

تب مدیترانه ای فامیلی

دکتر هوشنگ حقیقت ❀ دکتر محمد حسین مرندیان ❀ دکتر احمد بهواد ❀ دکتر آمنه پارسا ❀

ریه طبیعی است. در شکم چند اسکار جراحی دیده میشود. شکم در لمس دردناک و حالت سفتی دارد و حساسیت غیر-طبیعی در آن دیده میشود. توده ای در شکم قابل لمس نیست و صداهای روده کاهش یافته است.

CBC، کامل ادرار، ترانس آمینازها و بیلیروبین در حد طبیعی است. سرعت سدیمانتاسیون در ساعت اول ۵۰ میلی متر بود.

IVP طبیعی، آزمایش ادرار از نظر پورفیرین منفی بوده، پرتونگاری از کولون طبیعی و تعدادی از قوسهای روده باریک، متسع و محتوی گاز بود.

تشخیص تب مدیترانه ای داده میشود و بیمار تحت درمان آنتی هیستامینیک و دیادروزون ۲۰mg F روزانه قرار میگیرد و مرخص میگردد. ولی حملات مجدد درد بعد از ۳ ماه در بیمار ایجاد میشود و با همان تابلوی قبلی مراجعه مینماید. بیمار تحت درمان کلشی سین - روزانه یک قرص - قرار میگیرد و مدت ۳ سال است که با این درمان حملات درد نداشته است.

" مورد دوم "

ن. ع. ۰، دختر ۱۲ ساله که خواهر بیمار فوق میباشد. این بیمار بعلت: درد شکم، تب و استفراغ مراجعه نموده است. او شروع این دردها را از ۸ سالگی ذکر میکند که ابتدا بصورت درد قفسه صدی بوده، ۳ - ۲ روز طول میکشیده و خود بخود خوب میشده است. درد قفسه صدی تدریجاً به دل درد تبدیل شده و دردها هفته ای یکبار تکرار میشده که با استفراغ و تب همراه بوده است. بعلت درد شدید شکم تحت عمل آپاندکتومی قرار میگیرد. علاوه بر دل درد،

تب مدیترانه ای مدتهای طولانی، به عنوان یک بیماری نادر بحساب میآید و ابتدا در یهودیان و آرامنه و عربها دیده شد. این بیماری اسامی گوناگونی را - که هر کدام تاکیدی بر یک یا چند علامت بالینی بود - به خود اختصاص داده است.

اولین مورد بیماری در سال ۱۹۰۸ گزارش شد (۱-۲-۳) Siegal و (۴) Heller و همکارانش و (۵) Soher و همکاران تظاهرات این بیماری را بطور کامل بیان کرده اند.

در طول ۱۵ سال گذشته پیش از ۱۰۰۰ مورد از این بیماری از کشورهای ساحلی مدیترانه و کشورهای اطراف گزارش شده است.

در زیر به دو مورد از این بیماری که در یک خانواده دیده شده اشاره میشود و درخاتمه نکاتی از نشانگان و درمان مورد بحث قراز خواهد گرفت.

" مورد اول "

بیمار (ی. ع.)، پسر ۱۸ ساله ایست که بعلت درد شکم، استفراغ و تب مراجعه نموده که دردهای مشابه را از سن پنج سالگی ذکر میکند. قبلاً " تحت عمل جراحی قرار گرفته است، دردهای بیمار ۴۸ ساعت طول میکشیده، و خود بخود بهبود پیدا می کرده که این ناراحتیها ابتدا با درد قفسه صدی همراه بوده است، ولی فعلاً " فقط بصورت درد شکم میباشد. بیمار درد مفاصل نداشته، حملات هر ۳ - ۲ ماه یکبار بوده و هر بار حدود ۴۸ ساعت طول میکشیده است.

معاینه بالینی: بیمار حالت توکسیک دارد، رنگ پریده و درجه حرارت بدن وی ۳۹ میباشد. سر و گردن، قلب و

درد مفاصل را بطور پراکنده از ابتدای بیماری ذکر میکند ، که این دردها ۲ - ۱ روز طول می کشیده و خود بخود خوب میشده است .

بیمار فرزند سوم خانواده است . برادر بزرگتر دردهائی مشابه دارد که تحت درمان کلشی سین قرار گرفته و بهبودی یافته است .

آزمون بالینی : در این دختر ۱۲ ساله ، هنوز صفات جنسی ثانویه ظاهر نشده ، درجه حرارت $38/2$ درجه سانتی - گراد است . سر و گردن ، قلب و ریه طبیعی است . در شکم اسکار عمل آپاندیس وجود دارد . در لمس شکم در تمام نواحی سفتی و حساسیت غیر طبیعی وجود دارد . توده ای لمس نمیشود ، صدا های روده کاهش یافته و در توشه رکتال بن بست دوگلاس دردناک است .

CBC و کامل ادرار ، اوزره و کراتی نین در حد طبیعی و سرعت سدیمانتاسیون ۶۵ میلی متر در ساعت اول گزارش شده است .

بیمار تحت درمان با کلشی سین - روزانه یک قرص - قرار میگردد و با بهبودی مرخص میگردد . ۸ ماه بعد مجدداً مراجعه نموده که حمله درد داشته و قرص کلشی سین به $1/5$ قرص در روز افزایش داده میشود و بیمار با بهبودی مرخص می گردد . لازم به تذکر است که از آن زمان دیگر حمله درد نداشته است .

بحث : تب مدیترانه ای فامیلی بیشتر در یهودیان غیر Ashkenazic ، آرامنه و عربها دیده میشود ، گرچه ، این بیماری به گروهها محدود نمیشود و در ایتالیاییها ، یهودیان Ashkenazic و ایرلندیها اتفاق میافتد (۶) .

در یک بررسی در مورد ۱۹۷ بیمار در بیمارستان کالیفرنیا و لوس آنجلس نسبت بیماری در بین نژاد های گوناگون به قرار زیر است . (۷) :

آرامنه	۱۳۱ نفر
یهودی	۴۵ نفر
عربها	۶ نفر
یونانیها	۳ نفر
ایتالیاییها	۴ نفر
ترکها	۳ نفر
متفرقه	۱۵ نفر
جمع	۱۹۷ نفر

در مطالعات انجام شده در اسرائیل طریقه انتقال اتوزمال مغلوب است ؛ گرچه ، تعداد زیادی از بیماران هیچگونه سابقه فامیلی نداشته اند (۶) ولی در ۵۰% موارد یک سابقه فامیلی دیده شده است (۷) .

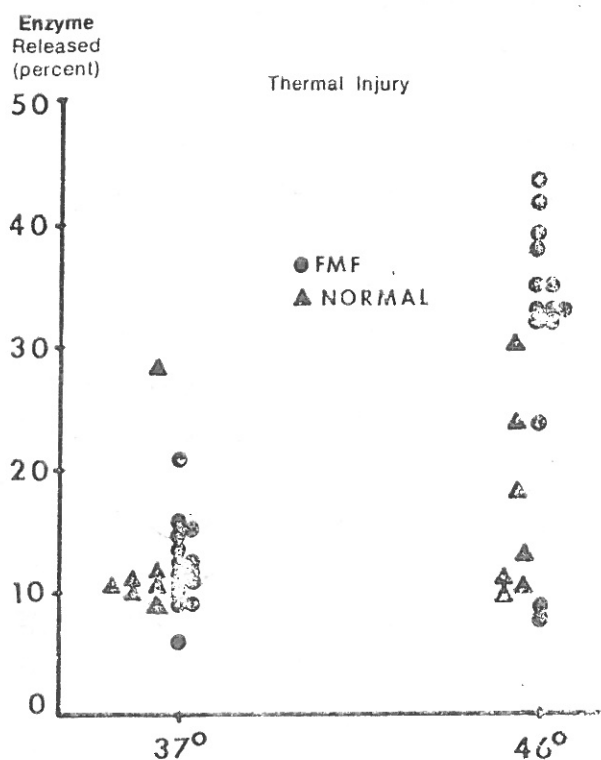
اتیولوژی بیماری مشخص نگردیده ولی در مطالعات انجام شده (۸) ، در طول مرحله حاد ، فاکتور روماتوئید مثبت گردیده ، میزان ایمونوگلوبولین افزایش یافته ، میزان کمپلمان کاهش یافته ، میزان Urinary fibrinogen Product افزایش یافته است که بعد از مرحله حاد حمله به حد طبیعی بازگشته است . بنابراین ، بنظر میرسد که احتمالاً " پدیده ایمونولوژیک در اتیولوژی این بیماری نقشی اساسی داشته باشد .

اختلال فونکسیون نوتروفیل ها در بیماری تب - مدیترانه ای دیده نشده ولی چنانچه نوتروفیل های شخص مبتلا به این بیماری تحت استرس های گوناگون قرار گیرند در میزان لیزوزیم و میلوپراکسیداز آزاد شده از این سلولها - نسبت به شخص سالم - دگرگونیهای دیده شده است .

وقتی نوتروفیل های کنترل در معرض غلظت پائین اسمزی قرار گرفتند (در محلول $0/54$ درصد کلرور سدیم) ۲۳-۲۵% لیزوزیم و ۱۱ - ۸% میلاپراکسیداز خود را رها کردند ، در حالیکه ، نوتروفیل های بیمار مبتلا به تب مدیترانه ای ۳۰ - ۲۱% لیزوزیم و ۳۰ - ۱۴% میلاپراکسیداز خود را رها کردند (شکل شماره ۱) . در نوتروفیل های شخص مبتلا به این بیماری در اثر درجه حرارت زیاد نیز (۴۶ درجه سانتی گراد) لیزوزیم بیشتری رها میکنند و این آزاد شدن لیزوزیم ، در بیمارانی که کلشی سین مصرف میکنند ، قدری کاهش یافته است (شکل شماره ۲) . شاید مطالعات آینده نقش لیزوزیم را در اتیولوژی بیماری ثابت نماید . چون ممکن است آزاد شدن لیزوزیم مشخصه کلی واکنش های التهابی باشد ؛ بنابراین بقیه بیماریهای تب دار نیز بایستی مورد بررسی قرار گیرند (۷) .

منوسیت های خون محیطی بیماران مبتلا به تب مدیترانه ای خاصیت یاخته خواری کمتری (۴۴ - ۳۸%) را برای شیگلا Flexeneri دارند ، ولی قدرت کشتن استافیلوکوک Albus شبیه منوسیت های افراد سالم بوده است و بنظر میرسد نقص فونکسیون منوسیتها در بیمارانی این بیماری نیز مهم باشد (۹) .

میزان فعالیت اسید فسفاتاز و بناگلوکوروئیداز در افراد مبتلا به این بیماری با افراد طبیعی یکسان بوده است .



شکل شماره (۲) = درصد لیزوزیم آزاد شده از سلولهای شخص مبتلا به تب مدیترانه ای و سلولهای شخص سالم در حرارت ۳۷ و ۴۶ درجه .

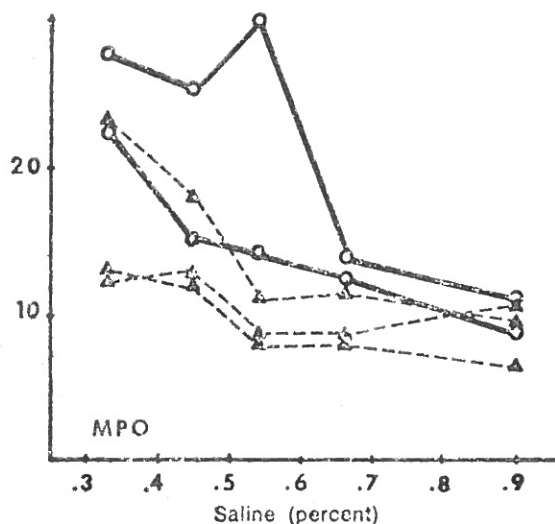
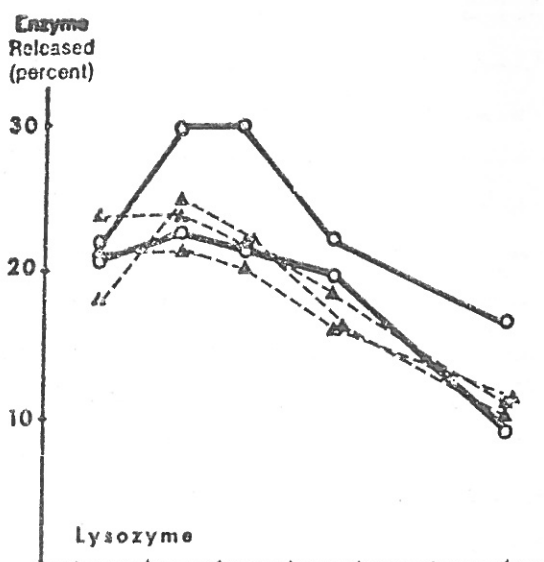
است (۶) . در طول بارداری معمولاً " حملات حاد بیماری دیده نمیشود (۷) . حملات بیماری در تابستان نسبت به زمستان معمولاً کمتر اتفاق میافتد . شدت و دفعات حملات بیماری با سن و پیدایش آمیوئیدوز کاهش پیدا میکند (۷۶) . میتوان نشانگان بالینی بیماری را به دو دسته تقسیم کرد (۷) :

نشانگان اصلی :

- ۱ - حملات زود گذر تب (۳ - ۱ روزه) ؛
- ۲ - پریتونیت های زود گذر (۳ - ۱ روزه) ؛
- ۳ - التهاب پلور (۳ - ۱ روزه) ؛
- ۴ - آرتریت حاد (۳۰ - ۱ روزه) ؛
- ۵ - اریتم مشابه باد سرخ ؛
- ۶ - نژاد (ارمنه ، عرب و یهودی) ؛
- ۷ - تاریخچه مثبت فامیلی .

نشانگان فرعی :

- ۱ - آرترالژی (۳۰ - ۱ روزه) ؛



شکل شماره (۱) = درصد لیزوزیم و میلوپراکسیداز، آزاد شده از سلول شخص مبتلا به تب مدیترانه ای و شخص سالم در فشار اسمزی ۰/۳ تا ۰/۹ .

بیماری معمولاً " در کودکی شروع شده ۸۰٪ بیماران پیش از ۲۰ سالگی نشانگان بیماری را از خود بروز میدهند (۴) . ولی شیوع تظاهر بیماری در ۱۵ - ۵ سالگی است (۶) . در ۵۰٪ موارد تاریخچه ابتلای فامیلی موجود است (۷) . حملات بیماری ممکن است یک یا دو بار در هفته تا یکبار در سال باشد . در بیمار دوم (ن . ع . ۰) حملات ۱-۲ بار در هفته بوده است ولی فواصل ۲ - ۴ هفته ای نیز معمول است (۶) .

معمولاً " حملات حاد بیماری حدود ۷۲ - ۱۲ ساعت طول میکشد و سپس خود بخود بهبود مییابد . بهبودی نسبی بطور خود بخودی حتی به مدت ۴ سال نیز دیده شده

- ۲ - آرتزیت مقاوم به درمان، که از نظر سرولوژی منفی باشد؛
- ۳ - درد شکم بدون پریتونیت (۳-۱ روزه)؛
- ۴ - شروع بیماری قبل از ۲۰ سالگی؛
- ۵ - بهبودی بطور موقت در دوره بارداری؛
- ۶ - انتقال از طریق اتوزمال مغلوب؛
- ۷ - جواب به درمان کلشی سین.

تب یکی از نشانگان مهم اصلی بیماری است و در اکثر حملات تب دیده میشود. میزان افزایش درجه حرارت بین ۳۸/۵-۴۰ درجه سانتیگراد است (در هر دو بیمار معرفی شده حملات تب وجود داشت) (۶).

دردهای شکمی در ۹۵٪ بیماران موجود است (۶). شدت درد از درد مختصر با حساسیت موضعی تا حالت شدید پریتونیت گسترده همراه با رژییدیته تغییر می نماید. در بعضی موارد درد شکم با ترشح پلورال همراه میباشد که سبب درد قفسه صدی میگردد (در هر دو بیمار ما درد شکم با درد قفسه صدی و حالت پریتونیت همراه بوده است). صداهای روده ممکن است کاهش یافته باشد. در پرتو نگاری با ماده حاجب دیواره روده باریک ممکن است متورم بوده و عبور باریم آهسته شود.

درد قفسه صدی در ۷۵٪ از بیماران دیده میشود؛ در ۳۰٪ موارد درد قفسه صدی قبل از درد شکم ایجاد میشود. در ۳۰٪ موارد هرگز درد شکم وجود ندارد (۶). در مورد بیمار معرفی شده (ی.ع.ع.) شروع بیماری با درد در قفسه صدی همراه بوده و تدریجا " بصورت درد قفسه صدی و شکم درآمده است. درد قفسه صدی معمولا " یک طرفه است و ممکن است با کاهش صداهای تنفسی و یک Friction rub ترشح داخل پلور همراه باشد (۶).

تب ممکن است همراه درد مفاصل یا آرتزیت واضح- که معمولا " به یک مفصل بزرگ محدود میشود - دیده شود که بمدت ۱ تا ۳۰ روز طول میکشد. ولی التهاب مفصل ممکن است تا چند ماه طول کشیده و معمولا " خود بخود از بین میرود و بندرت ضایعات مفصلی بجا میگذارد. ترشح مفصل معمول است ولی نشانه پرتو نگاری ویژه ندارد (۶).

نشانگان پوستی در ۲۵-۳۵٪ بیماران دیده میشود. این ضایعات اریتماتو، دردناک، بقطر ۲۰-۵ سانتی متر و بیشتر در ساق پا و ناحیه مچ پا دیده میشود (۸). امکان ابتلای سروهای دیگر وجود دارد ولی گرفتاری پریکارد نادر است. دردهای میگرنی همراه با درد شکمی بندرت دیده میشود (۶).

علیرغم نشانگان بالینی شدید بیماری، از نظر پاتولوژی دگرگونیهای ویژه ای یافت نمیشود. اکثر بیماران حداقل یکبار لاپاراتومی شده اند و در لاپاراتومی التهاب پریتونال واگرو دای که محتوی لکوسیت های پولی مرفونوکلتر می باشد چیز دیگری مشاهده نشده است. تعدادی از بیماران مذکور بیماری کیسه صفرا با یا بدون سنگ نشان میدهند. تورم پلور و مفاصل نیز غیر اختصاصی است. در آمیلوئیدوز ثانوی که در این بیماری اتفاق می افتد، آمیلوئید در انتیما و مدیای آرتریولها و زیر آندوتلیوم ونول ها رسوب میکند. کبد و قلب گرفتار نیست (۶).

بعلت اینکه این بیماری دیر تشخیص داده میشود و داروهای مختلف بکار برده میشود و نیز چون لاپاراتومی های متعدد جهت این بیماران انجام میگردد، اکثر این بیماران به مواد مخدر معتاد شده و ناراحتی های شدید روانی پیدا میکنند (۴).

برخلاف آرامنه، شیوع آمیلوئیدوز در عربها و یهودیه های غیر Ashkenazic زیاد بوده که منجر به نارسائی کلیه و مرگ بیماران میگردد (۴ و ۱۹). در طول حمله بیماری لکوسیتوز، افزایش سدیمانتاسیون، مثبت شدن CRP، افزایش فیبرینوژن پلاسما، لیپوپروتئین و هاپتوگلوبولین دیده میشود (۱۹ و ۳).

پیش آگهی بیماری خوب است و در فواصل حملات، بیماران کاملا " طبیعی بوده و قادر به انجام کارهای خود میباشد و معمولا " عمر طبیعی دارند (۶). در کشور اسرائیل ایجاد آمیلوئیدوز سبب نارسائی کلیوی و مرگ های زود رس میشود (۴ و ۶).

حدود ۲۵٪ بیماران در اسرائیل به آمیلوئیدوز مبتلا میشوند و سن بیماران معمولا " زیر ۴۰ سال است و بنظر میرسد که سرانجام بیماری به آمیلوئیدوز منجر گردد (۶). برای درمان و پیشگیری این بیماری روشهای گوناگونی بکار رفته که هیچیک موثر نبوده است.

مدتها رژیم کم چربی جهت درمان بکار میرفت که تاثیر چندانی نداشته و از آنتی بیوتیک های مختلف، هورمون، و استروئیدها نیز استفاده شده که تاثیری نداشته است.

در سال ۱۹۷۲ (۱۰) Goldfinger نشان داد که در پنج بیماری که با کلشی سین بطور طولانی درمان شده بودند، از تعداد حملاتشان کاسته شده است. کلشی سین عصاره گیاه کلشی کوم میباشد که در قرن ششم برای درمان نقرس حاد معرفی شده و بیش از ۲۰۰ سال

بطور مداوم برای همین منظور بکار رفته است؛ علاوه بر آن، درخیلی از شرایط حاد التهابی دیگر از قبیل آرتریت روماتوئید و در طول حمله (۵ و ۴) تب مدیترانه‌ای نیز بدون موفقیت بکار رفته است. ولی اگر بمنظور پیش‌گیری یا کم کردن تناوب حمله‌های تب مدیترانه‌ای بکار رود موثر است.

مکانیسم عمل کلشی‌سین در نقرس حاد بطریق زیر است: میکرو کریستال‌های اورات سدیم (میکرون ۸-۵/۵) بوسیله لکوسیت‌های پولی‌مرفونوکلتر که در مابغ سینوویال ظاهر میشوند فاگوسیته می‌گردند. بعد از فاگوسیته شدن کریستال‌های اورات، واکنش‌های متعدد بیوشیمیائی مانند Mobilization و آزاد شدن لیزوزیم و فعالیت Vasoactive Polipeptidase در لکوسیت اتفاق می‌افتد و این واکنشها موجب بوجود آمدن شرایط موضعی میشود که رسوب اورات را مساعدتر میکند و یک سیکل معیوب ایجاد میکند (۷).

در نقرس حاد وقتی کلشی‌سین در مراحل اولیه حمله بیماری و یا چنانچه بمنظور پیش‌گیری داده شود، بهترین اثر را دارد. کلشی‌سین هیچ اثری در میزان اورات سرم و یا قابلیت حل اورات و کریستال‌های آن ندارد ولی روی رآکسیون التهابی اثر میکند. و درمان با کلشی‌سین، التهابی راکه بعلت اورات در پوست و مفصل ایجاد میشود کاهش میدهد (۷). کلشی‌سین بعضی اعمال بیوشیمیائی همراه با یاخته‌خواری راکاهش میدهد و در Degranulation لیزوزیمی و تشکیل فاگولیزوزم دخالت نموده و در نتیجه مانع آزاد شدن آنزیم‌های گرانوله از لکوسیت‌های پولی‌مرفونوکلتر میشود. کلشی‌سین در تولید مواد شیمیو تاکتیکی که سبب جلب لکوسیت‌های پولی‌مرفونوکلتر میشوند دخالت می‌نماید. همچنین از حرکت خود بخودی نوتروفیل‌های انسانی و چسبندگی آنها به مهره‌های شیشه‌ای و محتملا "آندوتلیوم عروق جلوگیری میکند (۷).

بعضی تظاهرات بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی و نقرس مشابه میباشد، یعنی هر دو دارای تظاهراتی هستند که بعلت التهاب حاد میباشد.

نحوه اثر کلشی‌سین در نقرس بحث شد ولی نحوه‌اش آن در تب مدیترانه‌ای فامیلی مورد سؤال است. Goldfinger (۱۰) اظهار میدارد که در تب مدیترانه‌ای فامیلی التهاب حاد سینوویالها همراه با ترشح داخل مفصلی حاوی پولی‌نوکلتر میباشد و این پولی‌نوکلترها در مورد اجسام کروی دارای فعالیت یاخته‌خواری میباشد. و به همین جهت

اختلال در فاگوسیته نمودن اورات در نقرس و یا اجسام کروی Spherical در تب مدیترانه‌ای فامیلی را سبب اختلال در سیکل التهابی و بهبودی بیماری میدانند. دوز موثر کلشی‌سین، ۱/۸ - ۱/۵ میلی گرم روزانه میباشد. کلشی‌سین در کودکان و بزرگسالان موثر است که البته در کودکان نیز باید دوزی که برای بزرگسالان استفاده میشود، بکار رود (۷).

در یک بررسی بر روی ۳۵۰ بیمار مبتلا به تب مدیترانه‌ای، ۸۴ نفر از آنان برای حداقل یک تا سه سال درمان شده‌اند و هیچ اثری روی توالد و تناسل و یا روی بارداری نداشته است. از ۳۵۰ بیمار فوق‌الذکر ۱۳ نفر نفروپاتی آمیلوئیدوز و دفع پروتئین از ادرار داشته‌اند و در هیچ کدام از آنها پروتئینوری پس از درمان افزایش نیافته است. و در بیمارانی که قبل از شروع درمان پیش‌گیری کننده دفع پروتئین از ادرار نداشتند عارضه پروتئینوری مشاهده نگردید (۱۱). ولی بطور کلی نمیتوان گفت این دارو از ایجاد آمیلوئیدوز جلوگیری میکند (۷).

عوارض کلشی‌سین بصورت اسهال خفیف است که معمولا "با کاهش دوز دارو تخفیف پیدا میکند. چند مورد آروسپرمی دیده شده (۱۲)، میوپاتی موقتی (۱۳)، اگر آنولوسیتوزیس و ترمبوسیتوپنی (۱۴)، طاسی موقتی (۱۵)، سوء جذب (۱۶)، پولی‌پلوئیدی از راه صدمه به فونکسیون میتوتیک (۱۷)، آناپلوئیدی در فرزندان بیمارمان نقرسی، که تحت درمان با کلشی‌سین بوده‌اند، نیز گزارش شده است (۱۸) ولی این اثر آناپلوئیدی مورد تردید میباشد.

خلاصه:

تب مدیترانه‌ای فامیلیال یک بیماریست که معمولا "در دوران طفولیت شروع میگردد و در نژاد آرامنه، بهبود و عرب شایع است. همه گیرترین سن آن ۱۵-۵ سالگی است و بصورت حملات عود کننده، تب، درد شکم و التهاب مفاصل یا آرتریت است که معمولا "۳-۲ روز طول میکشد و خود بخود بهبود مییابد. اکثر این بیمارمان سابقه چند عمل جراحی رادکر میکنند و دردهای شکم ممکن است همراه درد قفسه صدی و تجمع مایع در پلور باشد. این دردها از نوع خفیف تا یک پریتونیت گسترده تعبیر میکند. هیچ نوع عارضه مفصلی برجای نمیگذارد و دردهای مفصلی حدود ۳۰-۱ روز طول میکشد. حملات بدون تب ممکن است اتفاق بیفتد

ولی معمولا "تب علامت مهم بیماری است . سابقه نسبت
 فامیلی اهمیت تشخیصی دارد .
 کلشی سین بعنوان دارویی که از حملات بیماری
 پیش گیری میکند به کار میرود و کاملا " هم موثر میباشد .

REFERENCES

- 1 - Janeway TC., Mosenthal Ho: An unusual Paroxymal syndrome, Probably allied to recurrent vomiting, with the study of the nitrogen metabolism. Trans Assoc Am. Physicians 23:504-518, 1908.
- 2 - Siegal S: Benign Paroxymal Peritonitis. Ann Intern Med. 23:1-21, Jul 1945.
- 3 - Siegal S: Familial paroxymal polyserositis - Analysis of fifty cases. Am. J. Med 36:893-918, June 1964.
- 4 - Heller H, Sohar E, Sherf L: Familial Mediterranean fever. Arch Intern Med. 102:50-71, Jul 1964.
- 5 - Sohar E, Gafni J, Pras M, et al: Familial Mediterranean fever - A survey of 470 cases and a review of the literature. Am J Med 43:227-253, Aug 1967.
- 6 - Harrison's Principles of Internal Medicine.
- 7 - West J Med 127:15-23, Jul 1977.
- 8 - Arch Intern Med - Vol 138, April 1978.
- 9 - The American Journal of the Medical Sciences.
- 10 - Goldfinger SE: Colchicine for familial Mediterranean fever (Letter). N Engl J Med 287:1302, Dec 21, 1972.
- 11 - Zamer D, Pras M, Sohar E, et al : Colchicine in familial Mediterranean fever (Letter). N Engl J Med 294:170-171, Jan 15, 1976.

- 12- Werlin HE: Azoospermia caused colchicine, a case report. Fertil Steril. 23:180-181, 1972.
- 13- Kontos HA: Myopathy associated with chronic colchicine toxicity. N. Engl J. Med 266:38-39, 1962.
- 14- Boruchow IB: Bone marrow depression associated with acute colchicine toxicity in the presence of hepatic dysfunction. Cancer 19:541-543, 1966.
- 15- Malkinson FD, Lynfield YL: Colchicine alopecia: 1. Invest Dermatol 33:371-383, 1959.
- 16- Webb DI, Chodos RB, Mahar CQ et al: Mechanism of vitamin B₁₂ malabsorption in patient receiving colchicine. N Engl Med 279:845-350, 1968.
- 17- Kihlman B: Action of chemicals on dividing cells. Inhibition of cell division: II. Effects on stages of active division. Englewood Cliffs NJ, Prentice Hall Inc, 1966 chap 8, p 105-117.
- 18- Herreros B, Guerro A, Romo E: Coleemide-induced polyploidy. Lancet ii: 500-501, 1966.
- 19- Schwabe AD, Peters RS: Familial Mediterranean fever in Armenians - Analysis of 100 Cases. Medicine (Baltimore) 53: 453-462, Nov 1974.