

영아 세기관지염에서 3% 고장성 식염액과 Fenoterol 병용흡입 치료의 효과

일신기독병원 소아과

박준영 · 정영미 · 정수진 · 서손상

The Efficacy of Nebulized 3 Percent Hypertonic Saline Solution and Fenoterol in Infants with Bronchiolitis

Joon Young Park, M.D., Young Mi Jeong, M.D.
Soo Jin Jeong, M.D. and Son Sang Seo, M.D.

Department of Pediatrics, Il Sin Christian Hospital, Busan, Korea

Purpose : To evaluate the effect of inhaled hypertonic saline solution in hospitalized infants with bronchiolitis.

Methods : A randomized double blind trial was performed from October 2003 to May 2004. A total of eighty patients <1 year of age with a clinical diagnosis of acute viral bronchiolitis were enrolled and assigned to receive either of the following : inhalation of 2 mL(0.5 mg) fenoterol added to 2 mL of 0.9 percent saline solution(group 1; n=40) or 2 mL(0.5 mg) fenoterol added to 2 mL of 3 percent saline solution(group 2; n=40). This therapy was repeated at six hours interval after admission. They were evaluated daily just before and 20 minutes after nebulization. The outcome measures included changes in clinical severity score(based on respiratory rate, presence of wheezing, retraction, and general condition) after nebulization and duration of hospitalization.

Results : In the clinical severity score, a significant improvement was observed during the 72 hours of hospitalization in both groups($P<0.05$). The basic clinical severity scores before inhalation were decreased significantly faster in group 2 as compared to group 1 on each day of treatment($P<0.05$). The mean duration of hospital stay was significantly reduced in group 2 than group 1(5.9 ± 1.9 days versus 7.4 ± 2.0 days, $P<0.05$). No adverse effects were associated with inhaled therapy.

Conclusion : These results suggest that a nebulized 3 percent saline solution plus 0.5 mg fenoterol may be more effective than a 0.9 percent saline solution plus 0.5 mg fenoterol in accelerating the clinical recovery of infants with viral bronchiolitis. (Korean J Pediatr 2005;48:518-522)

Key Words : Bronchiolitis, Hypertonic saline solution, Fenoterol

서 론

급성 세기관지염은 작은 기도의 염증성 폐색으로 인하여 생기는 질환으로 영유아에서 흔한 하부 호흡기 질환이다. 대부분 바이러스에 의해 발생하며 respiratory syncytial 바이러스가 원인균의 약 50% 이상을 차지하고, 그 외에 파라인플루엔자 바이러스, 아데노바이러스, 마이코플라스마 등도 원인이 된다. 생후 2세 이전에 주로 발생하며, 돌 전후에 가장 높은 발생 빈도를 보

인다. 임상 증상은 대개 수일간의 콧물, 재채기가 동반되는 상기도 감염이 선행되고 뒤이어 천명성 기침, 수유 장애, 빈호흡, 흉부 함몰 및 호흡곤란 등이 나타나며, 심한 경우 청색증이 나타나기도 한다^{1,2)}. 병리학적으로는 세기관지 상피의 감염으로 점막하 조직의 부종이 생기고 점액 생산 증가와 세포성 탈락물의 축적으로 인해 세기관지의 폐색이 생기게 된다¹⁻³⁾. 현재까지 세기관지염의 치료는 산소 공급과 적절한 수액 보충을 포함한 보조요법을 주로 시행하고 있으며, 폐·심질환이나 면역결핍이 있는 영아에서는 항바이러스제인 흡입용 ribavirin이 고려되어지나 그 효과는 논란의 여지가 있다^{1,4-8)}. 몇몇 연구에서 기관지 확장제의 분무가 증상 개선에 효과가 있는 것으로 보고되고 있으며⁹⁻¹²⁾, 실제 임상에서도 사용되고 있다.

고장성 식염액(hypertonic saline solution)은 이론적으로 점

접수 : 2005년 1월 27일, 승인 : 2005년 3월 7일

책임저자 : 서손상, 일신기독병원 소아과

Correspondence : Son Sang Seo, M.D.

Tel : 051)630-0501 Fax : 051)634-3349

E-mail : sss@ilsin.or.kr

막하에서 수분을 흡수함으로써 기관지 점막의 부종을 감소시키고, 점액의 제거를 향상시킬 수 있다. 실제 고장성 식염액의 흡입 치료가 시험관 내(in vitro), 낭성 섬유증 환자와 부비강 질환 환자에서 점액점도의 주행 시간을 증가시키는데 효과적이라는 연구들이 있다¹³⁻²⁰. 이에 저자들은 급성 세기관지염의 치료에서 기관지 확장제(β_2 자극제) 흡입시 사용되는 정상 식염액(normal saline solution) 대신 고장성 식염액을 사용하였을 때 그 효과를 알아보하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 10월부터 2004년 5월까지 급성 세기관지염으로 본원에 입원한 환자 83명을 대상으로 전향성 이중 맹검법을 시행하였다. 1세 미만이면서 기침, 호흡곤란, 호기성 천명, 수포음을 포함하는 세기관지의 증상이 급성으로 발현된 환자로 국한하였으며, 미숙아로 출생한 환아나 인공 호흡기를 사용한 병력이 있는 환아, 만성 폐질환 또는 심질환을 가진 환아, 이전 1개월 이내에 기관지 확장제나 스테로이드 치료를 받은 환아, 이전에 천명으로 2회 이상 치료를 받은 환아 그리고, 호흡 부전으로 기계적 환기요법이 필요한 중증 환아는 제외하였다.

이에 따라 83명 중 2명은 치료 도중 스테로이드를 사용해 연구에서 제외하였고, 1명은 입원 1개월 이내 기관지 확장제 치료를 받은 병력이 있어서 연구에서 제외하였다.

2. 방법

환아들은 무작위로 두 가지 그룹으로 나뉘었는데, fenoterol인 berotec(Boehringer Ingelheim Ltd., UK) 2 mL에 0.9% saline solution 2 mL를 혼합하거나, berotec 2 mL에 3% saline solution 2 mL를 혼합하여 제트(Jet)형 네뷸라이저인 DeVilbiss (Somerset, Pennsylvania, US)로 흡입 치료하였다. 전체 80명 중 40명은 0.9% saline solution 그룹에 배치되었고, 나머지 40명은 3% saline solution 그룹에 배치되었다. 환아는 입원과 동시에 초기 상태 평가가 이루어졌고, 정확한 병력과 임상 증상, 이학적 검사를 시행하였다. 이후 입원 기간 동안 매일 6시간 간격으로 하루 4회 흡입 치료를 시행하였으며, 환아가 조용한 상태로 깨어 있거나 잠든 상태에서 24, 48, 72시간째 흡입 직전과 흡입 후 20분에 각각의 임상 평가 점수^{21, 22}를 기록하여 시간에 따른 변화를 관찰하였다.

임상 평가 점수는 Wang scoring system을 이용하였는데 이는 분당 호흡수, 천명, 흉부 함몰, 전신 상태의 4가지 사항을 측정하여 0점(정상)에서 3점(심함)까지 점수를 기록하고 이 4가지 사항 각각의 점수의 합계를 총 임상 평가 점수로 하여 증상의 호전 또는 악화를 쉽게 알 수 있도록 하는 것이다(Table 1). 호흡수는 30초 동안의 호흡수를 측정하여 기록하였으며, 연구 기간 동안 6시간 간격 이상으로 흡입 치료의 횟수가 증가하거나

중환자실로 입원하게 된 경우에는 연구에서 제외하였다. 호흡곤란과 천명이 없으며 임상 평가 점수가 2점 이하인 경우를 퇴원 기준으로 하여 각 흡입군의 총 입원 일수의 차이를 비교하였다.

3. 통계분석

모든 측정치는 평균±표준편차로 표시하였고 통계적 분석은 변수의 관련성과 평균의 비교에 chi-square test, Fisher's exact test, 또는 t-test를 이용하여 검정하였다. 두 그룹에서 흡입 전 임상 점수의 변화를 각 약물 투여 시간별로 알아보기 위해서 반복 측정 분산 분석법을 시행하였으며, 모든 검정에서 통계적 유의수준은 $P<0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 임상적 특성

대상 환아는 총 80명으로 남아가 49명(61.2%)이었고, 여아가 31명(38.8%)이었다. 평균 연령은 0.9% 식염액 흡입군에서 6.1 ± 3.2 개월(범위: 2-11개월), 3% 식염액 흡입군에서 5.6 ± 2.7 개월(범위: 1-11개월)이었고, 6개월 이하가 0.9% 식염액 흡입군에선 22명(55%), 3% 식염액 흡입군에선 18명(45%)이었다($P=0.251$). 흉부 방사선 소견상 과팽창이 36명(45.0%), 폐침윤이 21명(26.2%), 정상소견이 23명(28.8%)이었다. 두 군간에 환아의 연령, 성별, 체중, 아토피의 병력, 입원 전 천명의 병력, 입원 전 질병 일수, 입원시 시행한 흉부 방사선 소견에 있어서 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2).

2. 임상 평가 점수의 변화

치료 첫날 흡입 치료 시작 전 초기의 임상 평가 점수는 0.9%

Table 1. Definition of Clinical Severity Scores*

1. Respiratory rate(breaths/min)	
<30	0
31-45	1
46-60	2
>60	3
2. Weezing	
None	0
Terminal expiratory or only with stethoscope	1
Entire expiration or audible on expiration without stethoscope	2
Inspiration and expiration without stethoscope	3
3. Retraction	
None	0
Intercostal only	1
Tracheosternal	2
Severe with nasal flaring	3
4. General condition	
Normal	0
Irritable, lethargic, poor feeding	3

*From Wang et al.²¹⁾

Table 2. Patient Characteristics at Entry into Study

Characteristic	0.9% saline solution (n=40)	3% saline solution (n=40)	P-value
Age(months)*	6.1±3.2	5.6±2.7	0.389
Age(≤6/>6 mo)	22/18	18/13	0.251
Sex(male/female)	25/5	24/16	0.818
Body weight(kg)*	8.2±1.6	8.0±1.7	0.585
History of atopy	10(25.0%)	7(17.5%)	0.412
History of wheezing	3(7.5%)	3(7.5%)	1.0
Median duration of illness pre-enrollment(days)*	4.4±2.1	4.7±1.9	0.542
Chest X-ray (Normal/patchy opacities/overinflated)	10/10/20	13/11/16	0.643

*Values are mean±SD

Table 3. Comparison of Pre-inhalation Clinical Severity Score

	Baseline	At 24 hr	At 48 hr	At 72 hr
0.9% saline solution	5.8±1.6	4.7±1.5	4.0±1.6	3.0±1.4
3% saline solution	5.7±1.6	3.5±1.4	2.6±1.2	1.8±1.0

Values are mean±SD

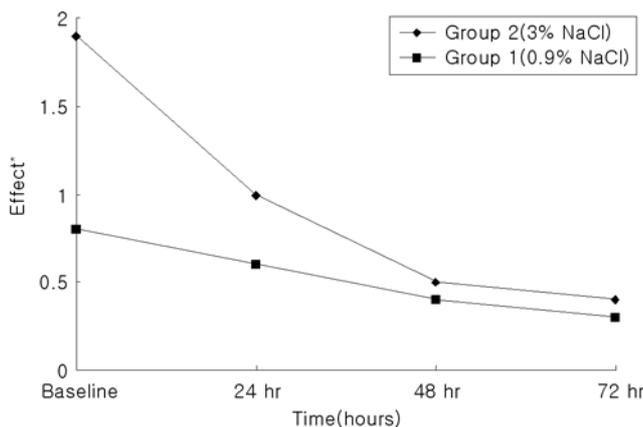


Fig. 1. The effect* of nebulization in both groups. The effect* was significantly better in the group 2 as compared to group 1 ($P<0.05$): effect* = preinhalation clinical score - postinhalation clinical score.

식염액 흡입군에서 5.8 ± 1.6 (범위 : 3-10), 3% 식염액 흡입군에서 5.7 ± 1.6 (범위 : 3-9)으로 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.834$). 흡입 치료 직전의 두 그룹의 임상 평가 점수는 각각 시간이 감에 따라 통계학적으로 유의하게 감소하였고($P<0.05$), 이러한 감소 양상은 두 군간에도 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($P<0.05$). 초기의 임상 평가 점수 이후의 흡입 치료 전의 점수는 3% 식염액 흡입군에서 유의하게 더 낮았다(Table 3). 흡입 치료 전후 각각의 임상 평가 점수의 차이로 두 군 간의 흡

입 치료의 효과를 비교하였는데(Fig. 1), 첫 번째 흡입 치료 후와 24, 48, 72시간째 흡입 치료를 시행한 후의 각각의 효과는 0.9% 식염액 흡입군이 각각 0.8 ± 0.7 , 0.6 ± 0.6 , 0.4 ± 0.7 , 0.3 ± 0.6 이었고, 3% 식염액 흡입군에서 각각 1.9 ± 0.9 , 1.0 ± 1.0 , 0.5 ± 0.8 , 0.4 ± 0.6 으로 3% 식염액 흡입군에서 모두 통계학적으로 유의하게 큰 것으로 나타났다($P<0.05$). 대부분의 효과는 치료 시작 후 24시간 이내 발생하였다.

3. 입원 일수 및 부작용

평균 입원 일수는 0.9% 식염액 흡입군과 3% 식염액 흡입군 각각에서 7.4 ± 2.0 일(범위 : 4-14일)과 5.9 ± 1.9 (범위 : 3-13일)로 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($P<0.05$). 연구에 참여한 환자 중 퇴원 후 2주 이내에 재입원한 경우는 없었다. 연구 기간 동안 치료와 관련된 부작용은 관찰되지 않았다.

고 찰

급성 세기관지염에 대한 치료는 주로 보조 요법을 시행하며, 저산소증시 습도를 높인 산소를 투여하고 이차적인 세균 감염의 의심될 때 항생제를 투여하며, 급속한 호흡부전이 발생한 경우에는 기계 환기 요법이 필요하다. 경험적으로 기관지 확장제 흡입 치료가 실제 임상에서 흔히 사용되고 있다. 성인과는 달리 어린 영아에서는 기관지 평활근의 발달이 미숙하기 때문에 기도 폐색시 평활근의 수축이 관여하지는 않지만, 보다 중요한 원인은 기관지 점막의 부종과 점액이나 상피세포 탈락물의 축적이라 할 수 있다^{23, 24}. 본 연구에서 저자들은 세기관지염 영아의 흡입 치료시 혼합하는 정상 식염액을 고장성 식염액으로 대체함으로써 기도 축적물의 제거가 훨씬 더 용이해질 것이라 생각하였다.

고장성 식염액 흡입 효과의 정확한 병태생리학적 기전은 밝혀지지 않았다. 그러나 호흡상피와 점액섬모 운반능에 있어 고장성 식염액의 잇점에 관해 몇 가지 기전이 연구되었다. Dasgupta 등¹⁹)은 시험관 내(*in vitro*) 점액 점탄성(viscoelasticity)에 대한 연구에서 고장성 식염액이 정상 식염액보다 객담의 예사성(spinnability)과 강성률(rigidity)을 감소시키고 점액섬모 청소능(mucociliary clearance)을 향상시킨다고 보고하였다. 또한 폐 상피세포 장벽(pulmonary epithelial barrier)의 기능에 대한 고장성 식염액의 효과에 관한 연구에서²⁵) 3% 고장성 식염액 주입 후 혈장으로부터 폐포 공간(alveolar space)으로 수분의 신속한 유입이 발생함을 증명하였다. 삼투성 평형은 3분 이내에 완성되었고 폐의 상피 또는 내피세포 장벽에 대한 손상은 없었다.

부비강 질환 환자의 연구에서²⁰) 고장성 식염액을 이용한 비세척(nasal irrigation) 효과의 기전을 제시한 연구가 있다. 저자들은 고장성 식염액이 점막 부종을 감소시키고 염증성 매개체(inflammatory mediator)의 농도를 감소시키며, 기침에 의한 농축된 점액의 기계적 제거 효과를 개선시켜 전체적으로 점액섬모 기능과 운반능을 향상시킨다고 주장하였다. 또한 시험관 내(*in*

*vitro*와 생체(*in vivo*) 연구에서 0.9% 식염액이 섬모 박동빈도(ciliary beat frequency)를 감소시켜 점액섬모 청소능의 장애를 초래하는 반면, 고장성 식염액(7%)은 점액섬모 청소능을 향상시키므로 천식이나 만성 섬유증 환자에서 7% 고장성 식염액이 더 효과적이라는 보고가 있다^{26, 27}. 천식 환자를 대상으로 한 연구에서도 14.4% 식염액 흡입으로 기도 표면 액층(airway surface liquid)의 삼투성(osmolarity)이 증가되어 연구군과 대조군 모두에서 점액섬모 청소능이 증가된다는 보고가 있다²⁸.

최근 만성 섬유증 환자에서 3%이상의 고장성 식염액 흡입 직후 점액 섬모 청소능이 향상되며 장기적인 효과가 있음을 보고한 논문이 있다¹³⁻¹⁹. 이들 연구에 의하면, 만성 섬유증 환자에서 점막과 점액 운반능에 있어 고장성 식염액의 효과에 대한 분자학적 기전의 가설은 다음과 같다. 첫째, 고장성 식염액은 점액층 내로 수분의 삼투성 흐름(osmotic flow)을 유도하여 기도 분비물을 재수화(rehydration)시켜 점액 유동학을 향상시킨다¹⁶. 둘째, 고장성 식염액은 점액 겔(gel)내의 이온 결합을 끊어 교차결합의 정도를 감소시키고 점성(viscosity)과 탄성(elasticity)을 낮출 수 있다. 셋째로, 고장성 식염액은 점액의 이온 농도를 증가시켜 음전하를 차단함으로써 구조 변화를 야기해 반발 작용을 감소시키는데, 이는 점액을 압축시켜 객담 배출을 용이하게 한다¹⁶.

그러나 만성 섬유증 환자의 객담의 유동학적 특성은 세기관지염과는 다르므로 이 기전이 급성 세기관지염 환아에 국한되어 증명될 때까지 직접적인 추론에는 한계가 있다.

세기관지염은 전체 호흡기 점액상피(respiratory mucosal epithelium)의 감염성 염증이지만, 작은 세기관지에서 더 심하다. 이로 인해 조직의 부종과 점액이 생성되고 기도내 두터운 점액판(mucus plaque)이 초래되고 염증성 호흡 상피세포의 탈락으로 인해 intraluminal DNA 농도가 증가한다²⁹. DNA는 폐 분비물의 점성(viscosity)과 유착성(adhesiveness)을 증가시키는 다음이온(polyanion)성 고분자(macromolecule)이다²⁹. 이와 같은 연구결과를 토대로 고장성 식염액 흡입은 점액섬모 운반능을 개선시키고 세포내 탈락물을 신속하게 제거하여 바이러스 부하(viral load)를 감소시키고, 기도내 진행하는 염증을 감소시킬 것으로 보여진다. 또한 이로 인해 이차적 세균 과다증식에 대한 기회를 감소시켜 흡입 후 증상을 경감시키고 입원기간을 줄이는데 효과가 있을 것으로 보여지며, 결국 고장성 식염액 흡입은 기침과 객담을 유발해 객담을 기관지 밖으로 배출하는데 도움을 주어서 세기관지염 영아의 기도 기능을 향상시킬 것으로 여겨진다.

이를 바탕으로 본 연구에선 β_2 자극제와 3% 식염액을 혼합하여 흡입시 0.9% 식염액을 혼합하여 흡입했을 때보다 세기관지염 환아의 증상 경감이 더 현저하였다. 1일 4회 흡입으로 치료 각각의 일수에 임상 평가 점수가 개선되었고, 이후의 흡입 전 임상 평가 점수의 신속한 감소로 입원 기간을 유의하게 줄여 3% 식염액 혼합 흡입이 더 효과적임을 보여 주었다. 이 효과는 치료 시작 후 24시간 이내에 현저하였다.

본 연구에서 사용한 것보다 더 고농도를 사용한 다른 연구에

서, 7.5% 고장성 식염액이 호중구의 활성화(neutrophil activation)를 억제함으로써 폐 손상을 감소시킬 수 있음을 보고하였다³⁰⁻³². 하지만 본 저자들은 점액섬모 청소능의 가장 중요한 요소인 섬모 박동빈도(ciliary beat frequency)²⁷에 있어 고농도의 식염액에 의한 부작용²⁶을 줄이고 기관지 경련(bronchospasm)의 위험을 감소시키기 위해 비교적 낮은 농도인 3% 식염액을 사용하였다. 연구 결과 어떠한 유해한 효과도 나타나지 않았다.

입원 기간의 단축과 임상 증상의 보다 신속한 개선에 근거하여, 본 저자들은 3% saline solution에 혼합한 fenoterol 흡입 치료가 0.9% saline solution에 혼합한 fenoterol보다 급성 세기관지염 영아의 치료에 더 효과적이라고 결론 내릴 수 있었다. 앞으로 급성 세기관지염에서 고장성 식염액 흡입에 의해 증상이 호전되는 지속 효과의 기간과 점액섬모 청소능의 개선이 최대화되는 최적 농도에 대해 향후 더 많은 연구가 필요하다. 또한 객담 유동학(sputum rheology)에 있어 고장성 식염액 흡입의 효과에 대한 장기적 연구도 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 급성 세기관지염에 대한 치료로 보조 요법에 더해 기관지 확장제 흡입치료의 효과가 많이 보고되고 있다. 세기관지의 폐색에는 평활근의 수축이 관여하지만 어린 영아에서는 기관지 점막의 부종과 점액이나 상피세포 탈락물의 축적이 더 중요한 원인이기에, 본 질환으로 입원한 영아에서 β_2 자극제와 정상 식염액을 혼합하여 흡입하는 대신, 점막 부종을 감소시키고 기도 축적물의 제거를 향상시킬 수 있는 고장성 식염액을 혼합하여 흡입했을 때의 치료효과를 알아보려고 하였다.

방법 : 2003년 10월부터 2004년 5월까지 본원에 급성 세기관지염으로 입원한 1세 미만 환아 83명을 대상으로 하였다. 환아는 무작위로 두 그룹으로 나뉘어 입원과 동시에 초기 상태 평가가 이루어진 후 흡입 치료를 받았다. 치료는 이중 맹검법을 사용하여 fenoterol 2 mL(0.5 mg)에 0.9% saline solution 2 mL를 혼합하거나 fenoterol 2 mL에 3% saline solution 2 mL를 혼합하여 네뮐라이저로 6시간 간격으로 하루 4회 흡입하도록 하였다. 24, 48, 72시간째 흡입 전과 흡입 후 20분에 각각의 임상 평가 점수를 측정하여 시간의 경과에 따른 변화를 검토하였고, 두 군의 총 입원일수도 비교하였다.

결과 : 입원 72시간 동안, 두 그룹의 흡입 치료 직전의 임상 평가 점수는 각각 시간이 지남에 따라 통계학적으로 유의하게 향상되었으며($P<0.05$), 이는 3% 식염액 흡입군에서 유의하게 더 현저하였다($P<0.05$). 평균 입원 일수는 0.9% 식염액 흡입군과 3% 식염액 흡입군 각각에서 7.4 ± 2.0 일과 5.9 ± 1.9 일로 두 군간에 유의한 차이를 보였다($P<0.05$). 흡입 치료와 관련된 부작용은 관찰되지 않았다.

결론 : 급성 세기관지염으로 입원한 영아의 치료에서 3% saline solution에 혼합한 fenoterol 흡입 치료는 0.9% saline so-

lution에 혼합한 fenoterol에 비해 더 효과적으로 임상 증상을 호전시켰다.

References

- 1) Darville T, Yamauchi T. Respiratory syncytial virus. *Pediatr Rev* 1998;19:55-61.
- 2) Welliver JR, Welliver RC. Bronchiolitis. *Pediatr Rev* 1993; 14:134-9.
- 3) Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001;344:1917-28.
- 4) Smith DW, Frankel LR, Mathers LH, Tang ATS, Ariagno RL, Prober CG. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1991;325:24-9.
- 5) Moler FW, Steinhart CM, Ohmit SE, Stidham GL. Effectiveness of ribavirin in otherwise well infants with respiratory syncytial virus-associated respiratory failure. *J Pediatr* 1996;128:442-8.
- 6) Guerguerian A-M, Gauthier M, Lebel MH, Farrell CA, Lacroix J. Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:829-34.
- 7) Hall CB, McBride JT, Gala CL. Ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in infants with underlying cardiopulmonary disease. *JAMA* 1985;254:3047-51.
- 8) McDonald NE, Hall CB, Suffin SC. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med* 1982;307:397-400.
- 9) Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1995;126: 1004-7.
- 10) Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sanchez I. Efficacy of nebulized epinephrine vs salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:284-8.
- 11) Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991;118:807-11.
- 12) Schuh S, Canny G, Reisman JJ, Kerem E, Bentur L, Petric M, et al. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1990;117:633-7.
- 13) Eng PA, Morton J, Douglass JA, Riedler J, Wilson J, Robertson CF. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21:77-83.
- 14) Riedler J, Reade T, Button B, Robertson CF. Inhaled hypertonic saline increases sputum expectoration in cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 1996;32:48-50.
- 15) Robinson M, Regnis JA, Bailey DL, King M, Bautovich GJ, Bye PTP. Effect of hypertonic saline, amiloride, and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1503-9.
- 16) Robinson M, Hemming AL, Regnis JA, Wong AG, Bailey DL, Bautovich GJ, et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997;52:900-3.
- 17) Robinson M, Daviskas E, Eberl S, Baker J, Chan HK, Anderson SD, et al. The effect of inhaled mannitol on bronchial mucus clearance in cystic fibrosis patients: a pilot study. *Eur Respir J* 1999;14:678-85.
- 18) King M, Dasgupta B, Tomkiewicz RP, Brown NE. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:173-7.
- 19) Dasgupta B, Tomkiewicz RP, Brown NE, King M. Combined effect of hypertonic saline and rDNase on cystic fibrosis sputum in vitro. *Pediatr Pulmonol* 1995;20(Suppl 12):A201-36.
- 20) Tomooka LT, Murphy C, Davidson TM. Clinical study and literature review of nasal irrigation. *Laryngoscope* 2000;110: 1189-93.
- 21) Wang EEL, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:106-9.
- 22) Sarrell EM, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Cohen HA, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptom. *Chest* 2002;122:2015-20.
- 23) Radford M. Effect of salbutamol in infants with wheezy bronchitis. *Arch Dis Child* 1975;50:535-8.
- 24) Rutter N, Milner AD, Hiller EJ. Effect of bronchodilators on respiratory resistance in infants and young children with bronchiolitis and wheezy bronchitis. *Arch Dis Child* 1975;50:719-22.
- 25) Folkesson HG, Kheradmand F, Matthay MA. The effect of salt water on alveolar epithelial barrier function. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1555-63.
- 26) Boek WM, Keles N, Graamans K, Huizing EH. Physiologic and hypertonic saline solutions impair ciliary activity in vitro. *Laryngoscope* 1999;109:396-9.
- 27) Duchateau GSMJE, Graamans K, Zuidema J, Merkus FWHM. Correlation between nasal ciliary beat frequency and mucus transport rate in volunteers. *Laryngoscope* 1985; 95:854-9.
- 28) Daviskas E, Anderson SD, Gonda I, Eberl S, Meikle S, Seale JP, et al. Inhalation of hypertonic saline aerosol enhances mucociliary clearance in asthmatic and healthy subjects. *Eur Respir J* 1996;9:725-32.
- 29) Nasr SZ, Strouse PJ, Soskoline E, Maxvold NJ, Garver KA, Rubin BK, et al. Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2001;120:203-8.
- 30) Angle N, Hoyt DB, Coimbra R, Liu F, Herdon-Remelius C, Loomis W, et al. Hypertonic saline resuscitation diminishes lung injury by suppressing neutrophil activation after hemorrhagic shock. *Shock* 1998;9:164-70.
- 31) Angle N, Hoyt DB, Cabello-Passini R, Herdon-Remelius C, Loomis W, Junger WG. Hypertonic saline resuscitation reduces neutrophil margination by suppressing neutrophil L selectin expression. *J Trauma* 1998;45:7-12.
- 32) Murao Y, Hoyt DB, Loomis W, Namiki S, Patel N, Wolf P, et al. Does the timing of hypertonic saline resuscitation affect its potential to prevent lung damage? *Shock* 2000;14: 18-23.