

STABİL KOAH'LI HASTALARDA İPRATROPIUM BROMİD VE SALBUTAMOLUN KONVANSİYONEL DOZLARININ ERKEN BRONKODİLATASYONA ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Emel HARMANCI*
Sinan ERGİNEL*
Osman ELBEK*
Fusun ALATAŞ*
Muzaffer METİN TAŞ*

ÖZET

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) kısa etkili bir beta-2 agonist olan salbutamol ile antikolinergik ilaç ipratropium bromidin konvansiyonel dozlarının erken bronkodilatasyona etkilerini karşılaştırmak.

Metod: Randomize olarak seçilen KOAH tanılı 40 hastaya (ortalama yaş, 59,7±1,7; FEV₁ 1,37±0,16 L/dk) ipratropium bromid (=ib) 2 paf (40 µgr); 75 hastaya ise (ortalama yaş, 62,8±1,2, ortalama FEV₁ 1,33±0,08 L/dk) 2 paf (200 µgr) salbutamol (=s) ölçülü doz inhaler verildi. Hastaların daha önce kullandığı ilaçlar kesildi. Hastaların her iki ilaç verilmeden önce; s verildikten 30 dakika, ib verildikten 45 dk sonraki FEV₁ değerleri ile; ilaçlar verilmeden önce ve sonraki arter kan basıncı ve kalp atım hızı tesbit edildi. FEV₁'deki değişiklik yüzde (%) ve mutlak (ml) olarak değerlendirildi.

Bulgular: İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde, her iki ilacın da hastalarda hem %, hem de ml cinsinden FEV₁'deki düzelmeye katkısının eşit olduğunu belirledik İb alan grupta FEV₁'de % reversibilite: %15,2±2,1, s alan grupta: %10,5±1,0 (p>0,05). FEV₁'de ml olarak

düzelme; ib'de 177,5±20,6 ml, s'de ise 138,9±15,5 ml; (p>0,05) idi. Salbutamol alan kişilerde FEV₁'deki düzelme yaş ile ters korelasyon gösteriyordu (p<0,05), ib'de ise bu özellik gözlenmedi (p>0,05). ib ile oluşan bronkodilatasyon ise temel FEV₁'i düşük olan grupta daha fazlaydı (p<0,05).

Sonuç: KOAH'lı hastalarda ib ve s'un erken bronkodilatör cevaba etkilerinin farklı olmadığı, ancak yaşlı ve FEV₁'i düşük olan hastalarda ib'un tercih nedeni olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: KOAH - Bronkodilatasyon - İpratropium bromid - Salbutamol

SUMMARY

Aim: To compare bronchodilator effects of ipratropium bromide (ib), an anticholinergic agent and salbutamol(s), a short acting beta agonist drug given by conventional doses in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Method:** 2 puffs (40 µg) of ib was given to 40 patients (mean aged; 59,7±1,7 and mean forced expiratory volume in one second=FEV₁; 1,37±0,16 L/min) and 2 puffs of s (200 µgr) was given to 75 patients (mean aged; 62,8±1,2 and mean FEV₁ 1,33±0,08 L/min) with COPD by metered dose inhaler as randomised. The drugs taken before were stopped before the administrations. FEV₁ was determined before, 30 min after s and 45 min after ib. The difference in FEV₁ was determined as a percentage (%) and as absolute numbers in mL/min in each patient. To determine side effects, pulse rate and arterial blood pressure were determined before and after the administrations.

Results: Statistically, improvement in FEV₁ as a percentage and absolute values was not different in each drug group. In ib group; mean reversibility was 15,2±2,1 as a percentage and 177,5±20,6 mL/min as an absolute value. In s group; it was 10,5±1,0% and 138,9±15,3 mL/min respectively. In s group reversibility of FEV₁ correlated negatively with age (p<0,05) and bronchodilatation in ib group was higher in the patients with lower FEV₁ values (p<0,05). Both drug showed no adverse effects on arterial blood pressures and pulse rate (p>0,05).

Conclusion: We determined no difference between the effects of ib and s on early bronchodilatation in stable COPD patients. But we suggested that ib may become a choice for those patients with older ages and with lower FEV₁ values.

Key Words: COPD - Bronchodilatation - Ipratropium bromide - Salbutamol

* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları

Yazışma Adresi:

Emel Harmancı, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı 26040/ ESKİŞEHİR Fax: (0222) 2394714 TUSAD XXV. Ulusal Kongresinde 5-9 Haziran 1999, sunulmuştur.

GİRİŞ

Bronkodilatör tedavi, kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) kontrolünde önemli bir basamaktır. Beta-2 adrenerjik agonistler ve antikolinerjikler bronkodilatör ilaçlar olarak sık kullanılmaktadır. Beta-2 agonistler daha çok küçük havayollarında (1), antikolinerjikler ise daha çok büyük havayollarında etkili olmaktadır. Patogenezdeki bu farklılıklardan dolayı ipratropim bromid (ib), KOAH tedavisinde etkili bir bronkodilatör olarak belirtilmektedir (2,3). Ancak teorikteki bu bilgilerin lehinde ve aleyhinde olarak, KOAH tedavisinde, antikolinerjiklerle beta agonistlerin etkilerini karşılaştıran ve değişik sonuçlar bildiren çok sayıda çalışma yapılmıştır (4-7). Bu çalışmaların bir kısmında rutinde uygulanması önerilmeyen yüksek dozda ilaç kullanılmıştır. Daha önce yapılan bu çalışmalardan değişik sonuçlar ortaya çıkmaktadır. ib'in yüksek ve standart dozlarının beta agonist ile benzer etki yaptığını bildiren çalışmalar olduğu gibi, ib'in standart dozunun albuterol ve metaprolol'den daha iyi bronkodilatasyon yaptığını bildiren çalışmalar da vardır. Beta agonist ilaçların KOAH'lı hastalarda ib'den daha az etkili olabileceği dışında, hakkında yapılan eleştirilerden birisi de artan yaşla beraber etkilerinin azaldığı, antikolinerjiklerin ise yaşlılarda daha fazla etkili olabileceği şeklindedir (5,6,7,8,9). Ancak bunun aksini belirten çalışmalar da az değildir (10,11). Biz de çalışmamızda, KOAH'lı hastalarda; bir antikolinerjik olan ipratropium bromid (40 µg) ile beta-2 agonist ilaç salbutamol'un (200 µg) standart konvansiyonel dozlarının (ölçülü doz inhaler olarak) tek doz verildiğinde yaptıkları bronkodilatör etkileri karşılaştırdık. Ayrıca her iki ilacın bronkodilatör etkisinin yaş ve klinik parametreler ile (FEV₁ ve klinik ciddiyet) ilişkisini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

115 stabil KOAH'lı hasta (ortalama yaş: 61,3±1,5, ortalama FEV₁ 1,35±0,08 L/min) randomize olarak seçildi. FEV₁ değerleri beklenen değere göre %60 ve altında olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hepsi 40 yaş üzeri en az 10 paket yılı sigara içme öyküsü olan ve sistemik başka bir hastalıkları olmayan hastalardı. Steroid kullanan veya 3 ay öncesine kadar akut atak geçiren

hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların kullandığı teofilin ve antikolinerjik inhaler ilaçlar testten 48 saat önce, uzun etkili inhaler beta-2 agonistler 12 saat ve kısa etkili beta-2 agonistler 6 saat önce kesildi. Oral beta agonist kullanan hasta yoktu. Tüm testler sabah 8.30- 10.30 saatleri arasında uygulandı.

Sabah hastaların ilaç verilmeden önceki (=temel) solunum fonksiyon testleri (SFT) yapıldı (Model S, Vitalograph, UK). Test 3 kez tekrarlanarak en yüksek FEV₁ değeri hastanın temel değeri olarak kabul edildi. Yetmişbeş hastaya (ortalama yaş, 62,8±1,2, ortalama FEV₁ 1,33±0,08 L/dk), s 2 paf (200 µg, Ventolin, Glaxo-Wellcome) ve 40 hastaya (ortalama yaş, 59,7±1,7; FEV₁ 1,37±0,16 L/dk) ib 2 paf (40 µg) (Atrovent, Boehringer Ingelheim) ölçülü doz inhaler formunda ve volum spacer ile inhale ettirildi. s'den 30 dakika, ib'den 45 dakika sonra SFT tekrarlandı. Bu süreler daha önce yapılan çalışmalarda bu ilaçların maksimum etkilerinin ilk görüldüğü dönemler olduğundan seçildi (6). Bronkodilatör etkiyi hesaplamak için FEV₁ değeri kullanıldı. Bunun için FEV₁ 'de hem yüzde (%), hem de mL/dk cinsinden değişiklik hesaplandı. % değişiklik; Son FEV₁- temel FEV₁/ temel FEV₁X100 formülü ile, mL cinsinden değişiklik ise Son FEV₁- temel FEV₁ formülü ile hesaplandı. ib ve s'u daha iyi kıyaslayabilmek için ib grubundan randomize seçilen 21 hastaya ertesi gün aynı bazal şartlarda s uygulandı. Bunların değerleri ayrıca karşılaştırıldı. ib ve s'un yan etkilerini karşılaştırabilmek için hastaların ilk ve son SFT'leri yapılmadan hemen önce, aynı doktor tarafından arter kan basınçları ölçüldü, nabız hızları sayıldı.

Değerler ortalama+standart hata (sh) olarak verildi. Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde student-t test ve Spearman korelasyonu uygulandı. p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

İpratropium bromid (ib) ve salbutamol (s) verilen gruptaki hastaların ortalama yaş, temel FEV₁, kullanmakta olduğu ilaç kombinasyonları ile ATS ve ERS'ye göre klinik evreleri tablo l'de verilmiştir.

Tablo I: ib ve s verilen gruplardaki hastaların yaş, temel FEV₁, kullanmakta oldukları ilaç kombinasyonları ile ATS ve ERS'ye göre evrelerini göstermektedir.

		ib (n=40)	s (n=75)
Yaş (Yıl)*		59.7±1.7	62.8±1.2
FEV₁ (L/dk)* (Aralık)		1.37±0.16 (0.42-2.9)	1.33±0.08 (0.25-3.24)
i L A Ç	ib&s	1 (%2.5)	8 (%10.6)
	ib&s+S	5 (%15)	13 (%17.5)
	ib&S	6 (%12.5)	10 (%13.3)
	ib&s+T	20 (%50)	6 (%8)
	ib&S+T	3 (%7.5)	19 (%25.3)
	ib&s+S+T	5 (%12.5)	9 (%12)
	S+s+T	-----	10 (%13.3)
Evre ATS*	I	16 (%40)	27 (%36)
	II	9 (%22.5)	19 (%25.3)
	III	15 (%37.5)	29 (38.6)
Evre ERS*	Hafif	5 (%12.5)	13 (%17.3)
	Orta	11 (%27.5)	16 (%21.3)
	Ağır	24 (%60)	46 (%61.3)

1,37±0,16*= $p>0,05$ = Her iki gruptaki hastalar arasında yaş, temel FEV₁, ATS ve ERS'ye göre klinik evreleri açısından fark yoktur.

b&s= ipratropium bromid ve salbutamol kombine preparatı

ib&s+S= ipratropium bromid - salbutamol kombine preparatı+ salmeterol

ib+S= ipratropium bromid + salmeterol

ib&s+T= ib-s kombine preparatı+teofilin

ib&s+S+T= ib-s kombine preparatı+ salmeterol+ teofilin

S+s+T= salmeterol+salbutamol+teofilin

Her iki gruptaki hastalar ATS (Amerikan Toraks Derneği) (11) ve ERS (Avrupa Toraks Derneği) (12) standartlarına göre klinik olarak evrelendi.

İki gruptaki hastanın ilaçlardan önce ve sonraki FEV₁ değerleri ile yüzde ve mL/dk olarak belirlenen bronkodilatasyon ölçümleri tablo II'de gösterilmiştir. Her iki grupta da FEV₁ değerleri ilaçlardan sonra artmış, ancak istatistiksel öneme ulaşamamıştır ($p>0,05$).

Tablo II: Her iki ilaç grubundaki hastaların temel ve ilaçlardan sonraki FEV₁ (L/dk) değerleri, yüzde (%) ve mutlak (mL/dk) olarak bronkodilatasyon sonuçları ile ilaçlardan önce ve sonraki arteriyel kan basıncı (TA) ve nabız hızını göstermektedir.

Grup	Temel FEV ₁		Bronkodilatasyon		TA (mmHg)*		Nabız (dk)*	
	(L/dk)	Son FEV ₁ (L/dk)	%*	mL/dk*	İlk	Son	İlk	Son
ib (n=40)	1.37±0.16	1.55±0.16	15.2±2.1	177.5±20.6	89.4±1.1	89.1±1.2	80.9±0.7	81.7±0.6
s (n=75)	1.30±0.08	1.47±0.09	10.5±1.0	138.9±15.5	91±2	90.5±1.1	82.7±0.5	84±0.5

ib= ipratropim bromid, s= salbutamol

*= $p>0,05$ (ib ve s kullanan hastaların FEV₁ değeri anlamlı derecede artmamıştır, ib ve s kullanan gruplar arasında % ve mutlak bronkodilatasyon açısından fark yoktur, her iki grupta ilaçlardan sonra TA ve nabız hızı önemli bir değişiklik göstermemiştir).

İb verilenlerde hastanın FEV₁'i ne kadar düşükse bronkodilatör etki o kadar fazla ($r= -0,34$; $p<0,05$), ATS skoru ne kadar fazlaysa bronkodilatör etki o kadar fazlaydı ($r= 0,33$; $p<0,05$). Salbutamolde ise hastaların FEV₁ değeri ne kadar fazla ($r= 0,34$; $p<0,01$) ve ATS skoru ne kadar düşükse ise mutlak bronkodilatasyonları o kadar fazlaydı ($r= -0,21$; $p<0,05$). Ayrıca salbutamol ile oluşan bronkodilatör etki yaşı düşük olanlarda daha fazlaydı ($r= -0,31$; $p<0,01$).

Her iki ilacın da uygulandığı 21 hastanın (ortalama yaş 60.6±2.3), temel ve bronkodilatasyondan sonraki FEV₁ değerleri ve ortalama değerleri tablo III'de verilmiştir.

Tablo III: Her iki ilacın da uygulandığı 21 hastanın yaşları, ipratropium verilmeden önceki (FEV₁ ib 1°) ve sonraki (FEV₁ ib 2°) FEV₁ değerleri ile, salbutamol verilmeden önceki (FEV₁ s 1°) ve verildikten sonraki (FEV₁ s 2°) FEV₁ değerlerini tek tek ve toplam olarak göstermektedir.

Hasta	Yaş	FEV ₁ ib 1°	FEV ₁ ib 2°	FEV ₁ s 1°	FEV ₁ s 2°*1.66
1	79	1.52	1.82	1.57	1.66
2	74	1.52	1.7	1.31	1.65
3	61	0.5	0.69	0.51	0.52
4	75	1.04	1.04	1.24	1.28
5	67	1.41	1.73	1.06	1.33
6	45	2.22	2.43	1.9	2.16
7	68	1.43	1.43	1.87	2.13
8	42	2.9	3.12	2.6	3.14
9	47	2.88	2.9	3.24	3.37
10	62	1.34	1.4	2.06	2.38
11	56	0.85	0.9	0.71	0.82
12	70	0.87	1.16	0.86	1.06
13	67	1.65	1.77	1.68	1.74
14	56	1.92	1.97	1.89	2.17
15	60	0.47	0.55	0.45	0.5
16	67	0.66	0.87	0.79	0.97
17	58	1.12	1.12	1.31	1.61
18	46	1.13	1.57	1.21	1.46
19	58	0.97	1.15	1.15	1.2
20	49	2	2.26	1.87	2.1
21	65	0.42	0.5	0.46	0.51
mean±sh	60.6±2.3	1.37±0.15	1.53±0.16	1.42±0.16	1.61±0.17
			#		#

#= $P>0,05$ (Her iki ilaçdan sonra hastaların FEV₁ değerleri önemli ölçüde değişmemiştir)

Yirmibir hastanın ilaçlardan sonraki yüzde (ib için; %13.9±2.8, s için %13.6±1.8) ve mutlak (ib için 155.7±27.1 mL/dk, s için 186.2±28.9 mL/dk) bronkodilatasyon cevapları arasında fark yoktur ($p>0,05$). İb aldıktan sonra hastalarda TA; 89,6±1,6 mmHg'dan 90,7±1,9 mmHg'ya değişiklik göstermiştir ($p>0,05$). Nabız hızı; 81±1,1/dk'dan 81,6±0,9/dk'ya değişiklik göstermiştir ($p>0,05$). s aldıkları gün ise hastaların TA; 91,6±2,5 mmHg'dan 90,1±2,1 mmHg'ya, nabız hızı ise; 83,1±0,8/dk'dan 84,3±0,9/dk'ya değişiklik göstermiş olup istatistiksel olarak önemli değildir ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda KOAH'lı stabil durumdaki hastalarda ipratropium bromid ve salbutamolun erken bronkodilatör etkilerini karşılaştırdık. Bronkodilatör etkileri açısından bu iki ilacın hem yüzde hem de mutlak olarak bronkodilatasyona katkılarının farklı olmadığını tesbit ettik. Çalışmamızda ipratropium bromid ve salbutamolun standart tek seferde kullanılması önerilen dozlarını kullandık (ipratropium bromid için 40 µg ve salbutamol için 200 µg).

İnhale antikolinergik ve beta agonist ilaçlar KOAH tedavisinde ilk sıralarda önerilmektedir (12). Ancak bu ilaçlar farklı doz ve klinik durumlarda farklı etkiler gösterebilmektedir. Yayınlanan çalışmalarda genellikle bu ilaçların yüksek dozları kısa süreli cevaplar için kullanılmıştır. Patakas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek doz ib'in beta agonistle benzer etki yaptığı belirtilirken, ib'in standart dozu kullanılarak yapılan diğer bazı çalışmalarda ise ib'in bronkodilatör etkisinin üstün olduğu belirtilmektedir (5,6,8). Yalnız tek kullanımlık değil, uzun takipli yapılan çalışmalarda da ib'in etkili ve kontrolü iyi sağlayan bir ilaç olduğu belirtilmektedir (14). Bazı araştırmacılar ise ib ve beta agonist kombinasyonunu önermişlerdir. Ikeda ve arkadaşlarının (15) ile Friedman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda bu iki ilacın kombinasyonunun tek başlarına verilmelerine göre daha iyi bronkodilatasyon yaptığı belirtilerek kombine kullanılmaları önerilmiştir (14). Ancak kombine kullanıldığında da parasal maliyetin arttığı bir gerçektir (14). Bunun aksine ib'in tek başına verilmesi ile kombine verilmesinin farklı olmadığını bildiren araştırmalar da vardır (16,17). Çalışmaların çoğu KOAH'ın stabil dönemlerine aittir. Ayrıca akut ataktaki KOAH'lı hastalarda da bu ilaçlar hakkında değişik sonuçlar bildirilmiştir. Akut ataktaki KOAH'lı hastalarda yapılan iki çalışmada beta agonist olarak metaproterenol kullanılmış ve ib ile etkisinin farklı olmadığını bildirmiştir

(7,18). Çalışmalardaki bu değişik sonuçların nereden kaynaklandığı belli değildir. Muhtemelen seçilen hasta sayıları, özellikleri (klinik ciddiyetin farklı olması, temel FEV₁, reversibilite ve yaş) belki sonuçları etkileyebilmektedir. Biz çalışmamızda stabil KOAH'lı hastaları seçtik ve daha önce bazı çalışmalardakine benzer biçimde iki ilacın bronkodilatör etkisi arasında fark olmadığını belirledik (8). Bizim çalışmamızda KOAH'lı hastaların reversibiliteleri fazla gibi görünmektedir. Ancak temel FEV₁'leri düşük olan hastalarda yüzde reversibilite yüksek değerlere ulaşıyor gibi görünmektedir. Reversibilite tesbiti için kullanılan formül temel FEV₁ değeri çok düşük olan hastalarda yüksek oranlarla sonuçlanabilmektedir. Bu yüzden hastaların mutlak değerleri de kullanılmıştır. Çalışmadaki hasta sayısı belirtilen diğer çalışmalardan yüksektir (6,7,15) ve bu açıdan yeterlidir diyebiliriz. Hastalarımızın ortalama FEV₁ değerleri diğer benzer çalışmalardan daha yüksektir (6,7,15). Ancak karşılaştırdığımız iki gruptaki hastalar arasında temel FEV₁ değerleri açısından fark bulunmamıştır ve aynı hastaları içeren 21 kişilik bir grupta iki ilaç karşılaştırılmıştır. Aksini gösteren çalışmalar da olmasına rağmen beta agonistler için yapılan eleştirilerden birisi de etkilerinin artan yaş ve azalan pulmoner fonksiyonlar ile azaldığı, ib'in etkisinin ise yaşlı grupta fazla olduğudur (9,10,11). Bizim çalışmamızda da beta agonist etkisinin artan yaş, azalan FEV₁ ve artan klinik ağırlık skoru ile azaldığı tesbit edilmiştir. Bunun tersine Ullah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada belirtildiği gibi ib etkisinin pulmoner fonksiyonları düşük grupta daha fazla olduğunu belirledik (9). Bu etkilerin nedeni tam olarak açığa kavuşmamıştır. Bazı çalışmalarda kardiyovasküler sistemde adrenerjik aktivitenin artan yaşla azaldığı bulunmuştur (19). Bu prensip göz önüne alınarak yapılan bazı klinik çalışmalar sonucunda, kardiyak reseptörlerde olduğu gibi pulmoner sistemdeki beta adrenerjik reseptörlerde de artan yaşla birlikte azalma olabileceği, kolinerjik reseptör duyarlılığında ise değişiklik olmadığı ve antikolinergik ilaçların yaşlılarda bronkodilatör olarak tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (9).

Beta agonistlerin en önemli ve sık yan etkilerinden birisi taşikardi yapmasıdır. İb ise genellikle iyi tolere edilen bir ilaç olarak tanımlanmaktadır (20). Çalışmamızda hastalar bu açıdan da takip edilmiş, her iki ilaçtan sonra da nabız hızı ve arteriyel kan basıncında önemli değişiklik gözlenmemiştir. Bu açıdan iki ilaç da iyi tolere edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda da bu etkilerin önemsiz olduğu belirtilmektedir (6,15).

Sonuç olarak, ipratropim bromid ve salbutamol'un stabil KOAH'lılarda erken bronkodilatör etkilerinin benzer olduğu, ancak yaşlı, pulmoner fonksiyonları düşük ve klinik olarak

ciddi gruptaki KOAH'lı hastalarda ipratropium bromidin tercih nedeni olabileceğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Barnes PJ, Bisbaum CB, Nael JA. Autoradiographic localisation of autonomic receptors in airway smooth muscle: marked differences between large and small airways. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 758-762.
2. Gross N. Ipratropium bromide. *N Eng J Med* 1988; 319: 486-494.
3. Anthonisen NR. Anticholinergics in obstructive lung disease. *Eur Respir Rev* 1995;5:347-349.
4. Easton PA, Jadue C, Dhingra S, et al. A comparison of the bronchodilating effects of a beta -2 adrenergic agent (albuterol) and anticholinergic agent (ipratropium bromide), given by aerosol alone or in sequence. *N Eng J Med* 1986; 315: 735-739.
5. Tashkin DP, Ashutosh K, Bleecker ER, et al. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease: A 90 day multicenter study. *Am J Med* 1986; 81(suppl 5A): 59-67.
6. Braun SR, Mc Kenzie WN, Copeland C, et al. A comparison of the effect of ipratropium bromide and albuterol in the treatment of chronic obstructive airway disease. *Arch Intern Med* 1989; 149: 544-547.
7. Karpel JP. Bronchodilator responses to anticholinergics and beta- adrenergic agents in acute and stable COPD. *Chest* 1991;99:871-876.
8. Patakas D, Andreadis D, Mavrofidis E, Argyropoulou P. Comparison of the effects of salmeterol and ipratropium bromide on exercise performance and breathless in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92: 1116-1121.
9. Ullah M, Newman GB, Saunders KB. Influence of age on response to ipratropium and salbutamol in asthma. *Thorax* 1981; 36: 523-529.
10. Kradjan WA, Driesner NK, Abun TH, Emmick G, Schoene RB. Effect of age on bronchodilator response. *Chest* 1992;101:1545-1551.
11. Rodrigo G, Rodrigo C. Effect of age on bronchodilator response in acute severe asthma treatment. *Chest* 1997; 112: 19-23.
12. American Thoracic Society. Standards for diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(suppl): 78-121.
13. ERS Consensus Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-1420.
14. Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, et al. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999; 115: 635-641.
15. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD. *Chest* 1995;107:401-405.
16. Le Doux EJ, Morris JF, Temple WP, et al. Standard and double dose ipratropium bromide and inhaled metaproterenol in COPD. *Chest* 1989; 95: 1013-1016.
17. Uzun O, Erkan L. Stabil KOAH'lı hastalarda ipratropium bromid ve salbutamol'ün tek başlarına ve kombine kullanımının bronkodilatör etkileri. *Solunum Hastalıkları* 1997; 8:381-389.
18. Karpel JP, Pesin J, Greenberg D, Gentry E. A comparison of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. *Chest* 1990; 98: 835-839.
19. Vestal RE, Wood AJ, Shand DG. Reduced beta adrenoreceptor sensitivity in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 181-186.
20. Oğuzülgen K, Tatlıcioğlu T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında antikolinergik tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998;46:174-179.