Acute Theophylline Intoxication: Case Report

Akut Teofilin İntoksikasyonu: Olgu Sunumu

Teofilin İntoksikasyonu / Theophylline Intoxication

Zehra Baykal Tutal, Seda İlhan, Selcen Kütük, Necla Dereli, Eyüp Horasanlı
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Olgu sunumu 20. Uluslararası Yoğun Bakım Kongresi'nde e-poster olarak kabul edilmiştir.

Özet

Teofilin astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), neonatal apne ve bradikardi sendromu benzeri hastalıkların tedavisinde kullanılan etkili bir bronkodilatatördür. Teofilin kan düzeyinin 15 µg/mL' nin üzerinde olması intoksikasyon riski taşımaktadır. Akut ve kronik toksikasyon görülebilir. Akut teofilin intoksikasyonunda bulantı, kusma, ajitasyon, çarpıntı, hiperglisemi, hipokalemi, asit-baz dengesi bozukluğu ve lökositoz gibi metabolik anormallikler izlenebilir. Konvulzyonlar, ventriküler aritmi ve ölüm gibi hayatı tehdit eden durumlarla sonuçlanabilir. Teofilin intoksikasyonu çoğunlukla iyatrojeniktir. Bu sunumda suisid amacıyla teofilin alan KOAH tanılı hastanın klinik seyri anlatılmaktadır. Akut teofilin intoksikasyonunun tanı, tedavi ve klinik seyrinin tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler

Teofilin; İntoksikasyon; Yoğun Bakım

Abstract

Theophylline is an efficient bronchodilatator, which is used in the treatment of the disease such like Chronic Obstructive Pulmoner Disease (COPD) neonatal apnea, bradycardial syndrome. Blood levels of theophylline above 15 ug/ml have risk of intoxication. Acute and chronic intoxication can be seen. Nausea, vomitin, agitation, palpitation and metabolic abnormalities such as, hyperglisemia, hypokalemia, impairment in acid base equilibrium and leukocytosis can be seen in acute theophylline intoxication. Acute theophylline intoxications can result life threatening situations such as convulsions, ventricular arrhythmias and death. Theophylline intoxications are often iatrogenic. In this case, the clinical course of a patient with COPD who took theophylline with the intention of suicide attempt is to mentioned and discussion of diagnosis, treatment and clinical course of acute theophylline intoxication was to aimed.

Keywords

Theophylline; Intoxication; Intensive Care

DOI: 10.4328/JCAM.3569 Received: 02.05.2015 Accepted: 24.05.2015 Printed: 01.08.2015 J Clin Anal Med 2015;6(suppl 4): 530-2
Corresponding Author: Zehra Baykal Tutal, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 06380 Keçiören, Ankara, Türkiye.
GSM: +905056690618 F.: +90 3123569017 E-Mail: zehrabaykal@gmail.com

Giriş

Teofilin astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), neonatal apne ve bradikardi sendromu benzeri hastalıkların tedavisinde kullanılan etkili bir bronkodilatatördür [1]. Metilksantin türevi olan teofilin fosfodiesteraz enziminin inhibisyonu ile hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışına neden olur. Bu şekilde düz kaslarda relaksasyon sağlar. Teofilin kandaki düzeyi 15 µg/mL' nin üzerinde olması intoksikasyon riski taşımaktadır. Bu nedenle kararlı duruma ulaşıldığında 5-15 µg/mL kan düzeyi etkin ve güvenilir doz aralığı olarak kabul edilmektedir [1, 2]. Hayatı tehdit eden bulgular serum konsantrasyonu ile ilişkilidir. Toksik doza ulaşıldığında bulantı, kusma, ajitasyon, çarpıntı, hiperglisemi, hipokalemi, asit-baz dengesi bozukluğu ve lökositoz gibi metabolik anormallikler izlenebilir. Ayrıca doza bağımlı olarak konvulzyonlar ve ventriküler aritmi gibi hayatı tehdit eden durumlar görülebilir [3]. Bu olgu sunumunda suisid amacıyla teofilin alan hasta vasıtasıyla teofilin intoksikasyonunun klinik tablosu ve önemini vurgulamak için sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

43 yasında, 80 kg, 5 yıldır KOAH tanısı olan erkek hasta, suisid amacıyla 49 adet uzun salınımlı teofilin tablet (14,7 gr) aldıktan beş saat sonra bulantı, kusma ve baş dönmesi şikayetleriyle acil servise başvurmuş. Mide lavajında ilaç partiküllerine rastlanmamış. Aktif kömür uygulanan hasta takip ve tedavi amacıyla yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alındı. Kabul esnasında genel durumu iyi, bilinci açık, oryante ve koopere, tansiyon arteriyel (TA): 100/60 mmHg, nabız (KH): 85 atım/dk, solunum sayısı (SS): 14/dk, yaygın ince raller mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri ise normal saptandı. Hastanın Sedasyon-Ajitasyon Skalası 4 olarak değerlendirildi. Rutin tetkikleriyle birlikte ilaç düzeyi çalışıldı. Yaklaşık bir saat içinde hastanın genel durumu bozuldu, takipneik, taşikardik, hipotansif olan hasta 30 saniye süren senkop geçirdi ve kooperasyonu bozuldu. Hastanın TA:50/30 mmHg, KH:145 atım/dk, SS:35/dk olarak ölçüldü. Noradrenalin infüzyonu başlanan hasta TA: 105/55 mmHg, nabız (KH): 110 atım/dk olması üzerine acil hemodiyalize alındı. Vital bulguları normal sınırlara geldi. Aralıklı olarak biyokimyasal kontrolleri yapılarak elektrolit replasmanı yapıldı. Kontrol edilemeyen kusmaları olması üzerine ondansetron grubu antiemetik başlandı. Tedaviye engel olacak kadar ajitasyonu olan hastaya sedasyon amacıyla (0,04 mg/kg/sa) midazolam infuzyonu uygulandı. Günlük ilaç düzeyi takip edilerek, üç gün boyunca dörder saat hemodiyalize alındı. Başvuru anında 58 µg/mL olarak ölçülen ilaç düzeyi üçüncü gün normal sınırlara geriledi. Takibinde solunum sıkıntısı gelişen hasta göğüs hastalıkları tarafından KOAH alevlenmesi olarak değerlendirildi. Semptomatik tedavisi düzenlendi ve noninvaziv mekanik ventilasyon uygulandı. Yoğun bakım ünitesinde yatışının altıncı gününde dezoryente konuşma ve saldırgan davranışları olan hasta psikiyatri tarafından antisosyal kişilik bozukluğu ve hostilite tanılarıyla kapalı psikiyatri servisi olan bir merkeze sevki uygun görüldü ve sevkedildi.

Tartışma

Teofilin bir fosfodiesteraz enzim inhibitörü ve terapötik dozlarda adenozin reseptör antagonistidir. Bronşiyal düz kaslardan kalsiyum mobilizasyonu yaparak bronkodilatasyona yol açar [3]. Karaciğer mikrozomal enzim sistemi (CYP1A2) ile metabolize olduğundan klirensi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Rifampisin, fenobarbital, etanol gbi enzim indüksiyonu yapan ilaçlarla alımı, sigara içimi, yüksek protein, düşük karbonhidratlı diyet, çocukluk çağı klirensini arttırırken, simetidin, eritromisin, siprofloksasin, allopurinol, gibi enzim inhibisyonu yapan ilaçlarla kullanımı, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı, pnömoni, viral enfeksiyonlar, aşılanma, yüksek karbonhidratlı diyet ve ileri yaş klirensini azaltmaktadır [3, 4].

Teofilin serum düzeyi oral alımdan 6-10 saat sonra en yüksek seviyeye ulaşırken toksik dozda bu süre iki kat daha hızlıdır. Serum proteinlerine % 56 oranında bağlanır ve yarılanma ömrü sağlıklı sigara içmeyen erişkinlerde 4,5 saattir [1]. Akut, subakut ve kronik intoksikasyonu görülebilir. Mortal seyreden vakalar çoğunlukla akut yüksek doz alımına bağlı gerçekleşmektedir. Akut intoksikasyonda direk olarak medulladaki kusma merkezi etkilendiğinden şiddetli ve inatçı kusmalar, diyare ve hematemez görülebilir [4, 5]. Positif inotropik ve kronotropik etkileri nedeniyle taşiaritmiler gelişir. Fosfodiesteraz inhibisyonuna bağlı periferik venodiatasyona bağlı diyastolik basınçta düşme ve geniş nabız basıncı oluşabilir. Santral uyarıma bağlı takipne ve hiperpneye neden olur [3]. Respiratuar alkaloz, solunum yetmezliği hatta solunum arresti gelişebilir. Katekolamin artışı, insülin ve glukoz düzeylerindeki artışa bağlı gelişen hipokalemi klinik tabloyu kötüleştirebilir [1, 3]. Psikostimulan etki gösterdiğinden baş ağrısı, anksiyete, tremor, hallusinasyon ve konvülziyon gelişebilir [5]. Takip ettiğimiz bu olguda da inatçı kusmalar, taşiaritmiler, hipotansiyon, takipne, respiratuar alkaloz ve hipokalemi görüldü.

İlaç düzeyi 15 µg/mL üzerinde ise semptomatik tedavi başlanmalıdır. Bizim olgumuzda da ilaç düzeyi toksik doz sınırının üç katı üzerinde saptanmıştı. Tedavide hidrasyon ve elektrolit replasmanı yapılmalıdır. Aktif kömür tedavisi eliminasyonu arttırır ve ilaç enterohepatik sirkülasyona uğradığından tekrarlanmalıdır. Aydın ve ark. karşılaştıkları olguda aktif kömür uygulamasını takiben hastanın serum teofilin düzeylerinin hızla düştüğünü saptamışlar [6]. Kusmayı kontrol altına almakta seratonin antagonistleri etkili olabilir. Hipotansiyon kontrolünde sıvı replasmanı yeterli olmazsa fenilefrin ya da norepinefrin eklenebilir. β-adrenerjik antagonist tedaviye eklenebilse de genellikle bu hastalarda KOAH olduğu için dikkat edilmelidir. Supraventriküler taşikardi ve nöropsikiyatrik semptomların tedavisinde benzodiyazepinler, kalsiyum kanal blokörleri ya da β-blokerler tercih edilir. Hayatı tehdit eden durumlarda erken hemodiyaliz ve hemoperfüzyon faydalıdır [5, 6]. Bu yöntemler, destek tedavisi ve aktif karbon uygulamasına yanıt vermeyen, ciddi kardiyak aritmileri bulunan ve konvulzyon geçiren hastalarda önerilmektedir. Yağda çözünen ve yüksek oranda proteinlere bağlanan bir ilaç olduğundan hemoperfüzyon tavsiye edilmektedir [7]. Shannon M. ve ark. yaptığı prospektif çalışmada 30' u akut teofilin intoksikasyonu olan 56 hasta izlenmiş. Bu hastaların 39' una hemoodiyaliz, 17' sine ise hemoperfüzyon tedavisi uygulanmış ve hiç ölüm olmamıştır. Çalışmanın sonucunda hemoperfüzyonun daha etkili olduğu belirtilmiştir [8]. Hemodiyaliz kanama oranının daha az olması, daha düşük maliyetli ve daha kolay ulaşılır olması nedeniyle daha sıklıkla tercih edilmektedir [3]. Biz de olgumuzda hemodiyaliz uyguladıktan sonra hastada teofilin düzeyleri düştüğünü ve intoksikasyon bulguları düzeldiğini gözledik.

Sonuç olarak akut teofilin intoksikasyonu özellikle kardiyak açıdan mortal seyredebileceğinden hasta yakın takip edilmelidir. Destek tedaviye yanıt vermeyen ya da hayatı tehdit eden semptomları olan teofilin intoksikasyonlarında hemodiyaliz etkin bir tedavi yöntemi olarak akılda tutulmalıdır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Çevik Y, Kavalcı C, Daş M, İzdeş S. Severe theophylline intoxication, rhabdomyolysis, disseminated intravascular coagulopathy and death: Case report. AKATOS 2010;1:24-7.
2. Sal E, Kaya A, Temel H, Başaranoğlu M, Çaksen H. Bir olgu nedeniyle teofilin zehirlenmesi. Türk Ped Arş 2013;48:55-6.
3. Açıkalın A, Gülen M, Kösenli Ö, Topal M. Teofilin zehirlenmesi: Hemodiyaliz mi? Hemoperfüzyon mu? AKATOS 2011;2(3):39-41.
4. Çalışkan G, Girgin NK, Uran İ, Gül B, İşçimen R, Kahveci F. Teofilin zehirlenmesinde hemoperfüzyon: Olgu sunumu. Uludağ Üniv Tıp Fak Derg 2014;40(2) 89-93.
5. Charehsaz M, Gürbay A, Karakılıç E, Şahin G. Teofilin ile zehirlenmeler ve tedavi yaklaşımı. J Clin Anal Med 2011;2(3):157-63.
6. Erden İA, Pamuk AG, Turgut HC, Altınel S, Akıncı SB, Aypar Ü. Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi: Yaşlılarda zehirlenme. Akad Geriatri Derg 2010;2(1):54-7.
7. Tütüncü AÇ, Kaya G, Arkan H, Apaydın H, Işıkçı Y, Altındaş F. Anestezi sırasında teofilin intoksikasyonu: Bir olgu sunumu ve literatür gözden geçirilmesi. Türk Anest Rean Der Dergisi 2012;40(3):174-8.
8. Shannon M. Life threatening events after theophylline overdose, a 10-year prospective analysis. Arch Intern Med 1999;159(9):989-94.

How to cite this article:
Tutal ZB, İlhan S, Kütük S, Dereli N, Horasanlı E. Acute Theophylline Intoxication: Case Report. J Clin Anal Med 2015;6(suppl 4): 530-2.