

BRONŞİAL ASTMALI ÇOCUKLARDA UZUN ETKİLİ TEOFİLİNİN TEK BAŞINA VE BETA-2 AGONİSTLERİ İLE BİRLİKTE KULLANILMASI

Ziya METE *, Erhan EKİNCİ **, Recep Aydılek ***, Selma ÇETİNER ****

Anahtar Kelimeler: Bronşiyal astma, teofilin, salbutamol

Key Words: Bronchial asthma, theophylline, salbutamol

ÖZET

Bronşial astmalı çocuklarda uzun etkili teofilinler ve beta-2 reseptör agonistleri tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Çalışmamızda 3-13 yaşları arasında 20 Bronşial Astmalı hastanın 10'una yalnızca teofilin, 10'una da teofilin ile birlikte beta-2 reseptör agonisti verilerek klinik ve spirometrik gelişmeler gözlemlendi. Ayrıca, teofilin kullanılan her iki grupta hastanın serum teofilin düzeyleri belirli aralıklarla ölçüldü. Ortalama serum konsantrasyonu 8.17 ± 0.17 mikrogram/ml olarak bulundu. 21 günlük tedaviden sonra sadece teofilin verdiğimiz hastalarımıza FEV₁, değerinde % 11.94 artış, Vmax₂₅ değerinde %25 artış tespit edildi. Teofilinle birlikte beta-2 reseptör agonisti verdiğimiz hastalarda ise FEV₁ değerinde %15 artış, Vmax₂₅ değerinde % 45 artış, Vmax₅₀ değerinde % 33 artış kaydedildi. Bu bulgular bronkodilatör etkinin potansiyalize olduğunu göstermiştir.

SUMMARY

Use of Longstanding the Theophylline Only or With Beta-2 Agonist in the Children With Bronchial Asthma.

Aiming to treat 20 children with bronchial asthma we have used theophylline only and the other (10) received both theophylline and B₂ agonist drug. During the study, we serially measured pulmonary functions, observed clinical conditions and determined the levels of theophylline.

On the day 21 after therapy ended, average blood theophylline level was 8.17 ± 0.17 microgram/ml in the group administered theophylline only. FEV₁ and Vmax₂₅ values have increased to 11.94 and %25, respectively. On the same days, in the second group which are given both theophylline and agonist increments of the values FEV₁, Vmax₂₅ and Vmax₅₀ have been observed, as %15 and %33 respec-

* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Çocuk Hast. Kl. Doç. Dr.

** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hast. ABD. Doç. Dr.

*** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Hast. Kl. Prof. Dr.

**** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Hast. Kl. Dr.

tively.

These findings have shown that bronchodilator effects of theophylline are augmented when using combined with Beta agonist.

GİRİŞ

Son 10-15 yıl içerisinde, teofilin türevleri, kronik bronşial astmanın semptomlarını kontrol etmek amacıyla kullanılan en büyük profilaktik ajanlardan birisi olmuştur. Teofilin türevlerinin serum konsantrasyonlarını hızlı ve spesifik olarak ölçebilen metodların geliştirilmesi, yavaş salınan preparatların meydana çıkmasını da sağlamıştır.

In vitro yapılan çalışmalarda teofilinin fosfodiesterazın inhibe ettiği ve adenosin reseptörlerini antagonize ettiği bilinmekle birlikte bronşial astmada etki mekanizmasının izahı tam olarak yapılmamıştır. (1,2,3,4,5)

Maksimum fayda sağlayabilmek amacıyla serum konsantrasyonu 10-20 mikrogram/ml de tutacak şekilde teofilin konsantrasyonlarına ulaşılabilmiş ve böylece uzun aralıklı doz intervalleri elde etmek mümkün olmuştur (1).

Bronşial astma tedavisinde teofilin bazen tek başına yeterli olmamakta, teofilinin yanısıra diğer bronkodilatör ajanlar da kullanılmaktadır (6,7,8,9).

Bizde bu çalışmamızda uzun etkili bir teofilin türevinin etkilerini, hastanın klinik düzelmesini izleyerek, akciğer fonksiyon testlerini alarak ve serum teofilin düzeylerini ölçerek değerlendirdik. Ayrıca teofilinin tek başına kullanılmasıyla alınan sonucu beta-2 reseptör agonisleriyle birlikte verildiği zaman elde edilen sonuçla karşılaştırdık.

METERYAL ve METOD

Çocuk polikliniğine başvuran, yaşları 3-13 arasında değişen (Ortalama 7.8), daha önceden astım tanısı konmuş ve bizim öykü, fizik muayene, solunum fonksiyon testleri ile bronşial astma tanısını yeniden kanıtladığımız 20 çocuk çalışma kapsamına alındı. Hastalarımızın öyküsünde mevsimlerle ilişki oranı % 45, ailede allerji oranı % 50 ve hastanın kendisinde var olan diğer allerjik fenomenlerin (allerjik rinit, ekzama v.b) oranı % 35 idi.

Hasta seçiminde 10 gün öncesinden hiçbir antiastmatik ilaç kullanılmamasına özen gösterildi. Bütün olgulara çalışmaya başlarken rutin kan sayımı, rutin idrar tahlili, karaciğer fonksiyon testleri, kan sedimantasyonu, total eosinofil sayımı, nasal smear, rie grafi, sinüs grafisi, deri testleri ve solunum fonksiyon testleri zorlu vital kapasite (FVC), 1. saniyedeki ekspirasyon hacmi (FEV₁), ve akım volum eğrisinde; tepe akımı (PEFR) vital kapasitenin % 25'inde (Vmax₂₅), % 50'sinde (Vmax₅₀) hava akım hızları Diskom-14 (japon) solunum fonksiyon test cihazı ile yapıldı.

Olgular 10'ar kişilik 2 gruba ayrıldı. Bir gruba sadece teofilin, 12 mg/kg/gün iki dozda, diğer gruba da 12 mg/kg/gün teofilin ve 0.15 mg/kg/gün Salbutamol iki dozda

kombine olarak 21 gün süreyle oral yoldan verildi. 3 Haftalık çalışma süresince her hafta sonu fizik muayeneleri yapıldı. Mevcut bulgular, varsa ilacın yan etkileri ve diğer allerjik durumlar kaydedildi.

Tedavinin etkinliği hastalarımızda klinik gözlemlere dayanılarak çok iyi, iyi, orta, etkisiz olarak belirlendi. Belirgin iyileşme (Solunum rahatlama, wheezingin duyulmaması), semptomların kaybolması ve nöbetlerin görülmemesi ÇOK İYİ, belirgin iyileşme ve bronkospazm semptomlarında biraz gerileme İYİ; semptomlarda biraz düzelmeye bronkospazma sıklığında biraz azalma ORTA, semptomlarda değişiklik olmaması ETKİSİZ olarak kabul edildi.

İlaçların ilk uygulaması kliniğimizde yapıldıktan sonra aileye aynı şekilde kullanılması söylendi ve tedavinin 1,14,21. günü hem teofilin kullanan hastalara, hem de kombine tedavi alanlarda serum teofilin düzeyleri ölçüldü. Akşam saat 21.00'de ilacı aile tarafından verilen hastadan saat 09.00'da sabah ilacını almadan 5 cc. kan alınarak tedavinin 7,14,21. günü olmak üzere 3 kez, serum teofilin konsantrasyonları "TD-X System Operation Fluorescence Polarization Immunassay" Antiastmatic Drug Assays TD-X Theophylline 11 Abbott firmasının hazır ticari kitleri yöntemi ile ölçüldü. (10,11)

Çalışmadaki istatistik işlemleri, eşlenmiş dizilerin önem kontrolüne göre yapıldı (10).

BULGULAR

Sadece teofilin verdiğimiz hastalar ile teofilin + beta-2 reseptör agonisti verdiğimiz hastaların solunum fonksiyon testleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Sadece teofilin verdiğimiz hastalarda FEV₁'de % 11.94, FEV₁/VC'de % 22, Vmax₂₅'de % 23 p<0.05 düzeyinde anlamlı PEFR'de % 7 ve Vmax₅₀'de % 25 düzeyinde rakamsal artışlar bulunmuştur. Teofilin + beta-2 reseptör agonisti verdiğimiz hastalarda ise FEV₁'de %15, FEV₁/VC'de % 3, Vmax₂₅'de % 45 ve Vmax₅₀'de % 33 oranında artış saptanmış, ancak istatistiksel önemlilik saptanamamıştır. PEFR değerleri bu grupta ölçülememiştir. Tek başına teofilin alan grupta, teofilin + beta-2 reseptör agonisti alan gruplar kıyaslandığında fark bulunamamıştır. Bu da, standart sapmaların yüksekliği ile açıklanmıştır.

Her iki gruba ait serum teofilin düzeyleri Tablo II'de görülmektedir. Ne her grup için haftalar arasında, ne de iki grup arasında istatistiksel bir fark gözlemlenmiştir.

Her iki grup için tedavi öncesi ve tedavi sonrası solunum fonksiyon test sonuçlarının grafiksel görünümü de Şekil 1,2,3 ve 4'de gösterilmiştir.

Hastalarımızdaki klinik gözlemler Tablo III ve Tablo IV de gösterilmiş olup, teofilin kullanan hastalarımızdaki iyi etki oranı % 70, Teofilin + beta-2 reseptör agonisti kullanan hastalarımızda ise % 80'dir. Teofilin kullanan hastalarımızın bir tanesinde hafif yan etki (Uykuya meyil hali görülürken, teofilin + beta-2 reseptör agonisti kullanan hastalarımızda yan etki görülmemiştir.

Tablo I
Serum Teofilin düzeyleri (Mikrogram/l)

	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta
Teofilin	8.24±4.37	7.95±3.50	8.36±3.33
Teofilin + B-Agonist	9.63±1.69	8.80±2.83	9.20±3.04

Tablo-II: Solunum Fonksiyon Test Sonuçları

	Teofilin	% Artış	Teofilin + Beta-2 Agonist	% Artış
FEV ₁	TÖ 1.59±0.66	11.94*	4.39±4.19	15
	TS 1.78±0.53		5.08±3.66	
FEV ₁ /VC	TÖ 65.59±26.82	22*	64.80±11.36	3
	TS 79.91±25.04		66.89±17.70	
PEFR	TÖ 3.20±1.21	7	—	—
	TS 3.45±1.16		—	
Vmax ₂₅	TÖ 0.81±0.57	23*	0.65±0.37	45
	TS 1.00±0.47		0.94±0.22	
Vmax ₅₀	TÖ 1.66±1.05	25	1.53±0.64	33
	TS 2.09±0.85		2.03±0.53	

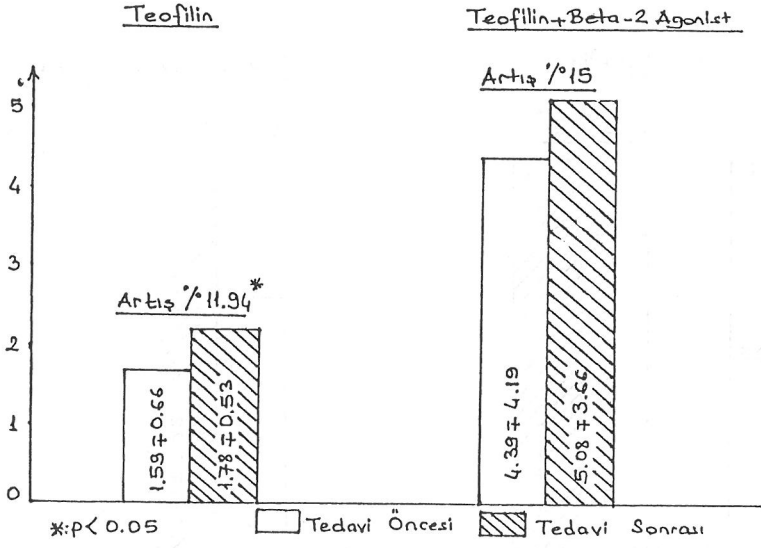
*:P < 0.05

Tablo-III:Teofilin Kullananların Klinik Değerlendirmesi

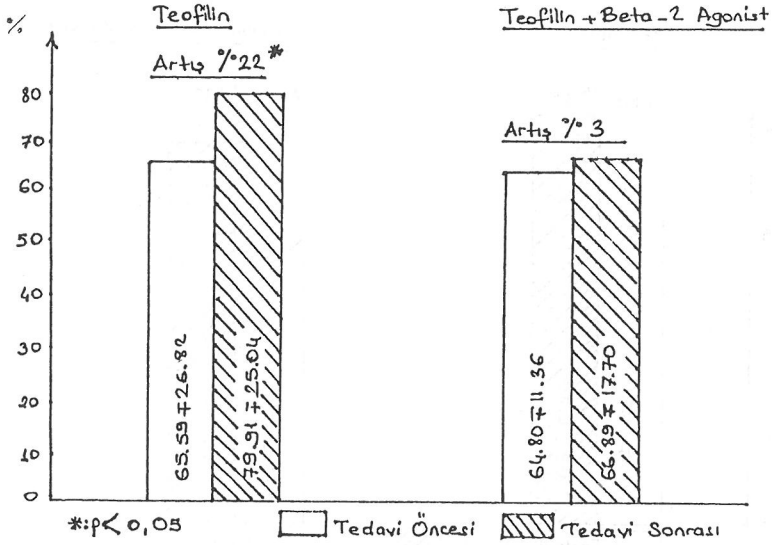
Klinik Gözlem	Hasta Sayısı	Yüzde Oranı	Yan Etki Türü	Hasta Sayısı	Yüzde Oranı
Çok iyi	0	% 0	—	—	—
İyi	7	% 70	Hafif Yorgunluk	1	% 10
Orta	3	% 30	—	—	—
Etkisiz	0	% 0	—	—	—
Toplam	10	% 100	—	1	% 10

Tablo-IV:Teofilin + Beta-2 Agonist Kullananların Klinik Değerlendirilmesi

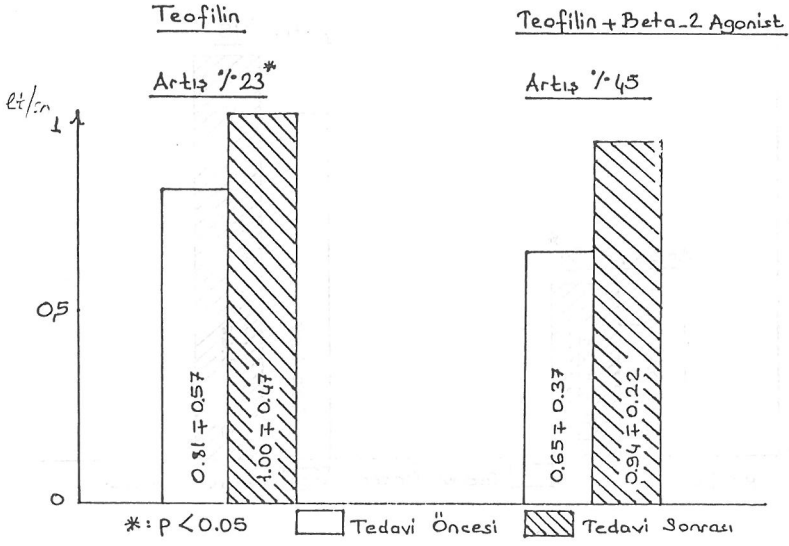
Klinik Gözlem	Hasta Sayısı	Yüzde Oranı	Yan Etki Türü	Hasta Sayısı	Yüzde Oranı
Çok iyi	0	% 0	—	—	—
İyi	8	% 80	—	—	—
Orta	2	% 20	—	—	—
Etkisiz	0	% 0	—	—	—
Toplam	10	% 100	—	—	—

FEV₁

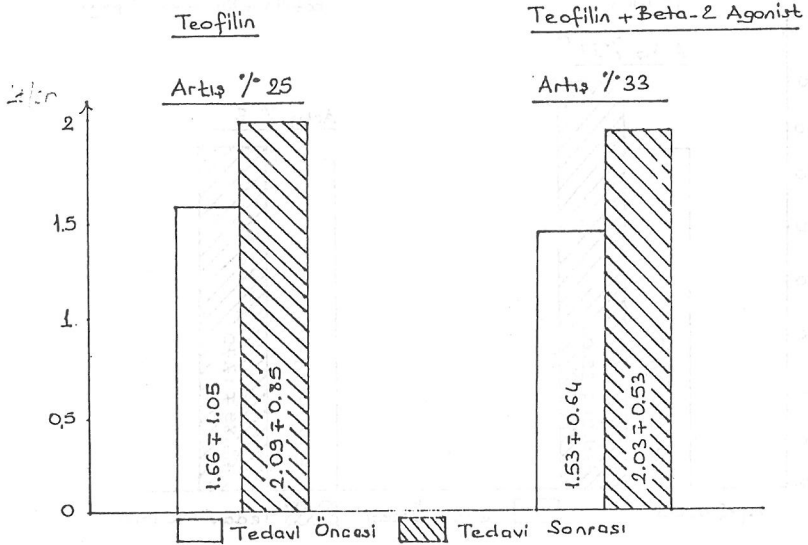
Şekil-1

FEV₁ / VC

Şekil-2

Vmax₂₅

Şekil-3

Vmax₅₀

Şekil-4

TARTIŞMA

Sonuçlarımızdan da görüldüğü üzere yavaş salınan teofilin preparatı ile FEV_{1} , $V_{max_{25}}$ ve $V_{max_{50}}$ değerlerinde belirgin yükselmeler kaydedilmektedir. Bu spirometrik gözlemimiz klinik gözlemlimizle aynı paralellik içindeydi. Olgularımızın serum teofilin konsantrasyonlarının a baktığımızda 1 nci hafta 2 nci hafta ve 3 ncü haftada hemen hemen aynı düzeyde olduğunu gördük. 12 saatlik aralarla verdiğimiz yavaş salınan teofilin preparatıyla hiç bir hastamızda toksik etki gözlenmemiştir. Bu maksatla teofilin kullanırken bu ilaç etkileşmesini gözönünde tutmak gerekir (13,14).

Bunun yanı sıra eliminasyonu arttırmak suretiyle teofilin serum konsantrasyonu kısa sürede düşüren ilaçlar vardır. Bunlar Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, rifampindir (14,15).

Hastalarımızın yaş ortalamasının 7.8 olması ve teofilin klirensine etki edebilecek, korpulmonale, kardiyak dekompanseasyon akut hepatit, siroz, kistik fibrozis, hipertiroidizm gibi hastalıkların olmaması çalışmamızda daha sağlıklı bir değerlendirme imkanı vermiştir (13,16,17).

Bu nedenle olgularımızda serumda bulduğumuz ideal terapötik düzeyin alt sınırı (C_{min}) 0.6 g/ml, üst sınırı ise (C_{max}) 14.98/ml dir. Her hafta aynı saatte ölçülen teofilin düzeyleri arasında hem gruplar içinde, hem de gruplar arasında önemli bir farkın olmaması teofilin i gastrointestinal sistemden absorpsiyonunun iyi ve günlük normal diyetle etkilenmediğini göstermektedir.

Olgularımızda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre solunum fonksiyon testlerinde FEV_{1} , FEV_{1}/VC , $PEFR$, $V_{max_{25}}$ ve $V_{max_{50}}$ 'de ki artış sırasıyla % 11.94, % 22, % 7, % 23, % 25 olup, bu değerler Andrew (3) ve Mitenko'nun (18) çalışmalarında bahsedilen değerlerle uyumludur.

Klasik bilgilerimiz içinde intarvenöz uygulama ile serum teofilin düzeyini terapötik düzey içinde tutmanın daha kolay olduğu vurgulanmakla birlikte, Piafsky ve arkadaşları (19) oral teofilin alımı ile benzer sonucun alınabileceğini belirtmişlerdir.

İkinci grup olgu serimizde ise teofilin + beta-2 reseptör agonistleri kullandık. Stabil hastada tek başına teofilin ilk tercih edilecek ilaç olarak tavsiye edilmekle birlikte, epizodlarla seyreden bronşial astımlılarda akut semptomların tedavisinde teofilin ilaveten bir başka bronkodilatör ilaç kullanılmasının gerekli olduğu ileri sürülmektedir (6,7,8,9).

Smith ve arkadaşları (20) ile Aydılek ve arkadaşları (21) benzer durum için teofilin ilaveten alınan cevaba göre daha büyük bir cevap gözlemişlerdir. Biz ikinci grup hastalarımıza teofilin ile birlikte beta-2 reseptör agonistlerini oral olarak kullandık. Tablo II'de görülen tedavi öncesi ve sonrası spirometrik değişiklikleri gözlediğimizde Smith ve arkadaşlarının elde etmiş olduğu iyi cevaba biz de ulaştık.

Literatör bilgileriyle tam bir uyum içinde olan bu çalışmamız bronşial astım tedavisinde birinci basamak tedavi olarak teofilin, ikinci basamak tedavi olarak da teofilin + beta-2 reseptör agonistleri kullanmanın gerekli olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Hendelles L, Massanari M, Weinberger M.: Update on the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Theophylline. *Chest* (suppl) 88:103, 1985.
2. Cushley MJ, Tatteresfield AE, Holgate ST.: Adenosine induced bronchoconstriction in Asthma. *Am. Rev. Resp. Dis.* 129:380, 1984.
3. Andrew GW, Walter C.: Theophylline Compliance in Asthmatic Children. *Annals of Allergy* 54:19, 1985.
4. Rachelefsky GS, Sheldon CS.: Asthma in infant and Children, Treatment of Childhood Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 76:403, 1985.
5. Wood RP, Casey R., Kolki GB., et al.: Compliance With Oral Theophylline therapy in Asthmatic children. *Annals of Allergy* 54:400, 1985.
6. Klein JJ, Lefkowitz MS, Spektor SL., et al.: Relationship Between Serum Theophylline Levels and Pulmonary function Before and Inhaled Beta Agonist in "Stable" Asthmatics. *Am. Rev. Res. Dis.* 127: 413, 1983.
7. Plimmer Al.: The Development of Drug Tolerance to Beta-2 Adrenergic Agent. *Chest* 73:979, 1983.
8. Wolfe JD, Taşkın DP., Calvarese B. et al.: Bronchodilator affects of terbutalin and Aminophylline alone and in combination in Asthmatic Patients. *N. Engl. J. Med.* 298:363, 1978.
9. Cummings NP, Strnk RC.: Combination Drug Therapy in Children With Exercise -Induced Bronchospasm. *Annals of Allergy*, 53: 395, 1984.
10. Şenocak M. Tibbi İstatistik, Sermet Matbaası, I. Baskı İst., 1986.
11. Hill DH, Jolley ME, Wang CHJ., et al: Fluorescence Polarisation immunoassay. (F.P.I.A) for Theophylline, *Clin. Chem.* 27:1086, 1981.
12. Jolley ME, Stroupe SD, Schwenzler KS., et al.: Fluorescence Polarisation Immunoassay. *Clin. Chem.* 27:1575, 1981.
13. Nicholson DP, Chick TGW.: A Re-evaluation of Parenteral Aminophylline. *Am. Rev. Resp. Dis.* 208: 241, 1973.
14. Yonkman JHG, Upton RA.: Pharmacokinetics Drug Interactions With Theophylline. *Clin. Pharmacokinetics.* :309, 1984.
15. Meddus MS., Leads NH., Organek HW. et al.: The Effect of Erythromycin or theophylline Pharmacokinetics at steady State. *Chest* 81: 563, 1982.
16. Landay RA, Gonzales MA, Taylor JC.: Effect of Phenobarbital on Theophylline Disposition. *J. All. Clin. Imm.* 62: 27, 1978.
17. Isles A., Spino M., Tabachnik E. et al: Theophylline Disposition in Cystic Fibrosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 127:417, 1983.
18. Mitenko PA, Olgivie RI.: Rational Intravenous Doses of Theophylline. *N. Engl. J. Med.* 289: 600, 1973.
19. Piafsky KM, Olgivie RI.: Dosage of Theophylline in Bronchial Asthma. *N. Engl. J. Med.* 292: 1218, 1975.
20. Smith JA., Weber RW, Nelson HS.: Theophylline and Aerosolized Terbutaline in the Treatment of Bronchial Asthma. *Chest.* 78: 816, 1980.
21. Aydılek R, Bilgiç H, Seber O: Bronşial Astmalı Hastalarda Uzun Etkili Teofilin'in Etkisi ve Beta-2 Reseptör Agonistleri ile Birlikte Kullanılması. *İst. Üni. 9. Kurultayı Bildirileri Kitabı*, 4, 1988.