



Eski Dost Acımasız Düşman; Teofilin Toksikitesi: Olgu Sunumu

The Old Friend Ruthless Enemy - Theophylline Toxicity: A Case Report

Hasan Serdar Kıhtır¹, Zeynep Gör², Tuğçe Ekşi Aygün², Ebru Çelebi², Seda Aras², Zeynep Kıhtır³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Antalya, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Antalya, Türkiye

Öz

Teofilin modern tıbbin eski ilaçlarından birisidir. Terapotik aralığının dar olması nedeniyle hem akut alımlarla hem de uzun dönem alımlarla toksisite gelişebilmektedir. Ciddi kardiyak ve metabolik etkilerle ölümcül seyredebilmesi yanında ekstrakorporeal tedavilere iyi yanıt verememesi nedeniyle olgumuzu sunmayı amaçladık. Özkıyım amaçlı çoğul ilaç alım öyküsü olan 15 yaşındaki kız olgu parasetamol zehirlenmesi ön tanısıyla yatırıldı. Takibinde erken dönemde gözlenen taşikardi, takipne, ajitasyon gibi klinik bulgular ve hiperglisemi, hipopotasemi, hipofosfatemi ve hipomagnezemi olan olgunun şüphe üzerine gönderilen kan teofilin seviyesi 112 µg/mL (10-20 µg/mL) olarak geldi. Kan parasetamol düzeyi normal sınırlarda olması nedeniyle hasta teofilin toksisitesi olarak kabul edildi. Hasta klinik bozulma nedeniyle entübe edildi ve midazolam, fentanil ile derin sedasyon uygulandı. Ventriküler ekstra atımları saptanan hastaya lidokain bolus sonrası lidokain infüzyon başlandı. Tıbbi tedavi olarak taşikardi için dexmedetomidin ve esmolol, nöbet profilaksisi için levetirasetam ve metabolik bozukluklar için elektrolit replasmanları uygulandı. Olguya sürekli venö-venöz hemodiyaliz üç gün süreyle, terapotik plazma değişimi de ilk gün 1,5 hacim diğer günler 1 hacim olacak şekilde 3 seans uygulandı. Hasta üçüncü gün ekstübe edildi ve dördüncü günden itibaren tüm tedavileri kesildi. Hasta beşinci günden itibaren çocuk servisine nakledildi ve sonrasında şifa ile taburcu edildi.

Anahtar Kelimeler: Teofilin, zehirlenme, dexmedetomidin, hemodialysis, plazma değişimi

Abstract

Theophylline is an old drug of modern medicine. Theophylline toxicity may develop both with acute or chronic intakes due to its narrow therapeutic index. We present a case of theophylline toxicity because of its severe and lethal cardiac and metabolic toxic effects and good response to extracorporeal and medical therapies. A 15-year-old girl with a history of multiple drug intake was admitted to our pediatric intensive care unit due to paracetamol overdose. Theophylline poisoning was suspected because of clinical signs of tachycardia, tachypnea, agitation and metabolic signs of hyperglycemia, hypophosphatemia, hypokalemia, and hypomagnesemia in the early course of hospitalization and blood sample was taken for the measurement of theophylline blood level. The patient was considered as having theophylline toxicity due to high theophylline blood level (112 µg/mL) and normal paracetamol blood level. The patient was intubated because of clinical deterioration, and midazolam for sedation and fentanyl for analgesia were started. Ventricular extrasystoles were detected and after a bolus injection, lidocaine infusion was started. Dexmedetomidine and esmolol for tachycardia and levetiracetam for seizure prophylaxis and electrolyte replacement for metabolic disturbances were started as medical treatments. Continuous venovenous hemodialysis was administered for three days and therapeutic plasma exchange was performed for three times with 4% albumin solution (1.5 plasma volume in the first session) and fresh frozen plasma solutions (second and third sessions with one plasma volume). The patient was extubated on the third day and medical therapies were terminated on the fourth day of hospitalization. The patient was discharged on fifth day of hospitalization to the pediatric ward.

Keywords: Theophylline, poisoning, dexmedetomidine, hemodialysis, plasma exchange

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hasan Serdar Kıhtır, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Antalya, Türkiye

E-posta: serdar.kihtir@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-0120-8711

Geliş Tarihi/Received: 14.05.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.09.2018

©Telif Hakkı 2020 Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği
Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Modern tıbbın oldukça eski ilaçlarından olan ve 19. yüzyılın sonlarından itibaren astım tedavisi için kullanılmaya başlanan teofilin, metilksantin türevi fosfodiesteraz inhibitörlerindedir.¹ Oldukça dar bir terapötik aralığa sahip olan teofilinin hem uzun dönem alımlarında hem de akut alımlarını takiben ciddi zehirlenme olguları bildirilmektedir. Zehirlenme olgularında hemoperfüzyon, hemodiyaliz ve plazma değişimi gibi ekstrakorporeal tedavi seçenekleri kullanıldıysa da destek tedavileri halen tedavinin temelini oluşturmaktadır.² Günümüzde eski popülerliğini kaybeden reçetelenmeye devam edilen bir ilaç olması, zehirlenme olgularının ölümcül seyredebilmesi yanında ekstrakorporeal tedaviler ve destek tedavilerine de iyi yanıt verebilmesi nedeniyle olgumuzu sunmayı uygun gördük.

Olgu Sunumu

On altı yaşındaki kız hastanın özkıyım amaçlı ilaç alımından yaklaşık yedi saat sonra dış merkez acil servisine götürüldüğü ve orada mide yıkaması ve aktif kömür uygulaması yapıldığı öğrenildi. Bilinci açık olan hastanın verdiği bilgiyle parasetamol (yaklaşık 190 mg/kg) içeren dekonjestan (klorfeniramin ve oksalamin sitrat) ve montelukast içeren bir antihistaminikten (desloratidin) çok sayıda içtiği öğrenildi. Hasta dış merkezden parasetamol zehirlenmesi ve çoklu ilaç alımı tanılarıyla ilaç alımı sonrası 11. saatte çocuk yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Hastanın çocuk yoğun bakıma kabulündeki ilk fizik muayenesinde bilinci açık, ajite ve Glasgow Koma skoru 15 olarak değerlendirildi. Bulantı, aralıklı kusmaları ve titremeleri olan hastanın yaşamsal bulgularında belirgin taşikardisi (165 atım/dk) ve takipnesi (42 respiratuvar/dk) mevcuttu. Oda havasında periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) %99 olan hastanın respiratuvar sesleri doğaldı. Vücut ısısı 36,5 °C derece, non-invazif arter tansiyonu 105/68 (76) mmHg, kapiller dolum zamanı ise iki saniye olarak ölçüldü. Kalp oskültasyonunda patolojik bulgu tespit edilmedi. Diğer sistem muayenelerinde anormallik gözlenmeyen hastanın venöz kan gazında pH 7,24, pCO₂ 38,1 mmHg, HCO₃ 15,5 meq/L, standart baz açığı (BE Ecf)-10,9 meq/L olarak sonuçlandı. Biyokimya incelemesinde kan şekeri 282 mg/dL, sodyum 137 meq/L, potasyum 2,5 meq/L, klor 103 meq/L, fosfor 0,87 mg/dL, magnezyum 1,44 mg/dL, laktat dehidrogenaz 254 U/L (<248 U/L), kreatinin fosfokinaz 1056U/L (N<145 U/L) olarak sonuçlanırken anyon açığı 21,5 meq/L olarak hesaplandı. Hastanın hemogram incelemesinde beyaz kan hücreleri 18,4x10³/mm³ tespit edildi. hastanın diğer hemogram ve biyokimyasal parametreleriyle koagülasyon testlerinde anormal bir bulguya rastlanmadı. Toksik düzeyde parasetamol alımı nedeniyle parasetamol düzeyi gönderildi ve N-asetil sistein protokolü başlandı. Belirgin taşikardi, takipne ve anyon açıklı

metabolik asidozla birlikte hipopotasemi,hipomagnezemi, hipofosfatemi ve hiperglisemisi bulunan ve karaciğer enzimleri tamamen normal olan olguda zehirlenme öyküsü tekrar gözden geçirildi. Aileden içmiş olabileceği tüm ilaçları getirmesi istendi ve evde teofilin içeren uzun salınlı ilaçlardan bulunduğu öğrenildi. Halen bilinci açık olan hasta teofilin içeren ilaçtan içmediğini ifade etse de klinik uyumluluk olması ve ciddi yaşamsal tehdit oluşturabilecek olması nedeniyle hastadan ilaç içim sonrası 12. saatte teofilin kan düzeyi gönderildi. Belirgin taşikardisi olan ve çok ajite gözlenen hasta dexmedetomidin (0,5 µg/kg/saat) ile sedatize edildi. Teofilin kapsüllerin uzun salınlı olmaları nedeniyle hastaya altı saat arayla toplam 50 g dozda tekrarlayan aktif kömür başlandı. Hipomagnezemi ve hipofosfatemisi olması nedeniyle damar içi magnezyum ve fosfor replasmanı başlatıldı. Teofilin kan düzeyi sonuçlanana kadar olası çok yüksek doz alım nedeniyle hemodiyaliz planlanan hastaya femoral yoldan 11,5 Fr hemodiyaliz kateteri takıldı. Henüz hemodiyaliz hazırlığı yapılırken ilaç alımı sonrası 13. saatte aralıklı ventriküler ekstra atımları başlayan olguya lidokain 1 mg/kg bolus yapıldı. Lidokain bolus sonrası ventriküler ekstra atımları kaybolmasına rağmen 5 dakika sonra ekstra atımları 1/1 sıklıkla yeniden olmaya başladı. Lidokain 1 mg/kg tekrar bolus sonrasında 20 µg/kg/dk sürekli infüzyona geçildi. Dexmedetomidin sonrası bir miktar azalmış olsa da (152 atım/dk) belirgin taşikardisi devam eden hastaya esmolol 50 µg/kg bolus sonrasında 100 µg/kg/dakika infüzyon başlandı. Bilinci kötü olan ve belirgin titremeleri olan hasta sedasyon uygulanarak ilaç alımı sonrasındaki 14. saatte entübe edildi ve mekanik ventilatöre bağlandı. Hastada net olarak epileptik bir nöbet gözlenmemiş olsa da profilaktik olarak levetirasetam 30 mg/kg yükleme sonrasında 30 mg/kg/gün idameyle başlandı. Sedasyon olarak midazolam (0,1 mg/kg/st) ve analjezik olarak fentanil (1 µg/kg/st) kullanıldı. Sedasyon arttırılmasına (midazolam 0,3 mg/kg/st) cevapsız, bacaklarda belirgin titreme şeklinde kasılmaları olan hastaya kas hasarını engellemek için rokuronyum infüzyonu (0,6 mg/kg/st) başlatıldı.

Hasta mevcut klinik bulgularla ağır teofilin zehirlenmesi kabul edilerek sürekli venö-venöz hemodiyaliz (SVVHD) yapılmasına karar verildi. İşlem için yüzey alanı 1 m² olan AN69 yapıda filtre kullanıldı, SVVHD modunda kan akım hızı 120 mL/dk, diyalizat akım hızı 3000 mL/st (4000 mL/1,73 m²) olarak ayarlandı. Anti-koagülasyon için heparin 10 U/kg/st hızla başlandı ve aPTT 60-80 saniye arasında tutulacak şekilde titre edildi. Hazır diyalizat solüsyonu potasyum 4 meq/L ve fosfor 1,2 mmol/L içerecek şekilde modifiye edilerek kullanıldı. İlaç alımı sonrası 14. saatte SVVHD işlemi başlatıldı. İlaç alım sonrası 16. saatte kan teofilin düzeyi 112 µg/mL (toksik düzey >20 µg/mL), parasetamol düzeyi ise 13 µg/mL (Rumack-Matthew nomogramı tedavi alt sınırı 44,60 µg/mL, ciddi toksisite alt sınırı 59,46 µg/mL) olarak sonuçlandı. Parasetamol düzeyi normal

olduğu için N-asetil sistein protokolüne devam edilmedi. Hasta yüksek dozda teofilin alımı olarak kabul edildi ve sürekli venö-venöz hemodiyalize ek olarak plazma değişimi de yapılmasına karar verildi. İlaç alımı sonrasında 16. saatte SVVHD devam ederken koagülasyon testleri normal olduğu için 1,5 hacim %4 albümin solüsyonuyla dört saatte plazma değişimi yapıldı. Plazma hacmi (mL) $65 \times \text{kg} \times (1-\text{htc})$ formülüyle hesaplandı, SVVHD ile birlikte yapıldığı için ayrıca anti-koagülasyon uygulanmadı. Bu ve bundan sonraki plazma değişimi işlemleri için $0,35 \text{ m}^2$ yüzey alanlı polipropilen yapıda plazma filtrasyon setleri kullanıldı. İlaç alımı sonrası 18. saatte ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonunun düşük (%35) olması ve hipotansif (85/35 (42) mmHg) seyretmesi nedeniyle hastaya inotropik olarak adrenalin $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozla başlandı ve invazif arteryel tansiyon takibiyle $0,1-0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ aralığında titre edildi. Bu şekilde hastanın sistolik arteryel tansiyonu normotansif aralıkta tutulabildi ve nöradrenalin gereksinimi olmadı. Hasta yatışının 24. saatinde SVVHD'ye devam edilirken koagülasyon değerlerinin (protrombin zamanı=41 saniye, uluslararası normalleştirilmiş oran=3,7) bozulmuş olması nedeniyle plazma değişimi tek hacim taze donmuş plazmayla yapıldı. Plazma değişimi sonrasında koagülasyon bozuklukları tamamen düzeldi ve tekrar bozulma gözlenmedi. Hasta yatışının ilk günü boyunca kalp hızı kademeli olarak azalarak ikinci günde 90-100 atım/dakika aralığına kadar düştü ve tekrarlayan aritmi gözlenmedi. Yatışında gözlenen metabolik bozukluklar SVVHD başlanmasıyla birlikte ilaç alımı sonrası 24. saatten itibaren tamamen düzeldi. Sürekli venö-venöz hemodiyaliz ve plazma değişimine (3 seans) yatışının üçüncü gününe kadar devam edildi. Hastanın kontrol ekokardiyografileri yatışının ikinci gününden itibaren normaldi. İkinci günden itibaren dexmedetomidin üçüncü günden itibaren de sırasıyla esmolol ve adrenalin infüzyonları kesildi. Aktif kömür altı saat arayla toplam dört doz verildi. Yatışının ikinci gününde rokuronyum tedavisi kesilen hastanın tekrar kasılması gözlenmedi. Yatışının üçüncü gününden itibaren sedasyonları kesildi ve uyanan hasta ekstübe edildi. Yatışının dördüncü gününde tamamen bilinci açılan ve aritmisi gözlenmeyen hastanın lidokain infüzyonu kesildi. Hasta yatışının beşinci gününde çocuk yoğun bakım ünitesinden çıkarılarak çocuk servisine devredildi ve sonrasında şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Teofilin zehirlenmesi olguları 20. yüzyılın ortalarından itibaren bildirilmektedir.³ Akut yüksek doz alımlarda teofilin zehirlenmesi gelişebilmekle beraber terapötik aralığının 10-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ gibi dar bir aralıkta olmasından dolayı süreğen normal dozlarda kullanımlarda da zehirlenmeler gelişebilmektedir. Teofilin zehirlenmesi olgularında en sık bildirilen semptomlar kusma (%97), taşikardi (%82) ve ajitasyon/tremor (%63)

olarak bildirilmektedir.⁴ Olgumuzda da yoğun bakıma yatışında belirgin kusma, taşikardi ve ajitasyon dikkat çekmekteydi. Teofilin zehirlenmesi olgularında metabolik bozukluklarda belirgin olarak görülmektedir. Teofilin zehirlenmesi tespit edilen 22 olgunun incelendiği bir çalışmada hiperglisemi, hipopotasemi, hipofosfatemi ve hipomagnezemi en sık gözlenen metabolik bozukluklar olarak bildirilmektedir.⁵ Olgumuzda da benzer şekilde dikkat çeken hiperglisemi, hipopotasemi, hipofosfatemi ve hipomagnezemi mevcuttu. Teofilin alımı sonrası elektrolit bozuklukları yüksek doz alımlar sonrası sıklıkla görülürken normal tedavi dozlarındaki alımlarda da nadir olmadığı gösterilmiştir. Knutsen ve ark.⁶ yaptığı bir çalışmada tekrarlayan astımlı on hastaya damar içi teofilin verilmiş ve sonrasında idrarla sodyum, magnezyum ve kalsiyumun atılımının anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada fosfor ve potasyumun kan düzeylerinin anlamlı şekilde düştüğü gösterilmiş ancak üriner anlamlı bir atılım gösterilememiştir. Bu ve benzeri çalışmalarda hipofosfatemi ve hipopotasemi nedeni olarak artmış katekolamin deşarjına bağlı hücre içine kayma gösterilmektedir.⁷ Teofilinin şeker metabolizması üzerine de belirgin etkileri mevcuttur. Hiperglisemi sık görülen bir bulgudur ve artmış katekolamin deşarjıyla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. İlginç olarak sempatektomize ratlar üzerinde yapılan deneyler teofilinin aslında ölümcül düzeyde hipoglisemi yaptığını göstermektedir.⁸ Tekrarlayan aktif kömür tedavisinin teofilinin de dahil olduğu farklı zehirlenme tiplerinde eliminasyonu anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir.⁹ Özellikle yavaş salımlı kapsüllerden içmiş olması nedeniyle tekrarlayan aktif kömür uygulamasının olgumuzda da faydalı olduğu kanaatindeyiz. Vücut dışı tedavi sistemleri teofilin zehirlenmesinde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Küçük molekül boyutu (36 KDa) ve proteinleri orta düzeyde (%50-65) bağlanabilmesi nedeniyle teofilin hemodiyalizle etkin bir şekilde temizlenebilmektedir. Hemoperfüzyon ve hemodiyalizin sadece tekrarlayan aktif kömür verilmesine göre daha etkin oldukları bildirilmektedir.² Olgumuzda hemodiyalizin sadece ilaç klerensinin artırılması dışında belirgin elektrolit bozukluklarının hızlıca düzeltilmesinde de etkin bir rolü olduğu kanaatindeyiz. Plazma değişiminin teofilin zehirlenmesinde teofilin klerensini artırıcı etkisi tartışmalıdır ve hemodiyaliz ya da hemoperfüzyona üstünlüğü olmadığı bildirilmektedir.² Bununla birlikte teofilinin düşük dağılım hacmi (0,3-0,7 L/kg) nedeniyle özellikle proteinlere bağlı fraksiyonun atılımında etkili olabileceği yönünde yayınlar da mevcuttur.^{10,11} Olgumuzda plazma değişiminin hemodiyalize ara verilmeden birlikte uygulanması ve olguda sonradan gelişen koagülasyon bozukluklarını etkin bir şekilde düzeltmesi nedeniyle faydalı olduğu kanaatindeyiz.

Teofilin zehirlenmesinde atılımı artırıcı tedaviler kadar destek tedavileri de yüksek derecede önem taşımaktadır. Teofilin zehirlenmesinde kardiyak etkileşim oldukça önemli ve ölümcül

düzeylede olabilmektedir. Teofilin katekolamin deşarjını arttırması dışında direkt olarak kalbin uyarılabilirliğinde arttırarak ölümcül aritmilerin gelişimine zemin hazırlayabilmektedir.¹² Bu nedenlerle hem katekolamin deşarjını baskılayacak hem de bu deşarjın kalp üzerine etkilerini kontrol altında tutabilecek tedaviler toksisite bulgularını azaltabilir. Dexmedetomidin santral pre-sinaptik alfa 2 agonist etkisiyle nöradrenalin salınımını azaltarak sedasyon ve analjeziye neden olurken, post-sinaptik alfa-2 reseptörlere olan agonist etkileriyle sempatik tonusu azaltmaktadır.¹³ Olgumuzda dexmedetomidin kalp hızında azalmaya neden olurken aynı zamanda olgunun belirgin olan ajitasyon ve anksiyetesinin de azalmasında faydalı olduğu kanaatindeyiz. Esmolol çok hızlı ve kısa etkili kardiyoselektif bir beta blokör ajandır. Etkisinin titre edilebilir olması ve istenmeyen durumlarda etkinin hızla (t ½=9,2 dakika) sonlandırılabilmesi nedeniyle teofilin toksisitesi olgularında kullanımı bildirilmektedir.¹⁴ Olgumuzda da esmolol infüzyonu sonrasında kalp hızı belirgin olarak geriledi ve doz titrasyonu hep normal sınırlarda tutulması sağlandı. Dexmedetomidin ve lidokainle¹⁵ birlikte esmolol infüzyonunun ventriküler aritminin düzelmesinde ve tekrar gözlenmemesinde önemli katkısı olduğu kanaatindeyiz. Rabdomiyoliz teofilin toksisitesinin nadir ancak ciddi morbiditelere neden olabilecek bir komplikasyondur ve gelişmesinde birçok farklı mekanizma rol oynayabilmektedir. Teofilinin santral sinir sistemi üzerindeki uyarılabilirliği arttırıcı etkileri durudurulamayan konvülsiyonlara ve kas harabiyetine neden olabilmektedir.¹⁵ Bunun haricinde artmış katekolamin seviyeleri kas dokusunda tremorlara neden olabilir. Hayvan deneyleri teofilinin intraselüler potasyum şifti yaparak kas hücre membranında hiperpolarizasyona neden olduğunu ve bunun kasın uyarılabilirliğini anlamlı şekilde arttırdığını göstermektedir.¹⁶ Olgumuzda bacaklarda gözlenen titreme şeklindeki kasılmalar sırasında bilincin henüz kapalı olmaması ve entübasyon sonrasında derin sedasyonda dahi devam etmesi nedeniyle konvülsiyondan ziyade tremor olarak değerlendirildi. Bununla birlikte elektroensefalografi takibi yapılamadığı için bu ayırım kesin olarak yapılamadı. Yüksek doz midazolam ve levetirasetam uygulanan hastada durudurulamayan bacaklardaki titreme şeklindeki kasılmalar için rokuronyum yirmi dört saat süreyle kullanıldı ve bu süre zarfında kreatinin kinaz düzeyinde bazale göre artış gözlenmedi. Bu süreç gözlenemeyecek konvülsiyonlar açısından riskli bir süreç olmakla birlikte uygun antiepileptikler ve teofilin klerensini arttırıcı vücut dışı destek teavileriyle birlikte rokuronyumun, iyileşme sürecini uzatacak ciddi kas hasarını ve buna ikincil gelişebilecek renal hasarı engellemeşi olabileceği kanaatindeyiz.

Zehirlenme olgularında öyküyle yeterli bilgiye ulaşmak sıklıkla olası olmamaktadır. Olgumuzdaki gibi bilinci açık ve istemli ilaç alımı olguları bile sıklıkla eksik ya da bilinçli olarak hatalı

bilgi verebilmektedirler. Bu nedenlerle zehirlenme olgularında klinik gidiş ve laboratuvar bulgular çok iyi gözden geçirilmeli ve her türlü şüphe derinlemesine tekrar sorgulanmalıdır. Ölümcül seyrebilmesiyle birlikte ekstrakorporeal ve destek tedavilerine iyi cevap verebilmesi nedeniyle, beklenmedik hiperglisemi, hipopotasemi, hipofosfatemi, ve hipomagnezemi gibi metabolik ya da taşikardi, takipne, ajitasyon ve tremor gibi klinik bulgular varlığında teofilin toksisitesinin de mutlaka düşünülmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

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

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.S.K., Z.G., T.E.A., E.Ç., S.A., Z.K., Dizayn: H.S.K., Z.G., T.E.A., E.Ç., S.A., Z.K., Veri Toplama veya İşleme: H.S.K., Z.G., T.E.A., E.Ç., S.A., Z.K., Analiz veya Yorumlama: H.S.K., Z.G., T.E.A., E.Ç., S.A., Z.K., Literatür Arama: H.S.K., Z.G., T.E.A., E.Ç., S.A., Z.K., Yazan: H.S.K., Z.G., T.E.A., E.Ç., S.A., Z.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Tattersfield AE, McNicol MW. Theophylline and Related Xanthines. In: Respiratory Disease. Treatment in Clinical Medicine. Springer, London;1987
2. 2 Ghannoum M, Wiegand TJ, Liu KD, Calello DP, Godin M, et al; EXTRIP workgroup. Extracorporeal treatment for theophylline poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. Clin Toxicol (Phila). 2015;53:215-29.
3. Soifer H. Aminophylline toxicity. J Pediatr. 1957;50:657-69.
4. Baker MD. Theophylline toxicity in children. J Pediatr. 1986;109:538-42.
5. Hall KW, Dobson KE, Dalton JG, Ghignone MC, Penner SB. Metabolic abnormalities associated with intentional theophylline overdose. Ann Intern Med. 1984;101:457-62.
6. Knutsen R, Bøhmer T, Falch J. Intravenous theophylline-induced excretion of calcium, magnesium and sodium in patients with recurrent asthmatic attacks. Scand J Clin Lab Invest. 1994;54:119-25.
7. Charytan D, Jansen, K. Severe metabolic complications from theophylline intoxication. Nephrology (Carlton). 2003;8:239-42.
8. Sacca L, Perez G, Rengo F, Pascucci I, Condorelli M. Effects of theophylline on glucose kinetics in normal and sympathectomized rats. Diabetes. 1975;24:249-56.
9. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. American Academy of Clinical Toxicology, European Association

- of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999;37:731-51.
10. Nenov VD, Marinov P, Sabeva J, Nenov DS. Current applications of plasmapheresis in clinical toxicology. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18 Suppl 5:v56-8.
 11. Laussen P, Shann F, Butt W, Tibballs J. Use of plasmapheresis in acute theophylline toxicity. *Crit Care Med.* 1991;19:288-90.
 12. Bittar G, Friedman HS. The arrhythmogenicity of theophylline: a multivariate analysis of clinical determinants. *Chest.* 1991;99:1415-20.
 13. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silviu EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2001;14:13-21.
 14. Seneff M, Scott J, Friedman B, Smith M. Acute theophylline toxicity and the use of esmolol to reverse cardiovascular instability. *Ann Emerg Med.* 1990;19:671-3.
 15. Parr MJ, Willatts SM. Fatal theophylline poisoning with rhabdomyolysis. A potential role for dantrolene treatment. *Anaesthesia.* 1991;46:557-9.
 16. Esau S. Effect of theophylline on membrane potential and contractile force in hamster diaphragm muscle in vitro. *J Clin Invest.* 1986;77:638-40.