

**Bölüm 19: İnhalasyon Tedavisi****Bölüm Editörü:** Muzaffer Onur Turan

İnhaler Tekniği Etkileyen Faktörler

*Muzaffer Onur Turan* ..... Ö1-Ö7

İnhaler Partikülün Hareketi

*Nihal Enşen* ..... Ö8-Ö28

İnhalasyon Tedavisinin Değişik Kullanım Alanları

*Emel Ceylan, Sibel Doruk* ..... Ö29-Ö50



## İnhaler Tekniği Etkileyen Faktörler

Muzaffer Onur Turan

Havayolu hastalıklarının tedavisinde inhalasyon yolu, ilaçların etkin ve güvenilir bir şekilde kullanılabildiği tedavi yöntemlerinin başında gelmektedir. Inhalasyon tedavisi hızlı etki başlangıcı, uzun etki süresi, sistemik dolaşıma düşük geçiş nedeniyle olumlu yan etki profili gibi avantajlara sahiptir (1). İnhaler cihaz ile uygulanan ilacın yaklaşık %15–30'u havayollarında hedeflenen reseptörlere ulaştırılabilmektedir, bu nedenle etkin bir tedavi için inhaler cihazların doğru bir şekilde kullanılması belirleyici olmaktadır.

İnhaler tedavi uyumsuzluğu olan hastalarda;

- semptom kontrolü azalır,
- alevlenmeler sıklaşır,
- hastanede yatış sayısı ve süresi artar,
- yaşam kalitesi azalır,
- sağlık harcamaları yükselir. Bu yüzden inhaler cihaz uyumu son derece önemlidir.

İnhaler cihazların doğru kullanımını ve tedavi uyumunu etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler üç ayrı başlık altında aşağıdaki şekilde kategorize edilebilir;

- 1) Hasta ve mevcut hava yolu hastalığı ile ilgili özellikler
- 2) İnhaler cihaz ile ilgili özellikler
- 3) Hasta eğitimiyle ilgili özellikler

Inhaleler cihaz uyumunu hasta açısından etkileyen başlıca faktörler; yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, komorbid hastalıklar, kişisel alışkanlıklar ile sosyolojik ve psikolojik etkenler olarak sıralanabilir.

Yaş, inhaleler cihaz kullanımına direkt etki eden önemli faktörlerden birisidir. Yaş ilerlemesi ile, mental fonksiyonlarda bir takım değişiklikler görülmekte olup, algı ve bilişsel bozukluklar belirginleşir. Özellikle hipoksemi KOAH hastalarında kognitif fonksiyonları olumsuz yönde etkilemektedir (2). KOAH'da kognitif bozukluklar, özellikle hastalığın ileri aşamalarında gelişebilen ve inhaleler tedavi uyumunu etkileyen önemli sebeplerden birisidir (3). Kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, hafif bilişsel bozukluğu olan hastaların yarısının, demans mevcut olan hastaların tamamının inhaleler cihazlarını doğru kullanmadığı gözlenmiştir (4). Bu nedenle, inhaleler cihaz kullanan yaşlı hastaların kognitif fonksiyonların mini mental test (MMT) gibi objektif bir yolla değerlendirilmesi, inhaleler tedaviyi doğru kullanıp kullanamayacağı konusunda hekime yol gösterici olabilmektedir (5). Bu nedenle, tedavi uyumunun olumsuz yönde etkilenebileceği bilişsel işlev bozukluğu olan KOAH hastalarında inhaleler cihaz eğitimine daha çok zaman ayrılmalı, demonstrasyon ve görsel materyaller ile inhaleler eğitimi pekiştirilmeli, gerekirse aile/bakıcıya da inhaleler cihaz eğitimi yapılmalıdır (6).

Ayrıca, mevcut komorbid hastalıklara sekonder gelişebilen el hareketlerinde sınırlılık, görmede ve işitmede bozukluk, tremor gibi sebeplerden dolayı el becerilerinde de yaş ilerledikçe gerileme gözlenebilir (7). Bu gibi sebeplerden dolayı, inhaleler cihaz kullanımında yaşlı hastalarda hata yapma oranı yüksek olarak bulunmuştur. 40 yaş altında %10–15 olan inhaleler kullanımında hata oranı, 60 yaş üstünde %40, 80 yaşın üzerinde de %60'lara varmaktadır (8).

Cinsiyetin inhaleler cihaz kullanımına olan etkisi konusunda çeşitli görüşler vardır. Mirici ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kadınlar erkeklere göre inhaleler tedavi kullanımında daha başarılı bulunmuş, erkeklerin yaş ortalamasının daha yüksek olmasının bu duruma neden olduğu düşünülmüştür (9). Cihaz eğitimi öncesi erkeklerin cihaz kullanımında daha başarılı olduğu, eğitim sonrası cinsiyetin anlamlı etkisi kaybolduğu da bir diğer görüştür (1).

Eğitim düzeyi, cihaz kullanım başarısına direkt olarak etki eden faktörlerden birisidir. Eğitim düzeyi arttıkça doğru cihaz kullanım oranları anlamlı olarak artmaktadır. Düşük sosyokültürel ve sosyoekonomik düzeydeki hastalarda cihaz kullanma performans skorlarının daha düşük olduğu bilgisi literatürde yer almaktadır (7). Hatalı inhaleler kullanımının, düşük eğitim düzeyi (okuryazar olmama veya ilkököl mezunu olma) olanlarda yaklaşık 5 kat arttırdığı da belirtilmektedir (10).

Komorbidite varlığı, özellikle yaşlı hastalarda tedavi uyumunu ciddi şekilde etkileyebilmektedir. Hastalarda yaşla birlikte daha sık görülen komorbiditeler inhaleler tedavi uyumu açısından belirleyici faktörlerden birisidir. Bu hastalıkların inhaleler tedavi

uyumuna direkt etkileri dışında, bu komorbiditeler için çok sayıda ilaç kullanılması inhalasyon tedavisine uyumu ve tedavi devamlılığını olumsuz yönde etkileyebilir (11).

Hastaların kişisel alışkanlıklarından sigara kullanımı, inhaler tekniği etkileyebilen nedenlerden birisidir. Santana ve arkadaşları, aktif sigara içicilerinde, sigarayı bırakmış olanlara göre tedavi uyumunun yaklaşık 3 kat daha düşük olduğunu göstermişlerdir (12). Sigara içiminin hasta uyumsuzluğu dışında, hipoksemi ve sistemik inflamasyonda artış aracılığıyla kognitif fonksiyonları olumsuz yönde etkileyerek bu etkiyi yarattığı düşünülmektedir (2).

Hastalarda, genelde yaşlılıkla birlikte ortaya çıkabilen görme, işitme, hareket gibi fiziksel fonksiyonda azalma, yalnızlık gibi sosyal sorunlar ve olası psikolojik problemler, inhalasyon cihazlarının kullanımında yaşanan problemlerin diğer sebepleri arasında yer almaktadır (13). Emosyonel bozukluklar, panik atak ile anksiyete ve depresyon KOAH hastalarında sık olarak görülebilmektedir. KOAH hastalarının yaklaşık üçte birinde anksiyete veya depresyona ait semptomların mevcut olduğu ve hastane anksiyete depresyon skorları (HADS) yüksek olan hastalarda inhaler cihaz kullanma performansının daha düşük olduğu gösterilmiştir (14).

Hastada mevcut hava yolu hastalığının hangisi olduğu da inhaler cihaz performansı açısından önemlidir. Astım ve KOAH, bazı özellikleri açısından birbirine benzese de, her ik hastalığın hasta profilleri ve temel özellikleri arasında ciddi farklılıklar bulunmaktadır. KOAH hastaları astıma göre daha yaşlı ve kognitif fonksiyonları daha bozuk hastalar olduklarından inhaler cihaza uyum sorunu daha sık olarak beklense de, obstruktif hastalığın tipi ile inhaler ilaç uyumu arasında anlamlı ilişki bildirmeyen çalışmalar da vardır (7,15).

Hava yolu hastalığının şiddeti de, inhalasyon tedavisine uyum açısından farklılık yaratabilir. Azalmış akciğer fonksiyonları, hiperinflasyon varlığı yüzünden hastanın yeterli düzeyde inspirasyon akımı gerçekleştirememesine neden olarak inhalasyon tedavi başarısını olumsuz etkileyebilir (16).

Ayrıca, hastanın hava yolu hastalığının ne olduğunu ve özelliklerini bilmesi, uzun süredir tedavi alıyor olması, sık hastaneye yatması gibi faktörler de inhaler tedavi uyumunu olumlu yönde etkilemektedir (15).

İnhaler kullanma başarısını etkileyen bir diğer ana başlık, inhaler cihaza ait özelliklerdir. İnhaler cihazın tipi ve kullanılan cihaz sayısı inhaler cihaz performansını etkileyen unsurlar arasında yer almaktadır.

Her inhaler cihazın kendine göre kullanım özellikleri farklı olmakla birlikte, bu cihazları kullanırken yapılan başlıca hatalar da cihaz tipine göre değişkenlik göstermektedir. Ölçülü doz inhaler (ÖDİ) tipi cihazlarda el-nefes koordinasyon bozukluğu, bunun sonucunda püskürtülen ilacın eş zamanlı inhale edilememesi en sık görülen

problemdir. Hastalar bu duruma bağlı, ilacı etkili olarak inhale edemez. Zaten fazla miktarlarda orofarengeal birikim meydana gelen ÖDİ'lerde, bir de bu hatalı kullanımların da etkisiyle etken madde beklenenden çok daha düşük bir oranda akciğerlere ulaşır. Özellikle yaşlı, el beceri ve fonksiyonları düşük, kas gücü kaybı olan, nörolojik hastalık bulunan hastalarda bu tip cihazlara uyum sorununa daha sık rastlanmaktadır. Bu tür hastalarda volüm genişletici (spacer) veya aerochamber gibi yardımcı aletler faydalı olabilir.

Kuru toz inhaler (KTI) cihazlarda inhalasyonun yavaş ve yetersiz şekilde gerçekleştirilmesi, bunun sonucunda da inspiratuar akımın yeterli olmaması görülen önemli sorundur. Yaşlı hastalar, ağır hava yolu hastalığı olanlar, alevlenme varlığı gibi durumlar inspirasyonda bozulmaya yol açarak inspiratuar akımın yetersiz olmasını sağlayabilir. Bu durum da ilacın üst havayolunda kalarak akciğerlere yeterince ulaşmamasına yol açabilmektedir.

Yurt dışında ve ülkemizde yapılan çalışmalarda, ÖDİ kullanımında daha çok hata yapıldığı gözlenmektedir (17,18). Diğer bir yandan, inhaler cihaz kullanma becerileri açısından, ÖDİ kullanımında daha az hata tespit eden ya da cihaz tipleri arasında anlamlı fark saptamayan çalışmalar da bulunmaktadır (19,20).

Inhaler cihaz kullanımında yapılan hatalar cihazın alt tipine ve kullanım prensiplerine göre de değişkenlik göstermektedir. Handihaler tipinde 10 saniye nefes tutma, Diskus'ta inhalasyonun öncesinde ve sonrasında nefes verme, Aerolizer'da işlem sonrası nefes verme, ÖDİ'lerde ise 2. dozdan önce inhaleri tekrar çalkalama basamaklarında daha çok hata yapıldığı görülmektedir (21).

Tedavi uyumunu inhaler cihazın tipi kadar, hasta tarafından kullanılan inhaler cihaz sayısı da etkilemektedir. Kullandığı inhaler cihaz sayısı fazla olan hastaların tedavi uyumlarının da düşük olduğu gözlenmiştir (22). Hastanın tedavisinde kullanacağı birden fazla molekül için tek bir cihaz yerine çoklu cihaz kullanılmasının hasta uyumunu azaltacağı, cihaz kullanımında hata yapma oranını iki katın üzerinde arttırabileceği belirtilmektedir (23).

Pek çok çeşit inhaler cihaz bulunsa da, tüm cihaz tipleri için geçerli olan en doğru yaklaşım, hasta tarafından doğru kullanıldıkları sürece, aynı derecede etkin oldukları gerçeğidir (24). Bu yüzden hasta eğitimi inhaler cihaz kullanımına uyumu arttırabilecek en önemli faktörlerden birisi olarak gözükmektedir. Hasta eğitimi açısından, hastaya inhaler kullanımı konusunda eğitim veren kişi ve verilen eğitimin şekli önem kazanmaktadır.

Hatalı inhaler kullanımının en önemli nedenlerinden birisi, cihazı reçete eden hekimin cihazın nasıl kullanılacağını hastaya yeterince iyi tarif etmemesidir. Her üç hastadan birisine inhaler cihaz eğitimi verilmediği gibi bir gerçek söz konusudur

(25). Oysa ki iyi bir hasta eğitimi hem hastalarda tedavi uyumunu arttırmakta, hem de seçilen cihaz tipinin ve sosyokültürel düzeyin inhaler cihaz kullanım başarısı üzerindeki etkisini ortadan kaldırmaktadır. İnhalasyon cihazı kullanımına yönelik hasta eğitimi sonrası hastaların cihaz kullanma becerilerinin anlamlı ölçüde geliştiği belirlenmiştir (12).

Hastaların tercihi, eğitimin yüz yüze doktor tarafından gerçekleştirilmesi yönündedir (26). Hastaya verilen cihaz eğitiminde; inhaler cihaz kullanımının hekim yanında bizzat denenmesi, inhaler teknik konusunda hekim tarafından tekrarlayıcı bilgi verilmesi cihaz uyumunu anlamlı şekilde arttırmaktadır (27).

Diğer hekimlere ve sağlık çalışanlarına kıyasla göğüs hastalıkları uzmanları tarafından verilen inhaler cihaz eğitimi sonrasında hastalarda inhaler başarı düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (9). Konu ile ilgili eğitilmiş ve deneyimli hemşirelerin inhaler cihaz eğitimleri sonrasında da hasta uyumunda artış gözlenmiştir (28). Bu durum sadece hastaların değil, ilgili tüm sağlık çalışanlarının inhalasyon tedavisi ile ilgili eğitiminin önemini göstermektedir.

Hasta eğitiminin hangi yolla yapıldığı da tedavi başarısında önem kazanmaktadır. KOAH hastalığı ile ilgili bilgilendirme, ilaç kullanım tekniği ve dozları ile ilgili görsel ve motivasyonel eğitim, hastaların tedavi uyumlarında iyileşme yaratmaktadır (29). Tekrarlayan hasta bilgilendirilmesi ve inhaler kullanımının denetlenmesinin, yaşam kalitesi ve tedavi uyum skorunu arttırabilen bir eylem olduğu gösterilmiştir (27). Sözlü anlatım ve demonstrasyon yöntemiyle inhaler cihaz eğitimi alan hastaların, herhangi bir yöntem uygulanmayan hastalardan daha başarılı oldukları belirtilmektedir (9,30). Hem bireysel hem video destekli hasta eğitiminin de, tüm yaş gruplarında, her eğitim düzeyinde ve tüm hastalık evrelerinde yararlı olduğu görülmüştür (26). Hastalara grup şeklinde toplu eğitim verilmesinin de, daha başarılı olduğunu tespit eden literatür bilgisi mevcuttur (31).

Sonuç olarak, inhaler cihaz seçiminde hasta ile ilgili özelliklerin iyi değerlendirilmesi, hasta için en uygun inhaler cihazın seçilmesi, inhalasyon tedavisi eğitiminin uygun kişi tarafından, doğru ve efektif olarak verilmesi tedavi başarısını etkileyen başlıca faktörlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Aydemir Y. *İnhaler Cihazların Hatalı Kullanımı-Etkili Faktörler ve Eğitimin Rolü. Solunum 2013; 15: 32-8.*
2. Liesker JJ, Postma DS, Beukema RJ, ten Hacken NH, van der Molen T, Riemersma RA, et al. *Cognitive performance in patients with COPD. Respir Med 2004; 98: 351-6.*
3. Etnier J, Johnston R, Dagenbach D, Pollard RJ, Rejeski WJ, Berry M. *The relationships among*

- pulmonary function, aerobic fitness, and cognitive functioning in older COPD patients. Chest* 1999; 116: 953-60.
4. Allen SC. Competence thresholds for the use of inhalers in people with dementia. *Age Ageing* 1997; 26: 83-6.
  5. 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: 37-9.
  6. Lareau SC, Hodder R. Teaching inhaler use in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Am Acad Nurse Pract* 2012; 24: 113-20.
  7. Turan O, Turan PA, Mirici A. Parameters Affecting Inhalation Therapy Adherence In Elderly Patients With Chronic Respiratory Diseases. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17: 999-1005.
  8. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older patients. *Lancet* 2010; 376: 803-13.
  9. Mirici A, Meral M, Akgün M, Sağlam L. Factors effecting patients' compliance to inhalation techniques. *Solunum Hst.* 2001; 12: 13-21.
  10. Başlılar Ş, Şaylan B, Oludağ G, Sarıman N. Göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların inhaler kullanım becerilerinin araştırılması. *Türk Aile Hek Derg* 2018; 22: 66-77.
  11. Restrepo RD, Alvarez MT, Wittnebel LD, Sorenson H, Wettstein R, Vines DL, et al. Medication adherence issues in patients treated for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 371-84.
  12. Santana VT, Squassoni SD, Neder JA, Fiss E. Influence of current smoking on adherence and responses to pulmonary rehabilitation in patients with COPD. [Article in Portuguese] *Rev Bras Fisioter* 2010; 14: 16-23.
  13. Mikkelsen RL, Middelboe T, Pisinger C, Stage KB. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A review. *Nord J Psychiatry* 2004; 58: 65-70.
  14. Turan O, Yemez B, Itil O. The effects of anxiety and depression symptoms on treatment adherence in COPD patients. *Prim Health Care Res Dev* 2014; 15: 244-51.
  15. Şen E, Gönüllü U, Ekici Z, Kuşun N. Assessment of inhaler technique and treatment compliance of hospitalized patients and outpatients in a university hospital. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2006; 59: 1-6.
  16. Wieshammer S, Dreyhaupt J. Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? *Respiration* 2008; 75: 18-25.
  17. Molimard M. How to achieve good compliance and adherence with inhalation therapy. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 33-7.
  18. Aksu F, Şahin AD, Şengezer T, Aksu K. Effect of training by a physician on dynamics of the use of inhaler devices to improve technique in patients with obstructive lung diseases. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37: 98-102.
  19. van Beerendonk I, Mesters I, Mudde AN, Tan TD. Assessment of the inhalation technique in outpatients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease using a metered-dose inhaler or dry powder device. *J Asthma* 1998; 35: 273-9.
  20. Hacıevliyagil SS, Arıkan Ö, Günen H. Hastaların İnhaler İlaçları Kullanma Becerileri. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* 2005; 25: 51-60.
  21. Şahin E, Aytekin A, Tuğ T. Yaşlı Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarına Verilen Eğitimin İnhalasyon Cihazı Kullanım Becerilerine Etkisi. *Turk Toraks Derg* 2014; 15: 49-56.
  22. Ágh T, Inotai A, Mészáros Á. Factors associated with medication adherence in patients with COPD. *Respiration* 2011; 82: 328-34.
  23. Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring meth-



- od. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23:323-8.
24. Öztürk C. İnhaler Tedaviler-Hangi Hastaya? Hangi Cihaz? *Turkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2015;8.
  25. Süerdem M, Sarioğlu N, Ogan N et al. Kronik obstrüktif akciğer hastalarının hastalık geçmişleri. *TÜSAD Ulusal Solunum Kongresi Çeşme, 2017*. Available at: <http://www.solunum.org.tr/TusadData/userfiles/file/inhalasyon-Tedavileri-Sorunlari-calistayi-Raporu.pdf>. Accessed Feb 28, 2020.
  26. Ceylan E, Akkoçlu A, Ergör E, Yıldız F, İtil O. Astımlı hastaların inhaler kullanımı ve cihaz tercihleri: Doğru uygulama için eğitimin rolü. *Solunum* 2008; 10: 40-7.
  27. Takemura M, Mitsui K, Itotani R, Ishitoko M, Suzuki S, Matsumoto M, et al. Relationships between repeated instruction on inhalation therapy, medication adherence, and health status in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 97-104.
  28. Abadoğlu Ö, Yalazkisa S, Ülger G. Doğru İnhaler Kullanmada Deneyimli Bir Hemşire Tarafından Verilen Eğitimin Rolü. *T Klin Allerji-Astım* 2003, 5: 11-15.
  29. Leiva-Fernández J, Leiva-Fernández F, García-Ruiz A, Prados-Torres D, Barnestein-Fonseca P. Efficacy of a multifactorial intervention on therapeutic adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized controlled trial. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 70.
  30. Capstick TG, Clifton IJ. Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Expert Rev Respir Med* 2012; 6: 91-103.
  31. Broeders ME, Vincken W, Corbetta L; ADMIT Working Group. The ADMIT series--Issues in Inhalation Therapy. 7. Ways to improve pharmacological management of COPD: the importance of inhaler choice and inhalation technique. *Prim Care Respir J* 2011; 20: 338-43.

# İnhaler Partikülün Hareketi

Nihal Enşen

Solunan havada; oksijen, azot, karbondioksit, normal şartlarda yer alan diğer gazlar ve su buharı bulunur. Havada bunlardan başka sülfür oksitler, azot oksitler, karbon monoksit, ozon gibi kirliliğe sebebiyet verebilecek gazlar da bulunabilir (1). Solunum havasında yer alan bu gaz molekülleri, gaz yasalarına göre hareket ederler. Solunan havada atmosferik gazlar ve hava kirliliğine neden olan gazlar dışında çeşitli şekil ve büyüklüklerde partiküller de bulunmaktadır. Bu maddeler arasında alerjenler, inorganik maddeler, toksinler ve mikroorganizmalar yer almaktadır. Bu partiküllerin solunum sistemindeki yolculuğunda immünolojik ve non-immünolojik olarak etki eden komplike bir savunma sistemi bulunmaktadır (2). Solunum esnasında alınan partiküller (tedavi amaçlı verilen partiküller veya inhale edilen havanın içinde yer alan pollüsyon partikülleri) kendi fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre hareket ederler. Partiküllerin içinde buldukları solunum gazlarının hareketleri de onların akciğer içindeki hareketlerini etkiler. Bu özellikler doğrultusunda partiküllerin solunum yollarındaki birikme miktarı ve hangi bölgelerde birikeceği belirlenir. Bu birikim özelliğine bağlı olarak akciğerlerden temizlenmeleri gerçekleşir. Akciğerlere penetre olan partiküllerin akciğer ve vücuttaki etkileri de tüm bunlara bağlı olarak ortaya çıkar. Bu bölümde gazların temel özellikleri ve hareketlerinden başlayarak partiküllerin solunum yollarındaki hareketini belirleyen özellikler ele alınacaktır.

## Gazların Temel Yasaları

Gaz tanecikleri arasında çok büyük boşluklar vardır. Bu boşluklar nedeniyle gaz molekülleri arasındaki çekme ve itme kuvvetleri, çok zayıf olan London çekim kuvvetle-

ridir. Buna bağlı olarak gazlar içinde buldukları kabın hacmini ve şeklini aldıkları gibi kondukları kabın her yerine tamamen ve eşit dağılırlar. Bu şekilde kimyasal olarak etkileşmeyen bütün gazlar homojen bir karışım oluştururlar (3,4).

Herhangi bir gazın fiziksel özellikleri; Basınç (P), Hacim (V), Sıcaklık (T) ve Miktarı (n, mol sayısı) ile tanımlanabilir. Bu dört değişkenin ele alındığı kurallara “gaz yasaları” ve bu yasalara uyan gazlara “ideal gaz” denir. Bu yasalara uygunluğu nedeniyle hava da ideal gaz olarak kabul edilir (3,4). Boyle yasasına göre; sıcaklığın sabit tutulması koşulu ile bir gazın belirli sayıdaki moleküllerinin kapladığı hacim, gazın basıncı ile ters orantılıdır. Charles yasasına göre; basınç ve sıcaklık sabit kalmak koşulu ile bir gazın hacmi, sıcaklık (Kelvin cinsinden) ile doğru orantılıdır. Gay-Lussac yasasına göre; kütle ve hacim sabit kalmak koşulu ile gazın sıcaklığını artırdığımız zaman basıncı artar. Avogadro hipotezine göre ise aynı sıcaklık ve basınçta olmak koşulu ile eşit hacimde bulunan farklı gazlar, aynı molar sayıya sahiptir (3–5). Tüm bu gaz yasalarını tek bir ifade de birleştirebiliriz:

İdeal gaz denklemi:  $PV=nRT$

P: Parsiyel gaz basıncı

n: V hacimdeki gazların molsayısı

R: İdeal gaz sabiti, bütün gazlar için aynıdır. Normal şartlar altında (0°C ve 1 atm basınç koşullarında) 1 mol gaz için  $R = 0.08206$  atm L/K mol veya  $R = 8.314$  J/K mol.

T: Mutlak sıcaklık (K = -273 °C)

Gazların kimyasal ve fizyolojik etkileri onların bulunduğu ortamdaki basıncına bağlıdır. Bulduğu ortamda tek başına veya diğer gazlarla karışmış halde bulunmasına bakılmaksızın, o gazın uyguladığı basınç gazın parsiyel (bölümsel) basıncı olarak adlandırılır. Bir gazın parsiyel basıncını ise belli bir hacimdeki o gaz moleküllerinin sayısı ve ortam ısısı belirler. Dalton yasasına göre; bir kaptaki birbiriyle tepkimeye girmeyen gazların oluşturduğu bir karışımın toplam basıncı, o karışımındaki gazların her birinin kısmi basınçları toplamına eşittir.

$$P_1 = n_1 \left( \frac{RT}{V} \right), P_2 = n_2 \left( \frac{RT}{V} \right), P_3 = n_3 \left( \frac{RT}{V} \right), \dots, P_n = n_n \left( \frac{RT}{V} \right)$$

$$P_{Total} = (n_1 + n_2 + n_3 + \dots + n_n) \left( \frac{RT}{V} \right)$$

## Gaz Moleküllerinin Kinetiği İle İlgili Temel Teoriler

Gaz molekülleri ile ilgili temel bilgilere ek olarak, gaz moleküllerinin kinetiği de solumun havanın akciğerlerdeki hızı ve yönelimleri üzerine etkilidir. Gaz molekülleri-

ninasındaki çekim kuvveti çok küçük olduğundan her bir molekül diğerlerinden bağımsız olarak hareket eder ve molekülün bu hareketi tamamen düzensizdir.

## Kinetik Teori

Kinetik teoriye göre gaz molekülleri arasında çekim kuvvetleri yok sayılır. Kinetik teori uç koşullarda değil (yüksek basınç, düşük sıcaklık vb.), normal şartlar altında gazların davranışını açıklamaktadır. Gaz atomları veya molekülleri başka bir parçacığa ya da buldukları kabın duvarına çarpma kadar her yöne doğru hızlı ve doğrusal hareket yaparlar. Bu nedenle gaz tanecikleri hem birbirlerine hem de buldukları kabın yüzeyine çarpırlar. Gaz moleküllerinin buldukları kabın çeperine çarpması gaz basıncını oluşturur. Gaz parçacıklarının çarpışmaları tamamen esnekler. Gaz moleküllerinin çarpışmaları sırasında, bir tanecikten diğerine enerji aktarılır ama çarpışmadan önceki toplam kinetik enerji, çarpışmadan sonraki toplam kinetik enerjiye eşittir. Çarpışmalarda taneciklerin yalnız hızları ve hareket yönleri değişir (3). Gaz taneciklerinin ortalama kinetik enerjisi sıcaklığa bağlıdır. İki ayrı sıcaklık için molekül hızlarının dağılımına Maxwell-Boltzman dağılımı denir. Belirli bir hıza sahip olan moleküllerin toplam molekül sayısına oranı hıza karşı grafiğe geçirildiğinde bir eğri elde edilir. Sıcaklık arttığında bu eğri genişler ve daha yüksek hızlara doğru kayar. Isı miktarının artması moleküllerin daha hızlı hareket etmesine neden olur. Bütün gazların aynı sıcaklıkta ortalama kinetik enerjileri de aynıdır. Bu duruma göre aynı kaptaki bulunan sabit sıcaklıkta ve aynı kütledeki gazların, kinetik enerjileri eşittir. Fakat daha hafif olan gaz daha hızlı hareket ederçünkü molekül kütlesi daha azdır (3,5). Bir gaz karışımında ise molekül hızlarının karelerinin ortalamasının karekökü alınarak "ortalama değer" bulunur (3).

$$u = \sqrt{\frac{v_1^2 + v_2^2 + v_3^2 + v_4^2 \dots + v_n^2}{n}}$$

u: Kuadratik hız, m/s.

v: molekülün hızı

n: V hacimdeki gazların mol sayısı

## Gazların Difüzyonu

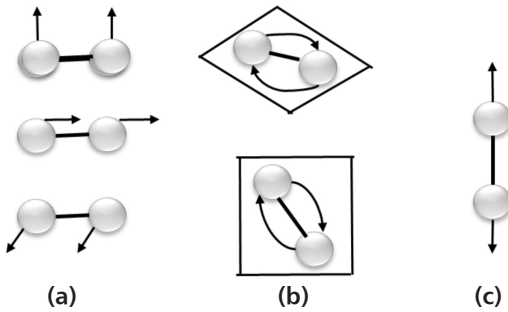
Birbirleriyle tepkime vermeyen gazlar, birbiri içinde her oranda karışarak homojen bir karışım oluştururlar. Graham yasasına göre; gazların difüzyonunda (bir gaz içinde yayılma) moleküllerin hızları, yoğunluklarının karekökü ile ters orantılıdır (3,4).

$$\frac{hız_1}{hız_2} = \sqrt{\frac{d_2}{d_1}} = \sqrt{\frac{M_2}{M_1}} = \frac{u_1}{u_2} = \sqrt{\frac{m_2 \cdot N}{m_1 \cdot N}} \text{ olarak ifade edilir.}$$

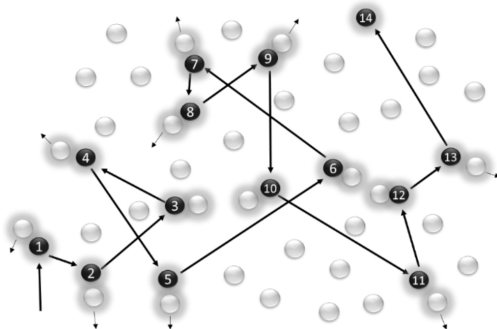
Gazlar boşlukta 1 saniyede metrelerce yol alabilirlerken, difüzyonla birbirlerine karışmaları çok daha fazla zaman almaktadır. Çünkü gazlar düz bir yol izlediği halde önüne çıkan engellerle çarpıştığı için yön değiştirerek zikzak çizerler. Bu nedenle difüzyon hızları çok daha yavaştır. Gazların farklı efüzyon (boşlukta yayılma) ve difüzyon (gaz içinde yayılma) oranları vardır ve bu bir gaz karışımını saf bileşenlerine ayırmada kullanılır (3,4).

## Brown Hareketi

Gazın içinde bulunan moleküller ötelenme, dönme ve titreşim gibi mekanik hareketler yapmaktadır (**Şekil 1**). İlk defa 1827 yılında Robert Brown'ın göstermiş olduğu doğrusal ve zikzaklı gaz moleküllerinin bu hareketine "Brown Hareketi" adı verilir (**Şekil 2**). Kolloidal bir partikül dev bir molekül olarak düşünülebilir ve onun Brown hareketi ve aslında bir difüzyon sürecidir (3,4).



**Şekil 1:** İki atomlu bir molekülün ötelenme (a), dönme (b) ve titreşim (c) hareketleri.



**Şekil 2:** Moleküllerin Brown hareketi.

## Coanda Etkisi

Bu teoriye göre hava ve su gibi akışkanlar viskozite nedeniyle eğimli cisimlerle temas ettiklerinde, hareketlerini cismin yüzeyini takip edecek şekilde yaparlar. Eğer gazın içinde olduğu boru çatallanırsa (bronşlarda olduğu gibi), gazın akımıçatalın bir koluna yapışmaya meyillidir ve iki bacağına eşit olarak dağılmaz. Bu Coanda etkisi olarak bilinir ve uzak alveollere eşit olmayan gaz akışını açıklayabilir (5). KOAH'lı akciğerlerde merkezi hava yollarındaki hava akımı paterninin, sağlıklı insanlardakiyle benzer olmasına rağmen terminal akım hızlarındaki değişikliklerin oldukça farklı olduğu da gösterilmiştir (6). Bu durumun KOAH'lı hastaların terminal hava yollarındaki değişimlere bağlı olarak Coanda etkisinin değişimiyle ortaya çıkması da muhtemeldir.

## Sirkülasyon Etkisi

Bu teori "Magnus etkisi" fenomenine dayanır. Bu fenomene göre dönerek uçmakta olan cisimler hava gibi akışkanların içinden geçerken kendi çevrelerinde bir anaför yaratır ve cismin hareket yönüne dik, fakat dönüş yönüne zıt yönlü bir güç ortaya çıkarır (3). Bu durum inhalasyonla alınan partiküllerin, bronşlardaki hava ile birlikte olan hareketlerini etkileyebilir. Bu etkiye örnek olarak çeşitli sporlarda topun kavisli bir şekilde ilerlemesi örnek verilebilir.

## Gazların Akım Paternleri

Daha önce belirtildiği gibi gazlar, moleküller arasındaki zayıf bağlar nedeniyle akışkandır. Yoğunluk,  $\text{kg/m}^3$  birim hacim başına kütle olarak tanımlanırken viskozite, kayma gerilimi (sürtünme) ile deformasyona karşı direncin bir ölçüsüdür. Birbiri üzerinde kayan akışkan katmanları arasında da sürtünme kuvvetivardır. Akış tekdüze olduğunda, bu kuvvetler akışkanın ön kenarında bir paraboloid şekli almasına neden olur. Çünkü sürtünme kuvvetleri katı duvarlarla temas halindekilere kıyaslandığında, borunun ortasında en düşüktür.

Gazların kitlesel akış rejimleri laminar (düzgün), transisyonal (geçiş) veya türbülans (girdap) olabilir. Bir borunun içinden geçen akım Hagene-Poiseuille denklemi ile belirlenebilir (5).

$$Q = \pi P r^4 / 8 \eta l$$

Q: akım, P: boru boyunca basınç gradyanı, r: borunun yarıçapı,  $\eta$ : sıvının viskozitesi, l: borunun uzunluğudur.

Boru içerisinde laminar akım olarak devam eden bir hava akımı, borunun yönündeki bir değişiklik veya boru içindeki bir daralma ile karşılaştığında akışkan parçacıklarının hızı değişir. Bu nedenle bu laminar akım, önce transisyonal akım ve sonra türbülant akım hale geçer. Reynolds sayısı (Re) hesaplanarak akışın laminar veya türbülant olup olmadığı tahmin edebilir.

$$Re = \frac{v\rho d}{\eta}$$

$v$ : hız,  $\rho$ : yoğunluk,  $d$ : borunun çapı,  $\eta$ : viskozitedir.

Reynolds sayısı boyutsuz bir değerdir ve 2000'in üzerinde olması türbülant akım olduğunu düşündürür (5). Bu hesaplamalarda havanın sabit özelliklere sahip olduğu varsayılmaktadır ( $\rho = 1.225 \text{ kg/m}^3$  ve  $\eta = 1.7894 \times 10^{-5} \text{ kg/sm}$ ) (7). Solunum sırasında hava akımının pulsatil doğası ve solunum yollarının geometrisi göz önüne alındığında, transisyonal ve türbülant akımın basit bir boru akım senaryosundan daha düşük Reynolds sayılarında gerçekleştiği düşünülmektedir. Solunum hızlarının yüksek olması durumunda, türbülansın değişebileceği ve transisyonal akımların da partikül birikiminde etkili olacağı öne sürülmüştür (8). Buna karşın bu yaklaşımın da yetersiz olduğu, uzamış ve katlanmış fraktal paternler nedeniyle alveolar akımın geri dönüşümsüz olduğu, bu yüzden de gaz hareketindeki karışımın ani bir artışın olduğu da bildirilmiştir. Alveolar girdaplarla ilişkili olarak; ortaya çıkan bu kaotik alveolar akımın akciğer çevresindeki gaz kinematığını ve dolayısıyla ince aerosollerin taşınmasını, karıştırılmasını ve nihayetinde birikmesini düzenlediğini ileri sürülmüştür (9). Bu kaotik akımın ince inhale partiküllerin maruz kalma süresi ile birikimarasındaki ilişkiyi de etkileyeceği düşünülmektedir. Ayrıca alveolar duvar hareketlerindeki bozulmaların kaotik akım paternini değiştirdiği de gösterilmiştir (10).

## Partiküllerin Hareketleri ve Birikim Mekanizmaları

Her gün milyonlarca partikül hava yolu ile inhale edilerek solunum yoluna ulaşır. Bir maddenin maruziyet konsantrasyonunun ( $\mu\text{g/m}^3$ ) dakika ventilasyonu ile alınma oranı inhale edilen dozu belirler ( $\mu\text{g/gün}$ ). Akciğer hastalıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılan aerosoller de küçük çaplı katı ilaç partiküllerinin ve sıvı damlacıklarının gaz içinde dağıtılmasıyla meydana gelen kolloid sistemlerdir. Bu kolloid sistemdeki partiküller ve sıvı damlacıkları havada asılı olarak stabilitesini bir süre koruyabilirler (11). Ayrıca polenler, sporlar, hava kirliliğinden gelen maddeler gibi katı veya sıvı formdaki çoğu ince partiküllü madde de aerosol kapsamına girmektedir. İnhale edilen bu aerosollerin akciğerde birikimini belirleyen ilk parametreler; Tidal volüm, solunum sayısı, burun veya ağız yoluyla mı solunduğu, hava yolları anatomisi ve

partikülün geometrik yapısıdır. Trakeobronşial ağaçta aerosollerin depolanması birkaç temel mekanizma ile gerçekleşir (12):

1. Sıkışarak kümeleşme <çarpma> (Inertial Impaction)
2. Yerçekimsel birikim (Sedimentasyon)
3. Diffüzyon
4. Durdurma-Tutulma
5. Elektrostatik presipitasyon
6. Konvektif Transport

## Çarpma

Çarpma, partikülün eylemsizliği nedeniyle partikülün yön değiştirememesine bağlıdır. P artiküller süspansiyon halindeyse havayollarında keskin dönüşlerin olduğu bölgelerde, partikülün başlangıçtaki yönünü koruyarak karşılaştığı yüzeylere çarpmasına neden olur ve bu noktalarda partikül birikir. Partikülün kütlesi, yüzeye uzaklığı, hızı ve değişen yönün açısı çarpma ile birikimi etkileyen önemli faktörlerdir (13). Bu birikim, partikül çapının karesi, partikül dansitesi ve akım hızı ile doğru orantılıdır. Havayolları daraldıkça bu yolla birikimde artış olur. Hava yollarında 1–10  $\mu\text{m}$  arasındaki partiküllerin yaklaşık olarak %20'si "Inertial Impaction - Çarpma" yoluyla çökerler (14). Solunum ağacında çarpma ile en büyük birikim tipik olarak ani dönüş akımının olduğu büyük hava yollarında, özellikle de karinanın yakınında, trakeal bifurkasyonda, nazal pasajda ve larinkste gerçekleşir (13,15). Yeterli momentumu olan partiküller ise solunum yollarında oluşan yeterli büyüklükteki savrulma güçleri (girdap akımları) tarafından etkilenir ve aniden yön değiştirir. Ayrıca hava yolları yüzeyindeki ilerleyici sıvı hareketi de bu akımlardan etkilenir (16).

## Sedimentasyon

Sedimentasyon ile birikme, partikülün hızı ve ağırlığı ile ilişkilidir. Uygun büyüklükteki partiküller büyük solunum yolları içinde kaldıkları zaman yer çekiminin etkisiyle çöklerler (16). Çökme hızı; partikül büyüklüğü ve kütlesiyle ve ayrıca respiratuar siklus süresi ile orantılıdır. Bu mekanizma akımın yavaş ve boyutların küçük olduğu olduğu iletici hava yollarında ve alveollerde baskın olan birikme sürecidir. Akciğerin periferine doğru hızı iyice azalan 0.5–5  $\mu\text{m}$ 'lik partiküller yerçekiminin etkisi ile çökerler (11,13,15). Ayrıca sedimentasyon hava yolu yüzey yöneliminin uygunluğuna bağlıdır. Aslında bu mekanizma; hava yolu yüzeyi yatay düzeye yaklaştığı zaman daha önemli hale gelir, vertikal yüzeyler için uygun değildir (13).



## Difüzyon

Partiküller rastlantısal Brown hareketinin bir sonucu olarak çökelebilir. Bu mekanizmanın etkinliği lokal solunum ağacı geometrisi, partikül özellikleri ve hava akımının özelliklerine bağlıdır ve yalnızca mikron boyutundaki partiküller ve damlacıklar için önemlidir (15,16). Distal hava yollarının boyutları küçük ve partiküllerin burada kalma zamanı daha uzun olduğu için difüzyon ile partikül birikimi, distal hava yollarında önemlidir. Küçük partiküller gaz moleküllerinde olduğu gibi yüksek konsantrasyondan (akciğerlerdeki hava) düşük konsantrasyona (hava yolu duvarı) difüze olurlar (13).

$$D = \frac{kTC_c}{3\pi\eta d}$$

Cc: akım koşullarında düzeltme faktörü, submikrometre çapındaki partiküller için eşitliği düzeltir.

**k**: Boltzman sabiti,

T: Mutlak sıcaklık,

$\eta$ : gaz vizkositesi,

d: partikül çapı.

Küçük partiküller, yüksek hareketlilik ve büyük difüzyon katsayısına sahip olma eğilimindeyken büyük partiküller, partikül kütlesiyle ilişkili olan daha büyük eylemsizlikleri nedeniyle yavaşça çökelirler. Bu iki mekanizma beraber çalışarak gaz moleküllerinin daha büyük yüzey alanını bombalamasını sağlar (13). **Tablo 1**'de partikül büyüklüklerine bağlı olarak partiküllerin Brown hareketi veya sedimentasyonu esnasında aldığı mesafe verilmiştir:

## Durdurma– Tutulma

Partikül bolusu, havayolu duvarına değdiği zaman meydana gelir (13,16). Partiküller inspirasyonda havanın ana akımı ile ilerlerken partikül büyüklükleri ve şekilleri nedeniyle hava yollarıyla temas ederler. Bu mekanizma özellikle if gibi uzun partiküller veya büyük partiküller için en etkili ve baskın birikme mekanizması gibi görünmektedir. Yuvarlak şekilli veya en-boy oranları birbirine yakın olan partiküller nadiren hava yolu yüzeyi tarafından durdurulurlar. Durdurma, hava yolu duvarının geometrik özelliği nedeniyle duvar ile fiziksel temasın bir sonucu olarak çarpma, partikül eylemsizliği ve yönelimdeki değişime direnç nedeniyle olur (13).

**Tablo 1:** Solunum yollarını simüle eden koşullarda partiküllerin 1 saniyede ilerlediği mesafe (17)

Partikül Çapı ( $\mu\text{m}$ )	İlerleme ( $\mu\text{m}$ )	
	Brown Hareketi ile	Sedimentasyon ile
50	1.7	70.000
20	2.7	11.500
10	3.8	2900
5	5.5	740
2	8.8	125
1	13	33
0.5	20	9.5
0.2	37	2.1
0.1	64	0.81
0.05	120	0.35

## Elektrostatik Presipitasyon - Elektriksel Yük Etkileri

Elektriksel olarak yüklü olan partiküller muhtemelen elektrostatik presipitasyon nedeniyle yüzey üzerinde birikir. Hava yolu yüzeyine yakın yüklü partiküller, yüzeye çekilmenin etkisiyle yüzey üzerinde bir yük görüntüsü oluşturabilir ve hatta yüksek konsantrasyonlardaki unipolar yüklü aerosoller, partikülleri duvara doğru itmek için yeterli kuvveti oluşturabilirler (13).

İnsanlar üzerinde ve birikme konusunda yapılan kontrollü maruziyette, elektriksel yük etkilerinin azaltılması vurgulanmıştır. Standart kullanım işlemi olarak aerosolün bir elektriksel yük deiyonizerinden geçmesi ve böylece inhalasyondan önceki Boltzman eşitliğine (örn. net elektrik yükü olmayan) ulaşması önerilmiştir (16).

## Konvektif Transport

Konveksiyon, akım ile uyarılmış partikül taşınımını ifade eder. Hava kütlesi, hava yolları yüzeyinde ilerlerken hem akciğer ekspansiyonu, hem üst hava yollarındaki türbülans, hem de hava yolu pasaj ekspansiyonlarının yol açtığı sekonder akımlar nedeniyle partikülleri kendisiyle birlikte duvara doğru taşır. Bu mekanizma, durgun havada bile gerçekleşen Brown hareketinin neden olduğu difüzyondan farklıdır. Ayrıca duvara göre akış yönünde bir değişiklik olmadığında gerçekleşmeyen çarpma-

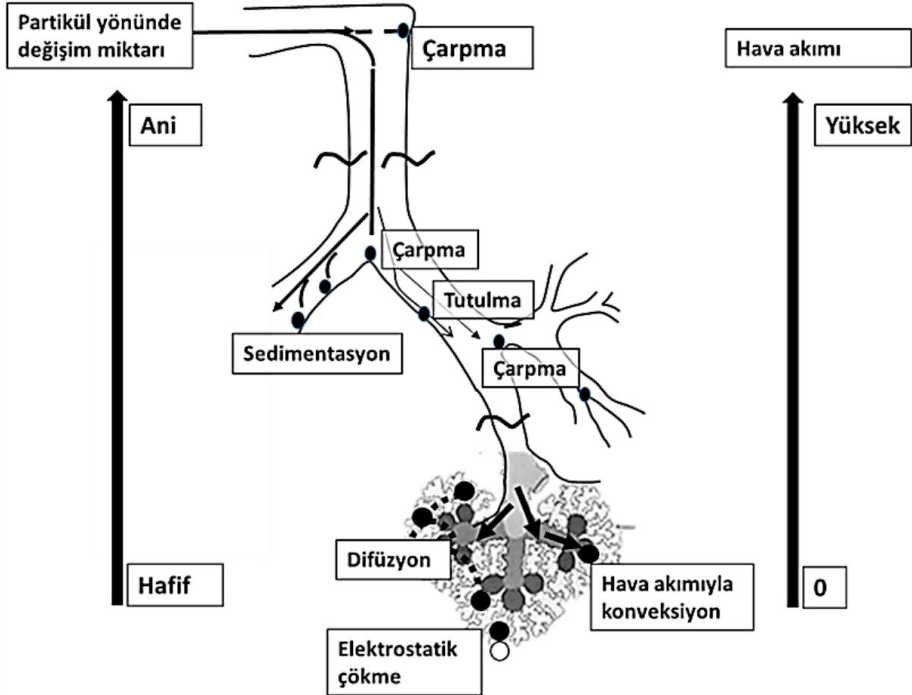
dan da farklıdır. Konveksiyon transportu hava akımını takip eden küçük partiküller için daha etkilidir (13).

## Bulut Hareketi

Bu mekanizma, havayla taşınan maddelerden farklı özellikteki partiküllerin bileşmesiyle yeni bir partikül grubu oluştuğu zaman meydana gelir. Bulut oluşumunun sigara dumanının içindeki partiküllerin birikmesinde baskın olan bir mekanizma olduğu ileri sürülmüştür (16).

Partikül çapının  $1 \mu\text{m}$ 'den  $10 \mu\text{m}$ 'ye doğru artması ile trakeobronşial ağaçta birikim mekanizmaları da orantılı olarak değişir (1).  $3 \mu\text{m}$ 'den daha büyük partiküller içeren aerosoller için orofarenks ve büyük hava yollarında eylemsizlik çarpması baskınken, Brown hareketi ile difüzyon daha küçük partikül büyüklüğü olan ( $<0.5 \mu$ ) aerosoller için baskın mekanizmadır (18).

**Şekil 3'**de solunum sisteminde hangi aerosol birikme mekanizmalarının daha etkin olarak çalıştığı şematize edilmiştir.



**Şekil 3:** Solunum sisteminde aerosol birikme mekanizmaları (13'den uyarlanmıştır).

İnhale partiküllerin solunum ağacındaki çökme düzenini etkileyen faktörler

Bu düzenin oluşmasını belirleyen birçok faktör dört ana başlıkta listelenebilir

(**Tablo 2**).

1. Partikül özellikleri
2. Solunum paterni
3. Kişiyeye ait özellikler
4. Cihaza ait özellikler

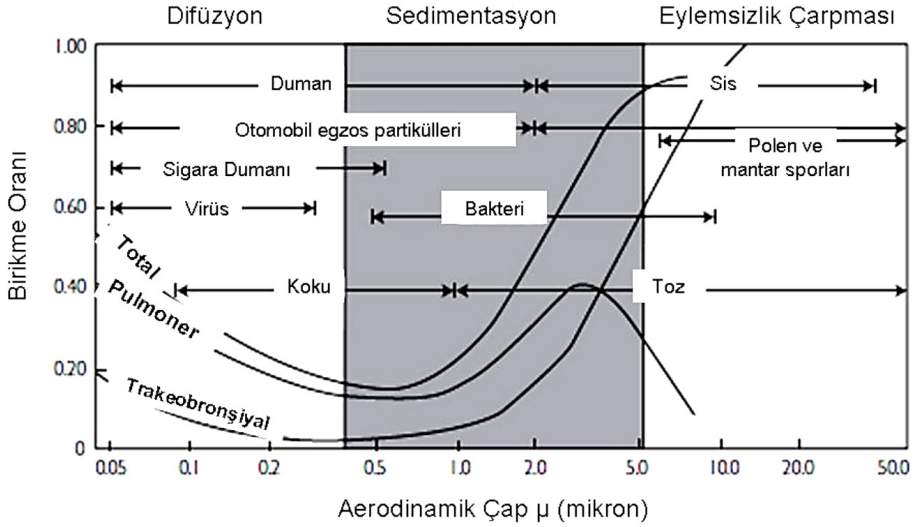
## Partikül Özellikleri

Aerosollerin içinde bulunan partiküllerin büyüklüğü (çapı), dansitesi, elektriksel yükü, higroskopik özelliği, şekli ve aktif molekülün farmakolojik yapısı aerosolün akciğerlerde birikmesi üzerine etkilidir (20,21). Aerosolün partikül büyüklüğü, birikimde hangi mekanizmanın etkili olacağını ve partikülün akciğerlerde hangi bölgede birikeceğini belirleyen en önemli faktördür (**Şekil 4**).

Aerosol partikülünün aerodinamik çapı, partikülün çapı ve dansitesi ile ilişkilidir. Terapötik aerosollerin çoğu farklı büyüklükteki damlacık veya partiküllerden

**Tablo 2:** Aerosol birikimini etkileyen faktörler (19'dan genişletilerek)

Aerosol özellikleri	Solunum paterninin etkileri	Kişiyeye ait faktörler	Cihaza ait özellikler
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fiziksel çapları</li> <li>– Partikülün yoğunluğu</li> <li>– Partikülün şekli</li> <li>– Partikülün hızı</li> <li>– Aerosolün monodispers veya heterodispers olması</li> <li>– Higroskopik özelliği</li> <li>– Elektriksel yüklerin etkisi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– İnhalasyon şekli</li> <li>– İnhale edilen akım derecesi</li> <li>– İnhale edilen hacim</li> <li>– Soluk tutma</li> <li>– Solunum frekansı</li> <li>– İnhalasyonun başladığı akciğer hacmi (özellikle ölçülü doz inhalerlerinde)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Havayolu anatomisinde rastlantısal veya sistemik çeşitlilik</li> <li>– Astım veya bronşit gibi hastalıklarda hava yolu daralması</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cihazın oluşturduğu partiküllerin büyüklüğü</li> <li>– Cihaz tarafından oluşturulan buharın/ partikülün yoğunluğu</li> <li>– Cihazın buharı veya partikülleri sunduğu akım</li> <li>– Cihazda kullanılan itici gaz</li> <li>– Cihazın diğer teknik özellikleri</li> </ul>



**Şekil 4:** Partikül büyüklüğü ve akciğerdeki birikimi arasındaki ilişki (19).

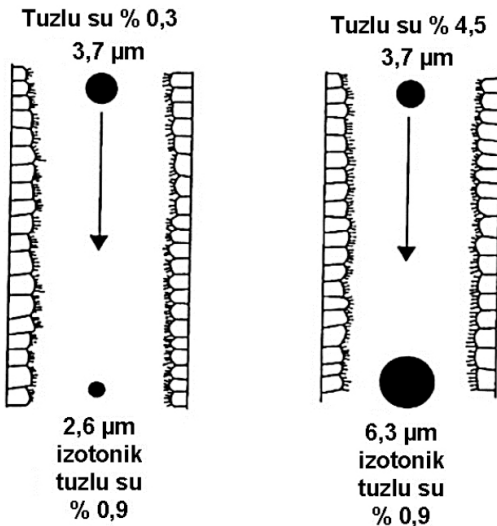
oluşur ve heterodispers olarak adlandırılır. Partiküllerin büyüklük dağılımlarındaki değişkenlik "Geometrik standart deviasyon" (GSD) ile ifade edilir. Aerosol içi partikül büyüklüğü ne kadar homojen ise GSD o kadar düşüktür. GSD 1, monodispers bir aerosolü gösterirken GSD'nin 1.2'den büyük olması ise heterodispers bir aerosolü gösterir (19). Tedavi amaçlı kullanılan aerosollerin çoğu "polidispers aerosol" olup GSD'lerinin 2-3 arasında olması istenir (20). Heterodispers aerosollerde, aerosol damlacığının büyüklüğü genellikle kitle ortalama aerodinamik çap (mass median aerodynamic diameter = MMAD) ile boyutlandırılır. Aerosolün MMAD'ı aerosol kitlesinin %50'sinin sahip olduğu partikül çapını gösterir (18,19). Genel olarak solunabilir partiküller, MMAD'ı 0.5-5 µm boyutundadır. Aerosol ilaç sistemik emilim için akciğerlere verilecekse, ilacın periferik penetrasyonunu arttırmak için küçük partikül büyüklüğüne sahip aerosoller gerekli olacaktır. Çok küçük boyutlu olanlar inhalasyondan sonra havayoluna yerleşmeyebilir ve bu nedenle ekshale edilebilirler. Daha büyük partiküller ise üst havayollarında filtre edilerek yutulabilirler.

Burun ve nazofarinks, solunan havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi yanında temizlenmesi açısından da önemli bir bölgedir. Burun deliklerinden geçerken havadaki 10 µm'den büyük partiküllerin hemen hemen hepsi burada tutulur. 10 µm büyüklüğündeki taneciklerden geriye kalanlar farinksin arka duvarında sıkışarak kümeleşebilir. Bu etkin filtrasyon sonucu, trakeaya giden havada nadiren bu boyutlarda partikül bulunur. Genellikle MMAD 5-10 µm olan aerosoller başlıca büyük iletilici havayollarında ve orofarengal bölgede birikirler (14). 5 µ'den daha küçük aerosol partikülleri solunum ağacının distal bölgelerine kolayca ulaşır. Bu durum 0.6

$\mu$  büyüklüğündeki damlacıklara kadar geçerlidir; daha küçük partiküller ise ekshale edilme eğilimindedir (18,19).

Aerosol ilacın akciğerlerde birikimini etkileyen diğer bir faktör de molekülün higroskopik özelliğidir. Akciğerler yaklaşık %99.5 nispi neme sahiptir. Suyun artması ya da azalması higroskopik bir aerosolün partikül büyüklüğünü ve böylece de birikmeyi önemli bir şekilde etkiler (22). İlaç partikülleri higroskopik olarak bilinirler ve yüksek nemlilikte büyür veya küçülürler. Akciğerlere inhale edildiği zaman olduğu gibi göreceli olarak düşük ısı ve nemlilikten yüksek bir ısı ve nemliliğe taşınan higroskopik bir aerosolün büyüklüğünün artması beklenir. **Şekil 5**'de akciğerler içindeki durum şematize edilmiştir (22). Büyümenin oranı partikülün başlangıç çapının bir fonksiyonudur ve  $5 \mu\text{m}$ 'den küçük partiküllerin çapı için yaklaşık 5 katlık,  $2 \mu\text{m}$ 'den büyük partiküller için ise 2–3 katlık bir artışa neden olur (18). Partikülün başlangıç büyüklüğünden daha büyük olmasına neden olan partikül çapındaki bu artış, ilaç birikme miktarını ve özellikle de ilacın akciğerler içindeki dağılımını etkileyecektir (19).

Başlangıç büyüklüğü  $1 \mu\text{m}$  olan partiküller için partikül büyümesinin neden olduğu dağılım paternindeki değişiklikler belirlenmiştir. Bu çalışmada sedimantasyon nedeniyle birikmenin, öncelikli olarak daha merkezi hava yollarında oluşan çarpma mekanizmasına doğru kaydığı bildirilmiştir. Bununla beraber,  $0.1 \mu\text{m}$  başlangıç büyüklüğü olan NaCl partiküllerinin havayollarındaki dağılım paternlerinin, temel birikme mekanizması difüzyon olan aynı büyüklükteki non-higroskopik partiküllerin dağılım paternleriyle benzer olduğu gösterilmiştir (23).



**Şekil 5:** Aynı başlangıç büyüklüğüne ( $3.7 \mu\text{m}$ ) sahip hipotonik ve hipertonik bir damlacığın solunum sisteminin nemli ortamında büyüme ve küçülmesinin şematik gösterimi (22).

## Solunum Paterninin Etkileri

Bir hava akımı trakeaya laringeal bir fışkırmaya gibi girer ve bu hareket distal hava yollarına ilerlerken yavaşlar (24). Buna ek olarak, akciğerlerin doğal olarak dallanması ve komşu hava yollarının düzensiz yüzeyi de bu akım düzensizliğine katkıda bulunur (9). Hava yollarındaki çatallanmalar içinde laminar fakat asimmetrik primer akım biçimleri ve sekonder (çift girdaplı) akımlar gözlenmektedir (16). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise akciğerlerin daha derin bölgelerinde hava akımlarının kaotik akışın karakteristiği olan esneme ve katlanma desenleri sergilediği gösterilmiştir. Bu bulgu, pulmoner asinustaki aerosol taşınması ve birikmesinin farklı dinamiklerle yönetildiğini göstermektedir (9). Akciğerin derin bölgelerinde görülen bu kaotik asiner akımın, özellikle ince aerosollerin karışması ve taşınmasında önemli olduğu da aşîkârdır.

Solunum paternini etkileyen başlıca ventilatuvar faktörler; inspiratuvar akım, inspirasyon volümü ve inspiryum sonu nefes tutma süresidir (25). İnhalasyon hızı bu faktörler içerisinde en önemli olandır. Hızlı inhalasyon çarpmayı artırırken, yavaş inhalasyon bu süreci azaltır ve aerosol, akciğer periferine daha kolay penetre olabilir. Ayrıca derin inhalasyon ve soluk tutma, periferel aerosol penetrasyonunu arttıracaktır (2).

Solunum paterni partiküllerin akciğer içine taşınmasında ve akciğer hava yolları yüzeyine temas etmesindeki dinamik koşulları sağlamada önemli bir rol oynar. Eylemsizlik çarpması ve sedimantasyon, birikme üzerine zıt bir etkiye sahiptir ve onların total birikme oranındaki (Total Deposition Fraction = TDF) değerlerine göreceli katkısı da solunum paterni ve partikül büyüklüğüne bağlıdır. Solunum paternleri değişik olduğunda aerosol birikme mekanizmalarının TDF'yi belirlemedeki göreceli rolleri çok değişkendir. TDF sadece  $Q'$  (eylemsizlik fatörü) veya  $T$  (sedimantasyon faktörü) ile değişmez, aynı zamanda  $TV$  (Tidal volüm) ile de değişir.  $TV$ 'nin etkisinin  $Q'$  veya  $T$ 'nin 2–3 katı olması nedeniyle,  $TV$ 'yi sabitlemeden  $Q'$  veya  $T$ 'nin kesin rolünü hesaplamak kolay değildir. Bununla birlikte herhangi bir  $TV$  değerinde  $T$ 'nin artışıyla TDF'nin arttığı fakat  $Q'$  artışı ile azaldığı gösterilmektedir ki bu da bu partiküller için sedimantasyonun TDF'de dominant mekanizma olduğunu belirtir. TDF'nin  $TV$  ve  $T$ 'deki bir artışla artarken,  $Q'$  veya frekanstaki bir artışla azaldığı bildirilmiştir (26). Bu nedenle TDF yavaş ve derin bir solunumla artar. Bu durum da 1–5  $\mu\text{m}$  büyüklüğündeki partiküllerin ağız yoluyla normal solunum sırasında primer olarak sedimantasyon nedeniyle biriktiğini göstermektedir. Küçük partiküllerin birikmesi de temel olarak difüzyonla olmaktadır ve TDF azalan partikül büyüklüğüyle artmaktadır.  $Q'$  ve  $T$  sabit  $TV$ 'de (1000 ml) zıt bir değişimle, eylemsizlik çarpmasında bir artış ve sedimantasyonda bir azalma tarafından dengelenir (2).

İnspire edilen hacim aerosolün taşınmasında önemli bir rol oynar. **Tablo 3'**de insanlarda değişik aktivite düzeylerinde tanımlanan solunum düzenleri verilmiştir.

<b>Tablo 3: İnsanlarda değişik aktivite düzeylerindeki solunum düzenleri (16)</b>					
<b>Ventilatuar değişkenler</b>	<b>Fiziksel Durum</b>				
	<b>Sedanter</b>	<b>Düşük aktivite</b>	<b>Hafif aktivite</b>	<b>Ağır aktivite</b>	<b>Maksimal aktivite</b>
Soluk Volümü (mL)	500	793	1.291	2.449	3.050
Soluk Frekansı (dak.)	14	12.6	15.5	24.5	40
Dakika Volümü (mL)	7.000	9.992	20.011	60.001	122.000
Akım (mL\şan.)	233.3	333.1	667	2.000	4.066.7

Inhalasyon hacminin artmasıyla partiküller akciğerler içine daha derinlere taşınırlar. Hastaya, inspirasyona başlamadan önce fonksiyonel rezidüel kapasite düzeyine kadar ekspirasyon yapması öğretilir. Bununla birlikte inhalasyondan önce bazı hava yollarında geçici kollapsa neden olabileceği ve ilacın taşınmasını azaltabileceği için zorlu ekspirasyon önerilmez (16).

İlaç birikimini arttırmak için derin inspirasyon sonrası nefes tutmak önemlidir. Nefes tutma akciğerlerde biriken partikül sayısı kadar partikül penetrasyonunu da artırır. Optimum aerosol terapisi için yavaş inhalasyonu takiben en az 6 sn nefes tutulması önerilmektedir (18). Aerosol partiküllerinin birikme miktarının; yeryüzü koşullarında nefes tutma süresiyle doğrusal olarak arttığı, mikrogravite koşullarında ise soluk tutma zamanından bağımsız olduğu gösterildi (27). Bu bulgu birikmenin ana mekanizmasının yerçekimsel çökme (sedimentasyon) olduğunu ve soluk tutma süresince aerosolün dağılımını direk olarak etkilediğini göstermiştir. Ek olarak; dik oturur pozisyonda veya ayakta iken intrapulmoner basınçtaki bölgesel değişiklikler üst akciğer bölgelerine kıyasla daha alttaki akciğer bölgelerinde inspire edilen volümün daha iyi alınmasına neden olur (19).

## **Kişiyeye Ait Faktörler**

Partikül birikme düzeni, aerosol inhale eden kişinin sistematik faktörler (bireysel anatomik faktörler, kadın ve erkek arasında ortaya çıkan havayolu çapındaki farklar vb.) ve solunum ağacının lokal geometrisi (obstrüktif hava yolu hastalığının olması vb.) tarafından etkilenmektedir. Akciğer birikme dozunu hesaplamak için tahmin yapabilmek için doğal solunum paternlerinin bireyler arasında farklı olduğu bilinmelidir (26,28). Bu nedenle bireyler arası TDF'deki fark da oldukça fazladır.

Kadınların TDF'si aynı solunum paternine sahip bir erkeğe göre daha büyük veya benzerdir. Bununla birlikte kadınlarda spontan solunum sırasında tidal volüm



ve dolayısıyla TDF genellikle daha küçüktür. Aynı zamanda dakika ventilasyonu da daha küçüktür. Bu farklılıkların tamamı kadınlarda doğal maruziyet koşullarında erkekeler göre daha düşük TDF'ye neden olur. Cinsiyet etkilerinin parçacık boyutuna bağlı olmasının nedenlerinden biri; kadınlarda ortalama akciğer hacminin (örneğin FRC) erkeklerden daha küçük olmasıdır. Sabit bir tidal volüm ile inhalasyon yapıldığında bu durum, kadınlarda inhale edilen aerosollerin akciğerlerde daha derinlere ulaşmasını sağlayacaktır. Bunun için erkeklerde tidal volümdeki hafif bir artış eşitlenmeyi sağlar. TV deki bir artış  $3 \mu\text{m}$  ve  $5 \mu\text{m}$  partikül çapı olan partiküller için TDF de artışa neden olurken,  $1 \mu\text{m}$  partikül çapı için böyle bir artışa neden olmaz. TDF aynı FRC düzeylerinde kadınlarda erkeklerden daha büyük olma eğilimindedir (29). Cinsiyet etkilerinin parçacık boyutuna bağlı olmasının ikinci bir açıklaması da larinks ve trakeobronşiyal ağacın yer aldığı iletilici hava yollarının dallanmaları aynı akciğer veya vücut büyüklüğünde bile kadınlarda erkekeler göre daha küçük olması olabilir (30–32). Bu nedenle kadınlarda, yüksek akım oranlarında ve özellikle  $3\text{--}5 \mu\text{m}$  çapındaki partiküller için eylemsizlik çarpması tarafından yönetilen iletilici hava yollarındaki birikim arttırılabilir. Böylece FRC miktarına bakılmaksızın TDF'de artışa neden olur.

## Cihaz Özellikleri

Üretici tarafından hazırlanan ilaçta kullanılan itici gaz veya cihaz tarafından oluşturulan buharın/partikülün yoğunluğu, partikül büyüklüğü, cihazın buharı veya partikülleri verdiği akım gibi kullanılan cihaza bağlı özellikler, yukarıda anlatılan birikme mekanizmaları nedeniyle kullanan kişinin TDF'sini etkiler (13,15,16). Bir ölçülü doz inhaler  $10\text{--}100 \text{ m/s}$  gibi yüksek bir akımda aerosol üreten jeneratörlere, kuru toz veya nebulizörler ise daha düşük akımda aerosol üreten jeneratörlere tipik birer örnektir. Akımın daha düşük olması, orofarengeal ve üst hava yollarındaki birikimi en aza indirir böylece distale taşınma ve birikim artar (25).

## Akciğer Hastalıklarında Partikül Birikimindeki Değişiklikler

Bronkokonstriksiyon, inflamasyon ve hava yolu daralması akciğerlerdeki partikül birikimini değiştirir. CF ve bronşiektazi gibi solunum hastalıkları dallanmaların açılarını değiştirerek ve mukus birikimi nedeniyle hava yollarında obstrüksiyona neden olarak akciğerlerin mimarisinde aerosollerin birikim ve dağılım paternini etkileyendeğişimlere yol açar. Obstrüksiyonun neden olduğu akciğerlerin kesitsel alanındaki bir azalma, hava akımının normalde laminar olduğu bölgelerde hava akımında artışa ve türbülant akım oluşmasına neden olur. Havayolu obstrüksiyonu inspire edilen havanın obstrüksiyon olmayan havayollarına doğru sapmasına neden olur ve böy-

lece obstrüksiyonun olduğu bölgede -ki burası sıklıkla ilacın optimal terapötik etkiyi sağlamak için ulaşması gereken bölgedir- çok az ilaç birikir. Obstrüksiyonu olan bir akciğer, dağılımın eşit olduğu normal bir akciğerle kıyaslandığında eylemsizlik çarpması nedeniyle aerosol ilaç akciğerin daha merkezi bölgelerinde birikecektir (19,33). Aslında astım ve kronik bronşit gibi obstrüksiyonlu havayolu hastalığı olanlarda TDF genellikle daha büyüktür (34). KOAH'lı hastalar sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında aerosol penetrasyonu önemli bir şekilde daha düşüktür (35,36). Bununla birlikte eğer onların FEV1 değerleri bronkodilatasyon ile arttırılırsa ilaç partiküllerinin periferik penetrasyonunda bir artış ortaya çıkabilir. Çok düşük FEV1'li hastalarda bronşiyal obstrüksiyonun merkezi hava yollarında ilaç birikiminde artışa neden olduğu ve radyo-aerosolün temizlenmesinin FEV<sub>1</sub> ile ters korelasyonlu olduğu gösterilmiştir (37).

Inhalasyon tedavisinin etkinliğinde verilen ilaç molekülünü bağlayacak reseptörlerin yerleşimi de önemlidir.  $\beta_2$  agonistler, salbutamol ve muskarinik-3 (M3) antagonistleri, ipratropium reseptörleri akciğerlerde düzgün bir dağılım göstermezler (19). Otoradyografik çalışmalar  $\beta_2$  adrenerjik reseptörlerin büyük bronşlardan terminal bronşiolle doğru giden havayolu epitelyumunda yüksek yoğunlukta bulunduğunu göstermiştir. Havayolu düz kası bronşlara göre bronşiollede daha fazla olmak üzere düşük  $\beta$ -reseptör yoğunluğuna sahiptir (38). Bununla birlikte tüm  $\beta$  reseptörlerinin %90'dan fazlası düz kas bulunmayan ve reseptörlerin fonksiyonel anlamı bilinmeyen bir bölge olan alveolar duvarda yerleşmiş bulunmaktadır. Diğer otoradyografik çalışmalar M3 reseptörlerinin submukozal bezler ve havayolu gangliyonlarında yüksek yoğunlukta olduğunu; hava yolları boyunca düz kaslarda, intrapulmoner bronşlardaki ve alveolar duvardaki sinirlerde orta yoğunlukta olduğunu göstermiştir (39). Akciğerlerde bu reseptörlerin yerleşimi nedeniyle terapötik bir etki gösterebilmesi için ipratropium bromid'in iletilici hava yollarına taşınması gerekirken, salbutamol'un orta ve küçük hava yollarına doğru daha perifere taşınması gerektiği bildirilmiştir (19). Ayrıca partikül büyüklüğü bir aerosolün akciğerdeki birikimini etkileyeceği için ilacın klinik etkinliği de etkilenebilir. Küçük partiküllerin hem total akciğer birikiminin hem de distal hava yolları ve periferik akciğer birikiminin daha büyük olmasına rağmen büyük partiküllerin daha fazla bronkodilatasyon oluşturduğu gösterilmiştir (40,41). Ayrıca hızlı inspiratuvar akımların total akciğer birikimini azalttığı ve bu nedenle büyük partiküllerin orafarengeal bölgede daha fazla birikmeye neden olarak daha az bronkodilatasyon oluşturacağı bildirilmektedir (41). Aslında etkili bronkodilatasyon için iyi bir aerosolün; alveolar bölgede bulunmayan düz kaslar nedeniyle alveollerde değil, daha periferde bulunan hava yollarında birikmesi gerekir (19). Bronkodilatörlerin aksine astımda inhale anti-inflamatuvar tedavi için eozinofiller, lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi inflamatuvar hücrelerin havayolları ve alveolar dokunun her yerinde bulunması nedeniyle ilaç tüm akciğerlere düzgün

bir şekilde dağıldığı zaman optimum etkiyi gösterecektir (42,43). Akciğer infeksiyonlarında ise inhale antimikrobiyal tedavi için optimal birikme bölgesinin iletilici hava yollarında eşit bir dağılım olması gerektiği kabul edilmektedir (19).

## Sistemik Hastalıkların Tedavisinde En Uygun Birikme Bölgesi

Birçok makromolekül protein yapıda olduklarından en kolay verilme yolu intravenöz veya intramusküler/subkütan enjeksiyon olmaktadır. İnhalasyonla havayollarına alınan moleküler ağırlığı 40 kDa'dan küçük olan (<5–6 nm çapında) makromoleküller hızlı bir şekilde kanda tespit edilebilirler. Moleküler ağırlığı 40 kDa'dan büyük olan (>5–6 nm çapında) makromoleküller yavaş emilirler ve emilimleri saatler (12–48 saat) alabilir (44). Emilim mekanizması bilinmemesine rağmen makromoleküllerin hem absorptif veya reseptör aracılıtransitoz yoluyla hem ikili veya üçlü hücre bağlantıları arasından paraselüler transport yoluyla hem de hücre hasarı veya apoptozisin oluşturduğu epitelyumdaki büyük porlardan hücrelere geçebildiği varsayılmaktadır (45). Böylece akciğerlerde biriktirilen makromoleküllerin biyo-yararlanımı yüksek olur (nazal ve gastrointestinal değerlerden 10–200 kat fazladır). Biyoyararlanımdaki bu fazlalığınakciğerlerin çok geniş yüzey alanına sahip olması, moleküllerin difüzyon için çok ince bir tabakayı geçmesi, düşük yüzey hareketi ve antiproteaz savunma sisteminin olması nedenleriyle gerçekleştiği düşünülmektedir (19).

## Temizlenme

Biriken partiküllerin temizlenmesi, birikme yerine vepartikül fizikokimyasal özelliklerine bağlıdır. Solunumsisteminde üç temel bölgede birikme söz konusudur.Nazal bölgede tutulan büyük partiküller nasal solunumile dışarıya atılırlar. Burun arkasında kalan birikimler isemukosilier aktivite ile farinkse getirilerek yutulur. Trakeobronşiyal alanda yakalanan partiküller ise mukosilier klirens ile glottise kadar taşınmaktadır. Pulmonerparankimde biriken partiküller ise birkaç saat içindemakrofajlar tarafından fagosite edilir (1).

2  $\mu\text{m}$ 'den küçük olan partiküllerin daha çok distal hava yollarında biriktikleri ve mukosilier klirens ile temizlendiği bilinmektedir. Alveollerde biriken partiküller daha yavaş mekanizmalarla temizlenmektedir (11). Alveollere ulaşabilen partiküller ya fagositoz ile ya da sekresyonlar ile üst bölgelere taşınıp buradan mukosilier klirens yoluyla temizlenir.Silika tozlarındaki gibi, makrofajların partikülleri fagosite etmesi sonucu ortaya çıkan toksik etkiler hücreyi parçalayabilir. Partikülün özelliğine bağlı olarak çevrelerindeki hücrelerde DNA hasarına neden olabilirler. Bronşiyal ya

da alveolar alana ulaşan partiküllerin az bir kısmı interstisyuma, oradan da lenfatik kanallara ulaşmaktadır. Partiküller, epiteli döşeyen hücreleri hasara uğratarak interstisyuma da geçebilir. Lenfatik kanallarla lenf bezlerine taşınan partiküller ise tipik nodüllere yol açabilirler (46).

Sonuç olarak; maruz kalınan aerosol partiküllerinin akciğerdeki birikim ve etkileri yukarıda anlatılan özelliklere bağlı olarak değişecektir. Aerosol ilaç kullanımında bu mekanizmaların ve temel kavramların bilinmesi, hastaya verilecek aerosol ilacın seçiminde ve kullanma şeklinin anlatılmasında önemli katkılar sağlayacaktır. İnhalasyon yolu ile tedavi düzenlenirken; hedeflenen organ veya akciğerlerdeki etki bölgesi, ilacın moleküler, fiziksel vb. özellikleri, hastanın cinsiyet vb. bireysel özellikleri, hastalığının neden olduğu pulmoner ve bronşiyal değişiklikler, hastanın solunum paterni gibi pek çok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca aerosol ilaç üreten cihazın özellikleri ve hastanın bu cihaza uyumu da ilaç etkinliğini etkileyen önemli bir faktördür. Hastaya uygun ilaç seçilirken tüm bu faktörler değerlendirilmeli ve hastaya özel tedavi programı oluşturulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Mirici A, Tutar Ü. İn hale edilen partikülün akciğerdeki serüveni. *Toraks Dergisi* 2002; 3: 3-6.
2. Enşen N, Turan MO, Mirici A. İn hale Edilen Bir Partikülün Solunum Yollarındaki Hareketi - Partikül Kinetiği. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2015; 8: 1-7.
3. Ünlü H, editor. *Sears ve Zemansky'nin Üniversite Fiziği*. Pearson üniversite kitapları dizisi 5. 14th ed. İstanbul: Pearson eğitim çözümleri tic. Ltd. şti; 2016.
4. Levine IN, Pekel Bayramgil N, Asman G, editors. *Fizikokimya*. 6th ed. Ankara: Palme yayınları; 2016.
5. Birks J, Cara D. *Physics of gases*. *Anaesthesia and Intensive Care Med* 2015; 16: 111-3.
6. Sul B, Oppito Z, Jayasekera S, Vanger B, Zeller A, Morris M, et al. *Assessing Airflow Sensitivity to Healthy and Diseased Lung Conditions in a Computational Fluid Dynamics Model Validated In Vitro*. *Journal of Biomechanical Engineering*, MAY 2018; 140: 051009-1.
7. Clark A, Rossmann JS, Katz IM, Martin AR, Caillibotte G. *Pressure Loss Coefficients for Asymmetric Bifurcations of Pulmonary Airways with Predetermined Flow Distributions*. *J Bioengineer & Biomedical Sci* 2015; 5: 148.
8. Mead-Hunter R, King AJC, Larcombe AN, Mullins BJ. *Simulation of Respiratory Flows*. 19th Australasian Fluid Mechanics Conference Melbourne, Australia 8-11 December 2014.
9. Tsuda A, Rogers RA, Hydon PE, Butler JP. *Chaotic mixing deep in the lung*. *PNAS* 2002; 99: 10173-8.
10. Tsuda A, Otani Y, Butler JP. *Acinar flow irreversibility caused by perturbations in reversible alveolar wall motion*. *J Appl Physiol* (1985) 1999; 86: 977-84.
11. Stewart WC, Donovan BY. *Deposition and clearance*. In: Murray JF, Nadel JA, editors. *Textbook of respiratory medicine*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994. p. 345-69.
12. Roin WN, Crystal RG. *Consequences of chronic inorganic dust exposure*. In: Crystal RG, West JB, editors. *The Lung Scientific Foundations*. New York: Raven Press; 1991. p. 1885-95.

13. Rostami AA. *Computational modeling of aerosol deposition in respiratory tract: a review. Inhal Toxicol* 2009; 21: 262-90.
14. Numanoğlu N. *Solunum sistemi ve hastalıkları. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antip AŞ Yayınları; 1997. p. 33-40.*
15. Newman Stephen P. *Aerosol Physiology, Deposition, and Metered Dose Inhalers. Allergy Proc* 1991; 12.
16. Sbirlea-Apiou G, Katz I, Caillibotte G, Martonen T, Yang Y. *Deposition mechanics of pharmaceutical particles in human airways. In: Hickey AJ, editor. Inhalation aerosols. Physical and biological basis for therapy. 2nd ed. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p. 1-30.*
17. Crompton. *In: Newman SP, Moren F, GK, editors. A new concept in inhalation therapy. Amsterdam, Netherlands: Medicom; 1987.*
18. Khilnani GC, Banga A. *Noninvasive ventilation in patients with chronic obstructive airway disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 351-7.
19. Labiris NR, Dolovich MB. *Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 588-99.
20. Ariyananda PL, Agnew JE, Clarke SW. *Aerosol delivery systems for bronchial asthma. Postgrad Med J* 1996; 72: 151-6.
21. Capstick T, Clifton I. *Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Expert Rev Respir Med* 2012; 6: 91-101.
22. Phipps PR, Gonda I, Anderson SD, Bailey D, Bautovich G. *Regional deposition of saline aerosols of different tonicities in normal and asthmatic subjects. Eur Resp J* 1994; 7: 1474-82.
23. Xu GB, Yu CP. *Theoretical lung deposition of hygroscopic NaCl aerosols. Aerosol Sci Technol* 1985; 4: 455-61.
24. Martonen TB, Zhang Z, Lessmann RC. *Fluid Dynamics of the Human Larynx and Upper Tracheobronchial Airways, Aerosol Science and Technology* 1993; 19: 133-56.
25. Heyder J. *Deposition of inhaled particles in the human respiratory tract and consequences for regional targeting in respiratory drug delivery. Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 315-20.
26. Kim CS, Hu SC. *Regional deposition of inhaled particles in human lungs: comparison between men and women. J Appl Physiol* (1985) 1998; 84: 1834-44.
27. Darquenne C, Paiva M, Prisk GK. *Effect of gravity on aerosol dispersion and deposition in the human lung after periods of breath holding. J Appl Physiol* (1985) 2000; 89: 1787-92.
28. Jaques Peter A. *Measurement of total lung deposition of inhaled ultrafine particles in healthy men and women, Inhalation Toxicology* 2000; 12: 715-31.
29. Kim CS, Hu SC. *Total respiratory tract deposition of fine micrometer-sized particles in healthy adults: empirical equations for sex and breathing pattern. J Appl Physiol* 2006; 101: 401-12.
30. Joshi MM, Joshi SS, Joshi SD. *The Morphological Study of Adult Human Larynx in a Western Indian population, Journal of Laryngology and Voice, 2011; 1: 50-4.*
31. Martin TR, Castle RG, Fredberg JJ, Wohl MB, and Mead J. *Airway size is related to sex but not lung size in normal adults. J Appl Physiol* 1987; 63: 2042-7.
32. Brooks LJ, Byard PJ, Helms RC, Fouke JM, Strohl KP. *Relationship between lung volume and tracheal area as assessed by acoustic reflection. J Appl Physiol* 1988; 64: 1050-4.
33. Dolovich Myrna B. *18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomographic Imaging of Pulmonary Functions, Pathology, and Drug Delivery. Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 477-85.
34. Kim CS, Kang TC. *Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 899-905.

35. Dolovich MB, Sanchis J, Rossman C, Newhouse MT. Aerosol penetrance: a sensitive index of peripheral airways obstruction. *J Appl Physiol* 1976; 40: 468-71.
36. Dolovich M, Ryan G, Newhouse MT. Aerosol penetration into the lung. Influence on airway responses. *Chest* 1981; 80: 834-6.
37. Laube BL, Swift DL, Wagner HN Jr, Norman PS, Adams GK. The effect of bronchial obstruction on central airway deposition of a saline aerosol in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 740-3.
38. Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 541-7.
39. Mak JCW, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1559-68.
40. Usmani OS, Biddiscombe MF, Nightingale JA, Underwood SR, Barnes PJ. Effects of bronchodilator particle size in asthmatic patients using monodisperse aerosols. *J Appl Physiol* 2003; 95: 2106-112.
41. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Biddiscombe, and Peter J. Barnes, Regional Lung Deposition and Bronchodilator Response as a Function of  $\beta_2$ -Agonist Particle Size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1497-504.
42. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1505-10.
43. Carroll N, Cooke C, James A. The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. *Eur Respir J* 1997; 10: 292-300.
44. Bhat M, Wolf RK, Ma JKH, Rojanasakul Y. Drug metabolism and enzyme kinetics in the lung. *Inhalation aerosols. Physical and biological basis for therapy*, ed Lenfant C. New York: Marcel Dekker Inc; 1996; 94: 155-95.
45. Folkesson HG, Matthey MA, Westrom BR, Kim KJ, Karlsson BW, Hastings RH. Alveolar epithelial clearance of protein. *J Appl Physiol* 1996; 80: 1431-45.
46. Rudolph G, Kobrich R, Stahlhofen W. Modelling and algebraic formulation of regional aerosol deposition in man. *J Aerosol Sci* 1990; 21: S306-S406.

# İnhalasyon Tedavisinin Değişik Kullanım Alanları

Emel Ceylan  
Sibel Doruk

Elli yılı aşkın süredir havayolu hastalıklarının tedavisi için inhaler yol ile ilaç verilmesi yaygın bir şekilde uygulanmasına karşın, sistemik dolaşıma ilaç uygulanması için havayolunun kullanımı yaygın değildir (1,2). İlaçların, aerosol halde, havayoluna uygulanması ile akciğer hastalıklarının başarı ile tedavi edilebilmesi, sistemik hastalıklara yönelik daha ileri uygulamalar için bilim ve teknolojinin geliştirilmesine bir zemin hazırlamıştır (2). Sistemik ilaç uygulaması için havayolunun seçilmesinin birçok nedeni vardır. Bunlar, farmasötik, metabolik ve fizyolojik nedenler olarak gruplandırılabilir. Birçok ilaç gastrointestinal sistemin uç pH değerleri, intrinsek fizikokimyasal özellikleri ya da kimyasal olarak stabil kalamaması gibi nedenlerle ağızdan alıma uygun değildir. Bazıları ise midede emilmeden önce ya da emildikten sonra aktif olmayan ya da toksik metabolitlerine dönüşebilir. Bazen de pulmoner hipertansiyonda olduğu gibi hastalığın kendisi, sistemik hedefin yakınlığından dolayı pulmoner ilaç uygulaması için fizyolojik avantajlar oluşturabilir (2).

- Tarihsel seyir ve tedavi örnekleri

Tedavi uygulama yolu olarak akciğerlere ilgi, 1980'lerin geç dönemlerinde biyoteknoloji ürün devrimi başlangıcında ortaya çıkmıştır. Özellikle ağızdan verilemeyecek ya da yalnızca enjeksiyon yoluyla kullanılabilen biyolojik moleküller, potansiyel adaylar olarak düşünülmüştür (3). Bu adaylardan en belirginini, diyabet tedavisinde kullanılan insülin ve prostat kanserinin tedavisinde kullanılan leuprolide asetattır. İnsülin, hastanın görece sağlıklı görünmesi, günlük enjeksiyon uygulama ve kan glukoz düzeyinin hasta tarafından takibinin gerekliliği nedeniyle uyumu zor bir tedavidir. Bu zorlukların aşıldığı, etkin ve titrasyona uygun doz verimi avantajı sağla-

yan formülasyonlar ve çoğunluğu kuru toz formda cihazlar gelişimiyle aerosol ilaç bilimi 21. yüzyıla taşınmıştır (2). Leuprolide asetat, luteinizan hormon salan hormon analogu bir nanopeptid olup akciğere ilaç verilmesi için itici gazlı ÖDİ formunda geliştirilmiştir. Bu ürüne dair araştırmalar 1990'ların erken döneminde yayınlanmış olmasına rağmen ticarileşmemiştir. Calcitonin, paratiroid hormon ve growth hormon gibi diğer protein ve peptidler de çalışılmış olmasına rağmen ticarileşmemiştir (2).

Kistik fibrozis tedavisinde aerosol formda hipertonic salin ve mannitolün kullanımı havayolunun nemlendirilmesinde ve mukosilyer transportun iyileştirilmesinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca DNase (Pulmozyme R, Genentech), lökosit DNA'sına olan etkisiyle mukusu incelterek atılmasında havayolu ile kullanılır. Yine Tobramisin (TOBİR, Novartis) antibiyotiğin, kistik fibrozis hastalarında sık görülen kronik Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonlarının tedavisinde havayolu ile uygulamaları başarılı bir şekilde yapılmaktadır (4).

Santral sinir sistemi hastalıklarında yakınmaların kısa zamanda giderilmesi için akciğerler yoluyla düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin hızlı bir şekilde uygulanabilmesi, 1960'larda baş ağrısını tedavi etmede basınçlı inhaler formda ergotamin geliştirilmesi ile sonuçlanmıştır (2). Migren ağrılarının tedavisinde kullanılan ergotamine tartrate içerikli Medihaler Ergotamine (3M-Riker) 1960'da onay almıştı (4). Bu uygulamanın etkin bir tedavi olduğunun anlaşılması, günümüzde aynı amaçla farklı bir ilacın daha geliştirilmesini sağlamıştır (Levadex; Allergan, Irvine, Calif, USA). Ancak cihaz sorunları nedeniyle FDA tarafından onaylanmamıştır. Son dönemlerde santral sinir sistemi üzerinde etkili olan ve şizofrenide ajitasyonları tedavi etmede kullanılan Loxapine (Alexza) çalışılmıştır. İdiyopatik pulmoner fibrozun ve idiyopatik pulmoner hipertansiyonun küratif tedavileri olmamasına rağmen mevcut tedavilerle hastalığın progresyonu yavaşlatılabilmektedir. Pulmoner hipertansiyon, hastalıktan etkilenen alanlar ve sistemik tedavinin yol açabileceği problemler nedeniyle tedavisi zor bir hastalıktır. Hastalığın seyrini değiştiren ve akciğeri hedef alan etkin bir inhaler tedavi ile sistemik yan etki de en az olacaktır. İdiyopatik pulmoner hipertansiyon tedavisinde inhaler prostaglandinler (epoprostenol, iloprost ve treprostinil) akut tedavi girişimi olarak kullanılmaktadır (5).

Sistemik ilaç uygulaması için havayolunun seçilmesinin birçok nedeni vardır. Bunlar, farmasötik, metabolik ve fizyolojik nedenler olarak gruplandırılabilir. Birçok ilaç gastrointestinal sistemin uç pH değerleri, intrinsek fizikokimyasal özellikleri ya da kimyasal olarak stabil kalamaması nedeniyle ağızdan alıma uygun değildir. Bazıları ise midede emilmeden önce ya da emildikten sonra aktif olmayan ya da toksik metabolitlerine dönüşebilir. Bazen de pulmoner hipertansiyonda olduğu gibi hastalığın kendisi, sistemik hedefin yakınlığından dolayı pulmoner ilaç uygulaması için fizyolojik avantajlar oluşturabilir (2). Genelde inhaler tedavilerin başarılı olması için



birden fazla koşulun bir araya gelmesi gereklidir. Kullanılan ilaç formülasyonu, bu formülasyonu akciğere ulaştırmada kullanılacak cihazın performansı ve hatta hastanın cihazı etkin bir şekilde uygulaması da önemlidir. İlaç, cihaz ve tutarlı dozlamayı sağlayan ölçüm sistemi etkin fonksiyon gördüğü zaman havayolunda depozisyona uygun partikül ya da damlacık oluşturulmasını sağlayabilir. Depozisyonu takiben 3 temel mekanizma ile havayolunda dağılım ve absorpsiyon gerçekleşir: mukosilier mekanizmalar ile, makrofajlar tarafından alım ve hücre aracılı transport. Bu mekanizmalardan herbiri çeşitli biyofiziksel ve biyokimyasal fenomenlerden etkilenebilir ve böylece alınan ilacın biyoyararlanımı azalabilir ya da artabilir (2).

İnhaler yolla insülin tedavisinin başarısı, başka moleküllerin inhaler uygulaması için motivasyon oluşturmuştur. Özellikle de molekülün oral yolla alımından doğabilecek yetersiz emilim ve biyoyararlanım azalması ya da karaciğerde yüksek metabolizasyon hızına bağlı oluşabilecek sorunların inhaler yolla uygulama ile giderilmesi olasıdır. İnhaler yol sayesinde akciğerdeki kapillerden dolaşıma geçen ilaç, karaciğerde ilk geçiş etkisinden kurtulur ve böylece ilacın metabolizasyonu azalarak biyoyararlanımı artar. Bununla beraber akciğer yolu ile sistemik ilaç uygulamasında kanda hedeflenen tedavi dozlarına ulaşıp ulaşılamayacağına ilişkin kaygılar mevcuttur. Akciğerlerden sistemik ilaç uygulamasında aerosoller için hedef bölge, temel olarak 16. dallanmadan sonraki solunumsal bronşiyoller ve alveollerini kapsayan ve akciğerlerin periferik alanlarında yer alan solunum bölgesidir. Bu bölge geniş yüzey alanı, ince epitel bariyeri ve kan ve lenf sıvılarına yakın komşuluk nedeniyle sistemik ilaç uygulaması için elverişli bölgedir ve totalde 100 m<sup>2</sup>'den daha geniş bir yüzeyi kaplar (2).

Akciğerler yoluyla sistemik ilaçların veriminde göz önünde bulundurulması gerekli bir diğer temel özellik, pulmoner kan akımı ve lenfatik dolaşımdır. Normal sağlıklı bir kişide akciğer kan volümünün toplam kan volümünün %10'u olduğu, bunun %20–25'inin de arteriyel dolaşımdan geldiği tahmin edilmektedir. Bu durum, kan dolaşımına hızlıca yüksek konsantrasyonda ilaç verilmesi fırsatı verir. Alveole ulaşan ilaç partikülleri hücreden transport sırasında da engellerle karşılaşarak çeşitli enzimlerle metabolizasyon riskine maruz kalırlar. Pulmoner ilaç metabolizmasının birçok yönü günümüzde tam olarak anlaşılammıştır. Birçok biyolojik fonksiyonların kombinasyonu, akciğerlerdeki ilaç emilimini, tutulum oranını ve hızını etkileyecektir ve bunlar ilacın biyoyararlanımını belirler. Pulmoner ilaç metabolizmasının bilinen kısmı ise, gastrointestinal verim yolunda gram dozların kolaylıkla verilmesine karşıt olarak akciğere her uygulamada 100–150 mg lik dozların verilmesinin yeterli olmasıdır (2).

İnhaler yolla sistemik hastalık tedavisindeki başarıda, başlangıçta cihazda bulunan dozun fizikokimyasal özellikleri, akciğer depozisyonuna neden olan aerosol fizikleri ve ilacın dolaşıma sunulmasına engel olan biyolojik bariyerler gibi mekanizmaların tümü rol oynar (6). Akciğerlere sistemik tedavi amacıyla ilaç veriminde

tüm cihaz formları etkin bir şekilde kullanılabilir. Bununla beraber, makromoleküller ağırlıklı olarak nebülizer ile ya da kuru toz inhaler cihazlarla verilir (2).

Inhalasyon yoluyla, rutin tedavisi aerosol yoluyla yapılmayan bazı akciğer hastalıkları da dahil olmak üzere, pek çok değişik hastalıkta tedavi uygulanabilmektedir. Yazının kalan kısmında bu hastalıklar ve uygulamalardan bahsedilecektir.

## Inhaler Antibiyotik Tedavi Uygulamaları

Günümüzde ciddi akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif antibiyotik seçenekleri sınırlıdır. Solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan inhaler antibiyotikler iyi bir alternatif olarak göze çarpmaktadır (7). Inhaler antibiyotik uygulamasında başlıca avantaj, oral ya da parenteral antibiyotik kullanımı ile gözlenen sistemik yan etkiler olmaksızın enfeksiyon bölgesine yüksek konsantrasyonda ilaç ulaştırabilme potansiyelidir (8). Patojenlerin çoğaldığı havayollarında yüksek lokal konsantrasyonun sağlanabilmesi sayesinde direnç ortaya çıkma riskinin azaltılması da diğer avantajdır. Bu tedavi yolunun sağladığı söz konusu avantajlar, sistemik tedavilerle yeterince ulaşılamayan havayolu epitelinin bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonları için özellikle önemlidir. Geçtiğimiz on-yirmi yılda, inhaler anti-infektif ajanların kullanımı tedavide standart hale gelmiştir, özellikle kistik fibrozis (KF) hastalarında gelişen pseudomonas enfeksiyonlarının tedavisinde inhaler tobramisin çok yaygın kullanılmaktadır (9,10). Geçmişte özellikle eradike etmesi güç ya da tekrarlama riski yüksek olan tedavisi güç enfeksiyonlar ile başetmeye yardımcı olabilecek inhaler antibiyotiklerin geliştirilmesi oldukça yoğun ilgi görmüştür. Inhaler ve sistemik antibiyotikleri kombine ederek verilen tedaviler ile kronik solunum hastalığı ile takip edilen ve çoklu ilaç dirençli enfeksiyonu gelişen hastaların tedavisi mümkün olabilir (8). Örneğin KF'li hastalarda inhaler antibiyotik tedavisi, hastaların yaşam şansını arttıran en önemli faktörlerden birisidir.

Inhaler antibiyotikler alanında özellikle KF ve kistik fibrozis dışı bronşiektazi (KFDB) hastalarında önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Kistik fibrozis, inhaler tedavilerin çok farklı hedeflere yönelik ve zenginlikte kullanıldığı bir klinik tablodur. KF beyaz ırkta sık olmak üzere 1/2000–3500 canlı doğumda bir görülen, otozomal resesif olarak aktarılan genetik bir hastalıktır. Tüm ekzokrin epitellerin tutabildiği KF'te, havayolu epitel hücrelerinin apikal yüzeyindeki iyon kanallarında yerleşmiş olan Kistik Fibrosis Transmembran (Conductance Regulator) Reseptör (KFTR) adlı klor kanalının defekti sonucunda bilinen havayolu bulguları ortaya çıkar. Havayollarında anormal koyu ve viskozitesi artmış sekresyonlar ve mukosilyer klirenste bozulma olur. Kistik fibrozisli hastalarda, nötrofillerin apoptozisi sonucu ve hasarlı epitel hücrelerinden salınan DNA ve F-aktin filamentleri temel olarak balgam viskozitesindeki artıştan

sorumludur. rhdNAase, DNA filamentlerinin depolimerizasyonunu sağlayarak balgam viskozitesinin azaltır. Bunun sonucunda, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, *Stenotrophomonas maltophilia* gibi enfeksiyon etkenleri ile sık alt solunum yolu enfeksiyonları gelişir. Rekürren enfeksiyon gelişimi, kronik enflamasyon, havayolu destrüksiyonu ve bronşiektazi gelişimine ve en nihayetinde akciğer fonksiyonlarında progresif kayıpla sonuçlanır (8). KFB’de zaman içerisinde persistan inflamasyona bağlı olarak ortaya çıkan irreversibl havayolu değişiklikleri, remodelling, fibrozis ve mukus tıkaçları, hatta biofilm oluşumu gibi değişiklikler bölgesel akciğer ventilasyon değişikliklerine neden olur. Bu durum, antibiyotiklerin bakterilerle yoğun kolonizasyonunun bulunduğu havayollarına ulaştırılmasını güçleştirir. Bundan başka, enfeksiyon ve aşırı mukus varlığında, bu iyi havalanmayan akciğer alanlarında gelişen anaerobik koşullar aminoglikozid ve siprofloksasin gibi antibiyotiklerin etkinliğini azaltılabilir. Sadece levofloksasin bu koşullarda da etkisini gösterebilir (9).

KF’li hastalarda inhaler antibiyotik tedavinin, akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği ve bozulmayı geciktirdiği, alevlenmeye kadar geçen süreyi uzattığı ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu düzelmelere rağmen halen erken yaşta ölümlere yol açmaktadır ve en sık ölüm nedeni de çoğunlukla enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen kalp-akciğer hastalıklarıdır (10). *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), KF’li hastaların havayollarında en sık bulunan patojendir. Hastaların yarısında bu patojenin herhangi bir suşu ile enfeksiyon gelişimi söz konusu iken son 10 yılda prevalansı azalmıştır. İnhaler cihaz teknolojisinde gelişmeler ve kullanıma uygun ilaç moleküllerinin geliştirilmesi ve *P. Aeruginosa*’yı tümüyle ortadan kaldıracabilecek ilaçların yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanması ile enfeksiyonların sıklığı azalmıştır. Bununla beraber metisilin dirençli stafilokok enfeksiyon sıklığı artmaya başlamıştır. Günümüzde KF’li hastalarda en sık görülen etkenin *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) olduğu kabul edilmektedir.

Kistik fibrozis hastalarında *P. aeruginosa* enfeksiyonlarına yönelik olarak kullanılabilen antipsödomonal ajanlar, genişletilmiş spektrumlu penisilinler, aminoglikozidler, sefalosporinler, flurokinolonlar, monobaktamlardır. *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan sistemik tedavi rejimi, intravenöz beta-laktam ve aminoglikozid kombinasyonudur. Bu enfeksiyonlarda kombine tedavinin mantığı, *P. aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal ajanlara kolaylıkla direnç geliştirdiği bilgisidir. Antipsödomonal antibiyotiklerin sistemik verilmesiyle hastaların toksisite riski söz konusudur. Aminoglikozid bir ilaç olan ve KF alevlenmelerinin tedavisinde intravenöz uygulanan Tobramisin balgama iyi penetre olamamaktadır, en iyi koşulda bile serum seviyesinin sadece %12’si düzeyindedir. Bakterisidal etki, yalnızca minimum inhibitör konsantrasyonun (MIC) 25 katı düzeyinde güvenilir bir etki sağladı-

ğı için havayolunda *P. aeruginosa* üremesini baskılayıcı konsantrasyonlara ulaşmak için yüksek dozlar gereklidir. Bu yüksek dozlar ise nefrotoksisite ve ototoksisite gibi sistemik yan etki riskini arttırır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin intravenöz yolla uygulanması ayrıca normal barsak florasını da bozar, böylece *clostridium difficile* gibi ikincil enfeksiyon riskini arttırır ve ilaç direncini teşvik edebilir. Bu nedenle inhalasyon yoluyla antibiyotik uygulaması bu hasta grubunda önemli avantajlar sağlar. En az sistemik emilim ve toksisite riski ile yüksek konsantrasyonda ilacın direkt olarak hedef bölgeye verilmesi mümkün olur. İlk uygulamalar 1980'li yıllarda KF'li hastaların *psödomonas* enfeksiyonlarının tedavisi için Tobramisin'in kullanılmasıdır. İlk uygulamalar intravenöz kullanım amaçlı mevcut antibiyotiklerin inhalasyonu yoluyla oldu. Sonra havayolunda kullanım için özel süspansiyon formülasyonlar ve ardından Tobramisin inhalasyon solüsyonu dışında kuru toz inhaler formu da geliştirilmiştir. Tobramisin ile yapılan başarılı uygulamalardan sonra Aztreonam inhalasyon solüsyonu, kolistin çalışıldı, bunları siprofloksasin ve amikasin gibi lipozomal formülasyonların geliştirilmesi izledi. KF hastalarında *S.aureus* enfeksiyon sıklığında artışla beraber nebülizer vankomisin geliştirilmesinde canlanma olmuştur. Bu aerosol formulu antibiyotikler, KF'li hastaların havayolunda bakteri yoğunluğunu azaltarak sonuçta alevlenme sıklığını azaltır, akciğer fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini iyileştirir (8).

Tobramisin inhalasyon solüsyonu (TİS), PARI LC PLUS®jet nebülizer ve DeVilbiss Pulmo-Aide® kompresör cihazlar ile günde 2 kez inhalasyon yoluyla kullanımı önerilmekte olup uygulama süresi yaklaşık 20 dakikadır. PARI eFlow® elektronik nebülizer cihaz ile uygulama süresi yaklaşık 7 dakikaya düşmektedir. Kürler halinde ve aralıklı olarak yapılan tedaviler ile akciğer fonksiyonlarında iyileşme, balgam yoğunluğunda azalma, hastanede yatış ve sistemik antibiyotik ihtiyacının azalması mümkün olmuştur. TİS, genellikle iyi tolere edilir, öksürük en sık gözlenen yan etki olup ses değişikliği, kulak çınlaması da bildirilmiştir ancak yakınmalar geçicidir ve ilaç kesildikten sonra düzelir. Yine de koklear toksisitenin bir işareti olabilecek çınlamanın dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir (8).

Son dönemde özel bir inhaler cihazla kullanılabilen toz formda tobramycin molekülü de piyasaya sunulmuştur, kısa uygulama zamanı ve en az kontaminasyon riski ile avantajlı gibi görüldüyse de yan etki riskinde artış ve tolerans sorunu görülmüştür. Uygulama süresi kısa olduğu için hastalar tarafından tercih sebebi olabilir. Farmakokinetik özellikleri açısından 12 saat ara ile uygulanan 112 mg toz formulu tobramycin, günde 2 kez uygulanan 300 mg inhalasyon solüsyonu ile karşılaştırılabilir ilaç düzeyleri sağlamaktadır. Klinik kazanımları inhalasyon solüsyonu ile karşılaştırılabilir ölçüdedir ancak ilaç uygulama zamanı ort. 5,6 dakika ile daha kısadır. Öksürük sıklığı toz formda daha fazla olmakla beraber ilaç uzun süreli çalışmalarda iyi tolere edilmiştir (8).

Aztreonam da *P. aeruginosa* ve diğer Gram negatif patojenlere karşı intravenöz ya da inhalasyon yoluyla kullanılabilen monobaktam bir antibiyotiktir. PARI eFlow (Altera)<sup>®</sup> nebülizer cihaz ile günde 2–3 kez yapılan 28 günlük inhaler uygulama ile solunum fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde düzelmeler yanısıra bir sonraki alevlenmeye kadar olan sürenin uzadığı gösterilmiştir. *P.aeruginosa* dışı patojenlerle olan enfeksiyonlardaki etkinliği kanıtlanmamıştır. İnhaler yolla uygulanan aztreonam iyi tolere edilebilmesine rağmen, öksürük, baş ağrısı, bronkospazm, nazal konjesyon ve rinore sık görülen yan etkiler olarak bildirilmiştir. Bazı hastalarda uygulamalar sırasında bronkospazm bildirilmişse de ciddi akciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda monitörizasyon önerilmiştir (8).

Kolistin, *Bacillus colistinus* isimli bir bakterinin fermantasyon ürünü olup polimiksin grubu bir antibiyotiktir. Bakterisidal etkinliği ile Kolistin *P. Aeruginosa* başta olmak üzere gram (-) etkinlik gösterir. Nebülize kolistin, Avrupa’da kronik *P. Aeruginosa* enfeksiyonu olan kistik fibrozisli hastalarda tercih edilen inhaler tedavilerdendir. Avrupa’da kolistinin inhalasyon solüsyonu ve toz formu olmak üzere başlıca 2 inhaler tedavi formu mevcuttur, ülkemizde yoktur. Çalışmalarda nebülize kolistin tedavi ile %17 olguda bronkospazm bildirilmiştir, bu nedenle tedavi öncesi bronkodilatör uygulanması önerilmiştir. Amerika’da yalnızca kistik fibrozis tedavisinde özelleşmiş merkezlerde kullanım için onaylanmıştır. Çünkü steril su ile sulandırılan toz form, akciğer dokusuna toksik etkili polimiksin E içeren bioaktif formuna dönüşerek etkili olmaktadır. Bu solüsyon içerisinde 24 saat bekletildiğinde aktif ilaç formu toksik dozlara ulaşarak hastaya zarar verebilmektedir. Bu şekilde mortalite ile sonuçlanan kötü sonuçlar bildirilmiştir.

Fluorokinolonlar antipsödomonal antibiyotikler olarak önemlidir ve kronik psödomonas enfeksiyonu olan kistik fibrozis hastalarında inhaler tedavi ile verilmesi çalışılmıştır. İnhaler levofloksasin Avrupa’da belirtilen hasta grubunda onaylanmıştır. 12 yaş üzeri hastalarda ve 240 mgX2/gün dozda uygulandığında, tobramisin ile elde edilene benzer şekilde akut akciğer enfeksiyon ataklarını azalttığı gösterilmiştir. Levofloksasin uygulamaları ile öksürük, tat bozuklukları, yorgunluk ve halsizlik yan etkiler olarak bildirilmiştir. Hamile, süt veren anneler, epilepsisi olan hastalar ve tendon hastalığına ilişkin öyküleri olan hastalarda verilmesi önerilmez (8).

Siprofloksasinin, lipozomal olarak ve kuru toz formunda geliştirilmiştir. İyi tolere edilebilen profili ve en az sistemik maruziyet nedeniyle psödomonas enfeksiyonu kronikleşmiş kistik fibrozis hastalarının tedavisi için uygun gibi görünmektedir. Siprofloksasin kuru toz formu PulmoShere<sup>®</sup>teknolojisi kullanılarak T-326 inhaler cihazı ile verilir. PulmoShere<sup>®</sup>teknolojisi, yüksek oranda dağılılabilen düşük dansiteli aerosol partiküller üretmeye elverişli emülsiyon bazlı bir püskürterek kurutma işlemidir. Siprofloksasinin kistik fibrozisli hastaların kronik pseudomonas enfeksiyon tedavisin-

de kullanımına ilişkin etkinlik çalışmaları devam etmektedir. Yan etkiler olarak acı tat hissi, bronkospazm, baş ağrısı ve öksürük rapor edilmiştir (8). Kuru toz inhaler (KTI) siprofloksasin, nebülize lipozomal amikasin ya da nebülize dual salımlı lipozomal siprofloksasin gibi yeni inhaler antibiyotik formülasyonları kullanarak araştırmacılar, klinik çalışmalarda iyi etkinlik ve güvenlik profili elde etmişlerdir (9).

CFTR gen düzenleyici ivacaftor tedavisi kullanıma girmiş olmasına rağmen inhaler antibiyotikler ve anti fungal tedaviler yanında daha etkin antienflamatuvar tedavi ajanları gereksinimi söz konusudur. Yeni inhaler tedavi beklentileri olarak, altta yatan inflamasyon, doku yıkımı ve alevlenmeleri azaltmak ya da önlemek için daha etkili antienflamatuvar ve antibiyotik tedaviler gereklidir (8).

Inhaler yol için kullanılacak formülasyonların steril olması, koruyucu katkıları içermemesi, ve ateş oluşturmaması önemlidir. Ayrıca, akciğer ortamı için uygun (4.0–8.0 arası) bir pH ile ayarlanması gerekir. 150–1200 mOsm/L'lik ozmolarite ve tonisiteye sahip olmalıdır. İnhalasyon yoluyla kullanıma özel olarak formüle edilmiş solüsyonun havayolu irritasyonu, ve artmış sistemik emilim gibi yan etkileri minimize edebilmelidir. Son dönemde pulmosfer teknolojisi kullanarak oluşturulmuş kuru toz ilaç formülasyonları, daha yoğun antibiyotik molekülü taşımak üzere geliştirilmiştir. Bu tozların içerisinde içi boş gözenekli parçacıkların akciğer depozisyonu, hastanın inspiratuvar akım hızından bağımsızdır. Akciğer depozisyonunu riske atmaksızın düşük inspiratuvar akış hızlarında inhale edilebilmesi, hastalarda öksürük ve bronkospazm insidansını azaltabilmektedir (9).

## Kistik Fibrozis Dışı Bronşiektazi

Kistik fibrozis dışı bronşiektazi (KFDB), yılboyu süren öksürük ve balgam yanısıra tekrarlayıcı enfeksiyon tablosunun eşlik ettiği ve bronşlarda kalıcı genişlemelerle seyirli kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Çocukluk enfeksiyonlarından koruyucu aşılama programları ve yaygın antibiyotik kullanımına rağmen olasılıkla gelişmiş tanı olanaklarının da katkısıyla dünyada görülme sıklığı giderek artmaktadır. Bu kronik hastalık tablosunda spesifik bir tedavi olmaması nedeniyle kronik destek ve bakım ile hastalar takip edilmektedir (9). KFDB, Romatoid Artrit gibi otoimmün hastalıklar, primer siliyer diskinezilerde olduğu gibi sekresyon atılımında bozukluk, kazanılmış immün yetersizlik durumları, önceden geçirilmiş tüberküloz gibi enfeksiyonlar ve altta yatan kronik havayolu hastalıklarına bağlı gelişebilir (8). Bakteriyel enfeksiyonlara güçlü doğal bağışıklık yanıtı ve bu durumun sık tekrarlanması, havayolunu hasarlandırır ve bronş yapısında ve mimarisinde değişiklikler ortaya çıkar. Bu da hava yollarındaki mukosilier temizleme fonksiyonlarını bozarak mukus birikimine neden olur. Mukus

birikimi, solunum yollarının daha fazla enfeksiyona maruz kalması ve bozulması ile sonuçlanır. Bronşiektazideki bu kronik hasarlanma ve fonksiyonelliğin azalması, sık hastane yatışları, yaşam kalitesinde azalma, morbidite ve mortalitede artışa neden olur. Bu kronik sorunun küratif bir tedavisi olmaması bu hastaların daha az ilgi görmesine yol açmıştır. Ancak son zamanlarda kistik fibrozis kronik enfeksiyonlarının inhaler yolla tedavisi ve uygulanan profilaksi yaklaşımlarından edinilen tecrübeler KFDB olgularına yeniden ilgi duyulmasına neden olmuştur (8).

KFDB ileri yaşta ve kadın yaş grubunda ve genellikle alt akciğer alanlarında daha sık görülür. KFDB kistik fibroze bağlı bronşiektaziden daha sık görülmesine rağmen diğer havayolu hastalıkları ile ayırıcı tanı güçlüğü nedeniyle tanısı gecikebilir. KFDB’de inhaler antibiyotiklerle tedaviler *P. aeruginosa* gibi etkenlerin eradike edilmesini sağlayarak hastalığın kronik seyrini yavaşlatma potansiyeli taşısa da tedavi yanıtları KFB kadar iyi değildir. KFDB’de *P. aeruginosa* enfeksiyonunun eradikasyonu çok daha güçtür. İnhaler antibiyotik tedavilere verilen farklı yanıtların nedenleri çok iyi anlaşılammış olmakla beraber, hastaların yaşlarındaki farklılıklara bağlı olabileceği düşünülmektedir. KFB’de bile ilerleyen yaşla antibiyotiklere verilen yanıtlarda azalma olduğu gösterilmiştir. KFDB hastalarında kronik inflamasyon ve havayolu duvar hasarının ortaya çıkması, KFB’de tanımlanan değişikliklere benzer ortam oluşturur, bu ortamda bazı inhaler antibiyotiklerin etkinliği bozulabilir.

KFB ve KFDB arasında verilen tedavilere yanıt farklılığı konusunda bronşiyal dolaşımın katkısının da değerlendirilmesi gerekmektedir. Bronşiektazide artmış bronkopulmoner anastomozlarla bronşiyal arterler genişleyerek tortüozite gösterirler. Bronşiektazili hastalarda, temel kanlanma kaynağı bronşiyal arterlerdir, havayolu enflamasyonu ve remodelling, mevcut damarların dilatasyonu ve yeni damarlanmanın gelişmesi ile karakterize havayolu mukozal vaskülaritesinde artışa katkıda bulunur. Ayrıca, *P. Aeruginosa* enfeksiyonu in vivo ve in vitro vasküler endotelial büyüme faktörünü indükler. Bronş kapiller endotelindeki pencereler, özellikle yeni oluşmuş damarlarda, ilaç penetrasyonunu kolaylaştırır ve ek olarak inflamasyonun varlığı damar permeabilitesini artırır. Submukozal bronşiyal venöz sistemin havayolu lümenine yakın komşuluğu, inhaler ilaçların hızlı emilimini sağlar. Böylece bronşiyal dolaşıma antibiyotiklerin daha hızlı emiliminde rol oynayabilir, ve depozisyon sonrası antibiyotiklerin hızlı klirensi, enfeksiyon bölgesindeki etki sürelerini sınırlayabilir. Çalışmalarda hem KFB hem de KFDB’de bronkoalveoler lavaj sıvısı değerlendirildiğinde inflamatuvar belirteç düzeyleri yüksek saptanmıştır. Nötrofil elastaz, matriks metalloproteinaz (MMP)-2, MMP-9, KFDB’de sağlıklı kontrollerden yüksek düzeylerde saptanmış. Aynı parametreler KFB’de daha düşük düzeylerde saptanmıştır. Ancak KFDB ve KFB’deki hasarlı havayollarında inhale tedavilere farklı cevaplara yol açabilecek bronşiyal dolaşım ya da bronşiyal kan akışında bir fark saptanmamış-

tır. Bronşiektazide mukus salgılayan bezlerin hipertrofisi, goblet hücre hiperplazi ve metaplazisi ile mukus üretiminde artış söz konusudur.

KFDB’de en sık saptanan etkenler, *P. Aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, ve *Haemophilus influenzae*’dir. Hastaların  $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ ’sinde *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu saptanmaktadır, ve sık hastane yatışı gerekliliği ve oral antibiyotiklere direnç geliştirmesi ile karakterli olup morbidite ve mortalite artışı ile bronşiektazinin en ağır formudur. Bu hastalarda tüberküloz dışı mikobakteri ve gram pozitif organizmalardan *Streptococcus pneumonia* ve *Staphylococcus aureus* da saptanmaktadır. *P. aeruginosa* enfeksiyonu bulunan bronşiektazi bu gruptaki en ağır klinik tablodur. Özellikle PA ile kronik enfeksiyon durumunda bakteri yükünü azaltmak ve bundan dolayı alevlenme sıklığını ve şiddetini azaltmak için uzun dönem antibiyotik tedavi gerektirir. Uzun süreli antibiyotik tedavi için aday hastalar, İngiliz Toraks Cemiyeti kriterlerine göre, yılda 3 akut alevlenme uygun eşik sınır olarak kabul edilmektedir. Uzun süreli antibiyotik tedavi için oral makrolidler antibakteriyel etkileri yanında immünmodülatör etkileri nedeniyle de sıkça kullanılmaktadır. Son dönemde yapılan 3 adet çift kör, plasebo kontrollü randomize çalışmada, oral verilen azitromisin ve eritromisinin 6–12 aylık tedavi süresince iyi tolere edildiğini, alevlenme sıklığını azalttığı ve akciğer fonksiyon bozukluğunu engellediğini ortaya koymuştur. KFDB’de inhaler yolla verilen antibiyotikler, özellikle *P. Aeruginosa* olmak üzere temel olarak gram negatif organizmalara yöneliktir. KFDB’de hava yolu ve sistemik inflamasyonun bakteri yükü ile ilgili olduğu varsayımıyla kullanılan antibiyotikler, Aminoglikozidler, Sefalosporinler, Kolistin, Fluorokinolonlar ve Aztreonam’dır. Bu ilaçlarla yapılacak tedavinin havayollarındaki bakteri yoğunluğunu azaltarak havayolu enflamasyonunu ve akciğer hasarını azaltabileceği ve nihayetinde klinik sonuçları iyileştirmesi beklenmektedir. Konsantrasyon bağımlı öldürücü etkileri olan bu antibiyotiklerin çoğunluğunda mantık, direnç gelişim riskini azaltmak ve sistemik toksisiteyi azaltmak için “sert ve hızlı vur” yaklaşımıdır. Kistik fibrozisli hastalarda 28 gün inhaler antibiyotik tedavi ve 28 günlük ara verme yaklaşımının mantığı, 28 günlük sürekli inhaler antibiyotik tedavi ile akciğer fonksiyonlarında pik artışlar sağlanması ve ara verilen dönemde ise antibiyotik dirençli suşların ortaya çıkması için seçici baskının azalmasıdır.

Havayolundaki *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisindeki güçlüklerden biri, sistemik yolla verilen antibiyotiklerin akciğer dokularına tümüyle ve gerektiği ölçüde ulaşamamasıdır. Başlangıçta, balgamda *P. aeruginosa*’nın mukoid olmayan suşları planktonik organizmalar olarak mevcuttur. Bunlar biyofilm oluşturmaz ve antibiyotik direncini indüklemeyiz, akciğerde çok fazla hasara yol açmazlar. Inhaler antibiyotikler ile ya da oral ve intravenöz antibiyotik kombinasyonları ile tedavi edilebilirler. Kullanılan antibiyotiklerin akciğerde suboptimal dozda kalması, *P. aeruginosa* mutasyon sıklığını arttırarak koruyucu polisakkarid biyofilm oluşumuyla karakterize



mukoid türlerin gelişimine yol açar. Bu biyofilmler, mikroorganizmanın fagosit gibi immün hücrelerden kaçmasını ve konak antikorlarından korunmasını sağlayan fizik ve kimyasal bir bariyer sağlar, bu şekilde sistemik antibiyotiklere oldukça dirençli olur. Mikroorganizmalar biyofilmler içinde biyolojik aktivitelerini sürdürerek genetik ekspresyonunu senkronize eder. Biyofilmin matrisi, antibiyotiklerin bakterilere ulaşmasını önler. *P. aeruginosa*'nın oluşturduğu mukoid türler, kronik enfeksiyon evresi ile ilişkilidir, bu da uzun süreli antibiyotik tedavisi gerektirir. İnhaler antibiyotikler, oral/ intravenöz uygulama yolları ile karşılaştırıldığında minimal sistemik toksisite ve yan etkiler ile hedefe yönelik tedavi sağlar. Örneğin KFB hastalarında siprofloksasin maksimum oral dozlarda (2X750 mg) verildiğinde balgamdaki antibiyotik konsantrasyonu, *P. aeruginosa* enfeksiyonu için gerekli MIC konsantrasyonundan daha düşük dozda kalır. Tersine inhaler siprofloksasin ile balgamda *P. aeruginosa* için gerekli MIC dozunun 50 kat ve fazlası düzeye ulaşılabilir. İnhaler siprofloksasin ile elde edilen serum ilaç düzeyleri ise, oral uygulamaya oranla önemli düzeyde düşük kalmaktadır, bu şekilde sistemik toksisite ve yan etki olasılığını azaltmaktadır. Akciğerde inhaler antibiyotiklerle sağlanan ilaç düzeyleri, partikül boyutu, küçük havayollarına ilacın ulaşabilmesi, hastalık durumu, kullanılan formülasyon ve öksürük ve bronkokonstrüksiyon gibi ilaç yan etkilerine bağlıdır.

Yeni antibiyotik formülasyonların gelişimine ek olarak taşınabilir aerosol verim cihazlarında da hızlı teknolojik gelişmeler mevcuttur. Bunlar akciğere ilaç veriminde daha yüksek verim elde etme yeteneğine katkıda bulunmuştur. Jet nebülizer ile tobramisinin akciğere verim oranı yalnızca %5–15'dir. Oysa sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, pulmosfer teknolojisi ile kuru toz tobramisinin akciğerin tümüne depozisyon oranı %34 bulunmuş ve uygulama yalnızca 2–3 dakika zaman almıştır (11). Tobramisin inhalasyon solüsyonu (Novartis, New York, NY), özel bir nebülizer ile günde 2 kez olmak üzere uygulanır ve her doz 10–15 dakika sürede uygulanır. Aztreonam lizin inhalasyon solüsyonu (Cayston, Gilead, Foster City, CA) ise özel bir mesh nebülizer ile 2–3 dakikalık uygulamalar şeklinde ve günde 3 kez uygulanmaktadır. Bu yeni nebülizer sistemler taşınabilir, şarj edilebilir ve inhalasyon yoluyla ilaç uygulamada en etkin sistemlerdir.

Siprofloksasin KTİ ile uzun süreli intermittan tedavi, bakteri kolonizasyonu olan KFDB'de akut atak sıklığını azaltabilir. Hastalar, inhaler siprofloksasin 32.5 mg kapsül formunu, T-326 solunumla aktive edilen inhaler cihaz ile günde 2 kez kullanarak tedavi uygular. Siprofloksasin KTİ için öngörülen rejim, 14 günlük aralarla tedavidir. KTİ, akciğer depozisyonunu kolaylaştırır ve akciğerde ciprofloksacin hydrochloride'in sağladığından daha uzun ömürlü yüksek bir siprofloksasin konsantrasyonu sağlar. Sintigrafik çalışma ile Siprofloksasin KTİ'in akciğer depozisyon oranının KFDB hastalarında %53, KOAH lılarda %51 ve sağlıklı gönüllülerde de %51–53 ortalama dü-

zeyde olduğu rapor edilmiştir (12). Siprofloksasin inhalasyonu sonrası epizodik bir bronkospazm ya da klinikte önem yaratacak düzeyde akciğer fonksiyon bozukluğu gözlenmemiştir, ayrıca siprofloksasine sistemik maruziyet düşük bulunmuştur.

KFDB'de kullanılan bazı inhaler antibiyotiklerin etkinlik ve tolerabilite profilleri, KF'li hastalarda olduğu kadar umut verici görünmüyor. Inhaler tobramisin, PA bakteriyükünde anlamlı bir azalma sağlamasına rağmen hastaların yarısında solunum sistemi ile ilgili yan etkiler görülmüştür (13). KFDB'li hastalarda kolistin ve aztreonam ile yapılan çalışmalarda da beklenen klinik yararlar sağlanamadığı ortaya konulmuştur. Siprofloksasinin çift salımlı formülasyonu ile yapılan ORBIT 2 çalışmasında hem bakteri yükünde azalma hem de ilk alevlenmeye kadar olan median sürede artış tanımlanmıştır (14). Plasebo kontrollü olarak kurgulanmış RESPIRE 1 çalışmasında 14 günlük siprofloksasin KTİ 2x32.5 mg/gün tedavi ve 14 gün ara şeklinde uygulanan alterne rejimler ile alevlenme sıklığında azalma ve ilk alevlenmeye kadar geçen sürede artış ortaya konulmuştur (15).

Genel olarak, KFDB'de inhale antibiyotiklerin yararları sınırlı olmuştur, ancak olumlu eğilimler daha da araştırılmalıdır. Inhaler antibiyotiklerle birlikte oral/intravenöz antibiyotik tedavisi, hem KFB hem de KFDB'de P. aeruginosa enfeksiyonunu erken dönemde eradike etmeyi sağlayacak, bu alevlenme sıklığını azalttığı gibi yaşam kalitesini de arttıracaktır. Bununla beraber, akut alevlenme tedavisine inhaler antibiyotiğin eklenmesinin önemi tam olarak ortaya konulmamıştır. Inhaler antibiyotikten yarar görecektir spesifik hasta grubunu seçmek için daha fazla çalışmalar gereklidir.

## Pulmoner Hipertansiyon Tedavisinde İnhaler Ajanlar

İnhaler havayolu hastalıklarından sonra inhaler tedavi uygulamalarının en sık kullanıldığı alanlardan birisi pulmoner arteriyel hipertansiyondur (PAH). PAH yaygın bir pulmoner vaskülopati ile karakterize, pulmoner arter basıncında (PAP) artış ve bu artış sonucunda sağ ventrikül genişlemesi ve fonksiyon bozukluğuna neden olan bir hastalıktır. Tedavi edilmediğinde ilerleyici sağ ventrikül yetmezliği ve ölüm sık görülür.

Son 20 yılda PAH'a özgü tedavilerin geliştirilmesi hastalara hem kısa hem de uzun vadede fayda sağlamıştır. Hedefe yönelik bu tedaviler pulmoner vazomotor tonus ve büyüme arasındaki dengede önemli olan endotelin-1, nitrik oksit ve prostasiklin gibi mediatörler üzerinden etki etmektedir. Endotelin reseptörü antagonistleri, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ve prostasiklin analogları dahil olmak üzere PAH'da etkili bazı tedaviler mevcuttur. Inhaler iloprost ve treprostini Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından pulmoner hipertansiyon tedavisinde onaylanmış tedavi seçenekleridir, inhale sildenafil için de çalışmalar devam etmektedir (16,17).

### - İloprost

İloprost kimyasal olarak stabil bir prostasiklin analogudur, damar içi, oral ve aerosol formları kullanıma sunulmuştur (18). Aerosol haline getirilmiş iloprost'un pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda seçici pulmoner vazodilatasyona neden olduğu, hemodinamiyi ve egzersiz kapasitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (19). İn hale iloprost ile yapılmış önemli randomize kontrollü çalışmalardan biri olan AIR çalışmasında PAH (ağır pulmoner arter hipertansiyon formları ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon) hastalarında New York Kalp Birliği (NYHA) fonksiyonel sınıf III-IV olan toplam 203 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmada gün boyunca tekrarlanan iloprost inhalasyonları (6-9 kere, 2.5-5 µg/inhalasyon, günde 30 µg) plasebo inhalasyonu ile karşılaştırılmıştır. Primer pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda inhale iloprost alan olgularda altı dakika yürüme mesafesinde belirgin artış ve klinik bulgularda (NHYA sınıflamasında, yaşam kalitesinde) düzelme olduğu gösterilmiştir (19). İn hale iloprost ile yapılmış bir diğer çalışma da daha önce bosentan ile tedavi edilmiş hastalar arasından rastgele seçilmiş 67 olgunun değerlendirildiği STEP çalışmasıdır. Bu çalışmada tedaviye eklenen inhale iloprost ile egzersiz kapasitesinde (6DYT) ve NHYA fonksiyonel sınıflamasında plaseboya göre iyileşme ve klinik kötüleşmeye kadar geçen sürede uzama sağlanmıştır (20).

### - Treprostinil

Pulmoner hipertansiyon tedavisinde onaylanmış ikinci inhaler tedavi seçeneği 'treprostinil'dir. Grup I PAH olan hastalarda egzersiz kapasitesini arttırmak için FDA tarafından onaylanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde biyoyararlanımı %64-%72 olan bu ajana ait yapılan klinik çalışmalarda akut hemodinamik etkisi, pulmoner seçiciliği, PAH ve ameliyat edilemeyen KTEPH'da hedef dozun belirlenmesi amaçlanmıştır. İn hale treprostinil ile klinik ve hemodinamik düzelme sağlanmıştır. Pivotal Faz III ve TRIUMPH-I (Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension) ile bosentan veya sildenafil alan PAH hastalarında inhale treprostinil (günde dört kez 54 µg) etkinliği ve güvenirliliği gösterilmiştir (16).

İn hale treprositinil ile randomize, plasebo kontrollü TRIUMPH-I çalışmasında en az üç ay boyunca oral bosentan veya sildenafil tedavisine rağmen WHO fonksiyonel sınıf III ve IV belirtileri olan 235 PAH hastasına inhale treprostinil (Opti-Neb nebulizörü ile 54 µg/4 defa) ve plasebo ile randomize edilmiştir. On ikinci hafta sonunda inhalasyondan 10-60 dakika sonra 6 dakika yürüme mesafesindeki (6DYT) değişikliğin saptanması, klinik kötüleşmeye (ölüm, nakil, kötüleşme nedeni ile hastaneye yatış) kadar geçen sürenin, fonksiyonel sınıf, yaşam kalitesi ölçütleri ve NT-proBNP (N-terminal pro beyin natriüretik peptid) seviyelerindeki değişikliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

6DYT ve Minnesota Kalp Yetmezliği ile Yaşam Anket'inde (MLWHF) iyileşme ve plazma NT-proBNP seviyelerinde gerileme olduğu bildirilmiştir. Genel olarak inhale treprostini iyi tolere edilse de, baş ağrısı ve öksürük plasebodan daha sık izlenmiştir (16).

OptiNeb ultrasonik nebulizör (NebuTec, Elsenfeld, Almanya) kullanılarak günde dört kez treprostini uygulanması PAH için etkili bir tedavi gibi görünmektedir. Treprostini yarı ömrü ve pulmoner dolaşım seçiciliği iloprosta göre daha yüksektir (16). Oral tedavi ile orta düzeyde semptomatik olan PAH hastaları için inhale treprostini etkili bir tedavidir.

### - Sildenafil

FDA tarafından PAH tedavisinde kullanımı onaylanmış olan iloprost ve trepositini dışında sildenafilin inhalasyon formunun etkinliği için de araştırmalar devam etmektedir (21,22). 2005 yılında PAH'da kullanımı onaylanan sildenafil, pulmoner arter düz kas hücrelerinde yüksek oranlarda eksprese edilen fosfodiesteraz tip 5 enzimini inhibe ederek siklik guanozin monofosfatı (cGMP) etkisiz hale getirir, cGMP ve nitrik oksit seviyelerini artırarak pulmoner arter basıncını azaltır (23,24). Günümüzde oral veya intravenöz olarak uygulanan sildenafil kısa-sık doz aralıkları, yüksek sistemik doz maruziyeti ve buna bağlı yan etkilere neden olmaktadır (24,25).

Tablet formuna alternatif olarak poli-laktik-ko-glikolik asit (PLGA) bazlı sildenafil parçacıkları hazırlanmıştır (26). PAH koyun modelinde nebulize yolla uygulanan sildenafilin, nitrik oksidin vazodilatatör etkilerini güçlendirdiği tespit edilmiştir, ancak sildenafilin aerosol formülasyonlarının sistematik olarak değerlendirildiği ve yayınlandığı bir çalışma yoktur (27). Rashid ve ark.'ları 2017'de yayınlanan çalışmalarında PAH şıçanlarında mPAP'ı seçici olarak azaltan PLGA bazlı sildenafil etkilerini sunmuştur; ilaç daha uzun sürede serbest kalmış, yarı ömrü uzamıştır. Sildenafil yüklü inhale PLGA partikülleri ortalama sistemik arter basıncı (mSAP) üzerinde minimum etkiyle ortalama PAP'ı 6 saat boyunca düşürmüştür. Sildenafil tabletleri yerine uygulanabilecek bir alternatif olabileceği düşünülmüştür. Hem sildenafil hem de PLGA'nın insanda kullanımı için FDA onayı olduğundan bu anti-PAH formülasyonunun hızlı bir şekilde test edilip geliştirilmesi uygun olacaktır (17).

## Inhale Loksapin

Loksapin dibenzoksazepin sınıfına ait bir antipsikotiktir. Son zamanlarda, şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarda gelişen akut ajitasyon tedavisi için düşük dozda bir inhale formu üretilmiştir (28). Bu hastalarda inhale loksapin tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda hem şizofreni (Faz II-Faz III) (29,30),

hem de bipolar bozuklukta (Faz III) (31), gelişen ajitasyon tedavisinde iyi tolere edilen etkili bir ajan olarak değerlendirilmiştir.

İnhale loksapin, şizofreni veya bipolar bozukluğu olan hastalarda akut ajitasyonu hızlı (10 dakika içinde) ve invaziv olmayan bir biçimde azaltır (32). En sık görülen yan etkiler müdahale gerektirmeyen ağızda kötü tat, boğaz irritasyonu ve hafif sedasyondur (29–31,33).

İnhale loksapin akciğerlere doğrudan inhalasyon yolu ile kullanılmak üzere hazırlanmış olsa da alveollere ulaştığında bronkospazm gibi havayolu ile ilişkili yan etkilere yol açacağından endişe edilmiş ve akut veya kronik akciğer hastalığı olan hastalar faz II ve III klinik çalışmalara dahil edilmemiştir (28). Genel olarak hastalarda pulmoner yan etkiler nadir ve hafif şiddette görülmüştür, Coupet ve ark.nın çalışmasında gelişen bronkospazm iki puf albuterol ile gerilemiştir (34).

### - İn hale Aş ılar

Aş ılar, bağış ıklık sistemini uyararak humoral ya da hücre sel bağış ıklık oluşturabilen ve bu sayede hastalığ a karşı koruma sağ layan ürünlerdir. Aş ılamanın etkisi, zayıflatılmış ya da öldürülmüş mikroorganizma ya da bunun bazı parçalarına bağış ıklık sisteminin yanıt vermesi ile ortaya çıkar. Genel olarak aş ılar intramuskuler veya cilt altı olarak uygulanmaktadır, inhalasyon yolu ile aş ı uygulamaları ile ilişkili çalışmalar sürmektedir.

Aerosol şeklinde uygulanan aş ılamalar arasında en başarılı örnek; okul öncesi ve okul çağındaki çocuklara 1988-1990 yıllarında Meksika'da yapılan inhale kızamık aş ısıdır (35). Aerosol immünizasyonundan sonra injeksiyon aş ılamaya göre daha az yan etki ve daha yüksek oranda serokonversiyon gözlenmiştir (sırasıyla %4–23 ve %52–64) (36).

İnhaler kızamık aş ısı ile gösterilen başarıya rağmen inhaler yolla aş ı uygulamaları halen erken evrededir (37). İnfluenza aş ısının yanı sıra birkaç çalışmada papilloma virüs ve sitomegalovirüs için nazal yolla aş ılama rapor edilmiştir (38). Tüberküloza karşı çok sayıda yeni formülasyon olsa da bunların etkinliğini değerlendiren sadece birkaç çalışma (39).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) farklı cihazların kullanımı ile küçük partikül aerosol (21) ya da büyük damlacık intranazal uygulaması (40) gibi alternatif aş ılama yollarını kabul etmiştir. Günümüzde küçük parçacıklı aerosol uygulaması ile daha güçlü ve uzun süreli sistemik ve mukozal immün yanıt oluşturan pulmoner immünizasyon tercih edilmektedir (41). Genel olarak mikropartiküller adjuvan görevi görüp Th1 indüksiyonuna neden olarak çözünebilir antijenlere göre daha etkin bir immün yanıtı uyarır (42).

Inhale ilaçların çoğu ölçümlü doz inhaler (ÖDİ) ile verirse de sadece bir kaç aşı bu şekilde hazırlanabilmiştir. ÖDİ içindeki aktif bileşeni çözündürmek için kullanılan itici gazların aşı içindeki adjuvan veya antijenler için zararlı olması nedeni ile pek çok aşı bu cihazlar için uygun değildir. Brown ve ark.'nın çalışmasında Streptococcus suis bakterisinin ÖDİ ile bir domuzun solunum sistemine uygulanması durumunda antijenitesini %50–70 oranında kaybettiği bildirilmiştir (43).

Inhale aşılarla yapılan çoğu çalışmada sıvı aşı formülasyonları nebulizer ile uygulanmıştır. Air-jet nebulizörler aşı uygulamaları için verimsiz ve pahalı olabilir. Bu cihazlar ile büyük hacimlerde aşı çözeltisi kullanılması gerekecektir, uzun süreli inhalasyona ihtiyaç duyulur ve cihaza yerleştirilen dozun yaklaşık %10'nunun akciğer periferinde kalacağı tahmin edilmektedir (44).

Son yıllarda yüklenen ilacın %80'inden fazlasını verdiği düşünülen daha efektif nebulizer sistemleri (eFlow, Activaero AKITA ve APIXNEB) geliştirilmiştir (45). Yeni teknoloji cihazlara rağmen nebulizörün ürettiği kuvvet aşının etkisini azaltabilir (46). Coates ve ark. tarafından yapılan çalışmada nebulizerin çalışmasından 20 dakika sonra kızamık aşısının etkinliğinde %71'lik bir azalma gözlenmiş, cihazın 30 sn çalışıp 10 sn kapatıldığı ardışık uygulamada ise etkinliğin üçte birinin kaybedildiği bildirilmiştir (47).

Sıvı aerosol aşıların depolanması ve nakliyesi de üzerinde durulması gereken önemli bir konudur. Üretim süreci, depolama ve nakliye sırasında soğutma büyük önem taşır. Kızamık aşısının sulandırılmış formu 25–37°C ısıya maruz kaldığında hızla etkisini kaybetmektedir. Aynı zamanda sıvı aerosol aşılar da kontamine olma riski kuru toz aşılar göre daha yüksektir (48).

Tüberkülozun önlenmesinde inhale aşıların en iyi örneği 1968'de Rosenthal ve ark.'nın yaptığı öncü çalışmada raporlanmıştır. Bu çalışmada gine domuzları, çocuklar ve tıp fakültesi öğrencileri nebulizasyon yoluyla BCG aerosollerine maruz bırakılmıştır, ancak bu çalışmasının sonuçları etkinliğin değerlendirilmesinde yetersiz kalmıştır (49). Lagranderie ve ark.'nın çalışmasında da aerosol aşı olan gine domuzlarında intradermal aşılama yolu karşılaştırıldığında daha yüksek lokal hücrel indüksiyon ve koruyucu etki belirlenmiştir (50).

Aşıların ÖDİ veya nebulizatör ile uygulanması yerine KTİ olarak uygulanmasının ucuz ve taşınabilir olması gibi çeşitli avantajları vardır. Bu amaçla kullanılan tek ya da çoklu doz içeren cihazlar bulunmaktadır. Akciğerde biriken dozlar pasif KTİ'ler için %12–40 iken pille çalışan cihazlarda daha yüksektir (51). Aşıların kuru toz formülasyonları sıvı formülasyonlara göre daha stabildir ve soğutma gerektirmezler (42).

Canlı attenuue influenza aşısı influenza A H3N2, influenza A H1N1 ve influenza B virusu içerir. Nazal yolla (her bir burun boşluğuna 0.1 ml) uygulanan canlı atenuue

influenza aşısıdır. Eşzamanlı olarak aspirin veya salisilat içeren tedavi alan çocuklar/ adölesanlar, hırıltı varlığı veya astım tanısı almış 2–4 yaş çocuklar, immün suprese çocuk ve erişkinler, immünsüpre hastaların yakın temaslıları, gebeler ve 48 saat içinde influenza antiviral ilaç kullananlarda kontrendikedir. Yumurta alerjisi varlığında yapılmamalıdır. Hapşırık doz tekrarı gerektirmez, nazal konjesyon varlığında emilimi etkilenebilir, ertelenmesi önerilir (52).

### - İnhaler Dihidroergotamin

Baş ağrısı tüm dünyada en sık görülen nörolojik durumdur. Migren tipi baş ağrısı, binlerce yıldır bilinen bir hastalık olup, DSÖ tarafından dünyada iş gücü kaybına yol açan hastalıklar arasında 19. sırada yer almaktadır (53,54).

Akut migren tedavisi, triptanlar ve diğer ajanların varlığına rağmen klinik bir sorun olmaya devam etmektedir. Parenteral dihidroergotamin (DHE) etkili ancak invaziv bir tedavidir. İntranasal DHE ise sistemik olarak stabil olmayan doza neden olmaktadır. Oral yolla inhale edilen DHE nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve triptanlara bir alternatif olabilir (55).

FREEDOM-301 çalışmasında erişkinlerde migren tedavisinde inhale DHE'nin plaseboya göre etkinliği ve tolere edilebilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada solunan bir DHE formülasyonu (MAP0004) kullanılmıştır. Faz II çalışmasında erken dönemde belirgin bir ağrı kesici etki sağlanmış ve yan etki açısından olumlu olarak değerlendirilmiştir (56). MAP0004 ile yapılan Faz III çalışma (randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü), epizodik migren öyküsü bulunan 903 erişkinde yürütülmüştür. Orta-ağır şiddette baş ağrısı olan hastalar plasebo ve DHE almak üzere randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktaları ağrının kesilmesi ve tedaviden 2 saat sonra fotofobi, fonofobi ve bulantı olmaması idi. MAP0004 ağrı kesici, fotofobi, fonofobi ve mide bulantısı açısından plaseboya üstün bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir (57). Hiçbir ciddi yan etki bildirilmemiştir, hafif yan etkiler arasında kötü tat, bulantı, öksürük ve kusma yer alır. Akut migren ataklarını tedavi etmek için oral yolla kullanılan inhale DHE'ni değerlendiren daha ileri çalışmalar gereklidir, orta-şiddetli akut migren atağı olan hastalar için etkili bir seçenek sağlayabilir (56).

### - İnhaler İnsülin

Diabetes mellitus prevalansı giderek artan ve küresel hastalık yüküne önemli katkısı olan kronik bir hastalıktır. DSÖ 2030 yılına kadar vaka sayısının 350 milyondan fazla hastaya ulaşılacağını tahmin etmektedir (57).

Tedavinin temel amacı kontrol altına alınmış kan glukoz düzeyleri ile mikrovasküler hastalık riskini azaltmaktır (58). Tedavinin ve hastalık kontrolünün temelinde

diyete, egzersiz yer alsada bu uygulamaların sürdürülmesi genellikle zordur ve çoğu hastada farmakolojik tedavi gerekir (59).

Birden fazla günlük subkutan insülin enjeksiyonu yerine invaziv olmayan, inhale edilebilir, hızlı etkili bir insülin geliştirilmesi diyabet yönetimini değiştirmeyi sağlayabilir (60). Inhale insülin SC hızlı etkili insülin analoglarında yaşanan hasta memnuniyeti, tedavi direnci gibi bazı temel sorunların ortadan kaldırılması için geliştirilmiştir (61).

Günümüzde inhaler cihaz ve insülin formülasyonundaki teknolojiler sayesinde gelişiminin değişik aşamalarında olan birkaç insülin inhalasyon sistemi bulunmaktadır (60).

Nektar Therapeutics ve Pfizer Inc. iş birliği ile inhale insan insülini 2006 yılında (Exubera® (insülin insan [rDNA kökenli]) Inhalation Powder) yetişkin hastalarda tip 1 ve tip 2 hipergliseminin kontrolü için ABD ve hem de AB’de onaylanmıştır. Tip 2 diyabetli hastalarda monoterapi olarak, uzun etkili insülin veya oral antidiyabetik ajanlarla birlikte, tip 1 DM olan hastalarda yine uzun etkili insülin ile birlikte kullanılabilir. Sigara içenleri ve son 6 ay içinde sigarayı bırakmış olan hastalarda hipoglisemi riski nedeni ile kontrendikedir. Ayrıca astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığında da kontrendikedir. Exubera, inhalasyon için hazırlanmış 1 veya 3 mg dozlarda paketlenmiş normal insan insülininin ince kuru toz formülasyonundan oluşur (60, 62). Exubera® için ‘hiperglisemi kontrolü ile hastalığın tedavisi ve yaşam kalitesinin artırılmasını sağlayabileceği, SC insülin kadar HbA1c kontrolü sağlayacağı, iyi tolere edileceği ve sonuç olarak hastalık kontrolü, hastalıkla ilişkili komplikasyonlar ve maliyeti azaltacağı düşünülse de beklenen sonuç elde edilememiştir, Exubera® başarısız olmuştur (60–62).

Exubera® için gelişen bu başarısızlık yan etkiler ve cihaz büyüklüğü ile ilişkili olabilir. Hipoglisemi en sık görülen yan etki olup, aynı zamanda solunum yolu enfeksiyonu, öksürük, farenjit ve rinit birçok solunumsal yan etki bildirilmiştir. Çalışmalarda solunum fonksiyonlarında plaseboya göre daha fazla bir düşüş olduğunu göstermiştir ve bu düşüş tedavi süresince (2 yıl) devam etmiştir (63). Kontrol grubuna göre Exubera grubunda az sayıda da olsa daha fazla akciğer malignite hastası olması endişe uyandırmıştır (64).

Exubera’nın pazarlanması başarısız olsa da inhale insülin ile ilgili çalışmalar devam etmiş ve 2014 yılında Afrezza piyasaya sürülmüştür (62). AFFINITY-1 çalışması ile Tip 1 DM olan hastalarda HbA1c düzeyinde SC insülin kadar etkili olduğu ve daha az hastada hipoglisemi yaşadığı sonucuna varılmıştır (65). AFFINITY-2 çalışması ile oral tedavi ile kontrolsüz tip 2 diyabetli hastalarda Afrezza® ilavesinin etkili olduğu ve HbA1c’yi anlamlı derecede düşürdüğü gösterilmiştir (66). Afrezza® cihazı daha küçüktür, etken birimler halinde dozlanmış ve basit bir dozaj dönüşüm tablo-



su sunulmuştur. Ancak ne yazık ki Afrezza® güvenlik profili de (akciğer fonksiyonlarındaki düşüş ve akciğer kanseri insidansındaki hafif artış) Exubera® ile benzerdi. Ayrıca diyabetik ketoasidoz riski daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç olarak, son yıllarda inhalasyon tedavisinde meydana gelen yeni gelişmeler ile, akciğer dışı, özellikle sistemik hastalıkların tedavisinin aerosol yolla gerçekleştirilmesi konusunda önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Yapılacak olan daha geniş kapsamlı, akut ve kronik uygulamada yüksek güvenilirliği ortaya koyan çalışmalar ile, pulmoner hastalıklar dışında inhaler tedavi kullanımının geçerliliği ve geleceği şekillenecektir.

## KAYNAKLAR

1. Usmani OS. New developments in inhaled drugs: Within and beyond the lungs. *Respiration* 2014; 88: 1-2.
2. Mortensen NP, Hickey AJ. Targeting inhaled therapy beyond the lungs. *Respiration* 2014; 88: 353-64.
3. Patton JS, Platz RM. Routes of delivery: case studies (2) pulmonary delivery of peptides and proteins for systemic action. *Adv Drug Deliv Rev* 1992; 8: 17.
4. Hickey AJ. Back to the future: inhaler drug products. *J Pharm Sci* 2013; 102: 1165-72.
5. Gessler T, Seeger W, Schmehl T. Inhaled prostanoids in the therapy of pulmonary hypertension. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008; 21: 1-12.
6. Enşen N, Turan MO, Mirici A. İnhaled Edilen Bir Partikülün Solunum Yollarındaki Hareketi - Partikül Kinetiği. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2015; 8: 1-7.
7. Quon BS, Goss CH, Ramsey BW. Inhaled antibiotics for lower airway infections. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 22: 425-34.
8. Maselli DJ, Keyt H and Restrepo MI. Inhaled antibiotic therapy in Chronic Respiratory Diseases. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1062.
9. Dhand R. The Rationale and Evidence for Use of Inhaled Antibiotics to Control *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 2018; 31: 121-38.
10. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700629.
11. Newhouse MT, Hirst PH, Duddu SP, Walter YH, Tarara TE, Clark AR, et al. Inhalation of a dry powder tobramycin PulmoSphere formulation in healthy volunteers. *Chest* 2003; 124: 360-6.
12. Stass H, Nagelschmitz J, Kappeler D, Sommerer K, Kietzig C, Weimann B. Ciprofloxacin dry powder for inhalation in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis or chronic obstructive pulmonary disease, and in healthy volunteers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016; 30: 53-63.
13. Bilton D, Henig N, Morrissey B, Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest* 2006; 130: 1503-10.
14. Serisier DJ, Bilton D, De Soyza A, Thompson PJ, Kolbe J, Greville HW, et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): A randomised,

- doubleblind, placebo-controlled trial. *ORBIT-2 investigators. Thorax* 2013; 68: 812-7.
15. De Soyza A, Aksamit T, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Krahn U, et al. Efficacy and tolerability of ciprofloxacin dry powder for inhalation (ciprofloxacin DPI) in bronchiectasis (non-CF etiology): Results from the phase III RESPIRE 1 study. [Abstract]. *Chest* 2016; 150: 1315A.
  16. Channick RN, Voswinckel R, Rubin LJ. Inhaled treprostinil: a therapeutic review. *Drug Des Devel Ther* 2012; 6: 19-28.
  17. Rashid J, Patel B, Nozik-Grayck E, McMurtry IF, Stenmark KR, Ahsan F. Inhaled sildenafil as an alternative to oral sildenafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH). *J Control Release* 2017; 250: 96-106.
  18. ESC Kılavuzları. Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu *European Heart Journal* 2009; 30: 2493-37.
  19. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-29.
  20. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257-63.
  21. Kass DA, Takimoto E, Nagayama T, Champion HC. Phosphodiesterase regulation of nitric oxide signaling. *Cardiovasc Res* 2007; 75: 303-14.
  22. Lin CS, Lin G, Xin ZC, Lue TF. Expression, distribution and regulation of phosphodiesterase 5. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3439-57.
  23. Hemnes AR, Champion HC. Sildenafil, a PDE5 inhibitor, in the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4: 293-300.
  24. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
  25. Beghetti M, Wacker Bou Puigdefabregas J, Merali S. Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in children. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014; 12: 1157-84.
  26. Ghasemian E, Vatanara A, Najafabadi AR, Rouini MR, Gilani K, Darabi M. Preparation, characterization and optimization of sildenafil citrate loaded PLGA nanoparticles by statistical factorial design. *Daru* 2013; 21: 1.
  27. Ichinose F, Erana-Garcia J, Hromi J, Raveh Y, Jones R, Krim L, et al. Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2001; 29: 1000-1005.
  28. de Berardis D, Fornaro M, Orsolini L, Iasevoli F, Tomasetti C, de Bartolomeis A, et al. The Role of Inhaled Loxapine in the Treatment of Acute Agitation in Patients with Psychiatric Disorders: A Clinical Review. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 349.
  29. Allen MH, Feifel D, Lesem MD, Zimbhoff DL, Ross R, Munzar P, et al. Efficacy and safety of loxapine for inhalation in the treatment of agitation in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 1313-21.
  30. Lesem MD, Tran-Johnson TK, Riesenberger RA, Feifel D, Allen MH, Fishman R et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: Multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 51-8.
  31. Kwentus J, Riesenberger RA, Marandi M, Manning RA, Allen MH, Fishman RS et al. Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: A multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. *Bipolar Disord* 2012; 14: 31-40.
  32. Citrome L. Aerosolised antipsychotic assuages agitation: Inhaled loxapine for agitation associated with schizophrenia or bipolar disorder. *In J Clin Pract* 2011; 65: 330-40.

33. Cassella JV, Spyker DA, Yeung PP. A randomized, placebo-controlled repeat-dose thorough QT study of inhaled loxapine in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015; 53: 963-71.
34. Coupet J, Rauh CE. 3H-Spiroperidol binding to dopamine receptors in rat striatal membranes: Influence of loxapine and its hydroxylated metabolites. *Eur J Pharmacol* 1979; 55: 215-18.
35. Fernández-de Castro J, Kumate-Rodríguez J, Sepúlveda J, Ramírez-Isunza JM, Valdespino-Gómez JL. Measles vaccination by the aerosol method in Mexico. *Salud Publica Mex* 1997; 39: 53-60.
36. Bennett JV, Fernandez de Castro J, Valdespino-Gomez JL, Garcia-Garcia Mde L, Islas-Romero R, Echaniz-Aviles G, et al. Aerosolized measles and measles-rubella vaccines induce better measles antibody booster responses than injected vaccines: randomized trials in Mexican schoolchildren. *Bull World Health Organ* 2002; 80: 806-12.
37. Lu D, Hickey AJ. Pulmonary vaccine delivery. *Expert Rev Vaccines* 2007; 6: 213-26.
38. Hokey DA, Misra A. Aerosol vaccines for tuberculosis: a fine line between protection and pathology. *Tuberculosis (Edinb)* 2011; 91: 82-5.
39. Garcia Contreras L, Awashthi S, Hanif SNM, Hickey AJ. Inhaled Vaccines for the Prevention of Tuberculosis. *J Mycobac Dis* 2012; 1.
40. Cutts FT, Clements CJ, Bennett JV. Alternative routes of measles immunization: a review. *Biologicals* 1997; 25: 323-38.
41. Bellanti JA, Zeligs BJ, Mendez-Inocencio J, Garcia-Garcia ML, Islas-Romero R, Omidvar B, et al. Immunologic studies of specific mucosal and systemic immune responses in Mexican school children after booster aerosol or subcutaneous immunization with measles vaccine. *Vaccine* 2004; 22: 1214-20.
42. Raychaudhuri S, Rock KL. Fully mobilizing host defense: building better vaccines. *Nat Biotechnol* 1998; 16: 1025-31.
43. Brown AR, George DW, Matteson DK. Vaccinator device for delivering propellant-driven aerosols of *Streptococcus suis* bacterin into the respiratory tracts of swine. *Vaccine* 1997; 15: 1165-73.
44. Dalby RN, Tiano SL, Hickey AJ. Medical devices for the delivery of therapeutic aerosols to the lungs. In: Hickey AJ, editor. *Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basis for Therapy*. New York, NY: Informa Health Care USA, Inc.; 2007; p. 417-44.
45. Garcia-Contreras L. Inhaled antibiotics, p. In press. In: Hindle M, editor. *Pharmaceutical Aerosol Drug Delivery in the 21st Century*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2012.
46. Schwarz LA, Johnson JL, Black M, Cheng SH, Hogan ME, Waldrep JC. Delivery of DNA-cationic liposome complexes by small-particle aerosol. *Hum Gene Ther* 1996; 7: 731-41.
47. Coates AL, Tipples G, Leung K, Gray M, Louca E; WHO Product Development Group for Measles Aerosol Vaccine. How many infective viral particles are necessary for successful mass measles immunization by aerosol? *Vaccine* 2006; 24: 1578-85.
48. WHO Variations in the preparation of BCG vaccine, WHO individual monograph. World health Organization, Geneva Switzerland. 1985
49. Rosenthal SR, McEnery JT, Raisys N. Aerogenic BCG vaccination against tuberculosis in animal and human subjects. *J Asthma Res* 1968; 5: 309-23.
50. Lagranderie M, Ravisse P, Marchal G, Gheorghiu M, Balasubramanian V, Weigeshaus EH, Smith DW. BCG-induced protection in guinea pigs vaccinated and challenged via the respiratory route. *Tuber Lung Dis* 1993; 74: 38-46.
51. Hickey AJ, Crowder TM. Next generation of dry powder inhalation delivery systems. In: Hickey AJ, editor. *Inhalation Aerosols: Physical and biological basis for therapy*. New York, NY: Informa Healthcare USA, Inc; 2007. p. 445-60.

52. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2018–19 Influenza Season. *MMWR* 2018; 67: 1–20.
53. Diamond S. A fresh look at migraine therapy. *Postgraduate Medicine* 2001; 109: 49–54.
54. World Health Organization. *Mental Health: New Understanding*, WHO: New Hope Geneva, 2001.
55. Tepper SJ, Kori SH, Goadsby PJ, Winner PK, Wang MH, Silberstein SD, Cutrer FM. MAP0004, Orally Inhaled Dihydroergotamine for Acute Treatment of Migraine: Efficacy of Early and Late Treatments. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 948–55.
56. Aurora SK, Silberstein SD, Kori SH, Tepper SJ, Borland SW, Wang M, et al. MAP0004, orally inhaled DHE: a randomized, controlled study in the acute treatment of migraine. *Headache* 2011; 51: 507–17.
57. [WHO] World Health Organization. Available at: URL:[http://www.who.int/diabetes/facts/world\\_figures/en](http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en). Accessed 28 Feb 2020.
58. Reichard P, Berglund B, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Rosenqvist U. Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. *J Intern Med* 1991; 230: 101–8.
59. Mudaliar S, Henry RR. Combination therapy for type 2 diabetes. *Endocr Pract* 1999; 5: 208–19.
60. Patton JS, Bukar JG, Eldon MA. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled insulin. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 781–801.
61. Barnett AH, Bellary S. Inhaled human insulin (Exubera®): clinical profile and patient considerations. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 83–91.
62. Oleck J, Kassam S, Goldman JD. Commentary: Why Was Inhaled Insulin a Failure in the Market? *Diabetes Spectr* 2016; 29: 180–4.
63. Exubera [package insert]. New York, N.Y., Pfizer, 2006. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2006/021868lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/021868lbl.pdf). Accessed 28 Feb 2020.
64. U.S. Food and Drug Administration Exubera (insulin human [rDNA origin]) inhalation powder. Available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm122978.htm>. Accessed 28 Feb 2020.
65. Bode BW, McGill JB, Lorber DL, Gross JL, Chang PC, Bregman DB. Inhaled Technosphere insulin compared with injected prandial insulin in type 1 diabetes: a randomized 24-week trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 2266–73.
66. Rosenstock J, Franco D, Korpachev V, Shumel B, Ma Y, Baughman R, et al. Inhaled Technosphere insulin versus inhaled Technosphere placebo in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetes agents. *Diabetes Care* 2015; 38: 2274–81.