TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KOLŞİSİN KULLANAN BÖBREK FONKSİYONU NORMAL, KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ ve BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA KOLŞİSİN KAN DÜZEYLERİ

Dr. Anara AMANOVA

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Kenan KEVEN

ANKARA

2013

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nahide Konuk olmak üzere tüm İç Hastalıkları Öğretim Üyelerine teşekkürlerimi sunuyorum. Hem uzmanlık eğitimi dönemimde, hem de tezimin tüm aşamalarında görüş ve desteğini esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Kenan Keven'e sonsuz teşekkür ederim. Ayrıca, tez çalışmamda bana destek veren Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kenan Ateş'e, Nefroloji Bilim Dalı Laboratuvarı çalışanlarından Çiğdem Sümer ve Senem Koçak'a, tüm Nefroloji Hemşire ve Personeline, özellikle Transplant Ünitesinin hemşiresi Evrim Bolat'a, tez çalışmamın gerçekleşmesinde her türlü desteği gösteren Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Serpil Nebioğlu ve Dr. Ecz. Filiz Bakar'a, çalışma arkadaşlarıma, özellikle Dr. İzzet Doğan'a teşekkür ediyorum.

Beni her zaman destekleyen eşime, yanımdan ayrılmayan oğluma şükranlarımı sunarım.

Dr. Anara AMANOVA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR DİZİNİ iv
TABLOLAR DİZİNİ v
ŞEKİLLER DİZİNİ vi
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Kolşisin ve Kullanılan Hastalıklar 4
2.1.1. AAA Tarihçesi, Tanımı, Patofizyolojisi ve Tedavisi 4
2.1.2. Gut Hastalığı Tarihçesi, Tanımı, Patofizyolojisi ve Tedavisi 6
2.2. Kolşisin 8
2.2.1. Tarihçesi ve Etki Mekanizması 8
2.2. Kolşisin Biyoyararlanımı, Farmakokinetiği 9
2.2.1. Farmakokinetiği Etkileyen Modulatör Proteinler 9
2.2.3. Emilimi 11
2.2.4. Dağılım 11
2.2.5. Metabolizm ve eliminasyon 12
2.2.6. Kolşisin yan etkileri 13
2.2.7. Kolşisinin diğer ilaçlarla etkileşimi 14
3. HASTALAR VE YÖNTEMLER 17
3.1. Çalışma grubunun belirlenmesi 17
3.2. Biyokimyasal Yöntem 18
3.2.1. Materyal ve Metod 18
3.2.2. Kalibrasyon standartlarının hazırlanması 18
3.2.3. Örneklerin Hazırlanması 19
3.2.4. HPLC Analizi 19
3.3. İstatiksel Yöntem 19

3.4. EAA 20
3.5. Etik kurul Onayı 20
4. BULGULAR 21
5. TARTIŞMA 29
ÖZET 34
KAYNAKLAR 38

KISALTMALAR DİZİNİ

AAA : Ailevi Akdeniz Ateşi

EAA : Eğri Altı Alanı

C_{max} : Maksimum konsantrasyon

CK : Kreatinin kinaz

DIC : Dissemine intravascular coagulation

GIS : Gastrointestinal sistem

GFH : Glomerüler filtrasyon hızı

HD : Hemodiyaliz

HPLC : High performance liquid chromatography

KBH : Kronik böbrek hastalığı

KC-S : Karaciğer sirozu

KC : Karaciğer

MDRD : Modification of diet in renal disease

NSAİİ : Non-steoid antiiflamatuar ilaçlar

P-gp : P-glikoprotein

SDBY : Son dönem böbrek yetmezliği

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Kolşisin kullanılan hastalıklar 4

Tablo 2.2. P-glikoprotein aktivitesini inhibe eden ilaçlar 11

Tablo 2.3. CYP3A4 inhibe eden ilaçlar 14

Tablo 2.4. Gönüllerde tek doz 0.6mg kolşisin sonrası farmakokinetik parametreler; kolşisin tek başına ve 100mg siklosporinle beraber 16

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hastaların grup içinde GFR düzeyleri ve demografik özellikleri 21

Tablo 4.2. Grupların plazma kolşisin düzeyleri C_{max} nmol/ml ve EAA_{0-24} sonuçları 25

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. P-glikoproteinin bulunduğu organlar 10

Şekil 2.2. Sağlıklı gönüllülerde oral tek doz 0.6mg sonrası 100mg siklosporin ile beraber ve tek başına kolşisin gruplarında ortalama plazma konsantrasyonu 15

Şekil 4.1. Kontrol Gubunun Plazma Kolşisin konsantrasyon düzeyleri 22

Şekil 4.2. Hemodiyaliz Hastalarının Plazma Kolşisin Konsantrasyonları 23

Şekil 4.3. Düşük GFH Hastalarında Plazma Kolşisin Konsantrasyonları 24

Şekil 4.4. Böbrek Nakli Hastalarının Plazma Kolşisin Konsantrasyonları 25

Şekil 4.5. Gruplar arası saatlere göre kolşisin konsantrasyonu nnmol/ml 27

Şekil 4.6. Gruplar Arası EAA Değerleri 27

Şekil 4.7. Gruplar Arası C_{max} Değerleri 28

Şekil 5.1. Bu çalışmada 110 AAA, 28 KF , 30 Behçet hastanın RIA ile ölçülen kararlı durumundaki kolşisin plazma konsantrasyon değerleri. Terapötik aralık 0-5-3ng/ml saptanmıştır. 30

1. GİRİŞ

Kolşisin, antik çağlardan beri eklem ağrısı ve şişliği için *Colchicum autumnale* bitkisinden elde edilen bir trisiklik alkaloiddir. Tedavi amacıyla Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) hastalığı ataklarının önlenmesi, Gut hastalığı ataklarında, effüzyonla seyreden tekrarlayıcı perikaditlerde kullanımı yaygındır [1]. İlacın etki mekanizması tam olarak anlaşılamasa da nötrofillerde birikimi ile etkili olduğu düşünülmektedir. Hücrelerde, β-tubulin'e bağlanarak mikrotubullerin polimerizasyonu ve toplanmasını inhibe ettiği ve böylece bir çok hücresel fonksiyonu etkilediği düşünülmektedir [2]. Kolşisin kemokinlerin, prostanoidlerin salınımını düzenlerken, nötrofil ve endotel hücrelerin adezyon moleküllerini inhibe ederek nötrofil degranülasyonunu, kemotaksisini ve fagositozunu azaltır ve inflamasyonun başlaması ve gelişmesini baskılar. Kolşisinin ürik asit kristal birikimini de azalttığı gösterilmiştir [3].

Kolşisinin oral uygulama sonrasında biyoyararlanımı yaklaşık %45 olup %24-%88 arasında değişebilmektedir [4]. Oral alım sonrasında bireyler arasında son derece farklı farmakokinetiğe sahip olabilmektedir. Oral uygulama ile pik konsantrasyon yaklaşık 1 saat sonra oluşmakta (6.50 ng/ml), %10-31 proteine bağlanmakta ve plazma yarı ömrü ($t^{1/2}$) yaklaşık olarak 9-10 saat olmaktadır [5]. Bazı hastalarda ikinci bir pik enterohepatik resirkulasyona bağlı olarak 6. saat düzeylerinde gözlenebilmektedir. Kolşisin'in ana eliminasyon yolu hepatobiliyer ekskresyonla feçes iledir. Kolşisin alındıktan sonra CYP3A4 sistemi ile deasetilasyona uğrayarak büyük bir hepatik metabolizmaya uğrar ve atılım hücre membranında bulunan ATP bağımlı fosfor glikoprotein olan P-glikoprotein yolu ile olur [6]. Böbrek, ilacın klirensinin %20'sinden daha azından sorumludur. Kolşisin, nötrofil içerisinde, plazma konsantrasyonundan yaklaşık 16 kat kadar daha fazla bulunmaktadır. Nötrofil içerisinde pik konsantrasyonu ise 48 saatte olmakta ve ilaç kesildiğinde ise nötrofilden eliminasyon yarı ömrü 16 saat ve farmakolojik etkisi ise 24-48 saatte azalmaktadır [7, 8].

Kolşisinin ana metabolizma yolağı hepatobiliyer sistem ile olduğundan sirozlu olgularda toksite riski artmaktadır. Orta düzeyde karaciğer hastalığı olanlarda doz azaltımı önerilmektedir [8]. Eliminasyonun daha az bir bölümü böbrekten kaynaklandığından (<%20) böbrek yetmezliğinde de doz azaltımı önerilmektedir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 30-59 ml/dk olan hastalarda tek doz, GFH 15-29 ml/dk olan ağır böbrek yetmezliği olan olgularda 2-3 günde bir uygulama önerilebilmektedir. GFH <15 ml/dk olan olgularda ise kullanımının kontrendike olduğu bildirilmektedir [9].

İlacın yan etkileri ile toksisite ile karıştırılmamalıdır. İlk doz 0.5 mg ile %15 hastada diyare ve kusma oluşabilmektedir [4]. Ancak bunlar toksite değil yan etkilerdir ve doz azaltımı ile genellikle düzelirler. Doz bağımlı toksite akut zehirlenme olgularında gözlenmiştir ve genellikle oral alımdan 2-5 saat sonra ortaya çıkar. Yaklaşık 0.5-0.8 mg/kg doz ile kemik iliği supresyonu oluşmakta ve %10 mortal seyredebilmektedir. Ölüm nedeni kemik iliği supresyonu yanısıra multipl organ yetmezliği ile gelişmektedir [4].

Kolşisin CYP3A4 sistemi ile yaygın hepatik deasetilasyona uğrayarak metabolize olduğundan CYP3A4 sistemini etkileyen ilaçlar kolşisin düzeyini artırabilir (toksite) veya azaltabilir (etkin olmama). Dikkati çeken ilaç etkileşimleri *HMG-CoA* redüktaz inhibitörleri, klaritromisin, ve siklosporin A ile olan etkileşimlerdir [10]. Bu etkileşimler sonucunda özellikle klaritromisin ve siklosporin A P-glikoprotein ve CYP3A4 inhibisyonu ile kolşisinin eliminasyonunu engellemekte ve özellikle yaşlı ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan bireylerde toksik düzeyler görülebilmektedir [11]. Bilindiği gibi takrolimus son dönemde böbrek nakli hastalarında daha yaygın kullanılan bir kalsinörin inhibitörü olup bu ilaçta aynen siklosporin'de olduğu gibi CYP3A4 inhibisyonu oluşturmaktadır [12]. Literatürde takrolimus ve kolşisin ilişkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca her ne kadar GFH ileri derecede düşük hastalarda kolşisin kullanımı konusunda uyarıcı bilgiler olsa da bu ilaç halen gerek diyaliz gerekse değişik everelerde ki böbrek yetmezliği hastalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde son dönem böbrek yetmezliği etyolojisinde renal amyloidozis önemli bir yere sahiptir ve bu olguların hemen çoğu AAA'ne bağlı sekonder amyloid

olgularıdır. Bu olguların hemen tümü ise diyaliz tedavisi esnasında kolşisin tedavisi altındadır. Bilindiği gibi renal amyloidosis olgularında böbrek nakli ülkemizde yaygın olarak yapılmakta ve bu olgular nakil sonrasında gerek AAA ataklarının engellenmesi gerekse amyloidin nakil yapılan böbrekte nüks etmesinin engellenmesi için verilmektedir. Bu hastalarda immünsupresyonun en önemli öğesi ise takrolimus'tur ve her iki ilacın etkileşimi konusunda böbrek nakli alıcılarında yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı kolşisinin, normal böbrek fonksiyonuna sahip, hemodiyaliz tedavisi uygulanan, takrolimus kullanan böbrek nakli hastalarında kan düzeylerinin karşılaştırılması ve bu olgularda gözlenebilecek kan düzeyleri ile ilacın en uygun kullanım doz ve sıklığının belirlenmesine katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolşisin ve Kullanılan Hastalıklar

Kolşisin birçok hastalıkta kullanmakta olup, AAA ve akut Gut artriti atağı ve profilaksisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [13, 14]. Ayrıca, deneysel olarak primer biliyer sirozda, sarkoidozda da kullanılmaktadır [15].

Tablo 2.1. Kolşisin kullanılan hastalıklar

Onaylanan endikasyonlar	Deneysel endikasyonlar
Gut artritin akut atağı	Akut koroner sendrom
Behçet hastalığı	KC fibrozisi ve sirozu
Ailevi Akdeniz Ateşi	Trombositopenik purpura
Reküren perikardit	Psoriyazis
	Ürtikeriyal vaskülit
	Kronik kabızlık

2.1.1. AAA Tarihçesi, Tanımı, Patofizyolojisi ve Tedavisi

İlk defa 1945'te Dr. Sheppard Siegal, akut karın ataklarını "benign paroksismal peritonit" şeklinde tanımlamıştır [16]. 1972'de kolşisinin bu atakları engellediği keşfedilmiştir. MEditerranean FeVer (MEFV) geni ile ilişkisi 1997'de bulunmuş ve AAA tanısında kullanılmaya başlanmıştır. AAA hastalığı, 16p13 üzerinde pyrin proteini kodlayan MEFVgeni mutasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. [14]. Akdeniz kökenli toplumlarda, özellikle de Ermeni, Yahudi, Kıbrıslı, Arap ve Türklerde sık görülen bir hastalıktır. Hastaların %90'ı ilk atağını 18 yaşından önce geçirmektedir. Genellikle 2-4 saat içinde başlayıp 6 saatten 4 güne kadar uzayabilmektedir. Çoğu ataklar ateşle beraber seyreder [14].

AAA 3 fenotipe bölünmektedir. Birinci fenotip klasik tip, ikinci fenotip ağrı atakları gelişmeden amiloidozis gelişen tip, üçüncü fenotip ise gen mutasyonu olup non-penetran tiptir. İkinci fenotipte görüldüğü gibi aşikar karın atakları olmadan da amiloidozis gelişebildiği anlaşılmaktadır.

Peritonit benzeri akut karın ağrıları, apandisit kaynaklı ağrılar ile karıştırılarak gereksiz lapatomiye neden olabilmektedir ve bu ataklar hastaların %95'inde görülmektedir. Lokal karın ağrısı ve normal laboratuar bulguları ile seyreden ataklar da görülmüştür.

Büyük eklemlerde, özellikle alt extremite eklemlerinde görülen monoartrit %75 sıklıkta görülmektedir. Plörit ve perikardit de gelişebilmektedir. Plörit %40 sıklıkta görülürken perikardit nadir görülmektedir. Tunika vaginalis inflamasyonu sonucu skrotal ataklar %5 sıklıkta görülürken akut skrotum torsiyon ile karıştırılabilmektedir. Miyalji ve erizipel benzeri cilt lezyonları (özellikle alt ekstremitede) tek başına nadiren görülür. Ateş ise diğer semptomlar olmadan %25 sıklıkta görülmektedir.

AAA tanısı daha çok hasta öyküsü ile konulmaktadır. Atak sırasında laboratuvarda özgül olmayan inflamasyon markerları olarak CRP, lökositoz ve diğer akut faz reaktanların artışları görülmektedir. Genetik test olarak MEFV gen mutasyonu tanı konulabilmesi için önemlidir. Hastalarda 2,3,5 ve 10 ekzonlarda %97 oranında bilinen mutasyonlar saptanabilmektedir [14].

1972 yılında Kolşisinin AAA tedavisinde etkili olduğu keşfedilmiştir. Bugün kolşisin AAA'de etkin bir tedavi ve profilaksi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Ancak hücresel düzeyde AAA ataklarını baskılayan mekanizma henüz tam anlaşılamamıştır [3]. Türkiye'de yapılan bir çalışmada kolşisinin MEFV gen ekspresyonunu baskıladığı ve aktin skeletonun reorganizasyonunu sağladığı gösterilmiştir [17]. Kolşisin ile pyrin proteinin arasındaki önemli ilişki AAA ataklarının önlenmesindeki mekanizmayı açıklayabilir. Çünkü pyrin proteinin etki mekanizması net aydınlatılamamıştır, ancak inflamasyondaki merkezi rolü olan IL-1 üretimini uyaran Kaspaz 1 enzimini inhibe ederek antiinflamatuar etkisini göstermektedir [14]. Dolayısıyla mutant pyrin proteini bu görevi yapamadığı için

AAA atakları gelişmektedir. Kolşisin muhtemel pyrin proteinin yerine fonksiyonunu tamamlamaktadır, ancak gelecekteki çalışmalar bu konuda daha aydınlatıcı bilgiler verebilir.

Uzun yıllar boyunca atakları olan hastalar, KBH açısından yakın takip edilmelidirler [14]. Çünkü en ciddi kompikasyon olarak sekonder amiloidozise bağlı son dönem böbrek yetmezliği gelişebilmesidir. Kolşisin ise sadece atakların gelişmesini değil sekonder amiloidozis gelişimini (çünkü aşikar atak olmadan da gelişebilmektedir) de engellemektedir [18]. Amiloid A proteini atak sırasında çok büyük miktarda salınmakta, atak olmadığı sürece de düşük hızda salınmaya devam etmekte ve çoğunlukla böbrekte, daha az sıklıkla da kalp, dalak, GIS ve tiroid bezinde birikmektedir [14].

AAA'da kolşisin tedavisinde %5-10'unda direnç gelişebilmektedir, bu durumda kolşisin tedavisine IL-1 reseptör antagonisti olan Anakinra'yı eklemek başarılı sonuçlar gösterilmiştir [19].

2.1.2. Gut Hastalığı Tarihçesi, Tanımı, Patofizyolojisi ve Tedavisi

Tarihte "Osmanlı padişahlarının Gut hastalığından çektiği kadar düşmanlarından çekmedi" olarak geçen Gut, dünyada kral hastalığı olarak da bilinmektedir [20]. Pürin metabolizması bozukluğu sonucu son metaboliti olan ürik asitin eklemlerde, tendonlarda, dokularda "monosodyum ürat" kristali şeklinde birikmesidir [21]. %95 vakada kanda ve dokularda ürik asit fazlalığıyla seyreden, eklemde biriken bu kristaller immun sistemini harekete geçirerek inflamasyona neden olmaktadır. Bu inflamasyonda anahtar rol yine IL-1 üzerinden gelişmektedir [22]. Genellikle tek eklemi, sıklıkla da ayak başparmağını etkiler. Bununla birlikte diz, ayak bileği, ayak, el, el bileği ve dirsek eklemleri de etkilenebilir. Ayak başparmağının tutulmasına PODOGRA denilmektedir [23]. Nadiren hastalarda omuz, kalça ve omurga tutulumu gelişebilmektedir. Bu kristallerin biriktiği yumuşak doku veya organlarda ortaya çıkan yapılara "tofüs" denmektedir. Bazı hastalarda böbreklerden etkilenmesi ile gelişen tofüsler "gut nefriti" zamanla KBH'ye neden

olmaktadır. Ayrıca ürik asit yüksekliği böbrekte taşa neden olur ve bu durum ürat nefropatisi olarak adlandırılır.

Gut hastalığının gelişmesi kısmen genetiktir [20]. Çünkü normal ürik asit düzeyinde de monosodyum ürat presipite edilerek atakları tetiklemektedir. Diğer predispozan faktörler arasında soğuk hava, ürik asitin değişken etkinliği, asidoz ve proteoglikan, kollajen, kondroitin sulfat gibi hücre dışı matriks proteinleri yer almaktadır. Özellikle, alt ekstremitenin sık tutulmasının sebebi soğukta kristal presipitasyonun daha çok olmasına bağlıdır [23].

Gut hastalığının tanısında ürik asit yüksekliği ve klasik podagra var ise ileri araştırma gerekmez, ancak şüphe varsa eklem sıvısı incelenmelidir. Direk grafilerde ise kronik Gut'a bağlı eklem destruksiyonlar görülebilmektedir.

Hiperürisemi Gut hastalığının klasik özelliğidir, ancak hiperürisemi olmadan da Gut gelişirken, aksine yüksek ürik asit seviyeleri de çoğu insanlarda hastalık oluşturmayabilir [20]. Bunun nedeni daha önce yukarıda sözü geçen genetik nedenlerden dolayı olabilir. Hiperürisemi plazmada erkeklerde >7mg/dl, kadınlarda >6mg/dl sayılmaktadır. Ayrıca sedim artışı ve lökositoz görülebilmektedir [24].

Günümüzde akut gut atağı tedavisinde kolşisin, NSAİİ'ler, steroid, ürik asit düşürücü ksantin oksidaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Akut atakta kolşisin antiinflamatuar etkisi nedeniyle kullanılmaktadır, ancak ağrı kesici etkisi yoktur. Gut hastalığında kolşisin en çok profilaksi olarak kullanılıyor ve genelde atak sayısına göre dozu değişmektedir.

Kolşisin, yukarıda bahsedilen hastalıklar dışında ayrıca Behçet hastalığında anti-inflamatuar etkisi nedeniyle uzun süreli tedavilerde kullanılır. Tekrarlayıcı perikardit, osteoartrit, idiopatik pulmoner fibrozis, sarkoidozis, karaciğer sirozunda kullanımı mevcuttur [20].

2.2. Kolşisin

2.2.1 Tarihçesi ve Etki Mekanizması

Kolşisin, Colchicum autumnale (Türkçe adı ile Güz Çiğdemi) bitkisinden elde edilen bir trisiklik alkaloiddir. En eski M.Ö. 1500 yılında antik Mısır'da eklem ağrısı ve şişlik için kullanıldığına dair Mısır'ın tıbbi papirusu olan Ebers Papyrus'ta adı geçmektedir [25]. Daha sonra M.S. 550 yıllarında Gut hastalığı için bu bitkinin soğanı kullanıldığı bilinmektedir. İlk defa 1820'de izole edilip, 1833 yılında ise saflaştırılarak Kolşisin adı almıştır.

Oral kolşisin klinik çalışmalar olmadan yıllarca kullanılmıştır. 30 Temmuz 2009'da ise yapılan çalışmalar ışığında Amerikan İlaç Dairesi (FDA) tarafından üç endikasyon için onay alınmıştır. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) ve akut Gut ataklarının tedavisi ve profilaksileri için kullanımı onaylanmıştır.

Kolşisin terapötik aralığı dar olan bir ilaçtır. Genelde, kolşisin zehirlenmesi nadirdir, ancak fatal olabilmektedir. Özel antidotu yoktur, birkaç tedavi yöntemi bulunmaktadır. Dolayısıyla bu ilacın güvenilir doz aralığı ve plazma düzeyi bilinmesi gerekmektedir.

Etki mekanizması ise hücre mitozunda önemli olan mikrotubullerin birimi olan tubuline bağlanıp mikrotubul polimerizasyonunu inhibe ederek göstermektedir. İlgili hücre apoptoza gitmektedir. Böylece hücre mitozunu durdurduğu için mitoz zehri olarak adlandırılabilir [26]. Karyotip çalışmalarında hücre kültürüne kolşisin eklemek standart prosedürdür. Böylece mitozu inhibe ederek hücre sitoskeletonunu bozmakta ve hücre içi çeşitli sinyal yolaklarını da inhibe etmektedir. Ayrıca hücre içi vezükül transportu, endojen sitokin, kemokin salınımını durdurmaktadır. Kolşisin lökositler üzerinde etkisi ile onların motilite ve aktivite, sitokin salınımını inhibe ederek anti-inflamatuar etki yaratmaktadır [4]. Bu etkisinden dolayı yukarıda adı geçen hastalıklarda kullanılmaktadır. Antiinflamatuar etkisini lökosit migrasyonunu, aktivasyonunu ve degranulasyonunu, IL-1, TNF-alfa, LTB4, PGE2, TxA2 gibi inflamatuar mediatörlerin salınımını inhibe etmektedir [3]. Ayrıca yukarıda

anlatıldığı gibi AAA hastalığındaki mutant pyrin protein üzerinde modülatör etkisi ile atakları engellemektedir [17].

FDA tarafından Amerika ve birçok ülkede Colcrys® adı ile tescil edilen Kolşisinin tableti 0.6 mgdır. Türkiye'de ise I.E.Ulagay firmasının ürettiği Kolsin® adında 0.5mglık draje, Dr. F. Frik firmasının ürettiği Colchicum dispert® 0.5mg draje bulunmaktadır.

2.2. Kolşisin Biyoyararlanımı, Farmakokinetiği

2.2.1. Farmakokinetiği Etkileyen Modulatör Proteinler

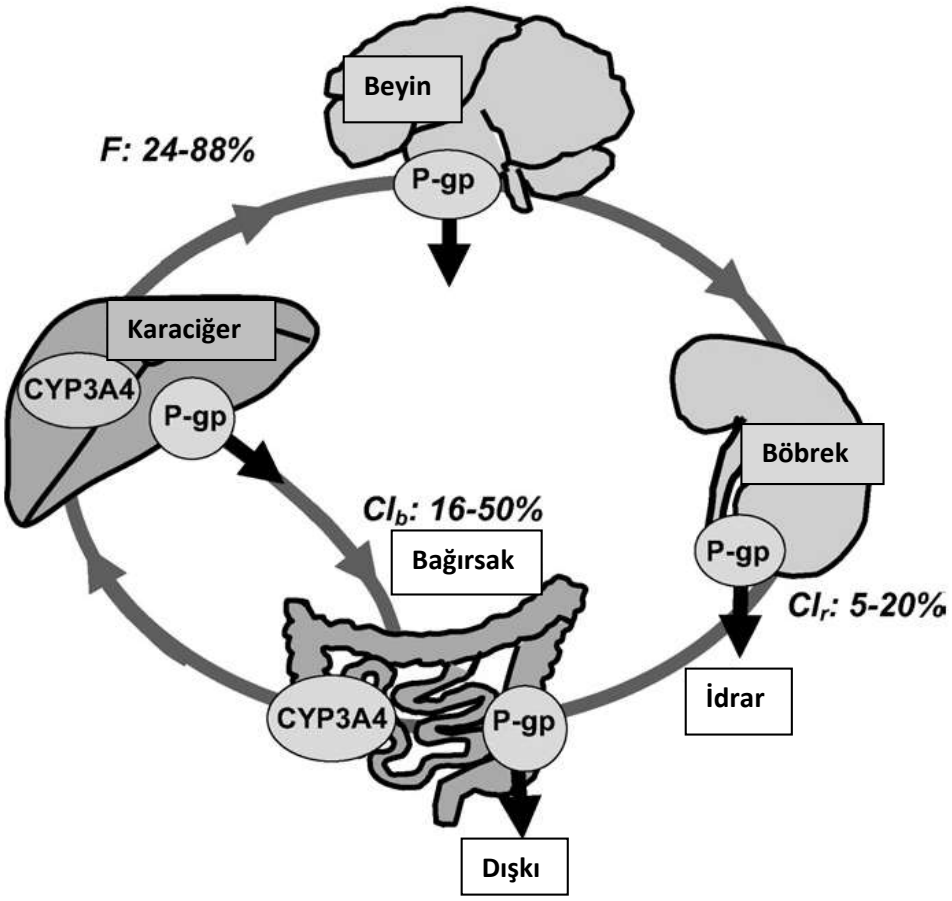
Kolşisinin farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini iyi anlayabilmek için bu ilacın en az üç protein ile etkileştiğini akılda tutmak gerekir. Bu proteinler: tubulin, sitokrom P450 3A4 (CYP3A4), ve P-glikoproteindir (P-gp).

Kolşisin hücre içinde tubuline bağlanarak mikrotubul oluşumunu engeller ve kolşisin-tubulin kompleksi oluşturur. Bu kompleksin ayrışması 20-30 saat sürebilmektedir ve bu süre kolşisinin yarı ömrü olarak kabul edilmektedir [2].

Kolşisinin ikinci protein hedefi sitokrom P 450'nin çeşitli ilaçların metabolizmasında görevi olan CYP3A4 izoenzimidir. Bu izoenzim genelde bağırsaklarda ve karaciğerde bulunur ve kolşisini demetilasyona uğratarak elimine etmektedir. CYP3A4 aktivitesi insanlarda değişkendir. Kolşisin bu enzimi etkileyen ilaçlarla beraber sıklıkla kullanılmaktadır. Bunun sonucunda kolşisinin eliminasyonu azalmakta ve tedavi cevabı etkilenmektedir. Hatta, plazma kolşisin düzeylerinin artarak kolşisin toksisitesine neden olabilmektedir.

Üçüncü protein hedefi ise daha yeni tanımlanan P-glikoprotein veya ABCB1 dir. Birçok organın hücre membranında bulunan ve ATP-bağımlı olan fosfoglikoprotein, vinka alkaloidleri ve antrasiklinler gibi çeşitli ilaçlarla etkileşmektedir. P-glikoprotein bu ilaçların transportunda görev alarak; hücre membranından uzaklaştırarak ve hücre içine alınmasını engelleyerek, tedaviye direnç

oluşturabilmektedir [6,27]. Şekil 2-1'de gösterildiği gibi sağlıklı insanlarda P-glikoproteinler bağırsaklarda, karaciğer, böbrekler ve kan beyin bariyeri gibi organ dokularında bulunmaktadır. Kolşisinin emiliminde, dağılım ve eliminasyonunda P-glikoproteinin etkisi mevcuttur. Örneğin, kolşisinin bağırsaklarda emilmesini azaltarak, biyoyararlanımı ve özellikle, safra yollarına atımını sağlayarak, eliminasyonunu etkilemektedir. Dolayısıyla, kolşisin P-glikoproteini etkileyen ilaçlarla beraber kullanıldığında, bu proteinin disfonksiyonuna neden olarak, kolşisinin hücre içinde birikmesine, farmakolojik ve toksik etkilerinin artmasına neden olmaktadır. Tablo 2.2'de bu proteini inhibe eden ilaçlar verilmiştir.



Şekil 2.1. P-glikoproteinin bulunduğu organlar

2.2.3. Emilimi

Kolşisin hızlı bir şekilde jejnum ve ileum tarafından emilmesine rağmen, emilen ilaç miktarı insanlar arasında farklılık yaratmaktadır [5]. Yapılan birkaç çalışma sonucu 1mg tek doz sonrası C_{max} düzeyi 30-90 dk ulaştığı gösterilmiştir. Lipofilik olan kolşisin kısmen bağırsak bariyerinde bloke edilmesi (P-gp dolayı) sonucunda, biyoyararlanımı %24-88 (ort. %45) olarak sağlıklı gönüllülerde ve yaşlılarda gösterilmiştir [5]. Bu biyoyararlanım değişkenliği nedeniyle tedavi cevabının da değişken olmasına neden olmaktadır. Kolşisini metabolize eden CYP3A4'ün değişken bir aktiviteye sahip olması ve enterosit üzerinde bulunan P-glikoproteinin kolşisinin emilmesine engel olması, kolşisin metabolizmasını etkileyen unsurlardır. GİS yan etkilerinden dolayı da kolşisin emilimi değişkenlik arz etmektedir [28]. GİS yan etkilerinden kaçınmak için intravenöz (IV) kullanımı denenmiş, ancak damar sklerozu, nekrozu ve doz aşımı nedeniyle vazgeçilmiştir. Literatürde IV kullanım sonrası birkaç vakada ölüm bildirilmiştir.

Tablo 2.2. P-glikoprotein aktivitesini inhibe eden ilaçlar

Analjezikler: Morfin
Kanser ilaçları: Doksorubisin, Vinblastin, Vinkristin, Paklitaksel
KVH ilaçları: Digoksin, Kinidin
Proteaz inhibitörleri: Amprenavir, İndinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir
Anti diyare ilaçları: Loperamid
Antibiotikler: Josamisin, Eritromisin, Klaritromisin
İmmunsupresifler: Siklosporin, Takrolimus
Steroidler: Aldosteron, Deksametazon, Prednizon, Progesteron
KKB: Verapamil

2.2.4. Dağılım

Kolşisinin dağılım yarı ömrü 1-2,7 saattir. Dağılım hacmi ekstrasellüler kompartmana göre daha büyüktür (7-10 litre/kg), böylece dokularda dağılımın daha fazla olduğu anlaşılmaktadır. İnvitro, en çok, %40 albumine, çok az miktarda da asit α1-glikoprotein, γ-globulinler ve lipoproteinlere bağlanmaktadır [29]. Yapılan bir çalışmada AAA hastalarda bu bilgiye dayanarak kolşisinin plazmada serbest

fraksiyonu %35-56 bulunmuştur [29]. Kolşisin eritrositlerde de birikmektedir [29]. Vehier-Mouhier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kolşisin zehirlenmesi olan hastanın eritrositlerinde kolşisin miktarı plazma konsantrasyonuna göre 5-10 kat daha yüksek bulunmuştur. Wallace ve Ertel'in yaptığı çalışmada, 10.gününde plazmada çok az karbon işaretli kolşisin radiyoaktivitesi saptanabilirken lökostlerde daha yüksek radioaktivite saptanmıştır. Niel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; gönüllülerde tek doz 1mg kolşisin verildikten sonra lökositlerde yavaş biriktiği görülmüş. Hücre içi kolşisin pik konsantrasyonuna 48 saat sonra ulaşılmasına karşı plazma pik konsantrasyonuna 1 saat'te ulaştığı hesaplanmıştır [30]. Lökosit üzerindeki inhibe edici etkisinin geçmesi için ise 24-48 saat geçmesi gerekmektedir. Bu çalışma sonucunda kolşisini bıraktıktan sonra plazmadan 16 saat içinde elimine edilirken, biyolojik etkilerinin tamamen geçmesi için 24-48 saat geçmesi gerektiği gösterilmiştir.

Kolşisin kan beyin bariyerini geçerek büyük miktarda tubulin içeren beyinde birikebilmektedir. Beyinde, damar endotelinde bulunan P-glikoprotein kolşisinin hücre içine alınmasını engelleyerek damar içinde kalmasını sağlamaktadır. Bu bilgiler ışığında kolşisinin tubulin bulunan tüm dokulara geçebildiği gösterilmiş olup o dokularda bulunan P-glikoproteinin hücrenin kolşisine maruziyetini azaltarak koruduğu anlaşılmıştır. Ancak P-glikoprotein aktivitesini etkileyen ilaçlar veya bu proteinin disfonksiyonuna neden olan etkenler, kolşisinin dokulara dağılımında rol alan önemli risklerdir.

2.2.5. Metabolizma ve eliminasyon

Böbreklerde kolşisin eliminasyonu insanlar arasında değişkenlik göstermektedir, total eliminasyonun %5-20'si böbrekten gerçekleşmektedir. Sağlıklı insanlarda böbrek kolşisin eliminasyonu 4 litre/saattir, yani total eliminasyonun %10'udur. Renal eliminasyon glomeruler ve tubuler sekresyonla olmaktadır [31]. Speeg ve arkadaşların yaptığı çalışmada siklosporinin kolşisin atılımını %50 azalttığı gösterilmiştir, bunun nedeni proksimal tubullerde bulunan P-glikoproteinin siklosporin nedeniyle disfonksiyona uğrayarak tubuler sekresyonunu engellemesidir [9].

Kolşisinin karaciğerden atılımı metabolik ve safra klirensi ile olmaktadır. İnvitro, insan hepatositlerinde yapılan sınırlı çalışma dışında insanlarda kolşisin metabolizması ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Leighton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kolşisinin sitokrom P450 ile oksidasyona uğradığını göstermiştir [32].

Safra yolları kolşisin atılımında en temel yoldur [5]. Safra yolları tıkanıklığı olan hastalarda kolşisin toksisitesi geliştiği gösterilmiş. Safra yolları endotel hücre membranında çok yüksek miktarda bulunan P-glikoproteinin kolşisinin safra yollarından atılmasında anahtar rolü vardır. Bu protein kolşisini intrahepatik kompartmandan safra yollarına atmaktadır. Speeg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada siklosporinin kolşisin ile beraber kullanıldığında kolşisinin safraya atılmasını 0.122'den 0.024ml/dk/kg'a azalttığı ve plazma kolşisin düzeyini arttırdığı saptanmıştır [9]. Eliminasyon yarı ömrünün sağlıklı gönüllülerde 14-30 saat arasında olduğu gözlenmiştir. Benzer bulgulara yaşlılarda ve kolşisin zehirlenmesi olan hastalarda da ulaşılmıştır [33]. Eliminasyon yarı ömrü değerleri kolşisin–tubulin kompleksinin ayrışma zamanı ile aynıdır. Kolşisinin reseptöründen yavaş yavaş ayrılması bu ilacın yavaş eliminasyon nedenini açıklamaktadır.

2.2.6. Kolşisin yan etkileri

Yan etkileri arasında en sık gastrointestinal yan etkiler göze çarpmaktadır. Bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı kolşisin alan hastaların %80'de görülmektedir [4]. Akut kolşisin intoksikasyonunda pankreatit, elektrolit imbalansı, paralitik ileus gelişebilmektedir. Uzun süre profilaksi dozunda kullananlarda ise steatore, KC enzim inhibisyonu meydana gelebilmektedir. Hematolojik yan etkiler arasında kemik iliği baskılanmasına bağlı anemi, lökopeni ve nadiren trombositopeni görülmektedir. Ayrıca aplastik anemi, dissemine intravasküler koagülasyon ve en kötüsü pansitopeni gelişebilmektedir [34]. Bunlar uzun süre kolşisin kullanımında, özellikle doz aşımında ve intoksikasyonlarda görülmektedir. Nörolojik ve iskelet sisteminde görülen yan etkiler ise; genel kas güçsüzlüğü, artmış kreatinin kinaz (CK), elektromiyografide (EMG) görülen diffüz miyositik özellik ve kas biopsisinde vakuolar değişiklikler olup; bu bulgular nöromiyopati geliştiğini göstermektedir.

Nöromiyopati özellikle böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda ve kolşisin ile etkileşen ilaçlarla beraber kullanıldığında daha sık görülmektedir ve bu miyopatiler bazen irreversibl olmakla beraber ilerlemiş vakalarda demansa eşlik ettiği gösterilmiştir. Hatta solunum kaslarının yetersizliğine bağlı hiperkapnik respiratuar yetmezlik ve ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Dermatolojik yan etkileri arasında uzun süre kullanımına ve zehirlenmeye bağlı ürtiker, alopesi, dermatit ve purpura görülür [35]. Kolşisin kullanımına bağlı geçici azospermi gelişebilmektedir, ilacı bırakınca sperm sayısı tekrar normale dönmektedir. Bazı çalışmalarda, KC sirozu ve primer biliyer siroz hastalıklarında tedavi amaçlı kullanımı önerilmektedir. Ancak karaciğer hastalıklarında kullanımında dikkatli olunması gerekir [15].

2.2.7. Kolşisinin diğer ilaçlarla etkileşimi

Kolşisin karaciğerde sitokrom P450 tarafından elimine edilmektedir. Özellikle CYP3A4 izoenzimi tarafından parçalanarak veya P-glikoprotein tarafından uzaklaştırılarak safra yollarına atılmaktadır. Bazı ilaçlar KC sitokrom enzimleri inhibe ederek kolşisin eliminasyonunu azaltmaktadırlar. Bunlar statinler, fibratlar, klaritromisin, eritromisin gibi antibiotikler, ketokanazol gibi antifungal, takrolimus, siklosporin gibi immunsupresif ilaçlardır [36]. Kolşisinin tablo 2.3'de gösterilen ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunması gerekir. Hastanın şikayetleri takip edilmelidir, doz redüksiyonu yapılmalı ancak ne kadar doz redüksiyonu yapılması gerektiği konusunda bir fikirbirliği yoktur.

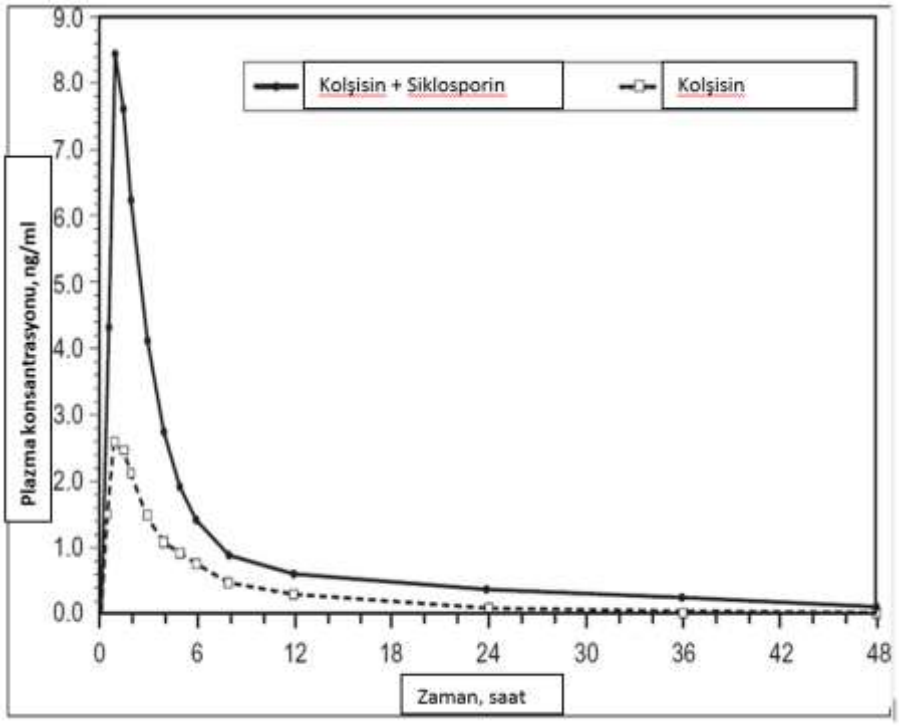
Tablo 2.3. CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçlar

Kolşisin	Lovastatin	Diltizem
Östrojen	Midazolam	Greyfurt suyu
Steroidler	Kinidin	Ketokanazol
Dapson	Terfenadin	Eritromisin
Lidokain	Testesteron	Nifedipin
Verapamil	Toleandomisin	Gestoden

Caraco ve arkadaşları yaptığı çalışmada eritromisin altında plazma kolşisin düzeyinin 10ng/ml'a kadar çıktığı görülmüş olup alopesi, diyare ve miyalji gibi toksisite belirtileri saptanmıştır [36].

Örneğin, AAA'da amiloidozis nedeniyle böbrek nakli olan hastalar, nakil sonrası amiloid gelişmemesi için kolşisin kullanmaya devam etmektedirler. Aynı anda KC CYP3A4 izoenzim ve P-gp tarafından metabolize edilen takrolimus veya siklosporinin nakil sonrası kolşisin ile beraber kullanımında kolşisin atılımı azaltarak kan düzeyini artırmaktadır. Bundan dolayı böbrek nakli olan hastalarda kalsinörin inhibitörleri altında kolşisin kan düzeyinin ölçülmesi, kolşisin doz uygulamaları için önemli bilgiler verebilir.

Wason ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 23 sağlıklı gönüllüye 1.gün tek doz 0.6mg tb kolşisin verilmiş, plazma örnekleri alınmış, sonraki günlerde takip edilerek 15.gün tek doz 100mg tb siklosporin ve tek doz 0.6 mg tb kolşisin verilmiş ve plazma örnekleri alınmıştır. Kolşisin plasma konsantrasyonunun tek başına ve siklosporinle olan değişikliği ve renal klirensi araştırılmıştır [37].



Şekil 2.2. Sağlıklı gönüllülerde oral tek doz 0.6mg sonrası 100mg siklosporin ile beraber ve tek başına kolşisin gruplarında ortalama plazma konsantrasyonu

Şekil 2.2'de görüldüğü gibi kolşisinin siklosporin ile beraber kullanıldığında, plazma kolşisin konsantrasyonu bazal değerine göre yaklaşık 4 kat arttığı görülmektedir.

Tablo 2.4. Gönüllerde tek doz 0.6mg kolşisin sonrası farmakokinetik parametreler; kolşisin tek başına ve 100mg siklosporinle beraber (n=23)

	Aritmetik Ortalama (%CV)	
Parametre	**Kolşisin+Siklosporin**	**Kolşisin**
EAA_{0-t} ng.saat/ml	39.83 ± 10.31(25.89)	12.55 ± 5.84(46.67)
$EAA_{0-\infty}$ ng.saat/ml	47.31 ± 12.14(25.65)	15.00 ±7.79(51.94)
C_{max} ng/ml	8.82 ± 2.22(25.22)	2.72 ± 1.14(41.83)
T_{max} ,saat	1.0 (0.5–2.0)	1.0 (1.0–2.0)
$T_{1/2}$ saat	20.65 ±6.44(31.18)	6.77 ± 5.53(81.67)
V_{alan}/F, L	382.9 ±104.9(27.39)	366.6 ± 133.7(31)
CL/F, L/saat	13.42 ± 3.13(23.3)	48.24 ± 19.28(39.97)
Düzeltilmiş ağırlık CL/F, L/saat/kg	0.18 ±0.04(21.82)	0.65 ±0.28(43.56)

EAA_{0-t}: Eğri Altı Alan, C_{max}: Maksimum Plazma konsatrasyonu, T_{max}: C_{max} ulaşılması gerek maksimum saat, $T_{1/2}$ saat: eliminasyon yarı ömrü, V_{alan}/F: vucüt dağılım hacmi, CL/F: vücut eliminasyon klirensi

Suman Wason, MD, MBA; Jennifer L. DiGiacinto, PharmD; Matthew W. Davis, MD, RPh 10.3810/pgm.2012.07.2579

Siklosporinle beraber alındığında kolşisin eliminasyonu bazaline göre %72 azaldığı görülmüştür. Tmax süresi iki grup içinde aynı ölçülmüş, ancak Cmax düzeyleri siklosporin grubunda tek kolşisin grubuna göre neredeyse 4 kat yüksek, EAA 0-t değerleri siklosporin grubunda tek kolşisin grubuna göre 3 kat yüksek bulunmuştur [37].

Bu çalışma sonucu siklosporinle beraber kullanıldığında kolşisin dozunun azaltılması gerektiğini ortaya çıkarmıştır. Ancak bugün böbrek naklinde siklosporinin yerine yaygın olarak kullanılan takrolimus'un da CYP3A4 inhibisyonu yaptığı bilinmesine rağmen henüz takrolimus kullanan hastalarda kolşisin düzeyinin nasıl etkilendiğini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda bu etkileşim değerlendirilmiştir.

3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma grubunun belirlenmesi

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Transplantasyon Polikliniği, Diyaliz Ünitesi ve Nefroloji Polikliniğinde takip edilen hastalar alındı. Çalışma 19 hasta ile gerçekleştirildi. Çalışmaya, hastalıkları nedeni ile kolşisin tedavisi uygulanan hastalar dahil edildiler. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; 18 yaş altı veya 75 yaş üzeri hastalar, çalışmaya katılmak istemeyen hastalar, kolşisin ile etkileşimi olan ilaç kullanan hastalar, karaciğer hastalığı olan hastalar. Böbrek nakli grubunda düşük GFH olan hastalar (<65 m/dk) olarak belirlendi. Çalışmaya katılan hastalar dört gruba bölünerek aşağıdaki gibi belirlendi;

1- Kronik diyaliz programında olan AAA bağlı renal amiloidozis ile son dönem böbrek yetmezliği gelişen ve kolşisin kullanan 4 hasta

2- AAA bağlı renal amiloidozis ile son dönem böbrek yetmezliği gelişen ve böbrek nakli olan ve kolşisin kullanan 6 hasta

3- Normal GFH sahip ve AAA bağlı renal amiloidozis gelişmemiş ve kolşisin kullanan 6 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı

4- Evre III-IV böbrek yetmezliği olan hastalar: Gut hastalığı olan 1 hasta, AAA bağlı renal amiloidozis ile kronik böbrek hastalığı gelişen 2 hasta, toplam 3 hasta

Çalışmaya katılan hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, GFH ve beraberinde kullandıkları ilaçları dosyalarından işlendi. GFH MDRD formülü aşağıda görüldüğü gibi hesaplandı.

$$GFH\ (ml/dk/1.73m^2) = 186x(Serum\ Kreatinin)^{-1.154}x(Yaş)^{-0.203}x(0.742\ kadın)$$

Hastalar kullandıkları kolşisini 3 gün bıraktılar (diğer ilaçlara devam edildi) ve sonraki gün sabah damar yolu açılarak EDTA'lı tüpe 3ml kan alındı. Sonra hastalara 1mg kolşisin draje (Kolsin®, I.E.Ulagay) oral yoldan verildi. Hastadan sırası ile 1. 2. 4. 8. ve en son 24. saatlerinde aynı şekilde kan örnekleri alındı. Bu plazmalar 3500 devirde 10 dakika süreyle santrifüj edildi ve plazma örnekleri ayrılarak -87'C'de saklandı.

3.2. Biyokimyasal Yöntem

Plazma kolşisin düzeyinin ölçülebilmesi için Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biokimya B.D. yüksek performans sıvı kromatografi (HPLC) ile 5g kolşisin standart ve 10g berberin klorid kullanılarak yöntem oluşturuldu.

3.2.1. Materyal ve Metod

Kolşisin (MA=399.44g/mol), Dr. F.Frik firması tarafından hediye edilmiştir. HPLC grade asetonitril (Merck, Darmstadt, Germany) ve metanol (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) ile analitik saflıkta fosforik asit (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) kullanıldı. Tüm standart solusyonlar ve mobil fazlar ultrasaf distile su ile hazırlandı.

3.2.2. Kalibrasyon standartlarının hazırlanması

Gerekli miktarda metanol kullanılarak son konsantrasyonu 12 µg/ml olan Kolşisin standart stok solusyonu hazırlandı. Çalışma solusyonları, stok solusyon kullanılarak, 0,04 – 12 µg/ml arasında metanolik dilusyonlar şeklinde hazırlandı. 200 µl kontrol plazması üzerine 70 µl standart COL çalışma solusyonu eklenerek 5 dk vorteks cihazında (Heidolph, Germany) karıştırıldı. Ekstre edilen kalibrasyon örnekleri karanlıkta -20 °C'de saklandı.

3.2.3. Örneklerin Hazırlanması

200 µl plazma örneği üzerine 600 µl asetonitril eklendi ve oda ısısında 5 dk vorteks cihazı ile karıştırıldı. Karışım, proteinlerin uzaklaştırılması için 12000 x g'de 20 dk santrifüj edildi. Supernatant cam tüplere alınarak azot gazı altında, oda sıcaklığında uçuruldu. Evaporasyon işleminin ardından 100 µl mobil faz eklendi ve vortekslendi. 12000 x g'de 20 dk santrifüj edildi. 20 µl supernatant analiz için HPLC'ye enjekte edildi.

3.2.4. HPLC Analizi

Plazma kolşisin düzeylerinin tayini, Agilent Technologies HP 1100 System (Wilmington, DE, USA) model, C18 kolon (250mm x 4.6 mm I.D., 5 µm partikül boyutu) ve ODS koruma kolon (10mm x 4.0 mm I.D., 5 µm partikül boyutu) kullanılarak, analitik HPLC cihazında gerçekleştirilmiştir. Asetonitril ve 0.45 µm selüloz membran filtreden (Millipore, Ireland) süzülen %0,15 fosforik asit kullanılarak 27:73 v/v oranında hazırlanan mobil faz kullanılmıştır. Sistem akış hızı 1 ml/dk olarak ayarlanmıştır. Kolona enjekte edilen örnek hacmi 20 µl'dir. Analiz 30°C'de gerçekleştirilmiş ve herörnek için analiz süresi 15 dk olarak ayarlanmıştır.

3.3. İstatiksel Yöntem

Gruplar One Way ANOVA testi ile karşılaştırıldı ve gruplar arası karşılaştırmalar posthoc Scheffe testi ile yapıldı. Testlerde $p<0.05$ anlamlı kabul edildi. Hastaların plazma kolşisin maksimum (C_{max}) konsantrasyonları kaydedildi ve EAA_{0-24} eğri altı alan (EAA) hesaplaması ise, belirli zaman biriminde ilaca olan sistemik total maruziyetin ölçütü olarak yapıldı.

3.4. Eğri Altı Alanı (EAA)

EAA=1/2 (C1+C2) (t_2-t_1) formülü ile doğrusal trapezoidal yöntem ile yapıldı. Burada C: konsantrasyon, t: zaman olarak alınmaktadır. Bu formül ile her bir zaman aralığında (0-1-2-4-8-24. saatler) saptanan EAA hesaplanarak toplandı ve $C_{0\text{-}24}$ bulundu. Bu konsantrasyon, 24 saat boyunca ilaca olan total maruziyet değeri olarak analizlerde kullanılmıştır.

3.5. Etik kurul Onayı

Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na sunulmuş olup; 07.05.2012 tarih ve 08-216 sayılı karar ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Hastaları dört gruba ayırarak kontrol, düşük GFH, hemodiyaliz ve böbrek nakli grupları oluşturuldu. Toplam 19 hasta, 10 (%52.6) kadın, 9 (%47.4) erkek çalışmaya alındı. Hastalara daha önce kullandıkları kolşisine 3 gün ara verildikten sonra 1 mg kolşisin verilerek 1.2.4.8. ve 24. saatlerinde plazmaları ayırılarak kolşisin düzeyleri HPLC ile ölçüldü. Hastalardan kontrol grubu olguların tümü AAA hastalığı nedeni ile izlenen ve kolşisin kullanan hastalar idi. Hemodiyaliz grubu AAA hastalığına bağlı renal amyloidozis gelişerek son dönem böbrek hastalığı olgularından oluşmaktaydı. Böbrek nakli grubu hastalar ise yine AAA hastalığına bağlı son dönem böbrek hastalığı gelişmiş olan ve böbrek nakli yapılmış olan olgular idi. Bu hastaların tümü canlıdan böbrek nakli olguları idi. Nakil sonrası süreleri ise 1-12 ay (en düşük-en yüksek) idi. Düşük GFH olgular da biri hariç (Gut Hastalığı) AAA bağlı kronik böbrek hastalığı gelişen 3 olgudan oluşmaktaydı.

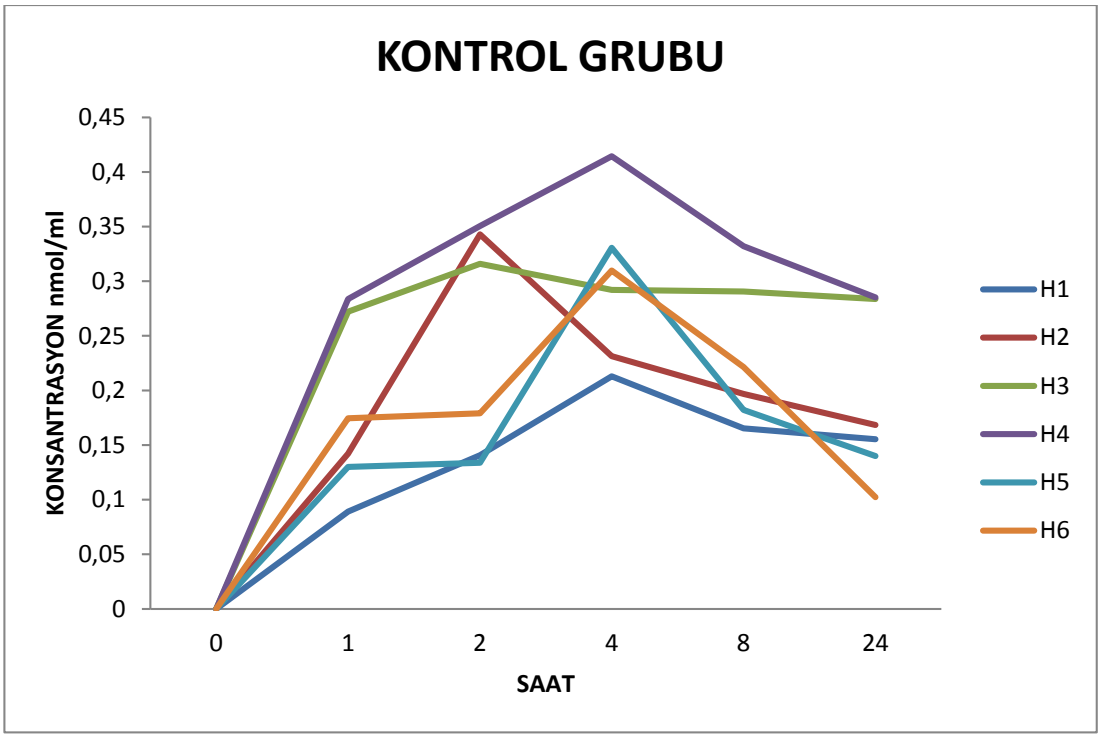
Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hastaların grup içinde GFH düzeyleri ve demografik özellikleri

	Kontrol grubu	**Düşük GFH grubu**	**Hemodiyaliz grubu**	**Nakil grubu**	**p değeri**
Yaş	30 ± 2^{ab}	39 ± 9	45 ± 4^{a}	40 ± 6^{b}	0.002
Cinsiyet (E/K)	1/5	3/0	3/1	2/4	
GFH ml/dk	110 ± 10	26 ± 11	<5	73 ± 13	<0.0001

a: p <0.004, b: p<0.029, p değeri gruplar arasındaki istatiksel farkın anlamlılığını göstermektedir.
E/K: erkek/kadın oranı

Tablo 4.1'de görüldüğü gibi çalışmaya alınan hastalarda yaş açısından kontrol grubu ile böbrek nakli ve hemodiyaliz grupları arasında anlamlı fark vardı (p<0.002). GFH açısından kontrol grubu ile düşük GFH ve nakil grupları arasında anlamlı fark bulunurken (p<0.0001), hemodiyaliz grubunda GFH hesaplanmamıştır (tüm hastalarda <5 ml/dk).

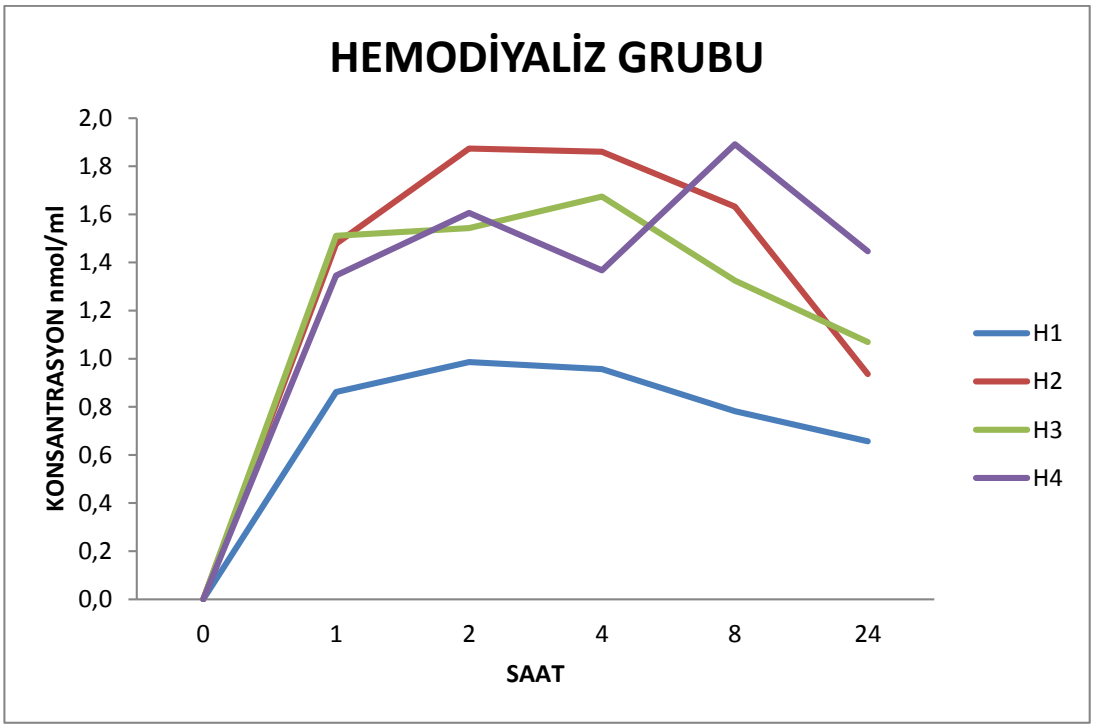
Şekil 4.1'de kontrol grubuna ait plazma kolşisin düzeylerinin saatler içerisinde gözlenen değişiklikleri izlenmektedir. Görüldüğü gibi 2 ve 4. saatlerde plazma kolşisin düzeyleri pik değerlere ulaşmaktadır. Ancak 24. saatte kan konsantrasyonu azalmakla birlikte halen belirgin bir kan düzeyi izlenmektedir.



Şekil 4.1. Kontrol Gubunun Plazma Kolşisin konsantrasyon düzeyleri (nmol/ml)

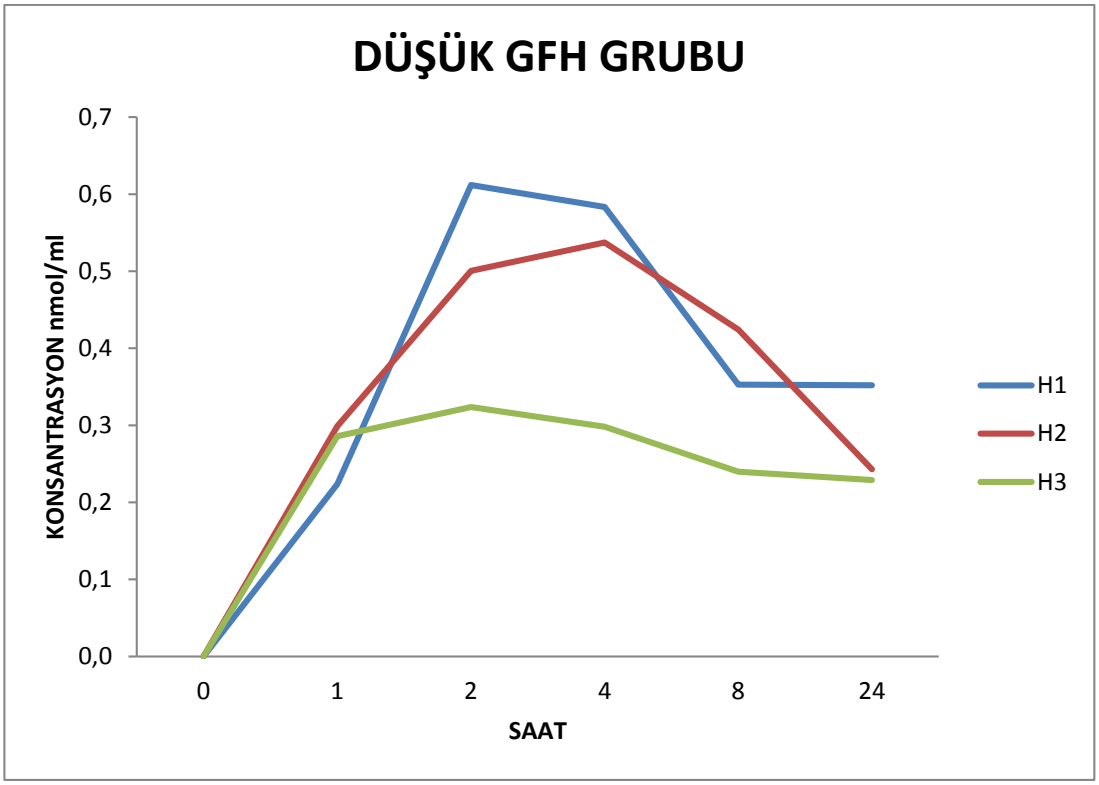
Ortalama C_{max} 0.32±0.06 nmol/ml bulundu. Hastaların C_{max} düzeyleri en düşük ve en yüksek 0.2 ile 0.4 nmol/ml arasında olup bu farklılık değişken biyoyararlanım, P-glikoprotein ve karaciğer enzim aktivitesine bağlı olduğu varsayılmaktadır. 2 hastanın 1.saatte plazma konsantrasyonu hızla pik yaptıktan sonra ikinci piki 4.saatte görüldü ve daha yüksek konsantrasyon bulundu. Diğer iki hastada 2.saatte plazma konsantrasyonu pik yaptıktan sonra yavaş yavaş azaldı ve ikinci bir pik görülmedi. Kalan 2 hastada ise tek plazma konsantrasyon pik düzeyi 4.saatte görüldü.

Bu hastaların 24 saat boyunca gözlenen plazma kolşisin konsantrasyonlarına bakıldığında ise Eğri Altı Alanı (EAA) hesaplamasında ortalama EAA düzeyi 5.3±1.6 nmol.saat/ml olarak gözlendi.



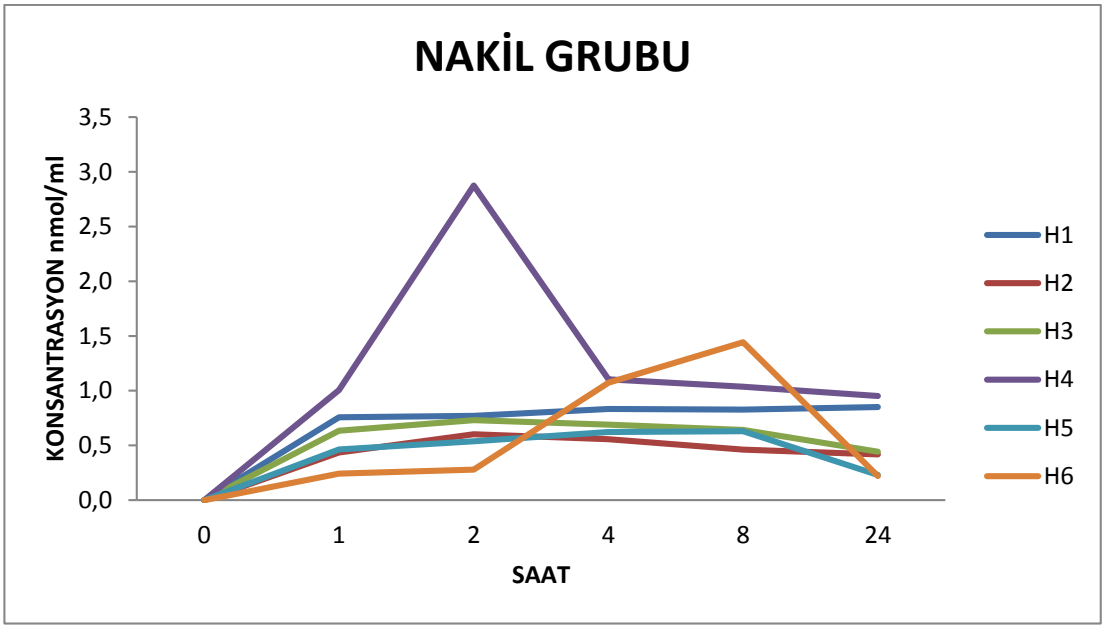
Şekil 4.2. Hemodiyaliz Hastalarının Plazma Kolşisin Konsantrasyonları (nmol/ml)

Hemodiyaliz hastalarına ise diyaliz dışı günde 1mg tek doz kolşisin verildi. Sonrasında ölçülen plazma konsantrasyonları Şekil 4.2'de gösterilmektedir. Bu hastalarda Cmax düzeyleri en düşük ve en yüksek 1nmol/ml ile 1.9 nmol/ml, sırası ile, olup ortalama 1.5±0.4 nmol/ml olarak bulundu. Eğri Altı Alan $(EAA)_{0\text{-}24}$ ise 30±8.5 nmol.saat/ml olarak bulundu. Bu düzey kontrol grubunun yaklaşık 6 katı idi.



Şekil 4.3. Düşük GFH Hastalarında Plazma Kolşisin Konsantrasyonları (nmol/ml)

Düşük GFH sahip hastalarda 1mg tek doz kolşisin sonrası ölçülen plazma konsantrasyonları Şekil 4.3'de verilmiştir. Bu hastalarda en düşük ve en yüksek C_{max} düzeyleri 0.3 nmol/ml ve 0.6 nmol/ml, sırası ile, olup ortalama C_{max} 0.5±0.15 nmol/ml saptandı. EAA_{0-24} ise 8.0±1.8 nmol.saat/ml olarak hesaplandı. Bu düzey kontrol grubuna göre daha yüksek iken hemodiyaliz hastalarından belirgin olarak düşük idi. Düşük GFH grubunda en düşük GFH'ı olan hastanın C_{max} değeri en yüksek bulundu, GFH'ı en yüksek hastada ise C_{max} değeri bu grupta en düşük idi.



Şekil 4.4. Böbrek Nakli Hastalarının Plazma Kolşisin Konsantrasyonları(nmol/ml)

Böbrek nakli grubuna ise AAA sekonder amiloidozise bağlı son dönem böbrek yetmeliği gelişen ve böbrek nakli olan 6 hasta alındı. Şekil 4-4'de hastaların hepsi immunsupresif olarak takrolimus, steroid, mikofenolat mofetil kullanıyordu. Hastalarda 1mg tek doz kolşisin sonrası ölçülen plazma konsantrasyonları Şekil 4.4'te verilmiştir. Bu hastalarda en düşük ve en yüksek C_{max} düzeyleri 0.6 nmol/ml ve 2.9 nmol/ml olup, sırası ile, ortalama C_{max}: 1.2±0.9 nmol/ml, EAA_{0-24} 17 ± 6 nmol·saat/ml olarak hesaplandı. EAA_{0-24} değerleri kontrol grubunun 3 katı idi.

Tablo 4.2. Grupların plazma kolşisin düzeyleri C_{max} nmol/ml ve EAA_{0-24} sonuçları

	Kontrol grubu 110ml/dk	**Düşük GFR 26ml/dk**	**Hemodiyaliz grubu <5ml/dk**	**Nakil grubu >65ml/dk**	**p değeri**
Kol 0.saat	0	0	0	0	**<0.0001**
Kol 1.saat	$0.18\pm0.8^{a,b}$	0.27±0.1	1.3 ± 0.3^{a}	0.6 ± 0.3^{b}	**0.023**
Kol 2.saat	0.24 ± 0.1^{d}	0.48±0.1	1.5 ± 0.4^{d}	0.9±0.9	**<0.0001**
Kol 4.saat	$0.3\pm0.1^{e,f}$	0.5 ± 0.2^{g}	$1.5\pm0.4^{e,g}$	0.8 ± 0.2^{f}	**<0.0001**
Kol 8.saat	$0.2\pm0.1^{h,i}$	0.3 ± 0.14^{j}	$1.4\pm0.5^{h,j}$	0.8 ± 0.3^{i}	**<0.0001**
Kol24.saat	0.2 ± 0.1^{k}	0.3 ± 0.1^{l}	$1.0\pm0.3^{k,l}$	0.5±0.3	**<0.0001**
EAA_{0-24}	$5.3\pm1.6^{m,n}$	8.0 ± 1.8^{o}	$30.0\pm8.5^{m,o}$	17.0 ± 6.0^{n}	**<0.0001**
C_{max}	$0.32\pm0.1^{p,r}$	0.5±0.2	1.5 ± 0.4^{p}	1.2 ± 0.9^{r}	**0.011**

Tablo 4.2’de kan kolşisin düzeyleri aşağıdaki saat aralıkları ile verilmiştir;

Kolşisin 0. saat tüm gruplarda 0 değerler bulundu

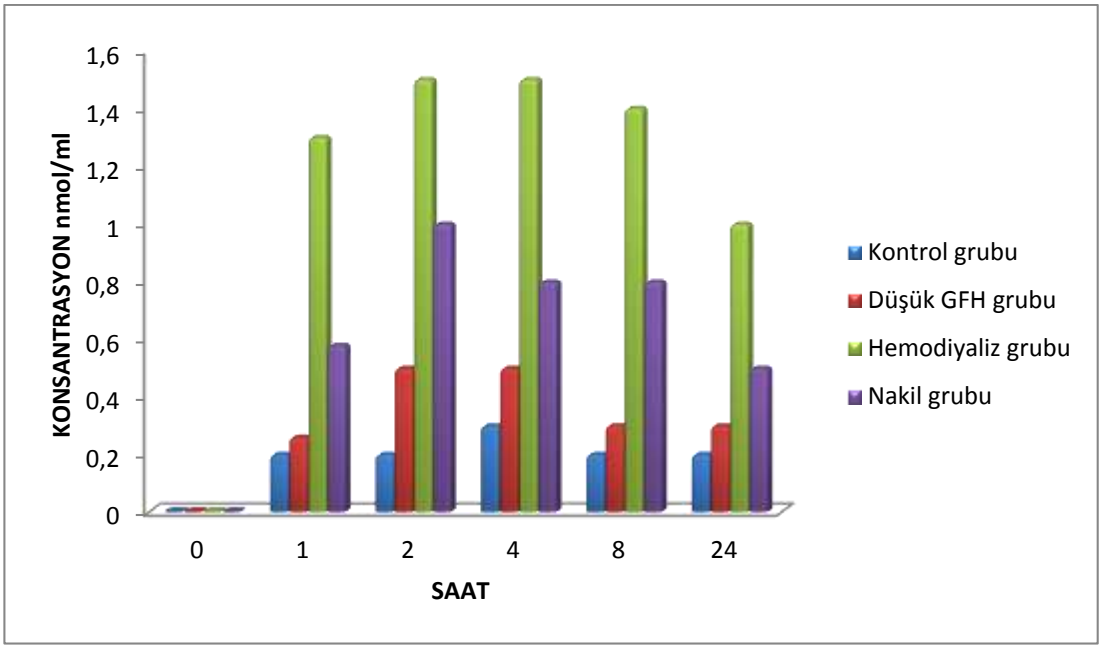
Kolşisin 1. saatte gruplar arası anlamlı farklılık gözlendi. Bu farklılık hemodiyaliz ve nakil gruplarında kontrol grubuna göre kolşisin plazma düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.023). Ayrıca düşük GFH ve hemodiyaliz grupları ile kontrol grubu arasında belirgin yükseklik izlenmesine rağmen istatistiksel anlamlı değildi.

Kolşisin 2.saatinde gruplar arası anlamlı farklılık gözlendi. Bu farklılık hemodiyaliz ve nakil grupları kontrol grubuna göre kolşisin plazma düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu.

Kolşisin 4.saatinde gruplar arası anlamlı farklılık gözlendi. Bu farklılık hemodiyaliz ve nakil gruplarında kontrol grubuna göre, ayrıca hemodiyaliz grubunda düşük GFH grubuna göre kolşisin plazma düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu.

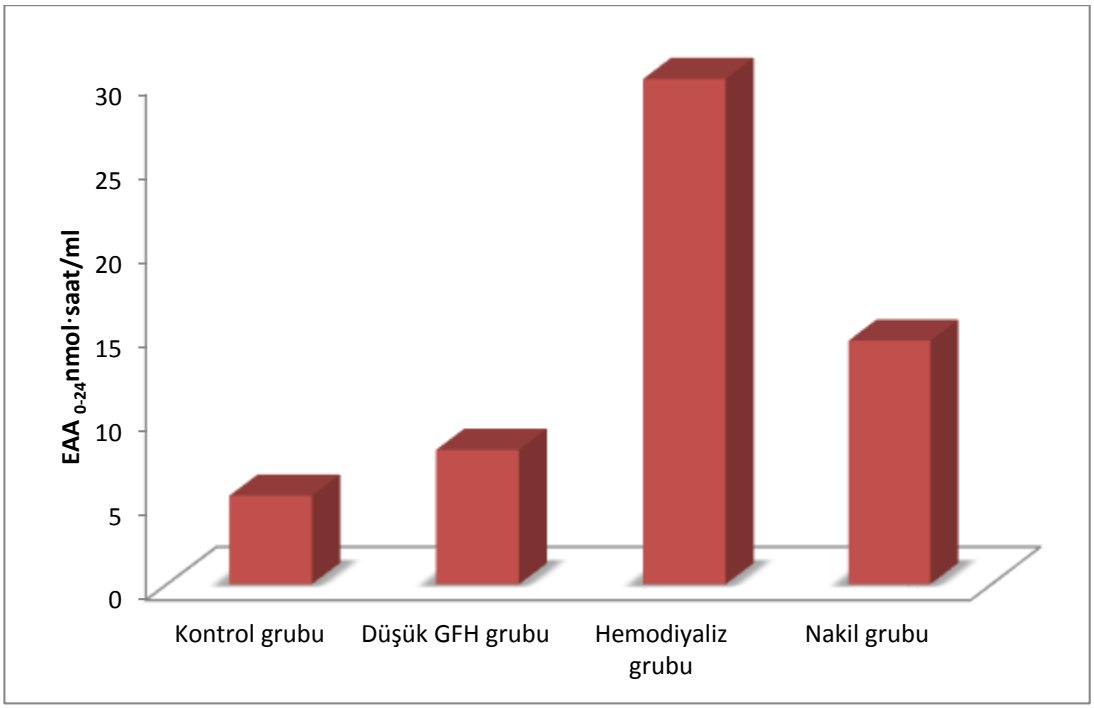
Kolşisin 8.saatinde gruplar arası anlamlı farklılık gözlendi. Bu farklılık hemodiyaliz ve nakil gruplarında kontrol grubuna göre, ayrıca hemodiyaliz grubunda düşük GFH grubuna göre kolşisin plazma düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu.

Kolşisin 24. Saatinde gruplar arası anlamlı farklılık gözlendi. Bu farklılık hemodiyaliz ve nakil gruplarında kontrol grubuna göre, ayrıca hemodiyaliz grubunda düşük GFH grubuna göre kolşisin plazma düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu.



Şekil 4.5. Gruplar arası saatlere göre kolşisin konsantrasyonu nnmol/ml

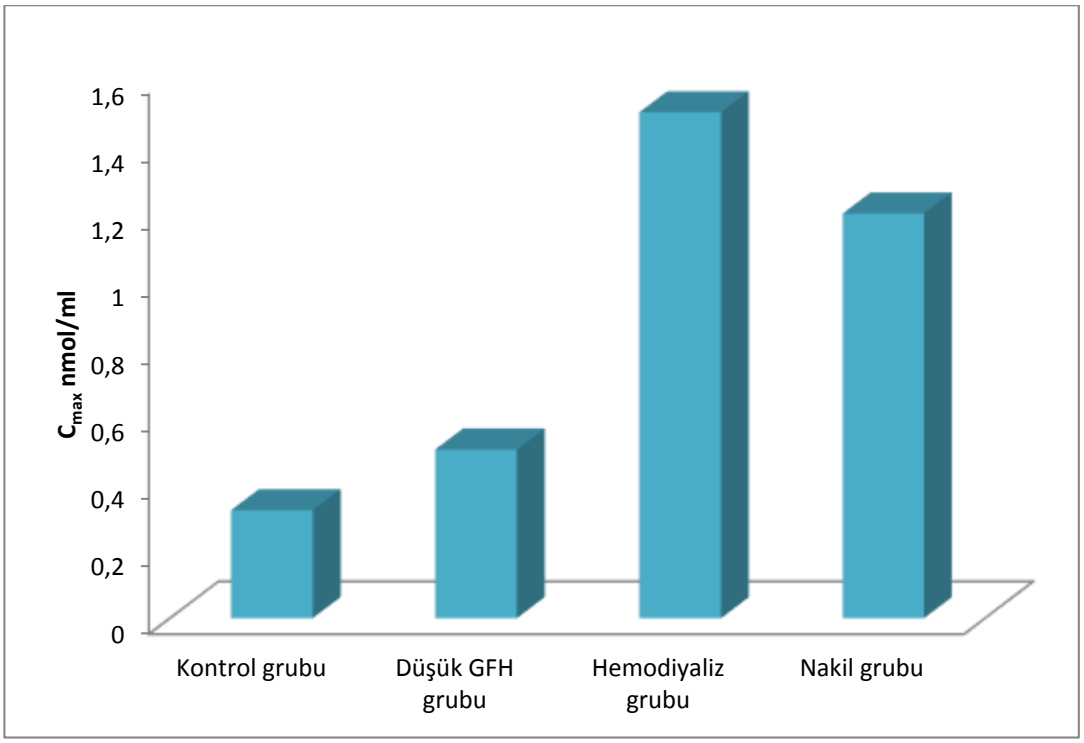
Şekil 4.5'de görüldüğü gibi tüm saatlerde en yüksek plazma konsantrasyonu hemodiyaliz grubunda saptandı.



Şekil 4.6. Gruplar Arası EAA Değerleri

EAA (Eğri Altı Alan)$_{0\text{-}24}$ değerleri gruplar arası anlamlı farklılık gözlendi. Bu farklılık kontrol grubu ile hemodiyaliz ve nakil grupları arasında bulundu, ayrıca düşük GFH ile hemodiyaliz grubu arasında da bulundu. Kontrol grubuna göre hemodiyaliz grubunda 6 kat, nakil grubunda ise 3 kat yüksek bulunmuştur.

Kolşisin maksimum plazma konsantrasyonları (C_{max}) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu. Bu farklılık kontrol grubu ile hemodiyaliz ve nakil grupları arasında bulundu. Kontrol grubuna göre hemodiyaliz grubunda 5 kat, nakil grubunda ise 4 kat yüksek hesaplandı.



Şekil 4.7. Gruplar Arası C_{max} Değerleri

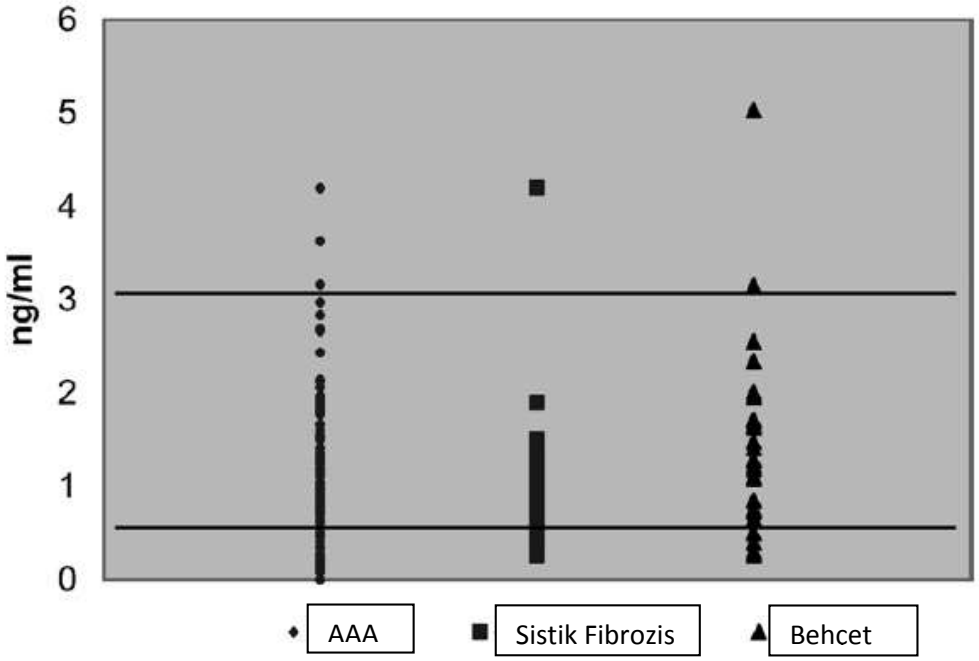
Bütün parametrelere bakıldığında en yüksek değerler hemodiyaliz grubunda görülmüş olup bu grubu nakil grubu, düşük GFH grubu, sırasıyla, takip etti.

5. TARTIŞMA

Kolşisin en çok AAA ve Gut hastalıklarında kullanılır [13, 38]. Hatta AAA için yaygın olarak kullanılan tek ilaç kolşisindir [13]. Türkiye'de AAA sık görülmesi nedeniyle kolşisin kullanımı Avrupa, Amerika ve Asya ülkelerine göre çok fazladır. Ancak güvenilir doz aralığının net bilinmemesi ve dar olması nedeniyle doz aşımı ve toksisite açısından temkinli kullanılmasına dikkat edilmelidir.

Kolşisin çoğunlukla karaciğerden ve daha az olarak böbrekten atılımı olduğu için bu organları etkileyen hastalıkların mevcut olduğu durumlarda veya kolşisin ile etkileşen ilaçlar kullanıldığında kolşisin kan düzeyinin artabileceği ve toksik doza çıkabileceği için dikkatli kullanımı gerekmektedir. Kolşisinin doza bağımlı etkileri hakkında veriler sadece yüksek mortaliteye sahip kolşisin zehirlenmesi vakalarında bulunmaktadır. <0.5mg/kg dozlarda GIS semptomlarına ve pıhtılaşma bozukluklarına neden olmaktadır [4]. 0.5-0.8mg/kg dozlarda kemik iliği bakılanması ve %10 mortalite taşımaktadır. >0.8mg/kg dozunda ise ölüm ile sonuçlanmaktadır [39]. Terapötik aralığı 0.015-0.030 mg/kg arasında değişmektedir ve çok dardır [4]. Kolşisinin asıl biyolojik etkisi lökosit üzerindedir Ancak plazma konsantrasyonunun ölçülmesi toksisite riskini, düşük bağırsak emilimini ve tedaviye cevabı saptamada yararlı olabilir.

Kolşisinin spesifik olarak terapötik dozlarda kullanılırken plazma konsantrasyonunu ölçen bir çalışma henüz yoktur. Bizim çalışmamızda standart olarak 1mg verilerek plazma konsantrasyonu ölçülmüştür. Ancak bir çalışmada hastaların klinik semptomlarına göre reçete edilen kolşisin dozlarının radioimmunoassay (RIA) ile ölçülen plazma konsantrasyonları, şekil 5.1'de görüldüğü gibi, 0.5-3ng/ml arası ise terapötik dozlara denk geldiği saptanmıştır [4].



Şekil 5.1. 110 AAA, 28 SF, 30 Behçet hastasının RIA ile ölçülen kararlı durumundaki kolşisin plazma konsantrasyon değerleri. Terapötik aralık 0-5-3ng/ml saptanmıştır.

Ancak literatürde terapötik dozlarda bile toksisite geliştiği bildirilmiştir. Kolşisine bağlı KC toksistesi gelişmiş, ALT düzeyi 10 kat arttığı görülmüş, kolşisin kesilince ALT normal değerlere döndüğü saptanmıştır [40].

Yaptığımız çalışmamıza dahil edilen 10 kadın, 9 erkek toplam 19 hastanın plazma kolşisin konsantrasyonları değerlendirildiğinde; C_{max} ve $EAA_{(0-24)}$ değerlerinin hemodiyaliz grubunda, GFH normal grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu, nakil hastalarında yine kontrol grubuna göre C_{max} ve $EAA_{(0-24)}$ değerleri anlamlı olarak yüksekti. Sonuç olarak GFH düzeyi ne kadar düşük ise kolşisin plazma düzeyinin de ters orantılı olarak arttığı anlaşılmaktadır. Çalışmamızda düşük GFH grubunda GFH'si en yüksek olan hastada en düşük plazma konsantrasyonu saptadık ve böylece kolşisinin böbrekten atılımının önemini vurgulamış olduk.

Düşük GFH grubunda kontrol grubuna göre C_{max} ve EAA değerleri daha yüksekken düşük GFH grubunda hasta sayısının az olması nedeni ile fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı.

Hemodiyaliz grubunda saptanan bulgular; kolşisinin hemodiyaliz ile klirensi olmadığından ve GFH<5ml/dk olması sebebi ile tüm gruplar arasında belirlenen tüm saatlerde kolşisin plazma konsantrasyonu en yüksek bulundu. C_{max} konsantrasyonu açısından da tüm gruplara göre en yüksek bulundu. EAA_{0-24} değerleri açısından da tüm gruplara göre kolşisin plazma düzeyinde anlamlı yükseklik saptandı. Dolayısıyla kolşisin verirken en çok dikkat edilmesi gereken hasta grubunun hemodiyaliz hastaları olduğunu vurgulamamız gerekli. Etkileşen ilaçlar da göz önüne alınarak, kesinlikle doz redüksiyonu önerilmesi uygun olur. Literatürde AAA bağlı SDBY nedeniyle kronik hemodiyaliz programında olan hastalarda kolşisin plazma konsatrasyonu ile ilgili yayınlanan çalışma henüz yok. Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuca göre diyaliz hastalarına 0.5mg gün aşırı doz yeterli olabileceğini düşündürmektedir.

Nakil grubunda saptanan bulgular; böbrek nakli hastalarında kullanılan kolşisin ve takrolimus farmakokinetiği ile ilgili literatürde yapılan ilk çalışmadır. GFH>65ml/dk olan nakil hastalarında kontrol grubuna göre kolşisin plazma konsantrasyonu anlamlı yüksek bulundu. Bu durumu nakil hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük GFH varlığı ile açıklayamayız. Çünkü düşük GFH grubuna göre plazma kolşisin kosantrasyonu nakil hastalarında daha yüksek bulundu. Nakil hastalarının immunsupresif amaçlı kullandıkları KC enzim ve P-gp inhibitörleri olan takrolimusun kolşisin eliminasyonunu azaltarak kolşisin plazma düzeyini arttırdığı söylenebilir. Dolayısıyla, bu ilaçlar kullanılırken kolşisinin doz redüksiyonu yapılması uygun olacaktır. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuca göre tek doz 0.5mg/gün kolşisin uygulaması böbrek nakli hastalarında uygun doz olabilir. Caraco ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada uzun süre kolşisin kullanan AAA hastalarında böbrek nakli sonrası kolşisine devam ederken siklosporin başlandığı ilk 1-21. günlerde GIS semptomları, kas ile ilgili şikayetler, karın ağrısı ve iştah kaybı gibi yan etkileri saptanmış olması dikkat çekicidir [36].

Düşük GFH grubunda saptanan bulgular; bu grupta düşük GFH değerinin kolşisin eliminasyonu ile ilgisini gösterdik. GFH değeri en düşük olan hastada en yüksek kolşisin konsantrasyonu saptandı. Ehrenfeld ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AAA bağlı KBH hastalarında 1mg oral tek doz kolşisin sonrası eliminasyon yarı ömrü 4 kat arttığı gösterilmiş [28]. Altıparmak ve arkadaşlarının yayınladığı 4 vaka; terapötik dozda kolşisin kullanan KBH hastalarında miyopati saptanmış [41]. Kas güçsüzlüğü, CK yüksekliği, EMG'de miyopati ve nöropati ile tanı doğrulanmış. Kolşisin bıraktıktan sonra bu değerler normale dönmüş. Dolayısıyla KBH hastalarında kolşisin kullanımına bağlı kumulatif etki sonucu yan etkiler ve toksisite gelişme ihtimali doğabilmekte ve doz redüksiyonu önerilmektedir [28]. Bizim olgularımızda da kontrol grubundan daha yüksek kolşisin düzeyleri bu grupta saptanmıştır. Ancak olgu sayımız bu grup için yeterli değildir.

Kontrol grubunda saptanan bulgular; hepsi AAA ve GFH normal olan hastalardı. 2 hastada kolşisin plazma konsantrasyonunda 2 kez pik izlendi. Bireysel farklılık nedeniyle olduğu düşünüldü. Cmax değeri en düşük standart sapmaya sahip idi.

Çalışmamızda bir takım sınırlayıcı noktalar mevcuttu. Vaka sayımızın özellikle düşük GFH olan olgularda az olması bu grubun diğer gruplarla karşılaştırmasında zorluk oluşturdu.

Sonuç olarak kolşisin toksisitesi nadir, ancak yüksek mortaliteye sahiptir. Bu sebeple kolşisinin biyoyararlanımı, farmakokinetiği, metabolizması, diğer ilaçlarla etkileşimi ve yan etkilerinin iyi bilinmesi gerekir. Bir hastaya kolşisin tedavisi başlanırken o hastanın durumu değerlendirilmeli; KC ve böbrek hastalıkları mevcudiyeti, kullandığı diğer ilaçlar göz önünde bulundurulmalı. Olası yan etkiler açısından hasta bilgilendirilmelidir. Türkiye'de AAA sık görülmesi nedeniyle kolşisin geniş kullanım kitlesine sahiptir, ilaca bağlı yan etkiler, hatta toksisite de yaygın kullanım nedeni ile kaçınılmazdır. Bu hastalarda plazma konsantrasyonunun hangi değerin üzerinde doz aşımı ve toksisite riskini artırdığı bilinmelidir. Bu şekilde ilacın doza bağımlı yan etkileri ve toksisite vakaları önemli oranda azaltılabilir. Ancak Türkiye'den yayınlanan kolşisin toksisite vakaları çok az ve sadece yan etki

sonuçları yayınlanmıştır. Plazma kolşisin düzeyini ölçen bir çalışma henüz yapılmamıştır. Bizim çalışmamız bu konuda ilktir.

Bu çalışmamızda kolşisin konsantrasyonunu etkileyen faktörleri saptadık. Plazma kolşisin konsantrasyonu en yüksek SDBY olan hemodiyaliz hastaları olduğunu gördük. Demek ki, toksisite ve ilacın yan etkileri açısından en çok dikkatle izlenmesi gereken hasta grubu hemodiyaliz grubudur. 2. sıklıkta plazma konsantrasyonunu yükselten neden kolşisin ile etkileşen ilaçlar olduğunu saptadık. Böbrek nakli olan hastalarının kullandığı immunsupresif ilaçların (takrolimus) kolşisin eliminasyonunu hem KC ve hem böbrekten azaltarak plazma konsantrasyonunu daha da yükselttiğini gördük. Son olarak düşük GFH grubunda kolşisin plazma düzeyini kontrol grubuna göre artmış gördük. Ancak evre III ve IV KBH hastalarında kolşisin plazma düzeyinin arttığını ve bu grup hastalarında kolşisin kullanımında ilaç etkileşimi ve toksite yönünden dikkatle izlenmesi gerekmektedir.

Kolşisinin çoğu KC'den elimine edildiği aşikardır, ancak bu çalışmada KC hastalığı olan hasta mevcut değildi ve dolayısıyla bu açıdan karşılaştırma yapılmadı.

Sonuç olarak, SDBY bağlı HD olan hastalarda ve böbrek nakli olup takrolimus kullanan toksisite açısından en çok dikkat edilmesi gereken gruplardır. Evre III-IV KBH olan hastalarda diğer gruplar kadar olmasa da yan etkiler ve toksisite açısından periyodik izlenmelidir.

ÖZET

Kolşisin kullanan böbrek fonksiyonu normal, kronik böbrek hastalığı ve böbrek nakli hastalarında kolşisin kan düzeyi

Kolşisin, Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında atakların önlenmesi ve sekonder renal amiloidozisin engellenmesinde, Gut hastalığında atak ve profilakside yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Bu ilaç ile yan etki ve bazen letal toksite gözlenebilmekte ve ilacın gerek kronik böbrek hastalığı ve karaciğer hastalıklarında gerek ise metabolizması etkileyen diğer ilaçlar ile birlikte kullanımında dikkatli olunması gerektiği bildirilmektedir. Bunlar arasında CYP3A4 inhibisyonu yapan ilaçlar kolşisin eliminasyonunu inhibe etmekte ve etkinliğini artırmaktadır. Bilindiği gibi börek nakli sonrasında siklosporin ve takrolimus CYP3A4 sistemini inhibe etmekte ve bu ilaçlardan siklosporin kullanımı ile kolşisin eliminasyonunun inhibisyonu gösterilmiştir. Biz çalışmamızda kronik böbrek hastalığı olan (evre 3-4) ve evre 5 kronik hemodiyaliz hastaları ve böbrek nakli yapılmış olan ve kolşisin kullanan hastalarda kan kolşisin düzeylerini ölçümleyerek kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesin'de takip edilmekte olan ve AAA hastalığına bağlı renal amiloizodis gelişen ve hemodiyaliz uygulanan 6 hasta, renal amiloidozis gelişmemiş AAA hastalığı olan 6 kontrol hastası, AAA olan ve renal amiloidozis gelişen 2 ve 1 Gut hastalığı ve KBH olan hasta toplam 3 hasta (evre 3-4 KBH), AAA bağlı son dönem KBH gelişen ve böbrek nakli yapılan 6 hasta (toplam 19 hasta) dahil edildi. Hastalara 3 gün kolşisin kesildikten sonra 1 mg kolşisin verildi ve 0-1-2-4-8-24.saatte plazmaları alındı. Hastaların kolşisin düzeyleri high performance liquid chromatomography (HPLC) ile ölçümlendi. Gruplar arası C_{max}, Eğri Altı Alan (EAA_{0-24}) karşılaştırıldı.

Çalışmada kontrol grubunda C_{max}: 0.32±0.006 nmol/ml, EAA_{0-24}: 5.3±1.6 nmol·saat/ml saptanırken, hemodiyaliz grubunda C_{max}: 1.5±0.4 nmol/ml ve EAA_{0-24}: 30±8.5 nmol·saat/ml olarak, düşük GFH olan grupta C_{max}: 0.5±0.15 nmol/ml, EAA_{0-24}: 8.0±1.8 nmol·saat/ml bulundu. Böbrek nakli grubunda ise C_{max}: 1.2±0.9 nmol/ml, EAA_{0-24}: 17.0±8.0 nmol·saat/ml olarak bulundu. Bu düzeylere bakıldığında en yüksek değerler hemodiyaliz grubunda gözlenirken ikinci yüksek düzeyler böbrek nakli grubunda dikkati çekmekteydi.

Sonuç olarak özellikle diyaliz hastalarında ve böbrek nakli hastalarında kolşisin kullanımında doz ayarlaması yapılmalı ve yan etki, toksite açısından hastalar dikkatle izlenmelidir.

Anahtar kelime: Plazma kolşisin düzeyi, kronik böbrek yetmezliği, böbrek nakli, kolşisin

SUMMARY

Plasma Colchicine levels in patients with normal kidney function, chronic kidney disease and renal transplant

Colchicine is widely used for the treatment of acute gout, prophylaxis and the prevention from Familial Mediterranian Fever (FMF) attacks in which it can reduce the incidence of the primary complication; sistemic amyloidosis. Adverse effects of colchicine can be seen in therapeutic doses but the toxicity is rare, though it can be lethal. We should be careful in prescribing this drug for patients with chronic renal and hepatic diseases and using drugs interacting with colchicine. These drugs inhibit CYP3A4 enzyme activity thereby decrease elimination of colchicine and increase its biological effect. As it is known, cyclosporin and tacrolimus are used in patients with renal transplant which inhibit CYP3A4 activity and cyclosporin interaction with colchicine was shown in several studies, indicating substantially higher colchicine exposures when combined with cyclosporine. In our study we purposed to measure the plasma levels of colchicine in patients with chronic kidney disease (stage 3-4) and ESRD on hemodialysis and renal transplant.

All the patients enrolled in this study were followed in Ankara University Faculty of Medicine; 6 patients on hemodialysis because of FMF renal amyloidosis, 6 patients with FMF and no renal amyloidosis as a control group, 2 FMF and 1 Gout,in total 3 patients with CKD (stage 3-4), 6 patients with FMF and renal transplantation because of renal amyloidosis. Colchicine was discontinued for 72 hours then 1mg p.o. Colchicine was administered and blood samples in 0-1-2-4-8-24 hours were taken. The colchicine plasma levels were measured with high liquid chromatomography (HPLC). Maximum plazma concentration (C_{max}), Area Under Curve ($AUC_{0-24)}$ were compared within groups.

Coadministration of tacrolimus increased colchicine maximum observed plasma levels in transplant group: C_{max} and mean AUC_{0-24} on average by 1.2±0.9 nmol/ml, 17.0±8.0 nmol·hour/ml, respectively, in control group C_{max} and mean AUC_{0-24} on average by 0.32±0.006 nmol/ml and 5.3±1.6 nmol·hour/ml, respectively, in hemodialysis group C_{max} and mean AUC_{0-24} on average by 1.5±0.4 nmol/ml ve 30±8.5 nmol·hour/ml, respectively, in low GFR group C_{max} and mean AUC_{0-24} on average by 0.5±0.15 nmol/ml, 8.0±1.8 nmol·hour/ml, respectively. According to these results, the highest colchicine plasma levels were in hemodialysis group, followed by transplant group.

As a result, colchicine dose should be reduced and adverse effects and toxicity should be monitorised in hemodialysis and renal transplant patients.

Key words: plasma colchicine levels, chronic kidney disease, renal transplant, colchicine

KAYNAKLAR

1. Zemer, D., et al., *Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever.* N Engl J Med, 1986. **314**(16): p. 1001-5.

2. Hastie, S.B., *Interactions of colchicine with tubulin.* Pharmacol Ther, 1991. **51**(3): p. 377-401.

3. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, *Colchicine: 1998 update.* Semin Arthritis Rheum, 1998. **28**(1): p. 48-59.

4. Niel, E. and J.M. Scherrmann, *Colchicine today.* Joint Bone Spine, 2006. **73**(6): p. 672-8.

5. Ferron, G.M., et al., *Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses.* J Clin Pharmacol, 1996. **36**(10): p. 874-83.

6. Tateishi, T., et al., *Colchicine biotransformation by human liver microsomes. Identification of CYP3A4 as the major isoform responsible for colchicine demethylation.* Biochem Pharmacol, 1997. **53**(1): p. 111-6.

7. Fordham, J.N., et al., *Prolonged reduction in polymorphonuclear adhesion following oral colchicine.* Ann Rheum Dis, 1981. **40**(6): p. 605-8.

8. Ben-Chetrit, E. and M. Levy, *Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years.* Semin Arthritis Rheum, 1991. **20**(4): p. 241-6.

9. Speeg, K.V., et al., *Effect of cyclosporine on colchicine secretion by the kidney multidrug transporter studied in vivo.* J Pharmacol Exp Ther, 1992. **261**(1): p. 50-5.

10. Baker, S.K., et al., *Cytoskeletal myotoxicity from simvastatin and colchicine.* Muscle Nerve, 2004. **30**(6): p. 799-802.

11. Francis, L., et al., *Fatal toxic myopathy attributed to propofol, methylprednisolone, and cyclosporine after prior exposure to colchicine and simvastatin.* Clin Rheumatol, 2008. **27**(1): p. 129-31.

12. Saeki, T., et al., *Human P-glycoprotein transports cyclosporin A and FK506.* J Biol Chem, 1993. **268**(9): p. 6077-80.

13. Cerquaglia, C., et al., *Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: an update.* Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2005. **4**(1): p. 117-24.

14. Livneh, A. and P. Langevitz, *Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever.* Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol, 2000. **14**(3): p. 477-98.

15. Kaplan, M.M., et al., *A prospective trial of colchicine and methotrexate in the treatment of primary biliary cirrhosis.* Gastroenterology, 1999. **117**(5): p. 1173-80.

16. Siegal, S., *Benign paroxysmal peritonitis.* Gastroenterology, 1949. **12**(2): p. 234-47.

17. Taskiran, E.Z., et al., *The effect of colchicine on pyrin and pyrin interacting proteins.* J Cell Biochem, 2012. **113**(11): p. 3536-46.

18. Zemer, D., A. Livneh, and P. Langevitz, *Reversal of the nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever.* Ann Intern Med, 1992. **116**(5): p. 426.

19. Calligaris, L., et al., *The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever.* Eur J Pediatr, 2008. **167**(6): p. 695-6.

20. Richette, P. and T. Bardin, *Gout.* Lancet, 2010. **375**(9711): p. 318-28.

21. Terkeltaub, R., *Update on gout: new therapeutic strategies and options.* Nat Rev Rheumatol, 2010. **6**(1): p. 30-8.

22. Pope, R.M. and J. Tschopp, *The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: implications for therapy.* Arthritis Rheum, 2007. **56**(10): p. 3183-8.

23. Eggebeen, A.T., *Gout: an update.* Am Fam Physician, 2007. **76**(6): p. 801-8.

24. Sachs, L., K.L. Batra, and B. Zimmermann, *Medical implications of hyperuricemia.* Med Health R I, 2009. **92**(11): p. 353-5.

25. Graham, W. and J.B. Roberts, *Intravenous colchicine in the management of gouty arthritis.* Ann Rheum Dis, 1953. **12**(1): p. 16-9.

26. Lange, U., C. Schumann, and K.L. Schmidt, *Current aspects of colchicine therapy -- classical indications and new therapeutic uses.* Eur J Med Res, 2001. **6**(4): p. 150-60.

27. Dvorak, Z., et al., *Colchicine down-regulates cytochrome P450 2B6, 2C8, 2C9, and 3A4 in human hepatocytes by affecting their glucocorticoid receptor-mediated regulation.* Mol Pharmacol, 2003. **64**(1): p. 160-9.

28. Ehrenfeld, M., et al., *Gastrointestinal effects of long-term colchicine therapy in patients with recurrent polyserositis (familial mediterranean fever).* Dig Dis Sci, 1982. **27**(8): p. 723-7.

29. Sabouraud, A., et al., *Binding of colchicine and thiocolchicoside to human serum proteins and blood cells.* Int J Clin Pharmacol Ther, 1994. **32**(8): p. 429-32.

30. Chappey, O.N., et al., *Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration.* Clin Pharmacol Ther, 1993. **54**(4): p. 360-7.

31. de Lannoy, I.A., R.S. Mandin, and M. Silverman, *Renal secretion of vinblastine, vincristine and colchicine in vivo.* J Pharmacol Exp Ther, 1994. **268**(1): p. 388-95.

32. Leighton, J.A., et al., *The effect of liver dysfunction on colchicine pharmacokinetics in the rat.* Hepatology, 1990. **11**(2): p. 210-5.

33. Rochdi, M., et al., *Toxicokinetics of colchicine in humans: analysis of tissue, plasma and urine data in ten cases.* Hum Exp Toxicol, 1992. **11**(6): p. 510-6.

34. Putterman, C., et al., *Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risk factors, features, and management.* Semin Arthritis Rheum, 1991. **21**(3): p. 143-55.

35. von den Driesch, P., *Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis).* J Am Acad Dermatol, 1994. **31**(4): p. 535-56; quiz 557-60.

36. Caraco, Y., et al., *Acute colchicine intoxication--possible role of erythromycin administration.* J Rheumatol, 1992. **19**(3): p. 494-6.

37. Wason, S., J.L. Digiacinto, and M.W. Davis, *Effect of cyclosporine on the pharmacokinetics of colchicine in healthy subjects.* Postgrad Med, 2012. **124**(4): p. 189-96.

38. Morgan, L., *Colchicine in acute gout.* Aust Fam Physician, 2008. **37**(3): p. 103; author reply 103.

39. Ben-Chetrit, E., et al., *Colchicine disposition in patients with familial Mediterranean fever with renal impairment.* J Rheumatol, 1994. **21**(4): p. 710-3.

40. Crocenzi, F.A., et al., *Role of bile salts in colchicine-induced hepatotoxicity. Implications for hepatocellular integrity and function.* Toxicology, 1997. **121**(2): p. 127-42.

41. Altiparmak, M.R., et al., *Colchicine neuromyopathy: a report of six cases.* Clin Exp Rheumatol, 2002. **20**(4 Suppl 26): p. S13-6.