

18687

T. C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖÇÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ÜLKEMİZDEKİ ORAL TEOFİLİN DERİVELERİNİN SERUM
KONSANTRASYON DÜZEYLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ
ve DİFİLİN 'İN SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ VE
ARTER KAN GAZLARINA ETKİSİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Münevver TUFAN

Nisan 1990
İZMİR

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
TEOFİLİN'in	
.KİMYASAL ÖZELLİKLERİ.....	2
.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ.....	4
.HÜCRESEL ETKİ MEKANİZMALARI.....	9
.FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ	11
Emilimi.....	11
Dağılımı.....	13
Metabolizma ve Salınımı.....	14
Atılımı.....-	15
.YAN ETKİLERİ VE ENTOKSİKASYONU.....	19
.KLİNİK UYGULAMA VE DOZAJ.....	22
.PREPARATLARI.....	28
ÜLKEMİZDE KULLANILAN ÇEŞİTLİ ORAL TEOFİLİN DERİVELERİNİN SERUM TEOFİLİN DÜZEYLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	30
.Gereç ve Yöntem.....	30
.Bulgular.....	32
DİFİLİN'İN KOAH'LI VE BRONŞ ASTMALI HASTALARDA SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ VE ARTER KAN GAZLARI ÜZERİNE ETKİSİ	41
.Gereç ve Yöntem.....	41
.Bulgular.....	42
TARTIŞMA.....	53
ÖZET.....	60
KAYNAKLAR.....	62

G İ R İ Ş

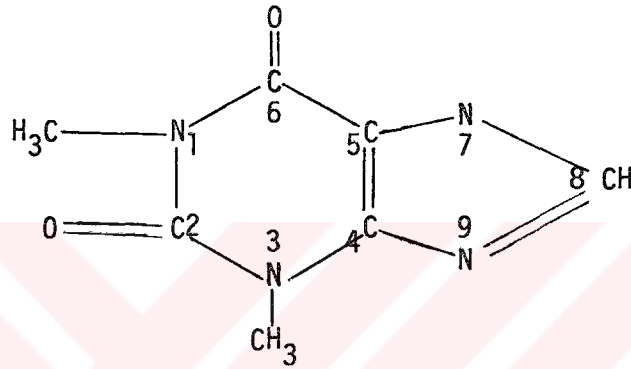
50 yıl öncesine kadar diüretik bir ilaç olarak kullanılan teofilin'in bazı astmalı hastalarda olumlu etki yaptığı saptanmış ve ampirik olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bronkodilatatör etkisinin gösterildiği 1937 yılından, yüksek selektif beta agonistlerin ortaya çıkışına kadar olan dönemde pek çok antiastmatik tedavi rejimi içerisinde, teofilin ilk seçilen ilaç olmuştur. Son yıllarda teofilin'in farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri hakkında yeni bilgilerin ortaya çıkışı, bu ilaca olan ilgiyi artırmış, yarar ve güvenli kullanım faktörlerinin yeniden değerlendirilmesine yol açmıştır.

Kronik astmanın karakteristiği olan bronş duyarlılığındaki artışın gün boyu kontrolü için, uzun yıllar kullanılan kısa etkili preparatlar yerine, yüksek oranda etkili, güvenli ve düzenli emilim gösteren yavaş salınan preparatlar geliştirilmiştir. Bu preparatların gelişimi, özelliklerinin daha iyi belirlenmesi, serum düzeylerini ölçen hızlı ve güvenilir yöntemlerin bulunması nedeniyle, teofilin, ABD'de son 10 - 15 yıldır kronik astma semptomlarının kontrolünde major profilaktik ajan olarak kullanılmaktadır.

Her geçen gün daha fazla kullanılmakta ve tartışılmakta olan teofilin hakkında yayınlanmış pek çok dergi, makale ve kitap vardır. Burada bu yayınlardan yararlanılarak teofilin'in farmakolojik özellikleri, etki mekanizmaları, emilim ve atılımı, ilaç etkileşimleri ve toksik etkilerinden bahsedilecek; kliniğimizde, ülkemizde bulunan teofilin deriveleri ile yapılmış olan iki çalışma sunulacaktır.

KİMYASAL ÖZELLİKLERİ:

Teofilin, teobromin ve kafein, metilleştirilmiş ksantin deriveleridir ve sıklıkla metilksantinler olarak adlandırılırlar. Teofilin; 1,3 dimetilksantindir. Teobromin 3,7 dimetilksantin; kafein ise 1,3,7 trimetilksantindir. Teofilin'in açık kimyasal formülü şu şekildedir:



Teofilin (1,3 Dimetilksantin)

Terapötik amaçla kullanılmaya başlandığı ilk yıllarda, teofilin'in suda çözünürlüğü ve emilimi tam bilinmediğinden; teofilin'in suda erimesini ve görünüşte emilimini artıran pek çok tuzları geliştirilmiştir. Yüksek pH'larda, hidrojenin totometrik şiftinin bir sonucu olarak, çeşitli bazlarda (örneğin etilendiamin) teofilin tuzları elde edilebilir. Fizyolojik pH' ta zayıf bir temel oluşturan ve bir tuz olarak varlığını sürdüremeyen bu karışımlar, temelde farmakolojik aktiviteye sahip değildirler. Bundan dolayı, metilksantinlerin emilimi, suda çözünürlükten çok bunların lipofilik özellikleri ile ilgilidir. Bu nedenle hızlı salınan oral şekillerin; etilendiamin, kalsiyum salisilat, sodyum glisinat ve kolin gibi bazları içermesi pek mantıklı değildir. Gerçekte teofilin'in suda çözünürlüğü tamdır.

Son yıllarda oral teofilin preparatlarının yapımında kullanılan anhidroz teofilin'in biyoyararlanımını artırmak için fiziksel yapısının değiştirilmesi yoluna gidilmiş, mikrokristal şekilleri yapılmıştır. Böylece anhidroz teofilin'in suyla temas eden yüzeyi artırılmış, suda çözünürlüğünün ve emiliminin tam olması sağlanmıştır. Teofilin preparatlarının yapımındaki bu teknolojik gelişmeler nedeniyle, günümüzde, aminofilin dışındaki teofilin tuzları artık kullanılmamaktadır (25, 30).

Jenerik Adı	Kimyasal Adı	Preparat Adı	Anhidroz Teofilin
Aminophylline USP	Theophylline ethylenediamine	Aminofilin Aminocardol Phyllocontin	% 78 - 86
Dyphylline (glyphylline, diphyphylline	dihydroxypropil theophylline	Difilin Lufyllin	% 0
Oxytriphylline	choline theophyllinate	Choledyl Brondecon	% 65
Theophylline NF		Theo-dur Talotren Theolair Slophylline	% 100

Tablo 1. Teofilin tuzlarından bazıları ve içerdikleri anhidroz teofilin miktarları (25, 30).

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:

1. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri:

Teofilin ve kafein, potansiyel bir santral sinir sistemi uyarıcılarıdır. Kafein ve kafein içeren içecekler alan kişilerde sıklıkla uyku azalması, yorgunluğun azalması ve zihin açıklığı görülür. 1 - 3 fincan kahve, 85 - 250 mg kafein içerir (20). 100 mg kafein, 40 mg teofilin'e eşdeğer etki sağlar (22). Önceleri kafein'in santral sinir sistemi üzerine teofilin'den daha etkili olduğu düşünülmüşse de bugün, teofilin'in daha etkili ve tehlikeli bir santral sinir sistemi uyarıcı olduğu bilinmektedir (20).

Teofilin kullanımında doz yükseldikçe sinirlilik, yorgunluk, uykusuzluk, tremor, hiperestezi gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Çok yüksek dozlarda fokal veya jeneralize konvülsiyonlar görülebilir (1,20, 23,24,25,). Terapötik aralığın üst düzeyinden %50'lik bir konsantrasyon artışı, antikonvülzan ajanlara dirençli nöbetlere yolaçabilir. 15 mcg/ml.nin üzerindeki serum konsantrasyonlarında santral sinir sistemi uyarımı nedeniyle bulantı, kusma görülebilir.

Teofilin, hipoksemik kişilerde serebral kan akımını azalttığı için KOAH'lılarda nörofizyolojik bozukluklara neden olmaktadır (6).

Medüller solunum merkezini de uyarır. Bu etki, Cheyne - Stokes solunumu, prematüre bebeklerin apne sendromu ve opium gibi bazı ilaçlarla ortaya çıkan solunum depresyonunun tedavisinde önem taşımaktadır (20).

2. Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkileri:

Teofilin, periferik damar direncini orta derecede azaltarak, kuvvetli kardiyak uyarıcı etki gösterir, organların çoğunda perfüzyonu artırır ve diürezi sağlar. Ancak teofilin'in önceden belirlenemeyen

emilimi ve kişiler arası atılım farklılıkları, kalp üzerine ciddi toksik etkileri de beraberinde getirmektedir. Bu nedenle akut sol kalp yetmezliğinin tedavisinde daha etkili damar genişleticiler, spesifik inotrop ajanlar ve diüretikler öncelikle tercih edilmelidir (20, 24).

Teofilin, terapötik serum konsantrasyonlarında normal kişilerde kalp atım sayısında ılımlı bir artışa neden olur (20, 34, 35). Yüksek konsantrasyonlarda taşikardi ve aritmilere yol açabilir.

Normal şartlarda ve dozlarda çok iyi tolere edilebilen teofilin, asidoz, hipoksi, hiperkapni gibi fizyolojik bozukluklarda; antidepresan ile birlikte kullanımda; yaşlılıkta; myokardın duyarlılığını artırarak ventriküler ektopik vuru riskini doğurur.

KOAH'lı ve astmalı hastalarda teofilin ve beta agonistler sıklıkla birlikte kullanılmaktadır. Sağlıklı kişilerde sadece kalp atım sayısında hafif bir artışa (ort. 14/dk) neden olan bu kombinasyon, yukarıda sayılan risk gruplarında ventriküler ektopik uyarımları artırabilmektedir (11, 14, 34, 57). Bu kişilerde oral beta agonist yerine inhale beta agonist kullanımı kardiyak yan etkileri minimuma indirebilir.

10 - 20 mcg/ml serum konsantrasyonlarında teofilin, sol ventrikül ejeksiyon ve izovolümetrik kasılma zamanını kısaltır. Dolayısıyla kasılma gücünde bir artış ve kardiyak preloadda azalma meydana getirir. Parker ve ark. kor pulmonale gelişmemiş KOAH'lı hastalarda 1 gr. aminofilin'in sağ ve sol ventrikül diastol sonu basınçlarında düşme, sağ ve sol ventrikül atım işinde ve pulmoner damar direncinde azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Kor pulmonaleli hastalarda ise kardiyak indeks, oksijen tüketimi ve oksijen parsiyel basıncı belirgin olarak düzelmiştir (41, 42). Stein ve ark. ise intravenöz aminofilin ve oksijenin alfa₁

antitripsin eksikliğine bağlı amfizemli hastalarda distal pulmoner arterlerde ani genişleme yaptığını saptamışlar ve hem aminofilin'in, hem oksijenin pulmoner arter basıncını düşürdüğünü göstermişlerdir (34).

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada da Matthay ve ark.nın yaptığı pek çok çalışma (34, 35, 36) ile uyumlu olarak teofilin'in kardiyak indeksi, sağ ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarını artırdığı, sağ ve sol ventrikül diastol sonu basınçlarını azalttığı gösterilmiştir (17).

Teofilin'in terapötik dozlarda periferik damar direncini azalttığını belirtmiştik. Sistemik kan damarlarındaki genişletici etkisine zıt olarak serebrovasküler direnci artırır ve serebral kan akımı ve parsiyel oksijen basıncı düşer. Bu serebral vazokonstriksiyon nedeniyle, teofilin hipertansif tipte başağrılarına neden olur (20).

Koroner arterleri genişleterek koroner kan akımını artırırılar. Ancak bu etkinin terapötik değeri tartışmalıdır. Koroner kan akımındaki artış yanısıra kalbin işini de artırmaktadırlar. Buradaki önemli sorun, koroner kan akımındaki artışın, kalbin artan oksijen gereksinimine yetecek oranda olup olmadığıdır ve klinik sonuçlar pek umut verici değildir (20).

3. Düz Kaslar Üzerine Etkileri:

Teofilin, kan damarları dışındaki düz kaslarda da gevşeme yapar. Bunlardan en önemlisi bronş düz kaslarındaki bronkodilatatör etkidir. Bronşlarda deneysel olarak histaminle, klinik olarak ise astma nedeniyle spazmın ortaya çıktığı hallerde bu etki daha belirgindir. Bu nedenle teofilin bronşial astmanın tedavisinde çok değerlidir.

Hayvanlar üzerinde yapılan pek çok çalışmada teofilin'in; köpek üreterinde inhibisyon, mesane kaslarında gevşeme, ince ve kalın barsak motilitesinde azalma ve yüksek konsantrasyonlarda fare uterusunda kasılma yapıcı etkileri gösterilmiştir (20).

4. İskelet Kası Üzerine Etkileri:

Kafein'in insanlarda kas gücü kapasitesini artırdığı bilinen bir etkidir. Kayakçılarda 6 mg/kg kafein alımının performansı artırdığı gösterilmiştir (20).

Teofilin'in solunum kasları üzerine etkilerini Aubier ve ark. invitro ve in vivo olarak pek çok çalışmada ayrıntılı olarak incelemişlerdir. Aminofilin'in diafragma kasılmasının hem şiddetinde hem sayısında artışa neden olduğunu, diafragma yorgunluğunu azalttığını ve egzersiz toleransını artırdığını göstermişlerdir (4, 5, 24). Aminofilin'in diafragma üzerindeki bu etkileri, ventilasyon hacminde belirgin artışa neden olur. Teofilin, özellikle CO₂ retansiyonu ve kronik hava yolu daralması olan KOAH'lı hastalarda diafragma kontraktilesi ve yorgunluğu üzerine olumlu etkileri nedeniyle CO₂ retansiyonunu minimale indirmekte, solunum güçlüğü hissini azaltmaktadır (4, 5, 7, 12, 13, 20, 49).

5. Diüretik Etkileri:

Teofilin, thiazid grubu diüretiklere benzer bir etki gösterir. Normal kişilerde 3.5 mg/kg aminofilin infüzyonu, total böbrek kan akımı veya glomerüler filtrasyonu değiştirmeden, proksimal nefronlarda geri emilimi inhibe eder. Furosemid ile birlikte kullanıldığında diürez üzerine ilave bir etki yapmaz. Albuminüri ve hematüriye neden olabilir.

6. Sekresyon Etkileri:

Teofilin, endokrin ve ekzokrin dokularda sekresyona neden olur veya sekresyonları artırır. Silier aktiviteyi ve mukus sekresyonunu stimüle ederek mukosilier transportu hızlandırır (39, 52).

Kafein ve teofilin, midede gastrik asit ve pepsin salgısını uyarırlar (18). Atropin, bunların neden olduğu asit salgısını kısmen, H₂

reseptör blokeri olan Cimetidine ise tamamen önler.

Yüksek konsantrasyonlarda teofilin, dolaşımdaki insülinde anlamlı bir artışa neden olurken terapötik konsantrasyonlarda bu etki pek görülmez. Dolaşımdaki katekolaminleri, beta - hidroksilaz dopamini ve plazma renin aktivitesini artırır, paratiroid hormon salgısında artışa neden olur (20).

7. Metabolik Etki:

Obez ya da normal kişilere verilen 4-8 mg/kg kafein, serumdaki serbest yağ asitlerini ve bazal metabolizmayı artırır. Teofilin de benzer etki göstermektedir.

TEOFİLİN'İN HÜCRESEL ETKİ MEKANİZMALARI

Teofilin'in, daha doğrusu metilksantinlerin çeşitli etkilerini açıklamak için yapılan çalışmalarda üç temel hücresel etki üzerinde durulmaktadır:

- 1- Fosfodiesteraz (PDE) enziminin inhibisyonu sonucu siklik nükleotidlerin (cAMP ve cGMP) birikimi ile ilgili etkiler,
- 2- Intraselüler kalsiyum translokasyonu ile ilgili etkiler,
- 3- Adenozin reseptörlerinin blokajı ile ilgili etkiler.

Çok sayıda hormon, nörotransmitter ve hormona benzer maddenin; kendi hedef organlarında cAMP ve cGMP sentezini hızlandırdığı bilinmektedir (20).

Metilksantinler, hem bu hormonların etkisini artırmakta, hem de cAMP ve cGMP'nin hücre içinde birikimini sağlamaktadırlar. Ancak teofilin terapötik dozlarda zayıf bir fosfodiesteraz enzim inhibitörüdür. In vitro olarak, siklik nükleotid düzeylerinde değişiklik olmaksızın bronkodilatasyon yapar.

Fosfodiesteraz enzim inhibisyon potansiyelleri farklılık gösteren 30 ksantin derivativesi ile yapılan pek çok çalışmada, bunların inhibisyon potansiyelleri ile bronkodilatatör etkilerinin paralel olmadığı gösterilmiştir (44). Ayrıca dipiridamol, papaverin ve nitrogliserin gibi fosfodiesteraz enzimi üzerinde inhibisyon etkisi yapan çeşitli preparatların bronkodilatatör etkileri saptanamamıştır. Bu nedenlerle daha inandırıcı veriler elde edilinceye kadar siklik nükleotid fosfodiesteraz enzim inhibisyonu görüşü, günümüzde kuşku ile karşılanmaktadır (10, 20, 39, 44).

Kafein, izole kurbağa sartorius kasının motor sinir stimülasyonu ile yaptığı seyirme hareketinin şiddetini, süresini ve frekansını artırmaktadır.

Sartoriustaki bu hassasiyet artışının olası nedeni, sarkoplazmik retikulum terminal sisternalarından Ca^{++} un salıverilmesidir. Kafein'in daha yüksek dozları ise sinir stimülasyonu olmadan kasılmaya neden olmaktadır. Bu, sarkoplazmik retikulum geçirgenliğinin Ca^{++} a karşı artmasına bağlıdır. Aubier ve ark. (4, 5) aminofilin ve kafein'in diafragma kontraktilitesini artırdığını; birlikte verilen verapamilin, aminofilin'in etkisini bloke ederken, kafein'i etkilemediğini göstermişlerdir. Verapamil, Ca^{++} un hücre içine geçişini azalttığına göre, bu durum, aminofilin'in hücre membranından Ca^{++} geçişini kolaylaştırdığını düşündürmektedir. Ca^{++} un hücre içine girişinin kas kontraksiyonunu nasıl artırdığı tam olarak bilinmemektedir. Ya sarkolemma içinde Ca^{++} un serbest indirgenmesinin myoflamentlerin aktivasyonunu sağladığı; ya da hücre içine Ca^{++} akışının sarkoplazmik retikulum geçirgenliğini artırarak kontraktil proteini direkt olarak aktive ettiği ileri sürülmektedir. Metilksantinlerin bu şekilde etki etmesi için ortamda Ca^{++} un bulunması şarttır.

Bir başka nokta da adenzinin karşıt bir etkiyle hücre içine Ca^{++} geçişini azaltmasıdır. Metilksantinlerin, adenzin reseptörleri ni en azından orta derecede bloke etmeleri olasıdır. Son yıllarda özellikle adenzin reseptörleri blokajı teorisi üzerinde durulmaktadır.

Hormon etkili bir madde olan adenzinin aktivitesi, çeşitli hücrelerin plazma membranlarında bulunan spesifik reseptörler aracılığıyla sağlanır. Adenzin, koroner ve serebral dolaşımda daha belirgin olmak üzere kan damarlarını genişletir ve santral sinir sistemindeki nöronların deşarjını yavaşlatır. Otonom sinir uçlarından norepinefrin salgısını azaltarak, santral sinir sisteminde nörotransmitterlerin salgılanmasını inhibe eder. Adenzinin bronş düz kasları dahil bazı düz kasların kasılmasını artırdığı da bilinmektedir. Adenzinin neden olduğu etkileri

inhibe edebilmek için terapötik dozun 20 katı kadar teofilin'e gereksinim vardır. Yine bir ksantin türevi olan Enprofillin'in, teofilin'in 5 katı kadar bronkodilatatör etkisi olduğunun bilinmesine rağmen, adeno - zin reseptörlerini teofilin'den çok daha az antagonize ettiği saptan - mıştır.

Bütün bu nedenlerle astmalı hastalarda teofilin'e karşı oluşan terapötik yanıtın oluşmasında en önemli rolün; Ca^{++} un hücre içine transferine mi, yoksa adenozin reseptörlerinin blokajına mı bağlı oldu ğu henüz tam olarak açıklanamamıştır.

Teofilin'in " prostoglandin sentezinin inhibisyonu " ve " non - nöral dokularda katekolamin metabolizmasını azaltma " teorileri de ha - len tartışılan görüşlerdir(20, 26, 39, 44, 53).

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ:

1- Emilimi :

Teofilin, sıvı halde veya kaplamasız tablet şeklinde hızla ve tam olarak emilir. Geç eriyen üzeri kaplı enterik tabletleri ise yeter - siz ya da önceden kestirilemeyen oranlarda emilime neden olurlar. Rektal solüsyonlardan ve polietilen glikol suppozituarlardan teofilin'in emilim oranı ve süresi oral solüsyonlara yakındır. Piyasada bulunan rektal suppozituarlar kakao yağı içerdikleri için yavaş ve düzensiz emilimlere neden olabilirler. Hastanın oral tedaviyi tolere edemediği durumlarda rektal solüsyonlar kullanılabilir (20, 25, 40).

Teofilin'in hızlı salınan şekilleri, hızla emilip hızla metabo - lize oldukları için serum konsantrasyonlarında geniş dalgalanmalara yol açarlar.

Bu nedenle yavaş salınan preparatlar gündeme gelmiştir. Bu preparatlarda ilacın erime ve küçük partiküllere ayrılma oranı çeşitli şekillerde ayarlanmıştır. Ancak, yavaş salınan bu preparatlar arasında da belirgin emilim farklılıkları vardır ve bu emilim farklılıkları klinik olarak önemli olabilecek serum konsantrasyonu dalgalanmalarına neden olabilmektedirler. Eğer günlük dozlar arasındaki süre, ilacın emilim ve atılım oranlarına uygun olarak düzenlenirse, serum teofilin konsantrasyonu, sürekli olarak terapötik aralık içinde tutulabilir (20, 21, 24, 25, 37, 55).

Bazı araştırmacılar, " günde tek doz " olarak tanımlanan preparatların yeterli ve düzenli serum konsantrasyonları sağladığını ileri sürmekteyseler de genel kanı, " günde tek doz " kullanımını yetersiz ve düzensiz emilimle serum konsantrasyonlarında aşırı dalgalanmalara neden olduğu şeklindedir (32, 51). İdeal bir serum konsantrasyonu için emilimin sürekli ve aynı düzeyde olması gerekir. Örneğin, 12 saatlik bir doz intervali içinde, her saat için ilacın % 8.3'ü emilmelidir. Teofilin'in gece içindeki emilimi daha yavaştır ve bunu daha yüksek bir eşik düzeyi ile günüz paterni izler. Özellikle daha yavaş emilim gösteren preparatlarda bu durum daha belirgindir ve günde tek doz kullanımının sakıncalarını açıklamaktadır.

Gıdaların teofilin emilim hızını yavaşlattığı, ancak emilim miktarını etkilemediği kabul edilmektedir (20, 24, 25, 31, 46). Gıda alımı ilacın midede kalış süresini uzatabildiği gibi, tabletlerin boş mideye bol su ile alınmasıyla hızla ince barsakla geçiş ve hızlı emilim ortaya çıkabilmektedir. Her iki halde de serum konsantrasyonlarında dalgalanmalar meydana gelir. Yavaş salınan preparatlardan teofilin'in emilimi; antiasitlerin, H_2 reseptör blokerlerinin varlığında ve ileri yaşlarda mide pH'ının değişmesine bağlı olarak değişebilir. Bu etkiler nedeniyle rutin klinik uygulamada, gıdalar ve pH gibi faktörlerden etkilenmeyen

preparatlar tercih edilmelidir (24).

Damar içi veya kas içi preparatların kas içi uygulamalarında, ilaç enjeksiyon yerinde presipite olabilir ve yavaş emilime neden olur. Kas içi uygulamalar ağrılıdır ve irritasyonlara yol açar. Mukozalar üzerinde belirgin tahriş edici etkisi nedeniyle de inhalasyon şeklinde kullanılamaz (25).

2- Dağılım (distribüsyon):

Sistemik dolaşıma geçtiğinde teofilin'in bir kısmı plazma proteinlerine bağlanır, kalan kısmı da vücut sıvıları içine dağılır. İn vitro çalışmalarda proteine bağlanma oranı % 60 olarak belirtilmişse de gerçekte bu oran % 40'tır. Hepatik sirozda, yaşlılarda ve yeni doğanlarda plazma proteini az olduğu için proteine bağlanma oranı azalır (20, 33).

Teofilin'in içinde dağıldığı vücut sıvıları toplamına Distribüsyon Volümü denir. Çocuklarda ve erişkinlerde ortalama 0.5 lt/kg'dır. Teofilin pik konsantrasyonu, verilen tek dozun distribüsyon volümüne bölünmesine eşittir.

$$\text{Pik konsantrasyon} = \frac{\text{Verilen tek doz}}{\text{Distribüsyon Volümü}}$$

0 halde; 1 mg/kg'lık bir doz artışı, serum konsantrasyonunda ortalama 2 mcg/ml'lik bir artış sağlayacaktır (20, 25).

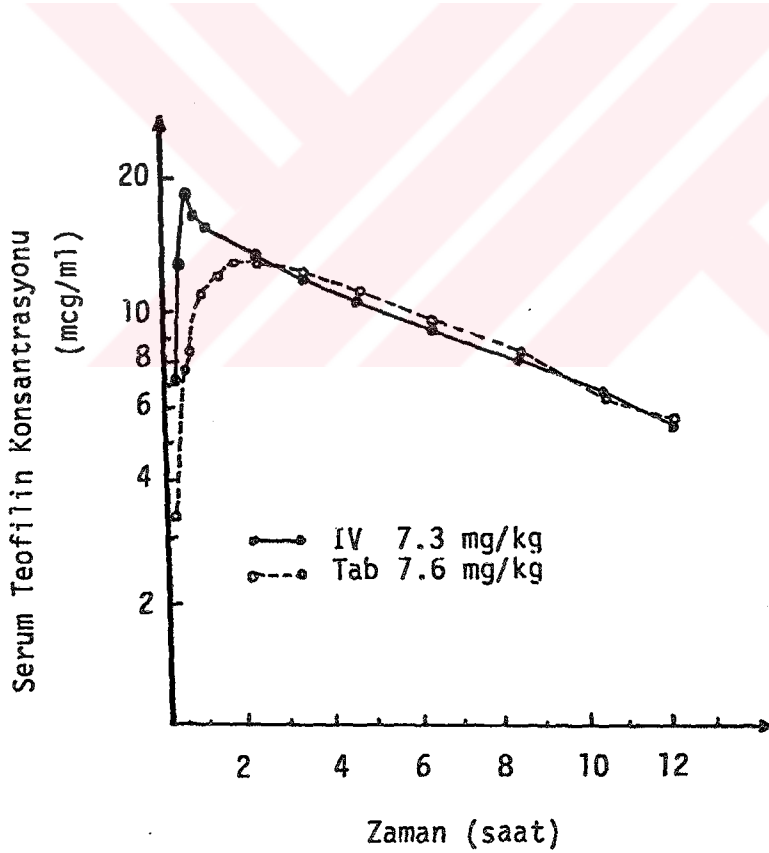
Teofilin, plasentadan ve anne sütünden geçebilir. Annelerinden indirekt olarak etkilenen infantlarda sadece minör yan etkiler görülmüştür.

Teofilin'in tükrükteki ortalama konsantrasyonunun, serum konsantrasyonunun % 60'ı kadar olduğu saptanmıştır.

3- Metabolizma ve Salınımı:

Teofilin karaciğerde, relatif olarak inaktif metabolitlerine dönüştürülerek idrarla vücuttan atılır. Bir dozun yaklaşık % 85 - 90'ı metabolize olur, % 10'u aynı şekilde atılır. Bu işlem hepatik mikrozomlarda lokalize olan sitokrom P - 450 tarafından yapılmaktadır(20, 25, - 31).

Teofilin'in hepatik salınım oranı sadece % 10 kadar olduğu için, oral ve intravenöz kullanımın her ikisinde de serum konsantrasyon-zaman eğrisi benzerdir (25).



Şekil -1

4. Atılımı:

Teofilin'in serumdaki yarı ömrü çocuklarda 3.5 saat, erişkinlerde 8-9 saattir. Teofilin klirensi kişiden kişiye önemli farklılıklar gösterir. Bu durum, yaşla değişen biotransformasyon oranına, birlikte bulunan diğer hastalıklara, tiroid fonksiyonlarına, sigaraya, diyetteki farklılıklara ve hastanın kullandığı ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkar.

Kilo ve cinsiyet, teofilin klirensini pek etkilememektedir (24, 43).

Hepatik siroz, kalp yetmezliği ve kor pulmonale klirensi azaltmaktadır. Bu hastalarda yan etkileri önlemek için gerekli teofilin dozu uygun oranda düşürülmelidir (20, 25, 29). Buna karşılık safra stazında ve kor pulmonale gelişmemiş olan stabil KOAH'lı hastalarda klirens değişmemektedir.

Teofilin klirensi, ateşli viral solunum yolu enfeksiyonlarında düşer. Ancak bunun nedeninin ateş mi yoksa viral enfeksiyon mu olduğu açık değildir. Her iki halde de etkinin önemi nedeniyle geçici olarak dozun uygun oranda azaltılması gereklidir (9). Influenza Vaccinia'nın da teofilin klirensini azalttığı öne sürülmüş, ancak daha sonra yapılan kontrollü çalışmalar, influenza ile teofilin klirensi arasındaki ilişkinin ihmal edilebilecek düzeyde olduğunu ve klinik önemi olmadığını göstermiştir (25).

Sigara ve marijuana içenlerde klirens genellikle hızlıdır ve terapötik serum konsantrasyonunu sağlamak için, sigara içmeyenlere oranla daha fazla doza gereksinim vardır. Yaşlılarda bile sigara içenlerdeki klirens artışı, içmeyenlere göre daha fazla olmaktadır (25, 43).

Hipertiroidizm, teofilin klirensini arttırmaktadır. Bu durum,

tireotoksikozda karaciğer metabolizmasındaki artışa bağlıdır. Teofilin ve T₄ klirensleri arasında bir korelasyon vardır ve teofilin klirensindeki farklılıklar, tiroid fonksiyonlarındaki değişikliğe paraleldir.

Düşük protein-yüksek karbonhidrat diyeti, normal diyete göre klirensini nasıl azaltıyorsa; aynı şekilde yüksek protein-düşük karbonhidrat diyeti de klirensi artırmaktadır. Kömürde pişirilmiş sığır etinin de klirensi artırabileceği ileri sürülmüştür (24, 38, 39). Vejeteryenler ve fazla miktarda et yiyenler dışında, kişiler arasındaki bu değişikliklerin fazla bir önemi yoktur ve doz ayarlamalarını gerektirmez.

Teofilin tedavisi ile birlikte kullanılan diğer bazı ilaçların teofilin klirensini artırdıkları ya da azalttıkları bilinmektedir. Bunlardan bir kısmı teofilin klirensinde önemli değişiklikler yapmazken, bir kısmı da klinik olarak önemli olabilecek değişiklikler meydana getirerek, teofilin dozunun yeniden düzenlenmesini gerektirmektedir.

H₂ reseptör antagonisti olan Cimetidine, teofilin klirensini % 40 oranında azaltmaktadır (28). Eğer serum teofilin konsantrasyonu 10-20 mcg/ml arasında sabit iken tedaviye Cimetidine eklenirse, serum konsantrasyonu iki kat veya daha fazla artar. Şiddetli toksisiteyi önlemek için birlikte kullanıldığı sürece teofilin dozu uygun oranda düşürülmelidir. Bir başka H₂ reseptör antagonisti olan Ranitidine ise teofilin klirensi üzerine hiç bir etki yapmaz ve Cimetidine yerine güvenli bir şekilde kullanılabilir.

Teofilin klirensini etkileyen bazı ilaçlar Tablo 2 ve 3' de gösterilmiştir.

Cimetidine	Teofilin klirensini % 40 oranında azaltır, serum düzeyini iki kat artırabilir. Etkileşim Cimetidine veriminden 24 saat sonra başlar.	Cimetidine yerine Ranitidine kullanılabilir. Klirensi etkilemez.
Erythromycin	Tedavinin 5. gününden sonra teofilin klirensi %25 oranında azalır.	Erythromycin tedavisinin 5 günden fazla sürmesi gerekiyorsa teofilin dozu % 25 azaltılabilir.
Allopurinol	600 mg/gün allopurinol dozu, teofilin klirensini %25 azaltır, 300 mg/günlük doz etkilemez.	Yüksek doz tedaviyi gerektiren durumlarda teofilin dozu % 25 azaltılmalıdır.
Troleandomycin	Teofilin klirensini % 41-59 oranında azaltır.	Doz % 50 azaltılır.
Oral Kontraseptifler	Teofilin klirensini %30 oranında azaltırlar.	Teofilin serum düzeyi ölçülerek doz % 30 azaltılır.
Ciprofloxacin	Teofilin klirensini %30 oranında azaltır.	Doz % 30 azaltılabilir. Uygunsa Ofloxacin tercih edilmelidir(56).
Propranolol	Klirensi sigara içenlerde %40, içmeyenlerde %20 azaltır.	Doz ayarlanır.

Tablo 2. Teofilin klirensini azaltan, yani serum konsantrasyonunu artıran ilaçlar (25).

Carbamazepine	Teofilin klirensini % 50 artırır.	Artış oranına göre doz da artırılır.
Phenobarbital	3-4 haftalık phenobarbital tedavisi klirensi % 25 artırır.	Phenobarbital tedavisinin başlamasından bir ay sonra teofilin kons. ölçülerek doz artırılır.
Phenytoin	10 günlük phenytoin tedavisinden sonra klirens % 50-75 oranında artabilir.	Teofilin yerine diğer bronkodilatatörler seçilmeli, yoksa doz ayarlanmalıdır.
İsoproterenol	Teofilin klirensini % 19 oranında artırır (IV kullanımda)	Doz ayarlanır.
Rifampicin	Teofilin klirensini % 50-75 oranında artırabilir.	Rifampicin birkaç günden fazla kullanılacaksa doz ayarlanır.

Tablo 3. Teofilin klirensini artıran ilaçlar.

Teofilin ile bazı ilaçlar sinerjik toksik etki göstermektedirler. Birlikte kullanıldıklarında serum teofilin konsantrasyonunda değişiklikler ortaya çıkmaz, ancak yan etkilerin sıklığı artar (25).

Efedrin ile birlikte kullanıldığında baş ağrısı, uykusuzluk, sinirlilik ve kusma artar. Efedrin yerine inhale beta₂ selektif agonistler seçilmelidir.

Oral Beta₂ agonistler ile birlikte kullanımda ise normal kişilerde tremor sıklığı artar, inhale preparatların kullanımında bu etki pek

görülmez.

Teofilin, lithiumun klirensini artırarak etkisini azaltır. Lithium tedavisine devam edilmesi gerekiyorsa, diğer bronkodilatatörler kullanılmalıdır.

YAN ETKİLERİ VE ENTOKSİKASYON

Teofilin, geniş bir yan etki potansiyeline sahiptir. Genellikle ilk yükleme dozundan sonra ortaya çıkan hafif derecede santral sinir sistemi uyarımı, mide bulantısı hissi, kusma gibi yan etkilerin serum konsantrasyonu ile ilişkisi azdır. Uzun süreli tedavi boyunca hastaların büyük çoğunluğu bu semptomları rahatlıkla tolere ederler. Hızlı bir bronkodilatatör etki gerektiren akut kriz hallerinde hastalarda bu yan etkiler genellikle sorun yaratmamaktadır. Ancak, ayaktan tedavi gören hastaların çoğunda bu minör yan etkiler sıkıntılı olabilir. Bu sorunlar, tedaviye düşük dozlarla başlanıp 7-10 gün sonra tam terapötik doza geçilerek azaltılabilir.

Teofilin'e bağlı gerçek toksik etkiler, genellikle 20 mcg/ml'nin üzerindeki serum konsantrasyonlarında ortaya çıkar. Jacobs ve ark. tarafından yapılan retrospekt bir çalışmada teofilin toksisitesi görülen hastaların % 75'inde serum konsantrasyonu 25 mcg/ml'nin üzerinde bulunmuştur. 15-20 mcg/ml arası konsantrasyonlarda pek az, 15 mcg/ml'nin altında ise hiç toksisite saptanmamıştır. 20 mcg/ml'nin üzerindeki konsantrasyonlarda; şiddetli bulantı, kusma, başağrısı, diyare, irritabilite, uykusuzluk gibi şiddetli ve inatçı yan etkiler ortaya çıkmaktadır (29).

Yeni doğanlarda ve küçük çocuklarda ölümü de içeren şiddetli toksisite, genellikle suppozituar şeklinde ilaç verimi sırasında tera-
pötik bir kaza olarak, erişkin dozunda ilaç verilmesi sonucu ortaya çık-
maktadır (25).

Erişkinlerde ortaya çıkan şiddetli toksisitenin başlıca nedeni ise; kalp yetmezliği ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak te-
ofilin klirensinin azalması ve serum konsantrasyonunda aşırı yükselme-
dir.

Aminofilin'in damar içi hızla verilmesine bağlı olarak ani ölüm
görülebilir. Bu etkinin kardiyak aritmeye bağlı olduğu kabul edilmektedir.
Bu nedenle aminofilin'in damar içi uygulanımı 20-40 dakikadan daha uzun
bir sürede ve yavaş olmalıdır. Yapılan pek çok çalışmada, hastanede ya-
tan erişkin hastalara 0.9 mg/kg/saat dozda uygulanan aminofilin infüzyo-
nu ile, önerilen 10 mcg/ml'lik serum konsantrasyonundan ziyade 20 mcg/ml'
lik serum konsantrasyonları elde edilmiş ve sıklıkla, toksisitenin görül-
düğü daha yüksek konsantrasyonlara ulaşılmıştır (3, 25).

Yüksek serum teofilin konsantrasyonlarında önceden herhangi bir
nörolojik sorunu bulunmayan hastalarda konvülsif nöbetler görülebilir.
Zwillich ve arkadaşları, konvülsif nöbet geçiren 8 hastada ortalama se-
rum teofilin düzeyini 54 mcg/ml olarak saptamışlardır. Bu sekiz hasta -
dan dördü bilinci hiç açılmadan ölmüştür. Konvülsif nöbet geçiren bu
sekiz hastanın yedisinde daha önce minör yan etkilerin saptanmamış olması
da önemle belirtilmiştir. Bu nedenle teofilin dozunun üst sınırını ayar-
lamada bulantı, kusma, baş ağrısı ve aritmi gibi bilinen toksisite semp-
tomlarına güvenilmemelidir. Hastaların yaşamını tehdit edebilecek bir
toksisiteyi önceden belirlemede yardımcı olabilecek tek güvenilir yöntem,
serum teofilin konsantrasyonu ölçümleridir (1, 15, 47, 59).

Teofilin'e bağlı kardiyak toksisite erişkinlerde yeterince

araştırılmış ve tanımlanmıştır. Yenidoğanlarda ve düşük doğum kilolu bebeklerde 10 mcg/ml'nin üzerindeki serum konsantrasyonları kalp atım sayısında belirgin artmalara neden olabilmektedir. Büyük çocuklarda ve erişkinlerde ise bu etki daha yüksek serum konsantrasyonlarında görülmektedir. Hatta kronik ventriküler aritmisi olan hastalarda, terapötik dozlardaki teofilin, ektopik vuru eşiğini etkilememektedir. Damar içi teofilin'in hızlı verilmesi, hipotansiyona ve ani kardiyak ölüme neden olabilmektedir (20, 25).

Teofilin'in diğer yan etkileri pek sık görülmemektedir. Çocuklarda kusmaya bağlı sıvı kaybı ve geçici diüretik etkinin sonucu dehidratasyon oluşabilir. Ülserli hastalarda, teofilin gastrik asit sekresyonlarını artırarak semptomları şiddetlendirmektedir.

Teofilin'e bağlı allerjik reaksiyonlar yalnızca aminofilin için bildirilmiştir. Buradaki allerji, teofilin'in kendisine karşı değil, aminofilin'in bileşimindeki etilen diamine karşıdır ve ürtiker veya ekzfoliyatif dermatit şeklindedir (16, 19).

Uzun yıllardan beri kullanılmasına rağmen, terapötik dozlarda teofilin'in insanlarda herhangi bir mutasyonel ya da teratojenik etkisi saptanmamıştır. Yüksek doz kafein'in memelilerde teratojenik etki gösterdiği bildirilmiş, ancak bu etki insanlarda gösterilmemiştir.

Teofilin entoksikasyonlarındaki tedavi genellikle semptomatiktir. Toksik konvülsiyonlar phenytoin ve phenobarbital ile kontrol altına alınabilmektedir. Ancak bu konvülsiyonlar inatçı olabilir ve hemoperfüzyon gerekebilir. Teofilin'e bağlı serebral nöbetlerin antikonvülzanlara dirençli olmasına karşın, teofilin'e bağlı ventriküler erken vuru- lar lidokain ile derhal kontrol altına alınabilmektedir.

Aşırı teofilin alımlarında, lokal antidot olarak aktive charcoal (karbon medisinal) ile gastrik lavaj uygulanmakta; serum teofilin konsant-

rasyonunun düşürülemediği durumlarda charcoal hemoperfüzyon gerekli olmaktadır (23, 30).

KLİNİK UYGULAMA VE DOZAJ

Teofilin preparatları, temel olarak bronş düz kaslarındaki gevşetici etkisi nedeniyle astma ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır. Kafein ve teofilin, prematüre bebeklerin uzamış apne sendromunun tedavisinde de etkilidir. Konjestif kalp yetmezliğinin akut döneminde teofilin kullanımı artık terkedilmiştir.

Astmalı hastalarda yapılan pek çok çalışma sonunda maksimal güvenli terapötik etki için optimal dozun 10 - 20 mcg/ml serum konsantrasyonu olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar, 5 mcg/ml'nin altında yetersiz olduğunu ve gerekli terapötik etki için en düşük serum konsantrasyonunun 5 - 8 mcg/ml olması gerektiğini göstermiştir.

Nokturnal astmayı kontrol edebilmek, kortikosteroidlere olan gereksinimi azaltmak ve eksersize bağlı bronkospazmı önleyebilmek için teofilin'in serum konsantrasyonunun 10 mcg /ml'nin üzerinde olması gereklidir (25). 20 mcg/ml üzerindeki serum konsantrasyonları daha etkili olmakla beraber, toksik etkileri açısından güvenli değildir. Bu durumda klinik uygulamada en iyi serum konsantrasyonu 10 - 20 mcg/ml'dir.

Maksimal terapötik etkiyi sağlayıp toksik etkileri önlemek için, serum teofilin titrasyonunun dikkatle izlenmesi ve periyodik olarak kontrolü gereklidir. Hendeles, Massarani ve Weinberger yan etkileri önlemek için başlangıç dozunun düşük tutulması ve 9 günlük bir periyotta yaş ve fizyolojik değişikliklere bağlı olarak yavaş yavaş uygun doza çıkılması gerektiğini belirtmişlerdir (24, 54, 58).

Başlangıç Dozu :

- Erişkin ve 1 yaşından büyük çocuklarda - 400 mg/gün'den az veya 16 mg/kg/gün

3 gün sonra

1. doz artırımını:

- Erişkin ve 45 kg'dan ↑ çocuklarda - 600 mg/gün
- 45 kg'ın altındaki çocuklarda - 600 mg/gün'den az

(veya)

- 1-9 yaş arasında - 20 mg/kg/gün
- 9 yaş üzerinde - 16 mg/kg/gün

3 gün sonra

2. doz artırımını:

- 45 kg'ın üzerinde - 800 mg/gün
- 45 kg'ın altında - 800 mg/gün'den az

(veya)

- 1-9 yaşlar arası - 24 mg/kg/gün
- 9-12 yaşlar arası - 20 mg/kg/gün
- 12-16 yaşlar arası - 18 mg/kg/gün

Tablo 4. Optimal Oral Teofilin Doz Şeması (24)

İlaç verildikten 4 saat sonra serum konsantrasyonu kontrol edilir. Terapötik sınırdaki ise 3 gün sonra tekrar bakılır. Elde edilen serum konsantrasyonuna göre takip edilecek yollar şu şekildedir:

Serum Konsantrasyonu:

- 10-20 mcg/ml - Hasta dozu tolere ediyorsa o dozda devam edilir.
- 20-25 mcg/ml - Doz en azından % 10 azaltılır.
- 25-30 mcg/ml - Bir sonraki doz atlanır ve ardıcıl dozlar % 25 azaltılır.
- 30 mcg/ml 'nin[↑] - Sonraki iki doz atlanır, bunu izleyen dozlar % 50 azaltılır. Serum konsantrasyonu kontrol edilerek yeniden doz ayarlanır.
- 7.5-10 mcg/ml - Hasta tolere edebiliyorsa doz % 25 artırılır.
- 7.5 mcg/ml 'nin[↓] - Doz % 25 artırılır. Yeni doz ayarlaması için serum teofilin konsantrasyonu ölçülür.

Kalp yetmezliği, kor pulmonale, karaciğer ve böbrek yetmezliği durumlarında ve Cimetidine gibi bazı ilaçlarla birlikte kullanımda, serum konsantrasyonu ölçümünden önceki doz 400 mg/gün'ü geçmemelidir ve başlangıç dozundan hemen sonra ölçüm yapılmalıdır. Devam dozu serum konsantrasyonu 10 mcg/ml olacak şekilde ayarlanmalıdır (21, 24).

Teofilin'in bronkodilatatör etkisi, 5-20 mcg/ml arasında değişen serum konsantrasyonlarının logaritması ile doğru orantılıdır. Serum konsantrasyonu arttıkça daha fazla bronkodilatatör etki gözlenir. Şiddetli astma krizindeki hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, sürekli damar içi uygulama ile ortalama serum düzeyi 19 mcg/ml'de tutulan hastalarda, serum düzeyi 10 mcg/ml'de tutulan hastalara göre, pulmoner

fonksiyonların daha iyi olduğu ve kriz süresinin kısaldığı saptanmıştır. Düzenli ve yeterli serum konsantrasyonlarını sağlamak için ilaç sürekli infüzyon şeklinde verilmelidir. İlaç aralıklı olarak i.v. uygulandığında serum konsantrasyonlarında dalgalanmalar olmaktadır (3, 30).

Damar içi verilen yükleme dozunun vücut sıvıları içine dağılımının hızı olması nedeniyle bir başlangıç yükleme dozundan (D) sonra sağlanan serum konsantrasyonu (C), primer olarak distribüsyon volümüne (Vd) bağlıdır.

$$C = \frac{D}{Vd}$$

Ortalama distribüsyon volümünün 0.5 lt/kg civarında olduğunu daha önce belirtmiştik. Alınan her mg/kg'lık ilaç, 2 mcg/ml'lik bir serum konsantrasyon artışı sağlar. Bu nedenle 7.5 mg/kg'lık dozun 30 dk. içinde infüzyonu ile ortalama 15 mcg/ml'lik bir serum konsantrasyonu sağlanır. Kuşkusuz burada hastanın bu tedaviden önceki 12 - 24 saat içinde başka bir teofilin preparatı almadığı kabul edilmektedir. Yükleme dozu verildikten sonra serum teofilin konsantrasyonu ölçülmeli ve o şekilde devam edilmelidir. Acil durumlarda o andaki serum konsantrasyonu ölçülemiyorsa, 2.5 mg/kg'lık tek doz genellikle güvenli bir uygulama şeklidir ve hastayı teofilin toksisitesinden olabildiğince korur (25).

Hastalar arasında teofilin klirensi yönünden geniş farklılıklar bulunduğundan hastanın klirensi, ortalama popülasyonun değerinden anlamlı derecede farklı ise ölçülen serum konsantrasyonu yüksek veya düşük olabilir ve bu değer yükleme doz hesabında kullanılmalıdır. Bu nedenle çocuklar için 4 - 6 saat sonra, sigara içmeyen erişkinler için 8 saat sonra ikinci bir ölçüm yapılmalıdır. Daha yüksek bir konsantrasyon elde edilmişse infüzyon yavaşlatılmalı veya sonlandırılmalıdır.

Hasta yeterli derecede düzeldiği zaman, oral bir preparat ile tedaviye devam edilebilir. Günlük total doz, oral preparatın emilim özellikleri ve atılım hızına göre eşit zaman aralıklarına bölünerek verilebilir . Doz ayarlaması daha önce verilen şemadaki gibi yapılır.

Doz ayarlamaları pik serum konsantrasyonu saptanarak yapılmalıdır. Hızlı salınan kaplımasız tabletler ve solüsyonların kullanımında, pik serum konsantrasyonu ilacın verilmesinden 2 saat sonra, yavaş salınan preparatların kullanımında ise 4 saat sonra ölçülmelidir. Theodur veya Talotren kullanılıyorsa 3.-7. saatlerde kan örnekleri alınmalıdır. Çünkü bu preparatlar daha yavaş ve düzenli bir emilim gösterirler. Ayrıca teofilin'in emilimindeki diüurnal değişiklikler nedeniyle kan örnekleri her seferinde aynı doz intervalinde alınmalıdır (24, 25).

Astmanın yaygın bir özelliği olan egzersize bağlı bronkospazm, 10 mcg/ml'nin üzerindeki serum konsantrasyonlarında inhibe edilmektedir. 15 mcg/ml'nin üzerinde ise daha fazla bir etki sağlamaktadır. Bu konsantrasyondaki teofilin, egzersiz sonrası ortaya çıkan semptomların önlenmesinde di-sodium kromaglikat'tan daha etkilidir ve teofiline karşı tolerans gelişmemesi de önemli bir avantajdır (10). Teofilin, asemptomatik gün sayısını artırmakta, kortikosteroid bağımlılığını azaltmaktadır.

Son zamanlara kadar beta agonistlerin yaygın olarak kullanılmadığı ABD' de, teofilin kronik astmanın tedavisinde major profilaktik ajan olmuştur. Teofilin'in özellikle yavaş salınan şekillerinin bulunmadığı diğer ülkelerde beta agonist aerosoller aşırı bir şekilde kullanılmışlardır (48). Smith ve ark. hızlı salınan bir teofilin preparatını günde dört kez kullanarak, yine günde dört kez kullanılan inhaler aerosol terbutalin ile karşılaştırmış ve her iki ilacın solunum fonksiyonlarındaki olumlu etkisini benzer bulmuşlardır. İki ilacın birlikte

kullanımının sağladığı yarar tartışmalıdır. Teofilin'in tek başına sağladığı bronkodilatatör etkiden daha fazla bir etkinin sağlanmadığını bildiren yayınlar yanında (25), additiv bir etkinin ortaya çıktığını bildiren yayınlar da vardır (10, 25)

Reverzibl hava yolu daralmasına bağlı semptomların kontrolünde teofilin'in yararları çok iyi belirlenmesine karşın, irreverzibl hava yolu daralması ile karakterize akciğer hastalıklarının tedavisinde teofilin'in rolü halen tartışmalıdır. Örneğin, kistik fibrozisli olgularda belirgin bir yarar sağlamamıştır (8).

Her ne kadar astmalı hastalarda, serum teofilin konsantrasyonu ile terapötik etki arasında belirgin bir ilişki varsa da, KOAH'lı hastalarda serum konsantrasyonu ile akciğer fonksiyonları arasında zayıf bir ilişki vardır. Anderson ve ark. (2) yaptıkları bir çalışmada, KOAH semptomlarında hastaların farkedebileceği oranda belirgin bir iyileşme saptamamalarına karşın, aynı hastaların solunum fonksiyon testlerinde anlamlı bir düzelme ve egzersiz toleransında artma saptamışlardır.

Teofilin'in kardiovasküler performans üzerinde olumlu etkileri çeşitli araştırmacılar tarafından belirlenmiştir (17, 34, 35, 36, 57). Teofilin'in bu etkileri, özellikle pulmoner arteryel hipertansiyon ve sağ/sol kalp yetmezliği ile birlikte olan, komplikasyonlu KOAH'lı hastalarda önemli yarar sağlayabilir. KOAH'lı hastaların kardiyak aritmilere ve metabolizmalarının bozulmasından dolayı toksik etkilere daha açık olmaları nedeniyle, teofilin serum konsantrasyonu terapötik aralığın alt sınırında tutulmalıdır. Bu hastalarda herhangi bir aritmi bulgusu saptandığında ilaç hemen kesilmelidir.

TEOFİLİN PREPARATLARI

THEO-DUR : 100 - 200 - 300 mg.lık tabletleri vardır. Yavaş salınan uzun etkili bir anhidroz teofilin preparatıdır. Sıklıkla 12 saatlik aralarla P.O. verilir, eritilerek veya ağızda çiğnenerek kullanılmaz.

TALOTREN : 200 - 350 mg'lık pellet kapsül şeklinde bulunmaktadır. Yine Theo-dur gibi yavaş salınan uzun etkili bir preparattır. 12 saatte bir verilir.

Ayrıca teofilin'in ülkemizde bulunmayan, Slo-phyllin, Nuelin, Nuelin SA, Slophyllin-gyrocaps, Theocontin, Theograd, Uniphyllin, Uni-contin gibi çeşitli preparatları vardır.

Teofilin'in eliksir, likid, sirop, suspansiyon, rektal solüsyon ve suppozituarları da vardır. Bunlar emilim düzensizlikleri nedeniyle pek tercih edilmemekte, ancak yaş, genel durum bozukluğu, oral ilaç alamama gibi bazı durumlarda kullanılmaktadır.

AMINOCARDOL : Bir aminofilin preparatıdır. Aminofilin, % 78-84 oranında teofilin, % 13 - 14 oranında etilendiamin içeren bir bileşiktir. 1.25 gr. aminofilin, 1 gr. teofilin'e eşdeğerdir (3, 20, 30,-45).

100 mg.lık tabletleri, 240 mg.lık ampulleri, rektal kullanım için solüsyon ve suppozituarları bulunmaktadır. Enjektabl preparatlarının pH'ı 9.2 - 9.6 arasındadır, içinde bulunduğu ortamın pH'ı 7'den aşağı düşerse teofilin'in presipite olması riski doğar. Bu nedenle pek çok ilaçla geçimsizlik gösterir. Aminofilin'in bu özelliği, infüzyonla uygulanımı sırasında infüzyon serumu içine ilave ilaç konmasında çok dikkatli olunmasını ya da hiç ilaç konmamasını gerektirir. Aminofilin'in

geçimsiz olduğu ilaçlar şunlardır :

Klorpromazin hidroklorid, kortikotropin, klindamisin fosfat, eritromisin gluseptat, hidralizin hidroklorid, hidroksizin hidroklorid, narkotik analjezikler, oksitetrasiklin hidroklorid, promazin hidroklorid, proklorperazin tuzları, vankomisin hidroklorid, laktoz, fenitoin sodyum (20).

Aminocardol, hızlı salınan kısa etkili bir teofilin preparatıdır. Oral kullanımda 6 - 8 saatlik aralarla uygulanmaktadır.

DİFİLİN : Avrupa'da glyphylline veya diprophylline olarak bilinmektedir. Aslında kimyasal yapı olarak teofilin'den ayrı bir derivasyondur ve ilaç olarak verildiğinde ne oranda teofilin'e dönüştüğü bilinmemektedir. Molekül ağırlığı nedeniyle yanlışlıkla % 70'lik anhidroz teofilin eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. Gerçekte difilin kafeinden daha zayıf bir teofilin derivesidir.

TEOFİLİN SERUM KONSANTRASYONU ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Gelişen teknoloji ve hekimlerin giderek artan istekleri nedeniyle çabuk sonuç alınan, az miktarda serum veya kan gerektiren, ucuz, güvenilir ve spesifik yöntemler geliştirilmiştir (24, 24, 47).

Abbot'un TDx sistemi; fluoresans polarizasyon immunoassay yöntemi ile çalışmaktadır. Serumda ilaç için spesifik antikor ile fluorescein işaretli ilaç ilave edilir. Serumdaki ilaç ve fluorescein işaretli ilaç antikor üzerindeki sınırlı sayıda bağlama yeri için rekabet ederler. Fluorescein işaretli ilacın bağlanma oranı, serumdaki ilaç miktarını belirler. Ames tarafından geliştirilen immunoassay yöntemde, üzerine kuru miyar sürülmüş kolormetrik plastik çubuk reflektans fotometrede (serolyzer) ölçülmektedir. Her iki yöntemle elde edilen sonuçlar birbiri ile uyumlu bulunmuştur.

ÜLKEMİZDE KULLANILAN ÇEŞİTLİ ORAL TEOFİLİN DERİVELERİNİN
SERUM TEOFİLİN DÜZEYLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Multisistem etkisi nedeniyle yararları yanısıra önemli yan etkileri bulunan teofilin'in terapötik aralığının oldukça dar olması nedeniyle, kullanımında serum teofilin konsantrasyon ölçümleri büyük önem taşımaktadır. Güvenli etki için optimal terapötik doz aralığı 10 - 20 mcg/ml olarak belirtilmiştir. Kişiler arası emilim ve atılım farklılıkları gösteren teofilin'in daha güvenli kullanılabilmesi için laboratuvarlarımızda serum konsantrasyon ölçümlerinin kolay ve çabuk yapılabilmesi önem taşımaktadır. Bu ölçümlerin sağlıklı değerlendirilebilmesi için ülkemizde kullanılmakta olan teofilin derivelere hangisi saatlerde hangi düzeyde serum konsantrasyonu sağladığının bilinmesi ve terapötik sınırları içinde kullanımının önemi büyüktür.

Bu nedenle, ülkemizde halen kullanılmakta olan dört oral teofilin preparatı için saat başı serum konsantrasyonlarını ölçerek, her preparat için terapötik aralık ve pik konsantrasyon değerlerini saptadık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde yatarak tedavi görmekte olan kor pulmonale gelişmemiş, stabil durumda kronik bronşitli 12 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların 11'i erkek, 1'i kadın olup, ortalama yaş 60.25 idi.

Hastaların tümünün karaciğer fonksiyon testleri, kan üre

değerleri normal olup elektrokardiografik tetkiklerinde arteriosklerotik kalp hastalığı, sağ ve sol ventrikül hipertrofisi bulguları yoktu. İki yıldan daha uzun süredir sigara içmemektedirler.

Çalışma süresince bütün hastalar salbutamol inhaler kullanmışlar, teofilin klirensini etkileyecek herhangi bir ilaç ve kafein içeren içecekler verilmemiştir.

Serum teofilin konsantrasyonu ölçümleri, Abbot'un fluoresans polarizasyon immunoassay TDx yöntemi ile fakültemiz Farmakoloji Ana Bilim Dalı'nda yapılmıştır.

Hastaların tümü çalışma başlangıcından önce en az 72 saat olmak üzere hiç bir teofilin preparatı almamıştır. Bu sürenin sonunda teofilin düzeyleri ölçülmüş, ardından dört oral teofilin preparatı aynı hastada sıra ile uygulanmıştır. Günlük total teofilin dozu 600 mg olarak ayarlanmıştır.

İlk olarak tablet formda uzun etkili yavaş salınan anhidroz teofilin olan Theo-dur, 72 saat boyunca 600 mg/gün olarak verilmiştir. 300 mg.lık tabletler 12 saat ara ile sabah ve akşam dozları şeklinde uygulanmış; 72 saat'in sonunda, sabah aç karnına verilen son dozdan sonra 1.,2., 3.,4.,.....11. ve 12. saat'lerde alınan düz kan örneklerinde serum teofilin düzeyi ölçümleri yapılmıştır.

Hastalar 72 saat teofilin'siz bırakıldıktan sonra, ikinci preparatımız olan uzun etkili pellet kapsül formdaki Talotren'e geçilmiştir. Teofilin öncesi alınan düz kan örneklerinde serum teofilin düzeyi ölçülmüştür. Pellet kapsül formdaki preparatın 200 ve 350 mg.lık şekilleri olması nedeniyle günlük dozun 600 mg olarak ayarlanabilmesi için kapsüller hassas terazide 100'er mg.lık iki eşit doza bölünmüş ve hastalara sabah 300 mg, akşam 300 mg. lık dozlarda teofilin uygulanabilmiştir. 72 saat teofilin kullanımından sonra sabah verilen son dozu takiben

birer saat ara ile kan alınarak serum teofilin konsantrasyonları ölçülmüştür.

Kısa etkili teofilin olan aminofilin preparatı Aminocardol tablet kullanımına geçmeden önce hastalar yine 72 saat teofilin'siz bırakılmıştır. Teofilin öncesi serum teofilin düzeyleri ölçülmüştür. Aminofilin preparatlarınının % 80 teofilin, % 20 etilendiamin içerdikleri gözönüne alınarak aminofilin'in 100 mg.lık tabletlerinden 6 saat ara ile 2'şer tane olmak üzere günde 8 tablet aminofilin verilmiştir. 600 mg.lık günlük doz bu şekilde ayarlanmıştır. 72 saat bu şekilde verildikten sonra son dozu takiben yine birer saat ara ile 10. saat'e kadar serum teofilin düzeyi ölçümleri yapılmıştır.

Son olarak kısa etkili teofilin olarak kabul edilen dihydroxypropil teofilin preparatı (Difilin), teofilin'siz dönemi takiben 72 saat 150 mg.lık tabletlerinden diğer kısa etkili preparat gibi 4x2 tablet olarak uygulanmıştır. bu sürenin sonunda saat başı kan alınarak teofilin düzeyleri ölçülmüştür. Elde edilen değerlerin birbirine çok yakın olması nedeniyle bu preparat için teofilin düzeyi ölçümleri sadece 7. saat sonuna kadar yapılmış, 10.saat'e kadar devam edilmemiştir.

Her preparat için tüm hastalardan elde edilen ortalama değerler saptanmış, ortalama değerlere göre teofilin düzeyinin artış, terapötik aralık, pik konsantrasyon ve azalış değerleri belirlenmiştir.

B U L G U L A R :

Başlangıçta çalışmaya 13 hasta alınmıştır. Ancak bir hastada pellet kapsül formda anhidroz teofilin'in 600 mg/gün kullanımında ventriküler erken vuruların ortaya çıkması ve toksisitenin belirgin olması nedeniyle hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Bu hastada EKG değişiklikle-

rin olduğu dönemde ölçülen teofilin düzeyi değeri 24 mcg/ml. olarak saptanmıştır.

Her preparat aynı hastaya ardarda verildiği için solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazları ölçümleri yapılmamıştır.

Hastaların teofilin almadan önceki ve 72 saat teofilin alımından sonraki 12 saat süresince elde edilen serum teofilin düzeyi değerleri Tablo 4, 5, 6, 7 ve ortalama değerleri tablo 8'de gösterilmiştir.



THEO-DUR	3 gün önce	1. Saat	2. Saat	3. Saat	4. Saat	5. Saat	6. Saat	7. Saat	8. Saat	9. Saat	10. Saat	11. Saat	12. Saat
İ. A.	0.50	3.19	4.96	7.87	9.15	11.66	15.21	15.05	14.28	12.90	10.60	8.58	6.74
A. Ö.	1.36	1.62	2.71	6.17	10.23	12.35	17.99	16.70	13.40	9.86	9.83	8.10	3.36
H. Ç.	1.24	14.99	15.00	15.13	19.00	19.95	17.81	16.19	15.82	9.96	9.40	9.06	7.21
M. T.	2.04	5.07	7.72	8.02	9.16	12.24	9.67	8.16	8.45	7.84	5.15	5.02	4.96
M. Ç.	1.02	3.81	9.16	9.75	11.16	12.77	13.51	14-83	12.64	11.76	9.16	8.40	7.04
E. E.	0.50	4.41	8.15	10.04	10.60	13.41	15.45	17.38	17.91	16.14	14.34	9.96	6.54
N. K.	0.50	5.46	7.39	7.54	7.99	6.69	10.76	14.32	17.40	12.73	11.22	9.56	8.56
M. G.	1.04	3.56	5.60	8.16	8.42	9.02	9.63	9.68	7.50	6.51	6.52	6.90	6.01
A. T.	0.50	3.96	5.73	6.15	6.31	6.86	8.38	9.08	8.46	7.53	6.72	6.86	5.40
Z. T.	1.84	6.90	8.69	9.56	9.80	9.93	11.27	11.59	12.64	11.37	10.16	9.81	7.90
K. S.	0.28	7.14	8.96	9.60	10.64	12.56	13.60	11.76	12.01	9.68	9.64	9.10	8.26
R. İ.	0.50	5.46	6.90	10.14	12.26	14.60	14.40	14.16	11.80	10.90	8.26	7.90	4.48

Tablo 4 : Theo-dur tablet için serum konsantrasyon değerleri.

NOT: Bu Değerler, 3 gün Theo-dur tablet kullandıktan sonra verilen son dozu izleyen saatlerdeki değerlerdir.

Talotren	Önce	1. saat	2. saat	3. saat	4. saat	5. saat	6. saat	7. saat	8. saat	9. saat	10. saat	11. saat	12. saat
I. A	0.78	0.89	2.03	7.36	8.08	10.86	12.53	12.96	12.41	11.78	10.82	8.60	7.36
A. Ö.	0.51	4.21	8.14	9.03	10.59	13.43	15.08	16.40	11.22	10.86	10.98	8.50	6.79
H. Ç.	2.36	9.86	12.81	13.54	17.41	15.51	16.35	15.18	14.43	14.00	12.06	10.25	6.71
M. T.	0.50	5.69	7.03	9.07	9.13	9.72	10.26	9.81	9.69	8.96	8.75	8.41	8.43
M. Ç.	1.54	3.29	7.66	8.78	10.56	11.60	12.47	11.67	11.14	11.06	9.42	9.12	9.06
E. E.	0.50	6.32	9.40	12.53	12.82	13.55	14.54	15.68	14.26	12.54	12.31	10.26	8.96
N. K.	0.50	7.24	10.50	17.40	18.18	22.16	22.09	24.14	23.83	22.95	18.60	14.02	10.14
M. G.	0.84	2.98	4.69	6.52	7.81	8.25	12.36	12.04	7.50	6.79	6.31	6.80	5.32
A. T.	0.50	6.98	7.99	8.22	8.54	8.58	13.52	7.74	7.76	6.72	6.60	5.94	5.80
Z. T.	1.96	6.64	9.16	10.27	12.62	13.44	14.03	13.97	14.04	12.59	11.60	9.80	8.02
K. S.	0.50	8.02	9.11	10.99	11.61	11.09	13.64	11.18	10.88	10.64	10.20	9.64	7.20
R. İ.	1.24	9.16	12.72	13.60	13.54	15.94	16.82	17.15	16.59	15.57	15.25	12.60	8.56

Tablo 5- Talotren kapsül için serum konsantrasyon değerleri

Aminocardol	Önce	1. saat	2. saat	3. saat	4. saat	5. saat	6. saat	7. saat	8. saat	9. saat	10. saat
İ. A.	0.69	5.35	5.69	9.59	11.96	13.60	11.04	8.10	4.12	3.50	2.00
A. Ö.	0.71	8.82	11.51	13.76	13.90	12.22	10.67	9.18	6.51	5.47	5.04
H. Ç.	4.26	10.14	14.16	17.17	17.51	14.59	12.10	11.19	10.26	9.86	9.60
M. T.	0.50	4.63	7.52	7.87	12.65	11.73	9.51	7.80	6.44	5.61	5.06
M. Ç.	1.54	4.83	4.89	7.81	8.83	9.36	8.34	7.81	5.32	5.26	4.09
E. E.	2.96	9.16	10.21	12.31	20.22	20.21	19.78	15.25	14.64	13.83	10.02
N. K.	3.65	8.94	16.58	25.59	30.17	23.99	19.71	15.85	12.60	10.27	9.12
M. G.	0.28	2.90	6.14	6.95	9.34	8.83	6.14	6.10	5.28	4.81	3.70
A. T.	0.50	6.88	9.99	12.86	12.03	11.24	11.30	8.96	8.20	6.40	6.75
Z. T.	2.94	8.95	14.46	16.11	16.28	14.81	12.04	10.27	8.65	9.86	6.24
K. S.	0.84	6.74	11.31	12.78	14.32	9.98	9.22	8.50	8.94	7.65	6.90
R. İ.	0.50	6.38	8.10	8.58	9.09	8.30	9.47	8.94	7.60	7.18	5.31

Tablo 6- Aminocardol tab için serum konsantrasyon değerleri.

Difilin	Önce	1. saat	2. saat	3. saat	4. saat	5. saat	6. saat	7. saat
İ. A.	1.08	2.31	2.00	1.90	1.85	2.05	1.73	2.03
A. Ö.	0.50	0.30	0.84	0.92	0.72	0.50	0.96	1.01
H. Ç.	0.54	1.30	1.24	1.03	1.22	1.17	0.82	0.89
M. T.	0.61	0.70	0.80	0.60	0.79	0.69	0.78	0.82
M. Ç.	0.54	0.25	0.52	0.50	0.74	0.46	0.42	0.09
E. E.	1.22	1.30	1.30	0.99	1.02	0.50	1.00	0.68
N- K.	0.50	1.58	1.33	1.39	1.36	1.14	2.24	1.58
M. G.	0.25	0.52	0.65	0.39	0.28	0.12	0.50	0.46
A. T.	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
Z. T.	0.63	1.81	1.62	1.49	1.32	0.96	1.02	0.65
K. S.	0.50	0.77	0.60	0.28	0.50	0.72	0.36	0.50
R. İ.	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50

Tablo 7- Difilin tablet için serum konsantrasyon değerleri.

(9. ve 11. hastalar sonucu ilaç olan Difilin'in uygulamasını kabul etmemişlerdir).

	THEO-DUR	TALOTREN	AMINOCARDOL	DİFİLİN
1. Saat	5.46	5.94	6.98	0.987
2. Saat	7.58	8.44	10.05	0.992
3. Saat	9.01	10.61	12.61	0.874
4. Saat	10.43	11.74	14.69	0.900
5. Saat	12.09	12.84	13.24	0.776
6. Saat	13.14	14.47	11.61	0.902
7. Saat	13.24	13.99	9.87	0.809
8. Saat	12.69	12.81	8.18	—
9. Saat	10.60	12.04	7.48	—
10. Saat	9.25	11.07	6.48	—
11. Saat	8.27	9.49	—	—
12. Saat	6.37	7.70	—	—

Tablo 8- Dört oral teofilin preparatı için serum teofilin konsantrasyonu ortalama değerleri.

İlk preparat olan tablet formda anhidroz teofilin (Theo-dur) kullanımında 4. saat'te terapötik düzeye ulaşılmakta, 10. saat'ten sonra bu düzeyin altında değerler elde edilmektedir. Elde edilen en yüksek ortalama değer 7. saat'te 13.24 mcg/ml.dir.

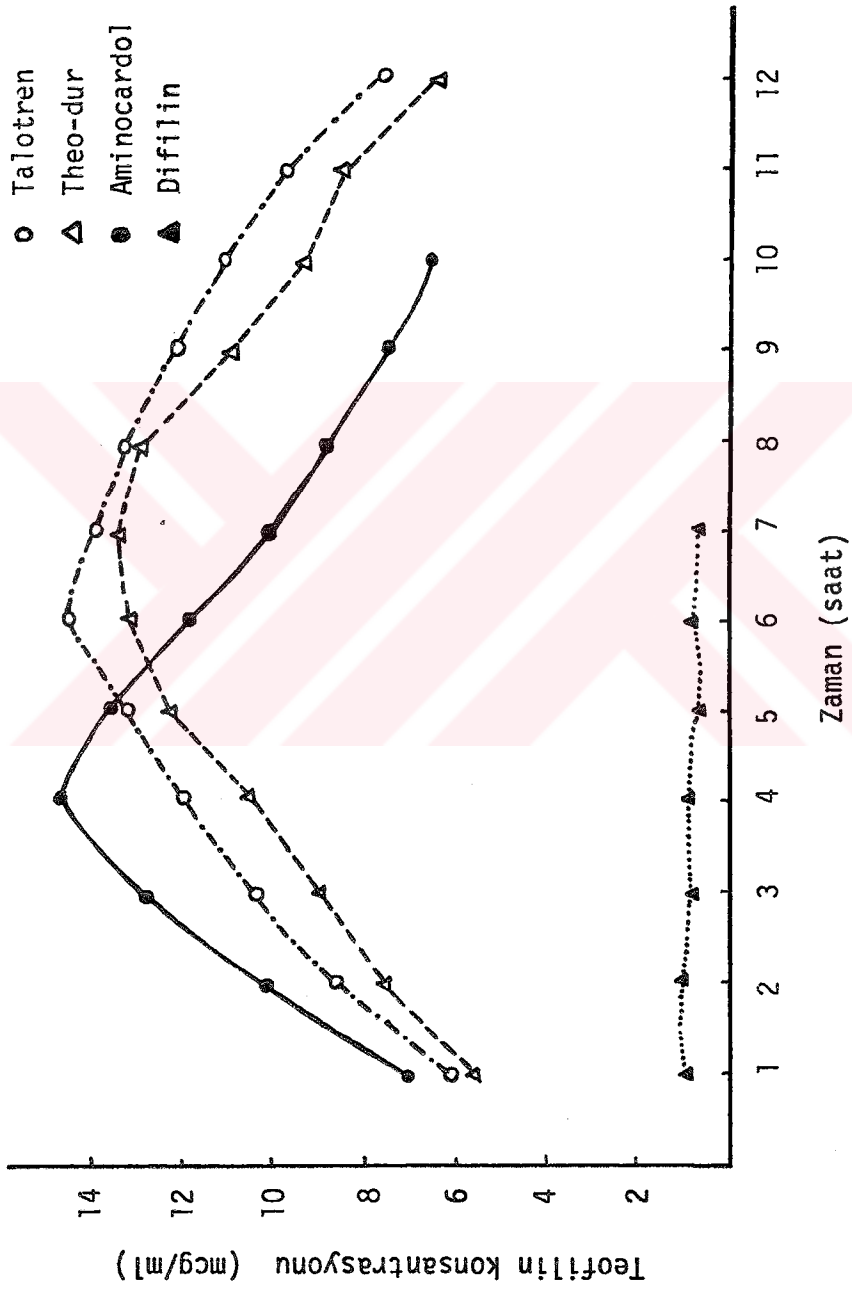
Pellet kapsül formdaki anhidroz teofilin (Talotren) ile 3. saat'te terapötik düzeye ulaşılmakta, 10. saat'ten sonra bu düzeyin altına inmektedir. Elde edilen en yüksek değer 6. saat'te 14.47 mcg/ml.dir.

Kısa etkili oral preparat olan aminofilin'in kullanımında en yüksek ortalama değer 4. saat'te 14.69 mcg/ml.dir. 2. saat'te terapötik düzeye ulaşılmakta, 7. saat'ten sonra düşüş göstermektedir.

Dihydroxypropil teofilin için elde edilen en yüksek ortalama değer 3. saat'te 0.992 mcg/ml.dir ve tüm değerler terapötik düzeyin çok altındadır. Bu Preparatın kullanımında elde edilen tüm değerlere bakıldığında hiç bir hastada 2.31 mcg/ml'nin üzerinde bir değere ulaşılmadığı görülmektedir.

Her preparat için elde edilen ortalama değerlere göre çizilen serum konsantrasyon - zaman eğrileri Şekil 2' de görülmektedir.

TARTIŞMA, diğer çalışmanın sonunda, her iki çalışma birlikte değerlendirilerek yapılacaktır.



Sekil - 2

DİFİLİN'İN KOAH'LI VE BRONŞ ASTMALI HASTALARDA SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ VE ARTER KAN GAZLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Ülkemizde yaygın olarak kullanılan bu 4 oral teofilin türevlerinin serum teofilin düzeylerinin ölçüldüğü bu çalışmadan sonra bir yandan Theo-dur'un kardiyak performans üzerindeki etkileri radyonükleid yöntemle araştırılıp Ulusal Solunum Araştırmaları Derneğinin Kongresinde tebliğ edilmiş, diğer yandan parenteral yolla Difilin'in, hastalar üzerindeki etkileri incelenmeğe başlanmıştır. Yıllarca Ülkemizde suppozituar, tablet ve ampul şeklinde bronkodilatatör olarak kullanılan bu preparatın serum teofilin düzeyinin hiçbir zaman terapötik aralığa yaklaşmadığını gördükten sonra solunum fonksiyon testleri ve arter kan analizleriyle tekrar değeri araştırılmıştır.

GEREC VE YÖNTEM

Polikliniğimizce izlenen kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan 6, bronş astmalı 8 toplam 14 hasta çalışmaya alınmıştır. Kronik Kor pulmonalesi olmayan bu hastaların 10'u erkek, 4'ü kadındı. Yaşları 23 - 69 arasında değişmekte olup ortalama yaş 53 idi.

Sürekli bronkodilatatör alan bu kronik hastalar periyodik kontrolleri veya semptomlarının şiddetlenmesi nedeniyle polikliniğimize o günkü ilaçlarının sabah dozlarını almadan gelmişlerdir.

Arter kanı örnekleri alınarak ABL-2 radiometer aygıtı ile analizleri yapılmıştır. Daha sonra 3 kere solunum fonksiyon testleri Ohio

842 kuru sistem elektronik spirometre ile ölçülmüştür. Üç ölçümden en yüksek FEV₁, MEOAH ve VK değerleri kaydedilmiştir.

Bu bazal değerler elde edildikten sonra her hastaya 1 ampul 300 mg Difilin (dihydroxypropil theophylline) i.M. olarak verilmiştir.

Uygulamadan 1, 2, ve 3 saat sonra arter kanı örnekleri alınmış ve solunum fonksiyon testleri yine üçer kere yaptırılarak aynı parametrelerin en yüksek değerleri kaydedilmiştir.

Her hastada bu değerler saptandıktan sonra, bunların ilk bazal değerlerinden farkları ve yüzde değişimleri hesaplanmıştır.

BULGULAR

Difilin'in FEV₁, VK, MEOAH, PaO₂ ve PaCO₂ düzeylerinde 1., 2. ve 3. saatlerde sağladığı değişiklikler, tablo 9, 10, 11, 12, 13 ve şekil 3, 4, 5, 6, 7'de gösterilmiştir.

FEV₁ değerlerinde, 1. saatte sadece 2 hastada bazal değerden % 20'den fazla bir artış görülmüş, diğerlerinde belirgin bir değişiklik olmamış veya % 27'ye varan azalmalar izlenmiştir.

2. saatte 6 hastada % 20 oranında artışlar izlenmiş, diğerlerinde yine değişmemiş veya azalmıştır. 3. saatteki değerler de benzer düzeydedir.

Difilin uygulamasında FEV₁ de elde edilen değerler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Diğer parametreler VK, MEOAH, PaO₂ ve PaCO₂ değerleri incelendiğinde benzer sonuçlar göze çarpmaktadır. Ve tüm parametrelerin önce 1, 2 ve 3. saatlerdeki sonuçları arasındaki ilişki, artma veya azalma yönünde istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

	Önceki değer	1. Saat		2. Saat		3. Saat	
		ml.	Fark %	ml.	Fark %	ml.	Fark %
1. Hasta	1400	1300	-7	1900	35	1900	35
2. "	1400	1300	-7	1300	-7	1200	-14
3. "	500	600	20	600	20	700	40
4. "	1100	800	-27	800	-27	1300	18
5. "	500	600	20	600	20	500	0
6. "	600	800	33	800	33	800	33
7. "	1600	1700	6	1700	6	1700	6
8. "	1500	1800	20	1800	20	2000	33
9. "	700	900	28	900	28	900	28
10. "	900	900	0	900	0	900	0
11. "	1300	1300	0	1400	7	1200	-7
12. "	2400	2100	-12	2300	-4	2200	-8
13. "	800	800	0	900	12	900	12
14. "	2400	2200	-8	2100	-12	2300	-4

Tablo 9- FEV₁ (ml./sn)

	Önce	1. Saat		2. Saat		3. Saat	
		ml.	Fark %	ml.	Fark %	ml.	Fark %
1. Hasta	3000	2200	-26	3500	16	3500	16
2. "	2500	1900	-24	2300	-8	2000	-20
3. "	1400	1500	7	1400	0	1700	21
4. "	2200	1700	-22	1700	-22	2200	0
5. "	1200	1200	0	1200	0	1000	-16
6. "	1300	1900	46	1800	38	1800	38
7. "	2600	2700	3	2700	3	2700	3
8. "	2700	2800	3	2900	7	2800	3
9. "	2400	2100	-12	2400	0	2300	-4
10. "	1500	1500	0	1500	0	1600	6
11. "	1700	1700	0	1800	5	1500	-11
12. "	3400	4100	20	3700	8	3700	8
13. "	1300	1400	7	1500	15	1500	15
14. "	1800	1900	5	1800	0	1800	0

Tablo 10- Vital Kapasite (ml.)

	Önce	1. Saat		2. Saat		3. Saat	
		1t/sn	Fark %	1t/sn	Fark %	1t/sn	Fark %
1. Hasta	0.4	0.7	75	0.6	50	0.7	75
2. "	0.8	1.0	25	0.6	-25	0.5	37
3. "	0.1	0.2	100	0.2	100	0.3	200
4. "	0.4	0.4	0	0.4	0	0.7	75
5. "	0.2	0.3	50	0.3	50	0.2	0
6. "	0.2	0.3	50	0.3	50	0.3	50
7. "	0.8	1.0	25	1.0	25	1.0	25
8. "	0.8	1.1	37	1.2	50	1.1	37
9. "	0.2	0.3	50	0.2	0	0.3	50
10. "	0.5	0.5	0	0.5	0	0.5	0
11. "	1.0	1.0	0	1.2	20	1.0	0
12. "	2.2	1.0	-54	1.7	-22	1.5	-31
13. "	0.5	0.3	-40	0.3	-40	0.3	-40
14. "	1.2	0.8	-33	1.0	-16	1.2	0

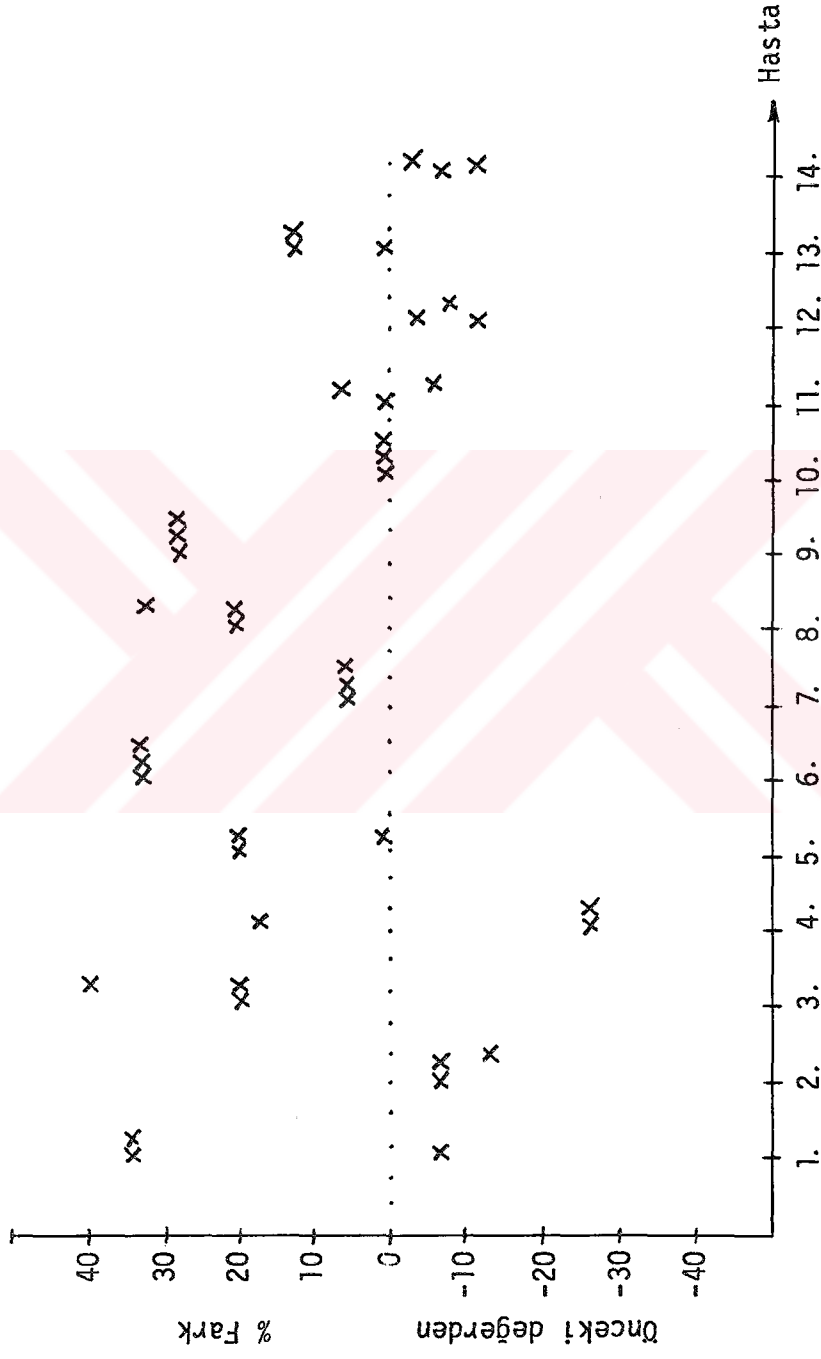
Tablo 11- M E O A H (1t/sn)

	Önceki değer	1. Saat		2. Saat		3. Saat	
		Fark	Fark	Fark	Fark	Fark	Fark
			%		%		%
1. Hasta	68.4	70.1	2	70.3	2	69.5	1
2. "	67.8	65.5	-3	79.5	17	73.0	7
3. "	76.9	76.4	-1	81.3	5	76.5	0
4. "	78.3	72.4	-7	79.0	-1	72.6	-7
5. "	76.1	69.9	-8	69.8	-8	72.1	-5
6. "	80.0	73.5	-8	74.0	-7	76.5	-4
7. "	63.3	66.2	4	63.5	0	62.4	-1
8. "	64.5	69.0	6	76.2	18	77.7	20
9. "	69.0	59.1	-14	64.5	-6	67.0	-2
10. "	51.7	51.2	-1	54.3	5	49.0	-5
11. "	75.2	81.0	7	74.6	-1	73.4	-2
12. "	91.7	82.3	-10	94.3	2	96.5	5
13. "	65.5	68.4	4	74.4	13	71.2	8
14. "	78.4	76.2	-2	68.9	-12	72.8	-7

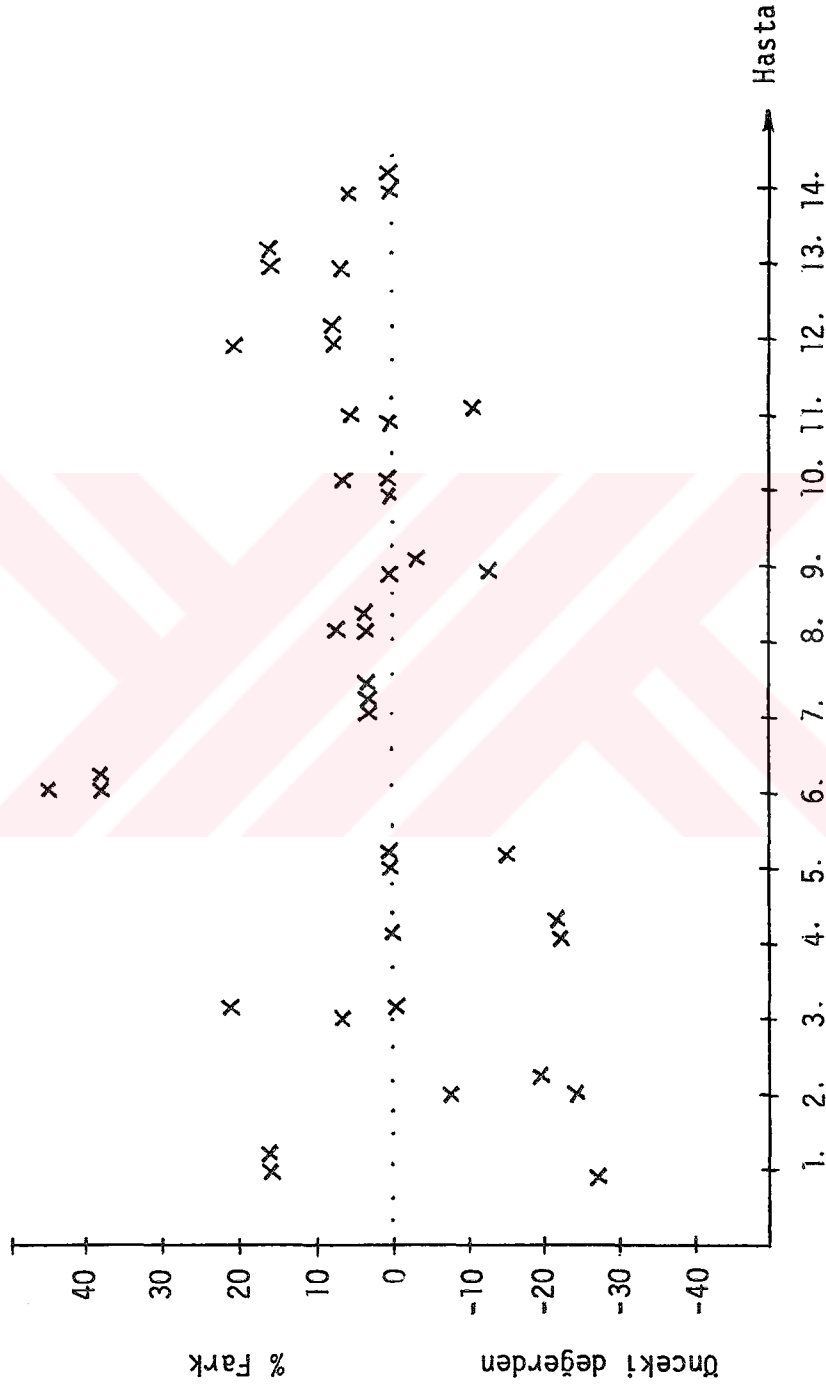
Tablo 12- P O₂ (mm Hg)

	Önceki değer	1. Saat Fark %		2. Saat Fark %		3. Saat Fark %	
1. Hasta	46.0	57.4	24	59.1	28	50.1	8
2. "	50.9	44.7	-12	51.8	1	48.1	-5
3. "	53.8	49.6	-7	53.2	-1	52.8	-1
4. "	55.0	53.0	-3	55.2	0	48.0	-12
5. "	46.2	41.6	-9	49.4	6	54.4	17
6. "	39.9	37.2	-6	38.6	-3	37.4	-6
7. "	43.4	39.1	-9	44.5	2	41.3	-4
8. "	42.0	38.4	-8	37.7	-10	39.2	-6
9. "	46.5	42.8	-7	44.8	-3	43.7	-6
10. "	55.8	58.0	3	54.8	-1	53.1	-4
11. "	47.2	43.3	-8	44.8	-5	43.9	-6
12. "	48.0	51.0	6	56.3	17	52.0	8
13. "	37.5	44.9	19	45.8	22	46.2	23
14. "	48.0	44.6	-7	50.1	4	46.6	-2

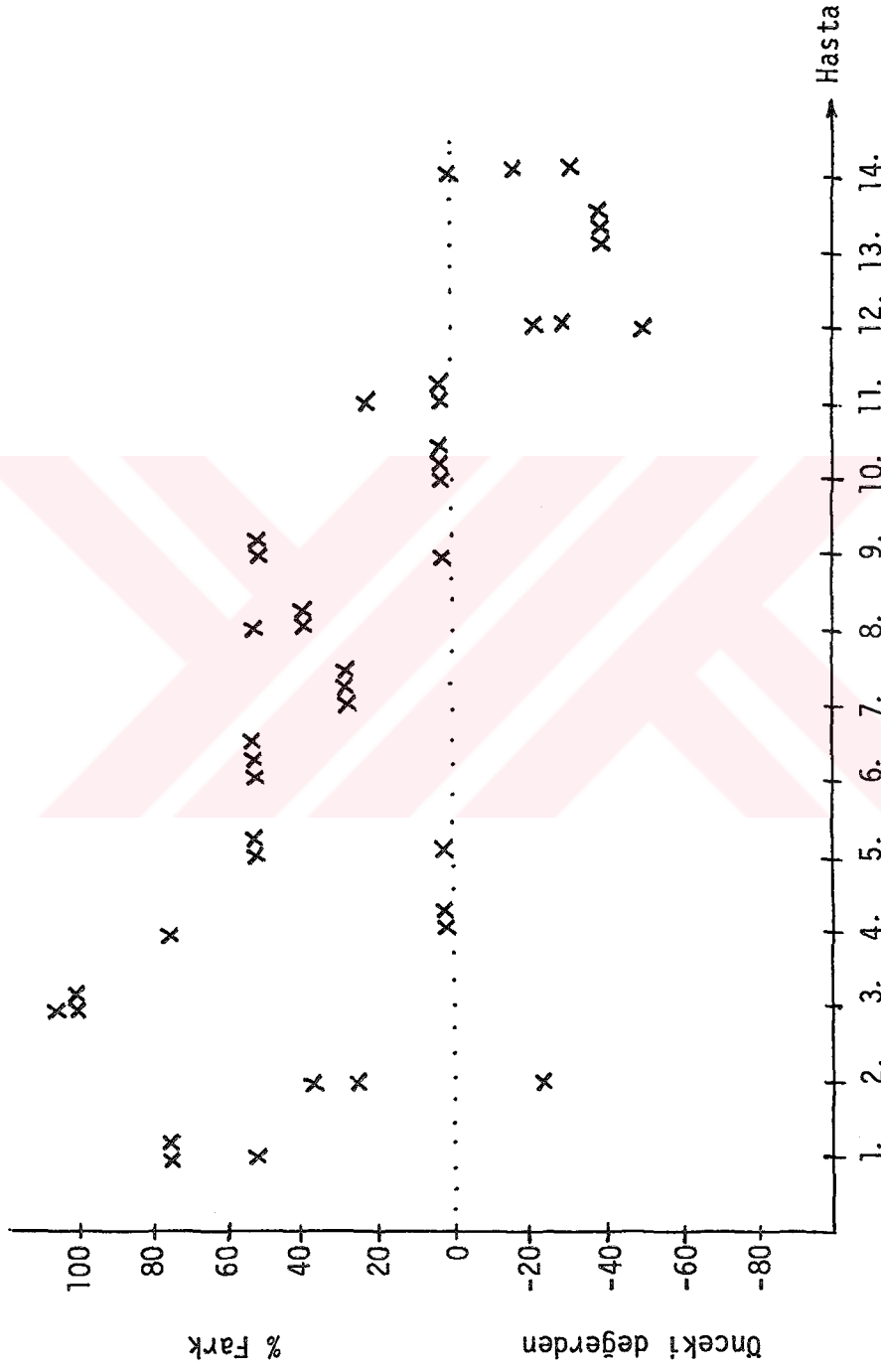
Tablo 13- P CO₂ (mm Hg)



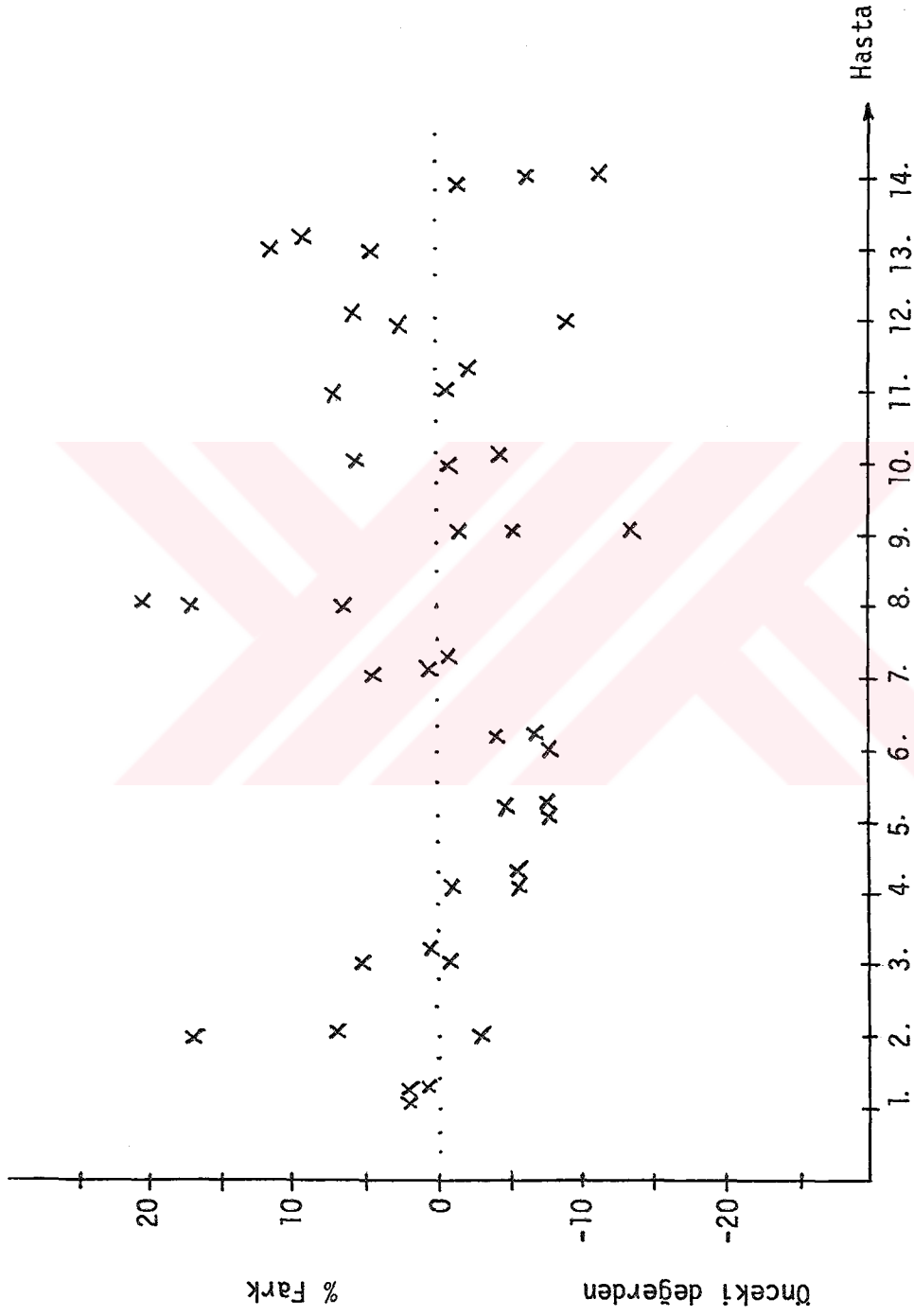
Şekil 3- 1. Saniye Zorlu Ekspirasyon Volümü (ml/sn)



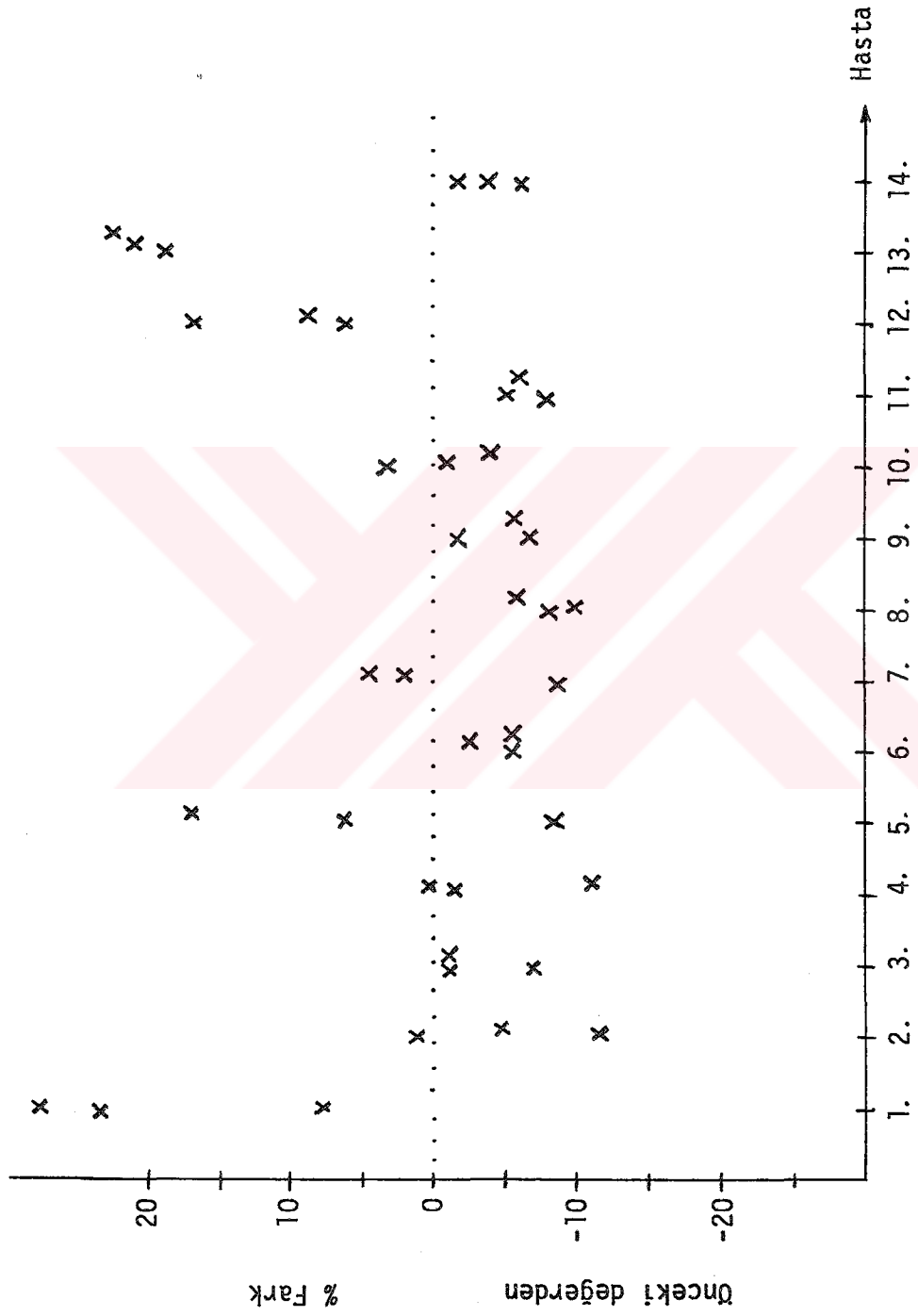
Şekil 4- Vital Kapasite (ml)



Şekil 5- Maksimum Ekspirasyon Ortası Akım Hızı (H/sn)



Şekil 6- Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı (mm Hg)



Şekil 7- Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı (mm Hg)

T A R T I Ő M A

Teofilin, kullanımında son yıllarda önemli değişikliklere uğrayan eski bir ilaçtır. Teofilin'in yararları ve toksisitesi üzerine yapılan çeşitli yayınlar, yeterli serum konsantrasyon oranını dikkatle tanımlamışlar, maksimal güvenli etki için optimal dozun 10 - 20 mcg/ml serum konsantrasyonu olduğunu belirtmişlerdir (20, 24, 25). Maksimal güvenli bir etki için tanımlanan bu optimal aralık, genellikle "terapötik aralık" olarak adlandırılmıştır. Bu terimin kullanılması bazen yanlış bir şekilde yorumlanarak, teofilin'in serum konsantrasyonu 10 mcg/ml'nin altında iken etkisinin olmadığı ve 20 mcg/ml'nin üzerindeki serum konsantrasyonlarında da antiastmatik etki için potansiyel yararı olmadığını zannedilmesine yol açmıştır. Ancak literatürün kabaca incelenmesi dahi bunun böyle olmadığını göstermektedir. Düşük serum konsantrasyonlarında teofilin'in bazı etkileri açıkça görülebildiği gibi, yüksek serum konsantrasyonlarında bazı hastalarda daha etkili olduğu kesindir. Teofilin'in 5 mcg/ml serum konsantrasyonlarında dahi bronkodilatasyon oluşturduğu 1973' de Mitenko ve Ogilvie tarafından belirtilmiştir (38). Burada asıl belirtilmesi gereken, serum konsantrasyonu arttıkça bronkodilatatör etkinin de logaritmik olarak artmasıdır, Bazı hastalarda 20 mcg/ml'nin üzerindeki serum konsantrasyonlarının daha etkili olduğu bilinmesine karşın, teofilin'in önceden belirlenemeyen ve ciddi sorunlar yaratabilen toksik etkileri nedeniyle yüksek serum konsantrasyonları güvenli değildir (25). Verilen dozlarda kendi preparatlarıyla 10 - 20 mcg/ml düzeyini koruyamayan bazı ilaç firmalarının 5 - 20 mcg/ml gibi daha düşük düzeyleri tedavi aralığı olarak göstermek

konusunda çaba harcadıkları ileri sürülmektedir (24).

Teofilin preparatlarının dozajı, içerdikleri anhidroz teofiline göre seçilmelidir. Çalışmamızda kullandığımız, yavaş salınan preparatlar olan Theo-dur ve Talotren'in tümü anhidroz teofilin'dir. Aminocardol'ün 100 mg.lık tabletleri 80 mg anhidroz teofilin içermektedir. % 70 anhidroz teofiline eşdeğer olduğu ileri sürülen Difilin'in ise gerçekte teofilin'in ancak onda biri kadar etkisi olduğu bildirilmektedir (20, 25) (Tablo 1). Hızlı salınan şekillerde, serum konsantrasyonlarında önemli dalgalanmalar izlenmesine karşın, yavaş salınan yeni şekillerde serum konsantrasyonlarındaki dalgalanmalar minimuma indirilmiştir.

Teofilin'in plazmadaki yarılanma ömrü, çocuklarda ortalama 3.5 saat, erişkinlerde 8 - 9 saat, yeni doğanlarda ise 10 - 15 saattir(20, 25, 30, 50). Sigara tiryakiliği, marijuana kullanımı ve fenobarbital tedavisi gibi karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyen faktörler, teofilin metabolizmasını hızlandırır. Karaciğer hastalıkları ve kalp yetmezliğinde teofilin eliminasyonu yavaştır. Çalışmamızda, kişiler arasındaki emilim ve atılım farklılıkları gözönüne alınarak, mümkün olduğunca benzer nitelikli hastalar seçilmiştir. Teofilin preparatları hastalara, hastane şartlarında ve bizim tarafımızdan verilmiştir.

Theo-dur tablet alımında, 4. 5. 6. 7. 8. 9. saatlerde terapötik aralık sınırları içinde izlenen serum konsantrasyon değerleri 7. saatte 13.24 mcg/ml ile en üst değere ulaşmıştır. 10. saatten sonra terapötik aralık sınırlarının altında değerler elde edilmesine karşın, 5 mcg/ml. nin altına düşüş saptanmamıştır. Teofilin'in 5 mcg/ml.lik serum konsantrasyonlarında bile bronkodilatasyon etkisinin sürdüğü gözönüne alındığında, 12 saat'lik süre boyunca, 600 mg/gün dozda verilen Theo-dur tablet ile, sürekli bronkodilatatör etkiyi sağlayabilecek sürekli serum konsantrasyonları elde edilebilmektedir. Ayrıca, ortalama değerler dışında

tek tek her hasta için serum teofilin konsantrasyonu-zaman tablolarına bakıldığında, Theo-dur'un daha ılımlı bir yükseliş gösterdiği ve günlük dalgalanmaların daha az olduğu izlenmektedir.

Theo-dur, 3 nolu hastada 72 saat kullanımdan sonra verilen son dozu takibeden 1. saatte 14.99 mcg/ml'lik bir serum konsantrasyonu sağlamış ve bu hastada en üst düzeye 19.95 mcg/ml ile 5. saatte ulaşılmıştır. Bu hastada en düşük serum konsantrasyonu 12. saatte 7.21 mcg/ml olarak saptanmıştır. 8 ve 9 nolu hastalarda hiç bir ölçümde 10 mcg/ml'nin üzerinde serum konsantrasyonu saptanamamıştır. Ancak bu hastalarda 1. saat dışındaki ölçümlerde 5 mcg/ml'nin altında bir serum değeri de saptanamamıştır. İlacın tüm hastalar tarafından aç karnına az su ile alınmasına ve tüm hastaların benzer nitelikte olmasına rağmen; hastalar arasındaki bu konsantrasyon farklılıkları, kişiler arasındaki emilim ve atılım farklılıklarına bağlanmıştır.

Bir başka uzun etkili teofilin preparatı olan pellet kapsül formdaki Talotren kullanımı sonrası yapılan ölçümlerde; 3. saatte terapötik değere ulaşılmış, 4.,5.,6.,7.,8.,9.. ve 10. saatlerde 10 - 20 mcg/ml arası seyreden serum konsantrasyonu, 6. saatte 14.47 mcg/ml ile pik değere ulaşmıştır. 12 saatlik ortalama değerlere bakıldığında, Talotrenin de bronkodilatatör etki için yeterli serum düzeylerini düzenli olarak sağladığı görülmektedir. Her hasta için elde edilen serum konsantrasyon ölçümlerine bakıldığında; 7 nolu hastada Talotren'in 5. ve 10. saatler arasında 20 mcg/ml'nin üzerinde serum değerleri sağladığı görülmektedir. Ancak bu hastada belirgin bir yan etki saptanamamıştır.

Acil tedavide üstünlüğü tartışılmayan kısa etkili aminofilin'in tablet şekilleri; yavaş salınan uzun etkili preparatların ortaya çıkışından sonra, kısa etkili tabletlerin kullanım gücü ve yan etkilerin

sıklığı nedeni ile daha az kullanılmaya başlanmıştır. Kısa etkili ve hızlı salınan bir preparat olması nedeniyle Aminocardol tablet verilmesinden sonraki 2. saatte terapötik düzeye ulaşan serum konsantrasyonu, 6. saat sonuna dek bu düzeyde kalarak kısa etkili bir preparat için oldukça yeterli serum konsantrasyonları sağlamıştır. Bu preparat ile elde edilen serum konsantrasyon değerleri 5 mcg/ml'nin altına hiç inmemiştir ve 4. saatte 14.69 mcg/ml ile pik düzeye ulaşmıştır. İki hastada serum konsantrasyonu 20 mcg/ml'nin üzerine çıkmıştır. Özellikle 7 nolu hastada 4. saatte 30.17 mcg/ml, 5. saatte ise 23.99 mcg/ml ile en yüksek serum değerleri saptanmıştır. Aynı hastada Talotren'in de 20 mcg/ml'nin üzerinde değerlere ulaşması, bu hastada bir atılım bozukluğu olduğunu düşündürmektedir. Bu hastada her iki ilacın alımı sırasında yan etki saptanmamıştır. Genelde tüm hastalarımızda yan etkilerin olmayışı veya önemsenmeyecek düzeyde oluşu dikkati çekmektedir. Bu durum belkide hastalarımızın tümünün uzun zamandan beri teofilin preparatlarını kullanmaları sonucu ilaçları daha iyi tolere edebilmeleri şeklinde açıklanabilir.

Hızlı salınan oral preparatlar arasındaki emilim farklılıklarının klinik önemi olmadığı ve bu preparatların birbirlerinin yerine kullanılacakları bildirilmiştir. Teofilin'in terapötik aralığının dar olması nedeniyle serum konsantrasyonundaki dalgalanmaların % 10'den az olması gerekmektedir. Hızlı salınan preparatların sekiz saat ara ile günde üç kez verilisinde serum konsantrasyonlarındaki dalgalanmaların küçük çocuklarda % 10'den az, sigara içmeyen erişkinlerde ise % 75 civarında olduğu bilinmektedir (25). Teofilin'in atılımının kısmen yavaş olduğu bu gruptaki hastalarda, çeşitli yavaş salınan preparatlar kullanıldığında da aynı derecelerde serum konsantrasyonu dalgalanmaları meydana gelmektedir.

Altı aylıktan büyük çocuklarda, sigara içen erişkinlerde ve sigara içmeyen erişkinlerin % 25'inde atılım hızlıdır. Bu nedenle bu gruptaki hastalarda hızlı salınan şekiller 6 saat ara ile verilmesine rağmen serum konsantrasyonundaki dalgalanmalar aşırı olabilir (25). Bu hastalarda daha güvenli emilim sağlayan yavaş salınan preparatların terapötik yararları daha fazladır. Ayrıca günlük yaşamı hareketli olan hastalarda, bu preparatlar günde iki kez kullanımın avantajlarına da sahiptirler.

Bizim kullandığımız yavaş salınan teofilin preparatlarının (Theodur ve Talotren) serum konsantrasyonlarındaki günlük dalgalanmalar genellikle % 75'in altında kalmıştır. Bu dalgalanma oranı klinik yarar açısından oldukça önemsizdir.

Çalışmamızda, bir hydroxypropil teofilin preparatı olan Difilin de diğer kısa etkili preparat gibi 6 saat ara ile 2'şer tablet olmak üzere günde 8 tablet olarak verilmiştir (Günlük doz 1200 mg.). Serum konsantrasyon ölçümlerinde bulunan en yüksek değer 2.31 mcg/ml gibi, terapötik alt sınırın çok altında bir değer olmuştur. 7. saatin sonuna kadar yapılan ölçümlerde, 12 hastanın ortalama serum konsantrasyon değeri 1 mcg/ml'nin üstüne çıkmamıştır.

Difilin'in in vitro doz-yanıt ilişkisi, bu ilacın teofilin'in onda biri kadar bir potansiyele sahip olduğunu göstermiştir (25) . Klinik çalışmalar, 1000 mg Difilin'in 400 mg teofilin'in oluşturduğu bronkodilatör etkinin ancak yarısını sağladığını ortaya koymuştur (19) . Difilin'in 1000 mg.'in altındaki dozlarının ise plasebodan daha etkili olmadığını bildirilmiştir (30). Bizim çalışmamızda 1200 mg/gün Difilin placebo düzeyinde etki göstermiştir. Bir çok çalışmada Difilin'in teofilin'den 60 defa daha zayıf etkili olduğu ileri sürülmüştür (19, 20, 25, 27,30).

Difilin, teofilin molekülüne kovalent bağlı radikaller eklemek suretiyle elde olunmuştur. Bunlar modifiye teofilin molekülünü temsil ettiklerinden teofilin eş değeri olmaları sözkonusu değildir. Difilin, idrarla değişime uğramadan atılır ve ortalama yarılanma ömrü 2 saattir. Aynı plazma düzeyi oluşturabilmesi için teofilin'in 5 katı miktarda verilmesi gerekir. Preparatın prospektüsünde önerilen doz düzeyinde etkili olması beklenemez. Belirgin bir etki yapabilmesi için, 6 saatte bir 15 mg/kg dozda verilmesi gerekir ki bu da bir günde bir kutuya yakın ilaç alımını gerektirmektedir (30).

Avrupa'da yaygın olan bir Difilin preparatı olarak Lufyllin; karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, teofilin'e alternatif olarak ilan edilmiştir. 1982'de Wallace Labarotuarı, Lufyllin için terapötik aralığı 10 - 20 mcg/ml olarak açıklamasına rağmen, EMIT yüksek basınçlı likid ve gaz-likid kromatografi gibi geçerli serum teofilin ölçüm yöntemleri ile " sıfır " teofilin düzeyi saptanmıştır (25).

Bizim çalışmamızda Difilin'e ait serum konsantrasyonları literatürde belirtilen sonuçlarla tam bir uyum içindedir.

Teofilin olarak serum konsantrasyon düzeyini yükseltmeyen Difilin'in klinik yararını araştırmak amacıyla ikinci çalışma düzenlenmiş ve Difilin'in solunum fonksiyon testlerini ve arter kan gazları değerlerini nasıl etkilediği araştırılmıştır. 14 hastaya kas içi 300 mg Difilin amp. uygulanmış ve hemen ardından 1., 2. ve 3. saatlerde FEV₁, VK, MEOAH parametreleri ölçülmüş, arter kan gazları analizleri yapılmıştır. 8'i bronş astmalı, 6'sı kronik bronşitli olan hastaların tümünde önceki değerler ile 1., 2. ve 3. saat'lerdeki değerler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Reverzibl ve irreverzibl gruplar arasında hiçbir fark görülmemiştir.

Difilin'in 1. saniye zorlu ekspirasyon volümünde bazı hastalarda artışa neden olurken bazılarında azalmalara yol açtığı veya etkilemediği görülmüştür. Her hasta için elde edilen değerlere bakıldığında, artışların 3. saat'te biraz daha belirgin olduğu dikkati çekmektedir . Kanımızca bu, yöntem hatasından kaynaklanmaktadır. Hastalar, polikliniğe gelir gelmez çalışmaya alınmışlardır ve ilk solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazları hafif de olsa bir efor dispnesi sonrası elde olunmuştur. Üç saat boyunca bekleyerek istirahat eden birkaç hastada parametrelerin bazılarında düzelme görülmüş olabilir. İstatistiksel olarak anlamsız bulunan bu artışlar aslında klinik olarak da önemsiz düzeydedir ve aynı hastanın aynı testi farklı uygulanmasından bile ortaya çıkabilmektedir.

Bu şekilde hem serum konsantrasyon düzeyi ölçümleri ile, hem de solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazları ölçümleri ile etkinliği araştırılmış olan Difilin'in uyguladığımız dozlarda klinik yararının olmadığı anlaşılmış, bu dozlarda bronkodilatatör ilaç olarak kullanılamayacağı gösterilmiştir.

Ö Z E T

Karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği ve kor pulmonalesi olmayan kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan 12 hastada ülkemizde bronkodilatatör olarak kullanılan 4 oral teofilin türü verildikten sonra saat başı serum teofilin düzeyleri ölçülmüştür.

12 saat ara ile 600 mg/günlük dozda verilen Theo-dur tablet ile 4' üncü saatte terapötik aralığı ulaşıldığı, 7'inci saatte 13.24 mcg/ml ile en üst değerin elde edildiği, 10'uncu saatten sonra 10 mg/ml'nin altına düşmekle beraber 5 mcg/ml'nin altına hiç düşmediği görülmüş ve bu dozda preparatın 12 saat boyunca yeterli bronkodilatasyon yapabileceği sonucuna varılmıştır.

Aynı şekilde 600 mg/gün dozda Talotren kapsül verildiğinde 3'üncü saatte terapötik değere ulaşıldığı, 14.47 mcg/ml ile 6'ıncı saatte pik değerin elde edildiği, 12 saatlik ortalama değerlere bakıldığında bronkodilatöretki için yeterli serum konsantrasyonlarını sağladığı görülmüştür.

Aminocardol 6 saattte bir 2 tablet (4x200 mg) verildiğinde 2.inci saatte terapötik aralığa ulaşabildiği, 14.69 mcg/ml ile 4.üncü saatte pik yaptığı 6.ıncı saate kadar yeterli serum konsantrasyonlarını sağladığı görülmüştür. Serum konsantrasyonları dalgalanmalar göstermekle beraber yeterli dozda verildiğinde çok daha ucuz olan bu preparatın kullanılabilceği kanısına varılmıştır.

Aynı şekilde 6 saat ara ile 2 tablet Difilin verildiğinde 7.inci saatin sonuna kadar hiçbir hastada yeterli serum konsantrasyonları sağlanamamış en yüksek değer 2.31 mcg/ml olmak üzere ortalama serum konsantrasyon değeri 1 mcg/ml'nin altında bulunmuştur.

Bu çalışmadan sonra, bronş astmalı 8 ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan 6, toplam 14 obstrüktif hastada solunum fonksiyon testleri ve arter kanı analizleriyle Difilin'in klinik etkinliği araştırılmıştır.

FEV₁, MEOAH, VK parametreleri ölçüldükten ve arter kanı PO₂ ve PCO₂ değerleri belirlendikten sonra 300 mg Difilin ampul i.M. uygulanmış ve 1.inci, 2.inci ve 3.üncü saatlerde aynı parametreler ölçülmüştür. İrreversibl ve reversibl olan hasta gruplarında Difilin'den önceki ve sonraki 3 saatte alınan değerler arasında istatistik açıdan anlamlı hiçbir fark saptanamamıştır.

Bu çalışmalardan sonra Difilin tablet ve ampullerinin önerilen ve uygulanan dozlarda serum teofilin düzeyini yükseltmediği, bronkodilatör etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

K A Y N A K L A R

- 1- Aitken M L, Martin R T,: Life-threatening Theophylline Toxicity is Not Predictable by Serum Levels. Chest 91/1 : 10-14, 1987.
- 2- Anderson G, Peel E T, Pardoe T, Jones R: Sustained-release theophylline in chronic bronchitis. Br. J. Dis. Chest, 76: 261, 1982.
- 3- Arbab O A, Wiggins J, Ayres J G, Stableforth D E, : The Use of Parenteral Aminophylline in Patients Taking Slow Release Theophylline Preparations : An Observation of Clinical Practice. Br. J. Dis. Chest 79 : 161 1985
- 4- Aubier M, De Troyer A, Sampson M, Macklem P T, Roussos C,: Aminophylline improves diaphragmatic contractility. N. Engl. J. Med. 305 : 249, 1981.
- 5- Aubier M, Roussos C, : Effect of Theophylline on respiratory muscle function. Chest 88 (Suppl) : 91, 1985.
- 6- Bowton D L, Alford P T, McLees B D, Prough D S, Stump D A, :The Effect of Aminophylline on Cerebral Blood Flow in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Diseases. Chest 91/6 : 874, 1987.
- 7- Bryant S, Edwards R H T, Faulkner J A, Hughes R L, Roussos C, : Respiratory Muscle Failure : Fatigue or Weakness? The Role of Theophylline. Chest 89/116-124, 1986.
- 8- Canny G J, Souza M E, Gilday D L, Newth J L. : Radionuclide Assessment of Cardiac Performance in Cystis Fibrosis. Reproducibility and Effect of Theophylline on Cardiac Function. Am. Rev. Respir. Dis. 130 : 822 - 826, 1984.

- 9- Clark C J, Boyd G. : Theophylline pharmacokinetics during respiratory viral infection. *Lancet*, 1 : 492, 1979
- 10- Clark T J H, Cochrane G M. : *Bronchodilator Therapy : the basis of asthma and chronic obstructive airways disease management*: ADIS Press Limited. Auckland 10, New Zealand, 1984.
- 11- Coleman J, Vollmer M W, Barker A F, Schultz G E, Buist A S, : *Cardiac Arrhythmias during the Combined Use of Beta-Adrenergic Agonist Drugs and Theophylline*. *Chest*, 90 : 45, 1986.
- 12- Efthimiou J, Fleming J, Edwards R H T, Spiro S G. : Effect of aminophylline on fatigue of the sternomastoid muscle in man. *Thorax* 41 : 122 - 127 1986.
- 13- Efthimiou J, Fleming J, Spiro S G. : *Sternomastoid Muscle Function and Fatigue in Breathless with Severe Respiratory Disease*. *Am. Rev. Respir. Dis.* 136 : 1099 - 1105, 1987.
- 14- Eidelman D H, Sami H M, McGregor M, Cosio M G. : *Combination of Theophylline and Salbutamol for Arrhythmias in Severe COPD*. *Chest*, 91 : 6 808 - 812, 1987.
- 15- Ehlers M S, Zaske E D, Sawchuk R J, : *Massive Theophylline Overdose*. *JAMA*, Aug 4, VOL - 240, 5 474-475, 1978.
- 16- Elias J A, Levinson A L. : *Hypersensitivity Reactions to Ethylenediamine in Aminophylline*. *Am. Rev. Respir. Dis.* 123 : 525 - 6, 1981.
- 17- Erdinç E. : *Teofilin'in solunum ve dolaşım sistemine etkileri*. İzmir 1988.
- 18- Foster L J, Trudeau W L, Goldman A L. : *Bronchodilator's effect on gastric acid secretion*. *JAMA* 241 : 2613, 1979
- 19- Geisler L S, : *Zur Therapie mit theophylline*. *Fortschritte der Medizin*. Vol. 101, No 37 : 1674, 1983.

- 20- Gilman A G, Goodman L S, Rall T W, Murad F, : The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7. Ed. Macmillan publishing Comp. Newyork. 589, 1985.
- 21- Goldstein R S, Allen L C, Thiessen J J, Michalko K, Dayneka N, Woolf C R. : Daily Maintenance Dose of a Long-acting Theophylline Serum Level. Chest, 89/1 : 103 - 108, 1986.
- 22- Gong H, Simmons M S, Tashkin D P, Ka Kit Hui, Lee Y E.:Bronchodilator Effects of Cafein in Coffee. Chest 89/3 : 335, 1986.
- 23- Greenberg A, Pirano B H, Kroboth P D, Weiss J, : Severe Theophylline Toxicity. Role of Conservative Measures, Antiarrhythmic Agents and Charcoal Hemoperfusion. The Am. J. of Med. Vol 76 : 854 - 860, 1984
- 24- Hendeles L, Massarani M, Weinberger M, : Update on the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Theophylline. Chest 88 (Suppl): 103, 1985.
- 25- Hendeles L, Weinberger M. : Theophylline A "State of the art" review. Pharmacotherapy 3 : 2, 1983.
- 26- Horrobin D F, Manku M S, Franks D S, et al. : Methylxanthine Phosphodiesterase Inhibitors Behave as Prostaglandin Antagonists in a Perfused not Mesenteric Artery Preparation. Prostaglandins. 13 : 33, 1978.
- 27- Hudson L D, Tyler M L, Petty T L. : Oral aminophylline and dihydroxypropyl theophylline in reversible obstructive airway disease : A single dose, double-blind, crossover comparison. Curr. Ther. Res. 15 : 367 - 72, 1973
- 28- Jackson J E, Powell J R, Wandell M, Bentley J, Dorr R. : Cimetidine Decreases Theophylline Clearance. Am. Rev. Respir. Dis. 123 : 615 - 617, 1981.

- 29- Jacobs M H, Senior R M, Kesller G, : Clinical experience with theophylline : relationships between dosage, serum concentration and toxicity. JAMA, 235, 1983.
- 30- Kayaalp S, O, : Rasyonel Tedavi Yönenden Tıbbi Farmakoloji Cilt 2. Ankara. 4. Baskı, 1504 - 1511, 1988.
- 31- Leeds N H, Gal P, Purohit A A, Walter J B. : Effect of Food on the Bioavailability and Pattern of Release of a Sustained-Release Theophylline Tablet. J. Clin. Pharmacol. 22 : 196 - 200, 1982.
- 32- Lieberman J, F C C P., Spector S S, F C C P, : Theophylline Once-a-Day Dosage. Chest, 90 : 4 : 623 - 624, 1986.
- 33- Mangione A, Imhoff T E, Lee R V, Shum L Y, Jusko W J. : Pharmacokinetics of Theophylline of in Hepatic Disease. Chest 73 : 616 - 22, 1978.
- 34- Matthay R A, : Effects of Theophylline on Cardiovascular Performance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chest, 88(Suppl) : 112, 1985.
- 35- Matthay R A, Berger H J, Davies R, Lake J, Gottschalk A, Zaret B L. : Improvement in cardiac performance by oral long-acting theophylline in COPD. Am. Heart J. 104 : 1022, 1982.
- 36- Matthay R A, Berger H J, Lake J, Gottschalk A, Zaret B L.: Effects of aminophylline upon right and left ventricular performance in COPD. Am. J. Med. 65 : 903, 1978.
- 37- Mellstrand T, Svedmyr N. : Absorption of theophylline from conventional and sustained-release tablets. Eur. J. Respir. Dis. Suppl. 109, Vol 61, 1980.
- 38- Mitenko P A, Ogilvie R I. : Rational intravenous doses of theophylline. N. Engl. J. Med. 289 : 600, 3, 1973.

- 39- Murray J F, Nadel J A. : Textbook of Respiratory Medicine. W. B. Saunders Company. Volume I : 253 - 255, 1988.
- 40- Osman M A, Patel B R, Irwin S D, Welling P G. : Absorption of Theophylline from Enteric Coated and Sustained Release Formulations in Fasted and Non-Fasted Subjects. Biopharm. Drug Disp. Vol. 4 : 63 - 72, 1983.
- 41- Parker O J, Ashekian P B, Di Giorgi S, West R O, : Hemodynamic Effects of Aminophylline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Circulation, Vol. 35, 365 - 372, 1967.
- 42- Parker O J, Kelkar K, West R O, : Hemodynamic Effects of Aminophylline in Cor Pulmonale. Circulation, Vol. 33, 17 - 25, 1966.
- 43- Powell J R, Thiercelin JF, Vozeh S, Sansom L, Riegelman S. : The Influence of Cigarette Smoking and sex on Theophylline Disposition. Am. Rev. Respir. Dis. Vol 116 : 17, 1977.
- 44- Svedmyr N, : Theophylline. The Swedish National Association Against Heart and Chest Diseases.
- 45- Sybrecht W G, Oellerich M, : Treatment with Theophylline : Characteristics of Various Theophylline Preparations, Indications and Individual Dose Adjustment. Publish. in Wettengel, Klinische Aspekte des Asthma und einige Probleme bei der Behandlung mit Theophyllin. Dec. 1984.
- 46- Thompson P J, Kemp M W, McAllister W A C, Turner-Warwick M, : Slow Release Theophylline in Patients with Airways Obstruction with Particular Effects of Food upon Serum Levels. Br. J. Dis. Chest, 77, 293, 1983.
- 47- Turkington V E, Nanji A A, : Evaluation Of Serum Theophylline Measurement using a Test.strip. Chest, 89/4, 616 - 617, 1986.

- 48- Vandewalker M L, Kenneth T K, Weber R W, Nelson H S, : Addition of Terbutaline to Optimal Theophylline Therapy. Chest 90 : 2, 198. 1986.
- 49- Venkata R, Kongragunta, Druz W S, Sharp J T. : Dyspnea and diaphragmatic fatigue in patients chronic obstructive pulmonary diseases. Am.Rev. Respir. Dis. 137 : 662 - 667, 1988.
- 50- Vidinel İ, : Akciğer Hastalıkları. Ege Üniv. Basımevi, Bornova-İzmir, 3. Baskı, 339 - 341, 1989.
- 51- Walker S E, Paton T W, Iazetta. Single Dose Cross-over Theophylline Bioavailability Study. British Journal of Clinical Prac. 37/1 : 23, 1983.
- 52- Wanner A. : Effects of methylxanthines on airway mucociliary function. Am. J. Med. Vol. 79 (Suppl 6A), 1985.
- 53- Wasserman, S I, : The Mast Cell and Theophylline in Asthma. The Am. Jour. of Med. Vol 79 (suppl 6A) 20, 22 - 25, 1985.
- 54- Weinberger M, Hendeles L. : Experience with theophylline for the management of chronic asthma. Eur. J. Respir. Dis. Suppl. 109, Vol. 61, 1980.
- 55- Wiessmann K J, Wood W G, Brossmann D, : Fluctuations in Steady State Serum Theophylline Level Comparison Between Sustained-release Pellets and Tablets. Publ. in Therapiewoche, 34, 2498 - 2502, 1984.
- 56- Wijnands W J A, Vree T B. : Interaction between the Fluoroquinolones and the bronchodilator theophylline. Jour. of Antimicro.Chemotherapy 22, Suppl. C : 109 - 114, 1988.
- 57- Winter R J D, Langford J A, George R J D, Deacock S J, Rudd R M. : The effects of Theophylline and Salbutamol on right and left ventricular function in Chronic Bronchitis and Emphysema. Br. J. Dis. Chest, 78 - 358, 1984.

- 58- Wyatt R, Weinberger M, Hendeles L. : Oral Theophylline Dosage for the Management of Chronic Asthma. The Jour. of Pediatrics, Vol. 92, No : 1 : 125 - 130, 1978.
- 59- Zwillich C W, Sutton F D, Neff T A, Cohn W M, Matthay R A, Weinberger M M. : Theophylline-induced seizures in adults; correlation with serum concentrations. Ann Intern. Med. 82 : 784 - 87, 1975.

W. S.
Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia