

# İnhalasyon Teknikleri

Müzeyyen Erk

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, İstanbul

## ÖZET

Günümüzde yaygın olarak kullanılan inhalasyon sistemleri ölçülü doz inhaleleri (ÖDİ), kuru toz inhaleleri (KTİ) ve nebulizatörlerdir. İnhalasyon tedavisi ile aynı etkinliği sağlamak için, diğer yollara göre daha az ilaç kullanılır, sistemik yan etkiler daha azdır, etkinin başlama süresi daha kısadır. En iyi koşullarda aerosol partiküllerin %15-20'si akciğerlere ulaşır. On mikrondan büyük partiküller üst solunum yollarında takılır. Yaklaşık 5 mikron çapındaki partiküller bronşlara ulaşır.

ÖDİ'lerin avantajları çabuk kullanılabilmesi, kompakt ve kolay taşınabilmesi, birden çok doz içermesi ve diğer araçlara göre ucuz olmasıdır. Dezavantajları itici gaz (chlorofluorocarbon: CFC) gerektirmesi, fazla miktarlarda orofarengeal birikim olması ve el - ağız koordinasyonu gerektirmesidir. ÖDİ ile meydana gelen hataları ve komplikasyonları hava odacı (spacer) ile minimuma indirmek mümkün olmuştur.

Ozona zarar veren CFC'lerin üretimi, temel olmayan kullanımlar için Montreal Protokolü ile durdurulmuştur. ÖDİ sistemlerindeki CFC'ler temel gereksinim sayılmamıştır. Ancak son yıllarda CFC'nin alternatifi olarak hidrofluoroalkanlar (HFA) tanımlanmıştır.

ÖDİ ile kıyaslandığında, KTİ ile uygulanan aynı doz ilaç akciğere yaklaşık iki kat fazla ulaşır, orofarinkste biriken miktar ise daha az olmaktadır. KTİ'ler inspirasyon akımı ile çalışan ve ilacın otomatik salınmasını sağlayabilen sistemlerdir. Çok ufak ilaç partiküllerini, daha büyük agregatlar şeklinde depolar. Inspirasyon ile araçtan çıkan aerosol partiküllerin aerodinamik çapı 6 µm'den küçük olacak şekilde hazırlanmıştır. Bunlara "ince partikül" denir. Bronş ve bronşiyollere ulaşanlar bu ince partiküllerdir. Kaba partiküller üst solunum yollarında takılır. *In vitro* deneylerde, hafif, orta ve güçlü akım hızlarında ortaya çıkan ince partikül miktarının farklı olduğu saptanmıştır. KTİ sisteminin iç direnci inspirasyon hızını veya ince partikül miktarını etkilemez. Hastanın inspirasyon hızı daha önemli bir faktördür. Inspirasyon hızı en az 30 l/dk olmalıdır. Ağır obstrüksiyonu olan hastalar bile bu hızda inspirasyon yapabilirler. Ülkemizde kullanılan KTİ sistemleri, aerolizer, diskhaler, turbuhaler ve diskustur.

İnhalasyon tedavisinin başarısını etkileyen faktörler hasta uyumu, akciğerde depolanma miktarı, kullanılan inhalasyon teknikleri ve araçlardır. Hasta uyumu çalışmalarında, astımlı hastaların izlendiği süreçte, önerilen ilacı aldığı gün sayısı %20 ile %73 arasında değişebilmektedir. Benzer şekilde, reçetede öngörülen doza karşılık, hastaların aldığı doz %63 ile %92 arasında değişmektedir.

Akciğere biriken miktar, inhalasyon tekniklerinden ve kullanma önerilerinden etkilenir. Uygun teknikler kullanıldığında, akciğerde depolanma miktarının %7.2'den %22.8'e çıkabildiği gösterilmiştir. İnhalasyon araçlarını kullanırken hastaların %90'ını hata yapabilmektedir. Eğitimsiz kişilerde hata oranı artmaktadır. Yaşlı hastalar daha çok hata yapmaktadırlar. Hastalara ilaç kullanımı hakkında bilgi verilirse hata oranı azalmaktadır.

Anahtar sözcükler: İnhalasyon tedavisi, ölçülü doz inhaleleri, kuru toz inhaleleri

*Toraks Dergisi Ek, 2002;3(2):7-13*

## ABSTRACT

The main inhalation devices widely used today are metered-dose inhalers (MDI), dry powder inhalers (DPI's) and nebulizers. The inhalation therapy has advantages of allowing lower dosage administration, having less side effects and providing more rapid relief of symptoms. Under best circumstances 15-20% of the aerosolized medication reaches the lungs. Particles greater than 10 micron are kept in the upper airways. Particles that have a diameter of approximately 5 micron can be delivered to the bronchi.

The metered-dose inhalers have the advantages of the MDI's. They can be used rapidly, carried easily, multidosed and are less expensive than the other devices. Requirement of propellants (chlorofluorocarbon: CFC), large amounts of the oropharyngeal deposition and need for hand -and-mouth coordination are the disadvantages. 'Spacers' are helpful in minimizing the complications and failures related to MDI usage.

The Montreal Protocol has stopped the productions of CFC's that are harmful to ozone. The CFC's in the MDI's have been regarded as principle necessities but in the last years hydrofluoroalcanes (HFA) have been proposed as an alternative. With the usage of DPI's, double amount of the medication reaches the lungs and the oropharyngeal deposition is less when compared with MDI's. DPI's function with the inspiratory flow and the medication is released automatically. They store very small particles as larger aggregates. The aerosolized particles that are delivered with inspiration have a diameter less than 6 microns. These are called 'small particles'. These are the particles that reach the bronchi and bronchioli. Large sized particles hang in the upper airways. *In vitro* studies showed that different amounts of small sized particles occur in mild, moderate and strong flow rates. The inner resistance of dry powdered inhaler system does not affect the inspiration rate or small sized particle amount. Patient's inspiration rate is a more significant factor. The inspiration rate must be at least 30 l/min. Even patients with severe obstruction can establish inspiration at this rate. The MDI systems currently in use in our country are aerolizer, dischaler, turbuhaler or discus.

The factors affecting the success in inhalation therapy are the patient compliance, the amount deposited in the lungs, inhalation techniques and devices used. In compliance studies, the number of days patients use the proposed drug changed between 20% and 73% during follow-up. Similarly, patients used 63-92% of the prescribed drug dose. Amount of drug deposited in the lungs are affected by inhalation techniques and medical advices. With desired use of the inhalation techniques, the amount of drug deposited may increase to 22.8% from 7.2 %. 90% of patients can make mistakes while using inhalation devices. Uneducated and elderly people make more mistakes. With patient education, the failure rate decreases.

Key words: inhalation therapy, metered dose inhaler, dry powder inhaler

Yazışma adresi: Prof. Dr. Müzeyyen Erk  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı; 34303 Cerrahpaşa, İstanbul  
Tel: (0212) 586 15 63; Cep: (0532) 431 63 87; (0212) 529 58 68; e-posta: muzerk@ixir.com

İnhalasyon tedavisi yaklaşık 2000 yıldır kullanılan bir tedavi türüdür. Hipokrat, bazı hastalıkların tedavisinde kükürt ve arsenik buharını kullanmıştır. 1800'lü yıllarda birtakım buhar inhalasyonu yöntemleri tüberküloz tedavisinde kullanılmış, çok popüler olmuş, bazı hastalar ölünce bu yöntem bırakılmıştır. Yirminci yüzyılın başlarında üst solunum yollarını ilgilendiren sorunlarda mentollü buharlar kullanılmış, atropa belladonna veya datura stramonium gibi bitkiler sigara gibi inhale edilmiştir [1]. Günümüzde, obstrüktif hastalıkların tedavisinde, gerek bronkodilatörler gerek antiinflamatuvar ilaçların çoğunluğu inhalasyon yolu ile kullanılmaktadır [2,3]. Bronkodilatörler ve antiinflamatuvar ilaçlar (inhale steroid, kromonlar) doğrudan akciğerde metabolize olmaz. Akciğere uygulanan herhangi bir madde sistemik dolaşıma geçer, ancak ilacın biyoaktivitesini yani hücre düzeyindeki etkinliğini sağlayan, gastrointestinal değil, akciğer dozudur [4].

Günümüzde yaygın olarak kullanılan inhalasyon sistemleri ölçülü doz inhaleleri (ÖDİ), kuru toz inhaleleri (KTİ) ve nebulizatörlerdir [5]. Oral yola göre, ilaçların doğrudan bronş içine uygulanmasının birçok avantajı vardır. Teofilin hariç olmak üzere (inhale edilmesi iritasyon yapar), çoğu astım ilacının inhalasyon formu daha güvenilir ve ekonomiktir, çünkü:

1. Aynı etkinliği sağlamak için daha az ilaç kullanılır
2. Sistemik yan etkiler daha azdır
3. Etkinin başlama süresi daha kısadır [1-5].

## Aerosol partiküllerin akciğerde birikmesini etkileyen faktörler

İnhalasyon tedavisi sistemlerinde, her ne kadar hedef hücreye ilaç doğrudan verilirse de, istenildiği kadar etkin olmayabilir. En iyi koşullarda aerosol partiküllerin %15-20'si akciğerlere ulaşır [4]. Obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda, radyoaktif işaretli teflon ile yapılan araştırmada partiküllerin dağılımı sintigrafik yöntemle ölçülmüştür ve partikül dağılımı %77 ağız, %6 iletilici hava yolları, %3-7 alveol ve geri kalanı ÖDİ içinde kalan veya ekspire edilen miktar şeklinde hesaplanmıştır [4].

İnhalasyonla alınan ilacın akciğere dağılımlarını ve dolayısıyla etkinliklerini belirleyen birçok faktör vardır. Bunlar üç gruba ayrılabilir: 1) İnhalasyon şekli, 2) Aerosol partikülün özellikleri, 3) Kişiyne ait özellikler.

### 1. İnhalasyon şekli

Aerosol tedavinin etkinliği akciğere giren ilaç miktarı kadar, bunun akciğerlerdeki dağılımına da bağlıdır. Aerosol partiküllerin depolanması için 3 temel mekanizma vardır [4]:

- a) Ağız, farinks ve ana hava yollarının bifurkasyonu gibi hava akımının yönünün değiştiği ve türbülans meydana geldiği yerlerde, partiküllerin yavaşlayıp birikmesi (**inertial impaction**).

- b) Küçük hava yolları ve alveollerde partiküllerin yer çekimine bağlı olarak çökmesi (**sedimentasyon**).
- c) Çok küçük partiküllerin akciğere, alveollere birikmesi (**diffüzyon**).

İnhale edilen volüm arttıkça, partiküller periferiye kadar ulaşabilir. Dolayısıyla inhalasyon cihazı kullanan hastalara derin soluk almaları öğretilmelidir. Ayrıca iyi bir partikül depolanması için, başlangıçta FRC seviyesine kadar, etkin bir soluk verme işlemi de yapılmış olmalıdır. Rezidüel volüm (RV) seviyesine kadar yapılacak daha derin bir soluk verme, bazı hava yollarının kollapsına neden olabileceğinden, önerilmemektedir. İlacı inhale ederken, geniş bir volümün solunması istenmekle beraber, hızlı bir inspirasyon akımı önerilmemektedir. Yüksek akım hızı ile inhalasyon yapılması, "**inertial impaction**" ile merkezi hava yollarında partikül depolanmasına neden olur. Bu durum, örneğin beta agonistler için istenilen bir yer değildir, çünkü bunların etki yeri periferidedir. Hızlı (80 l/dk) ve yavaş (25 l/dk) soluk alma ile beta agonist inhalasyonunun yaratacağı bronkodilatör etkinlik kıyaslanmış ve yavaş inspirasyon ile çok daha iyi bronkodilatasyon elde edilmiştir. Yavaş akım hızı ile büyük olasılıkla, beta agonist bronkodilatörlerin hedef yeri olan periferik hava yollarına ulaşmasına imkan olmaktadır. Ancak klinik uygulamada çoğu hastanın çok hızlı soluk aldığı görülmektedir. Astımlı hastalar ile yapılan randomize bir çalışmada, bu hastaların ÖDİ kullanırken, inspirasyon akımlarının 50 l/dk ile 400 l/dk arasında değiştiği görülmüştür [4].

İnspirasyondan sonra önerilen soluk tutma süresi, partiküllerin **sedimentasyon** süreci ile daha periferik akciğer bölgelemesine imkan sağlar. Yavaş akım hızı ile de bronkodilatör partiküllerin depolanma biçimi, yerçekimi etkisi ile sedimentasyon, yani çökme şeklindedir. Geri dönüşlü bronş obstrüksiyonu olanlarda, soluk tutma eylemi, inhale terbutalinin etkilerini artırmıştır. 500 µg terbutalin ile 25 l/dk hız ile solunup, 4 saniye, 10 saniye ve 20 saniyelik soluk tutma süreçlerinin sağladığı bronkodilatasyon miktarları ölçülmüş ve karşılaştırılmıştır. 10 saniye soluk tutulması durumunda, 4 saniye soluk tutmaya göre daha iyi sonuç alınmış ve 20 saniye soluk tutmanın ek bir yararı görülmemiştir [4].

Aerosol ilacın, inspirasyon sürecinin hangi aşamasında solunuma katıldığı da (veya ÖDİ'nin ne zaman püskürtüldüğü) önem taşımaktadır. Aerosol ilaç inspirasyonun başında değil de, sonuna doğru püskürtülürse, partiküllerin birikme yeri ağız ve merkezi hava yolları olacaktır. Oysa partiküller erken evrede inspirasyona katılırlarsa akciğer periferine kadar ulaşabilir.

### 2. Aerosol partikülün özellikleri

Aerosol partiküllerin boyu, tedavinin etkinliğini belirleyen önemli faktörlerden biridir. 10 mikrondan büyük partiküller üst solunum yollarında takılır. Yaklaşık 5 mikron çapındaki

partiküller bronşlara ulaşır. Bunların görece büyük olanları bronşlarda, daha küçük olanları periferik hava yollarında birikir. Bir mikron veya daha da küçük çaptaki partiküller ise alveollere kadar inhale edilir ve herhangi bir gaz gibi davranarak, soluk verirken dışarı çıkar [1-5]. Bu nedenle, yukarıda da değinildiği gibi aerosol inhalasyonundan sonra soluk tutulursa çok küçük partiküllerin periferik hava yollarında çökme imkanı olur.

Partiküllerin higroskopik özellikleri de önemlidir. Ortamın nem ve ısı değiştiğinde partiküllerin boyutu değişmemelidir. Isı da partikül büyüklüğünü etkiler. Düşük sıcaklıkta (0°C civarı) partiküller büyüktür, dolayısıyla aerosol etkinlik azdır. Daha yüksek ısıda (37°C civarı) partiküller daha küçük ve daha solunabilir niteliktedir [1-5].

### 3. Kişiyeye (hastaya) özel faktörler

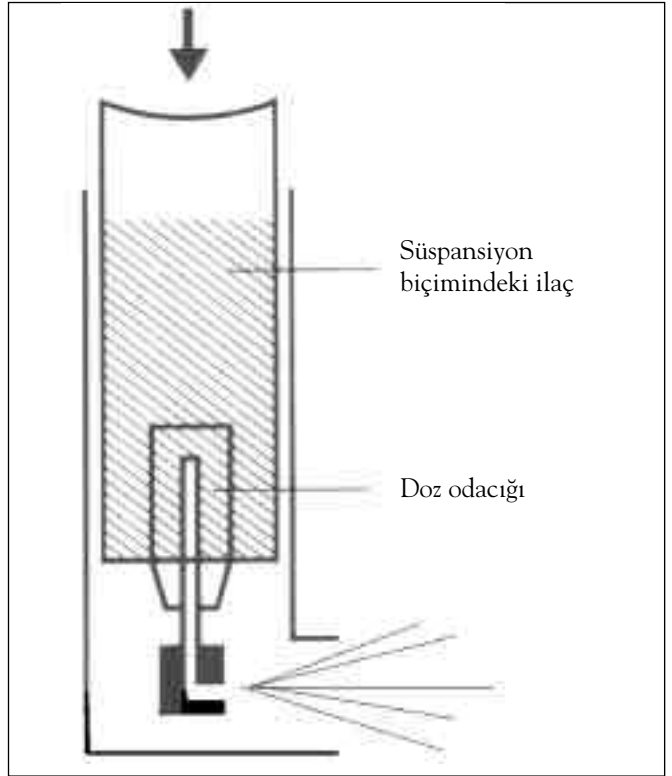
Aerosol inhalasyonunun fizik ve dinamik özellikleri, anatomik ve fonksiyonel farklılıklar nedeniyle kişiler arası farklılıklar gösterir. Örneğin obstrüktif akciğer hastalıklarında, hava yolu direnci artmış olduğundan, aerosol partiküller daha merkezi depolanma gösterir. Aerosol sistemleri kişiyeye özel yapmak söz konusu olmadığına göre, inhalasyon şekli, süresi, soluk tutma süresi, el-ağız koordinasyonu gibi konularda kişiyeye eğitmek gerekir. Özellikle ölçülü doz inhaleri (ÖDİ) konusunda kişiyelerin dikkatle eğitilmesi gerekir. ÖDİ ile meydana gelen hataları ve kısmen de komplikasyonları İngilizce literatürde "spacer" adı verilen ve ağız ile ÖDİ arasına yerleştirilen hava odacığı ile minimuma indirmek mümkün olmuştur. Kuru toz inhalerleri (KTİ) el-ağız koordinasyonu faktörünü ortadan kaldırdığı için, partikül depolanması kişisel faktörlerden fazla etkilenmez (1-5). İdeal bir inhaler aracın özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. ÖDİ, hava odacığı ve KTİ'ler hakkında aşağıda daha ayrıntılı bilgi verilecektir. Nebülizatör tedavi ve nebülizatörler ise başka bir bölümde anlatılacaktır.

**Tablo 1. İdeal bir inhalasyon aracında bulunması istenen özellikler**

<b>Kullanımı kolay olmalıdır</b>
Taşınabilir
Birden çok doz
Minimum koordinasyon gereği
<b>Etkin olmalıdır</b>
Optimum akciğer birikimi
<b>Güvenli olmalıdır</b>
Minimum orofarengal depolanma
Minimum GİS emilimi
Katkı maddelerinin hasta ve çevre için tehlikesiz olması
<b>Ucuz olmalıdır</b>

### Ölçülü doz inhaleri (ÖDİ)

ÖDİ'ler, küçük tüplere depolanan ilaçları atmosfere püskürtürken damlacık haline getiren araçlardır. 1950'lerde kullanıma girmiştir. İlacın depolandığı metal tüp (canister) içerisinde etkin ilaç ile birlikte itici bir gaz (propellant) ve partiküllerin stabilizasyonunu sağlayan sürfaktan bulunur. Şekil 1'de bir ÖDİ'nin kesiti görülmektedir. İlaç itici gaz içerisinde çözülmüş olarak veya katı mikropartiküllerin süspansiyonu biçiminde bulunur. Tüp, karşısındaki aktivatöre doğru itildiğinde, itici gaz atmosferik basınca maruz kalır, dolayısıyla genişler ve ilacı aerosol hale getirmiş olur.



Şekil 1. Ölçülü doz inhalerinin kesiti

En yaygın olarak kullanılan itici gaz sıvılaştırılmış freon yani, kloroflorokarbon (chlorofluorocarbon:CFC). Basınç uygulandığında kolayca sıvı haline gelir. Atmosfere püskürtüldüğünde hızla buharlaşır ve kendine eşlik eden maddeyi püskürtülen yöne sevk eder. CFC'ler biyolojik olarak inerttir. Metal tüp içerisindeki basınç yaklaşık 3.5 atmosferdir.

Freonlar atmosferdeki ozon tabakasının delinmesine neden olduğu için birçok ülkede endüstriyel kullanımdan kaldırılmaktadır. Medikal kullanımdaki freon çok az miktarlarda olmasına rağmen, ozon tabakasını koruma projesinin bir parçası olarak freonların yerini tutacak alternatifler araştırılmaktadır. Hidrofloalkanlar (HFA) bir alternatif olarak incelenmektedir [2,4,6]. Ozona zarar veren kloroflorokarbonların

(CFC) üretimi 1 Ocak 1996'daki **Montreal Protokolü** ile, temel olmayan gereksinimlerle ilgili her tip kullanım için durdurulmuştur. ÖDİ sistemlerindeki CFC'ler temel gereksinim kabul edilerek ve miktar olarak da az bulunarak, bu protokole istisna sayılmıştır. Daha sonraki yoğun çalışmalarda CFC'nin uygun bir alternatifi olarak hidrofloroalkanlar (HFA) 134 ve 227 tanımlanmıştır. Salbutamol ve flutikazon propionat için itici gaz olarak kullanılmış ve CFC'den farklı olmadığı kanıtlanmıştır. Örneğin HFA-134a içeren flutikazon propionatın ÖDİ preparatı (CFC'li preparata alternatif olmak üzere üretilen) değişik dozlarda karşılaştırılmıştır. Flutikazonun oral biyolojik varlığı ihmal edilirse, pulmoner emilimden doğan sistemik maruz kalma, akciğer depozisyonu olarak ölçülür. Her iki itici gaz ile benzer miktarlarda akciğer depozisyonu elde edilmiştir. Bu nedenle HFA-134a itici gaz olarak freondan farksız görülmüştür [7].

Sümfaktanlar; oleik asit, lesitin ve sorbitan trioleattır. Toz haldeki etkin maddenin kümeleşmesini önlemek için ilave edilirler. Solunum sistemindeki etkileri pek iyi bilinmemektedir. Ancak bazı çalışmalarda, bazı kişilerde öksürük ve bronkokonstriksiyon yapabileceği kanıtlanmıştır [2,3].

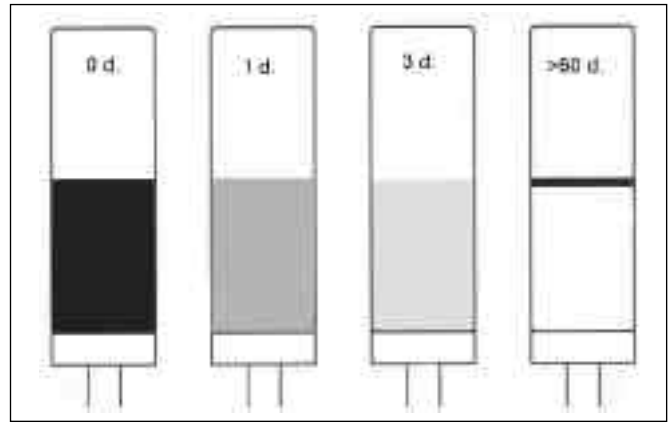
ÖDİ ile uygulanan ilacın %80-90'ı ağız ve orofarinkse biter. Geri kalanı solunum yollarına ulaşır. Çoğu astım ilacı higroskopik olduğu için, partiküller solunum yollarının nemli ortamından geçerken önemli miktarlarda büyüyebilir. İnsanda inhale edilen bu higroskopik materyale gerçekte ne olduğu pek bilinmemektedir. ÖDİ'lerin avantajları çabuk kullanılabilmesi, kompakt ve kolay taşınabilir olması, birden çok doz olması ve diğer araçlara göre ucuz olmasıdır [8]. Dezavantajları itici gaz gerektirmesi, fazla miktarlarda orofarengal birikim olması ve ön önemlisi ilacı püskürtüp inhale ederken el - ağız koordinasyonu gerektirmesidir. Çocuklar, yaşlılar hatta bazı genç erişkin hastalar kullanmakta zorluk çekmektedir [2,3,8]. Etkin olabilmeleri doğru kullanımına bağlıdır [7]. Aerosol ilaçların formülasyonu ve kullanım teknikleri 1987'deki **Montreal Protokolü** ile karara bağlanmıştır [5].

ÖDİ'lerin doğru kullanımında öngörülen ve hastaya öğretmek üzere hazırlanmış olan **kullanma rehberi** Tablo 2'de sunulmuştur.

**Tablo II. ÖDİ kullanma rehberi**

1. ÖDİ'nin kapağı açılır ve yeterince çalkalanır.
2. ÖDİ başparmak ve işaret parmağı arasında, püskürtme yeri aşağıda olacak şekilde dik tutulur.
3. Soluk verilir, ÖDİ'nin ağızlık kısmı dudaklar arasına alınır.
4. Soluk almaya başlanır ve ÖDİ'nin üst kısmına basılarak ilaç püskürtülür.
5. Akciğer tam olarak şişinceye kadar soluk almaya devam edilir.
6. Alınan soluk 10 saniye kadar tutulur ve soluk verilir.
7. Gerekiyorsa 1-2 dakika sonra aynı işlemler tekrar edilir.

ÖDİ her kullanımdan önce dikkatle çalkalanmalıdır. Çünkü etkin ilaç metal tüp içerisinde itici gaz ve sümfaktan ile birlikte eriyik değil, süspansiyon şeklinde bulunur ve stabil kaldığında dakikalar zarfında tabakalaşır (Şekil 2). Ayrıca, ilaç püskürtülmesi sırasında, bu işlem, "ideal gaz kanunu" gereği\* ısı düşer [11]. İtici gaz buharlaşır, bu sayede partiküllerin boyutu arzu edilen düzeye kadar küçülmüş olur. Ancak soğuk itici gaz ve içindeki diğer ilave maddeler solunum yollarını irite edebilir. Bu durum hipotetik olarak öksürüğe ve bazen de bronkospazma neden olabilir. Bir püskürtmenin hemen ardından ikinci püskürtme yapılırsa, metal tüp ve içindeki maddelerin ısı kaybetmesi ve irite edici olma riski artabilir. Dolayısıyla iki püskürtme arasında minimum 30-60 saniye beklemek önerilmektedir [4].



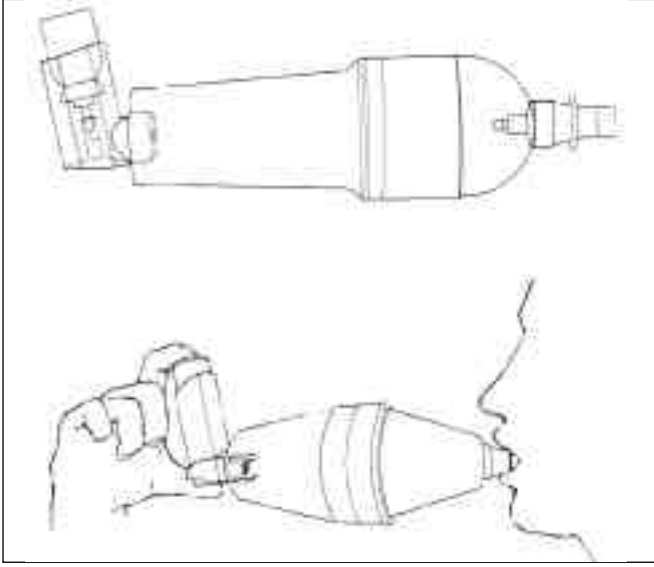
**Şekil 2.** Ölçülü doz inhaleri hareketsiz bırakıldığında, içerisindeki ilaç ve katkı maddeleri dakikalar içinde tabakalanmaya başlar, yaklaşık bir saatte tamamen tabakalanmış olur. Bu nedenle kullanmadan önce çalkalamak gerekir.

ÖDİ ile tek seferde alınan ilaç dozu, nebulizatör ile tek seferde alınan ilaç dozundan yaklaşık onda bir (1/10) daha azdır. Örneğin salbutamolün 1 doz nebulizasyon solüsyonu 2.5 mg ise, bunun yaklaşık olarak akciğere ulaşan miktarı %12 yani 300 µg olur. ÖDİ ile iki püskürtme yapıldığında, 200 µg açığa çıkar ve %20'si akciğerde depolanır ise bu da 40 µg eder. Bu nedenle ÖDİ ile alınan doz oldukça düşüktür, örneğin akut astım atağı gibi durumlarda püskürtme sayısını artırmak gerekir.

Sonuç olarak, ÖDİ'nin avantajları çok doz içermesi, kolay taşınması, güvenilir ve diğer sistemlere göre çok ucuz olmasıdır. Dezavantajı ise orofarengal birikimin fazla olması ve hastanın koordinasyonunu gerektirmesidir.

### Hava odacığı (spacer) sistemleri

Hava odacıkları (spacer) ÖDİ ile ağız arasına yerleştirilerek kullanılan ve genellikle plastikten yapılmış araçlardır. Son



Şekil 3. Hava odacığının şematik görünümü

yıllarda metal olanları da yapılmıştır. Volümleri ve valf sistemleri bakımından değişik tipleri mevcuttur. Bazıları küçük volümlü (yaklaşık 100 ml) bazıları ise büyük (700-1000 ml) volümlüdür. ÖDİ ile el-ağız koordinasyonu sağlayamayan çocuk ve erişkinlerde hava odacığı çok işe yaramaktadır. Hava odacığının bir başka yararı ÖDİ'den püsküren büyük partiküllerin orofarinkse girmesini önlemesidir. Bunlar hava odacığı içine çöker, asıl gerekli olan küçük ilaç partikülleri solunur. Hava odacığı ile inhale edilen ilaç bronşlara ve akciğerin periferik kısımlarına daha iyi penetre olmaktadır [3,12]. Ayrıca inhaler kortikosteroidlerin (İKS) yan etkisi olan oral kandidiyaz, hava odacığı kullanarak büyük ölçüde önlenmektedir. Ancak bunların, İKS'lerinin diğer yan etkisi, yani ses kısıklığı üzerine etkisi saptanmamıştır [12-14].

### İnspirasyon akımını kontrol eden cihazlar

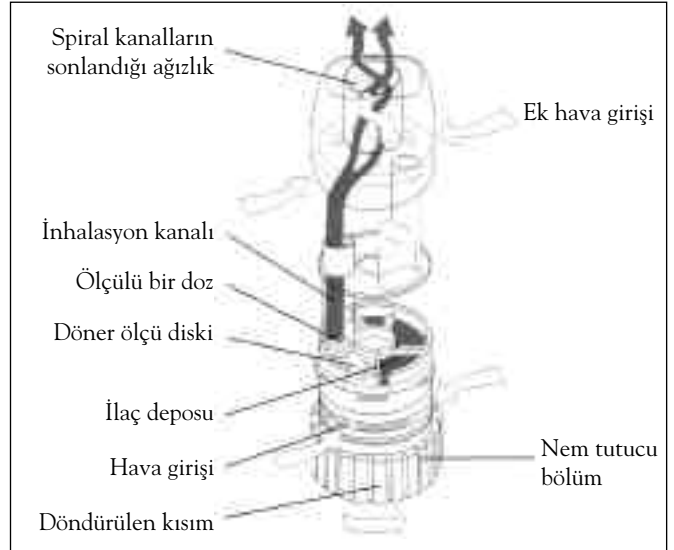
İnspirasyon akımını kontrol eden cihaz Mist-Assist, bir hava odacığı ile aynı boyutta olup, kompakt bir araçtır. Hem ÖDİ hem de nebulizatörden gelen ilaca uygulanabilir. İnspirasyon odacığı içerisine bir top konularak hem sesli ve hem görsel uyarı sağlanmış olur. Bu sayede inspirasyonda ilacı alırken araç üzerinde inspirasyon akım hızı ayarlanabilir ve etkin miktarda ilaç inhale etmeye yardımcı olunur. Yapılan bir çalışmada ÖDİ ile, Mist-Assist kullanılarak ilaç uygulanmış, kontrol olarak da ÖDİ "spacer" ile kullanılmış ve Mist-Assist ile alınan ilacın daha etkin miktarlarda akciğere ulaştığı gösterilmiştir [15]. Bu çalışmada akciğer hastalığı olmayan 5 gönüllüye standart hava odacığı veya Mist-Assist ile albuterol (400 µg) verilmiştir. Mist-Assist ile inspirasyon akım hızı 42 l/dk hıza ayarlanmıştır. Sonunda kromatografik yöntemle metabolize olmamış üriner albuterol ölçülmüştür. Oral mukozadan çok az albuterol emildiği kabul edilerek, bu yöntemle

min sadece akciğerlerden emilen albuterolün biyolojik varlığını ölçtüğü düşünülür. ÖDİ ve standart hava odacığı ile ilaç kullanımına göre, ÖDİ ve Mist-Assist kullanımında akciğere daha fazla albuterol inhale edildiği kanıtlanmıştır [15].

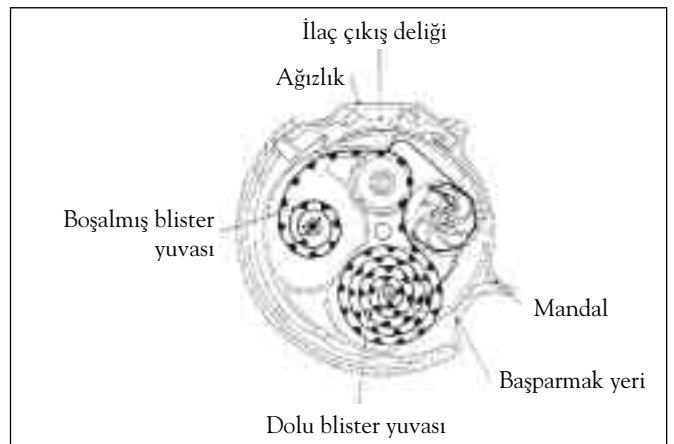
### Kuru toz inhalasyon sistemleri

Kuru toz inhalasyon sistemi olarak bugüne değin birçok araç tasarlanmıştır. Bunların bir kısmı tek doz ilaç kullanımına imkan veren, bazıları da birden çok doz inhalasyon araçlarıdır.

Ülkemizde kullanılan KTİ sistemleri, **aerolizer** (Na chromoglicate – İlsan İlaç, ve sonraki yıllarda formoterol ve budesonid – Novartis), **diskhaler** (salbutamol, beklometazon dipropionat ve salmeterol – GlaxoSmithKline), **turbuhaler** (terbutalin, formoterol ve budesonid – Astra Zeneca), **diskus** (flutikazon propionat ve salmeterol – GlaxoSmithKline ve Fako)'dur. Bunlardan Turbuhaler ve Diskus'un şematik kesitleri sırasıyla Şekil 4 ve Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Turbuhalerin şematik kesiti



Şekil 5. Diskusun kesitsel görünümü

Kuru toz inhaleri (KTİ) sistemleri çok ufak ilaç partiküllerini, daha büyük agregatlar şeklinde depolar. Kuru toz sistemlerinden çıkan aerosol partiküllerin aerodinamik çapı (Mass Median Aerodynamic Diameter, MMAD) 6 mm' den küçük olacak şekilde hazırlanmıştır. Bunlara **ince partikül** de denmektedir. İnce partiküllerin büyüklüğü de değişik araçlarda ve ilaçlarda farklıdır. KTİ'ler inspirasyon akımı ile çalışan ve ilacın otomatik salımını sağlayabilen sistemlerdir. Yani, ilacın aerosol hale gelmesi için gereken enerji hastanın inspirasyonu ile sağlanır. Hastanın inspirasyon akımı bireysel olarak veya obstrüksiyon düzeyine göre değişir [16]. KTİ sistemlerinden inspirasyon ile çıkan ince partikül miktarı önemlidir. Diğer kaba partiküller üst solunum yollarında takılırken, ancak ince partiküller küçük bronşlara kadar varabilir ve ilacın asıl etkinliğini bunlar sağlar.

Hastanın inspirasyon hızının zayıf, orta dereceli ve hızlı oluşuna göre, araçtan çıkan ince partikül miktarının da değiştiği olduğu, *in vitro* deneylerle gösterilmiştir. Budesonid turbuhaler, beklametazon dipropionat (BDP) birden çok doz inhaler (Chiesi), BDP diskhaler (Glaxo) ve flutikazon diskhaler (Glaxo) ile yapılan *in vitro* deneylerde, hafif, orta ve güçlü akım hızlarında ortaya çıkan ince partikül miktarının farklı olduğu görülmektedir. Orta hızda inspirasyon yapıldığında, budesonid turbuhaler, BMP-Chiesi, BDP diskhaler ve flutikazon diskhaler'den elde edilen nominal dozun, sırasıyla %45, %26, %20 ve %13'ü ince partikül olmuştur. Bu sonuca göre KTİ sisteminin inspirasyon sırasında söz konusu olan kendi direnci çok önemli değildir, çünkü bu dört örnekte en yüksek direnci olan Chiesi, en düşük direnci olan diskhalerdir. Buna rağmen orta dereceli bir inspirasyon akım hızı ile

Chiesi'den çıkan ince partikül oranı diskhalerden çıkandan fazladır. Sonuç olarak hastanın inspirasyon hızı daha önemli bir faktördür [17]. İspirasyon hızı en az 30 l/dk olmalıdır. Ancak ağır obstrüksiyonu olan hastalar bile bu hızda inspirasyon yapabilirler [18].

Farklı KTİ sistemlerinin tasarım özelliklerini, ince partikül çıkarma miktarlarını, etkinlik derecesini hatta hastaların tercihlerini ele alan ve karşılaştıran bazı çalışmalar vardır (18-21). Klinik uygulamada bu farklılıkların çoğu kez fazla önemli olmadığı görülmektedir. KTİ'lerin tümünün, ÖDİ sistemlerine göre önemli bazı avantajları vardır. ÖDİ ile karşılaştırıldığında, KTİ ile uygulanan aynı doz ilaç akciğere yaklaşık iki kat fazla ulaşır, orofarinkste biriken miktar ise daha az olmaktadır [2, 22]. Daha da önemlisi KTİ sistemlerinde hastanın el – ağız koordinasyonuna gerek yoktur, çünkü sistem hastanın inspirasyonu ile harekete geçer. İnhalasyon sistemlerinin tümü için geçerli olan gerçek, mutlaka hasta eğitiminin gerekmesidir. Maksimum düzeyde yarar elde etmek için hastaya maksimum düzeyde eğitim verilmelidir. Çocuklar ve yaşlılar eğitime rağmen inhalasyon araçlarını kullanmakta zorlanabilirler. İşte bu koşullarda tüm KTİ sistemleri ÖDİ'ye göre üstündür.

### Hasta uyumu

Astım veya KOAH gibi, inhalasyon tedavisi kullanan hastalarda, tedavinin başarısını etkileyen faktörler birçok çalışmada incelenmiştir [23-27]. Bu hastalarda tedavinin başarısını etkileyen faktörler:

- Hasta uyumu
- Akciğerde depolanma miktarı
- Kullanılan inhalasyon teknikleri ve araçlardır.

**Tablo III. ÖDİ kullanırken hastaların yaptığı hataların sıklığı (\* Bu çalışmada “soluk almak-ilaç püskürtmek” eylemindeki hataların ayrıntıları analiz edilmiştir: İspirasyona başlamadan önce ilacı püskürtmek: %28.6, inspirasyonun sonunda ilacı püskürtmek: %18.1, inspirasyon bittikten sonra püskürtmek: %11.4, ekspirasyonda püskürtmek: %4.8, ilacı püskürtüp durmak: %26.7, birden fazla püskürtmek: %37.2)**

	Manzella (24)	Pedersen (25)	Epstein (26)	Kocabaş (26)
Hasta sayısı	234	132	68	105
Kapağı aç (%)	–	–	4	5.7
ÖDİ'yi çalkala (%)	18	49	29	
ÖDİ'yi dik tut (%)	-	–	12	6.7
Soluk ver (%)	23	45	–	
Solumaya başla ve ilacı püskürt (%)	–	55	34	*
Derin soluk al (%)	26	67	43	17.2
Soluğunu tut (%)	31	42	43	14.3
Yavaşça soluk ver (%)	–	–	-	–
Tekrarlamadan önce bekle (%)	54	–	23	–

\* İdeal gaz kanunu: pV=nRT

Hasta uyumu ya da kompliyans, “ilaç kullanmak, diyet yapmak veya sağlık gereği yaşam tarzını değiştirmek gibi konularda, önerilenlerin yerine getirilmesi” şeklinde tanımlanmaktadır. Astım veya KOAH gibi inhalasyon yoluyla ilaç kullanan hastalarda inhalasyon eylemini başaramamak veya bu yolla ilaç almaktan hoşlanmamak klinik uygulamada çok sık gündeme gelmektedir.

Hasta uyumunun değerlendirmek için literatürde birçok yöntem tanımlanmıştır. Biyokimyasal ölçümler, hasta günlükleri, hekimin izlenimleri, boş kapsüllerin sayılması, kanister ağırlığının ölçülmesi veya elektronik ölçüm cihazları kullanmak gibi yöntemler sayılabilir [23]. Bu tip çalışmalarda, astımlı hastaların izlendiği süreçte, önerilen ilacı aldığı gün sayısı %20 ile %73 arasında değişebilmektedir. Benzer şekilde, reçetede öngörülen doza karşılık, hastaların aldığı doz %63 ile %92 arasında değişmektedir.

Akciğerde biriken miktarın cihaza göre değişip değişmediği birçok çalışmanın konusu olmuştur. Ancak bir cihazın diğerine üstünlüğü açıkça gösterilememiştir. Akciğere biriken miktar inhalasyon tekniklerinden ve “kullanma önerileri”nden etkilenir. Uygun teknikler kullanıldığında, akciğerde depolanan miktarın %7.2’den %22.8’e çıkabildiği gösterilmiştir [23].

İnhalasyon araçlarını kullanırken hastaların %90’ı hata yapabilmektedir. Eğitimsiz kişilerde hata oranı artmaktadır. Yaşlı hastalar daha çok hata yapmaktadırlar. Hastalara ilaç kullanımını hakkında bilgi verilirse hata oranı azalmaktadır [28].

Astımlı hastaların ÖDİ kullanırken yaptığı hatalar ve sıklıkları Tablo 3’te sunulmuştur. ÖDİ’nin kapağının açılmasından ilaç inhalasyonu sonuna kadar, her düzeyde hata yapılabildiği görülmektedir. Bu hataları en aza indirmek için hastanın eğitimi, yaşa göre cihaz seçimi, uygun aralıklarla eğitimin tekrarlanması gerekmektedir [28, 29]. İnhalasyon teknikleri konusunda hastanın eğitimi kadar, hekimin ve yardımcı sağlık personelinin eğitimi de önemlidir [27, 30].

## KAYNAKLAR

1. Luksza AR: Inhaled steroids-their efficacy in asthma Research and Clinical Forums 1986; 8: 13-20.
2. Wilson AF: Aerosol Delivery System. In Weiss EB, Stein M. ed. Bronchial Asthma Mechanisms and Therapeutics: 3 rd ed. Boston: Little, Brown 1993: 749-755.
3. Newman SP: How do inhalation systems differ? Act Early in Asthma, An International Astra symposium, Barcelona 1994, November 4-5
4. Carventh HJ, Kanner RE. Optimising deposition of aerosolised drug in the lung: A review. Medscape Res Care 1999; 3: 1-9
5. Disousa S: The Montreal Protocol and essential use exemptions. J Aerosol Med. 1995; 8: S13-17 in: Carventh HJ, Kanner RE. Optimising deposition of aerosolised drug in the lung: A review. Medscape Res Care 1999; 3: 1-9
6. Cripps A, Riebe M, Schulze M, Woodhouse R. Pharmaceutical transition to non-CFC pressured metered dose inhalers. Respir Med 2000; 94: (Suppl 3) s3-s9
7. Kunka R, Andrews S, Pimazzoni et al. From hydrofluoroalkane pressured metered dose inhalers (pMDIs) and comparability with chlorofluorocarbon pMDIs. Respir Med 2000; 94:Suppl B: s10-s16
8. O’Byrne P. Clinical comparisons of inhaler systems: What are the important aspects? J Aerosol Med 1995; 8 (Suppl 3): 39-46
9. Goodman DE, Israel E, Rosenberg M, et al. The influence of age, diagnosis and gender on proper use of metered dose inhalers. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 56-261
10. Cromptom GK Drug delivery systems - Clinical implications. Act Early in Asthma an International Astra Symposium, Barcelona, November 4-5, 1994
11. Erk Ş. Sıcaklık ve Isı. Fizik Ders Notları, İstanbul Üniversitesi Yayın No:3804, 1994; sayfa 21, İ.Ü. Fen Fakültesi Basımevi
12. Williams I, Matusiewicz S, Brown P, Crompton GK, Greening AP. Frequency of voice problems and cough in patients using aerosol steroid preparation. Thorax 1991; 46: 769P.
13. Toogood JH, Jennings B, Greenway RW, Chung L. Candidiasis and dysphonia complicating beclomethasone treatment of asthma. J Allergy Clin Immunol 1980;65: 145 - 53
14. Practical Approach to Asthma. Ed. Pauwelz R, Snashall PD. 1986, CBA Publishing Services, 8, Fisons, sayfa: 89-100
15. Kanner RE, Kanter LJ, Dwork P: A comparison of drug delivery from a metered-dose inhaler plus a spacer device. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 853-54
16. Olsson B. What can we learn from laboratory data. Act Early in Asthma, An International Astra Symposium, Barcelona 1994, November 4-5
17. Olsson B. Aerosol particle generation from dry powder inhalers: Can they equal pressured metered dose inhalers. J Aerosol Med 1995; 8: S13-S19
18. Schlaeppi M, Edwards K, Fuller RW, Sharma R. Patient perception of the diskus inhaler: A comparison with the Turbuhaler inhaler. B J Clin Pract 1996; 50: 14-9
19. Lipworth BJ, Clark DJ. Comparative lung delivery of salbutamol given via Turbuhaler and Diskus dry powder inhaler devices. Eur J Clin Pharmacol 1997; 53: 47-9
20. Fuller R. The Diskus: A new multi-dose powder device – Efficacy and comparison with Turbuhaler. J Aerosol Med 1995; 8 (Supp 2): 11-7
21. Quebe-Fehling E, Brambilla R, Bromly CL, et al. The duration of action of inhaled formoterol dry powder. Br J Clin Pract 1996; 50 (8): 446-449
22. Carventh HJ, Kanner RE. Optimizing deposition of aerolized drug in the lung: A review. Medscape Res Care 1999; 3(1):
23. Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, et al. Inhaled corticosteroids for asthma therapy – Patients compliance, devices, and inhalation technique. Chest 2000; 117: 542-50
24. Manzella B, BROOKS c, Richards J, et al. Assessing the use of metered dose inhalers by adults with asthma. J Asthma 1989; 26: 223-30
25. Pedersen S, Frost L, Arnfred T, Errors in inhalation technique and efficiency in inhaler use in asthmatic children. Allergy 1986; 41: 118-24
26. Epstein SW, Manning CPR, Ashley MJ, et al. Survey of the clinical use of pressured aerosol inhalers. Can Med Assoc J 1979; 10: 813-16
27. Kocabaş A., Tetiker T, Şahin B, Burgut R. Ölçülü doz inhalatör kullanımında sorunlar. Solunum hastalıkları 1994; 5: 387-97
28. Özşahin SL, Keleşoğlu A, Savaş İ, Karabıykoğlu G. Ölçülü doz kullanırken yapılan hatalar. Tüberküloz ve Toraks 1992; 40: 3-
29. Gemicioğlu B. Astım tedavisinde inhalasyonu teknikleri. T Klin Allergy-Asthma 1999; 1: 53-7
30. Gemicioğlu B. Astım Algılama Değerlendirilmesi. A4 Ofset Matbaası San. Ve Ltd. İstanbul, 2000