

---

# Nebülizatörlerin Bronkodilatasyon Amacı Dışındaki Kullanımları

Metin Görgüner

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

---

## ÖZET

Nebülizatörler daha çok obstrüktif hava yolu hastalığına sahip hastalarda bronkodilatasyon amacıyla yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar. Bunun dışında özellikle son yıllarda antimikrobik ya da antineoplastik ajanlar, mukolitikler, lokal anestetikler, morfin, insülin, sürfaktan, antiproteazlar, aşular, nikotin gibi ilaçların inhalasyon yolu ile uygulandıkları çalışmalar da mevcuttur. Derleme türündeki bu çalışmada nebülizatörlerin gerek günümüzde gerek gelecekte bronkodilatasyon amacı dışındaki belli başlı terapötik kullanımlarından bahsedilmeye çalışılacaktır.

Anahtar sözcükler: nebülizatör, tedavi, gelecek

*Toraks Dergisi, 2002; Ek 3(2):35-40*

## ABSTRACT

### Use of Nebulizers for Medications other than Bronchodilation

Nebulizers have been widely used for bronchodilation in patients with obstructive airway disease. There are also many studies with some nebulised drugs other than bronchodilator agents such as antimicrobial or antineoplastic agents, mucolytics, local anesthetics, morphine, insulin, surfactant, antiproteases, vaccines and nicotine in recent years. In this review, it is aimed to discuss the principal therapeutic use of nebulizers for medications other than bronchodilation now and in the future.

Key words: nebulizer, therapy, future

---

## GİRİŞ

Nebülizatörler günümüzde daha çok obstrüktif hava yolu hastalığına sahip hastalarda bronkodilatasyon amacıyla yaygın bir şekilde kullanılmakla birlikte, klinik tıpta daha nadir olarak bronkodilatasyon amacı dışında kullanıldıkları alanlar da vardır. Derleme türündeki bu çalışmada, nebülizatörlerin gerek günümüzde gerekse gelecekte bronkodilatasyon amacı dışındaki belli başlı terapötik kullanımlarından bahsedilmeye çalışılacaktır. Tablo I'de nebülizatörlerin günümüzde, Tablo II'de ise gelecekte klinik tıptaki kullanımları özetlenmiştir [1].

## NEBÜLİZATÖRLERİN GÜNÜMÜZDEKİ KULLANIMLARI

### A. Tanı amaçlı kullanımları

Nebülizatörler bronş hiperreaktivitesi ya da reversibilitesi olan obstrüktif hava yolu hastalığı bulunan hastalarda tanı amaçlı olarak kullanılmaktadır. Bilindiği gibi, bronş hiperreaktivitesi tayininde bir ölçülü dozimetre aracılığı ile farklı dozlarda uygulanan histamin ya da metakolin kullanılmakta ve reaktivitenin derecesi tayin edilebilmektedir. Yine obstrüktif hava yolu hastalığında obstrüksiyonun reversibl olup olmadığının gösterilmesinde kullanılan beta adrenerejik ilaçlar bir nebülizatör aracılığı ile uygulanabilir. Tanı amaçlı balgam çıkaramayan hastalarda genellikle 3N NaCl kullanılarak yapılan balgam indüksiyonu oldukça yararlı olmaktadır. Nebülizatörler, bronkoskopik inceleme öncesinde hava yollarında lokal anestetik etki sağlamak için de kullanılmaktadır.

---

Yazışma adresi: Doç. Dr. Metin Görgüner  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum P.K. 121 25020  
Telefon: (0442) 316 63 33/2032  
e-posta: gorguner@anet.net.tr

**Tablo I. Nebülizatörlerin günümüzde klinik tıpta kullanımları****Tanı**

Hava yolu reaktivitesi (histamin, metakolin)  
Hava yolu reversibilitesi (bronkodilatörler)  
Balgam indüksiyonu (3N NaCl)  
Bronkoskopi öncesi lokal anestezi (lidokain-HCl)

**Akciğer fizyolojisi**

Ventilasyon (KMAÇ 2-3 mikron)  
Epitelial permeabilite (<sup>99m</sup>Tc-DTPA; KMAÇ <1 mikron)

**Tedavi**

Bronkodilatörler  
Antimikrobik ajanlar (pentamidin, ribavirin, aminoglikozidler vs.)  
Kortikosteroidler  
Mukolitikler (rhDNaz, serum fizyolojik, N-asetilsistein)  
Lokal anestetikler (lignokain, bipuvikain)  
Morfin

**KMAÇ:** kitle medyan aerodinamik çap; **DTPA:** dietilentriamin pentaasetik asit; **DNaz:** deoksiribonükleaz

**Tablo II. Nebülizatörlerin gelecekte klinik tıpta kullanımları**

Bronkodilatörler  
İnsülin  
Sülfaktan  
Antiproteazlar  
Nikotin  
Aşılar  
Gen tedavisi  
Kanser kemoterapisi

**B. Akciğer fizyolojisi çalışmalarındaki kullanımları**

Nebülizatörler akciğerlerde ventilasyon ölçümü çalışmalarında kullanılmaktadır. Yine <sup>99m</sup>Tc ile işaretli dietilentriamin pentaasetik asit (DTPA) kullanılarak yapılan epitelyal permeabilite tayininin, sınırlı klinik kullanım alanı olmakla birlikte HIV ile infekte hastalarda gelişen *Pneumocystis carinii* pnömonisinin (PKP) erken tanısında faydalı olabileceği ve belki de fibrozan alveolit gibi diffüz parenkimal akciğer hastalıklarında prognoz tayini yönünden önceden fikir verebileceği ileri sürülmektedir. [1] Bu tip çalışmalarda kullanılan aerosol partikülünün kitle medyan aerodinamik çapı (KMAÇ) önemlidir. KMAÇ, ilacın hava yollarında impaksiyonundan ziyade akciğer parenkiminde konsantrasyon olması için gerekli olan bir ölçüttür [2].

**C. Tedavi amaçlı kullanımları****1. Bronkodilatörler**

Nebülizatörler günümüzde daha çok obstrüktif hava yolu hastalığına sahip hastalarda bronkodilatasyon amacıyla yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak bu derlemede, esas olarak nebülizatörlerin bronkodilatasyon amacı dışındaki bazı terapötik amaçlı kullanımlarından bahsedileceği için bu konuya değinilmeyecektir.

**2. Antimikrobik ajanlar**

**a. Aerosolize pentamidin:** Gerek edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS) gerek çeşitli nedenlere bağlı olarak

bağışıklığı baskılanmış olan olguların sayısındaki artışa paralel olarak, edinsel PKP tanısı konulan olguların sayısında son yıllarda giderek bir artış gözlenmektedir.

PKP'de trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) veya intravenöz (İV) pentamidin tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmakla birlikte, özellikle AIDS'li hastalarda yan etkiler yaygındır. Bu nedenle, hem profilaktik hem de terapötik bir ajan olarak aerosolize pentamidin kullanımı son zamanlarda ilgi çekici bir araştırma konusu olmuştur. Hafif PKP'nin tedavisinde etkilidir ve iyi tolere edilir. Bununla birlikte, etkisi İV pentamidin kadar iyi değildir, nüks oranları daha yüksektir [3]. Günümüzde PKP'nin standart tedavisinde tercih edilmez. PKP'nin primer ya da sekonder profilaksisinde daha faydalıdır. Respigard II nebülizer (Marquest, Englewood, Colo) ile 300 mg/4 haftalık bir dozda ilk PKP episodunu %60-70 oranında önlediği gösterilmiştir [4]. Yine Fisoneb nebülizer (Fisons Corp., Rochester, NY) ile iki haftalık bir sürede 5 kez 60 mg/lık bir dozu takiben 60 mg/2 haftalık bir tedavi sekonder profilaksiste önerilmektedir [5]. Aerosolize pentamidin tedavisi ile ilgili az sayıda büyük kontrollü çalışmalarda, yalnızca yukarıda bahsedilen iki nebülizatör cihazının kullanıldığı görülmektedir.

Oral TMP-SMX ile aerosolize pentamidini profilaktik etki ve toksisite açısından karşılaştıran çalışmalarda, TMP-SMX'in etkisinin belirgin olarak daha üstün, buna karşılık pentamidinin yan etkilerinin çok daha az olduğu bulunmuştur [6]. Nükslerin daha çok üst akciğer alanlarında görülmesi nedeniyle aradaki etkinlik farkının inhalasyon tedavisi sırasında ilacın apikal bölgede birikiminin daha az olmasından kaynaklanabileceği, bu nedenle "sırtüstü yatar" pozisyonda inhalasyon tedavisinin uygulandığı çalışmalar yapılması gerektiği üzerinde durulmaktadır [7].

İV pentamidin tedavisinde hipoglisemi, lökopeni, nefrotoksisite gibi ciddi yan etkiler görülebilmeye karşılık, aerosolize pentamidin tedavisinde toksisite oranı çok daha düşüktür. En sık görülen yan etkiler öksürük ve bronkospazmdir ve genellikle sigara içenler ve bronş aşırı duyarlılığı olanlarda daha yaygındır [4].

**b. Aerosolize ribavirin:** Respiratuar sinsisyal virüs (RSV), özellikle küçük bebeklerde ve altta yatan kronik bir hastalığı olan çocuklarda alt solunum yolu hastalığının en önemli nedenidir. Aerosolize ribavirin RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) tedavisinde 1986 yılında FDA tarafından onaylanmış ve bundan sonra çoğu bebeklerde yapılmış çalışmalarda hastalığın şiddeti, oksijenasyon ve viral yayılımında düzelmeler, ayrıca mekanik ventilasyon ve hastane yatış süresinde azalmalar gözlenmiştir [8]. Erişkinlerde RSV enfeksiyonu nadir olduğundan yapılan çalışmalar az olmakla birlikte bu grupta da etkili olduğuna dair bulgular vardır [9]. Öte yandan influenzal enfeksiyonlarda da faydalı olabileceği söylenmektedir [10].

Aerosolize ribavirin genellikle 3-7 gün boyunca 12-18 saat/gün devamlı olarak uygulanır [10]. Akciğerlerdeki birikim ve lokalizasyon yaş, cinsiyet ve vücut ısısı ile değişebileceğinden doz ayarlaması gerekebilir [10].

Tedavi sırasında en sık karşılaşılan yan etkiler cilt döküntüsü ve hafif bir bronkospazmdir. Deneysel hayvan çalışmalarında mutajenite ve teratojenite de gösterilmiştir [11].

**c. Aerosolize aminoglikozidler:** Aerosol antibiyotiklerin üç temel endikasyonu; 1) *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonunu önlemek 2) Akciğer hastalığının alevlenmelerini azaltmak 3) Akciğer fonksiyonlarını devam ettirmek ve İV antibiyotik ihtiyacını en aza indirmektir [12]. Günümüzde daha çok kistik fibroz (KF) ve bronşiektazide kullanılmaktadırlar [12-14].

Aminoglikozidler aerosolizasyonda bioaktif kaldıkları ve epitelyal yüzeylerden emilimleri zayıf olduğu için bronşiyal sekresyonlarda yüksek konsantrasyonlara ulaştıklarından, özellikle KF'li hastalar üzerinde en yoğun çalışılan gruptur [14]. İlk çalışmalar 1980'li yılların başında gentamisin ve karbenisilin ile yapılmıştır. Bu çalışmalarda genel olarak olumlu sonuçlar elde edilmiş olmakla birlikte, olgu sayıları azdır ve uygun kontrol grupları seçilmemiştir. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda ise tobramisin kullanılmıştır. Tobramisin ile genel olarak KF'li hastaların akciğer fonksiyonlarında düzelme (FEV<sub>1</sub>'de ortalama %12), balgamdaki *P. aeruginosa* yoğunluğunda azalma, hastane yatış süresinde azalma, diğer antipsödomonas etkili antibiyotiklerin kullanımında azalma saptanmıştır [14].

**d. Aerosolize polimiksinler:** Polipeptid antibiyotiklerin de mukozal yüzeylerden emilimleri zayıf olduğundan, aerosol tedavi ile solunum sisteminde yüksek konsantrasyonlara ulaşabilirler. Günümüzde kolistin KF'li hastalarda, özellikle Avrupa'da çok tercih edilen bir ilaçtır. *P. aeruginosa*'ya çok nadiren direnç gelişmesi önemli bir avantajdır. Genellikle iyi tolere edilir, ancak kronik kullanımda nadiren "wheezing" ve göğüste sıkışma hissi ortaya çıkabilir [12,14].

**e. Aerosolize beta-laktamlar:** Aerosolize beta-laktamların

etkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır. Bir çalışmada aerosolize karbenisilin + gentamisin ile altı aylık uygulama sonucunda akciğer fonksiyonlarında anlamlı düzelme ve hastanede yatış süresinde azalma saptanmıştır [15]. Bununla birlikte aynı solüsyonda uyumsuz oldukları da bilindiğinden gentamisin inaktivasyonu ortaya çıkabilir [14]. Ayrıca, hafif-orta akciğer hastalığı olan hastalarda aerosolize sefaloridin kullanılmış ve herhangi bir yararlı etkisi bulunmamıştır [16].

### 3. Kortikosteroidler

Günümüzde inhale kortikosteroidlerin persistan astımlı hastaların profilaktik tedavisindeki yeri tartışılmazdır. Bununla birlikte, nebülize kortikosteroidlerin etkinliği ile ilgili olarak yayınlanmış geniş randomize kontrollü çalışmalar yoktur.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda inhale kortikosteroidlerin yeri henüz tartışmalıdır.

KF'li hastalarda inhalatörler ile ilgili birkaç kontrollü çalışma olmasına rağmen, nebülize kortikosteroid kullanımı üzerine çalışma bulunmamaktadır [17].

### 4. Mukolitikler

**a. Rekombinant insan DNaz (rhDNaz):** İnflamasyonda balgam viskozitesinin büyük ölçüde nötrofillerden kaynaklanan deoksiribonükleik asite (DNA) bağlı olarak arttığı bilinmektedir. Bu nedenle balgam klirensi için mukolitik bir ajan olarak deoksiribonükleaz (DNaz) kullanılması düşünülmüştür. Sığır pankreatik enzimi kullanılan ilk çalışmalarda kısmen başarılı sonuçlar alınmış olmakla birlikte, birtakım alerjik reaksiyonlar da bildirilmiştir. Son zamanlarda geliştirilen rhDNaz *in vitro* olarak balgam viskozitesini azaltmaktadır. Özellikle KF'li hastalarda respiratuar enfeksiyonlarda azalma ile birlikte spirometrik parametrelerde %10-15 düzeyinde, küçük ama kalıcı bir düzelme gözlenmiştir. Bronşiektazili hastalarda da kullanılabileceği yönünde bulgular vardır [12, 17].

Bugün için tedavide karşılaşılan bir sorun; ultrasonik nebülizatörlerin proteini denatüre etmesi nedeniyle söz konusu bu enzimi etkisiz kılmasıdır. Bu nedenle etkili bir tedavi için yüksek akım oranları ile birlikte jet nebülizatörler önerilmektedir [12].

**b. Serum fizyolojik:** %0.9'luk NaCl ile nebülizasyonun özellikle bronşiektazili hastalarda ekspektore edilen balgam miktarını belirgin olarak artırdığı gösterilmiştir [13].

**c. N-asetilsistein:** Nebülize N-asetilsisteinin mukolitik etkisi olduğu bilinmesine rağmen, bronşiektazili hastalarda kullanımı ile ilgili yayınlanmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır [13].

### 5. Lokal anestezikler

Palyatif tedavide nebülize lignokain kullanımı öksürük semptomunun azaltılmasında oldukça etkilidir. Bu durum kapsa-

isin ile oluşturulan öksürük üzerinde yapılan laboratuvar çalışmalarıyla da gösterilmiş olmakla birlikte, tedavinin dozu ve sıklığı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır, ayrıca bipuvikainin etkisinin daha iyi olup olmadığı da bilinmemektedir [1]. Öte yandan, kanserli hastalarda serum fizyolojik ile karşılaştırıldığında nebülize lignokainin yararlı bir etkisi gösterilememiştir [18]. Multipl skleroz ya da motor nöron hastalığı olan hastalarda yatmadan önce bir doz nebülize lokal anestezi uygulaması, hipofarenkste sekresyon birikimine bağlı gelişen öksürüğün azaltılmasında oldukça faydalı olabilmekte, ancak bu sırada aspirasyon riski de artabilmektedir [18]. Tekrarlanan dozlardan sonra bronkospazm görülebilmektedir. Astımlı hastalarda tedaviden önce bronkodilatör kullanımı önerilmektedir [18].

## 6. Morfin

Nebülize morfinin muhtemelen merkezi etki ile nefes darlığı semptomunu azalttığı öne sürüldükten sonra bu konuya ilgi artmıştır [1]. Ancak, yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. KOAH'lı hastalarda nefes darlığını azalttığına ilişkin yalnızca bir çalışma yayınlanmış iken, sonraki çalışmalar bunu desteklememiştir [18]. Aynı şekilde, kansere bağlı nefes darlığında da yararlı olduğu, özellikle lenfanjitis karsinomatozalı hastalarda önerilebileceği iddia edilmesine rağmen [18], randomize plasebo kontrollü bir çalışmada yararlı etkisi gösterilememiştir [19].

Değişik morfin türevi ilaçlar kullanılmakla birlikte, morfin ve diamorfin en çok tercih edilenlerdir. Fentanilin bronkospazm yapıcı etkisi daha azdır. Morfin-6-glukuronid, kodein ve hidromorfon da kullanılabilir. Ancak, çoğu ülkede bu ilaçların nebülize formları bulunmamaktadır. Ayrıca, en uygun başlangıç dozu ve tedavi şeması ile ilgili olarak da herhangi bir görüş birliği yoktur [18].

Nebülize morfinin günümüzde ağrı tedavisinde yeri yoktur. Oral, rektal ya da subkutan yol öncelikle tercih edilmektedir [18].

## NEBÜLİZATÖRLERİN GELECEKTEKİ

### KULLANIMLARI

#### 1. Bronkodilatörler

Günümüzde oldukça spesifik ve güçlü lökotrien D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>) antagonistleri mevcuttur ve bunların aerosolize formları üzerinde çalışılmaktadır. İn hale LTD<sub>4</sub> reseptör antagonistlerinin özellikle egzersize ve aspirine bağlı astımın profilaksisinde klinik olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, oral LTD<sub>4</sub> antagonistlerinin aksine, bronkokonstriksiyonun sadece erken fazını inhibe etmektedirler. Bu durum, ilacın inhale şekilde uygulandığı zaman farmakokinetiğinin değiş-

mesi ve oral yoldan farklı olarak çok daha kısa bir etki süresi göstermesi ile açıklanmaya çalışılmaktadır [20].

Astım tedavisinde inhale bradikinin antagonistleri ve prostaglandin E<sub>2</sub> ile ilgili çalışmalar da yapılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır [21,22].

İnhale furosemidin egzersiz, hipertonic tuzlu eriyik, distile su ile oluşan bronkokonstriksiyon ile alerjene bağlı erken ve geç faz yanıtlarını önlediği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiş olmakla birlikte, bu koruyucu etki histamin ile oluşturulan bronkokonstriksiyon ya da kapsaisin ile oluşturulan öksürük üzerinde etkili olamamaktadır. Furosemidin Henle kulpunun çıkan kolunda Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> iyon alışverişini inhibe ettiği bilinmektedir ve etki mekanizmasının muhtemelen solunum yollarında epitelial hücre düzeyinde ozmotik veya iyonik ortamın kontrolü ve bunun sonucunda mediatör salınmasını etkileyerek gerçekleştirdiği üzerinde durulmaktadır [23].

İnhale heparinin, furosemid gibi histamin ile oluşturulan bronkokonstriksiyonu etkilememesine rağmen, egzersiz astımını önlediği gösterilmiştir. Heparinin alerjik koyunlarda alerjene bağlı hızlı cilt reaksiyonu ve akut bronkokonstriktör yanıtı önlediği de bulunmuştur. Etki mekanizmasının doğrudan düz kaslar üzerindeki etkiden ziyade, mediatör salınmasının düzenlenmesi ile ilişkili olduğu sanılmaktadır [24].

#### 2. İnsülin

Diyabetli hastalarda insülinin alternatif yollardan uygulanabilmesi yıllardır merak konusu olmuştur. Akciğerler, geniş emilim yüzeyi, zengin vaskularizasyonu ve gastrointestinal sistemin aksine düşük ekstrasellüler enzimatik aktiviteye sahip olması gibi nedenlerle protein ve peptid yapısındaki maddelerin aerosol kullanımı için uygundur.

Aerosolize insülinin intranasal olarak uygulandığı bir çalışmada plazma glukoz düzeylerinin normal bireylerde yaklaşık %50, diyabetlilerde hızlı bir düşme gösterdiği saptanmıştır [25].

Aerosolize insülin ile yapılmış ilk çalışmalarda plazma glukoz düzeyi üzerindeki etki yetersiz bulunmuş olmakla birlikte, insülin bağımlı olmayan diyabetlilerde daha küçük insülin partiküllerinin düşük inspiratuar akım hızlarında uygulandığı daha sonraki bir çalışmada larenks altında %79'luk bir birikim ve plazma glukoz düzeyinde ortalama %55'lik bir azalma saptanmıştır [26]. Bu bulgularla aerosolize insülinin gelecekte subkutan enjeksiyonların yerini alabileceği ileri sürülmektedir. Öte yandan bu uygulama şeklinin etki süresi, insülin bağımlı diyabetlilerdeki etkisi ve altta yatan bir akciğer hastalığı varsa ilacın absorpsiyonu üzerine etkisi gibi konular henüz tam olarak bilinmemektedir.

#### 3. Sürfaktan

Sürfaktanın intratrakeal instillasyonu 1980'lerin sonundan

beri respiratuar distres sendromlu (RDS) infantlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Aerosolize sürfaktan ile ilgili ilk çalışmalarda başarısız sonuçlar bildirilmiş olmasına rağmen, ilacın intratrakeal instillasyona göre daha iyi bir pulmoner dağılım sağlaması, daha küçük dozlar gerektirmesi gibi avantajları ve özellikle hayvan çalışmalarında gaz alışverişi ile dinamik komplemanı düzeltmesi nedeni ile hem RDS'li bebeklerde hem de akut respiratuar distres sendromlu (ARDS) erişkinlerde son zamanlarda yeniden ilgi konusu olmuştur. Aerosolize sürfaktanın ARDS tedavisindeki bir dezavantajı, akciğerlerde daha ciddi hasar gören bölgelerde, daha az hasarlı bölgelere göre daha az birikim göstermesidir [27].

#### 4. Antiproteazlar

Alfa<sub>1</sub>-antitripsin (AAT) eksikliği olan hastalarda parenteral yoldan uygulanan rekombinan AAT ile serum antiproteaz düzeyi yükseltilebilmektedir. Antiproteaz tedavinin, AAT eksikliği olan hastalar dışında ARDS, kronik bronşit, amfizem ya da KF gibi proteazların rol oynadığı diğer akciğer hastalıklarında da kullanılabilirliği düşünülmektedir. Aerosolize AAT uygulaması ile elde edilen sonuçlar da olumludur ve bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Bununla birlikte gerek parenteral gerekse aerosolize yolun uzun süreli etkileri yerince bilinmemektedir [28].

Aerosolize nötrofil elastaz inhibitörleri ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır [29].

#### 5. Nikotin

Günümüzde sigara kullanımı önemli bir halk sağlığı sorunudur. Aerosolize nikotinin sigarayı bıraktırma yöntemleri içerisinde yer alabileceği ileri sürülmektedir. Sigara içenlerde yapılan çalışmalarda, aerosolize nikotin inhalasyonunu takiben 2-3 dakika içerisinde plazma nikotin düzeyinin doruk seviyelere ulaştığı gösterilmiştir. Bununla birlikte uygulamada bireylerarası değişkenlik ve öksürük görülebilmektedir [30]. Nikotin aerosol aynı zamanda intranasal olarak da verilmiştir [31]. Sakız veya transdermal yol ile verilmesine göre inhalasyon yoluyla kullanımda nikotinin farmakokinetik özellikleri belirgin olarak değişmektedir. Nikotin replasman tedavisinde hangi uygulama şeklinin en iyi yaklaşım olduğu konusu tartışmalıdır [30].

#### 6. Aşılar

Kızamık, influenza, lejyonella türleri gibi bazı virüs ve bakteriler aerosol yol ile bulaştıklarından dolayı, bu enfeksiyöz ajanlara karşı aerosolize aşılar geliştirilmiştir. Kızamık hastalığında yüksek maternal antikör düzeyleri olsa bile, aerosolize aşılama ile solunum sisteminde antikör yanıtı oluşmaktadır. Bununla birlikte, aerosolize aşının subkutan uygulamaya

göre üstün olduğu gösterilememiştir [32]. Aerosolize influenza aşısı ile ilgili bilgiler çok sınırlıdır ve bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Son olarak, *Legionella pneumophila* majör salgısal proteini ile hazırlanmış aerosolize aşının hayvan modellerinde sıvısal ve hücresele bağışıklık yanıtları oluşturduğu gözlenmiştir [33].

#### 7. Gen tedavisi

Biyoteknolojideki son ilerlemeler gen tedavisi stratejilerinde gelişmelere yol açmıştır. Özellikle KF ve AAT eksikliği, gen tedavisi için araştırma konusu olan iki önemli kalıtsal hastalıktır. Hava yollarına direkt olarak erişilebilme avantajı genetik maddenin gönderilmesini kolaylaştırmaktadır. Tedavi edici bir genin hava yolu epiteli içerisine doğru gönderilebilmesi için iki farklı yaklaşım geliştirilmiştir. Bunlardan ilkinde adenoviral vektörler, diğerinde ise lipozomlar (lipozom-DNA kompleksi) aracı olarak kullanılmaktadır. Ancak bu tedavi yönteminin çok pahalı olmasının yanı sıra, optimum bir etki elde edilebilmesi için yalnızca inspirasyon sırasında aerosolü gönderecek yeni nebülizatörlerin kullanımını gerektirmesi gibi önemli dezavantajları mevcuttur. Ayrıca etkinlik, etki süresi ve tedavi zamanlaması ile ilgili olarak birçok soru yanıt beklemektedir [12].

#### 8. Kanser kemoterapisi

Akciğer kanserinin tedavisinde antineoplastik ajanların inhalasyon yoluyla verilmesi esasına dayanan nebülizasyon kemoterapisi 1980'li yılların başında ilk defa denenmiş ve oldukça etkin bulunmuş olmakla birlikte, günümüze kadar konu ile ilgili fazla çalışma yapılmamış olduğundan yeterli düzeyde bilgi yoktur [1,34]. Öte yandan son zamanlarda akciğere metastazların biyolojik tedavisinde, aerosolize granülosit makrofaj-koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) kullanımı ile olumlu sonuçlar bildirilmektedir [35].

#### KAYNAKLAR

1. Muers MF. The rational use of nebulizers in clinical practise. Eur Respir Rev 1997;7:189-97.
2. Chantrel G. Therapeutic applications of nebulizers. Eur Respir Rev 2000;10:199-202.
3. Conte JE, Chemoff D, Feigal DW, et al. Intravenous or inhaled pentamidine for treating *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS. Ann Intern Med 1990;113:203-9.
4. Hirschel B, Lazzarin A, Chopard P, et al. A controlled study of inhaled pentamidine for primary prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia. N. Engl J Med 1991;324:1070-83.
5. Montaner JSG, Lawson LM, Gervais A, et al. Aerosol pentamidine for secondary prophylaxis of AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. Ann Intern Med 1991;114:948-53.
6. Schneider MME, Hoepelman AIM, Eeftinck Schattenkerk JKM, et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiencyvirus infection. N Engl J

- Med 1992;327:1836-41.
7. O'Doherty MJ, Thomas SH, Page CJ, et al. Does inhalation of pentamidine in the supine position increase deposition in the upper part of the lung? *Chest* 1990; 97:1343-8.
  8. Hall CB, McBride JT, Gala CL, et al. Ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in infants with underlying cardiopulmonary disease. *JAMA* 1985;254:3047-51.
  9. Aylward RB, Burdge CR. Ribavirin therapy of adult respiratory syncytial virus pneumonia. *Arch Intern Med* 1991;151:2303-4.
  10. Knight V, Gilbert BE. Aerosol treatment of respiratory viral disease. *Lung* 1990;168(suppl):406-13.
  11. Snell NJC. Economic and long-term benefits of ribavirin therapy on respiratory syncytial virus infection. *Lung* 1990; 168(suppl): 422-9.
  12. Geddes DM. Nebulized therapy and cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* 1997;7:173-6.
  13. Currie DC. Nebulizers for bronchiectasis. *Thorax* 1997;52(Suppl 2):S72-4.
  14. Campbell PW, Saiman L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1999;116:775-88.
  15. Hodson ME, Penketh ARL, Batten JC. Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 1981;2:1137-9.
  16. Nolan G, McIvor P, Levison H, et al. Antibiotic prophylaxis in cystic fibrosis: inhaled cephaloridine as an adjunct to oral cloxacillin. *Pediatr* 1982;101:626-30.
  17. Conway SP, Watson A. Nebulised bronchodilators, corticosteroids, and rhDNase in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997;52(Suppl 2):S64-8.
  18. Ahmedzai S, Davis C. Nebulised drugs in palliative care. *Thorax* 1997;52 (Suppl 2):S75-7.
  19. Davis CL, Penn K, A'Hern R, et al. Single dose randomised controlled trial of nebulised morphine in patients with cancer-related breathlessness. *Palliat Med* 1996;10:64-5.
  20. O'Shaughnessy KM, Taylor IK, O'Connor B, et al. Potent leukotriene D<sub>4</sub> receptor antagonist ICI 204,219 given by the inhaled route inhibits the early but not the late phase of allergen-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1431-5.
  21. Wirth KJ, Gehring K, Scholkens BA. Effect of Hoe 140 on bradykinin-induced bronchoconstriction in anesthetized guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:702-6.
  22. Pavord ID, Wong CS, Williams J, et al. Effect of inhaled prostaglandin E<sub>2</sub> on allergen-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:87-90.
  23. Bianco S, Pieroni MG, Refini RM, et al. Protective effect of inhaled fluticasone on allergen-induced early and late asthmatic reactions. *N Engl J Med* 1989;321:1069-73.
  24. Bowler SDL, Smith SM, Lavercombe PS. Heparin inhibits the immediate response to antigen in the skin and lungs of allergic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:160-3.
  25. Salzman R, Manson JE, Griffing GT, et al. Intranasal aerosolized insulin. Mixed meal studies and long-term use in type I diabetes. *N Engl J Med* 1985;312:1078-84.
  26. Laube BL, Georgopoulos A, Adams GK. Preliminary study of the efficacy of insulin aerosol delivered by oral inhalation in diabetic patients. *JAMA* 1993;269:2106-9.
  27. Lewis JF, McCaig L. Aerosolized versus instilled exogenous surfactant in a nonuniform pattern of lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1187-93.
  28. Stockley RA. Alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency: what next? *Thorax* 2000;55:614-8.
  29. Vogelmeier C, Buhl R, Hoyt RF, et al. Aerosolization of recombinant SLPI to augment antineutrophil elastase protection of pulmonary epithelium. *J Appl Physiol* 1990;69:1843-8.
  30. Burch SG, Erbland MB, Gann LP, et al. Plasma nicotine levels after inhalation of aerosolized nicotine. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:955-7.
  31. Pomerleau OF, Flessland N, Pomerleau SDL, et al. Controlled dosing of nicotine via an intranasal nicotine aerosol delivery device (INADD). *Psychopharmacology* 1992;108:519-26.
  32. Sabin AB, Arechiga AF, deCostro JF, et al. Successful immunization of infants with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccine. *JAMA* 1984;251:2363-71.
  33. Blander SJ, Horwitz MA. Vaccination with the major secretory protein of *Legionella pneumophila* induces cell-mediated and protective immunity in a guinea pig model of Legionnaires disease. *J Exp Med* 1989;169:691-705.
  34. Tatumura T, Koyama S, Tsujimoto M, et al. Further study of nebulisation chemotherapy, a new chemotherapeutic method in the treatment of lung carcinomas: fundamental and clinical. *Br J Cancer* 1993;68:1146-9.
  35. Anderson PM, Markovic SN, Sloan JA, et al. Aerosol granulocyte macrophage colony stimulating factor: a low toxicity, lung specific biological therapy in patients with lung metastases. *Clin Cancer Res* 1999;5:2316-23.

