



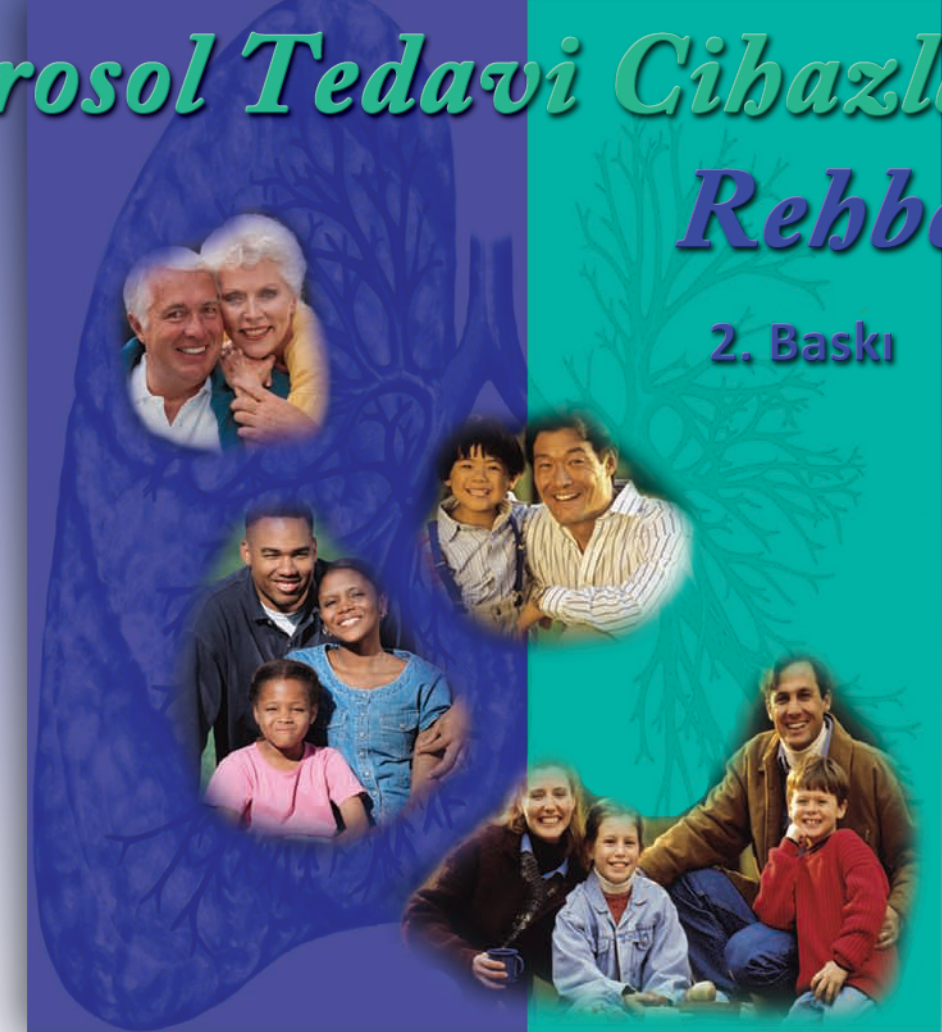
Produced in collaboration with the
American Association for Respiratory Care



İnhalasyon Tedavileri Çalışma Grubu

SOLUNUM TEDAVİLERİ UYGULAYANLAR İÇİN *Aerosol Tedavi Cihazları* *Rehberi*

2. Baskı



Arzu Ari, PhD, PT, RRT, CPFT
Dean Hess, PhD, RRT, FAARC
Timothy R. Myers, BS, RRT-NPS
Joseph L. Rau, PhD, RRT, FAARC



Produced by the
American Association for Respiratory Care
Copyright ©2009 by the American Association for Respiratory Care



Türkiye
Solunum
Araştırmaları
Derneği

Solunum Tedavileri Uygulayanlar İçin

Aerosol Tedavi Cihazları Rehberi

2. Baskı

Arzu Ari, PhD, PT, RRT, CPFT

Dean Hess, PhD, RRT, FAARC

Timothy R. Myers, BS, RRT-NPS

Joseph L. Rau, PhD, RRT, FAARC

ÖNSÖZ

Sam Giordano, MBA, RRT, FAARC, Executive Director
American Association for Respiratory Care

TÜRKÇE ÇEVİRİNİN ÖNSÖZÜ

Prof. Dr. Can Öztürk

TÜSAD II. Başkanı

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği “İnhalasyon Tedavileri” Çalışma Grubu

ÇEVİRİ EDITÖRÜ

Prof. Dr. A. Zafer Çalışkaner

TÜRKÇEYE ÇEVİRENLER

Prof. Dr. Can Öztürk

Prof. Dr. A. Zafer Çalışkaner

Prof. Dr. Cenk Can

Doç. Dr. Emel Ceylan

Doç. Dr. Sevgi Pekcan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

AÇIKLAMA

Arzu ARI, PhD, PT, RRT, CPFT, Atlanta Georgia State Üniversitesi öğretim üyesidir. Aerosol tedavilerle ilgili herhangi bir ticari kuruluşla kişisel ilişkisi yoktur.

İNHALASYON TEDAVİLERİ ÇALIŞMA GRUBU ‘nun Aerosol tedavilerle ilgili herhangi bir ticari kuruluşla ilişkisi yoktur.



“American Association for
Respiratory Care” yayınıdır.

Türkiye’deki Yayın hakları
TÜSAD tarafından alınmıştır

İnhalasyon Tedavileri
Çalışma Grubu tarafından
Türkçe’ye çevrilmiştir



Türkiye
Solunum
Araştırmaları
Derneği

TÜSAD, American Association for Respiratory Care ile yapılmış olan sözleşmeye göre “Solunum Tedavileri Uygulayanlar İçin Aerosol Tedavi Cihazları Rehberi 2. Baskı”nın Türkçe tıpkıbasım haklarının tek sahibidir. TÜSAD’ın izniyle Probiz Ltd. Şti tarafından yayımlanmaktadır (2012).

Türkçe çeviri editörü: Prof. Dr. A. Zafer Çalışkaner

“A Guide to Aerosol Delivery Devices for Respiratory Therapists, 2nd Edition”

© 2009 American Association for Respiratory Care.

Bu yayım yalnızca Türkiye içinde dağıtım içindir.

Tüm hakları saklıdır. Bu yayının hiçbir bölümü yayıncılardan önceden izin almaksızın tamamen veya kısmen çoğaltılamaz, tercüme edilemez, bir kayıt sisteminde saklanamaz, herhangi bir yolla (elektronik, mekanik, fotokopi, kayıt ve diğer) gönderilemez veya dağıtılamaz.

Yayım ve Basım: Probiz Dan. Rek. Tur. Org. ve Paz. Ltd. Şti., Tomtom Mah. Camcı Fevzi Sok. N: 32 Beyoğlu, 34433, İstanbul

Baskı: Golden Print Matbaacılık ve Tic. A.Ş., 100. Yıl Mah. Matbaacılar Sitesi 1. Cad. No:88 Bağcılar, İstanbul, (0212) 629 00 24

Baskı Tarihi: Ağustos 2012

ISBN: 678-???-?????-?-?

Aerosol terapisi hem bir sanat hem de bir bilim dalı olmaya devam ediyor. Ve aerosol terapisinde uzman olan solunum terapistleri için ‘sanat’ ve ‘bilim’ terimleri pratik bir anlam kazanıyor. Solunum terapistleri kapsamlı eğitim alan ve aerosol tedavisinde yeterliliği test edilen tek sağlık çalışanlarıdır. Reçetelenmiş ilacın direkt akciğerlere uygulanması tüm solunum terapistleri için bu faaliyet alanının temelini oluşturmaktadır.

Aerosol terapinin sanat ve bilimi söz konusu olduğunda solunum terapistleri bu işin uzmanlarıdır. Onlar bu uzmanlıklarını sadece hastaları ile değil diğer sağlık çalışanları ile de paylaşmalıdırlar. Tedavi maliyetleri yükselmeye devam etmektedir. İlaç ve cihaz seçeneklerinin çok sayıda olması da, hem ilacın hem de optimum tedavi cihazının seçimini daha da zorlaştırmaktadır.

Aerosol terapilerde sanat ile bilim nasıl birleşmektedir? ‘Bilim’ farmakoloji, kardiyopulmoner anatomi ve fizyoloji, fizik ve matematikten oluşur. Aerosol tedavide uzman olan ve kullanımı optimize eden kişi ilaç formülasyonlarını ve aktivasyon yöntemini bilmeli ve etkili olduğu koşulları anlamalıdır. Ayrıca olası zararları önlemek ve aerosollerin etkili kullanımı konusunda söz sahibi olmak için kontrendikasyonlar konusunda bilgi sahibi olmalıdır. Tüm ilaç uygulamaları için geçerli olan beş doğru, aerosol tedavisi için de geçerlidir: doğru hasta, doğru ilaç, doğru zaman, doğru uygulama yolu ve doğru doz.

Aerosol tedavisinde doğru doz alımı uygulama tekniğine bağlıdır. Doğru ilaç seçilse bile, doğru teknikle uygulanmazsa doğru doz alınamaz. İşte burada sanat devreye girer. Hasta aerosol tedavisini uygularken uygun teknik konusunda bilgi sahibi değilse, tedavinin etkisiz olduğu bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Aerosol terapisi devamlı takip gerektiren bir klinik uygulama alanıdır. Birçok hasta solunum terapistleri tarafından uygulandığı için özellikle hastanelerde aerosol terapisinden yararlanmaktadır. Diğer milyonlarca hasta kullanım konusunda eğitilmedikleri için reçeteye yazılan ölçülü doz inhaler, kuru toz inhaler ve nebulizatörlerden optimum (hatta bazen hiç) fayda görmemektedir.

Bilim ve sanatın kesiştiği yerde kritik bir birleşim vardır. Aerosol terapisinin etkili olması için tedaviye uygun taşıma sistemini hastanın doğru kullanması gerekmektedir. Aerosol terapi sanatı bilimden doğmaktadır.

İlk olarak doktorun tanısına göre uygun ilacı belirlememiz gerekir. Daha sonra aerosol tedavi cihazının doğru kullanımı için hastanın yeteneği değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme solunum terapisti ve hastanın doktoru ve hemşireler tarafından yapılmalıdır. Aerosol tedavi sisteminin etkili kullanımı için diğer faktörler de göz önünde bulundurulmalı ve değerlendirme sadece solunum fonksiyonu ile yapılmamalıdır. Hastaların çoğu kendilerine uygun inhale ilaç reçetelendiği halde taşıma sistemini doğru kullanamadıkları için reçetelenen dozu alamamaktadır. Bu durumda hastanın tedaviye uyumu azalır. İlaç israf edilmiş olur. Hasta minimum yarar sağlar. Eğer biz tedavinin ücreti ile yararını dengeleyebilirsek bu durum değişir.

Solunum terapistleri aerosol tedavi cihazları konusunda tam ve doğru bilgiye sahip olsalar da, her zaman gelişmeye ihtiyaç vardır. Aerosol terapi alanına sürekli yeni cihazlar ve ilaçlar ilave olmaktadır. Aerosol terapi bizim uygulama alanımız olduğu ve biz bu alanda uzman olarak düşünüldüğümüz için eğitimimize devam etme yükümlülüğündeyiz. Bizler en yenileri olduğu kadar en eski ilaçları ve taşıma sistemlerini kesin olarak bilmeliyiz.

Ayrıca, hasta hizmeti veren kişilerin aerosol ilaçlardaki gelişmeler konusunda bilgilendirilmesi ile, hastalarımızın kendileri için en iyi olanı anlamalarını sağlamalıyız. Solunum terapistleri, aerosol taşıma sistemleri konusundaki bilgilerini güncelleyerek değerlerini pekiştirmek için bu fırsattan avantaj sağlamalı ve bilgilerini hastanın etkin değerlendirilmesi ile kombine etmelidir. Uygun bir taşıma sistemi tavsiye edilirken hastanın özelliklerini dikkate almak hastanın etkin değerlendirmesinin bir parçasıdır.

Bu kitapçık sizlerin bu önemli alandaki profesyonel uzmanlığınız ve deneyiminiz ile kombine edilen detaylı ve kapsamlı bilgileri içermektedir, bu bilgiler ışığında klinisyen, hemşire ve farmakolog meslektaşlarınıza ama en önemlisi hastalarınıza kılavuzluk etmenize olanak sağlayacaktır.

İnhale ilaç türlerinin ve bu ilaçlara yapılan milyarlarca dolarlık harcamaların artmakta olduğu bir zamanda, hastalarınıza uygun ilaç ve cihaz eşleşmesini yapabilecek bir etkinliğe sahip olabileceksiniz. İlk ve en önemlisi hastanın durumunu iyileştireceksiniz. Ayrıca sağlık hizmetleri kaynaklarının daha ekonomik kullanımına katkıda bulunacaksınız.

İşte size bu konuda uzmanlığınızı geliştirmeniz için bir fırsat. Bir solunum terapisti olarak hastalarınıza yarar sağlamak için mücadeleyi kabul edin ve potansiyelinizin farkına varın.

Sam Giordano, MBA, RRT, FAARC
Executive Director
American Association for Respiratory Care

Solunum sisteminin kronik gidişli hastalıklarının insidansındaki artış, hava yolu fonksiyonlarının etkin yürütülmesine ve atakların önlenmesine yönelik aerosol – inhalan ilaç tedavilerini her geçen gün daha ön plana çıkarmaktadır. Bugün astımlı ve KOAH’lı hastalarda oldukça etkin inhalan tedavilere global boyutta ulaşılabilmesine karşın, birçok hasta, tedavileri ve cihazları usulüne uygun kullanamamaktadır. Hastalıkların yeterince kontrol altına alınamamasıyla kendini gösteren bu sorun, yapılan çok büyük harcamaların boşa gitmesine neden olmaktadır. Bu tedavilerin maliyet/etkin olarak uygulanabilmesi için tek ve vazgeçilmez yaklaşım, tedaviyi uygulayan ve tedavi uygulanan tarafların bilinçlendirilmesi, bilgilendirilmesi ve eğitimidir. Bu süreçte, ülkemiz koşullarında en ağır ve önemli sorumluluk diğer birçok alanda olduğu gibi bu alanda da hekimlere düşmektedir. Çünkü “Solunum Terapistleri” gibi bazı batı ülkelerinde hızla etkin hale gelen bir meslek grubundan klinik uygulamalarımızda yararlanma şansımız hemen hemen hiç yoktur.

Inhalan yolla verilen ilaçlar, oral eşdeğerlerine göre daha hızlı etki sağlayabilmekte ve daha az yan etki oluşturabilmektedir. Günümüzde aerosol ilaçların akciğerlere ulaşmasını sağlayan başlıca cihazlar (ölçülü doz inhalerler, kuru toz inhalerler ve nebulizerler) klinik olarak aşağı yukarı benzer etkinlik göstermektedir. Bu durumda hangi cihazın seçileceği konusu, hastaya, klinik – fonksiyonel özelliklere ve hastalığa, sosyal güvence durumuna ve hastanın yaşadığı ülkenin özel koşullarına uygun bir seçim haline gelebilmektedir. Ancak bu seçim, çoğu zaman, doğru ilacın/cihazın doğru hastayla buluşmasını sağlamamaktadır. İlaç ve cihaz seçeneklerinin çok sayıda olması ve giderek artması, hem ilacın hem de optimum tedavi cihazının seçimini daha da zorlaştırmaktadır.

Solunum sistemi hastalıklarının ülkemiz koşullarında, önlenmesi ve daha etkin bir şekilde tedavi olanaklarının sağlanması amacıyla yönelik olarak geniş ve kapsamlı faaliyetleri organize eden ve yürüten Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği – TÜSAD, geleceğe dönük olarak inhalasyon tedavileri alanında, ülkemiz için bir ilki gerçekleştirmiş ve “İnhalasyon Tedavileri- İNTEDA” Çalışma Grubunu kurmuştur. “Astım ve KOAH’da İnhalasyon Tedavileri” kitabını, çok kısa bir sürede, her basamaktaki sağlık hizmetlerinde görev alan meslektaşlarımıza ışık tutmak üzere hazırlayan ve ülke çapında dağıtımını sağlayan derneğimiz ve grubumuz, takiben, benzerlerinden çok daha kapsamlı, güvenli ve görsel içeriği yoğun “Hasta Bilgilendirme Broşürleri”ni meslektaşlarımıza yardımcı olmak için kullanıma hazır hale getirmiştir. Bu broşürler sayesinde, hastalarımızın inhaler cihazları hatalı kullanma oranlarında belirgin bir azalma ve iyileşmenin ortaya çıkacağı konusunda kuşquamız yoktur.

Elinizdeki bu ikinci kitap niteliğindeki “Rehber” AARC (American Association for Respiratory Care) tarafından 2009 yılında ikinci baskısı yapılan, Çalışma Grubumuzun yönetim kurulu üyesi Dr. Arzu Arı’nın içinde yer aldığı editörler tarafından hazırlanarak yayınlanan “A GUIDE to AEROSOL DELIVERY DEVICES for RESPIRATORY THERAPISTS” isimli eserin Türkçeye çevirisidir. AARC ile yapılan görüşmeler sonucu Türkiye’de yayın hakları TÜSAD tarafından alınan bu eser, çalışma grubu üyelerimizin özverili ve hızlı çalışması ile dilimize çevrilmiş ve meslektaşlarımız ile “Solunum Terapisti” alanında çalışan tüm ilgililerin kullanımına sunulmuştur. Çeviri aşamasında ABD ve Türkiye’de klinik uygulamadaki inhalasyon cihazlarına yönelik farklılıklar, bazı eklemeler yapılarak ülkemiz koşullarına uygun hale getirilmeye çalışılmıştır.

Bu rehberin klinik kullanıma girmesiyle birlikte “Solunum Terapisti” olarak ülkemizde daha etkin ve yaygın bir şekilde görev yapması gereken bir meslek grubunun boşluğu daha net olarak hissedilecektir. AARC (American Association for Respiratory Care) direktörü Sam Giordano’nun bu rehberin önsözünde vurguladığı aşağıdaki cümleler bugüne kadar ülkemizde yeteri kadar önem vermediğimiz bir konuyu hiçbir tartışmaya yer vermeyecek şekilde özetlemektedir;

“Aerosol tedavisinde doğru doz alımı uygulama tekniğine bağlıdır. Doğru ilaç seçilse bile, doğru teknikle uygulanmazsa doğru doz alınamaz. İşte burada sanat devreye girer. Hasta aerosol tedavisini uygularken uygun teknik konusunda bilgi sahibi değilse, tedavinin etkisiz olduğu bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Aerosol terapisi devamlı takip gerektiren bir klinik uygulama alanıdır. Birçok hasta solunum terapistleri tarafından uygulandığı için özellikle hastanelerde aerosol terapisinden yararlanmaktadır. Diğer milyonlarca hasta kullanım konusunda eğitilmedikleri için reçeteye yazılan ölçülü doz inhaler, kuru toz inhaler ve nebulizatörlerden optimum (hatta bazen hiç) fayda görmemektedir.”

Önümüzdeki yıllar; ilaç ve tıbbi cihaz endüstrisinin, uygun ilacı minimum dozda ve optimal şekilde solunum yollarına ulaştırabilecek yeni teknoloji ürünlerini geliştirdiği ve bu ürünlerle gerçekleştirilecek klinik çalışmalara tanık olacağımız bir dönem olacaktır. Bu çalışmaların sonucunda ilaç ve cihaz üreticileri, daha etkin, kullanıcı dostu, hata payı düşük olan yeni inhalasyon cihazlarını geliştirebileceklerdir. İnhalasyon yoluyla verilen tedaviler için bugün yapılan ve gelecekte giderek büyüyecek harcamaların “Sağlık Ekonomisi” ve tedavi maliyetleri açısından gözardı edilmesi mümkün değildir. Ülkelerin kaynaklarını en optimum şekilde

kullanabilmeleri açısından “İnhalasyon Cihazları ve Tedavileri” alanı öncelikli ve daha özel bir yaklaşım gerektirmektedir.

Bu rehberin, astım ve KOAH gibi kronik solunum hastalıklarında “İnhalasyon Cihazlarının Doğru ve Etkin kullanımı ” alanında önemli bir boşluğu dolduracağını düşünüyoruz. Bu ortak çalışma ürününü ortaya çıkaran ve bu sürecin kısa bir sürede sonuçlanması için yoğun çaba gösteren, gayret ve emekleri her türlü takdirin üzerinde olan; başta Çeviri Editörü Prof. Dr. Zafer Çalışkaner olmak üzere tüm çalışma grubu üyelerimize, rehberin dilimize kazandırılması için en önemli desteği sağlayan ve bize yol gösteren, ülkemizin uluslararası bilimsel arenada çok önemli isimlerinden biri olan Doç. Dr. Arzu Arı’ya, TÜSAD adına teşekkürlerimizi sunuyorum.

Prof. Dr. Can ÖZTÜRK

TÜSAD II. Başkanı

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği “İnhalasyon Tedavileri” Çalışma Grubu

American Association for Respiratory Care® (AARC) üyeliğinin size sağlayacakları:

- Sürekli eğitim fırsatlarından yararlanabilmek;
- Solunum Terapisi Sürekli Eğitimi (CRCE®) tarafından onaylanmış tüm eğitim programlarını takip edebilmek;
- Ve CRCE kayıtlarınızı çevrimiçi olarak yazdırabilmek.

Tüm hizmetlere günde 24 saat, haftada 7 gün AARC web sitesinden (www.AARC.org) ulaşabilirsiniz.

Bu rehberin içeriği 6 CRCE iletişim saati olarak onaylanmıştır ve AARC üyeleri için ücretsizdir. CRCE iletişim saatlerinize ulaşmak için AARC web sitesinde <http://AARC.org/go/adu> sayfasını ziyaret ediniz.

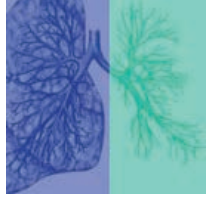
Ayrıntılı bilgiler bu web sitesinde verilmektedir.

Öğrenim Hedefleri

Bu rehberi okuduğunuzda;

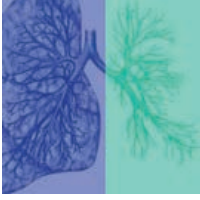
1. Aerosol tedavileri ile ilişkili terminolojiyi kavrayabilecek,
2. Nebülizer, ölçülü doz inhaler ve kuru toz inhaler cihazlarla akciğer hava yollarına ne oranda ilaç ulaştırıldığını söyleyebilecek,
3. İlaç uygulamalarında inhalasyonun diğer uygulama yollarına göre avantaj ve dezavantajlarını sıralayabilecek,
4. Tedavi alan hasta kadar, bakımından sorumlu kişi ya da odada bulunanları da etkileyebilen inhalasyon tedavisi risklerini tanımlayabilecek,
5. İnhalan tedavide nebülizerlerin avantaj ve dezavantajlarını sıralayabilecek,
6. Jet nebülizer, “mesh” nebülizer ve ultrasonik nebülizer çalışma esaslarını karşılaştırabilecek,
7. Jet nebülizer çeşitlerini ve ekshalasyon ile oluşan aerosol kayıpları azaltmaya yönelik yöntemleri tanımlayabilecek,
8. Jet, ultrasonik ve “mesh” nebülizerlerin doğru uygulama basamaklarını bilecek,
9. Ölçülü doz inhalerlerin temel bileşenlerini tanımlayabilecek,
10. Ölçülü doz inhalerlerin avantaj ve dezavantajlarını sıralayabilecek,
11. HFA ve CFC ölçülü doz inhaler cihazların verimlilik derecelerini karşılaştırabilecek,
12. Ölçülü doz inhaler cihazların verimliliğini etkileyen faktörleri tartışabilecek,
13. Ölçülü doz inhaler cihazlarda kullanıma hazırlama ve dozu takip etmenin önemini açıklayabilecek,
14. Değişik tip haznelerin tasarımları arasında karşılaştırma yapabilecek,
15. Hazne ile ilaç uygulamasını etkileyen faktörleri tanımlayabilecek,
16. Kuru toz inhaler cihazların avantaj ve dezavantajlarını sıralayabilecek,
17. Mevcut kuru toz inhaler cihazların çalışma esaslarını tanımlayabilecek,
18. Kuru toz inhaler cihazların verimliliğini etkileyen faktörleri tanımlayabilecek,
19. Kuru toz inhaler cihazlarda doz kalmadığının nasıl anlaşıldığını açıklayabilecek,
20. Nebülizer, ölçülü doz inhaler, hazne ve kuru toz inhaler cihazların doğru uygulama basamaklarını sıralayabilecek,
21. Nebülizer, ölçülü doz inhaler ve kuru toz inhaler cihazlarda karşılaşılan sorunları ve çözümlerini tanımlayabilecek,
22. Klinisyene inhalasyon cihazı seçiminde ne şekilde yardımcı olunacağını tartışabilecek,
23. Neonatal ve pediatrik inhalasyon tedavilerinde özel durumları tanımlayabilecek,
24. İnhalan ilaç tedavilerinde enfeksiyon kontrol yönetiminin nasıl olacağını açıklayabilecek,
25. İnhalasyon cihazlarının uygun temizleme yöntemlerini tanımlayabilecek,
26. Solunum terapistleri için iş sağlığı ve güvenliğinin önemini tartışabilecek,
27. İnhalasyon cihazlarında sık gözlenen sorunları ve uygulama hatalarını sıralayabilecek,
28. İnhalasyon tedavisinde hasta eğitimi ve değerlendirmesinin nasıl yapılacağını tanımlayabileceksiniz.

Önsöz	iii
Kısaltmalar	viii
İnhalasyon Tedavi Bilimi	1
Terminoloji	
Aerosol birikiminin mekanizmaları ve partikül büyüklüğü	
Aerosol üreten cihazlar (inhalasyon cihazları)	
İnhale edilen bir aerosol ilaç nereye gider?	
İnhalasyon cihaz türlerinin eşdeğerlikleri	
İnhalasyon tedavisinin avantaj ve dezavantajları	
İnhalasyon tedavisinin olası zararları	
Mevcut inhalan ilaç formülasyonları	
Küçük Hacimli Nebülizerler (KHN)	10
KHN'in avantaj ve dezavantajları	
KHN tipleri	
Jet nebülizer verimliliğini ve ilaç iletimini etkileyen faktörler	
Tedaviye özel nebülizerler	
Sürekli aerosol tedavisi	
İlaç uygulama tekniği	
İnhaler Cihazlar	21
Ölçülü Doz İnhaler (ÖDİ) Cihazlar	27
ÖDİ'nin avantaj ve dezavantajları	
ÖDİ tipleri	
Mevcut ÖDİ formülasyonları	
ÖDİ verimliliğini ve ilaç iletimini etkileyen faktörler	
İlaç uygulama tekniği	
Ölçülü Doz İnhaler ile Birlikte Kullanılan Cihazlar	37
ÖDİ ile birlikte kullanılan cihazların avantaj ve dezavantajları	
Ara parçalar	
Valfli hazneler	
İlaç uygulama tekniği	
Kuru Toz İnhaler (KTİ) Cihazlar	40
KTİ'nin avantaj ve dezavantajları	
KTİ tipleri	
Mevcut KTİ formülasyonları	
KTİ verimliliğini ve ilaç iletimini etkileyen faktörler	
İlaç uygulama tekniği	
Aerosol Cihazı Seçme Kriterleri	47
Hasta ile ilişkili faktörler	
İlaç ile ilişkili faktörler	
Cihaz ile ilişkili faktörler	
Çevresel ve klinik faktörler	
Neonatal ve Pediyatrik Aerosol İlaç Kullanımı	49
Yaş ve fiziksel yeterlilik	
Yaş ve bilişsel yeterliliği	
Ağlayan infantlarda inhalasyon tedavisi	
Maske ve ağızlık parçaları	
Aile ve hasta eğitimi	
Enfeksiyon Kontrolü	51
İnhalasyon tedavisinde enfeksiyon kontrol yönetim sistemi	
Hasta Eğitimi	56
Hasta uyumu	
ÖDİ uygulamasında sık gözlenen hasta hataları	
Hazne/ara parça uygulamasında sık gözlenen hasta hataları	
KTİ uygulamasında sık gözlenen hasta hataları	
KHN uygulamasında sık gözlenen hasta hataları	
İnhalasyon tedavisinde hasta eğitimi ve değerlendirmesi	
Kaynaklar	60



Kısaltmalar

ÖDi	Ölçülü doz inhaler
KTi	Kuru toz inhaler
KHN	Küçük hacimli nebülizer
HFA	Hidrofloroalkan
CFC	Kloroflorokarbon
İPF	İnce partikül fraksiyonu
GSS	Geometrik standart sapma
EK	Enfeksiyon kontrol
MMAD	Mass median aerodynamic diameter
MMD	Mass median diameter
SPAG	Small particle aerosol generator (Küçük partiküllü aerosol üretici)
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
CDC	Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Amerika Birleşik Devletleri'nde)
CDER	İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi (Amerika Birleşik Devletleri'nde)
CDRH	Araçlar ve Radyolojik Sağlık Merkezi (Amerika Birleşik Devletleri'nde)



Solunacak bir gazın olduğu her ortamda ‘aerosol’ bulunur. Polen ve sporlar, duman, hava kirliliğine neden olan maddeler ya da insan yapımı kimyasallar gibi katı veya sıvı yapıdaki pek çok ince partiküllü madde aerosol kapsamına girer. ‘Medikal aerosol’ ise gaz ortamda dağılmış sıvı (nebülizer veya ÖDİ) veya katı (ÖDİ veya KTİ) ilaç partiküllerinin oluşturduğu bir süspansiyonu tanımlar.¹ İnsan solunum sistemi, evrim süreci içerisinde ilaçların akciğerlere lokal olarak ulaştırılmasında sürecinde aşılması gereken bazı filtrasyon ve eliminasyon sistemleri geliştirmiştir. Aerosol üretim teknikleri, ilaç formülasyonları ve ilaçların etki istenen bölgeye etkin bir şekilde ulaştırılması gibi konular aerosol ilaç uygulamasının bilimsel temelini oluşturur. Tüm bilim dallarında olduğu gibi aerosol tedavisindeki yöntemleri tam anlamıyla öğrenmek için öncelikle bu alandaki temel ilkeleri tanımlamada kullanılan terim ve tanımları bilmek gerekir.

Terminoloji

Aerosol ilaç uygulaması ile ilgili olarak kullanılan anahtar terimler alfabetik sırayla verilmiştir.

aerosol: Küçük hacimli nebülizer (KHN), basınçlı ölçülü doz inhaler (ÖDİ) ya da kuru toz inhaler (KTİ) gibi bir aerosol üretici tarafından üretilen sıvı veya katı partikül süspansiyonu.

aerosol birikimi: Aerosol partiküllerinin emilim yüzeylerinde birikme işlemi.

aerosol üretici (aerosol=inhalasyon cihazı): Aerosol partikülleri oluşturmada kullanılan cihaz.

aerosol çıkışı: Aerosol üretkeni cihazdan dışarı çıkan ilaç kütlesi.

aerosol tedavisi: Sıvı ya da katı aerosol partiküllerinin tedavi amacıyla solunum sistemine uygulanması.

kloroflorokarbon (CFC): ÖDİ’lerde itici olarak kullanılan sıvılaştırılmış gaz (Bu amaçla ilk kullanılan ajan olan freon, ozon tabakasına hasar vermesi nedeniyle yasaklanmıştır).

ölü hacim (rezidüel hacim): Tedavi sonunda nebülizer içerisinde kalan ilaç miktarı.

difüzyon: 3 µm’den küçük partiküller için geçerli olan aerosol birikimi mekanizması (Brownian hareketi olarak da adlandırılır).

kuru toz inhaler: İlacı toz şeklinde uygulama amacıyla kullanılan ve nefesle aktive olan bir dozaj sistemi içeren aerosol cihazı.

çıkış dozu: Aerosol cihazından aerosol şeklinde dışarı çıkan ilaç kütlesi.

ince (fine) partikül fraksiyonu (FPF): Akciğerlerde biriken 1-5 µm arası boyutlardaki aerosol partiküllerinin yüzdesi.

heterodispers: Farklı boyutlardaki aerosol partikülleri.

hidrofloroalkan (HFA): İlaçların ÖDİ’ler aracılığıyla uygulanması amacıyla kullanılan ve CFC’lere göre daha fazla çevre dostu olması öngörülerek üretilmiş itici sıvılaştırılmış gaz.

inhale doz: Çıkış dozu ya da nominal doz içerisinde inhale edilen miktar.

inhale kütle: İn hale edilen ilaç miktarı.

inhaler: Tek bir inhalasyonda verilmesi gereken aerosol şeklindeki ilacı hazırlamak için kullanılan cihaz.

‘inertial impaction’ (sıkışarak kümeleşme): 5 µm’den büyük partiküller için geçerli olan aerosol birikimi mekanizması.

sedimentasyon: Bir aerosol partikülünün yer çekimi, partikül büyüklüğü ve zamana bağımlı olarak çökme hızı.

geometrik standart sapma (GSD): Bir aerosol içerisindeki partiküller arasında medyan partikül büyüklüğünün altında ve üzerinde olanların dağılımını saptayan ve aerosol partikül büyüklüğündeki değişkenliği tanımlayan ölçü.

aerodinamik çap (mass median aerodynamic diameter; MMAD): Kademeli bir ayırıştırıcı kullanılarak ölçülen ortalama aerosol partikül büyüklüğü.

monodispers: Eşit ya da benzer boyuttaki aerosol partikülleri.

nebülizer: Sıvı bazlı ilaç formülasyonlarından aerosol partikülleri oluşturmada kullanılan cihaz.

nominal doz: Nebülizere koyulan toplam ilaç dozu.

puff (plume): ÖDİ vb aerosol cihazlarından tek seferde dışarı çıkan aerosol kümesi.

basınçlı ölçülü doz inhaler (ÖDİ): Tekrarlayan ilaç dozlarını ölçülü bir değerde uygulama amacıyla kullanılan ilaç-cihaz kombinasyonu.

solunabilir kütle: İnce partikül fraksiyonunun inhale aerosol kütlesiyle çarpımı sonucu elde edilen değer.

rezidüel hacim (ölü hacim): Tedavi sonunda nebulizer içerisinde kalan ilaç miktarı.

hazne (spacer, ara parça): ÖDİ ile hastanın ağız arasındaki mesafeyi artırma amacıyla kullanılan ve valf mekanizması içermeyen cihaz.

valfli hazne: Aerosol partiküllerini inspirasyon gerçekleşene kadar içeride tutma amacıyla tek yönlü bir valf eklenmiş hazne.

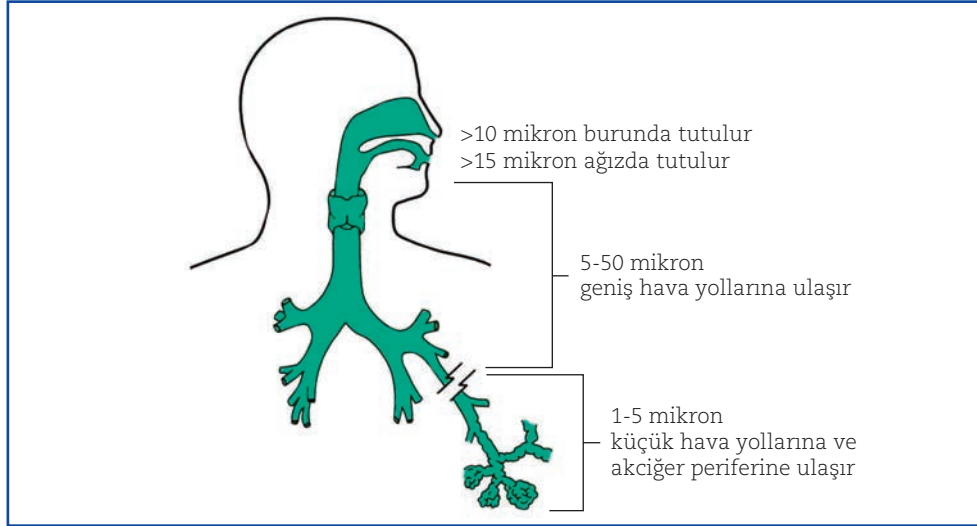
Aerosol Birikim Mekanizmaları ve Partikül Büyüklüğü

Aerosol birikiminde rol oynayan başlıca mekanizmalar sıkışarak kümeleşme (inertial impaction), çökme (sedimentasyon) ve difüzyon'dur. 'Inertial impaction' büyük ($>3 \mu\text{m}$) ve hızlı hareket eden partiküller için geçerlidir. Sedimentasyon kütle ve zamana bağımlı bir olaydır ve çökme hızı partikül büyüklüğü ve kütlesiyle orantılıdır. Difüzyon ise $1 \mu\text{m}$ 'dan küçük partiküllerle izlenir. Bu mekanizmalar aerosol partiküllerinin ağız ya da burun aracılığıyla inhale edilmesiyle birlikte devreye girerler. Büyük partiküller ($>10 \mu\text{m}$) burunda ve/veya orofarenkste büyük oranda 'inertial impaksiyon' ile filtre edilirken, $5-10 \mu\text{m}$ arasındaki partiküller genellikle alt solunum yollarının proksimal bölümlerine, $1-5 \mu\text{m}$ boyutlarındakiler ise akciğerlerin periferine kadar ulaşabilirler.

Partikül boyutu akciğer birikiminde partikül hızı ve çökme süresiyle birlikte önemli bir rol oynar. Partikül boyutunun $3 \mu\text{m}$ 'un üzerine çıkmasıyla birlikte aerosol birikimi akciğerlerin periferinden hava yollarına doğru kayar. $6 \mu\text{m}$ 'un üzerindeki partiküller ise büyük oranda orofarengeal bölgede birikirler. $1 \mu\text{m}$ ve altındaki partiküller ise önemli oranda nefes vermeyle birlikte atılırlar. Dolayısıyla, $1-5 \mu\text{m}$ arası partiküller akciğer periferine ulaşabilme açısından idealken, $5-10 \mu\text{m}$ arası partiküller iletilici hava yollarında, $10-100 \mu\text{m}$ boyutundakiler ise büyük oranda burunda birikime uğrarlar.

Klinikte kullanılan aerosol cihazları boyut olarak heterodispers (polidispers) partiküller oluştururlar, yani aerosol içerisinde değişik boyutlarda partiküller mevcuttur. Tamamen aynı büyüklükte partiküllerin oluşturduğu 'monodispers' aerosollere doğada ve tıpta az rastlanır. Polidispers aerosollerin niceliğini belirleyen bir parametre *mass median diameter*'dir (MMD). Bu ölçüm aerosol içerisindeki tüm partiküllerin %50'sinin yaklaşık partikül boyutunu (μm) belirler. Bu değer genellikle 'mass median aerodynamic diameter ya da MMAD şeklinde ifade edilir. MMAD değeri ne kadar büyükse aerosol içerisinde o kadar fazla büyük çaplı partikül vardır.

Şekil 1'de görüldüğü gibi $10-15 \mu\text{m}$ arası büyük partiküller büyük oranda üst solunum yollarında birikirken, $5-10 \mu\text{m}$ arasındakiler büyük bronşlara, $1-5 \mu\text{m}$ arasındakiler ise alt solunum yolları ve akciğer periferine ulaşır.²



Şekil 1. Hava yollarındaki birikime aerosol partikül büyüklüğünün etkisi
(Kaynak 2'den, izinle)

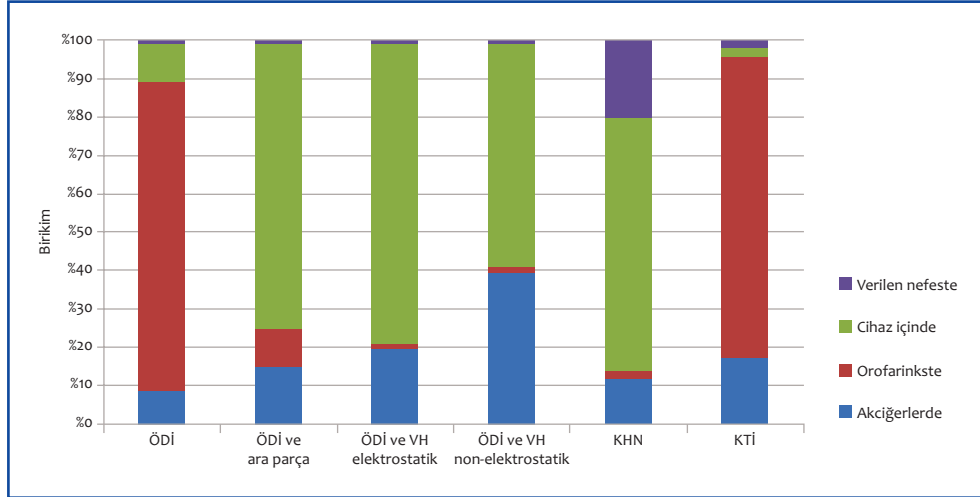
Aerosol üreten cihazlar (inhalasyon cihazları)

İlaçların inhalasyon yoluyla uygulanması amacıyla genellikle üç tip aerosol cihazı kullanılır: küçük hacimli nebülizer (KHN), basınçlı ölçülü doz inhaler (ÖDİ) ve kuru toz inhaler (KTİ). Bu cihazlar şu şekilde tanımlanır:

- **Küçük hacimli nebülizer:** Sıvı yapısındaki ilaç solüsyon veya süspansiyonlarını aerosol haline getiren ve basınçlı hava, oksijen ve bir kompresör ya da elektrikli cihaz aracılığıyla çalışan bir alettir.
- **Basınçlı ölçülü doz inhaler:** Küçük ve portatif bir cihaz-ilaç kombinasyonudur. Tekrarlayan ilaç dozlarını belirli bir değerde sabitlemek üzere tasarlanmıştır. Kullanım sırasında ilacın önemli oranda orofarinkste kalması ve uygulama sırasında el-nefes koordinasyonundaki güçlükle nedeniyle genellikle 'hazne' ya da 'spacer' olarak adlandırılan yardımcı cihazlarla birlikte kullanılırlar.
- **Kuru toz inhaler:** İlacı toz halinde uygulamaya aracılık eden ve nefes almayla aktive olan bir cihazdır.

İnhale edilen bir aerosol ilaç nereye gider?

Klinikte kullanılan aerosol sistemlerinde ilacın akciğerlerde birikim oranı %1-50 arasında değişmektedir.³⁻⁷ Akciğerlerde birikim cihaz, hasta, ilaç ve hastalık gibi farklı faktörlere bağlıdır. Örneğin, ÖDİ aracılığıyla iki 'puff' olarak ve doğru teknikle uygulanan 200 µg albuterolün ancak 20-40 µg'ı akciğerlere ulaşmaktadır. İlacın geri kalan kısmı orofarinkste, cihaz içerisinde ya da ekspirasyonla verilen hava içerisinde kaybolmaktadır. Şekil 2'de değişik aerosol sistemlerinde ilaç dağılımının yüzdeleri gösterilmiştir. Cihaz tipine göre akciğerlerde biriken ilaç miktarının yanı sıra orofarinkste ya da cihaz içerisinde kalan ve nefesle atılan miktarlar da farklılık göstermektedir.



Şekil 2. Mevcut inhalasyon cihazlarında ilaç birikimleri. Akciğerlere ulaşan, orofarinkste ve cihaz içinde tutulan ve verilen nefesle kaybedilen ilaç yüzdelerindeki değişiklikler renklerle gösterilmiştir.

ÖDİ = ölçülü doz inhaler; VH = valfli hazne; KHN = küçük hacimli nebülizer; KTİ = kuru toz inhaler

(Kaynak 1 ve 7'den izinle yeniden düzenlenmiştir)

Aerosol uygulamasında ilaç dozu (nominal doz) içerisinde akciğerlerde biriken miktarın farklı aerosol cihazlarına göre değişiklik gösterdiğinin bilinmesi önemlidir. Dahası, değişik aerosol cihazları (örn. nebülizer ve ÖDİ'ler) aynı nominal doza sahip değildirler. Örneğin albuterol için ÖDİ ile uygulamada nominal doz iki 'puff' ya da 200 µg iken, nebülizer ile uygulamada bu miktar 2.5 mg, yani 12 kat daha fazladır. Tablo 1'de değişik ilaçlar için ÖDİ ve nebülizer nominal dozları arasındaki farklar gösterilmiştir.

Tablo 1. Değişik ilaç formülasyonları için, ölçülü doz inhaler ve küçük hacimli nebülizer arasında nominal (toplam) doz farklılıkları (Kaynak 1'den izinle yeniden düzenlenmiştir)

İlaç	ÖDİ nominal doz	KHN nominal doz
Albuterol	0.2 mg (200 µg)	2.5 mg
İpratropium	0.04 mg (40 µg)	0.5 mg
Kromolin	2 mg	20 mg
Levalbuterol	0.045 mg – 0.09 mg	0.31 mg – 1.25 mg

Inhalasyon cihaz türlerinin eşdeğerlikleri

Günümüze kadar özellikle hava yolu obstrüksiyonlarının akut alevlenmeleri sırasında kısa etki süreli bronkodilatör ilaç kullanımı durumunda nebülizerlerin ÖDİ uygulamasına göre daha etkili olduğu düşünülmekteydi. Ne var ki, klinik bulgular hastanın cihazı uygun şekilde kullanması durumunda nebülizer, ÖDİ ya da KTİ cihazların eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir.⁸ Nebülizerler için nominal doz daha yüksek olmasına karşın bulgular bronkodilatör ilaç uygulamasında ÖDİ ve nebülizerlerin ürün bilgisinde belirtilen dozlarda kullanıldıklarında benzer klinik etkinlik oluşturdıklarını göstermektedir. Söz konusu aerosol cihazlarının doğru kullanıldıkları takdirde prospektüslerinde belirtilen dozlarda etkili olmaları, dozajın cihaza özel olarak ayarlanmasının önemini göstermektedir.

Sıkça kullanılan geleneksel cihazlarla karşılaştırıldığında yeni geliştirilen aerosol cihazları ve ilaç formülasyonları ilaçların akciğerlerde birikimi açısından çok daha etkindir. Örneğin, itici gaz olarak önceleri kullanılan kloroflorokarbonların (CFC) yerini alan hidrofloroalkan (HFA) kullanan bir aerosol sistemi içeren HFA- beklametazon dipropionat (QVAR™, Teva Pharmaceuticals, North

Wales, PA) nominal dozun %40-50 kadarının akciğerlerde birikimine olanak sağlamaktadır.⁹ Yine, Espimat® inhaler (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Ridgefield, CT) gibi araştırma aşamasında olan bazı cihazlarla %40 akciğer birikimi elde edilmiştir.¹⁰ Akciğerlere ilaç ulaştırma etkinliği açısından cihazlar arasında farklar bulunmakla birlikte akciğerlerde birikim fraksiyonu görece düşük olan inhalerlerin de hedef hasta kitlesinde amaçlanan terapötik etkiyi oluşturabildikleri kanıtlanmıştır.

İnhalasyon tedavisinin avantaj ve dezavantajları

Akciğer hastalıklarının tedavisi amacıyla ilaçların inhalasyon yoluyla uygulanmasının bazı avantaj ve dezavantajları söz konusudur (Tablo 2). İnhalasyon tedavisinin en önemli avantajı küçük dozlarda ilacın akciğerlere direkt olarak uygulanmasını sağlaması, böylece oral yoldan ilaç uygulamasına göre sistemik yan etkilerin azaltılmasıdır.¹¹ Şekil 3'te görüldüğü gibi kısa etki süreli bir beta-2 agonist olan terbutalinin bir pMDI aracılığıyla uygulanması çok daha yüksek dozlarda oral, hatta subkutan ilaç uygulamasına göre daha iyi bir hava akımı oluşturmaktadır.

Tablo 2. İnhalasyon ilaçlarının avantaj ve dezavantajları

(Kaynak 1'den izinle yeniden düzenlenmiştir)

Avantajlar

Aerosol dozlar genellikle sistemik dozlardan daha düşüktür.

Etkinin başlaması, inhale ilaçlarda oral uygulamaya göre daha hızlıdır.

En az sistemik maruziyet ile ilaç doğrudan akciğerlere ulaşılır.

Sistemik tedavi ile karşılaştırıldığında yan etkilerin sıklığı ve şiddeti daha azdır.

Enjeksiyona göre, inhale ilaç tedavisi ağrısızdır ve daha kolay uygulanabilir.

Dezavantajlar

Verilen toplam dozun küçük bir miktarı akciğerlerde tutunur.

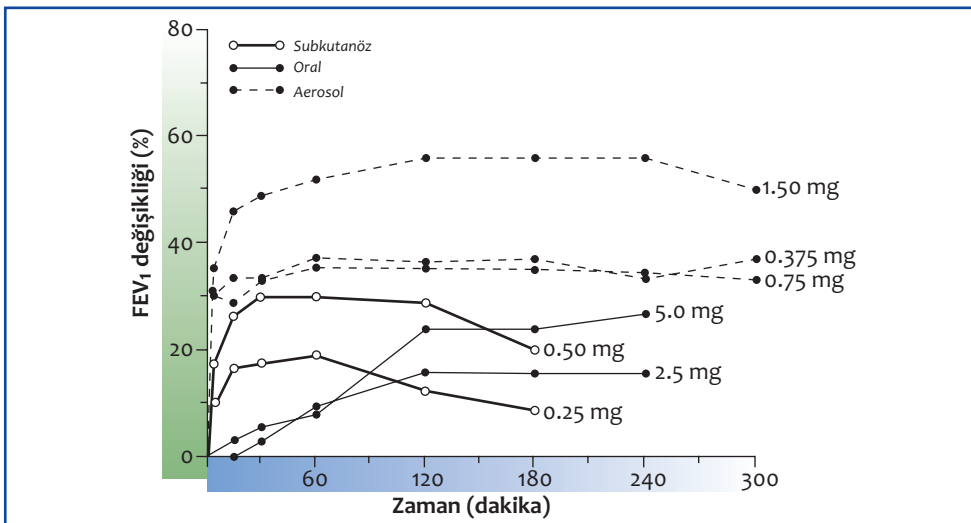
Akciğer tutulumu ve doz tekrarlanabilirliği birçok değişkenden etkilenir (doğru nefes alma, cihazın uygulama tekniği).

ÖDİ uygulamasında, el ve solunum koordinasyon zorluğu etkinliği azaltır.

Hastaların ve klinisyenlerin cihazların doğru kullanımı konusunda yeterli olmamaları tedavi etkinliğini azaltır.

Çok sayıda farklı cihazın olması hastalar ve klinisyenler için sorun olmaktadır.

Klinisyenler için cihazlar ile ilgili standart teknik bilgilerin olmaması etkinliği azaltır.



Şekil 3. Üç farklı yolla terbutalin uygulamasında FEV₁ değişiklikleri. İlaç ÖDİ ile aerosol olarak uygulandığında, benzer ya da yüksek dozdaki oral veya subkutan uygulamaya göre daha fazla klinik etki sağlandığı görülmektedir. (kaynak 6'dan, izinle)

İnhalasyon tedavisinin olası zararları

Aerosol tedavisiyle ilişkili zararlar inhale edilen ilaca bağlı olabileceği gibi, kullanılan aerosol cihazına, aerosol uygulama tekniğine ve kullanılan çözücüyü bağlı olarak ortaya çıkabilir. Söz konusu zararlar tedavi alan hastanın yanı sıra sağlık personelinin ve hatta hasta yakınlarını etkileyebilir.

Hastalar için olası zararlar

Advers reaksiyon: Aerosol ilaçlarla ilişkili zararlı etkilerin çoğu kullanılan ilaca karşı gelişen advers reaksiyonlara bağlıdır. Bu nedenle inhale ilaçlar dikkatle kullanılmalıdır. Sık rastlanan advers reaksiyon tipleri arasında baş ağrısı, uykusuzluk, özellikle adrenerjik ilaçlarla tedavide sinirlilik, antikolinergik ajanlarla izlenen lokal topikal etkiler ve kortikosteroidlerin sistemik ya da lokal etkileri sayılabilir.^{112,13} Aerosol tedavisi sırasında bu etkilerden herhangi birisi izlendiğinde tedavi sonlandırılmalı ve doktor bilgilendirilmelidir.

Bronkospazm: Soğuk ve yüksek dansiteli bir aerosolün kullanımı astım vb akciğer hastalıklarına sahip kişilerde bronkospazma neden olabilir.¹³⁻¹⁵ Bronkospazm aerosol tedavisi sırasında gelişirse tedaviye ara verilmeli, spazmin sürmesi durumunda doktor bilgilendirilmelidir.

İlaç konsantrasyonu: Gerek jet, gerekse ultrasonik nebulizerlerde aerosol uygulaması esnasında ilaç konsantrasyonu belirgin bir şekilde yükselebilir.¹⁶⁻¹⁸ İlaç konsantrasyonundaki artış evaporasyon, ısınma ya da süspansiyonların cihaz tarafından etkin bir şekilde nebulize edilememesi gibi faktörlere bağlı olabilir.^{13,16,18,19} İlaç konsantrasyonundaki değişikliklerin sonucu olarak aerosol uygulamasının sonunda nebulizörde kalan ilaç miktarı artar ve hasta olması gerekenden daha yüksek ilaç konsantrasyonuna maruz kalır. Bu durum özellikle sürekli nebulizasyon uygulamasında önemli bir sorun oluşturur.

İnfeksiyon: Aerosol cihazlarının bakterilerle kontamine olarak solunum yolu hastalığı olan kişilerde infeksiyon riskini artırması bilinen bir durumdur.²⁰⁻²⁵ Cihazlar aracılığıyla infeksiyon bulaşması riski ilaçların patojene maruz kalma süresinin yanı sıra sağlık çalışanlarının mikroorganizmalara maruziyetin önlenmesi amacıyla aldıkları önlemlere de bağlıdır. Tedavi uygulamalarının kurallara uygun şekilde yapılması, cihaz temizliği ve sterilizasyon söz konusu riski büyük oranda azaltacaktır.

Göz irritasyonu: İn hale ilaçlar bir yüz maskesi aracılığıyla uygulandıklarında farkında olmadan gözlerde birikip irritasyon oluşturabilir. Maske tasarımlarının yüze uygun şekilde geliştirilmesi bu sorunu ortadan kaldıracak gibi distal hava yollarına ulaştırılan ilaç miktarının artırılması açısından da yararlı olacaktır.

Sağlık personeli ve hasta yakınları için olası zararlar

Aerosol ilaçlara dolaylı maruziyet: Sağlık personeli ve hasta yakınları hastaların rutin tedavi ve bakımları sırasında inhale ilaçlara ikincil maruziyet riski taşırlar. İşyerinde aerosol maruziyeti plazma ilaç düzeyleriyle saptanabileceği gibi,²⁶ çalışanlarda astım benzeri bulgulara rastlanma riskinde artışa, hatta mesleksi astıma dahi neden olabilir.²⁷⁻²⁹ Göğüs hastalıkları departmanlarında meslek sağlığı ve güvenliği politikalarının geliştirilmesi ve uygulanması aerosol ilaçlara ikincil maruziyeti minimize edebilir.

İnfeksiyon: Sağlık çalışanları, hasta yakınları, hatta diğer hastalar aerosol tedavisi sırasında patojen mikroorganizmaların inhalasyonu riskiyle karşı karşıyadır. İnfeksiyon riski maske kullanımı, filtreler ve havalandırma sistemleri gibi uygulamaları içeren bir infeksiyon kontrol sisteminin geliştirilmesi ve uygulanmasıyla azaltılabilir.³⁰⁻³²

Mevcut inhalan ilaç formülasyonları

Bazı aerosol ilaçlar birden fazla formülasyon şeklinde piyasada bulunurken bazılarının ise (sıklıkla yeni ilaçlar) tek bir formülasyonu mevcuttur. Tablo 3'te halen piyasada bulunan ilaç formülasyonları, ticari isimleri, uygulamada kullanılan FDA tarafından onaylı cihaz tipleri ve fiyatları belirtilmiştir. ÖDİ'lerde kullanılan CFC yapısında itici gazların piyasadaki aşamalı olarak kaldırılmasıyla birlikte eski aerosol preparatları HFA yapısında itici içeren yeni ÖDİ formülasyonlarına dönüştürülmektedir. Yeni aerosol ilaçlar HFA-ÖDİ (örn. ÖDİ-levolbuterol) ya da daha sık olarak KTİ (örn. formoterol, tiotropium, mometazon) şeklinde piyasaya sunulmaktadır.

Tablo 3. Halen Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut olan aerosol ilaç formları, inhalasyon cihazları ve fiyatları

HFA = hidrofloroalkan; ÖDİ = ölçülü doz inhaler; KHN = küçük hacimli nebülizer; KTİ = kuru toz inhaler. Fiyat bilgileri 2009 yılı itibarıyla www.drugstore.com sitesinden alınmıştır. (Kaynak 1'den izinle yeniden düzenlenmiştir)

İlaçlar	Ticari adı	Cihaz türü	Maliyet
Kısa etkili bronkodilatör			
Albuterol Sülfat	AccuNeb®	KHN	\$49,13/25 vial (0,63 mg/3 mL) ; \$1,96/vial \$50,99/25 vial (1,25 mg/3 mL) ; \$2,03/vial
	Albuterol Sulfate	KHN	\$18,99/25 vial (2,5 mg/3 mL) ; \$0,75/vial \$15,99/20 mL şişe (0,5%); \$0,39 per 0,5 mL
	ProAir® HFA	ÖDİ	\$41,84/inhaler/200 doz (108 mcg/puf) ; \$0,20/puf
	Proventil® HFA	ÖDİ	\$52,02/inhaler/200 doz (108 mcg/puf) ; \$0,26/puf
	Ventolin® HFA	ÖDİ	\$37,99/inhaler/200 doz (108 mcg/puf); \$0,19/puf
Levalbuterol	Xopenex® Inhalation Solution	KHN	\$100,11/24 vial (0,31 mg/3 mL); \$4,17/vial \$102,78/24 vial (0,63 mg/3 mL); \$4,28/vial \$104,59/24 vial (1,25 mg/3 mL); \$4,35/vial
	Xopenex HFA™	ÖDİ	\$53,84/inhaler/200 doz (45 mcg/puf) \$0,26/puf
İpratropium Bromid	Ipratropium Bromid	KHN	\$37,95/30 mL şişe (%0,03) \$33,95/15 mL şişe (%0,06)
	Atrovent HFA®	ÖDİ	\$128,20/inhaler/200 doz (17 mcg/puf) \$0,64/puf
İpratropium Bromid ve Albuterol Sülfat	Ipratropium Bromide and Albuterol Sulfate	KHN	\$40/30 vial (0,5/2,5 mg/3 mL); \$1,33/vial
	DuoNeb®	KHN	\$76,64/30 vial (0,5/2,5 mg/3 mL); \$2,55/vial \$140,53/60 vial (0,5/2,5 mg/3 mL); \$2,34/vial
	Combivent®	ÖDİ	\$141,69/inhaler/200 doz (18/103 mcg/puf); \$0,71/puf
Pirbuterol	Maxair®	KTİ	\$118,38/inhaler/400 doz (200 mcg/puf); \$0,29/doz
Uzun etkili bronkodilatör			
Arformoterol	Brovana®	KHN	\$151,12/30 vial (15 mcg/2 mL); \$5,03/vial \$289,42/60 vial (15 mcg/2 mL); \$4,82/vial

Tablo 3. (devamı)

İlaçlar	Ticari adı	Cihaz türü	Maliyet
Uzun etkili bronkodilatör (devamı)			
Formoterol	Perforomist®	KHN	\$321,79/60 vial (20 mcg/2 mL); \$5,36/vial
	Foradil® Aerolizer	KTi	\$161,20/inhaler/60 kapsül (12 mcg/doz); \$2,68/doz
Salmeterol	Serevent®	KTi	\$161,30/inhaler/60 doz (50 mcg/doz); \$2,68/doz
Tiotropium	Spiriva®	KTi	\$197,16/inhaler/30 kapsül (18 mcg/doz); \$6,57/doz
Kortikosteroidler			
Beklometazon	QVAR™ 40	ÖDi	\$83,14/inhaler/100 doz (40 mcg/puf); \$0,83/puf
	QVAR™ 80	ÖDi	\$102,15/inhaler/100 doz (80 mcg/puf); \$1,02/puf
Budesonid	Pulmicort	KHN	\$200,67/30 vial (0,25 mg/2 mL); \$6,68/vial \$236,00/30 vial (0,5 mg/2 mL); \$7,86/vial
	Pulmicort® Flexihaler®	KTi	\$109,02/inhaler/60 doz (90 mcg/doz); \$1,82/doz \$144,53/inhaler/120 doz (180 mcg/doz); \$1,20/doz
Siklesonid	Alvesco®	ÖDi	\$155,98/inhaler/60 doz (160 mcg/puf); \$2,59/puf
Flunisolid Flutikazon	Aerobid®	ÖDi	\$88,38/inhaler/100 doz (250 mcg/puf); \$0,88/puf
	Aerobid M®	ÖDi	\$84,99/inhaler/100 doz (250 mcg/puf); \$0,84/puf
	Flovent® Diskus	KTi	\$99,75/inhaler/60 doz (50 mcg/doz); \$1,66/doz \$132,65/inhaler/60 doz (100 mcg/doz); \$2,21/doz \$172,44/inhaler/60 doz (250 mcg/doz); \$2,87/doz
	Flovent® HFA	ÖDi	\$100,74/inhaler /120 doz (44 mcg/puf); \$0,83/puf \$131,73/inhaler/120 doz (110 mcg/puf); \$1,09/puf \$214,24/inhaler/120 doz (220 mcg/puf); \$1,78/puf
Mometazon	Asmanex® Twisthaler®	KTi	\$112,35/inhaler/30 doz (110 mcg/doz); \$3,74/doz \$130,06 /inhaler/30 doz (220 mcg/doz); \$4,33/doz \$152,74/inhaler/60 doz (220 mcg/doz); \$2,54/doz \$202,09/inhaler/120 doz (220 mcg/doz); \$1,68/doz
Triamsinolon	Azmacort®	ÖDi	\$152,36/inhaler/240 doz (75 mcg/puf); \$0,63/puf
Kombinasyon ilaçlar			
Flutikazon + Salmeterol	Advair HFA®	ÖDi	\$178,99/inhaler/120 doz (45/21 mcg/puf) \$1,49/puf \$208,95/inhaler/120 doz (115/21 mcg/puf) \$1,74/puf \$269,91/inhaler/120 doz (230/21mcg/puf) \$2,25/puf
	Advair Diskus®	KTi	\$175,99/inhaler/60 doz (100/50 mcg/doz); \$2,93/doz \$209,98/inhaler/60 doz (250/50 mcg/doz); \$3,49/doz \$271,97/inhaler/60 doz (500/50 mcg/doz); \$4,53/doz
Budesonid + Formoterol	Symbicort®	ÖDi	\$176,28/inhaler/60 doz (80/4,5 mcg/puf); \$2,93/puf \$207,42/inhaler/60 doz (160/4,5 mcg/puf); \$3,45/puf

Tablo 3. (devamı)

İlaçlar	Ticari adı	Cihaz türü	Maliyet
Mukoaktif ilaçlar			
Asetilsistein	Mucomyst®	KHN	\$17,99/30 mL vial (%10) \$18,99/30 mL vial (%20)
Dornas alfa	Pulmozyme®	KHN	\$1,910,65/30 nebül ampül (1mg/mL); \$63,68/nebül ampül
Diğer ilaçlar			
Kromolin Sodyum	Cromolyn Sodium	KHN	\$94,99/60 vial (10 mg/mL); \$1,58/vial \$31,99/şişe/a 10 mL şişe (%4)
	Intal®	ÖDİ	\$83,12/inhaler/112 doz (0,8mg/puf); \$0,74/puf \$126,43/inhaler/200 doz (0,8mg/puf) \$0,63/puf
		KHN	\$70,47/60 vial (20mg/mL); \$1,17/vial
Zanamivir	Relenza®	KTİ	\$63,99/20 doz (5mg/doz); \$3,19/doz
Tobramisin	TOBI®	KHN	\$3,988,68/56 vial (300 mg/5 mL); \$71,22/vial

Küçük hacimli nebülizerler ilaç solüsyon ve süspansiyonlarını alt solunum yollarına ulaşabilme özelliğinde aerosollere dönüştürmeleri ve uygulamada minimal hasta koordinasyonu gerektirmeleri nedeniyle doktorlar ve hastalar arasında oldukça popülerdir.

Küçük Hacimli Nebülizerlerin Avantaj ve Dezavantajları

Nebülizerler özellikle akut ve yoğun tedavi isteyen durumlarda tıbbi aerosol tedavisinin temelini oluştururlar. Aynı zamanda bebekler, küçük çocuklar ve diğer inhaler cihazları kullanma ve uygulamada koordinasyon zorluğu çeken yaşlı hastalarda tercih edilen cihazlardır. İşlevsellik konusundaki bu avantajları söz konusu cihazların taşınma güclüğü, ağırlık, gürültülü çalışma, yüksek maliyet ve uzun uygulama süresi gibi dezavantajlarını dengeler. Tablo 4'te küçük hacimli nebülizerlerin avantaj ve dezavantajları listelenmiştir.

Tablo 4. Küçük hacimli nebülizerlerin avantaj ve dezavantajları
(Kaynak 1'den izinle yeniden düzenlenmiştir)

Avantajlar

Birçok ilaç solüsyonunu aerosolize edebilir.

Birbiriyle uyumlu ilaçları karışım halinde aerosolize edebilir.

Minimal hasta uyumu veya yardımı gerektirir.

Küçük çocuklar, yaşlı hastalar, düşkün ya da durumu ağır hastalar için kullanışlıdır.

İlaç konsantrasyon ve dozunda değişiklik yapılabilir.

Normal solunum ile kullanılabilir, etkinlik için nefes tutma gerekli değildir.

Dezavantajlar

İlaç uygulama süresi 5 - 25 dakika arasındadır.

Gerekli donatım büyük ve taşınması zordur.

Güç kaynağına ihtiyaç vardır (elektrik, pil veya basınçlı hava).

Yüz maskesi ile uygulamada ilacın gözlere teması ihtimali vardır.

Farklı model ve markalarda performans özellikleri değişir.

Her uygulamada parça birleştirme ve temizlik gereklidir. İlaç hazırlarken hijyen koşullarına uymamak veya cihazın yetersiz temizliği kontaminasyona neden olabilir.

Nebülizerler tıbbi cihazlar kapsamında U.S Food and Drug Administration (FDA) Center for Devices and Radiological Health (CDRH) tarafından denetlenmektedir. Bu denetim kapsamında elektrik güvenliği, elektromanyetik uyumluluk, ortam ısı ve nem oranı, şok ve vibrasyon özellikleri ve içerdikleri maddelerin biyoeşdeğerliği gibi özellikler açısından kabul edilebilir standartlara uygunlukları test edilmektedir.

Nebülizerler geniş bir yelpaze içerisindeki sıvı formülasyonların uygulanması için tasarlanmıştır. Nebülizer aracılığıyla uygulanacak ilaçlar FDA ve Center for Drug Evaluation and Research (CDER) tarafından onaylanmaktadır. İnhalasyon yoluyla kullanılmak üzere hazırlanan ilaç solüsyonları önceleri standart jet nebülizerler (küçük hacimli nebülizerlerin ilk tipi) kullanılarak yapılan çalışmalara dayanarak onaylanmaktaydı. Bu nebülizerlerin etkinlikleri %6-12 arasında değişmekteydi. Bu amaçla daha etkin nebülizerlerin kullanılmaya başlanması inhale edilen dozun ilacın terapötik aralığının üzerinde ilaç konsantrasyonları oluşturabilmesine ve yan ve toksik etki gelişimi riskinde artışa yol açmıştır.

Bu nedenle FDA yeni ilaç formülasyonlarını onaylama aşamasında ürün bilgisinde klinik çalışmalar sırasında formülasyonun hangi nebülizer cihazlar aracılığıyla kullanıldığının belirtilmesini şart koşturmuştur (Tablo 5). İlaç dağılımı değişik nebülizer tipleri arasında farklılık gösterdiğinden ilacın ürün bilgisinde belirtilen nebülizerin kullanılmasına olabildiğince dikkat edilmelidir. En azından klinisyenler bildirilen nebülizerin göreceli performansı hakkında bilgi sahibi olmalıdır.

Tablo 5. İlaç formları ve onaylanmış nebülizerler*(Kaynak 1’den izinle yeniden düzenlenmiştir)*

İlaçlar	Onaylanmış Nebülizer
Bronkodilatör	Nebülizer tipi belirlenmemiş
Asetilsistein	Nebülizer tipi belirlenmemiş
Budesonid (Pulmicort Respules®) (ABD)	Ultrasonik nebülizatör ile kullanılmamalı
Tobramisin (TOBI®)	Pari LC®
Dornas alfa (Pulmozyme®)	Hudson T Up-draft II, Marquest Acorn® II, Pari LC®, Durable Sidestream®, Pari Baby™
Pentamidine (NebuPent®)	Marquest Respirgard II
Ribavirin (Virazole®)	Küçük Partikül Aerosol Üreten Nebülizer
Iloprost (Ventavis®)	ProDose veya I-neb®

Hastane ve klinik ortamında kullanılan pnömatik jet nebülizerler çoğunlukla düşük maliyetli, seri üretilen, tek kullanımlık cihazlardır. Yeni ve daha etkin nebülizerler ise daha pahalıdır (Tablo 6). Nebülizer sistemleri içerisinde bir nebülizer ağızlığı, kompresör veya güç kaynağı, boru ve aksesuarlar bulunabilir. Kompresör ve elektronik parçalar genellikle uzun süreli kullanıma uygunken ağızlık ve aksesuarların kısa aralıklarla değiştirilmesi gerekir. Bu parçaların maliyetleri tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 6. Değişik nebülizer sistemlerinin yaklaşık fiyatları (Amerika Birleşik Devletleri’nde)

Nebülizer Tipi	Yaklaşık Fiyat Aralığı
Pnömatik kompresör nebülizer (jet nebülizer)	50–150\$
Ultrasonik nebülizer	100–250 \$
“Vibrating mesh” nebülizer	200–1200\$
Mikroişlemci-kontrollü solunumla aktive olan nebülizer	750–2000 \$

Tablo 7. Nebülizer parçalarının değişim maliyetleri*(Kaynak 1’den izinle yeniden düzenlenmiştir)*

Nebülizer Komponentleri (Süre)	Yaklaşık Maliyet Aralığı
Tek kullanımlık jet nebülizer (Akut bakımda 1-7 gün, evde daha uzun süre)	1–3\$
Toplama torbalı jet nebülizer (1–3 gün)	4–15\$
Filtreli jet nebülizer (1–3 gün)	10–12\$
Solunum ile ilaç buharı veren (breath-enhanced) jet nebülizer	4–20\$
Solunum ile ilaç buharı oluşturan (breath-actuated) jet nebülizer	4–6\$
Ultrasonik nebülizer ilaç haznesi (günlük veya haftalık)	1–5\$
Ultrasonik nebülizer el parçası yedeği (3–12 ay)	100–250\$
“Vibrating mesh” yedeği (3–12 ay)	40–150\$

Küçük Hacimli Nebülizer Tipleri

Jet Nebülizerler

Jet nebülizerler sıvı şeklindeki ilacı aerosol haline getirmek için sıkıştırılmış hava veya oksijen ile çalışan cihazlardır. Maliyeti en düşük nebülizer tipi olmaları nedeniyle kullanımları yaygındır. Jet nebülizer sıkıştırılmış gaz içerisindeki ilaç çözeltisini bir delik içerisinde geçirerek negatif basınçlı bir alan yaratır. İlaç solüsyonu gaz buharı içerisinde sıvı bir film tabakası üzerinden geçirilir. İnstabil yapıdaki bu tabaka yüzey gerilim kuvvetlerinin etkisiyle damlacıklara ayrılır ve ardından aerosol buharı

içerisindeki bir ayırıcı aracılığıyla küçük partiküllere dönüştürülür. Jet nebulizerlerin performansını etkileyen teknik özelliklerin yanı sıra hastaya bağımlı faktörler Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Jet nebulizerlerin oluşturduğu terapötik aerosollerin dağılımı ve birikimini etkileyen faktörler (Kaynak 1’den izinle yeniden düzenlenmiştir)

Teknik Faktörler	Hasta ile ilişkili Faktörler
Nebülizerin tasarım ve modeli	Nefes alma şekli
Nebülizasyon için kullanılan debi	Burun – ağız solunumu oranı
Nebülizere doldurulan hacim	Nefesle alınan gazın bileşimi
Solüsyonun özellikleri	Hava yolu obstrüksiyonunun derecesi
Sevkedici gazın niteliği (hava, oksijen)	Pozitif basınçlı uygulama
Nebülizer çıkışını artırıcı tasarımlar	Yapay hava yolu (trakeostomi) ve mekanik ventilasyon
Sürekli veya nefesle aktive olan nebulizasyon	

Jet nebulizer verimliliğini ve ilaç iletimini etkileyen faktörler

Solunum terapistlerinin aerosol tedavisi sırasında akılda tutmaları gereken pek çok faktör vardır. Nebülizer tasarımının cihaz tarafından üretilen partikül çapını ve aerosolün performansını belirlemesi yukarıda tartışılan faktörler dahilinde tedavinin etkinliğini büyük oranda etkilemektedir. Piyasada çok farklı nebulizer tipleri bulunmaktadır ve yapılan çalışmalar cihaz performansının sadece üretici firmalara göre değil aynı firma tarafından üretilen farklı nebulizerler arasında da değişebildiğini göstermektedir.^{1,33,34}

Gaz akımı ve basıncı: Jet nebulizerler değişik düzeylerde sıkıştırılmış gaz akımı ve basıncı aracılığıyla çalışacak şekilde tasarlanmıştır. Her bir jet nebulizer modeli 2-8 L/dk arasında değişen belirli bir akım seviyesinde en iyi çalışacak şekilde tasarlanmıştır ve bu değerün ürün bilgisinde belirtilmesi gerekir. Nebülizerin bu değer altında bir akım ya da basınçla çalıştırılması partikülün çapının büyümesiyle sonuçlanır. Örneğin 6-8 L/dk 50 psi de çalıştırılmak üzere tasarlanmış bir nebulizör 13 psi basınç üreten bir kompresörle çalıştırıldığında daha büyük çaplı partiküller oluşturacaktır. Dolayısıyla jet nebulizerler tasarımlarına uygun bir kompresör ya da gaz kaynağıyla çalıştırılmalıdır. Gaz akımı da nebulizasyon süresiyle ters olarak ilişkilidir. Aerosol tedavisi sırasında olması gerekenden yüksek bir gaz akım hızı kullanılması öngörülen ilaç miktarının uygulanması için gereken süreyi azaltacaktır.

Dolum hacmi ve ölü hacim: Dolum hacminin artırılması jet nebulizerlerin etkinliğini artıran bir diğer faktördür. Bu nebulizer tipleri ölü (rezidüel) hacim değerlerine çok yakın olduğundan 2 mL ve altındaki küçük dolum hacimlerinde iyi çalışmazlar. Jet nebulizerler ölü hacim altındaki değerlerde aerosol oluşturamazlar. Bu nedenle nebulizer özellikle daha küçük dolum hacimleri için tasarlanmamışsa 4-5 mL’lik bir dolum hacmi kullanılması önerilir.^{1,34} Bu önlem ilacın daha seyreltik hale gelmesine ve tedavi süresini uzatmasına karşın daha yüksek bir ilaç miktarının nebulize edilebilmesine olanak tanır. Ölü hacim, yani uygulama sonrası nebulizer içerisinde kalan ilaç miktarı 0.5-2.0 mL arasında değişebilir. Ölü hacmin yüksek olması nebulize edilen ilaç miktarının düşük olduğunun göstergesidir.

Gaz dansitesi: Bir jet nebulizeri çalıştırmak için kullanılan gazın dansitesi aerosol çıkışı ve partikül büyüklüğünü ve dolayısıyla aerosolün akciğerlerde birikimini etkileyebilir. Örneğin gaz olarak heliox (helyum+oksijen karışımı) kullanılması akciğerlerde birikimi %50 oranında artırır. Heliox oksijen ve havayla aynı akım hızında kullanıldığında partikül çapı ve aerosol çıkışı azalır ve sonuç olarak tedavi süresi uzar. Bu nedenle heliox kullanımı söz konusu olduğunda partikül büyüklüğü ve üretimini hava ya da oksijen kullanımındaki düzeylere getirmek için akım hızının 1.5-2 kat artırılması gerekir.

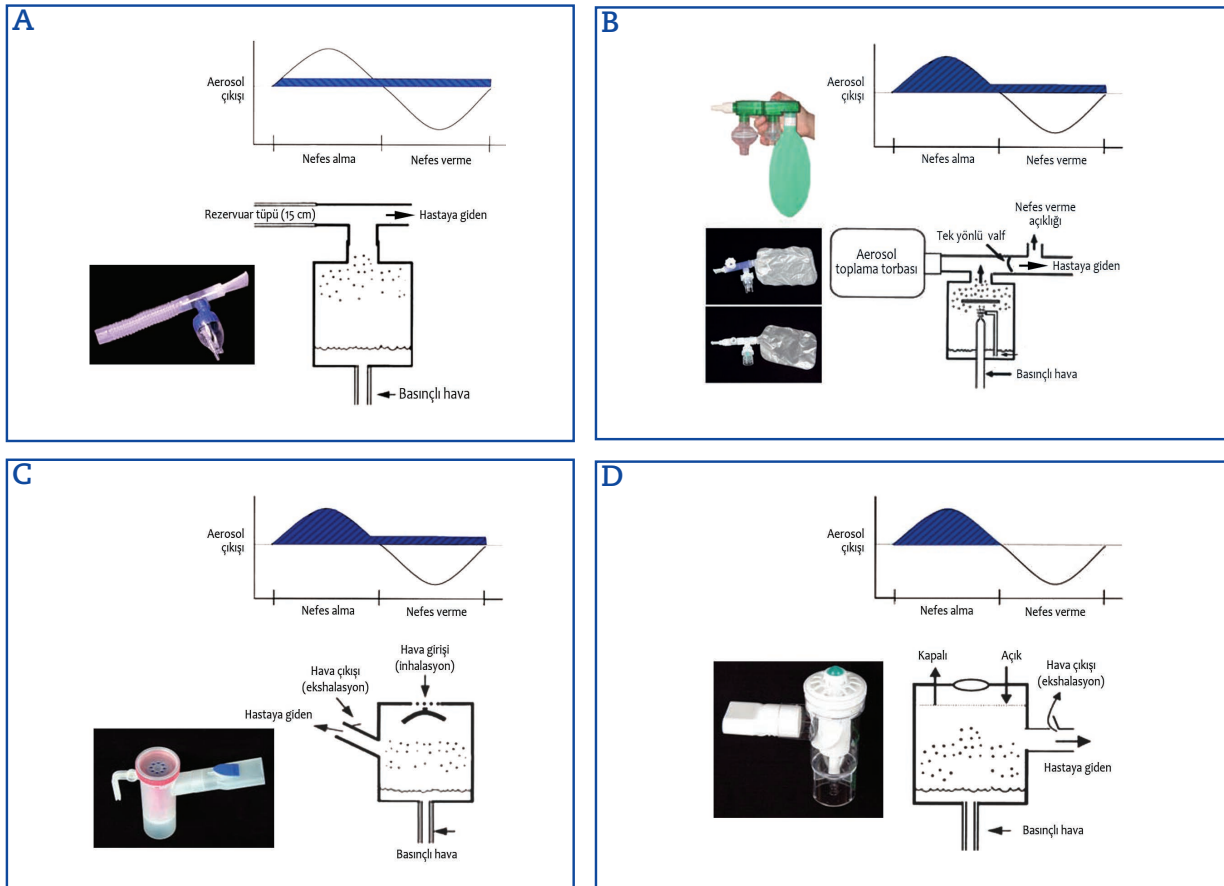
Nem oranı ve sıcaklık: Nem oranı ve sıcaklık da partikül büyüklüğü ve rezidüel hacmi etkileyen faktörlerdir. Özellikle aerosol tedavisi sırasında su buharlaşması aerosolün ısısını düşürebilir ve bu da solüsyonun viskozitesinin artmasına ve ilacın nebulizer çıkışının azalmasına neden olur.

Solunum paterni: Solunum paterni alt solunum yollarında aerosol birikimini etkiler. Hastalar aerosol tedavisi sırasında periyodik derin nefes almayla karakterize ‘tidal’ solunum konusunda eğitilmelidir.

Yardımcı cihazlar: Tıpta kullanılan aerosoller bir ağızlık ya da maske aracılığıyla uygulanabilirler. İdeal olarak ağızlık kullanımı tercih edilir. Burunun aerosolleri filtre etme özelliği ağıza göre daha fazla olduğundan hastalar engel oluşturan bir durum söz konusu olmadıkça ağızlık kullanmaya teşvik edilmelidir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda ağızlık kullanımı olanaklı değildir. Dahası, uzun süreli aerosol uygulaması gereken durumlarda ağızlık kullanımı hastayı rahatsız edebilir. Maske kullanımı ise yüz, gözler ve burunda biriken aerosol miktarında artışa neden olur. Gerek maske, gerekse ağızlık kullanımında hastanın aerosol uygulaması sırasında ağızdan nefes alma konusunda eğitilmesi önemlidir. Maske tasarımının uygun olması ve yüze tam oturması inhale edilen dozu artıracağı gibi gözlerde ilaç birikimini de azaltacaktır. Solunum terapistleri hastalarla ilgili uygulamalar sırasında tüm bu faktörleri göz önünde bulundurmalıdır.

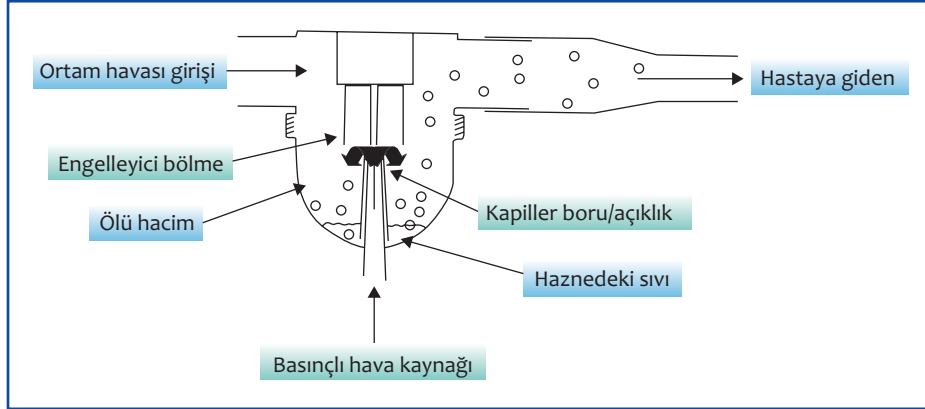
Jet pnömatik nebülizer tipleri

Son on yılda nebülizer tasarımlarının değişmesi ile farklı nebülizer sınıflaması ortaya çıkmıştır.^{35,36} Pnömatik jet nebülizerlerin 4 farklı tasarımı vardır: Rezervuar tüplü jet nebülizer, toplama torbası içeren jet nebülizer, solunum ile ilaç buharı veren (breath-enhanced) jet nebülizer ve solunum ile ilaç buharı oluşturan (breath-actuated) jet nebülizer. Bu dört tasarımın tümü Şekil 4’te resimlenmiş ve aşağıda tanımlanmıştır.



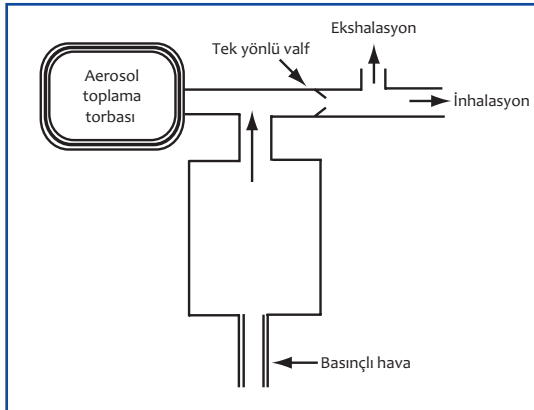
Şekil 4. Farklı tipte jet pnömatik nebülizer tasarımları ve aerosol çıkışları (gölgeleştirilmiş alanlar) A. Rezervuar tüplü jet nebülizer B. Toplama torbalı jet nebülizer C. Solunum ile ilaç buharı veren (breath-enhanced) jet nebülizer D. Solunum ile ilaç buharı oluşturan (breath-actuated) jet nebülizer. (Kaynak 1’den, izinle)

A. Rezervuar tüplü jet nebülizer: Bu en ucuz ve en yaygın kullanılan nebülizer cihazdır. Soluk alma (inhalasyon), soluk verme (ekshalasyon) ve soluk tutma sırasında devamlı aerosol çıkışı sağlaması nedeniyle hasta soluğunu verirken ve hatta nefes almadığında bile havaya aerosolün salınımı sürmektedir (Şekil 4A).³⁶⁻³⁷ Bu yöntem kullanıldığında salınan aerosolün yalnızca %10-20'si inhale edilmektedir. İlaç kaybını azaltmak veya inhale edilen miktarı artırmak için nebülizerin ekspiryum tarafına T parçası ve geniş çaplı tüp eklenmelidir. Hastaya ulaşan ilaç dozunun oranı düşük olması nedeniyle bu tip nebülizerlerin verimsiz oldukları düşünülmektedir.³⁸ Şekil 5 bir jet nebülizerin çalışmasını şematize etmektedir. Misty-Neb™ (Cardinal Health, McGaw Park, IL) ve Nebmist nebülizer (Hudson, Research Triangle Park, NC) rezervuar tüplü jet nebülizer örnekleridir.



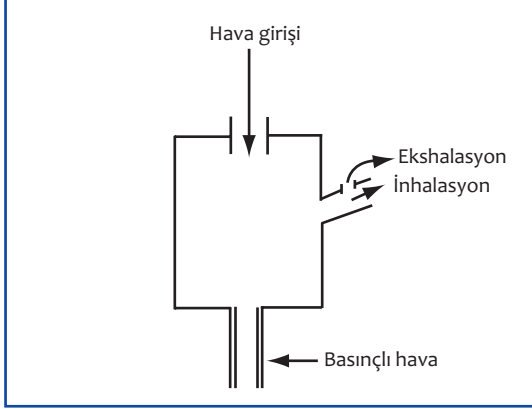
Şekil 5. Jet nebülizerin çalışma şeklinin şematik açıklaması (Kaynak 1'den, izinle)

B. Toplama torbalı jet nebülizer: Bu tip nebülizerler aerosolü bir rezervuar içerisine toplayan sürekli aerosol oluştururlar (Şekil 4-B). Hasta tek yönlü nefes alma (inhalasyon) valfi ile rezervuar içerisinden aerosol ilacı almaktadır. Aynı tek yönlü inhalasyon valfi ve ağızlığın arasında yer alan nefes verme (ekshalasyon) açıklığından atmosfere nefesini vermektedir.³⁵⁻³⁷ Şekil 6 toplama torbalı nebülizerin bir modeli olan Circulaire®'in (Westmed, Tucson, AZ) çalışma prensibini ve gaz akımı paternlerini şematik olarak göstermektedir.



Şekil 6. Toplama torbalı jet nebülizerin çalışma şeklinin şematik açıklaması (Kaynak 37'den, izinle)

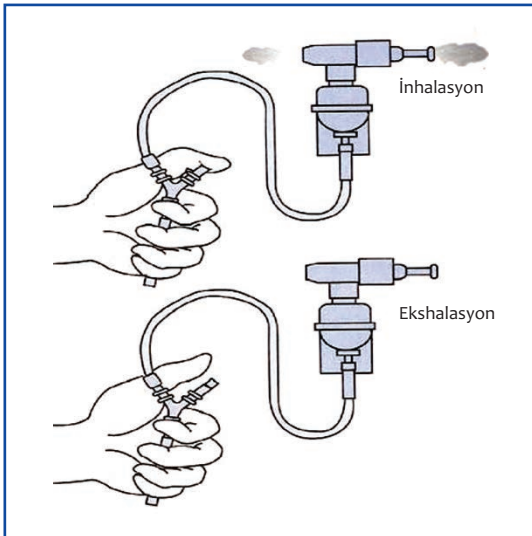
C. Solunum ile ilaç buharı veren (breath-enhanced) jet nebülizer: Solunumla verimi artan nebülizerler, aerosolün çevreye kaybını önlemek için iki yönlü valfler kullanırlar (Şekil 4-C). Hasta nefes aldığı zaman valf açılır ve nebülizer içerisinden gaz gelir. Ekshalasyonla verilen solunum havası, ağızlıkta yerleştirilmiş bir çıkış valfinden çıkar. Şekil 7 solunum yolu ile ilaç buharı veren nebülizerin çalışma prensibini şematize etmektedir. PARI LC® Plus (PARI, Midlothian, VA), NebuTech® (Salter Labs, Arvin, CA) ve Ventstream® Pro (Philips Respironics, Murrysville, PA) piyasada mevcut solunum ile buhar verimi sağlayan nebülizer cihazlardır.



Şekil 7. Solunum ile ilaç buharı veren (breath-enhanced) jet nebülizerin çalışma şeklinin şematik açıklaması (Kaynak 37'den, izinle)

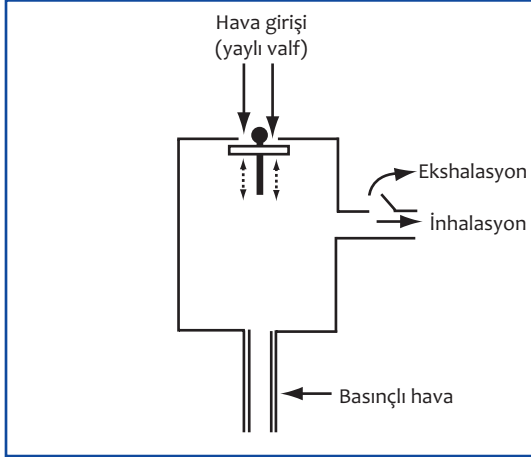
D. Solunum ile ilaç buharı oluşturan (breath-actuated) jet nebülizer: İlaç salınımının solunum yolu ile gerçekleştiği nebülizer cihazlar, sadece nefes alma sırasında aerosol oluşturulmasıyla hastanın aerosol ilaç verimini artırmak üzere geliştirilmiştir. Bu şekilde Şekil 4-D'de şematize edildiği üzere ekspirasyon sırasında ilaç kaybı büyük ölçüde azalmaktadır. Solunum yolu kullanılarak buhar oluşturulması inhale edilen dozu 3 kattan daha fazla artırabilmektedir ve bu etki yalnızca dozlama zamanındaki artışla sağlanır. Solunum aktivasyon mekanizmaları, elle idare edilen (manuel), mekanik ve elektronik olarak sınıflandırılabilir.

1. **El kontrollü solunum aktivasyon sistemi:** Solunum ile salınan nebülizerlerin ilk geliştirilenleri, inspirasyon ve ekspirasyon sırasında aerosol oluşturulmasını düzenlemek için gaz girişi olan açıklık yakınındaki ikinci açıklığın başparmak ile kontrol edilebildiği bir sistem kullanmaktadır. Hasta başparmağı ile bu açıklığı kapatarak oluşturulan gazın yalnızca inspirasyon sırasında nebülizere iletilmesine olanak sağlar, bu şekilde başparmak tarafından nebülizasyonun duraksatılarak salınımı söz konusu olur (Şekil 8). Başparmak kontrollü solunum tetiklemeli nebülizasyon, aerosol haline gelmiş ilaçların kaybını azaltır, ancak tedavi zamanını önemli ölçüde artırmaktadır ve iyi bir el ve solunum uyumu gereksinimine neden olur.



Şekil 8. Solunum ile ilaç buharı oluşturan (breath-actuated) el kontrollü jet nebülizerin çalışma şeklinin şematik açıklaması (Kaynak 7'den, izinle)

2. *Mekanik solunum aktivasyon sistemi*: The AeroEclipse® (Monaghan Medical Corporation, Plattsburgh, NY) mekanik solunum aktivasyon sistemli jet nebulizerlerin bir örneğidir. Şekil 9'da gösterildiği şekilde mekanik solunum aktivasyon sistemli jet nebulizer, sadece inspirasyon sırasında aerosol oluşumunu tetikleyen solunum ile çalışan bir valf içermektedir, böylece depolama torbası ya da bir rezervuar gereksinimi olmaz. Hasta nebulizeri tetiklemek için inspirasyon gücü oluşturur. Bu nedenle bu mekanizmanın hassasiyeti, bunu sadece büyük çocuklar ve yetişkinler için uygun kılar.

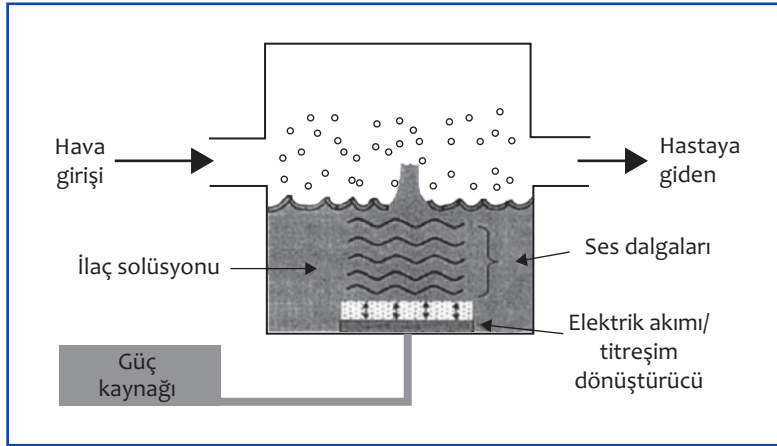


Şekil 9. Solunum ile ilaç buharı oluşturan (breath-actuated) mekanik jet nebulizerin çalışma şeklinin şematik açıklaması (Kaynak 37'den, izinle)

3. *Mikroişlemci içeren ve solunum ile salınan (microprocessor breath-actuated)*: Solunum ile ilaç buharı oluşturan jet nebulizerlerin en son tipi daha komplekstir ancak daha kapsamlı kullanıcı sayısına hitap etmesi ile daha uygundur. Bu tipte, kompresör sürüslü jet nebulizerler, sıklıkla nefes alma eforunu algılayan bir basınç dönüştürücüsü ile tetiklenen bir elektronik donanımı ile çalıştırılır. Son birkaç on yıldır bu cihazlar, pulmoner fonksiyon ve araştırma laboratuvarlarında metakolin provokasyonu için kesin miktarda aerosol madde vermek için kullanılmıştır. Akıllı mikroişlemci ile kontrol edilen solunum ile salınan daha yeni jenerasyon nebulizerler, aerosol oluşturma şeklini kontrol etmek için bilgisayar programları ve hassas teknoloji kullanmaktadırlar. Prodose AAD® sistemi (Philips Respironics) mikroişlemci ile kontrol edilen solunum ile salınan nebulizerin bir modelidir.

Ultrasonik Nebülizerler

Ultrasonik nebulizerler elektrik enerjisini yüksek frekanslı titreşimlere dönüştürür. Bu titreşimler, aerosol oluşturan yükselen bir dalga yaratarak çözeltinin yüzeyine iletilirler (Şekil 10). Ultrasonik nebulizerler başlangıçta, balgam indüksiyonu için hipertonic tuzlu su vermek için en sıklıkla kullanılan büyük volüm nebulizerleri olarak kullanıma sunulmuştur. Az volümlü ultrasonik nebulizerler günümüzde inhaler bronkodilatör verilmesi için ticari olarak mevcuttur ancak budesonid gibi süspansiyonların kullanımında kullanılmamalıdır. Ultrasonik nebulizerler, ilaçları ısıtmaya meyillidirler. Bu, proteinlerin bozulmasına ilişkin kaygıları artırır, ancak bu durum tüm inhaler ilaçları etkilemez. Micro Air® Ultrasonik Model (Omron Healthcare, Bannockburn, IL) ve MABISMist® II (Mabis Healthcare, Waukegan, IL) farklı ultrasonik nebulizer modelleridir.

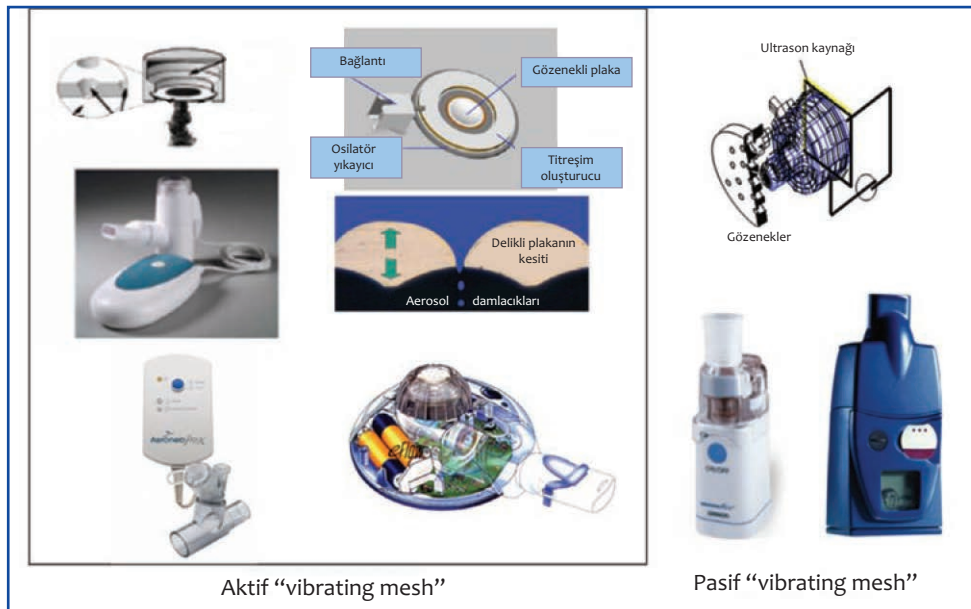


Şekil 10. Ultrasonik nebülizerin parçaları ve çalışma prensibi (Kaynak 1'den, izinle)

Mesh Nebülizerler

Mesh nebülizerler elektrik enerjisi kullanılarak titreşim oluşturulan bir piezoyu (yaklaşık 128 KHz'de) aerosol oluşturmak için kullanırlar. Bu piezo titreşimleri ile sıvı haldeki ilaç karışımları ince bir mesh içerisinde ilerletilerek aerosol oluşturulur. Mesh ya da açıklığın çapı oluşturulan partikülün çapını belirlemektedir. Mesh nebülizerler, çok etkili olup haznede kalan miktar (0.1-0.5 mL rezidü) çok azdır. Şekil 11'de görüldüğü şekilde mesh nebülizerler iki temel etki mekanizması ile çalışırlar: Aktif Vibrating Mesh ve Pasif Mesh.

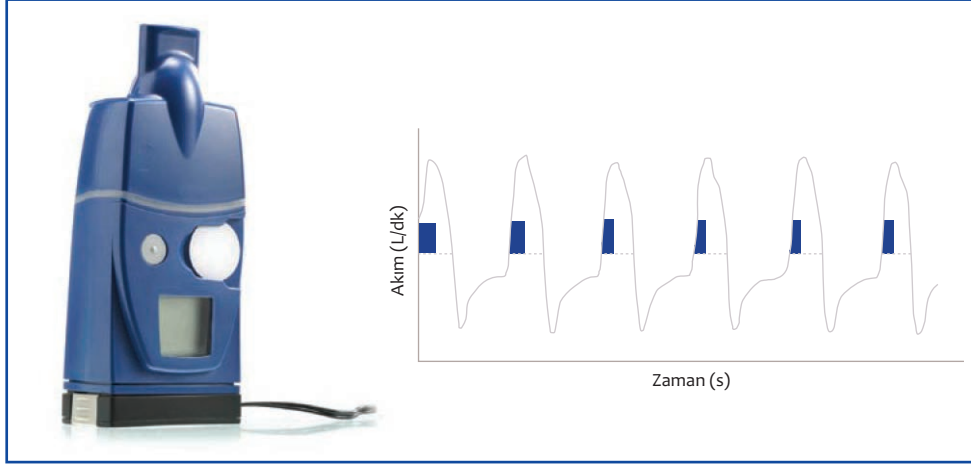
Aktif Vibrating Mesh: Aktif Vibrating Mesh, plaka açıklığının çevrelediği bir piezo-seramik yapı sayesinde titreşen, 1000-4000 huni şeklinde delikleri olan tabak şeklinde bir açıklığa sahiptir. Aeroneb® Go ve Solo (Aerogen, Galway, İrlanda), Akita II (Inamed, Almanya) ve eFlow (PARI, Midlothian, VA) aktif vibrating mesh nebülizer modelleridir (Şekil 11, solda).



Şekil 11. "Mesh" nebülizerlerin temel yapıları.

Pasif Mesh: Bu nebülizer tipi, bir mesh içerisinde sıvıyı itmek için ultrasonik bir boynuz kullanmaktadır (Şekil 11, sağda). I-neb® AAD® (Philips Respironics) ve NE-U22 (Omron Healthcare) pasif mesh nebülizer modelleridir. Kesin ve verimli dozlarda ilaç vermek için geliştirilmiş I-neb® gibi üçüncü jenerasyon bir adaptif aerosol delivery (AAD) sistemi, küçük boyutlu, batarya enerjisi ile çalışan, hafif ve sessiz ilaç verilmesini sağlar. Bu sistemde aerosol pasif mesh ile oluşturulur ve

inhalasyonun başlamasıyla solunuma verilir (Şekil 12). İlacın dozu AAD diskıyla ve belirli bir ölçek haznesi ile kontrol edilir. Ölçek haznesi 0.25-1.4 mL aralığında hazırlanmış bir volümü, yaklaşık 0.1 mL'lik rezidüel volümlerle verebilir. I-neb® model ilaç verimini her inspirasyonun %50-80'ini içerecek şekilde yapan ve bunu son 3 soluğun ortalamasını alarak hesaplayan AAD algoritması içerir. Tedavi boyunca I-neb®, saydam parlak ekran yoluyla hastaya devamlı geribildirim sağlar; bu sayede başarılı tedavi uygulamasına ek olarak hasta duysal ve dokunsal geribildirimler almaktadır.



Şekil 12. Philips Respironics tarafından üretilen solunum uyumlu aerosol salıcı (I-neb®). Aerosol, inhalasyonun başlamasıyla birlikte solunum havası içine verilmektedir. (Kaynak 1'den, izinle)

Belirli uygulamalar için nebülizerler

Ribavirin Uygulaması için Nebülizer

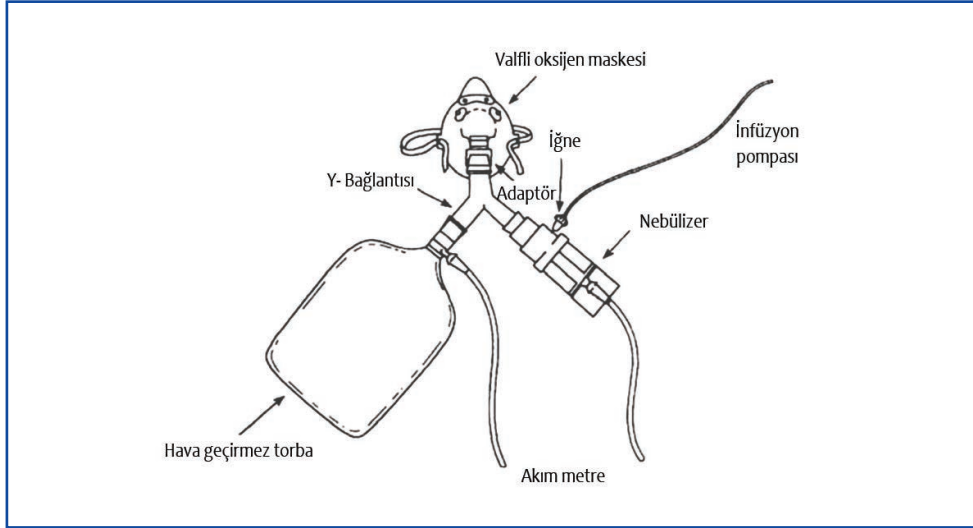
Küçük boyutlu aerosol oluşturucu (small-particle aerosol generator: SPAG), sadece uzun süreli aerosolize ribavirin uygulamaları için geliştirilmiş geniş volümlü bir nebülizer cihazdır (Virazole, Valeant Pharmaceuticals, Aliso Viejo, CA). Bir nebülizer ve MMAD'ı yaklaşık 1,3 µm'ye kadar küçülten kurutma haznesinden ibarettir. Ribavirin'in teratojenik özelliklerinden dolayı, uygulaması sırasında temizleme sistemi kullanılır.

Aerosolize Pentamidin Uygulaması için Nebülizer

Aerosolize Pentamidin uygulanacağı zaman, soluk alma ve verme sırasında çalışan tek yönlü valfler ile donatılmış küçük volüm nebülizerleri (KVN) ve nefes verme sırasında filtre kullanılır. Bahsedilen valfler, pentamidin aerosolüne pasif olarak maruz kalınmasını ve solunumla geri çıkarılan aerosolle ortam havasının kirlenmesini önler.

Devamlı Aerosol Tedavisi

Devamlı aerosol tedavisi güvenli bir tedavi modalitesi olup bazen akut astım atağında olan hastaların tedavisi için kullanılır. Araştırmacılar bu tedavi yönteminin intermittan aerosol tedavisi kadar etkin ya da ağır solunum bozulması olan hastalarda gerçekte, intermittan nebülizasyon tedavisine üstün olabileceğini rapor etmişlerdir.³⁹ Şekil 13'te eskiden sürekli aerosol tedavisi uygulamasında kullanılan infüzyon pompası, valfli oksijen maskesi ve rezervuar torbayı içeren düzenek resimlenmiştir. Günümüzde sürekli nebülizasyon amaçlı kullanılan ticari nebülizerler, sıklıkla infüzyon pompası ile uygulamalar için geliştirilmiş silindir kilit noktalarına sahiptir. Nebülizasyon en sık standart aerosol maskeleri ile verilir.



Şekil 13. Sürekli aerosol tedavisinin hazırlanması. (Kaynak 1’den, izinle)

İlaç Uygulama Tekniği

Piyasada farklı nebülizer çeşitleri bulunduğu için, solunum tedavisini veren hekimler, aerosol tedavisi uygulamadan önce ve özellikle hastalara evde cihaz kullanım talimatları vermeden önce kullanım talimatlarını dikkatli bir şekilde incelemelidirler. Teknik Tablo 1’de uygun kullanım tekniği verilmiştir.

Uygulama Teknikleri 1. Nebülizerler İçin Doğru Uygulama Basamakları

Jet Nebülizer: Uygulamada hastanın yapması gerekenler:

1. Plastik boruları, nebülizer haznesini ve ağızlık parçasını (ya da maskeyi) birleştirin.
2. İlacı nebülizer haznesine koyun.
3. Dik pozisyonda oturun.
4. Nebülizeri güç kaynağına (fışe) takın.
5. Normal olarak nefes alıp verin, arada bir derin nefes alın.
6. Tedavi süresince nebülizer haznesini dik tutun.
7. Uygulama bitince nebülizeri steril veya distile su ile yıkayın ve kurumaya bırakın.

“Mesh” ve Ultrasonik Nebülizer: Uygulamada hastanın yapması gerekenler:

1. Nebülizer parçalarını doğru olarak birleştirin.
2. İlk kullanım öncesinde üretici firma talimatları doğrultusunda cihazın kontrollerini yapın. Dezenfeksiyon işlemlerinden sonra da aynı kontrolleri uygulayın.
3. İlacı cihazın haznesine boşaltın, önerilenden fazla ilaç koymayın.
4. Dik pozisyonda oturun.
5. Nebülizeri çalıştırın.
6. Nebülizeri üretici firmanın önerdiği şekilde tutun.
7. Normal olarak nefes alıp verin, arada bir derin nefes alın.
8. Tedaviye ara vermek gerekirse, ilacın boşa gitmemesi için cihazı kapatın.
9. Uygulama bitince nebülizerin parçalarını ayırın ve üretici firma talimatları doğrultusunda temizleyin.
10. “Mesh” nebülizer temizliği sırasında gözenekli levhaya dokunmayın.
11. Haftada bir veya iki kez üretici firma talimatları doğrultusunda cihazı dezenfekte edin.

Uygulama Teknikleri 1. Nebülizerler İçin Doğru Uygulama Basamakları (devamı)

Nebülizer Cihazlarla Alınan Dozun Doğru Olması İçin Yapılması Gerekenler:

1. Uygulama talimatlarını okuyun ve yerine getirin.
2. Nebülizer parçalarını doğru olarak birleştirin.
3. Kullanımlar arasında cihazı temiz ve kuru olarak muhafaza edin.
4. Uygulama sırasında cihazı uygun pozisyonda tutun.

Sorun Giderme

Jet Nebülizer: Aerosolün Az veya Hiç Olmaması

Nedenler

Parçaların doğru olarak birleştirilmemesi

Akım metre ayarının yanlış olması

Nebülizer çıkışının tıkanması

Çözümler

Parçaların bağlantılarını kontrol edin, tüm parçaların doğru bir şekilde birleştirilmiş olduğundan emin olun

Akım metre ayarlarını kontrol edin, akım yeterli değilse artırın

Nebülizer çıkışını kontrol edin, tıkanıklık varsa temizleyin

“Mesh” ve Ultrasonik Nebülizer: Cihazın Çalışmaması

Nedenler

Bataryanın hatalı yerleştirilmesi (her iki tip cihazda)

Güç kaynağı bağlantı sorunu (her iki tip cihazda)

Cihazın aşırı ısınması (ultrasonik nebülizerde)

Kontrol modülü kablosunun yanlış takılması (Mesh nebülizerde)

Cihazın bozulmuş olması (her iki tip cihazda)

Çözümler

Bataryayı kontrol edin, yanlış takılmış ise düzeltin

AC adaptörün bağlantılarını kontrol edin

Cihazı kapatın, soğumasını bekleyin, sonra tekrar çalıştırın

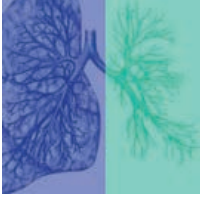
Kontrol modülü kablosunu kontrol edin, yanlış takılmış ise düzeltin

Cihazı yenisiyle değiştirin

Tedavi Ne Zaman Sonlandırılmalı?

Nebülizerler genellikle aralıklarla uygulanan kısa süreli tedaviler için kullanılır ve hacimleri hazneye konan ilaca uygun olacak şekilde ayarlanır. Uygulama sonrasında haznede kalan ilaç miktarı 0.1 ml ile 2 ml arasında değişir. Bazı terapistler haznede kalacak ilaç miktarını azaltmak için hazneye parmakla hafifçe vurulmasını önerirler,⁴⁰ bazıları ise cihaz iri damlacıklar oluşturmaya başlayıncaya kadar tedaviye devam etmeyi tercih ederler.¹⁸ Birçok nebülizer inhale edilecek dozun çoğu tamamlandığı halde uzun süre iri damlacık oluşturmaya devam eder. İri damlacık oluşmaya başladıktan sonra, çok az miktarda ilacın inhale edilebildiğini gösteren birçok veri vardır.^{18,41} Uygulama süresi hastanın tedaviye uyumunu etkileyen önemli bir faktör olduğu için, birçok klinisyen iri damlacık oluşmaya başladığında ya da 1 dakika kadar sonra tedaviyi sonlandırmak önerisini benimsemektedir. Yeni nebülizer modellerinde, uygulanmış olan ilaç dozunu takip ederek, doz tamamlandığında cihazı otomatik olarak kapatacak mikroişlemciler kullanılabilmektedir.

Bakımı ve Temizliği: Lütfen “Enfeksiyon Kontrol” bölümünde yer alan temizleme talimatlarına bakınız.



Inhaleler Cihazlar

Basıncılı ölçülü doz inhaleler ve kuru-toz inhaleler, spesifik ilaç formülasyonu ve dozunu kombine eden tıbbi aerosol tedavi cihazlarıdır. Bunlar tek kullanımlık cihazlardır, eczaneden belirli miktarda ilaç içeriği ile hazırlanmış şekilde alınır ve ilaç bittiğinde atılırlar.

Inhaleler ilaçlar, FDA İlaç Geliştirme Araştırma Merkezi (CDER) tarafından “ilaç ve cihaz kombinasyonu” şeklinde onaylanmaktadır. Klinik öncesi araştırmalardan, yüzlerce hatta binlerce hastayla yapılan çalışmalara kadar tam anlamıyla ilaç geliştirme prosedürünün uygulanması gerekmektedir. İnhaler temelli ilaçlar ilk kullanımdan son kullanıma kadar aynı dozu (+/- 20) uygulayacak şekilde ayarlanmalıdır ve en az 12-24 aylık raf ömrü olmalıdır. Bir inhaleler faz 3 deneyleri aşamasına geçerse artık materyali ve dizaynı hazır ve ilave pahalı klinik deneyler yapılmadan değiştirilemez.

Çok çeşitli inhaleler tasarımları vardır. İlaçların çoğunun tek bir inhaleler formu bulunmaktadır (ABD’de) (Şekil 14). Bu nedenle hastalar değişik kullanma kılavuzu olan farklı tipte inhaleleri kullanmak zorunda kalabilir. Farklı cihaz kullanımı sırasında karışıklık olursa tedavi olumsuz etkilenir. Örneğin tam dozun aktarılabilmesi için bir ÖDİ yavaş solunum akışı (≤ 30 L/dak) bir KTİ ise yüksek akım (60-90 L/dak) gerektirir. Hastalar hangi solunum akımı ile hangi cihazın kullanılacağını karıştırıp, alması gerekenden az ilaç alabilir. Dolayısıyla eğitim ve uygulamalı gösterme uygun inhaleler kullanımı için kilit noktadır.

Şekil 14. Amerika Birleşik Devletleri'nde Mevcut Olan İnhalasyon Cihazları

Antikolinerjikler

Spiriva® Handihaler®
(tiotropium bromide)
Inhalation Powder
Boehringer Ingelheim
Pharmaceuticals, Inc.



Atrovent® HFA
(ipratropium bromide HFA)
Inhalation Aerosol
Boehringer Ingelheim
Pharmaceuticals, Inc.



Antikolinerjik/ β₂-Agonist Kombinasyonu

Combivent®
(ipratropium bromide and
albuterol sulfate)
Inhalation Aerosol
Boehringer Ingelheim
Pharmaceuticals, Inc.



β₂-Agonistler

Foradil® Aerolizer®
(Formoterol fumarate)
Inhalation Powder
Novartis Pharmaceuticals



Maxair™ Autohaler™
(pirbuterol acetate)
Inhalation Aerosol
Graceway Pharmaceuticals



ProAir® HFA
(albuterol sulfate)
Inhalation Aerosol
Teva Specialty
Pharmaceuticals



Proventil® HFA
(albuterol sulfate)
Inhalation Aerosol
3M Pharmaceuticals Inc.



Serevent® Diskus®
(salmeterol xinafoate)
Inhalation Powder
GlaxoSmithKline



Xopenex® HFA
(levalbuterol tartare)
Inhalation Aerosol
Sepracor Inc.



Ventolin® HFA
(albuterol sulfate HFA)
Inhalation Aerosol
GlaxoSmithKline



Kortikosteroidler

Aerobid®
Aerobid®-M
(flunisolide)
Inhalation
Aerosol
Forest Pharmaceuticals, Inc.



Alvesco®
(ciclesonide)
Inhalation
Aerosol
Nycomed



**Asmanex
Twisthaler®**
(mometasone)
Inhalation
Powder
Schering Corporation



Azmacort®
(triamcinolone
acetanide)
Inhalation
Aerosol
Abbott Laboratories



Flovent® Diskus®
(fluticasone
propionate)
Inhalation
Powder
GlaxoSmithKline



Flovent® HFA
(fluticasone
propionate)
Inhalation Aerosol
GlaxoSmithKline



**Pulmicort®
Flexhaler®**
(budesonide)
Inhalation Powder
AstraZeneca LP



QVAR®
(beclomethasone
dipropionate)
Inhalation
Aerosol
Teva Specialty Pharmaceuticals



β₂-Agonist/Kortikosteroid Kombinasyonu

Advair Diskus®
(fluticasone
propionate and
salmeterol)
Inhalation Powder
GlaxoSmithKline



Advair® HFA
(fluticasone propionate
and salmeterol
xinafoate)
Inhalation Aerosol
GlaxoSmithKline



Symbicort®
(budesonide and
formoterol fumarate
dihydrate)
Inhalation Aerosol
AstraZeneca



Diğerleri

Intal® Inhaler
(cromolyn sodium)
Inhalation Aerosol
King Pharmaceuticals, Inc.



Relenza
(zanamivir)
Inhalation Powder
GlaxoSmithKline



Ek1. Türkiye’de Bulunan İnhalasyon Cihazları (Mayıs 2011)



Ölçülü Doz İnhaler

Türkiye’de bulunan formları

Kısa etkili beta₂ agonist (SABA)
Uzun etkili beta₂ agonist (LABA)
Kortikosteroid
Kortikosteroid - LABA kombinasyonu
Antikolinerjik
SABA - Antikolinerjik kombinasyonu
Kromolin



Diskus

Türkiye’de bulunan formları

Kortikosteroid
Kortikosteroid - LABA kombinasyonu



Turbuhaler

Türkiye’de bulunan formları

Kısa etkili beta₂ agonist (SABA)
Uzun etkili beta₂ agonist (LABA)
Kortikosteroid
Kortikosteroid - LABA kombinasyonu



Aerolizer

Türkiye’de bulunan formları

Uzun etkili beta₂ agonist (LABA)
Kortikosteroid
Kortikosteroid - LABA kombinasyonu
(aynı ambalaj içinde ayrı kapsüller halinde)



Twisthaler

Türkiye’de bulunan formları

Kortikosteroid



Handihaler

Türkiye’de bulunan formları

Antikolinerjik



Easyhaler

Türkiye’de bulunan formları

Uzun etkili beta₂ agonist (LABA)
Kortikosteroid
Kortikosteroid - LABA kombinasyonu
(aynı ambalaj içinde ayrı kapsüller halinde)



Nebül

Türkiye’de bulunan formları

Kısa etkili beta₂ agonist (SABA)
Kortikosteroid
Antibiyotik (Tobramisin)
Prostasiklin analogu (İloprost)



Respimat

Türkiye’de bulunan formları

Antikolinerjik

EK 2: Türkiye’de Bulunan İnhalan İlaç Preparatları

Kaynak: T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü’nün Mayıs 2011 tarihli listesine göre düzenlenmiştir.

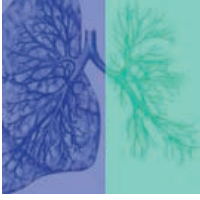
İnhalasyon Cihazı / Preparat Adı	Etken Madde	Firma Adı
ÖLÇÜLÜ DOZ İNHALER		
Alvesco 160 mcg çözelti içeren inhalasyon aerosolu 120 doz	Siklesonid	Nycomed
Alvesco 160 mcg çözelti içeren inhalasyon aerosolu 60 doz	Siklesonid	Nycomed
Alvesco 160 mikrogram çözelti içeren inhalasyon aerosolu 60 doz	Siklesonid	Nobel
Alvesco 80 mcg çözelti içeren inhalasyon aerosolu 120 doz	Siklesonid	Nobel
Alvesco 80 mcg çözelti içeren inhalasyon aerosolu 120 doz	Siklesonid	Nycomed
Alvesco 80 mcg çözelti içeren inhalasyon aerosolu 60 doz	Siklesonid	Nobel
Alvesco 80 mcg çözelti içeren inhalasyon aerosolu 60 doz	Siklesonid	Nycomed
Asthavent inh. 100 mcg inhaler	Salbutamol	Cansin
Budair 200 mcg jet inhalasyon çözeltisi	Budezonid	Chiesi
Combivent ölçülü doz inhalatörlü aerosol 10 ml	Ipratropium Bromür Mono-hidrat	Boehringer Ing.
Filair 50 mcg 200 doz inhaler	Beklometazon Dipropiyonat	Medsan
Filair forte inhaler 250 mcg 200 doz inhaler	Beklometazon Dipropiyonat	Medsan
Flixotide inhaler 125 mcg 120 doz inhaler	Flutikazon Propiyonat	GSK
Flixotide inhaler 50 mcg 120 doz inhaler	Flutikazon Propiyonat	GSK
Foradil 12 mcg inhaler	Formoterol Fumarat	Novartis
Foster aerosol inhalasyon çözeltisi 100 mcg/ 6 mcg 120 doz	Beklometazon Dipropiyonat + Formoterol Fumarat	Chiesi
İnflacort 200 mcg 200 doz aerosol	Budezonid	Bilim İlaç
İnflacort inhaler 50 mcg 200 doz	Budezonid	Bilim İlaç
İnnovair 100/6 mcg aerosol inhalasyon çözeltisi 120 aktuasyon	Beklometazon Dipropiyonat + Formoterol Fumarat	Promedica
İnnovair 100/6 mcg aerosol inhalasyon çözeltisi 120 aktuasyon	Beklometazon Dipropiyonat + Formoterol Fumarat	UCB Pharma
İntal -1 inhaler 112 doz aerosol	Kromolin Sodyum	Eczacıbaşı
İntal -5 inhaler 200 doz aerosol	Kromolin Sodyum	Eczacıbaşı
Pulmicort 100 mcg/doz inhalasyon için sprej sus. 120 doz	Budezonid	AstraZeneca
Pulmicort 200 mcg/doz inhalasyon için sprej sus. 120 doz	Budezonid	AstraZeneca
Respiro 25 mcg/250 mcg aerosol inhaler	Flutikazon + Salmeterol	Deva
Salbulin 200 doz inhaler	Salbutamol	Medsan
Salbutol 0,1 mg 200 doz inhaler	Salbutamol	Sandoz
Serevent inhaler 25 mcg 120 doz	Salmeterol	GSK
Ventolin inhaler 100 mcg 200 doz	Salbutamol	GSK
Vent-o-sal inhaler	Salbutamol	Bilim İlaç

EK 2: (devamı)

İnhalasyon Cihazı / Preparat Adı	Etken Madde	Firma Adı
DİSKUS		
Seretide 100 mcg 60 doz diskus	Flutikazon + Salmeterol	GSK
Seretide 250 mcg 60 doz diskus	Flutikazon + Salmeterol	GSK
Seretide 500 mcg 60 doz diskus	Flutikazon + Salmeterol	GSK
Flixotide diskus 100 mcg 60 doz diskus	Flutikazon Propiyonat	GSK
Flixotide diskus 250 mcg 60 doz diskus	Flutikazon Propiyonat	GSK
TURBUHALER		
Oxis 4,5 mcg 60 doz turbuhaler	Formoterol Fumarat	AstraZeneca
Oxis 9 mcg 60 doz turbuhaler	Formoterol Fumarat	AstraZeneca
Bricanyl turbuhaler toz inhalator 0,50 mg 200 doz	Terbutalin Sulfat	AstraZeneca
Pulmicort 100 mcg 200 doz turbuhaler	Budezonid	AstraZeneca
Pulmicort 200 mcg 100 doz turbuhaler	Budezonid	AstraZeneca
Pulmicort 400 mcg 100 doz turbuhaler	Budezonid	AstraZeneca
Symbicort forte turbuhaler 320/9 mcg doz inhalasyon için 60 doz	Budezonid + Formoterol	AstraZeneca
Symbicort pediatrik turbuhaler 80/4,5 mcg doz inh. için toz 120 doz	Budezonid + Formoterol	AstraZeneca
Symbicort turbuhaler 160/4,5 mcg doz inhalasyon için 120 doz	Budezonid + Formoterol	AstraZeneca
Symbicort turbuhaler 160/4,5 mcg doz inhalasyon için 60 doz	Budezonid + Formoterol	AstraZeneca
İNHALASYON KAPSÜLÜ (AEROLİZER® ile kullanılan)		
Foradil 12 mcg 60 kapsül	Formoterol Fumarat	Novartis
Foradil combi 200 mcg 120 kapsül	Budezonid + Formoterol	Novartis
Foradil combi 400 mcg 120 kapsül	Budezonid + Formoterol	Novartis
Miflonide 200 mcg 60 kapsül	Budezonid	Novartis
Miflonide 400 mcg 60 kapsül	Budezonid	Novartis
İNHALASYON KAPSÜLÜ (AEROLİZER® ile kullanılan)		
İnflacort 100 mcg 60 inhaler kapsül	Budezonid	Bilim İlaç
İnflacort 200 mcg 60 inhaler kapsül	Budezonid	Bilim İlaç
İnflacort 400 mcg 60 inhaler kapsül	Budezonid	Bilim İlaç
Ventofo 12 mcg 30 inhaler kapsül	Formoterol Fumarat	Bilim İlaç
Ventofo 12 mcg 60 inhaler kapsül	Formoterol Fumarat	Bilim İlaç
Ventofo-combi 12 mcg-200 mcg inhaler 120 kapsül	Budezonid + Formoterol	Bilim İlaç
Ventofo-combi 12 mcg-400 mcg inhaler 120 kapsül	Budezonid + Formoterol	Bilim İlaç
Forast 12 mcg 60 inhaler sert kapsül	Formoterol Fumarat	Eczacıbaşı Zentiva

EK 2: (devamı)

İnhalasyon Cihazı / Preparat Adı	Etken Madde	Firma Adı
TWİSTHALER		
Asmanex twisthaler 200 mcg 30 doz inhalasyon	Mometazon Furoat	Schering Plough
Asmanex twisthaler 200 mcg 60 doz inhalasyon	Mometazon Furoat	Schering Plough
Asmanex twisthaler 400 mcg 30 doz inhalasyon	Mometazon Furoat	Schering Plough
Asmanex twisthaler 400 mcg 60 doz inhalasyon	Mometazon Furoat	Schering Plough
EASYHALER		
Combipack easyhaler 12 /400 mcg inhalasyon tozu	Budezonid + Formoterol	Abdi İbrahim
Combipack easyhaler 12 mcg/200 mcg inhalasyon tozu	Budezonid + Formoterol	Abdi İbrahim
Foryxa easyhaler 12 mcg/doz inhalasyon toz 120 olcucu toz	Formoterol Fumarat	Abdi İbrahim
Giona easyhaler 100 mcg 200 doz inhalasyon tozu	Budezonid	Abdi İbrahim
Giona easyhaler 200 mcg 200 doz inhalasyon tozu	Budezonid	Abdi İbrahim
Giona easyhaler 400 mcg 100 doz inhalasyon tozu	Budezonid	Abdi İbrahim
NEBÜL		
Pulmicort 0,25 mg/ml nebülizer sus. 2 ml 20 ampul	Budezonid	AstraZeneca
Pulmicort 0,50 mg/ml nebülizer sus. 2 ml 20 ampul	Budezonid	AstraZeneca
Flixotide nebules 0,5 mg/2 ml	Flutikazon Propiyonat	GSK
Flixotide nebules 2 mg/2 ml nebülizasyon	Flutikazon Propiyonat	GSK
İntal nebülizer solüsyon 48 ampul	Kromolin Sodyum	Eczacıbaşı
Tobi 300 mg/5 ml nebülizer ile inhalasyon çözeltisi 56 ampul	Tobramisin	Novartis
Ventavis 10 mcg/ml nebülizator için solüsyon içeren 30 ampul	Iloprost	Bayer
Ventavis 10 mcg/ml nebülizator için solüsyon içeren 30 ampul	Iloprost	Schering Alman
Ventolin nebules 2,5 ml 20 doz	Salbutamol	GSK
Atrovent 250 mcg/2 ml tek dozluk inhalasyon solusyon 20 flakon	Ipratropium Bromür Monohidrat	Boehringer Ing.
Atrovent 500 mcg/2 ml tek dozluk inhalasyon solusyon 20 flakon	Ipratropium Bromür Monohidrat	Boehringer Ing.
Combivent tek doz 20 flakon	Ipratropium Bromür Monohidrat+ Salbutamol Sulfat	Boehringer Ing.
HANDİHALER		
Spiriva 18 mcg 30 inhalasyon kapsülü	Tiotropium Bromür Monohidrat	Boehringer Ing.
RESPİMAT		
Spiriva respimat 2,5 mcg/püskürtme inhalasyon çözeltisi 1 kartuş	Tiotropium Bromür Monohidrat	Boehringer Ing.



Ölçülü Doz İnhaler (ÖDİ) 1955'te Dr. George Maison tarafından geliştirilmiştir. Küçük, taşınabilir, kullanımı kolay ve çoklu doz uygulaması için uygun olması nedeniyle, astım ve KOAH hastaları için en sık reçetelenen cihazdır.

ÖDİ'nin avantaj ve dezavantajları

ÖDİ belirli dozda spesifik ilaç formülasyonunun uygulanması için geliştirilmiş bir ilaç ve cihaz kombinasyonudur. Nebülizatörlerden farklı olarak cihaz ve ilaç ön hazırlığı gerektirmez. Ayrıca ÖDİ içindeki ilacın kontamine olması zordur. Tablo 9 ÖDİ'lerin kullanımının avantaj ve dezavantajlarını göstermektedir.

Tablo 9. Ölçülü doz inhallerin avantaj ve dezavantajları (Kaynak 1'den izinle yeniden düzenlenmiştir)

Avantajlar	Dezavantajlar
Hafif ve taşınabilir bir cihazdır	El-nefes koordinasyonu gerekir
Çoklu doza uygundur	Hastanın aktif olmasını, uygun nefes alma ve nefes tutmayı gerektirir
Tedavi süresi kısadır	İlaç konsantrasyon ve dozları sınırlıdır
Her uygulamada aynı doz salınır	Bazı hastalarda itici gazı karşı reaksiyon gelişebilir
İlaç hazırlığı gerektirmez	Ağızlık kısmına biriken artıklar aspire edilebilir
Kontaminasyon nispeten daha zordur	Orofarengeal tutulum yüksektir
	Doz sayacı olmadan kalan doz miktarını belirlemek zordur

ÖDİ tipleri

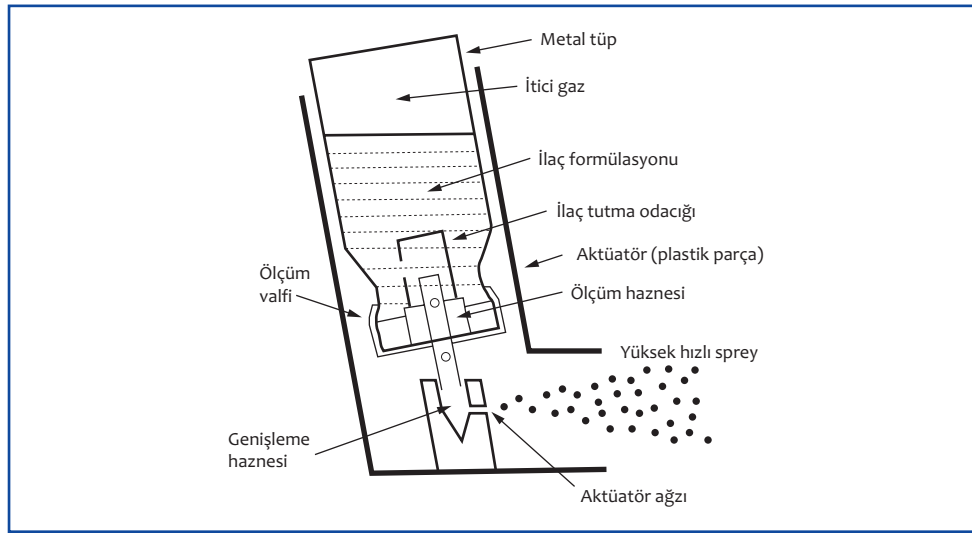
Klasik ve solunum ile aktive olan ÖDİ'ler olmak üzere iki ayrı tipi vardır. Üreticiye veya aktif maddesine bağlı olmaksızın ÖDİ içeriği; ilaç tüpü, itici gaz, ilaç formülasyonu, ölçülü valf ve indükleyiciden oluşur. Tüm ÖDİ bileşenlerinin özellikleri Tablo 10'da belirtilmiştir.

Tablo 10. Ölçülü doz inhallerin temel bileşenleri (Kaynak 1'den izinle)

Bileşenler	Özellikler
İlaç tüpü	İnert yapıda, yüksek iç basınca dayanıklı ve ilaç yapışmasını önleyecek bir tabaka ile kaplıdır.
İtici gaz	İçinde solüsyon ya da süspansiyon halinde ilaç bulunan basınçla sıvılaştırılmış gazdır.
İlaç formülü	Sümfaktanlar veya alkol içinde partiküllü süspansiyon ya da solüsyonlardır; ilaç dozunu ve spesifik partikül büyüklüğü sağlar.
Ölçüm valfi	En önemli parçadır, her uygulamada aynı hacim veya dozun salınmasından sorumludur.
Aktüatör (Harekete geçirici)	En dıştaki plastik parçadır. İç çap ve uzunluğu ile bağlantılı olarak partikül boyutunun belirlenmesinden sorumludur. Her ÖDİ'nin aktüatörü kendisine özeldir.
Doz sayacı	ÖDİ içinde kalan doz sayısını gösterir.

Klasik ÖDİ

Şekil 15'te görüldüğü gibi ÖDİ bir depo, ilaç, itici gaz, yardımcı katkı maddeleri, ölçülü bir valf, ağızlık ve indükleyiciden oluşur.⁴² İlaç ÖDİ'den yayılan karışımın sadece %1-2'sini oluşturmaktadır ve süspansiyon veya itici gaz/yardımcı katkı maddeleri karışımı içinde çözünmüş haldedir. İtici gaz, karışımın %80'ini oluşturur. Sürfaktan gibi bir yüzey aktif madde, kloroflorokarbon (CFC) ÖDİ'lerinde oluşturulan aerosol içinde uygun partikül boyutunun oluşması için kullanılır. Bu maddeler ilaç partiküllerinin kümeleşmesini önler ve ölçülü valfin kolay çalışmasını sağlar. Ayrıca deponun içinde ilacın iyi süspanse olmasını sağlar. Ölçülü valf önceden belirlenen ilaç dozunun hazırlanmasını sağlar. Ölçülü valfin hacmi 25-100 µL arasında değişir ve her indüklemeye ilacın formülasyonuna bağlı olarak 50 µg ile 5 mg arası ilaç salar.



Şekil 15. Ölçülü doz inhalelerin standart bileşenleri (Kaynak 42'den izinle yeniden düzenlenmiştir)

Klasik ÖDİ “bas ve nefes al” şeklinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Tüpün indükleyiciye doğru (plastik parça) bastırılmasıyla, içinde bulunan ilaç-itici gaz karışımı genişler ve buharlaşır, sıvı formdaki ilacı aerosol forma dönüştürür. İtici gazın buharlaşması sonucu aerosol süspansiyon soğur. Tüpe basıldığı zaman ölçülü valfteki delikle ölçülü hazne aynı hizaya gelir. Sonrasında yüksek itici buhar gücü daha önceden dozu ayarlanmış ilacı bu aktivatör açıklıktan geçmesi için zorlar. En son olarak ölçülü haznenin serbest kalmasıyla hazne yeni bir ilaç-itici gaz karışımı ile dolar.

ÖDİ'lerde kullanılan CFC'ler ve HFA'lar olmak üzere iki tür itici gaz vardır. CFC'ler dünyanın ozon tabakasına zarar vermesi ve küresel ısınma yüzünden tüm dünyada kullanımı yasaklanmıştır. Onun yerini alması için HFA'lar geliştirilmiş ve ÖDİ'lerde kullanılmaya başlanmıştır. HFA'lar farmakolojik olarak inerttir ve CFC'ler ile önemli farklılıkları vardır. Örneğin CFC'ler yayılım için sürfaktan kullanır; HFA ise sürfaktan kullanmaz ve bu amaçla alkol kullanır. Şekil 16 HFA ÖDİ ve CFC ÖDİ sprejleri arasındaki farkları göstermektedir. HFA ÖDİ'ler ve CFA ÖDİ (Şekil 16, sol), CFC ÖDİ (Şekil 16, sağ) göre daha yumuşak bir spreye sahiptir. Ayrıca HFA ÖDİ'lerin spreji soğuk değildir. CFC ÖDİ'nin soğuk buharı hastanın inhalasyon manevrasını duraksatmasına neden olmaktadır. ÖDİ HFA'nın daha yaygın kullanılması; ilk kullanıma hazırlama (priming), sıcaklık etkisi, aerosolün gibi CFC ÖDİ kullanımı ile ilişkili konuların üstesinden gelecektir. Ama yine de klinisyenler halen kullanılan CFC ve HFA ÖDİ'ler arasındaki farkların bilincinde olmalıdırlar (Tablo 11). Klinisyenler ayrıca hastalarına HFA ÖDİ ve CFC ÖDİ arasındaki his ve tat farkını ve kullanım amaçlarını da açıklamalıdır.



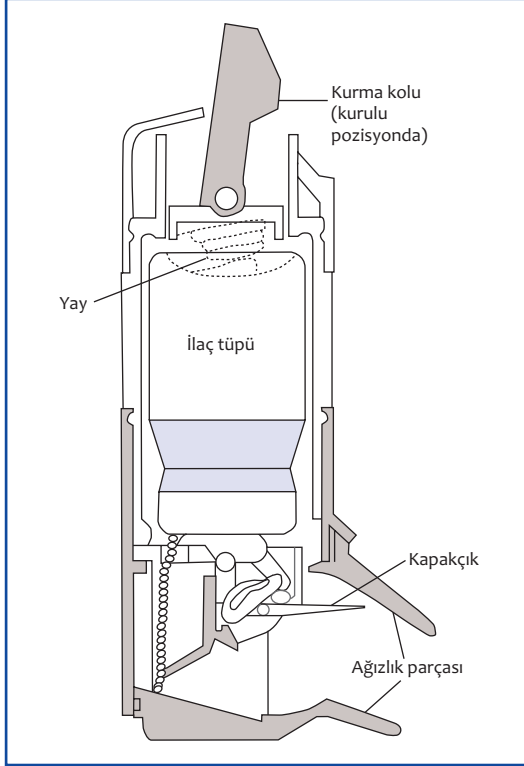
Şekil 16. HFA ÖDİ (solda) ve CFC ÖDİ (sağda) arasında spray farklılıkları
(New York Times'dan izinle)

Tablo 11. Kloroflorokarbon (CFC) ve hidrofloroalkan (HFA) ölçülü doz inhaleler arasındaki farklılıklar (Kaynak 1'den izinle)

	CFC	HFA
Salınan dozlar		
Bitmeye yakın tüpten	Değişken	Tutarlı
Değişik ortam ısılarında	Değişken	Tutarlı (-20°C'e kadar)
Sprey		
Güç	Yüksek sıkıştırma	3 kat daha düşük
Sıcaklık	Daha soğuk	Daha sıcak
Hacim	Daha yüksek	Daha düşük
Tat	HFA'dan farklı	CFC'den farklı
Nefes tutma	Daha az önemli	Daha çok önemli
Kullanıma hazırlama (Priming)	Cihaz kısa süreli kullanılmadığında bile önemli	"Priming"e gerek olmaksızın daha uzun süre bekleyebilme

Solunumla aktive olan ÖDİ

Autohaler™ (Graceway Pharmaceuticals, Bristol, TN) ilk kullanılan akım ile tetiklenen solunum ile aktive olan ÖDİ'dir. İlaç uygulaması sırasında solunum-el uyumunu ortadan kaldırmak amacıyla geliştirilmiştir. Mekanizması solunum ile aktive olan bir açıklıktan nefes alınmasıyla tetiklenir, bu sayede hastanın solunum eforuna otomatik bir cevap sağlar. Autohaler ile ilaç salınımı gerçekleştirmek için kullanım öncesinde cihazın üst kısmındaki kol kaldırılmalıdır. Bu şekilde cihazın depo kısmı aşağı itilir ve hastanın solunum eforu 30 L/dakikayı geçtiği anda ÖDİ aktive olur. Ağızın büyüklüğü, temizliği ve nemsiz olması solunum ile indüklenen ÖDİ'ler ile taşınan ilaç miktarını etkileyen önemli faktörlerdir. Eğer hasta klasik ÖDİ'yi uyumlu şekilde kullanıyorsa solunum ile indüklenen ÖDİ kullanımının ek bir getirisi olmayacaktır.^{43,44} Bununla birlikte, koordinasyonu kötü olan hastalarda solunum ile aktive olan ÖDİ'nin inhale edilen ilacın taşınmasını artırdığı çalışmalarla gösterilmiştir.⁴³ Autohaler™'in CFC kullandığı unutulmamalıdır. Şekil 17 Autohaler'in standart bileşenlerini göstermektedir.



Şekil 17. Autohaler™'in standart bileşenleri
(kaynak 2'den, izinle)

Solumun ile aktivasyon sağlayan ÖDİ aksesuar cihazları: MD Turbo® (Respirics, Raleigh, NC) ve SmartMist® (Aradigm, Hayward, CA) gibi solumun ile aktivasyon sağlayan ÖDİ aksesuar cihazları, ÖDİ ile birlikte kullanılabilir (Şekil 18). Solumun ile tetiklenmeyi sağlarlar ve böylece bir konvensiyonel ÖDİ'yi solumun ile aktive olan ÖDİ'ye dönüştürürler. MD Turbo® ÖDİ'lerin çıkışına takılan ve inhalasyon ile aktivasyona olanak sağlayan elde taşınabilen bir aksesuar cihazdır. MD Turbo® hasta 30-60 L/dak inspiratuar akım ile inhalasyon yaptığı anda ilaç salınımını tetikler. Ayrıca ÖDİ içinde ne kadar ilaç kaldığını gösteren elektronik bir doz sayacı vardır. Daha gelişmiş özellikler SmartMist'te mevcuttur. Elde taşınabilen, pille çalışan ve doğru inhalasyon ile tetiklenen bir mikroişlemcisi vardır. Cihazın hastaya doğru inhalasyon tekniği ve akım hızını sağlayabilmesinde yardımcı olan kırmızı ve yeşil gösterge ışıkları vardır. Hasta olması gereken akım hızını yakaladığında ilaç SmartMist® ile salınır ve hastayı nefesini 10 saniye tutması için uyarır. SmartMist® ayrıca bilgisayara da aktarılabilen bir pik-akış şeması sağlar.



Şekil 18.
Solumunla aktive
olan ÖDİ eklenti
cihazlarına
örnekler

Mevcut ÖDİ formülasyonları

Günümüzde ÖDİ'lerde kullanılan birçok aerosol ilaç formülasyonu bulunmaktadır (Şekil 14). ÖDİ'ler ile beta-2 agonist, antikolinerjik, antikolinerjik/beta-2 agonist kombinasyonu, kortikostreoidler ve diğer astım ilaçları uygulanmaktadır.

ÖDİ verimliliğini ve ilaç iletimini etkileyen faktörler

ÖDİ'lerin çoğu her uygulamada 100 µm ilaç dozu salıvermek üzere tasarlanmıştır. Diğer aerosol üretici cihazlarda olduğu gibi, her aktive edilmede ÖDİ'ler ile nominal dozun ortalama %10-20'si taşınır. ÖDİ'ler ile oluşturulan partiküller ince partikül aralığındadır. Yani aerosolün aerodinamik çapı 5 µm'den küçüktür. ÖDİ performansını ve aerosol ilaç tedavisini etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörlerin etkilerinin anlaşılması hava yolu hastalığı olan hastalarda tedavi etkinliğini artıracaktır. Dolayısıyla hem solunum terapistleri hem de hastalar aşağıda belirtilen etkileri bilmeli ve kontrol etmelidir.

- **ÖDİ'nin çalkalanması:** Bir gece boyunca beklemiş olan ÖDİ'nin çalkalanmadan uygulanması, toplam solunacak doz miktarını %25-35 oranında düşürür. Çünkü ÖDİ formülasyonundaki ilaçlar genellikle sabit durduğu müddetçe itici gazdan ayrılır.⁴⁵ Dolayısıyla beklemiş olan ÖDİ kullanılmadan önce ilaç ve itici gazın karışması için çalkalanmalıdır.¹²
- **Saklama sıcaklığı:** CFC ÖDİ'lerin çok soğuk havalarda dış ortamda kullanımı salınan ilaç miktarını önemli ölçüde azaltır (örnek; 10°C'de CFC ÖDİ'lerden doz taşınması %70 oranında azalır). HFA ÖDİ'ler ise -20 ile 20°C aralığında stabildir.⁴⁴
- **Aktüatör ağız büyüklüğü ve temizliği:** Hastaya taşınan ilacın miktarı aktüatör ağzının büyüklüğü, temizliği ve nemli olup olmamasına bağlıdır. İlaç salan aktüatör mekanizmanın ağız her ÖDİ için spesifiktir ve ilaç ile açıklığın uyumu hem inhale edilen dozu hem de partikül boyutunu etkiler. Genel olarak açıklığın uzantısının çapı ile hastaya taşınan ilaç miktarı arasında ters ilişki vardır.⁴⁶ İç çapı < 1 mm olan aktüatör ağız, ilacın taşınmasını artırmaktadır. Aktüatör ağız üzerinde kristalize olmuş ilaç kalıntısı, ilaç taşınmasını etkileyebilir. Dolayısıyla üreticinin önerileri doğrultusunda ağız periyodik olarak temizlenmelidir.
- **İndüklemeye aralığının zamanlaması:** ÖDİ'de iki püskürtmeden daha fazla art arda çalıştırma partiküllerin türbülansına ve kümeleşmesine bağlı olarak taşınan ilaç miktarını düşürebilir.⁴⁵ Püskürtmeler arasında bekleme özellikle astım krizleri sırasında semptomların kontrol edilemediği durumlarda bronkodilatasyonu artırır.⁴⁷ Ancak beta-agonist (terbutalin) ve kortikosteroidi günlük kullanan adolesan öncesi hastalarda uygulamalar arasında duraklama yararlı bulunmamıştır.⁴⁸ Önceden yapılan çalışmaların sonuçları değişken olsa da son dönemde yapılan çalışmalarda etkili bir aerosol tedavisi için bir dakika beklenmesi gerektiği önerilmektedir.^{1,7,13}
- **İlk kullanıma hazırlama (priming):** Priming kullanım öncesinde 1-2 dozun havaya sıkılmasıdır. Uygun dozun alınabilmesi için ÖDİ'lerin ilk kez kullanılırken veya uzun süre kullanılmadan bekletilmişse ilk kullanıma hazırlanması (priming) gerekmektedir. ÖDİ yeni olduğunda veya bir süredir kullanılmıyorsa ilaç ölçülü valfte ve deposunda itici gazdan ve diğer bileşenlerinden ayrılabilir. ÖDİ'yi çalkalamak depodaki süspansiyonu karıştırabilir ama ölçülü valftekinin karıştıramadığı için "priming" gerekmektedir. Tablo 12 ÖDİ'ler için "priming" önerilerini göstermektedir.

Tablo 12. Mevcut ölçülü doz inhaler cihazların kullanıma hazırlama (priming) zamanları
(Kaynak 1'den izinle yeniden düzenlenmiştir)

Jenerik Adı	Ticari Adı	Kullanıma Hazırlama Zamanı	Boşaltılacak Puf Sayısı
Kısa Etkili Bronkodilatörler			
Albuterol Sülfat	ProAir HFA®	Yeni (hiç kullanılmamış) veya 2 hafta kullanılmamış ise	3
	Proventil® HFA	Yeni veya 2 hafta kullanılmamış ise	4
	Ventolin® HFA	Yeni veya 2 hafta kullanılmamış ise	4
Pirbuterol	Maxair Autohaler™	Yeni veya 2 gün kullanılmamış ise	2
Levalbuterol HCl	Xopenex HFA™	Yeni veya 3 gün kullanılmamış ise	4
İpratropium Bromid HFA	Atrovent HFA®	Yeni veya 3 gün kullanılmamış ise	2
İpratropium Bromid/ Albuterol Sülfat Kombinasyonu	Combivent® HFA	Yeni veya 24 saat kullanılmamış ise	3
İnhale Kortikosteroidler			
Beklometazon Propionat HFA	QVAR™	Yeni veya 10 gün kullanılmamış ise	2
Sislesonid	Alvesco®	Yeni veya 10 gün kullanılmamış ise	3
Flutikazon Propionat	Flovent® HFA	Yeni	4
		Yeni ise 10 gün kullanılmamış ise veya yere düşmüş ise	1
Triamsinolon Asetonid	Azmacort®	Yeni veya 3 gün kullanılmamış ise	2
Kombinasyon İlaçlar			
Budesonid /Formoterol	Symbicort® HFA	Yeni veya 7 gün kullanılmamış ise veya yere düşmüş ise	2
Flutikazon /Salmeterol	Advair HFA®	Yeni ise	4
		4 hafta kullanılmamış ise veya yere düşmüş ise	2
Diğer			
Kromolin Sodyum	Intal® HFA	Yeni ise	1

- Hastanın özellikleri:** ÖDİ kullanan hastanın özellikleri aerosol tutulumunda farklı sonuçların alınmasına neden olur. Örneğin yeni doğanlarda ve çocuklarda anatomik, fiziksel ve zihinsel gelişim farklılıkları nedeniyle aerosol tutulumu daha düşük olacaktır.

- **Solunum teknikleri:** Bir ara parçası olmayan ÖDİ ağız açık tekniği ve ağız kapalı tekniği olmak üzere iki yöntemle kullanılır. ÖDİ kullanımında üreticiler genel olarak ağız kapalı tekniğini önermektedirler. Bu yöntemde cihazın ağızlık kısmı hastanın büzülen dudakları arasında tutulur. Ancak bazı klinisyenler orofarengeal tutulumun azalması ve akciğerlere giden ilaç dozunun artırılması için ağız açık yöntemini önermektedirler. Ağız açık yönteminde ağzın tam ortasına denk gelecek şekilde dudaklardan iki parmak uzaklığında tutularak püskürtülür. Çalışmalar ağız açık tekniğinin aerosolün akımını yavaşlatarak ağzın arka bölgesine geçişini önlediğini ve ağız kapalı tekniğine göre akciğerlerde iki kat daha fazla ilaç tutulmasını sağladığını göstermiştir.^{49,51} Bunun aksine bazı araştırmacılar ağız açık tekniğinin herhangi bir avantaj sağlamadığını^{52,53} ayrıca bu yöntemin aerosollerin ağza değil göz ve başka bölgelere ulaşma gibi bazı riskleri olduğunu belirtmişlerdir.⁵⁴ Dolayısıyla en iyi teknik seçilirken hastanın fiziksel yeteneğine, koordinasyonuna ve tercihinə göre karar verilmelidir. Eğer hasta iyi bir şekilde uyum sağlıyorsa ve ağız açık tekniğini uygulayabiliyorsa altta belirtilen öneriler doğrultusunda kullanılabilir. Ayrıca hastanın aerosol uygulama tekniği düzenli olarak takip edilmeli ve gerekirse düzeltilmelidir. Uygun teknik, UYGULAMA TEKNİKLERİ 2’de belirtilmiştir.

İlaç uygulama tekniği

Farklı tipte ÖDİ’ler bulunmaktadır ve solunum terapistleri hastaya öğretmeden önce, bu cihazların uygulamasını dikkatlice gözden geçirmelidir. Uygun teknik, UYGULAMA TEKNİKLERİ 2’de belirtilmiştir.

Uygulama Teknikleri 2. Ölçülü Doz İnhaler Cihazlar İçin Doğru Uygulama Basamakları

ÖDİ uygulama teknikleri

Ağız Açık Uygulama: Uygulamada hastanın yapması gerekenler

1. ÖDİ’yi vücut ısısına getirmek için (avucunuzda) ısıtın.
2. Ağızlık parçasının koruyucu kapağını çıkartın ve cihazı iyice çalkalayın.
3. İlk kez kullanılacak ya da uzun süredir kullanılmamış ÖDİ’yi kullanıma hazırlamak için birkaç doz havaya doğru sıkın.
4. Dik olarak oturun veya ayakta durun.
5. Nefesinizi boşaltın (cihazın içine üflemeyin).
6. ÖDİ’yi dudaklarınızdan 2 parmak kadar uzakta tutun.
7. Ağzınızı iyice açın, dilinizin ucunu alt ön dişlerinize değdirerek düzleşmesini sağlayın, ÖDİ’yi ağızlık parçası tam ağzınızın karşısına gelecek şekilde tutun.
8. Nefes almaya başlarken ÖDİ’ye basın.
9. Ağzınızdan yavaş ve uzun bir nefes almaya devam edin, sonra nefesinizi 10 saniye kadar tutun (nefesinizi 10 saniye tutamıyorsanız tutabildiğiniz kadar tutmaya çalışın).
10. İkinci bir doz uygulamanız gerekiyorsa 1 dakika bekleyin.
11. Hekiminizin önerdiği doza kadar, 2’den 10’a kadar basamakları tekrar ederek uygulayın.
12. Kortikosteroid içeren bir ÖDİ kullandıysanız, son dozdan sonra ağzınızı su ile çalkalayın, suyu yutmayın.
13. Her kullanım sonrasında ağızlık parçasının koruyucu kapağını kapatın.

Ağız Kapalı Uygulama: Uygulamada hastanın yapması gerekenler

1. ÖDİ’yi vücut ısısına getirmek için (avucunuzda) ısıtın.
2. Ağızlık parçasının koruyucu kapağını çıkartın ve cihazı iyice çalkalayın.
3. İlk kez kullanılacak ya da uzun süredir kullanılmamış ÖDİ’yi kullanıma hazırlamak için birkaç doz havaya doğru sıkın.
4. Dik olarak oturun veya ayakta durun.
5. Nefesinizi boşaltın (cihazın içine üflemeyin).

Uygulama Teknikleri 2. (devamı)

Ağız Kapalı Uygulama: (devamı)

6. ÖDİ'nin ağızlık parçasını dişlerinizin arasına yerleştirin, dilinizi ÖDİ'nin ağzını kapatmayacak şekilde düzleştirin.
7. Dudaklarınızı sıkıca kapatın.
8. Nefes almaya başlarken ÖDİ'ye basın, yavaş ve uzun bir nefes almaya devam edin.
9. Nefesinizi 10 saniye kadar tutun (nefesinizi 10 saniye tutamıyorsanız tutabildiğiniz kadar tutmaya çalışın).
10. İkinci bir doz uygulamanız gerekiyor ise 1 dakika bekleyin.
11. Hekiminizin önerdiği doza kadar, 2'den 10'a kadar basamakları tekrar ederek uygulayın.
12. Kortikosteroid içeren bir ÖDİ kullandıysanız, son dozdan sonra ağzınızı su ile çalkalayın, suyu yutmayın.
13. Her kullanım sonrasında ağızlık parçasının koruyucu kapağını kapatın.

Solumunla aktive olan ÖDİ (Autohaler™): Uygulamada hastanın yapması gerekenler

1. ÖDİ'yi vücut ısısına getirmek için (avucunuzda) ısıtın.
2. Ağızlık parçasının koruyucu kapağını çıkartın ve içinde yabancı cisim olup olmadığını kontrol edin.
3. Autohaler'i dik pozisyonda ve hava giriş deliğini kapatmayacak şekilde tutun.
4. İlk kez kullanılacak ya da uzun süredir kullanılmamış Autohaler'i kullanıma hazırlamak için kurma kolunu yukarı kaldırın.
5. Cihazın altındaki beyaz test düğmesine basın.
6. İkinci test dozunu uygulamak için kurma kolunu indirin ve aynı işlemleri tekrarlayın.
7. Kurma kolunu tekrar indirin ve yukarı kaldırarak yerine oturtun.
8. Dik olarak oturun veya ayakta durun.
9. Autohaler'i 3-4 kez çalkalayın.
10. Nefesinizi boşaltın (cihazın içine üfleme).
11. Cihazın ağızlık parçasını dişlerinizin arasına yerleştirin, dilinizi cihazın ağzını kapatmayacak şekilde düzleştirin.
12. Dudaklarınızı sıkıca kapatın.
13. Normal nefes almaya başlayın.
14. Bu sırada iç kapakçığın açılma sesini duyun ve cihazın ilacı salıverdiğinden emin olun.
15. Nefes almaya devam edin.
16. Cihazı ağzınızdan ayırın.
17. Nefesinizi 10 saniye kadar tutun (nefesinizi 10 saniye tutamıyorsanız tutabildiğiniz kadar tutmaya çalışın).
18. Hekiminizin önerdiği doza kadar, yukarıdaki basamakları tekrar ederek uygulayın.
19. Ağızlık parçasının koruyucu kapağını kapatın, kurma kolu aşağıda olacak şekilde bırakın.

ÖDİ cihazlarla alınan dozun doğru olması için yapılması gerekenler:

1. Ağızlık parçasının koruyucu kapağını çıkartın.
2. Tablo 12'de tanımlandığı şekilde kullanıma hazırlayın (priming).
3. Üretici firma talimatları doğrultusunda cihazın temizliğini yapın.
4. ÖDİ'de kalan dozları takip edin.

SORUN GİDERME:

Aerosolün az veya hiç olmaması

Nedenler

Parçaların doğru olarak birleştirilmemesi

ÖDİ'nin hazne ile doğru olarak birleştirilmemesi

ÖDİ'nin bitmiş olması

Çözümler

Parçaların doğru bir şekilde birleştirilmiş olduğundan emin olun, gerekiyorsa tekrar birleştirin.

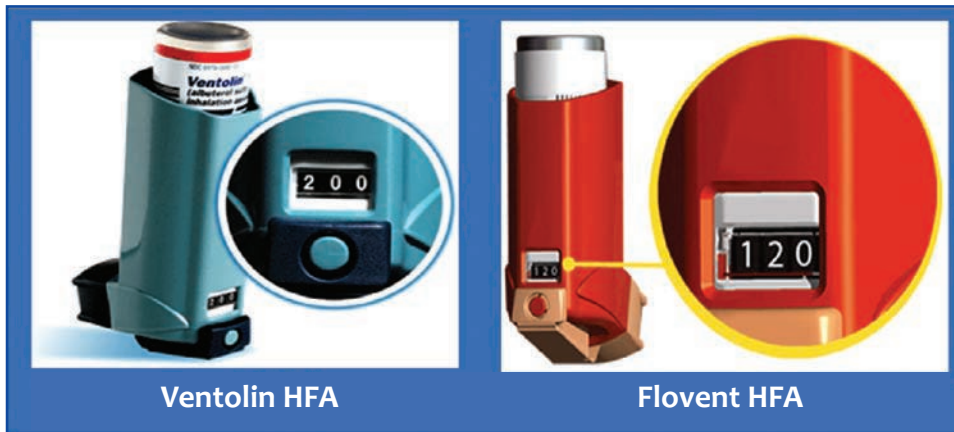
ÖDİ-hazne birleşmesini kontrol edin, gerekiyorsa tekrar birleştirin.

Doz sayacını ya da tutmuş olduğunuz doz günlüğünü kontrol ederek ÖDİ içinde ilaç kalıp kalmadığından emin olun. İlaç kalmamış ise yeni bir ÖDİ'ye geçin.

ÖDİ'nin Boş Olduğunu Nasıl Anlarız? 1950'lerde kullanıma sunulduklarında ÖDİ'ler hastanın ilacı değiştirmesi gerektiğini bildiren bir doz sayacı ile birlikte satılmıyordu.⁵⁵⁻⁵⁷ ÖDİ etiketinde belirtilen sayıda doz uygulandıktan sonra bile görünüm, tat olarak halen çalışıyormuş gibi algılanabilir, ancak taşınan ilaç miktarı çok düşük olacaktır. Bu 'yavaş azalma etkisi' ÖDİ 'boş bir ilaç' haline geldikten sonra uzun süre devam edebilir.^{13,58} Bunun tersine doz sayacı olmayan bir ÖDİ gereğinden önce atıldığı zaman da ilaç israfı olmuş olur. Deponun suda yüzdürülmesi gibi indirekt metotlar yanıltır ve ÖDİ'nin uygun çalışmasını engelleyebilir.^{57,59,60} Dolayısıyla depoda kalan ilaç miktarının saptanması için kullanılmamalıdır.

Bir ÖDİ içinde kalan doz miktarının belirlenmesi için en güvenilir yöntem kullanılan doz miktarını saymak veya bir doz sayacı kullanmaktır. Birinci yöntemde, ÖDİ'de bulunan toplam doz miktarı etiketinden okunur ve her uygulamadan sonra bir kayıt tutulur (hem hazırlama hem de tedavi dozlarını içeren). Daha sonra etiket üzerindeki miktardan yapılan her uygulama çıkartılır. Zamanı geldiğinde (içindeki ilaç bittiğinde) ÖDİ yenisi ile değiştirilmelidir. Maalesef bu yöntem ile dozların sayılması, özellikle rahatlatıcı olarak ilaç kullanan hastalarda pratik ve güvenilir değildir.

Bu nedenle Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA, doz sayaçları olan yeni ÖDİ'ler kullanımının zorunlu olduğunu bildirmiş ve tüm ÖDİ'lerin en son doz uygulandığında bunu bildiren doz sayaçları olmasını önermiştir.⁶¹ Doz sayacı ÖDİ ilaç tüpünün üzerine veya gövdesine takılır. ÖDİ aktive edildiğinde toplam doz miktarından geriye doğru her kullanımı sayar. Ventolin HFA (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) ve Flovent HFA (GlaxoSmithKline) doz sayaçlı cihazlar üretmişlerdir (Şekil 19).



Şekil 19. Üzerinde sayaç bulunan Ventolin® HFA ve Flovent® HFA ölçülü doz inhaler cihazlar

Ayrıca ÖDİ'ler ile birlikte kullanılmak üzere geliştirilmiş mekanik veya elektronik aksesuar doz sayaçları da vardır. Çalışmalar, bu doz sayaçları ile kabul edilebilir oranda performans artışı ve hasta memnuniyeti sağlandığını göstermektedir.⁶²⁻⁶⁴ Bununla birlikte, bu tür sayaçların kullanılan ÖDİ üzerinde doğru çalıştığından emin olunmalıdır.^{18,65} Nitekim, bazı sayaçlar ÖDİ'ye uymayabilir, tam olarak yerleşememesi durumunda ilacın bir kısmı salınır veya hiç salınamaz, sonuçta kalan doz yanlış hesaplanmış olur.⁶⁵ Bu tür sayaçlar aerosol tedavisinin maliyetini artırmaktadır, bu nedenle kullanımı sınırlıdır. Şekil 20 Amerika'da şu anda kullanılan ÖDİ doz sayaçlarını göstermektedir. Aksesuar sayaçlar kullanılmadan önce ürün etiketi ve kutu içindeki uygulama kılavuzu dikkatlice okunmalı ve üretici firma önerileri doğrultusunda kullanılmalıdır.



Şekil 20. Ölçülü doz inhaler cihazlar için doz sayaçları (Türkiye’de henüz yok)

ÖDİ içinde kalan doz sayısı takip edilirken aşağıdaki basamaklar yerine getirilmelidir:

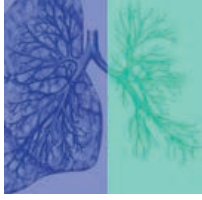
Doz sayacı olmayan cihazlarda:

1. ÖDİ ilk alındığında (tam dolu) içindeki toplam doz sayısı kaydedilmelidir.
2. ÖDİ içindeki toplam doz sayısı, günlük kullanılacak doz sayısına bölünerek ne kadar süreyle kullanılacağı hesaplanmalıdır (günlük 8 doz kullanılıyorsa, içinde 200 doz olan ÖDİ 25 gün süreyle kullanılabilir $[200/8=25 \text{ gün}]$). Ama planlanandan daha sık kullanılırsa ilacın daha çabuk biteceği unutulmamalıdır.
3. İlacın biteceği tarihi saptamalı ve takvime veya ilacın kutusu üzerine işaretlemelidir.
4. Günlük kayıt tutarken kaç kere ilaç uygulandığı takip edilerek ÖDİ içinde kalan ilaç miktarını saptamak için hesaptan düşülmelidir.
5. Günlük kayıtlar kolay görülebilen bir yere yerleştirilmelidir.
6. Tüm dozlar uygulandığında ÖDİ yenisi ile değiştirilmelidir.

Doz sayaçlı cihazlarda:

1. ÖDİ ilk alındığında (tam dolu) içindeki toplam doz sayısı kaydedilmelidir.
2. Sayaç kontrol edilerek, ÖDİ içindeki ilaç miktarı takip edilmelidir.
3. Sayacın nasıl okunacağı öğrenilmelidir, çünkü her doz sayacının kalan doz miktarını göstermek için farklı bir yöntemi vardır.
4. Kullanmadan önce üreticinin kılavuzu okunmalıdır.
5. En son doz uygulandığında ÖDİ yenisi ile değiştirilmelidir.

Temizleme: Lütfen “Enfeksiyon Kontrol” bölümünde yer alan temizleme talimatlarına bakınız.



ÖDİ aksesuar cihazları, ÖDİ kullanılırken karşılaşılan zorlukların üstesinden gelmek için tasarlanmıştır.

ÖDİ ile birlikte kullanılan cihazların avantaj ve dezavantajları

Bu cihazlar, solunum-el koordinasyon bozukluğundan kaynaklanan sorunları çözer. Ölçülü valf ile hastanın ağzı arasında boşluk sağlayarak, aerosol tedavinin etkinliğini artırır ve orofarengeal birikim miktarını azaltır. Tablo 13'te ÖDİ'ler ile kullanılan valfli hazne (VHC'ler) ve ara parçaların avantaj ve dezavantajları belirtilmiştir.

Tablo 13. Ölçülü doz inhaleler ile birlikte kullanılan valfli hazne ve ara parçaların avantaj ve dezavantajları (Kaynak 1'den izinle yeniden düzenlenmiştir)

Avantajlar	Dezavantajlar
Orofarengeal ilaç birikimi ve doz kaybını azaltır.	Büyük ve yanında taşınması zordur.
İnhale edilen ilaç miktarını, tek başına ÖDİ kullanımına oranla 2-4 kat artırır.	Pahalıdır.
Dispne ile seyreden akut hava yolu obstrüksiyonunda ÖDİ uygulanmasına olanak sağlar.	Kurulum (parçaları birleştirme) gerektirebilir.
İlaç hazırlanması gerektirmez.	Hazneye çok sayıda püskürtme yapılması ya da inhalasyonda gecikme gibi hasta hataları mümkündür.
ÖDİ aktivasyon ve inhalasyon koordinasyonunu kolaylaştırır.	Temizleme ihmal edilirse kontaminasyon mümkündür.

Bu cihazlar için klinik uygulamada genel adlandırma olarak hazne terimi kullanılmakla birlikte, tasarım özelliklerine göre “ara parça” ve “valfli hazne” olarak kategorilere ayrılırlar. Ara parça, hastanın ağzı ile ÖDİ arasına bir boşluk sağlayan bir cihazdır. Aerosol bulutunu tutmak için valfi yoktur. Valfli hazne ise ilaç inhale edilene kadar aerosölü tutan ve solunum ile verilen havayı hazneden uzaklaştıran tek yönlü valfi olan bir cihazdır. Solunum-el koordinasyon bozukluğundan kaynaklanan aerosöl kaybını azaltır. Bu temel tasarım farklılığı dışında, değişik hazne ve valfli hazne markaları arasında da birtakım farklılıklar vardır. Şekil 21 ara parça ve haznelere örnekler göstermektedir.



Şekil 21. Valfli hazne ve ara parça örnekleri

Ara parçalar

ÖDİ'nin ara parça ile kullanımı, ÖDİ'nin tek başına doğru şekilde kullanılmasına eşdeğer doz inhalasyonu ve klinik etki sağlamalıdır. Ara parça ile, aerosol hızını yavaşlatan ilave hacim elde edilmiş ve partikül boyutu küçülmüş olur. Aerosol tutulması ve iletilen doz miktarı ara parçanın boyutuna, şekline ve ara parçanın iç yüzeyinin elektrostatik yüküne bağlıdır. Ara parçalar orofarengeal birikimi azaltır, ancak solunum-el koordinasyonunun zayıf olduğu durumlarda sınırlı bir koruma sağlar. Ara parça kullanılırken hastanın inhaleleri aktive etmeden hemen önce inhalasyonunu koordine etmesi çok önemlidir. Ara parçalar ÖDİ ağızlığının bir parçası olabilir (örneğin Azmacort, Abbott Lab, North Chicago, IL). Bazılarında ise inhale deposunu aktivatörden (plastik parça) ayırarak ara parça üzerindeki deliğe takmak gerekir (örneğin InspirEase veya OptiHaler). Ara parçalar ÖDİ'ye uymadığında taşınan doz miktarının etkilenebileceği unutulmamalıdır. Bazen klinisyenler veya hastalar plastik malzemelerden (su şişesi gibi) veya diğer maddelerden (tuvalet kağıdı rulosu gibi) hazne yaparlar. Bunlar bir ara parça görevi yapabilir ve inhalasyon öncesi ÖDİ aktivasyonu ile dozun azalmasına karşı koruyucu olabilirler, ancak soluk verme sırasındaki aktivasyona karşı korumazlar. Ayrıca performansları değişkendir ve ticari olarak satılan ara parçaların yerini alabilecek uygun bir cihaz olarak düşünülmemelidir.

Valfli hazneler

Valfli haznede, aerosol partiküllerinin hazne içinde kalmasını sağlayan düşük dirençli tek yönlü bir valf (kapakçık) vardır. Bu tek yönlü valf, inhale edilinceye kadar partiküllerin hazne dışına çıkmasını önlemektedir, ancak optimal dozun alınabilmesi için ÖDİ'ye basıldıktan hemen sonra ya da basma ile aynı zamanda inhalasyona başlanması gereklidir. Gecikme hazneden inhale edilen ilaç miktarını belirgin şekilde azaltacaktır. Tek yönlü valfin direnci, minimal bir inspiratuar efor ile açılacak kadar düşük olmalıdır. Valf, aynı zamanda orofarengeal birikimi azaltan bir impaksiyon noktası olarak da görev yapmaktadır. İdeal olan, valfin inspirasyon hızı yüksek olduğunda uyarı vermesidir. Tidal volümü haznenin ölü boşluğundan düşük olan küçük çocukların, hazneden birden fazla kez inspirasyon yapması gerekebilir. Bu uygulamada ekshalasyon havasının tekrar inhale edilmemesi için, hem inhalasyon hem de ekshalasyon sırasında çalışan bir valf olması gereklidir.

İlaç uygulama tekniği

ÖDİ ile optimal ilaç uygulanmasında birçok kolaylık sağlamakla birlikte, valfli hazne ve ara parça cihazların kullanımında da potansiyel sorunlar vardır (Tablo 13). Uygulama tekniğindeki hatalar inhalasyonla alınacak ilaç miktarının azalmasına veya bazı durumlarda hiç ilaç alınamamasına neden olmaktadır. Hazne içine birden fazla doz uygulamak, elektrostatik yüklenmeye bağlı ilaç kayıpları, ÖDİ'ye basmadan inhalasyona başlamak ya da inhalasyonu geciktirmek, akciğerlere iletilen ilaç miktarında azalmanın muhtemel nedenleridir. Çocuk hastalarda maskenin yüze uygun boyutta olmaması, tidal volümden büyük hazne hacmi ve uygulama sırasında çocuğun ağlaması karşılaşılan sorunlardır. Doğru uygulama tekniği “uygulama teknikleri 3”te sunulmaktadır.

Uygulama Teknikleri 3. Valfli Hazne ile Birlikte ÖDİ Kullanımında Doğru Uygulama Basamakları

Valfli Hazne ile ÖDİ uygulama tekniği: Uygulamada hastanın yapması gerekenler

1. ÖDİ'yi vücut ısısına getirmek için (avucunuzda) ısıtın.
2. Ağızlık parçasının koruyucu kapağını çıkartın ve cihazı iyice çalkalayın.
3. İlk kez kullanılacak ya da uzun süredir kullanılmamış ÖDİ'yi kullanıma hazırlamak için birkaç doz havaya doğru sıkın.
4. ÖDİ'yi hazneye takın.
5. ÖDİ yere dik olacak şekilde tutun.
6. Dik olarak oturun veya ayakta durun.
7. Nefesinizi boşaltın (cihazın içine üflemeysin).
8. Aşağıdaki talimatlardan kullandığınız hazne tipine uygun olanı uygulayın:

Ağızlık parçası ile hazne ve ÖDİ:

- a. Haznenin ağızlık parçasını dişlerinizin arasına yerleştirin, dilinizi ağızlık parçasını kapatmayacak şekilde düzleştirin, dudaklarınızı sıkıca kapatın.
- b. Yavaş ve uzun bir nefes almaya başlarken ÖDİ'ye bir kez basın. Cihazdan ısıklı şekilde bir ses çıkması nefesinizin yeterince yavaş olmadığını gösterecektir.
- c. Ağızlık parçasını ağızınızdan ayırın ve nefesinizi 10 saniye kadar tutun (nefesinizi 10 saniye tutamıyorsanız tutabildiğiniz kadar tutmaya çalışın).

Maske ile hazne ve ÖDİ:

- d. Ağız ve burnunuzu tamamen içine alacak ve arada boşluk kalmayacak şekilde maskeyi yüzünüze yerleştirin.
- e. Maskeyi yüzünüzden ayırmadan yavaş ve uzun bir nefes almaya başlarken ÖDİ'ye bir kez basın. Cihazdan ısıklı şekilde bir ses çıkması nefesinizin yeterince yavaş olmadığını gösterecektir.
- f. (Çocuk hastada) maskeyi hastanın yüzünden ayırmadan 6 kez nefes alma ve nefes verme şeklinde normal solunum yapmasını sağlayın, daha sonra maskeyi çocuğun yüzünden ayırın.

Katlanabilir torba ile ÖDİ:

- g. Torbayı tam boyutuna kadar açın, ÖDİ'ye inhalasyona başlamadan hemen önce basın.
 - h. Torba tamamen katlanıncaya kadar nefes almaya devam edin.
 - i. Torba içindeki tüm ilacı inhale etmek için birkaç kez torbanın içinden nefes alıp verin.
9. İkinci bir doz ilaç uygulamanız gerekiyorsa 15-30 saniye kadar bekleyin.
 10. Hekiminizin önerdiği doza kadar, yukarıdaki basamakları tekrar ederek uygulayın.
 11. Kortikosteroid içeren bir ÖDİ kullandıysanız, son dozdan sonra ağızınızı su ile çalkalayın, suyu yutmayın.
 12. Her kullanım sonrasında ağızlık parçasının koruyucu kapağını kapatın.

ÖDİ cihazlarla alınan dozun doğru olması için yapılması gerekenler:

1. ÖDİ'nin hazne ile doğru olarak birleştirildiğinden emin olun.
2. ÖDİ ağızlık parçasının koruyucu kapağını çıkartın.
3. Üretici firma talimatları doğrultusunda hazne parçalarının temizliğini yapın ve tekrar birleştirin.

Temizleme: Lütfen “Enfeksiyon Kontrol” bölümünde yer alan temizleme talimatlarına bakınız.

Kuru toz inhalelerler (KTİ), inspiratuar akım ile akciğerlere kuru toz bileşenlerin iletildiği, küçük ve taşınabilir cihazlardır. KTİ itici gaz içermey ve nefes ile aktive olurlar. Hastanın inspiratuar gücü, ilacın hem inspiratuar akış oranı hem de inhale edilen ilaç oranı, büyük hacimli ilaç parçalarının küçük parçacıklara dönüşmesi ve bu parçacıkların aerosol olarak cihazdan salınması için gereken enerjiyi yaratır. KTİ'ler inhalasyon yoluyla ilaç salınımı sağlar. KTİ'ler, ölçülü doz inhalelerinin kullanımında ortaya çıkan zorlukların üstesinden gelmek amacıyla tasarlanmış ve kullanıcı memnuniyetiyle beraber tedavide istenen sonuca ulaşma hedefi güdülmüştür.

KTİ'nin Avantajları ve Dezavantajları

Tablo 14'te KTİ'lerin avantajları ve dezavantajları gösterilmiştir. El ve solunum koordinasyonu gerektirmediği için, hastanın nefes akımının cihazdaki ilacı harekete geçirecek kadar yeterli olması gerekir. Hastanın KTİ cihazının nasıl çalıştığını ve nasıl kullanılacağını iyi bilmesi gerekmektedir. Örneğin, hasta, nefesini KTİ cihazının içine vermemesi gerektiğini bilmelidir. Bu şekilde, ağızlık parçası içinde nem oluşumu ve tedavinin olumsuz yönde etkilenmesi engellenir. Aşağıdaki tabloda da daha detaylı verilen bu tür ve benzeri önlemler, KTİ cihazının hastalara anlatımında ve hastalar üzerinde başarıyı yakalama hususunda takipte yapılacak değerlendirmeleri uygulama esnasında, klinik uzmanları tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 14. Kuru toz inhalelerlerin avantaj ve dezavantajları
(Kaynak 1'den izinle yeniden düzenlenmiştir)

Avantajlar	Dezavantajlar
Küçük ve taşınabilir cihazlardır.	Hastanın inspiratuar kapasitesine bağımlı cihazlardır.
Üzerlerinde doz sayacı bulunur.	Hasta aldığı dozu tam olarak bilemez.
İtici gaz içermeyler.	Orofarengeal birikim nispeten yüksektir.
El ve solunum koordinasyon gerektirmez, solunum ile aktive olurlar.	Neme duyarlıdır (çevresel nem ve ağızlık içine üfleme ile verilen nem).
Hazırlık ve uygulama süreleri kısadır.	İlaç çeşitliliği sınırlıdır. Farklı ilaçlar için farklı KTİ vardır. Hastanın diğer cihazların uygulama şekilleriyle karıştırması olasıdır.

Kuru Toz İnhaler Çeşitleri

Günümüzde, KTİ'ler, doz içerikleri bakımından üç kategoriye ayrılır: Tek dozlu KTİ, çoklu doz birimli KTİ ve çok doz KTİ (Şekil 22). Tek doz KTİ'ler, tek dozluk ilaç içeren kapsüller teker teker ambalajlanırken, çoklu doz birimli KTİ'lerde üretici tarafından önceden ölçülerek ayarlanmış blisterlerden tek kullanımlık ilaç dozları yayılmaktadır. Üçüncü çeşit olan çok doz KTİ'ler, ya doz haznesindeki dozu ölçer ya da tekrarlanan dozu salıvermek için üretici tarafından hazırlanmış olan blister şeritler kullanır. KTİ'lerin değişik çeşitlerini göz önünde bulundurmazsak, hepsi de inhalelerde olması gereken aynı gerekli unsurları barındırırlar. Hepsinde ilaç haznesi, hava girişi, yığılma bölümü ve de ağızlık parçası bulunmaktadır. Bu parçaların tasarımı, KTİ'nin gerekli türbülansı başlatmasını ve parçaları taşıyıcı yüzeylerinden ayırıp büyük parçaları küçük parçacıklara dönüştüren, parça çarpışma olayının gerçekleşmesini sağlar.

Tek Doz KTİ

Tek doz KTİ'ler, delikli bir kapsülün içindeki toz ilacı boşaltma suretiyle çalışırlar. Aerolizer® (Schering-Plough, Kenilworth, NJ) ve HandiHaler® (Boehringer Ingelheim) tek doz KTİ'lere örnektir (Şekil 22). Aerolizer®, formoterol inhalasyonu için kullanılırken, HandiHaler®'den tiotropium uygulanmasında faydalanılır. Aerolizer®'in ve HandiHaler®'in şekilleri farklı olsa da, çalışma yöntemleri benzerdir. Tek doz KTİ kullanırken, kullanıcı her bir kapsülü ilaç haznesine yerleştirir. Ardından, tek dozluk kapsülü delerek cihazı kullanıma hazırlar. Tek doz KTİ'nin tek dezavantajı, her kullanım için doz yüklemekte harcanan vakittir. Hastalar, ayrıca, kapsüllerin ağızdan hap şeklinde içilmemesi gerektiği hususunda uyarılmalıdır.

Çoklu Doz Birimli KTİ

Diskhaler® (GlaxoSmithKline), çoklu doz birimli KTİ'lere bir örnektir. Bu cihazlar, 4 ile 8 ilaç blisteri içeren, döner çark aracılığıyla zanamivir uygulamasında kullanılır. Her bir blister, koruyucu kapak açıldığında otomatik olarak delinir ve bu da ilacın inhale edilmesine olanak sağlar. Diskhaler®'in kullanım sırasında akciğerlere yeterli ilaç depolanmasını sağlamak için inspiratuar akım hızı oranı 60L/dakika'dan fazla olmalıdır.

Çok Doz KTİ

Çok doz KTİ'ler, toz haznesindeki dozu ölçer veya blister şeritler aracılığıyla tek kullanımlık doz salarlar. Çok doz KTİ'lerin arasında en çok kullanılanlar Twisthaler® (Schering-Plough), Flexhaler® (Astra Zeneca, Wilmington, DE) ve Diskus®'dur (GlaxoSmithKline). Twisthaler®, mometazon furoat inhalasyonunda kullanılan bir tür çok doz KTİ'dir. Flexhaler® budesonid için ve Diskus® salmeterol, flutikazon ya da ikisinin kombinasyonu için kullanılan cihazlardır.

Twisthaler® ve Flexhaler®'de KTİ cihazındaki ağızlık iki bölümden oluşur: alt kısımda türbülans bölmesi ve üst kısımda ise ağızlık başlığı vardır. Oluklu olan bu ağızlık başlığının tasarımı, borunun içerisinde, parçacıkların yığıntı oluşturmaması için onların çarpışmasını sağlayan güçlü bir girdap oluşturur. Yeni bir Flexhaler®'i kullanırken, dik tutularak kullanılması ve iki kez çevrilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Twisthaler®'in ise ilk kullanımdan önce hazırlanmasına gerek yoktur.

Diskus®, tek tek blisterler halinde hazırlanmış 60 dozluk kuru toz ilaç içeren bir tür çok doz KTİ'dir. Blisterin ambalajlı olması ilacı, neme ve diğer çevresel faktörlere karşı korumaktadır. Dozu salan kolu kaydırınca folyo ambalajlı blister delinir ve doz inhalasyona hazır hale gelir. Diskus®'un kapağını kapatınca dozu salan kol otomatik olarak başlangıç pozisyonuna geri döner. Twisthaler®'de olduğu gibi Diskus® için de herhangi bir hazırlığa gerek yoktur.

Günümüzde Kullanılan Kuru Toz İnhaler Cihazlar

Şekil 22’de görüldüğü gibi, cihazın tasarımı, onun tek doz KTİ cihazı (her kullanımdan önce tek doz yükleme), çoklu doz birimli KTİ cihazı (4 ile 8 arasında değişen ilaç blisterleri yükleme) veya çok doz KTİ cihazı (bir aylık reçete içeren) olup olmadığını gösterir.



Şekil 22. Tasarım özelliklerine göre halen Amerika Birleşik Devletleri’nde bulunan kuru toz inhaler cihazlar (tasarım özelliklerinin açıklaması için metne bakınız).

KTİ Cihazının Performansını ve İlaç Dağılımını Etkileyen Faktörler

Solunum uzmanları ve hastalar aşağıdaki faktörlere dikkat etmelidir:

- **İç Direnç ve İnspiratuar Akım:** Her bir KTİ, doğru miktarda ilaç salınımının gerçekleşmesi için cihazın ne kadar inspiratuar akıma ihtiyaç duyduğunu belirleyen hava akımı iç direncine sahiptir. Örneğin, HandiHaler® Diskus®’a nispeten daha fazla direnç gösterir ve bu sebeple hastanın daha fazla inspiratuar çaba sarfetmesi gerekir. Hasta, KTİ ile inhalasyon yaptığı anda, ağızlık parçasının giriş ve çıkışındaki basınç farkı ile bir hava akımı oluşturur. Bu yüzden, kullanılan KTİ modeline göre, kuru tozu ilaç haznesinden, blisterden veya kapsülden alabilirler. Hastanın inspiratuar gücü de tozun daha küçük parçalara dönüşmesinde ayrıca önemlidir. Yüksek inspiratuar akımında, ilaç birikimini önlediği, küçük parçalara ayrılmasını ve akciğerlere ulaşımını artırdığı gibi, aşırı inspiratuar akımı, ilacın ağız boşluğuna yapışmasını artırır ve dolayısıyla akciğerlere ulaşım kapasitesini azaltır.
- **Hastanın İnspiratuar Akım Gücü (yeteneği):** KTİ’ler, hastanın yeterli inspiratuar akım üretebilme gücüne bağlıdır. Çok küçük çocuklar ve astım veya KOAH’a bağlı akut solunum yolu obstrüksiyonu olan hastalar, KTİ kullanımı esnasında yeterli inspiratuar akımı sağlayamayabilirler. Çok düşük inspiratuar akım, ilaç dağılımını, özellikle ince parçacıkların dağılımını azalttığı için, potansiyel KTİ hastaları mümkün olan en az inspiratuar akım üretebilme güçlerine göre değerlendirilmelidir.

- **Nem ve Rutubete Maruz Kalma:** Bütün KTİ cihazları nemden ve rutubetten etkilenir ve bu da içindeki ilacın kümelenmesine sebep olarak küçük parçalara ayrışmayı engeller. Bu nedenle kuru ve serin yerlerde muhafaza edilmelidirler. Kapsüller ve blisterler, çok doz yayılımı sağlayan haznelere oranla, ortam nemine karşı daha dayanıklıdır. Bu sebeple, Twisthaler® gibi hazne tasarımı olan cihazlar, mümkün olduğunca nemden korunmalıdır. Twisthaler®'i banyo gibi nemli yerlerden uzak tutmak kolay olsa da sahil, havalandırma sistemi olmayan evler ve araba gibi nemli ortamlardan uzak tutmak zordur. Bu tür durumlarda ÖDİ gibi, farklı aerosol sistemli bir ilaç veya farklı tasarımı olan KTİ cihazı gibi alternatifler düşünülebilir. Tüm KTİ'ler, özellikle de cihaz yatay pozisyonda iken, ağızlık içine üflenenden havadan da etkilenir. Bu yüzden, hastalar inhalasyon öncesi KTİ'den uzağa doğru nefes vermeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

İlaç Uygulama Teknikleri

Piyasada farklı KTİ cihazları bulunduğu için, solunum uzmanları aerosol tedaviyi vermeden ve hastalara evde kullanımı açıklamadan önce cihazların nasıl kullanıldığını dikkatle incelemelidirler. Uygulama Teknikleri 4'te gerekli talimatlar verilmiştir.

Uygulama Teknikleri 4. Kuru Toz İnhaler Cihazlar İçin Doğru Uygulama Basamakları

Tek dozlu KTİ cihazlar

Aerolizer®: Uygulamada hastanın yapması gerekenler:

1. Koruyucu kapağı çıkartın.
2. Cihazı alt kısmından tutarak, ağızlık parçasını saat yönünün aksine çevirin.
3. Kapsülü folyo ambalajdan uygulamadan hemen önce çıkartın (elinizde bekletmeyin).
4. Kapsülü inhale için kapsül boşluğuna yerleştirin.
5. Cihazı alt kısmından tutarak, ağızlık parçasını saat yönünde çevirin.
6. Kapsülü delmek için yandaki mandallara aynı anda (sadece bir kez) basın.
7. Başınızı dik tutun.
8. Aerolizer®'i ağızınızdan uzak tutarak nefesinizi boşaltın (cihazın içine üflemeyin).
9. Mandallar her iki yanda olacak şekilde cihazı yatay olarak tutun.
10. Ağızlık parçasını ağızınıza yerleştirin ve dudaklarınızı sıkıca kapatın.
11. Mümkün olduğu kadar hızlı ve derin bir nefes alın.
12. Cihazı ağızınızdan ayırın ve 10 saniye kadar nefesinizi tutun (nefesinizi 10 saniye tutamıyorsanız tutabildiğiniz kadar tutmaya çalışın).
13. Nefesinizi boşaltın (cihazın içine üflemeyin).
14. Ağızlık parçasını açın ve kapsül içinde ilaç kalıp kalmadığını kontrol edin, kalmışsa tekrar derin nefes alma işlemini uygulayın.
15. Bitmiş kapsülü çıkartın, cihaz içinde kapsül bırakmayın.
16. Ağızlık parçasını kapatın ve koruyucu kapağını takın.
17. Cihazı serin ve kuru bir yerde muhafaza edin.

HandiHaler®: Uygulamada hastanın yapması gerekenler:

1. Uygulamanın hemen öncesinde folyo ambalajı kenarından sıyrarak açın, kapsülü çıkartın (kapsülü elinizde bekletmeyin).
2. Koruyucu kapağı yukarı doğru çekerek açın.
3. Ağızlık parçasını yukarı doğru çekerek açın.
4. Kapsülü inhale için kapsül boşluğuna yerleştirin, hangi ucun yukarıda olduğu önemli değildir.
5. Bir klik sesi duyuncaya kadar bastırarak ağızlık parçasını kapatın, koruyucu kapak açık kalsın.
6. Cihazı ağızlık parçası yukarıda olacak şekilde dik tutun.
7. Yandaki mandala bir kez basın ve bırakın, bu işlem ile kapsülde ilacın serbest kalmasını sağlayacak bir delik açılacaktır.
8. HandiHaler®'i ağızınızdan uzak tutarak nefesinizi boşaltın (cihazın içine üflemeyin).
9. Ağızlık parçasını ağızınıza yerleştirin ve dudaklarınızı sıkıca kapatın.

Uygulama Teknikleri 4. (devamı)

HandiHaler®: (devamı)

10. Başınızı dik tutun.
11. Kapsülün cihaz içindeki hareketini duyacak kadar hızlı ve derin bir nefes alın.
12. Cihazı ağzınızdan ayırın ve 10 saniye kadar nefesinizi tutun (nefesinizi 10 saniye tutamıyorsanız tutabildiğiniz kadar tutmaya çalışın).
13. Nefesinizi boşaltın (cihazın içine üflemeyin).
14. Ağızlık parçasını açın ve kapsül içinde ilaç kalıp kalmadığını kontrol edin, kalmış ise tekrar derin nefes alma işlemini uygulayın.
15. Ağızlık parçasını açın, bitmiş kapsülü çıkartın, cihaz içinde kapsül bırakmayın.
16. Ağızlık parçasını ve koruyucu kapağını kapatın.
17. Cihazı serin ve kuru bir yerde muhafaza edin.

Çoklu doz birimli KTİ cihazlar

Diskhaler®: Uygulamada hastanın yapması gerekenler

1. Koruyucu kapağı çıkartın ve cihazın ve ağızlık parçasının temizliğini kontrol edin.
2. Kartuşu çekin ve her iki yanındaki çıkıntılara bastırarak tamamen çıkartın.
3. İlaç diskini döner çark üzerine yerleştirin.
4. Kartuşu yerine takın ve doz gösterge deliğinde ilaç diskini görününceye kadar bastırarak kartuşu kapatın. Cihaz alacağınız ilk doz için hazır hale gelmiştir.
5. Cihazı yatay pozisyonda tutun ve ilaç diskinin blisteri delininceye kadar üst kapağı kaldırın.
6. Kapağı tekrar eski haline getirin.
7. Diskhaler'i ağzınızdan uzak tutarak nefesinizi boşaltın (cihazın içine üflemeyin).
8. Ağızlık parçasını dişlerinizin arasına yerleştirin ve dudaklarınızı sıkıca kapatın, ağızlık parçasının hava deliklerini kapatmadığınızdan emin olun.
9. Mümkün olduğu kadar hızlı ve derin bir nefes alın.
10. Cihazı ağzınızdan ayırın ve 10 saniye kadar nefesinizi tutun (nefesinizi 10 saniye tutamıyorsanız tutabildiğiniz kadar tutmaya çalışın).
11. Nefesinizi yavaşça boşaltın (cihazın içine üflemeyin).
12. İkinci bir doz kullanmanız gerekiyorsa, kartuşu geri çekip ileri doğru iterek bir sonraki blisteri yükleyin, daha sonra 5. maddeden 11. maddeye kadar olan işlemleri tekrar edin.
13. Uygulamayı tamamladıktan sonra koruyucu kapağı kapatın. Nem almaması ve içindeki ilacın dökülmemesi için kalan blisterleri sağlam (delinmemiş) olarak muhafaza edin.

Tek dozlu KTİ cihazlar

Diskus®: Uygulamada hastanın yapması gerekenler:

1. Cihazın koruyucu kapağını çevirerek açın.
2. Cihazı yatay pozisyonda tutarak kurma kolunu soldan sağa doğru kaydırın.
3. Nefesinizi boşaltın (cihazın içine üflemeyin).
4. Ağızlık parçasını ağzınıza yerleştirin ve dudaklarınızı sıkıca kapatın.
5. Cihazı yatay pozisyonda tutmaya devam ederek hızlı ve derin bir nefes alın.
6. Cihazı ağzınızdan ayırın ve 10 saniye kadar nefesinizi tutun (nefesinizi 10 saniye tutamıyorsanız tutabildiğiniz kadar tutmaya çalışın).
7. Nefesinizi boşaltın (cihazın içine üflemeyin).
8. Koruyucu kapağı kapatın, cihazı serin ve kuru bir yerde muhafaza edin.
9. Cihaz içinde kalan dozları doz sayacından takip ederek, ilaç bittiğinde yeni bir cihaza geçin.

Twisthaler®: Uygulamada hastanın yapması gerekenler:

1. Cihazı alttaki pembe bölümden tutarak dik olarak tutun.
2. Doğru olarak doz yüklemesi için koruyucu kapağı çıkartırken cihazı dik tutmaya devam edin.
3. Koruyucu kapağı saat yönünün aksine çevirerek açın ve çıkartın.
4. Koruyucu kapak açılırken, doz sayacı bir sayı azalacaktır, bu işlem ile cihaza ilaç yüklenmesi tamamlanmıştır.

Uygulama Teknikleri 4. (devamı)

Twisthaler®: (devamı)

5. Pembe bölümün hemen üzerindeki ok işaretinin doz sayacı ile aynı hizaya geldiğinden emin olun.
6. Nefesinizi boşaltın (cihazın içine üflemeyin).
7. Twisthaler'i yatay pozisyona getirerek, ağızlık parçasını ağzınıza yerleştirin ve dudaklarınızı sıkıca kapatın.
8. Twisthaler'i yatay pozisyonda tutmaya devam ederek hızlı ve derin bir nefes alın.
9. Cihazı ağzınızdan ayırın ve 10 saniye kadar nefesinizi tutun (nefesinizi 10 saniye tutamıyorsanız tutabildiğiniz kadar tutmaya çalışın).
10. Nefesinizi boşaltın (cihazın içine üflemeyin).
11. Uygulamanın hemen sonrasında koruyucu kapağı kapatın, bir klik sesi duyuncaya kadar saat yönünde çevirin.
12. Kapak üzerindeki çentiğin doz sayacı ile aynı hizaya geldiğinden emin olun.
13. Cihazı serin ve kuru bir yerde muhafaza edin.

Flexhaler®: Uygulamada hastanın yapması gerekenler:

1. Koruyucu kapağı çevirerek çıkartın.
2. Doz yüklerken ağızlık bölümü yukarıda olacak şekilde Flexhaler®'i dik olarak tutun.
3. Doz yüklerken ağızlık parçasını tutmayın.
4. Doz yükleme bileziğini (tabandaki renkli kısım) sonuna kadar çevirin (hangi yöne çevirdiğiniz önemli değildir).
5. Daha sonra aksi yöne çevirin.
6. Doz yükleme bileziğini her iki yöne çevirirken de klik sesini duyun.
7. Nefesinizi boşaltın (cihazın içine üflemeyin).
8. Ağızlık parçasını ağzınıza yerleştirin ve dudaklarınızı sıkıca kapatın, derin ve güçlü bir nefes alın.
9. Cihazı ağzınızdan ayırın ve nefesinizi boşaltın.
10. Cihazın içine doğru üflemeyin.
11. Birden fazla doz almanız gerekiyorsa yukarıdaki basamakları tekrar edin.
12. Koruyucu kapağı çevirerek kapatın.
13. Ağızda pamukçuk oluşmasını önlemek için her uygulamadan sonra su ile ağzınızı çalkalayın, suyu yutmayın.

KTI cihazlarla alınan dozun doğru olması için yapılması gerekenler:

1. Cihazın kullanım talimatlarını okuyun ve uygulayın.
2. KTI cihazı temiz ve kuru olarak muhafaza edin.
3. Uygulama sırasında KTI cihazı uygun pozisyonda tutun.
4. İlaç kapsüllerinin ya da blisterin delindiğinden emin olun.
5. KTI cihaz içine doğru nefes vermeyin.
6. Hızlı ve güçlü nefes almayı unutmayın.
7. KTI cihaz içinde kalan doz miktarını takip edin.

Sorun Giderme: KTI cihazın çalışmaması

Nedenler

Parçaların doğru olarak birleştirilmemesi

Cihazın ilaç salıvermesinde sorun

KTI'nin bitmiş olması

Çözümler

Parçaların doğru bir şekilde birleştirilmiş olduğundan emin olun, gerekiyorsa tekrar birleştirin.

Yeni bir cihaza geçin.

Doz sayacını kontrol ederek cihaz içinde ilaç kalıp kalmadığından emin olun. İlaç kalmamış ise yeni bir KTI'ye geçin.

KTİ Cihazının Boşaldığını Nasıl Anlarız?

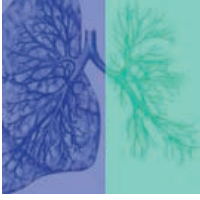
Tek Doz KTİ Cihazlar: Aerolizer® ve HandiHaler® gibi tek doz KTİ cihazlarda her doz için tek bir kapsül kullanılır ve her dozdan sonra dolu olan yeni bir kapsül kullanılır. Hastanın kapsül içindeki ilacın tamamını inhale edip etmediği kontrol edilmelidir. Eğer kapsül içinde ilaç kalırsa, kapsül yeniden cihaza konmalı ve inhalasyon tekrarlanmalıdır.⁶⁶ Kullanım sonrasında kapsül atılmalıdır. Reçete yenilenmesi, kalan kapsül sayısına göre ayarlanır.

Çoklu Doz Birimli KTİ Cihazlar: Diskhaler®, 4 ile 8 arasında değişen sayıda, doldurulabilir blister diskleri içeren bir cihazdır.⁶⁷ Cihazda doz sayacı bulunmadığından, kalan doz sayısı tüm blisterlerin kullanılıp kullanılmadığı gözlemlenerek bilinebilir. Tüm dozlar kullanıldıktan sonra disk atılmalıdır.

Çok Doz KTİ Cihazlar: Çok doz KTİ cihazlar, inhalerde kalan doz sayısını gösteren mekanik aygıtlarla beraber ortaya çıkmıştır.⁶⁶ Bu cihazlar, dozun bitmeye yakın olduğunu gösterir ve böylelikle hasta dozun biteceğini anlayıp eczaneden yeni bir inhaler alabilir. Çok doz KTİ cihaz çeşitlerinin doz sayaçları aşağıdaki gibidir:

	Flexhaler®	Twisthaler®	Diskus®
Doz Kabı	Hazne	Hazne	Blister Şerit
Doz Sayısı	60-120	30	60
Doz Göstergesi	“0”	“01”	Kırmızı rakamlar
Doz Göstergesinin Kastettiği Anlam	Göstergeler her doz yüklenimini saymasına rağmen tek dozdan sonra değil ancak 5 ve fazlası dozdan sonra göstergede yer alacaktır. Gösterge 10 dozluk aralıklardır. Eğer gösterge “0”ı gösterirse cihaz boşalmış demektir ve atılmalıdır.	Gösterge “01”i gösterirse dozun son doz olduğunu ve doldurulması gerektiğini bildirir.	Rakamlar kırmızıya dönüşürse cihazın içerisinde 5 doz kaldığını gösterir. Eğer ekranda “0” belirirse, içinde ilaç kalmadığını ve diskusun atılması gerektiğini bildirir.

Bakımı ve Temizliği: Lütfen “Enfeksiyon Kontrol” bölümünde yer alan temizleme talimatlarına bakınız.



Aerosol ilaç tedavisinden en iyi sonucu almak için cihaz seçimi çok önemlidir. Ortaya konan deliller, aerosol üreten üç tip cihazın, hasta tarafından doğru kullanıldığı sürece aynı derecede etkili olacağını ortaya koymaktadır.⁸ Aerosol üreten cihazların seçimindeki kriterler dört grupta toplanabilir: hasta ilişkili, ilaç ilişkili, cihaz ilişkili ve çevresel ve klinik faktörler.

Hasta İlişkili Faktörler

Hastanın Yaşı, Fiziksel ve Zihinsel Becerisi

Cihazlar hastanın yaşına, fiziksel ve zihinsel becerisine göre seçilmelidir. Solunum yollarının boyutu, solunum hızı ve akciğer hacmi^{13,68-74} gibi anatomik ve fizyolojik faktörler yaşa bağlı olarak değişmektedir. Hastanın fiziksel kapasitesi ve aerosol üreten cihazları kullanımındaki koordinasyonu gibi, cihazı ne zaman ve nasıl kullanacağına dair gerekli olan zihinsel kapasitesi de cihaz seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır.^{8,13,18,68,73,75-77} Aerosol cihazlar uygun kullanım açısından farklı gereksinimler öngörürler. Bebeklerde ve çocuklarda cihaz seçimine dair daha fazla bilgi için “Neonatal ve Pediyatrik Aerosol İlaç Uygulaması” bölümüne bakınız.

ÖDİ’ler el koordinasyonu ve tam bir inhalasyon tekniği uygulayamayan yetişkin ve yaşlılar için de iyi bir seçenek olmayabilir.^{75,78-80} Ayrıca, yeterli inspiratuar akımı ($\geq 40-60$ L/dak) yapamama durumu, KTİ gibi aerosol üreten cihazların kullanımını ortadan kaldırır.

Hastaların Tercihi

Aerosol cihazların seçiminde ve aerosol tedavinin etkili olmasında hastanın tercihi oldukça önemli bir faktördür. Hastalar genelde daha önce kullandıkları cihazları seçerler.⁸²⁻⁸⁴ Bu nedenle, aerosol cihazların seçimi hastanın ihtiyaçlarına ve tercihlerine göre uyarlanmalıdır.

İlaçla İlişkili Faktörler

İlacın Edinilebilirliği

Bazı ilaç formülleri sadece tek tip inhaleler mevcuttur. Eğer ilacın kendisi üç farklı tip aerosol cihazla da uygulanabiliyorsa, hekim hastanın ihtiyaç ve isteklerine göre aerosol üreten cihazı seçebilir.^{8,17,77} Aksi takdirde, sadece tek tip aerosol cihazıyla kullanılan ilaç o aerosol cihazının kullanımını zorunlu kılar.

Aerosol Tedavilerin Kombinasyonu

Birçok hastaya birden fazla inhale ilaç reçetelenmektedir. Tek tip aerosol cihazının kullanımı hastanın tedaviye alışmasını sağlarken, aynı zamanda farklı cihazların hastada neden olacağı kafa karışıklığı riskini en aza indirecektir.^{8,18,85}

Cihazla İlişkili Faktörler

Aerosol Cihazların Uygunluğu

Hasta için en uygun aerosol cihazını seçmek, cihaz uyumu açısından oldukça önemlidir. Kullanım kolaylığı, tedavi süresi, taşınabilirliği, temizliği ve her bir cihazın dayanıklılığı seçim aşamasında yol gösterebilir. Örneğin, kurtarıcı ilacın küçük, hafif ve taşınabilir olması gerekir ki hasta ihtiyacı olduğu anda kolayca ulaşabilsin.^{67,77} Nebülizatörler ise daha pahalı, taşınması zor, bir güç kaynağına ihtiyaç duyan ve düzenli bakım gerektiren cihazlar oldukları için daha az tercih edilirler. Diğer tüm faktörler eşitse, hastalara en uygun cihaz seçimi yapılmalıdır.

Aerosol Cihazın Dayanıklılığı

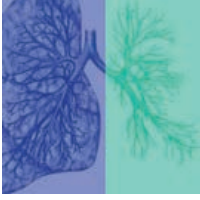
Seçilen aerosol cihazın, zahmetli tedaviye ve günlük temizleme koşullarına dayanabilmesi açısından oldukça sağlam olması gerekir. Ayrıntılı temizleme gerektiren cihazlar, düzenli olarak temizlik ve bakım yapmaya isteksiz olan hastalar için iyi bir seçim değildir.

Aerosol Cihazın Fiyatı ve Masrafı

Hastaya fazla masraf yaptırmayacak bir cihaz seçmek oldukça önemlidir. Hastalar maddi olarak karşılayamayacakları ilaç ve cihazları kullanamazlar.⁸⁸⁻⁹⁰ Tablo 3, 6 ve 7’de gösterildiği üzere, aerosol cihazların ve ilaçların fiyatı büyük oranda değişiklik göstermektedir. Hastaya maliyeti, hastanın sağlık sigortası olup olmamasına ve bu güvencenin tipine bağlıdır.⁷⁷ Eğer en iyi cihaz veya ilaç, hastanın alabileceği türden değilse, hastanın ihtiyaçlarına cevap veren en ucuz aerosol ilaç ve cihaz kombinasyonu belirlenmelidir. Bu nedenle, klinik ihtiyaçlarına cevap verecek ve maddi durumları yetecek şekilde, ilaç ve cihaz alma kararı hastayla beraber verilmelidir. Diğer faktörler sabit kaldığı takdirde, en ucuz aerosol cihaz ve ilaç kombinasyonu seçilmelidir.

Çevresel ve Klinik Faktörler

Aerosol tedavinin ne zaman ve nerede kullanılacağı cihaz seçimini etkiler. Örneğin, düzenli olarak günde bir veya iki kez, yatmadan önce veya kalktıktan sonra uygulanan tedavideki cihazın, acil durumlardaki gibi her an ulaşılabilir kadar portatif olmasına gerek yoktur. Ayrıca, gece geç vakitlerde uygulanan tedavinin diğer aile üyelerini uyandıracak gerekçesiyle çok ses çıkaran kompresörlerin küçük evlerde kullanılması uygun değildir. Hastaların diğer insanlarla aynı ortamlarda bulunduğu yerlerde, aerosole ikincil maruziyet bir faktör olabileceğinden ekshale aerosolü azaltan veya süzen cihazlar seçilmelidir.



Bebekler anatomik olarak yetişkinlerden farklıdır. Bu sebeple, aerosol ilaç uygulaması bebeklerde ve çocuklarda değişiklik gösterir. Yaşla ilişkili anatomik ve fizyolojik faktörler (solunum yollarının boyutu, solunum hızı, akciğerlerin hacmi gibi) kadar zihinsel beceri (cihazın ve ilacın nerede ve ne zaman kullanılabileceğini anlama gibi) ve fiziksel beceri (cihazı kullanabilme koordinasyonu) de, her gelişim aşamasında aerosol uygulama işleminin etkisini önemli ölçüde değiştirir.^{68-71,91} Solunum uzmanları bu farklılıkları net bir şekilde algıarlarsa, aerosol ilaçtan, daha az gelişmiş hastaların tedavisinde bile en iyi sonucu alabilirler. Bu bölüm, bebeklerde ve çocuklarda aerosol ilaç kullanımında en iyi sonucu sağlayan gelişmeleri ve çözüm yollarını incelemektedir.

Yaş ve Fiziksel Beceri

Aerosol cihazın seçimi, bebek ve çocuklarda aerosol tedaviyi başarılı kılmak adına oldukça önemlidir.^{68,76,91} Üç yaş altındaki çocuklara ağızlıkla uygulama güvenilir bir yöntem olmayabilir, bu da tedaviyi hem nebulizer hem de ÖDİ'ler için maske yoluyla yapmayı gerekli kılar.⁹¹⁻⁹⁵ Özellikle düşük tidal volümlerde valfli ara parçalar, bebek ve çocuklarda ÖDİ uygulamasında tercih edilen bir yöntemdir.^{93,94} Solunum paterni, inspiratuar akım hızları ve tidal volümler yaşla değişir. Dört yaş altındaki sağlıklı çocuklar bile, KTİ cihazlarının kullanımında olması istenen 60-90L/dak inspiratuar akım hızını istikrarlı bir şekilde, tam anlamıyla sağlayamayabilirler. Bu nedenle, solunum ile aktive olan nebulizerlerin veya KTİ cihazlarının kullanımı 4 yaşından küçük çocuklarda güvenilir olmayabilir.^{71,96}

Yaş ve Zihinsel Beceri

Aerosol cihazın seçimi, cihazı doğru kullanabilmek adına, hastanın yaşına ve zihinsel kapasitesine göre uyarlanmalıdır. Tablo 15'te çocuklarda kullanılan farklı tiplerdeki aerosol cihazları için tavsiye edilen yaşlar gösterilmektedir.^{68-70,96-99} Küçük hacimli nebulizerler ve valfli ara parça ile ÖDİ, bebeklere ve 5 yaşı geçmeyen çocuklara tavsiye edilmektedir. Üç yaşından küçük çocuklar ağızlık parçasını kullanamayacakları için, nebulizerler ve ÖDİ'ler maske aracılığıyla uygulanmalıdır.^{69,93,94} Yaşa bakılmaksızın, çocuk ağızlık parçasını rahatlıkla kullanabilecek duruma gelene kadar maske kullanılmalıdır. Beş yaş altındaki çocuklar, bazı özel nefes alma tekniklerini başaramayabilirler.^{69,70,96} Düşük tidal volüm ve kısa inspiratuar zamanlar nedeniyle solunumla aktive olan nebulizerler, sürekli nebulizasyona göre inhale edilen dozun oranını artırabilir.¹⁰⁰ Ancak ilaç uygulamak üç kat daha fazla zaman alır. Ayrıca zamanın kısıtlı olması ve kompresör nebulizerlerin taşınabilir olması sebebiyle, okul öncesi çocuklar için solunumla aktive olan nebulizerler daha az tercih edilmektedir.⁶⁹ Genelde, nefes kontrolü ve el-solunum koordinasyonu için gerekli zihinsel becerinin 5-6 yaşlarında geliştiği kabul edilmektedir.^{68,69,97} Çocuklar 4 ve üzeri yaşa ulaşır ulaşmaz, ÖDİ ve KTİ cihazlarının nasıl etkin bir şekilde kullanılacağını anlamaya başlarlar.^{71,96}

Tablo 15. Yaşa göre önerilen inhalasyon cihazları

İnhalasyon Cihazı	Yaş
Maske ile küçük hacimli nebulizer	≤ 3 yaş
Ağızlık parçası ile küçük hacimli nebulizer	≥ 3 yaş
Maske ile hazne ve ölçülü doz inhaler	< 4 yaş
Hazne ve ölçülü doz inhaler	≥ 4 yaş
Kuru toz inhaler	≥ 5 yaş
Ölçülü doz inhaler	≥ 5 yaş
Solunumla aktive olan ölçülü doz inhaler	≥ 5 yaş
Solunumla aktive olan nebulizer	≥ 5 yaş

Ağlayan Bebeklerde Aerosol İlaç Kullanımı

İnhale ilaçlar, bebeklere sakın oldukları ve yavaş solunum gerçekleştirdikleri esnada verilmelidir. Ağlama esnasında bebekler, inhale ettikleri dozun çoğunu üst solunum yollarında ve farenklerinde depolayıp yuttukları için^{69,70,102,103} aerosol ilacı akciğerlerine neredeyse hiç ulaştıramazlar.^{92,98,101,102} Bu nedenle, aerosol ilaçları uygulamadan önce çocuğun korkusunu en aza indireyecek yaklaşımları geliştirmek gereklidir. Oyun oynamak, bebekleri rahatlatmak ve diğer oyalama şekilleri, bu tekniklerden bazılarıdır. Aerosol ilaçlar, bebekleri uyandırmamak ve sarsmamak şartıyla onlar uyurken de verilebilir. Bebekleri ele alan bir araştırmada¹⁰⁴ uyku esnasındaki solunumda dozun akciğere daha çok ulaştığı görüldü de *in vivo* bir araştırmada çocukların %69'unun aerosol uygulaması sırasında uyandığı ve %75'inin de bu durumdan rahatsız olduğu gözlemlenmiştir.¹⁰⁵

Hasta-Cihaz Etkileşimi

Küçük çocuklara ve hatta bebeklere bile belli cihazlarda tercih hakları olduğu öğretilir. Bu da cihaz seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır. Çocuk ve ebeveyn tarafından seçilen bir cihazın kullanımı cihaza alışmayı, içe çekilen dozu ve istenilen klinik cevaba ulaşmayı artırmada yardımcı olabilir.

Ağızlık mı Maske mi?

Üç yaş üstü çocuklarda, ağızlık parçası ve maske aerosol ilaç alımında sıkça kullanılmaktadır. Araştırmalar standart pediatrik bir aerosol maskeden ziyade ağızlık parçasının kullanımıyla akciğerlere daha çok doz gittiğini^{100,106} ve bu sayede ağızlık parçasının çocukların klinik tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir.^{100,107,108} Sonuç olarak, ağızlık parçası kullanımı özendirilmeli fakat sürekli kullanımda maske kullanımı tercih edilmelidir.

Maskenin Yüze Sıkıca Yerleştirilmesinin Önemi

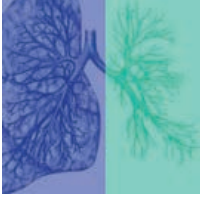
En iyi sonucu almak ve aerosolün göze kaçmasını önlemek için maskenin yüze oturması çok önemli bir faktördür. Maskenin yüzden 0.5 cm'lik uzaklaşması bile, çocuklarda ve bebeklerde inhale edilen ilacın oranını %50'den fazla bir oranda düşürür.¹⁰⁹⁻¹¹³ Başlangıçta, küçük bir çocuk kendini rahatsız edilmiş hissettiğinde maske kullanmayı reddedebilir. Buna karşın, ebeveynlerin bilinçlendirilmesi, oyunlar ve cesaretlendirme gibi faktörler çocuğun yüzüne maskeyi sıkıca yerleştirmek için gereklidir ve yakından gözetim, maskede oluşabilecek hata payını azaltacak ve aerosol ilaç alımını artıracaktır.

Maske mi havadan soluma mı?

Havadan soluma (blow-by), nebülizer aracılığıyla hastanın yüzüne uygulanan bir tür aerosol ilaç uygulama yöntemidir. Ağlayan ve ilacı kendi başına uygulayamayan bebeklerde sıkça kullanılan bir yöntem olmasına rağmen, cihazın yüze olan mesafesini artırdığı için maskeye nazaran aerosol ilaç alımını önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Bu nedenle, ortaya konan deliller, bu yöntemin etkisiz olduğunu ve kullanımının önlenmesi gerektiğini öne sürmektedir.^{93,109,114,115}

Ebeveyn ve Hasta Eğitimi

Çocuklar büyüdükçe cihazın da değiştirilmesi gerektiği düşünülürse, çocuklara ve onlarla ilgilenen kişilere aerosol cihazların kullanımı ve uygulaması hususunda en gerekli tedbirler öğretilmelidir. Bunun yanı sıra, çocuklar cihazın nasıl kullanılacağı hakkında yetersiz oldukları için aerosol ilaç alımına alışmakta sorun yaşayabilirler. Bu yüzden, solunum uzmanları, önceden belirlenen tedavi yöntemlerinin etkilerini, aerosol tedavinin önemini, aerosol cihazların doğru kullanımını, hastalara ve ailelerine açıklamalıdır. İlk eğitim verildikten sonra, bebek ve çocuklarda aerosol ilaç alımı ve alışkanlığını en yüksek seviyeye çıkarmak amacıyla öngörülen tedavinin sürekliliğini sağlamak gerekmektedir.



Inhalasyon cihazları enfeksiyon ajanları ile kontamine olabilir. Bu kontaminasyon doğrudan hasta kaynaklı olabileceği gibi, tedaviyi uygulayan kişiden ya da tedavi ortamından da kaynaklanabilir. Kistik fibrozis,²⁰⁻²² astım^{23,24} ve immün yetmezlik hastalarında¹¹⁸ nebulizer cihazların kontamine olduğu gösterilmiştir. Enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmadığında, inhalasyon cihazının kontaminasyonu solunum yollarında bakteri kolonizasyonuna neden olabilir.^{20-22,25,119} Bu nedenle nazokomiyal enfeksiyonları, hastanede yatma süresini ve hastane maliyetlerini azaltacak bir enfeksiyon kontrol yönetim sistemi belirlemek gereklidir.^{24,119,120}

Inhalan İlaç Uygulamalarında Enfeksiyon Kontrol Yönetim Sistemi

Hasta Eğitimi ve Farkındalığı

Hasta eğitimi: Evde kullanılan inhalasyon cihazlarının sıklıkla bakterilerle kontamine olduğu gösterilmiştir.^{23,24,121,122} Bu nedenle, hastalar veya tedavi hizmeti veren kişilerle yapılan enfeksiyon kontrol eğitim programlarında¹²³ inhalasyon cihazlarının temizlik ve bakımının önemi vurgulanmalı, sözlü ve yazılı talimatlar tekrarlanmalıdır.

Hasta uyumu: Kistik fibrozis hastalarının yaklaşık %85'i evde kullandıkları nebulizer cihazları dezenfekte edememektedir.¹²⁴ Cihaz temizliği ve dezenfeksiyonu ile ilgili üretici firma talimatlarının zorluklarına ek olarak, kişisel, sosyokültürel ve psikolojik faktörlerin de hasta uyumunu etkileyebildiği gösterilmiştir.¹²⁵ Tek kullanımlık donatımların sağlık sigortaları tarafından karşılanması ile her gün yeni parçanın kullanılması ve uyum konusunda hastaya destek olunması, enfeksiyon kontrolüne uyumu artırarak enfeksiyon riskini en aza indirebilir.

Inhalasyon Cihazlarının Temizlik ve Bakımı

Evde kullanılan cihazlarda enfeksiyonun ve cihaz arızalarının önlenmesi

Temizleme: Farklı inhalasyon cihazlarına ait temizleme talimatları aşağıda sunulmuştur.

- **Ölçülü doz inhaler cihazlar:** ÖDİ cihazlarının plastik bölümleri Tablo 16'da tarif edildiği şekilde en az haftada bir kez temizlenmelidir.^{126,127}

Tablo 16. ÖDİ ve Autohaler™ için temizleme talimatları

ÖDİ	Autohaler™
Haftada bir ve gerektiğinde temizleyin.	Haftada bir ve gerektiğinde temizleyin.
İlacın inhalerden püskürtüldüğü deliği kontrol edin.	Ağızlık parçasının kapağını çıkartın.
Delik içinde veya etrafında artıklar varsa inhaleri temizleyin.	Autohaler™'i baş aşağı çevirin.
Islanmaması için ilaç tüpünü plastik parçadan ayırın.	Ağızlığı temiz ve kuru bir bezle silin.
Plastik parçayı ılık su ile çalkalayın.	Autohaler™'in arka tarafına hafifçe vurun, böylece iç kısımdaki kapakçık aşağı iner ve püskürtme deliği görülür.
Gece boyunca kurumaya bırakın.	Kapakçığın yüzeyini kuru bir pamuklu çubuk ile temizleyin.
İlaç tüpü ve plastik parçayı tekrar birleştirin, ağızlık parçasının kapağını takın.	Ağızlık parçasının kapağını takın ve kurma kolunun aşağıda olduğundan emin olun.

- **Hazneler:** ÖDİ cihazlarla birlikte kullanılan hazneler, ilk kullanım öncesinde ve daha sonra belirli aralıklarla üretici firma talimatları doğrultusunda temizlenmelidir. Bu cihazların temizliğinde izlenecek basamaklar Tablo-17’de sunulmaktadır.

Tablo 17. Hazne ve katlanabilir torba için temizleme talimatları

Hazne	Katlanabilir torba
İki haftada bir ve gerektiğinde temizleyin	İki haftada bir ve gerektiğinde temizleyin
Cihazın parçalarını birbirinden ayırın	Cihazın parçalarını birbirinden ayırın
Parçaları sıvı deterjanlı ılık su içinde çalkalayarak yıkayın	Ağızlık parçasını plastik torbadan çıkartın
Silkeleyerek üzerlerindeki suyu atın	Ağızlık parçasını ılık su ile yıkayın
Parçaları dikey pozisyonda gece boyunca kurumaya bırakın	Gece boyunca kurumaya bırakın
Havlu ile kurulamayın (statik yüklenmeye ve ilacın çeperlere yapışmasına neden olur)	Tamamen kurduğunda parçaları birleştirin
Tamamen kurduğunda parçaları birleştirin	Plastik torba temizlenmemelidir, ama 4 haftada bir ya da gerektiğinde yenisiyle değiştirilmelidir

- **Kuru toz inhaler cihazlar:** KTİ cihazların doğrudan su ile temas edecek yöntemlerle temizlenmemesi gerektiği öncelikle vurgulanması gereken önemli konudur. Ayrıca, bu cihazlar daima nem almayacak şekilde muhafaza edilmelidir. KTİ temizliği konusunda kesin veriler olmamakla birlikte, üretici firmalar ağızlık parçasının temiz kuru bir bezle periyodik olarak temizlenmesini önermektedir.
- **Nebülizer cihazlar:** Evde kullanılan nebülizer her uygulama sonrasında temizlenmelidir. Uzun süre temizlenmeyen ve o şekilde kurumaya izin verilen nebülizerin tamamen temizlenmesi daha zordur. Kullanımdan hemen sonra nebülizeri çalkalamak ve yıkamak, enfeksiyon riskini azaltmada başarılı bir yöntemdir. Kistik Fibrozis Vakfı rehberine göre¹²⁸ nebülizer parçaları her uygulama sonrasında sıcak su ve sabunla dikkatlice yıkanmalıdır. Tablo 18’de jet nebülizerin temizlenmesi ile ilgili talimatlar verilmektedir. Mesh ve ultrasonik nebülizerler üretici firma tavsiyelerine uygun olarak temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Ayrıca, temizleme sırasında mesh nebülizerin gözenekli levhasına dokunulmaması gerektiği unutulmamalıdır.

Tablo 18. Jet nebülizer için temizleme talimatları

Her kullanımdan sonra temizleme	Haftada bir veya iki kez temizleme
Öncelikle ellerinizi yıkayın.	Öncelikle ellerinizi yıkayın.
Her tedaviden sonra parçaları birbirinden ayırın.	Her tedaviden sonra parçaları birbirinden ayırın.
Plastik boruları bir kenara ayırın, bunlar yıkanmamalıdır.	Plastik boruları bir kenara ayırın, bunlar yıkanmamalıdır.
Nebülizer haznesini ve ağızlık parçasını steril su veya distile suda çalkalayın.	Nebülizer parçalarını ılık suda bulaşık deterjanı ile yıkayın.
Silkeleyerek üzerlerindeki suyu atın.	Üretici firma önerilerine göre nebülizeri dezenfekte edin.
Emici bir havlu üzerinde kurumaya bırakın.	Parçaları aşağıdaki solüsyonlardan biri içinde dezenfekte edilmelidir:
Nebülizer haznesini ağzı kapalı plastik torba içinde muhafaza edin.	1 Bir birim çamaşır suyu, 50 birim su içinde 3 dakika
	2 %70'lik izopropil alkol içinde 5 dakika
	3 %3'lük hidrojen peroksit içinde 30 dakika
	4 Bir birim distile beyaz sirke (fermente etanol), 3 birim sıcak su içinde 1 saat (kistik fibrozis hastaları için önerilmez)
	Parçaları steril su veya distile suda çalkalayın.
	Silkeleyerek üzerlerindeki suyu atın ve parçaları emici bir havlu üzerinde kurumaya bırakın.
	Parçaları birleştirin ve nebülizeri kuru ve temiz bir çanta içinde muhafaza edin.

Dezenfeksiyon: Kontaminasyonu en aza indirmek için nebülizer parçalarının periyodik dezenfeksiyonu ve parçaların yenilenmesi tavsiye edilmektedir. Her üretici kendi cihazı ile ilgili farklı dezenfeksiyon yöntemi önermektedir. Bu nedenle dezenfeksiyon işleminde üreticiye özel talimatlar uygulanmalıdır. Dezenfeksiyon sonrasında kullanılmış olan solüsyonun parçalardan tamamen temizlenmesi de çok önemlidir. Hastaların uygulayabileceği farklı dezenfeksiyon yöntemleri şunlardır:

Nebülizer parçalarını;

1. 5 dakika süreyle kaynatmak. Bu uygulama sonrasında parçaların tekrar çalkalanması gerekli değildir.
2. 1 birim çamaşır suyu, 50 birim su içinde 3 dakika süreyle bekletmek.
3. 70'lik izopropil alkol içinde 5 dakika süreyle bekletmek.
4. %3'lük hidrojen peroksit içinde 30 dakika süreyle bekletmek.
5. 1 birim distile beyaz sirke (fermente etanol), 3 birim sıcak su içinde 1 saat süreyle bekletmek (kistik fibrozis hastalarında bu yöntemin uygulanması önerilmez).

Hasta nebülizer cihazını yukarıda tanımlanan yöntemlerden birisi ile haftada bir veya iki kez dezenfekte etmelidir. Jet nebülizer dezenfeksiyonunda kuarternler amonyum bileşiklerinin de kullanılabileceği, etkinliğinin deterjanla ön yıkamayı takiben %1.25'lik asetik asit içinde bekletme ile karşılaştırılabilir derecede olduğunu gösteren veriler vardır. Ayrıca, asetik asit içinde en az 1 saat bekletmek gerekirken, kuarternler amonyum bileşiği içinde sadece 10 dakika süreyle bekletmek yeterlidir. Bir hafta süreyle tekrar kullanılabilir olması da kuarternler solüsyonun diğer bir avantajıdır. Asetik asit solüsyonu ise sadece bir kez kullanılabilir.¹²⁹

Dezenfeksiyon sonrası sudan geçirme: Bu işlem için distile su ya da şişe suyu değil, steril su kullanılmalıdır.¹²⁸ Şebeke suyunun 5 dakika süreyle kaynatılması steril su elde etmek için yeterlidir.

Parçaların kurutulması ve nebulizerin saklama koşulları: Nemli kalması halinde bakteri üremesi kolaylaşacağı için, nebulizer parçaları tamamen kurutulmalı ve bir sonraki kullanıma kadar kuru ve temiz bir yerde muhafaza edilmelidir. Kurutma işlemini hızlandırmak için durulanmış parçalar birleştirilerek kısa bir süre nebulizer çalıştırılabilir. Temizleme, saklama ya da dezenfeksiyon işlemlerinde yapılan yanlışların nebulizer performansını zamanla azaltabileceği gösterilmiştir.¹³⁰ Nebulizer cihazlar üretici firmanın bakım ve temizleme talimatları doğrultusunda kontamine olmaktan korunmalıdır. İnhaler uygulamalarda kullanılan tüm cihazlarda bu gereklidir.

Hastane ya da polikliniklerde kullanılan cihazlarda enfeksiyonun ve cihaz arızalarının önlenmesi

Aerosol üreten cihazlar: Nebulizer cihazların bakterilerle kontamine olması hastane enfeksiyonlarına neden olmaktadır.^{131,132} Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC, Amerika Birleşik Devletleri) nebulizerlerin bir sonraki tedaviye kadar temizlenmiş, dezenfekte edilmiş, steril su ile çalkalandıktan sonra kurutulmuş olarak muhafaza edilmesini tavsiye etmektedir.¹³³ Ayrıca her hastane ya da polikliniğin, enfeksiyon verilerinin sürekli ve sistematik olarak toplanması, analizi ve yorumuna dayanan lokal enfeksiyon kontrol uygulamalarını belirleyebilecek bir enfeksiyon gözetim programı olmalıdır. Nebulizer cihazlar 24 saatte bir değiştirilmelidir.^{134,135} Bir nebulizer “sadece bir hasta içindir” şeklinde etiketlenmiş ise, bir hastada kullanılmalı ve sonra atılmalıdır.

İnhale ilaçlar: Çoklu doz nebulize ilaç formları da kontamine nebulizerler gibi hastane enfeksiyonlarının yayılmasında potansiyel bir kaynak olmaktadır.¹³⁶⁻¹³⁹ Bu nedenle mümkünse tek dozluk preparatların kullanımı önerilmektedir.¹³³ Bu uygulama ilaç solüsyonlarının kontamine edilmemesi açısından da önemlidir.

Enfeksiyon taşınması: Hastaya enfeksiyon taşınması, terapistin tedavi öncesi ve sonrasında ellerini su ve sabun ile yıkaması ya da el dezenfektanı ile temizlemesiyle azaltılabilir.^{140,141} El hijyenini tamamlayıcı bir yöntem olarak eldiven kullanılması da dikkate alınmalıdır. Solunum terapisti her hastada eldivenlerini değiştirmeli ve eldiveni çıkardıktan sonra ellerini temizlemelidir. Çünkü, eldiven takıldığında ellerde mikrobiyal kontaminasyonu, dolayısıyla enfeksiyon taşınmasını kolaylaştıran nemli bir ortam oluşmaktadır.^{30,142} Terapist aerosol ilaç uygulaması sırasında hava ile yayılan patojenleri inhale edebileceği için, yüz maskesi ve koruyucu gözlük ya da yüz maskesi ve yüz koruyucu kullanılmalıdır.

Enfeksiyon kontrol yönetim sistemine uyum: Enfeksiyon kontrol yönetim sistemi, ancak özverili ve bilgi sahibi solunum terapistlerinin bu sistemi uygulamaları ile etkili olabilir. Bu nedenle solunum terapistleri, aerosol ilaç uygulamalarında enfeksiyon kontrol yönetim sistemi tarafından ortaya konmuş olan protokolleri yerine getirme konusunda uygun bir şekilde eğitilmelidir.

Enfeksiyon gözetimi: Solunum terapistlerinin uyguladığı enfeksiyon kontrol aktivitelerini periyodik olarak değerlendirmek için, basit ve pratik enfeksiyon gözetim tedbirlerinin belirlenmesi hastaneler için temel bir zorunluluktur.

Solunum terapistlerinin iş sağlığı ve güvenliği

Solunum terapistleri sadece inhalan ilaçlara maruz kalma riski ile değil, tedavi sırasında hastalık etkenlerini inhale etme riski ile de karşı karşıya kalmaktadır. Solunum terapistleri için iş sağlığı ve güvenliğinin unsurları aşağıda sunulmaktadır.

Sağlık değerlendirmesi ve immünizasyon: Solunum terapistlerinin enfeksiyon yönüyle tarama ve immünizasyon işlemleri çalıştıkları sürece yerine getirilmelidir.

El hijyeni: El hijyeninin solunum yolu virüslerinin bulaşmasını azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir.^{31,141,143-145} Hasta bakımı sırasında ellerini yıkayan sağlık çalışanlarında solunum yolu enfeksiyonuna yakalanma riski daha azdır.^{31,143-145}

Koruyucu donatılar: Solunum terapistlerine, gerektiğinde kullanacakları maske ve göz koruyucusu gibi kişisel koruyucu donatılar sağlanmalıdır.

Havalandırma sistemi: Bu tür sistemler oda havasını bir saat içinde 6-10 kez değiştirmekte³¹ ve hasta odasında havadaki bulaştırmacıların %99.9'unu 69 dakika içinde uzaklaştıran negatif basınçlı bir ortam oluşturmaktadır.³²

Filtreli nebülizerler: Nebülizerin ekshalasyon bölümüne bir filtre takılması, hastane ve polikliniklerde görev yapan solunum terapistlerinin enfeksiyondan korunmasında ve maruz kaldıkları aerosol ilaç miktarını azaltmada yardımcı olabilir.

Hastaların inhalasyon cihazı uygulamalarında bazı sorunlarla karşılaşmaktadır. Bu sorunları bilmek hasta eğitiminde solunum terapistlerine yol gösterici olabilir. Aynı zamanda terapisti hastalık kontrolü kötü olan hastanın değerlendirilmesine yönlendirebilir. Tedavi uyumsuzluğu ve cihaz kullanımında yapılan hatalar inhalasyon tedavisinin etkinliğini azaltabilmektedir. Hava yolu hastalığı kontrol altına alınamayan hastalarda tedavi değişikliklerine geçmeden önce, tedaviye uyum ve cihaz uygulamaları değerlendirilmeli ve öncelikle bu sorunlar giderilmelidir.

Hasta uyumu

Diğer tedavilerde olduğu gibi, inhalasyon tedavilerinde de genel sorun hasta uyumudur. “Uyum” hastanın verilmiş olan tedaviye bağlı kalması, sürdürmesidir. “Uyuncu” ise tedavi ile ilgili yapılması gerekenleri hastadan istenildiği şekilde yerine getirmektir. İnhalasyon tedavilerinde hasta uyumunu takip edebilmek için birçok yöntem vardır; eczacı görüşmeleri, doğrudan hastadan bilgi alma, kullanılan dozların hesaplanması veya inhalasyon cihazlarına eklenecek elektronik takip cihazları gibi. İnhalere takılan takip cihazı en doğru ve objektif yöntem olarak kabul edilmektedir. Bir çalışmada hastanın tuttuğu günlük kayıtlarına göre median beta2 agonist kullanımı %78 iken, elektronik ÖDİ monitöründen elde edilen veriler, beta2 agonist kullanımının sadece %48 olduğunu ortaya koymuştur.¹⁴⁶ Terapistler, hastaların kullandıkları ilaç miktarını olduğundan fazla gösterme gibi bir eğilimde olabileceklerini bilmelidir. Tedavi uyumsuzlukları, “kasıtsız” ve “kasıtlı” uyumsuzluk olarak sınıflandırılır. Tablo 19’da her iki tür uyum sorununun tanımı ve örnekleri sunulmaktadır.¹²⁵

Tablo 19. İnhalasyon tedavilerine uyumsuzluk türleri ve bunları kolaylaştırıcı faktörler
(Kaynak 1 ve 125’ten izinle yeniden düzenlenmiştir)

Kasıtsız Faktörler: Tedaviyi Tam Olarak Anlamamak Düzenlenmiş tedaviyi yanlış anlamak: • Hekim – hasta iletişiminde yetersizlik • Terapist – hasta iletişiminde yetersizlik Konuşulan dili anlamama	Kasıtlı Faktörler: Tedaviyi Anlamak, Ancak Tam Olarak Uymamak Hastanın inandıkları: • Düzenli tedavi aslında gerekli değil • Bu gerçek bir hastalık değil • Ailemden ilgi görüyorum ve okula gitmiyorum • Tedavi çok pahalı • Yan etkilerden endişe ediyorum • Tedaviden fayda görmüyorum Hastanın unutkanlığı Hastanın stresi ve yoğun iş yaşamı Tedavinin karmaşık ve dikkat gerektirir olması Psikolojik faktörler (ör: depresyon)
--	--

Kasıtsız uyumsuzluk nedenlerinden birisinin de, tedaviyi yanlış anlama nedeniyle inhalasyon cihazı kullanımında yapılan hatalar olduğu görülmektedir. Bu tür hatalar hastanın eğitimi ile giderilebilir. Kusursuz, hata oranı düşük ve yapılan hatayı bildiren bir inhalasyon cihazı halen yoktur. ÖDİ, hasta eğitimi yeterli değilse kullanımı zor bir cihaz olarak bilinir. Bu soruna çözüm olarak sunulan valfli hazne ve ara parça kullanımı da başka bazı sorunları beraberinde getirmektedir. KTİ cihazlar da, ÖDİ’ye göre kısmen daha kolay kullanılabilen cihazlar olarak tanıtılmıştır.^{147,148} Parçalarını birleştirme, doğru temizleme ve bakımda sorunlar olmayabileceğini varsaydığımızda,

muhtemelen hasta için kullanımı en kolay inhaler türü nebülizer cihazlardır denebilir. Bununla birlikte, her inhalasyon cihazında birtakım sorunlar olabilir. Tablo 20’de inhalasyon cihaz türlerine ait sık gözlenen hatalar sunulmaktadır.^{125,147,148}

Tablo 20. İnhalasyon cihazlarında gözlenen genel sorunlar, dezavantajlar ve uygulama hataları (Kaynak 1 ve 126’dan izinle yeniden düzenlenmiştir)

Ölçülü Doz İnhaler Cihazlar

Uygulama hataları

- ÖDİ aktivasyonu ve inhalasyon arasında uyumu sağlayamamak
- İnhalasyon sonrasında nefesi yeterli sürede tutamamak
- Çok hızlı nefes alarak inhalasyon yapmak
- Kullanım öncesinde cihazı yeterince çalkalamamak ya da kullanıma hazırlamamak (priming)
- Aerosolün boğaza değmesiyle inhalasyonu sonlandırmak
- İnhalasyon öncesi nefesi boşaltmamak
- İnhalasyona başlamadan cihazı aktive etmek
- Bir inhalasyon süresince cihaza birden fazla kez basmak
- Cihazı ağza yerleştirip burundan nefes almak
- Cihazın aktivasyonu sırasında nefes vermek
- İnhalerin yanlış ucunu ağza yerleştirmek
- İnhaleri ters tutmak
- Ağızlık parçasının kapağını çıkarmadan inhalasyon yapmak
- Bitmiş inhaleri kullanmaya devam etmek
- Cihazı temiz tutmamak
- İlaç bitti zannederek kalan dozları ziyan etmek

Yetersiz hasta eğitimi

Hastanın algılama – öğrenme kapasitesinde yetersizlik

El kaslarında güçsüzlük veya elde hareket kısıtlılığı

Ideomotor dispreksi (karışık motor hareketleri yapamama)

Hazne

Hazne parçalarının yanlış birleştirilmesi

Elektrostatik yüklenmeyi gidermemek (ilacın çepere yapışmasına neden olur)

Cihaz içine ilaç uyguladıktan sonra inhalasyonda geç kalmak

Çok hızlı inhalasyon yapmak

Hazne içine birden fazla dozda ilaç uygulamak

Hastanın cihaz ve uygulama hakkında bilgilendirilmemiş olması

Kuru Toz İnhaler Cihazlar

Uygulama hataları

- Doz yüklerken cihazı uygun pozisyonda tutmamak
- İlacın paketini açmada zorlanmak
- Uygularken cihazı yanlış tutmak
- Kullanıma hazırlama (priming) hataları
- İnhalasyon öncesinde nefesi boşaltmamak
- Nefesini ağızlık parçasına doğru boşaltmak
- Yeterince güçlü (hızlı ve derin) inhalasyon yapmamak
- İnhalasyon sonrası nefesi yeterli süre tutmamak
- İnhalasyon sonrası nefesi cihazın içine vermek

Çoklu toz KTİ cihazların nemli ortamlarda saklanması veya kullanılması (ince partikül oluşumu azalır)

Hastanın cihaz ve uygulama hakkında bilgilendirilmemiş olması

Tablo 20. İnhalasyon cihazlarında gözlenen genel sorunlar, dezavantajlar ve uygulama hataları (devamı)

Nebülizer Cihazlar

Cihazın parçalarını doğru şekilde birleştirmemek
İlaç haznesini dik tutmamak ve ilacı dökmek
Ağızlık parçasını nebulizasyon süresince ağızda tutmamak
Ağız solunumu yapmamak

ÖDİ cihazlarda sık gözlenen hasta hataları

Solunum ile el arasında koordinasyonu ayarlayamama ÖDİ cihazlar için bir sorun olarak uzun süredir bilinmektedir, ancak hastaların bu cihazları kullanırken yapabileceği başka potansiyel hatalar da vardır (Tablo 20). Kullanım öncesinde ÖDİ'nin çalkalanmaması cihazdan doğru dozda ilaç salınmasını etkiler. Aynı şekilde ÖDİ'nin kullanıma hazırlanmadan (priming) uygulanması da doğru dozda ilaç salınımına etki eder. ÖDİ cihazlarda kalan ilaç miktarını gösterecek bir doz sayacının olmaması kullanıcı için gerçek ve önemli bir sorundur. Doz sayacı ayrıca satın alınabilir, ama bu ek bir maliyete neden olmaktadır. Bir araştırmada, hastaların %72'sinin ÖDİ cihazlarını bastıklarında hiçbir ses gelmeyinceye kadar kullanmaya devam ettikleri gösterilmiştir.⁹⁰ Bir ÖDİ, üzerinde belirtilen sayıda doz geçilmiş olsa bile, basıldığında sadece itici gazdan oluşan ya da çok az ilaç içeriği olan sprey çıkarmaya devam edebilir. Bu nedenle solunum terapisti, ÖDİ içinde kalan dozun takip edilmesinin ne kadar önemli olduğunu hastasına öğretmek zorundadır.

Hazne ve ara parça cihazlarda sık gözlenen hasta hataları

Hastaların hazne ve ara parça uygulamalarında yaptıkları hatalar Tablo 20'de sıralanmıştır. Parçaların hatalı birleştirilmesi potansiyel bir problemdir. ÖDİ'ye basma ile hazneden inhalasyon arasındaki süre uzarsa alınan doz azalabilir. İdeal olan ağızlık parçasını dudaklar arasına alıp, yavaş ve uzun bir inhalasyona başlarken ÖDİ'ye basılmasıdır. ÖDİ içine birden fazla doz aynı anda uygulanırsa akciğerlere iletilecek ilaç miktarı azalır (orofarinkse takılacak büyük partiküller oluştuğu için). İlk kez kullanılacak ya da yeni temizlenmiş bir haznede elektrostatik yüklenme nedeniyle uygulanan ilaç cihazın çeperlerine yapışacaktır. Bunu gidermek için ya iyonik bir deterjanla cihaz yıkanır ve durulanmadan kurutulur ya da kullanmadan önce hazne içine 10-20 doz ilaç uygulanarak çeperlerin ilaca doyması sağlanır.^{33,149} Diğer bir yöntem ise elektrostatik yüklenme özelliği olmayan bir hazne modeli satın almaktır.

KTİ cihazlarda sık gözlenen hasta hataları

Hastaların KTİ uygulamalarında da birtakım sorunlar tespit edilmiştir (Tablo 20). Uygulanması gereken temel basamaklara göre tanımlandığında, hata oranlarının KTİ ve ÖDİ cihazlarda benzer olduğu gözlenmiştir.³⁴ KTİ cihazlardaki talihsiz yönlerden birisi de, piyasada bulunan örneklerinin her birinin farklı bir tasarımda olmasıdır. Görünümleri farklı bu cihazların kullanıma hazırlama ve doz yükleme özelliklerinde de birtakım farklılıklar vardır.¹⁴⁷ En fazla gözlenen hatalardan bir tanesi de KTİ cihazın doğru pozisyonunda tutulmamasıdır. Bu hata cihaza doz yükleme ve kullanıma hazırlamayı doğrudan etkilemektedir.

KHN cihazlarda sık gözlenen hasta hataları

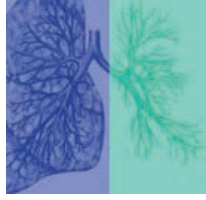
Küçük hacimli nebülizer cihazlarla ilgili sorunlar hastaların yaptığı hatalardan çok, bu tür cihazların genel dezavantajları ile ilişkilidir (Tablo 20). Bu dezavantajlar cihazların büyük ve taşınabilir olmaması, bir güç kaynağına ihtiyaç duyulması ve tedavi uygulama süresinin uzun olmasıdır. Yine de, tüm inhalasyon cihazları arasında hastalar için kullanması en kolay olan cihaz nebülizerdir. Ayrıca günümüzde nebülizer teknolojisi, cihaz boyutlarını küçültme, güç kaynağı

ihtiyacını ortadan kaldırma, daha kısa sürelerde tedaviyi uygulama ve ekshalasyonla olan ilaç kayıplarını azaltma yönünde ilerlemektedir.

Hasta eğitimi ve değerlendirilmesi

İnhalasyon cihazlarının tür ve çalışma şekillerindeki çeşitlilik giderek artmaktadır. Aynı grup cihazlarda bile farklılıklar gözlenmektedir (örnek: KTİ cihazlar). Bu durum cihaz uygulamalarında karışıklıklara ve hatalara neden olmaktadır. Hastanın doğru kullanmasını sağlayabilmek için, klinisyenlere aşağıda sıralanan genel basamaklara uyulması tavsiye edilmektedir:

1. Hastalara eğitim vermeye başlamadan önce, cihaz uygulama talimatlarını gözden geçirin ve demo cihaz ile pratik yapın.
2. Hastaya cihaz kurulumu ve doğru uygulama tekniğini gösterirken bir kontrol listesi kullanın.
3. Hastaya cihaz kullanımı (cihaz uygulama broşürü) ve tedavi planı ile ilgili yazılı talimatlar verin.
4. Hastaya cihaz kullanım pratiği yaptırın ve gözlemleyin.
5. Her takip vizitinde hastanın cihaz uygulama şeklini kontrol edin.
6. Her takip vizitinde hastanın inhalasyon tedavisine yaklaşımını gözden geçirin (ne zaman kullandığı, ilaçtan beklentisi, ilaç temin etme sıklığı).
7. Hava yolu hastalığı kontrol altına alınamıyor ise, inhalasyon cihazı kullanım hatalarını veya tedavi uyumsuzluğunu öncelikle aklınıza getirin.



1. Hess DR, Myers TR, Rau JL. A guide to aerosol delivery devices for respiratory therapists. American Association for Respiratory Care, Dallas, Texas 2005.
2. Rau JL Jr. Respiratory care pharmacology. St. Louis: Mosby; 2002.
3. Newman S, Hollingworth A, AR C. Effect of different modes of inhalation on drug delivery from a dry powder inhaler. *Int J Pharm* 1994; 102:127-132.
4. Newman SP, Pavia D, Moren F, et al. Deposition of pressurised aerosols in the human respiratory tract. *Thorax* 1981; 36(1):52-55.
5. Newman SP, Woodman G, Clarke SW, Sackner MA. Effect of InspirEase on the deposition of metered-dose aerosols in the human respiratory tract. *Chest* 1986; 89(4):551-556.
6. Lewis RA, Fleming JS. Fractional deposition from a jet nebulizer: how it differs from a metered-dose inhaler. *Br J Dis Chest* 1985; 79(4):361-367.
7. Fink JB. Humidity and aerosol therapy. In: Mosby's respiratory care equipment. St. Louis MO: Mosby-Elsevier Inc; 2010:91-140.
8. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/ American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005; 127(1):335-371.
9. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. Influence of particle size and patient dosing technique on lung deposition of HFA-beclomethasone from a metered dose inhaler. *J Aerosol Med* 2005; 18(4):379-385.
10. Geller DE. New liquid aerosol generation devices: systems that force pressurized liquids through nozzles. *Respir Care* 2002; 47(12):1392-1404.
11. Dulfano MJ, Glass P. The bronchodilator effects of terbutaline: route of administration and patterns of response. *Ann Allergy* 1976; 37(5):357-366.
12. Gardenhire DS. Airway pharmacology. In: Egan's fundamentals of respiratory care. St Louis MO: Mosby Elsevier; 2009:667-692.
13. Fink JB. Aerosol drug therapy. In: Egan's fundamentals of respiratory care. St Louis MO: Mosby Elsevier; 2009:801-842.
14. Babu KS, Marshall BG. Drug-induced airway diseases. *Clin Chest Med* 2004; 25(1):113-122.
15. Leuppi JD, Schnyder P, Hartmann K, et al. Drug-induced bronchospasm: analysis of 187 spontaneously reported cases. *Respiration* 2001; 68(4):345-351.
16. Steckel H, Eskandar F. Factors affecting aerosol performance during nebulization with jet and ultrasonic nebulizers. *Eur J Pharm Sci* 2003; 19(5):443-455.
17. O'Callaghan C, Barry PW. The science of nebulised drug delivery. *Thorax* 1997; 52(Suppl 2):S31-S44.
18. Hess DR. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. *Respir Care* 2008; 53(6):699-723.
19. Ip AY, Niven RW. Prediction and experimental determination of solute output from a Collison nebulizer. *J Pharm Sci* 1994; 83(7):1047-1051.
20. Pitchford K, Corey M, Highsmith A, et al. Pseudomonas species contamination of cystic fibrosis patients' home inhalation equipment. *J Pediatr* 1987; 111(2):212-216.
21. Rosenfeld M, Emerson J, Astley S, et al. Home nebulizer use among patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998; 132(1):125-131.
22. Vassal S, Taamma R, Marty N, et al. Microbiologic contamination study of nebulizers after aerosol therapy in patients with cystic fibrosis. *Am J Infect Control* 2000; 28(5):347-351.
23. Barnes KL, Clifford R, Holgate ST, et al. Bacterial contamination of home nebuliser. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295(6602):812.
24. Wexler MR, Rhame FS, Blumenthal MN, et al. Transmission of gram-negative bacilli to asthmatic children via home nebulizers. *Ann Allergy* 1991; 66(3):267-271.
25. Jakobsson BM, Onnered AB, Hjelte L, Nystrom B. Low bacterial contamination of nebulizers in home treatment of cystic fibrosis patients. *J Hosp Infect* 1997; 36(3):201-207.
26. Carnathan B, Martin B, Colice G. Second hand (S)-albuterol: RT exposure risk following racemic albuterol (Abstract). *Respir Care* 2001; 46(10):1084.
27. Dimich-Ward H, Wymer ML, Chan-Yeung M. Respiratory health survey of respiratory therapists. *Chest* 2004; 126(4):1048-1053.
28. Christiani DC, Kern DG. Asthma risk and occupation as a respiratory therapist. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(3):671-674.
29. Kern DG, Frumkin H. Asthma in respiratory therapists. *Ann Intern Med* 1989; 110(10):767-773.
30. Rhinehart E, Friedman MM. Personal protective equipment and staff supplies. In: Infection control in home care (An official APIC publication). Gaithersburg MD: Aspen Publishers, Inc.; 2006:61-69.
31. Gamage B, Moore D, Copes R, et al. Protecting health care workers from SARS and other respiratory pathogens: a review of the infection control literature. *Am J Infect Control* 2005; 33(2):114-121.
32. Segal-Maurer S, Kalkut G. Environmental control of tuberculosis: continuing controversy. *Clin Infect Dis* 1994; 19(2):299-308.
33. Dennis JH. Standardization issues: in vitro assessment of nebulizer performance. *Respir Care* 2002; 47(12):1445-1458.
34. Hess D, Fisher D, Williams P, et al. Medication nebulizer performance. Effects of diluent volume, nebulizer flow, and nebulizer brand. *Chest* 1996; 110(2):498-505.
35. Dennis JH. A review of issues relating to nebulizer standards. *J Aerosol Med* 1998; 11(Suppl 1):S73-S79.
36. Welch MJ. Nebulization therapy for asthma: a practical guide for the busy pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47(8):744-756.
37. Rau JL, Ari A, Restrepo RD. Performance comparison of nebulizer designs: constant-output, breath-enhanced, and dosimetric. *Respir Care* 2004; 49(2):174-179.
38. Alvine GF, Rodgers P, Fitzsimmons KM, Ahrens RC. Disposable jet nebulizers. How reliable are they? *Chest* 1992; 101(2):316-319.
39. Camargo CA Jr, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4):CD001115.
40. Everard ML, Evans M, Milner AD. Is tapping jet nebulizers worthwhile? *Arch Dis Child* 1994; 70(6):538-539.
41. Malone RA, Hollie MC, Glynn-Barnhart A, Nelson HS. Optimal duration of nebulized albuterol therapy. *Chest* 1993; 104(4):1114-1118.
42. Newman SP. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir Care* 2005; 50(9):1177-1190.
43. Gross G, Cohen RM, Guy H. Efficacy response of inhaled HFA-albuterol delivered via the breath-actuated Autohaler inhalation device is comparable to dose in patients with asthma. *J Asthma* 2003; 40(5):487-495.
44. Newman SP, Weisz AW, Talaei N, Clarke SW. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurized aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax* 1991; 46(10):712-716.
45. Everard ML, Devadason SG, Summers QA, Le Souef PN. Factors affecting total and "respirable" dose delivered by a salbutamol metered dose inhaler. *Thorax* 1995; 50(7):746-749.
46. Niven RW, Kacmarek RM, Brain JD, Peterfreund RA. Small bore nozzle extensions to improve the delivery efficiency of drugs from metered dose inhalers: laboratory evaluation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(6 Pt 1):1590-1594.
47. Pedersen S. The importance of a pause between the inhalation of two puffs of terbutaline from a pressurized aerosol with a tube spacer. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77(3):505-509.
48. Pedersen S, Steffensen G. Simplification of inhalation therapy in asthmatic children. A comparison of two regimes. *Allergy* 1986; 41(4):296-301.

49. Dolovich M, Ruffin RE, Roberts R, Newhouse MT. Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers. *Chest* 1981; 80(6 Suppl):911-915.
50. Lawford P, McKenzie. Pressurized bronchodilator aerosol technique: influence of breath-holding time and relationship of inhaler to the mouth. *Br J Dis Chest* 1982; 76(3):229-233.
51. Thomas P, Williams T, Reilly PA, Bradley D. Modifying delivery technique of fenoterol from a metered dose inhaler. *Ann Allergy* 1984; 52(4):279-281.
52. Unzeitig JC, Richards W, Church JA. Administration of metered-dose inhalers: comparison of open- and closed-mouth techniques in childhood asthmatics. *Ann Allergy* 1983; 51(6):571-573.
53. Chhabra SK. A comparison of "closed" and "open" mouth techniques of inhalation of a salbutamol metered-dose inhaler. *J Asthma* 1994; 31(2):123-125.
54. Newman S, Clark A. Inhalation techniques with aerosol bronchodilators. Does it matter? *Pract Cardiol* 1983; 9:157-164.
55. Holt S, Holt A, Weatherall M, et al. Metered dose inhalers: a need for dose counters. *Respirology* 2005; 10(1):105-106.
56. Ogren R, Baldwin J, Simon R. How patients determine when to replace their metered dose inhalers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75(6 Pt 1):485-489.
57. Rubin BK, Durotoye L. How do patients determine that their metered-dose inhaler is empty? *Chest* 2004; 126(4):1134-1137.
58. Schultz RK. Drug delivery characteristics of metered-dose inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96(2):284-287.
59. Cain WT, Oppenheimer JJ. The misconception of using floating patterns as an accurate means of measuring the contents of metered-dose inhaler devices. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87(5):417-419.
60. Brock TP, Wessell AM, Williams DM, Donohue JF. Accuracy of float testing for metered-dose inhaler canisters. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002; 42(4):582-586.
61. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: integration of dose-counting mechanisms into MDI drug products. Rockville MD, 2003.
62. Sheth K, Wasserman RL, Lincourt WR, et al. Fluticasone propionate/salmeterol hydrofluoroalkane via metered-dose inhaler with integrated dose counter: Performance and patient satisfaction. *Int J Clin Pract* 2006; 60(10):1218-1224.
63. Simmons MS, Nides MA, Kleerup EC, et al. Validation of the Doser, a new device for monitoring metered-dose inhaler use. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(3):409-413.
64. Julius SM, Sherman JM, Hendeles L. Accuracy of three electronic monitors for metered-dose inhalers. *Chest* 2002; 121(3):871-876.
65. Williams DM, Wessell A, Brock TP. The Doser external counting device. *Chest* 1999; 116(5):1499.
66. American College of Chest Physicians. Patient instructions for inhaled devices in English and Spanish. Northbrook IL, 2006.
67. Rau JL. The inhalation of drugs: advantages and problems. *Respir Care* 2005; 50(3):367-382.
68. Fink JB, Rubin BK. Aerosol and medication administration. In: Czerviske MP, Barnhart SL, editors. Perinatal and pediatric respiratory care. St Louis MO: Elsevier Science; 2003.
69. Everard ML. Aerosol delivery to children. *Pediatr Ann* 2006; 35(9):630-636.
70. Everard ML. Inhalation therapy for infants. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55(7):869-878.
71. Ahrens RC. The role of the MDI and DPI in pediatric patients: "Children are not just miniature adults". *Respir Care* 2005; 50(10):1323-1328.
72. Pongracic JA. Asthma delivery devices: age-appropriate use. *Pediatr Ann* 2003; 32(1):50-54.
73. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001; 18(1):228-242.
74. Rubin BK, Fink JB. Optimizing aerosol delivery by pressurized metered-dose inhalers. *Respir Care* 2005; 50(9):1191-1200.
75. Rau JL. Practical problems with aerosol therapy in COPD. *Respir Care* 2006; 51(2):158-172.
76. Rubin BK. Nebulizer therapy for children: the device-patient interface. *Respir Care* 2002; 47(11):1314-1319.
77. Geller DE. Comparing clinical features of the nebulizer, metered-dose inhaler, and dry powder inhaler. *Respir Care* 2005; 50(10):1313-1321.
78. Gray SL, Williams DM, Pulliam CC, et al. Characteristics predicting incorrect metered-dose inhaler technique in older subjects. *Arch Intern Med* 1996; 156(9):984-988.
79. Allen SC, Ragab S. Ability to learn inhaler technique in relation to cognitive scores and tests of praxis in old age. *Postgrad Med J* 2002; 78(915):37-39.
80. McFadden ER Jr. Improper patient techniques with metered-dose inhalers: clinical consequences and solutions to misuse. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96(2):278-283.
81. Atkins PJ. Dry powder inhalers: an overview. *Respir Care* 2005; 50(10):1304-1312.
82. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir Care* 2005; 50(10):1360-1375.
83. Lewis RM, Fink JB. Promoting adherence to inhaled therapy: building partnerships through patient education. *Respir Care Clin N Am* 2001; 7(2):277-301, vi.
84. Fink JB. Inhalers in asthma management: is demonstration the key to compliance? *Respir Care* 2005; 50(5):598-600.
85. van der Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CL, et al. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J* 1999; 14(5):1034-1037.
86. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004; 145(2):172-177.
87. Meadows-Oliver M, Banasiak NC. Asthma medication delivery devices. *J Pediatr Health Care* 2005; 19(2):121-123.
88. Chan PW, DeBruyne JA. Parental concern towards the use of inhaled therapy in children with chronic asthma. *Pediatr Int* 2000; 42(5):547-551.
89. Apter AJ, Reisine ST, Affleck G, et al. Adherence with twice-daily dosing of inhaled steroids. Socioeconomic and health-belief differences. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(6 Pt 1):1810-1817.
90. Rubin BK. What does it mean when a patient says, "my asthma medication is not working?" *Chest* 2004; 126(3):972-981.
91. Everard ML. Inhaler devices in infants and children: challenges and solutions. *J Aerosol Med* 2004; 17(2):186-195.
92. Tal A, Golan H, Grauer N, et al. Deposition pattern of radio-labeled salbutamol inhaled from a metered-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction. *J Pediatr* 1996; 128(4):479-484.
93. Everard ML, Clark AR, Milner AD. Drug delivery from holding chambers with attached facemask. *Arch Dis Child* 1992; 67(5):580-585.
94. Nikander K, Berg E, Smaldone GC. Jet nebulizers versus pressurized metered dose inhalers with valved holding chambers: effects of the facemask on aerosol delivery. *J Aerosol Med* 2007; 20(Suppl 1):S46-S55.
95. Bower L, Barnhart S, Betit P, et al. American Association for Respiratory Care. AARC Clinical Practice Guideline: selection of an aerosol delivery device for neonatal and pediatric patients. *Respir Care* 1995; 4(12):1325-1335.
96. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report III: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda MD: National Institutes of Health; 2007.
97. Everard ML. Guidelines for devices and choices. *J Aerosol Med* 2001; 14(Suppl 1):S59-S64.
98. Ritson S JD, Everard ML. Aerosol delivery systems acceptable to young children improve drug delivery. *Thorax* 1998; 53:A55.
99. Fink JB. Aerosol delivery to ventilated infants and pediatric patients. *Respir Care* 2004; 49(6):653-665.
100. Nikander K, Agertoft L, Pedersen S. Breath-synchronized nebulization diminishes the impact of patient-device interfaces (face mask or mouthpiece) on the inhaled mass of nebulized budesonide. *J Asthma* 2000; 37(5):451-459.

101. Iles R, Lister P, Edmunds AT. Crying significantly reduces absorption of aerosolised drug in infants. *Arch Dis Child* 1999; 81(2):163-165.
102. Everard ML. Trying to deliver aerosols to upset children is a thankless task. *Arch Dis Child* 2000; 82(5):428.
103. Murakami G, Igarashi T, Adachi Y, et al. Measurement of bronchial hyperreactivity in infants and preschool children using a new method. *Ann Allergy* 1990; 64(4):383-387.
104. Janssens HM, van der Wiel EC, Verbraak AF, et al. Aerosol therapy and the fighting toddler: is administration during sleep an alternative? *J Aerosol Med* 2003; 16(4):395-400.
105. Esposito-Festen J, Ijsselstijn H, Hop W, et al. Aerosol therapy by pressured metered-dose inhaler-spacer in sleeping young children: to do or not to do? *Chest* 2006; 130(2):487-492.
106. Restrepo RD, Dickson SK, Rau JL, Gardenhire DS. An investigation of nebulized bronchodilator delivery using a pediatric lung model of spontaneous breathing. *Respiratory Care* 2006; 51(1):56-61.
107. Kishida M, Suzuki I, Kabayama H, et al. Mouthpiece versus facemask for delivery of nebulized salbutamol in exacerbated childhood asthma. *J Asthma* 2002; 39(4):337-339.
108. Lowenthal D, Kattan M. Facemasks versus mouthpieces for aerosol treatment of asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1992; 14(3):192-196.
109. Smaldone GC, Berg E, Nikander K. Variation in pediatric aerosol delivery: importance of facemask. *J Aerosol Med* 2005; 18(3):354-363.
110. Amirav I, Newhouse MT. Aerosol therapy with valved holding chambers in young children: importance of the facemask seal. *Pediatrics* 2001; 108(2):389-394.
111. Janssens HM, Tiddens HA. Facemasks and aerosol delivery by metered-dose inhaler valved holding chamber in young children: a tight seal makes the difference. *J Aerosol Med* 2007; 20(Suppl 1):S59-S65.
112. Everard ML, Clark AR, Milner AD. Drug delivery from jet nebulisers. *Arch Dis Child* 1992; 67(5):586-591.
113. Esposito-Festen JE, Ates B, van Vliet FJ, et al. Effect of a facemask leak on aerosol delivery from a pMDI-spacer system. *J Aerosol Med* 2004; 17(1):1-6.
114. Kesser B, Geller D, Amirav I, Fink J. Baby don't cry: in vitro comparisons of "baby's breath" aerosol delivery hood vs. face mask or blow-by using the "Saint" infant upper airway model and "Aeroneb Go" vs. T-piece nebulizer (Abstract). *Respir Care* 2003; 48(11):1079.
115. Rubin BK. Bye-bye, Blow-by. *Respir Care* 2007; 52(8):981.
116. Everard ML. Aerosol therapy: regimen and device compliance in daily practice. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7(Suppl 1):S80-S82.
117. Everard ML. Regimen and device compliance: key factors in determining therapeutic outcomes. *J Aerosol Med* 2006; 19(1):67-73.
118. Craven DE, Lichtenberg DA, Goularte TA, et al. Contaminated medication nebulizers in mechanical ventilator circuits. Source of bacterial aerosols. *Am J Med* 1984; 77(5):834-838.
119. Hutchinson GR, Parker S, Pryor JA, et al. Home-use nebulizers: a potential primary source of *Burkholderia cepacia* and other colistin-resistant, gram-negative bacteria in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 1996; 34(3):584-587.
120. Saiman L, Siegel J. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24(5 Suppl):S6-S52.
121. Cohen HA, Kahan E, Cohen Z, et al. Microbial colonization of nebulizers used by asthmatic children. *Pediatr Int* 2006; 48(5):454-458.
122. Blau H, Mussaffi H, Mei Zahav M, et al. Microbial contamination of nebulizers in the home treatment of cystic fibrosis. *Child Care Health Dev* 2007; 33(4):491-495.
123. Saiman L, Siegel J. Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17(1):57-71.
124. Lester MK, Flume PA, Gray SL, et al. Nebulizer use and maintenance by cystic fibrosis patients: A survey study. *Respir Care* 2004; 49(12):1504-1508.
125. Rau JL. Determinants of patient adherence to an aerosol regimen. *Respir Care* 2005; 50(10):1346-1359.
126. Chew NY, Reddel HK, Bosnic-Anticevich SZ, Chan HK. Effect of mouthpiece washing on aerosol performance of CFC-free Ventolin. *J Asthma* 2004; 41(7):721-727.
127. American College of Chest Physicians. Priming and cleaning your MDI and spacer, 2006.
128. The Cystic Fibrosis Foundation. Stopping the spread of germs, 2009.
129. Chatburn RL, Kallstrom TJ, Bajaksouzian S. A comparison of acetic acid with a quaternary ammonium compound for disinfection of hand-held nebulizers. *Respir Care* 1988; 33(3):179-187.
130. Le Brun PP, de Boer AH, Heijerman HG, Frijlink HW. A review of the technical aspects of drug nebulization. *Pharm World Sci* 2000; 22(3):75-81.
131. Griebble HG, Colton FR, Bird TJ, et al. Fine-particle humidifiers. Source of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a respiratory-disease unit. *N Engl J Med* 1970; 282(10):531-535.
132. Mertz JJ, Scharer L, McClement JH. A hospital outbreak of *Klebsiella pneumoniae* from inhalation therapy with contaminated aerosol solutions. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95(3):454-460.
133. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Guidelines for preventing health care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53(RR-3):1-36.
134. O'Malley CA, VandenBranden SL, Zheng XT, et al. A day in the life of a nebulizer: surveillance for bacterial growth in nebulizer equipment of children with cystic fibrosis in the hospital setting. *Respir Care* 2007; 52(3):258-262.
135. American Association for Respiratory Care. AARC Clinical Practice Guideline: selection of an aerosol delivery device. *Respir Care* 1992; 37(8):891-897 (retired August 2006).
136. Estivariz CF, Bhatti LI, Pati R, et al. An outbreak of *Burkholderia cepacia* associated with contamination of albuterol and nasal spray. *Chest* 2006; 130(5):1346-1353.
137. Hamill RJ, Houston ED, Georgiou P, et al. An outbreak of *Burkholderia* (formerly *Pseudomonas*) *cepacia* respiratory tract colonization and infection associated with nebulized albuterol therapy. *Ann Intern Med* 1995; 122(10):762-766.
138. Rau JL, Restrepo RD. Nebulized bronchodilator formulations: unit-dose or multi-dose? *Respir Care* 2003; 48(10):926-939.
139. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Public health advisory: contamination of multi-dose bottles of Albuterol Sulfate Solution for Inhalation (0.5%), 2002.
140. Center for Disease Control and Prevention. Clean hands save lives, 2008.
141. Center for Disease Control and Prevention. Guideline for hand hygiene in healthcare settings, 2008.
142. Larson EL. APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health care settings. *Am J Infect Control* 1995; 23(4):251-269.
143. Paes BA. Current strategies in the prevention of respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Respir Rev* 2003; 4(1):21-27.
144. Pursell E. Preventing nosocomial infection in paediatric wards. *J Clin Nurs* 1996; 5(5):313-318.
145. Hall CB. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the "Cold War" has not ended. *Clin Infect Dis* 2000; 31(2):590-596.
146. Milgrom H, Bender B, Ackerson L, et al. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(6 Pt 1):1051-1057.
147. Melani AS, Zanchetta D, Barbato N, et al. Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(5):439-446.
148. McFadden ER Jr. Improper patient techniques with metered-dose inhalers: clinical consequences and solutions to misuse. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96(2):278-283.
149. Wildhaber JH, Devadason SG, Eber E, et al. Effect of electrostatic charge, flow, delay and multiple actuations on the in vitro delivery of salbutamol from different small volume spacers for infants. *Thorax* 1996; 51(10):985-988.

