

Kolşisin İntoksikasyonu: İki Olgu Nedeni ile

Colchicine Intoxication : A Report of Two Cases

Çiler ZİNCİRCİOĞLU,^a
Işıl KÖSE,^a
Hüseyin ÖZKARAKAŞ,^a
Nimet ŞENOĞLU^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Yoğun Bakım Ünitesi,
İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 03.05.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 01.02.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Hüseyin ÖZKARAKAŞ
İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Yoğun Bakım Ünitesi, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
h.ozkarakas@hotmail.com

ÖZET Kolşisin, çeşitli hastalıkları tedavi ve önleme amaçlı kullanılan özel bir ilaçtır. İntoksikasyonu nadir olmakla birlikte terapötik indeksi dardır ve fark edilmediği durumlarda yüksek mortalite ile ilişkilidir. Ciddi hücrel hasara ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu ve yetmezliğine sebep olmaktadır. Klinik belirti ve bulgular latent periyodun sonrasında üç fazda görülür. Birinci fazda elektrolit ve sıvı imbalansı ile birlikte gastrointestinal bulgu ve belirtiler ön plandadır. İkinci fazda, beş ve yedinci günlere kadar olan dönemde görülmekte ve kalp yetmezliği, aritmi, kemik iliği depresyonu, böbrek yetmezliği, karaciğer hasarı, respiratuar distres ve koagülopati gibi yaşamı tehdit eden bulgular belirginleşmektedir. İyileşme fazı olarak bilinen sonuncu faz rebound lökositoz ve alopesi ile kendini göstermektedir. Bu çalışmada, kolşisinle özkıyım nedeni ile hastaneye getirilen 28 ve 33 yaşlarındaki iki kadın olgunun klinik özellikleri ve intoksikasyon sonuçları sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kolşisin; intihar; aşırı doz

ABSTRACT Colchicine is a unique drug for the treatment and prevention of several diseases. Although intoxication is relatively uncommon, it has narrow therapeutic index and associated with a high mortality rate when it is unrecognized. The drug has serious cellular damage effects and may leads to multiple organ dysfunction and failure. Clinical signs and symptoms are seen in three phase after a latent period. In the first phase, majority of the clinical findings are gastrointestinal signs and symptoms with fluid losses and electrolyte imbalance. The second phase is manifested with life-threatening findings like cardiac insufficiency, arrhythmias, bone marrow depression, renal failure, hepatic injury, respiratory distress, coagulopathy until the 5th to 7th days. The last phase that is known as recovery phase is marked by a rebound leukocytosis and alopecia. In this review, two different cases, 28-year-female and 33-year-female who had admitted to the hospital as suicide with colchicine are reported with clinical features and outcomes of intoxication.

Key Words: Colchicine; suicide; overdose

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2016;24(2):180-6

Kolşisin, alkaloid yapıda olan ve 150 yılı aşkın süredir gut hastalığının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Kolşisin ayrıca, ailevi akdeniz ateşi (AAA) hastalığında atakları önlemek amacıyla; primer biliyer siroz, amiloidoz ve kondiloma akuminata gibi birçok hastalığın tedavisinde de kullanılmaktadır.

Kolşisin zehirlenmesi nadir görülmektedir. Ancak, terapötik dozlarda veya özkıyım amaçlı yüksek doz alımında ölümle sonuçlanabilen şiddetli toksik etkiler görülebilmektedir.

doi: 10.5336/caserep.2015-45993

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Kolşisin oldukça dar terapötik aralığa sahiptir. Erişkinlerde 0,5-2 mg/gün, çocuklarda ise 0,5 mg/gün dozlarında kullanılması önerilmektedir. Kolşisinin 0,5-0,8 mg/kg dozunda alımı şiddetli toksik etkiler oluştururken, 0,8 mg/kg'dan daha yüksek dozda veya toplam 40 mg üzerindeki dozlarda alımı genellikle ölümcül seyretmektedir.¹

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

AAA tanılı, 45 kg ağırlığında 28 yaşındaki kadın olgu, özkıyım amacıyla 50 draje kolşisin (Colchimidispert draje 0,5 mg) alımından 12 saat sonra bulantı ve kusma şikâyetlerinin olması üzerine yakınları tarafından bir sağlık merkezine götürülmüş. Burada mide lavajı uygulanması yapıldığı öğrenilen olgu, ardından taburcu edilmiş. Ancak şikâyetlerinin devam etmesi üzerine aynı gün içinde hastanemiz acil servisine başvuran olgu, acil serviste nazogastrik sonda yoluyla aktif kömür uygulamasından sonra, izlem ve tedavi amaçlı yoğun bakım servismize yatırıldı.

Kliniğe kabulünde olgunun bilinci açık, koopere ve oryante idi. Bağırsak seslerinin hiperaktif olması dışında diğer sistem muayene bulguları normal bulundu. Kan basıncı 94/68 mmHg, nabız 118/dk, solunum sayısı 16/dk ve vücut ısısı 36,5°C olarak ölçüldü. Monitörize edilerek, sol radial arter yoluyla arter kanülü, sağ vena jugularis interna yo-

luyla santral venöz basınç (SVB) kateteri takılarak yoğun sıvı resüsitasyonu uygulandı. Spontan solunumda 2 L/dk oksijen desteği sağlandı. Olgunun yoğun bakıma kabulünde kolşisin alımının üzerinden 24 saatten daha uzun süre geçmiş olmasından dolayı aktif kömür uygulaması yalnızca tek doz (1 g/kg) olarak tekrarlandı.

Olgunun yoğun bakıma kabulünden taburculuğa kadar geçen süre içinde laboratuvar değerleri Tablo 1'de görülmektedir. Olguda tablodaki laboratuvar değerlerine ek olarak hipokalemi (2,8 mg/dL) ve hipokalsemi (6,8 mg/dL) gelişmiş ve uygun şekilde replase edilmiştir. Tedavi sonrası potasyum değeri 4,2 mg/dL'ye ve kalsiyum değeri 8,6 mg/dL'ye çıkmıştır.

İzlemin ilk sekiz gününde hemoglobinin ve trombosit değerlerinin düşmesi ve pıhtılaşma testlerinin bozulması (Tablo 1) nedeni ile olguya çoklu sayıda eritrosit süspansiyonu, aferez trombosit ve taze donmuş plazma transfüzyonları (TDP) uygulandı. Tam kan incelenmesinde pansitopeni olması nedeni ile granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) (Filgastrim) 24 saat ara ile subkütan yolla 0,5 MIU (5 µg/kg) dozunda iki kez uygulandı. İzlemin dördüncü gününde solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine, olgu orotrakeal yolla entübe edilerek mekanik ventilasyon desteğine alındı. Entübasyonla eş zamanlı alınan solunum sekresyon kültüründe *Acinetobacter baumannii* üremesi oldu ve kolistin tedavisi başlandı. Eş zamanlı çekilen toraks bilgisa-

TABLO 1: Olgu 1'e ait laboratuvar değerleri.

	AST (U/L)	ALT (U/L)	CK (U/L)	PT (sn)	aPTT (sn)	INR	Hb (g/dL)	WBC10 ⁹ /UL	PLT10 ⁹ /UL
Kabulde	271	63	331	20,9	34,2	1,8	12,3	27	400
2. gün	215	53	746	13,3	40,6	1,15	8,1	5,4	61
4. gün	275	127	892	11,2	21,5	0,97	7,4	2,7	50
6. gün	47	70	875	12,1	21,3	1,05	9,1	12,3	77
8. gün	104	173	238	13,1	19,1	1,14	8,9	12,4	132
10. gün	82	165	158	12,1	18,5	1,05	10,4	11,4	308
14. gün	27	58	164	11,8	18,9	1,09	11,8	11,9	772
18. gün	25	39	68	12,3	19,6	1,07	11,4	4,4	734
Taburcu	28	38	22	12	20,6	0,9	12	5,2	364

AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; CK: Kreatinin kinaz; PT: Protrombin zamanı; aPTT: Parsiyel tromboplastin zamanı; INR: International normalized ratio; WBC: White blood cell (lökosit); PLT: Platelet (trombosit).

yarlı tomografi (BT)'de bilateral dağınık yerleşimli buzlu cam dansitesinde infiltrasyon alanları saptandı.

Yoğun bakım tedavisinin dokuzuncu gününden itibaren laboratuvar değerlerinin normal sınırlara yaklaşması ve solunum fonksiyonlarının düzelmesi üzerine olgu ekstübe edilerek spontan solunuma ayrıldı. İzleminin 16. gününde alopesi başladı ve kısa sürede total alopesi gelişti.

İzleminin 20. gününde tedavisi tamamlanan ve genel durumu düzelen olgu şifa ile taburcu edildi. Taburcu edilmeden önce, bilgilerinin ve tedavi sürecinin tıbbi bir makalede kullanılabileceğine dair olgudan bilgilendirilmiş olur formu alındı.

OLGU 2

Otuz üç yaşında, 55 kg ağırlığındaki, evli kadın olgu, oğlunun AAA nedeni ile kullandığı Colchium dispert 0,5 mg drajedden özkıyım amaçlı 89 adet içtikten bir saat sonra acil servise getirilmiş. Acil serviste mide lavajı ve aktif kömür uygulamasından sonra, izlem ve tedavi amacıyla yoğun bakım servisimize kabul edildi.

Kliniğe kabulündeki muayenesinde olgunun bilinci açık, koopere ve oryante idi. Abdominal bölgede ağrı tarifliyordu ve dinlemekle barsak sesleri hiperaktif bulundu. Olgunun gelişinde diyaresi mevcuttu. Kan basıncı 110/70 mm/Hg, nabız 85/dk, solunum sayısı 17/dk ve vücut ısısı 36,5°C olarak ölçüldü. Olgunun yoğun bakıma kabulden tabur-

culuğa kadar geçen süre içerisindeki laboratuvar değerleri Tablo 2'de görülmektedir. Verilmeyen diğer biyokimyasal değerler normal sınırlarda idi.

Olgu monitörize edilerek, spontan solunumda 2 L/dk oksijen desteği sağlandı. Aktif kömür uygulaması, 0,5 mg/kg'dan altı saatte bir 24 saat boyunca tekrarlandı.

İzleminin ikinci gününde karaciğer enzimlerinde yükselme olan, abdominal ağrı şikâyeti artan ve diyaresi devam eden olguya çekilen abdominal BT'de hepatomegali saptandı. Abdominal ağrı ile eş zamanlı solunum sıkıntısı başlayan olgunun çekilen toraks BT'sinde bilateral pnömoni ile uyumlu konsolidasyon alanları, plevral efüzyon ve atelektazik alanlar saptandı. Solunum sıkıntısının artması üzerine olgu, izleminin ikinci gününde orotrakeal yolla entübe edilerek mekanik ventilasyon desteğine alındı. Entübasyon sonrasında alınan solunum sekresyon kültüründe metisiline dirençli koagülaz-negatif stafilkok üremesi üzerine linezolid tedavisi başladı.

İzleminin ilk altı gününde hemoglobin ve trombosit değerlerinin düşmesi ve pıhtılaşma testlerinin bozulması (Tablo 2) nedeni ile çoklu sayıda eritrosit süspansiyonu, aferez trombosit ve TDP transfüzyonları uygulandı.

İzlemin yedinci gününden itibaren laboratuvar değerleri normal sınırlara döndü. Yatışının 14. gününde solunum fonksiyonları düzelen olgu ekstübe edildi. Eş zamanlı alopesi başladı. İzleminin

TABLO 2: Olgu 2'ye ait laboratuvar değerleri.

	AST(U/L)	ALT (U/L)	CK (U/L)	PT (sn)	APTT (sn)	INR	Hb (gr/dlt)	WBC10 ³ /UL	PLT10 ³ /UL
Kabulde	691	318	115	40,3	46,2	4,11	14,4	25,2	226
2. gün	754	324	401	28,7	58	2,05	10,2	6,6	33
4. gün	608	199	791	16,4	43,7	1,35	7,9	0,8	18
6. gün	220	118	1149	14,2	31,7	1,13	8,7	7,1	26
8. gün	77	86	787	14,5	28,9	1,21	10	18,8	77
10. gün	31	43	449	14,3	28,9	1,16	8,9	30,9	203
14. gün	49	33	276	12,4	28,6	0,95	9	19,5	368
18. gün	21	22	154	13,9	27	1,1	8,6	15,7	327
Taburcu	23	20	135	13,1	28,4	1,02	9,8	11,8	310

AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; CK: Kreatinin kinaz; PT: Protrombin zamanı; aPTT: Parsiyel tromboplastin zamanı; INR: International normalized ratio; WBC: White blood cell (lökosit); PLT: Platelet (trombosit).

21. gününde fizyolojik parametreleri tamamen normale dönen ve tedavisi tamamlanan olgu şifa ile taburcu edildi. Olgu taburcu edilmeden önce, bilgilerinin ve tedavi sürecinin tıbbi bir makalede kullanılabileceğine dair bilgilendirilmiş olur formu alındı.

TARTIŞMA

Kolşisin çok eski ve iyi bilinen, nötral lipofilik alkaloid yapıda, ılımlı antiinflamatuvar ve güçlü mitoz engelleyici özellikleri ile başta gut ve AAA olmak üzere birçok romatolojik hastalığın tedavisinde kullanılan bir ilaçtır.^{1,2} Kolşisin antiinflamatuvar etkisini nötrofil mobilitesini ve aktivitesini bozarak göstermektedir. Ayrıca, ürik asit kristallerinin depolanmasını ve hücresel mitozu engellemektedir. Kolşisin, intraselüler tübül proteinlerine bağlanarak mikrotübüler ağda bozulma oluşturmada ve bunun sonucunda golgi aparatına protein alımı, endositoz ve ekzositoz azalmaktadır. Hücre yapısının değişmesi ile selüler motilite deprese olmakta ve mitoz durmaktadır.² Kolşisinin mitozu engelleme özelliğinden dolayı hücresel döngünün hızlı olduğu gastrointestinal ve kemik iliği gibi organlar toksisiteden daha fazla etkilenen organlardır.² Oral yolla alındıktan sonra gastrointestinal sistemden emilimi hızlıdır. Karaciğerden ilk geçişte deasetilasyon yoluyla metabolize edildikten sonra safra ve feçes yo-

luyla atılmaktadır. İlacın enterohepatik sirkülasyona girmesi etkinin uzamasına neden olmaktadır. Kolşisin %10-20 oranında da böbrekler yoluyla atılmaktadır. Toksik miktarda kolşisin alımında veya hepatik bozukluğa bağlı deasetilasyon işleminin yeterli düzeyde yapılamadığı durumlarda renal atılım oranları da artmaktadır. Fakat hem renal hem de hepatik hastalık mevcudiyetinde toksisite riski büyük oranda artmaktadır.³

Kolşisinin nontoksik, toksik ve öldürücü dozları arasında net olarak ayırım yapılamamaktadır. Total 50-60 mg'lık (1 mg/kg) doz alımından sonra şiddetli toksik etkileri takiben sağkalım olabilirken, 0,5 mg/kg'ın altındaki dozların alımında bile kardiyojenik şok ve ölümle sonuçlanabilmektedir.⁴⁻⁷ Bizim hastalarımızdan ilk olgu 0,55 mg/kg, ikinci olgu 0,8 mg/kg dozunda kolşisin almıştı. İki olgumuzda da şiddetli toksik etkiler görüldü. Ancak uygun izlem ve tedavi ile her iki olgu da şifa ile taburcu edildi.

Kolşisin intoksikasyonunda gastrointestinal, respiratuvar, hematolojik, kardiyovasküler, renal ve nörolojik sistemleri içeren multipl organ etkilenmesi görülmektedir. Belirti ve bulgular 4-12 saatlik latent periyodun sonrasında ortaya çıkmakta ve klinik olarak üç fazda incelenmektedir. (Tablo 3).^{2,8}

TABLO 3: Kolşisin intoksikasyonu klinik fazları ve bulguları.¹⁴

Faz	Komplikasyon	Tedavi
	Gastrointestinal semptomlar	Gastrik lavaj
I (0-24 saat)	Volüm açığı Lökositoz	İntravenöz sıvı replasmanı, şok tedavisi ile birlikte gerekirse vazopressör ajan kullanımı
II (2-7 gün)	Solunum sıkıntısı ARDS, hipoksemi Kardiyovasküler şok Trombositopeni, DIC Miyelosüpresyon, nötropeni Hiponatremi, hipokalsemi, hipofosfatemi Metabolik asidoz Rabdomiyoliz, miyoglobinüri, oligürik renal yetmezlik.	Oksijen desteği, endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon desteği Monitör, SVB, Swan-Ganz kateteri, vazopressör ajan kullanımı Kan ürünleri ile replasman Kan kültürü, antibiyotik tedavisi Elektrolit replasmanı Volüm dengesinin korunması Sıvı replasmanı ve diüretik ile zorlu diürez
III(1-2 hafta)	Rebound lökositoz, alopesi	

ARDS: Akut respiratuvar distres sendromu; SVB: Santral venöz basınç; DIC: Disseminated intravascular coagulation.

FAZ 1

İlaç alındıktan sonraki ilk 24 saati içermektedir. Bu fazda gastrointestinal sistem bulguları ile sıvı kaybı, elektrolit bozuklukları ve hipovolemik şok görülebilmektedir. Tedavide ilaç uzaklaştırma yöntemleri yanında intravenöz sıvı replasmanı ön planda olmalıdır. Bu fazda gerekli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansif seyreden hastalarda vazopressör tedavi uygulanmalıdır. Olgu 1'de yoğun bakıma yatışta bulantı, kusma bulguları mevcut iken ikinci olgumuzda bu bulgulara eşlik eden diyare mevcuttu. Bu hastalara SVB ölçümü rehberliğinde sıvı ve elektrolit resüsitasyonu uygulanmış ve yeterli sıvı-elektrolit dengesi sağlanmıştır.

İlaç alımından sonraki ilk bir-iki saat içerisinde kolşisinin hızla uzaklaştırılabilmesi amacıyla gastrik lavaj, ardından aktif kömür uygulaması önerilmektedir.²

Enterohepatik resirkülasyona girmesi nedeni ile toksisitenin akut döneminde tekrarlayan dozlarda aktif kömür uygulaması faydalıdır.^{1,9} Sunulan her iki olguda da bu amaçla ilk başvuruda ve ilk 24 saat tekrarlayan aktif kömür uygulaması yapılmıştır.

Kolşisinin geniş dağılım hacminin olması, proteine yüksek oranda bağlanması ve nispeten renal atılımın düşük oranda olması nedeni ile zorlu diürez, hemodiyaliz, hemoperfüzyon yöntemleri ilaç uzaklaştırmasında etkisizdir. Hemodiyalizin renal yetmezlik dışında endikasyonu yoktur ve olgularımızda da uygulanmamıştır.

FAZ 2

İlaç alımından sonra 24-72 saat içerisinde başlamaktadır. Hayatı tehdit edici komplikasyonlar bu evrede görülmektedir.¹ Faz 2 yaklaşık beş-yedi gün içerisinde sonlanmaktadır. Bu fazda kardiyak yetmezlik, aritmiler, hepatik hasarlanma, kemik iliği depresyonu, koagülopati, solunum yetmezliği, renal yetmezlik ve nöromusküler bozukluklar görülebilmektedir.¹

Kolşisinin toksisitesinde gelişen hipotansiyon 1. fazda volüm kaybına bağlı iken 2. fazda miyokardiyal depresyon ve intravasküler sıvının eks-

travasküler alana ekstravaze olması nedeni ile görülebilmektedir. Doğrudan miyokardiyal hasara bağlı kardiyojenik şok gelişimi kötü prognoz belirteçidir.¹⁰ Kolşisin ayrıca, kardiyak iletimi bozarak aritmilere ve hatta asistoliye neden olabilmektedir. Elektrokardiyografik değişiklikler ST ve T dalga değişiklikleri ve serum troponin I yüksekliği akut miyokard hasarının göstergesi olabilmektedir ve kardiyovasküler kollaps gelişim riski oluşturmaktadır. Her iki olgumuzda da kardiyak toksisite bulguları görülmemiştir.

Hepatoselüler hasara bağlı olarak aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), ve alkalen fosfataz (ALP) yükselmekte ve hepatomegali sıklıkla görülmektedir. Ancak fulminan hepatit nadirdir.¹¹ Her iki olgumuzda da hepatoselüler hasara bağlı enzim yüksekliği görülmüş, olgu 2'de ek olarak batın BT'de hepatomegali saptanmıştır.

Lökopeni, trombositopeni ve tüketim koagülopatisi toksisitenin dört-yedi gününde en ciddi düzeye ulaşmaktadır.¹¹ Dissemine intravasküler koagülasyon ve sepsis sıklıkla bu fazı komplike hâle getirmektedir. Hematolojik çalışmalar, fibrinojen düzeyinin azaldığını ve fibrin yıkım ürünlerinin arttığını göstermektedir. Her iki olguda da lökositozu takiben kemik iliği depresyonuna bağlı lökopeni, anemi ve trombositopeni görülmüş ve eş zamanlı pıhtılaşma testleri bozulmuştur. Her iki olguya da çoklu sayıda eritrosit, aferez trombosit ve TDP replasmanı uygulanmıştır. Kolşisin toksisitesinde G-CSF tedavisi kemik iliğinde nötrofil üretimini artırarak tedaviye olumlu katkıda bulunabilmektedir.¹¹ Fakat toksisiteye bağlı gelişen kemik iliği baskılanması kısa ömürlü olduğu için yalnızca hayatı tehdit eden sepsis vakalarında G-CSF tedavisi önerilmektedir. Olgu 1'de ciddi lökopeni ile birlikte ciddi sepsis gelişmesi nedeni ile G-CSF 24 saat ara ile subkütan yolla 0,5 MIU (5 µg/kg) dozunda iki kez uygulanmıştır. İkinci olguda da lökopeni ve sepsis tablosu gelişmiş olmakla birlikte ilaca ulaşamadığından G-CSF tedavisi uygulanamamıştır.

Solunum sıkıntısı vakaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir ve yaygın kas güçsüzlüğünün ve akut respiratuar distres sendromu (ARDS)'nun bir sonucudur.¹² Kolşisinin ayrıca, akciğerlere

doğrudan toksik etki ile kapiller kaçağa neden olduğu düşünülmektedir. Uzun hipotansiyon, sepsis ve multiorgan yetmezliği bu sendromun gelişmesinde önemli rol oynayabilmektedir. Her iki olgumuzda da pnömoni ve mekanik ventilasyon desteği gerektirecek düzeyde solunum yetmezliği gelişmiştir. Ancak etkin antibiyoterapi ve solunum desteği ile solunum tedavisi sağlanmıştır.

Kolşisin intoksikasyonunda ayrıca hipovolemi, hipoksi ve miyoglobüriye bağlı renal yetmezlik, hipotansiyon ve hipovolemiye bağlı laktik asidoz, metabolik asidoz yaygın olarak görülebilmektedir.¹² Her iki olgumuzda da bu komplikasyonlarla karşılaşmamıştır.

Bu hastalarda ayrıca hipofosfatemi, hiponatremi, hipokalsemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit değişiklikleri sıvı kaybına bağlı olarak görülebilmektedir. İki olgumuzda da elektrolit değişiklikleri görülmüş ve replase edilmiştir.

Mental durum, depresyondan deliryum, nöbet ve komaya kadar ilerleyen değişiklikler gösterebilmektedir. Periferik nöropati, derin tendon reflekslerinin kaybı, asendan paralizisi geç süreçte görülebilmektedir. Tüm bu etkilere miyelin dejenerasyonunun neden olduğu düşünülmektedir. Her iki olgumuzda da ajitasyon nedeni ile sedatif ajan infüzyonu kısa süreli uygulanmış olmakla birlikte, adı geçen mental durum değişiklikleri görülmemiştir.

Kolşisin intoksikasyon tedavisi temelde destek tedavisine dayanmaktadır. Tablo 3'te fazlar sırasındaki organ etkileşimleri ve tedavi önerileri sınıflandırılmıştır. Bu aşamada G-CSF tedavisine ek olarak, alternatif seçenek, henüz kullanımı çok sınırlı olmakla birlikte kolşisin spesifik fab fragmanı uygulamasıdır.¹ Kolşisin spesifik fab fragmanları kolşisin ile immünize edilmiş hayvanlardan elde edilmekte ve tübüline bağlanmış kolşisinin etkisini tersine çevirerek etki göstermektedir. Fab fragman uygulaması hayatı tehdit eden hemodinamik instabiliteyi hızla düzeltebilirken kemik iliği süpresyonu üzerine etkisi çok belirgin değildir.²

FAZ 3

Rebound lökositoz ve alopesi, derlenme fazının belirteçleridir. Alopesi derlenme fazında oldukça

yaygın görülmektedir, derlenmenin tipik belirtidir ve toksik alımdan sonraki 6-30 gün içinde görülebilmektedir.^{1,4,11} Dökülen saçların birkaç hafta içinde yeniden çıkması beklenmektedir.

Kolşisin toksisite tedavisi temel olarak destek tedavisi şeklindedir.¹ Destek tedavisi, uygun sıvı ve antibiyotik yönetimine ek olarak yakın hemodinamik monitörizasyonu içermelidir. Kalan ilacın uzaklaştırılması ve enterohepatik re-sirkülasyona girmesinin önlenmesi amacıyla gastrik lavaj ve tekrarlayan dozlarda aktif kömür uygulanmalıdır.^{1,2} Sekonder enfeksiyon şüphe veya varlığında antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.² Lökopeni mevcudiyetinde eğer ulaşılabiliriyorsa G-CSF kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır. G-CSF uygulaması kemik iliğinde nötrofil üretimini hızlandırmasının yanında sepsis gelişimini de önlemeye yardımcı olmaktadır. Ekstrakorporeal eliminasyon yöntemlerinin tedavi sürecine etkisi yoktur. Kolşisin spesifik fab fragmanları başarılı olarak kullanılmıştır. Fakat ticari olarak ulaşılabilirliği sınırlıdır.¹

N-asetil sisteinin asetaminofen toksisitesinde uygulanan protokol dozlarında verilebileceği, bu şekilde kolşisinin endojen antioksidanlar üzerindeki inhibitör etkisini, dolayısıyla da hücre yıkımını azalttığı ve faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Ancak mekanizması tam aydınlatılmadığı ve bu konuda yeterli çalışma olmadığı için öneri niteliğinde kalmıştır.¹³

SONUÇ

Kolşisin terapötik dozlarda ciddi toksik etkiler oluşturabilirken, yüksek doz alımında klinik tablo hafif seyredilmektedir. Ayrıca, ilaç alımından sonraki latent fazda toksik etkiler görülmezken 24-48 saat sonra toksik etkilerin hayatı tehdit eden boyutlara ulaşabileceği dikkate alınmalıdır. Bu nedenle kolşisin toksisitesi ile başvuran hastalar alınan doz miktarına ve gelişteki klinik durumuna bakılmaksızın mutlaka monitörize edilerek yoğun bakımda izlem altına alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ozdemir R, Bayrakci B, Teksam O. Fatal poisoning in children: acute colchicine intoxication and new treatment approaches. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49(8):739-43.
2. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48(5):407-14.
3. 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.
4. 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.
5. Jayaprakash V, Ansell G, Galler D. Colchicine overdose: the devil is in the detail. *N Z Med J* 2007;120(1248):1248.
6. 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.
7. Mullins ME, Carrico EA, Horowitz BZ. Fatal cardiovascular collapse following acute colchicine ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38(1):51-4.
8. Stapczynski JS, Rothstein RJ, Gaye WA, Niemann JT. Colchicine overdose: report of two cases and review of the literature. *Ann Emerg Med* 1981;10(7):364-9.
9. Atas B, Caksen H, Tuncer O, Kirimi E, Akgün C, Odabaş D. Four children with colchicine poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2004;23(7):353-6.
10. De Deyn PP, Ceuterick C, Saxena V, Crols R, Chappel R, Martin JJ. Chronic colchicine-induced myopathy and neuropathy. *Acta Neurol Belg* 1995;95(1):29-32.
11. Folpini A, Furfuri P. Colchicine toxicity--clinical features and treatment. Massive overdose case report]. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33(1):71-7.
12. Hood RL. Colchicine poisoning. *J Emerg Med* 1994;12(2):171-7.
13. Link LH, Bindels AJGH, Brassé BP, Intven FA, Grouls RJE, Roos AN. Severe colchicine intoxication; always lethal? *Netherlands Journal of Critical Care Neth J Crit Care* 2014;18(4):19-21.
14. Donovan JW. Colchicine. In: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, eds. *Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. 4th ed. Portland: Book News Inc.; 2007. p.859-63.