

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ) Olgularında Günde Tek ve İki Kez Uygulanan Yavaş Salımlı Teofilinlerin Farmakokinetiği#

Esra KUNT UZASLAN*, Ercüment EGE*, Sevil KONUK*, Nihat ÖZYARDIMCI*, Eser Gürdal YÜKSEL*, Mehmet KARADAĞ*, Ramazan Oktay GÖZÜ*, Şenay KARACA*, Burhanettin ALKAN*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, BURSA

ÖZET

Çalışmamızda KOAH'lı olgularda günde tek doz alınan ultra yavaş salımlı teofilin preparatı (UYST) ile günde iki kez alınan yavaş salımlı teofilinin (YST) farmakokinetiğini karşılaştırmayı amaçladık. Hastaneye yatırılarak izlenen ve sigarayı bırakmış olan 12 stabil dönemdeki KOAH'lı olgunun 10'u çalışmanın her iki ilaç uygulanan fazını tamamladı. Çalışma öncesi 15 günlük süreçte teofilin içeren hiçbir ilaç kullanmayan olgulara boylarına göre ideal kiloları hesaplanarak, 10-13 mg/kg dozunda olacak şekilde teofilin günde bir kez saat 20:00'de UYST kapsülü ile verildi. İlacın 3. gün alımından 12 saat sonra plazma düzeyi bakılarak, konsantrasyonu 10-20 µg/mL arasında ise aynı dozda devam edilip 5. gün, değilse doz ayarlaması yapılarak 8. gün ilaç alımından hemen önce (to) ve alımından 4-8-12-16-20-24 saat sonra plazma düzeyleri ölçüldü. Aynı uygulama ilaca en az 3 gün ara verildikten sonra günde 2 kez saat 08:00 ve 20:00'de verilen YST için de tekrarlandı. UYST için saptanan teofilin maksimal konsantrasyonu C_{max} (15.5 ± 1.5 µg/mL), minimal konsantrasyonu C_{min} (9.9 ± 1.1 µg/mL), C_{max} 'a ulaştığı saat T_{max} (12.8 ± 1.9 saat) ve olgulardaki fluktuasyon yüzdesi %fluk. ($\%60.2 \pm 9.1$) ile YST için saptanan C_{max} (15.6 ± 2.3 µg/mL), C_{min} (10.3 ± 1.9 µg/mL), T_{max} (10.4 ± 1.9 saat) ve %fluk ($\%77.9 \pm 23.9$) arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Yine her iki preparatın 4 saat ara ile alınan plazma düzeyleri karşılaştırıldığında eş saatler arası anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Sonuç olarak, 1. Her iki ilacın da minimum ve maksimum plazma konsantrasyonlarında terapötik aralıkta olduğu, 2. Fluktuasyonların %100'ün altında olması nedeniyle uygulanan doz ve intervalde kullanılabilir olduğu, 3. Yan etki sıklığı ve şiddeti arasında fark olmadığı saptandı. Uzun süreli tedavi alacak KOAH'lı olguların günde tek kez uygulanan teofilin preparatına iyi uyum sağlayacağı düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Teofilin, farmakokinetik.

SUMMARY

The Pharmacokinetic Study of Once and Twice Daily Dosing of New Controlled Release Theophylline Products in COPD

The aim of this study was to compare the pharmacokinetic properties of ultrasustained release theophylline product USRT with another sustained release theophylline product SRT on patients with stable COPD. USRT was given once a day (at 8 pm) and SRT was given twice a day (at 8 am and 8 pm). Although twelve ex-smoker patients were admitted to the study, only ten of them were able to complete both of the two part of the research. None of the patients have used any medication containing theophylline for two weeks before the study. The dose of theophylline which should be given to the patients was calculated from the ideal patient body weight (10-13 mg anhydrous theophylline/kg day). In the first part of the study,

approximately 12 hours after 3rd dose of USRT (day 4 , 8 am) the plasma level of theophylline (PLT) was checked and if necessary the dose change was made on 4th day. According the dose adjustment, either of the 5th or 8th day the PLT's were evaluated by drawing blood samples immediately before the dose (to) and the 4 h, 8 h, 12 h, 16 h, 20 h and 24 h after the first dose. The same procedure was repeated for SRT at least 72 hours after the withdrawal of USRT. We could not find any significant difference between the maximal PLT; C_{max} (15.5 ± 1.5 µg/mL), minimal PLT C_{min} (9.9 ± 1.1 µg/mL), time to reach peak PLT; T_{max} (12.8 ± 1.9 hours), mean fluctuations (60.2 ± 9.1%) for USRT with C_{max} (15.6 ± 2.3 µg/mL), C_{min} (10.3 ± 1.9 µg/mL), T_{max} (10.4 ± 1.9 hours) and mean fluctuation (77.9 ± 23.9%) for SRT (p > 0.05). When we compared mean PLT of each drug for the same hours we could not observed any significant difference either (p > 0.05). As a result we noted that minimal and maximal PLT of the both of the drugs were in therapeutic range and mean fluctuations of both drugs were less than 100%. Therefore dosing intervals were acceptable for the administration of both drugs. There was not a difference between the side effects of products. We concluded that COPD patients who will use theophylline products in long term could as well tolerate and benefit from ultra-sustained release theophylline products used once a day.

Key Words: Theophylline, pharmacokinetics.

#Bu araştırma Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği XXIV. Ulusal Kongresi'nde (8-11 Haziran 1997, İstanbul) ve European Respiratory Society Yıllık Kongresi'nde (20-24 Eylül 1997, Berlin) sunulmuştur.

Teofilin ve diğer ksantinler 50 yıldan uzun bir süredir reversibl ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgularda etkili ajanlar olarak kullanılmıştır. Teofilinler klinik etkinliklerini bronş düz kas relaksasyonu yaparak, mukosilyer klerensi arttırarak pulmoner arter basıncını düşürerek ve santral solunum merkezini uyararak gösterirler (1). Antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkinlikleri olduğu da saptanmıştır (2-4).

Ancak teofilinlerin gastrointestinal sistemde hızla emildikten sonra çabuk çözümleri dolayısıyla serum konsantrasyonlarında büyük fluktuasyonların oluşması, terapötik ve toksik serum düzeylerinin yakın oluşu ve yarı ömürlerinin kısa olması nedeniyle ilacın sık uygulanma gerekliliği kullanımı sırasında gözönüne alınmalıdır (5-7). Günümüzde kullanılan ultra yavaş salımlı teofilin formülleri ile yüksek biyoyararlanım ve dengeli plazma seviyesi sağlanması amaçlanmıştır. Aynı zamanda uzun süre bu ilacı kullanmak durumunda olan hastaların günde 2 kez yerine, günde 1 kez ilaç olarak tedaviye daha iyi uyum sağlayacakları düşünülmüştür (6). Önceki yıllarda geliştirilen yavaş salımlı teofilin preparatları doz aralıklarının 12 saate çıkarılmasını sağlamıştır. İlacın en çok emildiği ince bağırsaktan geçiş süresinin sadece 6 saat kadar olduğu düşünüldüğünde ultra yavaş salımlı teofilin formülleri ile doz aralığının 12 saatten 24 saate güvenli bir şekilde çıkarılmasının mümkün olmadığını öne süren görüşler vardır (8).

Bu çalışmada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan olgularda günde bir kez alınan ultra yavaş salımlı teofilin (UYST) preparatı ile günde iki kez alınan yavaş salımlı teofilin (YST) preparatının farmakokinetiğini karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı Kliniğinde 1994-1996 yılları arasında yatırılarak izlenen ve sigarayı bırakmış olan stabil dönemdeki 12 KOAH olgusu alındı. Ancak olguların 10'u çalışmanın her iki ilaç uygulanım fazını tamamlayabildi. On olgunun (9 erkek, 1 kadın) yaşları 45 ile 60 arasında olup ortalama yaşları 55.8 ± 2.8 yıl, hepsi sigarayı bırakmış olmakla birlikte geçmişte tükettikleri sigara miktarı ortalama 50.1 ± 10.4 paket-yıl idi. Olgulara çalışmanın her iki fazında uygulanacak olan ilacın dozajı diğer farmakokinetik çalışmaların yöntemlerine benzer olarak olgunun boyuna göre hesaplanmış ideal kilosuna göre hesaplandı (9). İdeal ağırlıklar;

$$\text{Erkeklerde ideal ağırlık} = (\text{Boy} - 100) - \left[\frac{\text{Boy} - 150}{4} \right]$$

$$\text{Kadınlarda ideal ağırlık} = (\text{Boy} - 100) - \left[\frac{\text{Boy} - 150}{2} \right]$$

formülüne göre bulundu (9).

Araştırmaya başlamadan önce bütün olgulara çalışmanın protokolü anlatılarak onayları alındı. Araştırmaya teofilin, aminofilin veya diğer ksantinlere intoleransı olan olgular, akut veya kronik infeksiyöz, kardiyovasküler, hepatik, renal, endokrin, metabolik veya sistemik hastalığı ve epilepsisi olanlar ve teofilin klerensini etkileyebilecek simetidin, makrolid antibiyotik, barbütürat, beta bloker, fenatoin, karbamazepin, allopürinol, tiabendazol kullananlar ve son 15 gün içinde influenza aşısı olanlar alınmadı. Olguların son 15 gün içinde teofilin içeren bir preparat kullanmamış olmasına dikkat edildi. Bütün olgular çalışma süresince hastanede verilen normal diyetle beslendiler.

Çalışmanın ilk fazında olgular günde tek uygulamalı ultra yavaş salımlı teofilin anhidroz içeren kapsülü her akşam saat 20:00'de aldılar. İlacın dozajı hastanın ideal kilosu başına 10-13 mg teofilin olarak uygulandı. İlacın zirve plazma düzeyi üçüncü gün uygulanımından 12 saat sonra dördüncü gün sabahı saat 08:00'de alınan kan örneğinde immünfloresan yöntemi kullanılarak ölçüldü. Eğer plazma teofilin düzeyi terapötik aralık olarak kabul edilen 8-20 µg/mL'nin arasında ise aynı günlük dozda devam edildi. Yirmi µg/mL'nin üzerinde ise günlük doz 200 mg azaltıldı, 8 µg/mL'nin altında ise günlük doz 200 mg arttırıldı. Doz ayarlaması (arttırımı veya azaltılması) yapılmadıysa 5. gün, yapıldıysa 8. gün saat 20:00'de ilacın alınımından hemen önce (to) ve ilaç alındıktan 4-8-12-16-20-24 saat sonra olgulardan kan örnekleri alınarak plazma teofilin düzeyleri belirlendi. Plazma maksimal teofilin konsantrasyonu (C_{max}), plazma minimal teofilin konsantrasyonu (C_{min}), maksimal konsantrasyona eriştiği saat (T_{max}) belirlendi. Her olguda 24 saat süresince görülen fluktuasyon değişiklikleri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\% \text{ Fluktuasyon} = \frac{C_{max} - C_{min}}{C_{max}} \times 100$$

C = Konsantrasyon

Çalışmanın ikinci fazında ilk ilaca en az 3 gün ara verildikten sonra, günde iki kez uygulamalı, yavaş salımlı, teofilin kapsül her olguda bir ön-

ceki doza eş miktarda fakat günde iki kez olmak üzere saat 08:00 ve 20:00'de verildi.

Zirve plazma teofilin düzeyi, 3. gün akşam uygulanımından 12 saat sonra, 4. gün sabahı ilaç alınımından hemen önce alınan kan örneğinde değerlendirildi. Eğer seviye terapötik aralıkta değilse doz ayarlaması yapıldı. Doz ayarlaması yapılmayan olgularda 5. gün, yapılan olgularda 8. gün sabahı ilacın alınımından hemen önce (to) ve ilaç alındıktan 4-8-12-16-20 ve 24 saat sonra alınan kan örneklerinde teofilin seviyeleri ölçüldü. C_{max} , C_{min} , T_{max} ve % fluktuasyon değerleri hesaplandı.

Verilerin istatistiksel analizi için student-t testi kullanıldı.

BÜLGÜLAR

Çalışmanın her iki fazını da tamamlayan 9 erkek, 1 kadın, 10 KOAH'lı olgunun demografik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Olguların her iki ilacı kullandıkları süreçte eş saatlerde ölçülen ortalama plazma teofilin düzeyleri Tablo 2 ve 24 saatlik dönemde ölçülen plazma teofilin düzeyleri Şekil 1 ve 2'de gösterildi. Olguların eş saatlerde ölçülen ortalama plazma teofilin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Olguların ultra yavaş salımlı teofilin kapsülü günde bir kez ve yavaş salımlı teofilin kapsülü günde iki kez kullandıkları dönemde saptanan maksimal ve minimal teofilin düzeyleri, maksimal teofilin düzeyine eriştikleri saat (T_{max}) ve her iki ilaç kullanım süresince olgularda saptanan % fluktuasyon arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 3, Şekil 3).

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri.

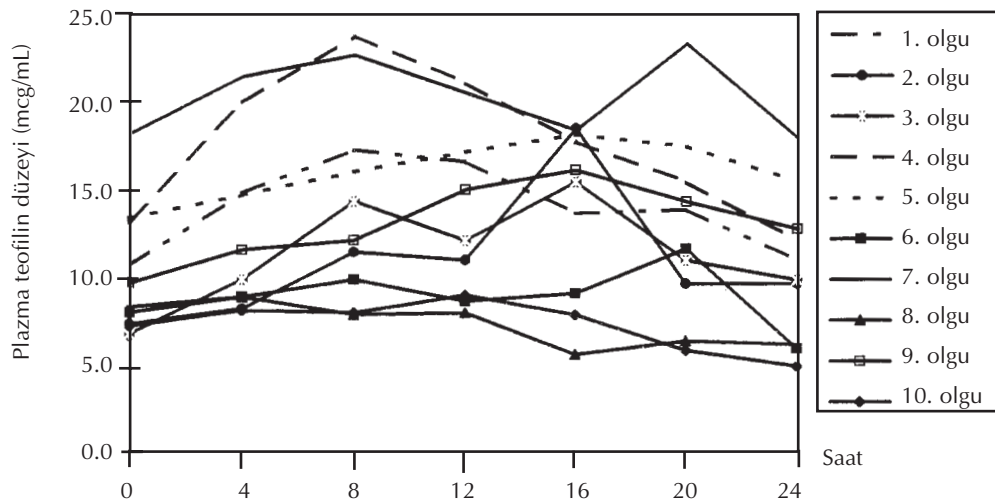
Ortalama yaş (yıl)	55.8 ± 2.8
Sigara öyküsü (paket-yılı)	50.1 ± 10.4
Ortalama boy (cm)	168.3 ± 2.8
Ortalama ağırlık (kg)	76 ± 3.6
İdeal ağırlıkları (kg)	62.8 ± 2.1
İdeal kilolarına göre hesaplanmış ortalama teofilin dozu (mg/kg/gün)	10 ± 0.6

Tablo 2. Çalışmanın her iki fazında olguların plazma teofilin düzeyleri ($\mu\text{g/mL}$).

	0 saat	4 saat	8 saat	12 saat	16 saat	20 saat	24 saat
UYST	10.4 \pm 1.0	12.5 \pm 1.4	13.9 \pm 1.6	13.6 \pm 1.4	13.7 \pm 1.4	12.7 \pm 1.5	10.6 \pm 1.2
YST	11.9 \pm 1.7	13.2 \pm 2.1	13.8 \pm 2.3	12.2 \pm 1.9	13.4 \pm 2.6	12.9 \pm 2.6	11.7 \pm 2.2

Tablo 3. İki farklı teofilin preparatının farmakokinetik parametreleri.

	UYST	YST	P
C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	15.6 \pm 1.5	15.6 \pm 2.4	$p > 0.05$
C_{min} ($\mu\text{g/L}$)	9.9 \pm 1.2	10.4 \pm 1.9	$p > 0.05$
T_{max} (saat)	12.8 \pm 1.9	10.4 \pm 1.9	$p > 0.05$
% Fluktasyon	60.2 \pm 9.2	77.9 \pm 23.9	$p > 0.05$

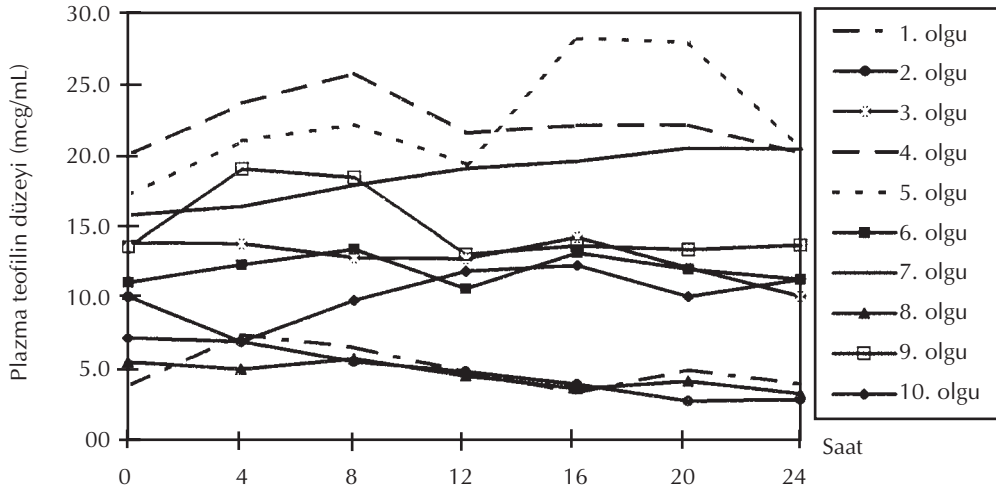
**Şekil 1. Olguların ultra yavaş salımlı teofilin kullandıkları dönemde plazma teofilin düzeyleri.**

Olguların her iki ilacı kullandıkları dönemde ifade ettikleri gastrointestinal rahatsızlık hissi ve diğer yan etkilerin şiddeti ve sıklığı arasında fark olmadı ve bu etkiler nedeniyle ilaçları kesmek veya dozu azaltmak gerekmedi.

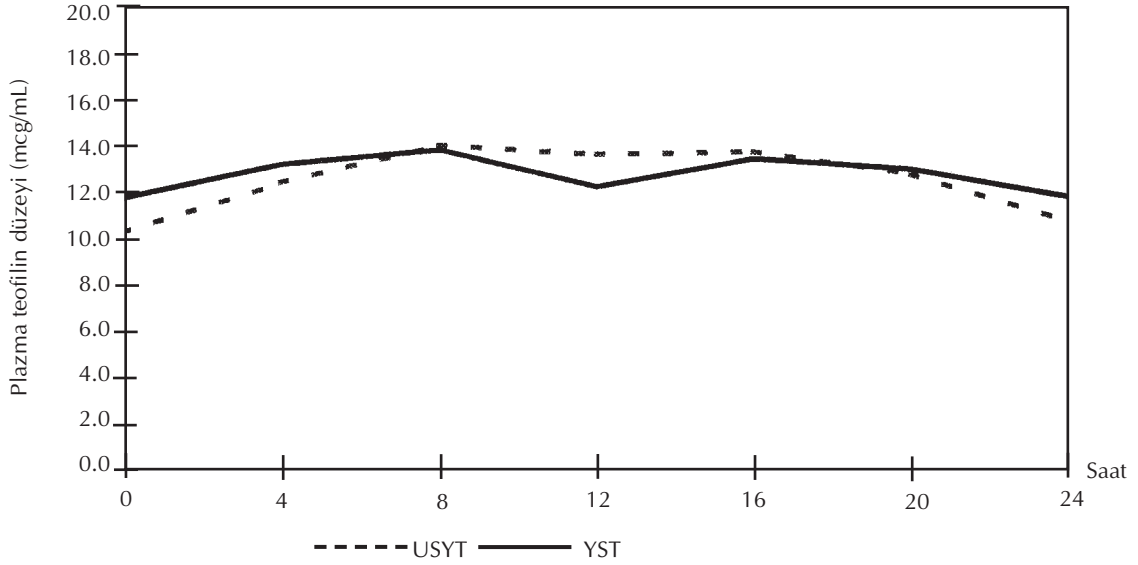
TARTIŞMA

Günde bir kez uygulanan ultra yavaş salımlı teofilin kapsülün KOAH'lı olgularda etkinliği ve güvenilirliği önceki yıllarda da araştırılmıştır. Reider ve arkadaşları 3035 KOAH'lı olguya günde bir kez 400-500 mg ultra yavaş salımlı teofilini 3 hafta süre ile uyguladıkları çalışmalarında, olguların kaydedilen PEF değerlerinde artış ve

klirik durumlarında düzelme olduğunu, yan etki oranının %10, ilaca uyumun ise %89 olduğunu saptamış, ilacın günde tek kez kullanımının etkin ve güvenli olduğu ve hastanın tedaviye uyumunu arttırdığı sonucuna varmışlardır (10). Biz araştırmamızda kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgularda günde bir kez alınan ultra yavaş salımlı teofilin ile günde iki kez alınan yavaş salımlı teofilinin farmakokinetiğini karşılaştırdık ve her iki ilaç için saptanan minimal ve maksimal plazma teofilin seviyelerinin terapötik aralıkta (8-20 $\mu\text{g/mL}$) bulunduğunu, iki ilacın da olgularda gösterdiği fluktasyonların %100'ün



Şekil 2. Olguların yavaş salımlı teofilin kullandıkları dönemde 24 saatlik plazma teofilin düzeyleri.



Şekil 3. Olguların 24 saat süresince ortalama plazma teofilin düzeyleri.

altında olması nedeni ile uygulandıkları doz aralığında kullanılabilir olduklarını saptadık.

Çalışmamıza benzer olarak iki yavaş salımlı teofilin preparatının farmakokinetiğinin karşılaştırıldığı, ancak sağlıklı gönüllülerle yapılan Ruff ve Houin'in araştırmasında, günde tek doz alınan ultra yavaş salımlı teofilin preparatının farmakokinetiğinin, yavaş salımlı teofilinin günde bir kez kullanıldığı formunun farmakokinetiğinin

den farklı olduğu saptanmıştır (11). Araştırmacılar yavaş salımlı preparatın günde bir kez kullanımının oluşturduğu farmakokinetiğin tedavi için yetersiz kaldığı ancak günde iki kez kullanımının terapötik olduğu sonucuna varmışlardır.

Dargent ve Yernault ise çalışmalarında 20 astmalı veya KOAH'lı olguda 28 gün, günde tek doz ultra yavaş salımlı teofilini, bizim çalışmamızda olduğu gibi, gece tek doz uygulamışlar,

olguların çoğunluğunda plazma sabit teofilin düzeyini 8-20 mg/L arasında bulmuşlardır (12).

Araştırmamızda ultra yavaş salımlı teofilin preparatı günde bir kez ve gece saat 20:00'de verilmiş ve farmakokinetiği günde iki kez sabah 08:00 ve akşam 20:00'de verilen teofilin kapsülle karşılaştırılmıştır. Ultra yavaş salımlı teofilin anhidroz kapsülün akşam yerine yine günde tek doz fakat sabahleyin verilmesinin ilacın farmakokinetiğini ve çalışmamızın sonuçlarını etkileyebileceği düşünülebilir. Ancak Van Den Brande ve arkadaşları araştırmalarında ultra yavaş salımlı teofilin anhidroz kapsülü 16 olguda sabah 08:00 ve 11 olguda akşam 20:00'de uygulamış, sabah uygulanan dozla zirve plazma konsantrasyonunun biraz daha yüksek ve bu konsantrasyona ulaşma zamanının biraz daha kısa olduğunu saptamakla birlikte ilacın iki farklı uygulamanının farmakokinetiği arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (13). Bu nedenle çalışmamızda ultra yavaş salımlı preparatın akşam 20:00 yerine sabah 08:00'de verilmesinin ilacın farmakokinetiğini çalışma sonuçlarını değiştirecek düzeyde etkileyeceğini düşünmüyoruz.

Çalışmamızın yönteminde analiz edilmeyen ancak ilacın farmakokinetiğini etkileyebilecek bir diğer faktör de, ilacın alınımının besin çeşitleri ve tokluk veya açlıkla ilgisidir. Çalışmamızda olgular hastanede hazırlanan normal diyetle beslenmişlerdir, ancak herbiri farklı zamanlarda hastanede buldukları için araştırma süresince yedikleri gıdalar farklıdır. Olgular ilaçları sabah kahvaltısından sonra saat 08:00'de ve akşam yemeğinden sonraki iki saat içinde, saat 20:00'den sonra, yani tokken almışlardır. Kisicki ve Hulje, yiyeceklerin yavaş salımlı teofilin preparatlarının biyoyararlanımına etkisini inceledikleri çalışmalarında, sağlıklı gönüllülere ilacı yedi gün açken, diğer yedi gün de kahvaltı ile birlikte vermişler, gıdaların ilacın absorpsiyon ve eliminasyon hızını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilediğini saptamışlardır (14). Van Den Brande ve arkadaşları ise KOAH'lı olgularda açlıkta ve protein ile yağdan zenginleştirilmiş bir kahvaltı ile alınan ultra yavaş salımlı teofilin preparatının farmakokinetiğini karşılaştırmış, açlık ile alınan preparatın eliminasyon yarı öm-

rünün daha kısa olması dışında ilacın her iki kullanım şeklinin farmakokinetiğinde anlamlı bir fark bulmamışlardır (13).

Ülkemizde uzun etkili teofilinlerin KOAH'lı olgularda kullanımı ve bronş genişletici etkisi üzerine yapılan çalışmalarda Çobanlı ve arkadaşları, günde iki kez kullanılan yavaş salımlı teofilinin KOAH'lı olgularda bronş spazmını azalttığını, vital kapasite, FEV₁, MMF değerlerini arttırdığını, Ümut ve arkadaşları, irreversibl bronş obstrüksiyonu gösteren KOAH olgularında oral uzun etkili teofilinlerin bronş genişletici etkisi olduğunu saptamışlardır (15,16). Araştırmamızda yavaş salımlı ve ultra yavaş salımlı teofilinlerin KOAH'lı olguların solunum fonksiyonlarına etkilerini değerlendirmedik, ancak olgu serimizde Çobanlı ve arkadaşlarının çalışma olgularının sonuçlarına benzer olarak yavaş salımlı teofilinlerin serum düzeylerinin ortalama değerinin terapötik aralık içinde olduğunu bulduk ve ilacı kesmeyi gerektirecek şiddette yan etki gözlemlemedik.

Önal ve arkadaşları KOAH'lı olgularda 24 saat ve 12 saat süre ile salınan anhidroz teofilinin tek doz alınımından sonraki serum teofilin-zaman eğrilerini araştırdıkları çalışmalarında, 24 saat süre ile salınımı devam eden ilacın daha stabil bir kan konsantrasyon düzeyi sağladığını saptamışlardır (17). Bizim çalışmamızda da günde bir kez alınan ÜYST ile günde iki kez alınan YST'nin farmakokinetiği karşılaştırılmış olmakla birlikte çalışmamızın yöntemi, olgularımızın teofilin kullanım doz ve süreleri Önal ve arkadaşlarınınkinden farklıdır ve sonuç olarak araştırmamızda da her iki ilacın farmakokinetiği benzer bulunmuştur.

Çalışmamızın amacı dışında olan ve bu nedenle araştırmadığımız bir diğer konu da teofilinlerin kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgularda klinik etkinliğidir. Bu nedenle çalışmamıza ultra yavaş salımlı teofilinlerle, yavaş salımlı teofilinlerin nokturnal astmalı olgularda ve sigara içmeye devam eden KOAH'lılarda farmakokinetik ve klinik etkinlik farklarını araştırarak devam edilebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız sonucunda KOAH tedavisinde 50 yıldan uzun süredir kullanılan ve tedavideki yeri

günümüzde tekrar değerlendirilen teofilinlerin, ultra yavaş salınımlı formlarının farmakokinetiğinin ilacın günde bir kez kullanımına uygun olduğu saptanmıştır. İlacın hastanın ideal ağırlığı başına 10-13 mg/kg olarak verildiği dozda kan plazma teofilin düzeyleri terapötik aralıkta (8-20 µg/mL) bulunmaktadır. Birçok ülkede KOAH'lı olgularda teofilinlerin plazma düzeyinin 5-15 µg/mL arasında bulunması terapötik olarak kabul edilmektedir (9,18). Ultra yavaş salınımlı teofilin preparatlarının bir diğer özelliği günde bir kez alınmaları nedeni ile doz uygulanım sıklığını azaltmaları ve hastanın ilaca uyumunu arttırmalarıdır. Bu nedenle uzun süreli tedavi almakta olan KOAH'lı hastaların teofilinin günde tek doz uygulanan ultra yavaş salınımlı formuna iyi uyum sağlayacaklarını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Aubier M, Barnes PJ. Theophylline and phosphodiesterase inhibitors. *Eur Respir J* 1995; 8: 347-8.
2. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994; 343(23): 1006-8.
3. Barnes PJ, Pauwels RA. Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal? *Eur Respir J* 1994; 7: 579-91.
4. Kidney J, Dominquez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1907-14.
5. Witek TJ, Schachter EN. Theophylline and other methylxanthines. In *Pharmacology and Therapeutics in Respiratory Care*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994: 183-206.
6. Fagerström P, Mellstrand T, Svedmyr N. Absorption of theophylline from conventional and sustained release tablets. *Int J Clin Pharm Ther Tox* 1981; 19: 131.
7. Weinberger M, Hendeles L, Bighley L. The relation of product formulation to absorption of oral theophylline. *New Engl J Med* 1978; 299: 852-7.
8. Sommers DEK, Wyk MV, Meyer EC, Snyman JR, Moncrieff J. The absorption characteristics of six sustained release theophylline preparations. *S Afr Med J* 1992; 81: 20-2.
9. Mairesse M, Dubors A, Maton JP, Minette P, Lefebure P, Coffiner M, Maes P. A multicentre pharmacokinetic study of once and twice daily dosing of a new controlled release theophylline. *Acta Therapeutica* 1991; 17: 95-117.
10. Rieder H, Kaplan E, Schneider B, Coffiner M. Theophylline in the treatment of obstructive lung disease. *Acta Therapeutica* 1991; 17: 11-26.
11. Ruff F, Houin G. Pharmacokinetic study of Xanthium in healthy volunteers. *Acta Therapeutica* 1991; 17: 53-79.
12. Dargent F, Yernault JC. Study of tolerance of Theo-1 in patients with airway obstruction. *Acta Therapeutica* 1991; 17: 23-35.
13. Van Den Brande P, Verhelst F, Demedts M, Tjandramega TB, Nys J. Once-daily dosing a new ultrasustained release theophylline preparation. *Acta Therapeutica* 1991; 17: 37-52.
14. Kisicki JC, Hulje JD. An evaluation of the effect of food on the bioavailability of Theo-1. *Acta Therapeutica* 1991; 17: 81-93.
15. Çobanlı B, Tulunay C, Yazıcı N. Uzun etkili teofilinlerin kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda kullanımı. TUSAD XVII. Ulusal Kongresi, 25-29 Eylül 1989 İzmir, Solunum 14: 64-75.
16. Umut S, Gürocak B, Yıldırım N, Erturan S, Önal S, Coşkun Y, Yenel F. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında oral uzun etkili teofilinin bronş genişletici etkisi. TUSAD XVII. Ulusal Kongresi, 25-29 Eylül 1989 İzmir, Solunum 14: 76-9.
17. Önal A, Aktoğlu S, Tuksavul F, Aydoğdu A, Güçlü SZ. Sürekli salınan teofilin preparatlarının serum teofilin-zaman eğrisi. TUSAD XXIV. Ulusal Kongresi 8-11 Haziran 1997 İstanbul, p:60.
18. Jonkman JHG, Upton R. Pharmacokinetic drug interaction with theophylline. *Clinical Pharmacokinetics* 1984; 9: 309-34.

Yazışma Adresi:

Dr. Esra KUNT UZASLAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

16059 Görükle, BURSA