

Değişik Bronkodilatör İlaçların Stabil Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Olgulardaki Kısa Süreli Etkilerinin Araştırılması

THE SHORT-TERM EFFECTS OF DIFFERENT BRONCHODILATORS IN PATIENTS WITH STABLE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Günnur ÖZBAKIŞ*, A.Metin GÖRGÜNER**, İlknur GÖRGÜNER***, Z.Nur BANOĞLU****

* Dr.Erzurum Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Merkezi,
** Yrd.Doç.Dr.AÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD,
*** Uz.Dr.Erzurum Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Merkezi,
**** Prof.Dr.AÜ Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD, ERZURUM

ÖZET

Bu çalışmada; bir sempatomimetik olan salbutamol ile bir antikolinergik olan ipratropium bromidin ve bunların kombinasyonlarının stabil kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgulardaki kısa süreli etkileri, 45 hasta üzerinde plasebo kontrollü olarak karşılaştırıldı. Bazal değerler kaydedildikten sonra ilaçlar inhalasyon yoluyla uygulandı. İnhalasyon sonrasında 10., 30. ve 120. dakikalarda sistolik ve diastolik kan basınçları, nabız dakika sayıları ile solunum fonksiyon testi ölçümleri tekrarlandı. Özellikle kombine uygulama sırasında her üç zaman aralığında kan basınçlarındaki artışlar ile salbutamol uygulamasının 30. ve kombine uygulamanın 10., 30. ve 120. dk.'larında nabız dakika sayısındaki artışların istatistiksel olarak anlamlı olduğu, yine salbutamol ve kombine uygulamanın her üç zaman aralığında, ipratropium ise yalnızca 30. ve 120. dakikalarda tüm solunum fonksiyon testi parametrelerini anlamlı olarak arttırdığı gözlemlendi. Sonuç olarak hem salbutamolun hem de ipratropium bromidin stabil KOAH'lı hastaların tedavisinde inhalasyon yoluyla rahatlıkla kullanılabileceğini, bronkodilatör etkisinin daha erken başlaması nedeniyle salbutamolun özellikle akut olgularda daha çok tercih edilmesi gerektiğini, ilaçların tek tek verilmesi yerine kombine bir şekilde uygulamanın solunum fonksiyonları üzerinde çok daha fazla olumlu etkisi olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Salbutamol, İpratropium bromide,
Solunum fonksiyon testi, KOAH

T Klin Tıp Bilimleri 1996, 16:381-386

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tedavisinde halen bronkodilatör grubu ilaçlar ilk seçenek olarak yaygın bir şekilde tercih edilmektedir. Başlangıçta sempatomimetikler ve teofilin bu amaçla sıklıkla kullanılırken, sonradan antikolinergiklerin de yararlı olduğu görülmüştür (1-3).

Bu konudaki çalışmaların çoğu daha çok ilaçların kısa süreli etkileri ile ilgilidir ve değişik sonuçlar göze çarpmaktadır. Bazı araştırmacılar, KOAH'lı hastaların çoğu-

Geliş Tarihi: 28.02.1996

Yazışma Adresi: A.Metin GÖRGÜNER
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ABD, ERZURUM

T Klin Tıp Bilimleri 1996, 16

SUMMARY

In this study, we investigated that the short-term effects of salbutamol which is a symphathomimetic agent, ipratropium bromide which is an anticholinergic agent and combination of these drugs as placebo controlled in 45 patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. The baseline parameters were measured for each patient, then drugs were administered by inhalation and systolic-diastolic blood pressure, pulse rate and spirometric parameters were determined at 10., 30., and 120. minutes. We observed that especially combine therapy resulted in statistically significant increases in blood pressure at each time interval. Salbutamol caused statistically significant increase in pulse rate at 30. min, combined therapy also caused an increase at 10., 30. and 120. minutes. On the other hand, while combined therapy and salbutamol caused prominent increases in pulmonary function parameters at each time interval, ipratropium increased only 30. and 120. minutes. In conclusion, we thought that both salbutamol and ipratropium bromide can be reliably used by inhalation in treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease, and salbutamol must be preferred in acute cases since its bronchodilator effect starts earlier. In addition, combined therapy is more effective on respiratory functions than one drug usage.

Key Words: Salbutamol, Ipratropium bromide,
Pulmonary function test, COPD

T Klin J Med Sci 1996, 16:381-386

nun ipratropium bromide beta-adrenerjiklerden daha iyi yanıt verdiklerini bildirirken (4-7), bazıları bu iki ilacın kombine edilmesinin tek tek kullanılmalarına göre daha etkili olduğunu (8-10), bir kısmı da solunum fonksiyonları bakımından arada anlamlı farklılıklar olmadığını (11-15) savunmaktadırlar.

Biz de bu çalışmamızda; bir sempatomimetik olarak salbutamol ile bir antikolinergik olan ipratropium bromidin ve bunların kombinasyonlarının, stabil KOAH'lı hastalar üzerindeki kısa süreli etkilerini araştırmak isterdik.

MATERYEL VE METOD

Çalışma, Nisan 1994 ile Mayıs 1995 arasındaki 14 aylık süre içerisinde merkezimizde yatırılan hastalar

arasından rastgele seçilen stabil KOAH'lı olgular üzerinde gerçekleştirildi. Olguların seçimi Amerikan Toraks Cemiyeti'nin (ATS) tanımladığı kriterlere göre yapıldı (16). Bu kriterler başlıca; 40 yaşın üzerinde olma, ortalama 20 paket/yıl üzerinde sigara içme hikayesi, KOAH'lığını destekleyen radyolojik bulgular, beklenen değer %70'inden daha az bir 1. saniye zorlu ekspiratuar volüm (ZEV1) değeri ve son iki ay içerisinde akut atak geçirmemiş olmak idi. Öte yandan, astmatik olduğu düşünülen; akciğer tüberkülozu, bronşektazi gibi KOAH'a ilave bir hastalığı olan; ciddi renal, hepatik, endokrin, metabolik ya da kardiyovasküler bir hastalığı saptanan; glokom, üriner retansiyon veya prostat hipertrofisi hikayesi olan; son bir ay içerisinde sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanan; solunum fonksiyon testi sırasında kooperasyon kurulamayan ve çalışmayı tamamlayacağına güvenilemeyen olgular çalışmaya alınmadı. Tüm olgulara önceden çalışma ile ilgili gerekli bilgiler verilerek onayları alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

Çalışmada iki farklı bronkodilatör ilaç ile bunların kombinasyonunun kısa süreli etkileri 45 olgu üzerinde plasebo kontrollü olarak karşılaştırıldı. Bronkodilatör ilaç kullanımının standardizasyonunu sağlamak amacıyla en az 24 saat öncesinden teofilin, 12 saat öncesinden de betaadrenerjik ya da antikolinergik ajanlar kesildi. Olgular genellikle sabahın erken saatlerinde çalışmaya alındı. Boy ve vücut ağırlıkları tespit edildikten sonra, ilk olarak bazal sistolik ve diastolik kan basınçları (TA), nabız dakika sayıları (NDS) ile bir spirometre cihazı (Spiro Analyzer ST-250, Fukuda Sangyo Co., Ltd) yardımıyla solunum fonksiyon testi (SFT) değerleri kaydedildi. Ardından bir ölçülü doz inhalatörü (ÖDİ) kullanılarak ilk gün plasebo (Placebo for demonstration purposes, AB DRACO/ASTRA, Sweden), ikinci gün 200 mcg salbutamol (Ventolin® inhaler, Glaxo Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.), üçüncü gün 40 mcg ipratropium bromid (Atrovent® Dosier-Aerosol, Boehringer Ingelheim KG Ingelheim am Rhein) ve dördüncü gün 200 mcg salbutamol + 40 mcg ipratropium bromid kombinasyonu uygulandı. İnhalasyon öncesinde olguların gerekli eğitimleri ile birlikte ÖDİ kullanımını tarif edilene uygun şekilde yaptırıldı (17). İnhalasyon sonrasında 10., 30. ve 120. dakikalarda sistolik ve diastolik kan basınçları, nabız dakika sayıları ile SFT tekrarlandı. SFT değerlerinden özellikle zorlu vital kapasite "ZVK", 1. saniye zorlu ekspiratuar volüm "ZEV1", maksimum ekspirium ortası akım sürati "MEOAS" ile vital kapasitenin %50'sinden akım hızı "Vmax50" parametreleri, beklenen normal değerlerin yüzdesi cinsinden esas alındı. Son iki parametre özellikle küçük hava yolları düzeyini değerlendirmede kullanıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizinde PC için hazırlanmış SPSS paket programından yararlanıldı (SPSS for windows, Release 5.0.1, Copyright (c) SPSS Inc., 1989-1992). Öncelikle her bir grup içinde "eşlendirilmiş örneklerde t testi" yapılarak %95 emniyet aralığında 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Daha sonra "tek yönlü varyans analizi" yoluyla gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldı ve 0.05'in altındaki F değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 37'si erkek, 8'i kadın olmak üzere toplam 45 olgu dahil edildi. Bu olgulara ait antropometrik özellikler ile bazal kan basınçları, nabız dakika sayıları ve solunum fonksiyon testi değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Olguların çoğunu 50-70 yaş grubundaki erkekler oluşturuyordu. Bazal kan basınçları normal iken, nabız dakika sayıları sınırdı idi. Solunum fonksiyon testi bulgularında da özellikle MEOAS ve Vmax50 başta olmak üzere tüm parametreler KOAH'na uygun şekilde düşük değerlerdeydi.

Kısa süreli etkilerin karşılaştırıldığı olgularda 10., 30. ve 120. dk.'lara ait kardiyovasküler değerler Tablo 2, spirometrik değerler ise Tablo 3'de gösterilmiştir. Tablo 2'den özellikle kombine uygulama sırasında her üç zaman aralığında kan basınçlarındaki artışlar ile salbutamol uygulamasının 30. ve kombine uygulamanın 10., 30. ve 120. dk.'larında nabız dakika sayısındaki artışların istatistiksel olarak anlamlı olduğu, Tablo 3'den de salbutamol ve kombine uygulamanın her üç zaman aralığında, ipratropiumun ise yalnızca 30. ve 120. dakikalarda tüm solunum fonksiyon testi parametrelerini anlamlı olarak arttığı gözlenmektedir.

İnhalasyon sonrası ilaçların sistolik ve diastolik kan basınçları ile nabız dakika sayısı ve solunum fonksiyon testi değerleri üzerine olan etkileri ayrıca Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir. Bu şekillerden de görüleceği gibi; plasebo uygulamasında; yalnızca TAsistolik'de 30 dk'ya doğru hafif bir düşme eğilimi olmakla birlikte, tüm parametrelerde herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Salbutamol ve ipratropium bromid uygulamaları sırasında; ilk 30 dk içinde her iki ilacın kan basınçları üzerine etkisi arasında fazla bir fark olmamasına karşılık 30. dk'dan sonra salbutamolun etkisi azalırken, ipratropiumunki artmaktaydı. İpratropium nabız dakika sayısı üzerinde plaseboya yakın bir etki gösterirken, salbutamol özellikle ilk 30 dk içinde belirgin bir artışa neden oldu. Salbutamolun solunum fonksiyon testi değerleri üzerine olan etkisi genel olarak ilk 30 dk'da ipratropiuma göre daha olumlu idi. 120. dk'ya doğru ise salbutamolun etkisi azalırken, ipratropiumunki artış eğilimi gösteriyordu. Kombine uygulamada da tüm parametrelerde plasebo ya da ilaçların tek

Tablo 1. Kısa süreli etkilerin karşılaştırıldığı olgulara ait antropometrik özellikler ile bazal kardiyovasküler ve spirometrik değerler* (n=45)

Yaşı (yıl)	56.6±8.3
Boy (cm)	167.1±7.1
Vücut ağırlığı (kg)	69.2±11.5
Sigara (paket/yıl)	33.6±29.7
Sistolik kan basıncı (mmHg)	129.6±18.9
Diastolik kan basıncı (mmHg)	83.2±10.5
Nabız dakika sayısı	85.4±12.3
ZVK (% beklenen)	70.8±19.1
ZEV1 (% beklenen)	54.9±14.6
MEOAS (% beklenen)	37.1±15.8
Vmax50 (% beklenen)	32.5±14.4

*: Ortalama ± standart sapma

Tablo 2. Kısa süreli etkilerin karşılaştırıldığı olgularda 10., 30. Ve 120. Dakikalara ait kardiyovasküler değerler (n=45)

	Bazal	Plasebo			Salbutamol			İpratropium			Salb.+İprat.		
		10.dk	30.dk	120.dk	10.dk	30.dk	120.dk.	10.dk	30.dk	120.dk	10.dk	30.dk	120.dk
TA sistolik	129.6	127.4	126.8	127.1	127.5	132.0	130.8	129.3	131.9	133.0	133.1	137.7	136.0
t		2.0	2.5	1.7	1.9	1.9	0.9	0.2	2.0	2.5	3.9	6.2	4.5
p		AD	*	AD	AD	AD	AD	AD	AD	*	***	***	***
TA diastolik	83.2	82.4	82.4	83.0	84.1	85.9	84.3	85.3	84.2	86.0	87.9	87.7	86.5
t		1.1	0.9	0.2	1.0	2.3	0.7	2.2	0.8	2.0	4.2	3.3	2.3
p		AD	AD	AD	AD	*	AD	*	AD	AD	***	**	*
NDS	85.4	85.5	85.3	84.8	85.1	91.5	85.9	84.6	84.5	84.4	87.1	93.5	86.7
t		0.2	0.2	1.3	0.7	12.5	0.8	1.4	1.8	1.5	3.4	16.7	2.3
p		AD	AD	AD	AD	***	AD	AD	AD	AD	**	***	*

AD: Anlamli değil * : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001

Tablo 3. Kısa süreli etkilerin karşılaştırıldığı olgularda 10., 30. Ve 120. Dakikalara ait spirometrik değerler * (n=45)

	Bazal	Plasebo			Salbutamol			İpratropium			Salb.+İprat.		
		10.dk	30.dk	120.dk	10.dk	30.dk	120.dk.	10.dk	30.dk	120.dk	10.dk	30.dk	120.dk
ZVK	70.8	70.7	70.4	71.1	73.2	75.4	73.2	71.5	74.0	76.9	74.5	78.4	81.7
t		0.2	1.0	0.4	9.3	12.2	4.4	1.0	6.7	12.2	9.9	12.0	14.2
p		AD	AD	AD	***	***	***	AD	***	***	***	***	***
ZEV1	54.9	55.5	55.6	55.7	58.2	63.4	59.8	54.5	58.7	64.2	58.8	65.2	70.2
t		1.7	1.6	2.1	11.6	18.9	6.5	0.3	8.2	19.9	13.1	25.0	24.8
p		AD	AD	*	***	***	***	AD	***	***	***	***	***
MEOAS	37.1	37.0	36.8	37.8	40.5	44.0	41.4	37.7	40.2	44.9	41.5	46.8	50.4
t		0.2	0.6	1.1	10.8	18.3	6.4	1.2	5.4	17.9	11.6	20.2	22.6
p		AD	AD	AD	***	***	***	AD	***	***	***	***	***
Vmax50	32.5	32.4	32.1	33.4	35.8	39.2	35.7	32.9	35.8	40.4	36.7	41.8	47.2
t		0.2	0.7	1.8	11.4	19.0	5.3	0.8	6.0	18.9	10.7	18.4	26.5
p		AD	AD	AD	***	***	***	AD	***	***	***	***	***

* : % beklenen değerler AD: Anlamli değil * : p<0.05 ** : p<0.01 *** : p<0.001

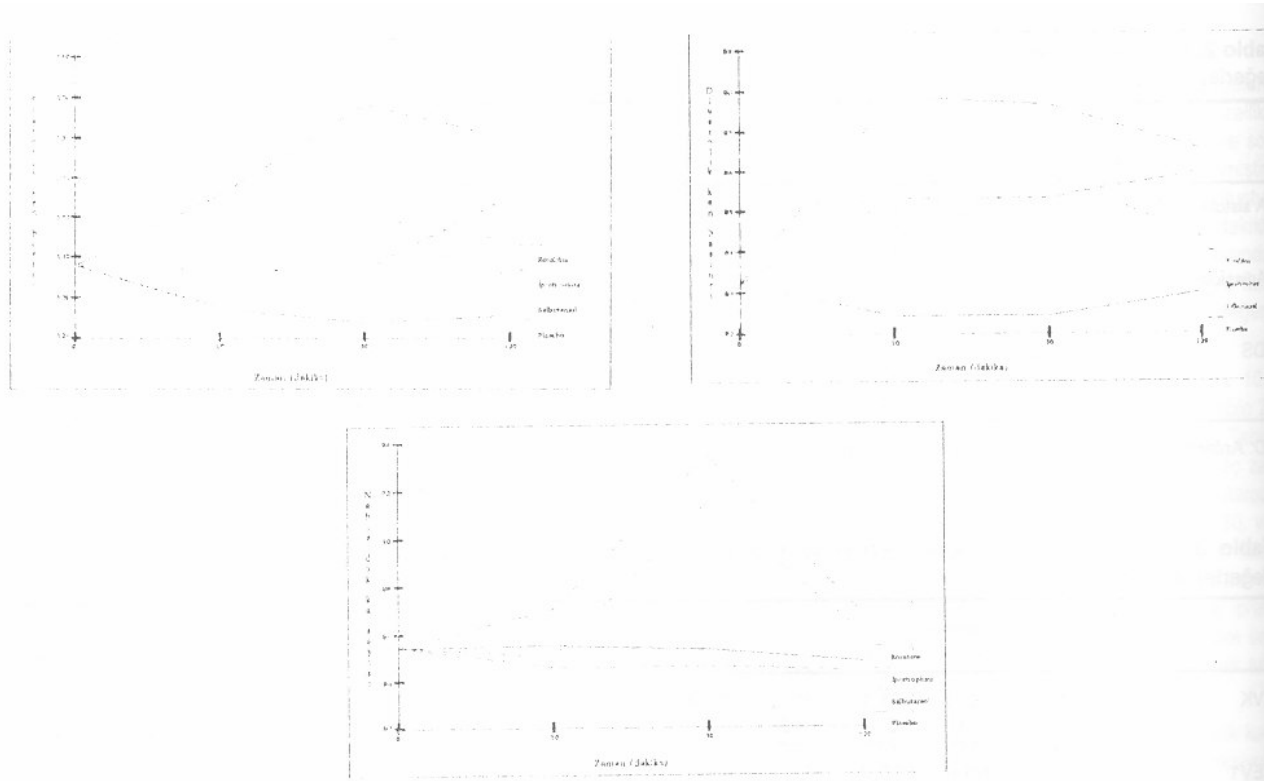
tek verilmelerine göre daha fazla artışlar mevcuttu. Nabız dakika sayısında 30. dk'da salbutamoldekine benzer bir artış gözlenirken özellikle SFT değerlerindeki artış eğilimi 30. dk'dan 120. dk'ya doğru devam etmekteydi. Nitekim yapılan gruplar arası varyans analizinde de, plasebo uygulaması ile karşılaştırıldığında salbutamolun 30. dakikadaki ZEV1, MEOAS ve Vmax50 değerlerinde anlamlı bir artış sağlarken, ipratropium sadece 30. ve 120. dakikalardaki ZEV1'de anlamlı bir artışa neden olduğu görüldü.

TARTIŞMA

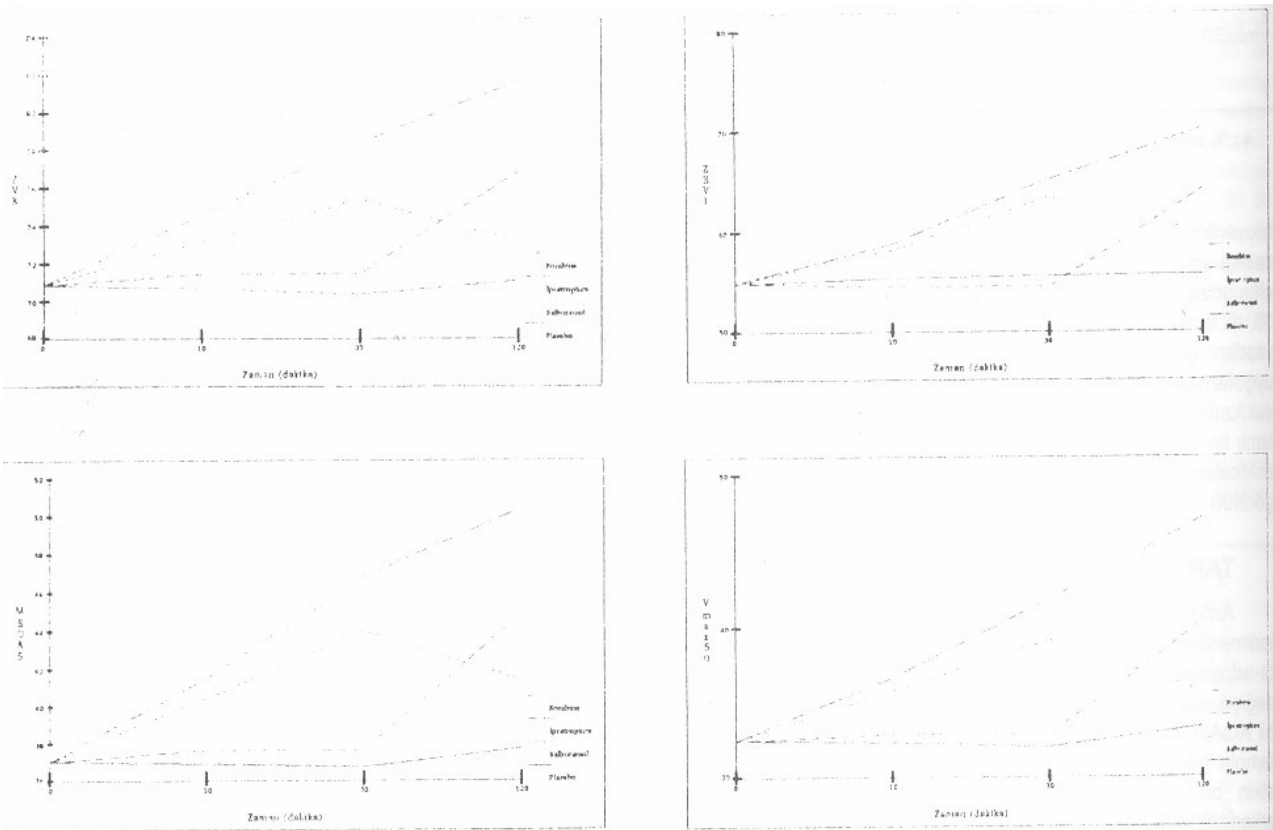
Antikolinergiklerin KOAH'lılarda etkili olduğunun gösterilmesinin ardından, özellikle ipratropium bromid ile beta-adrenerjik ilaçları karşılaştıran birçok çalışmada değişik sonuçlar gözlenmiştir. Braun ve arkadaşları, stabil KOAH'lılarda 36 mcg ipratropiumun, 200 mcg salbutamole göre daha uzun süreli etki gösterdiğini ve daha etkin bir ilaç olduğunu bildirmişlerdir (5). Taskin ve arkadaşları ile Gross da benzer sonuçlar elde etmişlerdir (4,6). Buna karşılık Lightbody ve arkadaşları ipratropium + salbutamol kombinasyonunun her iki ilacın tek başları-

na kullanımına oranla iki kat daha fazla fayda sağladığını savunmaktadır (8). Chan ve arkadaşlarının çalışması da benzer sonuçlar vermiştir (9). Wesseling ve arkadaşları; 40 mcg ipratropium, 200 mcg fenoterol ve 40 mcg ipratropium + 100 mcg fenoterol kombinasyonu uyguladıkları çalışmalarında, kombine uygulamanın hem klinik hem de istatistiksel olarak solunum fonksiyonlarında daha anlamlı düzelmeler yaptığını bulmuşlardır (10). Bizim çalışmamızda da kombine ilaç uygulamanın daha etkili olduğunu destekleyen bulgular elde edilmiştir. Öte yandan Easton ve arkadaşları, 800 mcg salbutamol ile 80 mcg ipratropium uyguladıkları KOAH'lılarda solunum fonksiyonları bakımından arada anlamlı farklılık bulamamışlardır (11). Yine Karpell ve arkadaşları bir yıl arayla yayınladıkları iki çalışmalarında da daha düşük dozlarda ipratropium bromid ile metaproterenol sülfatin etkinliğini eşdeğer olarak bildirmişlerdir (12,13).

Bu çalışmalarda elde edilen sonuçların farklı olması, öncelikle uygulanan ilaç dozlarının ve inhalasyon tekniklerinin değişik olmasından kaynaklanabilir. Nitekim KOAH'lı bir hastada daha yüksek dozlarda ilaç uygulanması veya nebulizatör gibi daha etkin inhalasyon



Şekil 1. İnhalasyon sonrası ilaçların sistolik ve diastolik kan basınçları ile nabız dakika sayısı üzerine olan etkileri.



Şekil 2. İnhalasyon sonrası ilaçların solunum fonksiyon testi parametreleri üzerine olan etkileri.

tekniklerinin kullanılmasıyla birlikte maksimum bronkodilatasyon görülme olasılığı da artacağından, ikinci bir bronkodilatör ajan eklenmesi solunum fonksiyonlarında ilave bir düzelleme sağlayamayabilir (18). İkinci olarak muskarinik reseptörlerin sayısı ve dağılımında hastalar arası farklılıklar olabileceğinden değişik bulgular gözlenebilir (19). Bir diğer nokta ise, bronş düz kası tonusunu sağlayan kolinerjik mekanizmada günden güne değişebilen varyasyonlar olması ve bu durumun KOAH'lılarda daha belirgin olarak gözlenmesidir. Böylece, şayet hava yolu tonusu düşük ise bazal ZEV1 daha yüksek olacağından ilave bronkodilatasyon kapasitesi de azalacaktır (20).

Çalışmamızda ilaçların etkilerinin başlama ve devam etme süreleri, hem bu ajanların farmakolojik özellikleri hem de daha önceki benzer çalışmalarla uyumlu olarak bulunmuştur (5,12). Combivent inhalasyon aerosol çalışma grubu tarafından yapılan, ipratropium, albuterol ve bunların kombinasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada ise; uygulamadan sonraki ilk üç saat içerisinde kaydedilen kan basıncı ve nabız dakika sayılarındaki ortalama değişikliklerde, bazal değerlere göre anlamlı farklılıklar olmadığı bildirilmiştir (21). Ancak bu çalışmada kullanılan tedavi dozları bizim uyguladığımız dozların yarısı yani ipratropium için 20 mcg, albuterol için 100 mcg idi.

Çeşitli bronkodilatörlerin etkilerini karşılaştıran çalışmaların bazılarında, oluşan bronkodilatör yanıtı etkileyen faktörler de araştırılmıştır. Braun ve arkadaşları hava yolu obstrüksiyonunun şiddetine paralel olarak ipratropium bronkodilatör yanıtı üzerine yaş faktörünün etkisini araştırmışlar ve değişik yaş grupları arasında anlamlı farklılık bulamamışlardır (22).

Hava yolları obstrüksiyonuna sahip olan hastalarda beta-adrenerjiklerin verilmesi sıklıkla PaO₂'de bir azalmaya yol açmaktadır. Bunun nedeni esas olarak semptomimetiklerin aynı zamanda güçlü bir pulmoner vazodilatör olmalarına bağlanmaktadır. Bu ajanlar akciğerlerin ventilasyonu nispeten düşük olan bölgelerinde perfüzyonu arttırmak suretiyle bir ventilasyon-perfüzyon bozukluğuna neden olmakta, sonuçta alveolo-arteriyel PO₂ farkı artmakta ve P_aO₂ azalmaktadır (23). Öte yandan antikolinergiklerin böyle bir vazodilatör etkisi olmadığı için arteriyel kan gazlarını fazla değiştirmemektedir (3). Bu konuda yapılan karşılaştırmalı çalışmaların hepsinde özellikle ciddi hipoksemi bulunan hastalarda antikolinergiklerin beta-adrenerjikle göre daha güvenilirdiği vurgulanmaktadır (12,24,25). Bize göre bu çalışmamızın eksikliklerinden biri, bir kan gazı analizatörüne sahip olmadığımız için arteriyel kan gazı analizi yapamamış olmamızdır.

Antikolinergik, beta-adrenerjik ve kombine tedavinin etkilerinin karşılaştırılmasında spirometik yöntemlerin yanısıra, zorlu titreşimler tekniği vasıtasıyla respiratuar impedans ölçümü gibi daha kompleks metotlar kullanan araştırmacılar olmuştur (10,26). Bu teknik hem spontan solunum sırasında solunum sisteminin rezistans ve reaktansını belirlemeye olanak sağlar, hem de spirometrinin ter-

sine zorlu ekspirasyon manevraları gerektirmez. Wesseling ve arkadaşlarının çalışmasında; standart dozlarda fenoterol, ipratropium ve bu iki ilacın kombinasyonunun, respiratuar impedansta benzer değişiklikler yaptığı bildirilmiş ve bu değişiklikler, havayolları kompliyansındaki artma ve/veya periferel havayolları rezistansındaki azalma nedeniyle solunum sisteminin kapasitansındaki artış ile izah edilmeye çalışılmıştır (10).

Ülkemizde henüz piyasaya çıkmamış olması nedeniyle ipratropium bromid ile ilgili yapılmış çalışmaların sayısı oldukça azdır. Uzun ve Erkan, KOAH'lı 22 hastada salbutamol ile ipratropium bromidin SFT üzerine kısa süreli etkisini araştırmışlar ve ipratropium bromidin ilk tercih edilmesi gereken ilaç olduğunu, ayrıca kombine uygulamanın solunum fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler yapmadığını savunmuşlardır (27).

Sonuç olarak, hem salbutamolun hem de ipratropium bromidin stabil KOAH'lı hastaların tedavisinde, gerekli eğitimleri yapılması koşuluyla, inhalasyon yoluyla rahatlıkla verilebileceğini, bronkodilatör etkisinin daha erken başlaması nedeniyle salbutamolun özellikle akut olgularda kullanılması gerektiğini, ilaçların tek tek verilmesi yerine kombine bir şekilde uygulamanın solunum fonksiyonları üzerinde çok daha fazla olumlu etkisi olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Klock LE, Miller TD, Morris AH, Wanatabe ES, Diderab M. A comparative study of atropine sulfate and isoproterenol hydrochloride in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112:371-6.
2. Marini JJ, Lakshminarayan S. The effect of atropin inhalation "irreversible" chronic bronchitis. *Chest* 1980; 77:591-6.
3. Gross NJ. Sch 1000: A new anticholinergic bronchodilator. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112:823-8.
4. Taskin DP, Ashutosh K, Britt EC, Cugell DW. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaprotorenol i chronic obstructive pulmonary disease: a 90-day multicenter trial. *Am J Med* 1986; 81(suppl 5A):81-9.
5. Braun SR, Mc Kenzie WN, Copeland C, Knight L. Comparison of the effect of ipratropium and albuterol in the treatment of chronic obstructive airway disease. *Arch Intern Med* 1989; 149:544-7.
6. Gross NJ. Ipratropium bromide. *N Engl J Med* 1988; 319:486-94.
7. Baigelman W, Chodosh S. Bronchodilator action of the anticholinergic drug, ipratropium bromide (SCH 1000), as an aerosol in chronic bronchitis and asthma. *Chest* 1977; 71:324-8.
8. Lightbody IM, Ingram CG, Legge JS, Johnston RN. Ipratropium bromide salbutamol and prednisolone in bronchial asthma and chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1978; 72:181-6.
9. Chan CS, Brown IG, Kelly CA, Dent AG, Zimmerman PV. Bronchodilator responses to nebulized ipratropium and salbutamol singly and in combination in chronic bronchitis. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17:103-5.

10. Wesseling G, Mostert R, Wouters EFM. A comparison of the effects of anticholinergic and beta-2 agonist and combination therapy on respiratory impedance in COPD. *Chest* 1992; 101:166-73.
11. Easton PA, Jadue C, Dhingra S, Antonisen NR. A comparison of the bronchodilator effects of a beta-2 adrenergic agent (albuterol) and an anticholinergic agent (ipratropium bromide), given by aerosol alone or combination. *N Engl J Med* 1986; 315:753-9.
12. Karpel JP, Pesin J, Greenberg D, Gentry E. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. *Chest* 1990; 98:835-9.
13. Karpell JP. Bronchodilator responses to anticholinergic and beta-adrenergic agents in acute and stable COPD. *Chest* 1991; 99:871-6.
14. Connolly CK, Chan NS. Salbutamol and ipratropium in partially reversible airway obstruction. *Br J Dis Chest* 1987; 81:55-61.
15. Barnes D, Delaney JC. A comparison of salbutamol and ipratropium in chronic airflow limitation. *Br J Clin Pract* 1988; 42:372-6.
16. American Thoracic Society, Medical Section of the American Lung Association: Standards for the diagnosis and care of patients with COPD and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:225-43.
17. Newman SP, Clarke SW. Inhalation devices and techniques. In: Clark TJH, Godfrey S and Lee TH, eds. *Asthma*. London, Chapman & Hall Medical, 1992: 469-505.
18. Ferguson GT, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1993; 328:1017-22.
19. Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes: implications for lung disease. *Thorax* 1989; 44:161-7.
20. Nisar M, Earis JE, Pearson MG, Calverley PMA. Acute bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:555-9.
21. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone: An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105:1411-19.
22. Kradjan WA, Driesner NK, Abuan TH, Emmick G, Schoene RB. Effect of age on bronchodilator response. *Chest* 1992; 101:1545-51.
23. Wagner PD, Dantzker DR, Iacovoni VE, Tomlin WC, West JB. Ventilation-perfusion inequality in asymptomatic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:511-24.
24. Gross NJ and Bankwala Z. Effects of an anticholinergic bronchodilator on arterial blood gases of hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease: Comparison with a beta-adrenergic agent. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1091-94.
25. Ashutosh K, Dev G, Steele D. Nonbronchodilator effects of pirbuterol and ipratropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1995; 107:173-8.
26. Wouters EFM, Verschoof AC, Polko AH, Visser BF. Impedance measurements of the respiratory system before and after salbutamol in COPD patients. *Respir Med* 1989; 83:309-13.
27. Uzun O, Erkan L. Kronik ostrüktif akciğer hastalığında (KOAH) ipratropium bromidin (IP) etkisi. *Toraks Derneği 1. Yıllık Kongresi*, 6-10 Mayıs 1996, Nevşehir, Bidiri Özet Kitabı, 27.