
Kronik Teofilin Tedavisinin Hafif Atopik Astmalılarda Metakoline Hava Yolu Cevaplılığı Üzerine Etkisi[#]

Nesrin ÇELİK*, Tülin YILMAZ*, Zeynep ÜĞÜR*, Güler KARAAĞAÇ*,
Şeyma BAŞLILAR*, Bengü ŞAYLAN*

* PTT Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Bronkodilatör olan teofilinin immünmodülatör ve antiinflamatuar özellikleri gösterilmiştir. Antiinflamatuar mekanizmalar ile hava yolu aşırı cevaplılığı üzerine etkileri de araştırılmaktadır. Çalışmamızda, kronik teofilin tedavisinin (6 hafta süre ile, yavaş salınımlı, günde tek doz, 300 mg teofilin anhidr) inhale metakoline hava yolu duyarlılığı (PC₂₀: Sensitivite) ve hava yolu reaktivitesi (eğim) değerlendirilerek hava yolu cevaplılığı üzerine etkileri araştırıldı. Sadece beta-2 agonist ilaçlara ihtiyaç duyan, yeni tanılanmış 24 hafif atopik astmalı çalışmaya alındı. Olgular, teofilin (n= 12, yaş ortalaması 30.75 ± 2.49 yıl) ve plasebo (n= 12, yaş ortalaması: 34.25 ± 3.96 yıl) olan iki gruba ayrıldı. Tedavi başlangıcı (T₀), tedavinin 4. günü (T₁) ve 6 hafta sonunda (T₂), FEV₁, FEV₁'de %20'lik düşüşe neden olan metakolin provokatif konsantrasyonu (PC₂₀: Sensitivite), metakolin doz-yanıt eğrisi, reaktivite (eğim); tedavi öncesi ve 6. hafta sonunda periferik kan (PK) eozinofili, serum eozinofilik katyonik protein (ECP) ve serum total IgE düzeyleri değerlendirildi. Altı haftalık tedavi sonunda (serum teofilin düzeyi ortalama: 6.83 ± 0.42 µg/mL) her iki grupta ECP, total IgE düzeyleri ve PK eozinofil düzeylerinde farklılık saptanmazken, teofilin grubunda başlangıç PC₂₀ metakolin değeri ile tedavinin 4. günü (p= 0.011) ve 6. haftasında (p= 0.012) PC₂₀ metakolin değerleri arasında anlamlı düzelmeye görüldü. Teofilin tedavisinin 4. günü ve 6. haftası sonunda metakolin doz-yanıt eğrisinde hesaplanan eğimin (reaktivite) anlamlı azaldığı (sırasıyla; eğim T₀-T₁ p= 0.017, eğim T₀-T₂ p= 0.005) ve doz-yanıt eğrisinde sağa kayma olduğu belirlendi. Sonuçta, düşük doz kronik teofilin tedavisinin metakoline hava yolu duyarlılığında düzelmeye yanında, reaktiviteyi de azalttığı ve tedavinin 4. gününde elde edilen metakolin provokasyonuna karşı bronkoprotektif etkinin, tedavinin 6. haftası sonunda korunduğu gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Teofilin, sensitivite, reaktivite, bronkoprotektif etki, astma.

SUMMARY

The Effect of Chronic Treatment with Theophylline on Airway Responsiveness in Mild Atopic Asthmatic Subjects

Theophylline is known as a bronchodilator drug. Recently, it has been shown that it has immunomodulatory and anti-inflammatory properties. Its effects on bronchial hyperresponsiveness by means of anti-inflammatory mechanisms are also studied. In this study, we investigated the effect of chronic treatment with theophylline (slow-release preparation, theophylline anhidr-diffutab retard system, 300 mg/day, for 6 weeks) on airway responsiveness which can be assessed by changes in airway sensitivity (PC₂₀) and reactivity (slope) to inhaled methacholine. 24 mild atopic asthmatic subjects who were newly diagnosed and treated with beta-2 agonists entered the study. 12 subjects received theophylline and 12 subjects

received placebo. The patients had a mean age of 30.75 ± 2.49 years and 34.25 ± 3.96 years in theophylline and placebo groups, respectively. At the beginning of treatment period (T_0), on the 4th day (T_1) and at the end of 6 weeks (T_2), baseline FEV₁, the provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV₁ (PC₂₀: Sensitivity), reactivity (slope), methacholine dose-response curves were evaluated. In peripheral blood samples obtained before and after 6 weeks of treatment, percentage of eosinophils, total IgE and eosinophilic cationic protein (ECP) levels were measured. After 6 weeks of treatment (serum theophylline level; 6.83 ± 0.42 µg/mL) there was no significant change in the number of eosinophils, serum total IgE and ECP levels between theophylline and placebo groups. In theophylline group there was a significant increase in mean PC₂₀ values on the 4th day and at the end of 6th week respectively; $p= 0.011$, $p= 0.012$. Slope (reactivity) was calculated from methacholine dose-response curves. A significant decrease was observed in mean slope values on the 4th day and at the end of 6 weeks of theophylline treatment, respectively; slope T_0-T_1 $p= 0.017$, slope T_0-T_2 $p= 0.005$. There was also a shift of the dose-response curve to the right. In conclusion, chronic treatment with theophylline improves the reactivity, as well as the sensitivity of the airways to methacholine and it preserves its bronchoprotective effect that was achieved on the 4th day, still at the end of 6th week.

Key Words: Theophylline, sensitivity, reactivity, bronchoprotective effect, asthma.

XXV. T.ÜSAD Kongresi'nde sunulmuştur.

Bronş astması, hava yollarının kronik eozinofilik inflamatuvar bir hastalığıdır. Hava yollarındaki inflamasyon ve onun yol açtığı yapısal değişiklikler, hastalığın temel özelliklerinden olan yaygın, geri dönüşebilir hava yolu daralması ve bronş aşırı duyarlılığı gibi fonksiyonel bozukluklara neden olur (1).

Klinikte bronş aşırı cevaplılığını değerlendirmede standardize metodlar ile metakolin, histamin gibi farmakolojik uyarılar kullanılır ve doz-yanıt eğrileri elde edilir. Pozisyon ve şekilleri ile tanımlanan bu eğriler ile hem uyarana karşı duyarlılık hem de doz-yanıt arasındaki ilişki saptanır. Pozisyon, akciğer fonksiyonunda belirli bir değişiklik oluşturan provokatif doz (PD) ya da provokatif konsantrasyondur (PC). FEV₁ değerinde %20'lik düşüşe neden olan provokatif konsantrasyon, PC₂₀ ile gösterilir ve inhale bronkokonstrüktöre "sensitivite"nin veya aşırı cevabın göstergesidir. Hipersensitivite, eğrinin sola kayması ve neticede düşük PC veya PD değeri ile ifade edilir. Doz-yanıt eğrisinin şekli; eğim, maksimal yanıt plato ile tanımlanır. Sensitiviteyi gösteren eşik değerin üzerinde yanıt progresif olarak artış gösterir. Eğim, doz-yanıt eğrisinin lineer ya da log-lineer regresyon analizi ile hesaplanır. Eğrinin eğimini ifade etmede "reaktivite" terimi kullanılır. Bronşiyal hiperreaktivite dik bir eğim gösterir (2-4). Normal şahısların çoğunda ve hafif astmatiklerde yüksek dozlarda inhale bronkokonstrüktör uya-

rana maksimal yanıtın platosu oluşur. Plato; supramaksimal uyarıya rağmen sınırlı hava yolu daralmasını gösterir. Tipik olarak normal şahıslarda FEV₁'deki %30'luk düşüşün altında ve hafif astmalılarda FEV₁'de %50'lik düşüşün altında bu gözlenir. Sınırlı maksimal yanıtın olması astmanın hafif ya da iyi kontrol edilmiş olduğunu gösterir. Daha şiddetli astmada ise maksimal yanıt plato görülmez (2-6).

Artmış hava yolu sensitivitesini hava yolu düz kas kontraksiyonunun uyarılmasını arttıran nedenler oluşturur. Artmış reaktivitenin nedeni ise, hava yolu düz kasının artmış kısalmasıdır. Morfolojik çalışmalar, astmalı hastalarda maksimal cevabı belirleyen en önemli rolün, inflamatuvar olaylara sekonder bronş duvarı kalınlaşması olduğunu gösterir (2,7-10).

Çalışmalarda PC₂₀ değerinin astmanın şiddeti ile iyi korele olduğunun gösterilmesi yanında astmanın klinikte ilişkili yönlerini tam olarak yansıtmadığı ve maksimal yanıtın derecesinin semptomların daha güçlü bir belirleyicisi olabileceği düşünülmektedir (11). Artmış maksimal yanıt, astmalılarda aşırı derecede hava yolu daralmasına neden olduğundan, etkin astma tedavisinin bu tehlikeli özelliği engellemeye ya da sınırlamaya yönelik olması gerekir.

Kısa veya uzun etkili beta-2 agonistler gibi bronkodilatörler akut olarak hipersensitiviteyi azaltmada başarılıdır. Ancak bu ilaçlarla kronik teda-

vinin hava yolu reaktivitesini arttırdığı, aşırı derecede hava yolu daralmasına karşı etkili olamadığı ve bronkoprotektif etkilerine kısa sürede tolerans geliştiği gösterilmiştir (9,12-16). Diğer yanda, inhaler kortikosteroidler gibi antiinflamatuar ilaçlar, hava yolu sensitivitesi üzerine uzun süreli olumlu etki göstermelerinin yanında inflamasyonu iyileştirerek artmış maksimal hava yolu daralmasını da engeller, neticede hava yolu reaktivitesini azaltır (2,7,8).

Teofilin, astma tedavisinde kullanılan eski bir ilaç olmasına karşın, etki mekanizması halen kesinlik kazanmamıştır. Genellikle bronkodilatör olarak sınıflandırılır. Ancak düz kas gevşetici özelliği oldukça zayıftır ve klinik etkileri sıklıkla bronkodilatasyondan bağımsızdır (17-19). Son yıllarda, teofilinin antiinflamatuar ve immün-modülatör etkileri olduğu gösterilmiştir (20-25). Bu etkileri belirgin bronkodilatasyon ile ilişkili olmayan düşük serum düzeylerinde elde edilmiştir ($< 10 \mu\text{g/mL}$) (17,18,20,26).

Teofilinin hava yolu hipersensitivitesi üzerine etkisini araştıran çok sayıda çalışma yanında hiperreaktivite üzerine etkisi konusunda tek bir çalışmaya ulaşıldı (7,13,27,38-40).

Bu çalışmada, sadece beta-2 agonist ilaçlara gereksinimi olan, hafif atopik astmalı olgularda düşük doz yavaş salımlı kronik teofilin tedavisinin, inhale metakoline hava yolu sensitivitesi (PC_{20} metakolin) ve reaktivitesindeki (eğim) değişiklikleri ile değerlendirilen bronş aşırı cevaplılığı, FEV_1 ve periferik kan eozinofil, serum total IgE, serum ECP düzeyleri üzerine etkileri incelendi. Metakolin provokasyonuna karşı bronkoprotektif etkinin 6 haftalık teofilin tedavisinden nasıl etkilendiği araştırıldı.

MATERYAL ve METOD

Çalışma, Ocak 1999-Mart 1999 tarihleri arasında PTT Hastanesi Göğüs Hastalıkları Astma Polikliniği'nde izlenen hafif atopik astmalı olgularda randomize, plasebo kontrollü ve prospektif olarak planlandı. Çalışmaya sadece gerektiğinde beta-2 agonist ilaç kullanan yeni tanılanan 17'si kadın, 7'si erkek 24 hafif persistant atopik astmalı olgu alındı. Hastaların tanısı ve hastalığın

ağırılık derecesi 1997 "National Institutes of Health Uzlaşma Raporu"na göre yapıldı (28). Tüm olgulara çalışma protokolü anlatılarak yazılı izinleri alındı. Hastaların hiçbirinde sigara kullanma öyküsü yoktu. Hastalar bir veya daha fazla allergene pozitif deri testi, astma öyküsü ve PC_{20} metakolin değerlerinin 8 mg/mL 'den düşük olması kriterlerini taşıyordu. Hastalarda, son 3 ay içerisinde yakınmalarında alevlenme olmaması, infeksiyon öyküsü olmaması şartı arandı. Teofilin tedavisi 6 hafta süre ile günde tek doz, saat 19.00'da, 300 mg teofilin anhidr-diffutab retard sistem şeklinde uygulandı. Oniki hasta (yaş ortalama: 30.75 ± 2.49) teofilin, 12 hasta (yaş ortalama: 34.25 ± 3.96) plasebo kullandı. Plasebo diffü-tabletleri lactose monohydrate, amyllum solani, micro-crytalline cellulose P11 102, talc, alüminyum stearat ve aerosil 200 içeriyordu.

Hastaların çalışma başlangıcında (T_0), teofilin ve plasebo tedavisinin 4. gününde (T_1) ve 6 hafta sonrasında (T_2) bazal FEV_1 , metakoline hava yolu duyarlılığı (PC_{20} metakolin; sensitivite) ölçüldü. Spirometrik ölçümler "Multi SPIRO DXI Portable-Plus Spirometer" aleti ile yapıldı. Hastaların beta-2 agonist ilaçları işlemiden en az bir gün öncesinde kesildi. Tüm hastalara nebulizatör ile tidal volümde iki dakika serum fizyolojik inhale ettirildi ve bulunan FEV_1 değeri başlangıç olarak alındıktan sonra 0.0625-0.125-0.250-0.50-1-2-4-8-16 mg/mL konsantrasyonlarda tidal volüm ile ikişer dakika metakolin inhale ettirildi. Metakolin dilüsyonlarının hazırlanmasında serum fizyolojik kullanıldı. FEV_1 'deki başlangıç değerine göre %20 azalmayı oluşturan konsantrasyon provokatif konsantrasyon (PC_{20} ; sensitivite) olarak belirlendi (29).

Her bir metakolin konsantrasyonuna yanıt olarak gelişen bronkokonstriksiyon, serumfizyolojik sonrası başlangıç değerine göre FEV_1 'deki % düşüş olarak ifade edildi. FEV_1 , metakolin \log_2 konsantrasyonuna karşı işaretlendi ve PC_{20} değeri, doz yanıt eğrisinden interpolasyon yapılarak hesaplandı.

$$\text{PC}_{20} = \text{Antilog } C_1 + \frac{(\log C_2 - \log C_1) (20 - R_1)}{R_2 - R_1}$$

C_1 = FEV₁'de %20'lik düşüşten bir önceki konsantrasyon (FEV₁ düşüşü < %20).

C_2 = Ölçülen son konsantrasyon (FEV₁ düşüşü > %20).

R_1 = C_1 ile elde edilen % FEV₁ düşüşü.

R_2 = C_2 ile elde edilen % FEV₁ düşüşü.

Metakolin doz-yanıt eğrisinin eğimi (slope; reaktivite) hesaplamak için FEV₁'de (PC_x) %10, 20, 30, 40, 50... düşüşe neden olan metakolin dozları her bir bireysel eğriden interpolasyonla belirlendi ve lineer regresyon uygulandı. Eğim her bir katlanan dozdaki metakolin konsantrasyonunda (mg/mL) FEV₁'deki düşüş olarak tanımlandı. PC₂₀ ve eğim için geometrik ortalama bireysel değerden hesaplandı (2,3).

Hastaların tedavi başlangıcı (T₀) ve 6 haftalık tedavi sonunda (T₂) periferik kanda eozinofil, serum total IgE ve serum ECP düzeyleri ölçüldü. Periferik kanda eozinofili lökosit formülünden hesaplandı. Total IgE değerleri Abbott Diagnostik firmasının IMx sistem cihazında "Microparticuler Enzym Immunoassay (MEIA)" yöntemi ile ölçüldü. Serum ECP düzeyleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Allerji-İmmünoloji Laboratuvarında immünoçap yöntemi ile belirlendi. Tedavinin 4. günü ve 6. haftasında serum teofilin düzeyleri Abbott'un Diagnostik "Axsym" aleti kapalı sistemde enzim immünoassay yöntemi ile çalışıldı. İstatistiksel analizlerde SPSS programında Paired t-test, Wilcoxon testi, Man Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Yirmidört hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Teofilin ve plasebo kullanan astmalı hastaların tedavi öncesi FEV₁, FEV₁ % pred, yaş dağılımı, total eozinofili, serum total IgE ve serum ECP düzeyleri benzerdi (1).

Tedavi başlangıcında (T₀), PC₂₀ metakolin değeri ortalamaları teofilin grubunda plasebo grubundan daha düşüktü. Teofilin grubunda PC₂₀ metakolin konsantrasyonu 2 mg/mL'nin altında olup ortalama 0.44 ± 0.24 mg/mL iken, plasebo grubunda PC₂₀ metakolin konsantrasyonu 8 olguda 2 mg/mL'nin altında, 1 olguda 4 mg/mL, 2 olguda 8 mg/mL ve 1 olguda 16 mg/mL ortalama 2.19 ± 1.03 mg/mL ölçüldü (p= 0.019).

Teofilin grubunda tedavi öncesine (T₀) göre 6 haftalık tedavi sonrasında (T₂), FEV₁ (L) ve FEV₁ % pred değerlerinde anlamlı artış gözlemlendi; sırasıyla: p= 0.026, p= 0.04 (Tablo 2).

Plasebo grubunda ise tedavi öncesine (T₀) göre 6 haftalık tedavi sonrasında (T₂), FEV₁ (1) ve FEV₁ % pred değerlerinde anlamlı düşüş gözlemlendi; sırasıyla (p= 0.026), (p= 0.049) (Tablo 2).

Teofilin grubunda PC₂₀ metakolin değerlerinde tedavi öncesine (T₀) göre tedavinin 4. günü (T₁) (p= 0.011) ve 6 haftalık tedavi sonrasında (T₂) (p= 0.012), anlamlı artış saptandı (Tablo 3). Plasebo grubunda ise PC₂₀ metakolin değerinde tedavi öncesine göre (T₀) tedavinin 4. gününde artma (T₁) ve 6 haftalık tedavi sonrasında (T₂)

Tablo 1. Yirmidört hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri.

Hasta özellikleri	Plasebo	Teofilin
Hasta sayısı (n)	12	12
Cinsiyet K/E	8/4	9/3
Yaş (yıl)	16-66	17-40
Yaş ortalaması (yıl)	34.25 ± 3.96	30.75 ± 2.49
FEV ₁ % pred.	104.44 ± 8.54	85.41 ± 3.92
FEV ₁ (1) bazal	3.19 ± 0.38	2.74 ± 0.13
PC ₂₀ metakolin (mg/mL)	2.19 ± 1.03	0.44 ± 0.24
Semptom süresi (yıl)	3.8 (1-8)	5.3 (2-13)

Tablo 2. Plasebo ve teofilin gruplarında tedavi öncesi (T₀) ve 6 haftalık tedavi sonrasında (T₂) bazal FEV₁ ölçülen (L) ve FEV₁ (% pred) % beklenen değerleri.

	Plasebo			Teofilin		
	T ₀	T ₂	p değeri	T ₀	p değeri	T ₂
FEV ₁ ölçülen (L)	3.19 ± 0.38	2.68 ± 0.18	0.026*	2.74 ± 0.13	2.89 ± 0.13	0.0409*
FEV ₁ (%) beklenen (% pred)	104.44 ± 8.54	88.40 ± 3.13	0.049*	85.41 ± 3.92	93.29 ± 3.56	0.023*

* p < 0.05 Anlamlı

azalma gözlenirken anlamlılık saptanmadı; sırasıyla (p= 0.483) (p= 0.202) (Tablo 3).

Metakolin doz-yanıt eğrilerinden eğimler (reaktivite) hesaplandığında; teofilin grubunda başlangıca göre (T₀) tedavinin 4. günü (T₁) ve 6 hafta sonunda (T₂) eğimde istatistiksel anlamlı azalma görüldü; sırasıyla (eğim T₀-T₁; p= 0.017, eğim T₀-T₂; p= 0.005). Plasebo grubunda tedavi öncesine göre (T₀) tedavinin 4. gününde (T₁) eğimde (reaktivite) azalma, 6 haftalık tedavi sonrasında (T₂) ise artma gözlemlendi. Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı; sırasıyla (eğim T₀-T₁; p= 0.441, eğim T₀-T₂; p= 0.332) (Şekil 1,2).

Serum teofilin düzeyleri ortalamaları tedavinin 4. günü (T₁) 7.05 ± 0.73 µg/mL ve 6 hafta sonunda (T₂) 6.83 ± 0.42 µg/mL olarak ölçüldü. Hem teofilin hem plasebo grubunda serum ECP, serum total IgE ve eozinofili değerlerinde tedavi başlangıcına göre (T₀) 6 haftalık tedavi sonrasında (T₂) anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4).

TARTIŞMA

Teofilin, klinikte astma tedavisinde 50 yıldan uzun süredir bronkodilatör olarak kullanılan eski bir

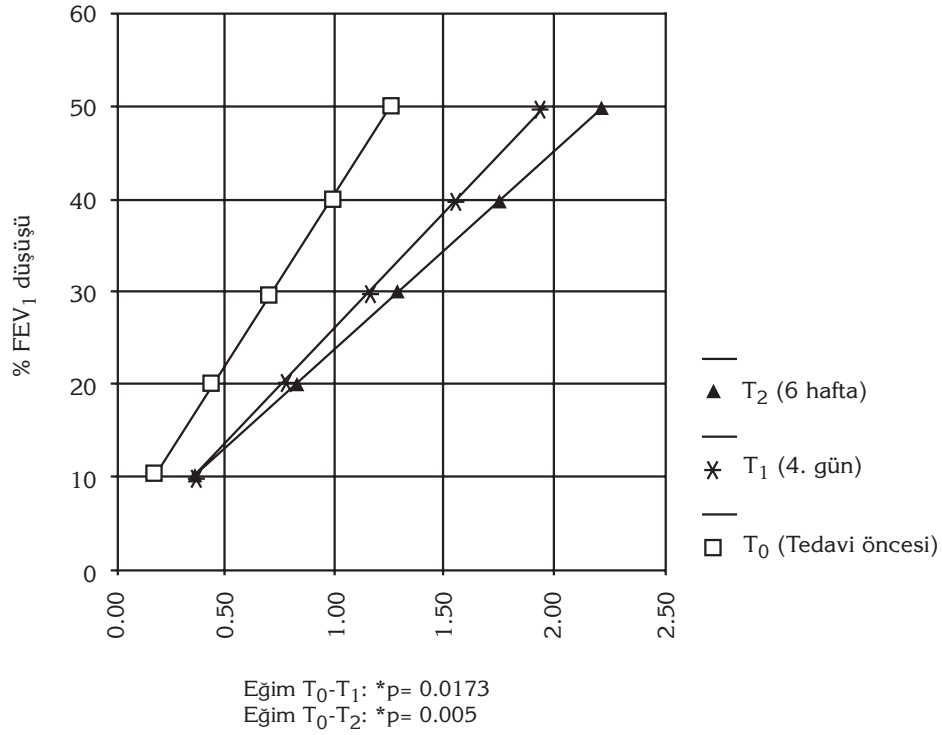
ilaçtır. Yeni astma ilaçlarının geliştirilmesi, kronik inflamatuvar değişikliklerin asemptomatik hafif astmalılarda bile olduğunun gösterilmesi tedavide antiinflamatuvar ilaçları ön plana çıkarmıştır (17,18,20,27,30). Son yıllarda in vivo ve in vitro çalışmalarda teofilinin immünmodülatör ve anti-inflamatuvar etkinliğinin gösterilmesi ile yeniden güncellik kazanmaktadır (17,18,20-25,27,30). Ward ve arkadaşları çalışmalarında, teofilinin inflamatuvar hücrelerin hava yollarına göçü ile ilişkili olan geç astmatik yanıtı düşük serum düzeylerinde (7.8 µg/mL) inhibe ettiğini göstermişlerdir (27). Çalışmalarda bronkodilatasyondan bağımsız olan hava yollarındaki inflamatuvar süreçler üzerine bu etkisinin özellikle yan etki riskinin azaldığı düşük serum düzeylerinde göstermesi ve yavaş salımlı preparatlarının geliştirilmesi ayrı bir avantajdır (7,19,21,31-35).

Astmalı hastalarda, kronik oral teofilin tedavisinin kesilmesi klinik bozulmaya ve bronş biyopsilerinde lenfosit artışına neden olmuştur. Teofilinin etkili dozlarda beta-2 agonist ve/veya kortikosteroid alan hastalarda da ek yararı olduğu bilinmektedir. Orta şiddette astmalılarda yüksek doz inhaler steroid yerine düşük doz inhaler ste-

Tablo 3. Plasebo ve teofilin grubunda başlangıç (T₀), tedavinin 4. günü (T₁) ve 6 haftalık tedavi sonrasında (T₂) PC₂₀ metakolin değerleri (BHR).

	Plasebo n= 12		Teofilin n= 12	
		p değeri		p değeri
T ₀	2.19 ± 1.03	T ₀ -T ₁ = 0.4838	0.44 ± 0.24	T ₀ -T ₁ = 0.0117*
T ₁	2.67 ± 1.81		0.77 ± 0.26	
T ₂	1.27 ± 0.82	T ₀ -T ₂ = 0.2026	0.82 ± 0.22	T ₀ -T ₂ = 0.0125*

* p < 0.05 Anlamlı



Şekil 1. Teofilin grubu, tedavi başlangıcı, 4. gün ve 6. hafta metakolin doz-yanıt eğrisi ortalamaları.

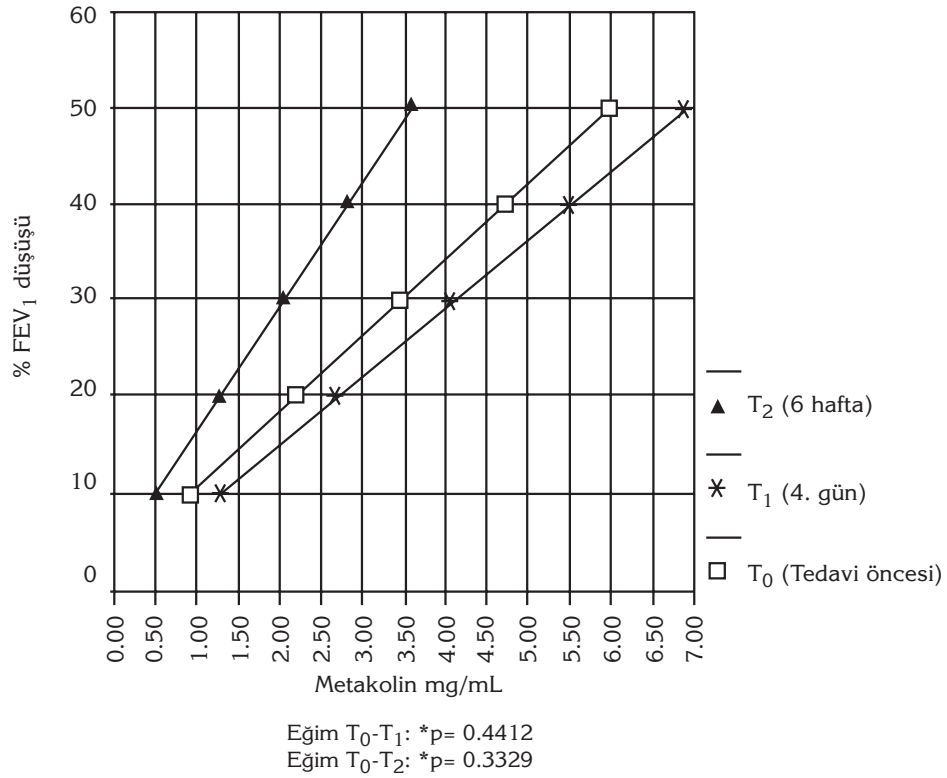
roide teofilin eklenmesinin aynı etkiyi sağladığı gösterilmiştir (36). İnhaler steroid yanında düzenli oral teofilin tedavisi alan, tedavisi güç astmalı erişkinlerde, teofilinin tedaviden çıkarılması astma kontrolünün bozulmasına neden olmuş, steroid dozunun artırılmasına yanıt alınmazken, teofilinin tedaviye tekrar eklenmesi ile kontrol sağlanmıştır (31). Bu sonuçlar teofilinin antiinflamatuar etkisinin steroidlerin antiinflamatuar etkisini tamamlayıcı özellikte olabileceğini düşündürmektedir (7,18,31,36).

Hava yollarındaki inflamasyonun astmanın tüm ağırlık derecelerinde varlığı bilinmektedir. Astma ilaçlarının tedavideki etkinliği araştırılırken, kronik inflamasyon sonucunda gelişen, hastalığın temel özelliklerinden olan bronş aşırı cevaplılığı üzerine etkileri de incelenmektedir. Bronş aşırı cevaplılığını değerlendirmede farklı mekanizmalarla gelişen uyaranlara duyarlılık, doz-yanıt eğrisinden hesaplanan reaktivite, eğim, maksimal yanıt, plato tekrarlanabilir testler olarak çok yararlıdır (4-6,8,11,19,22,34,37).

Tablo 4. Plasebo ve teofilin grubunda tedavi öncesi (T₀) ve 6 haftalık tedavi sonrası (T₂) periferik kan eozinofilisi, serum total IgE ve serum ECP değerleri.

	Plasebo			Teofilin		
	T ₀	T ₂	p değeri	T ₀	T ₂	p değeri
Eozinofili /mm ³	357.25 ± 59.14	329.75 ± 67.19	0.5563	366.42 ± 129.65	497.45 ± 85.69	0.3739
Total IgE IU/mL	658.22 ± 298.49	631.68 ± 283.68	0.4802	514.08 ± 186.37	549.17 ± 288.23	0.9375
Serum ECP mg/L	34.36 ± 8.06	20.54 ± 4.33	0.2721	26.09 ± 5.79	28.57 ± 7.11	0.8753

p < 0.05 Anlamlı



Şekil 2. Plasebo grubu, tedavi başlangıcı, 4. gün 6. hafta metakolin doz-yanıt eğrisi ortalamaları.

İlaçların, bronkokonstriktör ajanlara karşı gelişen hava yolu duyarlılığı (sensitivite) üzerine etkilerinin araştırıldığı pek çok çalışma bulunmasına rağmen, anti-astma ilaçların hava yolu reaktivitesi üzerine etkilerinin incelendiği az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda, bronkodilatör kısa ve uzun etkili beta-2 agonistlerle kronik tedavinin, hava yolu reaktivitesini arttırdığı, ancak antiinflamatuar glikokortikosteroidlerin hava yolu reaktivitesini azalttığı gösterilmiştir (2,7-9,12-16). Teofilinin de hava yolu sensitivitesi üzerine etkisi araştırılmış, ancak reaktivite üzerine etkisi yeterince incelenmemiştir (7,26,27,38-40).

Çalışmamızda, başlangıç SFT değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmayan ve hemen hemen normallere yakın olan teofilin ve plasebo grubu hafif atopik astmalı olgularımızda tedavinin 4. günü ve 6 haftalık tedavi sonunda SFT tekrar değerlendirildi. Tedavi başlangıcı ve 6. hafta karşılaştırıldığında, teofilin alan grupta bazal FEV₁ ölçülen (l) ve FEV₁ yüzde beklenen (% pred) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış (sırasıyla, p= 0.040, p= 0.023); plasebo grubunda

ise anlamlı düşüş (sırasıyla p= 0.026, p= 0.049) görüldü. Altı haftalık sürede plasebo alan grupta bazal FEV₁ değerlerindeki düşüşler karşısında, teofilin uygulanan grupta anlamlı artışlar görülmesi teofilinin olumlu etkisi olarak yorumlandı.

Tedavinin 4. gününde ve 6. hafta sonunda ölçülen PC₂₀ metakolin değerinde teofilin grubunda tedavi başlangıcına göre istatistiksel anlamlı artış saptandı (sırasıyla p= 0.011, p= 0.012). Plasebo grubunda ise PC₂₀ metakolin değerinde tedavinin 4. gününde artma ve 6. hafta sonunda azalma gözlenirken, istatistiksel anlamlılık bulunmadı (sırasıyla p= 0.483, p= 0.202). Teofilin ve plasebo grubu karşılaştırıldığında başlangıç PC₂₀ metakolin (mg/mL) değeri T₀ teofilin grubunda daha düşük olmasına rağmen (teofilin PC₂₀: 0.44 ± 0.24, plasebo PC₂₀: 2.19 ± 1.03; p= 0.019) tedavinin 4. gününde T₁ teofilin grubunda PC₂₀ değerindeki düzelleme oranının plasebo grubundan daha yüksek olduğu gözlenirken (teofilin T₁/T₀: 1.75, plasebo T₁/T₀: 1.21), 6 hafta sonunda T₂ teofilin grubunda bu oran artmaya devam ederken (teofilin T₂/T₀: 1.86) plasebo

grubunda ise düşme (plasebo T_2/T_0 : 0.57) saptandı. Sonuçta; 6 hafta sonunda teofilin tedavisi sensitivitede düzelmeye neden olurken plasebo uygulanması sensitivitede artış ile neticelendi.

Teofilin ve plasebo grubundaki olguların meta-kolin doz-yanıt eğrileri tek tek değerlendirilip ortalamaları alındığında eğimin (reaktivite) teofilin grubunda 4. gün (T_1) ve 6. hafta sonunda (T_2) anlamlı azaldığı (sırasıyla eğim T_0-T_1 p: 0.017, eğim T_0-T_2 p: 0.005) ve doz-yanıt eğrisinde sağa kayma olduğu gözlemlendi (Şekil 1,2). Plasebo grubunda; tedavi öncesine göre (T_0), 4. günde (T_1) eğimde anlamlı olmayan azalma (eğim T_0-T_1 p: 0.441), 6. hafta sonunda (T_2) artma (eğim T_0-T_2 p: 0.332) saptandı, ancak istatistiksel anlamlılık görülmedi. Elde edilen bu sonuçlar, teofilin tedavisinin inhale metakoline hava yolu sensitivitesini düzeltmesinin yanısıra reaktivitesini de azalttığını tedavinin 4. gününde elde edilen metakolin provokasyonuna karşı protektif etkinin 6. hafta sonunda korunduğunu gösterdi.

Serum teofilin düzeyinin tedavi sınır aralığının 5-15 $\mu\text{g/mL}$ olduğu bilinir. Çalışmamızda serum teofilin düzeyi ortalamaları tedavinin 4. günü $7.05 \pm 0.73 \mu\text{g/mL}$ ve 6. hafta sonunda $6.83 \pm 0.42 \mu\text{g/mL}$ olarak ölçüldü. Olgularımızın hiçbirinde teofilinin gastrointestinal (bulantı, kusma), kardiyovasküler (taşikardi, aritmi) ve santral sinir sistemine (baş ağrısı, konvülsiyon) ait yan etkileri görülmedi. Teofilinin düşük serum düzeylerinde bile hava yolu duyarlılığı ve reaktivitesi üzerine olumlu etkileri olduğu belirlendi.

Astma ilaçlarının hava yolu aşırı cevaplılığı üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda; düzenli kısa veya uzun etkili beta-2 agonist ilaç kullanımının, astmanın kötü kontrolü, allerjene hava yolu cevabında artış ve egzersiz, metakolin, histamin, adenozin monofosfat ve allerjenle oluşan bronkokonstriksiyona karşı azalmış bronkoprotektif etki yani tolerans geliştiği gösterilmiştir (9,12-16). Bu ilaçlarla reaktivitede artış; eğimde dikleşme bulunması, güçlü bir uyarana karşısında aşırı hava yolu obstrüksiyonuna karşı koruyucu etki sağlayamayacakları için tedaviyi olumsuz etkileyeceği vurgulanmıştır.

Kortikosteroidlerin ise bronş aşırı cevaplılığını uzun süreli azalttığı, aynı zamanda beta-2 ago-

nistlerden farklı olarak reaktivite ve maksimal yanıtta azalma göstererek aşırı derecedeki hava yolu daralmasına karşı koruyucu etkilerinin olduğu ortaya koyulmuştur (2,7,8).

Page ve arkadaşları çalışmalarında hafif allerjik astmalılarda, 2 ay süre ile kronik teofilin tedavisinin inhale metakoline hava yolu sensitivitesi ve reaktivitesi üzerine etkilerini araştırmış, sonuçta hava yolu reaktivitesinde (eğimde) anlamlı azalma ve sensitivitede (PC_{20}) anlamlı düzelme saptamışlardır (7). Bu tedavinin bronkodilatörlerden farklı olarak antiinflamatuvar glikokortikosteroidlerle düzenli tedavi sonunda elde edilen değişikliğe benzer olduğunu belirtmişlerdir.

Teofilinin allerjene geç astmatik yanıtı inhibe etmesi, bronş biyopsilerinde ve BAL sıvısındaki aktive olmuş hücreleri ve aktivasyon markırlarını azaltabilmesi de kortikosteroidlere benzer özelliklerdir (17,18,27).

Bu çalışmada inflamasyon göstergesi olarak değerlendirilen periferik kan eozinofil, serum ECP ve total IgE değerlerinde teofilin ve plasebo grupları arasında tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı fark bulunmadı. Page ve arkadaşları da çalışmalarında benzer sonuçlar elde etmişlerdir (7). BAL ve biyopsi örneklerinde immünokimyasal belirleyiciler ile çalışılmadı. Bu nedenle özellikle teofilinin hava yolu reaktivitesini azaltmasından sorumlu olan antiinflamatuvar etkinin nedeni konusunda yorum yapılamamaktadır.

Bu çalışmada; sadece beta-2 agonist ilaçlara ihtiyaç duyan yeni tanılanmış hafif atopik astmalı olgularda düşük doz yavaş salımlı, 6 haftalık teofilin tedavisinin plasebo ile kıyaslandığında metakoline hava yolu duyarlılığında (PC_{20}) düzelmeye neden olduğu ve tedavinin 4. günü gözlenen metakolin provokasyona karşı bronkoprotektif etkiye (metakolin doz-yanıt eğrisinde sağa kayma) 6 hafta sonra tolerans gelişmediği saptandı. Metakolin doz-yanıt eğrisinden hesaplanan hava yolu reaktivitesinin (eğim) de teofilin tedavisi ile azaldığı gösterildi. Teofilinin, sadece sensitiviteyi akut uygulamada düzeltebilen bronkodilatörlerden farklı olarak, antiinflamatuvar kortikosteroidlere benzer şekilde reaktiviteyi azaltmasının değerli olduğu düşünüldü.

Sonuçta; beta-2 agonist ilaçların uzun süreli kullanımındaki bronkoprotektif etkiye tolerans, astma semptomlarının düzelmemesi gibi olumsuzluklar düşünüldüğünde, tedavide daha çok anti-inflamatuvar olan kortikosteroidlere benzer etkiye düşük serum düzeylerinde, yan etkileri görülmeden sahip olabilen teofilin önem kazanmaktadır. Hava yolu duyarlılığı ve reaktivitesi üzerine olumlu etkileri ile de teofilin, kortikosteroidler yanında tüm astma ağırlık derecelerinde yerini alacaktır.

TEŞEKKÜR

Bronkolin 300 Retard Plasebo tabletleri hazırlayan Adeka İlaç ve Kimyasal Ürünler Şirketi'ne teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Türктаş H. Etiyoloji ve patogenezi. Astma Patogenezi. Ankara: Bozkır Matbaacılık 1996: 1-28.
2. Sterk PJ, Bel EH. The shape of the dose response curve to inhaled bronchoconstrictor agents in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1433-7.
3. Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The Shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 71-5.
4. Cockcroft DW. Non allergic airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 111-9.
5. Sterk PJ, Timmers MC, Dijkman JH. Maximal airway narrowing in human in vivo: Histamine compared with methacoline. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 714-8.
6. Sterk PJ, Daniel EE, Zamel N, Hargreave FE. Limited bronchoconstricts to methacholine using partial flow-volume curves in non asthmatic subjection. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 272-7.
7. Page CP, Cotter T, Kilfeather S. Effect of chronic theophylline treatment on the methacholine dose-response curve in allergic asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1998; 12: 24-9.
8. Bel EH, Timmers MC, Zwinderman AH. The effect of inhaled corticosteroids on the maximal degree of airway narrowing to methacholine in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 109-13.
9. Wong AG, O'Shaughnessy AD, Walker CM. Effects of long-acting and short-acting β agonists on methacholine dose-response curves in asthmatics. *Eur Respir J* 1997; 10: 330-6.
10. James AL, Paré PD, Hogg JC. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 242-6.
11. Sterk PJ. The determinants of the severity of acute airway narrowing in asthma and COPD. *Respir Med* 1992; 86: 391-6.
12. Cockcroft DW, Parland CP, Britto SA. Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to allergen. *Lancet* 1993; 342: 833-7.
13. Cockcroft DW, O'Byrne PM, Swystun VA. Regular use of inhaled albuterol and the allergen-induced late asthmatic response. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 44-9.
14. Cheung D, Timmers MC, Zwinderman AH. Longterm effects of a long-acting beta-2 adrenoceptor agonists, salmeterol on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *The New Engl J Med* 1992; 327: 1198-203.
15. Bhagat R, Kalra S, Swystun V. Rapid onset of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. *Chest* 1995; 108: 1235-9.
16. Bel EH, Zwinderman AH, Timmers MC. The protective effect of a beta-2 agonist excessive airway narrowing in response to bronchoconstrictor stimuli in asthma and chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1991; 46: 9-14.
17. Finnerty JP, Lee C, Wilson S. Effects of theophylline on inflammatory cells and cytokines in asthmatic subjects: A placebo-controlled parallel group study. *Eur Respir J* 1996; 9: 1672-7.
18. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994; 343: 1006-8.
19. Mascali JJ, Cuietusa P, Negri J. Anti-inflammatory effects of theophylline: Modulation of cytokine production. *Annals of Allergy Asthma and Immunology* 1996; 77: 34-8.
20. Aubier M, Barnes PJ. Theophylline and selective phosphodiesterase inhibitors as anti-inflammatory drugs in the treatment of bronchial asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 996-1000.
21. Pretolani M, Goldman M. IL-10: A potential therapy for allergic inflammation? *Immunology Today* 1997; 18: 277-80.
22. Aubier M, Neukirch C, Maachi M. Effects of slow-release theophylline on nasal antigen challenge in subjects with allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1998; 11: 1105-10.
23. Lagente V, Pruniqux M, Junien JL. Modulation of cytokine-induced eosinophil infiltration by phosphodiesterase inhibitors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1720-4.
24. Gemircioğlu B, Yıldırım N, Gürel N ve ark. Bronşiyal astmada teofilinin lenfosit aktivasyon belirleyicilerine etkileri. XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi, SB 1996: 10.
25. Morali T, Yılmaz A, Erkan F ve ark. Efficacy of inhaled budesonide and oral theophylline in asthmatic subjects. *ERS Annual Congress* 12 1998;(Supp 28): 3625.
26. Magnussen H, Reuss G, Jörres R. Methylxanthines inhibit exercise-induced bronchoconstriction at low serum

- theophylline concentration and in a dose-dependent fashion. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 531-7.
27. Ward AJM, McKenniff M, Evans JM, et al. Theophylline-an immunomodulatory role in asthma? *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 518-23.
28. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. National Institute of Health Publication Number. 97-4053, October 1997.
29. Cockcroft DW. Bronchial inhalation tests. Measurement of bronchial responsiveness. *Annals of Allergy* 1985; 55: 527-33.
30. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM. Immunomodulation by theophylline in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1907-14.
31. Barnes PJ, Pauwells RA. Theophylline in the management of asthma: Time for reappraisal? *Eur Respir J* 1994; 7: 579-91.
32. Spatofoza M, Chiappara G, Merendino AM. Theophylline suppresses the release of tumour necrosis factor - α by blood monocytes and alveolar macrophages. *Eur Respir J* 1994; 7: 223-8.
33. Weinberger M, Handeles L. Slow-release theophylline; rationale and basis for product selection. *N Engl J Med* 1983; 308: 760-4.
34. Weinberger M. The pharmacology and therapeutic use of theophylline. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 525-37.
35. Martin RJ, Cicutto LC, Ballard RD. Circadian variations in theophylline concentrations and the treatment of nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 475-8.
36. Evans DJ, David MB, Taylor DA. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *The New Engl J Med* 1997; 337: 1412-8.
37. Holgate ST. The immunology of mild asthma. *J Allergy and Clin Immunol* 1996; 5: 57-66.
38. Crescioli S, Spinazzi A, Plebani M. Theophylline inhibits early and late asthmatic reactions induced by allergens in asthmatic subjects. *Ann Allergy* 1991; 66: 245-51.
39. Gemircioğlu B, Tosun GA, Sözer K. Bronş hiperreaktiflerde teofilin etkileri. *TÜSAD Ulusal Kongresi XXIII, TP11*, 1995.
40. Kayık A, Tufan M, Erdiç E. Teofilinin bronş reaktivitesi üzerine etkisi. *Solunum* 1994; 17: 428-33.

Yazışma Adresi:

Dr. Tülin YILMAZ

PTT Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği

81126, Bostancı, İSTANBUL