

Teofilinin Nadir Görülen Bir Yan Etkisi: Epilepsi

A Rare Adverse Event Induced by Theophylline: Epilepsy

Özgür Batum¹, Melike Batum²

¹Kamu Hastaneleri Birliği, Uşak Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Uşak, Türkiye

²Kamu Hastaneleri Birliği, Uşak Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Uşak, Türkiye

Özet

Abstract

Metilksantin türevi olan teofilin etkinliği yüksek olmamasına rağmen kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) tedavisinde ucuz maliyeti sebebiyle yaygın kullanımı olan bir ilaçtır. Bronkodilatasyon etkisi olan bu ilaç özellikle yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Biz, bu olguda, teofilinin intravenöz uygulanması sırasında basit parsiyel nöbet geçiren bir vakayı sizlerle paylaşmak istiyoruz.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Teofilin, kronik obstruktif akciğer hastalığı, epilepsi

Despite its poor efficacy, theophylline, which is a methylxanthine derivative, is being commonly used for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) worldwide for many years due to its low cost. This drug with bronchodilator activity must be carefully used in the elderly. In this case report, we want to share our experience with a patient who developed partial epilepsy during intravenous theophylline application.

KEY WORDS: Theophylline, chronic obstructive pulmonary disease, epilepsy

Geliş Tarihi/Received: 25.09.2013

Kabul Tarihi/Accepted: 28.11.2013

Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date: 11.07.2014

GİRİŞ

Metilksantin türevi bir bileşik olan teofilin hem ekonomik olarak düşük maliyetli hem de oldukça etkin bir bronkodilatör olması sebebiyle kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) tedavisinde uzun süredir yaygın bir biçimde kullanılmaktadır [1].

Teofilin yaklaşık %40-50 oranında başta albumin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır. Proteine bağlanma oranı hamileliğin üçüncü dönemi ile prematürelde, yenidoğanlarda ve yaşlılıkta, böbrek ve karaciğer hastalarında belirgin olarak azalır ve teofilinin dağılım hacmi artar. Buna bağlı olarak teofilin kan düzeyi ani artış gösterebileceğinden toksisite belirtileri görülebilir [2].

Özellikle 60 yaş üzeri hastalarda teofilin klirensinin azalması serumdaki konsantrasyonlarında artışa neden olur. Proteinlere bağlanma oranı yaşlılarda albumin düzeyindeki düşüğe bağlı olarak azalabilir ve buna bağlı olarak kanda teofilinin düzeyi artar. Geriatrik grubun çoklu ilaç kullanımı göz önüne alındığında 60 yaş üzeri grupta doz ayarlaması büyük önem taşımaktadır [3,4].

Teofiline bağlı olarak en sık bildirilen toksisite semptomları baş ağrısı, bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık ve huzursuzluktur. Genellikle fosfodiesterazların inhibisyonuna bağlı olarak gelişir. Bu etkilere asit sekresyonunda artış, gastroözefagal reflü (GÖR) ve diürez eşlik edebilir. Daha yüksek konsantrasyonlarda görülen konvülsiyonlar, epilepsi benzeri nöbetler, kardiyak aritmi ve ölümün ise çoğunlukla adenozin reseptör antagoizmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu ciddi yan etkiler çoğunlukla teofilin kan düzeyi 20 µg/mL'den yüksek ise ortaya çıkmaktadır [5-7].

OLGU SUNUMU

Altmış yedi yaşındaki bayan hastanın sağ elde tremor şikayetiyle nöroloji polikliniğinde nörolojik değerlendirmesi yapıldı. Özgeçmişinde dört senedir Parkinson hastalığı ve yaklaşık 6 aydır KOA'lı bulunan hastanın kafa travması öyküsü bulunmamaktaydı. Nörolojik muayenesinde sağ üst ekstremitede istirahat tremoru ve sağ el bileği ve dirsek ekleminde ılımlı rijiditesi mevcuttu. İlimli bradimik ve hafif antefleksiyon postürde yürüyüşü vardı. Hastanın laboratuvar bulgularında hemogram normal, sedimentasyon 53, kardiyak markerlerden troponin I ve CK-MB olağan sınırlardaydı. Biyokimyasal değerlerinde tokluk kan şekeri: 119, albumin: 3,4 idi. Diğer biyokimyasal testlerinden karaciğer fonksiyon testleri böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit değerleri normal sınırlardaydı (Üre: 17, Kreatinin: 0,58, aspartat aminotransferaz (AST): 23, alanin transaminaz (ALT): 12, sodyum (Na): 137, potasyum (K): 5,1, klor (Cl):101 ve kalsiyum (Ca): 9,3).

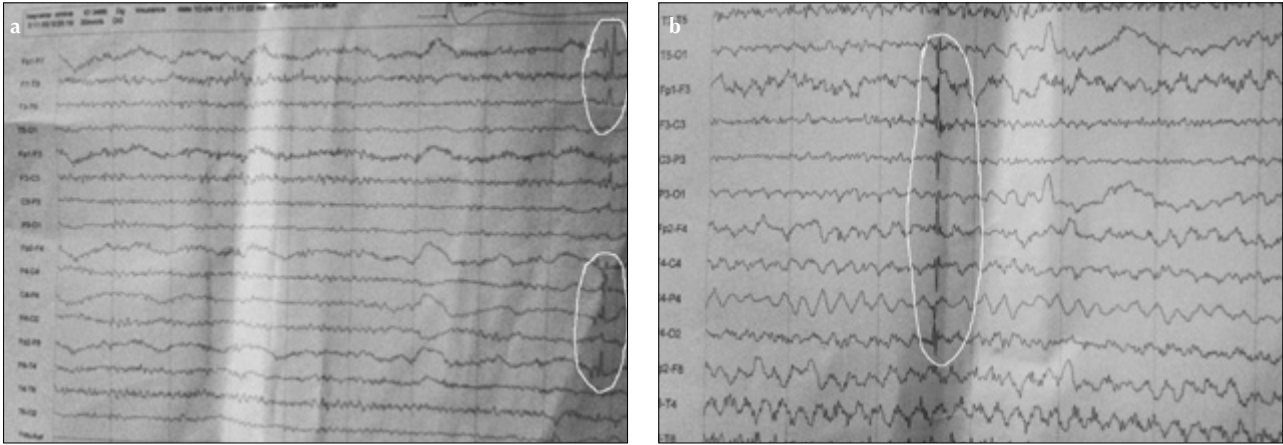
Parkinson hastalığına yönelik tedavisi düzenlendikten sonra ek şikayet olarak hırıltılı solunum ve nefes darlığı belirtmesi üzerine Göğüs Hastalıkları Acil Servis Birimine konsulte edildi. Dispe ve her iki akciğerde yaygın ronküslerine ek olarak pulse oksimetre ile saturasyon düşüklüğü saptanınca intravenöz teofilin tedavisi uygulanması planlandı. 25 mg/dakika hızı aşmayacak şekilde izotonik serum içerisinde dilue edilerek uygulandı. Tedavinin ikinci dakikasından itibaren sağ üst



Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Özgür Batum, Kamu Hastaneleri Birliği, Uşak Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Uşak, Türkiye Tel/Phone: +90 505 653 35 87 E-posta/E-mail: ozgurbat@yahoo.com

©Telif Hakkı 2014 Türk Toraks Derneği - Makale metnine www.toraks.dergisi.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2014 by Turkish Thoracic Society - Available online at www.toraks.dergisi.org



Şekil 1. a,b. Sol paryetal bölgeden kaynaklanan ve sağ hemisfere de yayılım gösteren keskin dalga aktivitesi

ekstremitelerde tonik-klonik kasılmaları gözlemlendi. Bilinci açık olan hastada basit parsiyel nöbet düşünülerek diazepamın solunum depresyonu yapabilme riski de dikkate alınarak yaklaşık beş dakikada 10mg diazepam yavaş infüzyon şeklinde intravenöz olarak uygulandı. Yaklaşık 15 dakika sonra nöbet tamamen durdu. Kan gazı tetkikinde; potansiyel hidrojen (Ph): 7,44, parsiyel karbondioksit basıncı (PCO₂): 32, bikarbonat (HCO₃): 21,7, Saturasyon: %96 saptandı. Hasta nöroloji kliniğine yatırıldı ve elektroensefalografisi (EEG) çekildi. EEG’de sol paryetal bölgeden kaynaklanan ve sağ hemisfere de yayılım gösteren keskin dalga aktivitesi gözlemlendi (Şekil 1a, b).

Hastanın nöbetsizlik hali 3 saat sürdü. Epileptik nöbet tekrarlayınca sodyum valproat tedavisi (1000 mg/gün) uygulandı. Nöbet kontrol altına alındı ve idame oral sodyum valproat 1000 mg/gün tedavisine geçildi. Bu sırada hastanın elektrokardiyografi (EKG) ve transtorasik ekokardiyografi (EKO) tetkikleri de yapıldı ve normal olarak sonuçlandı. Klinik izleminde nöbet tekrarlamadı ve bu doz ile hasta taburcu edildi. İki hafta sonra poliklinik kontrolünde değerlendirilen hastanın nöbetsizlik hali devam etmekteydi. Bu sırada, gerçekleşen bu yan etkinin olgu sunumu olarak paylaşılması için hastadan onam alındı.

TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmede günümüzde her ne kadar sık kullanılsa da teofilinin kullanımı özellikle yaşlı hastalarda dikkat gerektirmektedir. Hastanın mevcut ek hastalıkları ve kullandığı ilaçlar ile kan albümin düzeyinin özellikle dikkatle değerlendirilmesi sonrasında kan düzeyi takibi ile kullanılması yan etkilerden kaçınmak için daha uygun olabilir.

Teofilin ile indüklenen epileptik nöbet vakaları az sayıda değildir. 2010 yılında bildirilen bir vakada teofilin tedavisi ile ortaya çıkan ve yaklaşık ikisaat süren epileptik nöbetli 70 yaşındaki erkek hastada nöbet arkasından ateş yüksekliği ve pleositoz bildirilmiştir. [8]. Öncesinde epilepsi hastalığı olsun ya da olmasın teofilin hastalarda nöbetlere yol açabilir ve bu, ilacın dozu, veriliş hızı, akut ya da kronik kullanımı ile ilişkili olabilir [9]. Teofilinin oral yolla verilip elektroensefalogramlarının incelendiği deneysel bir hayvan çalışmasında klinik olarak nöbet ortaya çıkarmadan EEG’de subklinik epileptojenik potansiyeller oluşturduğu gösterilmiştir [10].

Yaşlılarda teofilin tedavisine başlarken dikkat edilmesi gereken önemli noktalar bulunmaktadır. Albumin düzeyi, sigara kullanım öyküsü, böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyon-

ları, kullandığı diğer ilaçlar bu noktalardan bir kaçıdır. Ancak tüm bunlara dikkat edilse bile bireysel metabolizma farklılıklarından doğan toksisisteler ortaya çıkabilir.

Teofilin kullanımını kısıtlayan en sık yan etkiler bulantı, kardiyak aritmi ve baş ağrısı olsa da santral sinir sistemine olan ciddi yan etkiler de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Her ne kadar 20 mg/L’yi aşmayan teofilin kan düzeyinin ciddi toksisite belirtisi yaratmadığı söylene de özellikle 65 yaş üstündeki hastalarda ve serum teofilin düzeyinin ölçülemeyeceği kliniklerde doza ve veriliş hızına dikkat edilmesi konusunda daha hassas olunması gerekmektedir. Biz bu olgu ile yaşlılarda teofilinin daha önce hiç nöbet öyküsü olmasa dahi epileptik nöbete yol açabileceğini sizlerle paylaşmak istedik. Bu ciddi yan etkiyi bilerek tedaviyi planlamak, gereken önlemleri almak bizlerin sorumluluğu olmalıdır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Ö.B.; Tasarım - Ö.B.; Denetleme - Ö.B.; Kaynaklar - Ö.B.; Malzemeler - Ö.B.; Veri toplanması ve/veya işlenmesi - Ö.B.; Analiz ve/veya yorum - Ö.B.; Literatür taraması - Ö.B., M.B.; Yazıyı yazan - Ö.B.; Eleştirel inceleme - Ö.B., M.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Ö.B.; Design - Ö.B.; Supervision - Ö.B.; Funding - Ö.B.; Materials - Ö.B.; Data Collection and/or Processing - Ö.B.; Analysis and/or Interpretation - Ö.B.; Literature Review - Ö.B., M.B.; Writer - Ö.B.; Critical Review - Ö.B., M.B.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Charehsaz M, Gurbay A, Karakılıç E, Şahin G. Theophylline: Adverse effects, poisoning and treatment approaches. *J Clin Anal Med* 2011;2:157-63. [\[CrossRef\]](#)
2. Abernethy DR, Arnold GJ, Azarnoff D, editors. *Mosby's Drug Consult*. St. Louis: Mosby Inc, 2002.
3. Sifton DJ, editor. *Physicians Desk Reference*. 57th ed. Montvale: Thomson PDR; 2003.
4. Abernethy DR, Arnold GJ, Azarnoff D, editors. *Mosby's Drug Consult*. St. Louis: Mosby Inc, 2002.
5. Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:334-40. [\[CrossRef\]](#)
6. Kayaalp SO, editor. *Medical Pharmacology Regarding the Rational Treatment*. 11th ed. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık, 2005.
7. Rotella DP. Phosphodiesterase enzymes- Target overview. *Touch Briefings. Drug Discovery*. 2007;22-3.
8. Yaguchi M, Yaguchi H. A case of theophylline-associated seizures with postictal fever and postictal pleocytosis. *Brain Nerve* 2010;62:1089-93.
9. Boison D. Methylxanthines, seizures, and excitotoxicity. *Handb Exp Pharmacol* 2011:251-66.
10. Koizumi S, Saito K. Theophylline-induced changes in mouse electroencephalograms *Brain Dev* 2010;32:818-20. [\[CrossRef\]](#)