

# Kemik İliği İnhibisyonuyla Seyreden Kolşisin İntoksikasyonunda Granülosit Stimülan Faktör Kullanılması

## The Use of Granulocyte Stimulating Factor in Colchicine Intoxication with Bone Marrow Inhibition: Case Report

Dr. Haluk ÖZDEMİR,<sup>a</sup>  
Dr. Gökhan TEKER,<sup>a</sup>  
Dr. Kerem ERKALP,<sup>a</sup>  
Dr. Zehra YANGIN,<sup>a</sup>  
Dr. Leyla SAİDOĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>l. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 21.01.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 02.04.2009

29 Ekim-1 Kasım 2008'de Antalya'da yapılan TARK 2008'de poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Kerem ERKALP  
Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
I. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul  
TÜRKİYE/TURKEY  
keremerkalp@hotmail.com

**ÖZET** Kolşisin, gut artriti ve Ailevi Akdeniz Ateşinin tedavisinde nonsteroid antiinflatuarlara alternatif olarak kullanılan bir ilaçtır. Kemik iliği aplazisi kolşisin intoksikasyonunun bir bulgusudur. Sıklıkla ilacın alınmasından sonraki 3-5. günlerde olmakta ve bir haftadan uzun sürmektedir. Kolşisin toksisitesine maruz kalan hastalarda kemik iliği depresyonu yanı sıra sepsis ve çoklu organ yetmezliği gelişebileceğinden morbidite ve mortalite yüksektir. Özkıyım amacıyla, 50 adet kolşisin tablet (0.5 mg) alan ve yoğun bakımdaki takibinin 4. gününde kemik iliği depresyonu sonucu pansitopeni (hemoglobün: 9.8 gr/dL, lökosit: 1300/mm<sup>3</sup>, granulosit: 500/mm<sup>3</sup>, trombosit: 13000/mm<sup>3</sup>) gelişen 28 yaşında kadın hasta, 4 ve 5. günlerde verilen granülosit stimülan faktör (GSF) ve trombosit süpsansiyonu ile tedaviye yanıt verdi. GSF kullanımı, kolşisin tarafından indüklenen kemik iliği depresyonu süresini kısaltmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kolşisin; zehirlenme; granülosit koloni stimülan faktör

**ABSTRACT** Colchicine is used as an alternative to nonsteroidal antiinflammatory agents for the treatment of gouty arthritis and Familial Mediterranean Fever. Bone marrow aplasia is a frequent finding of colchicine poisoning. This typically occurs on day 3 to 5 postexposure, and the blood cell counts remain depressed for a week or more. Because patients suffering from colchicine toxicity develop multiple organ insufficiency and sepsis, the morbidity and mortality associated with bone marrow depression is high. We report a case of colchicine poisoning in a 28-year-old woman who developed bone marrow suppression after the suicidal ingestion of 50 colchicine tablets (0.5 mg) in her 4<sup>th</sup> day of follow up in intensive care unit. The pancytopenia responded to granulocyte stimulating factor on the fourth and fifth days. Use of granulocyte stimulating factor to shortened the duration of colchicine induced bone marrow depression.

**Key Words:** Fluorescein colchicine; poisoning; CSF2RB protein, human

**Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2010;8(1):60-3**

**K**olşisin gut, ailevi akdeniz ateşi (FMF) ve Behçet Hastalığı'nın tedavisinde kullanılan son derece zehirli bir alkaloiddir ve toksisitesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır.<sup>1-3</sup> Kolşisin intoksikasyonu nadir olmasına rağmen potansiyel olarak öldürücü bir toksikolojik acildir.<sup>4</sup> Kemik iliği aplazisi kolşisin intoksikasyonunun sık karşılaşılan bir bulgusudur. Kolşisin intoksikasyonuna maruz kalan hastalarda kemik iliği depresyonu, çoklu organ komplikasyonları ve sepsis gelişmesinden dolayı morbidite ve mortalitesi yüksektir.<sup>5,6</sup>

Özkıyım amacıyla 25 mg kolşisin alan olgumuzda, yoğun bakım takibi sırasında pansitopeni gelişmesi üzerine granülosit stimülan faktör (GSF) uygulaması yaptık. Olgumuzu kolşisin intoksikasyonu ile ilgili literatür taraması yaparak sunmayı amaçladık.

## OLGU SUNUMU

Özkıyım amacıyla 50 adet kolşisin tablet (Colchicum Dispert 0.5 mg) alan 28 yaşında kadın hasta ilaç alımından 3 saat sonra bulantı ve kusma şikayetleriyle acil servise başvurdu. Rutin monitorizasyonu sonrası ilk muayenesinde şuuru açık, koopere ve oryante idi. Kan basıncı 100/60 mmHg, kalp tepe atımı 105 vuru/dakika, periferik oksijen saturasyonu %97 idi. Hastaya sıvı replasmanına başlandı. Nazogastrik sonda takılarak mide lavajı ve aktif kömür uygulandı. Hasta ve yakınlarından bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra, hasta yoğun bakım servisimize alındı. Yoğun bakımdaki izlem süresi boyunca hastanın şuuru açık, koopere seyretti, oryantasyonu bozulmadı. Yatışının 48. saatinde solunum sıkıntısı ve saturasyon düşmesi gözlenen (arteryel kan gazı incelemesinde pH: 7.59, PaO<sub>2</sub>: 54 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 27 mmHg) hastaya yoğun bakımda aralıklarla toplam on saat noninvazif mekanik ventilasyon yapıldı. Semptomatik tedavi yapılan hastanın hemodinamik ve laboratuvar bulguları stabil seyretmekte iken yatışının 4. gününde alınan kan sayımında hemoglobin: 8.7 g/dL, lökosit: 1300/mm<sup>3</sup>, granülosit: 500/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı: 13000/mm<sup>3</sup> olması üzerine hastada kolşisine bağlı kemik iliği inhibisyonu düşünülüp 0.5 mg/kg filgrastim/GSF (Neupogen® 30 milyon IU), (on iki saatte bir) tedavisi başlandı. Ciltaltı olarak iki gün süreyle GSF uygulanan hastaya ayrıca 2 ünite trombosit süspansiyonu transfüze edildi. GSF uygulaması sonrası ilk gün yapılan kan sayımında hemoglobin 8.1 g/dL, lökosit: 10300/mm<sup>3</sup>, granülosit: 8100/mm<sup>3</sup>, trombosit: 38000/mm<sup>3</sup> olan hastanın ikinci günkü kan sayımında hemoglobin 9.2 g/dL, lökosit: 14500/mm<sup>3</sup>, granülosit: 92000/mm<sup>3</sup>, trombosit: 55000/mm<sup>3</sup> olarak ölçüldü. Hematolojik parametreleri düzelen hasta yatışının 10. gününde dahiliye servisine sevk edildi (Tablo 1).

**TABLO 1:** Hastanın yoğun bakımdaki günlük izlemi sırasındaki kan sayımı değerleri, \*GSF uygulaması sonrası kan sayımı değerleri.

	Hb (g/dL)	Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	Granülosit(/mm <sup>3</sup> )	Trombosit(/mm <sup>3</sup> )
1. gün	10.8	12000	6700	338000
2. gün	10.0	16500	9800	229000
3. gün	9.2	3800	2100	9200
4. gün	8.7	1300	500	13000
5. gün*	8.1	10300	8100	38000
6. gün*	9.2	14500	9200	55000
10. gün	9.9	6800	4500	123000

## TARTIŞMA

Çiğdem tohumu, yüzyıllardan beri içindeki kolşisin alkaloidi nedeniyle gut tedavisinde kullanılır. Kolşisin 1983'ten bu yana draje şeklinde yalnız akut ve kronik gut hastalığında değil, aynı zamanda Ailevi Akdeniz Ateşi, Behçet Sendromu, omuz periartriti, sarkoidoz artriti gibi hastalıklarda da kullanılır.<sup>7</sup>

Kolşisin intoksikasyonu semptomların ortaya çıkışına göre kabaca 3 safhaya ayrılabilir. İlk 24 saat kapsayan birinci dönemde abdominal ağrı, bulantı, kusma, diyare, taşipne, elektrolit bozuklukları, hipovolemi, lökositoz vardır. 2. dönemi kapsayan 2-7. günde bilinç durumunda değişimler ve konfüzyon, kemik iliği hipoplazisi, derin lökopeni ve trombositopeni, kardiyak disritmiler ve kardiyovasküler kollaps, respiratuvar yetmezlik, oligüri, akut renal yetmezlik, metabolik asidemi ve ölüm görülür. Bu safhayı atlatan hastalarda 3. dönem bulguları olan *rebound* lökositoz ve geçici alopesi gelişebilir.<sup>1</sup> Oral kolşisin zehirlenmesinden sonra hemodinamik kollaps ve kardiyak aritmiler başlıca ölüm nedenleridir.<sup>8</sup> Hastamızda da literatür bilgilerine uygun olarak ilk gün bulantı ve kusma şikayetleri mevcuttu. Babasına ait ilaçlardan, toplam 25 mg kolşisin alan hastamız, vital fonksiyonlarının yakından takibi amacı ile yoğun bakım servisimizde tedaviye alındı. Takibinin ikinci gününde non invazif ventilasyona cevap veren hipoksi, dördüncü gününde ise kemik iliği aplazisi gelişti.

Fatal seyreden zehirlenmeler 7 mg gibi küçük dozlarla da rapor edilmesine rağmen, 60 mg'a kadar

alıp hayatta kalan vakalar da rapor edilmiştir.<sup>9</sup> Hastaların %80'ine varan bölümünde kolşisin terapötik dozlarda bile gastrointestinal toksisite yapmaktadır. Oral alımdan sonra hızla gastrointestinal yoldan absorbe olur. Dağılım hacminin büyük olması özellikle plazma proteinlerine bağlanması ve hızla dağılması nedeniyle hemodiyaliz ve hemoperfüzyon aşırı dozda etkili olmayan tedavi modaliteleridir.<sup>6</sup> Bu nedenle hastamıza hemodiyaliz ya da hemoperfüzyon uygulamadık.

Kolşisinin renal klirensi, atılımının %10-20'sinden sorumludur ve ilacın büyük kısmı ilk geçiş metabolizmasına ve primer deasetilasyona uğrar. Metabolitleri safra ve feçesle atılmadan önce geniş ölçüde enterohepatik resirkülasyona girer. Bu nedenle aktif kömürün tekrarlayan dozlarla uygulamasının kolşisin intoksikasyonunun akut döneminde rolü vardır. İlacın gastrointestinal sistemden ufak miktarlarda bile uzaklaştırılmasının prognozu değiştirici etkisi vardır.<sup>8,10</sup> Biz hastamızın bulantı ve kusması nedeniyle yalnızca acil serviste gastrik lavaj ve aktif kömür uygulaması yapmadık; aktif kömür uygulamasına kırksekiz saat boyunca devam ettik.

Kazayla ya da özkıyım amaçlı aşırı dozda kolşisin alanlarda tedavi seçenekleri sınırlıdır. İlaç alınımından sonra geç gelen ya da beraberinde renal veya hepatik disfonksiyonu olan hastalar daha yüksek toksisite riski altındadır. Bizim hastamız özkıyım amacıyla ilaç alımının 3. saatinde gelmişti, renal ve hepatik fonksiyonları normal sınırlarda idi. Kolşisin aşırı dozuna bağlı erken hemodinamik kollapsı olan hastalarda prognoz özellikle kötüdür ve ciddi kolşisin intoksikasyonunun bu komplikasyonuna karşı etkili bir tedavi henüz gösterilememiştir.<sup>9</sup> Yoğun bakımdaki takipleri sırasında hastamızın hemodinamik bulguları stabil seyretti.

Yakın zamanda kolşisine spesifik Fab fragmanları kolşisin intoksikasyonunun tedavisinde hayvan modellerinde başarıyla uygulanmış<sup>11-13</sup> ve Fransa'da 60 mg kolşisin almış 25 yaşındaki bir kadın hasta başarıyla tedavi edilebilmiştir.<sup>14</sup> Bütün tedavilerin içinde Fab fragmanları, tüm dünyada ölümcül seyreden aşırı doz alımlarda umut veren seçenek olarak görülmektedir. Ancak söz konusu vakada da Fab fragmanlarıyla tedaviye rağmen ge-

çici bir kemik iliği supresyonu gelişmesi tam olarak önlenememiştir.<sup>11-14</sup>

Kolşisin, mikrotübüler proteinlere bağlanarak antimitotik aktivite ile motiliteyi inhibe eder; makrofaj ve lökosit migrasyonunu ile fagositozu bozar. Hücre bölünmesi metafaz safhasında durur. Gastrointestinal epitel hücreleri, kıl folikülleri, hematolojik hücreler gibi hücre döngüsünün hızlı olduğu bölgeleri en fazla etkiler.<sup>15</sup>

Granülosit stimülan faktör (GSF), kan hücrelerinin proliferasyonu ve diferansiyasyonunun çeşitli aşamalarından sorumlu olan sitokin veya büyüme faktörüdür.<sup>16</sup> GSF, hematopoetik bir büyüme faktörü olup, kemik iliğinde nötrofillerin oluşumu, gelişimi ve periferik kana salınımından temel olarak sorumludur. Aynı zamanda, olgun nötrofillerde kemotaktik reseptörlerin salınımını artırarak enfeksiyon bölgesine fagositozu ve antimikrobiyal aktiviteyi artırır.<sup>17,18</sup> Kolşisinle olan intoksikasyonlarda enfeksiyonlara hassasiyet artar. Kolşisin yüksek dozlarında bu durum genellikle gözardı edilir.<sup>19</sup>

Tedavi dozunda kolşisin alan hastalarda bile kemik iliği supresyonu görüldüğü ve ilacın kesilmesi ve GSF uygulanmasıyla şiddetli nötropeninin tedavi edildiği bildirilmiştir.<sup>20,21</sup> Çoklu organ yetmezliği ve kemik iliği supresyonu gelişen bir vaka da intoksikasyonun 4, 5, 6 ve 7. günlerinde 300 µg subkutan GSF uygulaması rapor edilmiştir.<sup>22</sup> Hastamızda ise 4. günde kemik iliği supresyonu gelişti ve intoksikasyonun 4 ve 5. günlerinde GSF uygulaması yaptık. Günde iki kere 0.5 mg/kg GSF sonucu kırksekiz saat içinde hastanın kan sayımı değerleri hızla düzeldi.

Sonuç olarak, akut oral kolşisin intoksikasyonundan sonra görülen ölümlerde hemodinamik kollaps, kardiyak aritmiler ve respiratuar yetmezlik rol oynar. Pansitopeni ve ardından gelişen septisemiler mortaliteyi artırır. Hemodinamik yetersizliklerin etki mekanizması bilinmemekle beraber ilacın miyokard hücrelerinin mikrotübüllerine bağlanmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir.<sup>23</sup> Kolşisin intoksikasyonunun bilinen bir antidotu yoktur ve tedavi semptomatiktir. Fab fragmanları kolşisini vücuttan atma konusunda gelecek vaad et-

mektedir fakat henüz klinik kullanımını sınırlıdır. İntoksikasyonun ilk safhalarını atlatan hastalarda GSF pansitopeniyi tedavi etmede ve sonrasında ge-

leşebilecek septisemiye önlemede etkili bir metodur. Bu dönemde hastanın hematolojik durumunun günlük takibi önerilmektedir.<sup>24</sup>

## KAYNAKLAR

- Jayaprakash V, Ansell G, Galler D. Colchicine overdose: the devil is in the detail. *N Z Med J* 2007;120(1248):U2402.
- Roberts WN, Liang MH, Stern SH. Colchicine in acute gout. Reassessment of risks and benefits. *JAMA* 1987;257(14):1920-2.
- Özdoğan H. [Treatment and prognosis in familial mediterranean fever]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(8):51-6.
- Bıçer S, Soysal DD, Çtak A, Uçsel R, Karaböcüoğlu M, Uzel N. Acute colchicine intoxication in a child: a case report. *Pediatr Emerg Care* 2007;23(5):314-7.
- Harris R, Marx G, Gillett M, Kark A, Arunathy S. Colchicine-induced bone marrow suppression: treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *J Emerg Med* 2000;18(4):435-40.
- Başak M, Gözaydın M, Günay A, Danacı M. [General approach and clinical management of acute drug intoxications]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1997;17(6):386-96.
- Demirhan Erdemir A. [Medical development in the history of medicine: from colchicum seed to colchicine]. *Türkiye Klinikleri J Med Ethics-Law-Hist* 2002;10(2):158-61.
- Ellwood MG, Robb GH. Self-poisoning with colchicine. *Postgrad Med J* 1971;47(544):129-31.
- Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Colchicine overdose and colchicine-containing plant species. In: Ellenhorn MJ, Barceloux DG, eds. *Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 1st ed. New York: Elsevier; 1988. p.1234-7.
- Hill RN, Spragg RG, Wedel MK, Moser KM. Letter: Adult respiratory distress syndrome associated with colchicine intoxication. *Ann Intern Med* 1975;83(4):523-4.
- Scherrmann JM, Urtizbera M, Pierson P, Terrien N. The effect of colchicine-specific active immunization on colchicine toxicity and disposition in the rabbit. *Toxicology* 1989;56(2):213-22.
- Terrien N, Urtizbera M, Scherrmann JM. Reversal of advanced colchicine toxicity in mice with goat colchicine-specific antibodies. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;104(3):504-10.
- Urtizbera M, Sabouraud A, Cano N, Grandgeorge M, Rouzioux JM, Scherrmann JM. Reversal of murine colchicine toxicity by colchicine-specific Fab fragments. *Toxicol Lett* 1991;58(2):193-8.
- Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E, Taboulet P, Lang J, Bismuth C, et al. Brief report: treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments. *N Engl J Med* 1995;332(10):642-5.
- Furs DE, Ulrich WF. Nonsteroid antiinflammatory drugs. In; Katzung BG, ed. *Basic and Clinical Pharmacology*. 10<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2007. p.592-3.
- Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M. [Interleukins]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1998;18(2):77-84.
- Metcalf D. The molecular biology and functions of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Blood* 1986;67(2):257-67.
- Xaus J, Comalada M, Valledor AF, Cardó M, Herrero C, Soler C, et al. Molecular mechanisms involved in macrophage survival, proliferation, activation or apoptosis. *Immunobiology* 2001;204(5):543-50.
- Kocak Z, Akay H, Guçenmez S, Tufan A, Dondükeri O. Colchicine intoxication and infection risk: a case report. *J Clin Pharm Ther* 2008;33(4):451-2.
- Dixon AJ, Wall GC. Probable colchicine-induced neutropenia not related to intentional overdose. *Ann Pharmacother* 2001;35(2):192-5.
- Katz R, Chuang LC, Sutton JD. Use of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of pancytopenia secondary to colchicine overdose. *Ann Pharmacother* 1992;26(9):1087-8.
- Folpini A, Furfuri P. Colchicine toxicity--clinical features and treatment. Massive overdose case report. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33(1):71-7.
- Lampidis TJ, Trevorrow KW, Rubin RW. Effects of colchicine on cardiac cell function indicate possible role for membrane surface tubulin. *Exp Cell Res* 1986;164(2):463-70.
- Critchley JA, Critchley LA, Yeung EA, Young RP, Young RJ, Chan TY, et al. Granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of colchicine poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1997;16(4):229-32.