# Kolşisin

Dr Veli Çobankara

Pamukkale İç Hastalıkları ABD Romatoloji BD

20 Kasım 2021 Hilton Otel Dalaman

# Kolşisin

Kolşisin colchicum autumn crokus (çiğdem çiçeği) bitkisinden elde edilmektedir.

Kolşisin hikayesi milattan önce 1550'li yıllara kadar gitmektedir.

Eber papürüsünde kolşisin benzeri maddenin inflamasyon bulgusu şişlik ve ağrıyı tedavi ettiğinden bahsetmektedir.

Kolşisin aktif molekülü 1800 yıllarda izole edilmiştir.

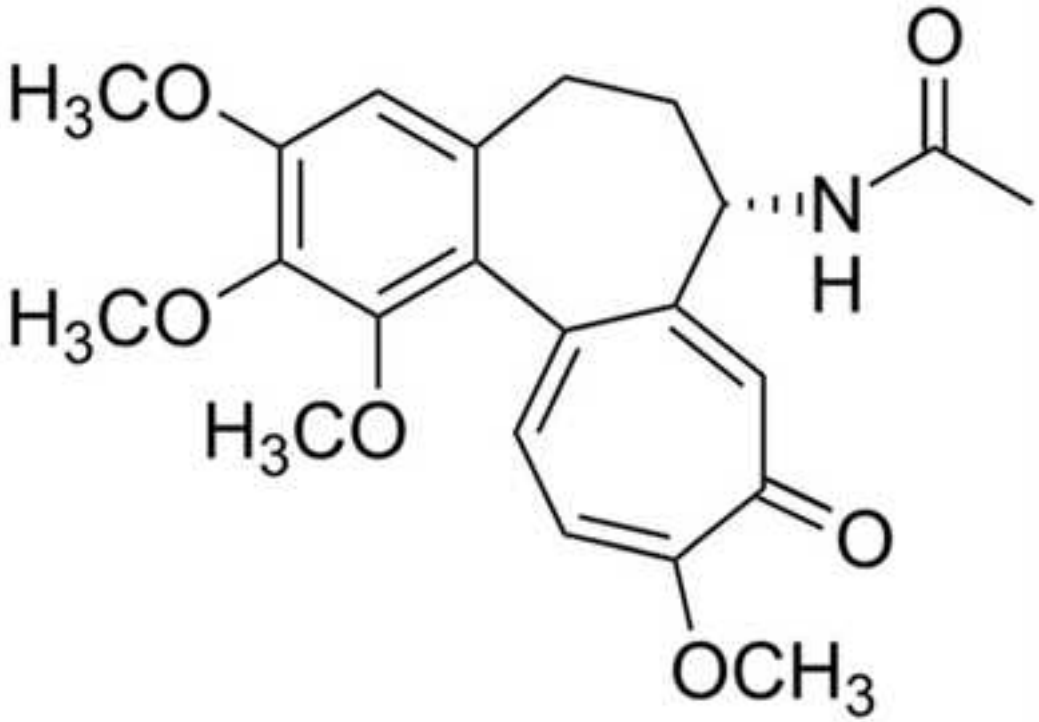
Binlerce yıldır kullanılmasına karşın kolşisinin etki mekanizması 1950 ve 1960 lı yıllarda mikrotübül üzerinden olduğu anlaşılmıştır

Kolşisinin FMF, gut, Behçet hastalığı, perikardit, osteoartrit, koroner arter hastalığı gibi bir çok hastalıkta kullanımı ile ilgili bilgiler vardır.

Abhishek A, Clinical Medicine 2017(17)
Wilson L Pharmacotherapy 2016 (36)

Leung YY. semin Arthritis Arthritis Rheum 2016 dec 45(3)
Dasgeb B. Br J Dermatology 2018 feb 178(2)

Milattan önce 1550 yazılan Ebers papürüsü



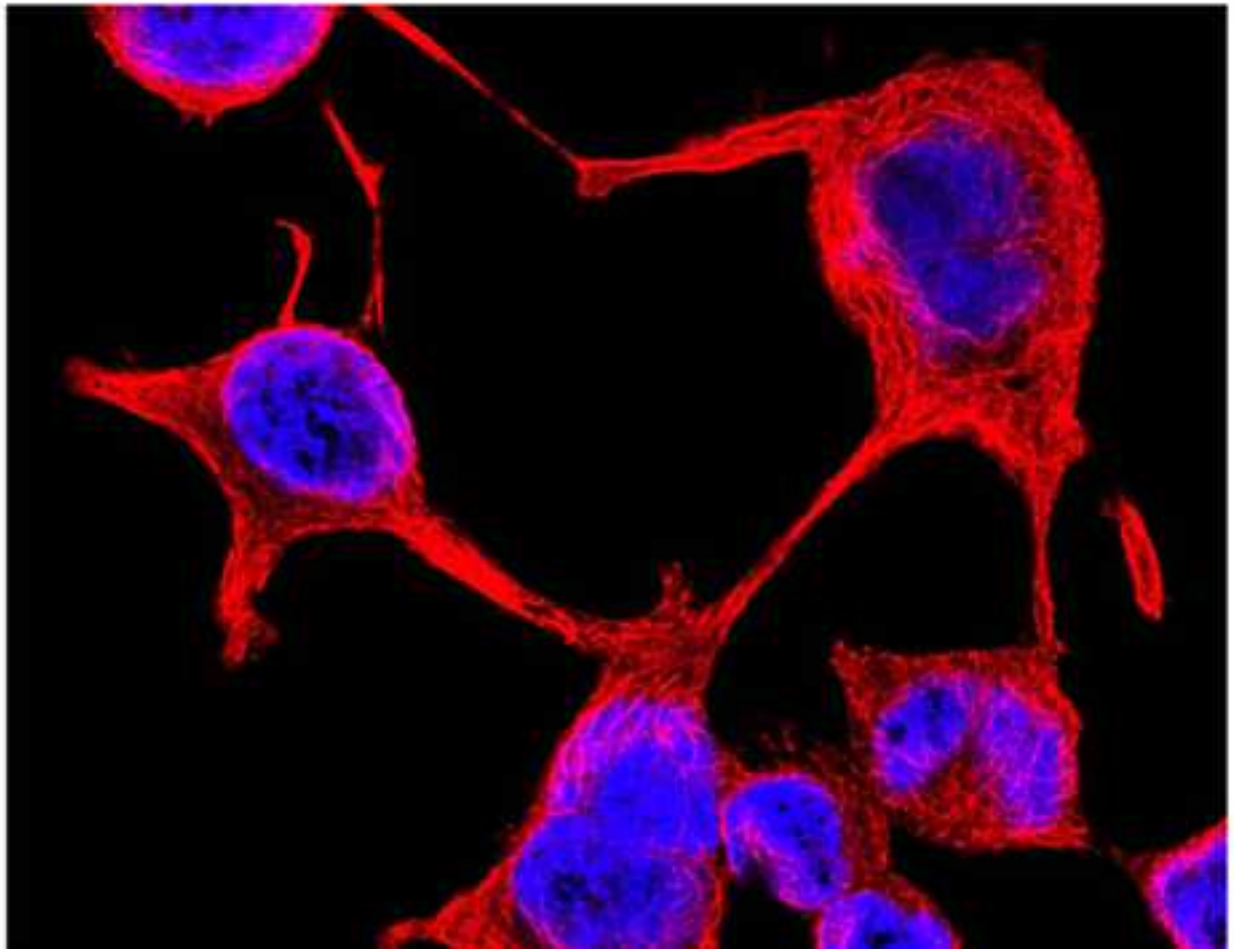

Kolşisin alkolloid

Abhishek A, Clinical Medicine 2017(17)
Wilson L Pharmacotherapy 2016 (36)

# Eti Mekanizması

- Kolşisin birçok mekanizma üzerinden etkisini göstermektedir.
- Bunların içinde en çok bilinen ve çalışılan mekanizması tubüllere bağlanarak mikrotübüllerin toplanmasının ve polimerisazyonu bloke edilmesidir.
- Mikrotubüller sitoskeloton sistemin anahtar yapılarıdır. αβ-tübulerin heterodimerlerinden oluşmaktadır.
- Mikrotübüllerin hücre şeklinin korunması, hücre içi trafik, sitokin ve kemokin salınması, hücre bölünmesi, hücre hareketi ve ion kanallarının regülasyonunda önemli rollere sahiptir.
- Kolşisin mitotik hücreleri metafazda blok ederek anti mitotik etkiye sahiptir.
- Çözünür tubuline bağlanarak tubulin-kolşisin kompleksi oluşturur. Tubulin-kolşisin kompleksi mikrotubullerin uzamasını engellemektedir.
- Kanser hücrelerinin hareketini ve metastaz kapasitesini engellemektedir.
- Yüksek dozlarda normal dokulara çok toksik etki gösterdiğinden kanser tedavisinde kullanılmamaktadır.

Leung YY. semin Arthritis Arthritis Rheum 2016 dec 45(3)
Dasgeb B. Br J Dermatology 2018 feb 178(2)



Bazal hücreli karsinom hücresi nukleus ve sitoskeleton mükrotübül yapısı

Leung YY. semin Arthritis Arthritis Rheum 2016 dec 45(3)

Dasgeb B. Br J Dermatology 2018 feb 178(2)

# Kolşisinin İmmün Sistem Üzerine Etkileri

- Kolşisinin kristal artropatilerindeki etkisi nötrofil kemotaksisini, adezyonunu, mobilizasyonunu, süperoksit yapımını, NALP3 inflamasomu oluşumunu ve IL-1β salınımını azaltarak göstermektedir.
- **Nötrofillerin kemotaksisinin önlenmesi**:
- Kolşisin lökositlerin içinde yoğunlaşarak mikrotübüllere bağlanarak nötrofillerin kemotaksisini ve nötrofillerin monosodyum ürat kristallerini fagositize ettikten sonra açığa çıkan kristal derived kemtotaktik faktör (CFF) salınımını azaltmaktadır.
- Kolşisin ayrıca makrofaj, monosit, nötrofil, miyeloid ve plasmasitoid dentrik hücrelerin yüzeyinde bulunan miyeloid inhibitörü C tip lektin like receptör (MICL) seviyesini regüle ederek IL-8 yapımını azaltmaktadır.

Leung YY. semin Arthritis Arthritis Rheum 2016 dec 45(3)
Dasgeb B. Br J Dermatology 2018 feb 178(2)

- **Nötrofillerin adezyonu, mobilizasyonu, toplanmasının önlenmesi:**
- Kolşisinin etkisi ile mikrotubüllerin depolimerisazyonu nötrofillerin adezyonunu ve inflamasyon bölgesinde toplamasını önlemektedir.
- Profilaksi için kullanılan dozlarda kolşisin endoltel hücresi üzerinde bulunan E-selektin seviyesini etkileyerek nötrofillerin endotele yapışmasını azaltmaktadır.
- Daha yüksek dozlarda nötrofillerin üzerinde bulunan L- selektinlerin üzerini kapayarak nötrofillerin inflamasyon bölgesinde toplanmasını önlemektedir. Kolşisin Kristal ilişkili tirozin fosforilaz aktivitesi baskılamaktadır.
- Kolşisin nötrofillerin deformabilitesini ve motilitesini baskılayarak nötrofillerin ekstravasyonunu engellemektedir

Leung YY. semin Arthritis Arthritis Rheum 2016 dec 45(3)
Dasgeb B. Br J Dermatology 2018 feb 178(2)

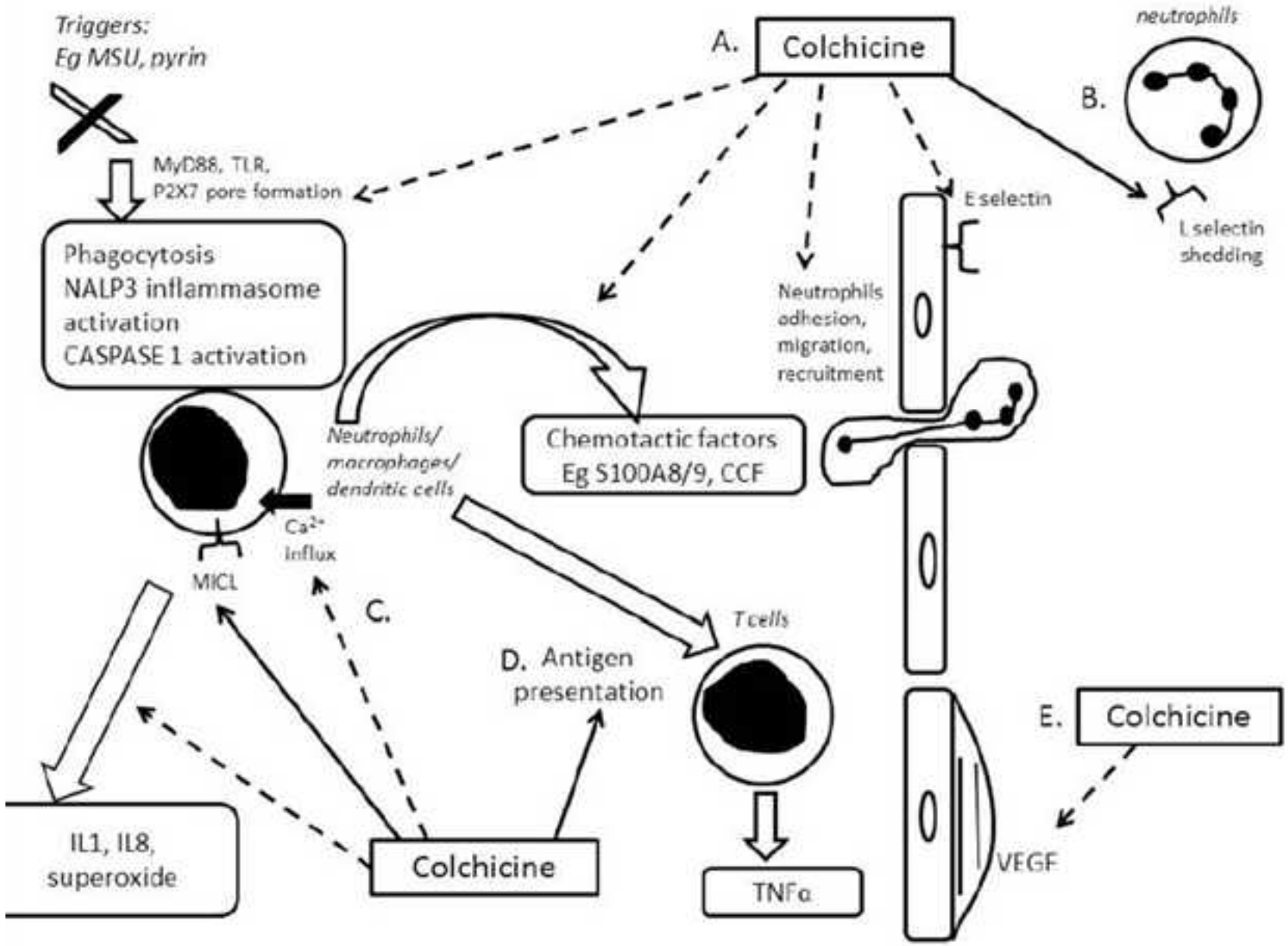
- Superoksit yapımının azaltılması
- Monosodyum urat kristalleri suproksit yapımını artırmaktadır. Kolşisin çok düşük dozlarda bile fare periton makrofajlarından süperoksit salınımını baskıladığı gösterilmiştir. Nötrofilleri ise daha yüksek dozlarda baskılamaktadır.
- Kolşisin nötrofillerin içine kalsiyum girişini azaltarak oksitadif stresi azaltmaktadır.

Leung YY. semin Arthritis Arthritis Rheum 2016 dec 45(3)
Dasgeb B. Br J Dermatology 2018 feb 178(2)

# NALP3 İnflamasom ve Doğal İmmun Sistemin Baskılanması

- NALP3 infamasomu aynı zamanda kriyopirin inflamasomu olarak da bilinmektedir.
- MSU ve CaPP kristalleri NALP3 inflamasomunu aktive etmektedir.
- 5µM dozunda kolşisin MSU tarafından indüklenen NALP3 inflamasom yapımını baskılamaktadır. NALP3 inflamasomu Kaspaz-1 üzerinden IL-1β ve IL-18 aktive etmektedir. Bunun sonucunda IL-1β ve IL-18 aktivitesi baskılanmaktadır.
- Kolşisinin NALP3 inflamasom aktivitesini baskılaması mitokondirinin mikrotübül bağımlı endoplasmik retikuluma transportunun baskılanması ile olduğu düşünülmektedir.
- Kolşisin sıçan modellerinde LPS uyarılmış makrofajlardan TNF'nin salınımı baskılamıştır.
- Kolşisin ayrıca P2x7 ve P2X2 purojenik reseptörlerin aktivasyonu sonucu oluşan pore'larin formasyonunu engellemektedir.

Leung YY. semin Arthritis Arthritis Rheum 2016 dec 45(3)
Dasgeb B. Br J Dermatology 2018 feb 178(2)




Leung YY. semin Arthritis Arthritis Rheum 2016 dec 45(3)
Dasgeb B. Br J Dermatology 2018 feb 178(2)

- Kolşisinin immün sistem üzerine olan etkisini nötrofil kemotaksisin, adhezyonunun ve mobilizasyonun engellenmesi, superoksit yapımının baskılanması, NALP3 inflamasom oluşumunun ve Il-1β oluşumunun ve salınımının engellemesi ile göstermektedir.

Leung YY. semin Arthritis Arthritis Rheum 2016 dec 45(3)
Dasgeb B. Br J Dermatology 2018 feb 178(2)

# Kolşisin güvenliği ve Metabolizması

- Kolşisinin tedavi aralığı çok dardır.
- Kolşisini düzenli olarak kullanan FMF hastalarının %20'sinde karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma görülebilir. Doz azaltılmasında veya daha düşük dozlarda bu yan etkiler daha az görülmektedir.
- 2 saat için 1.5 mg kolşisin verilenlerde ishal(%23) ve faringolarinjial ağrı (%3) görülmektedir.
- Kemik iliği baskılanmasına bağlı olarak lökopeni, trombositopeni, anemi ve pansitopeni görülebilir.
- Kolşisin eliminasyonu sitokrom P450 ve P glikoprotein I reflaks transporter üzerinden olmaktadır.
- Kolşisin %80-90'ı hepatobilier sistem tarafından atılmaktadır. %20'si böbreklerden atılmaktadır.
- P-gp ve sitokrom P450 fonksiyonunu etkileyen ilaçlar kolşisin metabolizmasını etkileyerek toksisitesine neden olabilir.
- Kolşisin ile beraber statin , fenobirat siklosporin ve digoksin kullanımı miyopatiye neden olabilir. Kolşisin kesildikten 1-4 hafta içinde semptomları düzelmektedir.
- Kolşisin ile beraber P-gp inhibitörleri Siklosporin ve ranalazine, sitokrom P450 inhibitörleri klartromisin, ketakonazol  kullanan hastalarda hayatı tehdit edecek yan etkiler görülebilir
- Yaşlılalarda KBY ve karaciğer yetersizliğinde kolşisin dozunda azaltmaya gidilebilir.

Leung YY. semin Arthritis Arthritis Rheum 2016 dec 45(3)
Dasgeb B. Br J Dermatology 2018 feb 178(2)

# Gut:

- Yürütmeyen hastalık veya Kralların hastalığı olarak bilinmektedir.
- Milattan önce 2640 yılında Mısırlar tarafından bilinen bir hastalık olmasına karşın Hipokrat tarafından M:Ö 500 yılında tanımlanmıştır. Damlacık anlamına gelen gut tanımlaması kullanılmıştır. Atağın tetiklenmesine neden olan yüksek purinli diyet ve alkol kullanımı bu dönemde krallar ve üst sınıflarda mümkün olmasından dolayı krallarda hastalık daha sık görüldüğünden kralların hastalığı olarak bilinmektedir.
- Serum ürik asit düzeyi ile ilişkili artrit atakları ile karakterizedir.
- Bütün eklemlerde monosodyum urat kristallerin çökmesi ile gelişen artrit görülebilmesine karşın en çok 1. MTF eklem (podagra) tutuluşu görülmektedir.
- MSU kristallerinin çökmesini soğuk tetikleyebilmektedir. Bu nedenle vücuttan en uzak ve soğuk MTF eklemler risk altındadır.
- Gut genellikle ataklar ile seyretmekte olup çoğu zaman kendiliğinden yatışabilirken zaman içinde artrit atakları kronikleşerek tofüslü kronik gut formuna dönüşebilir.
- Progresif hastalığı olanlarda intertisiyel nefropati ve nefrolitiasis gelişebilmektedir.

Abhishek A, Clinical Medicine 2017(17)
Wilson L Pharmacotherapy 2016 (36)

Leung YY. semin Arthritis Arthritis Rheum 2016 dec 45(3)
Dasgeb B. Br J Dermatology 2018 feb 178(2)

- Türkiyede prevelansı ile ilgili net veriler olmamasına karşın ABD ve Avrupada kronik inflamatuvar artritlerin en yaygın olanıdır.
- %2.5 kadar gut prevelansı olan toplumlar vardır.
- Son yıllarda Gut prevelansında artış görülmektedir.
- Gut sıklığında artışın en önemli sebeplerden birisi beslenme ve alkol tüketimi gelmektedir. Diğer bir nedende insan ömrünün uzaması ve gut hastalığında komorbit nedenler DM, hiperlipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom, KBY gibi hastalıkların yaşla beraber artmış olmasıdır.
- Diğer bir neden de ürik asit seviyesini artıran aspirin ve diüretik gibi ilaçların kullanılmasıdır.

Abhishek A, Clinical Medicine 2017(17)
Wilson L Pharmacotherapy 2016 (36)

Leung YY. semin Arthritis Arthritis Rheum 2016 dec 45(3)
Dasgeb B. Br J Dermatology 2018 feb 178(2)

# Gut Patofizyolojisi

- Purin metabolizmasının son ürünü ürik asittir. İnsanlarda primitif canlılarda ürik asiti yıkarak daha kolay atılımı olan allantoine dönüştüren ürikaz enzimi bulunmamaktadır. Ürikaz enziminin olmaması insanlarda ürik asit düzeyinin çözünürlüğünün azaldığı seviyeye kolayca yükselmesine neden olarak spontan gut oluşumunu tetikleyebilir.
- Ürat yapım ve yıkımı bir denge halindedir.
- Ürat yapımının artması veya atılımının azalması seviyesinin yükselmesine neden olur.
- Ürik asit seviyesi premenapozal kadınlarda 6 mg/dl post menapozal kadınlarda ve erkeklerde 7 mg/dl üzerinde olması hiperürisemi olarak kabul edilir.
- Ürik asit düzeyi 7 mg/dl üstünde olan her hastada gut artriti gelişmeyeceği gibi 7 mg/dl altında olanlarda hiç gut artrit gelişmez diyemeyiz

Abhishek A, Clinical Medicine 2017(17)
Wilson L Pharmacotherapy 2016 (36)

Leung YY. semin Arthritis Arthritis Rheum 2016 dec 45(3)
Dasgeb B. Br J Dermatology 2018 feb 178(2)

# Tanı

- Akut monoartrit ve özellikle 1. MTF eklem artriti (podagra) olan hastalarda ürikasit düzeyinin normalin üzerinde olması tanı için çok önemli
- Kesin tanı için eklemden veya tofüsten alınan örnekte mono sodyum ürat kristallerinin gösterilmesi gerekir.
- Yüzde 30 hastada atak sırasında ürik asit seviyesi normal sınırlarda olabilir. Bu tür hastalarda eklem sıvısından alınan örneklerde MSU kristallerinin gösterilmesi gerekir.
- Eklem örneği her merkezde alınıp incelenmesi mümkün değildir. Bu nedenle eklem sıvısı incelemesi olmadan tanıya gidecek kriterlerin kullanılması uygun olacaktır.

Abhishek A, Clinical Medicine 2017(17)
Wilson L Pharmacotherapy 2016 (36)

Leung YY. semin Arthritis Arthritis Rheum 2016 dec 45(3)
Dasgeb B. Br J Dermatology 2018 feb 178(2)

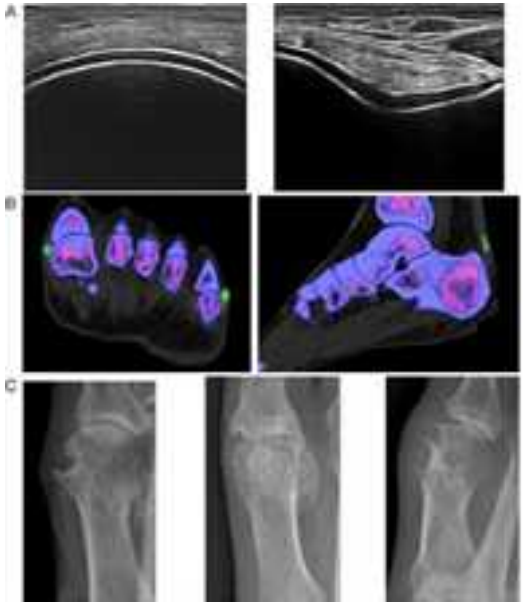
# ACR/EULAR 2016 Gut Sınıflama Kriterleri

Hastanın en az bir kere artrit veya bursit atağı olması gerkir

| | | P |
|---|---|---|
| **Eklem ve bursa tutulumu** | MTF eklem tutulumu olmadan ayak bileği ve orta ayağın artriti | 1 |
| | Ayak 1 MTF eklem artriti (podogra) | 2 |
| **Atakların özelliği** | | |
| Eritem varlığı | 1 özellik | 1 |
| Dokundurmayan ağrı olması | 2 özellik | 2 |
| Yürümeye engel olması | 3 özellik | 3 |
| **Atakların süre özelliği** (tedavisiz dönemde en az 2 özelliğin olması) | | |
| Ataklar 24 saat içinde maksimuma ulaşması | Tek atak olması | 1 |
| Atakların 14 gün içinde geçmesi | Tekrarlayan ataklar olması | 2 |
| Ataklar arası dönemde asemptomatik olması | | |
| **Tipik bölgelerde tofüs** | **Varlığı** | **4** |
| **Laboratuvar parametreleri** | | |
| Ürikasit düşürücü tedavi almayan hastalarda ataktan 4 h sonra ölçülen Urikasit | <4 mg/dl altı ürikasit | -4 |
| | 6-8 mg/dl | 2 |
| | 8-10 mg/dl | 3 |
| | >10 mg/dl | 4 |
| **Monosodyum urat kristal** | Yokluğu | -2 |
| | Varlığı | 4 |
| **Radyolojik bulgular** (ultrasonda çift kontur, DEBT de kristal depolanması, Direkt grafide gut ile uyumlu erozyon) | varlığı | 4 |

Total alınabilecek 23 puanın 8 ini alan hastalar Gut hastası olarak tanımlanabilir

Neogi T, Ann Rheum Disease 2015 (74)




Abhishek A, Clinical Medicine 2017(17)
Wilson L Pharmacotherapy 2016 (36)

# Tedavisi

- Gut artrit atağı tedavisi
- Kolşisin
- Nsaii (düşükdoz aspirin kontrendike,
- Steroid sistemik veya lokal
- IL-1 blokörleri

- Hiperüriesmi
- Xantine oksidaz inhibtörleri ürik asit yapımını azaltıyor
- Alllopruno1, oxypurinol, febuxostat
- Ürikaz
- Ürik asit atılımını artıran ilaçlar (ürikozürik)
- Probenecid
- Diyet purinden fakir diyet
- Alkol kullanımı kısıtlanmalı

- Kolşisin gut atağının tedavisinde öncelikli olarak kullanılması gereken anti inflamatuar ajandır.
- Kolşisin iki nedenle gut artritinde endikasyonu vardır.
- Birinci endikasyonu akut atağın tedavi edilmesi, ikinci endikasyonu da ürik asit düşürücü tedavi başlarken oluşabilecek akut atağın önlenmesi için kullanımıdır.

Leung YY. semin Arthritis Arthritis Rheum 2016 dec 45(3)
Dasgeb B. Br J Dermatology 2018 feb 178(2)

# Akut Gut Atağının Tedavisinde Kolşisin

- Önceleri Atak semptomları başlayınca 1 mg kolşisin hastaya yutturulur. Sonra 2 saatte 0.5 mg kolşisin hastanın şikayetleri azalıncaya kadar verilir idi. Bunun ile ilgili çalışmada hastaların %70'inde 48 saat içinde şikayetlerinde azalma tanımlanmış. Ancak hastaların çoğunda eklem şikayetleri azalmadan ishal şikayeti gelişmiş.
- AGREE çalışmasında yükse doz ile düşük dozun karşılaştırması yapıldı.
- Düşük doz grubunda 1.2 mg kolşisin başlangıçta verildikten sonra 1 saat sonra 0.6 mg daha kolşisin ilave verilir.
- Yüksek doz grubuna 1.2 mg kolşisin verildikten sonra saat başı 0.6 mg kolşisin ya atak geçinceye kadar ya da toplamda 4.8 mg kolşisin verilinceye kadar devam edilir.
- 185 hastanın dahil olduğu çalışmada kolşisinin plaseboya üstün olduğu gösterildi. Yüksek doz ile düşük doz arasında klinik olarak farklı olmadığı gösterildi.
- Artrit bulgularında %50 azalma olan hastaların oranı yüksek grupta %32, düşük grupta %37 ve plaseboda %15 olarak rapor edilmiştir.
- Yüksek grubun %20'sinde GIS yan etkileri ortaya çıkmıştır.
- Kolşisinin gut atağının başında etkisi daha fazladır. Atak süresi uzadıkça etkisi azalabilir. Bundan dolayı ACR ve EULAR kolşisin atak başında kullanılmasını önermektedir.



Ahern MJ Aust N Z J Med 1987 17:301 Terkeltaub RA Arthritis Rheum 2010 62(4)

- Akut gut atağında kullanılan antiinflamauar ilaçlarının hiçbirinin diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir.
- GIS belirtileri veya GIS kanama ve Peptik ülser öyküsü olanlarda NSAİİ çok tercih edilmemelidir
- KBY hastalarında da NSAii'dan uzak durmak gerekir
- Diabetes Mellitus, osteoporoz, ağır enfeksiyon, hipertansiyonu olan hastalarda steroidlerden kaçınmak gerekir.
- Kloritromisin, siklosporin gibi kolşisin ile etkileşen ilaç kullananlarda kolşisin kullanırken dikkat etmek gerekir.
- Bazı atak sırasında şiddetli ağrısı olanlar, multıpl büyük eklem tulumu olanlarda başlangıçta anti inflamatuar tedavi kombine olarak başlanabilir
- Genellikle kolşisin NSAİİ, kolşisin oral steroid, kolşisin eklem içi steroid kombine edilebilir.
- Oral steroid ile NSAİİ kombinasyonu GIS yan etkileri nedeniyle çok kombine edilmemelidir.

Slobodnick A Rheumatology 2018:57

# Akut atağın önlenmesi (Profilaksi)

- Ürik asit düşürücü tedaviler başlandıktan hemen sonra ürik asit seviyesinin düşmesine bağlı ürat kristallerindeki hareketlenmeye bağlı olarak gut artriti tetiklenebilmektedir.
- Gut için başlanan ürik asit düşürücü tedaviden sonra gut atağının başlaması hastalarda olumsuz etki yaparak ürik asit düşürücü tedaviye devam etmek istemeyebilirler.
- Hiperürisemi tedavisinden önce bu hastalara anti inflamatuar tedavi vermek bu sorunu çözecektir. Anti inflamatuar tedavi 1 veya 3 ay öncesi başlanması yeterli olacaktır.
- Anti inflamatuar tedavi için en uygun ajan kolşisindir. Kolşisin 2x0.5 mg verilmelidir.
- Kolşisin kullanılamayan durumlarda NSAİİ verilebilir.
- Kolşisin ve NSAİİ'ların kullanılmadığı durumlarda 1x10 mg prednisolone eşdeğeri steroidler verilebilir.
- Ürik asit düzeyi hedef seviyesi olan artritli gut hastalarında 6 mg/dl altı, tofüslü gut hastalarında tofüs çözülüp ürik asit seviyesi 5 mg/dl altına indikten 6 ay sonrasına kadar devam edilmelidir.

Slobodnick A Rheumatology 2018:57

- Gut atak profilaksisindeki ilk çalışma kolşisin ile probenesid kombinasyonu çalışmasıdır.
- Kolşisin probenecid grubunda ayda 0.19 atak gözlenirken diğer plasebolu grupta ayda 0.48 atak gözlenmiş.
- Allopurinol ile yapılan ilk çalışmada bir gruba kolşisin 2x0.6 mg verilirken diğer gruba günde 2 kez plasebo verilmiştir.
- 6 aylık tedavi süresinde kolşisin grubunda 12 atak gözlenirken plasebo grubunda 65 atak oluşmuştur.
- Kolşisin grubunun %33'ü en az bir gut atağı yaşarken, plasebo grubunun %77'si en az bir gut atağı yaşamıştır.
- Kolşisini 6 aydan kısa kullananlarda daha fazla gut atağı gelişmiştir.

Paulus HE Arthritis Rheum 1974 17:609, Borstad GC J Rheumatol 2004 43;31, Pascart T, Jt Bone Spine 2016

- Gut profilaksisinde kolşisinin optimal süresi ile ilgili çalışmada hastalar kolşisini 3-6 ay (1. grup), 7-9 ay (2.Grup) ve 10-12 ay (3.grup) kullanmıştır.
- 1 yıllık takip sonunda grup 1 hastaların %54'ü, Grup 2 hastaların %27.5'u, grup 3 hastaların %23'ü en az bir atak yaşamıştır.
- Atak geçiren hastaların atak geçirdikleri sürenin ortalaması grup 1 için 8 ay, grup 2 ve grup 3 için 11 ay hesaplanmıştır.
- Bu çalışma sonrası gut atak profilaksis için kolşisin süresinin 7-9 ay kadar olması sonucu ortaya çıkmıştır.
- Genel anlamda kolşisin profilaksisinin en az 6 ay veya tofüs çözüldükten sonra 6 ay kadar devam edilmesi önerilmektedir.

Karımzadeh H J Res Med Sci2006;11, Wortmann RL Clin Thera 2010; 32,

# EULAR 2016 Gut Tedavi Önerileri

- **Başlangıç prensipleri:**
- A. Bütün hastalara gut ile bilgi verilmelidir. Gut oluşum mekanizmaları, ve tedavi edilebilir bir hastalık olduğu anlatılmalıdır. Gut ile ilişkili hastalıklar için bilgi verilmelidir. Akut gut atağının tedavisi ve ürikasit düşürücü tedavinin ömür boyu süreceği anlatılmalıdır.
- B. Yaşam tarzı ile ilgili tavsiyelerde bulunulmalıdır
- Obez olanların kilo vermesi, alkol tüketiminin kısıtlanması (özellikle bira), enerji içecekleri, ağır yemekler, proteinden zengin ağır kırmızı ve beyaz et menülerinden uzak durulması gerekmektedir. Yağı düşük diyetler önerilmelidir. Günlük egzersiz yapmaları cesaretlendirmelidir.
- C. Gut tanısı alan bütün hastalar renal yetmezlik, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, SVO, periferal damar hastalığı, obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve sigara içimi açısından sorgulanmalıdır.

# EULAR 2016 Gut Tedavi Önerileri

- 1. Gut atağı tedavisi mümkün olan en kısa süre içinde başlanmalıdır. Bilinçli hastalar eğitildikten sonra atak başlama anında tedaviye başlayabilir. İlaç seçimi hastanın durumuna göre planlanmalıdır. İlaç kontraendikasyonu, önceki tedavi tecrübesi, atak başladıktan sonra geçen süre, tutulan eklem ve eklem sayısına göre ilaçlar seçilmelidir.
- 2. Kolşisin ilk tercih edilmesi gereken anti inflamatuar ajandır. 1 mg (2 draje) kolşisin yutturulduktan sonra 1 saat sonra 0.5 mg'lık 1 draje daha yutturulmalıdır. NSAİİ kolşisine ilave veya monoterapi şeklinde kullanılabilir. 30-35 mg prednisolone eş değeri steroid 3-5 gün kadar kolşisine ilave veya monoterapi şeklinde verilebilir. Eklem sıvı örneği alınanlara triamsolone grubu steroid eklem içine uygulanabilir. KBY hastalarında kolşisin ve NSAİİ kombinasyonundan uzak durmak gerekir. Klaritromisin ve siklosporin gibi sitokrom 3A4 inhibitörü kullananlarda kolşisinden kaçınılması gerekir.

# EULAR 2016 Gut Tedavi Önerileri

- 3. Kolşisin, NSAİİ, ve Steroid kullanılamayan sık atak geçiren hastalara IL-1 antagonistleri verilebilir. IL-1 antogonisti kullanan hastalara serum ürik asit düşürücü tedaviler hemen başlanmalıdır.
- 4. Gut artriti profilaksisi hastalara anlatılarak başlanması gerekir. Ürik asit düşürücü tedavinin il 6 ayında verilmelidir. Kolşisin ile profilaksi 0.5 mg-1 mg/gün ile yapılmalıdır. Renal yetmezliği olanlarda doz azaltılmalıdır. KBY ve statin kullanan hastalarda kolşisinin nöromusküler yan etkileri dikkat edilmelidir. Kolşisin profilaksis sırasında güçlü Sitokrom 3A4 inhibörleri yazılmamalıdır. Kolşisin kullanılamayan durumlarda düşük doz NSAİİ profilakside kullanılabilir.

# EULAR 2016 Gut Tedavi Önerileri

- 5. Ürat düşürücü Ajanlar (UDA) lar hastanın ilk atağında itibaren düşünülmesi gerekir. Hastaya bu konuda bilgi verilmelidir. Yılda 2'den fazla gut atağı, tofüsü, ürolitiyasizi olan hastalara UDA başlanmalıdır. UDA 40 yaşından önce hastalığı başlayanlara, UA düzeyi >8 mg/dl olanlara, KBY, HT, iskemik kalp hastalığı, KY olanlara hemen başlanmalıdır.
- 6. UDA kullananlarda UA seviyesi 6 mg/dl altına hedeflenmelidir. Ağır kronik gut artriti, tofüslü gutu ve sık gut artrit atağı geçirenlerde UA seviyesi 5 mg/dl altında hedeflenebilir. SUA <3 mg/dl düşürülmemelidir. Tofüsü ve artrit atakları kontrol altına alındıktan sonra UA 6 mg alında hedeflenebilir.

# EULAR 2016 Gut Tedavi Önerileri

- 7. UDA düşük dozlarda başlanıp. UA seviyesini <6mg/dl altında tutacak doza kadar artırılmalıdır. UA seviyesi ömür boyu <6 mg/dl altında tutulmalıdır.
- 8. normal böbrek fonksiyonu olanlarda başlangıç olarak allopurinol 100 mg/gün dozunda başlanılması önerilmektedir. İhtiyaca göre allopurinol dozu 2-4 haftada 100 mg artırılarak hedef UA seviyesi ulaşıncaya kadar devam edilir allopurinol maksimum 800 mg/güne kadar çıkılabilir. Maksimum allopurinol dozuna ulaşılamayan hastalara ürikoz ürik ajanların eklenebileceği gibi diğer bir Xantine oksidaz inhibitörü febuxostat a geçilebilir. Allopurinola tolere edemeyen hastalara direkt olarak febuxostata geçilebilir.

# Kalsium Pirofosfat Depo Hastalığı (CPPD)

- CaPP kristallerinin eklemde ve yumuşak dokularda çökmesi ile karakterize hastalıktır.
- Yaş ile beraber prevalansında artış gözlenmektedir.
- Prevelansı % 4-7 arasındadır.
- Hastaların  % 15’i 65 - 74 yaş arasında, %36’sı 75 - 84 yaş arasında, %50’si de 84 yaşın üstündedir.

# CaPP Kristal Depo Hastalığı

- Asemptomatik sessiz seyreden formu; Kıdırdak kalsifikasyonu (EULAR 2011) veya kondrokalsinosis olarak bilinir. Bu hastaların çekilen grafilerinde eklemlerde kalsinosiz gözlenir. Hastalar dikkatli sorgulandığında bu hastalarda el bilek belirtileri ve genu varum deformitesi tespit edilebilir .
- Akut gürültülü formu; Akut CaPP kristal artriti (Yalancı Gut) olarak bilinir. Eklem sıvısında polarize ışık mikroskopisinde ramboid şeklinde kristallerin gösterilmesi ile Gut hastalığından ayrılır. En sık diz eklemi etkilenmiştir. Bunun dışında el bileği, omuz ve dirsek eklemlerinde de tutulumu olabilir. Artrit atağı genelde birkaç gün ile bir kaç hafta içinde kendiliğinden geçer. Sonra tekrarlayabilir. Diz eklem artriti (%50) dışında el bileği, omuz, ayak bileği eklemlerinde de artrit gözlenebilir. Paratriod ameliyatı, bifosfanat tedavisinden sonra artrit atağı tetiklenebilir.
- Kronik CaPP inflamatuvar artrititi (psödo RA) simetrik poliartrit ile seyreder. Beraberinde sabah tutukluğu, halsizlik ve yorgunluk görülür. Eklem sıvısında CaPP kristalleri gösterilir. Genellikle alt ve üst ekstremite eklemlerinin simetrik tutulumu söz konusudur. Çok nadiren de ileri yaşlarda hastalar ateş genel durum bozukluğu yapacak kadar ağır klinik tablo ile gelebilir.

# CaPP Kristal Depo Hastalığı

- Osteoartrit benzeri CaPP artriti (psödo OA): en sık görülen formu budur. Diz protezine giden hastaların %20'sinde CaPP kristalleri gösterilmiştir. CaPP artritinin %50'si yalancı artroz kliniği ile seyreder. En çok diz eklemi etkilenir. Bunun dışında MKF, Kalça, Omuz, Dirsek ve Omurgalar etkilenir.
- Ağır Dejeneratif eklem hastalığı; Daha nadir görülür. Charcot eklemindeki gibi ağır destrüksiyon ile seyreder. Charcot eklemi nöropatiye eşlik ederken CaPP artritinde nörolojik defizit gözlenmez.
- Spinal tutulum; Bazı hastalarda omurgalarda ağrı tutukluk ve ileri dönemlerde ankiloz gözlenebilir.

# CaPP Artrit Atağının Tedavisi

- Monartrit ataklarında eklem içine steroid enjeksiyonu etkili seçenektir.
- Tekrarlayan veya poliartiküler ataklarda NSAİİ ve kolşisin tedavisi gündeme gelir.
- Artrit atağında ilk 24 saat içinde 3 draje kolşisin 8 saat arayla yutturulmalıdır. Daha sonra 2x 0.5 mg dozunda atak çözülünceye kadar tedaviye devam edilmelidir.
- Kolşisinin CAPP artritdeki kullanımı uzman görüşüne dayanmaktadır.
- Küçük bir çalışmada 17 hastanın 14'ünde İV olarak 1-2 mg uygulanan kolşisin CaPP artritinde etkili olduğu görülmüştür. Semptomları 24 saat içerisinde başlayanlarda daha etkili sonuç alınmıştır.
- 39 hastanın alındığı çalışmada ihtiyaca göre hastalara 8 ile 20 hafta arası 2x0.5 mg kolşisin veya plasebo verilmiş. 5 ay sonunda kolşisin alan grupta artrit bulguları daha iyiymiş.
- Yapılan bir başka çalışmada kolşisn 2x 0.5/gün alan grupta tedavi öncesi 9.3 olan atak sayısı 2.4'e düşmüştür. Kolşisin öncesi 35 atak gerçekleşirken kolşisinden sonra 10 atak gelişmiştir.

Spilberg I Ann Rheum Dis 201170; tabatabai MR Arthritis Rheum 1980; 23(9),
Das SK Osteoarthr Cart 2002;10

# Ailevi Akdeniz Ateşi

- Kolşisin
  - 1972
    Prof. Dr. Emir Özkan
    Dr. S. E. Goldfinger

- Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1972; 287: 1302.
- Ozkan E, Okur O, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. Med Bull Istanbul 1972; 5: 44-9.

# Ailevi Akdeniz Ateşi

- Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF)
- Otozomal resesif / dominant
- Pyrini kodlayan MEFV genindeki mutasyonlar
- Monojenik otoenflamatuar hastalık M694V, M694I, M680I ve V726A  en sık mutasyonlar
- Kontrolsüz bir IL-1 ve IL-18 salınımı
- 48-72 saat süren tekrarlayan ve kendi kendini sınırlayan inflamatuar ataklar
- Yüksek ateş (38-40 ° C)
- Serozit (karın ve göğüs ağrısı)
- Erizipel benzeri döküntü
- Artrit (genelde büyük)
- Febril uzamış miyalji
- Yüksek akut faz reaktanları (CRP, Sedimentasyon, serum amiloid A
- Kolşisin
- Anti-IL1 beta (Anakinra- Canakinumab)

# EULAR FMF önerileri

1. FMF Tecrübeli hekimler tarafından tanı konulmalı ve takip edilmeli
2. Hedef atakların tam kontrolü ve ataklar arası subklinik inflamasyonun kontrolü.
3. kolşisin tedavisi hemen başlanmalıdır.
4. Kolşisin dozu tek seferde veya bölünmüş dozlarda verilebilir.
5. kolşisin 3x1 dozunda ataklar kontrol altına alınmadığında doz artırılabilir.
6. Kolşisin günlük 5 drajenin üzerinde kullanılmasına karşın atak kontrol edilemez ise biyolojik tedaviler gündeme gelebilir.
7. amiloidosis geliştiğinde tedavi yoğunlaştırılmalıdır. Kolşisin ve biyolojik tedavi

Özen S, et all ann Rheum Dis 2016 75:644-651

8. ilaca yanıt ve toksisite 6 aylık aralıklar ile kontrol edilmelidir.
9. Fiziksel ve psikolojik stres atağı tetikleyebilir. Dozu artırımına gidilebilir.
10. Renal yetmezliği gelişenlerde doz azaltılmalı ve kolşisin toksisitesine dikkat etmek gerekir.
11. karaciğer enzimleri belli aralıklar ile kontrol edilmelidir. 2 katına çıkınca doz azaltılmalıdır.
12. kolşisin toksisitesi için yakın takip edilmelidir.
13. her atağı şüphe ile yaklaş. Başka nedenleri ekarte et. Kolşisin tedavisine devam et.
14. hamilelik laktasyon sırasında kolşisin kesilmemelidir
15. oligospremisi olan erkek hastalarda çocuk düşünüyorlarsa hamilelik öncesi kolşisin dozu azaltılabilir veya kesilebilir.

Özen S, et all ann Rheum Dis 2016 75:644-651

# Behçet Hastalığı

- Vaskülit?
- Oral Ülser
- Genital ülser,
- Üveit
- Deri bulguları (paterji testi, EN, tromboflebit, akne vulgaris)
- Tromboza eğilim , DVT, Budd-chiari,
- SSS, akciğer, GIS
- Özellikle dizde, dirsek, AB, Artrit,
- HLA-B51 ile ilişkilidir.

# Behçet Hastalığında Kolşisin tedavisi

- Kolşisinin Behçet hastalığının mukokutanöz bulgularının tedavisi için çalışmaları mevcut.
- İlk çalışma 1980 yılında Cerrahpaşa'da yapılmıştır.
- 35 kişinin katıldığı çalışmada  eklem tutulumu ve eritema nodozuma etkili olduğu gösterilmiştir.
- İkinci çalışma yine Cerrahpaşa'da 2001 yılında daha fazla hasta ile yapılmıştır. 24 aylık izlem yapılmıştır. Kadınlarda Eritema Nodozum, genital ülser ve eklem bulgularında etkili bulunmuştur. Erkeklerde eklem bulgularında etkili bulunmuştur.

Aktulga  haematologia 1980, yudakul 2001 arthritis Rheumatism

# Teşekkürler

# Study design

COLCOT

Post-myocardial infarction ≤30 days (n=4745 patients)
On statin, anti-platelet agents, ±RAASi, ±BB

↓

Treated according to national guidelines
PCI completed if planned

↓

Colchicine 0.5 mg daily *

Placebo daily *

↓

Primary composite endpoint: Time to first of CV death, cardiac arrest, MI, stroke, or urgent hospitalization for angina requiring coronary revascularization

Secondary endpoints: Components of primary; composite of CV death, cardiac arrest, MI or stroke; total mortality

Montreal Health Innovations Coordinating Center
A Division of the Montreal Heart Institute
MHICC

*provided by Pharmascience (Montreal)

# Patient characteristics

COLCOT

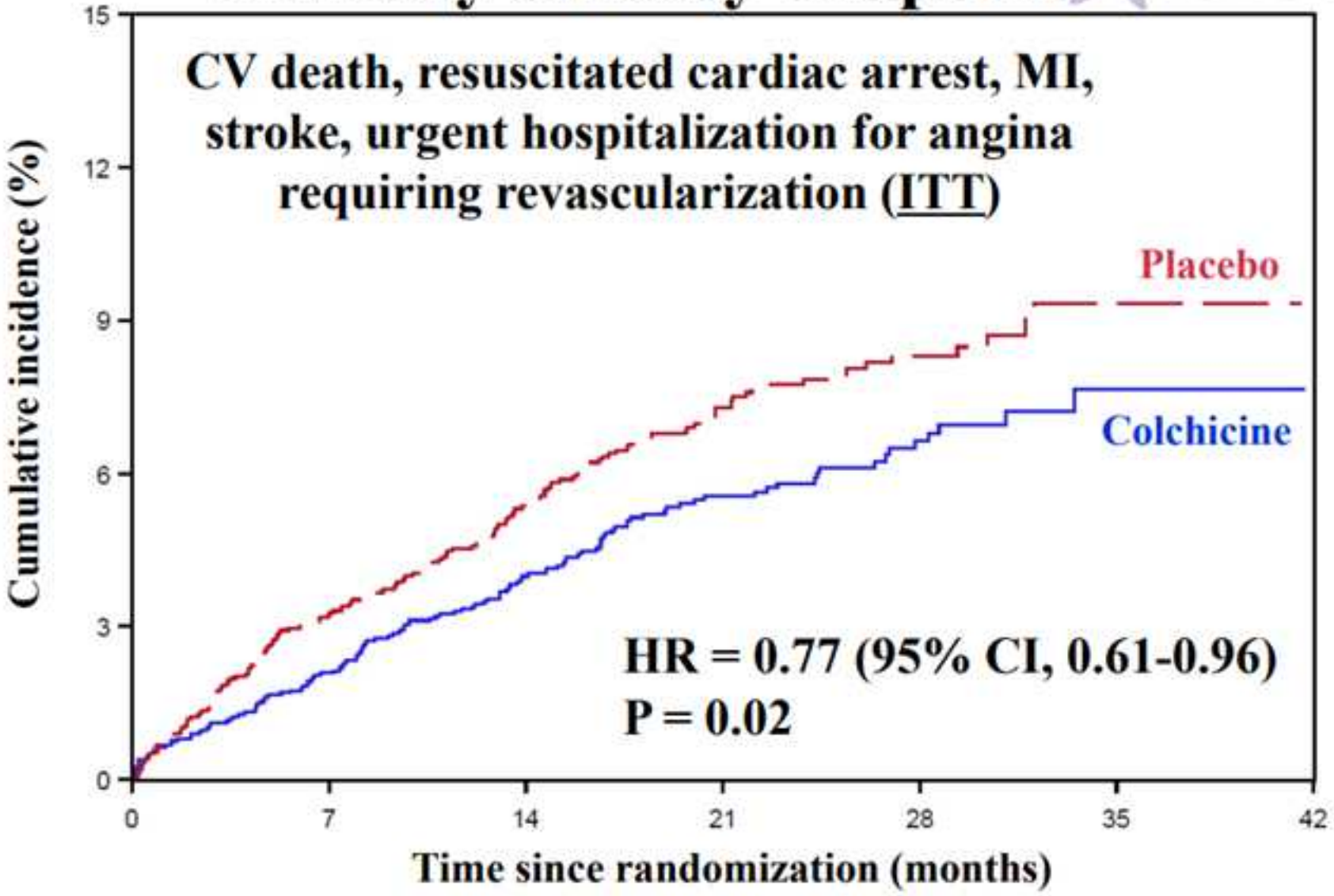
| | Colchicine (N=2366) | Placebo (N=2379) |
|---|---|---|
| Age - years | 60.6±10.7 | 60.5±10.6 |
| Female sex - no. (%) | 472 (19.9%) | 437 (18.4%) |
| Caucasian - no. (%) | 1350/1850 (73.0%) | 1329/1844 (72.1%) |
| Body-mass index - kg/m$^2$ | 28.2±4.8 | 28.4±4.7 |
| Smoking - no. (%) | 708 (29.9%) | 708 (29.8%) |
| Hypertension - no. (%) | 1185 (50.1%) | 1236 (52.0%) |
| Diabetes - no. (%) | 462 (19.5%) | 497 (20.9%) |
| Prior MI - no. (%) | 370 (15.6%) | 397 (16.7%) |
| Prior PCI - no. (%) | 392 (16.6%) | 406 (17.1%) |
| Prior CABG - no. (%) | 69 (2.9%) | 81 (3.4%) |
| Prior HF - no. (%) | 48 (2.0%) | 42 (1.8%) |
| Prior stroke/TIA - no. (%) | 55 (2.3%) | 67 (2.8%) |

# Patient characteristics

COLCOT

| | Colchicine (N=2366) | Placebo (N=2379) |
|---|---|---|
| Index MI to randomization - days | 13.4 ± 10.2 | 13.5 ± 10.1 |
| PCI for index MI - no. (%) | 2192/2364 (92.7%) | 2216/2375 (93.3%) |
| Aspirin - no. (%) | 2334 (98.6%) | 2352 (98.9%) |
| Other anti-platelet agent - no. (%) | 2310 (97.6%) | 2337 (98.2%) |
| Statin - no. (%) | 2339 (98.9%) | 2357 (99.1%) |
| Beta-blocker - no. (%) | 2116 (89.4%) | 2101 (88.3%) |

# Primary efficacy endpoint




| No. at Risk | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Colchicine | 2366 | 2284 | 1868 | 1230 | 628 | 153 | 0 |
| Placebo | 2379 | 2261 | 1854 | 1224 | 622 | 144 | 0 |

# Major Clinical Outcomes COLCOT

| Clinical Outcome<br>Intent-to-treat population | Colchicine<br>N=2366 | Placebo<br>N=2379 | Hazard Ratio<br>(95% CI) | P<br>Value |
|---|---|---|---|---|
| Primary composite endpoint - no. (%) | 131 (5.5%) | 170 (7.1%) | 0.77 (0.61-0.96) | 0.02 |
| CV death - no. (%) | 20 (0.8%) | 24 (1.0%) | 0.84 (0.46-1.52) | |
| Resuscitated cardiac arrest - no. (%) | 5 (0.2%) | 6 (0.3%) | 0.83 (0.25-2.73) | |
| Myocardial infarction - no. (%) | 89 (3.8%) | 98 (4.1%) | 0.91 (0.68-1.21) | |
| Stroke - no. (%) | 5 (0.2%) | 19 (0.8%) | 0.26 (0.10-0.70) | |
| Urgent hospitalization for angina requiring revascularization - no. (%) | 25 (1.1%) | 50 (2.1%) | 0.50 (0.31-0.81) | |
| Secondary composite endpoint - no. (%) | 111 (4.7%) | 130 (5.5%) | 0.85 (0.66-1.10) | |
| Death - no. (%) | 43 (1.8%) | 44 (1.8%) | 0.98 (0.64-1.49) | |
| DVT or pulmonary embolus - no. (%) | 10 (0.4%) | 7 (0.3%) | 1.43 (0.54-3.75) | |
| Atrial fibrillation - no. (%) | 36 (1.5%) | 40 (1.7%) | 0.93 (0.59-1.46) | |

# Covid tedavisinde Colchicine

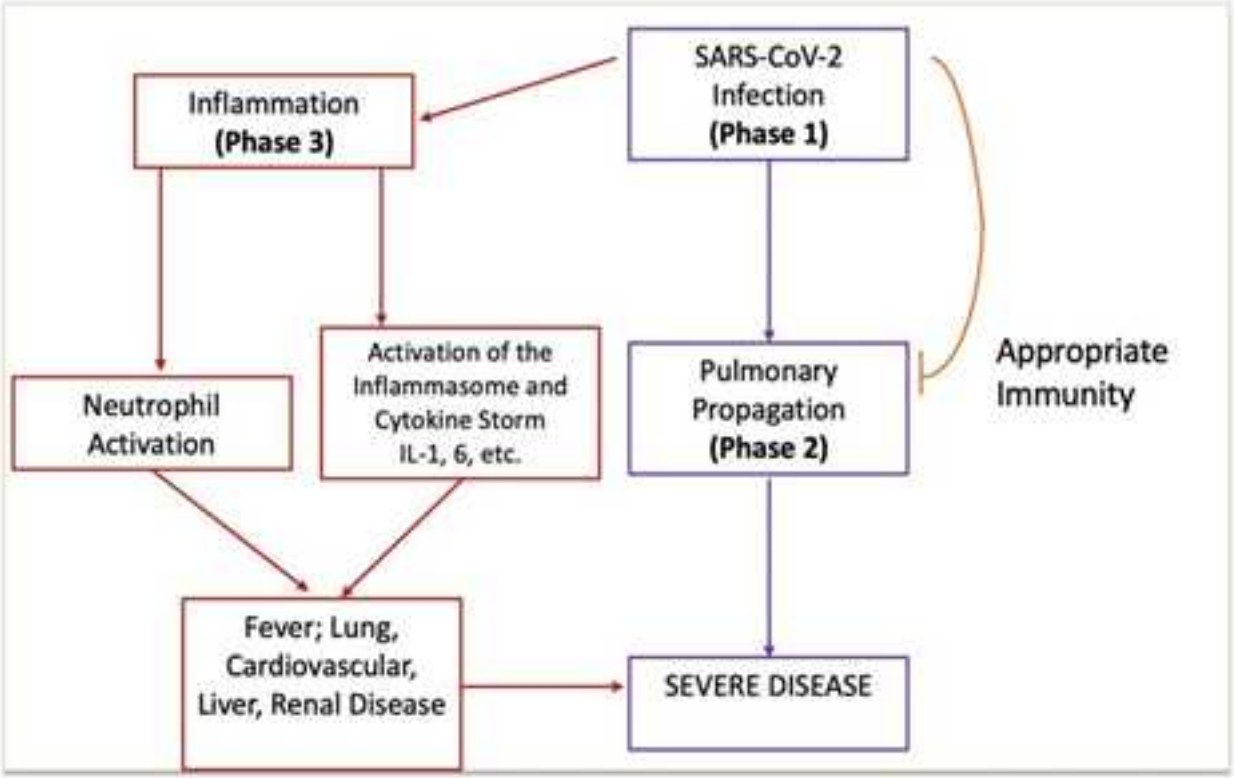



**Figure 1.**
Model of COVID-19 severity. IL, interleukin.

Reyes AZ, Ann Rheum Disease 2021 80(5) 550-557

- 87 COVİD hastasının verileri retrospektif olarak incelendiğinde kolşisin alan grubta mortalitenin daha düşük olduğu gösterilmiştir.
- Yunanistanda 105 hastanın katıldığı açık prospektif çalışmada hastanede yatan hastalarda kolşisin kullananlarda DSÖ hastalık değerlendirme skalasında daha az kötüleşme olduğu gösterilmiştir.
- Standart tedaviye ilave Kolşisin kullanan 112 hastanın verileri 140 standart tedavi alan hastalar ile karşılaştırılmış. Kolşisin kullananlarda survival %84 bulunmuş kullanmayanlarda %64 bulunmuş.
- 38 kişinin katıldığı açık randomize bir çalışmada 7. günde yüksek doz oksijen desteği alan hastaların oranı %6 karşı %39 bulunmuş. CRP seviyesinde anlam oranda düşme tespit edilmiş. 10 günde daha fazla taburcu olmuş %94 -%83

Reyes AZ, Ann Rheum Disease 2021 80(5) 550-557

# Teşekkürler