

Kolşisin 2011

Colchicine 2011

Mehmet Tunca

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Özet

Eski ve etkin bir anti-inflamatuvar ilaç olan kolşisin, kısmen terapötik indeksinin düşük olması ve ciddi toksisite potansiyeli nedeniyle, geniş bir kullanım alanı bulamamıştır. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında sürekli ve gut hastalığının akut atak döneminde kesin endikedir; diğer endikasyon alanları o kadar kesin değildir. Son on yılda ilacın etki mekanizması, özellikle çocuklarda ve gebelerde kullanım ilkeleri, yetersiz yanıt ve tedaviye dirençli hastaların tanımlanması gibi konularda gelişmeler olmuştur. Beri yandan kolşisin kullanan yaşlı hastalardaki göreceli artış ve makrolid grubu antibiyotiklerle statinlerin yaygın kullanımıyla ilintili ilaç interaksyonları ciddi toksisite sorunlarına yol açabilmektedir.

Anahtar sözcükler: Kolşisin, ailevi Akdeniz ateşi, gut, kolşisin zehirlenmesi

Summary

Colchicine is an old and effective drug with anti-inflammatory properties; however, its indications have been relatively few, partly due to low therapeutic index and potentially serious toxicity profile of the drug. It is clearly indicated in familial Mediterranean fever (regularly and indefinitely) and during the acute attacks of patients with gout, other indications are less clearly defined. The mechanisms of action of the drug, its administration principles particularly among children and pregnant patients, and possible reasons for poor response or resistance to treatment have been better defined during the past decade. On the other hand, serious toxicity may be more evident due to relative increase in proportion of older patients using colchicine and wider consumption of macrolide antibiotics and statins.

Key words: Colchicine, familial Mediterranean fever, gout, colchicine poisoning

Kolşisin insanların yüzyıllardan beri bitkilerden elde ederek kullandığı bir ilaçtır. Özellikle *Colchicum autumnale* (acı çiğdem) bitkisinin toprak altında kalan soğan kısmı ve zambakgillerden *Gloriosa superba* kolşisin içerir. Acı çiğdem yaprak ve çiçeklerinde de bir miktar kolşisin bulunduğu için insan ve hayvanlarda ciddi zehirlenmelere ve ölümlere neden olabilir. “Colchicum” adı bu bitkilerin bolca bulunduğu ve günümüz Gürcistan topraklarında bulunan efsanevi Colchis vadisinden gelmektedir.

Kolşisinin Tarihçesi

Kolşisinin yazılı olarak kayda geçmesi muhtemelen Ebers papirüsü ile başlar (MÖ 1500). Başlangıçta katartik olarak ve daha sonraları artiküler ağrılar için kullanıldığı anlaşılmaktadır.^[1] Bugünkü Çukurova bölgesinde doğan (MS 40-90 yılları, Anazarbus, Kilikya) ve Roma’da askeri hekim olarak çalışan Yunanlı botanikçi Pedanius Dioscorides, “colchicum” dahil yaklaşık 600 bitkinin tanımını *De Materia Medica* (Tıbbi Maddelere Dair) isimli 5 ciltlik ki-

İletişim / Correspondence:

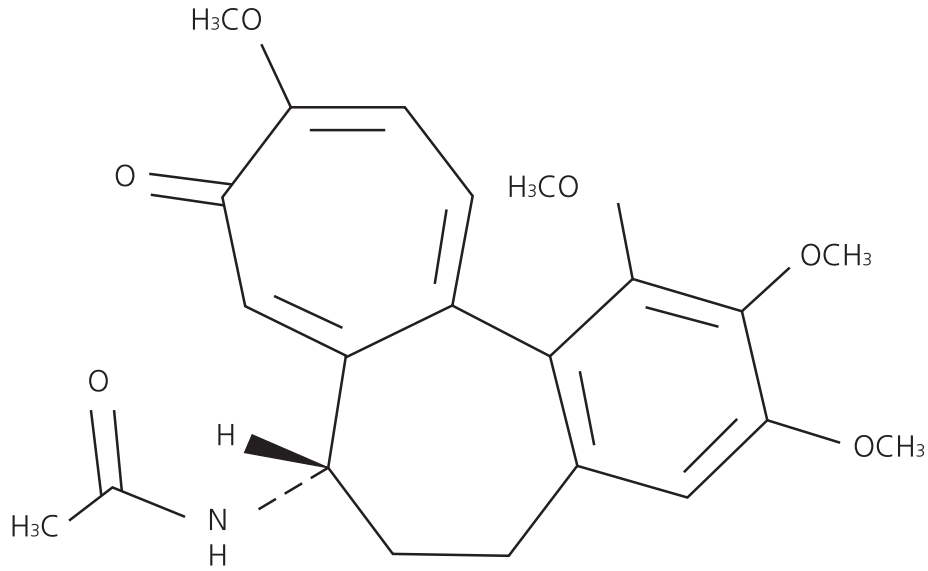
Dr. Mehmet Tunca, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir. e-posta: mehmet.tunca@deu.edu.tr

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.12.001
Karekod / QR code:



Bu makale XII. Ulusal Romatoloji Kongresi’nde (16-20 Ekim 2011, Antalya) sunulmuştur.



Şekil 1. Kolşisinin kimyasal yapısı.

tabında mükemmel bir şekilde yapmış ve bu kitap 16. yüzyıla kadar temel referans olmuştur.* Yine Anadolu topraklarından (Aydın ili) Tralles’li Alexander (525-605), “colchicum”u artiküler orijinli ağrıların tedavisinde önermiştir. Daha sonraki dönemlerde Baron von Störck (1763), “colchicum”un gut ve ödem tedavisinde etkin olduğunu bildirmiş, kendisi de gut hastası olan Benjamin Franklin (1706-1790) “colchicum”u ABD’ye tanıtan kişi olmuştur. Pelletier ve Caventou (1820) “colchicum”dan kolşisini izole etmişlerdir.^[1] İlacın kimyasal yapısı ancak 1955 yılında belirlenmiştir (Corrodi ve Hardegger). Merck’s Manual of the Materia Medica’nın 1899 yılı baskısı sayfa 29’da “Colchicine Merck.-Cryst.”nin romatizma, gut, üremi, kronik siyatik, astma ve serebral konjesyonda kullanılabilceği; önerilen dozun günde 2-3’e bölünerek toplam 1/120-1/30 grain (0.5-2 mg) olduğu yazılmıştır.

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) hastalığının bilinen tek etkin ilacı kolşisindir. Oysa E. Sohar ve ark.’nın 1967 tarihli, konunun başlıca kaynak yayınlarından biri olan yazısında oral ve intravenöz kolşisin denenmiş fakat yarar sağlamamış ilaçlar arasında zikredilmektedir.^[2] Bu olumsuz sonucun olası nedeni ilacın önceleri salt akut atak dönemlerinde kullanılması olabilir. 1972 yılında, eşzamanlı olarak Boston’dan S.E. Goldfinger 5 hastada ve İstanbul Üniversitesi’nden E. Özkan ve ark. 14 hastada elde ettikleri olumlu sonuçları ayrı ayrı yayınlamışlardır.^[3,4] Bu tarihten sonra kolşisin AAA tedavisinde temel ilaç olmuştur. 1986’da D.

Zemer ve ark. tarafından yayınlanan çalışma kolşisin kullanımının amiloidoz gelişmesini engellediğini kanıtlamıştır.^[5]

Kolşisin Farmakokinetiği

Kolşisin nötral ve liposolubl bir trisiklik alkaloiddir (Şekil 1). Albümine düşük affiniteyle bağlanır (%32), biyoyararlanım oranı %50’den azdır. Oral tabletleri 0.5, 0.6 veya 1.0 mg olarak üretilmektedir; intravenöz formu toksisite riski nedeniyle terk edilmektedir.^[6,7]

İlacın absorpsiyonu jejunum ve özellikle ileumda olmaktadır. Oral alımda T_{max} 0.5-2 saattir, 6 saat sonra enterohepatik dolaşımdan dolayı ikinci bir zirve yapar. Esas olarak karaciğerde sitokrom P450 sistemi (CYP 3A4 izoformu) yoluyla ve colchicine, demethylcolchicine veya colchicine glucuronide olarak atılır. İlacın yaklaşık %20-30’u da idrarla atılır.^[8] Kolşisin ile ortak metabolizma yolunu kullandıkları için interaksyona girebilecek ilaçlar **Tablo 1**’de gösterilmiştir.

Kolşisinin terapötik indeksi düşüktür; dengeye ulaştığı zamanki plazma konsantrasyonu 0.5-3 ng/mL’dir ve toksisite 3 ng/mL’den itibaren görülür. Ortalama $T_{1/2}$ oral alımdan sonra 9-16 saattir. $T_{1/2}$ renal veya hepatic yetmezlikte 2-3 kat, ikisinde birden yetmezlik varsa 10 kat uzar.

Kolşisin anneden fetüse ve süte geçer. Son yıllarda artan sayıdaki gözlemlere göre gebelerde kolşisin kullanımı teratojenik değildir. Anne sütünden bebeğe geçen kolşisin kayda değer bir sorun yaratmadığı bilinmektedir.^[9-11]

*Bu ilginç kitabın 1655 yılında yapılmış İngilizce çeviri metnine şu bağlantıdan ulaşılabilir: http://www.therenaissance.com/images/DIOSCORIDES-Books_2_-4.doc 4. kitap, bölüm 84.

Etki Mekanizması

Kolşisin tubuline bağlanarak onun yeni mikrotubulle polimerize olmasını engeller (anti-mitotik etki), membranlardaki adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır (E-selektinler ve L-selektinler) ve nötrofil kemotaksisini inhibe eder.^[12] Yakın geçmişte yayınlanan bir çalışmada kolşisinin purinerjik reseptörlerden P2X grubunda caspase-1 matürasyonu ve IL-1 β salımı için gerekli olan "pore" oluşumunu engelleyerek anti-inflamatuvar bir etki gösterdiği bildirilmiştir.^[13] Kolşisinin intrasellüler düzeyi nötrofillerde diğer hücrelerden daha yüksektir. Bunun nedeni nötrofillerde P-glycoprotein efflux pompasının bulunmaması olabilir.^[14]

Gut Hastalığında Kolşisin Kullanımı ve Dozajı

Kolşisinin akut artrit döneminde etkinliği kesindir. Tedaviye olabildiği kadar erken atak evresinde başlanmalı, 0.5 mg oral tabletler saat başı 1 adet ve hasta rahatlayana kadar ya da gastrointestinal yan etkiler belirene kadar devam edilmelidir (toplam 6-8 tablet). Hiperürisemi tedavisi sırasında oluşabilecek alevlenmelere karşı iyi bir engelleyici ajan olarak kullanılabilir (1.0-1.5 mg/gün). Sürekli kullanımının etkinliği tartışmalıdır. Yaşlı hastalarda ilaç interaksiyonları ve artan toksisite riski nedeniyle daha dikkatli olmak gerekir.^[15,16]

Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığında Kolşisin Kullanımı ve Dozajı

Kolşisinin mutlak endike olduğu tek hastalık AAA'dır. Yetişkinlerde 1.5-2.0 mg/gün sabah-akşam şeklinde verilebilir. Günlük dozu tek seferde almak da muhtemelen sorsuzdur. Kolşisin dozu geçici olarak (veya nadiren sürekli) 2.5-3.0 mg/gün olabilir. Atağı presipite edebilecek etkenler önceden kestirilebiliyorsa birkaç gün önceden doz artışı uygun olur (**Tablo 2**). Böbrek yetmezliği varsa (GFR <10 mL/dk) ilaç dozu 1.0 mg/gün olmalıdır, karaciğer yetmezliği için kesin bir rehber olmamakla beraber ağır hastalarda dozu yarı yarıya azaltmak uygun olacaktır.

Çocuklarda kolşisin dozajı; 5 yaşından küçükler için 0.5 mg, 5-10 yaş için 1.0-1.5 mg ve 10 yaşından büyükler için 1.5-2.0 mg'dır, 2.0 mg ile yanıt alınmamışsa doz artışı yararlı olmamıştır.^[17] Bir diğer çalışmada pediatrik yaş grubunda dozaj saptaması için vücut yüzölçümü de kullanılmış ve ortalama doz 0.03 \pm 0.02 mg/kg/gün ve 1.16 \pm 0.45 mg/m²/gün olarak verilmiştir. Beş yaşından küçük çocuklarda bazen 0.07 mg/kg/gün veya 1.9 mg/m²/gün gibi yüksek dozların gerekli olabileceği aynı yazıda belirtilmiştir.^[18] Düzenli bir kolşisin tedavisi uygulanan çocukların kilo ve

Tablo 1. CYP 3A4 ile ilintili ilaç etkileşimleri.

Kompetitörler	İnhibitörler
<ul style="list-style-type: none">• Diltiazem• Estrojen• Eritromisin• Nifedipin• Statinler• Terfenadin	<ul style="list-style-type: none">• Diltiazem• Eritromisin• Greyfurt suyu• Ketokonazol• Klaritromisin

Tablo 2. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığında atakları provoke edebilecek etkenler.

<ul style="list-style-type: none">• Ağır fiziksel yorgunluk yapan eylemler• Stres (sınav, önemli bir görüşme vs)• Menstruasyon• Soğuğa maruz kalma• Uzun süren yolculuklar• Enfeksiyonlar
--

hemogram değerlerinde belirgin düzelmeler (hemoglobinde ortalama 1.0 g/dL artış) saptanmıştır.^[19]

Amiloidoz Gelişmiş AAA Hastalarında Kolşisin Kullanımı

Kolşisin amiloidozlu AAA hastalarında proteinüriyi azaltmaktadır.^[20] Kesin kanıt olmamakla beraber genel kanı amiloidoz geliştikten sonra bile kolşisin kullanımıyla hastalığın gelişmesinin daha yavaş olacağı şeklindedir, bunun için de hastanın ilacı tolere edebileceği en yüksek dozda kullanması önerilir. Kişisel kanımca, 2.0 mg/gün ile yetinmemek ve 2.5 mg/gün dozunu hedeflemek uygun olacaktır. Amiloidoz nedeniyle renal transplantasyon yapılan AAA hastaları da kolşisini 2.0 mg/gün kullanmalıdır, daha düşük dozlarla ataklar kontrol altına alınmış bile olsa bu doza bağlı kalınmalıdır.^[21] Hastanın kullanmakta olduğu diğer ilaçlar (olası ilaç interaksiyonu) veya yüksek serum kreatinin düzeyi nedeniyle dozu azaltmak gerekebilir.

Diğer Endikasyonlar

Kolşisinin gut ve AAA'den başka endike olabileceği hastalıklar **Tablo 3**'de gösterilmiştir. Behçet sendromunda tek ajan olarak etkinliği sınırlıdır, idame tedavisinde kombinasyonların içinde yararlı olabilir.^[22,23] Kolşisin, Behçet sendromunun her çeşit bulgusu için yaygın olarak kullanılmasına rağmen altı aylık ve küçük sayıda bir hasta grubunda (n=35) ve ülkemizdeki ilk plasebo kontrollü bir ilaç çalışmasında, sadece eritema nodosum ve artraljiye faydalı olduğu gösterilmiştir.^[24] Daha sonra iki sene süreli ve 116 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, deri lezyon-

ları ve eklem yakınmaları olan erkek ve kadınlar ayrı ayrı değerlendirilmiş; günlük 1-2 mg kolşisinin erkeklerde sadece artrite, kadınlarda ise artrit yanında genital ülser ve eritema nodosumda da plaseboya karşı anlamlı olarak etkili olduğu gösterilmiştir.^[25] Kolşisin Behçet sendromunun diğer lezyonları için çalışılmamıştır. Primer bilyer sirozda etkili olsa da metotreksattan daha zayıf kalmıştır.^[26] Klinik belirtileri AAA hastalığını kısmen andıran ve ayırıcı tanıda bazı zorluklara yol açan PFAPA (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis*) hastalığında kolşisin atak aralarını uzatarak yararlı bulunmuştur; bu gözlem tanı kargaşasına da olumsuz etki yapabilir.^[27]

Kolşisinin Yan Etkileri

Genellikle ilacın ilk yan etkileri gastrointestinal sistemden başlamakta (bulantı, kusma, karında kramp ve diyare) ve belki de böylece daha yüksek dozlara çıkılarak fatalite riski yüksek yan etkilerin oluşmasını engellemektedir. Ölümle sonuçlanan tedavi olgularının çoğu intravenöz kolşisin uygulanan hastalar arasında olmaktadır. Bunun bir nedeni parenteral uygulamada gastrointestinal yan etki potansiyelinin düşük kalması olabilir. Bazı hastalarda görülen ve tedaviyi engelleyebilen kronik diyare laktozdan arınmış diyetle azalabilir.

Kolşisine bağlı miyopati genellikle yüksek riskli hastalarda görülür, ilaç etkileşimleri hatırdta tutulmalıdır. Nadiren, görünürde hiçbir predispozisyonu olmayan hastalarda da miyopati oluşabilir.^[28,29] Şiddetli proksimal güçsüzlük, artmış kreatin kinaz (CPK) düzeyleriyle tanı konur ve kolşisin kesildikten 4-6 hafta içinde tümüyle düzelir. Nöropati (disestesia, azalmış tendon refleksleri) klinik olarak daha siliktir fakat düzelme daha yavaş ve bazen tam değildir. Daha ağır durumlarda asending paralizi, delirium ve koma görülebilir.^[30]

İlaç interaksiyonları kolşisin kullanan hastalarda miyopatinin başlıca nedenidir ve özellikle tedavi alan AAA hasta popülasyonunun yaş ortalaması yükseldikçe bu gibi sorunların artma olasılığı vardır. Nitekim kolşisin ile pravastatin dahil olmak üzere bütün statinlerle miyopati ve rabdomyoliz şeklinde toksisite bildirilmiştir.^[31-34] Makrolid grubu antibiyotiklerde de ilaç interaksiyonuyla toksisite riski yüksektir.

Her ne kadar terapötik dozlarda nadir olsalar da lökopeni, trombositopeni ve hemolitik anemi gibi hematolojik yan etkiler görülebilir. Ayrıca döküntü, iştah artışı (~%0.2), hafif alopesi (~%0.2) görülebilir. Total alopesi ağır intoksikasyondan 10-14 gün sonra ortaya çıkar ve tedricen tümüyle düzelmesi kuraldır. Kolşisin toksisite riskinin özellikle yüksek olduğu bireyler **Tablo 4**'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Kolşisinin gut ve ailevi Akdeniz ateşinden başka endike olabileceği hastalıklar.

- Behçet sendromu
- Primer bilyer siroz
- Skleroderma
- İdiopatik pulmoner fibrozis
- Rekürren perikardit
- Muckle-Wells sendromu
- Epidermolysis bullosa acquisita, çocukluk çağı *linear IgA bullous dermatosis* hastalığı gibi bazı dermatozlar.
- PFAPA (*Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis*)

Tablo 4. Kolşisin toksisite riskinin özellikle yüksek olduğu bireyler.

- Yaşlılar
- İntravenöz uygulama
- Renal yetmezlik
- Hepatik yetmezlik
- Aşırı sayıda ek doz alanlar
- Eşzamanlı siklosporin kullanan hastalar

Kolşisine Yetersiz Yanıt ve Tedaviye Direnç

Bu gibi durumlarda olası nedenler olarak düşük tedavi uyumu, aşırı yan etki profili, genetik olarak emilim veya hücre içine transport defektleri (örn. ABCB1 gen polimorfizmi), M694V homozigozite ve kolşisinin diğer ilaçlarla etkileşerek hızlı elimine olması sayılabilir.^[35-38]

İlaç direnç konusunda ortak bir kriter henüz saptanmamış ve ACR tarafından romatoid artritte kullanılan 20, 50 ve 70 yöntemi önerilmiştir.^[39] Ülkemizde başlatılan çalışmalarla hiç olmazsa Türk hekimleri için ortak kriterlerin saptanması mümkün olacaktır.

Fatal Kolşisin Zehirlenmesi

Genellikle intihar kastıyla, seyrek olarak kaza eseri ve ya iatrojeniktir. Bildirilen lethal dozların dağılımı çok geniş olup 0.5 mg/kg'dan düşük dozdan sonra sağkalım %100, 0.5-0.8 mg/kg'dan sonra mortalite %10, 0.8 mg/kg dozdan sonra ise %100 olarak verilen rakamlar kesin değildir. Buna karşılık 40 mg'dan fazla kolşisin alan hastada ölüm olasılığı yüksektir.^[40] Ülkemizde satılan preparatların emniyetli kapak içermemesi küçük çocukların ilaca ulaşabilme riskini arttırmaktadır.

Erken evrede (2-24 saat) gastrointestinal belirtiler ve lökositoz; ikinci evrede (1-7 gün) respiratuvar distres, kardiovasküler kollaps, paralitik ileus, rabdomyoliz ve renal yetmezlik, delirium ve koma görülebilir. Lökopeni,

trombositopeni, hipokalsemi, hiponatremi, metabolik asidoz aynı dönemde sıktır. Düzeltme evresinde (7-14 gün) total alopesi ve “rebound” lökositoz görülecektir. Bir otopsi raporunda ilacın özellikle böbrek, karaciğer ve kalbde yoğunlaştığı bildirilmiştir; nitekim çok yüksek dozda olmayan ilaçla zehirlenmiş hastalarda bile ani kardiovasküler kollaps görülebildiği için dikkatle izlenmeleri gerekir.^[41,42] Mortalite riski açısından doz kadar tedaviye geç başlanması da önem taşımaktadır, geç gelen hastalar bazen daha düşük dozlarda dahi kaybedilebilir.^[43] Toplam 20 mg kolşisin almasına rağmen exitus olan bir hastada olası lethal intoksikasyon nedeni atorvastatin ile beraber alınması olarak yorumlanmıştır.^[44]

Kolşisin Zehirlenmesinin Tedavisi

Esas olarak semptomatik ve supportiftir. Erken evrede aktif karbon verilebilir ama paralitik ileus varsa kontrendikedir. Lökopeni varsa G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) düşünülebilir. Deneysel olarak antikolşisin antikorları (keçiden elde edilen kolşisine özgü Fab fragmanları) yayımlanmışsa da daha sonraki yıllarda yenilenmemiştir.^[45]

Kolşisin Kullanan AAA Hastasının İzlenmesi

Klinik yanıt tatminkar ise hastanın 6-12 ayda bir kez hemogram, AST, ALT, kreatinin, CRP ve basit idrar incelemesi ile izlenmesi; 2 yılda bir B12 düzeyine bakılması yeterlidir.

Klinik olarak iyi yanıt veren hastalarda bile atak dışı dönemlerde akut faz reaktanları normal değerlerin üstünde seyredabilmektedir. Bu bulgunun uzun erimde amiloidoz gelişmesi veya aterosklerozun akselere olması gibi etkileri kesin olarak bilinmemektedir. Hastalarda serum CRP ve SAA ölçümleriyle tedavinin “optimize” edilmesi uygun olabilir.^[46,47]

Sonuç

Kolşisin etkin bir anti-inflamatuvar ilaçtır. Genellikle emniyetlidir ama terapötik indeksinin düşük olması nedeniyle dikkat edilmesi gerekir. Başka ilaçlarla etkileşme potansiyeli akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Graham W, Roberts JB. Intravenous colchicine in the management of gouty arthritis. *Ann Rheum Dis* 1953;12:16-9.
2. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967;43:227-53.

3. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972;287:1302.
4. Ökan E, Okur O, Ekmekçi A, Özcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul* 1972;5:44-9.
5. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986;314:1001-5.
6. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, La Regina M, Montalto M, Manna R. Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4: 117-24.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Deaths from intravenous colchicine resulting from a compounding pharmacy error – Oregon and Washington, 2007, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:1050-2.
8. Rochdi M, Sabouraud A, Gire V, Venet R, Schermann JM. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after i.v. and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:351-4.
9. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, Ben-Chetrit E. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:143-8.
10. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:245-6.
11. Ben-Chetrit E, Schermann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1996;39:1213-7.
12. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, et al. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest* 1995;96:994-1002.
13. Marques-da-Silva C, Chaves MM, Castro NG, Coutinho-Silva R, Guimaraes MZ. Colchicine inhibits cationic dye uptake induced by ATP in P2X2 and P2X7 receptor-expressing cells: implications for its therapeutic action. *Br J Pharmacol* 2011; 163:912-26.
14. Ben-Chetrit E, Levy M. Does the lack of the P-glycoprotein efflux pump in neutrophils explain the efficacy of colchicine in familial Mediterranean fever and other inflammatory diseases? *Med Hypotheses* 1998;51:377-80.
15. Neogi T. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2011;364:443-52.
16. Fravel MA, Ernst ME. Management of gout in the older adult. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9:271-85.
17. Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007;119: e474-83.
18. Özkaya N, Yalçınkaya F. Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2003;22:314-7.
19. Özçakar ZB, Kadioğlu G, Sıklar Z, et al. The effect of colchicine on physical growth in children with familial mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 2010;169:825-8.

20. Öner A, Erdoğan O, Demircin G, Bülbül M, Memiş L. Efficacy of colchicine therapy in amyloid nephropathy of familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 2003;18:521-6.
21. Öztürk MA, Kanbay M, Kasapoğlu B, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:S77-86.
22. Gül A. Standard and novel therapeutic approaches to Behçet's disease. *Drugs* 2007;67:2013-22.
23. Cocco G, Chu DC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine. A guide for internists. *Eur J Intern Med* 2010;21:503-8.
24. Aktulga E, Altaç M, Müftüoğlu A, et al. A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica* 1980;65:399-402.
25. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44:2686-92.
26. Leung J, Bonis PA, Kaplan MM. Colchicine or methotrexate, with ursodiol, are effective after 20 years in a subset of patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:776-80.
27. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr* 2008;97:1090-2.
28. Pirzada NA, Medell M, Ali II. Colchicine induced neuromyopathy in a patient with normal renal function. *J Clin Rheumatol* 2001;7:374-6.
29. Sayarlıoğlu M, Sayarlıoğlu H, Özen S, Erkoç R, Gül A. Colchicine-induced myopathy in a teenager with familial Mediterranean fever. *Ann Pharmacother* 2003;37:1821-4.
30. Kuncel RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M. Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med* 1987;316:1562-8.
31. Hsu WC, Chen WH, Chang MT, Chu HC. Colchicine-induced acute myopathy in a patient with concomitant use of simvastatin. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:266-8.
32. Alaylı G, Cengiz F, Cantürk G, Durmuş D, Akyol Y, Menekşe EB. Acute myopathy in a patient with concomitant use of pravastatin and colchicine. *Ann Pharmacother* 2005;39:1358-61.
33. Atasoyu EM, Evrenkaya TR, Solmazgül E. Possible colchicine rhabdomyolysis in a fluvastatin-treated patient. *Ann Pharmacother* 2005;39:1368-9.
34. Tufan A, Dede DS, Çavuş S, Altıntaş ND, İskit AB, Topelli A. Rhabdomyolysis in a patient treated with colchicine and atorvastatin. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1466-9.
35. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:273-82.
36. Ben-Chetrit E, Aamar S. About colchicine compliance, resistance and virulence. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(2 Suppl 53):S1-3.
37. Tufan A, Babaoğlu MO, Akdoğan A, et al. Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 2007;34:1540-4.
38. Söylemezoğlu O, Arga M, Fidan K, et al. Unresponsiveness to colchicine therapy in patients with familial Mediterranean fever homozygous for the M694V mutation. *J Rheumatol* 2010;37:182-9.
39. Ben-Chetrit E, Özdoğan H. Non-response to colchicine in FMF – definition, causes and suggested solutions. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(4 Suppl 50):S49-51.
40. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:407-14.
41. Dehon B, Chagnon JL, Vinner E, Pommery J, Mathieu D, Lhermitte M. Colchicine poisoning: report of a fatal case with body fluid and post-mortem tissue analysis by high-performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr* 1999;13: 235-8.
42. Mullins ME, Carrico EA, Horowitz BZ. Fatal cardiovascular collapse following acute colchicine ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:51-4.
43. Ataş B, Caksen H, Tuncer O, Kirimi E, Akgün C, Odabaş D. Four children with colchicine poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2004;23:353-6.
44. Montiel V, Huberlant V, Vincent MF, Bonbled F, Hantson P. Multiple organ failure after an overdose of less than 0.4 mg/kg of colchicine: role of coingestants and drugs during intensive care management. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:845-8.
45. Baud F J, Sabouraud A, Vicaut E, et al. Treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments. *N Engl J Med* 1995;332:642-5.
46. Berkun Y, Padeh S, Reichman B, et al. A single testing of serum amyloid A levels as a tool for diagnosis and treatment dilemmas in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37:182-8.
47. Düzova A, Bakkaloğlu A, Beşbaş N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21: 509-14.