

OLGU SERİSİ / CASE SERIES

KOLŞİSİN ZEHİRLENMELERİNDE DOZ VE PROGNOZ DEĞERLENDİRMESİ**DOSE AND PROGNOSIS EVALUATION IN COLCHICINE INTOXICATIONS****Esra ÖZAYAR, Aysun KURTAY, Handan GÜLEÇ, Seda İLHAN, Eyüp HORASANLI****Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye**

Keçiören Training and Research Hospital, Anesthesiology and Reanimation Clinics, Ankara, Turkey

ÖZET

Amaç: Bu olgu serisinde hastanemiz yoğun bakım ünitesinde takip edilen kolşisin zehirlenmelerinin doz ve prognoz ilişkilerinin değerlendirilmesi ile bu tür zehirlenmelerle başvuran hasta grubunda doz ile ilişkili gelişebilecek sistemik bozukluklara bakış açısı sağlayabilmek hedeflendi.

Olgular: 2008-2015 yılları arasında hastanemiz yoğun bakım ünitesinde kolşisin intoksikasyonu nedeniyle takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. Toplam 9 hastanın dosyaları arşivden temin edilerek hastaların demografik verileri, aldıkları kolşisin dozu, ilave ilaç varlığı, ilaç alımından kaç saat sonra başvurduğu, acil servise ve yoğun bakım ünitesine kabuldeki klinik ve laboratuvar bulguları, hepatik ve koagülasyon bozuklukları ve ortaya çıkma saatleri, verilen tedavi, hastanede kalış süresi, mortalite oranı kaydedildi. Hastaların yaş aralığı 16-22 idi. Hastalardan 1'i erkek 8'i kadın hasta idi. Hastalardan 4 tanesinin FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi) ve Behçet hastalığı nedeni ile kolşisin kullandıkları tespit edildi. Dokuz hastanın 1 tanesi kaybedildi. Ölen hastanın aldığı doz 1.1 mg kg⁻¹ idi. Diğer hastalardan bir tanesi 0.6 mg kg⁻¹ diğerleri ise 0.5 mg kg⁻¹ in altında idi. Hastaların 8'inde koagülasyon bozukluğu meydana geldi. Koagülasyon bozukluğunun ilaç alımından 6 ile 36 saatler arasında meydana geldiği görüldü. Hastaların dört tanesinde bulantı kusma meydana gelirken 4 tanesinde hepatik bozukluk ortaya çıktı. Hepatik bozuklukların 8 ile 72 saatler arası gibi geniş bir zaman aralığında ortaya çıktığı tespit edildi.

Sonuç: Kolşisin intoksikasyonlarında bulantı kusma, hepatik bozukluk, koagülasyon bozukluğu gibi bulguların düşük dozlarda ve farklı zamanlarda ortaya çıkabileceği akıld tutularak bu hastaların yoğun bakım ünitelerinde yeterli süre ve yakın takip altında bulundurulması gerektiği kanaatindeyiz.

ANAHTAR KELİMELE: Kolşisin, Zehirlenme, Doz, Prognoz**SUMMARY**

Objective: We aimed to evaluate the relationship between dose and prognosis in patients admitted to ICU with colchicine intoxication and to provide a viewpoint for systemic abnormalities due to dosage.

Cases: Patients who were followed up between 2008-2015 in ICU due to colchicine intoxication were evaluated retrospectively. Totally 9 patient's charts were obtained from archives and their demographic data, laboratory and clinical findings during admission to emergency service and ICU, hepatic and coagulation abnormalities and their rising time, treatment given, length of stay in hospital and mortality rates were recorded. Ages were between 16-22 in 9 patients. One of the patients was male and 8 were female. In 1 out of 9 patients, exitus occurred. It was found that 4 patients were using colchicine because of FMF (Familial Mediterranean Fever) and Behcet Disease. The dose of exitus was 1.1 mg kg⁻¹. From the rest of the patients dose was 0.6 mg kg⁻¹ in one of them and under 0.5 mg kg⁻¹ in others. Eight patients showed coagulation abnormality. Coagulation abnormalities were occurred between the 6th and 36th hours. Four patients showed nausea and vomiting and 4 patients showed hepatic abnormality. Hepatic abnormalities were occurred between the 8th and 72nd hours.

Conclusion: We agree that it should be kept in mind by intensivists that in colchicine intoxications, nausea-vomiting, hepatic and coagulation abnormalities may be seen in small doses and different time periods and these patients should be followed up closely in ICU.

KEY WORDS: Colchicine, Intoxication, Dose, Prognosis

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 28/01/2015

Kabul tarihi/Accepted: 22/01/2016

Yazışma Adresi (Correspondence):**Dr. Handan GÜLEÇ,** Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye**E-posta (E-mail):** handandrhandan@yahoo.com.tr

GİRİŞ

Kolşisin "colchicum autumnale" bitkisinin özünden elde edilen bir alkaloiddir. Anti-inflamatuar etkisinden dolayı Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), akut gut, Behçet hastalığı ve inflammatuar bağırsak hastalıklarının tedavi ve profilaksisinde kullanılmaktadır. Kolşisin, yağda çözünen bir alkaloid olup gastrointestinal sistemden hızlı absorbe olur. Tedavi için alımından otuz dakika ile iki saat içinde plazma pik konsantrasyonuna ulaşır. Plazma proteinlerine %50 oranında bağlanmaktadır (1). Düşük dozlarda dahi mikrotübüllerin polimerizasyonunu ve mitoz bölünmeyi inhibe ederek etki gösterir (2,3).

Literatürde nadir bir intoksikasyon şekli olduğuna dair birçok yazı bulunsa da sıklığı ile ilgili bilgiye ulaşamamıştır. Kolşisin intoksikasyonu ile ilgili yayınlanmış geniş bir hasta serisine rastlamak zordur. Bizim 9 hastadan oluşan çalışmamız son yıllarda incelenmiş en fazla hasta sayısına sahip yayın olma özelliği taşımaktadır.

Biz bu çalışmamızda kolşisin intoksikasyonu nedeniyle yoğun bakımımızda takip ettiğimiz hastaların hangi dozlarda, hangi sistemlerin, kaçınıcı saatlerde bozulduğunu inceleyerek doz - zaman - klinik ve laboratuvar bulgular arasında bir ilişki kurmayı hedefledik.

OLGULAR

Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi yoğun bakım servisinde 2008-2015 yılları arasında kolşisin intoksikasyonu nedeniyle takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. Zehirlenme kayıtlarından kolşisin alan hastalar belirlenerek dosyaları arşivden temin edildi. Toplam 9 hastanın demografik verileri, aldıkları kolşisin dozu, ilave ilaç varlığı, ilaç alımından kaç saat sonra başvurduğu, acil servise ve yoğun bakıma kabuldeki klinik ve laboratuvar bulguları, hepatik ve koagülasyon bozuklukları ve ortaya çıkma saatleri, verilen tedavi, hastanede kalış süresi, mortalite oranı kaydedildi.

Yaş aralığı 16-22 olan, 1 i erkek 8 i kadın olmak üzere 9 hasta değerlendirildi. Dokuz hastadan bir tanesinin 1.1 mg kg⁻¹, bir tanesinin 0.6 mg kg⁻¹ diğerlerinin ise 0.5 mg kg⁻¹ in altında dozlar aldığı tespit edildi. Toplam 1.1 mg kg⁻¹ dozunda kolşisin alan hastanın kaybedildiği diğerlerinin ise şifa ile taburcu olduğu görüldü. Hastaların 8 inde koagülasyon bozukluğu meydana geldi. Koagülasyon bozukluğunun ilaç alımından 6 ile 36 saatler arasında meydana geldiği görüldü. Dört tanesinde bulantı kusma meydana gelirken 4 tanesinde hepatik bozukluk ortaya çıktı. Hepatik bozuklukların 8 ile 72 sa-

Tablo I. Doz- zaman- klinik bulgular

Alınan Doz (mgkg ⁻¹)	Hastaneye geliş süresi	Eksitus	Koagülasyon bozulma zamanı	Hepatik bozulma zamanı	Bulantı-Kusma	Vazopressor ihtiyacı	Arter kan gazında bozulma	Yoğun bakımda kalış süresi (saat)
1,1	6 saat	+	36.saat	36.saat	+	+	+	56
0.33	3 saat	-	9.saat	-	-	-	-	96
0.18	6 saat	-	6.saat	72.saat	+	-	-	168
0.22	8 saat	-	8.saat	8.saat	-	-	-	3
0.18	16 saat	-	16.saat	-	+	-	-	48
0.6	30 dk	-	6.saat	-	-	-	-	14
0.18	30 dk	-	24.saat	-	-	-	-	88
0.13	30 dk	-	-	-	-	-	-	78
0.14	14 saat	-	14.saat	14.saat	+	-	-	72

Tablo II. Doz ile koagülasyon ve hepatik bozukluk zamanı

	Doz Mg/kg	İlk yükselme INR (0.83-1.2)	İlk yükselme AST-ALT (>35 U.L ⁻¹)	En yüksek INR (0.83-1.2)	En yüksek AST-ALT(>35 U.L ⁻¹)
1	1.1 mg kg ⁻¹	1.42 (36.saat)	132-18 (36.saat)	4.69	2596-944
2	0.6 mg kg ⁻¹	1.43 (6.saat)	—	1.43	—
3	0.33 mg kg ⁻¹	1.27 (9.saat)	—	1.68	—
4	0.22 mg kg ⁻¹	1.49 (8.saat)	43-25 (8.saat)	1.49	43-25
5	0.18 mg kg ⁻¹	1.28 (6.saat)	47-23 (72.saat)	2.54	72-73
6	0.18 mg kg ⁻¹	1.23 (16.saat)	—	1.23	—
7	0.18 mg kg ⁻¹	1.24 (24.saat)	—	1.24	—
8	0.14 mg kg ⁻¹	1.43 (14.saat)	38-16 (14.saat)	1.43	38-16
9	0.13 mg kg ⁻¹	—	—	—	—

atler arası gibi geniş bir zaman aralığında ortaya çıktığı tespit edildi (Tablo I). Hastaların aldıkları doz ile hepatik ve koagülasyon bozulma zamanları ve laboratuvar değerlerinin ulaştığı en yüksek değerler Tablo II' de belirtilmiştir. Hastalardan 4 tanesinin FMF ve Behçet hastalığı nedeni ile kolşisin kullandıkları tespit edildi. Bu hastalarda ölen hastanın dışındakilerde bulantı kusma görülmedi. Altı hastanın kolşisin ile beraber başka ajanları da toksik olmayan dozlarda aldığı belirlendi. Hastane başvuru süresi 30 dk ile 14 saat arasında değişmekte idi.

TARTIŞMA

Kolşisin yüzyıllardır birçok hastalığın tedavisinde kullanılan etkin bir ajan olmakla birlikte terapotik doz ile toksik dozunun yakınlığı bu ilacı dikkatli ve titiz kullanmayı gerektirir (4). Tedavi dozunun aşılması veya suşid amaçlı alımı durumunda gelişebilecek tablo endişe vericidir.

Nadir görülmekle birlikte düşük dozlarda bile mortallite ve morbiditesinin yüksek olması nedeni ile bu hasta grubunun yoğun bakımda takibi gerekmektedir. Literatürde kolşisin zehirlenmesi ile ilgili olgu sunumlarına rastlamak mümkünken çalışma serilerine rastlamak pek mümkün değildir.

1977 yılında Bismuth ve ark. (5)'nın 69 vakalık çalışması ile 1983 te ise Murray ve ark. (6)'nın 38 vakalık çalışması bu konuda yapılmış olan en geniş hasta sayısına sahip çalışma olma özelliği taşımaktadır. Her iki araştırmacının çalışmasından elde edilen sonuç benzer olup, 0.5 mg kg⁻¹ dozun altında %100 iyileşme görüldüğü, 0.5-0.8 mg kg⁻¹ dozlar arasında % 10 ölümcül olduğu, 0.8 mg kg⁻¹ dozun üzerinde ise 72 saat içinde ölüm olduğu yönündedir. Bizim çalışmamız da bu bilgileri destekler özellikle olup 0.5 mg kg⁻¹ dozda % 100 iyileşme 0.8 mg'ın üzerinde alan hastada 56. saatte ölüm görülmüştür. Literatürde kolşisin toksikasyonlarında doz ile mortalitenin ilişkili olduğunu söyleyen yayınlar olduğu gibi doz ile prognoz arasında ilişki olmadığını belirten yazılar da mevcuttur. Jarvie ve ark.nın (7) 7 mg'lık kolşisin alımı ile ölüm meydana gelirken 350 mg'lık zehirlenmede iyileşme olduğunu belirten yayınları dikkat çekicidir. Bizim çalışmamızda da INR değerinin 0.18 mg kg⁻¹ için olguda 2.54 değerine ulaşılırken, 0.6 mg kg⁻¹ dozunda alan hastada 1.43 olması; hepatik bozukluğun 0.18 mg kg⁻¹ dozunda görülürken 0.6 mg kg⁻¹ dozunda görülmemesi doz ile hepatik ve hematolojik bozukluk arasında ilişki bulunmadığını düşündürmektedir. Diğer taraftan 5-10 mg'lık alımların ölümcül olduğunu savunan yazarlar kilogram başına dozun belirtilmemesi

nedeniyle eleştiri almışlardır (8,9). Stapczynski ve ark. (10)'nın kolşisin intoksikasyonu olgularındaki klinik tablo evrelemesi kabul görmüştür. Bu evrelemeye göre 1. dönem; gastrointestinal sistem bulguları, 24-72. saatleri içine alan 2. dönem solunun depresyonu, metabolik anomaliler, hematolojik sistem bozuklukları, disritmiler, 3. dönem ise alopesi ve iyileşme bulguları ile karakterizedir. Bizim çalışmamızdaki olgularda da bu bulguların bazılarını gözlemledik ancak hematolojik bozukluk 7 hastamızda ilk 24 saat içinde meydana gelmiştir. Bulantı kusma 4 hastada ilk başvuruda görülen semptom olmuştur. Metabolik bozukluk, 1.1 mg kg⁻¹ alan hasta dışında gözlenmedi. Olgularımıza 8. saat ve 10. saatte gelen hastalar dışında acil serviste mide lavajı ve aktif kömür tedavisi uygulanıp, yoğun bakımda hemodinamik monitorizasyon, uygun sıvı tedavisi ile yakın takibe alınmıştır. Hastalardan exitus olan vaka dışındakilerin vazopressör ve mekanik ventilasyona ihtiyacı olmamıştır.

Takip edilen hastalardan yoğun bakımda kalış süresi 3 ve 14 saat olan hastalar bu sürenin sonunda pediatrik yoğun bakım servisine nakil edilmiş olup sonrasında şifa ile taburcu oldukları öğrenilmiştir. Kırksekiz saat sonra kendi isteği ile çıkan hastanın dışındakiler ise en az 72 saat takip edilmiştir. Bunlardan 0.18 mg kg⁻¹ dozunda alan hasta hematolojik ve 72 saat sonra ortaya çıkan hepatik bozukluk nedeniyle 7 gün takip altında kalmıştır.

Herhangi bir nedenle kolşisin kullanan hastalarda; ilacın akut yüksek doz alınımında, hücreler ilacın etkilerine daha duyarlı oldukları için daha fazla toksisite riskine sahiptirler (11). Bizim çalışmamızdaki olgulardan 4 tanesi FMF ve Behçet hastalığı nedeniyle kolşisin kullanmakta olup 1.1 mg kg⁻¹ alan bir olgu kaybedilmiş diğerleri doz olarak 0.5 mg kg⁻¹ altında almıştır. 1.1 mg kg⁻¹ ilaç alan hastanın dışındaki FMF olan üç hastada bulantı kusma olmaması dikkat çekicidir.

Kolşisin intoksikasyonlarında emilim süresi 30-120 dk olmasına rağmen aktif kömür uygulama zamanı literatürde ilk 48 saat olarak belirtilmiştir (12,13). Aktif kömürün tekrarlayan ve tek doz uygulanması gibi farklı yaklaşımlar vardır. Bizim hastalarımız en geç ilaç alınımından 16 saat sonra gelmiştir, mide lavajı ve tek doz aktif kömür acil servise gelir gelmez yapılmıştır.

Biz bu çalışmamızda 0.8 mg kg⁻¹ dozun altındaki dozlarda klinik ve laboratuvar bulgular arasında bir ilişki olmadığını gözlemledik. Bundan dolayı bu hasta grubunda doz esas alınmaksızın her hastanın yoğun bakımda yakın takibinin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Wallace SL, Ertel NH. Plasma levels of colchicine after administration of a single dose. *Metabolism* 1973; 22: 749-753.
2. Ozdemir R, Bayrakci B, Teksam O. Fatal poisoning in children: acute colchicine intoxication and new treatment approaches. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49: 739-743.
3. Gaygusuz EA, Kuzucuoğlu T, Yücel E, Karaman T, Yılmaz H. Yoğun bakım ünitesinde pediatrik kolşisin zehirlenmesi: Olgu sunumu. *J Kartal TR* 2009; 3: 151-153.
4. Critchley JA, Critchley LA, Yeung EA, et al. Granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of colchicine poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16: 229-232.
5. Bismuth C, Gaultier M, Conso F. Medullary aplasia after acute colchicine poisoning. 20 cases. *Nouv Presse Med* 1977; 6: 1625-1629.
6. Murray SS, Kramlinger KG, McMichan JC, Mohr DN. Acute toxicity after excessive ingestion of colchicine. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 528-532.
7. Jarvie D, Park J, Stewart MJ. Estimation of colchicine in a poisoned patient by using high performance liquid chromatography. *Clin Toxicol* 1979; 14: 375-381.
8. Labib S, Boujraf S, Berdai A, Harandou M. Fatal colchicine intoxication. *Saudi J Anaesth* 2014; 8: 394-395.
9. Amrollahi-Sharifabadi M, Amrollahi-Sharifabadi M. Comments on "Fatal colchicine intoxication". *Saudi J Anaesth* 2015; 9: 220.
10. Stapczynski JS, Rothstein RJ, Gaye WA, Niemann JT. Colchicine overdose: report of two cases and review of the literature. *Ann Emerg Med* 1981; 10: 364-369.
11. Bismuth C, Baud F, Dally S. Standardized prognosis evaluation in acute toxicology its benefit in colchicine, paraquat and digitalis poisonings. *J Toxicol Clin Exp* 1986; 6: 33-38.
12. Erden A, Karagöz H, Gümüşcü HH. Colchicine intoxication: a report of two suicide cases *Therapy and Clinical Risk Management* 2013; 9: 505-509.
13. Tekelioğlu Ü, Değirmenci S. Yüksek doz kolşisin intoksikasyonlu bir olgu. *AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi Dergisi* 2010; 5: 49-51.