

Yavaş Salınlı Teofilin Zehirlenmesi Tedavisinde Yardımcı Yöntem Olarak Tüm Barsak Yıkaması: Bir Olgu Sunumu

Whole-Bowel Irrigation As Adjunctive Treatment For Sustained-release Theophylline Poisoning: A Case Report

Caner Turan¹, Tahir Atik¹, E. Ulaş Saz²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Teofilin, çocuk ve erişkinlerde kardiyovasküler ve solunum sistemi hastalıklarında kullanılan, etkisini fosfodiesteraz enzim inhibisyonu ile gösteren metilksantin derivativesidir. Terapötik aralığı dar olduğundan dolayı akut zehirlenmelerin yanında kronik zehirlenmeler daha sık görülmektedir. Metilksantin derivelerinin yarattığı zehirlenmeler ciddi kardiyovasküler, santral sinir sistemi, metabolik, gastrointestinal ve iskelet-kas sistemi toksisitesi nedeniyle fatal sonuçlara neden olabilir. Bu olgu, pediatrik acil servise özkıyım amaçlı toksik dozda teofilin alımı ile başvuran bir olgunun klinik izlemi ve başarılı yönetimi anlatılmıştır CAYD 2014;1(2):113-115.

SUMMARY

Theophylline is a methylxanthine derivative used for cardiovascular and respiratory diseases in children and adults. It shows its effect via inhibition of phosphodiesterase. Chronic poisonings are more frequent than acute poisonings due to its narrow therapeutic range. Intoxications with methylxanthine derivatives may result in mortality due to serious cardiovascular, central nervous system, metabolic, gastrointestinal and musculo-skeletal system effects. In this case report, we present a patient with toxic dose of theophylline ingestion who was managed successfully CAYD 2014;1(2):113-115.

GİRİŞ

Teofilin, çocuk ve erişkinlerde kardiyovasküler ve solunum sistemi hastalıklarında kullanılan, etkisini fosfodiesteraz enzim inhibisyonu ile gösteren metilksantin derivativesidir (1,2). Teofilin, fosfodiesteraz enzim inhibisyonu ve adenozin reseptör antagonisti etkisi ile “astım bronşiale, amfizeme bağlı bronkospazm, kronik bronşit, sol ventrikül yetmezliğine bağlı akut pulmoner ödem, pulmoner hipertansiyon ve paroksizmal nokturnal dispne; yenidoğanlarda ise bradikardi ve apne” nin tedavisinde kulla-

nılmaktadır (2,3). Terapötik aralığı dar olduğundan dolayı akut zehirlenmelerin yanında kronik zehirlenmeler daha sık gözükmetedir (4). Metilksantin derivelerinin yarattığı zehirlenmeler ciddi kardiyovasküler, santral sinir sistemi, metabolik, gastrointestinal ve iskelet-kas sistemi toksisitesi nedeniyle mortal sonuçlara neden olabilir (5,6). Toksik düzeyde teofilin alımı sonrasında, etken maddenin toksik etkilerinin önlenmesi veya en az düzeye indirilmesi amacıyla öncelikle gastrointestinal emilimini azaltmak amaçlanır; daha sonra kan ilaç düzeyi saptanır ve gerekli görüldüğünde kardiyak, santral

sinir sistemi, metabolik komplikasyonları açısından medikal tedavi verilir; buna rağmen klinik bulguları devam eden ve kan ilaç düzeyi hala toksik düzeyde olan olgularda hemodiyaliz veya hemoperfüzyon tedavisi uygulanabilir (6).

OLGU SUNUMU

On beş yaşında kız hasta, özkiyım amaçlı 9 adet yavaş salınımlı tablet 300 mg teofilin içeren tablet alımından 45 dakika sonrasında acil servise başvurdu. Hastanın acil servise başvurusunda yapılan fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinç açık, oryante, koopereydi. Başvuru anında bakılan vital bulgularında kardiyak nabız: 144/dk, Solunum sayısı: 19/dk, kan basıncı: 119/73 mmHg, vücut sıcaklığı: 37 derece, oksijen saturasyonu: %100 olarak saptandı. Laboratuar bulgularında, lökositoz ($15.000/mm^3$) ve hipopotasemi ($K:3,2 mmol/L$) dışında patoloji saptanmazken, elektrokardiografinde sinüs taşikardisi vardı.

Acil servis zehirlenme odasına alınan olgu monitörize edildi ve damar yolu açıldı. Hastaya mide yıkaması işlemi uygulandı ve 1 gr/kg'dan aktif kömür yapıldı. fiidetti bulantı-kusma olması nedeni ile 8 mg ondansetron intravenöz olarak uygulandı. Hipopotasemisine yönelik idame sıvısına 50 meq/l olacak şekilde potasyum klorür eklendi. Hastaya ilacın emilimini azaltmak ve atılımını arttırmak amacıyla polietilenglikol (PEG) tedavisi planlandı ancak merkezimizde bulanamadığından hemen uygulanamadı. Bu sırada kan teofilin düzeyi gönderilen olguya, kusmalarının devam etmesi, taşikardisinin ($KN:>140$) ısrarlı olması ve hipotansiyon (kan basıncı: 94/50 mmHg) gelişmesi üzerine 20 ml/kg'dan %0.9 NaCl yüklemesi yapıldı. İzlemede hipotansiyonu devam eden hastaya 2 kez daha 20 ml/kg'dan %0.9 NaCl yüklemesi yapıldı. Diürezi normal olarak saptanan hastanın hipotansiyonunun devam etmesi ve sıvıya refrakter hipotansiyon olması nedeni ile damaryolundan propranolol verildi propranolol verildi. Alınan preparat yavaş salınımlı olduğundan aktif kömür uygulaması 4 saatte bir tekrarlandı. Hastanın olası metabolik etkilenmeler açısından bakılan kan gazı normal olarak saptandı ancak replasman sonrasında da hipopotasemisinin sürdüğü gözlemlendi. Bakılan kan teofilin düzeyi: 43 mcg/ml olarak saptanan hastaya, dış merkezden bulunan polietilenglikol (2L/1h infüzyon) tedavisi verildi ve izlemede dışkısında polietilenglikol çıkışı görüldü.

Hastanın acil servisteki izleminde klinik ve laboratuar olarak belirgin düzelme sağlandı. İnatçı kusmaları kontrol altına alınan, kardiyak nabızı: 100/dk, kan basıncı: 113/73 mmHg olarak saptanan olgunun hipopotasemisi de düzeldi. Kontrol (15. sa-

at) kan teofilin düzeyi: 13 mcg/mL olarak saptandı. Hastada hemodiyaliz ya da hemoperfüzyon ihtiyacı görülmedi. Olgu, çocuk psikiyatrisi tarafından değerlendirilip tedavisi düzenlenerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

Teofilin çocuk ve erişkinlerde uzun yıllardır bronkospastik hastalıklarda, yeni doğanlarda ise apne ve bradikardi tedavisinde kullanılan bir metilksantin derivativesidir. Terapötik aralığının dar olması nedeni ile zaman zaman zehirlenmelere neden olabilmektedir. Kan teofilin düzeyi 10 mcg altında ise tedavi edici etkisi azdır; 8-12 mcg/mL arasında optimal etkinlik; 20 mcg/mL üzerinde ise toksik etkiler; **40-60 mcg/mL ciddi toksik etkiler**; >80 mcg/mL üzerinde hemodiyaliz-hemoperfüzyon gerektirecek bulgular izlenmektedir.

Teofilin intoksikasyonunda, c-AMP'nin (siklik adenozinmonofosfat) 5-AMP'ye metabolize olmasında etkili fosfodiesteraz enzim aktivitesi inhibe olur ve kanda c-AMP düzeyinde artış olur. Böylece düz kas gevşemesi, miyokardiyal stimülasyon ve santral sinir sistemi stimülasyonuna sebep olur. Böylece periferik vasküler dirençte azalma meydana gelir (3). Bizim hastamızda da klinik seyrinde periferik vasküler dirençte azalmaya bağlı olarak hipotansiyon ve taşikardi gelişmiştir.

Metilksantin derivelerinin yarattığı zehirlenmeler ciddi kardiyovasküler, santral sinir sistemi, metabolik, gastrointestinal ve iskelet-kas sistemi toksisitesi nedeniyle fatal sonuçlara neden olabilir (5,6). Gastrointestinal sistemde toksisite bulguları, gastrik asiditenin ve meduller kusma merkezinin etkilenmesi sebebi ile olmakta ve bulantı-kusma, diyare, hematemez görülmektedir. Bulantı-kusmanın tedavisinde antiemetikler (metaklopramid, ondansetron vb.) kullanılmakta fakat kontrol altına zor alınmaktadır (6). Bizim olgumuzda, aktif kömür uygulamasından sonra dirençli kusma atakları meydana geldi. Altı saat aralıklarla uygulanan 6 mg ondansetron tedavisinden sonra dahi kusmalarda belirgin gerileme gözlenmedi. Ancak polietilen glikol uygulaması sonrası kusma kontrol altına alınabildi.

Teofilin intoksikasyonunda, kardiyovasküler toksisite bulguları mortalite üzerinde etkili olmaktadır. Fosfodiesteraz enzim inhibisyonu sonucunda periferik vasküler dirençte azalma olması sonucunda dirençli hipotansiyon izlenmektedir. Sıvıya refrakter hipotansiyonu olan olgularda saf alfa adrenerejik agonisti (fenilefrin), predominant alfa adrenerejik agonist (norepinefrin) veya betablokör (propranolol) kullanılabilir. nitekim bizim olgumuzda da betablokör tercih edilmiş ve hemodinamik yanıt alınmıştır (3-6). Bizim hastamızda da kullanılmış ve etkili olduğu görülmüştür. Hastanın acil ser-

visteki izleminde hipotansiyon gelişmesi nedeni ile 20 ml/kg'da sıvı yüklemesi yapıldı ve izlemde kan basınçları hipotansif seyretmesi nedeni ile sıvı yüklemesi toplamda 3 kere uygulandı ve kan basınçları normal düzeylere ulaştı, bu nedenle semptomimetik etken uygulamaya gerek kalmadı.

Teofilin toksisitesinde gelişen metabolik ve endokrin etkiler adrenajik sistem aktivasyonuna bağlı olarak oluşmaktadır. Mevcut olguda sadece ılımlı hipokalemi saptanmış ve 50 meq/l KCL replasmanı ile tedavi edilmiştir. Literatürler ilk cümlelerin başına eklenmeli (6-8). Bizim hastamızda izole hipokalemi saptandı.

Teofilin zehirlenmelerinde dirençli kusmaların devam etmesi, gelişen hipotansiyonun sıvı replasmanına yanıt vermemesi, hematemezsin devam etmesi, ventriküler aritminin tedaviye yanıtsız olması, konvülsiyon, dirençli hipokalemi veya metabolik asidoz olması durumunda tedavi için ekstrakorporal tedavi (hemodiyaliz/hemoperfüzyon) düşünülmelidir. Akut zehirlenmelerde 80-100 mcg/mL olması durumlarında ekstrakorporal tedavi uygulanabilir (2). Bu olgunun erken prezentasyonu, gastrointestinal dekontaminasyon ve destek tedavi sürecinin iyi işlemesi ekstrakorporal tedavi yöntemlerine oluşabilecek gereksinimini ortadan kaldırmıştır.

Sonuç olarak tüm zehirlenme olgularında olduğu gibi teofilin zehirlenmesinde de zamana karşı bir yarış vardır. Yönetimde destek tedavisi dışında çoklu dozda aktif kömür ve polietilen glikol ile müdahalenin akılda tutulması gereklidir. Polietilen gli-

kolün her tersiyer merkezde bulundurulması yüz güldürücü sonuçlar almak için mutlaka gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Massive theophylline overdose with atypical metabolic abnormalities. Eshleman SH, Shaw LM. Source Department of Pathology and Laboratory Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia 19104. Clin Chem. 1990;36:398-9
2. Marshall H, Emerman CL, Tintinalli J. Theophylline, Toxicology and Pharmacology. In: Emergency Medicine, A Comprehensive Study Guide. 6th ed. 2004: 1098-101.
3. Satar S, Balal M, Güllalp B. Zehirlenmelerde Ekstrakorporal Tedavi Yöntemleri ve Teofilin Zehirlenmesi. Acilde Klinik Toksikoloji. Adana: Nobel Tıp Kitabevi, 1th ed. 2009: 271-6.
4. Çevik Y, Kavalcı C, Daş M, İzdeş S, 2009 Severe Theophylline Intoxication, Rhabdomyolysis, Disseminated Intravascular Coagulopathy And Death: Case Report Akademik Acil Tıp Olgu Sunumları Dergisi 2010;1: 24-7
5. Shannon M. Life threatening events after theophylline overdose, a 10-year prospective analysis. Arch Intern Med 1999;159:989-94
6. Hoffman R, Nelson L, Howland M, Lewin L, Flomenbaum N, Goldfrank L. Methyloxanthines and Selective, 2 Adrenergic Agonists. Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies 2007: 553-9
7. Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000;1:1-25
8. Charytan D, Jansen K. Severe metabolic complications from theophylline intoxication. Nephrology (Carlton). 2003; 8:239-42.

