

Çocuklarda İnhaler Tedavi Uygulamaları

Inhaled Therapy in Children

Sevgi Pekcan

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları BD, Konya

ÖZET

Aerosol ilaçlar, solunum yolu hastalıklarının ve sistemik hastalıkların tedavisinde kullanılan oral veya parenteral uygulanan ilaçların yerini almaya başlamaktadır. Aerosol yolla ilaç uygulamasının başlıca avantajları, noninvazif olması, oral tedavi ile karşılaştırıldığında etkinin daha hızlı başlaması, oral ve enjeksiyon tedavisine göre yan etkilerinin daha az olması ve enjeksiyona bağlı ağrının oluşmamasıdır. Aerosol yolla akciğerlere uygulanabilen terapötik ilaçlar arasında antibiyotikler, mukolitikler, kısa ve uzun etkili bronkodilatörler, antikolinerjikler, steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar sayılabilir. Günümüzde, aerolize ilaç uygulaması amacıyla kullanımda olan araçlar üç kategoride sınıflandırılabilir: nebulizerler, ölçülü doz inhalerler (ÖDİ) ve kuru toz inhalerler (KTİ). Ülkemizde de çeşitli tipte inhaler ilaçlar bulunmaktadır. Çocuklarda en etkili inhalasyon yönteminin seçimi, çocuğun yaşına ve klinik durumuna bağlıdır. Seçilen uygun yöntemle göre çocukların tedaviye uyumu artırılabilir ve hastalık seyri olumlu yönde değiştirilebilmektedir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, inhaler terapi

ABSTRACT

Aerosol medications are replacing oral and injected drugs that are used in the treatment of respiratory and other diseases. There are many advantages of aerosolized drug delivery to the lung. This route of administration is non-invasive, provides a faster onset of action for some drugs compared to oral therapy, avoiding the side-effects associated with oral and injection therapy and the pain associated with injection therapy. Many therapeutic drugs are being administered to the lung by aerosols. They include antibiotics, mucolytics, short and long-acting bronchodilators, anticholinergics, steroidal antiinflammatory drugs, non-steroidal antiinflammatory drugs. Many new devices are now available for delivering aerosolized medications. The current methods to deliver therapeutic aerosols can be classified in three categories: nebulizers, pressurized metered dose inhalers (pMDI's) and dry powder inhalers (DPT's). Various types of inhalers have become available in our country. The most efficient method of delivering aerosol to children depends on the age and clinical condition of the child.

Keywords: Child, inhaled therapy

Sıvı durumdaki ilacın, nebulizatör aracılığıyla buharlaştırılarak solunum yollarına verilmesi işlemine nebulizasyon (inhalasyon) denir.¹ İnhalasyon yoluyla ilaç kullanımının oranı, lokal ve hızlı etki sağlamanın yanı sıra sistemik yan etkilerinin azlığı nedeniyle akciğer hastalıklarının tedavisinde gittikçe artmaktadır. Noninvazif olması, kısa etkili bronkodilatörlerde hızlı etkinin başlamasını sağlaması, inhaler antibiyotik kullanımında daha düşük dozlarda etkili olması, inhale kortikosteroid kullanımında oral veya parenteral yolla aynı etkiyi yapması ve enjeksiyona bağlı ağrıya yol açmaması inhaler ilaç kullanımının avantajlarıdır.²⁻⁵ İnhalasyon tedavisinde amaç, ilaç partiküllerinin akciğer pe-

riferine kadar iletilmesidir. Tedavinin etkinliği akciğerlere giren ilaç miktarına ve dağılımına bağlıdır. Tedavinin etkinliğini belirleyen faktörler ise ilaç partikül özellikleri, inhalasyon şekli ve kişiye ait özelliklerdir. İnhalasyon tedavisinde aerosol partikül büyüklüğü ve yoğunluğu akciğerde ilaç depolanmasında önemlidir.⁵⁻¹⁰

İnhaler partiküllerini burun mükemmel filtre eder, orofarinks ise burunla karşılaştırıldığında partikülleri daha az filtre eder. Bu nedenle, aerosol ilacın ağız solunumuyla alınması, burun solunumuyla alınmasına göre ilacın akciğerlerde depolanmasını belirgin derecede artırır.¹¹ Nefes alma manevraları da akciğer kompartmanında depolanmayı etkiler.¹²

Alındığı tarih: 19 Nisan 2011; **Revizyon sonrası alınma:** 6 Eylül 2011; **Kabul tarihi:** 19 Kasım 2011

Yazışma adresi (Address for correspondence): Sevgi Pekcan, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları BD, Meram 42080 Konya; E-posta: sevgipekcan@yahoo.com

© 2012 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2012;14(2):63-72 doi: 10.5505/solunum.2012.83446

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

İlacın akciğerde depolanması akciğer hastalığının ciddiyetine göre değişir. Ciddi solunum yolu obstrüksiyonunda ilaç küçük hava yollarına penetre olamaz ve akciğerlerde homojen şekilde depolanmaz.¹³⁻¹⁵

Sistemik tedaviye göre inhaler tedavinin avantajları şunlardır: 1) ilacın etkisinin daha erken başlaması, 2) bronş mukozasındaki metabolizması yavaş olduğu için ilacın etkisinin daha uzun sürmesi, 3) bronş düz kaslarına daha yüksek konsantrasyonda ilaç eriştiği için maksimum bronkodilatasyon sağlaması, 4) sistemik dolaşıma geçiş daha az ve yavaş olduğu için diğer organlar üzerindeki yan etkilerin daha az görülmesi, 5) ağrısız olması, 6) kolay uygulanması, 7) dornaz alfa gibi bazı ilaçların sadece inhale yolla kullanıldıklarında aktif olmasıdır.

Inhaler tedavinin etkili olması için hekimin doğru ilacı yazmış olması, hastanın da yazılan ilacı doğru uygulaması gerekir. Bu nedenle hastaya kullanacağı inhaler yöntemi hakkında eğitim verilmeli ve ilacı nasıl kullandığı her kontrolde gözlemlenmelidir. Günümüzde bu amaçla geliştirilmiş değişik cihazlar ve yöntemler vardır.

ÇOCUKLARDA KULLANILAN AEROSOL YÖNTEMLERİ

Terapötik aerosol kullanım yöntemleri 3 grupta sınıflanır.

1. Nebülizer
2. Ölçülü doz inhaler (ÖDİ)
 - a. Direkt kullanım
 - b. Ara cihaz ile kullanım
3. Kuru Toz inhaler (KTİ)

Çocuklarda bu inhaler metodlarının kullanımı çocuğun yaşına ve uyumuna göre değişiklik gösterir. Küçük çocuklarda en çok, maske veya ağızlıkla nebülizatör kullanımı tercih edilir. Ancak uzun süreli kullanımda işlemin uzun sürmesi, ilacın göze gelmesi, taşınmasının zor olması ve elektrik ihtiyacı nedeniyle bu yöntem her zaman pratik olmamaktadır. Bu nedenle çocuk diğer yöntemlere uyum sağlayabildiği anda ara cihazlarla beraber diğer yöntemler denenmelidir. Hangi yöntemin uygulanacağına karar vermek için verilecek ilacın hangi formlarının bulunduğu bilmesi ve çocuğun söz konusu formu kullanabilme yeteneğinin gelişmiş olması gerekir. Bunun dışında kullanılacak yöntem uygun nefes alabilmesi ve 60 L/dak civarında inspirasyon akımına ulaşabilmesi gereklidir. Çocukların inhaler yöntemleri kullanma zamanları **Tablo 1** ve **Şekil 1**'de gösterilmiştir.^{4,5,7}

Nebülizer

Nebülizerler, bir hava kompresörü ya da oksijen tüpü aracılığıyla sıvı formdaki ilaçları aerolize eden cihazlardır. Kooperasyon gerektirmezler. Ancak hastanın işlem sırasında ağlaması, intrapulmoner depolanmayı azaltır. Nebülizer yol ile

kısa ve uzun etkili bronkodilatörler (salbutamol, terbütalin), ipratropium bromür, inhale steroidler, adrenalin, rasemik adrenalin, steroidler, dornaz alfa, hipertonic salin, inhale antibiyotikler (gentamisin, tobramisin, kolistin) uygulanabilir. İnhalasyon sırasında oksijen de verilebildiğinden ÖDİ ve KTİ'den avantajlıdır.

Nebülizerle tedavi uygulanan durumlar:

- İki yaş altında inhaler tedavi alması gereken çocuklarda
- Solunum yolları darlığında
- Anormal sekresyonların varlığında
- Bronkoprovakasyon testi uygulamasında
- Yüksek dozda inhaler bronkodilatör ihtiyacında
- Kronik akciğer hastalığında ölçülü doz inhaler (ÖDİ) etkili değilse
- Yenidoğan döneminde bronkopulmoner displazide
- Dornaz alfa gibi inhaler ilaç veya inhaler antibiyotik kullanım durumunda
- Hastanın başka inhaler yöntemleri kullanmadığı durumlarda.^{1,2,5,8}

Nebülizasyon Uygulama İlkeleri

Uygulama yemeklerden önce yapılmalı ve hasta oturur pozisyonda olmalıdır. Hava akım hızı 6-8 L/dak olmalı ve uygulama 10 dakikadan uzun sürmemelidir. Aerosol ilaçlar 3 yaşından büyük çocuklara, nebülizatörün ucuna takılan delikli yüz maskesiyle ya da uyum sağlayabiliyorsa ağız aparatıyla verilmelidir. Çocuğun yaşına uygun büyüklükte maskeler kullanılmalıdır. Nebülizatörlerin maske ile kullanımında burun solunumu yapılmamalıdır. Çünkü burun, inhale edilen partiküllerin önemli bir kısmını tutmaktadır. Maskenin yüzden biraz uzaklaştırılması solunan partikül dozunun azalmasına yol açar. Çocuklarda nebülizatör maskesinin yüzden 1 cm uzakta olması inspire edilen dozu %50,2 cm uzakta olması ise %80 oranında azaltmaktadır. Nebülize edilecek ilaçlar vücut sıcaklığına yakın sıcaklıkta olmalıdır. İlaç miktarı 2,5 mL'den az ise 2-4 cc olacak şekilde %0,9 NaCl ile sulandırılmalıdır. Maske kullanılıyorsa, çocuğun ağızdan nefes

Tablo 1. İnhaler tedavilerin çocuklarda uygulanma yaşları

Yaş Grubu	Birinci tercih	İkinci tercih
1 yaş altı	Nebülizer ve yüz maskesi	–
1–4 yaş	İnhaler + ara cihaz	Nebülizer ve yüz maskesi
4–6 yaş	İnhaler + ara cihaz veya ağızlık	Nebülizer ve ağızlık
6 yaş üstü	Kuru toz inhaler Nefesle ÖDİ Ara cihazlı veya ağızlıklı ÖDİ	Nebülizer ve ağızlık

Tablo II. İnhaler tedavi yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları

Kullanılan yöntem	Avantajları	Dezavantajları
Nebülizer	Her yaşta Tidal solunum Yüksek doz ve uzun süre Yüz maskesi kullanılabilir	Güç gerektirir Ağırdır Enfeksiyon riski vardır Pahalıdır
Ölçülü doz inhaler	Küçük ve elde taşınabilir Çabuktur	El-ağız koordinasyonu gerektirir Kooperasyon güçlüğü Soğuk etkisi Ağızda birikim fazladır Oral monilyazis riski vardır
Ölçülü doz inhaler+ ara cihaz	Her yaşta kullanılır Tidal solunum mümkündür Yüz maskesi kullanılabilir Çabuktur Orofaringeal depolanma azdır, lokal yan etkiler daha azdır	Boyut ve taşıma zorluğu vardır Plastik ara cihazlarda elektrostatik dolma Uygulama sırasında hatalar yapılabilir
Kuru toz inhaler	Küçük ve elde taşınabilir Çabuk El-ağız koordinasyonu gerektirmez Propellant özgürdür	Yüksek inspiratuar akım gerekir 8 yaşın altında kullanılmaz

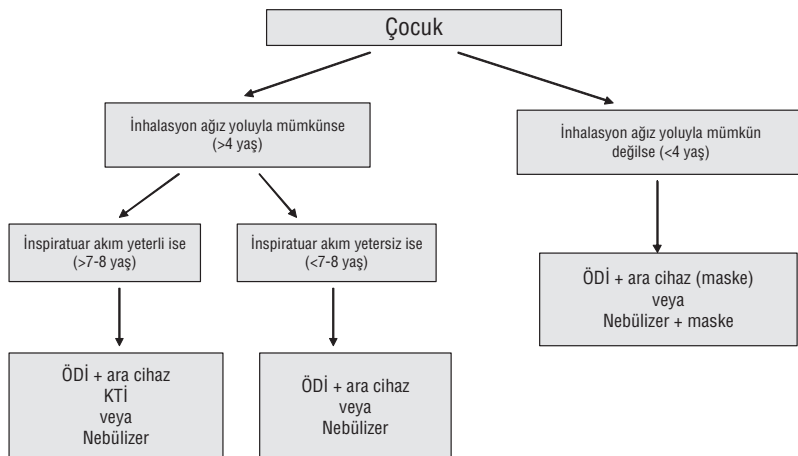
alması sağlanmalıdır. Antibiyotik uygulanacaksa, hasta ayrı bir odaya alınmalıdır. Partiküllerin atmosfere dağılımını önlemek amacıyla özel filtreler kullanılır. İlaçlar kullanılmadan hemen önce hazırlanmalı, bekletilmemeli ve ışıktan korunmalıdır. Enjektörler, her kullanımdan sonra mutlaka değiştirilmelidir. Cızırtı sesi duyulmaya başladıktan yaklaşık 1 dakika sonra işlem sonlandırılır. Antibiyotik ve steroidler ağızda mantar enfeksiyonuna neden olabileceği için işlem sonrası hastanın yüzü yıkanmalı ağız duru su ile çalkalanmalıdır. Her hasta ve her işlem için ayrı maskeler kullanılmalıdır. Antibiyotik kullanımına geçmeden önce nebülizatör seti de-

ğiştirilmelidir. Ağızlık ve maske her 3 ayda bir değiştirilmelidir.^{3-5,8-10}

ÖDİ

ÖDİ el ve nefes becerisi gerektirdiğinden çocuklarda doğrudan kullanımı pek tercih edilmez; genellikle ara cihazlarla birlikte uygulanır.

Sekiz yaş altında nebülizer veya ÖDİ ara cihazla kullanılabilir. Genellikle 4 yaş altındaki çocuklarda, bilinçli nefes almayı beceremediklerinden, yüz maskesi ile birlikte ara cihaz kullanımı tercih edilir (**Resim 1**).



Şekil 1. Çocuklarda inhalasyon yolu ve inspiratuar akıma göre inhalasyon tedavi uygulaması



Resim 1. Ölçülü doz inhaler tedavi ile birlikte kullanılan çeşitli ara cihazlar

Ara cihazlar büyük (volumatik, nebulizer) ya da küçük hacimli (optihaler, *optichamber*, *aerochamber*) olabilir. Büyük hacimli ara cihazlar valf sistemi ile çalışır. Valf inspirasyonda açılıp, ekspirasyonda kapanır. Küçük hacimli olanlarda valf yerine diyafram vardır. Beş yaşından büyük çocuklar ucunda maske olmayan büyük ya da küçük hacimli cihazları rahatlıkla kullanabilir. Ara cihazlardan *aerochamber*'lar yüz maskesi boyutlarına göre renklendirilmiştir. Kavuniçi infant, sarı çocuk, mavi de yetişkinler için uygun boyutu göstermektedir. Volumatik, ölçülü doz inhalere uyumlu bir cihazdır. Avantajı, inhalere basıldığı anda soluk alma zorunluluğunu ortadan kaldırarak ölçülü doz inhalerlerin kullanımını kolaylaştırmasıdır. Böylece ilaç ağızda dağılmadan en çok ihtiyaç duyulan yer olan akciğerlere geçecektir. Dezavantajı ise, cep ya da çantada taşınamayacak kadar büyük olmasıdır. İlaç çalkalandıktan sonra ara cihaza dik bir şekilde takılır ve cihazın içine bir doz sıkılır. Yavaş ve derin bir inspiryum ile (30 L/dak) ilaç içe çekilir. Bu sırada burundan nefes alınmaması, daha sonra da yavaş bir ekspiryumla nefes verilmesi gerekir. Ağız cihazdan ayrılmadan derin nefes alıp verme işlemi 5-10 kez yapıldıktan sonra bir kez daha tekrarlanır. Tüm bu işlemler, cihaz üzerinde, çocuğa ve ailesine, anladıkları netleşene kadar gösterilir. Bu işlem sırasında büyük hacimli cihazların valflerinin açılıp kapanma sesi dışardan duyulur. Tüm işlem en geç 30 saniye içinde tamamlanmalı daha sonra ağız çalkalanmalıdır. Birden fazla doz alması gereken hastaların, her doz için aynı manevrayı her seferinde tekrarlaması gerekir. Cihazın içine bir seferde bir doz ilaç sıkılmalıdır. Aksi takdirde küçük ilaç partikülleri birleşerek büyük partiküller oluşturur ve solunum yollarına ulaşamazlar.⁵⁻⁷

Beş yaşından küçük çocuklar büyük hacimli cihazları kullanamazlar. Ayrıca okul öncesi yaş grubunda tidal volüm de düşük olduğundan (10 ml/kg) küçük hacimli cihazların ucunda maske olanları kullanılmalıdır. Maske çocuğun yüzüne, burnunu ve ağızını kapatacak şekilde sıkıca yerleştirilmeli, ilaç bir doz verildikten sonra 30 saniye kadar bu pozisyonda sıkıca tutulmalıdır. Birden fazla doz verilecekse,

her dozdan sonra maske aynı süre ve şekilde tutulur. Bu işlem sırasında çocuğun ağlaması intrabronşiyal depolanmayı belirgin derecede azaltır.^{1,7,9,13}

KTİ

Uygun nefes almayı öğrenen, 60 L/dak civarında inspirasyon akımına ulaşabilen 6 yaş üstü çocuklarda KTİ tedaviye geçilebilir. Turbuhaler, diskus ve aerolizer şeklindeki kuru toz inhalerler ülkemizde de 6 yaş üstünde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ara cihaz gerektirmediği için taşınmaları kolaydır. Ölçülü doz inhaler ilaçlardan farklı olarak, itici gaz (freon gazı) ve diğer katkı maddeleri içermezler. Toz partikül boyutunun üretim sırasında sabit olması sayesinde her puf sırasında sabit miktarda ilaç verilir. Ancak daha pahalı olması ve az da olsa öksürüğe yol açması dezavantajıdır. İntrapulmoner depolanma kuru toz inhalerlerde ara cihaz ile kullanılan ölçülü doz inhalerlere göre daha fazladır.^{5-7,9} Çeşitli tipteki ÖDİ ve KTİ preparatları **Resim 2**'de gösterilmiştir. İnhaler tedavi yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları **Tablo II**'de gösterilmiştir.

Çocuklarda İnhaler Tedavinin Kullanım Alanları

Günümüzde inhaler ilaçlar tanı amaçlı, tedavi amaçlı ve akciğer fizyolojisi çalışmalarında uygulanabilmektedir.

Tanı amacıyla

Solunum yolu reaktivitesinin saptanması (histamin, metakolin ile), solunum yolu reversibilitesi, balgam indüksiyonu (%3-7 NaCl) ve bronkoskopi öncesi lokal anestezi (lidokain) uygulamasında kullanılır.^{5,9,10}

Tedavi amacıyla

- Bronkodilatörler (salbutamol, terbutalin, ipratropium bromür)
- Antimikrobik ajanlar (siprofloksasin, aztreonam, aminoglikozitler; gentamisin, kolistin, tobramisin)



Resim 2. İnhaler tedavide kullanılan çeşitli inhaler aletler

- Antimikotik ajanlar (amfoterisin)
- Antiviral ajan (ribavirin)
- Adrenalin veya rasemik adrenalin
- Kortikosteroidler
- Mukolitikler (dornaz alfa, N-asetilsistein, serum fizyolojik)
- Hiperosmolar ajanlar (hipertonik salin, mannitol)
- Lokal anestezipler
- Enzimler (α 1 antitripsin)
- Pulmoner hipertansiyon (iliomedin)
- Hormon (insülin)
- Aşılar (kızamık, kızamıkçık, kabakulak, influenza) kullanılabilir.

Çocuklarda, başta astım olmak üzere özellikle son zamanlarda birçok hastalıkta inhaler tedavilerden yararlanılmaktadır (Tablo III). İnhaler tedavinin en sık uygulandığı hastalıklardan biri kistik fibrozistir (KF). KF'de bronkodilatör, hiperosmolar ajanlar, mukolitikler, özellikle kolonizasyonu engellemek için birçok inhaler antibiyotik, α -1 antitripsin ve gen tedavisi inhale yöntemle hastalarda uygulanmaktadır.

Inhalasyon yöntemiyle uygulanan ajanlar

Antibiyotikler

İnhaler antibiyotikler yaygın biçimde KF'de kullanılmış, daha sonra bronşektazilerde denenmiştir. İnhaler tobramisin ile kolistin en sık kullanılan antibiyotiklerdir.

Tobramisin: Kistik fibrozis tanılı, 6 yaş üstü, klinik olarak stabil hastalarda kronik kolonizasyon geliştiğinde, günde 2 kez 300 mg inhale tobramisin 28 gün uygulanıp 28 gün ara verme şeklindeki sikluslar halinde kullanılmaktadır. İnhaler tobra-

misin kullanımı ile hastaneye yatış %26, damardan antibiyotik tedavi ihtiyacı da %36 daha azalır.¹⁷ Ultrasonik nebulizeler inhale antibiyotik uygulaması sırasında, ilacı uygun partikül boyutunda parçalamadığı ve fragil enzimleri de parçaladığı için ilaç etkinliğini azaltır.¹⁸ Bu nedenle inhale antibiyotik uygulanması gereken durumlarda, jet kompresörlü nebulizatörler kullanılmalıdır.

Kuru toz inhaler tobramisin, nebulize tobramisine alternatif olarak geliştirilmiştir. Kuru toz inhaler (KTİ) tobramisin kapsülü 28mg tobramisin içerir ve günde 4 kez önerilir. KTİ tobramisin uygulamasında nebulize uygulamaya göre uygulama süresi çok kısadır (3 dakikanın altında) ve akciğerlerde depolanması daha fazladır.¹⁹ Her iki uygulamada da tedavi 28 gün uygulanıp 28 gün ara verilerek yapılır.

Kolistin: Kolistin, *pseudomonasa* karşı idame tedavisinde sık kullanılan diğer bir nebulize antibiyotiktir.^{20,21} Kronik *pseudomonas* kolonizasyonlu kistik fibrozisli hastalarda kolistin 12 saat arayla inhalasyon yoluyla uygulandığında güvenle kullanılabilen ve yeterli konsantrasyonu sağlamaktadır. Bir ay-2 yaş arasında 500.000 Ü- 1 000 000 Ü/doz, 2 yaş üstünde 1-2 milyon ünite/doz 12 saatte bir verilir ve 28 günlük sikluslar şeklinde uygulanır. Bir milyon ünite kolistin 2 cc serum fizyolojik ile, 2 milyon ünite kolistin ise 4 cc serum fizyolojik ile sulandırılır. İlk dozlar hastanede verilir, öncesinde ve sonrasında SFT yapılır. İnhaler tobramisininden çok daha ucuz ve yan etkilerinin daha az olması, yaş sınırlaması gerektirmemesi (1 aydan büyüklerde kullanılabilmesi), direnç gelişimine yol açmaması nedeniyle kolistin daha avantajlı görülmektedir. Nebulize kolistin kullanımında göğüste sıkışma, öksürük, *wheezing*, baş ağrısı ve daha az da olsa, nefes zorluğu ve balgamda artış gibi yan etkiler görülebilmektedir.²²

Fosfomisin-Tobramisin: Son zamanlarda geliştirilen bir inhale antibiyotik kombinasyonudur. Fosfomisin gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalara bakterisidal etkilidir. Hem *S. aureusa* hem de *P. aeruginosa*'a karşı bakterisidal etkilidir. *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans* MRSA'ya karşı da kullanılabilir. Doku ve vücut sıvılarına iyi diffüze olur ve akciğer konsantrasyonu 1-2 saat içinde serum düzeyinin %50'sinin üzerine erişir. Kombine inhaler antibiyotik tedavisi ile direnç gelişimi daha yavaştır. Fosfomisin aminoglikozitlerin toksisitesini azaltmaktadır, bu nedenle fosfomisin-tobramisin 4/1 oranında kombine edilmektedir.²³

İnhaler Aztreonam Lisin (AZLI): Diğer bir inhale antibiyotik de aztreonam lisindir. İntramuskuler ve intravenöz formları, argininin içermesi nedeniyle hava yolu inflamasyonunu artırabilmektedir, çünkü arginin nitrik asit sentetaz substratıdır. Aztreonam lisine, *flow electronic* nebulizer ile 2-3 dakika içinde verilebilmektedir. *P. aeruginosa* tedavisinde inhaler olarak etkilidir. İyi tolere edilir. Öksürük, göğüs ağrısı ve nazal konjesyon sık görülen yan etkileridir. Kronik *pseudomonas* kolonizasyo-

Tablo III. Çocuklarda inhaler tedavi uygulanan durumlar

Astım
Bronşiyolit
Kistik fibrozis
Primer silier diskinezi
Bronşektazi
Bronkopulmoner displazi
Pulmoner hipertansiyon
Bronşiyolit obliterans
Pulmoner hipertansiyon
Atelektazi
Alfa1 antitripsin eksikliği
Aşılama
Tip 2 diyabet

nunda aztreonam lisine 75 mg toz ve nebulizer solüsyon (AZLI; Cayston) 28 gün kullanılıp, 28 gün ara verilir.²⁴

İnhale lipozomal siprofloksasin: Lipozomal siprofloksasin 14 gün PARIEFlow (Perforated oscillating membran teknolojisi) ile 50 mg tek doz olarak kullanıldığında iyi tolere edilmiştir. Siprofloksasin PulmoSphere® inhaler toz olarak 50 mg doz/gün tek seferde kullanıldığında sistemik etkileri minimaldir.²⁵ Aerosol levofloksasin intravenöz formuyla karşılaştırıldığında *P. aeruginosa*'ya karşı daha etkindir.

Lipozomal amikasin: Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonunda inhaler kullanımda etkin bulunmuştur.²⁶ Faz 2 çalışmalarda 280 ve 560 mg (Arikace®) olarak 28 gün kullanıldığında balgamda yüksek konsantrasyonda saptanmış ve güvenli bulunmuştur.²⁷

Mukolitikler ve mukus hareketlendiriciler

Dornaz alfa (Rekombinant insan DNase): İnsan DNase I enziminin rekombinant formudur. KF hastalarının mukusundaki nekroza uğramış nötrofillerden açığa çıkan çok miktardaki serbest DNA'yı yıkarak solunum yolu sekresyonlarının viskoelastisitesini azaltır ve mukusun klirensini artırır. Bu ajanla tedavide amaç, KF'de sekresyonların klirensinin artırılıp solunum yolu enfeksiyonlarının sıklık ve şiddetini azaltmak yoluyla akciğer fonksiyonlarını korumak ya da iyileştirmektir. Dornaz alfa, balgam viskozitesini doza bağımlı şekilde azaltır, dolayısıyla ilacın yüksek konsantrasyonlarında etkisi daha çok olmaktadır.²⁸

Dornaz alfa, aerosol şeklinde olup 2,5 ml içinde 2,5 mg etken madde bulunan berrak, renksiz bir solüsyondur. Buzdolabında saklanmalı ve ışıktan korunmalıdır. Günlük dozu 2,5 mg'dır ve sadece özel nebulizatörlerle kullanılmalıdır (Hudson T Updraft II veya Marquest Acorn II nebulizatörü ve Pulmo-Aide kompresör; Pari LC Jet Plus nebulizatör ve Pari inhaler boy kompresör; E-low ve I-Neb.).²⁹ Ultrasonik nebulizatörler fragil enzimleri yıkabileceği, dolayısıyla da ilacın etkinliğini azaltabileceği için kullanılmazlar.²⁸

Dornaz alfanın kullanımı ile akciğer enfeksiyon sıklığı azalmış, plasebo grubuna göre daha az hastaneye yatış ve daha az gün antibiyotik ihtiyacı olmuştur. Hastaların yaşam kaliteleri üzerinde de plaseboya göre olumlu etkiler gösterilmiştir.^{30,31} ABD'nin KF Derneği, 6 yaş ve üzerindeki orta ve ağır akciğer hastalığı olan KF hastalarında, solunum fonksiyonlarının düzeltilmesi ve alevlenmelerin önlenmesi için dornaz alfanın kronik kullanımını güçlü bir şekilde önermektedir.³² Beş yaş altında da iyi tolere edilmektedir. Dornaz alfa DNA miktarını azaltarak aminoglikozid antibiyotiklerin etkinliğini artırmaktadır.³³

Hipertonik salin (HS): Hipertonik salin, solunum yolu yüzey sıvısının hidrasyonunu dolayısıyla da mukosilyer klirensi artırması amacıyla geliştirilmiştir.³⁴ Ucuz, etkili ve güvenlidir.

Sadece balgam indüksiyonu için %3'lük,³³ fizyoterapiye yardımcı olarak ise %6-7'lik salin kullanılır. Günde 2 kez, 4-5 ml/kez kullanılır.³⁴ Uygulandıktan sonra fizyoterapi yapılmaz. Bronkokonstrüksiyona yol açabileceği için, birçok merkezde, HS öncesi hastalara rutin olarak bronkodilatör verilmesi önerilmektedir.³³ İlk defa HS kullanacak hastalara, ilk doz mutlaka hastanede verilmeli, uygulama öncesinde ve sonrasında spirometri yapılmalıdır. FEV₁'de kabul edilebilir geçici düşüşün genellikle %15 olduğu düşünülür.³⁵ HS öncesi bronkodilatör kullanıldığında, genellikle iyi tolere edilir. Nadir görülen yan etkiler öksürük ya da bronkospazmdir.³⁴

Cochrane derlemesinde, kısa süreli klinik çalışmalarda nebulize HS tedavisinin, kontrollere göre, mukosilyer klirensi artırdığı ve solunum fonksiyonlarında düzelme sağladığı belirtilmiştir. Ancak, dornaz alfa ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, 3 aylık tedavi sonrası solunum fonksiyonlarını düzeltmede HS, dornaz alfaya göre daha az etkili bulunmuştur.³⁵ ABD'nin KF Derneği, 6 yaş ve üzeri KF hastalarında, orta dereceli etkileri nedeniyle, solunum fonksiyonlarını düzeltmek ve alevlenmeleri azaltmak için HS'nin kronik kullanımını önermektedir.³²

N-asetil sistein: Sistein ve lisinin tuz derivativesidir. Lisin epitel hücrelerinden klor salgılatmaktadır. Müsin monomerlerini bağlayan disülfid bağlarını depolimerize ederek etki eder. Buna bağlı olarak mukusun viskozitesi ve elastisitesi azalır. Dornaz alfa kadar etkili biçimde mukokinezi sağladığı gösterilmiştir. İnhallerle uygulanmaktadır. Yetişkinlerde fibrozis ve bronşektazide inhaler 200 mg olarak kullanılmaktadır.³⁶ Çocuklarda ise, Cochrane derlemesine göre, %20 ve %2'lik n-asetil sistein inhalasyonu kistik fibroziste iyi tolere edilmesine rağmen akciğer fonksiyonlarında belirgin fark yaratmamıştır.³⁷

Mannitol: İnhale kuru toz formunda kullanılmaktadır. Daha önceleri mannitolün mukus hidrasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle kuru toz olarak üretilmiştir ve şu günlerde ABD'de faz-3 çalışmaları başlamıştır. Son zamanlardaysa, bronşektazilerde kuru toz 160 ve 480 mg mannitol inhalasyonu ile mukus klirensinin arttığı gözlenmiştir.³⁸

Denufosol tetrasodyum (Denufosol): Bu grupta en etkili olacağı düşünülen moleküldür. Bir püridin trifosfat derivativesidir. Bu molekül, kistik fibröz transmembran regülatör dışı klor kanallarını aktive ederek hücre yüzeyindeki klor miktarını ve dolaylı olarak su miktarını artırır. Faz-1 sonuçları onaylanmış ve Faz-3 çalışması Haziran 2008 tarihinde başlamıştır. Hastalarda inhale kullanımı ile mukokinezi artırmış ve solunum fonksiyonlarını düzeltmiştir.³⁹

İnhale anti-inflamatuar tedaviler

İnhale kortikosteroidler: En sık kullanılan inhaler grubunu oluştururlar. Başta astım olmak üzere birçok solunum yolu hastalığında uygulanırlar. Özellikle sarkoidoz,⁴⁰ interstisyel

akciğer hastalıkları ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında kullanılır.^{41,42} Çocuklarda astım tedavisinin yetişkinlerde olduğu gibi temel taşlarını oluşturmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında ise dispneyi, alevlenmeyi azaltır, egzersiz toleransını ve yaşam kalitesini düzeltir. İnhaler kortikosteroidler yağda eriyen moleküller oldukları için nebulizatör ile kullanıldıklarında sulandırılmaz ve bu nedenle hem uzun süre solunum yolunda kalır hem de günde iki kez uygulanması yeterli olur. Yine son zamanlarda steroidlerden siklesonidin (Alvesco®) solunum yolu hücre duvarındaki lipitlerle konjugasyona gitmesi nedeniyle günde tek doz uygulaması gündeme gelmiştir.^{43,44}

Non-steroid antiinflamatuarlar (Kromonlar): Etkisinin görülebilmesi için en az 2 haftalık süreye ihtiyaç vardır; maksimum etki 4-6 haftada ortaya çıkar. Etkisini mast hücre duvarını stabilize ederek, eozinofil ve epitel hücrelerin aktivasyonunu engelleyerek gösterir. Erken ve geç alerjik reaksiyon üzerinde etkilidir ancak bu etkisi zayıf olduğundan kullanımı sınırlıdır. Bilinen önemli bir yan etkisi yoktur. Hafif astımın kronik tedavisinde kullanılabilir ama GINA astım kılavuzunda yer almamaktadır.⁴⁵

Bronkodilatörler

Beta-2 agonistler etkilerini transmembran yerleşimli reseptörleri aracılığıyla gösterirler (Talberg). Reseptöre bağlanan molekül hücre membranının iç yüzündeki G-proteini aktive eder, bu da cAMP sentez ettirir. Oluşan cAMP de, cAMP bağlı protein kinazı aktive ederek hücre içindeki serbest kalsiyumu azaltır. Düz kas gevşemesi, mast hücre stabilizasyonu ve çizgili kas stimülasyonu oluşur. En güçlü bronkodilatör ajanlardır. Güçlü etkileri ve yan etkilerininin daha az olması nedeniyle spesifik beta-2 agonistler kullanılır. Kısa etkili ya da güncel deyişle “hızlı etkili” beta-2 agonistlerin etki süresi 4-8 saat olup ülkemizde en çok kullanılanı salbutamol ve terbütalindir. Uzun etkili beta-2 agonistlerin ise etki süresi 12 saatten daha uzundur ve en çok kullanılanları salmeterol ile formeteroldür.

Kısa etkili bronkodilatörler (Salbutamol): Salbutamol en sık kullanılan inhaler ilaçlardan biridir. Astımın yanı sıra bronşiyolit tedavisinde ve inhaler antibiyotik tedavilerinden önce bronkodilatör olarak kullanılmaktadır. Bunun dışında solunum fonksiyon testi yapılırken reversibilitate bakılmasında da sık yararlanılan bir maddedir. Salbutamol suda eridiği için hızla solunum yolundan sistemik dolaşıma katılır ve kısa sürede etkisi başlar. Nebülizer ve ÖDİ formu mevcuttur. Akut astım atağında ve bronşiyolit tedavisinde (0,15 mg/kg/doz, 3 cc SF içinde) nebulizatör ya da ÖDİ ile 2 puf olarak verilebilir. Yirmi dakika ara ile üç kez tekrarlanır, daha sonra günde 8-12 kez verilebilir. Uzun süre kullanımında çarpıntı, tremor ve hipokalemiye dikkat edilmelidir. Oksijen ile birlikte verilmesi miyokard toksisitesini azaltır. Salbutamol verilirken oksijen 6-8 L/dak hız ile uygulanır.⁴⁶

Uzun etkili bronkodilatörler (Salmeterol, Formeterol): Salmeterol uzun etkili bronkodilatörlerden biridir ve salmeterol yağda eridiği için solunum yolundaki hücre duvarının lipoproteinleri ile etkileşir, o nedenle sistemik dolaşıma geç geç ve etkisi geç başlar. Uzun etkili bronkodilatörlerden formeterol ise hem suda hem de yağda eriyen bir moleküldür ve bu nedenle etkisi çabuk başlar.⁴⁷

Epinefrin: Özellikle çocuklarda bronşiyolit tedavisinde kullanılmaktadır. Epinefrin D ve L formundadır. Epinefrin ya da rasemik epinefrin olarak (0,05 ml/kg/doz) 3 cc SF ile nebulizatörle (maksimum 0,5 ml) verilebilir. Hasta taşikardi açısından takip edilir. Cochraine verilerine göre inhale epinefrin tedavisi ile 60. dakikada solunum sayısının, oksijen saturasyonunun ve tedavi sonrası düzelmenin iyi olduğu bildirilmiştir.⁴⁸

Antikolinerjikler: Orta etkiye sahip bronkodilatörlerdir. Bronşiyal tonusun oluşumunda etkili olan parasempatik aktiviteyi ve bronşiyal inflamasyon sonucunda oluşan nonadrenerjik nonkolinerjik etkiyi azaltır. En sık kullanılan ajan, sistemik emilimi olmayan kuartern amonyum derivesi şeklinde sentez edilen ipratropium bromürdür. Ancak nonselektif bir ajan olup, bronşiyal muskarinik reseptörlerden M3'ü nonselektif olarak antagonize eder. Beta-2 agonistlerle kombine edildiğinde aditif etki ile çok güçlü bronkodilatasyon sağlar.⁴⁹

Furosemid: Astımda nebülize furosemidin tedaviye eklenmesinin, relaksan prostaglandin indüksiyonu, inflamatuvar hücrelerden medyatör yapımını bloke ederek ve solunum epitelinde iyon değişimini düzenleyerek bronkodilatasyon yaptığı düşünülmektedir.⁵⁰

Magnezyum: Nebülize magnezyum tedavisinin, nebülize β-agonistle kullanıldığında, tek başına β-agonist tedavisine göre astımda bronkodilatasyon sağladığı düşünülmektedir.⁵¹

İnhaler pulmoner hipertansiyon tedavisi

Konjestif kalp yetmezliğine bağlı pulmoner hipertansiyonda, 20 ppm NO veya 2,5 µg/mL aerosolize iloprost kullanıldığında düşme gözlenmektedir. Her ikisi de %0,9 NaCl ile sulandırılıp 3 dakika içinde uygulandığında vazodilatör etki ile pulmoner vasküler direnci azaltır, venöz oksijen saturasyonunu artırır ve sistemik hemodinamik etkileri yoktur.⁵²

İnsülin

Enjekte insülinin ağırlı olması hasta uyumunu zorlaştırdığından hasta uyumunu artırmak için inhaler insülin formları geliştirilmiştir. İnhaler insülin kullanımıyla düşük kan şekeri düzeyi enjekte insülin kullanımında olduğu gibi sağlanabilmekte ve kan şekeri dalgalanmaları engellenebilmektedir. Kullanım kolaylığı nedeniyle diyabet hastalarında kardiyovasküler ve son dönem böbrek hastalığı riskinde azalma saptanması ve hastaların uzun dönem yaşam kalitesinde düzelme

olması inhaler insülin kullanımının avantajlarını oluşturur; pahalı olması ise dezavantajdır. Nebülize ve KTİ formları mevcuttur. İn hale insülinin kuru toza göre daha iyi emildiği gözlenmiştir.⁵³

İnhale olarak kullanımı geliştirilenler

Sistemik etkili inhaler tedavi

Oral tedavide ilaçların gastrointestinal sistemde zayıf emilimi veya hızlı metabolize edilebilmesi nedeniyle veya oral tedavi ile karaciğerden ilk geçişe bağlı kayıpların daha az olması ve enjeksiyon tedavisinin ağrılı olması nedeniyle, inhaler tedavinin sistemik olarak da kullanılması gündeme gelmiştir. Bu amaçla diyabet tedavisinde, kistik fibrozis, alfa-1 antitripsin eksikliğinde gen tedavisinde, kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşılmasında, ağrı tedavisinde, multipl sklerozda interferon beta tedavisinde, osteoporoz ve paget hastalığında kalsitonin ve pituiter hastalıklarda büyüme hormonu serbestleştirici faktör olarak kullanım aşamasındadır.

1) Aşılar (kızamık, Papilloma virüs): Aerosol kızamık aşısı uygulamasını ilk olarak Dr. Albert Sabin yapmıştır. Kızamık virüsünün Edmonston Zagreb suşu inhaler olarak 2 mL solüsyonda yaklaşık 1.0000 plak (pfu/ml) bulunur. Jet nebülizer veya *vibrating mesh* nebülizer ile uygulandığında kızamığa karşı koruyucu olmaktadır. Ucuz, basit ve etkilidir. İlk olarak Meksika’da uygulanmıştır. Kızamık (EZ), kabakulak (Leningrad-Zagreb strain) kızamıkçık (RA 27/3) şuşları MMR aşısı şeklinde inhaler (Triviraten inhaler) olarak uygulanmıştır. Bu hastaların aşısı sonrası IgG titreleri intramusküler yolla karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır. Ancak kızamık ve kızamıkçığa karşı yanıtın daha iyi olmasına karşılık her iki yolla da kabakulağa karşı immünizasyon hafif düşük bulunmuştur. Valdespino-Gómez ve arkadaşları⁵⁴ ile Diaz-Ortega ve arkadaşlarının⁵⁵ çalışmasında, DeVilbiss Pro-Air II, model PAFAC 153-1 kompresörlü taşınabilir nebülizatörle MMR booster dozu inhaler olarak uygulanmış, diğer gruba da enjekte edilmiştir. İki çalışmada da aşısı yanıtı kızamık ve kızamıkçıkta inhaler ile daha yüksek, kabakulakta enjekte form ile aynı bulunmuştur.^{54,55} Uluslararası inhaler düzenli aşısı uygulamaları için halen değişik inhalasyon yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır.

2) Gen terapi vektörleri (CFTR-AVV): Önceki yıllarda birçok doğumsal hastalık için küratif tedavi sağlayan gen terapi yöntemleri KF için aynı yüz güldürücü sonucu vermemiştir.⁴ Bunun belki en önemli nedeni, KFTR geninin çok büyük olması ve bu sağlam geni bronş epitel hücrelerine kadar götürüp bağlanacak tek bir vektörün bulunma zorluğudur. Çünkü gen terapisinde hedef normal KFTR proteini üretecek bir geni bronş epitel hücrelerine yerleştirebilmektir. Diğer bir zorluk ise, sağlam genin distal hava yoluna yerleştirilecek olmasıdır. Obstrükte bir KF hava yolunda bu zaten zordur. Ayrıca kullanılan viral veya nonviral vektörler epitel hücreindeki

yüzeysel glikokaliks tarafından tutulmakta ve siliyer aktivite ile dışarıya atılmaktadır. Distal hava yoluna ulaşan materyalin bir kısmı ise alveolar makrofajlarca fagosite edilip yıkılmaktadır. Bu sakıncalara karşı koyabilecek olan ve bu nedenle en sık kullanılan vektörler, viral vektör olarak replikasyon yeteneği olmayan “*adeno-associated*” vektör (AAV) ve non-viral vektör olarak non-immünojenik liposom-DNA kompleksleridir. Bu gün en sık kullanılan vektör, AAV’lerdir (AAV2, AAV5, AAV6). Bunlar arasında bronş epitel hücrelerini enfekte yeteneği en fazla olanı rekombinant-AAV5’dir. İmmün yanıt oluşturmamaları, defalarca inhalasyon yoluyla kullanılmasına olanak sağlar. Viral vektörler arasında kullanılabilir olan retrovirüs ve lentivirüsler çok yüksek konsantrasyon gerektirdikleri için KF’de tercih edilmemektedirler.⁵ Katyonik liposom-DNA kompleksleri ve katyonik polimer vektörler üzerindeki çalışmalar ise henüz çok yenidir ve Faz-2’den ileriye yoktur. Ancak nano-teknolojideki ilerlemelerle birlikte liposomal vektörler gelecek vaat etmektedir. Bu anlamdaki en önemli gelişme, “kompakt-DNA” teknolojisidir. Özet olarak gen transferi için çok büyük yapıya sahip olan KFTR gibi genler katyonik yüzey elektrik yükü ile normalden 300 kat daha küçük kitle haline getirilmekte ve direkt olarak nanopartikül bir ligand ile organa verilmektedir. Böylelikle vektöre ihtiyaç duymadan gen tedavisi mümkün olabilmektedir.^{56,57}

3) Heparin: Kuru toz düşük moleküler ağırlıklı inhale heparin formunun inhaler heparin formuna göre daha iyi absorbe olduğu gözlenmiştir. Heparinin antiinflamatuvar, antinötrofil elastaz ve mukokinetik özellikleri vardır. Ancak yüksek molekül ağırlıklı rutin preparatlarla etkin mukokinez gösterilememiştir. Belki gelecekte, düşük molekül ağırlıklı heparinin yeni üretilen moleküllerinin şansı olabilir.⁵⁸ Venöz tromboemboli ve sigaraya bağlı akciğer hasarı ve idiyopatik pulmoner fibroziste inhaler heparinle başarılı sonuçlar alınmıştır.⁵⁹⁻⁶¹

4) Antiproteazlar: Kistik fibrozis ve alfa-1 antitripsin eksikliğinde inhaler olarak uygulanan alfa-1 antitripsin ile hastaların akciğer bulgularında azalma gözlenmiştir.^{28,56}

5) Hiperkalemi: Hiperkalemi tedavisinde nebülize levalbuterol ve albuterol tedavisi K’yi düşürmede etkili bir tedavi yöntemi olarak düşünülmüştür.⁶²

6) İnhale viral tedavi: Bir nükleotit analogu olan ribavirinin inhale olarak kullanılması Amerika Birleşik Devletleri’nde Ulusal İlaç Ajansı’ndan (Federal Drug Administration - FDA) onay almıştır. İn hale ribavirin tedavisinin, RSV bronşiyolitli entübe infantlarda ventilatörde kalış süresini kısalttığı, ancak mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.²¹ Özel bir nebulizatör ile verilen inhale ribavirin ülkemizde bulunmamaktadır. İn hale ribavirinin kullanımıyla ilgili olarak güvenlik ve maliyet ile ilgili daha geniş çalışmaların yapılması gerekmektedir. Tedavi 12-18 saatte bir uygulanır.

Ancak gerek uygulanmasının özel teçhizat gerektirmesi, gerekse uygulama gücü, komplikasyonları ve sınırlı etkinliği nedeniyle bu tedavi yaygın kabul görmemiştir.

Sonuç olarak farklı yöntemlerle çocuklarda akciğer hastalıklarında kullanılan inhaler tedavi son yıllarda akciğer hastalıkları dışında da kullanıma girmiştir. Özellikle kronik akciğer hastalıklarında inhaler antibiyotik uygulaması daha çok önem kazanmıştır ve birçok yeni inhaler antibiyotikle ilgili çalışmalar artmaktadır. Ağrısız olması ve kolay kullanılması, gelecekte inhaler yöntemlerinin daha da geliştirileceğini ve daha sık kullanılmaya başlayacağını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- Muers MF. The rational use of nebulizers in clinical practice. *Eur Respir Rev* 1997;7:189-197.
- British Thoracic Society Nebulizer Project Group. Current best practice for nebuliser treatment. *Thorax* 1997;52(Suppl 2):S1-S3.
- Muers MF. Overview of nebulizer treatment. *Thorax* 1997;52(Suppl 2):25-30.
- Sly PD, LeSouef PN. Inhaled therapy in paediatrics. *J Paediatr Child Health* 1991;27:7-10.
- Guidelines prepared by a European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers: Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J* 2001;18:228-242.
- Janssens HM, Tiddens HA. Aerosol therapy: the special needs of young children. *Paediatr Respir Rev* 2006;7:S83-S85.
- Everard ML. Aerosol delivery to children. *Pediatr Ann* 2006;35:630-636.
- Dolovich MA, MacIntyre NR, Anderson PJ, Camargo CA Jr, Chew N, Cole CH, et al. Consensus statement: aerosols and delivery devices. *American Association for Respiratory Care* 2000;45:589-596.
- Rubin BK. Nebulizer therapy for children: the device-patient interface. *Respir Care* 2002;47:1314-1319.
- Dolovich M. Device Selection and outcomes of aerosol therapy: evidence based guidelines. *Chest* 2005;127:335-371.
- Chua HL, Collis GG, Newbury AM, Chan K, Bower GD, Sly PD, et al. The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1994; 7:2185-2191.
- Laube BL, Swift DL, Wagner HN Jr, Norman PS, Adams GK 3rd. The effect of bronchial obstruction on central airways deposition of saline aerosol in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:740-743.
- Newman SP, Pavia D, Clarke SW. Improving the bronchial deposition of pressurized aerosols. *Chest* 1981;80(6 Suppl):909-911.
- Laube BL. In vivo measurements of aerosol dose and distribution: clinical relevance. *J Aerosol Med* 1996;9(Suppl 1):S77-S91.
- Laube BL. The expanding role of aerosols in systemic drug delivery, gene therapy and vaccination. *Respiratory Care* 2005;50:1162-1176.
- Cantón R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Spanish Consensus Group for Antimicrobial Therapy in the Cystic Fibrosis Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Patient Clin Microbiol Infect* 2005;11:690-703.
- Frederiksen B, Lannig S, Koch C, Høiby N. Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients: results of aggressive treatment. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:153-158.
- Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002;121:55-63.
- 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;124:360-366.
- Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. *Lancet* 1985;1:865.
- Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Høiby N, Koch C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patient with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrobiol Chemother* 1987;19:831-838.
- Katz SL, Ho SL, Coates AL. Nebulizer choice for inhaled colistin treatment in cystic fibrosis. *Chest* 2001;119:250-255.
- MacLeod DL, Barker LM, Sutherland JL, Moss SC, Gurgel JL, Kenney TF, et al. Antibacterial activities of a fosfomycin/tobramycin combination: a novel inhaled antibiotic for bronchiectasis. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:829-836.
- Elborn JS, Henig NR. Optimal airway antimicrobial therapy for cystic fibrosis: the role of inhaled aztreonam lysine. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1373-1385.
- Stass S, Baumann-Noss H, Deesen J, Staab D. Pharmacokinetics of ciprofloxacin PulmoSphere® inhalational powder. *Journal of Cystic Fibrosis Abstracts of the 31st European Cystic Fibrosis Conference Prague, Czech Republic 2008; Supp2: S26-103.*
- Meers P, Neville M, Malinin V, Scotto AW, Sardaryan G, Kurumunda R, et al. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:859-868.
- Dupont S, Minic P, Fustic S, et al. A randomized placebo-controlled study of nebulized liposomal amikacin (Arikace™) in the treatment of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Journal of Cystic Fibrosis Abstracts of the 31st European Cystic Fibrosis Conference Prague, Czech Republic 2008; Supp2:S26-102.*
- Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis. Published by Royal Brompton & Harefield NHS Trust, 2007.
- Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, Smith L. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics* 2005;116:e549-e554.
- Shah PL, Scott SF, Knight RA, Marriott C, Ranasinha C, Hodson ME. In vivo effects of recombinant human DNase I on sputum in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996;51:119-125.
- Jones AP, Wallis CE, Kearney CE. Dornase alpha for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No: CD001127.
- Böllert FG, Paton JY, Marshall TG, Calvert J, Greening AP, Innes JA. Recombinant DNase in cystic fibrosis: a protocol for targeted introduction through n-of-1 trials. *Eur Respir J* 1999;13:107-113.
- Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Silva SJ, Morgan WJ. Pulmozyme (dornase alfa) use is associated with a slower rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006;29(suppl):337.
- Wark PAB, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No: CD00150634. Duijvestijn YC, Brand PL. Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1999;88: 38-41.
- Suri R, Metcalfe C, Lees B, Grieve R, Flather M, Normand C, et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:1316-1321.
- Bando M, Hosono T, Mato N, Nakaya T, Yamasawa H, Ohno S, et al. Long-term efficacy of inhaled N-acetylcysteine in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2010;49:2289-2296.
- Nash EF, Stephenson A, Ratjen F, Tullis E. Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD007168.
- Minasian CC, Wallis C, Bush A. Mannitol as a mucolytic in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2007;100:53-56.
- Kellerman D, Rossi Mospan A, Engels J, Schaberg A, Gorden J, Smiley L. Denufosol: a review of studies with inhaled P2Y(2)

- agonists that led to Phase 3. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:600-607.
40. Kiper N, Anadol D, Ozçelik U, Göçmen A. Inhaled corticosteroids for maintenance treatment in childhood pulmonary sarcoidosis. *Acta Paediatr* 2001;90:953-956.
 41. Newton R, Leigh R, Giembycz MA. Pharmacological strategies for improving the efficacy and therapeutic ratio of glucocorticoids in inflammatory lung diseases. *Pharmacol Ther* 2010;125:286-327.
 42. de Benedictis FM, Canny GJ, Levison H. The role of corticosteroids in respiratory diseases of children. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:44-57.
 43. Farber HJ. Optimizing maintenance therapy in pediatric asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:25-30.
 44. Lenney W, Boner AL, Bont L, Bush A, Carlsen KH, Eber E, et al. Medicines used in respiratory diseases only seen in children. *Eur Respir J* 2009;34:531-551.
 45. van der Wouden JC, Uijen JH, Bernsen RM, Tasche MJ, de Jongste JC, Ducharme F. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;8:CD002173.
 46. Smucny J, Becker L, Glazier R. Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD001726.
 47. Talbert RL. Pharmacology of Respiratory Diseases. In *Pharmacotherapy, A Pathophysiological Approach*. Eds. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. 8th Edition. 2005 McGraw Hill Co. Sy: 495-605.
 48. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD003123.
 49. Chang AB, McKean M, Morris P. Inhaled anti-cholinergics for prolonged non-specific cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD004358.
 50. Yen ZS, Chen SC. Best evidence topic report. Nebulised furosemide in acute adult asthma. *Emerg Med J* 2005;22:654-655.
 51. Costello J, Howes M. Best evidence topic report. Nebulised magnesium in asthma. *Emerg Med J* 2004;21:586-587.
 52. Yin N, Kaestle S, Yin J, Hentschel T, Pries AR, Kuppe H, et al. Inhaled nitric oxide versus aerosolized iloprost for the treatment of pulmonary hypertension with left heart disease. *Crit Care Med* 2009;37:980-986.
 53. Hussain A, Majumder QH, Ahsan F. Inhaled insulin is better absorbed when administered as a dry powder compared to solution in the presence or absence of alkylglycosides. *Pharm Res* 2006;23:138-147.
 54. Valdespino-Gómez JL, de Lourdes Garcia-Garcia M, Fernandez-de-Castro J, Henao-Restrepo AM, Bennett J, Sepulveda-Amor J. Measles aerosol vaccination. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;304:165-193.
 55. Diaz-Ortega JL, Bennett JV, Castaneda D, Vieyra JR, Valdespino-Gomez JL, de Castro JF. Successful seroresponses to measles and rubella following aerosolized Triviraten vaccine, but poor response to aerosolized mumps (Rubini) component: comparisons with injected MMR. *Vaccine* 2010;28:692-698.
 56. Sueblinvong V, Surat BT, Weiss DJ. Novel Therapies for the Treatment of Cystic Fibrosis: New Developments in Gene and Stem Cell Therapy. *Clin Chest Med* 2007;28:361-379.
 57. Kolb M, Martin G, Medina M, Ask K, Gaudie J. Gene therapy for pulmonary diseases. *Chest* 2006;130:879-884.
 58. Suter PM. Nebulised heparin: a new approach to the treatment of acute lung injury? *Crit Care* 2008;12:170.
 59. Bai S, Ahsan F. Inhalable liposomes of low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Pharm Sci* 2010;99:4554-4564.
 60. Enkhbaatar P, Herndon DN, Traber DL. Use of nebulized heparin in the treatment of smoke inhalation injury. *J Burn Care Res* 2009;30:159-162.
 61. Markart P, Nass R, Ruppert C, Hundack L, Wygrecka M, Korfei M, et al. Safety and tolerability of inhaled heparin in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010;23:161-172.
 62. Singh BS, Sadiq HF, Noguchi A, Keenan WJ. Efficacy of albuterol inhalation in treatment of hyperkalemia-in premature neonates. *J Pediatr*. 2002;141:16-20.