

Olgu Sunumu

Anestezi Sırasında Teofilin İntoksikasyonu: Bir Olgu Sunumu ve Literatür Gözden Geçirilmesi

Ayşe Çiğdem Tütüncü, Güner Kaya, Hale Arkan, Hatice Apaydın, Yeşim Işıkcı, Fatış Altındaş
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Teofilin bronkodilatör tedavide etkili bir dimetilksantin türevidir. Terapötik sınırının dar olması nedeniyle ciddi toksisiteye neden olabilir. Bu olgu sunumunda anestezi induksiyonu sırasında yüksek doz teofilin injeksiyonu yapılan bir olgu sunulacaktır. İnmemiş testis nedeniyle orşiopeksi operasyonu planlanan 2 yaşında ve 14 kg olan hastaya anestezi induksiyonu sırasında dilüe rocuronium (1 mg/mL) yerine 10 mL 24 mg/cc konsantrasyonda teofilin injeksiyonu yapıldı. Hastanın anestezi sırasında oluşan taşikardi ve hipotansiyonu için lidokain uygulandı ardından analjezi için Remifentanil infüzyonu 1 mcg/kg/dk. ile başlandı. Teofilin düzeyi injeksiyondan 45 dk. sonra kanda 30.7 mcg/mL olarak ölçüldü. Cerrahi iki saat sonra sorunsuz olarak tamamlandı ve hasta gözlem amacıyla yoğun bakım ünitesine gönderildi. Teofilin düzeyi yoğun bakım ünitesinde 27.4 mcg/mL bulundu ve hastada kalp, metabolizma ve nöroloji açısından, orta derecede hipokalemi, hiperglisemi ve taşikardisi dışında sorunu saptanmadı. Hasta yoğun bakım ünitesinde uygulanan semptomatik ve destek tedavisinin ardından 24 saat sonra çocuk cerrahisi servisine ve 48 saat sonra da evine gönderildi.

Anahtar kelimeler: Teofilin, aşırı doz, anestezi, çocuk

SUMMARY

Theophylline Intoxication During Anesthesia: A Case Report and Literature Review

Theophylline is an effective dimethylxantine bronchodilator. Serious toxicity might develop because of its narrow therapeutic index. We described a high dose theophylline injection during the induction of the anesthesia in a 2 year-old 14 kg-male patient scheduled for orchiopexy with the indication of undescended testis. Ten milliliter undiluted theophylline (24 mg/mL) had been administered instead of diluted rocuronium (1 mg/mL) during the induction of anesthesia. The patient had tachycardia and temporary hypotension, and treated with lidocaine injection. Remifentanil was infused (1 mcg/kg/min) for analgesia. Blood theophylline level was 30.7 mcg/mL after 45 minutes of administration. The surgery was completed in two hours and the patient was referred to the intensive care unit for observation. Then blood theophylline level was 27.4 mcg/mL and his cardiac, metabolic and neurological status was uneventful except mild hypokalemia, hyperglycemia and tachycardia in the ICU. The treatment was symptomatic and patient was transported to the pediatric surgery department and sent home after 48 hours without any problem.

Key words: Theophylline, overdose, anesthesia, child

J Turk Anaesth Int Care 2012; 40(3):174-178

Received / Alındığı Tarih: 24.11.2011

Accepted / Kabul Tarihi: 14.03.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ayşe Çiğdem Tütüncü, Kayışdağı Cad. Kiptaş İçerenköy Konutları A5 Bl. D:18 Küçükbakkalköy-Ataşehir-34750-İstanbul

e-posta: acyardimci@yahoo.com

GİRİŞ

Aminofilin, bronkodilatör tedavide kullanılan bir dimetilksantin türevi olan teofilin ve etilendiamin kompleksidir. Teofilin terapötik sınırının dar olması nedeniyle kullanımı güç olsa da akut bronkospazm ve yenidoğan apnesinde sıklıkla başvuru- lan bir ilaçtır. Kullanımı sırasında önerilen terapötik serum düzeyi $10-20 \text{ mcg mL}^{-1}$ 'dir ve semptomatik toksik dozlara değişik hasta gruplarında, beraberinde kullanılan ilaç, yandaş hastalık, yaş gibi faktörler nedeniyle farklı konsantrasyonlarda ulaşılabilir.^(1,2) Burada anestezi indüksiyonu sırasında yüksek doz teofilin injeksiyonu yapılan bir hasta sunulacaktır.

OLGU SUNUMU

İnmemiş testis nedeniyle orşiopeksi operasyonu planlanan 2 yaş, 14 kg ASA I, erkek hastaya, ebeveynlerinden onam alındıktan sonra midazolam premedikasyonu yapıldı. Hastaya ameliyathanede tiyopental sodyum 60 mg, fentanil 20 mcg ve rokuronyum bromid 10 mg iv yolla verilerek anestezi indüksiyonuna başlandı. Anestezi indüksiyonu öncesi sistolik arter basıncı 90-80 mmHg, diastolik arter basıncı 60-45 mmHg, kalp atım hızı $100-115 \text{ dk}^{-1}$ olarak saptanan hastanın rokuronyum bromid injeksiyonu sonrası kalp atımının hızla arttığı gözlemlendi, 1 mg mL^{-1} dozunda hazırlanmış dilüe rokuronyum bromide yerine aminofilin 24 mg mL^{-1} toplam 240 mg yapıldığı fark edildi. İnjektion sonrası kalp atım hızı $160-200 \text{ dk}^{-1}$, sistolik arter basıncı 40-35 mmHg ve diastolik arter basıncı 25-20 mmHg olarak ölçüldü. Hipotansiyon tedavisi için hastaya 50 mL bolus ve sonrasında 50 mL saat^{-1} hızla kolloid (HES % 6 130/0.4) infüzyonu uygulandı. Taşikardinin önlenmesi için iv Lidokain 2 mg kg^{-1} ve ardından remifentanil infüzyonu analjezi

amacıyla $1 \text{ mcg kg}^{-1} \text{ sa}^{-1}$ hızla başlandı. Bu sırada oksijen/hava karışımı ve maske ventilasyonu ile desteklenen hastanın yaklaşık 20 dk. sonra kalp atım hızı 130-150 dk^{-1} , sistolik arter basıncı 80-70 mmHg ve diastolik arter basıncı 50-45 mmHg olarak ölçüldü. Hastanın değerlendirilmesinin ardından cerrahiye devam edilmesine karar verildi. Entübasyon için rokuronyum bromid injeksiyonu sonrasında anestezi idamesi desfluran ve hava karışımıyla sağlanarak orşiopeksi için operasyona başlandı. Cerrahi sırasında hasta hemodinamik olarak stabildi ve kalp atım hızı 120-140 dk^{-1} iken sistolik arter basıncı 80-50 mmHg ve diastolik arter basıncı ise 40-35 mmHg olarak ölçüldü. Hastadan peroperatif dönemde 45. dk. ve 2. saat olmak üzere iki kez arter kan gazı alındı; her iki ölçümde de metabolik açıdan hiperglisemisi dışında anormal bir kan değerine saptanmadı. Hastanın kan şekeri 45. dk.'da 211 mg dL^{-1} , 2. saatte 208 mg dL^{-1} idi ve idame sıvısı olarak dekstroz içermeyen sıvılara geçildi. Teofilin injeksiyonundan 45 dk. sonra yapılan ölçümde ilaç düzeyi $30,7 \text{ mcg mL}^{-1}$ saptandı. Cerrahi iki saat sonra sorunsuz tamamlandı ve yeterli soluma eforu oluşan hasta ekstübe edilerek yoğun bakım ünitesine alındı. Hastanın ekstübasyonundan hemen önce ve sonrasında kalp atım hızı 130-160 dk^{-1} , sistolik arter basınçları 85-80 mmHg ve diastolik arter basınçları 60-55 mmHg olarak ölçüldü. Postoperatif dönemde fizik muayenesi normal olan beraberinde hemodinamik ve solunumsal parametreleri takip edilen hastanın postoperatif 2. saatteki arter kan gazında pH; 7,42, PaO_2 ; 239 mmHg, PaCO_2 ; 32,9 mmHg, HCO_3 ; $22,7 \text{ mEq L}^{-1}$, BE; -2,4 olarak tespit edildi. Laboratuvar değerlerinde ise hiperglisemi (255 mg dL^{-1}) ve hipopotasemi ($2,4 \text{ mEq L}^{-1}$) bulgularından başka normal sınırların dışında bir değer saptanmadı. İdame sıvıları dekstroz içer-

meyen hastaya 1 mmol sa⁻¹ KCl infüzyonuna başlandı. Solunumsal açıdan sorunsuz olan hastanın takiplerinde sistolik ve diastolik arter basınçları 85-60/55-30 mmHg, kalp atım hızı 130-160 dk⁻¹ olarak tespit edildi. Yoğun bakım gözlemi süresince hafif tremor dışında nörolojik açıdan sorun saptanmayan ve ajitasyonu olmayan hastanın, injeksiyondan dört saat sonraki kan teofilin düzeyi; 27,4 mcg mL⁻¹, glikoz; 195 mg dL⁻¹, K; 2,7 mEq L⁻¹ olarak ölçüldü. Arter kan gazının enjeksiyon sonrası 24. saatteki değerlendirmesinde pH; 7,45, PaO₂; 89 mmHg, PaCO₂; 29 mmHg, HCO₃; 22,2 mEq L⁻¹, BE; -3,1 beraberindeki laboratuvar değerlendirmesinde ise glukoz; 91 mg dL⁻¹, K; 4,4 mEq L⁻¹ olarak saptandı. Hasta daha sonra çocuk cerrahisi servisine alınarak takiplerine devam edildi. Servisteki izlemi sırasında hemodinamik parametreleri stabil olan, nörolojik herhangi bir patoloji saptanmayan, kan glukoz ve potasyum düzeyleri normal seviyelere dönen hasta teofilin injeksiyonundan 48 saat sonra sorunsuz olarak evine taburcu edildi.

TARTIŞMA

Teofilin suda çözünürlüğü az olan bir maddedir ve kullanılan parenteral formu, teofilin ve etilendiaminden oluşan amino-filindir. İlaç, 10 mililitrelik ampul formunda 240 mg aminofilin: 205,7 mg teofilin ve 34,3 mg etilendiamin içermektedir. İntravenöz olarak 20 dk.'da 6 mg kg⁻¹ hızla verildiğinde, terapötik değeri olan 10 mcg mL⁻¹'ye ulaşılmaktadır.⁽²⁾ Teofilinin terapötik aralığı dardır ve ilacın toksisitesi hastaların % 21'inde görülebilmekte ve bunların % 10'nunda ölüme kadar varan ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır.⁽³⁾ Metilksantin türevi olan teofilin, yüksek dozda siklik adenozin monofosfatı (c-AMP) metabolize eden fosfodiesteraza

zı inhibe eder. Hücre içinde artan c-AMP düz kas, kalp ve santral sinir sisteminde olumsuz etkilere neden olur. Ayrıca doza bağlı katekolamin salınımını arttırıcı etkisi metabolik ve kardiyovasküler sistem üzerindeki toksisitesinden sorumludur.⁽²⁾ Literatürde tek doz kullanımı sonrasında akut veya devamlı kullanıma bağlı kronik toksisite olguları bildirilmiştir. Akut toksisitede semptomların sıklığı ve şiddeti ilaç konsantrasyonunun yüksekliğine bağlı iken, kronik olgularda plazma değerlerinden bağımsız olarak semptomlar ortaya çıkabilmektedir.^(3,4) Powell ve ark.⁽⁴⁾ teofilin kullanan ve kan konsantrasyonu 24 mcg mL⁻¹'nin üzerinde olan 223 çocuk hastayı retrospektif olarak değerlendirmiş ve akut zehirlenme belirtileri olan grupta teofilin düzeyleri 38±6 mcg mL⁻¹ iken, kronik grupta 35±7 mcg mL⁻¹ olarak tespit etmiştir. Shannon ve ark.'nın⁽⁵⁾ teofilin düzeyleri (167 mikromol L⁻¹) 30 mg L⁻¹'nin üzerinde 249 hastada yaptıkları prospektif gözlemsel çalışmada hastaların tümünde sinüs taşikardisi, % 10'unda minor kardiyak bulgular (atriyal erken atım, prematür ventrikül atımları, supraventriküler taşikardi) gözlenmiştir.⁽⁵⁾ Hastaların % 37'sinde anormal potasyum, glukoz, bikarbonat değerleri saptanmıştır. Hastaların % 25'inde ciddi intoksikasyon bulguları oluşmuş bunların % 33'ünde generalize konvülsiyon, % 22'sinde ciddi kardiyak sorunlar (atriyum fibrilasyonu, atriyum flutteri, ventrikül taşikardisi) saptanmıştır. Akut veya kronik teofilin intoksikasyonu saptanan 249 hastanın % 19'u ölmüştür. Teofilin intoksikasyonunda en sık görülen kardiyovasküler bulgular taşikardi, aritmi (supraventriküler, ventriküler taşikardi, ventrikül fibrilasyonu) ve hipotansiyon olarak bildirilmiştir. Akut intoksikasyonlarda sıklıkla ventrikül ritim bozukluklarının kronik grupta ise beraberinde varolan kalp ve akciğer hastalıklarının da katkısı

ile daha çok atriyum fibrilasyonu görüldüğü belirtilmiştir.⁽⁶⁾ Bulantı-kusma, karın ağrısı, diyare, gastrointestinal kanama ise teofilin intoksikasyonunda en sık görülen diğer bulgulardır.⁽⁷⁾ Ciddi teofilin intoksikasyonları metabolik ve laktik asidoza da neden olabilmektedir. İlaç beta adrenarjik stimülasyon etkisi ile Na/K ATPase'ı aktive ederek ve ciddi zehirlenmelerde fosfodiesterazı inhibe ederek hipopotasemiye ve metabolik asidoza neden olabilmektedir. Ayrıca gastrointestinal ve renal kayıplar da semptomları arttırabilmektedir.^(8,9) Terapötik dozlarda mediatör salınımı beraberinde bronkokonstrüksiyona neden olan ve adenozinin reseptör antagonistisi olan teofilin, toksik dozlarda bu etkisiyle santral sinir sisteminde stimülasyon, konvülziyon ve kardiyovasküler yan etkiler ortaya çıkmasına neden olmaktadır.⁽⁷⁾ Sunduğumuz olguda teofilin seviyesi 27-30 mcg mL⁻¹ arasında değişmiş ve kardiyovasküler bulgular başlangıçta ön planda iken, daha sonra hipopotasemi ve hiperglisemi eklenmiştir. Teofilinin hem adenozin antagonist etkisi hem de beta-2 agonist etkisi nedeniyle taşikardi ve geçici hipotansiyon gözlenmiş ve semptomatik tedavi ile düzelmiştir. Hastada sinüs taşikardisi dışında aritmiye rastlanmamış, literatürde de benzer şekilde akut intoksikasyonlarda kronik olgulardan farklı olarak ciddi kardiyak yan etkiler yüksek ilaç konsantrasyonlarında ortaya çıkmıştır. İlerleyen dönemde saptanan metabolik değişikliklerin teofilinin katekolamin düzeyini ve glikoneogenezini arttırıcı etkisinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Teofilin tedavisi sonrası konsantrasyonları yüksek saptanan 44'ü akut, 21 kronik toksikasyon bulgusu olan 65 çocukta % 97 oranında kusma, % 82 oranında sinüs taşikardisi, % 63 oranında tremor/ajitasyon ve % 22 oranında karın ağrısı bulguları saptanmıştır. Konvülziyon ise hastaların % 6'sında görülmüş ve bun-

ların tümünde teofilin düzeyleri 65 mcg mL⁻¹'den düşük bulunmuştur.⁽¹⁰⁾ Sunulan akut intoksikasyon olgusunda santral sinir sisteminde ciddi yan etkiler oluşacak düzeye ulaşılmadığı için tremor dışında nörolojik bulgu saptanmadığı düşünülmüştür. İlacın uygulanış yolu toksisite ve semptomlarını etkileyen önemli bir faktördür. Olgumuzda teofilin intravenöz yolla yüksek dozda verilmiştir. Akut intoksikasyonlarda semptomlar kronik olgulardan farklı olarak teofilin konsantrasyonuna bağlıdır ve toksisitenin şiddetini pik ilaç düzeyi belirlemektedir. Hendeles ve ark.⁽¹¹⁾ 0,89 mg kg⁻¹ sa⁻¹ hızla aminofilin infüzyonu yaptıkları 48 hastada, 12 saat sonra teofilin konsantrasyonunun 21,9 mcg mL⁻¹ olduğunu saptamış ve 18 hastada, en yaygın bulgu taşikardi olmak üzere bulantı, kusma, aritmi ve konvülziyon gibi toksisite bulguları gözlemişlerdir.

Teofilin intoksikasyonunda tedavi semptomatiktir. Teofilin klirensini arttırmak ve yarılanma ömrünü azaltmak için aktif karbon önerilmektedir. İlaç enterohepatik sirkülasyona girdiği için yineleyen dozlarda yapılmalıdır. İlacın kardiyovasküler yan etkiler için de özellikle ventrikül kaynaklı taşiaritmilerde kardioselektif beta blokerler (metoprolol, esmolol), kalsiyum kanal blokerleri önerilirken, atriyum fibrilasyonunda diltiazemin, digoksenden daha etkili olduğu bildirilmiştir.⁽²⁾ Hemodializ veya hemoperfüzyon yöntemi, destek tedavisine yanıt vermeyen, aktif karbona rağmen, teofilin konsantrasyonu akut olgularda 80 mcg mL⁻¹ ve kroniklerde ise 50 mcg mL⁻¹'nin üzerinde olan, beraberinde ciddi kardiyak yan etkileri bulunan ve konvülziyon geçiren hastalarda önerilmektedir.^(10,12) Teofilin yağda çözünen ve yüksek oranda proteinlere bağlanan bir ilaç olduğu için önerilen metod hemoperfüzyondur.⁽¹⁾ Özellikle ciddi intoksikasyon

bulgularının bulunduğu olgularda kömürlü hemoperfüzyonun elimine edilen ilaç miktarını arttıracığı bildirilmiştir.⁽¹²⁾

Teofilin nedenli konvülsiyonlar genellikle fokal başlayan ardından generalize tonik klonik olabilen tedaviye dirençli nöbetler olarak tanımlanmıştır.^(13,14) Bunların potansiyel mekanizmaları; teofilinin konvülsiyon eşliğini düşürmesi, adenzin reseptör inhibisyonu etkisi, eksitator mediatörlerin açığa çıkması olarak sayılmaktadır.⁽¹³⁾ Tedavisinde önerilen barbitürat türevleri ve özellikle akut dönemde tiyopental sodyumdur, ardından yineleyen dozlarda diazepam uygulanabilmektedir. Ancak, benzodiazepinlerin tedavide etkinliğinin sınırlı olduğu ve bu etkinin teofilinin GABA reseptör inhibisyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.⁽¹⁴⁾

Sonuç olarak, teofilin intoksikasyonu pek çok sistemde ciddi semptomların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Hastalar yoğun bakımda izlenerek destek tedavisi sağlanmalıdır. Çocuk hasta grubunda, ilacın eliminasyon yarılanma ömrü ve metabolizma hızının yaşa bağlı değişkenlik gösterebileceği ve özellikle bir yaş altında olgunlaşmamış metabolik yollarla nedeniyle ilaç etkinliğinin artabileceği akılda tutulmalıdır.⁽²⁾

KAYNAKLAR

- Shannon M. Life threatening events after theophylline overdose, a 10 year prospective analysis. *Arch intern Med* 1999;159:989-94. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.159.9.989> PMID:10326941
- Charehsaz M, Gürbay A, M. Karakılıç E, Şahin G. Teofilin: Ters etkiler, zehirlenme ve tedavi yaklaşımları. *J Clin Anal Med* 2011;2:157-63.
- Babbit CJ, Garrett JS. Theophylline intoxication and status epilepticus in a child. *Clin Intensive Care* 2000;11:149-51. <http://dx.doi.org/10.1080/714028701>
- Shannon M, Lovejoy FH. Effect of acute versus chronic intoxication on clinical features of theophylline poisoning in children. *J Pediatr* 1992;1:125-30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)82558-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82558-2)
- Shannon M. Predictors of major toxicity after theophylline overdose. *Ann Intern Med* 1993;119:1161-67. PMID:8239246
- Olson KT, Benowitz NL, Woo OF, Pond SM. Theophylline overdose: acute single injection versus chronic repeated overmedication. *Am J Emerg Med* 1985;3:386-94. [http://dx.doi.org/10.1016/0735-6757\(85\)90195-0](http://dx.doi.org/10.1016/0735-6757(85)90195-0)
- Barnes PJ. Theophylline new perspectives an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:813-18. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200210-1142PP> PMID:12623857
- Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from beta 2 receptor stimulation by circulating epinephrine. *New Engl J Med* 1983;309:1414-19. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198312083092303> PMID:6314140
- Vale A. Theophylline. *Medicine* 2007;35:657. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2007.09.013>
- Baker DM. Theophylline toxicity in children. *J Pediatr* 1986;109:538-42. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(86\)80140-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(86)80140-8)
- Hendeles L, Bighley L, Richardson RH, Hepler CD, Carmichael J. Frequent toxicity from IV aminophylline infusions in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2006;40:1417-23. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.140027> PMID:16868215
- Henderson JH, McKenzie CA, Hilton PJ, Leach RM. Continuous venovenous haemofiltration for theophylline toxicity. *Thorax* 2001;56:242-3. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.56.3.242> PMID:11182020 PMCID:1758784
- Young DD, Dragunow M. Status epilepticus may be caused by loss of adenosine anticonvulsant mechanisms. *Neuroscience* 1994;58:245-61. [http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90032-9](http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522(94)90032-9)
- H. Yoshikawa. First-line therapy for theophylline-associated seizures. *Acta Neurol Scand* 2007;115(Suppl. 186):57-61. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00810.x> PMID:17362277