

Kolşisin ve Trisiklik Antidepresan İntoksikasyonu Bulunan Bir Hastada Renal Replasman Tedavilerinin Kullanımı

Usage of Renal Replacement Treatments in a Patient with Colchicine and Tricyclic Antidepressant Intoxications: Case Report

Dr. Aynur CAMKIRAN,^a
Dr. Demet SARGIN SULEMANJI,^b
Dr. Pınar ZEYNELOĞLU,^c
Dr. Pelin KARAASLAN,^d
Dr. Sabiha ERCAN,^e
Dr. Gülnaz ARSLAN^c

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Konya

^bDepartment of Anesthesia and Critical Care, Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital Boston, Boston

^cAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,

^dAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, HRS Kadın Hastalıkları-Doğum Hastanesi, Ankara

^eAnesteziyoloji Kliniği, Halil İbrahim Özsoy Bolvadin Devlet Hastanesi, Afyonkarahisar

Geliş Tarihi/Received: 29.01.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 24.05.2010

2005 yılında TARK (Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi)'da poster olarak sunuldu.

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Aynur CAMKIRAN
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
acamkiran@gmail.com

ÖZET On yedi yaşında bir bayan hasta intihar girişimi amacıyla annesinin kolşisin tabletlerinden 20 adet (0,5 mg/tb, toplam 10 mg) ve amitriptilin tabletlerinden 40 adet (25 mg/tb; toplam 20 mg/kg) aldıktan 7 saat sonra koma halinde acil servisimize getirildi. Sinüs taşikardisi ve genişlemiş QRS kompleksleri bulunan elektrokardiyografisi dışında laboratuvar incelemeleri normaldi. Entübasyon, gastrik lavaj, aktif kömür uygulaması sonrası yoğun bakım ünitesine alınan hastanın Apache II skoru 24, beklenen mortalite oranı %40 idi. Nöbetleri önlemek amacıyla midazolam, alkalinizasyon amacıyla da bikarbonat infüzyonları başlandı. Yoğun hidrasyon ve zorlu diürez sağlanan hastaya renal replasman tedavileri uygulandı. Kolşisin ve trisiklik antidepresan doz aşımında kullanımları netlik kazanmamış olmasına rağmen renal replasman tedavileri alternatif bir tedavi seçeneği olarak kabul edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Antidepresif ajanlar, trisiklik; kolşisin; böbrek replasman tedavisi

ABSTRACT 17-year-old girl who ingested 20 colchicine tablets (0.5 mg/tablet, total dose: 10 mg) and 40 amitriptyline tablets (25mg/tablet, total dose: 1 gr) in a suicide attempt was admitted to our emergency department in a comatous state after 7 hours of ingestion. All laboratory results except sinus tachycardia and widened QRS complexes on ECG were normal. After endotracheal intubation, gastric lavage and active charcoal application, she was admitted to the ICU. At the time of admission, APACHE II score was 24 and expected mortality rate was 40%. Intravenous midazolam infusion was started to avoid seizures, intravenous sodium bicarbonate infusion was started for alkalization. After intense hydration and forced diuresis, renal replacement therapies were started. Although the role of renal replacement therapies at colchicine and tricyclic antidepressant overdoses remains unclear, they may be accepted as an alternative choice for treatment in these situations.

Key Words: Antidepressive agents, tricyclic; colchicine; renal replacement therapy

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2011;9(1):56-60

Kolşisin ve trisiklik antidepresan (TSA) doz aşımaları hayati tehlike yaratabilecek toksikolojik acillerdir.¹⁻⁴ Yoğun bakım şartlarında tedavi gerektiren antidepresan zehirlenmelerinin büyük bir kısmını TSA zehirlenmeleri oluşturmaktadır. Graudins ve ark. 1997-2001 yılları arasında toksikoloji servislerine gelen 256 antidepresan ilaç intoksikasyonu olgusunun %43'ünü TSA alan hastaların oluşturduğunu bildirmişlerdir.⁵ Bir trisiklik antidepresan ile olan akut zehirlenme klinik açıdan sıklıkla karmaşık bir tablodur. İntoksikasyonda görülen belirtiler antikolinergik ve kalp üye-

rine olan etkilerle ilişkilidir. Zehirlenme durumunda hasta derhal bir yoğun bakım ünitesine alınarak tedaviye başlanmalıdır.⁶

Kolşisin 'colchicum autumnale' ve 'gloriosa superba' bitkilerinden elde edilen bir alkaloiddir. Kolşisin hücre bölünmesi sırasında sentriyoller ile bağlantı kurar ve iğ oluşturan mikrotübüllerin iğ oluşturmaya engel olarak hücre mitozunu metafazda durdurmaktadır. Çocuklarda ailevi akdeniz ateşi ataklarının önlenmesi ve amiloid profilaksisinde, erişkinlerde ise akut gut atağı, ailevi akdeniz ateşi, behçet hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. İlacın terapötik dozuyla toksik dozu birbirine çok yakındır. Kolşisin akut, subakut ve kronik toksisiteye yol açabilmektedir.

Bu sunumda hem kolşisin hem de TSA intoksikasyonu bulunan bir hastanın tanımlanmış destek tedavisi yanında renal replasman tedavilerinin kullanılarak yapılan tedavisi anlatılmaktadır.

OLGU SUNUMU

On yedi yaşında bir bayan hasta intihar girişimi amacıyla annesinin kolşisin tabletlerinden 20 adet (0.5 mg/tb, toplam 10 mg) ve amitriptilin tabletlerinden 40 adet (25 mg/tb; toplam 20 mg/kg) aldıktan 7 saat sonra acil servisimize koma halinde getirildi. Getirilirken jeneralize nöbet geçirdiği belirtildi. Hastanın acil serviste bilinci kapalı, kan basıncı 127/94 mmHg, kalp hızı 143 atım/dak, solunum sayısı 24/dak, periferik oksijen saturasyonu %88, vücut sıcaklığı 35,8°C idi. Sinus taşikardisi ve genişlemiş QRS kompleksleri bulunan

elektrokardiyografisi dışında hastanın laboratuvar incelemeleri normaldi. Endotrakeal entübasyon, gastrik lavaj, aktif kömür (50 g) uygulaması sonrası hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Apache II skoru 24, beklenen mortalite oranı %40, glaskow koma skoru 7 idi. Nöbetleri önlemek amacıyla midazolam (5 mg/st başlanıp 3 mg/st'e düşürüldü, 8 saatte toplam 38 mg), alkalinizasyon amacıyla da %8.4 sodyum bikarbonat infüzyonları (2 mEq/kg bolus yapıp, 15 mEq/st infüzyon) başlandı. Hidrasyon sağlandı, %20 mannitol (150 ml yoğun bakıma kabulünde, 100 ml'de gelişinden 16 saat sonra) ve furosemid (toplam 80 mg) uygulandı. İlk 24 saat her 4 saatte bir olmak üzere aktif kömür (30 gr) tekrarlandı. On ikinci saatte kreatin kinaz (57898 U/L) ve karaciğer enzim seviyeleri yükseldi, lökositoz ve elektrolit dengesizliği gözlemlendi (Tablo 1). Yoğun bakım ünitesine kabulünden 16 saat sonra dolaşımdaki rezidüel ilaçların temizlenmesi amacıyla renal replasman tedavisine karar verildi ve hasta 3 saat süre ile karbon filtreli hemoperfüzyona alındı. Hemoperfüzyondan sonra plazmaferez (3 saat) uygulanan hasta daha sonra da hemodiyalizasyona (10 saat) alındı. 48. saatte hastanın rabdomiyoliz ve pansitopenisi gelişti, vücut sıcaklığı 39°C'ye yükseldi. Trombosit replasmanı yapıldı. 72. saatte kreatin kinaz ve myoglobin seviyeleri sırasıyla 14012 U/L ve 1200 ng/ml'ye düştü (Tablo 1). Üçüncü gün bilinci tamamen açılan hasta ekstübe edildi. Oral beslenmesi ve mobilizasyonu sağlandı. 96 saatin sonunda servise çıkarılan hasta 7 günde taburcu edildi. Hastanın taburcu olurken bacaklarda güçsüzlük ve ağrı şikayetleri vardı. Hasta

TABLO 1: Hastanın laboratuvar bulgularının takibi.

	2. saat	8. saat	24. saat	36. saat	4. gün	7. gün
Lökosit (/ml)	16.1	8.62	5	8.54	4.86	9.13
Hb (gr/dl)	14.1	9.9	8.9	7.97	9.42	10.2
Trombosit (/ml)	244	45.6	45.4	36.7	124	597
CPK (U/l)	1255	57898	15081	42377	11657	595
AST (U/L)	415	409	116	663	309	41
ALT (U/L)	143	157	43	189	233	85
Ca (mg/dl)	6.7	7.1	7.3	8.7	9	9.9
BUN (mg/dl)	10	12	7	6	7	10
Kr (mg/dl)	0.50	0.57	0.62	0.5	0.42	0.58

yoğun bakım ünitesine kabul edildiğinde bilinci kapalı olduğu için başlangıç dönemlerinde görülen karın ağrısı ve ishal sorgulanamadı, alopesi görülmedi. Bir hafta sonraki kontrolünde fizik muayenesi ve kreatin kinaz (504 U/L) hariç laboratuvar testleri normaldi (Tablo 1).

TARTIŞMA

Antikolinergik etkiler, santral sinir sistemi belirtileri (konvülsiyon, koma) ve kardiyovasküler etkiler (taşiaritmi, QRS genişlemesi ve hipotansiyon) ile karakterize yüksek doz TSA alımında intoksikasyon tedavisi için yoğun bakım gerektirir. Ciddi kardiyotoksikite gelişen TSA intoksikasyonlarında hemodiyaliz ve hemoperfüzyon, kardiyorespiratuvar destek, erken gastrik lavaj, aktif kömür, spesifik antagonist tedavi, idrar pH'sının değiştirilmesi ile birlikte denenebilir.

Kolşisin intoksikasyonu hayatı tehdit eden nadir görülen bir durumdur ve günde 1,5 mg'dan fazla dozlarda toksik etki göstermeye başlayabilir. Fatal dozu ise çok değişkenlik gösterir. 7 mg gibi çok düşük dozlar öldürücü olabildiği gibi çok yüksek dozlarda ciddi intoksikasyon görülmeyebilir.⁷ Aşırı doz kolşisin, etkilenen organlarda hücre bölünmesini inhibe eder. En çok etkilenen organlar gastrointestinal sistem ve kemik iliği gibi hücre döngüsünün sık olduğu organlardır. Akut toksisite bulguları doza bağlı olarak değişmekle birlikte hipovolemik şok, nöromusküler paralizi, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, aritmi, solunum depresyonu ve konvülsiyonlardır. Hiponatremi, hipokalemi ve metabolik asidoz gelişebilir. Yüksek dozlarda ölüm görülebilmektedir. Kolşisin intoksikasyonunda tanımlanan spesifik bir tedavi yoktur.⁴ Tedavi semptomatiktir ve yoğun bakım izlemi gerektirir. Deneysel çalışmalarda antikoşisin antikor kullanımı ile ilgili başarılı sonuçlar bildirilmekle birlikte bu konudaki bildirimler sınırlı sayıdadır.³

Nötral ve yağda eriyen bir alkaloid olan kolşisin oral yolla alındığında mide-barsak kanalından hızla emilime uğrar. Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi 0,5-2 saattir. Başlıca ileumdan emilir ve oral yolla alındıktan sonra 48 saat içinde karaciğerde metabolize edilir ve metabolitleri safra yolları ile atılır. %20'si ise böbreklerden

kolşisin şeklinde değişmeden itrah edilir. Ciddi kolşisin intoksikasyonlarında geniş dağılım volumü, hızlı doku distribüsyonu ve intraselüler bağlanma afinitesinin yüksek oluşu nedeniyle hemodiyaliz etkin olmadığı belirtilmektedir.³ Birçok toksin için kombine hemodiyaliz ve hemoperfüzyon yöntemi ile klirens oranları, tek tek her bir yöntem ile elde edilenden daha yüksek bulunur. Plazmaferez etkin fakat en pahalı yöntemdir. İntoksikasyonların geç döneminde karaciğer yetmezliğine yönelik plazma değişimi yapılması hemoperfüzyona oranla tercih edilir. Hastanemizin renal replasman tedavisi uygulamasında tecrübeli ekiplerin bulunması nedeniyle uygulama güvenli, doğru ve etkin yapılabilmektedir. Teofilin intoksikasyonu nedeniyle kombine hemodiyaliz ve hemoperfüzyon uygulanan hastalarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir.⁸

İlacın farmakokinetiği gözönüne alınarak; çok yüksek dozda kolşisin almış olan hastamızın hemoperfüzyon ve plazmaferez tedavilerinden ayrı ayrı fayda görebileceği düşünüldü. Hemoperfüzyonun ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu ile beraber hemodinamik desteğinden, plazmaferezin de proteine bağlı toksinlerin uzaklaştırılması etkisinden faydalanılması amaçlandı.

İntoksikasyonlarda karaciğer veya böbrek hastalığı, hastanın genel durumunda bozulma, uzamış koma ve geç tip toksisite beklenen durumlarda renal replasman tedavileri kullanılabilir. Kolşisin gibi TSA'ların da dağılım hacimleri büyüktür ancak TSA intoksikasyonlarında hemoperfüzyon kullanımı ile ilgili başarılı sonuçlar elde edilen yayınlar bulunmaktadır.^{2,9} Kolşisin intoksikasyonunda renal replasman tedavilerinin kullanımı ile ilgili ise literatürde tek bir olguya rastladık. Bu olguda da hemoperfüzyon uygulamasında yetersiz kalınması nedeniyle kolşisine spesifik antikorlarla hastanın tedavi edildiği bildirilmektedir.¹⁰ Bu literatür bilgileri renal replasman tedavilerinin hastamızda kullanılma fikrinin oluşmasını sağladı.

Hemoperfüzyon, heparinize kanın polimer kaplı tabaka ile kaplanmış aktif kömür partiküllerinden oluşan bir sistemden (sorbent) geçirilmesi

esasına dayanır. Son 20 yılda diyaliz tekniklerinin etkinliğini artırmak amacıyla hemoperfüzyon uygulamaları başlatılmış ve bu yöntem, üremi, ilaç intoksikasyonu, hepatik ensefalopati, şizofreni, psöriazis gibi birçok hastalıkta uygulanmıştır.^{11,12} TSA intoksikasyonunda solunum depresyonu, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gibi ciddi aritmiler ve QRS intervalinde uzama olan durumlarda hemoperfüzyon kullanımı ilk olarak Healt ve ark. tarafından rapor edilmiştir.² Ash ve ark. ciddi TSA intoksikasyonu olan hastalarda hemoperfüzyon yönteminin kullanımı ile ilgili deneyimlerini yayınladıkları yazıda mortalite oranını %0 olarak bildirmişler ve hastaların takibindeki gelişmeleri 'dramatik' olarak yorumlamışlardır.⁸

İntoksikasyonun ağırlığı ve ilacın serum konsantrasyonunun tayini hemoperfüzyon endikasyonu tespiti için önemlidir. Fakat bazı ilaçların toksik konsantrasyon seviyeleri bilinmemektedir. O nedenle bu durumlarda ilacın serum konsantrasyonu tayini sonucu beklenmeden hemoperfüzyon öncelikle düşünülmesi önerilmektedir.¹³ Salisilat, etanol, metanol, etilen glikol intoksikasyonlarında asidozun daha çabuk düzelmesi ve aminoglikozitler, kloromfenikol, dijital, antineoplastik ilaçlar gibi suda çözünen ve primer olarak böbreklerden atılan ilaçlarla oluşan intoksikasyonlarda da hemodiyaliz veya hemodiyaliz + hemoperfüzyon kombine olarak uygulanması önerilmektedir. Bu bilgilerin ışığında ciddi kolşisin ve TSA intoksikasyonu olan

hastamıza renal replasman tedavilerinin uygulanmasına karar verildi. Yağda çözünen ve proteinlere bağlanan ilaçların ise hemodiyalizle çıkarılmalarının daha etkili olduğu bilindiği için hastamızı öncelikle hemodiyalize alındı.^{14,15} Hemoperfüzyon sonrasında hastamızın genel durumunda düzelme tespit edildi, kolşisinin proteine yüksek oranda bağlandığı göz önüne alınarak hemodiyafiltrasyon ile devam edildi. Hemoperfüzyonun ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu ile beraber hemodinamik desteğinin de TSA intoksikasyonlarında etkin olduğu bilinmektedir. Hatta doksepin intoksikasyonunda hemodiyalizle kombine bir şekilde uygulanan hemoperfüzyonun QRS süresini kısalttığı gösterilmiştir.¹⁶ Hastanın kliniğindeki değişiklikler esas alınarak tedavi planında gerekli düzenlemelerin yapılması etkin tedavinin anahtarıdır. Bu esnada zaten pansitopenisi daha önceden tespit edilen hasta replasman tekniklerinin yan etkilerinden olan trombositopeni ve kanama açısından yakın takip edildi, kanama problemi ile karşılaşmadı. Bu olgu sunumunda en önemli eksiklik ise ilaç kan düzeylerine bakılmamış olmasıdır. Hastanın hospitalizasyonu sırasında gerekli numunelerin alınması atlanmıştır.

Sonuç olarak, renal replasman tedavilerinin kolşisin ve TSA doz aşımı tedavisindeki yerleri netlik kazanmamış olmasına rağmen standart tedavi planına alternatif bir tedavi seçeneği olarak akla getirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Petit JM, Biggs JT. Tricyclic antidepressant overdoses in adolescent patients. *Pediatrics* 1977;59(2):283-7.
- Heath A, Wickström I, Mårtensson E, Ahlmén J. Treatment of antidepressant poisoning with resin hemoperfusion. *Hum Toxicol* 1982;1(4):361-71.
- Milne ST, Meek PD. Fatal colchicine overdose: report of a case and review of the literature. *Am J Emerg Med* 1998;16(6):603-8.
- Brvar M, Ploj T, Kozelj G, Mozina M, Noc M, Bunc M. Case report: fatal poisoning with *Colchicum autumnale*. *Crit Care* 2004;8(1):R56-9.
- Graudins A, Dowsett RP, Liddle C. The toxicity of antidepressant poisoning: is it changing? A comparative study of cyclic and newer serotonin-specific antidepressants. *Emerg Med (Fremantle)* 2002;14(4):440-6.
- Çiçek R, Kelle İ. [Intoxication with tricyclic antidepressants and therapeutic approach]. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2(46):107-11.
- Macleod JG, Phillips L. Hypersensitivity to colchicine. *Ann Rheum Dis* 1947;6(4):224-9.
- Hootkins R Sr, Lerman MJ, Thompson JR. Sequential and simultaneous "in series" hemodialysis and hemoperfusion in the management of theophylline intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1990;1(6):923-6.
- Ash SR, Levy H, Akmal M, Mankus RA, Sutton JM, Emery DR, et al. Treatment of severe tricyclic antidepressant overdose with extracorporeal sorbent detoxification. *Adv Ren Replace Ther* 2002;9(1):31-41.
- Stern N, Kupferschmidt H, Meier-Abt PJ. [Follow-up and therapy of acute colchicine poisoning]. *Praxis (Bern)* 1994;86(22):952-6.

11. Gotch FA. Progress in hemodialysis. Clin Nephrol 1978;9(4):144-55.
12. Dönmez O, Cetinkaya M, Canbek R. Hemoperfusion in a child with amitriptyline intoxication. Pediatr Nephrol 2005;20(1):105-7.
13. Lee CJ, Hsu ST, Hu SC. A one-compartment single-pore model for extracorporeal hemoperfusion. Comput Biol Med 1989;19(2):83-94.
14. Bismuth C. Biological valuation of extra-corporeal techniques in acute poisoning. Acta Clin Belg Suppl 1990;13:20-8.
15. Schreiner GE. Perspectives on the hemoperfusion of drugs and toxins. Biomater Artif Cells Artif Organs 1987;15(1):305-21.
16. Şahin G, Giray B, Erkekoğlu P. [Treatment approaches in tricyclic antidepressant poisoning: Review]. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(4):533-43.