

# Çocukta Ciddi Post-Spinal Baş Ağrısı Tedavisinde Teofilin Uygulaması

## Theophylline Administration in the Treatment of Severe Postspinal Puncture Headache in a Child: Case Report

Şebnem RUMELİ ATICI,<sup>a</sup>  
M. Ersel GERİM,<sup>a</sup>  
Mustafa KÖMÜR<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Algoloji BD,

<sup>b</sup>Pediyatrik Nöroloji BD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin

Geliş Tarihi/Received: 14.01.2014  
Kabul Tarihi/Accepted: 15.04.2014

*Bu çalışma, 46. Ulusal Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi (7-11 Kasım 2012, Gime/Kıbrıs)'nde poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Şebnem RUMELİ ATICI  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
Algoloji BD, Mersin,  
TÜRKİYE/TURKEY  
atici@mersin.edu.tr

**ÖZET** Spinal ponksiyonlar sonrası gelişen baş ağrısı (PSBA)'nın tedavisinde ilk basamak, yatak istirahati, hidrasyon ve analjezik kullanımımıdır. İkinci basamakta diğer farmakolojik seçenekler yer alır. Bu seçenekler arasında yakın zamanda yer alan teofilinin PSBA'daki etkinliği literatürde tedavi edilen erişkin olgular ile kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Bu makale ile PSBA nedeniyle teofilin tedavisi uyguladığımız çocuk olgunun sunulması amaçlanmıştır. Tanı amacıyla pediatri kliniği tarafından lomber ponksiyon yapıldıktan sonra baş ağrısı gelişen ve birinci basamak tedaviye karşın üç gün sonra VAS skoru 7-8 olan 16 yaşındaki olguya teofilin 4 mg kg<sup>-1</sup>sa<sup>-1</sup> (Toplam doz; 160 mg) iv uygulandı. Olgunun teofilin infüzyonunun bitiminden hemen sonra VAS değeri 1-2 idi. İnfüzyon süresince bir komplikasyon saptanmadı. Takip edilen beş aylık bir sürede başka bir tedaviye ihtiyaç duymadığı öğrenildi. Post-spinal baş ağrısı tedavisinin ilk basamağında yer alan önerilerin yetersizliğini saptayarak, invaziv teknikler öncesinde tercih ettiğimiz, teofilinin infüzyon uygulanması, çocuk olgumuzdaki ciddi PSBA tedavisinde etkin bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Dura ponksiyonu sonrası baş ağrısı; teofilin

**ABSTRACT** The first step in the treatment of postspinal puncture headache (PSH) is bedrest, hydration and use of analgesics. Other pharmacological options are in the second step. Among these options, recently added theophylline's activity on PSH is shown by controlled studies with treated adult patients in literature. With this report, presentation of a pediatric patient (16 years old) who was treated with theophylline for PSH is aimed. 4 mg/kg/h of theophylline iv (total dosage: 160 mg) is administered to the patient who developed headaches after the lumbar puncture made by pediatrics for diagnostic purposes and despite the first-line treatment whose VAS score was 7-8 after 3 days. The patients VAS score was 1-2 shortly after the end of theophylline infusion. Any complications has been observed during infusion. No other treatment was needed in the following 5 months. Administration of theophylline infusion, we prefer before the invasive techniques, by detecting inadequacy of first-line recommendations for post spinal headache treatment, has been found effective on severe PSH treatment for our pediatric patient.

**Key Words:** Post-dural puncture headache; theophylline

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2015;13(2):105-8

**L**omber ponksiyon (LP), çocuk ve erişkin hastalarda tanı ve tedavi amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Uygulama sırasında duranın delinmesi beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı gelişimi için potansiyel bir risktir. Tanı amaçlı LP'lerin %30-40'ında post-spinal baş ağrısı (PSBA) geliştiği bildirilmektedir.<sup>1,2</sup>

Genel olarak PSBA insidansı %75'e varan oranlarda bildirilirken, çocuklarda genel oran %4-15 arasındadır. Bazı çalışmalarda 10-12 yaş civa-

rında görülme yüzdesini %10 iken, 13-18 yaşları arasında %50 olarak tanımlanmaktadır. Yaşla artan ifade yeteneği nedeniyle büyük çocuklarda semptomların tanımlanmasının kolay olduğu bu nedenle küçük yaşlardaki çocuklar için oranın daha düşük bulunduğu düşünülmektedir. İğne boyutunun bir faktör olduğu ve 26 G veya daha küçük kullanılanlarda bu oranın %0,4 ile %4,5 arasında olduğu gösterilmiştir.<sup>3</sup> Çocuklarda BOS basıncının erişkine göre daha düşük olması ve erişkine göre bazı fizyolojik farklılıkları, görülme sıklığındaki azalmanın nedenleri olarak açıklanmaktadır.<sup>4</sup> Bununla birlikte çocuk hastalarla ilgili kayıtların yeterince dikkatli tutulmaması en önemli nedenlerden birisi olarak belirtilmektedir.

Tedavide uygulama kolaylığı, etkinin hızlı ortaya çıkması ve devam etmesi, ciddi komplikasyon olmaması hedeflenen bir durumdur. Tedavide ilk basamak, yatak istirahati, hidrasyon ve analjezik kullanımıdır. İkinci basamakta diğer farmakolojik seçenekler yer alır. Bu ilaçlar arasında; oral kafein, ACTH, sumatripan, sinaktan (tetracosactide) ve teofilin yer almaktadır.<sup>4,5</sup>

Teofilinin PSBA'daki etkinliği literatürde tedavi edilen erişkin olgular ile gösterilmiştir. Son zamanlarda da birkaç kontrollü çalışma da rapor edilmiştir.<sup>6,7</sup> Bu makale ile PSBA nedeniyle teofilin tedavisi uyguladığımız çocuk olgunun sunulması amaçlanmıştır.

## OLGU SUNUMU

Subakut sklerozan panensefalit ön tanısıyla takip edilen 16 yaşında kız çocuğu için Algoloji kliniğimizden ciddi PSBA yakınması nedeniyle konsültasyon istendi. Olguya yedi gün önce Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği tarafından tanısal amaçlı LP'nin, 22G spinal iğne ile L3-L4 seviyesinden yapıldığı ve uygulama sırasında komplikasyon gelişmediği öğrenildi. Olgu uygulamadan üç gün sonra ciddi baş ağrısı nedeniyle çocuk acil servisine başvurmuştu. Damar yolu açılarak intravenöz (iv) hidrasyon ve analjezik tedavisi uygulanmış ve aynı gün analjezik ve hidrasyon önerileriyle taburcu edilmişti. Dört gün sonra şiddetli baş ağrısı, bulantı ve kusma nedeniyle çocuk acil servise tekrar başvur-

muştu. Kliniğimiz tarafından konsülte edilmeden önce çekilen serebral bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde intrakraniyal patoloji ve abdomino-pelvik BT'de intraabdominal patoloji saptanmamıştı. Ayırıcı tanı için gerekli tetkiklerde farklı bir tanıyı destekleyecek bulguya rastlanmamıştı. Olguya "The International Classification of Headache Disorders II. Ed" da belirlenmiş ölçütler göz önüne alınarak PSBA tanısı konuldu (Tablo 1).<sup>8</sup>

Hastanın VAS değeri 7-8 idi. Teofilin infüzyonu uygulanmasına karar verildikten sonra ebeveynlerinden aydınlatılmış onam belgesi alındı. EKG monitörizasyonu yapıldı. Sonrasında 4 mg kg<sup>-1</sup>sa<sup>-1</sup> (Toplam doz; 160 mg ) teofilin, % 0.9 NaCl sıvı içerisinde iv uygulandı. Olgu, teofilin infüzyonunun bitiminden hemen sonra baş ağrısında belirgin azalma olduğunu ifade etti. VAS değeri 1-2 olarak tanımlandı. EKG izleminde aritmi ve taşikardi saptanmadı (İlk ölçümde; TA: 110/60 mmHg, nabız: 98 atım dk<sup>-1</sup>, son ölçümde; TA: 95/55 mmHg, nabız: 78 atım dk<sup>-1</sup>). İnfüzyondan sonra dört saat daha izlemi yapılan olgu, baş ağrısı yakınmasının tamamen geçmesi üzerine kontrol önerisiyle taburcu edildi. Bir hafta sonraki kontrolünde, ağrıları için ilaç kullanmaya ihtiyaç duymadığını

**TABLO 1:** The International Classification of Headache Disorders'a göre PSBA kriterleri.

### Tanı kriterleri:

- A. Oturduktan veya ayağa kalktıktan 15 dakika içinde kötüleşen ve yattıktan sonra 15 dakika içinde düzelen ve aşağıdakilerden en az bir şikâyeti ve bunlarla birlikte C ve D kriterlerini karşılayan baş ağrısıdır:
1. Ense Sertliği
  2. Tinnitus
  3. Hipoakuzi
  4. Fotofobi
  5. Bulantı
- B. Dura ponksiyonu yapılmış olması
- C. Baş ağrısının dura ponksiyonundan sonra 5 gün içinde ortaya çıkması
- D. Baş ağrısının aşağıdakilerden biri ile düzelmesi:
1. Bir hafta içinde kendiliğinden
  2. BOS kaçağının etkili tedavisinden sonra (genellikle epidural yama ile) 48 saat içinde düzelmesi

PSBA: Post-spinal baş ağrısı; BOS: Beyin omurilik sıvısı.

belirtti. Beş ay sonraki sorgulamasında PSBA ile ilgili herhangi bir bulgunun tekrar etmediği öğrenildi.

## TARTIŞMA

PSBA tedavisinin ilk basamağında yer alan önerilerin yetersizliğini saptayarak, invaziv teknikler öncesinde tercih ettiğimiz, teofilin infüzyon uygulanması çocuk olgumuzdaki ciddi PSBA tedavisinde etkin bulunmuştur.

BOS kaybının BOS basıncını düşürdüğü tartışılmaz bir gerçek olmasına karşın baş ağrısı mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. En çok üzerinde durulan iki mekanizma bulunmaktadır. Birincisi, BOS basıncındaki düşüklük, intrakraniyal ağrıya duyarlı yapıların traksiyonuna yol açarak karakteristik baş ağrısına neden olmaktadır.<sup>9</sup> Gadolinyumlu MR'de PSBA'da intrakraniyal yapılarda çökme gözlenmiştir.<sup>4</sup> İkincisi ise "Monro-Kellie doktrini"ne dayandırılmaktadır. Buna göre sabit olan BOS ve intrakraniyal kan volümlerinin toplamında, BOS volümünün azalması kan volümünün artmasına neden olur. PSBA'da BOS kaybı ile kompanzatuvar venodilatasyon geliştiği ve bu durumun baş ağrısının diğer bir mekanizması olduğu ifade edilmektedir.<sup>9</sup>

BOS volümündeki azalmanın etkisi, özellikle hasta ayaktayken intrakraniyal yapılar ve BOS basıncında azalma ile daha belirgin hale gelmektedir. Levine ve Rapalino 2001'de geliştirdikleri "Lowering metodu"nda BOS'daki azalmanın kraniospinal elastisitedeki değişikliklere neden olarak, akut BOS basıncının azalmasına ve yine akut olarak intrakraniyal venöz dilatasyona neden olduğunu göstermişlerdir.<sup>10</sup> BOS'daki azalmanın, adenozin reseptörlerini aktive ederek kompanzatuvar olarak beyin kan akımını ve vazodilatasyonu arttırdığı düşünülmektedir. Baş ağrısının vazodilatasyonun göstergesi olduğu belirtilmektedir.<sup>4</sup> Venöz dilatasyon teorisi metilksantinler (kafein ve teofilin vb) gibi vazokonstriksiyon yapıcı maddelerin baş ağrısı tedavisindeki etkinliğini de açıklamaktadır.<sup>11</sup> Metiksantin türevleri aynı zamanda sodyum-potasyum pompasını uyararak BOS yapımını da arttırmaktadır.<sup>5</sup> Kafeinin PSBA tedavisindeki etkin dozlarında santral sinir sistemi toksisitesi ve atriyal fibrilasyon

oluşturucu etkilerinin saptanması nedeniyle kullanımı sınırlı kalmıştır.<sup>4</sup> Teofilinle yapılan çalışmalarda belirgin yan etki bildirilmemiştir.

Farklı adenozin reseptör blokerlerinin adenozinin regüle ettiği vazodilatasyonu azalttığı gösterilmiştir. Ibayashi ve ark. yaptıkları bir çalışmada rat pial damarlar çapında teofilin infüzyonu ile azalma oluştuğunu göstermişlerdir.<sup>12</sup> PSBA dışında teofilin kullanılmış olgu sunumları da bu sonucu destekler niteliktedir. Spontan intrakraniyal hipotansiyonu olan bir hastanın kronik baş ağrısı teofilin ile tedavi edilmiştir. Düşük BOS basıncı ve görüntüleme Tip 1 Arnold Chiari malformasyonu görüntüsü olan bir olgunun teofilinle tedavisi sırasında baş ağrısının ve görüntüleme bulgusunun kaybolduğu bildirilmiştir.<sup>13</sup>

Ergün ve ark., PSBA gelişen hastalarda yaptıkları plasebo kontrollü bir çalışmada, teofilin uygulanan grubun VAS skoru ortalamalarını uygulama öncesi  $7,05 \pm 1,58$ , infüzyon sonrası ise  $2,88 \pm 2,31$  olarak saptamışlardır.<sup>6</sup> Kontrol grubunda ise istatistiksel bir fark saptamamışlardır. Altı hastada ikinci doz teofilin uygulamasına ihtiyaç duyulmuştur. Teofiline bağlı herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir.

Bir başka çalışmada, spinal anestezi ile sezaryen operasyonu uygulanan hastalara teofilin uygulamasının PSBA gelişimini önleyip önlemediği sorgulanmıştır.<sup>14</sup> Bu çalışmada bir gruba bebek çıktıktan sonra  $1 \text{ mg kg}^{-1}$  iv teofilin uygulanmış, diğer gruba herhangi bir ilaç uygulanmamıştır. Postoperatif dönemde 24. saatte teofilin uygulanan grupta %5, kontrol grubunda ise %31,7 oranında; 48 saat sonra ise teofilin uygulanan grupta %5, kontrol grubunda ise %23,3 oranında PSBA rapor edilmiştir. Teofilin uygulamasının PSBA oluşumunda ve ağrının azaltılmasında etkin olduğu yorumu yapılmıştır.

Çocuklarda gelişen PSBA tedavisi için erişkinlere uygulanan tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Sıvı alımı, yatak istirahati, non opioid analjezikler, kafeinli içecekler veya kafein preparatları verilmektedir.<sup>15</sup> Yanıt alınmayan hastalarda ise çoğunlukla invaziv tedavi yöntemlerinden birisi olan epidural kan yaması uygulanmaktadır.<sup>16,17</sup> Olgumuz iv teofilin uygulamasından yarar görmüş ve invaziv tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmamıştır.

Erişkinlerdeki uygulamalarda iv teofilin dozu 1-6 mg kg<sup>-1</sup> dozunda ve 20-40 dk aralığında veya oral olarak 300 mg her altı-sekiz saatte bildirilmiştir. Olgumuza iv olarak 4 mg kg<sup>-1</sup> dozunda ve bir saat süreyle uygulama yapıldı. İnfüzyon sırasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon saptanmadı.

Sonuç olarak erişkinlerde invaziv yöntemlerin öncesinde, iv teofilin tedavisi uygulamaları erişkin PSBA tedavi seçenekleri içerisinde yer almaya başlamıştır. İnvaziv tekniklerin komplikasyonları düşünüldüğünde, çocuklardaki ciddi PSBA tedavisinde de teofilinin yer alabilmesi için buna yönelik çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

## KAYNAKLAR

- Lee LC, Sennett M, Erickson JM. Prevention and management of post-lumbar puncture headache in pediatric oncology patients. *J Pediatr Oncol Nurs* 2007;24(4):200-7.
- Davignon KR, Dennehy KC. Update on post-dural puncture headache. *Int Anesthesiol Clin* 2002;40(4):89-102.
- Apiliogullari S, Duman A, Gok F, Akillioglu I. Spinal needle design and size affect the incidence of postdural puncture headache in children. *Paediatr Anaesth* 2010;20(2):177-82.
- Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *Br J Anaesth* 2003;91(5):718-29.
- Choi A, Laurito CE, Cunningham FE. Pharmacologic management of postdural puncture headache. *Ann Pharmacother* 1996;30(7-8):831-9.
- Ergün U, Say B, Ozer G, Tunc T, Sen M, Tüfekcioglu S, et al. Intravenous theophylline decreases post-dural puncture headaches. *J Clin Neurosci* 2008;15(10):1102-4.
- Feuerstein TJ, Zeides A. Theophylline relieves headache following lumbar puncture. Placebo-controlled, double-blind pilot study. *Klin Wochenschr* 1986;64(5):216-8.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 2. Ed. *Cephalalgia* 2004;24:(Suppl 1):79.
- Grant R, Condon B, Hart I, Teasdale GM. Changes in intracranial CSF volume after lumbar puncture and their relationship to post-LP headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(5):440-2.
- Levine DN, Rapalino O. The pathophysiology of lumbar puncture headache. *J Neurol Sci* 2001;192(1-2):1-8.
- Jonkman JH, Nicholson KG, Farrow PR, Eckert M, Grasmeijer G, Oosterhuis B, et al. Effects of alpha-interferon on theophylline pharmacokinetics and metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27(6):795-802.
- Ibayashi S, Ngai AC, Meno JR, Winn HR. The effects of dipyridamole and theophylline on rat pial vessels during hypocarbia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8(6):829-33.
- Ergün U, Say B, Bozbaş A, Kocatürk Ö, İnan L. [Effectivity of theophylline in post-dural puncture headache (Results of 5 cases)]. *Turk J Neurol* 2008;14(1):33-6.
- Sadegi SE, Abdollahifard G, Nasabi NA, Mehrabi M, Safarpour AR. Effectiveness of single dose intravenous aminophylline administration on prevention of post dural puncture headache in patients who received spinal anesthesia for elective cesarean section. *World Journal of Medical Sciences* 2012;7(1):13-6.
- Oliver A. Dural punctures in children: what should we do? *Paediatr Anaesth* 2002;12(6):473-7.
- Liley A, Manoharan M, Upadhyay V. The management of a postdural puncture headache in a child. *Paediatr Anaesth* 2003;13(6):534-7.
- Nafiu OO, Monterosso D, Walton SR, Bradin S. Post dural puncture headache in a pediatric patient with idiopathic intracranial hypertension. *Paediatr Anaesth* 2005;15(9):778-81.