

TEOFİLİNİN DUCHENNE MUSKÜLER DİSTROFİLİ HASTALARDA UYKUyla İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI VE SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Baykal TÜLEK*, Levent TABAK*, Çağlar ÇUHADAROĞLU*, Aysu KIYAN**,
Piraye SERDAROĞLU***, Emine KOÇYİĞİT*

ÖZET

Bu çalışma, Duchenne müsküler distrofi hastalarda, teofilin'in uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ve solunum fonksiyon testleri üzerine etkisini araştırmak üzere yapıldı. Uyku testleri (gece boyu hava akımı, torakoabdominal hareketler, oksihemoglobin satürasyonu, nabız takibi) yapılan hastalarda aynı sabah bazal solunum fonksiyon testleri yapıldıktan sonra uzun etkili teofilin preparatı başlandı. İki hafta sonra yapılan teofilin serum düzeyi kontrolünde terapötik dozlarda teofilin düzeyi saptanan hastalarda uyku ve solunum fonksiyon testleri tekrarlandı ve sonuçlar Wilcoxon testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Teofilin apne-hipopne indeksini anlamlı şekilde düşürürken, desatürasyon indeksi ve gecelik minimum satürasyonda anlamlı bir değişiklik meydana getirmede ve taşikardiyi artırdı. Solunum fonksiyon testlerinden sadece maksimal inspiriyum basıncı (P_{İmax}) anlamlı bir şekilde artarken, diğerleri değişmedi. Sonuç olarak DMD'li hastalarda, teofilin uykuya ilişkin solunum bozukluklarını düzeltti ve P_{İmax}'ı yani inspiratuar solunum kas kontraktilesini artırdı ancak desatürasyon indeksi ve minimum satürasyon üzerine etki etmedi.

Anahtar kelimeler: teofilin, Duchenne müsküler distrofi, uyku-apne

SUMMARY

The effect of theophylline on sleep related ventilatory disturbances and pulmonary function tests in patients with Duchenne muscular dystrophy: This study was performed in order to investigate the effects of theophylline on sleep related ventilatory disturbances and pulmonary function tests in patients with Duchenne muscular dystrophy. Theophylline was prescribed following a pulmonary function test in the morning of sleep study. Two weeks later sleep study and pulmonary function tests were repeated if therapeutic serum levels of theophylline reached, and results were evaluated by Wilcoxon test. Theophylline decreased apnea-hypopnea index markedly but did not affect on desaturation index and minimum saturation level at night and increased tachycardia. P_{İmax} was the only increased parameter among pulmonary function test parameters. In conclusion, theophylline improved sleep related ventilatory disturbances and increased P_{İmax} as a reflection of increased contractility of inspiratory muscle strength but did not changed desaturation index and minimum saturation level at night.

Key words: Theophylline, Duchenne muscular dystrophy, sleep-apnea

GİRİŞ

Duchenne müsküler distrofi (DMD) iskelet kaslarını tutan, X kromozomuna bağlı resesif kalıtım gösteren, progresif ve ölümcül bir hastalıktır. Hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilen uyku ve solunum sorunları oldukça iyi tanımlanmıştır (1,2,3). DMD'li hastalar-

da solunum kaslarının tutulmasına bağlı olarak özellikle geceleri ortaya çıkan hipoventilasyon ve daha sonra gelişen solunum yetersizliğinin tedavisinde noninvaziv mekanik ventilasyon kullanımı eğilimi giderek ağırlık kazanmaktadır (4). Ancak bu cihazların kullanımını ile ilgili pratik ve ekonomik sorunlar

Mecmuaya geldiği tarih: 12.07.2001

* İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

** İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

*** İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

göz önüne alındığında, hasta ile işbirliğinin daha iyi olabileceği farmakolojik bir tedavi tercih sebebi olabilir (5). Bu, özellikle ülkemizde büyük şehirler dışında çalışan hekimler ve yaşayan hastalar için çok daha önemlidir, zira noninvaziv mekanik ventilasyon cihazlarının hastalara sağlanması, bunların periyodik bakımlarının yaptırılması maalesef her şehirde mümkün değildir.

Metillenmiş bir ksantin derivativesi olan teofilin, uzun yıllardır bronkodilatör olarak kullanıldığı gibi son yıllarda solunum kasları üzerine inotrop etkisi ve solunum merkezi stimulanı gibi etkilerinin ortaya konulması ile klinik kullanımı artmış bir ilaçtır.

Bu bilgiler ışığında teofilinin DMD'li hastalarda yararlı etkileri olabileceğini düşünerek deneysel klinik bir çalışma ile teofilinin DMD'li hastalarda uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ve solunum fonksiyon testleri üzerine etkisini araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Hastalar: Çalışmaya klinik, enzimatik, elektromiyografik ve kas biyopsisi örneklerinin değerlendirilmesi ile ve Avrupa Nöromusküler Merkezi DMD tanı kriterleri (6) doğrultusunda tanı konulmuş olan 8-22 yaşları arasında 14 hasta alındı. Solunum yolu enfeksiyonu ve endotrakeal ventilasyon gerektiren akut solunum yetersizliği bulunan, ciddi nefes darlığı, ortopne, paradoksal solunum veya siyanoz gibi kalp ve solunum yetersizliği bulguları, uyku apne sendromu düşündürecek yakınmaları (uyku bozukluğu, gündüz artmış uykululuk veya sabahları baş ağrısı vs.) gibi hastalar ve teofilin kullanımının riskli olabileceği kardiyak ritm düzensizliği, karaciğer hastalığı, gastrointestinal yakınması olan hastalar çalışmaya alınmadılar.

Metod: Hastalar ve aileleri çalışma konusunda bilgilendirilerek sözlü onayları alındı.

Daha sonra hastalar, solunumsal yakınmalar ve uykuya ilgili solunum bozukluklarını belirlemek amacı ile yakınmalar açısından sorgulandı. Fizik muayeneleri yapıldı. Bütün hastalara çalışma başlangıcında ve 2 haftalık teofilin kullanımı sonrasında uyku çalışmaları ve solunum fonksiyon testleri yapıldı. Bütün hastalarda uyku çalışmaları, Oxford Medilog MA-S cihazında yapıldı. Çalışma sırasında gece boyunca; indüktans pletismograf ile göğüs ve karın hareketleri, oronazal termistör ile hava akımı ve parmak oksimetresi ile oksihemoglobin saturasyonu ve nabız izlendi. Uyku çalışmasını takibeden sabah solunum fonksiyon testleri hasta dik oturur pozisyonda iken Sormedics Vmax 229 cihazında yapıldı. Tüm testlerde hastalara tekrarlanabilir (sonuçlar arasında %10'dan daha az fark olacak şekilde) en az 2 ölçüm yaptırıldı. Skolyoz nedeni ile boy ölçümü yapılamayan hastalarda kulaç mesafesi kullanıldı. Hastaların yaş grubuna uygun referans değerleri kullanılarak demografik bilgileri doğrultusunda her bir ölçüm için beklenen değerler hesaplandı. Bütün hastalarda zorlu vital kapasite (ZVK), zorlu vital kapasite 1. saniye (ZVK1), maksimal volan-ter ventilasyon (MVV), maksimum respiratuvar basınç (P_İmax ve P_Emax) ölçümleri yapıldı.

Çalışmaya alınan hastalarda başlangıç ölçümleri alındıktan sonra kilo ve yaşa göre ayarlanan dozlarda yavaş salınımlı teofilin preparatı günde iki kez kullanılmak üzere başlandı. İki haftalık kullanım sonrası sabah dozundan 4 saat sonra kan teofilin düzeyi ölçüldü ve serum teofilin düzeyleri 8-20 µ/ml olanlarda uyku çalışması ve solunum fonksiyon testleri tekrarlandı. Yeterli serum teofilin düzeyi saptanamayanlarda ise doz ayarlanması yeniden yapılarak istenilen düzeylere erişildiğinde testler tekrarlandı.

Veriler InStat 2 bilgisayar programında değerlendirildi. İstatistiksel karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapıldı.

BULGULAR

Toplam 14 hastaya uyku testi yapıldı ve 1 hasta solunum fonksiyon testleri için uyum sağlayamadığından çalışma dışı bırakıldı. Başka bir hastada teofilin kullanımı sonrası bulantı ve kusma ortaya çıktığı için kendi isteği ile çalışmadan ayrıldı. Çalışma 12 hasta ile tamamlandı. Çalışmaya alınan tamamı erkek hastaların yaşları 12-17 arasında değişmekteydi. (ortalama yaş: 13.83 ± 1.46 yıl).

Teofilin kullanımı öncesi ve sonrası uyku testi parametreleri Wilcoxon test ile karşılaştırıldığında (Tablo 1), teofilin sonrası; apne-hipopne indeksinin (AHİ) 19.16' dan 10.58'e ($p=0.0098$) ve apne indeksinin (Aİ) 8.5'den 3.83'e ($p=0.0059$) belirgin bir şekilde geriledikleri saptandı. Oksijenizasyonu gösteren parametrelerdeki farklılık ise anlamlı değil-

di; desatürasyon indeksi 11.50'den 7.25'e gerilemişti ancak gece boyu minimum satürasyon 76.83'den 79.58'e yükselmişti. Gece boyu nabız izlenimlerinde ise teofilin sonrası taşikardi sayısının çok belirgin arttığı görüldü; başlangıçta 29.83/gece iken teofilin sonrası 115.83/gece'ye yükselmişti ($p=0.0015$).

Solunum fonksiyon testlerinde teofilin kullanımından sonra meydana gelen değişiklikler ise Tablo 2'de görülmektedir. Solunum fonksiyon testlerinde meydana gelen tek anlamlı değişiklik maksimal inspiryum basıncının % beklenen olarak başlangıçta 70.33'den teofilin sonrası 84.41'e yükselmesi idi ($p=0.0015$). Bu parametrenin dışında ZVK'nın %61.41'den %63.50'ye, ZVK1'in %65.16'dan %66'ya, maksimal volanter ventilasyon'un %57.75'den %62.16'ya ve maksimal ekspiryum basıncının %36.33'den %40.33'e yükselmesi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 1. Teofilinin uyku testleri üzerine etkisi

Uyku testi	Teofilin öncesi ortalama (min-max)	Teofilin sonrası ortalama (min-max)	P
AHİ	19.16 (4-78)	10.58 (0-35)	0.0098
Aİ	8.50 (1-46)	3.83 (0-14)	0.0059
Dİ	11.50 (1-76)	7.25 (1-34)	0.2500
Min. SAT	76.83 (46-89)	79.58 (52-91)	0.3807
Taşikardi	29.83 (1-83)	115.83 (4-349)	0.0015

AHİ: Apne-hipopne indeksi, Aİ: Apne indeksi, Dİ: Desatürasyon indeksi

Tablo 2. Teofilinin solunum fonksiyon testleri (SFT) üzerine etkisi

SFT (% beklenen)	Teofilin öncesi ortalama (min-max)	Teofilin sonrası ortalama (min-max)	P
ZVK	61.41 (12-85)	63.50 (11-93)	0.2783
ZVK1	65.16 (13-91)	66.00 (12-93)	0.5195
MVV	57.75 (19-84)	62.16 (21-100)	0.1099
Pİmax	70.33 (16-120)	84.41 (24-134)	0.0015
PEmax	36.33 (10-54)	40.33 (13-63)	0.1475

ZVK: Zorlu vital kapasite, ZVK1: Zorlu vital kapasite 1.saniye, MVV: maksimal volanter solunum, Pİmax: maksimal inspiryum basıncı, PEmax: maksimal ekspiryum basıncı

TARTIŞMA

DMD'li hastalarda teofilin kullanımının etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada, teofilinin uyku sırasında görülen ventilasyon bozuklukları üzerine olumlu etkisinin olduğu, buna karşın oksijenizasyon bozukluklarının göstergeleri olan desatürasyon indeksi, minimum satürasyon değerlerinde anlamlı bir değişiklik meydana getirmediği gözlemlendi.

Khan ve arkadaşlarının DMD'li hastalarda teofilin kullanımının uykuya etkisinin araştırıldığı plasebo kontrollü çapraz karşılaştırmalı bir çalışmada, bizim çalışmamızda gözlediğimiz aksine, teofilinin apne sürelerini ve nokturnal hipoksemiye artırdığı bildirilmiştir. İstatistiksel olarak an-

lamalı bulunmadığı halde hem santral hem de obstrüktif apnelerin sürelerinde artmanın yanısıra obstrüktif apnelerin sıklığında artış olduğu bildirilmiş ve bunun nedeni olarak teofilinin üst havayollarını olumsuz etkilemesi gösterilmiştir (7).

Mulloy ve arkadaşlarının plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada ise obstrüktif uyku-apneli 12 hastada 4 hafta oral teofilin kullanımını sonrasında çalışmamızda olduğu gibi apne ve hipopnelerin belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır (8). Obstrüktif uyku-apne üzerine bu iyileştirici etkinin nedeni olarak da teofilinin üst havayolları dilatör kaslarında kontraksiyonu artırarak obstrüktif apneleri azalttığı ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da apnelerin azalması bu mekanizma ile açıklanabilir (2). Zira teofilin sonrası diyafragma kontraktilesinin artmasının dolaylı bir göstergesi olan Pİmax artmış olarak bulunmuş buna karşın apne sayısı azalmıştır. Eğer üst havayolu dilatör kaslarında kontraktilete artışı olmasaydı diyafragma kontraktilesindeki artış tam tersine apne sayısında artışa neden olmalıydı (9).

Mulloy ve ark.(8) çalışmasından farklı olarak Espinoza ve arkadaşlarının plasebo kontrollü çalışmalarında tek gecelik aminofilin infüzyonunun santral apnelerde belirgin azalma sağlarken obstrüktif olaylar üzerine etki göstermediği belirtilmiş olup bu olayın teofilinin uyarıcı etkisinden kaynaklanabileceği savı ileri sürülmüştür (10). Bu iki çalışmanın birbirine karşıt sonuçlara ulaşmış olması, Mulloy ve arkadaşlarının hasta grubunda apnelerin ağırlıklı olarak obstrüktif tipte olması ve uzun dönem oral teofilin kullanımının hızlı intravenöz aminofilin uygulanmasından farklı etkilere yol açtığı şeklinde açıklanabilir.

Bu çalışmalardaki ortak nokta teofilinin uyku kalitesi üzerine olumsuz etki gösteriyor olmasıdır. Espinoza ve arkadaşları çalışmalarında teofilinin uyku kalitesini anlamlı bir şekilde bozduğunu göstermiştir (10). Mulloy

ve arkadaşları da teofilinin obstrüktif uyku apnenin tedavisinde yararlı olabileceğini ancak uyku yapısını belirgin bir şekilde bozduğunu bildirmişlerdir (8). Biz ise çalışmamızda sadece torakoabdominal hareketler, hava akımı, satürasyon ve nabız izlemi yaptığımız için, hasta grubumuzda teofilinin neden olduğu bildirilen uyku kalitesindeki değişiklikleri değerlendiremedik.

Çalışmamızda dikkati çeken bir başka bulgu ise çalışmaya alınan hastalardaki gecelik taşikardi sayısının teofilin kullanımı sonrasında ortalama 29.83/gece'den 115.83/gece'ye artmış olmasıdır (p=0.0015). Teofilinin aritmik etkisi hipoksik hastalarda daha fazladır (11-12). Çalışmamızda da teofilinin desatürasyon üzerine etkisi olmamıştır. Dolayısıyla taşikardi sayısının artması bu hastalarda teofilin kullanımının ciddi aritmilere yol açabileceğini düşündürülebilir.

Çalışmamızda uygulanan teofilin dozu ve ulaşılması hedeflenen serum teofilin düzeyleri ideal bronkodilatör etkinin sağlanması için önerilen düzeydir. Chiang ve arkadaşları düşük ve yüksek doz aminofilinin etkisini araştırdıkları bir hayvan modelinde, düşük doz aminofilinin solunum merkezini stimule ederken üst havayolları ve frenik sinir aktivitesini artırdığı buna karşın yüksek dozlarda aminofilinin ise solunum merkezini etkilemeksizin frenik sinir aktivitesini belirgin şekilde artırdığını ancak üst havayollarını etkilemediğini göstermişlerdir (13). Sonuç olarak çalışmamız daha düşük dozlarda teofilin ile yapılacak olursa obstrüktif apnede olumlu etkiler sağlanabileceği gibi uyku bölünmesi ve taşikardi gibi yan etkiler de minimuma indirilebilir.

Bu çalışmada, solunum fonksiyon testlerinde teofilin kullanımı sonrası sadece maksimal inspiryum basıncında (Pİmax) anlamlı artış saptanması, teofilinin izole olarak inspiryum kaslarının kontraktilesini artırdığını düşündürmektedir. Siafakas ve arkadaşları üst batın operasyonu geçiren hastalarda,

operasyon öncesi ve sonrası ağız içi basınçları ölçerek solunum kas güçlerini değerlendirmişler ve bizim çalışmamıza benzer şekilde aminofilinin inspiriyum kaslarının kontraktilesini artırırken ekspiriyum kaslarını etkilemediğini göstermişlerdir (14). Gorini ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada da teofilinin sinirsel dürtüyü artırmak yoluyla inspiriyum kaslarının aktivitesini artırdığı bunun içinde ekspiriyum kasları üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (15).

Sonuç olarak DMD'li hastalarda 8-20 µ/ml gibi terapötik dozlarda teofilin noktürnal apne-hipopne indeksini azaltmakta ancak noktürnal desatürasyonda azalmaya yol açmamaktadır. DMD'li hastalarda teofilin kullanımını başlıca solunum fonksiyon parametreleri olan ZVK, ZVK1, MVV üzerine etki etmemekte ancak solunum kasları gücünü gösteren parametrelerden Pİmax'ı artırırken PE-max'ı etkilememektedir.

KAYNAKLAR

1. Lynn JD, Woda PR, Mendell RJ: Respiratory dysfunction in muscular dystrophy and other myopathies. *Clinics in Chest Medicine* 15 :4; 661 (1994).
2. Gibson GJ: Diaphragmatic paresis: Pathophysiology, clinical features and investigation. *Thorax*; 44: 960 (1968).
3. Khan Y, Heckmatt J: Obstructive apneas in Duchenne Muscular Dystrophy. *Thorax*;49;157 (1994).
4. Bahamman A, Ktyger M: Decision making in obstructive sleep-disordered breathing.: Putting it all together. *Clinics in Chest Medicine*; 19:87 (1998).
5. Hudge DW, Thanakitcharu S: Pharmacologic treatment of sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*; 158: 691 (1998).
6. Jennekens FGI, Kate LP, Visser M, Wintzen AR: Duchenne and Becker Muscular Dystrophies. *Diagnostic Criteria for Neuromuscular Disorders*, (1994).
7. Khan Y, Heckmatt JZ: A Double-blind cross-over trial of theophylline prophylaxis for sleep hypoxemia in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*; 7: 75 (1997).
8. Mulloy E, Mc Nicholas T: Theophylline in obstructive sleep apnea: A double-blind evaluation. *Chest* ;101: 753 (1992).
9. Hyland RH, Hutcheon MA, Perl A, Bowes G, Anthonisen NR, Zamel N: Upper airway occlusion induced by diaphragmatic pacing for primary alveolar hypoventilation: implications for the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* ;124:180 (1981).
10. Espinoza H, Antic R, Thorhton A: The effects of aminophylline on sleep and sleep disordered breathing in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*; 136: 80 (1987).
11. Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF: Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 83: 335
12. Levine JH, Michael JR, Guarnieri T: Multifocal atrial tachycardia; a toxic effect of theophylline. *Lancet*; 1: 12 (1985).
13. Chiang CH, Tang YC, Wang SE, Hwang JC: Changes in phrenic, hypoglossal and recurrent laryngeal nerve activities after intravenous infusions of aminophylline in cats. *Eur Respir J*; 8; 632 (1995).
14. Sifakas NM, Stoubou A, Stathopoulou M, Haviras V, Tzanakis N, Bouros D: Effect of aminophylline on respiratory muscle strength after upper abdominal surgery: a double-blind study. *Thorax*; 48: 693 (1993).
15. Gorini M, Duranti R, Misuri G: Aminophylline and respiratory muscle interaction in normal humans. *Am J Respir Crit Care Med*; 149: 1227 (1994).