

Astım Tedavisinde İnhalasyon Teknikleri

Bilun GEMİCİOĞLU*

* Prof.Dr.,İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Öğr.Üy., İSTANBUL

Bronş astımı olan olgularda giderek önem kazanan inhalasyon tedavisinin temeli ilaçların aerosol halinde verilebilmesi esasına dayanır. Aerosoller astımda hem tetiği çeken bir iritan olarak hem tanıda provokasyon testlerinde kullanılarak, hem de tedavi amaçlı olmak üzere önemli rol oynarlar (1). Aslında inhalasyon tedavisinin milattan önce 3000 yıllarında Sümer, Mezopotamya, Babil Uygarlıklarında Şaman kabileleri tarafından yasemine benzer datura bitkisi dumanından (atropine benzer bir madde) yapıldığına dair belgeler bulunmaktadır (2). Ancak tedavide kullanılışı, 1849'da ilk sıvı püskürtücülerin, 1900'lerde el ne-bulizerlerinin bulunuşu ile gündeme gelmiştir. 1935'de ilk inhale semptomimetik kullanımı, 1950'de de basınçlı ölçülü doz inhalerlerinin bulunuşu ile astım tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır (3).

İnhalasyon yolunun oral veya parenteral yola göre daha avantajlı olması ilacın aktivitesini göstermesi istenilen yerde birikerek etkinin hızlı başlaması ve böylece daha az ilacın kullanılıp yan etkilerin daha az görülmesi ve kullanım kolaylığından kaynaklanmaktadır. Yapılan çalışmalarda inhalasyon yolu, oral ve subkutan yol karşılaştırılarak, inhalasyon yolunda etkinin erken başladığı ve uzun süreli devam ettiği gösterilmiştir (1,4). Antiastmatik ilaçların tüm büyük gruplarının aerosol formları mevcuttur. Bunlar arasında semptomimetikler, antikolinergikler, steroidler ve kromonlar yer alır. İn hale edildiğinde irritatif olan teofilinin inhalas-

yonla alınması uygun görülmemektedir. Lökotrien reseptör antagonistleri de oral yolla kullanılan ilaçlar olarak formüle edilmişlerdir.

İnhale edilen bir ilacın etkinliği, hava yolları duvarında biriken miktarına bağlıdır. Ağızda birikmesi bir etkinlik sağlamazken, santral birikim büyük hava yollarında etkiye örneğin genişlemeye neden olur. Periferik birikim küçük hava yollarını etkiler. Alveolde birikim ise çoğunlukla çözünebilen aerosolün kan dolaşımına geçmesi ile sonuçlanır. Sadece istenen periferik hava yollarında birikim olması mümkün değildir. Depolanma yeri, partikül büyüklüğü ve soluma şekli ile biriken yerler bir miktar değişse de bazı yerlerde depolanma olması kaçınılmazdır (1).

Akciğerlerde depolanma olmasında üç önemli mekanizma rol oynar: inertlik, sedimantasyon ve diffüzyon (1). Bu mekanizmaların yanı sıra; hava yolu anatomisi, solunum şekli, partikül çapı, nem doygunluğu ve hastalıklar rol oynar. Bu mekanizmalar ve özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

İnertlik

Momentum kavramı ile açıklanabilir. Büyük hava yollarında büyük partiküllerin kalacağı esasına dayanır. Laminer akımın olduğu yerlerde partikül kalabilir. Egzersiz veya hiperventilasyon sırasında oluşan türbülans partikül birikimini artırabilir (1).

Sedimantasyon

Soluk tutma veya yavaş soluk alma sırasında yer çekiminin etkisi ile küçük hava yollarında küçük partiküllerin zamana bağlı olarak çökmesidir (1).

Yazışma Adresi: Dr.Bilun GEMİCİOĞLU
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları AD, İSTANBUL

Tablo 1. Akciğerlerde partikül depolanma mekanizmaları (1)

	İnertlik	Sedimentasyon	Diffüzyon
Partikül çapı	Büyük partiküller >5 mikron	Orta çaplı partiküller 1-6 mikron	Küçük partiküller <1 mikron
Anatomik yer	Ağız, burun, farenks, büyük hava yolları	Küçük hava yolları	Terminal hava yolları, alveoller
Akım hızı	Yüksek akım hızı	Düşük akım hızı ve nefes tutma	Çok düşük akım hızı ve nefes tutma

Diffüzyon

Terapötik aerosollerin birikiminde önemi yoktur (1)

Hava Yolu Anatomisi

Hava akım hızını ve türünü belirler. Larenksteki jet akım trakeada türbülân olur. Bu durum partiküllerin trakea duvarına çarpmasını ve tutunmasını kolaylaştırır. Akciğer volümündeki azalma ise hava yolu çapını enine arttırdığı için depolanmayı da çoğaltır ve yerini periferden santrale kaydırır (1).

Partikül Boyutu

Aerodinamik çap ile ifade edilir. Aerodinamik çap büyüdükçe diffüzyon azalır, inertlik artar. Çok küçük olanlarda gaz gibi davranıp ekspirium ile atılabilirler. Bu nedenle inhalasyon tedavileri için en uygun çap 1-7 mikron olarak belirtilmektedir (1,5).

Nem Doygunluğu

Hava yollarında ilerleyen partiküllerin boyutunda dinamik bir değişim olur. % 100'lere varan nemliliğe erişinceye kadar su alıp büyürler. Nem doygunluğu az aerodinamik çapı küçük partiküller kullanıldığında, bu partiküller üst hava yollarını kolayca geçer ve aşağı solunum yollarında çapları büyüyerek tutulurlar. Nem doygunluğu az fakat aerodinamik çap büyükse yukarı solunum yollarında nem alarak daha da büyür ve santralde birikirler. Hava yollarında sıvı tabaka serum ile isoozmotiktir. Eğer inhaler partikül hiperozmotik ise sıvı çeker, büyür, hipoozmotik ise sıvı verir küçülür. Yani ideali isoosmotik olmasıdır (1).

Solunum Şekli

Solunum şekli partikül depolanmasında çok önemlidir. Dakika volümü partikül sayısını, akım

hızı ise partikül tutulumunu etkiler. Tidal volüm arttığında alveole ulaşan hava oranı artar. Akım hızı artınca ise partiküller hava yollarında daha az, alveolde daha uzun süre kalırlar. Bunlar 5 mikrondan küçük partiküllerin alveollere ulaşması ve burada çökmesini artırır. Aynı olaylar 5 mikrondan büyük olanlarında larinkste tutulumunu artırır. Ölçülü doz inhaleri kullanımı için ideal olan fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK) veya rezidüel volüm (RV) düzeyinde solunuma başlama ve 1 L/san. altında bir akım hızı ile solunum devamıdır. (1,5).

Hastalıklar

Solunum yolu hastalıklarında genelde düzensiz bir dağılım gözlenir. Bu da inspire edilen partiküllerin dağılımını etkiler. Akım hızı 1L/sn'nin altında olduğunda, inspirasyon havası gerek normal gerekse tıkalı bronşa eşit olarak dağılıbilir. Aynı zamanda obstrüksiyon bölgesinde lineer ve türbülân akımlar birlikte rol oynayarak "Sıcak noktalar" denilen lokal birikimlere de neden olurlar. Sonuç olarak ekspirasyon akımının azalması ve dinamik hava yolları kompresyonu bronşit ve amfizemli hastalarda partikül depolanmasını normal kişilere göre daha da artırır (1,5,6).

İnhalasyon Cihazları

İnhalasyon tedavisi için farklı kullanım şekilleri mevcuttur. İnhalasyon yolu ile tedavide ilacın nasıl kullanılacağı fiziksel özelliklerine bağlıdır. İlaç suda çözülüyorsa ODİ veya nebülizatörler yolu ile suda çözülmüyorsa ODİ veya kuru toz inhalatörü (KTİ) yolu ile kullanılabilirler (7).

Nebülizatörler

Terapötik madde solüsyonlarından damlacıklar oluştururlar. Jet ve ultrasonik olmak üzere iki tip nebülizatör vardır. Jet nebülizatörlerde damlacıklar basınçlı hava ile sıvının parçalanması esasına dayalıdır.

narak oluşurlar. Ultrasonik nebulizatörlerde ise sıvıyı küçük partiküllere ayırmak için çok yüksek frekanslı ultrasonik vibrasyon kullanılır. İçeri alınan havanın hızı ve volümü aerosolü hazne dışına taşımaya yetecek düzeye erişince küçük partiküller nebulizatörü terk eder, büyükler ise içeride kalarak işleme yeniden dönerler (7,8). Her iki nebulizatör tipinde de damlacıklar neme doymuş olduğundan hava yollarında çapları değişmez. Ayrıca partiküllerin çapları için baffle (engel) düzenide önemlidir (7,8). Geniş ve çok delikli engeller daha küçük partiküller oluştururlar ve daha uzun nebulizasyon süresi gerektirirler. Nebulizasyon esnasında buharlaşmadan dolayı kalan solüsyon iyice konsantre olur ve büyük partiküller oluşur. Bu nedenle ve hastaların kompliansınında düşmesi nedeni ile nebulizasyon süresi önemlidir. Yapılan çalışmalarda on dakika ideal bulunmuştur (7,8). Etkili bir nebulizasyon için hazneye konulan volümün ve cihazın akım hızında rolü vardır. 2ml'lik bir hacim aerosol olarak solüsyonun %50'sini verir. 4ml'de bu oran % 60-80'e; 6ml'de %70-80'e varır. Ancak süre uzadığı için tercih edilen 4ml'dir (7,8,9).

Akım hızı değişik firmalara göre farklılıklar göstermekle birlikte genelde kabul edilen 6L/dak.'dır. Kullanımda yavaş ve derin solunum yapılır. Cihaz devamlı çalıştığı için nefes tutmaya gerek yoktur. Kullanılan ilacın %10-15'i akciğerlere ulaşır. Asıl birikim cihazın birleştirici tüplerinde olur. Acil servis ve hastanelerde nebulizatörlerin kullanılması nedeni ile en iyi yolun nebulizatör kullanımı olduğu düşünülür. Ancak yapılan pek çok çalışmada ÖDİ+spacer kullanımına üstünlüğü gösterilememiştir (10).

Ölçülü Doz İnhaleleri

Terapötik materyali atmosfere salındığı boşlukta damlacıklara şekillendirebilen, ileriye itici gücü bulunan aletlerdir. Şekillenen damlacıklar iticide çözünen ilaçları veya iticide tutulan solid mikropartikülleri içerir. Her iki durumda da az miktarda sıvı salınır. En çok kullanılan sistem tutulan partikülleri basınç altında bırakılmış ve eritilmiş kloroflorokarbon itici (freon) veya diğer iticiler ve surfaktan ile beraber dışarıya salar. Freon ideal bir iticidir. İnerttir, basınç altında kalınca sıvı hale gelir, atmosfere salınınca hızla buharlaşır, eşlik ettiği maddenin ağzın gösterdiği yönde hızla hareket etmesini sağlar (7). Bu ideal özelliklerine rağmen,

dünyadaki ozon tabakasını inceltmekle suçlandıkları için çoğu ülkede soğutma ve diğer endüstriyel işlemlerde kullanılmalarına son verilmiştir. Tıbbi amaçla kullanılmaları, çok az olmasına rağmen, bu nedenle yerlerini başka maddeler almaya başlamıştır.. Surfaktanlar (Lesitin, olein vs) ise stabilizeyi sağlamak ve valf sisteminin çevresinde sürtünmeyi azaltmak için konurlar. Solunum yollarındaki birikimler ve uzun süreli etkileri konusunda henüz bilgiler eksiktir. ÖDİ kullanımında sprey şişesinin ısısı ve içindeki basınç (3.5 Atmosfer) önemlidir. Freon gazı düşük ısılarda buharlaşmadığı için, ÖDİ'de, düşük ısılarda (0 dereceye yakın) partiküller büyür ve inhalasyona uygun aerosol miktarında azalma olur. Yüksek ısılarda (vücut ısısına yakın) partiküller küçük ve solunumla daha iyi alınabilir özelliktedir (7). ÖDİ kullanıldığında önce partiküldeki itici gaz buharlaşır ve partikül küçülür. Hava yollarına girince ise nem doygunluğuna ulaşarak büyür ve periferde tutulur.

ÖDİ'de ilaç serbestleştiğinde partikül çapı büyüktür ve akım hızı çok fazladır. Bu istenmeyen etkileri azaltmak için ÖDİ kullanırken, hasta kompliansını azaltmıyorsa, ağızdan 2-4 cm uzaktan kullanılması önerilmektedir (7). Daha önce de değinildiği gibi depolanmayı etkilemesi bakımından yavaş akım hızları tercih edilmeli ve FRK veya RV seviyesinden itibaren solunuma başlanmalıdır. ÖDİ kullanımında etkili ilacın %10'u akciğerlerde birikir, büyük kısmı ise orofarinks yolu ile mideye geçer (Tablo 2).

Kullanımı; kapak çıkarılır, inhaler sallanır, dik tutulur,baş hafif arkaya eğilir veya düz tutulur,

Tablo 2. ÖDİ kullanılarak inhale edilen bir ilacın dağılımı (7)

%10	Küçük hava yollarında etkili olur
%80	Ağız ve farinks boşluğunda kalır Ağız çalkalanarak atılır Veya Yutularak absorbe olur
%85	İletici hava yollarında tutulur Hava yollarında lokal etki yapar Mukosilier temizleme ile yer değiştirir Absorbsiyon ile kan dolaşımına geçer
%4	Alveollere ulaşır Absorbsiyon ile kan dolaşımına geçer
%1	Ekspirasyonla dışarı atılır.

FRK/RV seviyesine kadar nefes verilir, ağıza yerleştirilir veya 2-4cm uzak tutulur, nefes almaya başlanırken ilaç serbestleştirilir. Yavaş ve derin soluk alma sonunda nefes 10 sn kadar tutulur, nefes dışarıya verilir, ikinci bir kullanımdan önce 1dak. beklenip, aynı işlemler yinelenir.

Ölçülü Valf Sistemli İnhalerler

ÖDİ'lerine benzer. Ancak bir valf mekanizması ile 25-100 ml ilaç çıkışı sağlanmıştır. Çeşitli ürünlerde bu valf mekanizmasının çeşidi farklıdır. Plastik veya çelik olabilir. Kullanımında şu işlemler yapılır: Ağız çıkışındaki kapak çıkarılır ve sallanır. Aletin ağız kısmı aşağıda tutulur. Üstteki mandalı hazır konuma getirilir. Yeterli bir ekspirium sonrası aletin ağız dudaklar arasına alınır. Derin ve düzenli bir inspirium yapılır. İspiriumda alet otomatik olarak bir doz ilaç verecek ve bu arada bir klik sesi duyulacaktır. Nefes ortalama 10 sn tutulduktan sonra yavaş olarak ekspirium yapılmalıdır. İkinci doz için en az 60sn beklendikten sonra aynı işlemler yinelenmelidir. Kullanımı kolaydır. İspiratuar akım çok azaldığında dahi kullanılabilir. El-ağız koordinasyon güçlüğünü elimine eder. Ancak ses çıkarması nedeni ile çocukların zor kullandıkları belirtilmektedir (11).

Spacerler

ÖDİ' nin en önemli dezavantajı, çoğu hasta için bir problem olan el-ağız koordinasyonu zorluğudur. Çeşitli çalışmalarda bu oran %14-74 arasında bulunmuştur (12, 13). Doktorlar ve hemşireler arasında yapılan çalışmalarda da kullanım kusurlarına rastlanmış ve bilgi eksikliği saptanmıştır. (12, 13). Halen bu kullanım zorluğuna bir çözüm olarak 'spacer' adı verilen cihazlar geliştirilmiştir (7). Spacerlerin bu kolaylıklarına ek olarak, hızlı solunumu önlemeleri, partiküllerin buharlaşmalarına zaman tanınmaları, ilacın ağızda birikimini azaltmaları gibi faydaları da vardır (7). Spacerler ağızda depolanan doz miktarını azaltırlar, fakat genellikle akciğerlere verilen dozu aşırı miktarda çoğaltamazlar. Bununla beraber yüzeysel solunumlu, şiddetli akut astım atağındaki kişide ÖDİ için esas olan nefes tutmayı da yapamıyorsa rutin olarak kullanılmalıdır. Bu şekilde verilen semptomimetikler, nebulizatörle verilen kadar etkili olduğundan, acil servis ve hastanelerde kullanılabilirler (7). Bu yararlarına rağmen bazı çalışmacılar

ÖDİ kullanamayan küçük bir hasta grubu dışında gereksiz olduğunu çoğu hastanın gömlek cebine bile girebilen bir cihaz yerine spaceri tercih etmeyeceğini inhalasyon steroidlerine ait mantar enfeksiyonlarının ise basit bir gargara ile önlenebileceği karşıt görüşünü de savunmaktadırlar (7).

Birçok spacer modeli geliştirilmiştir. Aralarında volümleri, inspirasyon havasını ekspirasyon havasından ayıran valf sistemi ve akım hızı belirleyicileri yönünden farklar vardır. Genelde birinin diğerine üstün olduğu gösterilememiştir (7).

İspirEase, İnhalaid, nebuhaler ve aerochamber gibi spacerlerin nemli ekspirasyon havasını, hazneden dışarı atan valf sistemleri vardır. Bu düzenek neme doymamış bir aerosol kullanılsa bile onun nem çekmesini önler. Spacer'lerde volüm büyüdükçe, FEV1'de meydana getirdikleri düzelme de artmaktadır (14).

Spacer kullanılırken yapılan hatalarda (Bir seferde 2'den fazla puf, ilaç serbestleştikten sonra inspirasyon için 2 dakikadan fazla bekleme, çok hızlı inspirasyon sonunda 10sn nefes tutmanın eksik yapılması gibi) volüm ve valf sistemine ilave olarak etkinliği azaltır.

Kullanımı ÖDİ'inde olduğu gibidir. Sadece ÖDİ+spacer birlikte tutularak aynı işlemler yapılır.

Kuru Toz İnhalatörleri (KTİ)

Uzun yıllar boyunca kullanılan tek KTİ; disodyum kromoglikatın inhalasyonu için kullanılan cihazdır. Daha sonra el- ağız koordinasyonunun öneminin anlaşılması ile KTİ'ne ilgi artmıştır. KTİ'ler inhale edilen havayı aletten geçirerek, ilaç tozunu aerolize etmek için kullanılırlar. Burada inhale edilen hava akım hızı arttıkça partikül büyüklüğü azalır. Akım hızının 0.8 L/dak'dan 1.32 L/dak'ya çıkışı partikül çapını 5.6'dan 3.3'e düşürür (7). Bu nedenle nebulizatörlerin ve ÖDİ'nin tersine KTİ hızlı soluk almayı gerektirir. Ancak bu durumun yeni geliştirilen turbuhaler, discus formlarında önemi kalmamıştır (15). Nefes tutmayı önerenler yanında gerek olmadığı da gösterildiği çalışmalar vardır(15). İnhale edilen ilacın %15'i akciğerlerde tutulur. Kapsül içindeki ilaç cihaza yerleştirilir ve derin inspirasyon ile inhale edilir. Her kullanım için cihaza kapsül yerleştirmenin zorluğu, günümüzde 8 veya 200 dozluk toz inhaleleri gündeme getirmiştir. KTİ'de aktif madde, ilaç partikül-

lerinin kitle oluşturmasını ve alete yapışmasını en aza indirmek için laktoz partikülleri ile büyük oranda dilüe edilmiştir. Bu nedenle hastalarda irritasyon öksürüğüne neden olabilirler. Öksürüğün yanı sıra bir diğer dezavantajları da bazılarının daha öncede belirtildiği gibi yüksek akım hızına ihtiyaçlarının olmasıdır. Kullanım kolaylıkları dışında ÖDİ'ne üstünlükleri yoktur. FEV1'de meydana getirdikleri düzelmede de aralarında fark olmadığına dair çalışmalar yanında, tersini ortaya koyanlarda vardır (16).

Kullanımı; Kapak çıkarılır, KTİ hazırlanıp cinsine göre dik veya yatay tutulur.

FRK/RV'e kadar nefes verilir,dudakların arasına yerleştirilip, hızlı ve derin soluk alınır, nefes vermeden cihaz ağızdan uzaklaştırılıp, 10sn nefes tutulur, sonra nefes verilir. İkinci kullanım için bir dakika beklenip tekrar aynı işlemler yinelenir.

İnhalasyon Cihazını Seçimi

İnhalasyon yolu ile tedavide kullanılacak cihazın seçimi pratik olmasına bağlıdır. Nebülizatörlerin özellikle hastanelerde hazırlanması ve kullanımları kolaydır. Birim zamanda daha çok ilaç verirler. Partikülleri neme doymuştur fakat bakteri kontaminasyonları söz konusudur. ÖDİ'nin ise her yerde kullanımları kolaydır. Ucuzdurlar ve daha az dikkat çekerler. Doz ayarı kolay ve çabuktur. Bakteri kontaminasyonu zordur. Bunların yanı sıra; pek çoğunun halen freon gazı ve katkı maddesi ihtiva etmeleri, içlerinde ne kadar daha kullanım dozu kaldığının bilinmemesi gibi dezavantajları da vardır. 2-6 yaş arası çocuklarda ve şiddetli astım atağında ÖDİ'leri spacer ile birlikte kullanılmalıdır veya nebülizatörlerin kullanımı daha pratiktir (17). KTİ; ÖDİ ile aynı avantajlara sahiptir. İlave olarak kullanımı solunuma bağlı olduğu için daha kolaydır, içine konan veya içinde kalan doz bellidir. Tüm bunların sonucunda hastanın hangisini kullanmaya yatkın olduğu ,kompliansının son derece önemli olduğunu özellikle belirtmek gereklidir. Ayrıca ilaçların hangi yoldan daha etkin, yan etkisiz ve komplianslarının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar üretilmesi geleceğe ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Brain J,Blanchard J. Aerosol in Bronchial Asthma .In: Weiss EB, Stein M.editors. Bronchial Asthma.3th. Ed, Boston, Little Brown and Company 1993:405-20.
2. Kalyoncu F. Astmaya karşı 5000 yıllık çare arayışı. In: Kalyoncu F, ed. Bronş Astması El Kitabı, 2.baskı, Ankara, Kent Matbaacılık, 1996:9-13.
3. Köhler D, Fleicher W, eds. Established Facts in inhalation therapy. 1st ed, Münih, Arcis Verlac Co,1991.
4. Larrson S, Svedyr N. Bronchodilating affect and side effect of beta adrenoseptor stimulants by different modes of administrations. Am Rev Respir Dis 1977; 116:871.
5. Hiller C, Masumder M, Wilson D, Bone R. Aerodynamic size distubition of metered doze bronchodilator aerosols. Am Rev Respir Dis 1978, 118; 311.
6. Hoh R, Ishii Y, Madeda et al. Clinical observation of aerosol deposition in patients with airway obstruction.Chest 1981; 80:837.
7. Wilson A. Aerosol delivery system. In: Weiss EB, Stein M.editors. Bronchial Asthma.3th. Ed, Boston, Little Brown and Company 1993:749-55.
8. Nikander K.Some technical, physiochemical and physiological aspects of nebulisation drugs. Eur Respir Rev 1997; 7: 168-72.
9. Muers M F. The rational use of nebulizers in clinical practice. Eur Respir Rev 1997, 7; 189-197
- 10.Newhouse M, Dolowitch M. Nebuliser vs metered dose inhalers. Chest 1987; 91:799-804.
- 11.Charpman KR, Love L, Brubaker H.A comparison of breath actuated and conventional metered dose inhaler inhalation techniques in elderly subjects. Chest 1993; 104:1332.
- 12.Hanonia NA, WittmanR, Kesten S, Charpman KR. Medical personal knowledge of and ability to use inhaling devices. Chest 1994; 105:111-5.
- 13.Özşahin SL, Keleşoğlu A, Savaş İ, Karabıyıkoglu G. Ölçülü doz inhaler kullanılırken yapılan hatalar. Tüberküloz ve toraks 1992; 40:3.
- 14.Nelson Hs, Loffert DT. Comparison of the bronchodilator response to albuterol administered by optihaler, the arochamber or by metered dose inhaler alone. Annals of Allergy 1994, 72(4):337-40.
- 15.Ernst P. İnhaled drug delivery: a pratical guide to prescribing inhaler devices. Canadian Respir J 1998;5(3): 180-3.
- 16.Tonnesen F, Laursen LC, Ibsen T et al. Terbutaline powder in acute bronchial obtruction. Lancet 1991; 337:1099-100.
- 17.Morgül M, Ekiz K. Bronşial astmada inhalasyon tedavisi. In: Aydılek R, ed. Allerjik Hastalıklar ve Bronşial Astma cilt 2, İstanbul, 1. Ed, Özlem Grafik Matbaacılık AŞ, 1998:537-45.