

KOAH OLGULARINDA TEOFİLİNİN YAN ETKİLERİ İLE HASTA YAŞI VE KAN ELEKTROLİTLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN SIDE EFFECTS OF THEOPHYLLINE IN COPD PATIENTS WITH PATIENT AGE AND BLOOD ELECTROLYTES

Ahmet YILMAZ¹ **Cengizhan SEZGİ**² **Hatice YILMAZ**³ **Halis TANRIVERDİ**⁴

¹T.C. Sağlık Bakanlığı, Aile Hekimliği, Van

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları, Diyarbakır

³T.C. Sağlık Bakanlığı, Göğüs Hastalıkları, Van

⁴Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği, Diyarbakır

Anahtar sözcükler: Teofilin, Kan elektrolit düzeyleri, KOAH

Key words: Theophylline, side effects, blood electrolyte levels, COPD

Geliş tarihi: 12 / 08 / 2011

Kabul tarihi: 12 / 09 / 2011

ÖZET

Metilksantin grubu ilaçlar ucuz olması ve inhaler grubu ilaçlar gibi hasta uyum sorunu olmaması nedeniyle KOAH tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanımlarını sınırlayıcı en önemli nedenler; bronkodilatör etkilerinin diğer bronkodilatör grup ilaçlardan daha az olması, terapotik kan düzeylerinin dar olması ve diğer ilaçlarla sık etkileşmeleridir.

Bu çalışmada KOAH tanısı ile İV veya oral teofilin kullanan hastalarda, serum teofilin seviyesi ve yaş grupları ile teofiline bağlı oluşan yan etkiler ve kan sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), Klor (Cl) ve glukoz seviyeleri arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışmaya, KOAH nedeni ile takip edilen toplam 65 hasta alındı. Birinci gruba (21 hasta) standart tedavi olarak inhale kortikosteroid, kısa ve uzun etkili beta2-agonist verildi. İkinci gruba (44 hasta) ise standart tedaviye ek olarak 600 mg/gün dozunda teofilin eklendi. İkinci gruptaki hastalarda 60 yaş altı ve 60 yaş

SUMMARY

Methylxanthine group drugs are used widely due to become cheap and no patient drug compliance problem such as inhaled medications. The most important limiting reasons their uses are having less bronchodilator effects than other bronchodilators, small therapeutic blood levels interval and frequently interacts with other drugs. In this study, we analyzed the kinds and frequency of theophylline-related side effects, due to the many interactions with other drugs in the COPD and asthma patients' receiving intravenous and oral theophylline

For this aim, relationship between the serum levels of theophylline and Na, K, Ca, Cl, glucose was investigated Total 44 COPD and asthma patients were subjected to study.

The average age of patients was 61±5. Serum theophylline Na, K, Ca, Cl and glucose levels

üstü olarak ikiye ayrıldı; plazma teofilin seviyeleri ve oluşan yan etkiler açısından değerlendirildi. Teofilin alan gruptaki 6 hastada tremor, 4 hastada taşikardi, 3 hastada epigastrik bölgede yanma şikâyetleri mevcuttu ve teofilin almayan gruptan anlamlı artmış olarak bulundu. Teofilin kullanan grupta ortalama teofilin seviyesi 13.2 ± 4.1 µg/L olarak ölçüldü. Altmış yaş altı ve 60 yaş üstü her iki grupta da teofilin seviyeleri benzerdi. Tremor gelişen hastaların serum ortalama teofilin seviyesi 16.1 µg/ml, taşikardi gelişen hastaların 14.5 µg/ml, epigastrik bölgede ağrı şikâyeti olan hastaların 9.25 µg/ml düzeyindeydi. Teofilin kullanan 60 yaş üstü hastalarda yan etkiler daha belirgindi. Uygulanan dozda elde edilen serum teofilin seviyelerinin Na, K, Ca, Cl ve glukoz seviyelerini değiştirmedığı ve hayatı tehdit eden yan etkilerin ortaya çıkmadığı görüldü.

Sonuç olarak teofilinin önerilen terapötik kan düzeyleri aralığında kullanılsa bile yan etkilerin ortaya çıkabildiği, bu etkilerin özellikle yaşlı hastalarda daha belirgin olduğunu saptadık. Bununla birlikte teofilin kullanan hastaların plazma teofilin düzeyleri yanında klinik olarak da dikkatli bir şekilde takibi gerekmektedir.

GİRİŞ

Metilksantin grubu ilaçlardan olan teofilin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi hava yolunda obstrüksiyonla seyreden hastalıklarda sıklıkla kullanılmaktadır. Teofilinin bronkodilatör etkisinin yanında katekolamin salınımını arttırıcı, diürez yapıcı, diyafragma ve solunum kaslarını güçlendirici etkileri ve antiinflamatuvar etkileri vardır (1,2). Ayrıca ucuz olması ve inhalerler gibi hasta uyumu sorunu olmaması nedeniyle inhaler bronkodilatörler ve steroidlere ek olarak kullanılmaktadır. Kullanımlarını sınırlayan en önemli nedenler; bronkodilatör etkinliklerinin diğer bronkodilatör grup ilaçlardan daha az olması, terapötik kan düzeyinin dar olması, diğer ilaçlarla etkileşmesi ve yan etkilerinin olmasıdır. Teofilinin kan düzeyleri ile bronkodilatör etkisi arasında yakın bir ilişki vardır. Maksimum bronkodi-

were measured for all patients. ECG's of patients were evaluated. The side effects were recorded during the therapy. Tremor in 6 patients, tachycardia in 4 patients, epigastric burning/pain in the stomach in 3 patients were observed. Serum theophylline values in tremor developed patients was about 16.1 µg/ml, in tachycardia developed patients was about 14.5 µg/ml, in epigastric burning/pain developed patients was about 9.25 µg/ml. Theophylline derived side effects was not observed in COPD patients. Serum theophylline levels did not affect serum Na, K, Ca, Cl and glucose levels and life-threatening side-effects did not observed in applied dose.

As a result, side effects of theophylline can occur even if used in the recommended therapeutic blood levels. we found that these effects are especially more pronounced in elderly patients. Therefore, theophylline user patients should carefully monitored clinically beside of the monitoring plasma theophylline levels during theophylline administration

latör etki için kan düzeylerinin $10-20$ µg/ml arasında olması önemlidir (3,4). Bu düzeyleri aynı zamanda teofilinin güvenli kullanımı için önerilen terapötik aralıktır (4). Teofilinin en çok bilinen yan etkileri taşikardi, çarpıntı, bulantı ve diğer gastrointestinal rahatsızlıklar, baş ağrısı, santral sinir sistemi uyarısı, uykusuzluk, aritmiler, tremor ve konvülsiyondur (5). Ayrıca hiperglisemi, metabolik asidoz, hipokalemi, hipofosfatemi, hipokalsemi yada hiperkalsemi yapabilir. Teofilin toksisitesi genellikle dozla ilişkilidir. Bazen terapötik aralıkta bile yan etkilerin ortaya çıkabildiği belirtilmektedir (6). Özellikle ileri yaşta teofilin kullanımında yan etki açısından dikkatli olunması gerektiği belirtilmektedir.

Plazma teofilin düzeyi ile ortaya çıkan yan etkileri araştıran çalışmalar vardır. Ancak kan teofilin düzeyi ve bu ilacı kullanan hasta yaşı ile oluşan yan etkiler ve plazma elektrolit-

leri arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma mevcuttur.

Biz bu çalışmada KOAH nedeni ile teofilin alan hastaların, serum teofilin seviyesinin, hasta yaşına bağlı olarak oluşabilecek yan etkiler ve kan Na, K, Ca, Cl ve glukoz seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya prospektif olarak Ocak 2010 - Ağustos 2010 tarihleri arasında Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Dicle Üniversitesi Göğüs hastalıkları servislerinde yatarak tedavi gören ağır evre 65 KOAH hastası dahil edildi. KOAH tanısı Toraks Derneği kriterlerine göre konuldu (1). Diabetes mellitus, böbrek ve kalp hastalığı gibi ek bir hastalığı olan olgular çalışmaya alınmadı. Hastalar ayrıca kan teofilin düzeyini etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, sigara öyküleri ve mevcut şikayetleri kaydedildi. Fizik muayeneleri ve solunum fonksiyon testleri yapıldı, EKG'leri çekildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (21 hasta) standart tedavi olarak inhale kortikosteroid, kısa ve uzun etkili

beta2-agonist verildi. İkinci gruba (44 hasta) ise standart tedaviye ek olarak 600 mg/gün dozunda teofilin eklendi. Bu gruptaki hastaların tedavi başlangıcında, tedavinin beşinci gününde ve yan etki oluşmuş ise aynı günde, serum teofilin, Na, K, Ca, Cl ve glukoz seviyeleri ölçüldü.

Çalışmada iki grubun kategorik değişkenlerinin karşılaştırılmasında ki-kare (chi-square), normal dağılıma uygunluk göstermeyen farklı iki grup arasındaki sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilerek, karşılaştırmalarda p değeri < 0.05 olması durumunda anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 21 kadın, 44 erkek olmak üzere toplam 65 KOAH hastası alındı. Hastaların tümünde sigara içme öyküsü mevcuttu ve tümü sigarayı bırakmıştı. Hastaların demografik verileri ve oluşan yan etkiler Tablo 1'de gösterilmektedir. Teofilin verilen hastaların altısında tremor, dördünde taşikardi ve üçünde epigastrik bölgede yanma şikâyetlerinin geliştiği

Tablo 1. Hastaların demografik verileri.

	Grup 1	Grup 2	p
Yaş (yıl)	61.3 \pm 5.4	62.4 \pm 6.1	>0.05
Cinsiyet			
Erkek n(%)	14(66.7)	30(68.2)	>0.05
Kadın n(%)	7(33.3)	14(31.8)	>0.05
Sigara Paket/yıl	46 \pm 7	47 \pm 9	>0.05
FVC (%)	63.4 \pm 9.2	61.1 \pm 10.5	>0.05
FEV1 (%)	48.3 \pm 8.6	45.1 \pm 7.3	>0.05
FEV1/FVC (%)	53.4 \pm 8.3	51.7 \pm 9.4	>0.05
Kan teofilin düzeyi μ g/L	0	13.2 \pm 4.1	
Tremor n(%)	0	6(13.6)	<0.001
Taşikardi n(%)	1(4.7)	4(9.1)	<0.05
Epigastrik ağrı n(%)	0	3(6.8)	<0.05

FVC: Zorlu vital kapasite, FEV1: Zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde çıkan volüm

Tablo 2. Teofilin alan hasta grubunda yan etki oluşan ve oluşmayan hastaların teofilin seviyeleri (µg/ml).

Yan Etki	Yan etki oluşan hastalarda Ortalama teofilin (n=13)	Yan etki oluşmayan hastalarda Ortalama teofilin (n=31)	p
Tremor	16.1	12.9	>0.05
Taşikardi	14.5	12.9	>0.05
Epigastrik ağrı	9.2	12.9	>0.05

Tablo 3. Teofilin alan hasta grubunda yaş grupları ile kan teofilin ve oluşan yan etkiler arasındaki ilişki.

Yaş grupları	Hasta sayısı	Teofilin düzeyi (µg/ml)	Tremor	Taşikardi	Epigastrik ağrı
41-50	4	11.7	0	0	1
51-60	14	12.8	2	1	0
61-70	17	13.5	3	2	1
>70	9	13.9	1	1	1
Toplam	44	13.2	6	4	0

gözlendi. Grup 1 ile karşılaştırıldığında Grup 2'deki hastalarda oluşan yan etkilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 1).

Teofilin alan grubun ortalama kan teofilin düzeyi 13.2±4.1 µg/L (7.2-19.6 µg/L) olarak ölçüldü. Oluşan yan etkiler ve ortaya çıktığı teofilin seviyeleri sırasına göre tremorda ortalama 16.1 µg/L, taşikardide ortalama 14.5 µg/ml ve epigastrik ağrıda ortalama 9.25 µg/ml olarak ölçüldü. Teofilin kullanan hastalar içinde yan etki oluşan ve oluşmayan hastaların kan teofilin seviyeleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 2).

Teofilin kullanan Grup 2 hastalarında kan teofilin düzeyleri ile yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05) (Tablo 3). Hastaların 60 yaş üstünde olanlarda yan etkiler 60 yaş altındakilerden sık bulundu (p<0.05).

Grup 1 ve Grup 2'nin plazma elektrolitleri ve glikoz düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4). Ancak Grup 2'deki iki hastada hipokalemi mevcuttu.

Tablo 4. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların ortalama plazma elektrolit düzeyleri.

	Grup 1	Grup 2	p
Glukoz (mg/dl)	95.3±11.6	97.4±10.7	>0.05
Na (mmol/L)	138.3±2.3	137.9±3.5	>0.05
K (mmol/L)	4.5±0.6	4.3±0.7	>0.05
Cl (mg/dl)	102.2±2.1	102.4±2.4	>0.05
Ca (mg/dl)	9.1±1.2	9.3±1.3	>0.05

Na: Sodyum, K: Potasyum, Cl: Klor, Ca: Kalsiyum

TARTIŞMA

Çalışmamızda terapötik aralık içindeki hastalarda teofiline bağlı yan etkiler gözledik. Tedavi etkinliğinin sağlanması için önerilen terapötik aralık 10-20 µg/ml'dir (7). Teofilinde toksisite dozla ilişkili olup yan etkiler genellikle 20 µg/ml üzerinde görüldüğü bildirilmektedir (8,9). Son yıllarda teofilin plazma düzeyini 8-12 µg/ml'de tutmayı öneren çalışmalar da vardır (10). Serum teofilin seviyesi 30 µg/ml olan hastalarda konvülsiyon bildirilmiştir (11). İngiltere'de 2002 yılında yüksek plazma teofilin düzeyi olan 585 hastanın 39'unda kardiyak aritmi gibi majör yan etkiler gözlenmiş ve bunların 7 tanesi ölümle sonuçlanmıştır (12).

Cheng ve ark. yaptıkları çalışmada serum teofilin seviyesi terapötik aralıkta olan hastalarda herhangi bir yan etki gözlenmediğini bildirmiştir (13). Ancak teofilinin önerilen terapötik aralıktaki yan etkilere neden olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (14,15). Çalışmamızda da tüm hastaların serum teofilin seviyeleri terapötik aralıktaydı. Buna rağmen tremor, taşikardi ve epigastrik ağrı yan etkiler olarak gözlemlendi. Özellikle epigastrik ağrının düşük teofilin düzeylerinde bile (9.25 µg/ml) ortaya çıkması, teofilinin yan etkilerini izlemek açısından sadece kandaki seviyelerinin ölçülmesinin yeterli olmadığını, hastaların kliniklerinin de dikkatlice takip edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Yaşlılarda ilaçların farmokokinetiğinde değişiklikler olmaktadır. Özellikle 60 yaş üzeri hastalarda teofilin klerensinin azalması ve proteinlere bağlanma oranının yaşlılardaki albümin düzeyindeki düşüğe bağlı olarak azalması, kan teofilin düzeyini arttırabilir. Bu nedenle 60 yaş üzeri grupta doz ayarlanması yapılmasını öneren çalışmalar vardır (16,17).

Arminjo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; 60-80 yaş arası KOAH'lı hastalarda teofilinin farklı farmakokinetiğe sahip olduğunu bildirilmiştir. Ancak bu popülasyonda yaş ile ilaç klirensi arasında belirgin bir korelasyon bulunamamıştır (18). Cheng ve ark.'nın çalışmasında farklı yaş gruplarının (55-74 yaş ve 75-90 yaş) 2 aylık teofilin tedavisinden sonra serum teofilin seviyeleri ölçülmüş ve yaş grupları arasında belirgin farklılık bulunamamıştır (13). Bu çalışmalara uygun olarak biz de çalışmamızda 60 yaş üstü hastaların kan teofilin düzeylerini 60 yaş altındakilerle benzer bulduk.

Yaşlılarda toksisite daha düşük kan düzeylerinde ortaya çıkabilmektedir (19). Japonya'da yapılan bir çalışmada 65 yaş üstü teofilin

kullanan 3810 hasta'nın 179 (%4.7)'unda yan etki geliştiği, bunlarında sadece 6'sının ciddi düzeyde olduğu bildirilmiştir. Yaşlı hastalar için teofilin kullanımının güvenli olduğu belirtilmiştir (20). Ancak yaşlılarda teofilinin önerilen terapötik aralıkta taşikardi ve aritm gibi yan etkilerin ortaya çıktığını gösteren çalışmalar da vardır (21,22) Shannon ve Lovejoy hayatı tehdit eden teofilin intoksikasyonunda ileri yaşın serum konsantrasyonundan daha önemli olduğunu göstermişlerdir (23). Biz de 60 yaş üstü hastalardaki yan etkilerin 60 yaş altındakilerden daha sık olduğunu gözledik. Bu yaş grubundaki hastaların sadece kan teofilin düzeyi ile değil aynı zamanda klinik durumlarının da takip edilmesi gerekmektedir.

Cheng ve ark. 55-74 ile 75-90 yaş gruplarını elektrolit bozuklukları açısından değerlendirmiş ve iki grupta da belirgin elektrolit bozukluğu saptamamışlardır (13). Ancak ilk grubun potasyum düzeyinin, normal aralık içinde olmakla birlikte diğer gruptan %5 daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Uzun dönem teofilin kullanımının elektrolit düzeylerinde bozukluk yapabildiğini gösteren çalışmalar vardır (24,25). Teofilinin hipokalemiye neden olduğu, bildirilen vaka sayısı az olmasına rağmen hiponatremi de yapabildiği, ilacın bu etkisinin dikkate alınması gerektiği bildirilmiştir (26-28). Ayrıca hiperkalsemi yapığına dair yayınlarda vardır (29).

Bizim çalışmamızda da benzer olarak, teofilin kullanan gruptaki iki hastada hipokalemi görülmekle birlikte, istatistiksel olarak diğer gruptan farklı değildi. Diğer elektrolitler ve glikoz seviyeleri ile teofilin düzeyleri arasında bir korelasyon gözlemedik. Benzer şekilde elektrolitler ve glikoz seviyeleri ile artan yaş arasında da bir korelasyon yoktu. Yine de plazma elektrolitlerindeki küçük değişiklikler, özellikle yaşlı hastalarda daha

belirgin yan etki oluşturab ileceğinden takip gerekmektedir.

Çalışmamızda hastaların hiçbiri bronkodilatör tedaviye ek olarak başka bir ilaç kullanmamaktaydı. Bu nedenle teofilinin diğer ilaçlarla olan etkileşimi değerlendirilemedi. Ayrıca hasta sayısının nisbeten az olması istatistiksel değerlendirmenin çalışmaya katkısını sınırlandırmıştır.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda, KOAH nedeni ile teofilin alan hastaların teofilin seviyelerinin yaşla değişmediği görüldü. Tremor gibi yan etkilerin düşük teofilin düzeylerinde bile ortaya çıktığını gözledik. Özellikle 60 yaş üstü olan hastalarda daha çok yan etki geliştiğini saptadık. Yaşlı hastaların sadece kan teofilin düzeyi ile değil aynı zamanda klinik durumlarının da takip edilmesinin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2010; Ek 2.
2. Fragoso CA, Miller MA. Review of the clinical efficacy of theophylline in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. American Review of Respiratory Disease 1993; 147: 40-7.
3. Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. Proc Am Thorac Soc 2005; 2(4): 334-339; discussion 340-331.
4. Kayaalp SO, editor. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11th ed. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık, 2005.
5. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive pulmonary disease. Thrax 1993; 48: 227-32.
6. Çelik G. KOAH'da bronkodilatör tedavi, editör Çöplü L, poyraz yayıncılık 2007; 9-33.
7. Elenbaas, RM, Payne, VW Prediction of serum theophylline levels. Ann Emerg Med 1984; 13: 92-6.
8. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167(6): 813-8.
9. Eshleman SH, Shaw LM. Massive theophylline overdose with atypical metabolic abnormalities. Clin Chem 1990; 36: 398-9.
10. NAEPP Working Group Report. Considerations for diagnosing and managing asthma in the elderly. National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH publication No. 96-3662, 1996.
11. Dellen RG. Seizures From Theophylline Use. West J Med 1983; 138: 415.
12. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, Jr, et al 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 2003; 21: 352-421.
13. Cheng-Yu Chen, MD, Kuang-Yao Yang, MD, Yu-Chin Lee, et al. Effect of Oral Aminophylline on Pulmonary Function Improvement and Tolerability in Different Age Groups of COPD Patients. Chest 2005; 128: 2088-92.
14. Levine JH, Michael JR, Guarnieri T. Multifocal atrial tachycardia: a toxic effect of theophylline. Lancet 1985; 1: 12-4.
15. Bittar G, Friedman HS. The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. Chest 1991; 99: 1415-20.
16. Sifton DJ, editor. Physicians Desk Reference. 57th ed. Montvale: Thomson PDR; 2003.
17. Abernethy DR, Arnold GJ, Azarnoff D, editors. Mosby's Drug Consult. St. Louis: Mosby Inc, 2002.
18. Armijo, JA, Sanchez, BM, Peralta, FG, et al. Pharmacokinetics of an ultralong sustained-release theophylline formulation when given twice daily in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: monitoring implications. Biopharm Drug Dispos 2003; 24: 165-71.
19. Self TH, Demirkan K. Maintenance drug therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Manag Care 1999; 5: 91-100.

20. Ohta, K, Fukuchi, Y, Grouse, L, et al A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. *Respir Med* 2004; 98: 1016-24.
21. Levine JH, Michael JR, Guarnieri T. Multifocal atrial tachycardia: a toxic effect of theophylline. *Lancet* 1985; 1: 12-41.
22. Bittar G, Friedman HS. The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. *Chest* 1991; 99: 1415-20.
23. Shannon M, Lovejoy Jr. FH. The influence of age vs peak serum concentration on life-threatening events after chronic theophylline intoxication. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2045-8.
24. Yohannes, AM, Hardy, CC Treatment of chronic obstructive pulmonary disease in older patients: a practical guide. *Drugs Aging* 2003; 20: 209-28.
25. Cydulka, RK, Rowe, BH, Clark, S, et al. Emergency department management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly: the Multicenter Airway Research Collaboration. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 908-91.
26. Salem N, Rispoli P, Lasseur C, Pellegrin JL, Leng B. (Severe hyponatremia and hypokalemia induced by a moderate overdose of theophylline). *Presse Med* 1994; 23(3): 140.
27. Dreiherr J, Porath A. Severe hyponatremia induced by theophylline and trimethoprim. *Arch Intern Med* 2001; 161(2): 291-292.
28. Liberopoulos EN, Alexandridis GH, Christidis DS, Elisaf MS. SIADH and hyponatremia with theophylline. *Ann Pharmacother* 2002; 36(7-8): 1180-2.
29. İtoh Y, Tsurumi Y, Kmura T, et al. A case of theophylline induced hypercalcemia. *Nippon jinzo Gakkai Shi* 2007; 49(4): 446-51.

Yazışma Adresi:

Dr. Hatice YILMAZ
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları,
DİYARBAKIR
e-posta: drahmet_007@yahoo.com
