

Dermatolojide Kolşisin Kullanımı

Use of Colchicine in Dermatology

Emel Eşer

Midyat Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Mardin, Türkiye

ÖZ

Kolşisin uzun yıllardır kullanılan etkili, kolay ulaşılabilen ve güvenilir ilaçlardır. Antimitotik ve anti-enflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda kolşisinin dermatolojik hastalıklarda da etkili ve iyi tolere edilebilen bir ilaç olduğu vurgulanmıştır. Bu derlemede kolşisinin farmakolojik özellikleri, dermatolojide kullanım alanları, yan etkileri ve özel gruplarda kullanımından bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Dermatoloji, kolşisin, tedavi

ABSTRACT

Colchicine is an effective, easily accessible and safe drug that has been for many years. It has an antimitotic and anti-inflammatory effect. Studies have emphasized that colchicine is also an effective and well tolerated drug in dermatological diseases. This review will focus on the pharmacological properties of colchicine, its use in dermatology, its side effects and its use in special groups.

Keywords: Dermatology, colchicine, treatment

Giriş

Kolşisin, tıbbi özellikleri yüzyıllardır tanınan ve günümüzde halen kullanılmakta olan en eski ilaçlardan biridir. Tarihçesi M.Ö. 1500'lü yıllarda Mısır el yazması olan Ebers Papyrus'a kadar uzanmaktadır (1).

Kolşisin, sonbahar çiğdemi olarak da bilinen Colchium Autumnale bitkisinin soğanlarından elde edilen ve yağda çözünen bir alkaloiddir. Uzun yıllardır gut ve Ailevi Akdeniz Ateşi başta olmak üzere çeşitli romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmayan yanı sıra onkoloji, kardiyoloji ve dermatoloji alanında da geniş kullanım alanı bulmaktadır (1).

Farmakokinetik ve Farmakodinamiği

Kolşisin hücre içinde tübülünlere bağlanarak, hücre iskeletini oluşturacak olan mikrotübüllerin polimerize olmasını engeller (2). Bu etkisi ile hücre bölünmesini (mitozun metafaz safhasını) inhibe etmiş olur. Kolşisin bilinen en eski antimitotik ilaçlardır. Kolşisinin antimitotik etkisinin dışında anti-enflamatuvar etkileri de vardır. Anti-enflamatuvar etkisinden, lökositlerin sitokin salınımı, hücre göçünü ve adezyonunu baskılaması sorumludur (1).

Kolşisin oral alımdan sonra esas olarak jejunum ve ileumdan emilir. Biyoyararlanımı kişisel olarak değişiklik gösterse de yaklaşık olarak %45'tir (3). Pik konsantrasyona ortalama 1 saat içinde çıkmaktadır. İnce barsak epitel hücrelerinin lümenine bakan kısmında bulunan



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Emel Eşer, Midyat Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Mardin, Türkiye

Tel.: +90 212 414 30 00 **E-posta:** dremeleser@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0001-7333-3998

Geliş tarihi/Received: 08.12.2020 **Kabul tarihi/Accepted:** 22.12.2020

Atıf/Cite this article as: Eşer E. Use of Colchicine in Dermatology. Dermatoz 2020;11(3):27-30

©Telif Hakkı 2020 Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği / Dermatoz, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Society of Academy of Cosmetology and Dermatology / Dermatoz published by Galenos Publishing House.

P-glikoprotein ve epitel hücrelerinde kolşisini metabolize eden CYP3A4 absorpsiyon üzerinde en önemli etkenlerdendir. Klirensinin %20'lik bir kısmından böbrekler sorumludur. Kolşisin temel olarak hepatobiliyer sistemden atılır (4).

Dermatolojide Sistemik Tedavide Kullanımı

Kolşisinin, çeşitli dermatolojik hastalıklar için etkili ve iyi tolere edilebilir bir tedavi olduğu bildirilmiştir. Ancak veriler çoğunlukla küçük olgu grupları ile sınırlıdır. Behçet hastalığı, edinsel epidermolizis bülloza (EEB), lökositoklastik vaskülit, Sweet sendromu, palmoplantar püstülozis, püstüler psoriasis ve tekrarlayan aftöz stomatit ise kolşisin tedavisinin daha kapsamlı çalışılmış olduğu dermatolojik hastalıklardandır (1).

Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı, tekrarlayan oral ve genital ülserasyonlar, artrit ve üveitin yanı sıra, çeşitli kütanöz, gastrointestinal ve nörolojik tutulumlar ile karakterize sistemik bir vaskülitir (1). Kolşisin, Behçet hastalığında çok sık ve yaygın kullanılan bir ilaçtır. Oral ve genital lezyonlar, artrit ve oküler semptomlar üzerinde etkili bulunmuştur. Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, kolşisin kullanan kadın hastalarda genital ülser ve eritema nodozum sıklığının azaldığı, hem erkek hem de kadın hastalarda artrit tedavisinde etkili olduğu belirlenmiştir (5). Davatchi ve ark.'nın (6) 169 hasta ile yaptıkları çalışmada ise, kolşisin grubunda kontrol grubuna göre oral ve genital ülserler, psödofolikülit ve eritema nodozum lezyonlarında belirgin azalma olduğu, kadın ve erkek hastalar arasında da belirgin bir fark bulunmadığı belirtilmiştir.

Edinsel Epidermolizis Bülloza

EEB, nadir görülen, travmaya maruz kalan yerlerde subepidermal büllelerin oluştuğu kronik otoimmün bir hastalıktır. Patogenezinden tip 7 kollajene karşı gelişen otoantikörler sorumludur (7). Bu hastalığın tedavisinde kolşisinin etkinliği ilk olarak 1989'da raporlanmıştır (1). EEB tanılı 30 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada kolşisin düşük yan etki profili nedeni ile birinci basamak tedavi olarak kabul edilmiş, hastalara 1-2 mg/gün dozunda kolşisin uygulanmıştır. Ek olarak oral prednizon ve dapsone tedavisi de alan bu hasta grubunda remisyon ortalama 9 ay sürmüştür (8). Kolşisinin EEB'de antikör sekresyonunu baskıladığı düşünülmektedir. Kolşisin tedavisi ile serumda tip 7 kollajene karşı oluşan antikörlerin seviyesinde azalma gösterilmiştir. Klinik olarak, mukozal erozyonlarda, özafagus stenozunda, disfaji semptomları ve kütanöz erozyonlarda iyileşme saptanmıştır (9).

Lökositoklastik Vaskülit

Lökositoklastik vaskülit palpe edilebilen purpura ve peteşiler ile karakterize, yaygın görülen bir küçük damar vaskülitidir. Kolşisinin

lökositoklastik vaskülitte etkili olduğunu gösteren birçok olgu bildirimi yapılmıştır. Kırk bir hastadan oluşan prospektif bir çalışmada ise 0,5 mg/gün kolşisin ile belirgin bir düzelme görülmemiş, tam düzelme gösteren üç hastada ise tedavi sonlandırıldıktan sonra nüks gözlemlenmiştir (10).

Sweet Sendromu

Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz), ilk olarak 1964'te Robert Douglas Sweet tarafından tanımlanan nötrofilik bir dermatozdur (1). Genellikle ekstremitelerde ve yüzde görülen, iyi sınırlı, eritemli plak ve papüller ile karakterizedir. Suehisa ve ark.'nın (11) yaptığı çalışmada, Sweet tanısı konulan dört hastaya 5 mg/gün dozunda kolşisin verilmiş ve 2-5 günde hızlı bir iyileşme gözlemlenmiştir.

Palmoplantar Püstülozis

Palmoplantar püstülozis, psoriasis ile yakından ilişkili bir tür kronik püstüler dermatozdur. Mori ve ark. (12) tarafından 32 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 1-2 mg/gün kolşisin tedavisi uygulanmış, 2-8 haftalık tedaviden sonra bir hasta dışında hastaların tümünde kısmi ya da tam remisyon görülmüştür. Bu etkiyi nötrofil kemotaksisini baskılaması ile gösterdiği düşünülmektedir.

Püstüler Psoriasis

Kolşisinin püstüler ve palmoplantar psoriasis gibi tedavi edilmesi zor veya inatçı psoriasis formlarında etkili olduğuna inanılmaktadır. Zachariae ve ark. (13) püstüler psoriasisli dört hastadan üçünde tam remisyon bildirmişlerdir.

Tekrarlayan Aftöz Stomatit

Tekrarlayan aftöz stomatit, oral mukozada ağrılı ülseratif veya eroziv lezyonlar ile kendini gösterir. Nüfusun %20'sini etkiler. İdiyopatik olabilir ya da Behçet hastalığı gibi altta yatan bir bağışıklık bozukluğuna eşlik edebilir (1). Katz ve ark. (14) tarafından yapılan çalışmada hastaların tümüne 1,5 mg/gün kolşisin verilmiş, ağızda %77, ülser sayısında %71 azalma saptanmış ve ilaç kesildiğinde tüm hastalarda nüks olduğu bildirilmiştir. Retrospektif olarak, şiddetli aftöz stomatiti olan 54 immünkompetan hasta (Behçet hastalığı olanlar ve idiyopatik olanlar dahil) üzerinde yapılan çalışmada, hastalar en az üç ay olmak üzere 1-1,5 mg/gün kolşisin ile tedavi edilmiştir. Bu üç aylık sürenin sonunda, 12 hastada tam iyileşme, 22 hastada lezyonların süresi ve sıklığında en az %50'lik azalma görülmüştür. Geri kalan 20 hastada ise iyileşme olmadığı ya da tedaviye tolerans gösteremedikleri bildirilmiştir. Hastalar 72 ay boyunca takip edilmiş ve hastaların dördünde nüks görülmemiştir (15).

Dermatolojide Topikal Tedavide Kullanımı

Aktinik Keratoz

Aktinik keratozlar yaygın görülen premalign lezyonlardır ve 10 yıldan fazla süredir tedavi edilmeyen aktinik keratozların skuamöz hücreli karsinoma dönüşüm riski yaklaşık %10'dur (1). Çift kör randomize bir çalışmada topikal kolşisin jel ile topikal diklofenak jelin aktinik keratoz üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Aktinik keratozu olan 70 hasta üzerinde yapılan çalışmada her iki jel de günde iki kez ve üç hafta boyunca uygulanmıştır. Her iki tedavi grubunda da tedavinin sonunda lezyon boyutlarında belirgin azalma saptanmıştır. Lezyon boyutlarında 30, 60 ve 120. günlerde yapılan ölçümlerde her iki grup arasında fark görülmemiştir. Çalışmada kolşisin grubunun diklofenak grubuna göre tedaviyi daha iyi tolere ettiği, diklofenak grubunda yaklaşık %20 hastada görülen eritemin kolşisin grubunda görülmediği de vurgulanmıştır (16). Aktinik keratozu olan 16 hastalık başka bir çalışmada ise, kolşisin kremin %0,5'lik ve %1'lik konsantrasyonlarının etkinliği karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (17).

Yan Etkileri

Kolşisinin yan etkileri arasında en sık gastrointestinal sistem ile ilgili yan etkiler görülür. Bulantı, kusma ve diyare yaygın görülen yan etkilerdendir ve tedavi edilen hastaların %5-10'unu etkiler (18). Kolşisin kemik iliği baskılanmasına bağlı pansitopeni yapabilmektedir. Erkek hastalarda kolşisin kullanımına bağlı geçici azospermi bildirilmiştir. Genel kas güçsüzlüğü, artmış kreatinin kinaz yüksekliği ve nöromiyopati de yan etkileri arasında olup nöromiyopati özellikle kolşisin ile etkileşen ilaçlar beraberinde kullanıldığında ya da böbrek fonksiyonu bozuk olan kişilerde tespit edilmektedir (18).

Özel Popülasyonlarda Kullanımı

Gebelik

Kolşisinin gebelik kategorisi C'dir. Gebelikte kullanımından kaçınmak daha iyidir ve yalnızca faydaları fetal riskten ağır basarsa reçete edilmelidir (4).

Laktasyon

İlacın yaklaşık %10'u anne sütüne geçer. Bu nedenle, ilacın alınmasıyla birlikte emzirmeden kaçınılması tavsiye edilir (4).

Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu

Kolşisinin bilinen karaciğer fonksiyon bozukluğu olan veya ilaç tedavisi sırasında transaminaz yükselmesi gösteren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (4).

Böbrek Fonksiyon Bozukluğu

Kreatinin klirensi düşük olan hastalarda kolşisin dozu titre edilmelidir. Kreatinin klirensi 10 mL/dk'de azsa kolşisin kontrendikedir (4).

Sonuç

Kolşisin dermatolojide geniş kullanım alanına sahip ilaçlardandır. Nötrofiller üzerindeki baskın etkisi ile nötrofilik dermatozlar üzerinde ve diğer immün sistem hücreleri ve sitokin yolları üzerindeki etkisi ile birçok dermatolojik hastalıkta ucuz, güvenilir, kolay ulaşılabiliyor ve yan etki profili düşük bir ilaç olarak günlük pratikte yerini almaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar herhangi bir yerden finansal destek almamıştır.

Kaynaklar

1. Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol* 2018; 178: 350-356.
2. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther* 2014; 36: 1465-1479.
3. Ferron GM, Rochdi M, Jusko WJ, Scherrmann. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 874-883.
4. Sardana K, Sinha S, Sachdeva S. Colchicine in dermatology: rediscovering an old drug with novel uses. *Indian Dermatol* 2020; 11: 693-700.
5. Mat MC. Treatment of behcet's disease. *Turkderm* 2009; 43: 92-97.
6. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, et al. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 542-549.
7. Gupta R, Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Dermatol* 2012; 30: 60-69.
8. Kim JH, Kim YH, Kim SC. Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective clinical analysis of 30 cases. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 307-312.
9. Adachi A, Komine M, Suzuki M, et al. Oral colchicine monotherapy for epidermolysis bullosa acquisita: mechanism of action and efficacy. *J Dermatol* 2016; 43: 1389-1391.
10. Sais G, Vidaller A, Jucgla A, F Gallardo F, Peyrí J. Colchicine in the treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective, randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1399-1402.
11. Suehisa S, Tagami H, Inoue F, Matsumoto K, Yoshukuni K. Colchicine in the treatment of acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) *Br J Dermatol* 1983; 108: 99-101.
12. Mori S, Hino K, Izumi H. Clinical manifestations and treatment of pustulosis palmaris et plantaris. *J Dermatol* 1976; 86: 671-676.
13. Zachariae H, Kragballe K, Herlin T. Colchicine in generalized pustular psoriasis: clinical response and antibody-dependent cytotoxicity by monocytes and neutrophils. *Arch Dermatol Res* 1982; 274: 327-333.

14. Katz J, Langevitz P, Shemer J, Barak S, Livneh A. Prevention of recurrent aphthous stomatitis with colchicine: an open trial. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 459-461.
15. Fontes V, Machet L, Huttenberger B, Lorette G Vaillant L. [Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases]. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129:1365-1369.
16. Faghihi G, Elahipoor A, Iraj F, Behfar S, Abtahi-Naeini B. Topical colchicine gel versus diclofenac sodium gel for the treatment of actinic keratoses: a randomized, double-blind study. *Adv Med* 2016; 2016: 5918393. doi: 10.1155/2016/5918393.
17. Akar A, Taştan BH, Erbil H, Arca E, Kurumlu Z, Gür AR. Efficacy and safety assessment of 0.5% and 1% colchicine cream in the treatment of actinic keratoses. *J Dermatolog Treat* 2001; 12: 199-203.
18. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Colchicine: old and new. *Am J Med* 2015; 128: 461-470.