

Postperikardiotomi ve Diğer Akut Perikarditlerin Tedavisinde Colchicine

Doç. Dr. Hüsnüye YÜKSEL, Dr. Gülgün GÖKTUNA, Dr. Ahmet SERT, Prof. Dr. Sinan ÜNER,
Prof. Dr. Cem'i DEMİROĞLU

İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü, Haseki, İstanbul

ÖZET

Colchicine akut gut artritinin tedavisinde kullanılan anti-enflamatuar bir ilaçtır. Kollajen sentezi ve sekresyonunu inhibe ettiği, kollajenaz aktivitesini artırdığı için enflamasyon ve fibroziste seyreden hastalıkların tedavisinde tavsiye edilmektedir. Biz de akut idiyopatik perikarditlerde tedavi değerini saptamak amacıyla nonsteroidal anti-enflamatuar tedaviye yanıt vermeyen 15 hastada (9 erkek, 6 kadın, yaş aralığı 23-60 yıl, ortalama yaş 44) colchicine kullandık.

Perikardit 10 hastada postperikardiyotomi sendromu, 2 hastada Dressler, 2 hastada idiyopatik, bir hastada Tbc perikarditi idi. Birinci gün yükleme dozu şeklinde 3 mg/gün, 2 gün 2 mg/gün ve 3. günden itibaren 1 mg/gün idame dozunda 8 hafta süreyle verildi. Tbc perikarditi dışında tüm olgularda olumlu sonuç alındı. Güçlü anti-enflamatuar etkisi nedeniyle akut idiyopatik veya immünolojik mekanizmanın rol oynadığı perikarditlerin tedavisinde ilk seçilecek ilaç olduğu yargısına varılmakla birlikte, nonsteroidal anti-enflamatuar ajanlarla yapılacak kontrollü çalışmalarla doğrulanması gerektiği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Postperikardiotomi sendromu, perikardit, colchicine

İdiyopatik perikarditlerin tedavisinde ilk seçilen ilaçlar nonsteroid anti-enflamatuarlar (NSAE), özellikle aspirindir. Ağrının devam ettiği, efüzyonun arttığı durumlarda ise steroidler kullanılmaktadır. Steroide rağmen perikardit gerilemiyorsa bir-iki alternatif daha vardır. Bazıları perikardiektomiye önerirken, bazıları da azathioprine gibi immunosupresif ilaçlarla iyi sonuçlar alındığını bildirmişlerdir (1-3).

Colchicine birkaç yüzyıldan beri akut gut artritinin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (4). Son yıllarda poliserozit ile seyreden ailevi Akdeniz ateşinin tedavi-

sinde de kullanılmaktadır (5,7). Kollajen sentezini inhibe ettiği ve kollajenaz aktivitesini artırdığı için karaciğer sirozunun tedavisinde fibrozu önlemek amacıyla denenmiş ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (8). Ailevi Akdeniz ateşi nedeniyle sürekli colchicine kullanan bir hastamızda, Tbc perikarditinin fibröz kalınlaşmaya neden olmadan iyileştiğini gözlemledik ve NSAE tedaviye refrakter, uzamış perikardit olgularında steroid tedaviye geçmeden önce colchicine etkisini görmek istedik.

MATERYEL ve METOD

Çalışma Ocak 1991-Nisan 1992 tarihleri arasında, Kardiyoloji Enstitüsü ve Florence Nightingale Hastanesi'nde akut perikardit tanısıyla tedavi edilen 42 olgu (32 postperikardiotomi, 5 idiyopatik, 4 Dressler, 1 Tbc) arasında NSAE tedaviye yanıt vermeyen 6'sı kadın, 9'u erkek toplam 15 hastayı içermektedir. Yaş aralığı 23-60, ortalama yaş 44'dür. Hastalara ait klinik özellikler Tablo 1'de görüldüğü gibidir.

Perikardit 10 hastada postperikardiyotomi, 2 hastada Dressler, 2 hastada idiyopatik, 1 hastada Tbc perikarditi idi. Tbc perikarditli hastada viral veya idiyopatik perikardit düşünülerek NSAE tedavi başlanmıştı; Tbc lehine veri yoktu. Yanıt alınmaması üzerine colchicine verildi. Perikard efüzyonu önemli ölçüde azaldı. Kalp gölgesinin küçülmesiyle birlikte mediastende kitle görünümü ortaya çıktı. Kompüterize tomografide kitleyi lenf paketlerinin oluşturduğunun saptanması üzerine tanı amacıyla opere edildiğinde alınan biyopside histopatolojik tanı Tbc olarak belirlendi.

Postperikardiyotomi sendromu olan hastaların 7'si koroner arter bypass graft operasyonu, 2'si kapak replasmanı (AVR), 1'i ASD kapatılması operasyonu geçirmişti. Colchicine öncesi hastaların 8'i aspirin (3-4 gr/gün), 5'i indomethacine (75-150 mg/gün), 2'si aspirin + indomethacine tedavisi görmüştü. Aspirin alan hastaların 1'ine ve indomethacine alan hastaların 2'sine bu tedavilerden önce cerrahi drenaj uygulanmıştı. NSAE tedavi süresi 3-5 gün arasında idi. NSAE tedavi sonlandırıldıktan 2 gün sonra colchicine tedavisine geçildi. Birinci gün yükleme dozu

Alındığı tarih: 25 Aralık 1992

Yazışma adresi: İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü Araştırma ve Uygulama Merkezi

Tablo 1. Perikarditli hastaların özellikleri

Hasta	Yaş	Cins	Etiyoloji	Önceki tedavi	Ö. tedavi süresi (gün)	Colchine süresi (hafta)	Takip süresi (ay)
NK	36	K	Postoperatif	Cerrahi drenaj Indomethacin	5	8	20
AŞ	49	E	Postoperatif	Indomethacin	5	8	18
AE	33	E	Postoperatif	Aspirin	5	8	18
HC	60	E	Postoperatif	Aspirin	5	8	15
TK	32	E	Postoperatif	Indomethacin Aspirin	3 5	8	13
SB	46	E	Postoperatif	Indomethacin	4	8	12
SG	57	K	Postoperatif	Cerrahi drenaj Indomethacin	5	8	12
NT	59	K	Postoperatif	Aspirin Indomethacin	5 3	2	8
PY	23	K	Postoperatif	Indomethacin	5	8	8
MSY	60	E	Postoperatif	Indomethacin	5	8	7
SY	52	E	Dressler	Aspirin	3	8	16
TK	37	E	Tbc			2	13
CE	32	K	İdiopatik	Aspirin Cerrahi drenaj	5	8	12
CS	40	K	İdiopatik	Aspirin	3	8	10
SK	42	E	Dressler	Aspirin	3	8	8

şeklinde 3 mg/gün, 2. gün 2 mg/gün, 3. günden itibaren 1 mg/gün idame dozu ile 8 hafta devam edildi. Başlangıçta, 3. gün, 10. gün ve sonrasında 10 günde bir teleradyografi çekildi. Başlangıçta, 3. gün, 10. gün ve tedavi bitiminde ekokardiyografi yapıldı.

Tedavi öncesi ve sonrasında haftada bir kan sayımı, sedimentasyon, SGOT, SGPT, GGT, üre ve kreatinin değerleri kontrol edildi. Onuncu güne kadar tedaviye yanıt alınmaması halinde kesilmesi planlandı. Tedavi bitiminden sonra her 3 ayda bir poliklinik kontrolleri sürdürüldü. Hastalar 7-20 ay (ortalama 12.6) takip edildiler.

BULGULAR

Hastaların tümünde olumlu sonuç alındı. Postperikardiyotomili bir hastada tedavinin 15. gününde bulantı ve karın ağrısı nedeniyle colchicine kesildi. Hastada bu süre içinre perikardiyal efüzyon tamamıyla kaybolduğu için başka bir tedaviye gerek kalmadı. Diğer hastalar ilacı iyi tolere ettiler, başka yan etki görülmedi.

Hastaların 6'sında ilk 3 günde geri kalanlarda 3-10 gün arasında perikardiyal efüzyonda azalma görüldü. Birinci ayın sonunda yapılan kontrollerde hastaların hiçbirinde perikardiyal efüzyon gözlenmedi. Sonraki takiplerde de nükse rastlanmadığı gibi fibrozis veya konstriksiyon gelişmedi.

TARTIŞMA

Colchicine uzun yıllardan beri akut gut artritinin tedavisinde kullanılan antienflamatuar bir ilaçtır. Akdeniz ateşinde, sarkoidoz ve kondrokalsinozis akut artritik krizlerinde ve diğer artritik krizlerin tedavisinde de kullanılmaktadır (4).

Konnektif dokuda hücre metabolizmasının lenfosit ve monositlerle regülasyonu, enflamatuar ve fibrotik hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynar. Enflamasyon yerinde lenfoid komponentler ve fibroblastların varlığı, fibroblast kemotaksisini ve proliferasyonunu etkileyen lenfokinlerin oluşumu ve protein sentezi çok iyi bilinen bir olaydır (9). Colchicine tubuline bağlanır, mitozu bloke eder (10) ve polimorf nüveli lökositlerin çeşitli fonksiyonlarını in-vivo/in-vitro olarak inhibe eder (11). Kollajenin hücreler arası hareketine mani olur, kollajenaz enziminin yapımını artırır (12).

Bu etkiler nedeni ile enflamasyon veya fibrozisin belirgin olduğu hastalıklarda colchicine kullanılması tavsiye edilmektedir (4). Örneğin karaciğer sirozunda cesaret verici sonuçlar alındığı rapor edilmiştir

(8). Colchicine'e bağlı yan etkiler genellikle geri döndürülebilir niteliktedir ve başlıca bulantı, diyare ve abdominal ağrıdan ibarettir. Nadir rastlanan, daha ziyade uzun kullanım sonucu öfüşan komplikasyonlar ise alopesi, agranulozitoz, aplastik anemi, miyopati, anjionörotik ödem, burun kanaması, kromozomal fonksiyon bozukluğu ve azospermidir (13-14). Çok yüksek dozda İ.V alınması sonucu ölüm rapor edilmiştir (15-16).

Perikardit tedavisinde colchicine ilk kez Rodriguez de la Serna ve ark. (17) ile Guindo ve ark. (18) tarafından NSAİE ve steroid tedaviye rağmen yineleyen olgularda atakların önlenmesi amacıyla kullanılmıştır. Dokuz hastayı kapsayan çalışmalarında, colchicine steroid tedaviye ek olarak ufak dozda (1 mg/gün) uzun süre (18-26 ay) verilmiş ve ataklar arası sürenin tedavi öncesine kıyasla anlamlı derecede uzadığı belirtilmiştir. Faydalı etkinin açıklanması ise şu şekilde yapılmıştır; akut dönem steroidle kontrol altına alındıktan sonra, colchicine, nükse yol açan mekanizmanın (muhtemelen immunolojik) ateşlenmesini engellemiştir.

Hastalarımızda faydalı etkinin ilacın antienflamatuar özelliğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Enflamasyonun ciddi olduğu akut dönemde tedavi edici etkisi aşıkardır ve NSAİE'lara üstünlük sağlamıştır. Bu güçlü antienflamatuar etki, lökositler içindeki konsantrasyonunun plazmaya kıyasla 16 defa fazla olması ile açıklanabilir (19). Milliare ve Ducloux (20) da çalışmamızda olduğu gibi colchicine'i yineleyen perikardit olgularının yanı sıra ilk ataklarda ve ilk ilaç olarak kullanmışlardır. Postperikardiyotomi sendromu, viral ve idiyopatik perikarditlerde iyi sonuçlar alınmıştır. Tbc perikardit olgusunda ise etkinin spesifik tedavinin başlanmasından sonra belirginleştiği ifade edilmiştir. Benzer bulguyu, bizi bu çalışmayı yapmaya iten, ailevi Akdeniz ateşi nedeniyle sürekli colchicine alan hastamızda gözlemledik. Tbc perikardit (biyopsi ile doğrulanmış) spesifik tedavinin eklenmesiyle kısa zamanda gerilemişti. İdiyopatik perikardit düşünerek tedavi ettiğimiz diğer Tbc olgusunda ise, spesifik tedavi başlanmadığı halde perikardit sıvısında azalma saptadık. Bu olgu tanı amacıyla cerrahiye verildiği için yorum yapmak hatalı olur kanısındayız. Etiyopatogenez idiyopatik perikardit veya immunolojik mekanizmanın rol oynadığı perikarditlerden farklı olduğu için

olumlu sonuç zaten söz konusu değildir. Ancak colchicine Tbc perikarditte, steroidlerin üstlendiği görevi yerine getirilebilir düşüncesiyledir.

Postperikardiotomi sendromu genelde selim seyirli olmakla birlikte nadiren ciddi derecede rahatsızlığa yol açabilir, nüks edebilir. Böylesi durumlar ile ağrının ve ateşin aspirin veya diğer NSAİE tedaviye rağmen 48 saatten fazla sürdüğü olgularda steroid tedavi önerilmektedir (21).

Çalışmamız sonuçlarına göre steroid tedaviye geçmeden önce colchicine denenebilir hatta ilk seçilecek ilaç olmalıdır yargısına varılabilir. Ancak diğerleri gibi bu çalışma da açık uçlu bir çalışmadır. Colchicine'i akut perikardit tedavisine sokmadan önce NSAİE tedavi ile kıyaslanmalı geniş hasta serilerini kapsayan çalışmalara gerek vardır. Biz kliniğimizde böyle bir çalışmayı başlatmış bulunuyoruz. Eğer aynı sonuçlar alınırsa ucuz ve güvenli bir tedavi yolu açılmış olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Jamplis RW: Surgical treatment of recurrent idiopathic pericarditis. Am J Surg 108:191, 1964
2. Miller JI, Mansour KA, Hatcher CR: Pericardiectomy: Current indications, concepts and results in university center. Ann Thorac Surg 34:40, 1982
3. Asplen CH, Levine HD: Azathioprine therapy of steroid responsive pericarditis. Am Heart J 80:109, 1970
4. Famaey JP: Colchicine in therapy: State of the art and new perspectives for an old drug. Clin Exp Rheumatol 6:305, 1988
5. Wright DG, Wolff SM, Fauci AS, Alling DW: Efficacy of intermittent colchicine therapy in familial Mediterranean fever. Ann Intern Med 86:162, 1977
6. Dinarello CA, Wolf SM, Goldfringer SE, Dale DC, Allin DW: Colchicine therapy for familial Mediterranean fever: A double blind study. N Engl J Med 291:934, 1974
7. Wolff SM: Familial Mediterranean fever (familial paroxysmal polyserositis). Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, McGraw-Hill Book Co, p:1450, 1987
8. Kershenovich D, Vargas F, Garcia-Tsao G, Tamayo RP, Gent M, Rojkind M: colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. N Engl J Med 318:1709, 1988
9. Korn JH, Torres D, Downie E: Clonal heterogeneity in the fibroblast response to mononuclear cell derived mediators. Arthritis Rheum 27:174, 1984
10. Wallace SL: Colchicine. Semin Arthritis Rheum 3:369, 1974
11. Dinarello CA, Chusid MJ, Fauci AS, Gallin JI, Dale DC, Wolf SM: Effect of prophylactic colchicine therapy on leukocyte function in patients with familial

Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 19:618, 1976

12. Harris ED Jr, Krane SM: Effects of colchicine on collagenase in cultures of rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 14:669, 1971

13. Naidus RM, Rodvien R, Mielke CH Jr: Colchicine toxicity: a multisystem disease. *Arch Intern Med* 137:394, 1977

14. Merlin HE: Azoospermia caused by colchicine- a case report. *Fertil Steril* 23:180, 1972

15. Stahl N, Weinberger A, Benjamin D, Pinkhas J: Fatal colchicine poisoning in a boy with familial Mediterranean fever. *Am J Med Sci* 278:77, 1979

16. Caplan YH, Orloff KG, Thompson BC: A fatal overdose with colchicine. *J Anal Toxicol* 4:153, 1980

17. Radriguez de la Serna A, Guindo J, Marti V, Bayes de Luna A: Colchicine for recurrent pericarditis (letter). *Lancet* 2:1517, 1987

18. Guindo J, Rodriguez de la Serna A, Ramio J, et al: Recurrent pericarditis, relief with colchicine. *Circulation* 82:1117, 1990

19. Ertel N, Omokoku B, Wallace S: Colchicine concentrations in leukocytes. *Arthritis Rheum* 12:293, 1969

20. Millaire A, Ducloux G: Treatment of acute or recurrent pericarditis with colchicine (letter). *Circulation* 83:1458, 1991

21. Lorell BH, Braunwald E: Pericardial disease. E Braunwald (ed). *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. W.B. Saunders Company. p:1503, 1992