

## Teofilin Toksisitesi ve Hiperadrenerjik Sendrom

Ender SEMİZ\*  
Ümit KARAYALÇIN\*\*

### ÖZET

*Bu makalede, yüksek miktarda teofilin alımına bağlı olarak ortaya çıkan teofilin toksisitesi ve hiperglisemili bir olgu sunulmaktadır. Hastadaki hiperglisemi, hipokalemi ve hipotansiyonun, teofilin toksisitesi ile ilgili olduğuna karar verilmiştir. Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları rapor edilmiş; beta-adrenerjik sistem ile teofilin toksisitesinin ilişkisi tartışılmış ve literatür gözden geçirilmiştir.*

### SUMMARY

#### Theophylline Toxicity and Hyperadrenergic Syndrome

*In this article, a case with theophylline toxicity and hyperglycemia due to ingestion of high amounts of theophylline is presented. It has been decided that hyperglycemia, hypokalemia and hypotension of the patient have been related to theophylline toxicity. Clinical and laboratory manifestations of the patient have been reported; the relation between beta-adrenergic system and theophylline toxicity has been discussed and the literature has been reviewed.*

\* Araş. Gör. Dr.; Akdeniz Üniv. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı.

\*\* Yard. Doç. Dr.; Akdeniz Üniv. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı.

## GİRİŞ

Teofilin ve kafein, insanlarda plazma ve üriner katekolamin seviyelerini yükselten metilksantin türevleridirler<sup>1,2</sup>. Teofilin, sempatoadrenal medüller sistemden katekolamin salınımını ve siklik adenozin monofosfat düzeylerini artırmakta ve non-nöronal uptake ile katekolamin katabolizmasını engellemektedir<sup>3,4</sup>. Özellikle toksik seviyelerde olduğunda, teofilinin sempatik sinir sistemi üzerindeki bu etkileri, hiperadrenerjik bir sendrom şeklinde karşımıza çıkabilmektedir.

## OLGU SUNUMU

C.N., 17 yaşında bayan hasta. 23.9.1989 tarihinde, 5448 protokol numarası ile, bulantı-kusma, baş ağrısı, baş dönmesi ve baygınlık hissi yakınmalarıyla hastanemiz acil servisine getirilerek yatırılmış. Yakınlarının açıkladığı üzere; hastamız, ismini anımsayamadıkları bir ilacın tamamını içerek intihar girişiminde bulunmuş. Olgu acil olarak en yakınlarındaki sağlık kuruluşuna götürülmüş; midesi yıkanmış, damar yolu açılarak anti-emetik, analjezik vb. semptomatik tedavisi yapılmış ve yakınlarının isteği üzerine fakültemiz hastanesine sevk edilmiş.

Hasta acil servise getirildiğinde; genel durumu orta, kan basıncı 110/70 mmHg ve nabızı 132/dk idi; kooperasyon zorluk ile kurulabiliyordu.

Baş-boyun muayenesinde; konjunktivalarının hafif anemik olduğu saptandı. Solunum sistemi doğaldı. Kalpte tüm odaklarda 2/6 şiddetinde, sistolik, eksesiyon üfürümü vardı. Batın muayenesi ve ekstremiteleri normaldi.

Öz geçmişinde, bronşit tanımlıyordu; soy geçmişinde ve alışkanlıklarında bir özellik yoktu. Acil olarak çalışılan laboratuvar değerleri ise; Hb: 9.5 gm., Htc: % 30, lökosit: 10.000/mm<sup>3</sup>, sedimentasyon saatte 46 mm., idrar dansitesi 1030, proteinüri (-), glikozüri (+ +), asetonüri (+), ürobilinojenüri (N), idrar mikroskobisinde 1-2 lökosit, 3-4 epitel, glisemisi: % 288 mg., BUN: 15 mg., Kreatinin: 0.8 mg., sodyum: 142 mEq/lit, potasyum: 2.6 mEq/lit, SGOT: 15 Ü., SGPT: 28 Ü olarak bulunmuştu. EKG'de sinüsül taşikardi vardı. Akciğer grafisi normaldi.

Bu bulgular ile hastada diabetik ketoasidoz düşünülerek, serum fizyolojik içerisinde saatte 8-10 ünite kristalize insülin infüzyonuna başlandı. Sıvı tedavisi ile birlikte, yakın serum potasyumu ve elektrokardiyografi izlemi eşliğinde potasyum klorür replasmanına ve subfebril ateşi nedeni ile, ampisilin 4x1.5 gm. dozda, IV. olarak başlanmasına karar verildi. Glisemisi % 200 mg. altına inince, % 5 dekstrozu infüzyonu da eklendi. Bir süre sonra, glisemisi % 88 mg.'a dek düşürülmüş, potasyumu 3.6 mEq/lit seviyesine yükseltilmiş, glikozürisi ve asetonürisi kaybolmuştu. İnsülin infüzyonu sonlandırılarak, hasta ağızdan beslenmeye başlanmıştı.

Takip eden günlerde; hastanın genel durumu tamamen düzeldi. Sürekli olarak ölçülen açlık kan şekeri değerleri, % 76, 70, 80 mg., sodyumu 144, 140,



141 mEq/lit ve potasyumu 3.6, 3.8 mEq/lit şeklinde bildirilmişti. İdrar bulguları normaldi. Lökosit sayısı 7500/mm<sup>3</sup>'e ve eritrosit sedimentasyon hızı saatte 36 mm'ye düşmüştü. Getirildiğindeki probleminin muhtemelen diabetik ketoasidoz olduğunu doğrulamak amacı ile, hastada oral glikoz tolerans testi (OGTT) ve Hb A<sub>1c</sub> ölçümü planlandı. OGTT sonuçları; açlıkta 95 mg/dl, 30. dk. da 126 mg/dl, 60. dk. da 138 mg/dl, 120. dk. da 152 mg/dl, 180. dk. da ise 129 mg/dl olarak; Hb A<sub>1c</sub> değeri de % 7.2 (normali: % 6-8.3) şeklinde rapor edilmişti. Her iki incelemeden de anlaşıldığı üzere, olgu diyabetik bir hasta değildi.

Bu ara, yakınları araştırarak, hastanın uzun etkili bir teofilin preparatı olan "Theodur" isimli ilacı içtiğini bildirmişlerdi.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Teofilinin neden olduğu kardiyovasküler ve santral sinir sistemi toksisitesi ile ilgili yayınlanmış makaleler vardır<sup>5,6</sup>. Teofilin, hem sempatoadrenal sistemden norepinefrin ve epinefrin salınımını artırarak, hem de katekolamin katabolizmasını engelleyerek, bunların plazma ve idrar konsantrasyonlarının yükselmesine neden olmakta; çok yüksek dozda alındı ise, ortaya çıkan bu hiperadrenerjik durum, beta-adrenerjik reseptörleri uyararak, glikoneogenez ve glikojenolizi aktive etmekte ve hepatic glikoz salınımında bir artış olmakta; hem direkt olarak, hem de kan glikoz düzeyini ve metabolik hızı artırma yolu ile, potasyum ve fosfor intraselüler kompartımana geçmekte<sup>7</sup>, glikoz metabolizması ve doku oksijenlenmesi üzerine olan etkisi ile laktik asidoz gelişebilmektedir<sup>8</sup>. Adrenerjik agonistler olan kafein<sup>2</sup>, albuterol<sup>9</sup>, psödoefedrin<sup>10</sup> gibi ajanların hepsi de, bu metabolik bozukluklara yol açmaktadırlar.

Biberstein ve arkadaşları<sup>11</sup>, son zamanlarda teofilin zehirlenmesi ile ilgili 5 olgu yayınlamışlardır. Bu hastaların hepsinde de, benzer metabolik bozukluklar, kardiyovasküler etkiler ve yükselmiş katekolamin düzeyleri söz konusu idi.

Bizim olgumuzda da, teofilin toksisitesine bağlı olarak beta-adrenerjik sistemin aşırı uyarılması ve hiperadrenerjik bir sendrom ortaya çıkarak; hiperglisemi, hipokalemi ve hipotansiyon görülmesi beklenen sonuçlar olmaktadır. Başlangıçtaki asetonürisinin, bir süredir aç kalmasının bir sonucu olduğuna karar verilmiştir. OGTT ve Hb A<sub>1c</sub> değerleri gözönüne alınır ise, hastamızın diabetes mellitus problemi yoktur.

Teofilin toksisitesine girmiş bir hastanın medikal tedavisi; serum elektrolitlerinin, asid-baz dengesinin, glikoz düzeylerinin ve kardiyovasküler durumun yakın izlemlerini içermektedir.

## KAYNAKLAR

1. ATUK, N.O., BLAYDES, M.C., WESTERVELT, F.B. Jr., WOOD, J.E.

- Jr.: Effect of aminophylline on urinary excretion of epinephrine and norepinephrine in man. *Circulation*. 35: 745- 53, 1967.
2. BENOWITZ, N.L., OSTERLOH, J., GOLDSCHLAGER, N., KAYSEN, G., POND, S., FORHAN, S.: Massive catecholamine release from caffeine poisoning. *JAMA*. 248: 1097-8, 1982.
  3. VESTAL, R.E., EIRIKSSON, C.E. Jr., MUSSER, B., OZAKI, L.K., HALTER, J.B.: Effect of intravenous aminophylline on plasma levels of catecholamines and related cardiovascular and metabolic responses in man. *Circulation*. 67: 162-71, 1983.
  4. KALSNER, S.: Mechanism of potentiation of contractor responses to catecholamine by methylxantines in aortic strips. *Br. J. Pharmacol.*, 43: 379-88, 1971.
  5. GAUDREAU, P., WASON, S., LOVEJOY, F.H.: Acute pediatric theophylline overdose: A summary of 28 cases. *J. Pediatr*. 102: 474-6, 1983.
  6. NAKADA, T., KWEE, I.L., LERNER, A.M., REMLER, M.P.: Theophylline-induced seizures: Clinical and pathophysiologic aspects. *West. J. Med*. 138: 371-4, 1983.
  7. WEINER, N.: Norepinephrine, epinephrine, and the sympathomimetic amines. In: GILMAN, A.G., GOODMAN, L.S., GILMAN, A. eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6th Edition. New York: MacMillan; 1980, p. 149-50.
  8. KOLENDORF, K., MOLLER, B. B.: Lactic acidosis in epinephrine poisoning. *Acta. Med. Scand.*, 196: 465-6, 1974.
  9. CONNELL, J.M., COOK, G.M, McINNES, G.T.: Metabolic consequences of salbutamol poisoning reversed by propranolol. *Br. Med. J*. 285: 779, 1982.
  10. McCLEAVE, D.J., PHILLIPS, P.J., VEDIG, A.E.: Compartmental shift of potassium: A results of sympathomimetic overdose. *Aust. NZ J. Med*. 8: 180-3, 1978.
  11. BIBERSTEIN, M.P., ZIEGLER, M.G., WARD, D.M.: Use of beta-blockade and hemoperfusion for acute theophylline poisoning. *West. J. Med*. 141: 485-90, 1984.

Dr. Ender SEMİZ

Akdeniz Üniv. Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ANTALYA