

KOAH'lı Hastalarda Değişik Yollarla Verilen Teofilin'in Tedavideki Etkinliği*

Mehmet KARADAĞ**
Nihat ÖZYARDIMCI***
R. Oktay GÖZÜ****
Ercüment EGE****

ÖZET

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde 40 olguya, üç ayrı yoldan (oral, intravenöz ve inhalasyonla) Teofilin uygulanmış ve bu olgularda solunum fonksiyon testi kan teofilin düzeyi ve trakea lavajı teofilin düzeyi ölçülerek korrelasyonları araştırılmış, teofilin hangi yolla daha etkin olduğu gösterilmeye çalışılmıştır.

Bu makalede olguların laboratuvar sonuçları ve bu sonuçların korrelasyonları tartışılmış ve takdim edilmiştir.

SUMMARY

In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, The Effect of Theophylline Which is Given in Different Ways at the Treatment

In Uludağ University Medical Faculty Chest Diseases Department theophylline have been given to 40 cases in three different ways (oral,

* *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği XIX. Ulusal Kongresinde (21-24 Ekim 1991, Bursa) tebliğ edilmiştir.*

** *U.Ü. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı.*

*** *U.Ü. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı.*

**** *U.Ü. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.*

intravenous and inhalation) and in these cases by measuring respiratory function tests, blood theophylline levels and tracheal lavage theophylline levels, the correlations have been investigated, the way which theophylline was more effective has been tried to show.

In this article the laboratory results and correlations between these results have been discussed and presented.

GİRİŞ

Astma, kronik bronşit ve amfizemi kapsayan obstrüktif akciğer hastalıkları solunum sisteminin en çok görülen hastalıkları olup kronik ve ilerleyici bir karakter gösterirler. Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının yaşlılarda % 15 gibi büyük bir oranda mevcut olduğu saptanmıştır¹. Bu hastalıkların takip ve kontrolünde çok çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalarının ortak olarak etkilendiği en önemli etkenler; sigara içimi, atopik bünye ve bronşial aşırı duyarlılıktır².

İtalya'da kahve tüketimi ile bronşial astım prevalansı arasında bir ilişki saptanmıştır³. Fazla kahve tüketimi olan bölgelerdeki astmalı hastaların nöbet sayısı ve şiddeti diğer bölgelerdekilerden daha azdır. Bu bulgu methylksantinlerin obstrüktif hastalıklarda önemli bir yeri olduğunu düşündürmektedir.

Teofilin methylksantinler olarak bilinen bir grup bileşiğin doğal olarak bulunan bir türevidir. Çay bitkisinin yapraklarında bulunur. Çay, kahve ve kakaoda bulunan bir başka methylksantin olan kafein ile kimyasal olarak ilişkilidir. İlk kez diüretik bir ilaç olarak çıkarılan teofilinden bronkodilatör etkisi nedeniyle bronşial astma tedavisinde yarım asra yakın bir süreden beri yararlanılmaktadır⁴. Teofilinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte; adenzin reseptör antagonizması, kalsiyum iyonları üzerine etki, fosfodiesteraz inhibisyonu, diafragmatik kontraktilitenin artırılması, epinefrin seviyelerinin pik yapması gibi teoriler ileri sürülmektedir.

Teofilinin terapötik indeksinin düşük olması (10-20 mg/L) ve eliminasyon hızının bireyler arasında fazla değişkenlik göstermesi bu ilacın yaygın kullanımını sınırlamaktadır. Klirens; artan yaş, karaciğer hastalığı, kalp yetmezliğine bağlı konjesyon ya da hipoksiyide kapsayan ateşli hastalıklarda ve hastanın eritromisin, cimetidin, ciprofloxacın gibi değişik ilaçlar aldığı, daha çok toksisiteyle karşılaşmanın muhtemel olduğu durumlarda azalır ve yarı ömür uzar⁵.

Biz bu çalışmamızda astma, kronik bronşit ve amfizem tanısı almış hastalarla sağlıklı kontrol gruplarında 3 ayrı yoldan (oral, intravenöz ve inhalasyonla) teofilin uygulayarak, bu ilacın hangi yolla verildiğinde hastalara daha yararlı olduğunu araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

U.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine müracaat eden ve kesin tanısı konmuş olan 10 astmalı, 10 kronik bronşitli ve 10 amfizemli hasta ile 10 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Gerekli ön tetkikler yapıldıktan sonra olgulardan 10 tanesine oral, 15 tanesine intravenöz ve 15 tanesine inhalasyonla teofilin uygulandı. Uygulamadan 1, 4 ve 8 saat sonra solunum fonksiyon testi ve trakea lavajı yapıldı. Ayrıca teofilin düzeyi ölçmek üzere kan alındı. Kontrol amacıyla 24. saatte tekrar kan alınarak tetkik yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların çalışma gruplarına göre dağılımları Tablo: I'de görülmektedir.

Tablo: I

	Oral		intravenöz		inhalasyon		TOPLAM
	K	E	K	E	K	E	
ASTMA	1	2	2	1	2	2	10
KRONİK BRONŞİT	1	1	2	3	2	1	10
AMFİZEM	1	1	2	2	2	2	10
KONTROL GRUBU	1	2	2	1	2	2	10
T O P L A M	4	6	8	7	8	7	40

Her gruptan 10 olgunun 5'i kadın ve 5'i erkek olarak seçildi. Astmalı hastaların yaş ortalaması 28.2, kronik bronşitlilerin 49.8, amfizemlilerin 58.2 ve kontrol grubunun 31.15 idi.

Teofilinin inhalasyon preparatı olmadığı için inhalasyon uygulamasını Bird marka intermittant pozitif basınçlı solunum aygıtı ile gerçekleştirdik.

BULGULAR

Tek doz teofilin uygulamasından sonra alınan örneklerde kan ve trakea lavajı teofilin seviyesi ölçümlerinde elde edilen sonuçların ortalamaları Tablo: II'de gösterilmiştir.

Solunum fonksiyon testleri Codart marka Expirograph kullanılarak yapıldı ve testlerde; dakika hacmi, solunum sayısı, tidal volüm, vital kapasite, inspiratuar yedek hacim, expiratuar yedek hacim, z. vital kapasite, Z.V.K. I. saniye, Z.V.K. 3. saniye, Max. expiryum ortası akım sürati, Max. kapasite, hava akım sürati indeksi ölçümleri yapıldı.

Çalışma öncesi ve çalışmanın 1., 4., 8. saatlerinde yapılan solunum fonksiyon testlerinde elde edilen ortalama vital kapasite değerleri tablo: III'de gösterilmiştir.

Tablo: II - Teofilin Düzeyleri (mg/L olarak)

KAN DÜZEYLERİ:	ORAL	İNHALASYON	İNTRAVENÖZ
1. Saat	2.46	1.9	7.5
4. Saat	1.93	1.13	5.6
8. Saat	2.06	1.23	4.56
24. Saat	1.46	1.56	5.22
TRAKEA LAVAJI DÜZEYLERİ:			
1. Saat	0.85	0.86	0.98
4. Saat	0.88	1.41	0.8
8. Saat	0.8	0.73	0.8

Tablo: III - Vital Kapasite Ortalama Değerleri (% olarak)

	Çalışma Öncesi	1. Saat	4. Saat	8. Saat
ORAL	% 83.6	% 95.1	% 96.4	% 99
İNHALASYON	% 77	% 78.46	% 78.46	% 78.73
İNTRAVENÖZ	% 92.4	% 96.7	% 97	% 94.73

Sonuçlar arasındaki korrelasyonlar ve anlamlılık derecelerini araştırmak için, kan teofilin düzeyi, trakea lavajı teofilin düzeyi, vital kapasite, ZVK 1. saniye ve ZVK 3. saniye ortalama değerleri alınmış ve bilgisayarda değerlendirilmiştir (Tablo: IV).

Tablo: IV - Teofilin Uygulama Şekillerine Göre Değerlendirme

ORAL	Determinasyon Çoklu Korrelasyon Tahminin			P Değeri
	Katsayısı	Katsayısı	S. Hatası	
1. Saat	0.4181372	0.6466352	2.760588	p < 0.05*
4. Saat	0.0864898	0.2940915	2.229270	p > 0.05
8. Saat	0.1101980	0.3319609	2.610270	p > 0.05
İNTRAVENÖZ				
1. Saat	0.2804997	0.5296222	6.588171	p < 0.05*
4. Saat	0.2726639	0.5221722	5.084502	p < 0.05*
8. Saat	0.0804181	0.2835809	3.946367	p > 0.05
İNHALASYON				
1. Saat	0.5313298	0.6289237	1.648205	p < 0.001***
2. Saat	0.3839980	0.6196758	0.892787	p < 0.01**
3. Saat	0.3005519	0.5482262	0.892006	p < 0.05*

Aynı değerlendirmeyi hastalık gruplarına göre yaptığımızda kontrol grubu ile astmalı hastaların verilerinde anlamlı sonuçlar elde edilmiş, astmalı hastalarda P değeri; 1. saat $p < 0.01^{**}$, 4. saat $p < 0.001^{***}$, 8. saat $p < 0.05^*$ olarak bulunmuştur. Kronik bronşit ve amfizemli hastalarda ise anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

TARTIŞMA

Çalışmamızda tek doz ilaç uygulamasından sonra kan teofilin düzeylerine baktığımızda hastaların hiçbirisinde terapötik düzey olan 10-20 mg/L arasındaki düzeye ulaşılmadığını gördük. Ancak bu seviyelerde bile solunum fonksiyonlarında değişiklikler olması Berger ve Smith'in çalışmasıyla uygunluk göstermekteydi⁶.

Trakea lavajındaki teofilin düzeyi tüm gruplarda düşük seviyelerde bulundu ve kan teofilin düzeyleri ile orantılı değildi. Backman ve arkadaşlarının tükürük teofilin konsantrasyonu ile serum teofilin konsantrasyonu arasındaki buldukları anlamlı orantıyı bulamamış olmamız belki de bizim metodumuzla ilgili bir hatadan kaynaklanmaktaydı⁷.

Çalışmamızda solunum fonksiyon testlerindeki değerlerin kan teofilin düzeyi ve trakea lavajındaki teofilin düzeyi ile ilişkilerini araştırdığımızda oral uygulamada sadece 1. saatte düşük bir anlamlılık bulunurken, intravenöz uygulamada 1. ve 4. saatte yine düşük bir anlamlılık bulundu. İnhalasyonla uygulamada ise tüm ölçümlerde anlamlılık saptanmış, 1. saatteki anlamlılık derecesi en yüksek olarak saptanmıştır. Aynı değerlendirme hastalık gruplarına göre ayrı ayrı yapıldığında tek doz teofilinin kronik bronşit ve amfizemde anlamlı bir etkisi bulunmazken astmalı hastalarda tüm ölçümler anlamlı bulunmuş ve en anlamlı sonuç 4. saatteki değerlerde elde edilmiştir. Sonuç olarak bizim çalışmamızda teofilin en çok astmalılarda ve en etkin yol olarak da inhalasyon yoluyla uygulamada etkili bulunmuştur.

İnhalasyon yoluyla uygulamanın iki önemli üstünlüğü vardır, doğrudan akciğere uygulanan ilaç hem daha çabuk etki etmekte hem de minimum dozlarla maksimum etkinlik elde edilmektedir⁸. Böylece oral ve intravenöz tedaviye göre daha az yan etki görülmektedir. Teofilinin inhalasyon preparatının geliştirilmesinin ve kullanıma sunulmasının yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. PEKUS, R.M.: The Merck Manuel. Cilt-1: Merck Yayıncılık, İstanbul, 1985, s. 483.
2. BURROWS, B., MARTINEZ, F.D.: Bronchial Responsiveness, Atopy,

- Smoking and Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Am. Rev. Respir. Dis. 140, p. 1515-1517, 1989.
3. PAGANO, R. et al.: Coffee Drinking and Prevalence of Bronchial Asthma.; Chest: 94/2, p. 386-389, 1988.
 4. KAYAALP, S.U.: Tibbi Farmakoloji: Cilt-2, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1989, s. 1545-1551, 2066-2090.
 5. MANGIONE, A., IMHOFF, T.E., LES, R.V. et al.: Pharmacokinetics of Theophylline in Hepatic Disease; Chest; 73, p. 616, 1978.
 6. BERGER, R., SMITH, D.: Acute Postbronchodilator Changes in Pulmonary Function Parameters in Patients With Chronic Airways Obstruction. Chest 93/3, p. 541-546, 1988.
 7. BACKMAN, K.J. et al.: Monitoring of Theophylline Treatment by Saliva and Plasma Concentrations; Allergol Et. Immunopathol. 16/1, p. 5-9, 1988.
 8. HETZEL, M.R., CLARK, T.J.: Comparison of Intravenous and Aerosol Salbutamol. British Medical Journal. 2, p. 341, 1984.

Uz. Dr. Mehmet KARADAĞ
U.Ü. Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
BURSA