



Olgu Sunumu

Akut Kolşisin Zehirlenmesi

**Mehmet AKÇABAY*, Levent ÖZTÜRK*, Bilge TUNCER*,
Emel ÖZTÜRK*, Demet COŞKUN*, Ahmet MAHLİ***

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ANKARA

Kolşisin, esas olarak gut artriti ve psödogut akut ataklarının tedavisinde kullanılan bir alkaloiddir. Akut zehirlenmeleri nadir görülmekle beraber, gastrointestinal ve hematolojik değişikliklerden kardiyojenik şoka kadar varabilen bir tablo ile karşımıza çıkabilmektedir. Biz, intihar girişiminde bulunarak akut kolşisin zehirlenmesi ile yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde izlediğimiz bir olguyu, benzer olgulara yoğun bakım şartlarında nasıl yaklaşılabileceğini göstermek amacıyla sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

Ailevi akdeniz ateşi tanısı konulan, 18 yaşındaki bayan hasta (45 kg, 158 cm) intihar amacı ile 50 adet (0.5 mg) kolşisin tablet (25 mg veya 0.55 mg/kg) almış ve beş saat sonra ailesi tarafından bulantı ve kusma şikayeti ile acil servise getirilmiştir. Hasta getirildiğinde genel durumu orta ve bilinci açıktı. Fizik incelemesinde tansiyonu 110/70 mmHg, nabız 80/dakika ve ateş 36.4°C olarak ölçüldü ve solunum, kalp ve karın muayenesi normal bulundu. Ya-

pılan ilk laboratuvar tetkikleri normal sınırlardaydı. Hastaya intravenöz (IV) damar yolu açıldı. Nazogastrik sonda takılarak gastrik lavaj yapıldı, ancak ilaç kalıntısına rastlanmadı. İlk doz aktif kömür uygulandı.

İlk müdahalesi tamamlanan hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla YBÜ'ye yatırıldı. Monitörize edilerek idrar çıkışı ve elektrolitleri takip edildi. Zorlu diürez uygulandı ve elektrolit açıkları tamamlandı. Altı saat sonra ikinci doz aktif kömür uygulandı. Ranitidin 3 x 100 mg IV, B vitamin kompleksi 1 x 1 ampul IV başlandı. Hasta kan gazı takibine alınarak 1-2 L/dakikadan oksijen maske ile verildi.

Hastada yatışının ikinci gününde diyare gelişti; AST, ALT ve LDH değerleri sırası ile 174, 100, 1672 U/L değerlerine yükseldi ve trombosit sayısı 116.000/µL değerine düştü. Laboratuvar değerleri üçüncü ve dördüncü günde de normal değildi. Dördüncü günde trombosit sayısı 7000/µL bulundu. Periferik yaymasında polimorfonükleer lökosit %80, lenfosit %16,

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Ahmet MAHLİ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ANKARA

monosit %4, trombosit 15.000/ μ L, anizositoz, poikilositoz ve hipokrom makrositoz görüldü. Hastaya taze kan ve trombosit süspansiyonu hazırlatıldı. Serum demir, demir bağlama kapasitesi (DBK) ve Direkt "Coombs" bakıldı. Serum demir 53 Ug/dL (normal: 60-180 Ug/dL), DBK 248 Ug/dL (normal: 250-400 Ug/dL) ve Direkt "Coombs" negatif bulundu. Fizik muayenesinde trombositopeni ile uyumlu klinik bulgu olmadığı için bu aşamada kan ve kan ürünü transfüzyonu düşünülmedi (Tablo 1).

Yatışının ikinci gününde Ca^{++} değerlerinde düşme gözlenen hastaya replasman tedavisi yapıldı. Kalsiyum değeri normal değerine yükseldi ve daha sonraki takibinde düşme gözlenmedi.

Hastanın hemodinamik parametreleri tüm yoğun bakım takibi süresince normal sınırlardaydı. Kan gazı takibi yapılan hastada solunumsal bir problem görülmedi. Böbrek fonksiyon testleri ve idrar çıkışı normaldi.

Hastanın takibinde, yatışının yedinci ve daha sonraki günlerinde ara ara karın ağrısı şikayetleri oldu. Fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri ile ileus tablosu ekarte edildikten sonra hastaya analjezik ve hidrotalsit süspanسیون verildi.

Genel durumu düzelen, vital bulguları stabil seyreden hastaya yatışının onbirinci gününde 3 x 0.5 mg eski uyguladığı tedavi dozunda kolşisin tedavisi başlanarak kan tablosu

tekrar takibe alındı. Laboratuvar sonuçlarının ve fizik muayene bulgularının normal olması üzerine, bir ay sonra hematoloji polikliniğine kontrole gelmesi önerisiyle hasta yatışının onbeşinci gününde taburcu edildi.

TARTIŞMA

Kolşisin, esas olarak gut artriti ve psödogut akut ataklarını tedavi etmek için kullanılıyorsa da, ailevi akdeniz ateşi ve Behçet sendromu tedavisinde de etkilidir. Kolşisin primer biliyer siroz, alkolik siroz, psöriazis, palmar ve plantar püstülozis, nekrotizan vaskülit, amiloidoz, sarkoidoz ve sklerodermada da yararlı etkisinin olduğu bilinmektedir.

Kolşisin yağda çözünen bir alkaloid olup hızlı bir şekilde gastrointestinal sistemden absorbe olur. Uygulamadan otuz dakika ile iki saat sonra plazmada "peak" konsantrasyonlara ulaşır. Yaklaşık olarak %50'si plazma proteinlerine bağlanır^[1]. Dağılım hacmi 2.2 L/kg'dır ki bu değer toplam vücut sıvısından daha büyük bir hacimdir^[2]. Bu özellik, kolşisin zehirlenmesinin tedavisinde hemodiyaliz kullanımını ve yararını kısıtlamaktadır. Kolşisin esas olarak karaciğerde deasetilasyona uğramaktadır^[3]. Uygulanılan dozun %30'u idrarla değişmeden atılır. Kolşisin ve metabolitleri safra ve bağırsak sekresyonlarıyla atılarak, enterohepatik sirkülasyona girer. Sonuç olarak kolşisin

Tablo 1. Kaydedilen laboratuvar bulguları.

Günler	Hb (gr/dL) (12-17)	Lökosit (x 10 ³ / μ L) (4-10)	Trombosit (x 10 ³ / μ L) (100-450)	ALT (U/L) (0-46)	AST (U/L) (0-46)	LDH (U/L) (240-480)
1	8.8	7.1	348	22	35	-
2	8.5	7.4	116	100	174	1672
3	7.1	2.8	91	50	327	2026
4	6.4	3.8	7	45	209	1774
5	6.1	4.4	15	23	72	-
6	6.6	4.3	27	36	37	-
7	7.5	4.9	80	30	24	-
8	7.5	5.2	110	35	24	-
9	7.6	6.9	124	24	14	-
10	8.2	9.4	168	18	15	-
13	8.4	7.7	466	20	29	-
15	7.6	6.6	588	30	35	372

-: Tetkik yapılmadı.

hızla absorbe olmakta, ancak belli dokularda uzun süre kalmaktadır^[2].

Kolşisinin < 0.5 mg/kg dozlarında minör toksisite geliştiği ve %100 iyileşme olduğu, 0.5-0.8 mg/kg arasındaki dozlarda majör toksisite geliştiği ve %10 mortalite gözleendiği ve > 0.8 mg/kg dozlarda hastaların 72 saat içinde kardiyojenik şok sonucu kaybedildiği bildirilmiştir^[4,5]. Ancak alınan ilaç miktarı ile klinik bulguların ciddiyeti ve prognoz doğru orantılı değildir. Kolşisinin total 7 ve 7.5 mg alındığı durumda ölüm ve tahmini 350 mg alındığı durumda ise düzleme meydana geldiği rapor edilmiştir^[6,7].

Stapczynski ve arkadaşları, kolşisin zehirlenmesinin belirti ve semptomlarını üç evreye ayırmıştır^[8]. Evre 1, kolşisin uygulamasını takip eden saatler içinde başlamakta ve abdominal ağrı, bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal semptomlar ortaya çıkmaktadır. Evre 2, kolşisin uygulamasından 24-72 saat sonra başlamaktadır. Bu evrede hayatı tehdit eden komplikasyonlar ve multiorgan yetmezliği gelişebilir. Santral solunum depresyonu, solunum kaslarında güçsüzlük ve pulmoner ödem görülebilir. Ciddi granülozitopeni ve trombositopeni gibi hematolojik değişikliklerle sıklıkla karşılaşılabılır. Kardiyovasküler sistem komplikasyonları arasında, intravasküler volüm azlığı, kardiyak "output" azlığı ve disritmilere bağlı şok bulunmaktadır. Metabolik anormalliklerle (hipofosfatemi, hiponatremi, hipokalemi, hipokalsemi, metabolik asidoz) sıklıkla karşılaşılr. İlk 36 saat içinde meydana gelen ölümlerden solunum yetmezliği ve kardiyovasküler kollaps sorumludur. Hematolojik bulgular kolşisin toksisitesinin her üç evresinde de görülmektedir. Evre 2'de gelişen kemik iliği hipoplazisine bağlı olarak trombositopeni, retikülozitopeni ve lenfopeni gözlenmektedir. Burada önemli problem lenfopeniye bağlı gelişebilecek infeksiyonlardır. Akut fazları (ilk iki evre) atlatabilen hastalar genellikle iyileşir. Onuncu güne kadar pek çok sistemde düzleme görülür. Üçüncü evrede ise (ilaç alınımının sekiz-onuncu günü) kemik iliği iyileşme belirtileri ("rebound" lökositoz, normal trombosit sayımı) gözlenir. Daha geç dönemlerde geri dönüşümlü alopesi beklenir.

Daha önce ilaca maruz kalan hücreler ilacın etkilerine daha duyarlıdır; bu yüzden idame tedavisi alan hastalar, akut yüksek doz alımında,

toksikite için daha yüksek riske sahip olabilirler^[9].

Olgumuzda yatışının ikinci gününde kemik iliği depresyonu düşündürülen bulgular ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, literatürde de belirtildiği şekilde gözleendi. Ancak PT, PTT değerleri, takibi boyunca normal sınırlardaydı. Trombosit sayısı ve Hb düzeyindeki azalmayla birlikte beyaz küre sayısı, yatışının üçüncü günü 2800/µL değerine kadar düştü ve onikinci günde 10900/µL değerine yükseldi. Üçüncü evredeki "rebound" lökositozla bu tablonun benzerlik gösterdiğini düşündük. Ancak hastada infeksiyonu düşündürecek klinik bulgu gözlenmedi. Trombosit sayısı 7000'e düştüğünde trombosit süspansiyonu ve taze kan hazırlandı. Ancak fizik muayenede kanama düşündürecek bir bulgu olmadığından transfüzyon yapılmadı. Hastanın hareketi kısıtlanarak travmaya karşı korundu ve antiasit tedavisi uygulandı. İnvaziv girişimlerden kaçınıldı. Literatürde hipokalseminin ön planda olduğu ve bunun kolşisinin kemik rezorpsiyonunu inhibe etmesine bağlı geliştiğini belirten yayın olmasına rağmen, olgumuzda semptomatik bir hipokalsemi görülmemiştir^[9]. Gelişen hipokalsemi klinik bulgu vermedi ve replasman sonucu normale döndü.

Kolşisin zehirlenmesi için antidot henüz kullanımda değildir. Her ne kadar birtakım ilaçlar araştırılmaktaysa da henüz kullanımları tartışmalı ve deneysel düzeydedir^[10]. Kolşisin zehirlenmesinin klinik tedavisi çeşitli vital organların yaygın tutulumu nedeniyle zor olabilir. Tedavi temelde destekleyici ve semptomatiktir. Gastrik lavaj ve emetikler başlangıçta endikedir, çünkü az miktarda kolşisinin uzaklaştırılması bile zehirlenmenin ciddiyetini ve prognozu etkileyebilmektedir. Aktif kömür tozlarının tekrarlanan dozlarda kullanımı, kolşisinin enterohepatik resirkülasyonu bulunduğu için yararlı olabilir. Ancak kolşisin zehirlenmesine bağlı parolitik ileus komplikasyonu gelişmişse kullanımı sınırlıdır. Kolşisin hızlı bir şekilde dokulara dağıldığı için ve hücre içi bağlanma bölgelerine yüksek afinitesi bulunduğu için hemodiyaliz ve plazma "exchange" kolşisin zehirlenmelerinde etkili değildir^[11].

Yüksek doz kolşisin aldığından şüphelenilen her hasta; uygun sıvı, elektrolit tedavisi, hemodinamik monitörizasyon ve beslenme sağ-

lanması için YBÜ'de izlenmeli; solunumu yakından takip edilmelidir. Gastrointestinal kayıpları kapatmak için sıvı ve elektrolit replasman tedavisi yapmak önemlidir. Ciddi abdominal ağrıların kontrolü için düzenli analjezikler gerekmektedir. Anemi, lökopeni ve trombositopeniyi tespit edebilmek için günlük kan sayımı yapılması; kanamaya neden olabilecek etkenlere karşı önlem alınması uygundur. Lökopeni nedeniyle infeksiyon riski arttığı için, korunma ve tedaviye yönelik önlemlerin zamanında alınmasının gerekli olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Wallace SL, Ertel NH. Plasma levels of colchicine after administration of a single dose. *Metabolism* 1973;22:749-53.
2. Murray SS, Kramlinger KG, McMichan JC, Mohr DN. Acute toxicity after excessive ingestion of colchicine. *Mayo Clin Proc* 1983;58:528-32.
3. Hunter AL, Klaassen CD. Biliary excretion of colchicine. *J Pharmacol Exp Ther* 1974;192:605-17.
4. Bismuth C, Baud F, Dally S. Standardized prognosis evaluation in acute toxicology: Its benefit in colchicine, paraquat and digitalis poisonings. *J Toxicol Clin Exp* 1986:33-8.
5. Weakley-Jones B, Gerber JE, Biggs G. Colchicine poisoning: Case report of two homicides. *Am J Forensic Med Pathol* 2001;22:203-6.
6. Jarvie D, Park J, Stewart MJ. Estimation of colchicine in a poisoned patient by using high performance liquid chromatography. *Clin Toxicol* 1979;14:375-81.
7. Gooneratne BWM. Massive generalized alopecia after poisoning by *Gloriosa Superba*. *Br Med J* 1966;1:1023-4.
8. Stapczynski JS, Rothstein RJ, Gaye WA, Neimann JT. Colchicine overdose: Report of two cases and review of the literature. *Ann Emerg Med* 1981;10:364-9.
9. Varga J, Diaz A. Fatal colchicine toxicity. *Am J Med* 1989;87:363-4.
10. Critchley JAJH, Critchley LAH, Yeung EA, et al. Granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of colchicine poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1997;16:229-32.
11. Simons RJ, Kingma DW. Fatal colchicine toxicity. *Am J Med* 1989;86:356-7.