

# Erken Reverzibilite Testinin Tanısal Değeri

Tanseli Gönügür<sup>1</sup>, Uğur Gönügür<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sultan 1. İzzettin Keykavus Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Sivas, Türkiye

<sup>2</sup>Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

## ÖZET

### Erken Reverzibilite Testinin Tanısal Değeri

Erken reverzibilite testinde, bir aerosol bronkodilatör uygulamasını takiben bronkodilatasyonu değerlendirmek için spirometri tekrarlanmaktadır. Test, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOA) ayırıcı tanısında kullanılan tek spirometrik testtir. 65 astım ve 71 KOA hastasının 200 mikrogram salbutamol inhalasyonu öncesi ve 20 dakika sonrasındaki zorlu vital kapasite (FVC) ve birinci saniyedeki zorlu ekspirum hacimleri (FEV1) retrospektif olarak araştırıldı. FVC ile ilişkili parametrelerin ayırıcı tanıda anlamlı bir değeri yoktu. FEV1 'deki artışlar ile yaş veya sigara anamnezi arasında anlamlı korelasyon yoktu. Ayırıcı tanıda en iyi parametre FEV1 'deki artış / beklenen FEV1 oranının yüzdesiydi ancak % 6.5 eşliğinin duyarlılığı ve özgüllüğü, sırasıyla % 81 ve % 86 idi. Sonuç olarak akut bronkodilatör cevabın astım ve KOA 'ın ayırıcılığında sınırlı bir değeri vardır.

**Anahtar sözcükler:** akciğer hastalığı, kronik obstrüktif, astım, tanı, ayırıcı

Geliş tarihi: 28.10.2005

Kabul tarihi: 17.01.2006

## ABSTRACT

### Diagnostic Value of Early Reversibility Test

In the early reversibility test, spirometry is repeated to assess the bronchodilation following the administration of an aerosol bronchodilator. It is unique spirometric test for the differential diagnosis between asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in 1st second (FEV1) before and 20 minutes after inhalation of 200 microgram salbutamol were retrospectively analyzed in patients of asthma (n=65) and COPD (n=71). FVC-related parameters had no a significant effects in the differential diagnosis. No significant correlations were observed between the increase in FEV1 and age or smoking history. The best parameter in the differential diagnosis of asthma and COPD was the percentage of the increase in FEV1 / predicted FEV1, and with a cut-off level for 6.5 %, the sensitivity and the specificity were only 81 %, and 86 %, respectively. In conclusions, acute bronchodilator response has a limited value in differentiating bronchial asthma from COPD.

**Keywords:** pulmonary disease, chronic obstructive, asthma, diagnosis, differential

Received: 28.10.2005

Accepted: 17.01.2006

## GİRİŞ

KOAH olgularının sağ kalımında semptomlardan çok havayolu fonksiyonunun önemli olduğunun anlaşılmasından sonra dikkatler havayolu obstrüksiyonunu iyileştirici önlemlere yönelmiştir. Bu da araştırmacıları bronkodilatöre verilen havayolu cevaplarını incelemeye itmiştir [1]. Havayolu obstrüksiyonu bronkospazm, intraluminal sekresyonlar, inflamasyon ve ödeme bağlı olabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığına göre astımda bronkospazmın havayolu obstrüksiyonuna katkısı daha fazladır [2]. Bu nedenle KOAH olgularının büyük çoğunluğunda maksimum bronkodilatasyon için 1 mg salbutamol yeterli iken astımlılarda genellikle 2 mg'ı aşan dozlara ihtiyaç duyulur [3,4]. KOAH'da irreverzibl komponent havayolu çatısındaki bozukluk iken reverzibl komponenti havayolu düz kasının parasempatik tonüsü oluşturmaktadır [5]. KOAH'lı olgularda bronkomotor tonüs esas olarak kolinerjik sistemce kontrol edildiği için [6] antikolinerjik tedavi alan bir KOAH olgusunda düşük doz (0.5 mg) veya yüksek doz (5 mg) terbutalin

kullanılmasının ek bronkodilatasyon açısından anlamlı bir farkı yoktur [7]. KOAH'da bronkomotor tonüsün kolinerjik sistemce kontrol edilmesinin nedeni yaşlanma ile havayolu beta 2 reseptör fonksiyonunun azalması olabilir [8].

Havayolu obstrüksiyonu dışında astımın diğer karakteristikleri olan bronşiyal hiperreaktivite ve eozinofilik havayolu enflamasyonu KOAH'da da gözlenebilmektedir [9]. Bu durum tanıda güvensizliğe yol açmakla beraber erken reverzibilite testi, klinik pratikte astım-KOA ayırıcı tanısında kullanılan tek spirometrik testtir [2,10]. Testin sonucu hekimi tedavi açısından yönlendirebileceği gibi bilimsel araştırmalarda olguların çalışmaya alınma veya dışlanma kriteri olabilmektedir [10]. Testte esas olarak inhaler bronkodilatör sonrası solunum fonksiyon testi parametrelerinde ne ölçüde iyileşme olduğuna bakılır. Böylece zemindeki havayolu obstrüksiyonunun reverzibl veya irreverzibl olduğuna karar verilir. Erken reverzibilite testi beta 2 agonist veya antikolinerjik ile yapılabilir [6]. Bu çalışmanın amacı astımın KOAH'dan ayırıcılığında erken reverzibilite testinin tanı değerinin ve ayırıcı tanıda ideal parametrenin ne olduğunun araştırılmasıdır.

Yazışma Adresi: Dr. Tanseli Gönügür, Sultan 1. İzzettin Keykavus Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği Sivas-Türkiye, Tel: +90 346 2263818, e-posta: tefeoglu@hotmail.com

**Tablo I.** Astım ve KOAH olgularının parametreleri (M ± SE)

	Astım	KOAH	p değeri
Yaş (yıl)	42.6 ± 1.2	60.0 ± 1.0	< 0.001
FVC mutlak artışı (ml)	397.2 ± 40.0	362.0 ± 30.0	0.48
Beklenen FVC (ml)	3512.7 ± 108.8	3566.3 ± 89.3	0.70
FVC % artış	11.2 ± 1.0	10.2 ± 0.8	0.42
FEV1 mutlak artışı (ml)	349.4 ± 29.3	138.2 ± 11.6	< 0.001
Beklenen FEV1 (ml)	2896.4 ± 89.6	2849.0 ± 69.0	0.67
Beklenen FEV1'e göre % artış	11.9 ± 0.8	5.0 ± 0.4	< 0.001
Önceki FEV1'e göre % artış	21.4 ± 1.6	12.2 ± 1.9	< 0.001

## GEREÇ VE YÖNTEM

Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran ve daha önceden öykü ve klinik bulgularıyla astım veya KOAH tanısı alan olgular çalışmaya dahil edildi. Tekrarlayan, arada rahat dönemlerin bulunduğu nefes darlığı atakları tarif eden, 10 paket yıldan az sigara öyküsü olan ve biomas maruziyeti tanımlamayan, 40 yaşın altındaki havayolu obstrüksiyonu olan olgular öncelikle astım tedavisi aldılar. Nefes darlığı ataklarının 40 yaş öncesinde başlaması, ailesel ve kişisel atopi öyküsü olması astım lehinde bir bulgu olarak değerlendirildi. Tedavi sonunda havayolu obstrüksiyonu tam düzelen veya geç reversibilite gösteren olgular astım olarak kabul edildiler. En az 10 paket yılı sigara anamnezi veren veya biomas maruziyeti tanımlayan, özgeçmişinde atopi, birinci derecede akrabalarında astım öyküsü vermeyen, arada düzelmeler göstermeyen bir semptomatoloji ile gelen 40 yaş üstü hastalara öncelikle KOAH tedavisi verildi. Bu hastaların sistemik steroid tedaviyle geç reversibilite göstermemesi, uzun süreli spirometrik takiplerinde havayolu obstrüksiyonunun bronkodilatör ve inhaler steroid tedaviye rağmen sebat etmesi durumunda KOAH tanısı aldılar.

Birbirini takip eden 65 astım ve 71 KOAH olgusunun polikliniğimizde iki ayrı teknisyen tarafından Sensormedics Vmax20c model spirometrede yapılan erken reversibilite sonuçları not edildi. Aynı hastaya ait iki sonuç varlığında en iyi test sonucu çalışmaya alındı. KOAH hastalarının ağırlık dereceleri Toraks Derneğinin Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberine göre [11] sınıflandırıldı. İki olgu (% 3) hafif, 45 olgu (% 63) orta, 12 olgu (% 17) ağır, 12 olgu (% 17) çok ağır KOAH idi. Erken reversibilite testine uygunluk için pek çok kılavuzda olguların bronkodilatör öncesi FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 second) değerinin % 60'ın altında olması

**Tablo II.** FEV1 ile ilişkili parametrelerin ROC eğrisi altında kalan alanları

	Alan	% 95 güvenlik sınırları	İdeal eşik
FEV1'de mutlak artış	0.900	0.828-0.971	185 ml.
Önceki değere göre FEV1'de yüzde artış	0.776	0.662-0.890	% 18.5
Beklenen değere göre FEV1'de yüzde artış	0.908	0.840-0.976	% 6.5

[1,3,7,12], bazı kaynaklarda da FEV1/FVC değerinin % 60 [1,12] veya % 70'in altında olması [13] referans olarak alınmıştır. Bu çalışmada ise FEV1/FVC < % 70 olan olgular çalışmaya alınmıştır. Hastaların beklenen FVC (Forced Vital Capacity) değerleri, FVC'deki mutlak ve yüzde artışları, beklenen FEV1 değerleri, bronkodilatör öncesi ve sonrası FEV1 değerleri SPSS (versiyon 9.0) programına kaydedildi. Paradoks bronkospazm yanıtları kayda alınmadı.

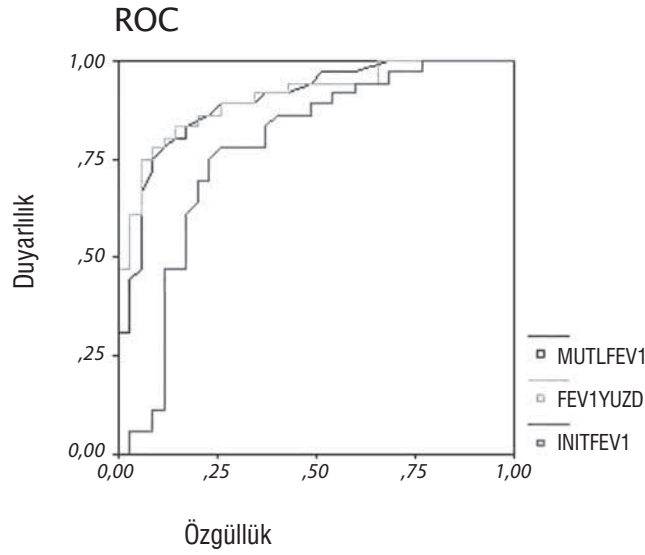
## İstatistiksel analiz:

Her bir parametrenin ayırıcı tanıdaki duyarlılık ve özgüllüklerinin kıyaslanmasında ROC (Receiver-operating characteristics) eğrilerinin altında kalan alan kıyaslandı. ROC eğrisinde en ideal duyarlılık ve özgüllüğü veren eşik değerler not edildi. Astım ve KOAH gruplarının yaşları ve dinamik akciğer hacimlerindeki artışların kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi, FEV1'deki artışlar ile yaş ve sigara anamnezi arasındaki ilişkide Pearson korelasyon testi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan astım ve KOAH olgularının verileri Tablo I'de özetlendi. Tablo I'de de görüleceği gibi FVC ile ilgili parametrelerin hiç biri her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bronkodilatör yanıtlar ile yaş veya sigara anamnezi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

FEV1 ile ilişkili parametrelerin (FEV1'de mutlak artış, önceki değere göre FEV1'de yüzde artış, beklenen değere göre FEV1'de yüzde artış) ROC eğrileri Şekil 1'de, eğrilerin altında kalan alanlar ve ideal eşik değerler Tablo II'de verilmiştir. Bunlardan anlaşılacağı üzere ayırıcı tanıda ideal parametre beklenen değere göre FEV1'de yüzde artış olup ideal eşik değer % 6.5 olarak hesaplanmıştır. Bu eşik değer duyarlılığı % 81 iken özgüllüğü % 86 idi. FEV1'deki mutlak değer artışı da nerdeyse beklenen değere göre FEV1'de yüzde artış parametresine yakın bir performans sergilemişti. Mutlak değer artışı için ideal eşik değer 185 ml. bulundu. Bu eşik % 83 duyarlılık ve % 83 özgüllüğe sahip olduğu gözlemlendi. Diğer yandan önceki değere göre FEV1'de yüzde artış için % 18.5'lük eşik değer duyarlılığı % 64, özgüllüğü % 83'de kaldı.



**Şekil 1.** FEV1 ile ilişkili parametrelerin ROC eğrileri (MUTLFEV1: FEV1 'de mutlak artış, FEV1YUZD: beklenen değere göre FEV1 'de yüzde artış, INITFEV1: önceki değere göre FEV1 'de yüzde artış)

## TARTIŞMA

Bronkodilatöre verilen cevabın tanımlanmasında (reverzibl-irreverzibl) en iyi metodun veya parametrenin ne olduğu konusunda derin belirsizlikler vardır. Reverzibilite değerlendirilmesinde FEV1 mi, FVC mi, yoksa PEF'in mi dikkate alınması konusunda fikir birliği yoktur [6]. Ancak bazı çalışmalarda reverzibilite hesaplaması yapılırken FEV1'in PEF ve FEF25-75'e göre daha üstün olduğu gösterilmiştir [2]. Bizim çalışmamızda da FVC ile ilgili parametrelerin ayırıcı tanıda önemli olmadığı FEV1 ile ilişkili parametrelerin kullanılması gerektiği görülmüştür. Diğer yandan Amerikan Toraks Cemiyeti (ATS, American Thoracic Society) dahil [14] pek çok araştırmacı reverzibilite tanımlaması için FEV1 parametresini kullanmaktadır. Ancak reverzibl havayolu obstrüksiyonu diyebilmek için önceki değere göre FEV1'de ne düzeyde artış olması gerektiği de net değildir. Bazı araştırmacılar ve ATS % 12'yi [14,15], bazıları % 15'i [1,6,13,16], bazıları % 20 hatta % 25'i [2,17,18] sınır almaktadır. Çalışmamızda önceki değere göre FEV1'de % 18.5 artış ideal eşik değer olarak saptanmış bu eşik % 64 duyarlılık ve % 83 özgüllüğe sahip olduğu gözlenmiştir. Burada ATS'nin önerdiği % 12 sınırı kullanılmış olsaydı duyarlılık % 78 ancak özgüllük % 66 çıkacaktı (Tablo III).

Başlangıç FEV1 değeri düşük olanların bronkodilatöre verdiği cevap daha fazla, abartılı olma eğilimindedir [2,10,12,19]. Diğer yandan zeminde ciddi havayolu obstrüksiyonu varsa başlangıç FEV1 'de % 20 artış gözlenmesi kriteri oldukça yüksek bir eşik olmaktadır. Çünkü bu durumda bronkodilatör ilaç havayollarına yeterince nüfuz edemeyebilir veya ilaç dozu zemindeki obstrüktif süre-

**Tablo III.** ATS ve ERS önerilerine göre testlerin duyarlılık ve özgüllükleri

Öneren Cemiyet	Önerilen parametre	Duyarlılık	Özgüllük
ATS	Önceki FEV1 'de % 12 artış	% 78	% 66
ATS	FEV1 'de 200 ml. mutlak artış	% 77	% 83
ERS	Beklenen FEV1 'e göre % 9 artış	% 72	% 94

ci "yeterince" yenemeyebilir [10]. Bu nedenlerden dolayı reverzibilite testinde başlangıçtaki FEV1 yerine beklenen (predicted) FEV1'e dayalı değerlendirmenin daha doğru olacağı ifade edilmektedir [10,12,20]. Nitekim bizim çalışmamızda da en iyi parametre beklenen FEV1'e göre yüzde artış çıkmıştır. Reverzibilite hesaplanırken beklenen değer yerine başlangıç FEV1 değerinin alınması, bronkodilatör bazda astımlı olguların KOAH, KOAH'lı olguların astım gibi çıkma riskini arttırmaktadır [2]. Bununla beraber beklenen değere göre FEV1'deki artışın kaç olması gerektiği de belli değildir. Bazı araştırmacılar ve Avrupa Solunum Cemiyeti (ERS, European Respiratory Society) sınır olarak % 9'u [10], bazıları % 10'u [2,12], bazıları ise % 12'yi [21] önermektedir. Biz burada % 6.5 eşik değerini kullanmasını öneriyoruz. Bu eşik için duyarlılık % 81, özgüllük % 86 bulunmuştur. Diğer yandan ERS'nin önerdiği % 9 sınırı kullanılıyorsa testin duyarlılığı % 72, özgüllüğü ise % 94 olacaktı.

Reverzibilite testinde FEV1'deki yüzde artışa göre yapılan değerlendirilmelerin güvensizliği [2] dikkatleri FEV1'deki mutlak artışa yöneltmiştir. Bu konuda ATS'nin de önerdiği gibi genellikle ölçüt olarak 200 ml sınır olarak alınmaktadır [1,3,12,14,17,21]. Bazı araştırmacılar ise 180-190 ml'lik FEV1 artışının da eşik olarak kabul edilebileceğini bildirmişlerdir [22,23]. Bizim çalışmamızda da FEV1'deki mutlak artış için ideal eşik 185 ml olduğu gözlenmiştir. Yalnız mutlak değere göre yapılan değerlendirme, yüzde değere göre yapılan ile kıyaslandığında daha az güvenilirdir. Çünkü seçilen hasta popülasyonuna göre eşik değer geniş bir aralıkta değişebilmektedir. Bir çalışmada reverzibl havayolu obstrüksiyonu denebilmesi için FEV1'de 140 ml, FVC'de 390 ml artış olması gerekmiştir [6]. Oysa başka bir çalışmada astım-KOAH ayrımı için mutlak FEV1 artışı için eşik değer 235 ml olduğu saptanmıştır [10]. Bazı çalışmalarda ise FEV1'deki mutlak artışın 130 ml'nin altında veya 417 ml'nin üzerinde olması gibi önerilerde bulunulmuş olmakla beraber beklenen FEV1 değerinin yaş, boy ve cinsiyet gibi faktörlerden etkilendiği unutulmamalıdır [24].

Erken reverzibilite testinin değerlendirilmesinde olduğu kadar testin yapılmasında da tam bir standardizasyon

sağlanamamıştır. Testte genellikle 200 mikrogram salbutamol [1,2,3,6,13,21] kullanılmakla beraber bronkodilatör sonrası solunum fonksiyon testinin ne zaman yapılması gerektiği de netleşmemiştir. Bazıları 15. [1,3], bazıları 20. [10], bazıları ise 30. [21] dakikada ikinci testi yapmaktadır. KOAH hastalarında gerek ipratropiyum gerekse salbutamol inhalasyonundan sonra zirve bronkodilatör yanıtın 30. dakika civarında gerçekleştiği unutulmamalıdır [25].

Erken reversibilite testi için net sınırların koyulamamasının, zeminin bu kadar değişken olmasının nedeni KOAH'da akut bronkodilatör cevabın sürekli bir değişkenlik göstermesidir [26]. Aynı hastaya 4 farklı zamanda yapılan reversibilite testinde FEV1'deki akut artışın diğer 3 testin sonuçlarıyla son derece zayıf bir ilişki gösterdiği (korelasyon katsayısı: 0.17) görülmüştür [27]. İlk yapılan reversibilite testinde FEV1'de % 10'dan az artış gösteren "cevapsız" olguların % 30'u bunu takiben yapılan ikinci reversibilite testinde % 15'den fazla artış göstermiştir. Cevapsız olgulara üst üste 7 kez reversibilite testi yapınca bunların % 68'inin en az bir testte % 15'den fazla bir artış sergiledikleri gözlenmiştir. Tıpkı bunun gibi ilk yapılan reversibilite testinde % 15'den fazla artış gösteren "yanıtlı" olguların % 30-40'ı ikinci testte "cevapsız" çıkmış; bunlara artarda 8 reversibilite testi yapınca % 70'nin en az bir testte % 10'dan az FEV1 artışı sergiledikleri izlenmiştir [12]. Bu farklılıkların nedeni KOAH hastalarında meydana gelen spontan FEV1 ve FVC dalgalanmalarıdır [6]. Bu dalgalanmalar KOAH olgularının % 16'sında istatistiksel düzeye ulaşmakta; yaş, cinsiyet, sigara, bronşiyal reaktivite, reversibilite cevabı veya başlangıç FEV1 ile korelasyon göstermemektedir [10]. KOAH olgularında plasebo inhalasyonu ile havayolu çapında meydana gelen artışlarda [28] bu spontan FEV1 varyasyonlarının büyük rolü vardır. Bazal FEV1 değerlerindeki varyasyonların dışlanması için aynı gün üst üste veya ertesi gün yapılan iki ayrı spirometri ölçümünde FEV1'deki varyasyon % 15'den fazla çıkmamalıdır. Bu vesileyle bir kere daha reversibilite testinin KOAH olgularına mutlaka stabil dönemde yapılması gerektiği hatırlanmalıdır [7].

Bizim çalışmamızda reversibl havayolu obstrüksiyonu tanısında en iyi parametre beklenen değere göre FEV1'de % 6.5 artış çıkmıştır. Ancak başka bir çalışmada ideal parametrenin FEV1'deki 200 ml'lik artış olduğu bildirilmiştir [29]. Erken reversibilite testinde ideal sınırın ne olması gerektiği çalışmaya alınan hasta popülasyonuna göre çok değişmektedir. Bunun nedeni özellikle KOAH'da vagal tonustaki diurnal değişikliklere bağlı spontan FEV1 varyasyonlarıdır. Astım-KOAH olgularını ayırmada bronkodilatör cevap kesin hüküm koyduramaz. Reversibl havayolu obstrüksiyonu diyebilmek için ideal olan, spirometri parametreleri değil, bronkodilatör öncesi ve sonrasında havayolu çapının bilinmesidir [10]. Sonuç olarak erken re-

versibilite testinin astım-KOAH ayırıcı tanısında sınırlı bir tanısal değeri olduğu unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Nisar M, Walshaw M, Earis JE et al. Assessment of reversibility of airway obstruction in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1990;45:190-4.
2. Meslier N, Racineux JL, Six P, Lockhart A. Diagnostic value of reversibility of chronic airway obstruction to separate asthma from chronic bronchitis: a statistical approach. *Eur Respir J* 1989;2:497-505.
3. Vathenen AS, Britton JR, Ebden P et al. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:850-5.
4. Teale C, Morrison JF, Page RL, Pearson SB. Dose response to inhaled salbutamol in chronic obstructive airways disease. *Postgrad Med J* 1991;67:754-6.
5. Wempe JB, Postma DS, Breederveld N et al. Effects of corticosteroids on bronchodilator action in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1992;47:616-21.
6. Hay JG, Stone P, Carter J et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992;5:659-64.
7. Newnham DM, Dhillon DP, Winter JH et al. Bronchodilator reversibility to low and high doses of terbutaline and ipratropium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1993;48:1151-5.
8. Ullah MI, Newman GB, Saunders KB. Influence of age on response to ipratropium and salbutamol in asthma. *Thorax* 1981;36:523-9.
9. Perng DW, Huang HY, Chen HM et al. Characteristics of airway inflammation and bronchodilator reversibility in COPD: A potential guide to treatment. *Chest* 2004;126:375-81.
10. Brand PL, Quanjer PH, Postma DS et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. The Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease (CNSLD) Study Group. *Thorax* 1992;47:429-36.
11. Toraks Derneği. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Dergisi*. 2000;1 (Ek 2):1-25.
12. Anthonisen NR, Wright EC, IPPB Trial Group. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:814-9.
13. Thomas P, Pugsley JA, Stewart JH. Theophylline and salbutamol improve pulmonary function in patients with irreversible chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992;101:160-5.
14. American Thoracic Society. ATS standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;152:1107-36.
15. Pare PD, Lawson LM, Brooks LA. Patterns of response to inhaled bronchodilators in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:680-5.
16. Tashkin DP, Trevor E, Chopra SK, Taplin GV. Sites of dilatation in asthma following inhaled versus subcutaneous terbutaline. *Am J Med* 1980;68:14-26.
17. Filuk RB, Easton PA, Anthonisen NR. Responses to large doses of salbutamol and theophylline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:871-4.
18. Dull WL, Alexander MR, Sadoul P, Woolson RF. The efficacy of isoproterenol inhalation for predicting the response to orally administered theophylline in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:656-9.
19. Eliasson O, De Graff AC. Criteria for reversibility and obstruction in bronchodilator trials. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:858-64.

20. Postma DS, Gimeno F, van der Weele LT, Sluiter HJ. Assessment of ventilatory variables in survival prediction of patients with chronic airflow obstruction: the importance of reversibility. *Eur J Respir Dis* 1985;67:360-8.
21. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1773-7.
22. Tweeddale PM, Merchant S, Leslie M et al. Short term variability in FEV1: Relation to pretest activity, level of FEV1, and smoking habits. *Thorax* 1984;39:928-32.
23. Sourk RL, Nugent KM. Bronchodilator testing: confidence intervals derived from placebo inhalations. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:153-7.
24. Dales RE, Spitzer WO, Tousignant P et al. Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator. Epidemiological considerations. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:317-20.
25. Grandordy BM, Thomas V, de Lauture D, Marsac J. Cumulative dose-response curves for assessing combined effects of salbutamol and ipratropium bromide in chronic asthma. *Eur Respir J* 1988;1:531-5.
26. Hadcroft J, Calverley PM. Alternative methods for assessing bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:713-20.
27. Guyatt GH, Townsend M, Nogradi S et al. Acute response to bronchodilator: An imperfect guide for bronchodilator therapy in chronic airflow limitation. *Arch Intern Med* 1988;148:1949-52.
28. Corris PA, Neville E, Nariman S, Gibson GJ. Dose response study of inhaled salbutamol powder in chronic airflow obstruction. *Thorax* 1983;38:292-6.
29. Chhabra SK. Acute bronchodilator response has limited value in differentiating bronchial asthma from COPD. *J Asthma* 2005;42:367-72.