

Kolşisin İntoksikasyonuna Bağlı İleus: Olgu Sunumu

Habib Emre**, M. Naci Aldemir*, Yasemin Usul Soyoral**, Hüseyin Beğenik**, Özgür Kemik***, Reha Erkoç**

Özet

Kolşisin; akut gut, psödogut, behçet hastalığı ve Ailevi Akdeniz Ateşi'nde yaygın olarak kullanılır. Kolşisin intoksikasyonu nadir görülmektedir fakat kardiovasküler kollaps, solunum yetmezliği, pansitopeni ve sepsis gibi hayatı tehdit edici olaylara neden olmaktadır. Kolşisin intoksikasyonu beklenmedik klinik durumlara neden olabileceğinden dolayı tüm intoksikasyon vakaları günlük monitorizasyon ve yoğun bakım için hastaneye yatırılmalıdır. Biz bu makalede kolşisin intoksikasyonuna bağlı ileus tablosu gelişen bir vakayı sunduk.

Anahtar kelimeler: Kolşisin, intoksikasyon, ileus

Kolşisin; gut artriti ve psödogut akut ataklarında, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ve Behçet hastalığında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kolşisin, yağda çözünen bir alkaloid olup hızlı bir şekilde gastrointestinal sistemden absorbe olur. Uygulamadan sonraki otuz dakika ile iki saat içinde plazmada pik konsantrasyonlara ulaşır. Yaklaşık olarak %50'si plazma proteinlerine bağlanır (1). Bu özellik, kolşisin zehirlenmesinin tedavisinde hemodiyaliz kullanımını ve yararını kısıtlamaktadır. Kolşisin esas olarak karaciğerde deasetilasyona uğramaktadır. Uygulanılan dozun %30'u idrarla değişmeden atılır. Kolşisin ve metabolitleri safra ve bağırsak sekresyonlarıyla atılarak enterohepatik sirkülasyona girer. Sonuç olarak kolşisin hızla absorbe olmakta, ancak belli dokularda uzun süre kalmaktadır (2).

Daha önce ilaca maruz kalan hücreler ilacın etkilerine daha duyarlıdır. Bu yüzden idame tedavisi alan hastalar; akut yüksek doz alımında, toksisite için daha yüksek riske sahip olabilmektedir (3). Ancak alınan ilaç miktarı ile

linik bulguların ciddiyeti ve prognoz doğru orantılı olmayıp, 5-7 mg alındığı durumda ölüm, tahmini 350 mg alındığı durumda ise düzelme meydana gelen olgular rapor edilmiştir (4). Biz; FMF tanısıyla daha önce kolşisin kullanmakta olan intihar amaçlı 15 mg kolşisin alan ve ileus tablosu gelişen hastayı sunduk.

Olgu Sunumu

27 yaşında bayan hasta, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanısıyla kullanmakta olduğu kolşisin 0,5 mg drajeden intihar amaçlı 30 adet (15 mg) aldıktan 24 saat sonra başlayan bulantı-kusma şikâyetleri ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Polikliniği'ne başvurdu. İlk başvuru anındaki fizik muayenesinde; genel durumu orta ve bilinci açık, tansiyonu 110/70 mm/Hg, nabız 88/dakika ve ateş 36,6°C idi. Diğer sistemik muayenesi normal olarak değerlendirildi. İlk laboratuvar tetkiklerinde aspartat transaminaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), kalsiyum (Ca) da hafif yükselme ve hafif hipopotasemi dışında patolojik değer yoktu. Hastaya damar yolu açılarak hidrasyonu sağlandı. Nazogastrik sonda ile gastrik lavaj yapıldı, ancak ilaç kalıntısına rastlanmadı. İlk doz aktif kömür uygulandı. İlk müdahalesi tamamlanan hasta iç hastalıkları kliniğine yatırıldı.

Hastaya ranitidin ampul 3x1, eucarbon tablet 6x4, laktuloz süspansiyon 3x2 ölçek başlanarak sıvı replasmanı yapıldı. Hastanın takibinin 3-5.

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ab

**Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ab, Nefroloji Bd

***Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ab

Yazışma Adresi: Uz. Dr.Habib Emre

YYÜ Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ad, Nefroloji Bd

VAN

Tel:05059227406

E-mail: habibemre@gmail.com

Tablo1. Hematolojik Parametreler

Gün	NötrofilX 10 ⁶ / μ L	Hb, g/L	WBC,/ μ L	PLT, / μ L	PT, s	aPTT,s
1	3.4	13.7	7.2	363	13.1	25.8
3	7.4	11.2	8.8	245	13.2	24.3
5	3.5	10.4	4.3	62		
7	1.8	10.5	3.9	82		
9	2.7	11.4	6.1	58		
10	4.8	11.8	8.5	271		
11	16	11.8	18.4	321		

Tablo 2. Biyokimyasal Parametreler

Gün	ALT	AST	LDH	CK	P	Ca	Glikoz	Kreatin	Na	K	pH	HCO ₃
1	22	47	722	180	3.5	11	93	0.6	134	3.4	7.34	16
3	44	202	3400	1319	1.4	7.7	70	0.5	137	2.7	7.45	18
5	92	181	1913	1551	0.8	7.7	89	0.4	135	3.0	7.42	13
7	99	72	935	706	2.6	8.8	98	0.3	127	4.3		
9	89	42	646	267	3.1	8.2	94	0.4	128	4.8		
10								0.4	132	4.6		
11	110	67	603	283	3.3	7.9	94	0.4	132	4.3		

günlerinde; hematolojik parametrelerinde bozulma kreatin kinaz, AST ve ALT de yükselme, hipopotasemi ve hipofosfatemi görülmeye başlandı (Tablo1-2). Yatışının 7. gününde şiddetli karın ağrısı şikâyeti başladı. Fizik muayenesinde batında hassasiyet ve defansı olması üzerine ayakta direkt batın grafisi, batın ultrasonu ve tomografisi çekildi. Direkt grafide hava-sıvı seviyeleri, batın ultrasonunda ileus şüphesi ve batın tomografisinde kolokolik invaginasyon görüntüsü olması üzerine hastanın oral alımı durduruldu ve nasogastrik dekompresyon yapıldı. İki günlük takibi sonrası kliniğinin düzelmemesi üzerine genel cerrahi kliniğince devir alınarak yapılan laparatomik eksplorasyonda herhangi bir akut batın cerrahi batın sebebi bulunamadı. Postoperatif takibinde ek problemi olmayan ve yatışının onuncu gününde kliniği ve laboratuvar değerleri düzelen hasta taburcu edildi.

Tartışma

Kolşisin, 0,5 mg/kg altındaki dozlarda alındığında minör toksisite geliştiği ve %10 iyileşme olduğu, 0,5-0,8 mg/kg arasındaki dozlarda alındığında majör toksisite gelişerek %10 mortalite gözlemlendiği ve 0,8 mg/kg üzerinde dozlarda alındığında hastaların 72 saat içinde

kardiyojenik şok sonucu kaybedildiği bildirilmiştir (3,5). 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 düzelmeye meydana gelen olgular rapor edilmiştir (4). Akut yüksek doz alımında toksisite gelişme riski, rutin olarak kolşisin kullanan hastalar da daha fazladır (3). Bizim vakamızda, hasta FMF tanısıyla kolşisin kullanmaktaydı ve intihar amaçlı 15 mg kolşisin almıştı.

Stapczynski ve ark; (6), kolşisin toksisitesi kliniğini üç döneme ayırmaktadır: I. dönem; ilacın alınmasından saatler sonra başlayan bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal sistem semptomları ile karakterizedir. Periferik lökositoz vardır. II. dönem ilaç alımından 24-72 saat sonraki zamanı kapsar. Santral solunum depresyonu, solunum kaslarında güçsüzlük, pulmoner ödem, ciddi granülozitopeni, trombositopeni, intravasküler volüm azlığı, kardiyak output azlığı, disritmilere bağlı şok ve ciddi metabolik anormallikler gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar sıklıkla görülür. III. dönem toksik alımı takibeden 10. günden sonra ilk iki dönemi geçiren hastalarda görülür. 12. gün alopesi başlar. Genellikle

enfeksiyonlara bağlı veya reaktif lökositoz görülür.

Kolşisinin akut yüksek dozunu izleyen ilk birkaç gün içinde pıhtılaşma eksiklikleri ortaya çıkar. Protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ve trombosit sayımları sık aralıklarla izlenmelidir. Bu eksiklikler taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonu infüzyonlarına cevap verebilir. Bonnel ve ark; (7) kolşisin zehirlenmelerinde trombositopeni, lökopeni, pansitopeni, agranulositoz, aplastik anemi, akut böbrek yetmezliği ve yaygın intravasküler koagülopati bildirmiştir.

Bizim olgumuz, 15 mg kolşisin aldıktan 24 saat sonra başlayan bulantı-kusma şikâyetleri ile kliniğimize başvurmuştu. İlk başvuru anındaki fizik muayenesinde; vital bulguları stabil ve sistemik muayenesi normaldi. İlk laboratuvar tetkiklerinde AST, ALT, laktat dehidrogenaz (LDH), kalsiyumda hafif yükselme ve hafif hipotasemi dışında patolojik değer yoktu. Hastanın takibinin beşinci gününde; hematolojik parametrelerinde düşme görüldü. Trombosit sayısı 58.000 μ L, nötrofil sayısı 1.800 μ L ve hemoglobin 10,4 gr/dl ye kadar geriledi. Fakat kan ve trombosit replasmanına ihtiyaç olmadı. Yine takibinin 3-5. günlerinden itibaren kreatinin kinaz, AST ve ALT de yükselme, hipotasemi ve hipofosfatemi görülen hastanın değerleri günlük olarak takip edildi ve elektrolit imbalansı gerekli replasmanlarla düzeltildi (Tablo 1-2).

Kolşisin intoksikasyonunda gastrointestinal bulgular ilk saatlerde; bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrısı ve ishaldir. Takip eden günlerde eroziv hemorajik gastrit, dehidrasyon ve elektrolit bozuklukları ve paralitik ileus gelişebilir. Paralitik ileus gelişmesi durumunda nazogastrik dekompresyon ve parenteral nutrisyon önerilmektedir (8).

Olgumuzda, yatışının 7. gününde şiddetli karın ağrısı şikâyeti başladı. Ultrasonunda ileus şüphesi vardı. Nasogastrik dekompresyon ve parenteral nutrisyon yapılmasına rağmen hastanın kliniğinde düzelme görülmemesi üzerine çekilen batın tomografisinin invajinasyon ile uyumlu olması üzerine, genel cerrahi kliniğince laparatomik eksplorasyon yapıldı. Laparatomide herhangi bir cerrahi batın sebebi bulunamadı. Postoperatif takibinde ek problemi olmayan ve yatışının onuncu gününde patolojik laboratuvar değerleri düzelen hasta taburcu edildi.

Kolşisin zehirlenmesinde etkili bir antidot bulunmadığından tedavi destekleyici ve semptomatiktir. Az miktarda kolşisinin uzaklaştırılması bile zehirlenmenin ciddiyetini ve prognozu etkileyebildiğinden dolayı gastrik

dekontaminasyon uygulaması çok önemlidir. Kolşisinin enterohepatik sirkülasyona girmesinden dolayı, intoksikasyondan 24 saat sonra dahi gastrik dekontaminasyon etkilidir. Dekontaminasyon amacı ile mide lavajı yapılması, hastaya ipeka şurup ve aktif kömür verilmesi uygundur (2,6). Kliniğimize ilacı aldıktan 24 saat sonra başvuran olgumuza gastrik lavaj, aktif kömür ve ipeka şurubu verildi. Aktif kömür tedavisine 48 saat daha devam edildi.

Kolşisin zehirlenmesi için antidot henüz kullanımda değildir. Her ne kadar birtakım ilaçlar araştırılmaktaysa da henüz kullanımları tartışmalı ve deneysel düzeydedir. Fransa’ da yapılan bir çalışmada, keçilerde kolşisine karşı elde edilen antikorların “fab” parçacık enjeksiyonlarının deneysel olarak klinik tabloyu düzelttiği bildirilmektedir. Erken “fab” enjeksiyonunun dokuya penetre olmuş kolşisini hedef organdan henüz hasar oluşmadan ayırdığı öne sürülmektedir. 0,8 mg/kg’ın üzerindeki zehirlenmelerde kolşisin antikorunun kullanımı kesinlikle önerilmektedir (9). Olgumuzun tedavisinde bahsedilen antikor temin edilemedi.

Kolşisin hızlı bir şekilde dokulara dağıldığı ve hücre içi bağlanma bölgelerine yüksek afinitesi bulunduğu için hemodiyaliz ve plazma exchange kolşisin zehirlenmelerinde etkili değildir (10).

Sonuç olarak; kolşisin zehirlenmesi olgularında, gastrik dekontaminasyonu sağlayacak olan ilk basamak tedavisi hızla yapıldıktan sonra, hastanın klinik durumu ne olursa olsun hastaneye yatırılarak takibi yapılmalıdır.

Hastanın genel durumu, başvuru esnasında stabil olsa bile daha sonraki günlerde ilerleyici bir şekilde kötüleşebileceği bilinmelidir. Bu olguların solunum, dolaşım ve sıvı-elektrolit dengesi çok yakın takip edilmeli, klinik ve laboratuvar bulgularına göre tedavi düzenlenmelidir. Kolşisin paralitik ileusa da neden olabilmektedir. Klinik tablonun cerrahi akut batını taklit edecek düzeyde ağır seyredebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Ileus Due to the Intoxication of Colchicine: A Case Report

Abstract

Colchicine is a commonly used for acute gout, pseudogout, Behcet's disease and Familial Mediterranean Fever. Colchicine intoxication is a uncommon, but may lead to potentially life-threatening events such as cardiovascular collapse, respiratory failure, pancytopenia or septicemia. Colchicine intoxication may cause unpredictable

results, thus all such patients should be admitted to hospital for monitoring in intensive care unit. We presented a case with ileus due colchicine intoxication.

Key words: *Colchicine, intoxication, Ileus*

Kaynaklar

1. Wallace SL, Ertel NH. Plasma levels of colchicine after administration of a single dose. *Metabolism* 1973; 22:749-753.
2. Hunter AL, Klaassen CD. Biliary excretion of colchicine. *J Pharmacol Exp Ther* 1974; 192:605-617.
3. 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.
4. 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.
5. Weakley-Jones B, Gerber JE, Biggs G. Colchicine poisoning: Case report of two homicides. *Am J Forensic Med Pathol* 2001; 22:203-206.
6. Stapeczynski JS, Rothstein RJ, Gaye WA, Neimann JT. Colchicine overdose: Report of two cases and review of the literature. *Ann Emerg Med* 1981; 10:364-369.
7. Bonnel RA, Villalba ML, Karwoski CB, Beitz J. Deaths associated with inappropriate intravenous colchicine administration. *J Emerg Med* 2002; 22:385-387.
8. Milne ST, Meek PD. Fatal colchicine overdose: report of a case and review of the literature. *Am J Emerg Med* 1998; 16:603-608.
9. Terrien N, Urtizbera M, Scherrmann JM. Reversal of advanced colchicine toxicity in mice with goat colchicine-specific antibodies. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 104:504-510.
10. Simons RJ, Kingma DW. Fatal colchicine toxicity. *Am J Med* 1989; 86:356-357.