

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut atakta terapötik teofilin düzeyi

Therapeutic theophylline levels in acute attacks of chronic obstructive pulmonary disease

Nilüfer ASLANKARA¹, Nimet AKSEL¹, Ayşe ÖZSÖZ¹, Aydan MERTOĐLU¹, Güneş řENOL², Ahmet Emin ERBAYCU¹

¹Sađlık Bilimleri Üniversitesi SUAM, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sađlık Bilimleri Üniversitesi SUAM, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Teofilin kullanımında klinik etkinlik için terapötik düzeylere ulaşmak gerekmektedir. Oral teofilin kullanan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'lılarda akut atak sırasında serum teofilin düzeyi ve etkin intravenöz (iv) dozu belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntemler: KOAH akut ataklı hastalar uygulanan teofilin dozuna göre iki gruba ayrıldı (Grup 1'de 400 mg/gün, Grup 2'de 600 mg/gün). Serum teofilin düzeyleri 0, 6, 12, 24, 72. saatlerde ölçüldü. Acil servis başvurusunda subterapötik düzey ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya her iki grupta 30 hasta toplam 60 hasta alındı. Akut atakta subterapötik serum teofilin düzeyleri, sınır 8 µg/ml olarak kabul edildiğinde, Grup 1'de %60, Grup 2'de %57, sınır 5 µg/ml olarak kabul edildiğinde Grup 1'de %38, Grup 2'de %57 idi. Subterapötik düzey 8 µg/ml olarak alındığında, Grup 1'de serum teofilin düzeyleri %60 subterapötik, %34 terapötik ve %6 toksik düzeyde, Grup 2'de 0. saatteki serum teofilin düzeyleri %57 subterapötik, %40 terapötik ve %3 toksik düzeyde saptandı.

Grup 1'de 6. saatteki serum teofilin düzeyi 10,48 µg/ml, Grup 2'de 12,06 µg/ml idi (p=0.000). Grup 1'de 0 ile 6. saat arasında serum teofilin düzeyleri anlamlı şekilde artarken, 12, 24, 72. saatlerde fark saptanmadı. Grup 2'de 0. saat serum teofilin düzeyi ile 6, 12, 24, 72. saat arasında anlamlı artış saptandı. Her iki grupta iv teofilin sonrası toksik düzeyler arasında fark saptanmadı.

Sonuç: KOAH akut atakla başvuran ve hastanede yatarak tedavi verilen hastalarda uygulanan iv teofilin 600 mg/gün dozunda etkili olmaktadır. Uzun süreli kullanımda toksik etkilerden kaçınmak için serum teofilin düzeyleri düzenli kontrol edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akut atak, teofilin

ABSTRACT

Objective: Theophylline should reach its therapeutic levels in order to demonstrate its clinical effectiveness. It was aimed to determine serum theophylline level and its effective intravenous (iv) dose during acute attack in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Method: Patients experiencing acute attacks of COPD were classified into two groups according to the theophylline dose used (400 mg/day in Group 1, and 600 mg/day in Group 2). Serum theophylline levels were measured at 0., 6., 12., 24., and 72. hours. Subtherapeutic level was measured at emergency unit admission.

Results: Both groups each containing 30 patients were included in the study. When cut-off value was accepted as 8 µg/ml, then serum subtherapeutic theophylline levels at acute attack were 60% in Group 1 and 57% in Group 2. When cut-off value of 5 µg/ml was taken into consideration then 38% and 57% of the cases in Groups 1, and 2 reached therapeutic levels, respectively. When subtherapeutic level was accepted as 8 µg/ml, serum theophylline levels were at subtherapeutic, therapeutic, and toxic levels in 60%, 34% and 6% of the cases in Group 1, respectively. However, in Group 2, serum theophylline levels at hour 0, were at subtherapeutic, therapeutic and toxic levels in 57%, 40%, and 3% of the cases, respectively.

Average serum theophylline levels at hour 6 were 10.48 µg/ml in Group 1 and 12.06 µg/ml in Group 2 (p=0.000). Serum theophylline levels significantly increased between hours 0 and 6 in Group 1, and any difference was not detected in serum theophylline levels detected at 12., 24., and 72. hours. Significant increases were detected between serum theophylline levels detected at 0. and 6., 12., 24., and 72. hours. There was no difference between toxic levels of two groups after iv theophylline administration.

Conclusion: Intravenous theophylline is effective at a daily dose of 600 mg in patients with COPD admitted, and hospitalized because of an acute attack of COPD. Serum theophylline levels should routinely be controlled in order to avoid toxic effects in long-term use.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, acute attack, theophylline

Alındığı tarihi: 02.01.2018

Kabul tarihi: 23.04.2018

Yazışma adresi: Doç. Dr. Ahmet Emin Erbaycu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi SUAM, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye
e-mail: afumetsu67@gmail.com

GİRİŞ

Teofilin; fosfodiesteraz, adenozin ve prostaglandin inhibisyonu yapıcı, katekolamin salınımını artırıcı, solunum merkezini uyarıcı, kalp debisinin artırıcı, diürez yapıcı, diyafragma ve solunum kaslarını güçlendirici ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir ⁽¹⁾. Teofilinin solunum kası fonksiyonunu artırıcı ve solunum merkezini uyarıcı etkileri, KOAH nedeniyle etkinlikleri oldukça sınırlanmış olan hastalarda önem göstermektedir. Teofilin, kalp debisini düzeltmekte, pulmoner vasküler direnci düşürmekte ve iskemik myokard kasının perfüzyonunu düzeltmektedir. Bu nedenlerle, kor pulmonale ve kalp hastalığı bulunan KOAH'lıların tedavisinde önemlidir ^(2,3).

Terapötik indeksinin düşük olması nedeniyle doz ayarlanmasında, serum düzeyinin izlenmesi önemlidir. Yeterli ve güvenli bir şekilde kronik teofilin tedavisi yapma olasılığı kısıtlıdır. Tedavi aralığının dar ve klirensinin kişiden kişiye farklı olması, klinik kullanımda zorluklara neden olmaktadır ^(1,2). Akut alevlenme ile acil servise başvuran ve teofilin kullanım öyküsü olan KOAH'lılarda cinsiyet, kilo ve son dozdan itibaren geçen süre gibi kriterler bazı olgularda STD tahmininde yol gösterici olmaktadır ⁽⁴⁾.

Yavaş salımlı teofilinin, günde bir veya iki doz verilmesi ile sabit bir serum konsantrasyonu sağlanmaktadır. Teofilinin terapötik etkisi için serum düzeyleri 8-12 µg/ml kabul edilmekte iken, son yıllarda 5-10 µg/ml'de antiinflamatuvar etkisinin anlaşılması ve 10 µg/ml üzerinde serum düzeyi arttıkça bronkodilatör etkisinin buna paralel olarak artması, serum düzeyi >20 µg/ml olduğunda yan etkilerinin ortaya çıkması optimal serum düzeyleri konusunda görüşlerin değişmesine neden olmuştur ⁽⁵⁾.

Metilksantin tedavisi sırasında ilacın kan düzeyi kontrol edilmeli, semptomlar değişir, yeni ilaç eklenir, toksisite belirtileri ortaya çıkar, doz veya preparat değişiklikleri yapılırsa teofilin düzeyine bakılmalıdır. Daha önce teofilin almayan hastalarda teofilinin IV uygulamasında önerilen doz 5-6 mg/kg (20 dk.'dan daha uzun sürede verilmesi şeklinde) yükleme dozunun ardından 8-12 mg/mL serum konsantrasyonu

elde edilecek şekilde idame dozudur. İdame dozu yaklaşık 0,5 mg/kg/saat kadardır ⁽²⁾. Hastanın durumu stabil olunca etkili oral teofilin preparatlarına geçilir. Astım ve KOAH tedavisinde teofilinin hangi hasta grubunda ne dozda kullanılacağı ile ilgili tartışmalar ilacın farmakodinamik özellikleri, dar terapötik sınırı ve yüksek dozdaki toksik etkilerinden dolayı halen devam etmektedir ^(5,6).

Bu çalışmada, düzenli olarak ayaktan oral teofilin preparatı kullanmakta olan, KOAH akut atak nedeni ile acil servise başvuran ve sonrasında hastanede yatarak tedavi gören hastalarda ilk başvuru anındaki serum teofilin düzeylerini saptamak ve iki farklı doz intravenöz teofilin uygulayarak elde edilen serum teofilin düzeylerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışma randomize kontrollü olarak tasarlanmıştır. American Thoracic Society (ATS) kriterlerine göre KOAH tanısı almış, düzenli olarak ayaktan oral teofilin preparatları kullanmakta olan ve akut atak nedeniyle acil servise başvurarak hastaneye yatırılan 60 hasta çalışmaya alınmıştır. KOAH akut atak tanısı ATS kriterlerine göre konulmuştur. Ek hastalığı (geçirilmiş miyokard enfarktüsü, sol kalp yetmezliği, diyabet, pnömoni vb.), KOAH dışında eşlik eden bir primer akciğer hastalığı bulunan (malignite, astım, bronşektazi, interstisyel akciğer hastalığı vb.) hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma için hastane lokal Etik Kurul onayı ve katılan tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Takip ve Ölçümler

Hastaların yaş, vücut ağırlığı, sigara kullanımı, teofilin kullanımı ve ayrıntılı anamnez bilgileri kaydedilmiştir. Hastalardan, acil başvurusunda IV teofilin tedavisi uygulanmasından önce (0. saat), 6 saat sonra (6. saat), 12 saat sonra (12. saat), 24 saat sonra (24. saat) ve 72 saat sonra (72. saat) olmak üzere toplam beş kez venöz kan örneği alınarak serum teo-

filin düzeyi bakılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların tümüne akut atak nedeniyle standart ve kontrollü olarak oksijen inhalasyonu, 4-6 saatte bir inhalasyon şeklinde antikolinerjik + β agonist kombinasyonu (İpratropyum bromür 0,50 mg/2,5 ml, Salbutamol 2,5 mg/2,5 ml), sistemik olarak 0,5-1 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri kortikosteroid, antikoagölan ve antibiyotik tedavisi uygulanmıştır.

Hastalar randomize edilerek iki gruba ayrılmış; 72 saat süresince birinci gruba standart tedaviye ek olarak ikiye bölünmüş doz durumunda 400 mg/gün IV teofilin, ikinci gruba 600 mg/gün IV teofilin tedavisi uygulanmıştır. Serum teofilin düzeyi hastanemiz laboratuvarında nefelometrik yöntemle (Beckman Arrey 360 system, USA) analiz edilmiştir.

Serum teofilin düzeyi 5 μ g/mL altı subterapötik, 5 μ g/mL-20 μ g/mL arası değerler terapötik, 20 μ g/mL'nin üzerindeki değerler toksik ve 8 μ g/mL altı supterapötik, 8 μ g/mL-20 μ g/mL arası değerler terapötik, 20 μ g/mL'nin üzerindeki değerler toksik olarak kabul edilmek üzere iki farklı değer subterapötik düzey olarak alınmıştır. Hastaların acil servis başvurusu sırasındaki serum teofilin düzeyleri subterapötik düzey 5 μ g/mL ve 8 μ g/mL olarak alınarak acil servise başvuru sırasında hastaların subterapötik düzeyi belirlenmiştir. Her iki gruptaki hastaların ölçülen ortalama serum teofilin düzeyleri, teofilin uygulanması ile terapötik düzeye ulaşma oranları bakımından birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

İstatistik

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 11.5 istatistik programı ile yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde parametrik veriler için T testi, nonparametrik veriler için Mann-Whitney-U ve Wilcoxon, Pearson Correlation testleri kullanılmıştır. İstatistiksel analiz sonuçları için $p < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya KOAH'lı akut atak geçiren 48'i erkek, 12'si kadın toplam 60 hasta alınmıştır. Yaş ortalaması

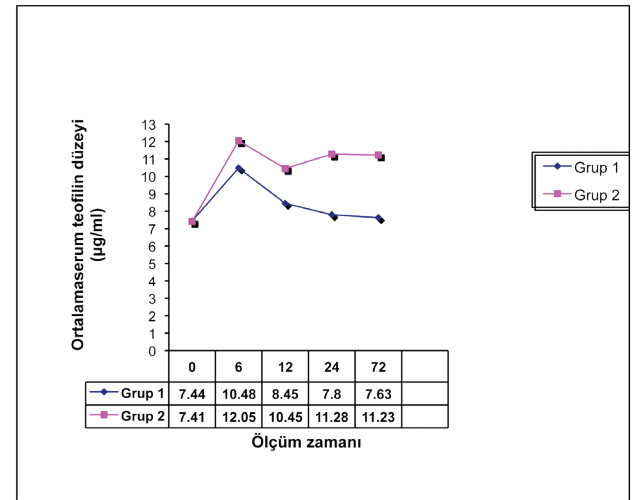
64 \pm 10,5 yıl, sigara kullanımı ortalama 42,3 \pm 24,3 paket/yıldır.

Her iki hasta grubunda ölçülen serum teofilin düzeyleri ile yaş arasında korelasyon saptanmamıştır ($p \geq 0,05$). Grup 1'de, 0 ile 6. saatteki serum teofilin düzeyleri anlamlı şekilde farklı iken ($p=0,000$), 0 ile 12, 24 ve 72. saatler arasında farklılık bulunmamış (sırası ile $p=0,24$, $p=0,07$, $p=0,87$), 6 ile 12. saat arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,002$).

Grup 2'de, 0 ile 6, 12, 24 ve 72. saatler arasındaki fark anlamlıdır (sırası ile $p=0,000$, $p=0,005$, $p=0,003$, $p=0,012$) (Tablo 1). Gruplar arasında 0, 6, 12, 24, 72'inci saatlerdeki serum teofilin düzeyleri karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır (sırası ile $p=0,86$, $p=0,43$, $p=0,34$, $p=0,14$, $p=0,11$) (şekil 1).

Tablo 1. Grupların ortalama serum teofilin düzeyleri (μ g/ml).

	0. saat	6. saat	12. saat	24. saat	72. saat
Grup 1 (n=30)	7,72 \pm 1,02	10,48 \pm 1,24	8,45 \pm 1,16	7,80 \pm 1,50	7,63 \pm 1,05
Grup 2 (n=30)	7,41 \pm 1,56	12,06 \pm 1,57	10,45 \pm 1,90	11,28 \pm 1,80	11,23 \pm 2,09
p	0,86	0,43	0,34	0,14	0,11

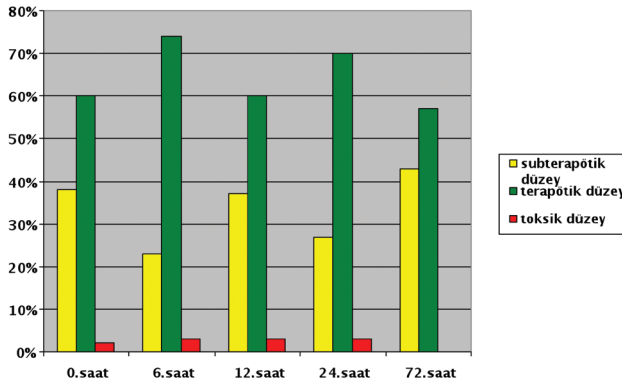


şekil 1. Grupların zamana göre oluşan ortalama serum teofilin düzeyini gösteren eğriler.

Grup 1'de subterapötik düzey 5 μ g/ml olarak alındığında, subterapötik düzeyden terapötik düzeye geçen hasta oranında 0 ile 6. saat arasında istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir. 0 ile 12, 24, 72. saatler arasında fark yoktur (sırası ile $p=0,004$, $p=0,25$, $p=0,13$, $p=1,0$) (Tablo 2 ve şekil 2).

Tablo 2. Grup 1 hastaların subterapötik düzey 5 µg/ml olarak alındığında subterapötik, terapötik, toksik serum teofilin düzeyleri.

	Subterapötik düzey		Terapötik düzey		Toksik düzey	
	n	%	n	%	n	%
0. saat	11	%37	18	%60	1	%3
6. saat	6	%23	23	%73	1	%3
12. saat	11	%37	18	%60	1	%3
24. saat	11	%37	18	%60	1	%3
72. saat	8	%27	22	%70	1	%3



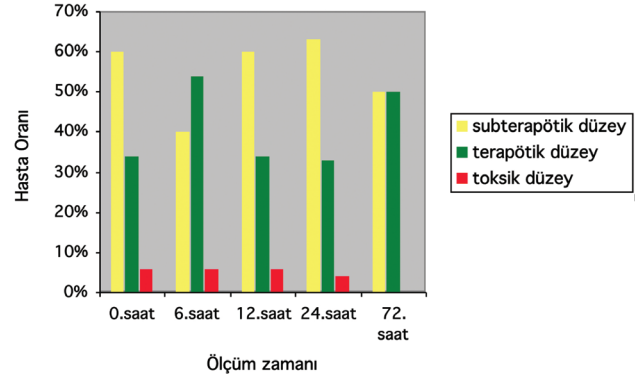
Şekil 2. Grup 1 hastaların subterapötik düzey 5 µg/ml olarak alındığında serum teofilin düzeylerinin %'lik oranları.

Grup 1'de subterapötik düzey 8 µg/ml olarak alındığında, 0 ile 6. saat arasında serum teofilin düzeylerinde terapötik düzeydeki hasta oranında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. 0. ile 12, 24, 72. saatler arasında fark yoktur (sırasıyla p=0,003, p=1,0, p=0,08, p=1,0) (Tablo 3 ve Şekil 3).

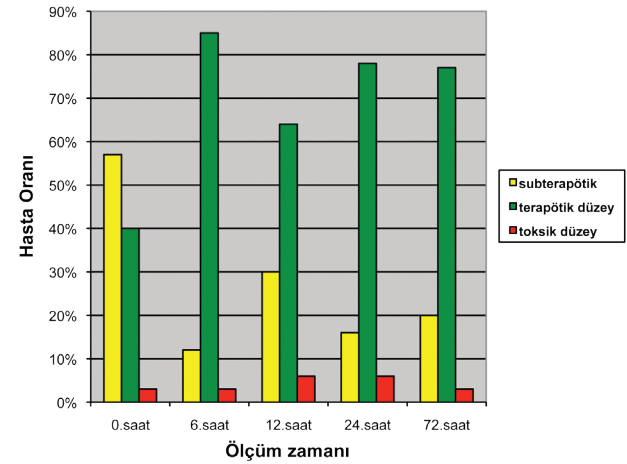
Grup 2'de subterapötik düzey 5 µg/ml olarak alındığında, 0 ile 6, 12, 24 ve 72. saatler arasında anlamlı bir artış izlenmiştir (sırasıyla p=0,002, p=0,02, p=0,001, p=0,01) (Tablo 3 ve Şekil 4).

Tablo 3. Grup 1 hastaların subterapötik düzey 8 µg/ml olarak alındığında subterapötik, terapötik, toksik serum teofilin düzeyleri.

Ölçüm zamanı	Subterapötik düzey		Terapötik düzey		Toksik düzey	
	n	%	n	%	n	%
0. saat	18	%60	10	%34	2	%6
6. saat	12	%40	16	%54	2	%6
12. saat	18	%60	10	%34	2	%6
24. saat	19	%63	10	%34	1	%6
72. saat	15	%50	15	%50	0	%0



Şekil 3. Grup 1 hastaların subterapötik düzey 8 µg/ml olarak alındığında serum teofilin düzeylerinin %'lik oranları.

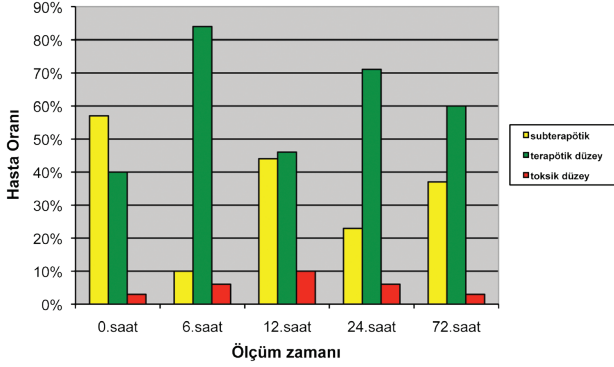


Şekil 4. Grup 2 hastaların subterapötik düzey 5 µg/ml olarak alındığında subterapötik, terapötik ve toksik serum teofilin düzeylerinin %'lik oranları.

Grup 2'de subterapötik düzey 8 µg/ml olarak alındığında, subterapötik düzeyden terapötik düzeye geçen hasta sayısının istatistiksel analizinde 0. saat ile 6, 12, 24, 72 saat arasında anlamlı artış izlenmiştir (sırasıyla p= 0,01, p=0,04, p=0,01, p=0,03) (Tablo 4 ve Şekil 5).

Tablo 4. Grup 2 Hastaların subterapötik düzey 8 µg/ml olarak alındığında subterapötik, terapötik, toksik serum teofilin düzeyleri.

Ölçüm zamanı	Subterapötik düzey		Terapötik düzey		Toksik düzey	
	n	%	n	%	n	%
0. saat	17	%57	12	%40	1	%3
6. saat	4	%12	25	%85	1	%3
12. saat	9	%30	19	%64	2	%6
24. saat	7	%23	21	%71	2	%6
72. saat	6	%20	23	%77	1	%3



Şekil 5. Grup 2 hastaların subterapötik düzey 8 µg/ml olarak alındığında subterapötik, terapötik ve toksik serum teofilin düzeylerinin %'lik oranları.

Grup 1 ve Grup 2'de iki hastanın başlangıç serum teofilin düzeyleri toksik düzeyde tespit edilmiştir. Grup 2 hastalarda serum teofilin düzeyi 0. saatten itibaren toksik düzeyde iken, birinde 12. saatte toksik düzeye çıkmıştır. Her iki hasta grubunda toksik serum teofilin düzeyleri 20 µg/ml üzerinde ve 30 µg/ml altında saptanmıştır.

Grup 1 ve Grup 2 kadın ve erkek hastaların 0, 6, 12, 24, 72. saatlerde ölçülen ortalama serum teofilin düzeyleri arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Çalışmanın sonuçlarına göre, oral teofilin kullanan KOAH'lılar, akut atakla başvurduklarında, intravenöz teofilin 600 mg/gün dozunda yeterli serum düzeyini sağlamaktadır. Astım ve KOAH tedavisinde hangi hasta grubunda, ne dozda kullanılacağı ile ilgili tartışmalar teofilinin farmakodinamik özellikleri, dar terapötik sınırı ve yüksek dozdaki toksik etkilerinden dolayı halen devam etmektedir ⁽⁶⁾. Optimal serum düzeyi için önerilen seviye 5-20 µg/ml olmakla birlikte, hassas kişilerde 15 µg/ml üzerinde ilacın toksik etkilerinin hızla ortaya çıktığı, 8 µg/ml altındaki değerlerde ise bronkodilatör etkisinin azaldığı bilinmektedir ⁽⁷⁾. Çalışmamızda, serum teofilin düzeyi subterapötik sınırı 5 µg/ml altı ve 8 µg/ml altı olmak üzere iki farklı değerde çalışılmış, toksik sınır 20 µg/ml olarak kabul edilmiştir.

KOAH akut alevlenmesinde acil başvuran ve hastaneye yatarak tedavi gören hastalarda kullanılan

IV teofilinin hangi serum düzeylerine ulaştığı konusunda yeterli çalışmalar bulunmamaktadır. İlacın dar terapötik aralığı, serum düzeylerinin sık kontrolü olanağının olmaması ve hastaların yeterince takip edilememesi nedeniyle, toksik serum düzeylerinden kaçınmak için genellikle düşük doz önerilmektedir ⁽⁶⁾. Benzer şekilde akut atakla acil servise başvuran KOAH ve astımlı hastalarda teofilinin yüksek dozlarından kaçınılmakta ve terapötik düzeylere ulaşılamamaktadır. Oysa serum teofilin düzeyleri ile bronkodilatör etki arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır ⁽⁸⁾.

Bu çalışma düzenli olarak ayaktan oral teofilin preparatları kullanmakta olan ve KOAH akut atak nedeni ile acil servise başvuran hastaların önemli bir kısmında serum teofilin düzeylerinin subterapötik düzeyde olduğunu göstermektedir. Daha önce astımlı hastalarda yapılan teofilin düzeyi çalışmalarında, bu hastaların çoğunluğunun acil servis başvuruları sırasında subterapötik düzeylere sahip olduğu bildirilmiştir. Stine ⁽⁹⁾ astımlılarda ve Emerman ⁽¹⁰⁾ KOAH'lılarda subterapötik düzeye sahip hasta oranını sırası ile %53 ve %47 olarak saptamışlardır. Tonnesen bu oranı %71 olarak saptamıştır ⁽¹¹⁾. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, subterapötik düzeydeki hasta oranı %70 olarak belirlenmiştir ⁽⁶⁾. Biz KOAH alevlenmesi ile acil servise başvuran hastalarda serum teofilin düzeylerini, subterapötik düzey 8 µg/ml olarak alındığında, literatüre uygun olarak Grup 1'de %60, Grup 2'de %57 olarak belirledik. Subterapötik sınırı 5 µg/ml olarak aldığımızda Grup 1'de %38, Grup 2'de %57 olarak bulduk. Acil servis başvurusunda Grup 1'de subterapötik sınır 8 µg/ml olarak alındığında, serum teofilin düzeyleri 18 (%60)'inde subterapötik, 10 (%34)'unda terapötik ve iki (%6)'sinde toksik düzeyde, Grup 2'de subterapötik sınır 8 µg/ml olarak alındığında serum teofilin düzeyleri 17(%57)'sinde subterapötik, 12(%40)'sinde terapötik ve bir (%3)'ünde toksik düzeyde saptandı.

KOAH'lılarda ilaç dozu ve terapötik serum düzeyinin uyumunun sağlandığı hastaların oranını saptamaya yönelik az sayıda çalışma yapılmıştır. Bredon ve ark. stabil KOAH'lı hastalarda subterapötik, tera-

pötik ve toksik doza sahip hasta oranlarını sırasıyla %53, %41 ve %6 olarak bulmuşlardır ⁽¹²⁾. Bu hastaların klinik değerlendirmelerinin de subterapötik veya toksik düzeydeki hastaları saptamada etkili olmadığını belirtmişlerdir. Savage ve Wiseman oral teofilin kullanan KOAH'lılarda terapötik düzeydeki hasta oranını %53 olarak bulmuşlar ve serum düzeyiyle günlük total teofilin dozu arasında bir ilişki saptamışlardır ⁽¹³⁾. Emerman KOAH'lı acil servise başvuran hastalarda ortalama serum teofilin düzeyini 10,8 µg/ml olarak bulmuştur. Serum teofilin düzeyleri %47'sinde subterapötik, %46 terapötik, %7 hastada toksik düzeyde saptanmıştır ⁽¹⁰⁾. Ülkemizden bir çalışmada, acil servise başvuran KOAH'lıların önemli bir kısmında serum teofilin düzeyinin terapötik sınırın altında olduğu saptanmıştır. Kişiye özel çeşitli faktörlerin ilacın serum düzeyini ve klirensini etkilediği, bu nedenle teofilin tedavisi verilecek hastaların başlangıç dozlarının kilolarına uygun verilmesi ve idame tedavisinde belirli aralıklarla serum düzeyi takibi yapılması önerilmiştir ⁽⁴⁾.

Hastanede yatan hastalarda yapılan ve hasta uyum sorununun olmadığı bir çalışmada, yalnızca %43 hastada terapötik düzeyler belirlenmiştir ⁽¹⁴⁾. Çalışmamızda yatan hastalar üzerinde yapılmış olup, uyum sorununun olmamasına karşı IV teofilin tedavisi ile subterapötik düzey 8 µg/ml olarak alındığında 400 mg/gün teofilin uygulanan Grup 1'de 3. gün sonunda yalnızca %50 hasta, 600 mg/gün uygulananlarda ise %63 hasta terapötik düzeye ulaşmıştır.

Günümüzde serum teofilin düzeyleri ile bronkodilatör etki arasında doğrusal bir ilişki olduğu bilinmektedir ⁽¹⁵⁾. Çalışmamızda, 400 mg/gün teofilin tedavisi uygulanan Grup 1 ve 600mg/gün teofilin tedavisi uygulanan Grup 2 hastalarda subterapötik serum teofilin düzeyi 5 µg/ml olarak alındığında 0. saat ile 6. saat serum teofilin düzeyleri arasında anlamlı artış bulunmuştur. Grup 1'de başlangıç serum seviyesi ile 12, 24, 72 saatler arasında anlamlı bir artış saptanmazken, Grup 2'de 0. saate nazaran 12, 24, 72. saatlerde bakılan serum teofilin düzeylerinde anlamlı olarak artış saptanmıştır. Ortalama serum teofilin düzeyleri Grup 1'de yalnızca 6. saatte bron-

kodilatör etkinin başladığı 10 mg/ml'ye erişmiştir. Altı, 12, 24, 72. saatte ölçülen ortalama serum teofilin düzeylerinin hepsi 10 mg/ml'in altında kalmıştır ve bu ortalama serum teofilin düzeyleri yalnızca anti-inflamatuvar etkinliği sağlayacak düzeyde olup, bronkodilatasyonu sağlayan düzeye erişememiştir. Grup 2 hastaların ortalama serum teofilin düzeyleri ise teofilin düzeyinin zirve yaptığı 6. saatten itibaren tüm saatlerde bronkodilatasyonu sağlayan 10 mg/ml'in üzerinde saptanmıştır. Bu sonuçlar bize optimal serum teofilin düzeylerinin sağlanmasında 600 mg/gün dozunda teofilin uygulanmasının daha etkin olduğunu göstermektedir.

Ardışık ve farklı hastalarda ölçülen 55.557 serum teofilin konsantrasyonundan %10'u 20 µg/ml'den, %2,8'i 30 µg/ml'den yüksek bulunmuştur. Serum teofilin düzeyi 30 µg/ml'nin üzerinde olan hastaların %6'sının ilaç toksitesi nedeni ile kaybedildiği bildirilmiştir ⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda, 400 µg/gün alan hastalardan iki (%6) hastada, 600 mg/gün alan hastalardan iki (%6) hastada 20 µg/ml'den yüksek saptanmıştır. Ancak çalışmamızdaki toksik düzeyde belirlenen hastalar acil başvuru sırasından itibaren toksik düzeydedir. Bu hastalarımızda yüksek doz teofiline bağlı herhangi bir yan etki izlenmemiştir.

Serum teofilin düzeylerinin kadınlar ve erkekler arasında ne gibi farklılıklar gösterdiğini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Yirmi dört hastalık bir çalışmada teofilinin yarı ömrü kadınlarda erkeklere göre kısa saptanmıştır ⁽¹⁷⁾. Powel ve ark. ⁽¹⁸⁾ cinsiyetin teofilin klirensi üzerine bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda da kadınlar ve erkekler arasında serum teofilin düzeyleri ve terapötik düzey sağlama oranları arasında fark saptanmamıştır.

Sabit serum konsantrasyonuna 3-4 günlük tedavilerden sonra ulaşılabilir ve uzun etkili teofilinin pik plazma konsantrasyonu ilaç alımından 4 saat sonra elde edilebilir. En düşük konsantrasyonlar ise ilaç alımından 10-12 saat sonra ölçülmektedir. Teofilinin terapötik indeksinin düşük olduğu ve eliminasyon hızının değişik faktörlerden etkilendiği dikkate alınarak preparat seçimi ve günlük doz ayarlanmasının iyi yapılması gerekmektedir. İdeal olarak tedavinin baş-

langıcında serum teofilin düzeylerinin kontrol edilmesi, dozun ayarlanması ve uzun süre ilaç alanlarda en az 6 ayda bir yinelenmesi önerilmektedir ⁽¹⁹⁾.

Metilksantin grubu ilaçların kullanımlarını sınırlayıcı en önemli nedenler; bronkodilatör etkilerinin diğer bronkodilatör grup ilaçlardan daha az olması, terapötik kan düzeylerinin dar olması ve diğer ilaçlarla sık etkileşmeleridir. Teofilin kullanan hastaların plazma teofilin düzeyleri yanında klinik olarak da dikkatli bir şekilde takibi gerekmektedir ^(20,21). Çalışmamızın bir sınırlılığı teofilinin hem stabil KOAH'ta hem de akut atakta kullanımının giderek azalması ve kılavuzlarda alternatif bir tedavi olarak önerilmeye başlanmasıdır. Diğer yandan bu iki durumda, klinik pratikte kullanımı eskisi kadar yoğun olmasa da halen devam etmektedir.

SONUÇ

KOAH'lılarda akut atak sırasında intravenöz teofilin kullanımı sırasında klinik etkinlik terapötik düzeylere ulaşmakla artmaktadır. Oral teofilin kullanan KOAH'lılar, akut atakla başvurduklarında, intravenöz teofilin 600 mg/gün dozunda yeterli serum düzeyini sağlamaktadır. Kılavuz önerileri doğrultusunda teofilin kullanımı giderek azalsa da devam etmektedir Serum teofilin düzeylerinin toksik etkilerden kaçınmak amacı ile altı ayda bir kontrolü gerekmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

- Burge PS. Euroscop, Isolde and the Copenhagen City Lung Study. *Thorax*. 1999;54(4):287-8. <https://doi.org/10.1136/thx.54.4.287>
- Umut, S. (2001). KOAH tedavisi. *Toraks Derneği I. Kış Okulu*, 38-52. <http://file.toraks.org.tr/TORAKSFD23NJKL4NJ4H3BG3JH/kisokulu-ppt-pdf/sema.pdf>.
- Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(3):228-37. <https://doi.org/10.1164/rccm.201210-1843CI>
- Kıraklı C, Kömürçüoğlu A, Hekimgil F, Tibet G. Akut alevlenme nedeni ile acil servise başvuran KOAH olgularında serum teofilin düzeyleri. *Solumum Hastalıkları*. 2003;14:79-83.
- Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(4):334-9. <https://doi.org/10.1513/pats.200504-024SR>
- Günen H, Kızgın Ö. KOAH'lı hastalarda yavaş salınlı teofilin dozu ve serum teofilin düzeyi ilişkisi. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*. 2000;7(3):230-2.
- Barnes PJ, Pauwells RA. Theophylline in the management of asthma: Time for reappraisal? *Eur Respir J*. 1994;7:579-91. <https://doi.org/10.1183/09031936.94.07030579>
- Sheldon LS. Advantages and disadvantages of 24-hour theophylline. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;76:302-11. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(85\)90646-3](https://doi.org/10.1016/0091-6749(85)90646-3)
- Stine RJ, Marcus RH, Parvin CA. Clinical predictions of theophylline blood levels in asthmatic patients. *Ann Emerg Med*. 1987;16(1):18-24. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(87\)80279-2](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(87)80279-2)
- Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D. Theophylline concentrations in patients with acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med*. 1991;9(2):203-4. [https://doi.org/10.1016/0735-6757\(91\)90198-S](https://doi.org/10.1016/0735-6757(91)90198-S)
- Tonnesen J. Serum theophylline during acute asthmatic attacks. *Int Archs Allergy Appl Immunol*. 1984;73:280-2. <https://doi.org/10.1159/000233482>
- Bredon JW, Bootman JL, Jones WR, McGhan WF, Perrier DG, Campbell SC. Theophylline serum concentrations in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Drug Monit*. 1985;7(2):168-73. <https://doi.org/10.1097/00007691-198506000-00005>
- Savage J, Wiseman IC. Recommended standard theophylline doses are inadequate in chronic obstructive pulmonary disease. *SA Med J*. 1987;71:508-9.
- Gotz VP, Lopez LM, Reeves SV, Morrow ME. Clinical utilization of serum theophylline concentrations in a university-affiliated hospital. *Drug Intell Clin Pharm*. 1982;16(11):872-4. <https://doi.org/10.1177/106002808201601112>
- Mitenko PA, Ogilvie RI. Rational intravenous doses of theophylline. *N Engl J Med*. 1973;289:600-3. <https://doi.org/10.1056/NEJM197309202891202>
- Sesler CN. Theophylline toxicity: clinical features of 116 consecutive cases. *Am J Med*. 1990;88:567-76. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(90\)90519-J](https://doi.org/10.1016/0002-9343(90)90519-J)
- Nafziger AN, Bertino JS. Sex related differences in theophylline pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;37(1):97-100.
- Powel JR, Thiercelin JF, Vozeh S, Sansom L, Riegelman S. The influence of cigarette smoking and sex on theophylline disposition. *Am Rev Respir Dis*. 1977;116(1):17-23.
- Milgrom H, Bender B. Current issues in the use of theophylline. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:33-9. https://doi.org/10.1164/ajrccm/147.6_Pt_2.S33
- GOLD 2017 global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
- Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Maturu VN, Dhooria S, Prasad KT, et al. Guidelines for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: Joint recommendations of indian chest society and national college of chest physicians (India). *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2014;56:5-54.