

Ventilatördeki Hastada Aerosol Tedavisi

İrfan UÇGUN*

* Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, ESKİŞEHİR

Aerosol Treatment in Mechanical Ventilated Patients

Key Words: Aerosol, Treatment, Nebulizer, Mechanically ventilation.

Anahtar Kelimeler: Aerosol, Tedavi, Nebülizer, Mekanik ventilasyon.

Aerosol tedavi, özellikle hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda etkisinin hızlı olması nedeniyle çok sık kullanılır. Bazı ilaçlar için de en önemli uygulama yöntemidir (örn. antikolinerjikler ve kromolin sodyum gibi). Mekanik ventilatörde takip edilen hastalarda ise aerosol tedavi, parenteral tedaviye önemli bir alternatiftir. Kistik fibrozis gibi bazı hastalıklarda antibiyotikler de inhalasyon yoluyla uygulanabilmektedir. İnhalasyonla ilaç uygulamasının en önemli avantajları: Hızlı etki, yüksek lokal konsantrasyon ve minimal sistemik yan etkilerinin olmasıdır. Bu avantajlar, özellikle inhaler kortikosteroidler için çok önemlidir.

İnhaler tedavide kullanılan yöntem ve ilaçın partikül büyüklüğü, solunum sisteminde ilacın birikeceği yer açısından çok önemlidir.

Genellikle aerosol tedavide partikül büyüklüğü 0.005-100 µ arasında olmasına karşın, optimum partikül büyüklüğü 1-5 µ olarak bildirilmiştir. Daha büyük partiküller büyük hava yollarında birikirken, küçük olanlar herhangi bir yerde birikmeyip ekspiryum havası ile atılabilirler^[1].

İnhaler olarak kullanılan ilaçlar:

1. Sempatomimetik bronkodilatörler (β_2 mimetikler),
2. Kortikosteroidler,
3. Antikolinerjikler,
4. Nadir kullanım alanları (örn. kromolin Na, antibiyotikler, mukolitikler, insülin, lokal anestetikler vb.).

Yazışma Adresi: Doç. Dr. İrfan UÇGUN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, ESKİŞEHİR
e-mail: irfanucgun@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 03.12.2007

Makalenin Kabul Tarihi: 10.12.2007

AEROSOL TEDAVİDE MEKANİZMALAR

Tüm partiküller özelliklerine göre solunum epiteli yüzeyine çöker ve birikirler. Partiküllerin solunum yollarında depolanmalarını belirleyen faktörler: Partiküllerin sedimentasyon yetenekleri, kimyasal-fiziksel özellikleri ve partikülleri inhale eden kişinin solunum tipidir. Özellikle hava yolları gibi dallanarak perifer giden oluşumlarda dallanma yerlerinde partiküller yön ve hızını kolay değiştiremez ve dallanma yerlerine çöker. Partiküllerin çökmesi solunum volümü ile artar, solunum hızının artmasıyla azalır. Bu nedenle inhaler tedavide solunum tipi hiperpne-bradipne şeklinde olmalı, inspirasyon sonrasında soluk tutulmalıdır.

Partiküllerin çökmesini etkileyen faktörlerden biri de solunum yolu hastalıklarıdır. Bronş obstrüksiyonu, torsiyon ve tam tikanıklıklar partikülleri etkiler. Solunum yollarındaki mukus, inflamasyon ya da bronş düz kas kontraksiyonu ile oluşan darlıklarda partiküller çoğu kez santral solunum yollarına çöker. Santral solunum yollarından genel dolaşıma geçme sözü konusundan yan etkiler artar.

Inhaler ilaçlar vücuttan siliyer-mukus aktivitesi ve alveoler makrofajların fagositozu yardımı ile temizlemeye çalışır. Fagosite edilen partiküller ya mukosiliyer aktivitenin etkisi ile uzaklaştırılır, ya fagosite edilen partikül lenfatik drenaj ile lenf bezlerine taşınır, orada birikir ya da parçalanır. Çözünebilen partiküller ise genel dolaşıma katılır; bunlar, vücudun genel korunma mekanizmaları ile uzaklaştırılırlar.

AEROSOL TEDAVİDE KULLANILAN ARAÇLAR

1. Ölçülü doz inhalerler (ÖDİ).
2. Kuru toz inhalerler.
3. Kompresörlü nebulizatörler.

Inhaler tedavide ölçülü doz inhalerler 1956 yılından beri çok sık kullanılmaktadır. Özellikle bronkodilatör tedavide ve koruyucu-önleyici tedavide kullanım kolaylığı sağlarlar. Çoğu kez etkin bir bronkodilatör ilaç, β_2 semptomolitik, antikolinergik ya da kortikosteroidler, sevk edici freon gazı ile birlikte bulunur. Inhalerlerde ileriye sevk edici olarak 3 atmosferden yüksek (400 kPa) basınçla sıkıştırılmış gaz kullanılır. Spreydeki damlacıklar başlangıçta çok hız-

lı (> 30 m/saniye) ve çapları da büyüktür (çapı > 30 μ m), sonra buharlaşırlar ve hızları azalır. Dozun çok büyük bir kısmı orofarenkste çöker, yaklaşık %10'luk bir ilaç dozu akciğerlere kadar gidebilir ve terapötik etkisini gösterir. Yeni ÖDİ'lerde freon yerine, ozona zarar vermeyen hidrofloroalkalin bulunur. Her inhalasyonda eşit miktar ilacın verilebilmesi için ilacın alt kısmında bir gaz odacığı bulunur. Bu aletler taşınabilir ve 100-400 doz ilaç bulundurulabilirler. Kullanımı sırasında hastanın iyi bir kooperasyonunu gerektirmesine rağmen kullanımları zor değildir. Basınçlı ve dozu ayarlı inhalerlerin kullanımında dikkat edilecek noktalar şunlardır:

1. Ağza gelen uçtaki kapak çıkarıldıktan sonra ÖDİ iyice çalkalanmalı,
2. Hasta nefesini yavaşça dışarıya verdikten sonra inhalerın ağızlık kısmını dudaklarının arasına yerleştirmeli. Hasta arzu ederse, ağızını kapatmadan ve inhaleri biraz uzakta tutarak da kullanabilir.
3. Hasta kafasını yavaşça geriye atıp nefes almaya başlarken ÖDİ'nin tepesine basarak alet çalıştırır ve akciğerler doluncaya kadar nefes almaya devam eder.
4. Nefes alma işlemi bittikten sonra hasta soluşunu mümkünse 10 saniye kadar tutar.
5. Aynı işlemleri beş dakika sonra tekrarlayabilir.

Hastanın uyumunu daha da kolaylaştırmak için hava hazneleri (spacer) geliştirilmiştir. Hava haznelerinin kullanımında inhaler ilaç önce hava haznesinin içine boşalır. İlaç partiküllerinin hızları azalır ve taşıyıcı gazın buharlaşması ile çapları küçülmüş olarak orofarenkse ulaşır. Bu şekilde hem orofarenksteki depolanma %75'ten %15'e iner hem de küçük hava yollarına daha iyi penetrasyonları sağlanmış olur. "Spacer"lar ile akciğerlere ulaşan ilaç miktarı %15-25 artırılabilir. Bunların şekilleri ve büyüklükleri farklıdır. Hava hazneleri ile kooperasyon problemi tamamen ortadan kaldırılmıştır. Bunlar ventilasyon fonksiyonları zayıf olan hastalar için özellikle çok faydalıdır. Dezavantajları ise cepte veya el çantasında taşınamayacak kadar büyük olmaları, kontamine olabilmeleridir.

Inhalerlerin kullanımında inhalasyon işlemini basitleştiren aletler geliştirilmiştir. Örne-

ğın; hastanın soluk alması ile çalışmaya başlayan ve her seferinde tek doz ilaç veren aletler geliştirilmiştir. Bu grupta kullanılan cihazlardan birisi kuru toz inhalerlerdir. Kromoglikatlar ile başlamış olan kuru toz inhaler kullanımı daha sonra taşıyıcı gaz olmaksızın kullanılan β_2 mimetikler ve inhale steroidlerin turbohaler veya diskus formları ile günümüzde yaygın olarak devam etmektedir.

Kuru toz inhalerlerin avantajları:

1. Koordinasyon ihtiyacı çok azalmıştır.
2. Freonlar gibi taşıyıcı gazlar bu cihazlardan yoktur (irritasyon ve öksürük yapmazlar).
3. Büyük miktarlarda ilaç kullanılabilir.

Dezavantajları ise:

1. Hastanın yeterli inspiratuar hava akımı olmalıdır.
2. Toz kapsüllerinin kuru halde saklanması dikkat edilmelidir.
3. Artritli veya görme bozukluğu olan hastalar kullanamayabilir.

ÖDİ kullanan hastalarda larengeal disfoni ve kandidiyazis gelişebildiğinden (soğuk freonun etkisi veya yüksek orofarengeal deposit), hastanın uygulama şekli ve koordinasyonu için pratik yaptırmak ve sık kontrol etmek gerekir. Bu tür yan etkileri ortadan kaldırmak için ilaçların disk şeklinde formları (diskus) geliştirilmiştir. Bunlarda itici gaz bulunmaması ve uyum ile ilgili sorunlarının en aza indirilmesi kullanımlarını artırmaktadır.

Nebülizatörler

Diğer bir inhalasyon cihazı türü de jet ve ultrasonik nebülizatörlerdir. Geçtiğimiz 30 yıl içinde bronş obstrüksiyonlu hastaların hem hastane hem de ev tedavilerinde sıklıkla kullanılmıştır. Jet nebülizatörler hava veya oksijen jet akımı ile bir solüsyonu inhaler haline getiren cihazlardır. Nebülizatörlerin çoğunda inhalasyon için büyük ilaç parçacıkları üretilir. Ultrasonik nebülizatörlerde elektriksel olarak piezo-elektrik kristalinin titreşimi ile oluşan yüksek frekanslı ses dalgaları vardır. Ultrasonik olanlar daha sessiz olmasına rağmen jet nebülizatörler ucuz oldukları için daha fazla tercih edilir. Eş değer dozda verilen ÖDİ ve "spacer" kullanımı ile de benzer bronkodilatasyon etkisi elde edilebilir.

Ultrasonik nebülizatörler: İki kısımdan oluşan bu aygıtların genel prensibi yüksek frekanslı elektrik enerjisi ile elde edilen mekanik titreşimlerin sıvıdan parçacıklar koparmasıdır. Oluşan aerosoller hava ya da oksijen yardımı ile hastaya iletilir. Partiküllerin büyüklüğü mekanik titreşimlerin frekansına bağlıdır. Ultrasonik nebülizatörlerde 0.8-10 μ arasında partikül büyüklüğü elde edilebilir. Tek sakıncaları pahalı olmalarıdır.

Nebülizatörlerin avantajları:

1. Hastanın çok az kooperasyonu gerektiği için küçük çocuklarda ventilasyon kapasitesi düşük hastalarda ve basınçlı inhalerleri kullanmayı beceremeyen kişilerde de kolaylıkla kullanılabilir.

2. İhtiyaca uygun dozlarda iki veya daha fazla ilaç aynı anda hastaya verilebilir.

3. Diğer inhalerlerin tedavide yetersiz olduğu durumlarda büyük dozlarda ilaç verilebilir.

Nebülizatörlerin dezavantajları:

1. Kolayca taşınmazlar.

2. Hasta veya yakını ilaç solüsyonunu doğru olarak hazırlamayı öğrenmelidir.

3. Nebülizatörler sık temizlenmeli ve bakımı yapılmalıdır.

MEKANİK VENTİLASYON (MV)'DA AEROSOL TEDAVİ

Entübe hastada, diğer hastalarla karşılaştırılınca inhaler ilaçların kullanımında uygulama tekniği veriliş dozu ve sonuçları açısından bazı farklılıklar vardır. Yoğun bakımlarda bronkodilatörler öncelikle ÖDİ veya nebülizatörler aracılığı ile uygulanır. Bu cihazlar aerosoller 1-5 μ 'lık parçalara ayırırlar. MV sırasında etkili bir aerosol tedavisi uygulanabilmesi için bazı tekniklerin uygulanması gerekir.

Alt Solunum Yollarında Birikim

Spontan soluyan ve entübe olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, entübe hastalarda alt solunum yollarına daha az ilacın gittiği kabul edilmektedir. Bu konudaki ilk çalışmalardan biri 1985 yılında yapılmıştır. Radyoaktif işaretlenmiş aerosol parçacıklarının kullanıldığı çalışmada entübe ve mekanik ventilatöre bağlı hastalarda alt solunum yollarında birikim %2.9, entübe olmayanlarda %11.9 olarak rapor edilmiştir^[2]. Mekanik ventilatör ile takip edi-

len hastalarda kullanılan aerosol ilaç için önemli birikim yerlerinin ventilatör setleri ve endotrakeal tüp olduğu ventilatör ayarlarının da bu birikimi önemli oranda değiştirebileceği belirtilmiştir^[3]. Daha sonra yapılan pek çok çalışmada da alt solunum yollarında ilaç birikimi kullanılan tekniğe ve hasta özelliklerine bağlı olarak nebulizerlerde %0-42, ÖDİ'de 0.3-97.5 olarak belirtilmiştir^[4].

En çok kullanılan aerosol ilaç verme yöntemi olan jet nebulizerlerin performansı gazın akış hızı, basıncı, kullanılan ilacın volümü ve cihazın çeşidine göre çok değişir. MV sırasında alt solunum yollarında en yüksek ilaç birikimi, partikül çapının 1-3 µ arasında olması ile sağlanabilir. Bundan daha büyük partiküllerin varlığında ise ventilatör setleri ve endotrakeal tüp çeperine ilacın yapışması sonucu alt solunum yollarına giden ilaç miktarı azalır. MV sırasında ya ventilatörden ayrı bir cihaz aracılığı ile sürekli nebulizasyon yapılabilir, ya da ventilatörden gelen bir inspiratuar hava akımı aracılığı ile sadece inspiryumda nebulizasyon sağlanabilir. İspiryumda aktive olan bu mekanizma ile ilacın ekspiryum havasına karışarak boşa gitmesi de engellenmiş olur. Entübe bir hastada aerosol tedavi için jet nebulizatör kullanılması durumunda tidal volümün ciddi artabileceği, ultrasonik nebulizatörlerde ise böyle bir sorunun olmadığı belirtilmiştir. Nebulizatör kullanılarak alt solunum yollarında en fazla ilaç birikiminin araştırıldığı bir çalışmada özel bir nebulizatör (AeroTech II), 2 µ altı partikül çapı, 35 dakikalık inhalasyon zamanı ve kuru ventilatör setleri kullanılarak %15'lik bir alt solunum yolu ilaç birikiminin elde edilebileceği bildirilmiştir^[5]. Rutinde kullanılan yöntemlerle bu oranın ancak yarısı kadar bir ilaç etkinliği (yaklaşık; %7.5) elde edilebilir.

ÖDİ'de tek doz ilacın miktarı (genelde 100 µg), nebulizer ilaç dozundan (2.5 mg) çok düşük olduğu için ÖDİ kullanımında hastaya giden ilaç miktarının düşük olacağı açıktır. Bu konuda hastaya giden ilaç miktarını artırmak için geliştirilen birkaç çeşit hava haznesi (spacer, chamber) vardır. ÖDİ'ler ile birlikte "chamber" denilen bu hava haznelerinin kullanılması ile hem cihazdan çıkan aerosol ilacın hızı azalır, hem ilacın çevresindeki itici gazlar uzaklaştığı için aerosolün çapı küçülür, hem de kooperasyon güçlüğü ortadan kaldırılmış olur.

Bu ara parçalar sayesinde 4-6 kat daha fazla ilaç alt solunum yollarına iletilmiş olur^[6].

Aerosol tedavide alt solunum yollarında ilaç birikimini inceleyen in vivo çalışmalarda ya radyoaktif işaretli iyonlar ya da serumda aktif ilaç konsantrasyonunu belirleme yöntemleri kullanılmaktadır. Entübe hastada aerosol tedavide orofarenkste birikim olmayacağı için ölçülen serum seviyesi, alt solunum yollarında biriken ilacın önemli bir göstergesi olarak kabul edilir. Nebulizatörle aerosol ilaç kullanımı çalışmalarında %1.22-5.3 arasında pulmoner ilaç birikimi bildirilmiştir^[7,8]. Mekanik ventilatörde takip edilen hastalarda aerosol ilacın yaklaşık %5'i de eksalasyon havasıyla atılır.

ÖDİ mi nebulizer mi tercih edilmeli?: Geleneksel kullanım olarak önerilen ÖDİ'lerin evde, nebulizatörlerin hastanede yatan hastalarda kullanılmasıdır. Spontan soluyan hastada bu iki yöntemin de benzer etkinliği olmasına karşın, MV'de etkinlikleri arasında bazı farklılıklar olabilir. Entübe hastalarda nebulizer ile bronkodilatör ilaç kullanımında alt solunum yollarında birikimi etkileyen birçok faktör olması nedeniyle rutin kullanımda hava hazneliyle birlikte ÖDİ'ler daha çok tercih edilmektedir. Spontan solunumda ise ÖDİ'ye kooperasi olmayan veya yüksek doz ilaç gereken hastalarda nebulizatörler tercih edilmektedir.

Nebulizer kullanımında, hastane kökenli pnömoni riski nedeniyle temizleme ve dezenfeksiyon konusuna önem verilmesi gerekir. Ventilatör setlerine bir T-parçası ile nebul eklendiği durumlarda ilacın aerosolize olmasını sağlayan gazın farklı bir kaynaktan gelmesi nedeniyle inspiratuar akış hızı ve tidal volümün yükseleceği, sonuçta hastanın cihazı tetiklemesinde sorun yaşanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Maliyet açısından değerlendirince nebulizer kullanımının maliyeti ÖDİ kullanımına göre daha yüksektir.

Alt Solunum Yollarında İlaç Birikimini Etkileyen Faktörler

İn vitro ve in vivo çalışmalar arasında alt solunum yollarında ilaç birikimi açısından önemli farklar bulunması nedeniyle MV'de alt solunum yollarında ilaç birikimini etkileyen birçok faktörün olduğu belirtilmiştir, bunlar Tablo 1'de verilmiştir^[1,4].

Tablo 1. Mekanik ventilasyonda alt solunum yollarında ilaç birikimini etkileyen faktörler.

- Hava yolu yapısı ve sekresyonlar,
- Havanın nemlendirilmesi,
- Ventilator setleri ve entübasyon tüpünün özellikleri,
- Ventilator ayarları,
- Kullanılan ilacın özellikleri,
- Kullanılan aerosol sağlayıcı cihazın özellikleri (örn. ÖDİ, nebulizer vb.),
- Aerosol oluşturan parçanın endotrakeal tüpe uzaklığı.

ÖDİ: Ölçülü doz inhaler.

Endotrakeal tüp çapı ne kadar küçük ise, tüp içinde ilaç birikimi o kadar fazla olur. Ancak 7 mm ve üzerindeki tüpler arasında herhangi bir farkın olmadığı da bilinmektedir. MV sırasında tüp çapından çok kullanılan yöntem ve hava haznesi daha önemli olduğu için kullanılan tekniğe daha fazla önem verilmesi gerekir. Hava haznesi veya nebül parçasının endotrakeal tüpten yaklaşık 30 cm uzağa yerleştirilmesi gerekir. Çünkü aradaki 30 cm'lik ventilatör seti bir "spacer" gibi fonksiyon görerek alt solunum yollarına giden ilaç miktarını artırır.

MV sırasında inspiriyum havasının nemlendirilmesi ile alt solunum yollarında aerosolize ilacın birikmesi yaklaşık %40 azalır^[1,7,9]. Ventilator setlerindeki bu birikim artışının nedeni ilacın setlerin yüzeyine yapışması ve nem nedeniyle partikül çapının artışıdır. Bu nedenle bazı araştırmacılar aerosol ilaç verilmesi sırasında nemlendirmeyi kapatmayı önerse de, kısa süreli kapatmanın bu problemin çözümüne katkısının olmaması ve nebulizasyonun uzun sürmesi durumunda kuru ve soğuk havanın mukozalar için daha toksik olacağı düşünüldüğü için böyle bir işlemin rutin her inhalasyonda yapılması önerilmez^[4].

İnhale edilen ilacın özellikleri yanında inhalasyon havası da alt solunum yollarında birikimi etkileyebilir. Heliox gibi dansitesi daha düşük bir gaz kullanıldığında hava yollarındaki türbülans ve direnç azalacağı için daha fazla ilaç alt solunum yollarına iletilebilir. Ancak nebulizatörde kullanılan gazın da heliox olmasına gerek yoktur. Nebulizatördeki hava akım hızının 6-8 L/dakika gibi olması en ideal sonucu verir.

Alt solunum yollarına iletilen aerosol ilaç miktarı ventilatör ayarlarından çok etkilenir.

Optimum ilaç etkinliği için ÖDİ'lerin inspiriyum başında sıkılması, senkronize solunum modlarının kullanılması, tidal volümün ≥ 500 mL olması ve inspirasyon zamanının uzun olması (bir saniyenin üstünde) gerekir.

Bronkodilatör tedavi amacıyla aerosol ilaç kullanımında tedaviye yanıtı ölçmede kullanılan birkaç yöntem vardır. Bunlardan en çok kullanılanlar hava yolu geometrisinin değerlendirilmesi, sekresyon miktarı, hastalığın şiddeti ve inflamasyon derecesinin belirlenmesidir. Ancak günlük pratikte en çok uygulanan yöntem, oskültasyon ile fizik muayene bulgularında gerilemenin gösterilmesi ve mekanik ventilatörde hava yolu basıncı ve direncindeki düşmenin takibidir.

Entübe olmayan hastalarla karşılaştırılınca alt solunum yollarında biriken aerosol ilaç miktarı, entübe olmayan hastalara göre çok az olduğu için MV sırasında kullanılan ilaç dozunun artırılması önerilmektedir^[10]. Çalışmalara göre nebulizer ile 2.5 mg β_2 mimetik ile 4 puff ÖDİ β_2 mimetiğin benzer etkili olduğu gösterilmiştir^[11]. Daha şiddetli hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda ise daha yüksek doz β_2 mimetik kullanılması gerekebilir.

NONİNVAZİV VENTİLASYONDA AEROSOL TEDAVİ

Noninvaziv ventilasyonda da ÖDİ veya nebulizatörler ile bronkodilatör tedavi uygulanabilir. Bu durumda en etkili bronkodilatasyonun elde edilmesi ve alt solunum yollarında en yüksek ilaç birikiminin sağlanabilmesi için uygulama yönteminde bazı özelliklere dikkat edilmesi gerekir. Bu konuda yapılan önemli bir çalışmada en yüksek etkinliğin nebulizer parçanın ekspiriyum portu ile maske arasına yerleştirilmesi ve inspiratuar basıncın yüksek (IPAP: 20 cmH₂O) olması durumunda elde edildiği belirtilmiştir^[12].

İlaç Toksisitesi

Beta-agonist ilaçların yüksek dozda alınması bazı sistemik etkilere neden olabilir. Hipokalemi ve atrial-ventriküler aritmiler en sık görülen yan etkilerdir. Doza bağlı olarak kalp hızında artış olması veya kardiyovasküler diğer yan etkiler 16-28 puff gibi yüksek dozlarda ortaya çıkabilir. Kloroflorokarbon içeren ÖDİ'lerde nadiren kardiyak toksisitesi de bildirilmiştir. Ancak, bu itici gazın yarı ömrü çok kısa oldu-

ğu için çok sık ÖDİ kullanmayan hastalarda nadir bir yan etkidir.

AEROSOL TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR

1. Bronkodilatörler

Bronkodilatör ilaçlar obstrüktif akciğer hastalıklarında yaygın olarak kullanılırlar. Bu amaçla kullanılan inhaler ilaçlar semptomatikler ve antikolinergiklerdir.

Selektif β_2 adrenerejik agonistler: Günümüzde hem dört-altı saat gibi kısa etkili β_2 agonist ilaçlar (salbutamol, terbutalin ve fenoterol), hem de 12 saat gibi uzun etkili şekilleri (salmeterol ve formoterol) inhaler olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Hava yolu düz kas hücreleri membranında bulunan β_2 reseptörlerin aktivasyonu ile bronkodilatasyona neden olurlar. β_2 reseptörlerin aktive olması ile stimüle edice G proteinler uyarılır ve bu proteinler adenil siklaz yoluyla ATP'nin cAMP'ye çevrilmesine neden olurlar. Bunların sonucunda hücre içi çeşitli proteinlerin fosforilasyonu, hücre içi kalsiyumun hücre dışına çıkması ve düz kas gevşemesi gerçekleşir^[13]. β_2 agonist ilaçların inhaler formları ve kullanım dozları hakkındaki özet Tablo 2'de verilmiştir. β_2 agonistlerin önemli yan etkileri ise (%3-6) ellerde tremor, taşikardi, hipokalemi, kas krampları ve kardiyak yan etkilerdir.

Antikolinergik ilaçlar: İnhalasyon ile kullanılan bronkodilatörler içinde antikolinergiklerin (ipratropium ve tiotropium) önemli bir yeri vardır. Nervus vagus ile gelen kolinerjik motor sinirler hava yollarındaki parasempatik ganglionlarda sonlanır. Kısa postgangliyonik sinirler ise düz kas hücreleri, damarlar ve submukozal bezlerde sonlanır. Kolinerjik sinirler asetil kolin yoluyla muskarinik reseptörlere etki eder. Bu muskarinik reseptörler ise daha çok büyük hava yollarında bulunur. Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'ndaki bronş obstrüksiyonu ve mukus hipersekresyonunda kolinerjik sistemin rolü çok yüksektir. Beş çeşidi bulunan bu reseptörlerin insanda ilk üç tanesi önemlidir. M1 parasempatik gangliyonda, M2 presinaptik yerleşimli ve M3 ise düz kas hücreleri ve submukozal bezlerde bulunur. M1 ve M3'e yüksek afinite gösteren, fakat M2'ye afinitesi düşük olan ilaçlar ideal antikolinergiklerdir^[14]. Tiotropium bromür uzun etki süreli ve selektif muskarinik reseptör antagonisti güçlü bir ilaçtır. Ülkemizde bulunan antikolinergiklerin aerosol formları ve dozları Tablo 2'de verilmiştir.

Atropin ilaç ailesinin aerosol olarak kullanımında hava yollarından emilimleri çok az olmasına karşın yine de üriner retansiyon ve glokom gibi birkaç yan etkisi bildirilmiştir. Etkilerinin başlaması yavaştır ve 90 dakika sürer.

Tablo 2. Bronkodilatör ilaçların inhaler formları ve kullanım dozları.

	Ölçülü doz inhaler	Kuru toz inhaler	Nebülizer form
β_2 agonist			
Kısa etkili (4-6 saatte bir)			
Terbutalin	250 µg (1-2 doz)	500 µg (1-2 doz)	
Salbutamol	100 µg (2-4 doz)	200 µg (1-2 doz)	2.5 mg (1-2 doz)
Uzun etkili (12 saatte bir)			
Salmeterol	25 µg (2-4 doz)	50 µg (1-2 doz)	
Formeterol	12 µg (1-2 doz)	12 µg (1-2 doz)	
Antikolinergikler			
Kısa etkili (6-8 saatte bir)			
İpratropium bromür	20 µg (2 doz)	200 µg	0.25-0.5 mg
Uzun etkili (24 saatte bir)			
Tiotropium bromür	18 µg (tek doz)		
Kombine preparatlar			
Combivent	20 µg/120 µg		0.5 mg/3 mg

Beta-agonistler ile karşılaştırıldığında benzer klinik ve spirometrik etkileri vardır. Birlikte kullanıldıklarında da sinerjik etki gösterirler. Kombine bronkodilatör kullanımı ile yapılan çalışmalarda bu yöntemin tedavi başarısını daha da artırdığı belirtilmiştir. Örneğin; KOAH'ta kısa etkili β_2 mimetik ile antikolinergik ilacın ayrı ayrı kullanılmasına göre kombine kullanılması durumunda daha yüksek bronkodilatasyon etki elde edildiği gösterilmiştir. β_2 agonistlerin küçük hava yollarında, antikolinergiklerin ise büyük hava yollarında etkisinin yüksek olmasının önemli bir sinerjik etki yaptığı düşünülmektedir.

Diğer bronkodilatör ilaçlar: Epinefrin ve rasemik epinefrin (medihaler, epi-ÖDİ, vazonefrin, mikronefrin), isoproterenol (isuprel), isoetharin (bronkosol, bronkometer), metaproterenol (alupent), aminofilin.

2. Kromolin

Nedokromil inflamatuvar mediyatörleri bloke ederek etkili olur. Sodyum kromoglikat ve nedokromil sodyum yalnızca profilaktik ilaç olarak ve özellikle de ekstresek astımlı gençlerde ve ekzersiz-induced astımın önlenmesinde kullanıldığında faydalı olabilir. Önceleri kuru toz inhaler (spinhaler) şeklinde kullanılırdı, fakat günümüzde mast hücre stabilizatörü olarak ÖDİ ve nebulizer şeklinde de kullanılabilir. Sodyum kromoglikat, oral yolla etkili değildir, inhaler yolla kullanılabilir. Etki süresi dört-altı saattir. Yan etkileri azdır. Boğaz ağrısı, ses kalınlaşması, ağızda kuruluk, öksürük, burunda konjesyon, nadiren eozinofili görülebilir.

3. Kortikosteroidler

Flutikazon propionat, beklometazon dipropionat, budesonid, betametazon valerat ve triamsinolon asetonid gibi inhaler kortikosteroidler bronşiyal astımlı hastalarda ve KOAH'ta sıklıkla kullanılır. Astımlılarda bronşiyal inflamatuvar yanıtı düzeltmede veya kontrol altına almakta önemli ilaçlar olduğu bilinmektedir.

Günlük gerekli olan doz azdır (400-800 $\mu\text{g/gün}$). 2 mg'dan yüksek dozlardaki kullanımda ilk geçişte metabolize olmaktan kurtulur ve ilacın sistemik seviyeleri nedeniyle yan etkileri ortaya çıkarabilir. Lokal yan etkiler olarak larengeal miyopati ve kandidiyazis nedeniyle ses kısılması olabilir, "spacer" veya ku-

ru toz inhaler kullanılması veya ağzın çalkalanması ile bu yan etkiler önenebilir^[15].

Inhaler sentetik kortikosteroidlerin glikokortikoid reseptörlere afinitesi fazladır. Bunlar freonlu ÖDİ şeklinde ya da aktif kuru toz halinde kullanıma sunulmuştur. Inhaler yolla alınan ilacın %10'unun akciğerlere erişmesi halinde de etkileri olmaktadır. Sistemik dolaşıma geçişleri çok az kabul edilir. Inhaler yolla alınan aerosol ilaçlara ait yan etkiler oral yolla alınana göre 3-7 kat daha azdır. Etki süreleri ortalama altı-sekiz saattir. Önerilen günlük doz beklometazon dipropionat için 1000 $\mu\text{g/gün}$, flutikazon propionat için 500 $\mu\text{g/gün}$ 'dür. Kortikosteroidlerin, β_2 -sempatomimetiklerle kombinasyonu daha etkili bir bronş dilatasyonu sağlamaktadır. Uzun süreli inhaler kortikosteroid kullanımı erken astım yanıtı önlemekte, kortikosteroidlere bağımlılığı azaltmakta, β_2 -sempatomimetik taşifilaksisini önlemektedir. Yan etkileri kandidiyazis, seste kalınlaşma, atrofik dil, dilde ağrı, sürrenal atrofi ve eozinofildir.

4. Antibiyotikler

Pentamidin (AIDS'te), ribavirin (antiviral ajan) ve amfoterisin B aerosol olarak kullanılabilir. Mekanik ventilatörde takip edilen hastalarda infeksiyon sıklığının 6-21 kat daha yüksek olması, solunum yolu infeksiyonlarının daha çok proksimal hava yollarından başlaması ve sistemik kullanılan antibiyotiklerin toksisite, direnç gelişimi ve maliyet yüksekliliği gibi dezavantajlarının olması gibi nedenlerle lokal kullanılabilen aerosol antibiyotiklere ilgi her geçen gün artmaktadır. Ancak yöntemlerin tam bilinmemesi, uygun preparat bulma ve aerosol ilaç vermede yaşanan güçlükler bu yöntemin yaygınlaşması önündeki en önemli engellerdir. Aerosolize antibiyotik kullanımında etkinliği belirleyen en önemli faktörler nemlendirme ve solunumla aktive olan (breath-actuated) nebulizasyon sistemi kullanılmasıdır. Solunumla aktive olan nebulizasyon sistemi ventilatörlerin bazılarında bulunan ve inspiryumda hava basıncının uygulandığı, ekspiryumda ilacın boşa gitmemesi için hava akımının kesildiği sistemlerdir. Bu yöntem ile alt solunum yollarında ilaç birikimi 4-8 kat artırılabilir. Benzer şekilde nebulizasyon sırasında ventilatör setlerinin kuru olması ile de aerosol ilacın etkinliği 2-4 kat artırılabilir^[16].

5. Mukolitikler ve Proteolitikler

Solunum yollarında var olan sekresyonları kolay atılabilir hale getiren maddelerdir. İnhaler sistemin (asist, mukomist), pankreatik dornaz ve tripsin bu amaçla kullanılabilir.

6. Aerosol İnsülin

Diyabet çok yaygın bir metabolik hastalıktır ve ekzojen insülin bu hastalıkta sık kullanılır. Noninvaziv tekniklerle insülin kullanımı da son yıllarda üzerinde en çok çalışılan konulardan biridir. Etkisinin çabuk başlaması, çok geniş bir yüzey alanının olması (yaklaşık 70 m²) ve bazı proteinlerin parçalanmadan geçebilmesi nedeniyle solunum yoluyla insülin kullanımı akılcı gözükmektedir. Regüler insan insülinin toz (exubera) ve sıvı formları bu yolla kullanılabilir. Biyoyararlılığı %10 olan bu insülinin etki süresi de 5-10 saat arasında değişmektedir. Aerosol insülin kullanımındaki en önemli problem inhalasyon sırasında ilaç kaybının fazla olması (cilt altı doza göre yaklaşık 8 kat) ve kişiye bağlı olarak absorpsiyonun değişebilmesidir^[17,18].

7. Diğer İlaçlar

α_1 -antitripsin, prostaglandinler, prostasiklinler, lökotrien inhibitörleri, adrenalin, morfin ve sürfaktan aerosol yolla kullanılabilen diğer ilaçlardır.

KAYNAKLAR

- Dhand R, Tobin MJ. Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:3-10.
- MacIntyre NR, Silver RM, Miller CW, et al. Aerosol delivery in intubated, mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1985;13:81-4.
- Dhand R. Special problems in aerosol delivery: Artificial airways. *Respir Care* 2000;45:636-45.
- Duarte AG. Inhaled bronchodilator administration during mechanical ventilation. *Respiratory Care* 2004;49:623-34.
- O'Riordan TG, Greco MJ, Perry RJ, Smandone GC. Nebulizer function during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1117-22.
- Marik P, Hogan K, Krikorian J. A comparison of bronchodilator therapy delivered by nebulization and metered-dose inhaler in mechanically ventilated patients. *Chest* 1999;115:1653-7.
- O'Riordan TG, Palmer LB, Smaldone GC. Aerosol deposition in mechanically ventilated patients: Optimizing nebulizer delivery. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:214-9.
- Fuller HD, Dolovich MB, Posmituck G, et al. Pressurized aerosol versus jet aerosol delivery to mechanically ventilated patients: Comparison of dose to the lungs. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:440-4.
- Fink JB, Dhand R, Duarte AG, et al. Deposition of aerosol from metered-dose inhaler during mechanical ventilation: An in vitro model. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:382-7.
- Aerosol consensus statement. Consensus conference on aerosol delivery. *Chest* 1991;100:1106-9.
- Duarte AG, Mamii K, Bidani A. Bronchodilator therapy with metered-dose inhaler and spacer versus nebulizer in mechanically ventilated patients: Comparison of magnitude and duration of response. *Respir Care* 2000;45:817-23.
- Chatmongkolchart S, Schettino GP, Dillman C, Kacmarek RM, Hess DR. In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during non-invasive positive pressure ventilation: Effect of ventilator settings and nebulizer position. *Crit Care Med* 2002; 30:2515-9.
- Löfdahl CG. Basic pharmacology of new long-acting sympathomimetics. *Lung* 1990;(Suppl 18-21):18-21.
- Beeh KM, Welte T, Ruhl R. Anticholinergics in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2002;69:372-9.
- Ertürk E. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının tedavisinde inhale steroidlerin yeri. Sema U, Ertürk E (editörler). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Kitapları, 2000:105-12.
- Smaldone GC. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients. *Respir Care* 2004;49:635-9.
- Fuso L, Pitocco D, Incalzi RA. Inhaled insulin and the lung. *Curr Med Chem* 2007;14:1335-47.
- Girish C, Manikandan S, Jayanthi M. Newer insulin analogues and inhaled insulin. *Indian J Med Sci* 2006;60:117-23.