

Teofilin Zehirlenmesi: Hemodiyaliz mi? Hemoperfüzyon mu? *Theophylline Poisoning: Haemodialysis or Haemoperfusion*

Ayça AÇIKALIN, Müge GÜLEN, Özgün KÖSENLİ, Metin TOPAL

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Adana, Türkiye

ABSTRACT

Introduction: Theophylline poisoning is a clinical situation that causes multisystem symptoms and threatens life. It might be mortal since it is not treated on time and properly.

Case report: Fifteen years old woman admitted to the emergency department after one hour of 15 pills which contained 300 mg theophylline ingestion for suicide. She had, nausea vomiting which was persistent to medical treatment and metabolic disturbances like hypopotasemia and hyperglisemia. Because of persistent nausea and vomiting hemodialysis applied to the patient. After hemodialysis all of drugs induce effects disappeared. On the 3th day of her hospitalization, her vital signs were stable without any laboratory abnormality. She was discharged with psychiatry outpatient control recommendation.

Conclusion: Although it is well known that hemoperfusion is preponderated over hemodialysis, it must be keep in mind as a treatment choice because of its availability, cost effectively and also the availability of treating the electrolyte and acid base disturbances of patient.

Keywords: Emergency, theophylline, hemodialysis, hemoperfusion, poisoning.

Received : 18.10.2010

Accepted : 07.11.2010

ÖZET

Giriş: Teofilin zehirlenmesi yaşamı tehdit eden ve birçok sistemi ilgilendiren bulgulara neden olan bir durumdur. Uygun ve zamanında tedavi edilmediğinde ölümcül olabilir.

Olgu Sunumu: 15 yaşında bayan hasta intihar amacıyla 15 adet 300 mg Teofilin içeren tabletleri alımından yaklaşık 1 saat sonra acil servisimize getirildi. Hastanın tıbbi tedaviye dirençli bulantı kusmaları ve hipopotasemi ile hiperglisemi gibi metabolik bozuklukları vardı. Hastanın bulantı kusmaları tıbbi tedaviye yanıt vermediği için hasta hemodiyalize alındı. Hemodiyaliz sonrası ilaca bağlı tüm bulgular düzeldi. Yatışının 3. gününde vital bulguları stabil seyreden, bakılan tetkiklerinde problemi olmayan hasta psikiyatri poliklinik önerisiyle taburcu edildi.

Sonuç: Hemoperfüzyonun çeşitli ilaçların eliminasyonu açısından hemodiyalize üstün olduğu bilinse de; maliyeti, ulaşılabilirliği hastada elektrolit ve asit baz bozukluğu bulunduğu bu problemlerin tedavisini de gerçekleştirdiğinden hemodiyaliz de etkin bir tedavi seçeneği olarak akılda kalmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Acil, hemodiyaliz, hemoperfüzyon, teofilin, zehirlenme

Başvuru Tarihi : 18.10.2010

Kabul Tarihi : 07.11.2010

Yazışma Adresi/Corresponding to:

Ayça Açıkalın

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Acil Tıp Kliniği 01150 Adana-Türkiye

GSM: 0 505 668 19 77

e-mail: aycaacikalın@yahoo.com

GİRİŞ

Teofilin çocuk ve erişkinlerde bronkospastik hastalıklarda, yeni doğanlarda ise apne ve bradikardi tedavisinde kullanılan bir metilksantin derivativesidir.1,2 Terapötik aralığının dar olması nedeniyle sıklıkla kronik, daha az sıklıkta ise akut zehirlenme tablolarına neden olur.2-4 Metilksantin derivelerinin yarattığı zehirlenmeler ciddi kardiyovasküler ve santral sinir sistemi toksisitesi nedeniyle mortal sonuçlara neden olabilir.3-5 Teofilin toksisitesinde destekleyici tedaviye cevap alınmayan hastalarda ekstrakorporal tedavi metotları önerilmektedir.1,2

Ekstrakorporal tedavi destekleyici veya klasik tedavi yöntemleriyle iyileşme sağlanamayan zehirlenmelerde ksenobiyotiklerin kandan uzaklaştırılabilmesi için kullanılan yöntemlerdir. Hemodiyaliz, hemoperfüzyon, sürekli renal replasman, periton dializi, plazma değişimi ekstrakorporal tedavi metotları olarak sayılabilir. Bu metotlar teofilin, lityum, salisilat, toksik alkol zehirlenmeleri gibi mortal sonuçlar doğurabilen toksisitelere hayat kurtarıcı olabilir.2,3 Fakat özellikle hemoperfüzyon, sürekli renal replasman ve plazma değişimi gibi ekstrakorporal yöntemlerin uygulanması ve ulaşılabilmesi çoğu zaman güçtür.

Teofilin zehirlenmelerinde de hemoperfüzyon ilacın vücuttan uzaklaştırılmasında etkin bir çözümdür. Fakat hemodiyaliz de teofilin zehirlenmelerinde, kolay ulaşılabilirliği, maliyetinin diğer yöntemlere göre düşük olması, beraberinde asit baz ve elektrolit bozukluklarının tedavi edebilmesi nedeniyle hemoperfüzyona iyi bir alternatif olabilir.2

Biz bu olguda intihar amacı ile aşırı doz teofilin alımı sonrası ciddi toksisitesi gelişen ve destekleyici tedaviye yanıt vermeyen 15 yaşındaki bayan hastanın hemodiyaliz ile tedavisini son literatür bilgileri ışığında irdelemeye çalıştık.

OLGU SUNUMU

On beş yaşında bayan hasta intihar amacıyla 15 adet 300 mg teofilin içeren tabletleri alımından yaklaşık bir saat sonra acil servisimize getirildi. Hasta acil servise başvurduğunda şuuru açık, koopereydi. Vital bulguları; tansiyon arteriyel: 100/60 mmHg, nabız:125/dk, vücut ısısı: 36,4oC, solunum: 25/dk idi. Hastaya damar yolu açılıp sıvı replasmanı başlandı. Mide irrigasyonu yapıldı ve 1 gr/kg aktif kömür verildi. Hasta yoğun bakımda takibe alındı. Başvuru anında bakılan tam kan sayımında ve biyokimya tetkiklerinde anormallik tespit edilmedi. Hastanemiz laboratuvarında teofilin kan düzeyi ölçümü yapılmadığından ilaç düzeyi bakılamadı. Hastanın alınan arteriyel kan gazında pH: 7.409, HCO3: 20.1 mEq/L, pCO2: 29.0 mmHg, pO2: 95 mmHg olarak tespit edildi. Elektrokardiyografisinde sinüs taşikardisi mevcuttu, aritmisi yoktu. QT: 0,40 sn. QRS: 0.08 sn, PR: 0.12 sn olarak hesaplandı. Hastanın dirençli bulantı ve kusmalarını durdurmak için toplam 20 mg metaklopramid intravenöz (İ.V) uygulandı. Fakat metaklopramid ile kontrol altına alınmayınca 8 mg ondansetron 2 kez toplam 16 mg İ.V verildi. Hastanın bulantı ve kusmasının tıbbi tedaviye yanıt vermemesi üzerine yatışının 6. saatinde hemodiyalize alındı. Hemodiyaliz öncesinde tekrar bakılan acil kan biyokimyasında; Glukoz: 295 mg/dl, üre:16 mg/dl, Kreatinin: 0,9 mg/dl, Na: 146 mmol/L, K: 2,6 mmol/L, ALT: 9 IU/L, AST: 18 IU/L saptandı. Bunun üzerine diyaliz öncesinde ve diyaliz sırasında hastaya potasyum replasmanı yapıldı. Hemodiyaliz sonrasında bulantı kusması sona eren hastanın vital bulguları; tansiyon arteriyel: 100/60 mmHg, nabız: 98/dk, vücut

ısısı:36,7oC, solunum:24/dk ve kan biyokimya değerleri; Glukoz: 166 mg/dl, Üre 13mg/dl, Kreatinin: 0,6 mg/dl, Na: 141mmol/L, K: 3,2 mmol/L ALT: 9 IU/L, AST: 14 IU/L idi. Yatışının 3. gününde vital bulguları stabil seyreden, bakılan laboratuvar tetkiklerinde problemi olmayan hasta psikiyatri poliklinik önerisiyle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Teofilin çocuk ve erişkinlerde bronkospastik hastalıklarda, yenidoğanlarda ise apne ve bradikardi tedavisinde kullanılan bir metilksantin türevidir.1 Fosfodiesteraz enzim inhibitörüdür ve terapötik dozlarda adenozin reseptör antagonistidir. Teofilinin bronş düz kaslarından kalsiyum mobilizasyonuna yol açtığına dair bilgiler vardır. Bu etkisinin sonucunda bronkodilatasyon yaptığı düşünülmektedir.1,5,6 Teofilinin serum konsantrasyonu ile havayolu fonksiyonu arasında yakın bir ilişki vardır. Kan teofilin düzeyi 10 µg/ml altındaysa tedavi edici etkisi azdır fakat 25 µg/ml üzerine çıktığında ise yan etkiler görülmektedir. Bu nedenle terapötik doz 10-20 µg/ml arasında olmalıdır. Teofilinin tedavi dozu, kişiden kişiye göre değişkenlik gösterir. Çünkü teofilin karaciğer mikrozomal enzim sistemi (CYP1A2) ile metabolize olduğundan klirensini etkileyen faktörler bulunmaktadır. Enzim induksiyonu yapan ilaçlarla alımı, (rifampisin, fenobarbital, etanol), sigara içimi, yüksek protein, düşük karbonhidratlı diyet, çocukluk çağı artmış klirensle ilişkiliyken, enzim inhibisyonu yapan ilaçlarla kullanımı (simetidin, eritromisin, siprofloksasin, allopurinol, zileuton), konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı, pnömoni, viral enfeksiyonlar, aşılama, yüksek karbonhidratlı diyet, ileri yaş ise azalmış klirensle ilişkilidir.1,6

Teofilin toksisitesinde kanda yüksek konsantrasyonda bulunan metilksantin deriveleri c-AMP'nin (siklik adenozin monofosfat) 5-AMP'ye metabolize olmasında etkili fosfodiesteraz enzim aktivitesini inhibe eder. Beta adrenerjik reseptör stimüle olduğu için c-AMP düzeyleri hücre içi olarak artar ve o seviyede kalır çünkü inaktif 5-AMP metabolizması inhibe olur. Bu ise düz kas gevşemesi, miyokardiyal stimülasyon ve santral sinir sistemi (SSS) uyarılmasıyla sonuçlanır. Fazla beta adrenerjik reseptör stimülasyonundan dolayı periferik vasküler direnç kaybı görülebilir.2 Bu nedenle teofilin yüksek dozlarda gastrointestinal, kardiyovasküler, pulmoner, kas-iskelet, nöropsikiyatrik, metabolik ve endokrin sistemde bozukluklara yol açmaktadır.2,3 Gastrointestinal sisteme ait bulgulara bulantı, kusma, ishal, hematemez görülebilir. Bu teofilinin meduller kusma merkezindeki ve gastrik asidite üzerindeki lokal etkisinden kaynaklanmaktadır. Bulantı ve kusmaların genellikle bilinen potent antiemetiklerle (metaklopramid, ondansetron vb.) kontrolü zordur.3 Bizim vakamızda da tıbbi tedaviye dirençli kusmalar vardı. Hastanın bulantı ve kusmaları metaklopramid ve ondansetron ile kontrol altına alınmayınca hemodiyaliz uygulandı.

Teofilin zehirlenmelerinde kardiyovasküler bulgular çoğu zaman hayatı tehdit edici olabilir. Fosfodiesteraz inhibisyonuna bağlı periferik vasküler direnç kaybı ve hipotansiyon görülebilir. Gelişen hipotansiyon sıvı tedavisine dirençli ise güçlü postsinaptik - α reseptör uyararı fenilefrin veya β1 ve α reseptör uyararı norepinefrin kullanılabilir. Hastada sinüs taşikardisinden, ventriküler fibrilasyona kadar her türlü aritmi görülebilir. Ventriküler aritmi geliştiğinde tedavi ekstrakorporal bir metodken; supraventriküler taşikardide kalsiyum kanal blokerleri veya β blokerler verilebilir.

ir.1-3 Bizim vakamızda sinüs taşikardisi mevcuttu. Hemodiyaliz sonrası kalp hızı normale döndü.

Teofilin santral sinir sisteminde solunum merkezini uyararak hiperpne ve takipneye neden olabilir. Ayrıca solunumsal alkaloz, solunum yetmezliği, akut akciğer hasarlanması ve solunum arresti gelişebilir.3 Bizim vakamızın takibi mevcuttu. Fakat ek solunum desteğine ihtiyacı olmadı.

Teofilin zehirlenmelerinde nöropsikiyatrik bulgu olarak baş ağrısı, anksiyete, ajitasyon, insomnia, iritabilite, halüsinasyon ve konvülsiyon görülebilir.2-4 Hastamızda nöropsikiyatrik bir semptom veya konvülsiyon gözlenmemiştir. Kas iskelet sistemine ait en sık görülen bulgu ise tremordur. Ayrıca hipertonsite, fasikülasyon, miyoklonus ve rabdomiyoliz de görülebilir. Rabdomiyolize ikincil akut böbrek yetmezliği gelişen ölümle sonlanan bir vaka Çevik ve arkadaşları tarafından Türkiye'den bildirilmiştir.4

Metabolik ve endokrin sistemdeki bulguların çoğunluğu adrenerjik uyarıya bağlıdır. Hastada hipokalemi, hipomagnezemi, hipofosfatem, hiperglisemi ve serum laktat düzeyinin yükselmesine bağlı metabolik asidoz görülebilir.3,7

Hipokaleminin gelişme mekanizmasından dolaşımda artmış katekolamin düzeyleri ile artmış insülin ve glukoz düzeyleri sorumlu tutulmaktadır.4 Artmış katekolamin düzeyleri transsellüler potasyum şiftine neden olur. Ayrıca renal ve gastrointestinal yollarla da potasyum kaybı görülebilir.8 Metabolik anormallik olarak hastamızda hiperglisemi ve hipokalemi mevcuttu. Potasyum replasmanına diyaliz öncesi ve diyaliz esnasında devam edildi. Diyaliz sonrası potasyum değerleri replasman gerektirmedi.

Zehirlenme vakalarında; yoğun destekleyici tedaviye rağmen hastanın genel durumu giderek bozuluyor; hipoventilasyon, hipotermi ve hipotansiyona yol açan beyin sapı fonksiyon bozuklukları eşlik ediyorsa hemodiyaliz veya hemofiltrasyon gibi ekstrakorporal metodlar tedavide bir seçenek olarak düşünülmelidir.2 Suda eriyen, düşük molekül ağırlıklı ilaçlar (salisilatlar, etanol, metanol, lityum vb.) membrandan hızla diffüze oldukları için, bunların eliminasyonunda hemodiyaliz iyi bir seçenektir. Ancak dağılım volümü geniş, yağda çözünen, yüksek oranda proteinlere bağlanan ilaçların (fenobarbitat, teofilin vb.) uzaklaştırılmasında hemodiyaliz çok yararlı değildir. Bunların tedavisinde hemoperfüzyon daha iyi bir alternatiftir.2 Teofilinin vücuttaki dağılım hacmi küçük olup (0,5 L/kg), % 56 'sı proteinlere bağlanır.3,4 Teofilin zehirlenmesinde, hastanın hipotansiyonu sıvı replasmanına yanıtızsızsa, ventriküler aritmisi mevcutsa, tıbbi tedaviye yanıtız kusmaları veya hematemezi varsa, konvülsiyon geçiriyorsa, metabolik asidozu veya hipokalemi varsa hasta zaman kaybettirilmeyen ekstrakorporal bir metotla tedavi edilmelidir.2,3 Kronik zehirlenmelerde serum düzeyi 40-60 µg/ml ve akut zehirlenmelerde 80-90µg/ml üzerinde olan durumlarda da ekstrakorporal tedavi düşünülmelidir (2). Hemodiyalizle yaklaşık ilacın %50' si elimine edilir.7 Kömürlü hemoperfüzyonla daha yüksek oranlarda ilaç elimine edilebilir. Shannon M. tarafından yapılan 10 yıllık prospektif bir çalışmada teofilin intoksikasyonu nedeniyle 30'u akut zehirlenme olan 56 hasta takip edilmiş, hastaların 39'u hemodiyalize, 17'si hemoperfüzyon tedavisine alınmış ve hastaların

hiçbirinde ölüm olmamıştır. Bu çalışmada hemoperfüzyonun daha etkili bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmiştir.5 Teofilin zehirlenmelerinde hemodializ ve hemofiltrasyon beraber uygulanabilir. Eşzamanlı tedavide hastalarda ilaç eliminasyon oranının daha da arttığı söylenmektedir.9 Fakat bu bilgilere rağmen Holubek WJ ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, son yıllarda zehirlenmiş hastalarda ekstrakorporal tekniklerden hemodiyaliz kullanımı sıklığının artarken, hemoperfüzyon kullanımının azaldığını belirtmişlerdir.10 Hemodiyaliz daha düşük oranda kanamaya neden olması, maliyetinin az olması, daha ulaşılabilir olması ve zehirlenmelere bağlı gelişebilecek sıvı elektrolit bozuklukları ile asit baz bozukluklarının tedavisini de aynı seansta gerçekleştirmesi nedeniyle tercih edilme sıklığı artmaktadır.2,3,8 Bizim olgumuzda da hastanemizde hemoperfüzyon uygulanmadığı için hemodiyaliz yöntemine başvurulmuş ve bu yöntem sonrası hastada teofilin zehirlenmesine ait bulgular sona ermiştir.

Sonuç olarak; hemoperfüzyonun yapılan çalışmalarda teofilin eliminasyonu açısından hemodiyalize üstün olduğu bilinmektedir. Fakat maliyeti, ulaşılabilirliği, hastada elektrolit ve asit baz bozukluğu bulunduğu bu problemlerin tedavisini de gerçekleştirdiğinden hemodiyaliz de teofilin zehirlenmelerinde etkin bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Marshall H, Emerman CL, Tintinalli J. Theophylline, Toxicology and Pharmacology. In: Emergency Medicine, A Comprehensive Study Guide. 6th ed. 2004: p.1098-1101.
2. Satar S, Balal M, Güllalp B. Zehirlenmelerde Ekstrakorporal Tedavi Yöntemleri ve Teofilin Zehirlenmesi. Acilde Klinik Toksikoloji. Adana: Nobel Tıp Kitabevi, 1th ed.2009 p.101-111 p.271-276
3. Hoffman R, Nelson L, Howland M, Lewin L, Flomenbaum N, Goldfrank L. Methylxanthines and Selective β_2 Adrenergic Agonists. Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies 2007; p.553-559
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(1):24-27
5. Shannon M. Life threatening events after theophylline overdose, a 10-year prospective analysis. Arch Intern Med 1999;159 :989-994
6. Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000;1(2):1-25
7. Charytan D, Jansen K. Severe metabolic complications from theophylline intoxication. Nephrology (Carlton). Oct 2003; 8(5):239-42.
8. Korsheed S, Selby NM, Fluck RJ. Treatment of severe theophylline poisoning with the molecular adsorbent recirculating system (MARS). Nephrol Dial Transplant 2007;22 :969-70
9. Hootkins R Sr, Lerman MJ, Thompson JR. Sequential and simultaneous "in series" hemodialysis and hemoperfusion in the management of theophylline intoxication. J Am Soc Nephrol. 1990;1(6):923-6.
10. Holubek WJ, Hoffman RS, Goldfarb DS, Nelson LS. Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. Kidney Int. 2008;74(10):1327-34.