

Astımlı Hastaların İnhalasyon Tedavisinde El Yapımı Haznenin Etkinliği

THE EFFICACY OF HAND MADE SPACER IN THE INHALATION TREATMENT OF PATIENTS WITH ASTHMA

Şahin KILIÇLI*, Celal KARLIKAYA**

* Arş.Gör.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD,

** Doç.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, EDİRNE

Özet

Amaç: Bronş astımı en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Tedavide genellikle ilaçların inhalasyon yoluyla verilmesi tercih edilir. En yaygın ve ekonomik inhalasyon tedavisi olan ölçülü doz inhalelerin (ÖDİ) etkinliğini arttırmak ve orofaringeal ilaç birikimini azaltmak için haznelere yaygın bir şekilde kullanılmakta ancak maddi külfet, taşıma ve hijyen sorunları yaratmaktadır. Bu çalışmada el yapımı hazne (EYH) ile standart fabrikasyon haznenin (FYH) tedavi etkinliğini karşılaştırmak amaçlandı.

Materyel ve Metod: Erişkin, hafif-orta persistan astımlı 33 hasta randomize, prospektif ve çift kollu çarpaz düzenekte çalışmaya alındı. ÖDİ, EYH ve FYH ile bronkodilatör uygulama sonrasında 10, 20 ve 60. dk.larda FEV1 değerleri ölçüldü ve istatistik olarak eşleştirilmiş örnek student's t testi ile değerlendirildi. EYH 500 ml.lik pet su şişelerinden yapıldı. FYH olarak Volumatic® kullanıldı.

Bulgular: EYH ile ÖDİ'ye göre 10, 20 ve 60. dk.larda anlamlı derecede daha fazla FEV1 değerleri elde edildi. FYH ile ÖDİ'ye göre 10 ve 20. dk.larda anlamlı derecede daha fazla FEV1 değerleri elde edilirken 60. dk.daki FEV1 değerleri anlamlı değildi. Bazal FEV1'e göre bronkodilatör sonrası FEV1'deki fark (DFEV1) 20. dakikada en fazla olup ÖDİ ile %15.92±4.67, EYH ile %19.71±4.84 FYH ile %20.35±6.15 olarak bulundu. ÖDİ'ye göre hem EYH hem FYH 10 ve 20. dk.larda daha fazla FEV1 artışı sağlarken 60. dk.daki FEV1 artışı EYH ile anlamlı şekilde fazla iken FYH ile ÖDİ'ye göre anlamlı değildi. EYH ile FYH arasında FEV1 artışı sağlamada 10, 20 ve 60. dk.larda fark yoktu.

Sonuç: EYH ile FYH kadar etkin ilaç uygulanabilmesi, ucuz, her yerde ve her zaman kolay bulunması, her zaman taşınmasa bile bakkal vs.den alınabilmesi, ayaküstü hemen yapılabilmesi ve hijyenik olması nedeniyle ulusal astım tedavi kılavuzlarında önerilmelidir.

Anahtar Kelimeler: El Yapımı Hazne, Astım, İnhalasyon, Gelişmekte Olan Ülkeler

T Klin Allerji Astım 2001, 3:105-112

Geliş Tarihi: 15.08.2001

Yazışma Adresi: Dr.Şahin KILIÇLI

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları AD, EDİRNE

Summary

Aims: Bronchial asthma is one of the most prevalent chronic diseases. Generally inhalation therapy is the preferred treatment method. To increase the release and to decrease the deposition in the oropharyngeal region of the drug given with metered dose inhalers (MDI), spacers are widely used. But the spacers exert cost, transportation and hygiene problems. In this study we compared the efficacy of standardized factory made spacer (SFS) with the home made (HMS) one.

Material-Method: Thirty-three patients with asthma who had mild to moderate symptoms were taken to a randomized prospective and double armed crossover design. After administering bronchodilator with MDI, SFS and HMS, FEV1 values were measured on the 10th, 20th and 60th minutes and statistically evaluated with a paired sample student's t test. HMS was made up of the plastic (pet) 500 cc water bottles. Volumatic® (Glaxo-Wellcome) was used as SFS.

Results: When MDI alone compared to the combination of HMS and MDI, the FEV1 values were higher in the 10th, 20th and 60th minutes. FMS had significant higher values at the 10th and 20th minutes but the FEV1 value on the 60th minute was not significant. The difference between the basal FEV1 and the FEV1 after the bronchodilator was highest on the 20th minute and it is found 15.92±4.67% with MDI, 19.71±4.84% with HMS and 20.35±6.15% with FMS. There were significant increases in FEV1 values on the 20th and the 60th minutes compared to MDI alone, on the 60th minute FEV1 increase with HMS was significantly high but was not significant when compared to FMS and MDI. There were not any differences between the HMS and FMS in increasing the FEV1 value on the 10th, 20th and 60th seconds.

Conclusion: HMS are as effective as the FMS and because they can be maintained easily, cost-effectively, disposability and the hygienic properties, they must be placed in the National Asthma Treatment Guidelines.

Key Words: Hand-made Spacer, Asthma, Inhalation, Developing Countries

T Klin J Allergy-Asthma 2001, 3:105-112

Bronş astımı çocuklarda ve erişkinlerde en sık görülen kronik hastalıklardan birisidir. Dünyanın her bölgesinde ve her yaşta görülür. Değişik toplumlarda farklı sıklıkta olmakla birlikte, çocuklarda yaklaşık %5-15, erişkinlerde %5-10 oranında rastlanmaktadır (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde acil servislere yılda 1.8 milyondan fazla astımlı hastanın başvurduğu, bunların 500.000 kadarının hastaneye yatırıldığı ve yıllık 6 milyar dolarlık bir maddi yük getirdiği hesaplanmıştır (2,3). 1991 yılında astımın Avusturalya toplumuna getirdiği yükün 585 ile 720 milyon dolar arasında olduğu tahmin edilmiştir. Bu rakam aynı dönem koroner kalp hastalığının yükünden (623 milyon dolar) daha fazladır (4). Ülkemiz ekonomisine getirdiği yük konusunda ise elimizde bilgi yoktur. Yukarıdaki tutarların nüfusumuza oranlanması, ilaçların ve medikal gereçlerin büyük bir kısmının ithal edildiğinin de göz önünde bulundurulması ile karşımıza çok yüksek rakamlar çıkacaktır. 1999 yılı verileri ile kişi başına düşen gayrisafi milli hasılamız (GSMH) 2878 Amerikan Doları'dır (5). Ekonomik krizler sonrası GSMH'mız daha da azalmıştır. Bu kısıtlı kaynaklarımızı en etkin şekilde kullanmamız gerekmektedir.

Hasta bölgeye doğrudan ilacın verilebilmesi, ilaç etkisinin kısa sürede başlaması ve sistemik yan etkilerinin en az olması nedeniyle astım tedavisinde ilaçların inhalasyon yoluyla verilmesi tercih edilir. Bu amaçla yaygın bir şekilde kullanılan ölçülü doz inhalerlerin (ÖDİ) kullanımı, koordinasyon ve senkronizasyon gerektirdiği için zordur ve yanlış kullanım oranı fazladır. Ayrıca doğru kullanıldığında bile verilen ilaç dozunun sadece %5-15'i akciğerlere ulaşabilmektedir. Bunun nedeni ilacın ÖDİ'den yüksek hızla çıkması ve %80'inin ağız ve farinkste birikmesidir. Bu miktar da çarpıntı, orofaringeal kandidiazis gibi yan etkilere yol açmaktadır. Yanlış kullanımın önüne geçebilmek ve oral birikimi azaltmak için hasta ile ÖDİ arasında bir hazne (spacer) kullanılabilir. Hazne kullanımı tedavinin etkinliğini artırdığı gibi ilaçların ağız ve orofareks mukozasına yapışmasını azaltarak yan etkileri de önler. Birçok hazne modeli geliştirilmiştir ve genelde birinin diğerine üstün olduğu gösterilememiştir (6,7). Bunlar, büyük olmalarından dolayı taşıma problemi oluşturabilirler (8). Ayrıca çoğunlukla ithal edilen bu haznelerin para-

kende satış fiyatı 7-10 Amerikan Dolarıdır (9) ve büyük kentlerimiz de bile temini, özellikle acil şartlarda zor olabilmektedir. Dezavantajlarından dolayı, astımlı hastalarda fabrika yapımı hazne (FYH) yerine, bulunabilmesi kolay olan 0.5 litrelik pet su şişesinden yapılan el yapımı haznenin (EYH) kullanılabilmesi, böylece hem hastalarımıza hem de ülke ekonomisine belirgin bir yarar sağlanabileceği hipotezini sınamak üzere bu araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntemler

Olgular Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran erişkin hastalar arasından seçildiler. Çalışmaya astım tanısı yeni konulan veya astım tanısı almış olup, son bir yıl içinde astım atağı nedeni ile acil servise başvurmamış, son iki hafta içinde üst veya alt solunum yolu infeksiyonu geçirmemiş, oral/parenteral kortikosteroid veya yüksek doz inhale kortikosteroid kullanmayan, 200 µg ölçülü doz salbutamol inhalasyonu ile 10 dakika sonra yapılan reversibilite testi pozitif (FEV1'de bazal değere göre en az 200 ml'lik artış veya %12'lik artış), hafif veya orta persistan astımlı hastalar alındı. Son bir yıl içinde nefes darlığı nedeni ile acil servise başvuranlar, son iki hafta içinde üst veya alt solunum yolu infeksiyonu geçirenler, oral/parenteral kortikosteroid ile 250 µg/gün flutikazon propionat ve eşdeğerinden fazla inhale kortikosteroid kullananlar, ölçümler öncesinde taşikardisi bulunanlar, ölçümlerde FEV1'i beklenenin %60'ından az olanlar, ilk gün ile ikinci gündeki bazal FEV1 değerlerinde %15'den fazla fark bulunanlar ve uzak mesafede yaşamakta olup ulaşım problemi olanlar çalışmaya alınmadılar.

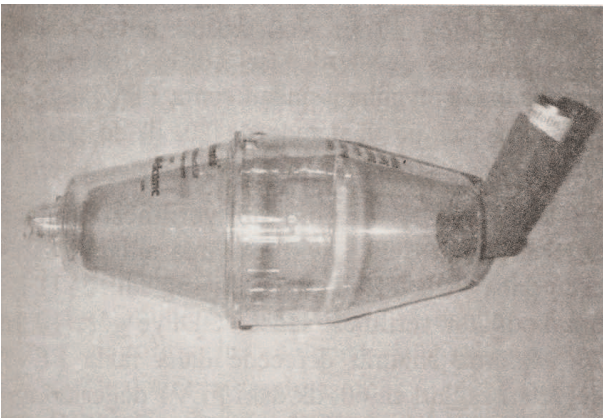
El yapımı hazne (EYH): Türkiye'nin her yöresinde bulunabilen ve ortalama perakende satış fiyatı, içindeki su dahil 0.15 USD olan 500 ml.lik, silindirik, plastik (pet) su şişesinden uyarlanarak yapıldı. Boşaltılmış pet şişenin daire şeklindeki, taban ile silindirik gövdenin birleştiği kenarından 3-4 cm uzunluğunda fuziform biçimde bir parça kesilerek çıkarıldı (Resim 1). Pet şişenin içi havada iyice kurutulduktan sonra ölçülü doz inhaler kesilen aralığa yerleştirildi. İlk kullanımdan önce hazne çeperini ilaçla doymak amacıyla 200 µg (2 puf) salbutamol (Ventolin®) inhaler püskürtüldü. Her hastaya ayrı EYH kullanıldı.



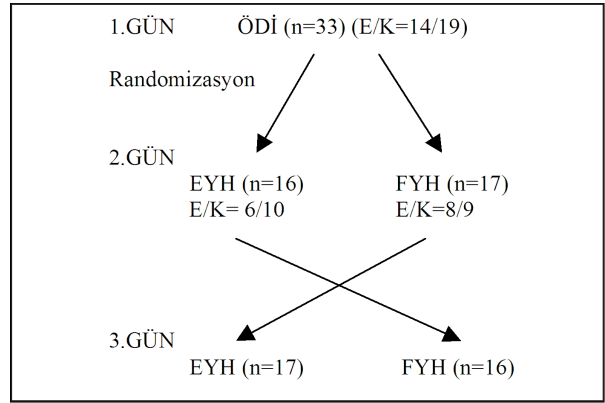
Resim 1. Türkiye'nin her yerinde bulunabilen plastik, pet su şişesinden yapılan el yapımı hazne ve ölçülü doz inhaler uygulaması görülmektedir.

Fabrika yapımı hazne (FYH): Glaxo-Wellcome şirketi tarafından üretilen 750 ml'lik hazne (Volumatic®) çalışmada karşılaştırma için kullanıldı (Resim 2). Her kullanım sonrasında ılık sabunlu su ile yıkanıp kurulandı ve her 5 hastada bir yeni hazne kullanıldı. Yıkama sonrası her kullanım öncesinde hazne çeperini doyumak amacı ile 200 µg (2 puf) salbutamol püskürtüldü.

Olgular ve çalışma düzeneği: Alınma kriterlerine uygun rastgele 55 olgu çalışmaya alındı. Zorlu vital kapasite ve reversibilite ölçümlerinden en az altı saat önce kısa etkili inhale beta-2 agonistler ve en az 18 saat öncesinden oral teofilin kullanımdan



Resim 2. Çalışmada kullanılan Glaxo-Wellcome şirketi tarafından üretilen Volumatic® isimli fabrika yapımı hazne. Şekil 1. Çalışma düzeneği ve olgu sayıları.



Şekil 1. Çalışma düzeneği ve olgu sayıları

çekildi (10). Düşük doz inhale kortikosteroid (250 µg/gün veya daha az flutikazon propionat ve eşdeğeri kortikosteroid) alan hastalarda günlük normal kullanıma devam edildi. Çalışma iki kollu çarpaz (crossover) kontrollü, randomize çalışma düzeneğinde uygulandı (Şekil 1). Testlere günün aynı saatlerinde ardışık 3 gün süre ile devam edildi. Hastalara 2 puf salbutamol (toplam 200µg) birer dakika ara ile inhale ettirildi. İnhalasyon 1) ÖDİ, 2) FYH, 3) EYH kullanılarak uygulandı. Çalışma günü yarım saat dinlenmeden sonra hastaların periferik nabızları alındı, taşikardisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalara ÖDİ kullanma tekniği kullanımı konusunda çalışma öncesinde eğitim verildi. İlk gün hastaların ağırlıkları, boyları ölçüldü. Çalışmanın sürdüğü diğer iki günde de spirometreye aynı vücut ölçüleri kaydedildi. Her gün ölçüm öncesinde o günkü hava sıcaklığı, nispi nem oranı, atmosfer basıncı spirometreye kayıt edildi. Hergün test öncesinde spirometrenin kalibrasyonu yapıldı. Zorlu Vital Kapasite (FVC) ve 1. saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm (FEV1) spirometre (MINATO, Class I, Type B, Osaka, Japonya) yardımı ile stabil olana kadar en az üçer defa ölçüldü ve üç ölçümden en iyisi dikkate alındı. Spirometrik ölçümler salbutamol inhalasyonunu takiben 10, 20 ve 60. dakikalarda tekrar edildi. Çalışmada üç gün boyunca ölçümler günün aynı saatlerinde yapıldı. 33 hastanın 17'si önce FYH, 16'sı da EYH ile test edilmek üzere randomize edildi. Bir sonraki günde de FYH ile ölçüm yapılanlara EYH, EYH ile ölçüm yapılanlara da FYH ile ölçümlere devam edildi.

İstatistik: Ölçümler sonunda elde edilen değerler kişisel bilgisayarda MS Excel ve SPSS (TÜTF Lisans No: 105192, Versiyon: PC 9.0) programları ile incelendi. Demografik veriler tanımlayıcı istatistiklerle, bronkodilatöre yanıt FEV1 değerlerinin eşleştirilmiş iki örnek t-testi (Paired-Samples Student's t test) ile karşılaştırılması sonucunda değerlendirildi.

Bulgular

Alınma kriterlerine uyan rastgele 55 hasta çalışmaya alındı. Altı hasta sosyal nedenlerle (çocuk bakma, iş gezisi vb.) kendi istekleri ile çalışmadan ayrıldı. Oniki hastada ikinci gün ölçülen bazal (bronkodilatör öncesi) FEV1 değerlerinde %15'den fazla değişiklik olduğundan, dört hasta da inhalasyon sonrası aşırı öksürük nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.

Yaşları 19 ile 56 arasında olan 14'ü erkek, 19'u kadın toplam 33 astımlı hasta çalışmayı tamamladı ve değerlendirmeye alındı. Olguların yaşları ortalama±SS = 36±12 yıldır. Tüm olguların beklenen FEV1 ve FVC değerleri ile bronkodilatör öncesi bazal değerlerin beklenen değerlere oranları, bazal FEV1 ve bazal FVC değerleri Tablo 1'de gösterildi. Olguların bronkodilatör öncesi beklenen FEV1 değerleri %60-108 arasında değişiyordu ve ortalama değerleri 2.38±0.59 L (%75±10) idi. Yine bronkodilatör öncesi FVC ortalama değerleri 3.74±0.8 L (%95±10) idi.

ÖDİ, EYH ve FYH ile ölçülen bazal ve bronkodilatör sonrası 10, 20 ve 60. dk FEV1 değerleri Tablo 1'de, karşılaştırmalar sonucu elde edilen p değerleri Tablo 2'de gösterildi. ÖDİ, EYH ve FYH

Tablo 1. Beklenen, bazal ve postbronkodilatör FEV1 ölçümlerinin ÖDİ, EYH ve FYH gruplarına göre dağılımı.*

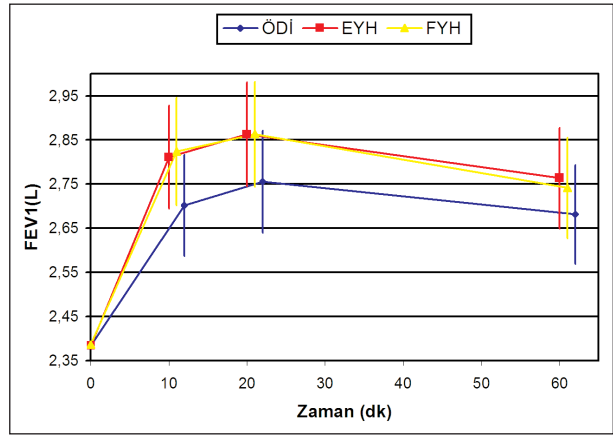
FEV1	ÖDİ	EYH	FYH
Beklenen	3.21±0.72	3.21±0.72	3.21±0.72
Bazal L	2.38±0.59	2.39±0.57	2.39±0.59
10.dk	2.70±0.661	2.81±0.671	2.82±0.701
20.dk	2.76±0.661	2.86±0.681	2.86±0.691
60.dk	2.68±0.641	2.76±0.661	2.74±0.661

*ÖDİ: Ölçülü doz inhaler, EYH: El yapımı hazne, FYH: Fabrika yapımı hazne, FEV1: 1. saniyedeki ekspirasyon hacmi, S.S.:Standart sapma, %Bek.: % beklenen değer. 1 Bronkodilatör öncesi ölçüme göre anlamlı farklılık (p<0.001).

Tablo 2. Tablo 1'de ortalama değerleri verilen değerlerin eşleştirilmiş iki örnek t test sonuçları*

Eşleştirilen değerler	p (2-yönlü)
ÖDİ_10 - EYH_10	.002
ÖDİ_20 - EYH_20	.002
ÖDİ_60 - EYH_60	.009
ÖDİ_10 - FYH_10	.000
ÖDİ_20 - FYH_20	.000
ÖDİ_60 - FYH_60	.051
EYH_10 - FYH_10	.668
EYH_20 - FYH_20	.983
EYH_60 - FYH_60	.491

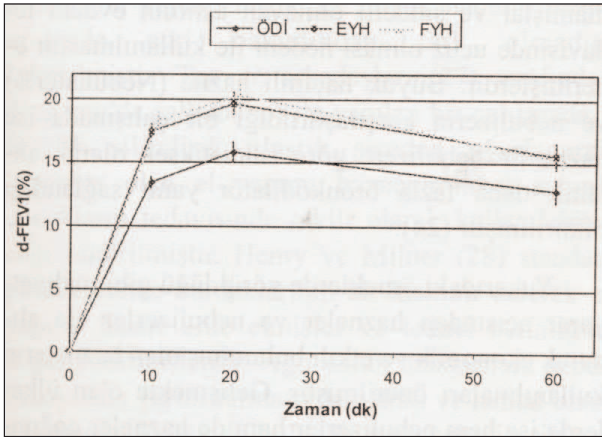
*ÖDİ: Ölçülü doz inhaler, EYH: El yapımı hazne, FYH: Fabrika yapımı hazne, _10-20-60: 10-20-60. dk. Ölçümleri.



Şekil 2. ÖDİ, EYH ve FYH ile bazal ve bronkodilatör inhalasyonu sonrası 10, 20 ve 60. dakikalardaki ortalama FEV1 değerleri.

sonrası 10, 20 ve 60. dk.da ölçülen mutlak FEV1 değerleri bazal FEV1 değerlerine göre anlamlı düzeyde artış gösterdi (p<0.001) (Şekil 2). Bronkodilatör uygulamasından sonra FEV1'deki en fazla artış her üç yöntemde de 20. dk.da görüldü (Tablo 1).

EYH ile bronkodilatör verilmesi sadece ÖDİ'ye göre 10, 20 ve 60. dk.larda anlamlı derecede daha fazla FEV1 değerleri sağladı. FYH ile bronkodilatör verilmesi sadece ÖDİ'ye göre 10 ve 20. dk.larda anlamlı derecede daha fazla FEV1 değerleri sağlarken 60. dk.daki FEV1 değerleri anlamlı değildi. EYH ile FYH arasında ise 10, 20 ve 60. dk.daki FEV1 değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. 60. dk.da elde edilen FEV1 artışının EYH ile anlamlı iken FYH ile anlamlı değildi



Şekil 3. ÖDİ, EYH ve FYH ile bronkodilatör uygulama sonrası 10, 20. ve 60. dakikalarda ölçülen ortalama FEV1 değerlerindeki artış yüzdeleri.

(Tablo 2). Benzer şekilde bazal FEV1'e göre bronkodilatör sonrası FEV1'deki değişimler (DFEV1) 20. dakikada en fazla olup ÖDİ ile 15.92 ± 4.67 , EYH ile 19.71 ± 4.84 FYH ile 20.35 ± 6.15 olarak bulundu. ÖDİ'ye göre hem EYH hem de FYH 10 ve 20. dk.larda daha fazla FEV1 artışı sağlarken, 60. dk.daki FEV1 artışı EYH ile anlamlı şekilde daha fazla iken FYH ile ÖDİ'ye göre fark anlamlı değildi. EYH ile FYH arasında FEV1 artışı sağlamada 10, 20 ve 60. dk.larda fark yoktu. Her üç yöntemle elde edilen FEV1 artışları Şekil 3'te gösterildi.

Tartışma

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar oral, parenteral ve inhalasyon yoluyla verilebilir. Verilen ilaçların doğrudan hava yollarına gitmesi, küçük dozlarla kısa sürede en fazla etkinin sağlanması ve sistemik yan etkilerinin en az olması nedeniyle inhalasyon yolu tercih edilir. İnhaler ilaçlarla yaşanan en önemli sorun kullanılmasındaki zorluklar nedeni ile biyoyararlanım ve hasta uyumunun azalmasıdır. İnhalasyon yolu ile ilaçlar ÖDİ, ÖDİ+hazne, kuru toz inhaler (KTİ) ve nebulizer olmak üzere dört şekilde verilebilir. ÖDİ, her sıkışta daha önceden belirlenmiş miktarda ilaç veren aerosoller olup ilacın püskürtülmesini sağlamak için itici gazlar kullanılır ve doğru kullanılması için el-ağız koordinasyonu gerekir. En iyi inhalasyon tekniği ile bile aerosolun yalnızca %5-15 kadar akciğere ulaşır. Doğru teknikle ilacın kullanılmaması klinikte önemli bir sorun oluşturmaktadır. Birçok çalışma,

hastaların bu ilaçları kullanma tekniğindeki uyumsuzluklarının %14-89 olduğunu göstermektedir (11,12). ÖDİ kullanımındaki diğer bir sorun, ÖDİ'den ilacın salıverilmesi anındaki yüksek hızıdır. Bu yüksek hız nedeniyle ilacın %80'i oral mukozada birikmektedir. Haznenin kullanılması ile itici sıvının başlangıçtaki püskürmesinin ardından aerosollerin buharlaşması için zaman kazanılmış olduğu gibi ağıza yüksek hızda ilaç girişi ve büyük partiküllerin çökmesi ile ağızda depozisyon önlenmiş olur (10). Hazneler esas olarak hasta uyumunu arttırmak için geliştirilmiştir (13). Değişik marka, hacim ve şekillerde çok sayıda ticari hazne bulunmaktadır. Bu hazneler volüm (11-750 ml), uzunluk (9-30+ cm), şekil (ör. silindir, koni, armut, küre vs.), yapıldığı materyal (ör. plastik, metal), rijidite (ör. rijid, genişleyebilir, küçülebilir), valf sistemi (var/yok, inspirasyon ve ekspirasyon için ayrı ayrı var/yok, ölü boşluk) ve elektrik yükü (var: plastik, yok: metal) yönlerinden farklıdırlar. Hazne ile kullanılan ÖDİ nebülizörlere göre daha etkin ilaç verme, daha kolay olması, daha hızlı uygulama, daha fazla maliyet-etkinlik, alete has akciğer enfeksiyonu riskinin daha az olması ve kortikosteroidlerin nebülizerle etkin verilememesi yönlerinden üstündür (14).

Genellikle haznelerin kendi aralarında karşılaştırıldıkları çalışmalarda tedavide benzer oranlarda bronkodilatör etki yaptıkları bildirilmiştir (15,16). Ticari hazne modelleri, maliyet zararları yanısıra her yerde ve her zaman kolay bulunamaları, bulunsalar bile hastalar tarafından her zaman yanlarında taşınmadıkları için bunlar kadar etkili olabilecek, ucuz, evde, seyahatte ayaküstü hemen yapılabilecek ve hemen her zaman hijyenik olan bir el yapımı hazne gereksinmesi olduğu düşüncesi ile bu çalışmayı yaptık. Önceki çalışmalarda, el yapımı haznelerin yapımında plastik şişenin tabanındaki daire merkezinden kesilmişti. Yaptığımız ön çalışmada hazne yapımında kullanılacak değişik çap ve boyutlardaki plastik şişelerin tabanındaki dairenin merkezinde bulunan plastik kısım çok sert olduğundan kesme işlemi çok güçlü ve çok zaman alıyordu. Kesme işlemi sırasında yaralanma olasılığının azaltılması ve kısa sürede haznenin hazırlanabilmesi amacıyla, biz kendi çalışmamızda haznenin yapımı için şişenin gövde ile tabanın birleştiği kenardan iç (fuziform) şeklinde bir parçayı kesmeyi tercih ettik. Bu çalışma-

da, hazne kullanılmasının tek başına ÖDİ'ye göre daha fazla bronkodilatasyon yaptığını, el yapımı hazne ile fabrikasyon hazne arasında fark olmadığını saptadık.

Newman ve arkadaşlarının (17) çalışmasında 750 ml'lik hazne ile ÖDİ karşılaştırılmış; bir puf radyoaktif madde inhalasyonu sonrası hazne ile akciğere ortalama %20.9 oranında madde ulaşabilirken, %16.5'i orofarinkste kalmış, %55.8'i haznede tutulmuş, yalnız ÖDİ ile ise inhale edilen maddenin %8.7'si akciğerlere ulaşabilmiş, %80.9'u orofarinkste kalmıştır.

Nebulizerlerin pahalı olması, elektrikle çalışması, bakım gerektirmesi, hantal ve gürültülü olması gibi nedenlerden dolayı, alternatif arayışı ile değişik tür ve markalarda haznelere nebulizerlerin karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır. Haznelerin yüzeysel solunumlu, şiddetli atak geçiren ve bu nedenle ÖDİ'yi tek başına kullanamayan hastalarda, hastane ve acil servislerde rutin olarak kullanılabilirliklerine dair bir çok çalışma yayınlanmıştır (12,18-20). Idris ve ark. (19) yaptıkları çalışmada nebulizer ile ÖDİ + haznenin eşit olarak etki sağladıklarını, ÖDİ + hazne ile albuterolün tam dozunun daha kısa sürede verildiğini ve ilaç maliyetinin daha az olduğunu ifade etmişlerdir. Dewar ve ark. (20) çalışmalarında, akut astım atağı ile hastaneye başvuran 3 yaşından büyük hastalara bir saat içinde 5 mg salbutamol jet nebulizer ile ya da 10 puff 100 µg'lık salbutamol büyük hacimli hazne ile vermişler; ilaç maliyetinin daha az olması ve nebulizer kadar tedavi etkinliği sağlanabilmesi nedenleri ile nebulizere alternatif olarak büyük hacimli haznelerin kullanılmasını önermişlerdir. Yetişkin astımlılarda budesonid verilerek yapılmış olan bir başka çalışmada, yalnız inspiriyum sırasında çalışan bir jet nebulizer ile 750 ml'lik hazne (Nebuhaler®) karşılaştırılmış, aynı derecede etkili bulunmuşlardır (21). Cates ve Rowe (22) tarafından yapılan 16 çalışmanın analizinde, akut astımda ÖDİ'lerin hazne ile verilmesinin en az nebulizer kadar etkili olabildiği sonucuna varılmış, bazı durumlarda (elektrik gerektirmemesi, ucuz olması ve bakım gerektirmemesi gibi) haznelerin daha avantajlı olabilecekleri belirtilmiştir. Morrone ve ark. (23) fenoterol ile yaptıkları çalışmada 500 ml'lik hazne ile jet nebulizeri karşılaştırmışlar, bronkodilatör etki bakımından anlamlı fark saptama-

mamışlar ve şiddetli olmayan astımın evdeki tedavisinde ucuz olması nedeni ile kullanılmasını önermişlerdir. Büyük hacimli hazne (Nebuhaler®) ve nebulizerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise hazne ile nebulizere göre istatistiksek olarak anlamlı daha fazla bronkodilatör yanıt sağlandığı bildirilmiştir (24).

Yukarıdaki örneklerde görüldüğü gibi maliyet-yarar açısından haznelere ve nebulizerlere ele alınarak ekonomik ve etkili bulunmuş olan haznelerin kullanılmaları önerilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde ise hem nebulizerler hem de haznelere çoğunlukla ithal edildiğinden konu daha da önemlidir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde maliyetin azaltılması ve acil durumlarda kullanılabilirlik yönünden araştırmalar daha ileri götürülerek, fabrika yapımı haznelere yerine pratik olarak yapılabilecek ve ucuz olabilecek birçok el yapımı hazne tasarlanmış, üzerinde çalışılmıştır. İskoçya'dan bildirilen bir çalışmada, Fowler ve ark. (25) 16-65 yaşları arasındaki 12 sağlıklı gönüllüde salbutamol kullanarak, tuvalet kağıdının sarıldığı 10 cm uzunluğunda, 115 ml hacmindeki karton tüp ile 145 ml hacimli plastik hazne (AeroChamber®) ve ÖDİ'nin karşılaştırıldığı bir çalışma yapmışlar; 5, 10 ve 20 dk.larda salbutamolün kan düzeylerini ölçmüşler ve tuvalet kağıdının karton tüpünü kısmen etkili bulmuşlardır. Plastik haznenin ekonomik nedenlerle reçete edilebilmesinin her zaman mümkün olmayacağını, bunun yerine el altında hazır bulunabilen tuvalet kağıdının karton tüpünün, gerekli akciğer fonksiyonlarının yerine getirilmesinde etki sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir. Samaranayake ve Perera (26) tarafından Sri Lanka'da 12 yaşından büyük akut astımlı hastalarda, salbutamol verilerek yapılan çalışmada 6, 8 ve 10 inç uzunluğunda kağıttan elde yapılmış olan haznelere ile standart 750 ml'lik hazne (Volumatic®) karşılaştırılmış, tüm haznelere ile aynı derecede bronkodilatör yanıt elde edildiği bildirilmiştir. Son derece ucuz olması, ilaçları vermede etkili olması nedeni ile ÖDİ'lerin el yapımı kağıt haznelere birlikte kullanılabilirliğini savunmuşlardır. Sritara ve Janvitayanuchit (10) tarafından Tayland'da terbutalin ile yapılan çalışmada 950 ml'lik el yapımı hazne, büyük hacimli hazne (Volumatic®) ve ÖDİ karşılaştırılmış, bronkodilatasyon oluşturmada ÖDİ'ye göre diğer iki haznenin çok daha etkili

olduğu, el yapımı hazne ile büyük hacimli hazne arasında etki bakımından fark olmadığı bildirilmiştir. Teo ve arkadaşları (27) tarafından Singapur'da salbutamol ile yapılan bir çalışmada 1 litrelik silindirik plastik şişeden uyarlanarak yapılmış olan el yapımı haznenin akut astımlı çocukların tedavisinde etkili olarak kullanılabilceği bildirilmiştir. Henry ve Milner (28) standart plastik kahve bardaklarının alt kısmını delerek el yapımı hazne elde etmişler ve tedavi etkinliğini değerlendirmişlerdir. Ağır astım ataklarında nebulizasyonun yerini tutmasa da pahalı ve hantal olan, her zaman el altında bulunamayan nebulizerin yerine pek çok astımlı tarafından evde astım tedavisinde başarı ile kullanılabilceğini öne sürmüşlerdir. Zar ve arkadaşları (29) tarafından yapılan çalışmada Teknesyum 99m Pentetat inhalasyonu ile el yapımı olan 500 ml'lik plastik hazne, Babyhaler® ve AeroChamber® isimli ticari hazneler ile karşılaştırılmış, akciğerdeki kalıntı radyoaktif madde miktarları ölçülmüş, el yapımı hazne ile yapılan çalışmada akciğerlere diğer iki hazneye göre daha fazla radyoaktif madde ulaştığı ve burada tutulduğu belirlenmiştir. Zar ve arkadaşları (30) tarafından fenoterol kullanılarak yapılan başka bir çalışmada ise 145 ml'lik valfli hazne (AeroChamber®), el yapımı 200 ml'lik polistren hazne, ÖDİ'nin tatbik edildiği deliğin çevresi yalıtılmış 500 ml'lik EYH, ÖDİ'nin tatbik edildiği deliğin çevresi yalıtılmamış 500 ml'lik EYH bronkodilatör yanıt açısından karşılaştırılmıştır. ÖDİ'nin yalıtılmış 500 ml'lik EYH ile 145ml'lik valfli hazne (AeroChamber®) benzer şekilde ve iyi bir bronkodilatasyon sağlamış, yalıtılmamış 500 ml'lik EYH orta derecede bronkodilatasyon sağlamış, 200 ml'lik el yapımı haznenin ise en azından ÖDİ kadar etki gösterdiği belirlenmiş ve 500 ml'lik el yapımı haznelerin gelişmekte olan ülkelerin astım tedavisi kılavuzlarında yer almasının gerektiği savunulmuştur. Hindistan'da Singhal ve ark. (31) tarafından 5-15 yaş arasındaki akut astımlı çocuklara salbutamol verilerek yapılan çalışmada el yapımı hazne ile standart hazne karşılaştırılmış ve aynı derecede bronkodilatasyon sağladığı, el yapımı haznenin ucuz olması nedeni ile akut astım ataklarında kullanılması önerilmiştir.

KTİ ile ÖDİ + haznenin karşılaştırıldığı çalışmalarda, tedavide aynı derecede etkili oldukları

bildirilmektedir (32-38). Ancak ÖDİ ile KTİ'ler arasında önemli bir fiyat farkı bulunduğundan KTİ'lerin ekonomik olmadığını da vurgulamakta yarar vardır (9).

Plastik haznelerin içindeki elektrostatik yükün havayollarına ulaştırılan ilaç miktarını etkileyebileceğine ilişkin bulgular vardır (36). Evdeki deterjanlarla hazne iç yüzeyinin silinmesinin bu yükü azaltabileceği ve daha fazla ilaç verilebileceği saptanmıştır (37). Ancak havayoluna verilen ilaç düzeyindeki etkilenmenin bronkodilatasyon farkına yol açtığı gösterilememiştir. Elektrostatik yük bütün plastik hazneler için aynı şekilde geçerlidir ve EYH ile FYH arasında farklı olması beklenmez. Dahası elektrostatik yük içermeyen metal hazneler henüz bulunabilir değildir.

Dünya Sağlık Örgütü ve "Global Initiative of Asthma" kılavuzlarında gelişmekte olan ülkelerde astmatik çocukların tedavisinde ev-yapımı hazne önerilmiştir ve yaygın bir kullanım bulmuştur (38,39).

Sonuç

Astımlı 33 hasta ile yaptığımız bu çalışma sonunda 500 ml'lik pet su şişeleri ile elde yapılan haznenin tek başına ölçülü doz inhalere göre daha fazla ve 750 ml'lik fabrika yapımı hazne (Volumatic®) ile aynı miktarda bronkodilatör etki sağladığını saptadık. Bu bulgu gelişmekte olan ülkemizde hem ekonomik yararlılık yönünden çok değerlidir; hem de fabrika yapımı haznelere göre taşıma, bulundurma ve hijyen açısından daha yararlı bir yöntem ortaya koymaktadır. Bu bulgularla ulusal astım tedavi kılavuzlarımızda bu yöntemin yer alması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Türkteş H, Türkteş İ. Astma.1. Baskı. Ankara: Bozkr Matbaacılık, 1998:1-37.
2. Silverman R. Treatment of acute asthma, a new look at the old and at the new. Clinics in Chest Medicine 2000; 21(2):361-79.
3. Weiss TS. Asthma: Epidemiology. In: Fishman AP ed. Fishman's pulmonary disease and disorders. 3. ed. New York, Mc Graw-Hill Company 1998:1(48);735-43.
4. Douglass JA. (Çeviri: B Med Sc'den) Astım: alerjik etmenlerin rolü ve tedavisi. Modern Medicine 1999; 7(8):4-10.
5. Ekonomik raporlar.2001 <http://www.isbank.com.tr/gostr2.html>.
6. Gemicioğlu B. Astım tedavisinde inhalasyon teknikleri. T Klin J Allergy-Astma 1999;(1):53-57.

7. Bowton DL. Metered-dose inhalers versus hand-held nebulizers. Some answers and new questions (Edts) *Chest* 1992;101:298-9.
8. Gemicioğlu B. Astım tedavisinde inhalasyon teknikleri. *T Klin J Allergy-Astma* 1999;(1):53-57.
9. Hedef Grubu-Sancak Ecza Deposu Tic.A.Ş. İstanbul, 05 Mayıs 2001 Fiyat listesi.
10. Sritara P, Janvitayanuchit S. Improvement of inhaler efficacy by home-made spacer. *J Med Assoc Thai* 1993;76(12):693-7.
11. Hanania NA, Wittman R, Kesten S, Chapman KR. Medical personnel's knowledge of ability to use inhaling devices. *Chest* 1994; 105:111-6.
12. Clay MC, Pavia D, Newman SP, Clarke SW. Factors influencing the size distribution of aerosols from jet nebulisers. *Thorax* 1983;38:755-9.
13. Charpman KR, Love L, Brubaker H. A comparison of breath-actuated and conventional metered dose inhaler inhalation techniques in elderly subjects. *Chest* 1993;104:1332-7.
14. Tashkin DP: New devices for asthma. *J Aller Clin Immunol* 1998; 101:409-416.
15. Tschopp JM, Robinson S, Caloz JM, Frey JG. Bronchodilating efficacy of an open-spacer device compared to three other spacers. *Respir Care* 1992;37(1):61-4.
16. Laurikainen K, Poukkula A, Korhonen P, Lehtonen L, Vidgren M, Silvasti M. Comparison of two beclomethasone dipropionate inhalation aerosol spacer combinations in the treatment of asthma. *Int J Clin Pharm Ther* 1994;32(6):293-8.
17. Newman SP, Millar AB, Lennard-Jones TR, Moren F, Clarke SW. Improvement of pressured aerosol deposition with Nebuhaler spacer device. *Thorax* 1984;39(12):935-41.
18. Newhouse MT, Dolowich M. Aerosol therapy: Nebuliser vs metered dose inhalers. *Chest* 1987; 91:799-800.
19. Idris AH, McDermott MF, Raucci JC, Morrabel A, McGorray S, Hendeles L. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. *Chest* 1993;103(3):665-72.
20. Dewar AL, Stewart A, Cogswell JJ, Connett GJ. A randomised controlled trial to assess the relative benefits of large volume spacers and nebulisers to treat acute asthma in hospital. *Arch Dis Child* 1999;80(5):421-3.
21. Bisgaard H, Nikander K, Munch E. Comparative study of budesonide as a nebulized suspension vs pressurized metered-dose inhaler in adult asthmatics. *Respir Med* 1998;(1)92:44-9.
22. Cates C J, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000052.
23. Morrone N; Freire JA; Pereira CA, Ferreira AK. Bronchodilation induced by fenoterol in asthmatic patients: comparison of jet nebulization and spacer device (abstract). *Rev Paul Med* 1990;108(2)83-7.
24. Fugisang G, Pedersen S. Comparison of nebuhaler and nebulizer treatment of acute severe asthma in children. *Eur J Respir Dis* 1986;69:109-13.
25. Fowler SJ, Wilson AM, Griffiths EA, Lipworth BJ. Comparative in vivo lung delivery of hydrofluoroalkane-salbutamol formulation via metered-dose inhaler alone, with plastic spacer, or with cardboard tube. *Chest* 2001;119(4):1018-20.
26. Samaranayake SW, Perera BJ: Paper spacers coupled to metered dose inhalers in family practice (abstract). *Ceylon Med J* 1998;43(3):147-50.
27. Teo J, Kwang LW, Yip WC. An inexpensive spacer for use with metered-dose bronchodilators in young asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1988;5(4):244-6.
28. Henry RL, Milner AD. Simple drug delivery system for use by young asthmatics. *BMJ* 1983;286:2021.
29. Zar HJ, Weinberg EG, Binns HJ, Gallie F, Mann MD. Lung deposition of aerosol a comparison of different spacers. *Arch Dis Child* 2000;82(6):495-8.
30. Zar HJ, Brown G, Donson H, Brathwaite N, Mann MD, Weinberg EG: Home-made spacers for bronchodilator therapy in children with acute asthma: a randomised trial. *Lancet* 1999;(18)354:979-82.
31. Singhal T, Garg H, Arora HS, Lodha R, Pandey RM, Kabra SK. Efficacy of a home-made spacer with acute exacerbation of bronchial asthma: a randomized controlled trial (abstract). *Indian J Pediatr* 2001;68(1):37-40.
32. Singh M, Kumar L. Randomized Comparison of a Dry Powder Inhaler and Metered Dose Inhaler? with Spacer in Management of Children with Asthma. *Indian Pediatr* 2001;7:38(1):24-8.
33. Tonnesen F, Laursen LC, Ibsen T, Evald T, Stahl E. Terbutaline powder in acute bronchial obstruction. *Lancet* 1991; 337:1099-100.
34. Newhouse MT, Knight A, Wang S, Newman K. Comparison of efficacy and safety between flunisolide/AeroChamber and budesonide/turbuhaler in patients with moderate asthma. AER-MD-04 Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84(3):313-9
35. Koskela T, Malmstrom K, Sairanen U, Peltola S, Keski-Karhu J, Silvasti M. Efficacy of salbutamol via Easyhaler unaffected by low inspiratory flow. *Respir Med* 2000; 94(12): 1229-33.
36. Anhoj J, Bisgaard H, Lipworth BJ. Effect of electrostatic charge in plastic spacers on the lung delivery of HFA-salbutamol in children. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:333-6.
37. Pierart F, Wildhaber JH, Vrancken I, Devadason SG, Le Souef PN. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur Respir J* 1999;13:673-8.
38. WHO Programme for the Control of Acute Respiratory Infections: Bronchodilators and other medications for the treatment of wheeze-associated illnesses in young children. Geneva: WHO, 1993: 14-7.
39. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention: a practical guide for public health officials and health care professionals. NHLBI/WHO Workshop Report 1995: 23.