.2 ile çarpılarak galaktoz miktarları bulundu. İlk 2 saatlik idrar örneğinde kontrol grubunun 2'sinde(%20) idrardaki galaktoz miktarı litrede 6gr ın üzerinde idi. Deneklerin 8'inde (%80) ilk 2 saatlik idrarda galaktoz miktarı litrede 6 gr dan azdı. İkinci 2 saatlik idrar örneğinde kontrol grubunun 7'sinde(%70) idrarda galaktoz bulunmadı. Kontrol grubunun 2'sinde (%20) idrarda galaktoz miktarı litrede 1.5gr ın üzerinde bulundu. Deneklerin 1'inde de (%10) ikinci 2 saatlik idrar örneğinde litrede 1.5gr dan az galaktoz hesaplandı. Üçüncü ve dördüncü idrar örnekleri-

rinde deneklerin hiçbirinde idrarda galaktoz bulunmadı.

Kontrol grubu deneklerin idrardaki galaktoz miktarları Tablo XII'de verilmiştir.

TABLO XII:KONTROL GRUBUNDA İDRARDAKİ GALAKTOZ MİKTARLARI
(gr/l olarak)

DENEK NO	SAAT 08-10	SAAT 10-12	SAAT 12-18	SAAT 18-08
1	6.31	-	-	-
2	1.23	-	-	-
3	5.66	-	-	-
4	6.79	-	-	-
5	4.51	-	-	-
6	4.36	1.84	-	-
7	2.66	-	-	-
8	4.30	1.48	-	-
9	3.44	-	-	-
10	3.56	2.24	-	-

HASTA GRUBUNUN KOLŞİSİN ÖNCESİ ORAL GALAKTOZ TOLERANS
TESTİ SONUÇLARI:

Hasta grubunda kolşisin öncesi Fehling ayıracını indir-
geyen idrar miktarları Tablo XIII'de, idrardaki glukoz miktar-
ları da Tablo XIV'de verilmiştir.

TABLO XIII:HASTA GRUBUNDA ORAL GALAKTOZ TOLERANS TESTİNDE
TÜKETİLEN İDRAR VOLÜMLERİ
(24 saatlik süreçte mililitre olarak)

HASTA NO	08-10	SAAT FAKTÖR	10-12	SAAT FAKTÖR	12-18	SAAT FAKTÖR	18-08	SAAT FAKTÖR
1	3	10	2.8	10	8	10	-	10
2	8.5	10	12	10	-	10	-	10
3	1.05	9.2	4.7	9.2	-	9.2	-	9.2
4	2.9	10	-	10	-	10	-	10
5	1.1	8.5	4.8	8.5	25	9.25	-	9.25
6	6.75	9.2	1.4	9.2	12.5	9.2	13	9.2
7	4	10	2.6	10	-	10	-	10
8	3.3	10	1.6	10	7.5	10	-	10
9	1.6	9.6	2	9.6	11.2	9.6	-	9.6
10	20	9.5	6.9	9.5	-	9.5	-	9.5
11	30	9.5	1	9.5	-	9.5	-	9.5
12	1.96	9.2	18	9.2	21.5	8.5	-	8.5
13	7.7	10	8.5	10	-	10	-	10
14	21.5	10	7	10	-	10	-	10
15	5.01	9.25	5.02	9.25	30	9.25	-	9.25

TABLO XIV:HASTA GRUBUNDA KOLŞİSİN ÖNCESİ İDRARDAKİ GLUKOZ
MİKTARLARI
(gr/l olarak)

HASTA NO	SAAT 08-10	SAAT 10-12	SAAT 12-18	SAAT 18-08
1	16.66	17.85	6.25	-
2	5.88	4.16	-	-
3	43.80	9.79	-	-
4	17.24	-	-	-
5	38.63	8.85	1.85	-
6	6.81	32.86	3.68	3.54
7	12.5	19.23	-	-
8	15.15	31.25	6.66	-
9	30	24	4.28	-
10	2.37	6.88	-	-
11	1.58	47.5	-	-
12	23.4	2.55	1.98	-
13	6.49	5.88	-	-
14	2.32	7.14	-	-
15	9.23	9.21	1.54	-

İdrardaki glukoz miktarları 1.2 ile çarpılarak galaktoz miktarları hesaplandı. Hasta grubunda kolşisin öncesi ilk 2 saatlik idrar örneğinde olguların 12'sinde(%80) idrardaki galaktoz miktarı litrede 6gr ın üzerinde idi(ortalama 18.55). İkinci 2 saatlik idrar örneğinde olguların 14'ünde

(%93.3) idrardaki galaktoz miktarı litrede 1.5gr ın üzerinde bulundu. Üçüncü idrar örneğinde olguların 7'sinde (%46.7) idrarda galaktoz vardı. Dördüncü idrarda olguların 1'inde(%6.7) idrarda galaktoz bulundu.

Hasta grubunda kolşisin öncesi idrardaki galaktoz miktarları Tablo XV'de gösterilmiştir.

TABLO XV:HASTA GRUBUNDA KOLŞİSİN ÖNCESİ İDRARDAKİ GALAKTOZ MİKTARLARI (gr/l olarak)

HASTA NO	SAAT 08-10	SAAT 10-12	SAAT 12-18	SAAT 18-08
1	19.99	21.42	7.5	-
2	7.05	4.99	-	-
3	52.56	11.74	-	-
4	20.68	-	-	-
5	46.35	10.62	2.22	-
6	8.17	39.43	4.42	4.25
7	15	23.07	-	-
8	18.18	37.5	7.99	-
9	36	28.8	5.14	-
10	2.84	8.25	-	-
11	1.90	57	-	-
12	28.08	3.06	2.38	-
13	7.78	7.05	-	-
14	2.78	8.56	-	-
15	11.07	11.05	1.85	-

KONTROL GRUBU İLE HASTA GRUBUNUN KOLŞİSİN ÖNCESİ ORAL
GALAKTOZ TOLERANS TESTİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Kontrol grubu ile hasta grubunun kolşisisin öncesi oral galaktoz tolerans testi sonuçları idrarda ölçülen galaktoz miktarları açısından karşılaştırıldı. Kontrol grubunda ilk 2 saatlik idrar örneğinde galaktoz miktarı ortalaması 4.282 olarak bulundu. İlk 2 saatlik idrarda hasta grubundaki galaktoz miktarı ortalaması 18.55 di. Aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu($P < 0.01$).

İkinci 2 saatlik idrar örneğinde kontrol grubunda 3 denekte idrarda galaktoz saptanırken, hasta grubunda 14 olguda galaktoz saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu($P < 0.01$).

Üçüncü idrar örneğinde kontrol grubunda hiçbir denekte galaktoz saptanmadı. Hasta grubunda olguların 7'sinde idrarda galaktoz bulundu. Dördüncü idrar örneğinde kontrol grubunda deneklerin hiçbirinde galaktoz bulunmadı. Hasta grubunda ise 1 olguda idrarda galaktoz saptandı.

HASTA GRUBUNUN KOLŞİSİN SONRASI ORAL GALAKTOZ TOLERANS
TESTİ SONUÇLARI

Hasta grubunda kolşisisin sonrası Fehling ayıracını indirgeyen idrar miktarları Tablo XVI'da, idrardaki glukoz miktarları da Tablo XVII'de verilmiştir.

TABLO XVI:HASTA GRUBUNDA ORAL GALAKTOZ TOLERANS TESTİNDE
TÜKETİLEN İDRAR VOLÜMLERİ
(24 saatlik süreçte mililitre olarak)

HASTA NO	08-10	SAAT FAKTÖR	10-12	SAAT FAKTÖR	12-18	SAAT FAKTÖR	18-08	SAAT FAKTÖR
1	13	9.4	7.8	9.4	-	9.4	-	9.4
2	6.3	10.04	21	10.04	-	10.04	-	10.04
3	1.5	9.5	1.6	9.5	-	9.5	-	9.5
4	12	9.5	1.2	9.5	-	9.5	-	9.5
5	8	8.5	10.5	8.5	-	8.5	-	8.5
6	2.4	10.02	2.1	10.02	15	10.02	-	10.02
7	6	8.5	5.3	8.5	-	8.5	-	8.5
8	12	8.5	1.9	8.5	8	8.5	-	8.5
9	15	9.4	0.9	9.4	14.5	8.5	-	8.5
10	23	9.4	6.8	9.4	-	9.4	-	9.4
11	8	9.4	4	9.4	-	8.5	-	8.5
12	15.5	9.5	-	9.5	-	9.5	-	9.5
13	21.5	8.5	-	8.5	-	8.6	-	8.6
14	2.9	9.6	3.2	9.6	-	9.6	-	9.6
15	12	9.4	8	9.4	-	9.4	-	9.4

TABLO XVII:HASTA GRUBUNDA KOLŞİSİN SONRASI İDRARDAKİ GLUKOZ
MİKTARLARI
(gr/l olarak)

HASTA NO	SAAT 08-10	SAAT 10-12	SAAT 12-18	SAAT 18-08
1	3.62	6.03	-	-
2	7.97	2.39	-	-
3	31.66	29.68	-	-
4	3.95	39.58	-	-
5	5.31	4.05	-	-
6	20.87	23.85	3.35	-
7	7.08	8.01	-	-
8	3.54	22.37	5.31	-
9	3.13	52.22	2.93	-
10	2.04	6.91	-	-
11	5.88	11.75	-	-
12	3.06	-	-	-
13	1.98	-	-	-
14	16.55	15	-	-
15	3.92	5.88	-	-

Hasta grubunda kolşisin sonrası idrardaki glukoz miktarları 1.2 ile çarpılarak galaktoz miktarları hesaplandı. İlk 2 saatlik idrar örneğinde olguların 7'sinde (%46.7) idrardaki galaktoz miktarı litrede 6gr ın üzerinde idi(ortalama 9.64). İkinci 2 saatlik idrarda olguların 13'ünde(%86.7) idrardaki galaktoz

miktarı litrede 1.5gr ın üzerinde bulundu. Üçüncü idrar örneğinde olguların 3'ünde (%20) idrarda galaktoz saptandı. Dördüncü idrar örneğinde olguların hiçbirinde idrarda galaktoz bulunmadı.

Hasta grubunda kolşisin sonrası idrardaki galaktoz miktarları Tablo XVIII'de gösterilmiştir.

TABLO XVIII:HASTA GRUBUNDA KOLŞİSİN SONRASI İDRARDAKİ GALAKTOZ MİKTARLARI
(gr/l olarak)

HASTA NO	SAAT 08-10	SAAT 10-12	SAAT 12-18	SAAT 18-08
1	4.34	7.24	-	-
2	9.56	2.87	-	-
3	37.99	35.62	-	-
4	4.74	47.49	-	-
5	6.37	4.86	-	-
6	25.04	28.62	4.02	-
7	8.49	9.61	-	-
8	4.25	26.84	6.37	-
9	3.76	62.66	3.52	-
10	2.45	8.29	-	-
11	7.06	14.10	-	-
12	3.67	-	-	-
13	2.38	-	-	-
14	19.86	18	-	-
15	4.70	7.06	-	-

HASTA GRUBUNUN KOLŞİSİN ÖNCESİ VE SONRASI ORAL GALAKTOZ TOLERANS TESTİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hasta grubunun kolşisin öncesi ve sonrası oral galaktoz tolerans testi sonuçları idrarda ölçülen galaktoz miktarları açısından karşılaştırıldı. Hasta grubunda kolşisin öncesi ilk 2 saatlik idrar örneğinde galaktoz miktarları ortalaması 18.55, kolşisin sonrası ortalama 9.64 olarak hesaplandı. Olgulara kolşisin verildikten sonra görülen düzelme istatistiksel olarak önemli bulundu ($P < 0.05$).

İkinci 2 saatlik idrar örneğinde kolşisin öncesi galaktoz miktarları ortalaması 21.87, kolşisin sonrası ortalama ise 18.81 olarak hesaplandı. Kolşisin verildikten sonra idrardaki galaktoz miktarında görülen azalma, istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($P > 0.05$).

Üçüncü idrar örneğinde kolşisin öncesi olguların 7'sinde idrarda galaktoz saptanırken, kolşisin sonrası olguların 3'ünde idrarda galaktoz bulundu.

Dördüncü idrar örneğinde kolşisin öncesi olguların 1'inde idrarda galaktoz saptandı. Kolşisin tedavisi sonrasında dördüncü idrarda hastaların hiçbirinde galaktoz bulunmadı.

Hastaların hiçbirinde 2 aylık kolşisin tedavisi süresince hepatik ensefalopati ve üst gastrointestinal sistem kanaması gözlenmedi.

Hasta grubunda kolşisinin yan etkisi olarak sadece bir hastada diyare görüldü. İlaça 3 gün ara verilmesiyle diyare kayboldu. Hasta üçüncü günden sonra tekrar kolşisin almaya devam etti. Diğer 14 hastada herhangi bir yan etki görülmedi.

TARTIŞMA

Günümüzde birçok hastalıkta kullanım alanına girmiş olan kolşisin, kronik karaciğer hastalığında kollagen sentezini inhibe etmesi, kollagenaz yapımını arttırması ve polimorfonükleer ile mononükleer hücre fonksiyonlarını değiştirmesi özelliklerinden yararlanılan antifibrotik bir tedavi seçeneği olmuştur(31, 40,45).

Bu araştırmada, kronik karaciğer hastalarında kolşisin tedavisi sonrası fizik inceleme, hematolojik durum, kan biyokimyası ve oral galaktoz tolerans testindeki düzelme araştırılmıştır.

Hasta grubunu oluşturan 15 olgunun fizik incelemesinde kolşisin öncesi 6 hastada saptanan ascites, kolşisin tedavisi sonrası olguların 3'ünde bulunmuştur. Olguların 3'ünde ascitesin kaybolması, hastalara tuz kısıtlaması ve diüretik tedavi uygulanması veya kolşisin verilmesi ile ilgili olabilir. Ulaşoğlu ve arkadaşları 10 kronik karaciğer hastalığı olgusuna 3 ay süre ile 2x0.5mg/gün kolşisin vermişler ve tedavi başlangıcında olguların hepsinde tespit edilen ascitesin kolşisin tedavisi sonrasında 4 hastada kaybolduğunu bildirmişlerdir(2).

Araştırmamızda, kolşisin öncesi olguların 4'ünde saptanan hepatomegali, tedavi sonrası hastaların 2'sinde tespit edilmiştir. Kolşisin tedavisi öncesi 10 hastada bulunan splenomegali

tedavi sonrası 5 olguda saptanmıştır. Ulaşoğlu ve arkadaşları 3 aylık kolşisin tedavisi sonrasında, başlangıçta 10 olgunun 5'inde tespit ettikleri hepatomegalinin 2 hastada kaybolduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada tedavi öncesinde 10 hastanın 9'unda saptanan splenomegalinin, kolşisin tedavisi sonrasında 6 olguda kaybolduğu bildirilmiştir(2).

Bu araştırmada hasta grubundaki olguların kolşisin sonrası Hb ve Hct değerleri, kolşisin öncesi Hb ve Hct değerlerine göre istatistiksel olarak önemli düzelme göstermiştir. Hb ve Hct deki bu yükselmenin, kolşisin tedavisi ile ilgili olup olmadığı konusunda kesin bir kaniya varılamamıştır. Bu etki, kolşisin alan olguların genel durumlarının düzelmesine bağlı olarak diyetlerini daha iyi tolere etmeleri ile ilgili olabilir.

Kronik karaciğer hastalıklarında koagölasyon bozuklukları daha önce yapılan araştırmalarla ortaya konulmuştur(46,47). Bu çalışmada da kolşisin verilen hastalarda koagölasyon mekanizmasındaki bozukluk tedavi öncesi ve sonrasında araştırılmıştır. Olgularımızda PT ortalaması kolşisin öncesinde 15.67, sonrasında 15.27 olarak bulunmuştur. Tedavi sonrasında PT de görülen düzelme, istatistiksel olarak önemsiz saptanmıştır. Ulaşoğlu ve arkadaşları, kolşisin tedavisi sonrasında PT de istatistiksel olarak önemli düzelme bulmuşlardır(2). Araştırmamızda kolşisin sonrası PT de istatistiksel olarak önemli bulunmayan düzelme, tedavi süresinin kısa olması ile ilgili olabilir.

aPTT açısından kolşisin sonrası değerler(ortalama 27.13)

kolşisinin öncesine göre (ortalama 28.53) düzelme göstermiş ve bu düzelme istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Ulaşoğlu ve arkadaşları da çalışmalarında benzer sonuç bulmuşlardır(2). Bu düzelme, kolşisinin karaciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkisini düşündürmektedir.

Araştırmamızda kolşisinin verilmeden önce hasta grubunun AST ortalaması 63.6, verildikten sonraki ortalama 40.87 bulunmuştur. Kolşisinin tedavisi sonrası AST değerlerindeki düşme istatistiksel olarak önemlidir. ALT ortalaması kolşisinin öncesi 56.53, sonrası 42.47 olarak bulunmuş ve ikisi arasında istatistiksel olarak önemli fark saptanmıştır. Ulaşoğlu ve arkadaşları 3 aylık kolşisinin tedavisinden sonra benzer şekilde AST ve ALT değerlerinde istatistiksel olarak önemli düzelme bulmuşlardır (2). Meksika'da yapılan bir çalışmada da Kershenobich ve arkadaşları 43 sirozlu hastanın 20'sine plasebo, 23'üne ortalama 2.7 yıl süre ile kolşisinin vermişler ve kolşisinin alan grupta AST ve ALT değerlerinde belirgin düzelme saptamışlardır(31). Rojkind ve arkadaşları yaptıkları deneysel bir çalışmada karbon tetraklorür vererek siroz oluşturdukları 16 farenin 6'sına günde 10mikrogr oral kolşisinin vermişler ve AST ile ALT değerlerinde düzelme olduğunu bildirmişlerdir(28). Gerek bizim gerekse sözü edilen tüm çalışmalarda AST ve ALT değerlerindeki düzelmenin ortaya koyduğu gerçek, kolşisinin karaciğer işlevlerini düzelttiğidir.

Bu araştırmada, alkalin fosfataz değerleri ortalaması kolşisinin öncesi 131.73, kolşisinin sonrasında 103.6 olarak bulun-

muştur. Alkalin fosfataz değerlerinde kolşisin tedavisi sonrasında görülen azalma istatistiksel olarak önemsizdir. Ulaşoğlu ve arkadaşları da kolşisin tedavisi sonrasında alkalin fosfataz değerlerinde düzelme saptamışlardır. Ancak, bu düzelme istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur(2).

Hastalarımızda, kolşisin verildikten sonraki total protein değerleri(ortalama 6.6) kolşisin öncesi değerlere göre (ortalama 6.28) yükselme göstermiştir. İki değer arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Albumin değerlerinde kolşisin verildikten sonra (ortalama 3.84) önceki değerlere göre (ortalama 3.66) artma görülmüştür. Kershenobich ve arkadaşları plasebo kontrollü yaptıkları çalışmada kolşisin alan grupta serum albumin düzeylerinde düzelme olduğunu göstermişlerdir(31). Ulaşoğlu ve arkadaşları da kolşisin sonrası total protein ve albumin değerlerinde kolşisin öncesine göre belirgin düzelme bulmuşlardır(2). Diğer bir çalışmada Rojkind ve arkadaşları kolşisin alan grupta serum albumin değerlerinde yükselme saptamışlardır(28). Bütün bu çalışmalarda görüldüğü gibi, karaciğer hücre işlevinin en önemli göstergesi olan protein sentezi ve bunun serumdaki miktarı kolşisinden sonra düzelmektedir.

Bu araştırmada total bilirubin ve direkt bilirubin değerlerinde kolşisin tedavisi sonrasında önceki değerlere göre azalma bulunmuştur. Kershenobich ve arkadaşları da çalışmalarında kolşisin tedavisi sonrasında bilirubin değerlerinde tedavi öncesine göre düşme olduğunu göstermişlerdir(31). Ulaşoğlu ve

arkadaşlarının bulguları da benzer biçimdedir(2). Rojkind ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, kolşisin tedavisi sonrasında bilirubini yüksek olan 6 farenin 5'inde bilirubin değerlerinin normale döndüğü bulunmuştur(28).

Olgularımızın kolşisin öncesi oral galaktoz tolerans testi sonuçları, kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve hasta grubunda önemli ölçüde galaktoz toleransının bozulduğu gösterilmiştir. Hasta grubunun kolşisin öncesi ve sonrası oral galaktoz tolerans testi sonuçları karşılaştırıldığında, olgulara kolşisin verildikten sonra galaktoz toleransında düzelme olduğu görülmüştür. Kolşisin verildikten sonra galaktoz toleransında görülen düzelme, kolşisinin karaciğer hücre işlevlerine olan iyileştirici etkisinin bir başka kanıtıdır.

Uzun süreli çalışmalarla kolşisinin kronik karaciğer hastalığında yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Kershenobich ve arkadaşları plasebo kontrollü çalışmalarında, kolşisin alan grupta plasebo grubuna göre daha az diüretik tedavi gerektiğini, daha az ensefalopati ve gastrointestinal kanama görüldüğünü belirtmişlerdir. Tekrarlanan karaciğer biyopsilerinde kollagen ve fibröz dokuda azalma olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada beklenen yaşam süresi kolşisin grubunda plasebo grubuna göre daha yüksek olarak saptanmış ve 4.5 yıllık izlem sonunda kolşisin grubunun 3/4'ü, kontrollerin ise ancak 1/2'sinin yaşadığı bulunmuştur(31). Rojkind ve arkadaşları karbon tetraklorürle siroz oluşturdıkları 16 farenin 6'sına kolşisin vermişler ve radyoaktif prolinin, kollagen prolin ve kollagen hidroksiproline

dönüşmesini incelemişlerdir. Kolşisin verilen farelerde verilmeyenlere göre bu dönüşümde belirgin azalma saptanmıştır (28). Kershenobich ve arkadaşları siroz tedavisinde kolşisin kullanımını değerlendirmek üzere, 100 hastanın ortalama 4.7 yıl süreyle izlendiği plasebo kontrollü bir araştırma yapmışlar ve hastaların 54'üne kolşisin, 46'sına ise plasebo vermişlerdir. Kolşisin grubundaki yaşam süresi, plasebo grubuna göre belirgin biçimde iyi bulunmuştur. Plasebo grubunda ortalama yaşam süresi 3.5 yıl iken, ilaç verilen grupta 11 yıl olarak saptanmıştır. Kümülatif beş yıllık ortalama yaşam süresi ilaç grubunda %75, plasebo grubunda %34; 10 yıllık ortalama yaşam süresi ise ilaç grubunda %56, plasebo grubunda %20 olarak bildirilmiştir. Karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm oranı plasebo grubunda %24 iken, kolşisin verilenlerde %15'e düşmüştür. Kolşisin ile tedavi edilen ve birçok kez karaciğer biyopsisinin uygulandığı 30 hastanın dokuzunda karaciğerde histolojik düzelme kaydedilmiş, iki hastada karaciğer tümüyle normale dönmüş, 7 hastada ise minimal fibröz saptanmıştır. Plasebo grubunda yer alan ve iki veya daha fazla karaciğer biyopsisinin uygulandığı 14 hastada ise histolojik düzelmeye rastlanmamıştır(3). Olgularımızın izlemi, beklenen yaşam süresini saptamak için yeterli değildir.

Primer biliyer siroz çoğunlukla orta yaştaki kadınları etkileyen, patogenezi kesin olmayan, antimitokondrial antikörlerin varlığı ile karakterize, intrahepatik safra kanallarında progressif, destrüktif, inflamatuvar ve fibrotik pro-

çesler ve multiple otoimmün hastalıkla beraber görülebilen kronik karaciğer hastalığıdır(48,49). Etiyolojisi bilinmemesine karşın, D-penisillamin, kortikosteroidler, azothioprine, levamizol, klorambusil, çinko, cyclosporin A gibi değişik tedaviler denenmiştir(49,50,51). Kolşisinin, primer biliyer sirozun tedavisindeki etkinliğinin araştırılması amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bodenheimer ve arkadaşları primer biliyer sirozlu 57 hastanın 28'ine kolşisin, 29'una plasebo vermişler ve ortalama 33 aylık takip sonunda kolşisin alan grupta ALT, alkalin fosfataz ve bilirubin değerlerinde plasebo grubuna göre istatistiksel olarak önemli düşme bulmuşlardır(36). Kaplan ve arkadaşları da 2 yıllık izlem sonunda, kolşisin alan grupta, plasebo grubuna göre serum albumin, bilirubin, alkalin fosfataz, kolesterol ve aminotransferazlarda belirgin düzelme saptamışlardır. Kümülatif mortalite kolşisin alanlarda %20, plasebo grubunda ise %47 olarak bildirilmiştir(32). Bir başka çalışmada Warnes ve arkadaşları, 18 ay sonunda kolşisin alan grupta serum bilirubin, albumin ve globulin düzeylerinde plasebo grubuna göre düzelme saptamışlardır. Aynı çalışmada kolşisin alan grupta ortalama yaşam süresi %84, plasebo grubunda ise %69 olarak bulunmuştur(34). Koldinger, primer biliyer sirozlu 5 hastaya 12-40 ay arasında değişen sürelerde kolşisin verdikten sonra serum alkalin fosfataz ve ALT düzeylerinde başlangıç değerlerine göre belirgin düzelme saptamıştır(35). Tüm bu çalışmalar kolşisinin primer biliyer sirozun tedavisinde de belirgin klinik yararlar

sağladığını göstermektedir.

Kolşisinin en sık görülen yan etkileri diyare, bulantı, kusma ve peptik ülser olup geri dönüşümlüdür. Ulaşoğlu ve arkadaşları üç ay süre ile kolşisin verdikleri 10 hastanın hiçbirinde yan etki gözlemediklerini rapor etmişlerdir(2). Rojkind ve arkadaşları da invitro olarak yaptıkları çalışmada kolşisine bağlı yan etki görmediklerini bildirmişlerdir(28).

Çalışmamızda ise kolşisinin yan etkisi olarak hastaların 1'inde(%6.7) diyare görüldü ve ilacın kesilmesi ile 3 günde düzeldi. Üçüncü günden sonra hasta kolşisin almaya devam etti. Olgularda kolşisine bağlı başka bir yan etki görülmedi. Kershenobich ve arkadaşları ortalama 2.7 yıl kolşisin verdikleri 23 hastanın 2'sinde (%8.7) diyare gözlemişler ve bu yan etkinin tedavinin kesilmesini gerektirecek ölçüde olmadığını belirtmişlerdir(31). Bir başka çalışmada Kershenobich ve arkadaşları ortalama 4.7 yıl süre ile kolşisin verdikleri 54 kronik karaciğer hastalığı olgusunun 9'unda(%16.7) diyare gözlemişler ve diyarenin geri dönüşümlü olup ilaç alımının sürdürüldüğünü bildirmişlerdir(3). Bodenheimer ve arkadaşları da kolşisin verdikleri 28 hastayı 33 ay izlemişler ve 4 hastada(%14.3) diyare olduğunu rapor etmişlerdir. Kolşisinin kısa süreli kesilmesi ile diyarenin düzeldiği belirtilmiştir(36). Kaplan ve arkadaşlarının çalışmasında 2 yıl süre ile kolşisin verilen 30 hastanın 3'ünde(%10) diyare saptanmıştır(32).

Kershenobich ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ortalama 4.7 yıl süre ile kolşisin verilen 54 kronik karaciğer

hastalığı olgusunun 2'sinde(%3.7) peptik ülser geliştiği bildirilmiştir(3).

Kolşisinin nadir görülen yan etkilerinden lökopeni ve trombositopeninin bildirildiği çalışmalar vardır. Araştırmamızda kolşisin öncesi BK değerlerinin ortalaması 6393.33, sonrası ortalama 5760 bulunmuştur. Kolşisin sonrası BK değerlerindeki düşme istatistiksel olarak önemsizdir. Kolşisin sonrası trombosit değerleri(ortalama 117.400), kolşisin öncesine göre(ortalama 129.666) düşme göstermiş, ancak istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. Finklestein ve arkadaşları kronik düşük doz kolşisin tedavisi ile kemik iliği toksisitesi gelişen primer biliyer sirozlu 76 yaşında bir kadın hastayı bildirmişlerdir. Kolşisin 2x0.6mg oral olarak 2 ay süre ile verildikten sonra hastada geçiciliği ispatlanan granülositopeni gelişmiştir. Granülositopeni ilaç kesildikten 4 gün sonra düzelmiştir. Kemik iliği incelemelerinde tüm hücre serilerinde orta derecede hiposellülarite, diseritropoezis ve myleoid displazi olduğu görülmüştür(37). Terapotik dozlarda uygulanan kolşisinden kaynaklanan kemik iliği toksisitesi ile ilgili başka araştırmalar da vardır. Naidus ve arkadaşları Condylomata Acuminata tedavisi için intraüretral olarak 50mg kolşisin uygulandıktan 24 saat sonra şiddetli gastrointestinal ve nörolojik toksisitenin gözleendiği 23 yaşında bir erkek hastayı rapor etmişlerdir. İlacın uygulanmasını izleyen 24 saat içinde lökopeni, 4 gün sonra da trombositopeni ve retikülositopeni gözlenmiştir. Kemik iliği belirgin derecede hiposellüler bulunmuştur. İlacın kesilmesi ile

7-10 gün içinde hematolojik iyileşme gelişmiştir. Bir başka çalışmada Boruchow, pankreas başında tümör, biliyer tıkanma ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan 69 yaşındaki erkek hastada akut Gut artriti tedavisi için 12 gün total 14mg kolşisin verildikten sonra lökopeni, trombositopeni ve kemik iliğinde hiposellülarite geliştiğini rapor etmiştir. Neuss ve arkadaşları 2x0.6mg kolşisin oral aldıktan sonra derin lökopeni ve trombositopeni gelişen hem kronik karaciğer hastalığı hem de renal yetmezliği olan 60 yaşındaki kadın hastayı bildirmişlerdir. Liu ve arkadaşları da akut Gut için 5 gün 10mg kolşisin alan 70 yaşındaki erkek hastada 36 saat sonra lökopeni geliştiğini belirtmişlerdir. Aynı hastada 1 gün sonra trombositopeni ve retikülositopeni görülmüş ve kemik iliği incelemesinde tüm seriler belirgin olarak hiposellüler bulunmuştur(37).

Altta yatan böbrek hastalığı kolşisin toksisitesi gelişimine predispozan faktörlerden biri olarak bilinmektedir. Böbrek hastalığı ilaç yarı ömrünün uzamasına neden olmaktadır. Ayrıca ileri yaş ilaç klirensinde azalmaya yol açabilmektedir.

İnvitro ortamda kollagenaz sentezini uyaran, farelerde hepatik kollagen yapıcı enzimlerin aktivitesini azaltan, kollagenin transsellüler hareketlerini önleyen, hepatik konnektif dokuda inflamasyonu durduran, tubulinle bağlanan, lenfoid komponentlerden fibroblastik lenfokin üretimini, proliferasyonunu ve protein sentezini bloke eden kolşisinin kronik karaciğer hastalığında kullanımı umut verici bulunmuştur(3,28,32,52).

Çalışmamızda kolşisinin kronik karaciğer hastalığında terapotik değeri olduğu, yan etkilerinin çok az ve geri dönüşebilir olduğu, ancak yararlılığının daha iyi ortaya konması için daha geniş serilerde uzun süreli izlemenin gerekli olduğu ortaya çıkmıştır.

SONUÇ

Son yıllarda kronik karaciğer hastalıklarında kolla-
gen metabolizması ve karaciğer hücre işlevleri üzerindeki ça-
lışmalar kolşisin tedavisinin yararlı olduğunu göstermiştir.
Kronik karaciğer hastalığında antiinflamatuvar ve antifibro-
tik ilaç olan kolşisinin etkinliğini incelemek amacıyla yap-
tığımız çalışmada elde ettiğimiz verilerin değerlendirilmesi
ile alınan sonuçlar şu şekildedir:

* Hasta grubunda kolşisin tedavisi öncesi ascites
saptanan 6 olgunun 3'ünde tedavi sonrası ascites kaybolmuş-
tur.

* Kolşisin tedavisi öncesi olguların 4'ünde saptanan
hepatomegali tedavi sonrası 2 hastada bulunmuştur.

* Başlangıçta 10 olguda saptanan splenomegali tedavi
sonrasında 5 hastada tespit edilmiştir.

* Hasta grubundaki olguların kolşisin sonrası Hb ve
Hct değerleri, kolşisin öncesi Hb ve Hct değerlerine göre is-
tistiksel olarak önemli düzelme göstermiştir.

* Kolşisin sonrası BK ve trombosit değerleri tedavi ön-
cesi değerlere göre düşme göstermiştir. BK ve trombosit değer-
lerindeki düşme istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur.

* Kolşisin tedavisi sonrasında PT'de kolşisin öncesine
göre düzelme görülmüştür. Bu düzelme istatistiksel olarak önem-
sizdir.

* aPTT açısından kolşisin sonrası değerler, kolşisin öncesine göre istatistiksel olarak önemli düzelme göstermiştir.

* Kolşisin kullanımı sonrasında AST değerlerinde önceki değerlere göre istatistiksel olarak önemli düzelme görülmüştür.

* Kolşisin sonrası ALT değerleri, başlangıçtaki değerlere göre istatistiksel olarak önemli düzelme göstermiştir.

* Alkalen fosfataz değerlerinde kolşisin tedavisi sonrasında önceki değerlere göre düşme görülmüştür. Bu azalma istatistiksel açıdan önemsizdir.

* Total protein ve albumin değerlerinde tedavi sonrası başlangıçtaki değerlere göre yükselme görülmüştür. Bu düzelme istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur.

* Total bilirubin ve direkt bilirubin değerlerinde tedavi sonrası azalma görülmüştür. Bu azalma istatistiksel olarak önemsizdir.

* Hasta grubunun kolşisin öncesi oral galaktoz tolerans testi sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunda istatistiksel olarak önemli ölçüde galaktoz toleransının bozuk olduğu gösterilmiştir.

* Hasta grubunun kolşisin öncesi ve sonrası oral galaktoz tolerans testi sonuçlarının değerlendirilmesi ile, olgulara kolşisin verildikten sonra galaktoz toleransında düzelme olduğu görülmüştür. İlk 2 saatlik idrar örneğinde kolşisin öncesi 18.55 olan galaktoz miktarı ortalaması, kolşisin sonrası 9.64

olarak bulunmuştur. Kolşisin verildikten sonra görülen bu düzelme istatistiksel olarak önemlidir. İkinci 2 saatlik idrar örneğinde kolşisin sonrası galaktoz değerlerinde(ortalama 18.81) tedavi öncesine göre (ortalama 21.87) azalma olduğu görülmüştür. Üçüncü idrar örneğinde kolşisin öncesi olguların 7'sinde galaktoz saptanırken, tedavi sonrası hastaların 3'ünde galaktoz bulunmuştur. Dördüncü idrar örneğinde kolşisin öncesi olguların 1'inde galaktoz saptanırken, tedavi sonrasında hastaların hiçbirinde galaktoz bulunmamıştır.

* Hastaların hiçbirinde 2 aylık kolşisin tedavisi süresince hepatik ensefalopati ve üst gastrointestinal sistem kanaması gözlenmemiştir.

* Hastaların 1'inde kolşisine bağlı diyare gelişmiştir. İlaça geçici süre ara verilmesi ile diyare düzelmiştir. Olgularda kolşisine bağlı başka bir yan etki görülmemiştir.

Tüm bu bulgular kolşisinin kronik karaciğer hastalığı tedavisinde yararlı olduğunu göstermektedir.

ÖZET

Kollagen sentez inhibitörü olan kolşisinin kronik karaciğer hastalığı tedavisindeki değerini araştırmak amacıyla düzenlenen bu prospektif çalışmaya 10 sağlıklı denek kontrol grubu olarak alındı. Kronik karaciğer hastalığı tanısı alan 15 olgu çalışmanın hasta grubunu oluşturdu. Kontrol ve hasta grubunda tam kan sayımı, PT, aPTT, kan biyokimya değerleri, HBV işaretleri ve oral galaktoz tolerans testi çalışıldı. Kronik karaciğer hastalığı tanısı histopatolojik olarak konuldu. Karaciğer iğne aspirasyon biyopsisi ile 15 olgunun 6'sı kronik aktif hepatit, 3'ü kronik aktif hepatit+presiroz, 6'sı da siroz tanısı aldı. Hasta grubuna 2 ay süre ile günde 2x0.5mg oral kolşisin verildi. Hastaların hiçbirisi semptomatik ve ascites tedavisi dışında başka ilaç kullanmıyordu. 2 ay sonunda hasta grubunda tam kan sayımı, PT, aPTT, kan biyokimya değerleri ve oral galaktoz tolerans testi tekrar edildi.

Kolşisin tedavisi öncesi ve sonrası klinik, hematolojik ve biyokimyasal parametreler ile oral galaktoz tolerans testi sonuçları karşılaştırıldı. Hasta grubunda kolşisin tedavisi sonrasında ascitesde azalma, hepatomegali ve splenomegalide küçülme olduğu gösterildi. Olgularda tedavi sonrası Hb, Hct, aPTT, AST ve ALT değerlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak önemli düzelme bulundu. Alkalen fosfataz, PT, total protein, albumin, total bilirubin ve direkt bilirubin değerlerinde kolşisin tedavisi sonrası görülen düzelme istatistiksel olarak önemsizdi. Hasta grubunda kolşisin verildikten sonraki oral galaktoz tolerans testi sonuçlarında kolşisin öncesine göre düzelme görüldü. Hastaların 1'inde kolşisine bağlı olarak diyare gelişti.

KAYNAKLAR

- 1-AKEL,R.,et al.:Conn's Current Therapy, Saunders Company, Philadelphia,p:393-394,1988.
- 2-ULAŞOĞLU,C.,İLGÜN,K.:Kolşisin ile Karaciğer Sirozu Tedavisinden Alınan Sonuçlar, Dirim Tıp Dergisi,1-2:53-59,1989.
- 3-KERSHENOBİCH,D.,et al.:Colchicine in The Treatment of Cirrhosis of the Liver, The New England Journal of Medicine, 318;26:1709-1713,1988.
- 4-ERENOĞLU,E.:Virus, Alkol ve İlaçlarla Oluşan Karaciğer Hastalıkları,Eskişehir İktisadi ve Ticari İlimler Akademisi Basımevi, Eskişehir, s:179-214,1980.
- 5-MENTEŞ,N.K.:Klinik Gastroenteroloji, 4.Baskı,s:613-707,1983.
- 6-AKTAN,H.,UZUNALİMOĞLU,Ö.:Gastroenteroloji,Makro Yayıncılık, Ankara,s:297-320,1988.
- 7-BERK,J.E.:Bockus Gastroenterology, Fourth edition,Volume:5, W.B.Saunders Company, Philadelphia,London,Toronto,1985.
- 8-SHERLOCK,S.:Diseases of the Liver and Biliary System, Seventh edition,Blackwell Scientific Publications,Oxford,London,1985.
- 9-BRAUNWALD,E.,ISSELBACHER,K.J.,PETERSDORF,R.G.,WILSON,D.J., MARTIN,J.B.,FAUCİ,A.S.:Harrison's Principles of Internal Medicine,Eleventh edition,McGraw-Hill Book Company,New York, San Francisco,p:1338-1350,1987.

- 10-WYNGAARDEN, J.B., SMITH, L.H.: Cecil Textbook of Medicine, 18th edition, Volume:1, W.B.Saunders Company, Philadelphia, London, 1988.
- 11-ROJKIND, M., et al.: Collagen Types in Normal and Cirrhotic Liver, Gastroenterology, 76;4:710-719, 1979.
- 12-POPPER, H., UDENFRIEND, S.: Hepatic Fibrosis, Correlation of Biochemical and Morphologic Investigations, The American Journal of Medicine, 49:707-721, 1970.
- 13-SEYER, J.M., HUTCHESON, E.T., KANG, A.H.: Collagen Polymorphism in Normal and Cirrhotic Human Liver, The Journal of Clinical Investigation, 59:241-248, 1977.
- 14-MARTIN, D.W., MAYES, P.A., RODWELL, V.W.: Harper's Review of Biochemistry, California, 1981.
- 15-LEHNINGER, A.L.: Biochemistry, Second edition, New York, p:642-643, 1975.
- 16-STRYER, L.: Biochemistry, Second edition, p:377-380, 1981.
- 17-CONN, E.E., STUMPF, P.K.: Outlines of Biochemistry, Third edition, p:251-253, 1972.
- 18-LEHNINGER, A.L.: Principles of Biochemistry, New York, p:418-419, 1982.
- 19-TELEFONCU, A.: Biyokimya, KARLSON, P., Sermet Matbaası, Kırklareli, Vize, s:208-210, 1988.
- 20-LINDSKOV, J.: The Quantitative Liver Function as Measured by the Galactose Elimination Capacity, Prognostic Value and Changes During Disease in Patients with Cirrhosis, Acta Med. Scand., 212:303-308, 1982.

- 21-RANEK,L.,ANDREASEN,P.B.,TYGSTRUP,N.:Galactose Elimination Capacity as a Prognostic Index in Patients with Fulminant Liver Failure, Gut,17:959-964,1976.
- 22-EFE,S.:İç Hastalıkları Tedavi Yıllığı,Nurettin Uycan Cilt ve Basım Sanayi,İstanbul,s:123-124,1987.
- 23-DAVIS,M.:Bailliere's Clinical Gastroenterology,Therapy of Liver Disease,Volume:3,Bailliere Tindall,London,Philadelphia, 1989.
- 24-TANKER,M.,TANKER,N.:Farmakognozi,Cilt 1, Özişik Matbaası, İstanbul,s:187-190,1973.
- 25-KARAHASAN,U.,ERESEN,M.,YILMAZ,Y.,YÜKSEL,G.:Siroz Sağıtımında Kolşisin, Dirim Tıp Dergisi, 1-2:37-39,1989.
- 26-GOODMAN and GILMAN.:The Pharmacological Basis of Therapeutics, Mac Millan,New York,1985.
- 27-SPIILBERG,I.,et al.:Mechanism of Colchicine Action in Acute Urate Crystal Induced Arthritis,The Journal of Clinical Investigation, 64:775-780,1979.
- 28-ROJKIND,M.,URIBE,M.,KERSHENOBICH,D.:Colchicine and the Treatment of Liver Cirrhosis,Lancet,Jan 6, p:38-39,1973.
- 29-WAHL,S.M.,WAHL,L.M.,MC CARTHY,J.B.:Lymphocyte-mediated Activation of Fibroblast Proliferation and Collagen Production, Journal of Immunology, 121:942-946,1978.
- 30-TANNER,M.S.,JACKSON,D.,MOWAT,A.P.:Hepatic Collagen Synthesis in a Rat Model of Cirrhosis and Its Modification by Colchicine, Journal of Pathology,135:179-187,1981.

- 31-KERSHENOBICH,D.,URIBE,M.:Treatment of Cirrhosis with Colchicine, a double blind randomized trial,Gastroenterology,77: 532-536,1979.
- 32-KAPLAN,M.M.,ALLING,D.W.,ZIMMERMAN,H.J.:A Prospective Trial of Colchicine for Primary Biliary Cirrhosis,The New England Journal of Medicine,315:1448-1454,1986.
- 33-BODENHEIMER,H.Jr.,SCHAFFNER,F.,PEZZULLO,J.:Colchicine Therapy in Primary Biliary Cirrhosis,Hepatology,6:1172,1986.
- 34-WARNES,T.W.,SMITH,A.,LEE,F.,et al.:A Controlled Trial of Colchicine in Primary Biliary Cirrhosis,Trial Design and Preliminary Report,Journal of Hepatology,5:1-7,1987.
- 35-KOLDINGER,R.E.:Treatment of Primary Biliary Cirrhosis with Colchicine,Gastroenterology,78:1309-1310,1980.
- 36-BODENHEIMER,H.Jr.,SCHAFFNER,F.,PEZZULLO,J.:Evaluation of Colchicine Therapy in Primary Biliary Cirrhosis,Gastroenterology,95;1:124-129,1988.
- 37-FINKLESTEIN,M.,GOLDMAN,L.,GRACE,N.D.,FOLEY,M.,RANDALL,N.: Granulocytopenia Complicating Colchicine Therapy for Primary Biliary Cirrhosis,Gastroenterology,93;6:1231-1235,1987.
- 38-POFTENBARGER,P.L.,BRINKLEY,B.R.:Colchicine for Familial Mediterranean Fever,The New England Journal of Medicine, 290:56-57,1974.
- 39-MIZUSHIMA,Y.,MATSUMARA,N.,MORI,M.,et al.:Colchicine in Behçet's Disease,Lancet,2:1037-1038,1977.

- 40-ROJKIND,M.,MOURELLE,M.,KERSHENOBICH,D.:Antiinflammatory and Antifibrogenic Activities of Colchicine,Treatment of Liver Cirrhosis,Prog Clin Biol Res,154:475-489,1984.
- 41-ÖZKAN,K.,TÜRKVAN,M.:Klinik Biyokimya Laboratuvar El Kitabı, Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları,Seyhan Matbaası, Bursa,s:115-116,1977.
- 42-YENSON,M.:Klinik Biyokimya Laboratuvar Çalışmaları,Sermet Matbaası,İstanbul,s:106,1986.
- 43-İMREN,A.H.:Klinik Tanıda Laboratuvar,Menteş Matbaası,İstanbul, s:313-314,1977.
- 44-HEPERKAN,Y.:Tıp'ta İstatistik Yöntem ve Uygulamaları,Yargıçoğlu Matbaası,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını,Ankara,1981.
- 45-ROJKIND,M.,KERSHENOBICH,D.:Effect of Colchicine on Collagen, Albumin and Transferrin Synthesis by Cirrhotic Rat Liver Slices, Acta Biochim Biophys, 378:415-423,1975.
- 46-YILDIZ,M.,GEZER,S.,ERENDÖĞLU,E.:Kronik Karaciğer Hastalıklarında Koagülasyon Bozuklukları,Anadolu Tıp Dergisi,8:201-210, 1986.
- 47-WILLIAMS,W.J.:Hematology,Third edition,McGraw-Hill Book Company,p:1665,1983.
- 48-ADAMS,D.,CLEMENTS,D.,ELIAS,E.:The Treatment of Primary Biliary Cirrhosis,Journal of Clinical and Hospital Pharmacy,11:65-73, 1986.
- 49-WARNES,T.W.:Treatment of Primary Biliary Cirrhosis,Seminars in Liver Disease,5;3:228-240,1985.

- 50-KAPLAN, M.M.: Another Treatment for Primary Biliary Cirrhosis, Gastroenterology, 92;1:255-257, 1987.
- 51-BABBS, C., SMITH, A., WARNES, T.W.: Treatment of Primary Biliary Cirrhosis, British Medical Journal, 295:1486-1487, 1987.
- 52-BOYER, J.L., RANSOHOFF, D.F.: Is Colchicine Effective Therapy for Cirrhosis?, The New England Journal of Medicine, 318; 26:1751-1752, 1988.