

Acute Colchicine Intoxication: Case Report [Akut Kolşisin İntoksikasyonu: Olgu Sunumu]

Pelin Aydın, Duygu Kara, Muhammed Emin Naldan, Ozgur Ozmen, Muhammet Ahmet Karakaya

Erzurum Regional Training and Research Hospital, Anesthesiology and Reanimation Department, Erzurum, Turkey

Abstract

Colchicine intoxication is a rare, but potentially life-threatening, toxicologic emergency. Colchicine is a unique drug that is largely effective in treatment of several diseases. A 17-year old female patient was admitted to intensive care unit 12 hours after taking 25 mg colchicine. Serious complications were not encountered during the follow up period. In this case we aimed to discuss the clinical features and outcomes of the colchicine intoxication.

Keywords: Colchicine, intoxication, intensive care

Özet

Kolşisin intoksikasyonu nadir, ancak potansiyel olarak yaşamı tehdit eden, toksikolojik acil bir durumdur. Kolşisin çeşitli hastalıkların tedavisinde oldukça etkili olan değerli bir ilaçtır. 17 yaşında bayan hasta 25 mg oral kolşisin alımından 12 saat sonra yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Takip ve tedavi süresince ciddi bir komplikasyonla karşılaşmadı. Bu olguda kolşisin intoksikasyonunun klinik özellikleri ve sonuçlarının tartışılması amaçlandı.

Anahtar kelimeler: Kolşisin, intoksikasyon, yoğun bakım

(Rec.Date: Sep 29, 2015

Accept Date: Oct 04, 2015)

Corresponding Author: Duygu Kara, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Anesthesiology and Reanimation Department, Erzurum, Turkey

E-mail: drduygukara@yahoo.com

Phone: +90 506 928 8141

Giriş

Kolşisin, esas olarak gut artriti ve psödogut akut ataklarının tedavisinde kullanılan bir alkaloiddir. Çocuklarda Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı ataklarının önlenmesi ve amiloidoz profilaksisinde, erişkinlerde ise akut gut atağı, Ailevi Akdeniz Ateşi, Behçet Hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Kolşisinin terapötik dozuyla toksik dozu, birbirine çok yakın olup toksisite bulguları akut, subakut ve kronik dönemler halinde ortaya çıkmaktadır [1,2]. Akut zehirlenmeleri nadir görülmekle beraber, gastrointestinal ve hematolojik değişikliklerden kardiyojenik şoka kadar varabilen bir tablo ile karşımıza çıkabilmektedir. Bu nedenle birçok organı etkileyebilmesi ve hayati tehlike oluşturabilmesi nedeni ile önemlidir. Bu nedenle tüm intoksikasyon vakalarının günlük monitorizasyon ve yoğun bakım ihtiyacı olması nedeniyle hastanede yatırılarak takip edilmesi gerekmektedir. Bu olgu sunumunda intihar girişiminde bulunarak akut kolşisin zehirlenmesi ile yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde izlenen 17 yaşındaki bir olgudaki takip ve tedavi yaklaşımı sunulmaktadır.

Olgu

17 yaşındaki bayan hasta intihar amacı ile 50 adet (0.5 mg) kolşisin tablet (25 mg veya 0.55 mg/kg) aldıktan 12 saat sonra ailesi tarafından bulantı ve kusma şikayeti ile acil servise getirildi. Hastanın genel durumu orta ve bilinci açıktı. Fizik incelemesinde tansiyonu 133/73 mmHg, nabız 110/dakika ve ateş 36°C olarak ölçüldü ve solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal ve genitoüriner sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Yapılan 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 (1 mg/kg) uygulandı. İlk müdahalesi tamamlanan hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla YBÜ'ye yatırıldı. Ekokardiyografisinde ritmi normal olup, patoloji tespit edilmedi. Hasta yoğun bakım ünitesinde semptomatik tedavi ile birlikte düzenli aralıklarla laboratuvar kontrolleri yapılarak takip edildi. Monitörize edilerek idrar çıkışı ve elektrolit değerleri takip edildi. Zorlu diürez uygulandı ve elektrolit açığı 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 takibi yapılarak, 1-2 L/dakikadan maske ile oksijen verildi. YBÜ'nde 1. ve 2. gün koagülasyon değerinde bozulma görüldü. INR 1.gün 1,36 iken, 2. gün 1.55'e yükseldi.

3. gün düzeldi. Yatışının 2. günü AST:118, 4.günü AST:195, ALT:121 idi, 8. günü normal değere döndü. 4. gün beyaz küre:2,900, trombosit sayısı:144.900 olarak ölçüldü. Periferik yayma yapıldı, kemik iliğinde baskılanma görüldü, hastanın hemogram takip sayısı arttırıldı. 5.gün beyaz küre sayısı 4.600' e ulaştı. 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. Hastanın hemodinamik parametreleri yoğun bakım takibi süresince normal sınırlarda seyretti. Arter kan gazı takibi yapılan hastada solunumsal ve metabolik bir problem görülmedi. Böbrek fonksiyon testleri ve idrar çıkışı normal idi. Genel durumu düzelen, vital bulguları stabil seyreden ve karaciğer enzimleri normale dönen hasta yatışının 8. gününde YBÜ' den dahiliye servisine devredildi. Serviste monitorize takip edilen hasta 5. günde taburcu edildi.

Tartışma

Kolşisin, esas olarak gut artriti ve psödogut akut ataklarını tedavisinde kullanılmakta olup, Ailevi Akdeniz Ateşi ve Behçet Sendromu tedavisinde de etkilidir. Kolşisinin primer bilier siroz, alkolik siroz, psöriazis, palmar ve plantar püstülozis, nekrotizan vaskülit, amiloidoz, sarkoidoz ve sklerodermada da yaralı etkisinin olduğu bilinmektedir [3]. Kolşisin intoksikasyonunun ise çoğunlukla intihar girişimlerinde görüldüğü ve kadınlarda erkeklere oranla daha fazla olduğu rapor edilmiştir [4].

Kolşisin İntoksikasyonu bir multiorgan toksisitesi olup, şiddeti ve mortalitesi alınan miktar ile doğrudan ilişkilidir. Kolşisinin 0,5 mg/kg altındaki dozlarda alındığında minor toksisite geliştiği ve %100 iyileşme olduğu, 0,5-0,8 mg/kg arasındaki dozlarda alındığında major toksisite gelişerek %10 mortalite gözlemlendiği ve 0,8 mg/kg üzerindeki dozlarda alındığında hastaların 72 saat içinde kardiyojenik şok sonucu kaybedildiği bildirilmiştir [5, 6]. Ancak alınan ilaç miktarı ile klinik bulguların ciddiyeti ve prognoz doğru orantılı olmayıp, 5-7 mg alındığı durumda ölüm, tahmini 350 mg alındığı durumda ise düzelme meydana geldiği rapor edilmiştir [7]. Akut yüksek doz alımında toksisite gelişme riski, rutin olarak kolşisin kullanan hastalarda daha fazladır [5]. Bizim hastamızın intihar amacıyla aldığı total kolşisin dozu 25 mg' dı (0.55 mg/kg). Kolşisin intoksikasyonu gastrointestinal sistem ve kemik iliği gibi hücre

döngüsünün hızlı olduğu dokularda hücre bölünmesini engelleyerek etkili olmaktadır. Oral yolla verildiğinde hızla özellikle duodenumdan olmak üzere mide- barsak sisteminden absorbe edilir. Karaciğerde metabolize edilip safra yoluyla atılır. Uygulanan dozun %20 si idrarla değişmeden atılır [8,9]. Dağılım hacmi 2,2 L/kg olup, bu değer toplam vücut sıvısından daha büyük bir hacimdir [10]. Bu özellik, kolşisin zehirlenmesi tedavisinde hemodiyaliz kullanımını ve yararını kısıtlamaktadır [11].

Kolşisin barsak mukozası ve kemik iliği gibi dokulara doğrudan toksiktir. Karın ağrısı, kusma ishal, hipokalemi, metabolik asidoz ile gastroenterit, kanama ile komplike aplastik anemi ve enfeksiyona neden olabilir [8,12]. Ayrıca kolşisin intoksikasyonu ciddi koagülasyon bozukluğuna neden olabilir [10].

Stapczynski ve arkadaşları, kolşisin zehirlenmesinin belirti ve semptomlarını üç evreye ayırmıştır [13]. Evre 1, kolşisin uygulamasının takiben saatler içinde başlamakta ve abdominal ağrı, bulantı, kuma, 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 granülositopeni ve trombositopeni gibi hematolojik değişiklikler 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. Evre 3'te ise (ilaç alımının sekiz-onuncu günü) kemik iliği iyileşme belirtileri (rebound lökositoz, normal trombosit sayımı) görülür. Daha geç dönemde geri dönüşümlü alopesi beklenir [14].

Olgumuzda yatışının ikinci gününde kemik iliği depresyonu düşündüren bulgular ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, literatürde de belirtildiği şekilde gözlemlendi. Ancak PT, PTT değerleri, takibi boyunca normal sınırlardaydı. Trombosit ve beyaz küre sayısında da düşüş gözlemlendi. Ancak fizik muayenede kanama düşündürecek bir bulgu olmadığından transfüzyon yapılmadı. Hastanın hareketi kısıtlanarak travmaya karşı korundu ve antiasit tedavisi uygulandı. İnvaziv girişimlerden kaçınıldı.

Kolşisin zehirlenmesinin klinik tedavisi çeşitli vital organların yaygın tutulumu nedeniyle zor olabilir. Tedavi 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. Yüksek doz kolşisin aldığından şüphelenilen her hasta; uygun sıvı, elektrolit tedavisi, hemodinamik monitörizasyon ve beslenme sağlanması için YBÜ’de izlenmeli; solunumu yakın olarak takip edilmelidir. Gastrointestinal kayıpları kapatmak için sıvı ve elektrolit replasman tedavisi yapmak önemlidir. Anemi, lökopeni ve trombositopeniyi tespit edebilmek için günlük kan sayımı yapılması; kanamaya neden olabilecek etkenlere karşı önlem alınması gerekir. Lökopeni nedeniyle infeksiyon riski arttığı için korunma ve tedaviye yönelik önlemler de alınmalıdır. Kolşisin intoksikasyonu için antidot henüz kullanımda değildir. Her ne kadar bir takım ilaçlar araştırılmaktaysa da henüz kullanımları tartışmalı ve deneysel düzeydedir [15].

Sonuç olarak; kolşisin intoksikasyonu vakalarında gastrik dekontaminasyon işlemleri hızla yapılmalıdır. Hastanın genel durumu başvuru esnasında stabil olsa bile ilerleyen günlerde birçok sistem etkilenebileceği için solunum, dolaşım ve sıvı-elektrolit dengesinin çok yakından takip edilmesi gerekmektedir. Hastanın klinik durumu ne olursa olsun mutlaka hastaneye yatırılmalıdır. Monitorize edilip yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavisi yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Kaplan MM, DeLellis RA, Wolfe HJ. Sustained biochemical and histologic remission of primary biliary cirrhosis in response to medical treatment. *Ann Intern Med.* 1997;126(9):682-8.
2. Poupan RE, Huet PM, Poupan R, Bonnand AM, Nhieu JT, Zafrani ES. A randomized trial comparing colchicine and ursodeoxycholic acid combination to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1996;24(5):1098-103.
3. Wallace SL, Ertel NH. Plasma levels of colchicine after administration of a single dose. *Metabolism.* 1973;22(5):749-53.
4. Baum J, Meyerovitz S. Colchicine: Its use as a suicidal drug by females. *J Rheumatol.* 1980;7(2):124-7.
5. 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(1):33-8.
6. Jarvie D, Park J, Stewart MJ. Estimation of colchicine in a poisoned patient by using high performance liquid chromatography. *Clin Toxicol.* 1979;14(4):375-81.

7. Weakley-Jones B, Gerber JE, Biggs G. Colchicine poisoning: Case report of two homicides. *Am J Forensic Med Pathol.* 2001;22(2):203-6.
8. Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, Levy M. Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risk factors, features, and management. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;21(3):143-55.
9. Actert G, Scherrman JM, Christen MO. Pharmacokinetic bioavailability of colchicine in healthy male volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1989;14(4):317-22.
10. Murray SS, Kramlinger KG, McMichan JC, Mohr DN. Acute toxicity after excessive ingestion of colchicine. *Mayo Clin Proc.* 1983;58(8):528-32.
11. Hunter AL, Klaassen CD. Biliary excretion of colchicine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1975;192(3):605-17.
12. Katar S, Kervancioglu M, Devecioglu C, Nuri Ozbek M. Colchicine poisoning in a very young child. *Saudi Med J.* 2006;27(10):1598-9.
13. Stapczynski JS, Rothstein RJ, Gaye WA, Neimann JT. Colchicine overdose: Report of two cases and review of the literature. *Ann Emerg Med.* 1981;10(7):364-9.
14. Varga J, Diaz A. Fatal colchicine toxicity. *Am J Med.* 1989;87(3):363-5.
15. Terrien N, Urtizberea M, Scherrmann JM. Reversal of advanced colchicine toxicity in mice with goat colchicine-specific antibodies. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1990;104(3):504-10.