

# Adrenalin otoenjektörlerin dünü, bugünü ve yarını

## The past, the present and the future of epinephrine autoinjectors

Mustafa ARGAN<sup>1</sup>, Arzu BAKIRTAŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve Astım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Division of Pediatric Allergy and Asthma, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

### ÖZET

Adrenalin anafilaksi tedavisinde bilinen tek hayat kurtarıcı tedavidir. Bu nedenle tüm rehberler anafilaksidede tekrarılma riski olan her hastaya adrenalin otoenjektör reçete edilmesini önermektedir. Bu durum, adrenalin otoenjektör kullanım sıklığını artırmakla birlikte kullanım hatalarındaki artışı da beraberinde getirmektedir. Bu derlemede adrenalin otoenjektörlerin gelişim süreci, cihazda bulunması gereken özellikler, otoenjektör tasarımlarının doğru kullanım üzerine olan etkileri ve otoenjektör teknolojisindeki güncel gelişmeler literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

(*Asthma Allergy Immunol 2011;9:115-122*)

**Anahtar kelimeler:** Adrenalin, anafilaksi, otoenjektör

Geliş Tarihi: 22/09/2011 • Kabul Ediliş Tarihi: 31/10/2011

### ABSTRACT

Adrenalin is the single life-saving therapy known in the treatment of anaphylaxis. Therefore, all the guidelines recommend prescription of adrenalin autoinjectors to all patients who have a risk of recurrence of anaphylaxis. This brings not only increase in the use of adrenalin autoinjectors but also errors with its application. In the present review, development process and ideal features of adrenalin autoinjectors; the effects of design of autoinjectors on its proper use, and current progressions in the autoinjector technology are discussed in the light of published reports.

(*Asthma Allergy Immunol 2011;9:115-122*)

**Key words:** Epinephrine, anaphylaxis, autoinjector

Received: 22/09/2011 • Accepted: 31/10/2011

### GİRİŞ

Anafilaksi, ani başlangıçlı ölümle sonuçlanabilen en önemli allerjik reaksiyondur<sup>[1]</sup>. Adrenalin, anafilaksidede tek hayat kurtarıcı tedavidir<sup>[2]</sup>. Adrenalinin uygulanmaması ya da geç

uygulanması anafilaksiye bağlı ölümlerin bilinen en önemli nedenidir<sup>[3]</sup>. Bu nedenle tüm rehberler hastalara zaman kaybetmeden adrenalin tedavisinin uygulanmasını önermektedir<sup>[4-7]</sup>. Anafilaksi uygulanan tüm koruyucu

yöntemlere rağmen tekrarlayabilir. Atağın, nerede, ne zaman gelişeceği, nasıl bir seyir göstereceği önceden öngörülemmez. Anafilaksi ataklarının büyük bir kısmı hastane dışı ortamda ortaya çıkmaktadır<sup>[1]</sup>. Bu acil, hayatı tehdit eden durumla karşılaşıldığında hızlı ve doğru şekilde müdahale yapılması için her hastaya acil tedavi planı ve anafilaksi eğitiminin verilmiş olması gereklidir. Adrenalin otoenjektörün reçete edilmesi ve nasıl, ne zaman uygulanacağını öğretilmesi bu tedavi planının en önemli parçasını oluşturmaktadır. Tüm rehberlerde, anafilaksi tekrarlama riski bulunan hastalara adrenalin otoenjektörün reçete edilmesi önerilmektedir<sup>[4-7]</sup>. Buna göre besin, arı, lateks veya egzersizle anafilaksi tarifleyen, anafilaksi nedeni tespit edilemeyen (idiyopatik anafilaksi) veya persistan astımı olup çok az miktarda besinle anafilaksiye giren olgulara mutlaka adrenalin otoenjektör yazılmalıdır<sup>[4]</sup>. Ancak günümüzde halen adrenalin otoenjektör kullanımı konusunda önemli oranda eksik ve yanlış uygulama devam etmektedir. Bu derlemede adrenalin otoenjektörlerin gelişim süreci, otoenjektör tasarımlarının doğru kullanım üzerine olan etkileri ve otoenjektör teknolojisindeki güncel gelişmeler literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

### ADRENALİN OTOENJEKTÖRÜN TARİHİ

Literatürde hastane dışında gelişen anafilaksi ataklarının tedavisinde şırınga ile hazırlanmış adrenalin kullanımının etkili olduğu ilk defa 1960 yılında bildirilmiştir<sup>[8]</sup>. Uzun süre ampul/enjektör ve iğneden oluşan ve "konvansiyonel şırınga yöntemi" olarak tanımlanan bu tedavi yöntemi anafilaksili olgulara reçete edilmiştir<sup>[9]</sup>.

Savaş alanlarındaki askeri personel ve uzay uçuşlarındaki astronotlar için hayat kurtarıcı tedavi uygulamalarında kullanılmak amacıyla geliştirilen otoenjektör teknolojisi, takip eden dönemde sivil sağlık uygulamalarında da kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle konvansiyonel şırınga yöntemiyle adrenalin uygulamalarında yapılan yetersiz doz ve zaman kayıpları göz önüne alındığında, otoenjektör teknolojisinin anafilaksi tedavisine sağladığı avantajlar önemlidir<sup>[10]</sup>.

Anafilaksili olgularda ilk adrenalin otoenjektör tedavisi 1980 yılında kullanıma girmiştir<sup>[11]</sup>.

Her geçen gün dünya üzerinde adrenalin otoenjektör kullanımının yaygınlığı artmaktadır<sup>[12]</sup>. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre 2005 yılında dünya genelindeki 195 ülkenin 20'sinde, 2010 verilerine göre de 45'inde adrenalin otoenjektör bulunduğu belirlenmiştir<sup>[9,13]</sup>. Ülkemizde halen Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmış adrenalin otoenjektör bulunmamaktadır. Bu nedenle ülkemizde henüz adrenalin otoenjektör eczanelerde satılmamaktadır. Anafilaksi raporu ve adrenalin otoenjektör reçetesi ile Türkiye Eczacılar Birliğine başvurarak temin edilebilmektedir. Ülkemizde anafilaksi epidemiyolojisi üzerine yapılan 11 merkezin katıldığı çok merkezli çalışmada olguların %51'ine adrenalin otoenjektör yazıldığı rapor edilmiştir<sup>[14]</sup>.

### GÜNÜMÜZDE KULLANILAN ADRENALİN OTOENJEKTÖRLER ve ÖZELLİKLERİ

Günümüzde dört farklı ticari isimde adrenalin otoenjektörü bulunmaktadır (Tablo 1). Bunlar; EpiPen® (Dey, LP, Napa, CA, USA), AnaPen® (Lincoln Medical, Salisbury, Wiltshire, UK), TwinJect® (Shionogi & Co, Ltd, Osaka, Japan) ve Adrenaclick® (Shionogi Pharma, Inc, Atlanta, GE, USA) olarak üretim sırasına göre sıralanabilir. EpiPen®, "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından 1987 yılında ruhsatlandırılmış olan ilk adrenalin otoenjektörüdür. İngiltere Ulusal Sağlık Merkezi 2001 yılında AnaPen®'e kullanım onayı vermiştir. Ardından, 2003 yılında TwinJect® ve 2010 yılında Adrenaclick® FDA tarafından onaylanmış ve kullanıma girmiştir. Günümüzde EpiPen® tüm dünyada en yaygın kullanılan otoenjektördür. Anapen® İngiltere ve Avrupa'da, Twinject® ve Adrenalick® ise sadece Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kanada'da kullanılmaktadır<sup>[9]</sup>.

Günümüzde kullanılan tüm otoenjektörler basamaklı aktivasyon sistemine sahiptir. Bu otoenjektörler arasındaki esas farklılık cihazların çalışma sistemleridir (Tablo 1). Bu sistemler,

**Tablo 1. Günümüzde kullanılan adrenalin otoenjektörler ve özellikleri\***

|   | EpiPen®                | AnaPen®                 | TwinJect®              | Adrenaclick®           |
|---|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| Adrenalin dozu (mg)                           | 0.15 ve 0.30 mg        | 0.15, 0.30 mg ve 0.5 mg | 0.15 ve 0.30 mg        | 0.15 ve 0.30 mg        |
| Çalışma sistemi                               | Kartuş bazlı           | Şırınga bazlı           | Şırınga bazlı          | Şırınga bazlı          |
| İğne uzunluğu (cm)                            | 1.3/1.43               | 1.30                    | 1.29/1.32              | 1.29/1.32              |
| İğne çapı (mm)                                | 22                     | 27                      | 25                     | 25                     |
| İğne koruyucu                                 | Evet                   | Hayır                   | Hayır                  | Hayır                  |
| Raf ömrü (ay)                                 | 12-18                  | 21-24                   | 12-18                  | 12-18                  |
| Kullanım yeri                                 | Yaygın                 | Avrupa ve Avustralya    | Amerika ve Kanada      | Amerika ve Kanada      |
| Her bir cihazın içindeki adrenalin doz sayısı | 1                      | 1                       | 2                      | 1                      |
| Satış şekli                                   | Tekli veya ikili paket | Tekli veya ikili paket  | Tekli veya ikili paket | Tekli veya ikili paket |

\* Tablodaki bilgiler mevcut adrenalin otoenjektörlerin internet sayfalarındaki ürün bilgilerinden alınmıştır.

kartuş ya da şırınga bazlı olmasına göre iki gruba ayrılabilir<sup>[10]</sup>. EpiPen® halen kartuş bazlı çalışan tek otoenjektördür. AnaPen®, TwinJect® ve Adrenaclick® şırınga bazlı çalışma sistemine sahiptir. Kartuş bazlı cihazların, şırınga bazlı cihazlara göre bazı avantajları vardır. Şırınga bazlı cihazlarda fazladan bir uygulama basamağı olarak iğne üzerindeki koruyucu kılıfın çıkarılması gerekmektedir. Oysa ki kartuş bazlı cihazlarda iğne ucundaki koruyucu kılıfın çıkarılmasına gerek yoktur<sup>[15]</sup>.

Şırınga bazlı sistemde güvenlik kapağı çıkarıldıktan sonra altındaki kırmızı renkli aktivasyon tuşuna basıldığında, eş zamanlı olarak iğne ve piston hareket etmeye başlar. Bu nedenle iğne kas dokusuna geçmeden adrenalin salınımı başlamış olur. Kartuş bazlı sistemde ise otoenjektör, güvenlik kapağı çıkarıldıktan sonra uygulanan basınçla aktive olur. Aktivasyonla eş zamanlı olarak kartuş daha yüksek bir basınçla iğne ucuna, iğne de daha yüksek itme kuvveti ile subkütan dokuyu sıkıştırarak hedef kas dokusuna ulaşır<sup>[15]</sup>. Sonuçta, kartuş bazlı sistem ile hedeflenen kas dokusuna salınan adrenalin miktarı şırınga bazlı sisteme göre daha fazla olmaktadır<sup>[15]</sup>. Bu uygulamanın ultrasonografik olarak değerlendirildiği bir araştırmada, kartuş bazlı sistemde iğnenin kadınlarda %25, erkeklerde %19 oranında daha derine ulaşmasını sağladığı belirlenmiştir<sup>[16]</sup>. Adrenalin otoenjektör cihazlarının etkin-

liğinin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmasa da, bu bilgiler ışığında kartuş bazlı otoenjektörlerin tercih edilmesi avantajlı gibi görünmektedir.

Her adrenalin otoenjektörün içinde belli miktarda adrenalin bulunmaktadır. Günümüzde kullanılan tüm cihazların 0.15 ve 0.3 mg adrenalin içeren formları mevcuttur. Sadece AnaPen®'in 0.5 mg'lık formu vardır. Tüm cihazlar için tekli ya da ikili ticari paketler bulunmaktadır. TwinJect® dışındaki cihazlar sadece tek kullanımlık adrenalin dozu içermektedir. TwinJect®'te ise iki kez kullanılacak adrenalin dozu bulunmaktadır<sup>[14]</sup>. İlk dozun kullanımının ardından cihazın iğne kısmı çıkarıldığında, elle uygulanabilen, klasik enjektöre çekili aynı dozdaki adrenalin ikinci doz olarak kullanılabilir<sup>[10]</sup>.

### ADRENALİN OTOENJEKTÖR TASARIMI ve KULLANIMI ile İLİŞKİLİ SORUNLAR

Adrenalin otoenjektörlerin yaygınlığının artmasıyla birlikte, bu cihazların gerekli özellikleri karşılayıp karşılamadığı konusunda her geçen gün sorular artmaktadır<sup>[17,18]</sup>. Son dönemdeki uzman görüşleri, günümüzde kullanılan cihazların tasarımının hayat kurtarıcı tedavi için ideal kriterleri karşılamadığı yönündedir<sup>[10,15,19,20]</sup>. Adrenalin otoenjektör cihazlarının tasarımlarına bağlı görülen çeşitli uygulama sorunları mevcuttur (Tablo 2)<sup>[15]</sup>.

**Tablo 2. Adrenalin otoenjektör cihazıyla ilgili uygulama sorunları\***

1. İğne uzunluğundaki yetersizlik/kas dokusuna ulaşmada yaşanan zorluklar
2. Sınırlı formda adrenalin doz pozolojisine sahip olmaları
3. Raf ömrünün kısa olması
4. Cihazın büyük olması ve taşınma sorunları
5. Kullanım basamaklarında yapılan yanlışlıklar
6. Kazara/yanlışlıkla iğne batması (parmak, el ve diğer bölgelere)
7. İğne fobisi
8. Etkinliklerini değerlendirecek kabul edilmiş standardize kriterlerin bulunmaması

\* 15 no'lu kaynaktan alınmıştır.

### **İğne Uzunluğu**

Bunlardan ilki cihazlardaki iğne uzunluklarının yetersizliğidir. Günümüzde kullanılan otoenjektörlerdeki iğne uzunluğu 1.29 cm ile 1.43 cm arasında değişmektedir. Bu iğne uzunluklarının intramusküler uygulama için yeterliliğini belirlemek amacıyla bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografik yöntemlerin kullanıldığı çalışmalarda, çocukların %12-30'unda, erişkin kadınların ise %42'sinde deri-kas dokusu arasındaki mesafenin iğne uzunluğundan daha fazla olduğu belirlenmiştir<sup>[16,21]</sup>. Bu sonuçlar, hastaların önemli bir kısmında adrenalin için en etkin yol olduğu bilinen intramusküler uygulamanın sağlanamadığını ortaya koymaktadır. Bu sorunun çözümü için gelecekteki cihazların en az 2.5 cm uzunluğunda bir iğneye sahip olması önerilmektedir<sup>[22,23]</sup>.

### **Adrenalin Dozu**

Adrenalin otoenjektör cihazları içindeki standart ilaç dozu, kullanımda bazı sorunlara neden olmaktadır<sup>[2,4,19]</sup>. Erişkin hastalar için 0.3 mg'lık formlar, düşük doz adrenalinin uygulanmasına neden olmaktadır. Bu sorun kısmen AnaPen<sup>®</sup>'in 0.5 mg'lık formunun 2009 yılında kullanıma girmesiyle çözüme kavuşmuştur<sup>[9]</sup>. Benzer sorunlar çocuklarda da görülmektedir. Kilosu 15-30 kg arasındaki çocuklarda 0.15 mg'lık veya 0.3 mg'lık otoenjektörün hangisinin kullanımının daha doğru olacağı net değildir. Aynı zamanda 15 kg'ın altındaki çocuklarda, 0.15 mg'lık otoenjektörün reçete edilmesi, yüksek doz adrenalin uygulanmasına

neden olabileceğinden, bu çocuklarda konvansiyonel şırınga yönteminin mi yoksa otoenjektör kullanımının mı daha doğru olacağı konusu tartışmalıdır. Bu konuda yapılan bir çalışmada, konvansiyonel şırınga ile adrenalin uygulama eğitimi verilmiş 18 ebeveynden klinik senaryoya göre uygun tedaviyi hazırlamaları istenmiştir. Çalışmaya katılan ebeveynler ortalama  $142 \pm 13$  saniye (aralık: 83-248 saniye) gibi oldukça uzun bir sürede tedaviyi hazırlayabilmişlerdir. Daha önemlisi hazırlanmış dozlar arasında uygun doza göre yaklaşık 10 kat daha düşük, 40 kat daha yüksek adrenalin dozları belirlenmiştir<sup>[24]</sup>. Ayrıca, bu araştırma stressiz bir ortamda yapılmıştır. Gerçekte, anafilaksi gibi yüksek stresli ortamlarda daha önemli ve affedilemez yanlışlıkların yapılması kaçınılmaz olabilir. Prospektif, randomize, paralel, çift-kör düzenlenen bir diğer çalışmada, anafilaksi riski taşıyan çocuklara ya 0.15 mg'lık ya da 0.30 mg'lık adrenalin otoenjektör verilmiştir. Bu çalışmada 1.5 katı fazla (0.15 mg/kg) dozda adrenalin uygulanan çocuklarda bile ciddi yan etkiler gelişmediği gösterilmiştir<sup>[25]</sup>. Ayrıca, hekim görüşlerinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada, hekimlerin dörtte üçü 10 kg'ın altındaki çocuklar için 0.15 mg'lık adrenalin otoenjektör formunun kullanılabilirliğini düşünmektedir<sup>[26]</sup>. Bu nedenle, son dönemde yayınlanan rehberler ve uzman görüşlerinde 7.5-22.5 kg arasındaki çocuklarda 0.15 mg, 22.5 kg'ın üzerindeki çocuklarda da 0.3 mg adrenalin içeren formların kullanılması önerilmektedir<sup>[2,4]</sup>. Bununla birlikte, uzmanlar kliniği ağırlaştıracak as-

tım gibi ek faktörlerin varlığında, yaklaşık olarak 20 kg ağırlığındaki çocuklar için de 0.3 mg'lık formların yazılmasını önermektedir<sup>[2]</sup>. Çocuk 7.5 kg'ın altında ise hala konvansiyonel şırınga yönteminin kullanımı önerilmektedir<sup>[4]</sup>.

### Otoenjektör Raf Ömrü

Otoenjektör raf ömrünün kısalığı bir diğer problemdir<sup>[10,15]</sup>. Yapılan araştırmalar kullanım süresi geçmiş cihazlardaki adrenalini biyoyararlılık düzeyinin kullanım süresi dolmamış cihazlara göre anlamlı oranda düşük olduğunu göstermiştir. Ancak hastane dışında gelişen anafilaksi durumunda, yeni başka bir otoenjektör yoksa, kullanım süresi dolmuş otoenjektör içindeki adrenalini bozulmamışsa kullanılabilir<sup>[27]</sup>. Adrenalin, yüksek sıcaklık veya gün ışığına maruziyet sonrasında kolayca bozulmakta ve biyoyararlılığını tamamen kaybetmektedir. Cihaz içindeki adrenalini bulanıklaşması, kirliliği sarı görünüm alması ve çökme görülmesi adrenalini bozulduğunu göstermektedir. Otoenjektörün içindeki adrenalini bozulmuşsa hiçbir zaman kullanılmamalıdır<sup>[28]</sup>. Bu nedenle otoenjektörlerin adrenalini içeriğinin görülebileceği şekilde tasarlanması gereklidir. Ayrıca, raf ömrünün uzatılması da problemin çözümüne yardımcı olabilir. Son dönemde üretilen AnaPen'in 0.5 mg'lık formunun raf ömrü 24 aya uzatılmıştır.

### Otoenjektörün Büyüklüğü ve Dayanıklılığı

Cihazın büyüklüğü tasarımıyla ilişkili bir diğer problemdir<sup>[15]</sup>. Cihazın büyük olması taşınmasını güçleştirmektedir. Kemp ve arkadaşları hastaların yaklaşık yarısının bir sonraki kontrolde otoenjektörlerini yanlarında taşımadıklarını bildirmektedirler<sup>[29]</sup>. Cihazların daha küçük olması bu sorunun çözümünde yardımcı olabilir. Halen geliştirme aşamasındaki Intelliject (EpiCard) kredi kartı büyüklüğünde tasarlanmıştır ve bu sorunun çözümünde yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Otoenjektörlerin sürekli hastaların yanında taşınma zorunluluğu nedeniyle günlük hayatta meydana gelebilecek darbelere dayanıklı olması da önem taşımaktadır<sup>[30]</sup>.

### İğne Fobisi

Toplumdaki iğne fobisinin oldukça yaygın olduğu bilinmektedir. Anafilaksili olguları kapsayan bir retrospektif anket araştırmasında %8 olgunun iğne fobisi nedeniyle otoenjektörü kullanmadığı belirlenmiştir<sup>[31,32]</sup>. Halen birçok Avrupa ülkesi ve ABD'de yaygın olarak bulunan otoenjektörlerde ya her zaman (Adrenaclick®) ya da uygulama sonrasında (EpiPen®, AnaPen®, TwinJect® ve Adrenaclick®) iğne ucu gözükmektedir. Bu nedenle iğne fobisine bağlı uygulama sorunlarına yönelik hem uygulama öncesinde hem de sonrasında iğnenin gözükmeyeceği cihazların (New generation EpiPen, Intelliject vb.) geliştirilme çalışmaları devam etmektedir.

### Kullanım Hataları

Son 10 yılda adrenalini otoenjektör pratik uygulamalarını değerlendiren çalışmalarda sıklıkla saptanan hatalar benzer uygulama basamaklarında gözlenmiştir. Mehr ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hekimlerin %57'si otoenjektörü yeterli süre basılı tutmamış, %21'i yeterli basınç uygulamamış ve %16'sı kazara iğneyi başparmağa batırmıştır<sup>[33]</sup>. Sicherer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da en sık saptanan hatalar otoenjektörü yeterli süre tutmama ve iğneyi başparmağa batırma- dır. Bizim 60 hekimi dahil ettiğimiz çalışmada da yeterli süre tutmama, yeterli basınç uygulamama ve iğneyi başparmağa batırma yapılan en sık hatalar olarak belirlenmiştir<sup>[26,34]</sup>. Gerçek hayatta adrenalini otoenjektör kullanımında gelişen hataların belirlenmesi amacıyla Simons ve arkadaşları tarafından iki sistematik değerlendirme yapılmıştır<sup>[17,18]</sup>. İlk çalışmada, literatürdeki adrenalini otoenjektör kullanımına bağlı kazara iğneyi başparmağa uygulayan olgu sayısı değerlendirilmiştir<sup>[18]</sup>. Toplam 69 kazara iğne batma olgusu saptanmıştır. Bunların %68'i son altı yılda bildirilmiştir. Diğer çalışmada ise Amerikan Zehir Danışma Merkezinin ve FDA ilaç yan etki bildiri sistemlerinin 1994-2007 yılları arasındaki kayıtları incelenmiştir<sup>[17]</sup>. Bu analizde kazara iğne batması, adrenalini otoenjektör kullanımıyla ilişkili en sık kullanım hatası olarak belirlenmiştir. Bu dö-

nemdeki kazara iğne batma bildirim sayısı 15.190 olarak bulunmuştur. Bunların %60'ı 2003-2007 yılları arasında bildirilmiş ve olguların %90'ında iğnenin ele veya başparmağa batırıldığı rapor edilmiştir. Gerçek hayatta kazara iğne batmasının en sık uygulama hatası olarak belirlenmesindeki en önemli neden, bu durumun önemli bir sağlık sorunu oluşturacağı endişesidir. Bu nedenle hastalar ve/veya sorumlu kişiler bir sağlık kuruluşuna başvurma veya danışma ihtiyacı hissetmektedirler<sup>[19,22]</sup>. Çalışmalarda sıklıkla gözlenen diğer hataların gerçek hayattaki oranları tam olarak belirlenmemektedir. Bunun en önemli nedeni ise bu hatalara bağlı sağlık kuruluşuna başvuru ihtiyacının oluşmaması veya uygulamacı tarafından bunların hata olarak algılanmamasıdır<sup>[17,18]</sup>. Adrenalin otoenjektör kullanımı konusunda 196 hekime verilen teorik ve pratik içerikli entegre eğitimin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada, eğitime rağmen devam eden hatalı uygulamaların oluşmasında otoenjektör tasarımının önemli bir etken olduğu gösterilmiştir<sup>[35]</sup>. Bu çalışmada eğitim sonrası hekimlerin yaptıkları hataların görülme oranları anlamlı düzeyde azalmasına rağmen, eğitim öncesi ve sonrası yapılan hataların sıralamasının değişmemesi ve gerçek hayatta sık görülen hatalarla benzerlik göstermesi, bu hataların oluşumunda otoenjektör tasarımının da etkili olduğunu düşündürmektedir<sup>[10,15,20]</sup>. Bunun en önemli nedenlerinden birisi otoenjektörlerin birden fazla uygulama basamağına sahip olmasıdır<sup>[26,36]</sup>. Adrenalin otoenjektör insülin enjektörleri gibi her gün düzenli kullanılmamaktadır. Bu nedenle uygulama için fazladan her bir basamak hatalı kullanma oranını artırmaktadır. Gelecekteki cihazlar ne kadar az ne kadar basit kullanma basamaklarına sahip olursa doğru kullanım oranı da o oranda artacaktır<sup>[10,14]</sup>. Cihazın ters tutulması, iğne ucuyla oynamak, yanlışlıkla parmağa, ele ve vücudun diğer bölgelerine iğnenin batmasına neden olmaktadır<sup>[26,33,34,37]</sup>. Özellikle başparmağa iğne batmasına sebep olan hatalı uygulamalarla ilişkili olabilecek birden fazla adre-

nalin otoenjektör tasarımına ait faktör tanımlanabilir<sup>[15,18]</sup>. Otoenjektörlerdeki güvenlik kapağının bulunduğu uçla, iğnenin bulunduğu uç bazı kullanıcılar tarafından karıştırılmaktadır. Örneğin; EpiPen®'de güvenlik kapağı gri renkte, iğnenin bulunduğu uç ise siyah renkte boyanmıştır. Gri güvenlik kapağının iğne üzerinde koruyucu bir kapak olarak düşünülmesi hatalı kullanımlara sebep olabilen tasarımla ilişkili olası faktörler olarak tanımlanmıştır<sup>[34,38-40]</sup>. Uygulama sonrasında iğnenin otoenjektör içinde saklı kalması, iğnenin olduğu ucun daha belirgin bir renk ile değiştirilmesi, cihaz üzerinde uygulama basamaklarını gösteren belirteçlerin daha anlaşılır olması bu faktörlerin düzeltilmesine yardımcı olabilir<sup>[15,18]</sup>. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, adrenalin otoenjektör tasarımında yapılacak basit düzenlemelerin bile doğru kullanım oranını anlamlı düzeyde artıracığı gösterilmiştir<sup>[41]</sup>.

Uzmanlar günümüzde kullanılmakta olan otoenjektörlerin hayat kurtarıcı bir cihazda bulunması gereken özellikleri taşımadığını ifade etmektedir. İdeal bir otoenjektör cihazın basit, kullanımı kolay, gerçek yaşam koşullarına dayanıklı, güvenilir ve hedef dokuya doğru doz adrenalinini uygun sürede ulaştırma özelliklerine sahip olması gerekmektedir (Tablo 3)<sup>[15]</sup>. İlaç endüstrisi daha iyi tasarlanmış otoenjektör üretimi için çalışmalara devam etmektedir. Son iki yılda piyasaya sürülen ve yeni jenerasyon EpiPen® ve Adrenaclick® olarak isimlendirilen adrenalin otoenjektörlerde bazı iyileştirici düzenlemeler yapılmıştır. Bu cihazlarda iğnenin çıkacağı uçlar kırmızı ve turuncu gibi daha belirgin renklerle değiştirilmiştir. Cihazlar üzerindeki kullanma talimatları daha basit ve anlaşılır hale getirilmiştir. Ayrıca, yeni jenerasyon EpiPen® cihazına hem uygulama öncesi hem de uygulama sonrasında iğnenin görünmesini engelleyen bir mekanizma eklenmiştir<sup>[9]</sup>. Henüz piyasaya girmemesine rağmen tıbbi literatürde çalışmaları devam eden ve kullanımını sesli ve ışıklı talimatla anlatan kredi kartı büyüklüğünde, iğne ucunun gözük-

**Tablo 3. İdeal adrenalin otoenjektörde bulunması gereken özellikler\***

1. Adrenalin hedef dokuya ulaştırmalı
  - İğnesi yeterli uzunlukta olmalı
  - Subkütanöz dokuyu sıkıştırarak ve kas dokusuna ulaşacak düzeyde yeterli aktivasyon ve itme kuvvetine sahip olmalı
2. Adrenalin uygun zaman içinde ulaştırmalı
  - İğne deliğinin çapı yeterli olmalı
  - Kıyafetlerin üzerinden uygulanabilmeli
  - Yüksek stres altında hızlı ve basit şekilde kullanılabil-meli
  - Kolaylıkla taşınabilmeli
  - Sağlam ve dayanıklı olmalı
3. Doğru dozda adrenalin yapılabilmesi
  - Farklı dozlarda adrenalin bulunduran formları olmalı
  - Çoklu dozda adrenalin uygulaması yapılabilmeli
4. Yaşam şartlarına dayanıklı ve her zaman kullanılabilir olmalı
  - Sağlam ve dayanıklı yapıda olmalı
  - Günlük yaşam şartlarında güvenilir ve her zaman kullanılabilir olmalı
5. Kolay ve güvenilir şekilde uygulanabilir olmalı
  - Güvenlik kapağı kolayca çıkarılabilmeli
  - Basit uygulamalarla aktive edilebilmeli
  - Anlaşılması kolay ve açık talimatlara sahip olmalı
  - İğnenin bulunduğu ucu gösteren belirteçlere sahip ol-malı
  - Kazalara karşı iğne üzerinde önleyici kılıf/koruyucu bulunmalı
  - İğne fobisine karşı iğne gözükmemeli
  - Entegre güvenlik mekanizması bulunmalı
  - Kendiliğinden aktive olmamalı
  - Adrenalin haznesi görülebilir olmalı
  - Lateks içermemeli
  - Uzun raf ömrüne sahip olmalı
  - Yüksek ısıda adrenalin stabilitesini koruyabilmeli

\* 15 no'lu kaynaktan alınmıştır.

mediği yeni adrenalin otoenjektör (Intelliject's Epicard) çalışmaları da bulunmaktadır<sup>[30,42]</sup>.

Sonuç olarak; 30 yıl önce kullanıma giren adrenalin otoenjektörlerin tasarımındaki gelişmelere rağmen günümüzdeki formları henüz ideal cihaz kriterlerini tam olarak karşılamamaktadır. Bu aşamada, gelecekteki cihazların tasarımının

daha iyi hale getirilebilmesi için standart değerlendirme kriterlerinin geliştirilmesi ve otoenjektörlerin etkinliklerini karşılaştıran çalışmaların yapılması gerekli gözükmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS (eds). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 7<sup>th</sup> ed. St Louis: Mosby, 2009:1027-49.
2. Sicherer SH, Simons FE. Section on Allergy and Immunology, American Academy of Pediatrics. Self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics* 2007;119:638-46.
3. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018-9.
4. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007;62:857-71.
5. Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P, et al; Working Group of the Resuscitation Council (UK). Emergency treatment of anaphylactic reactions--guidelines for healthcare providers. *Resuscitation* 2008;77:157-69.
6. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy Asthma and Immunology, American College of Allergy Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(Suppl 1):S483-S523.
7. Brown SG, Mullins RJ, Gold MS. Anaphylaxis: diagnosis and management. *Med J Aust* 2006;185:283-9.
8. James LP Jr, Austen KF. Fatal anaphylaxis in man. *N Engl J Med* 1964;270:597-603.
9. Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:354-61.
10. Davis JE. Self-injectable epinephrine for allergic emergencies. *J Emerg Med* 2009;37:57-62.
11. Lockey SD. A new method of administering aqueous epinephrine: the EpiPen, an automatic syringe. *J Asthma Res* 1980;17:153-5.
12. Simons FE. Pharmacologic treatment of anaphylaxis: can the evidence base be strengthened? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:384-93.
13. Simons FE. Lack of worldwide availability of epinephrine autoinjectors for outpatients at risk of anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:534-8.

14. Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, Yilmaz O, Boz AB, Can D, et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multicenter, retrospective, case study. *Clin Exper Allergy* 2011. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03859.x
15. Frew AJ. What are the "ideal" features of an adrenalin (epinephrine) auto-injector in the treatment of anaphylaxis? *Allergy* 2011;66:15-24.
16. Song TT, Nelson MR, Chang JH, Engler RJ, Chowdhury BA. Adequacy of the epinephrine autoinjector needle length in delivering epinephrine to the intramuscular tissues. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:539-42.
17. Simons FE, Edwards ES, Read EJ Jr, Clark S, Liebelt EL. Voluntarily reported unintentional injections from epinephrine auto-injectors. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:419-23.
18. Simons FE, Lieberman PL, Read EJ Jr, Edwards ES. Hazards of unintentional injection of epinephrine from autoinjectors: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:282-7.
19. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S161-81.
20. Pumphrey RS. When should self-injectible epinephrine be prescribed for food allergy and when should it be used? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:254-60.
21. Stecher D, Bulloch B, Sales J, Schaefer C, Keahey L. Epinephrine auto-injectors: is needle length adequate for delivery of epinephrine intramuscularly? *Pediatrics* 2009;124:65-70.
22. Simons FE. Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:625-36.
23. Martelli A, Ghiglioni D, Sarratud T, Calcinaï E, Veehof S, Terracciano L, et al. Anaphylaxis in the emergency department: a paediatric perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:321-9.
24. Sicherer SH. Self-injectable epinephrine: no size fits all! *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:597-8.
25. Simons FE, Gu X, Silver NA, Simons KJ. EpiPen Jr versus EpiPen in young children weighing 15 to 30 kg at risk for anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:171-5.
26. Sicherer SH, Forman JA, Noone SA. Use assessment of self-administered epinephrine among food-allergic children and pediatricians. *Pediatrics* 2000;105:359-62.
27. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Outdated EpiPen and EpiPen Jr autoinjectors: past their prime? *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1025-30.
28. Drug past their expiration date. *Med Lett Drugs Ther* 2002;44:93-4.
29. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995;155:1749-54.
30. Guerlain S, Wang L, Hugine A. Intelliject's novel epinephrine autoinjector: sharps injury prevention validation and comparable analysis with EpiPen and Twinject. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:480-4.
31. Rosen JP. Empowering patients with a history of anaphylaxis to use an epinephrine autoinjector without fear. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:418.
32. Gold MS, Sainsbury R. First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen). *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:171-6.
33. Mehr S, Robinson M, Tang M. Doctor--how do I use my EpiPen? *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:448-52.
34. Arga M, Bakirtas A, Turktas I, Demirsoy MS. Do pediatricians and the pediatric residents know how to use adrenaline autoinjector? *Asthma Allergy Immunol* 2009;7:26-31.
35. Arga M, Bakirtas A, Catal F, Derinoz O, Harmanci K, Razi CH, et al. Training of trainers on epinephrine autoinjector use. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:590-4.
36. Kim J, Sinacore JP. Parental use of EpiPen for children with food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:164-8.
37. Simons FE, Clark S, Camargo CA Jr. Anaphylaxis in the community: learning from the survivors. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:301-6.
38. Gosbee LL. Nuts! I can't figure out how to use my life-saving epinephrine auto-injector! *Jt Comm J Qual Saf* 2004;30:220-3.
39. Gosbee JW. Conclusion: you need human factors engineering expertise to see design hazards that are hiding in "plain sight!" *Jt Comm J Qual Saf* 2004;30:696-700.
40. Joshi P, Katelaris CH, Frankum B. Adrenaline (epinephrine) autoinjector use in preschools. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:383-4.
41. Bakirtas A, Arga M, Catal F, Derinoz O, Demirsoy MS, et al. Make-up of the epinephrine autoinjector: the effect on its use by untrained users. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:729-33.
42. Guerlain S, Hugine A, Wang L. A comparison of 4 epinephrine autoinjector delivery systems: usability and patient preference. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:172-7.