

Универзитет одбране у Београду
Војномедицинска академија
Медицински факултет

Драган Коруга

ЗНАЧАЈ ИМПУЛСНЕ ОСЦИЛОМЕТРИЈЕ У ПРОЦЕНИ УЧЕСТАЛОСТИ
БРОНХИЈАЛНЕ ХИПЕРРЕАКТИВНОСТИ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА
ПЕРЗИСТЕНТНИМ АЛЕРГИЈСКИМ РИНИТИСОМ

Докторска дисертација

Београд, 2016

Захвалница

Рад посвећујем супрузи Драгици, деци, родитељима и драгим пријатељима.

Захваљујем се свом ментору проф. др Ненаду Балетићу на несебичном стрпљењу, труду и разумевању током израде докторске тезе.

Искрено се захваљујем свим драгим сарадницима и пријатељима који су ми помогли при изради овог рада.

Посебно желим да се захвалим свом првом ментору проф. др Горану Плавецу на утицају који је извршио да бих урадио рад.

Драган Коруга

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1. АНАТОМИЈА И ФИЗИОЛОГИЈА РЕСПИРАТОРНОГ СИСТЕМА	1
1.2. АЛЕРГИЈСКИ РИНИТИС (АР)	1
1.2.1. Дефиниција и значај АР	1
1.2.2. Класификација АР	2
1.2.3. Процена тежине АР.....	3
1.2.4. Фактори ризика за настанак АР	4
1.2.5. Алергени	4
1.2.5.1. Инхалаторни алергени	5
Гриње	5
Полени	5
Длака пса и мачке	6
Дувански дим	6
Квасци	6
Инсекти	6
1.2.5.2. Алергени хране	6
1.2.6. Механизам АР	7
1.2.7. Дијагноза АР.....	8
Анамнеза и клинични преглед	8
Кожни тестови	9
In vitro тестови	10
1.2.8. Збрињавање АР	10
1.2.8.1. Превенције алергија	11
1.2.8.2. Терапијске смернице за АР	11
1.2.9. Везе између АР и астме	12
Преваленца астме код пацијената са АР.....	13
АР и неспецифична бронхијална хиперреактивност	13
АР као фактор ризика за настанак астме	13
Бронхијална упала у АР	14
Ремоделовање носа и бронхија	14
Алергија као локална болест	15
Алергија као системска болест	15
Утицај функције носа на доње дисајне путеве	15
Утицај лечење АР на озбиљности астме	16

1.3. АСТМА	17
1.3.1. Дефиниција астме	17
1.3.2. Значај астме	17
1.3.3. Фактори ризика за настанак астме	18
1.3.4. Механизам настанка астме	18
1.3.5. Структурне промене у дисајним путевима	22
1.3.6. Патофизиологија астме	22
<i>Сужење дисајних путева</i>	22
<i>Бронхијална хиперреактивност</i>	23
1.3.7. Карактеристике астме	25
1.3.8. Дијагноза астме	26
<i>Анамнеза</i>	26
<i>Физикални преглед</i>	26
<i>Мерење плућне функције (ПФ)</i>	26
<i>Мерења варијабилности у дисајним путевима</i>	27
<i>Вршни експираторни проток</i>	29
<i>Бронхопровокативни тестови</i>	29
1.3.9. Лечење астме	31
1.4. ИМПУЛСНА ОСЦИЛОМЕТРИЈА	32
1.4.1. Дефиниција	32
1.4.2. Главне одлике импулсне осцилометрије	34
1.4.3. Примена импулсне осцилометрије	34
1.4.4. Главна мерења импулсне осцилометрије	35
1.4.5. Тумачење налаза	36
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗА ИСТРАЖИВАЊА	38
<i>Циљеви истраживања</i>	38
<i>Хипотеза истраживања</i>	38
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА РАДА.....	39
3.1. Испитаници и дизајн студије	39
3.1.1. Дизајн студије	39
3.1.2. Испитаници	39
3.2. Методологија испитивања	40
<i>Анамнеза</i>	41
<i>Тестирање на алергије</i>	41
<i>Број еозинофила у крви (Ео)</i>	41
<i>Укупни имуноглобулин Е (IgE)</i>	42
<i>Визуелно аналогна скала (ВАС)</i>	42
<i>Импулсна осцилометрија (ИОС)</i>	42

<i>Спирометрија</i>	43
<i>Бронходилататорни тест (БДТ)</i>	43
<i>Неспецифичан бронхопровокативни тест (НБПТ) са хистамином</i>	44
3.3. Формирање група и распоред анализе резултата	46
3.4. Снага студије и величина узорка	48
3.5. Статистичка анализа	48
4. РЕЗУЛТАТИ	59
4.1. Опште карактеристике испитаника	51
4.2. Резултати алерголошког испитивања кожным прик тестом	54
4.3. Резултати спирометријског испитивања	55
4.4. Резултати испитивања импулсном осцилометријом	59
4.5. Резултати испитивања бронходилататорним тестом	63
4.5.1. Учесталост позитивног БДТ по групама	63
4.5.2. Постбронходилататорне промене спирометрије и ИОС-а код БДТ	64
4.5.3. Поређења промена спирометрије и импулсне осцилометрије код БДТ	67
4.5.4. Корелације између параметара спирометрије и ИОС-а код БДТ	69
4.6. Резултати испитивања неспецифичним бронхопровокативним тестом са хистамином	71
4.6.1. Преваленца позитивних и негативних резултата НБПТ	71
4.6.2. Просечна потрошња хистамина за Е1а и Е2 групу и дистрибуција степена БХР према утрошку РС20	72
4.6.3. Промене вредности спирометрије и импулсне осцилометрије код НБПТ	73
4.6.4. Поређења вредности спирометрије и импулсне осцилометрије између група код НБПТ	73
4.6.5. Корелације између промена вредности спирометрије и ИОС-а и РС20 код НБПТ	74
4.6.6. Анализа варијансе између вредности ΔFEV_1 , $\Delta Rrs5$, $\Delta Fres$ према РС20	75
4.7. Резултати испитивања броја еозинофила у крви	78
4.7.1. Преваленца позитивних налаза Ео у групама	78
4.7.2. Поређење средњих вредности позитивних налаза Ео између групе Е1 и Е2	78
4.7.3. Поређење средњих вредности ПФ према позитивним и негативним налазима Ео између групе Е	79
4.7.4. Корелација између средњих вредности Ео и параметара ПФ групе Е1	79
4.8. Резултати испитивања укупног имуноглобулина Е у крви	81
4.8.1. Преваленца позитивних налаза IgE	81
4.8.2. Поређење позитивних налаза IgE између групе Е1 и Е2	81
4.8.3. Поређење средњих вредности ПФ према позитивним и негативним налазима IgE између групе Е	81
4.8.4. Корелација између IgE и базичних мерења спирометрије и ИОС-а	82
4.9. Резултати испитивања са Визуелно аналогном скалом	83

4.9.1. Средње вредности ВАС према групама Е, Е1 и Е2 и фреквенце ВАС према тежини АР	83
4.9.2. Поређење средњих вредности ВАС између група Е1 и Е2	83
4.9.3. Анализа варијансе између средњих вредности $\Delta FEV1$, $\Delta Rrs5$, ΔF_{res} према ВАС	84
4.9.4. Сперманов коефицијент корелације између ВАС и $FEV1$ у Е1 групи	86
4.10. Резултати испитивања промена у малим дисајним путевима	88
4.10.1. Фреквенција $FEF50$ и $FEF25/75$ према граничним вредностима по групама	88
4.10.2. Поређење средњих вредности спирометрије и ИОС-а између групе Е1 и Е2	88
4.10.3. Корелације између параметара плућне функције у групама Е1 и II	89
4.11. Поређење базичних вредности импулсне осцилометрије група студије	91
4.11.1. Поређење базичних средњих вредности ИОС-а између група студије.....	91
4.11.2. Корелација између базичних вредности спирометрије и ИОС-а према групама.....	94
4.12. Сензитивност и специфичност импулсне осцилометрије	96
4.12.1. Сензитивност и специфичност $Rrs5$ и ΔF_{res} у односу на $\Delta FEV1$ код БДТ	96
4.12.2. Сензитивност и специфичност $Rrs5$ и ΔF_{res} у односу на $\Delta FEV1$ код НБПТ	97
4.13. Учесталост бронхијалне хиперреактивности код пацијената са АР.....	100
5. ДИСКУСИЈА	101
6. ЗАКЉУЧАК	124
7. ЛИТЕРАТУРА	125

1. УВОД

1.1. Анатомија и физиологија респираторног система

Респираторни тракт је функционално подељен на спроводни систем и део задужен за размену гасова у крви. Анатомски делови респираторног система су нос, уста, фаринкс, ларинкс, трахеја и бронхи, који се наизменично, дихотомно гранају до респираторних бронхиола, које са алвеоларним сакулусима представљају место размене гасова. Дисајни систем је обично подељен у два дела: горњи дисајни путеви и доњи дисајни путеви, а гркљан је место раздвајања ова два дела. Горњи респираторни тракт почиње од ноздрва и уста и завршава ларинксом, док се доњи део протеже од ларинкса до алвеола. Параназалне шупљине комуницирају са носним шупљинама, тако да су укључене у терморегулацију удахнутог ваздуха. Након носне шупљине, ждрело комуницира с ларинксом, као органом говора и вентилом који штити дисајне путеве и плућа. Гркљан завршава у трахеји, који се формира хрскавичавим прстеновима без хрскавичавог зида на задњој страни. Дистално, душник је подељен на леви и десни главни бронх и дихотомно се гранају у бронхиоле. Након терминалних бронхиола, настају респираторне бронхиоле које са алвеолама чине подручје плућа намењено размени гасова у крви (1, 2).

1.2. АЛЕРГИЈСКИ РИНИТИС (АР)

1.2.1. Дефиниција и значај АР

Алергијски ринитис (АР) је хронично запаљење слузокоже носа које настаје након излагања алергенима који покрећу упалу слузнице носа, а која је посредована имуноглобулинима класе Е (IgE). Симптоми АР су кијање, опструкција у носу, појачана секреција из носа, свраб у носу и често хипосмија (3).

Алергијски ринитис је глобални здравствени проблем који изазива значајну болест и инвалидност широм света и јавља се код 500 милиона становника широм света (3). Пацијенти из свих земаља, свих етничких група, социоекономских услова и узраста пате од алергијског ринитиса. У свету су широко прихваћене смернице

Утицаја алергијског ринитиса на астму (*Allergy Rhinitis and Its Impact on Asthma - АРИА*) које дефинишу и предлажу дијагностичке и терапијске стандардне процедуре. Утицај алергијског ринитиса на астму је настао у сарадњи са Светском здравственом организацијом (*World Health Organization - WHO*), Глобалном европском мрежом за алергије и астму (*Global Allergy and Asthma European Network - GA2LEN*) и Алергеном (*AllerGen*). Распрострањеност IgE сензибилизације на инхалаторне алергене, мерена алерген специфичним IgE у серуму или кожним тестовима, преко је 40% до 50% у популацији Европе, САД и Аустралије са Новим Зеландом, а већина сензибилизаних субјеката пате од алергијског ринитиса и/или астме (4). Преваленца сезонског алергијског ринитиса, процењена коришћењем упитника, креће се од 1% до 40%. Преваленца перинеалног алергијског ринитиса варира од 1% до 13% (1). У Студији о општој популацији у Европи, преваленција алергијског ринитиса је око 25%, а распрострањеност алергијског ринитиса код одраслих у Европи се кретала од 17% (Италија) до 28,5% (Белгија) (5). Швајцарска студија о загађености ваздуха и плућним болестима код одраслих (*Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults - SAPALDIA*) студија је на узорку од 9.651 одраслих, спроведена од 1991. до 1993. године. Приказала је да преваленца сезонског алергијског ринитиса варира између 9,1% (на основу упитника и позитивног прик теста за најмање један полен) и 14,2 % (одговори само на основу упитника) (6). Интернационална студија о астми и алергијама у дечијем добу (*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood - ISAAC*) основана је 1991. године како би се повећала вредност епидемиолошких истраживања о астми и алергијским болестима (7). Студија је вођена у 156 колаборативних центара у 56 земаља, са 463.801 деце у старосној групи од 13-14 година и 257.800 деце у старосној групи од 6-7 година.

1.2.2. Класификација АР (АРИА, 2008)

Према АРИА смерницама алергијски ринитис се дели према времену настанка и трајању симптома на (3):

1. *интермитентни (ИАР)*, значи да су симптоми присутни мање од 4 дана недељно

или мање од 4 узастопне недеље годишње.

2. *перзистентни (ПАР)* значи да су симптоми присутни више од 4 дана недељно и дуже од 4 узастопне недеље годишње.

Према тежини АР се дели на:

1. *благ* - значи да ниједна од ових ставки није присутна: поремећај сна, оштећење током дневних активности, слободног времена и/или спорта, оштећење активности у школи или послу, симптоми су присутни, али не проблематично.

2. *умерено/тежак* - значи да је једна или више од следећих ставки присутна: поремећај сна, оштећење током дневних активности, слободног времена и/или спорта, школе или посла, симптоми су узнемирујући.

Инциденца перзистентног АР према студији Бускеа и сар. (*Bousquet et al.*) била је 73%, док је интермитентног АР била 23% (8).

1.2.3. Процена тежине АР

Процена тежине алергијског ринитиса врши се субјективним и објективним методама. Визуално аналогна скала (ВАС) је субјективни метод за процену тежине алергијског ринитиса (9). Смернице АРИА су предложили ВАС за оцену различитих симптома алергијског ринитиса и општег утиска о болести. Овим поједностављеним инструментом утврђено је да добро корелира са тежином ринитиса, према оцени АРИА (10). Визуелно аналогна скала је дужине 10 cm (слика 1). На основу нумеричких вредности добијених са ВАС, ринитис се може поделити на благ (0-3), умерен (3.1-7) и тежак (7.1-10)

Слика 1. Визуелно аналогна скала

„Колико вам смета ваш ринитис?“

Не смета уопште _____ Изузетно смета
10 cm

Поред квантификације општег утиска о болести у процени тежине алергијског ринитиса користе се следеће методе. *Мерења носне опструкције* врше се мерењем

вршног инспираторног протока, акустичком ринометријом и риноманометријом (11). *Мерења запаљења* у дисајним путевима врши се путем одређивања азот монооксида (*nitric oxide* - NO), анализом ћелија и медијатора у носном лавату путем цитологије и носне биопсије (12). *Мерења реактивности дисајних путева* изводе се путем провокације са хистамином, метилхолином, алергенима, хипертоничним сланим раствором, капсацином или хладним сувим ваздухом (13). *Мерења чула мириса* код пацијената са алергијским ринитисом такође процењују тежину болести (12).

1.2.4. Фактори ризика за настанак АР

Алергијски ринитис је мултифакторијална болест изазвана интеракцијом гена и животне средине. Генетски фактор и подаци о алергијама у породици значајан су чинилац у настанку алергија (14). Догађаји из периода раног живота, за време и после порођаја могу утицати на настанак алергијског ринитиса (15). Удисање алергена унутрашње и спољашње средине проузрокују алергијски ринитис. Главни алергени спољашње средине су полени и плесни. Главни алергени унутрашње средине су гриње, длаке животиња, инсекти и плесни (16). Професионални алергени могу изазвати ринитис алергијским и неалергијским механизмима (17). Фактори ризика за настанак алергијског ринитиса могу да делују на свим узрастима живота (3).

1.2.5. Алергени

Алергени су антигени који индукују реакцију са специфичним IgE антителима. Они потичу из широког спектра животиња, инсеката, биљака, гљива или професионалних извора.

1.2.5.1. Инхалаторни алергени

Они често узрокују алергијски ринитис и астму (18). Обично се класификују као *унутрашњи* (гриње, длаке кућних љубимаца, инсекти), *спољни* (полен и плесни) и *мешовити*.

Гриње

Гриње из кућне прашине чине велики део алергена који припадају породици пироглифида (*Pyroglyphidae*); подкласа акари (*Acari*), класа арахниди (*Arachnidi*), филуму артропода (*Phylum arthropods*) (19). Најважније врсте су дерматофагоидес птеронисимус (*Dermatophagoides pteronyssinus* - *Der p*), дерматофагоидес фарине (*Dermatophagoides farina* - *Der f*) (20), еуроглифус мајнеи (*Euroglyphus maynei* - *Eur m*) (21), лепидоглифус деструктор (*Lepidoglyphus destructor* - *Lep d*) (22) и бломиа тропикалис (*Blomia tropicalis* - *Blo t*). Дерматофагоидес (*Dermatophagoides*) и еуроглифус (*Euroglyphus*) се исхрађују са перути која се ствара на кожи човека, тако да опасност потиче из душека, јоргана, јастука, тепиха, тапацираног намештаја или плишаних играчака (23). Њихов раст је максималан у топлим (изнад 20°C) и влажним условима (80% релативна влажност). То је разлог што гриње не постоје изнад 1.800 метара у европским планинама (24) где је ваздух превише сув, док су у изобиљу у тропским планинским подручјима (25).

Полени

Зрно полена је мушки пол ћелија у биљном царству. У зависности од њиховог начина преноса, може се разликовати анемофилус и ентомофилус полена. Анемофилус полена, веома аеродинамичког облика, преноси се ветром и могу да путују велике раздаљине. Ентомофилус полена се шири путем инсеката, привучен шареним и парфимисаним цвећем, од мушког до женског цвета (26). Најчешће алергије су изазване поленима трава, корова и дрвећа. *Полени трава* који се универзално дистрибуирају, цветају крајем пролећа и почетком лета, али на неким местима као што су јужна Калифорнија или Флорида они се шире током целе године (27). *Полени корова* су композитне биљке, артемисија (*Artemisia*) и амброзија (*Ambrosia*) (28), париетарија (*Parietaria*), у области Медитерана (29). Корови, као што је амброзија цветају крајем лета и почетком јесени. *Полени дрвећа*, бреза (*Betula*) (30), олеацеа (*Fraxinus*) и маслина (*Olea europea*) (31), храст (*Quercus*), платан (*Platanus*) (32) и чемпрес (*Cupressus*) (33), клека (*Juniperus*) (34), туја (*Thuyas*) (35), јапански кедар (*Cryptomeria japonica*) (36), и планински кедар (*Juniperus ashei*) (37). Дрвеће генерално цвета крајем зиме и почетком пролећа.

Длака пса и мачке

Број домаћих животиња се значајно повећао током последњих 30 година, нарочито у урбаним срединама. Процењује се да у многим европским земљама од 4 стана један поседују мачку, а псе је могуће наћи у још већем броју. Секрет животиња носи или садржи моћне алергене који могу изазвати алергијске реакције (38). Буђ. Стандардне гљивице, плесни и квасци биљке су које не поседују хлорофил, али које ослобађају велике количине спора алергена у затвореном и отвореном окружењу. Главне атмосферске гљивице су кладоспоријум (*Cladosporium*) и алтернарија (*Alternaria*) (39), са врхом током лета, затим аспергилус (*Aspergillus*) и пеницилиум, (*Penicillium*) који немају дефинисану сезону и домаће гљивице унутрашње средине у топлим и влажним срединама (40).

Дувански дим

Стандардно се налази у сетовима за извођење прик теста, међутим тешко је утврдити да ли је пушење узрок алергија или не (41).

Квасци

Алергени квасница су кандида албиканс (*Candida albicans*), сахаромицес церевисе и минор (*Saccaromyces cerevisiae et minor*) (42) и питироспорум (*Pityrosporum*) (43). Квасац се може наћи у храни и у атмосфери. Спороболомицес (*Sporobolomyces*) је одговоран за астму и ринитис (44).

Инсекти

Алергени инсеката могу се наћи у затвореном простору, а то су бубашвабе (45), што може да индукује IgE имуни одговор и респираторну алергију.

1.2.5.2. Алергени хране

Осетљивост на храну је ретка код особа са алергијским ринитисом без других симптома. Преко 50% деце са алергијом на кравље млеко пате од ринитиса (46). Код одраслих, најчешћи алергени хране који изазивају озбиљне алергијске реакције су

кикирики (47), дрво ораха, рибе, љускари, јаја, млеко, соја, сусам, целер и воћке као што су јабуке и брескве (48).

1.2.6. Механизам алергија

Алергијски ринитис је резултат IgE посредоване алергије повезане са варијабилном упалом носа. Ћелије, медијатори, цитокини, хемокини, неуропептиди, као и адхезивни молекули изазивају специфичне симптоме и неспецифичну хиперактивност носа. Разликују се два механизма IgE-зависни и IgE-независни механизми (3).

Алергија је обично узрокована хиперпродукцијом IgE, као одговор на заједничке антигене животне средине, као што су унутрашњи и спољашњи алергени и храна (49). Производња IgE је резултат сложених интеракција између В-ћелија, Т-ћелија, мастоцита и базофила, уз присуство интерлеукина-4 (*interleukin-4* - IL4), IL-13 и IL-18, као и физичких интеракција између Т- и В- ћелија од стране једног броја површинских и адхезионих молекула (50), Т-помажуће 2 (*T helper 2* - *Th2*) ћелије и Т-регулаторне-1 ћелије (*T reg-1*), одговорни су (51) за синтезу IgE и регрутовање, сазревање, опстанак помоћних ћелија, као што су еозинофили, базофили и маст ћелије. Имуноглобулини Е се производе у локалним лимфним ткивима и локално у назалној и бронхијалној слузокожи (52). Алерген специфични IgE синтетисан у одговору на алергене животне средине, постаје причвршћен за рецепторе са високим афинитетом (*high-affinity IgE receptor* - FcεRI) на мембрани мастоцита и базофила. Маст акумулација у слузокожи дисајних путева је важан патофизиолошки догађај у алергијском ринитису и астми, јер инхалациони алергени утичу на слузокожу површине носа и/или плућа. Агрегација рецептора који везују IgE молекуле конкретан је резултат дејства алергена на производњу медијатора (хистамин, леукотријени и други) који се производе на основу алергијског одговора, што зависи од структуре циљног органа: свраб, кијање, ринореја и запушеност у носу и бронхоконстрикција и визинг због контракције глатких мишића у плућима (53). У касној фази алергијских реакција и хроничних инфламаторних промена у плућима асматицара укључују се многи ћелијски типови, укључујући Т-ћелије, маст ћелије и еозинофиле (54).

Алергени због своје ензимске протеолитичке активности, могу директно активирати епителне ћелије (55) и на крају довести до Th2 имуног одговора, продукције цитокина и хемокина (56), а тиме могу да изазову упалу дисајних путева независно од IgE (57). Инфламаторни инфилтрат се састоји од различитих ћелија. *Маст ћелије* нису само ефекторне ћелије непосредног одговора, него такође играју улогу у алергијској инфламацији (58). *Еозинофили* могу да се разликују од прогенитора у назалној мукози током сезоне полена (59), а у већем броју су активирани код болесника са симптомима алергијског ринитиса (60). *T-ћелије, макрофази, фибробласти и друге ћелије* учествују у запаљенском инфилтрату назалне мукозе болесника са алергијским ринитисом. У току сезоне полена низ медијатора се отпуштају у носни секрет (61). Ово укључује цистенил леукотријене (*cysteinyl leukotrienes* - CysLTs) (62), еозинофилни катјон протеин (*eosinophil cationic protein* - ECP) (63) и хистамин.

1.2.7. Дијагноза АР

Дијагноза алергијског ринитиса је заснована на координацији између података о симптомима алергијског ринитиса и дијагностичких тестова. Дијагностички тестови се заснивају на приказу реакције алергена и специфичне IgE у кожи (тестова на кожи) или крви. *In vivo* и *in vitro* тестови користе се за дијагнозу алергијских болести усмерених ка детекцији IgE слободног или везаног за ћелију.

Анамнеза и клинички преглед

Дијагноза алергијског ринитиса је заснована на сагласности између типичних симптома алергијског ринитиса и дијагностичких тестова. Типични симптоми алергијског ринитиса укључују ринореју, кијање, свраб носа, опструкција носа, хипосмија и очни симптоми су чести, нарочито код пацијената алергичних на алергене отвореног простора. Сумња на алергијски ринитис се поставља када је присутно више од 2 набројана симптома, више од 1 сата током неколико дана (3).

Кожни тестови

Кожни тестови преосетљивости се широко користе да покажу IgE-посредовану алергијску реакцију коже. Препорука је Европске академије за алергологију и клиничку имунологију (*European Academy of Allergology and Clinical Immunology - EAACI*) (64, 65), Светске здравствене организације (*World Health Organisation - WHO*) и Америчког удруженог савета за алергије, астму и имунологију (*United States Joint Council of Allergy Asthma and Immunology*) (66) да је кожни прик убодни тест, главни тест за дијагнозу IgE-посредованих алергијских болести. Глобална европска мрежа за алергију и астму (*The Global Allergy and Asthma European Network - GA2LEN*) препоручује за адолесценте и одрасле у Европи сет алергена за кожни тест (67), полени: бреза (*Betula verucosa*) или мешавина, чемпрес (*Cupressus sempervirens*) или мешавина; артемисија (*Artemisia vulgaris*), маслина (*Olea europaea*), јасен (*Fraxinus exelsior*), платан (*Platanus occidentalis*), амброзија (*Ambrosia eliator*); траве: једна врста или више врста; гриње: (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*); животињска длака: мачка (*Felix domesticus*), пас (*Canis familiaris*); буђ (*Alternaria alternata*, *Cladosporium album*); бубашваба (*Blatella sp.*).

Услед варијабилне реактивности коже, неопходно је укључити негативне и позитивне контроле уз сваки кожни тест. Негативни контролни раствори су растварачи, и користе се ради очувања алергена, обично се користи физиолошки раствор. Позитивна контрола се користи за детекцију супресије лековима или болестима, за пункцију се користи хистамин дихидрохлорид. Кожни тестови треба да се тумаче на врхунцу своје реакције мерењем еритема и папуле 15 минута након обављеног теста. Контрола је потпуно негативна када је папула мања од 3 mm (65). *Фактори који утичу на тестирање коже.* Реакције коже након урађеног теста зависи од бројних чинилаца који могу променити резултате теста. Квалитет алергена је важан чинилац за тестирање алергенима. Старост утиче на величину обима реакције коже на алергене (68). Сезонске варијације током тестирања се односе на алергије на полен (69). Поједини лекови утичу на кожане тестове, и увек треба питати пацијента да ли их је узимао. Ово се превасходно односи на читаву палету оралних H1-антихистаминика, и нужно је да се не користе 3 до 10 дана пре

алерголошког тестирања. Антилеукотријени изгледа да не смањују реактивност на кожни тест (70).

In vitro тестови

Одређивање укупног IgE нема користи за дијагнозу алергијског ринитиса (71), на супрот томе, мерење алерген специфичних IgE у серуму од значаја је и има вредност као кожни тестови (72). Тшоп и сар. (*Tschopp et al.*) у студији на основу позитивног фадиаатопа (*Phadiatop*®) и/или позитивног кожног прик теста на инхалаторне алергене доказали су да је 32,3% популације било атопично (мушкарци 35,7%, жене 28,8%), а највећа стопа позитивних кожних тестова забележена је на полене трава (12,7%), кућну прашину и гриње (8,9%), брезу (7,9%), длаку мачке (3,8%) и длаку пса (2,8%) (73). Студија SAPALDIA на 8.329 одраслих рандомизираних особа одређивала је дијагностичку ефикасност специфичног IgE и кожних тестова за постављање дијагнозе алергијског ринитиса, где је кожни прик тест имао најбољу позитивну предиктивну вредност (48,7%) у односу на *Фадиаатоп*® (43,5%) или тотални серумски IgE (31,6%) (74). За дијагнозу IgE-посредоване алергије може се користити кожни прик тест и серум антиген специфични IgE (75). *Укупни IgE у серуму*. Укупни IgE у серуму се мери радио или ензим имуно анализама. Код нормалних субјеката, ниво IgE се повећава од рођења (0-100 IU/L) до адолесценције, а затим се полако смањује и достиже плато након 20-30 година. Алергијске и паразитарне болести, као и многи други услови, повећавају ниво укупног IgE у серуму (76). *Специфични IgE у серуму*. Мерење алерген специфичног IgE у серуму је од значаја. Специфични IgE корелира са тестовима на кожи и носним провокативним тестовима. Налаз специфичног IgE у серуму не морају пратити симптоми (77).

1.2.8. Збрињавање АР

1.2.8.1. Превенције алергија

евенција алергијских болести може бити: *примарна превенција* дефинише се као заштита општег здравља, квалитетна исхрана, физичка активност, емоционално благостање и вакцинисање против заразних болести; *секундарна превенција* се дефинише као мере које су доступне појединцима и становништву за рано

откривање и брзу интервенцију да би се поправило здравствено стање, употребљава се код појединаца који имају доказе о сензибилизацији на алергене, и без доказа о болести на горњем респираторном тракту; *терцијарна превенција* се састоји од мера које служе за смањење или елиминисање дугорочног оштећења и инвалидности, да минимизира тегобе узроковане постојећим стањем и прилагоди пацијента на непоправљиве услове. У случају алергије, терцијарна превенција представља збрињавање алергијског ринитиса или астме (3).

1.2.8.2. Терапијске смернице за АР

Смернице у лечењу алергијског ринитиса које је прописала АРИА обухватају едукацију болесника и контролу околине, фармакотерапију, имунотерапију и хируршко лечење. Циљеви лечења укључују: нормално спавање, могућност обављања дневних активности (укључујући рад и школовање), без икаквих ограничења или оштећења, и способност потпуног суделовања у спортским и/или рекреативним активностима, избегавање неугодних симптома, избегавање или минималне нуспојаве на лечење алергијског ринитиса (3).

Мере едукације болесника и контрола околине, подразумевају избегавање алергена, избегавање хране која доводи до алергијских манифестација, престанак пушења, проветравање затворених просторија, хигијена становања, контрола влаге и извора загађења. Основни постулат у лечењу алергијског ринитиса и астме јесте контролисање упалног процеса. Према најновијим смерницама АРИА из 2010. године предлаже се приступ „или или“, што значи или интраназални кортикостероиди (*ИКС*) или антагонисти леукотријенских рецептора или перорални антихистаминици за умерени/тешки облик ПАР, ако одговор на лечење није задовољавајући, треба узети у обзир остале лекове, деконгестиве или системске кортикостероиде. У случајевима лошег терапијског одговора на терапију, ревидирати дијагнозу због могуће удружене болести или стања који могу индиковати оперативни захват. Имунотерапија (десензибилизација) метод је лечења код умереног/тешког облика алергијског ринитиса када су други модалитети лечења исцрпљени, и то ако постоји један или два узрочника алергије, резултати су

ограничени. Алергени током спровођења имунотерапије могу се аплицирати субкутано или сублингвално (3).

1.2.9. Везе између АР и астме

Респираторни систем је јединствена целина повезана епидемиолошки, анатомски, физиолошки, имунопатолошки, патофизиолошки и терапијски. Алергијски ринитис и астма су често удружени поремећаји, из чега је произишао термин «*болест једног дисајног пута*». Концепт јединственог дисајног пута настао је на основу дијагностичких и терапијских импликација. Дијагностичке импликације првенствено се односе на алерголошке тестове који доказују атопију у исто време у горњим и доњим дисајним путевима, без обзира да ли пацијент има ринитис или астму (78, 79). Терапијске импликације јединственог дисајног пута се односе на лечење АР, што може спречити или ублажити БХР и превенирати симптоме астме. Алергијски ринитис може покретати, одржавати и погоршавати симптоме астме путем патофизиолошких механизма: вагалног рефлекса или ринобронхијалног рефлекса; директне пропагације (*per continuitate*) алергијске инфламације од носа до бронхија; системског отпуштања медијатора и цитокина; иритантних механизма који се подржавају путем постназалног сливања секрета; оралне респирације узроковане назалном опструкцијом, која покреће бронхијалну хиперреактивност путем уласка хладног и сувог ваздуха у бронхије. Дисајни путеви носа и параназалне шупљине су саставни део респираторног тракта. Назална и бронхијална слузница је слична, и један од најважнијих концепата који се односи на интеракцију нос-плућа јесте функционална комплементарност. Већина пацијената са астмом има ринитис и сугерише на концепт „*један дисајни пут једна болести*“. Присуство алергијског ринитиса најчешће погоршава астму, повећава ризик од напада астме и потребу за ургентним службама и хоспитализацијама. Међутим, астма није присутна код свих пацијената са ринитисом, и постоје разлике између ринитиса и астме (80, 81, 82). Идеја о „*једној болести дисајних путева*“ представља кључни концепт АРИА документа, и има одговарајуће импликације за дијагностичко и терапијско управљање алергијама респираторног тракта.

Преваленца астме код пацијената са АР

Епидемиолошке студије су показале да астма и АР често коегзистирају код истих пацијената (83). Преваленца астме код пацијената са АР варира од 10 до 40% све до 56%, у зависности студија. Пацијенти са умерено/тешком формом перзистентног алергијског ринитиса могу чешће да болују од астме него оних са интермитентним ринитисом (84, 85).

Алергијски ринитис и неспецифична БХР

Многи пацијенти са алергијским ринитисом имају повећану неспецифичну реактивност бронхија на метилхолин или хистамин (86), посебно током и мало после сезоне полена (87). Пацијенти са перзистентним ринитисом имају већу бронхијалну хиперактивност од оних са интермитентним ринитисом (88).

Алергијски ринитис као фактор ризика за астму

Животна доб може бити важан фактор за развој астме и ринитиса или само АР. Код одојчади и мале деце, симптоми респираторног тракта се често развијају пре од оних у носу (89). У аустралијском истраживању, утврђено је да атопија стечена у раном узрасту (пре 6 година) јесте фактор за настанак астме у касном детињству, док атопија стечена касније само је снажно повезана са сезонским алергијским ринитисом (90).

Астма се развија чешће код пацијената са ринитисом него код оних без њега, тако је студија дечијих дисајних органа (*Children's Respiratory Study*) (91) показала да присуство алергијског ринитиса у детињству јесте независно повезано са двоструким ризиком од развоја астме од 11. године живота. Алергијски ринитис као фактор ризика за настанак астме приказан је у студији за одрасле и децу у којој су праћене 23 године (92) где је 10,5% ученика са дијагнозом алергијског ринитиса наставило да развија астму у поређењу са 3,6% оних који нису имали ринитис.

Присуство бронхијалне хиперосетљивости и пратећих атопијских манифестација у детињству, повећава ризик од развоја астме и треба да буде препознато као маркер, и има прогностички значај, док одсуство ових манифестација предвиђа низак ризик од настанка астме у будућности (93).

Бронхијална упала у АР

Студије које су испитивале бронхијалну мукозу код болесника са алергијским ринитисом, показале су благо задебљање базалне мембране и умерено еозинофилно запаљење (94). Цветање полена повећава осетљивост у дисајним путевима код неастматичних испитаника са алергијским ринитисом, а такође се јавља регрутовање инфламаторних ћелија и IL-5, што доводи до бронхијалне инфламације (95).

Ремоделовање носа и бронхија

Ремоделинг је дефинисан као „модел обнављања или реконструкције“ (96). Ремоделинг представља динамичан процес који је удружен са продукцијом и разградњом у екстрацелуларном матриксу. Ремоделинг се обично јавља као реакција на запаљенско стање које заузврат доводи до нормалног процеса реконструкције или патолошког процеса, а није нужно повезан са фиброзом. Ремоделовање бронхија увек постоји код астме и не мора клинички да се испољи (97). Неспецифична бронхијална хиперреактивност је повезана са ремоделовањем дисајних путева, и готово увек присутна у астми (98).

Алергија као локална болест

Бронхопровокативни тест са алергенима, изведен на пацијентима без астме, само са сезонским ринитисом, може индуковати носне и бронхијалне симптоме (99). Овакве студије могу да укажу да пацијенти са носним симптомима могу да развију астму само ако је алерген правилно унесен у дисајне путеве. Може се рећи да су дозе алергена које изазивају бронхијалне реакције далеко веће од оних у природи током излагања алергенима. Погоршање астме индуковано огромном количином алергена (*thunderstorm-induced asthma*) (100) повезано је са алергијама на полене траве (101). Аеродинамична величина поленових зрна се креће од 10 до 100 μm , а само мали део њих може бити депонован на слузокожи бронхија, стога већина пацијената испољавају АР без астме (102).

Алергија као системска болест

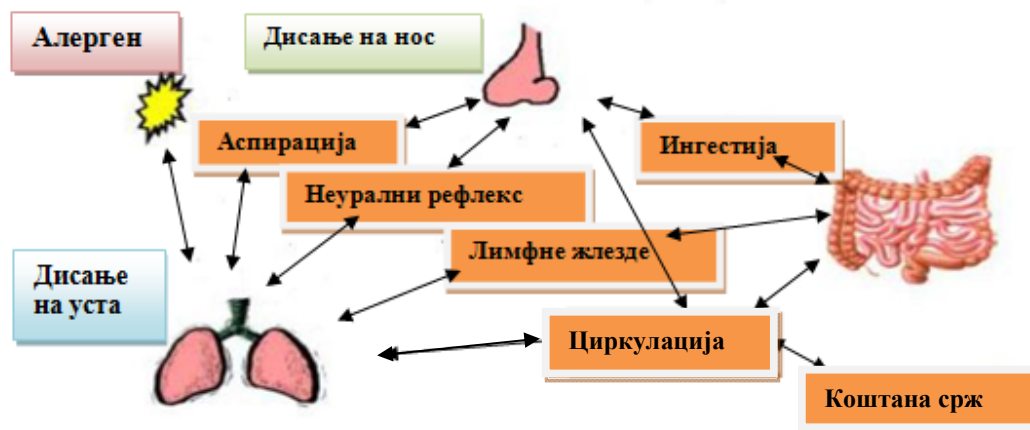
Постоји двосмерни однос између упале носа и бронхија. Браунстал и сар (*Braunstahl et al.*) показали су да бронхопровокативни тест са алергенима може изазвати носне и бронхијалне симптоме уз смањење функције плућа и носа (103) (слика 2). У овој студији, број еозинофила порастао је у слузокожи бронхија и носа у крви 24 сата након бронхопровокативног теста. Поред тога, у носној подслузокожи су нађене еотаксин ћелије и повећана је експресија IL-5 након 24 часа од бронхопровокативног теста. Назална провокација алергеном може изазвати упалу бронхија (104). Код пацијената са алергијским болестима, алерген провокација може активирати системски одговор који провоцира производњу упалних ћелија из коштане сржи (105). После ослобађања и диференцијације родитељских ћелија, еозинофили, базофили и маст ћелије обично се регрутују у ткивима атопичних појединаца. У процесу стварања сигнала који води ка системском одговору, коштане срж може отворити нове путеве терапије за алергијске инфламаторне болести између циљаних органа, посебно дисајних путева (106). Студије које подржавају учешће коштане сржи у развоју еозинофилне упале дисајних путева указују на системску природу болести. Пацијенти са астмом имају упалу пљувачних жлезда (107) и црева (108), што сугерише генерализовано упалу слузнице различитих система. Други важан механизам може бити укључен у системско порекло инфламације дисајних путева. *In situ* хематопоеза (109) зависи од производње хематопоетин цитокина у упалном ткиву код пацијената са алергијским ринитисом (110) који стварају посебну локалну микросредину у којој се диференцирају и сазревају преци еозинофила који насељавају носну или бронхијалну слузокожу (111).

Утицај функције носа на доње дисајне путеве

Најважнији концепти о интеграцији носа и плућа јесу анатомске сличности и функционална комплементарност носа, која одређује улогу заштитника плућа. Ова улога се остварује кроз различите функционалне карактеристике носа (112), која подразумева загревање, влажење, филтрирање ваздуха, мукоцилијарни клиренс, као и проветравање доњих дисајних путева.

Слика 2*. Механизам системске интеракције алергија.

МЕХАНИЗАМ ИНТЕРАКЦИЈА КОД СИСТЕМСКЕ РЕАКЦИЈЕ АЛЕРГИЈА



*Braunstal G.J. The united airways concept: from bench to bedside. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007 Jun; 67 (2): 95-101. Слика се објављује уз допуштење аутора и издавача.

Пацијенти са хроничним болестима носа имају смањен мукоцилијарни клиренс (113). Код пацијената са астмом, али не и код здравих испитаника, провокација са хладним ваздухом у носу доводи до бронхоконстрикције, док топли ваздух узрокује бронходилатацију (114). Ови налази сугеришу постојање назобронхијалног рефлекса (115).

Утицај лечења АР на озбиљност астме

За лечење ринитиса и астме може се користити јединствен приступ. Коришћење оралних H1-антихистаминика, интраназалних глукокортикостероида, антилеуко-тријена ефикасно је у лечењу алергијског ринитиса и астме. Субкутана имунотерапија и анти IgE моноклонска антитела такође су ефикасна за лечење алергијског ринитиса и астме. У студији, на 4.944 пацијената старости од 12 до 60 година са алергијским ринитисом и астмом (116), ризик од погоршања астме био је код половине испитаника који нису били лечени. У другој ретроспективној студији *Корен и сар.* (Cogen et al.), која је спроведена на 13.844 асматицара узраста старијих од 5 година, постојао је мањи ризик од посета ургентним службама од оних који нису примали интраназалне гликокортикостероиде (117).

1.3. АСТМА

1.3.1. Дефиниција астме

Астма је хетерогена болест, обично се карактерише хроничним запаљењем дисајних путева. Астма је дефинисана путем респираторних симптома као што су: шиштање, кратак дах, тескоба у грудима и кашаљ који варира током времена и према интензитету, заједно са променљивим ограничењем експираторног протока ваздуха (118).

1.3.2. Значај астме

Астма је једна од најчешћих хроничних болести широм света, и има велики медицински, социјални и економски значај. Због огромног интересовања задњих деценија за астму, формирана је Глобална иницијатива за астму (*Global initiative for asthma* - GINA) која дефинише смернице за превенцију, дијагностику и лечење. Астма је једна од најчешћих хроничних болести у свету, процењује се да око 300 милиона људи у свету тренутно има ову болест. Највећа инциденца бронхијалне астме је у Шкотској (18,4%) и у Џерсију (*Jerssey*) у Енглеској (17,6%), а најмања је у Индонезији (1,1%) и Албанији (0,7%) (119).

Најопсежнија епидемиолошка студија о преваленцији атопијских болести и астме код деце јесте студија ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood* - ISAAC) (120). Према резултатима ове студије, преваленција пиштања у грудима код скупине деце старости од 13 до 14 година, варирала је од 2,1% до 32,2% код различитих популација, с најнижом преваленцијом у Индонезији, Албанији, Румунији и Грчкој, и са највишом у Великој Британији, Новом Зеланду и Аустралији. Епидемиолошка истраживања астме код одрасле популације такође показују пораст преваленције, тако Истраживање Европске уније о респираторном здрављу (*European Community Respiratory Health Survey* - ECRHS) које је једина студија о астми код одраслих, обухватила је одрасле особе у доби од 20 до 44 година. Највиша преваленција астме код одраслих забележена је у Аустралији, Новом Зеланду и Великој Британији (8-11,9%), а најнижа у Естонији, Италији и

Грчкој (2-2,9%) (121). Стопа астме расте код заједница које су усвојиле западни начин живота. Повећање удела светске популације у урбаним срединама од 45% на 59% до 2025. године, вероватно ће повећати број астматичара додатних 100 милиона широм света. Број година живота коригованих у односу на неспособност (*Disability Adjusted Life Years - DALYs*) изгубљених због астме у свету, тренутно се процењује на око 15 милиона годишње. Процењено је да се један смртни случај због астме дешава на сваких 250 смртних случајева широм света. Економски трошак астме је значајан у погледу директних медицинских (хоспитализације и лекови) и индиректних трошкова лечења (изостанак са посла и прерана смрт) (119).

1.3.3. Фактори ризика за настанак астме

Фактори који представљају ризик за развој астме подељени су према способности и утичу на развој симптома. Потоје две врсте: фактори домаћина (који су примарно генетски) и фактори спољне средине (118). Механизам који утиче на развој и испољавање астме комплексан је и интерактиван. Гени су вероватно интерактивни и према другим генима и према факторима спољне средине који одређују осетљивост на астму (122). *Фактори домаћина*: генетика (генетска предиспозиција за алергије, хиперосетљивост у дисајним путевима, инфламација у дисајним путевима), гојазност, пол. *Фактори спољне средине*: алергени унутрашње средине: кућна прашина, животињска длака (мачке, пси, мишеви), гриње, гљиве, буђ, квасац; спољашње средине: полени, буђ; алергени у професионалној средини (брашно, глодари, боје); инфекције (предоминантно вирусне); микробиоми; излагање пушачком диму (пасивно пушење, активно пушење, загађен ваздух унутрашње и спољне средине); дијета; коришћење парацетамола (аминетафен); стрес.

1.3.4. Механизам настанка астме

Астма је инфламаторни поремећај дисајних путева, који укључује инфламаторне ћелије и медијаторе који доприносе карактеристичним клиничким и патофизиолошким променама (123). У правцу који још увек није потпуно јасан, инфламаторне промене су снажно удружене са излагањима штетним утицајима у

раној животној доби (124), хиперреактивношћу у дисајним путевима и симптомима астме.

Клинички спектар астме је високо промењив и показује различите облике целуларног састава у испљувку (125). Међутим, инфламација је присутна код већине пацијената пре лечења. Инфламација код астме перзистира чак када су симптоми повремено присутни (126). Инфламација афектира све дисајне путеве, укључујући и горње дисајне путеве код већине пацијената, али је најизраженија у бронхима средње величине. Инфламаторне ћелије у дисајним путевима код астме.

Мукусне маст ћелије. Када су активирани ослобађају бронхоострикторни медијатор хистамин, цистенил леукотријен и простагладин D2. Маст ћелије активирају алергени путем рецептора са високим афинитетом за IgE који су у исто време и добри стимулуси осмозе, који утичу на бронхоостриктицију изазвану напором и неуралним везама. *Еозинофили.* Обично су присутни у повећаном броју у дисајним путевима код асматицара, и отпуштају основне протеине који могу оштетити дисајне путеве епителних ћелија. Они такође продукују цистенил леукотријен и фактор раста (127). У ретким случајевима кортикорезистентне астме са еозинофилијом, антитела антилеукин 5 могу редуковати погоршање астме (128).

T лимфоцити. Присутан је повећан број T лимфоцита у дисајним путевима асматицара. T лимфоцити отпуштају специфичне цитокине, укључујући интерлеукин -4 (*interleukin-4* - IL-4), IL-5, IL-9 и IL-13, који оркестрирају еозинофилну инфламацију и продукцију IgE путем B лимфоцита (129). Повећање T помажућих 2 (*T helper 2* - Th2) лимфоцита активности, може бити делом услед регулаторних T ћелија које нормално инхибирају исте. Код тешких астма такође је увећан урођени тип T ћелија (ILC2), и такође Th1 и Th17 ћелије. *Дендритичне ћелије.* Ове ћелије узрокују алергене на површини дисајног пута и мигрирају до регионалних лимфних нодуса где улазе у интеракцију са регулаторним T ћелијама које стимулишу продукцију Th2 ћелија од незрих T ћелија (130).

Макрофази. Повећан број у дисајним путевима може активирати алерген преко рецептора ниског афинитета за IgE, који отпуштају медијаторе упале и цитокине који појачавају инфламаторни одговор, нарочито код тешке астме (131). *Неутрофили.* Број ових ћелија је повећан у дисајним путевима и спутуму код пацијената са

тешком астмом и пушача асматицара. Патофизиолошка улога ових ћелија је нејасна и њихово повећање може бити услед котикостероидне терапије (132).

Карактеристичан облик инфламације која се налази у другим алергијским болестима такође се види у алергијској астми (133) са активираним маст ћелијама, повећаним бројем активираних еозинофила, повећаним бројем рецептора Т ћелија, природних убица (*killer*) Т ћелија и Th2 лимфоцита који отпуштају медијаторе који доприносе настанку симптома. Урођени тип 2 лимфоцита (*ILC2*), регулисан је путем медијатора епителних ћелија као што су IL-25 и IL-33, који имплицирају у инфламацији дисајних путева у астми (134). У неким случајевима (нарочито тешка астма) неутрофили могу такође доприносити овом одговору (133).

Структурне ћелије дисајних путева такође продукују инфламаторне медијаторе, и доприносе перзистирању инфламације у различитим правцима. *Ћелије епитела дисајних путева*. Ове ћелије осећају њихово механичко окружење, излучују више упалних протеина, и отпуштају цитокине, хемокине, и липидне медијаторе као одговор на физичко узнемиравање (135). Вируси и честице загађеног ваздуха такође дејствују на епителне ћелије. *Ћелије глатких мишића дисајних путева*. Ове ћелије показују пораст пролиферације (хиперплазије) и раста (хипертрофије) и отпуштају сличне инфламаторне протеине до епителних ћелија (133). *Ендотелне ћелије*. Ендотелне ћелије бронхијалне циркулације играју улогу у регрутовању инфламаторних ћелија од циркулације до дисајног пута. *Фибробласти и миофибробласти*. Ове ћелије продукују компоненте везивног ткива, као што су колагени и протеогликани који су укључени у ремоделовање дисајних путева. *Нерви дисајних путева*. Холинергични нерви могу бити активирани преко окидача рефлекса у дисајним путевима и узрокују бронхоконстрикцију и мукусну секрецију. Сензорни нерви који могу бити осетљиви на инфламаторне стимулусе, укључујући неутрофиле, узрокују рефлексне промене и симптоме као што су кашаљ и тескоба у грудима и могу отпуштати инфламаторне неуропептиде.

Преко 100 различитих медијатора укључени су у инфламаторни одговор у дисајним путевима код астме. *Хемокини*. Важни су у регрутовању инфламаторних ћелија у дисајним путевима, углавном се стварају у епителним ћелијама (136), CCL11 (*еотаксин*), релативно је селективан за еозинофиле, CCL17 и CCL22 регрутују Th2 ћелије. *Цистенил леукотријен*. Потентан, бронхоконстриктор и проинфламаторни

медијатор углавном створен у маст ћелијама и еозинофилима. Кад су инхибирани удружени су са побољшавањем плућне функције и симптома астме (137). *Цитокини*. Оркестрирају инфламторни одговор у астми и одређују њихову тежину (138). Важни цитокини: IL-1 бета и фактор туморске некроза-алфа (*tumor necrosis factor-alfa* - TNF- α), који појачавају инфламторни одговор; GM-CSF (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*), који пролонгира преживљавање еозинофила у дисајним путевима; Th2 деривати цитокина који укључују: IL-5, који је неопходан за диференцијацију еозинофила и преживљавање и IL-4 који је важан за диференцијацију Th2 ћелија и експресију IgE. IL-13 је потребан за IgE експресију. *Хистамин*. Отпушта се из маст ћелија, доприноси бронхоконстрикцији и инфламторном одговору. Антихистаминици имају међутим малу улогу у лечењу астме због лимитиране ефикасности, споредних ефеката и развијања толеранције (139). *Азот моноксид*. Потентни вазодилататор продукује се предоминантно из активности азот оксид синтетазе у епителним ћелијама дисајних путева (140). *Простагландин D2*. Бронхоконстриктор предоминантно порекла из маст ћелија. Укључен је у регрутовању Th2 ћелија у дисајне путеве. CCL (*chemokine ligand*); Th2 (*Т хелпер 2*) лимфоцити; IL (*интерлеукин*); TNF (*тумор некроза фактор*); GM-CSF (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*).

Активација епителијалних ћелија алергенима, вирусима, бактеријама и загађивачима и њихови проинфламаторни цитокини и хемокини, индукују инфламације и доприносе Th2 одговору са TNF- α , IL-13, TSLP (*thymic stromal lymphopoietin* - TSLP), IL-31, IL-33. Одговор Th2 укључује вишеструке цитокине као што су IL-4, IL -5, IL -9, IL -13, IL -25, IL-33, еозинофилију и локалну и системску продукцију IgE. Хемокини који су произведени и инфламторне ћелије мигрирају до ткива где се одвија алергија. Поред тога, друге ћелијске подгрупе као што су Th9, Th17 и Th22 ћелије играју улогу у стварању упале. Унакрсно повезивање IgE рецептора FC ϵ RI на површини мастоцита и базофила и њихова дегранулација изазивају први тип алергијске реакције. Активација глатких мишићних ћелија, миофибробласта, ангиогенеза и субепителна фиброза, доводи до ремоделирања. Бронхијална хиперреактивност се одвија са појачаном осетљивошћу на бронхоконстрикцију. Урођене лимфне ћелије могу доприносити многим аспектима алергијске инфламације уз помоћ вишеструких цитокина. Апоптоза епитела је од

суштинског значаја у механизму настанка екцема и астме (141, 142). Опстанак и реактивација мигрирајућих упалних ћелија и њихова интеракција са ткивом и другим инфламаторним ћелијама повећавају алергијску инфламацију.

1.3.5. Структурне промене у дисајним путевима

Инфламаторни одговор карактерише структурне промене, често описане као „ремоделинг дисајних путева“, виђени су у дисајним путевима пацијената са астмом. Неке промене су повезане са јачином болести и могу резултирати у релативно иреверзибилно сужење дисајних путева (143). Ове промене могу представљати одговор на хроничну инфламацију или се могу дешавати као независна инфламација (144). *Субепителна фиброза*. Депозит колагених влакана и протеогликана испод базалне мембране се види у већине асматичних пацијената, чак и пре почетка симптома. Фиброза се дешава у другим слојевима зида дисајног пута, са депозитом колагена и протеогликана (145). *Увећање глатких мишића дисајних путева*. Последица су хипертрофије (повећање величине индивидуалне ћелије) и хиперплазије (повећање ћелијске пролиферације), које доприносе повећању дебљине зида дисајног пута 130. Ови процеси могу се повезати са јачином болести и узроковане су упалним медијаторима, као што су фактор раста. *Увећање крвних судова дисајних путева*. Ово је последица фактора раста као што је васкуларни ендотелијални фактор раста (*vascular endothelial growth factor - VEGF*), *УКЛ-40* и ткивни фактор и могу доприносити повећању дебљине зида дисајног пута (146). *Хиперсекреција мукуса*. Резултат је повећања броја пехарастих ћелија у епителу дисајних путева и повећања мукусних жлезда (147).

1.3.6. Патофизиологија астме

Сужење дисајних путева

Сужење дисајних путева је крајњи пут који води до симптома и физиолошких промена у астми, сужење дисајних путева је додатни стимулус за ремоделовање (148). Неколико фактора доприносе развоју сужења дисајних путева код астме. *Контракција глатких мишића дисајних путева*: ово се дешава као одговор на

мултипле бронхоконстрикторне медијаторе и неуротрансмитере, и ово је преобладајући механизам сужавања дисајних путева. Углавном реверзибилно са бронходилататорима. Едем дисајних путева услед повећања микроваскуларне пропустљивости као одговор на медијаторе упале. Едем дисајних путева може бити нарочито важан за време погоршања астме. *Задебљање дисајних путева* је резултат структуралних промена, често названих „ремоделинг“ (*remodeling*). Задебљање дисајних путева није у потпуности реверзибилно користећи садашње терапијске постулате и може бити важно код тежих фаза болести. *Хиперсекреција мукуса* је продукт повећања секреције мукуса и упалних ексудата, мукусна хиперсекреција води до луминалне оклузије („*mucus plugging*“).

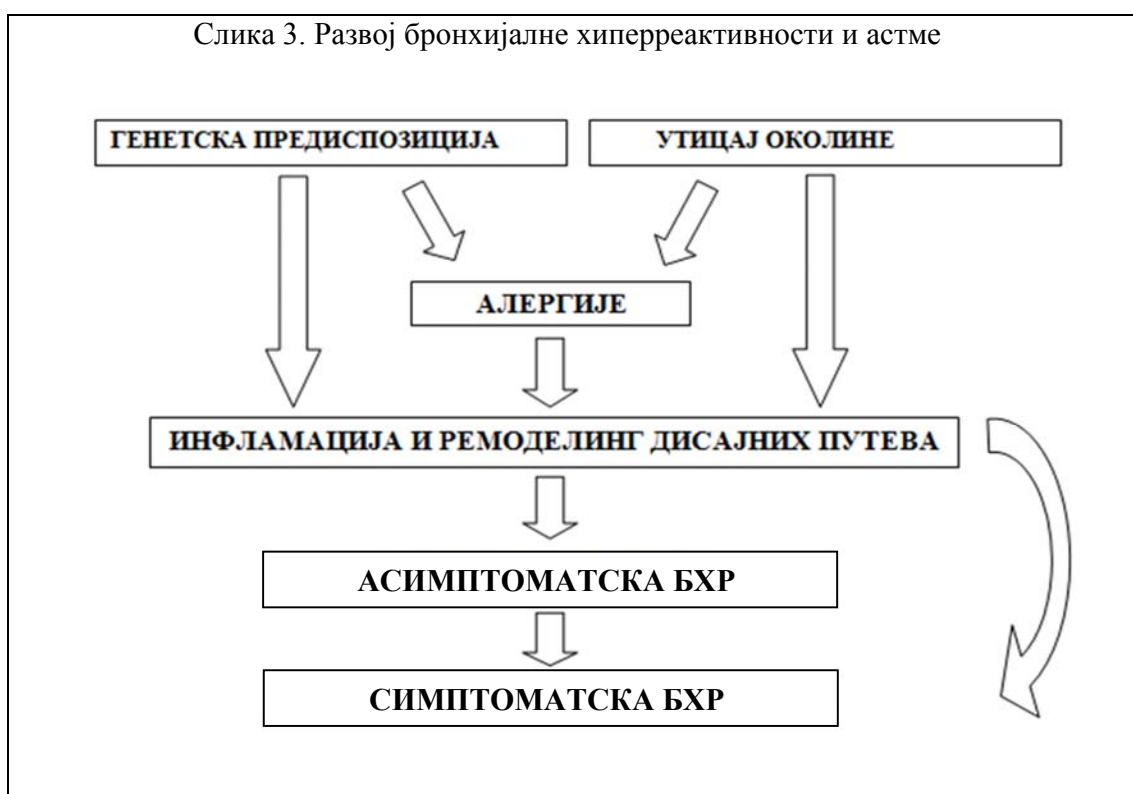
Бронхијална хиперреактивност

Бронхијална хиперреактивност (БХР) је особина дисајних путева да појачано реагују на минималне количине неспецифичног подражаја, који код здравих особа не могу изазвати сужење дисајних путева. БХР се одликује променом лумена дисајних путева као одговор на бронхоконстрикторни и/или бронходилататорни стимуланс. Бронхијална хиперреактивност је једна од основних патофизиолошких карактеристика астме и присутна је код готово свих пацијената са астмом, нарочито током изражених симптома. Бронхијална хиперреактивност представља физиолошки жиг бронхијалне астме, али њено доказивање не подразумева и постављање дијагнозе астме. БХР се налази у високом проценту и код других обољења као што су алергијски ринитис, хронична опструктивна болест плућа, цистична фиброза и срчана инсуфицијенција, или после респираторне инфекције, и код узимања лекова попут бета блокатора. Бронхопотовакативни тестови у клиничкој пракси, користе се за потврду дијагнозе астме (149, 150).

Бронхијална хиперреактивност је повезана са инфламацијом и репарацијом дисајних путева и делом реверзибилна на терапију (слика 3). Механизам хиперосетљивости дисајних путева није до краја јасан али укључује следеће: *Екцесивна контракција глатких мишића* дисајних путева, може бити резултат повећања волумена и/или контрактилности (151). *Задебљање зида дисајних путева*, услед едема и структуралних промена појачава се задебљање дисајних путева услед контракције глатке мускулатуре дисајних путева. *Сензорни нерви* могу бити синтетизовани

путем инфламације, воде до преувеличане бронхоконстрикције као одговора на сензорне стимулусе (152).

Бронхијална хиперреактивност је класификована (153) према присуству респираторних симптома као привремена или стална. *Привремена БХР* је феномен који прати упалне процесе у горњим и доњим дисајним путевима, одликује се непродуктивним сувим кашљем, који траје дуже од месец дана, а тестови плућне функције и лабораторијски параметри су обично нормални. *Стална БХР* се обично дијагностикује код особа са алергијским ринитисом (10%-50% испитаника показују БХР), хроничним бронхитисом (50% испитаника) и бронхијалном астмом (100% испитаника), може такође бити дијагностикована код 10%-20% здравих особа (154).



*Boulet LB. *Asymptomatic Airway Hyperresponsiveness A Curiosity or an Opportunity to Prevent Asthma?* Am J Respir Crit Care Med 2003; Vol 167: 371–378. Слика се објављује уз допуштење аутора и издавача.

Хиперреактивност бронхија може бити наследна или стечена. *Наследна БХР*. Постма и сар. (Postma et al.) (155) известили су да је хромозомски локус 5к31-К33 одговоран за настанк атопије и БХР, и за развој запаљења дисајних путева и патогенезу бронхијалне астме. *Стечена БХР* обично нема ову генетску позадину и

последица је болести. Улога IgE у патогенези БХР одређује да ли је специфична или неспецифична (156). *Специфична хиперреактивност* на алерген је углавном посредована IgE, и зависи од маст ћелија. *Неспецифичан БХР* је IgE независна реакција на метилхолин (хистамин) или тенденција контракције глатке мускулатуре дисајних путева након излагања на стимулусе као што су дувански дим и иританси у ваздуху (157). Што се тиче присуства респираторних симптома, БХР може бити симптоматски или асимптоматски. *Асимптоматска БХР*. Ово се заснива на чињеници да око 50% испитаника са БХР не открије дисајне симптоме. Патогенеза асимптоматске БХР није у потпуности јасна, али без симптома БХР може бити снажан фактор ризика за каснији почетак и развој бронхијалне астме. Важно је напоменути да више од 60% особа са асимптоматском хиперреактивношћу имају већи атопијски скор у односу на здраве (158). *Симптоматска БХР* се односи на доказану бронхијалну астму са испољеним симптомима.

1.3.7. Карактеристике астме

Астма је хронично респираторно обољење код 1-18% популације у различитим земљама. Астма се карактерише променљивим симптомима визинга, недостатком даха, тескобом у грудима и/или кашљем, и променљивим ограничењима експиријумског протока ваздуха. Симптоми астме и ограничење протока ваздуха карактеристично се мењају током времена и према интензитету. Ове варијације често су изазване факторима као што су вежбање, алергени, промене у времену, или респираторне вирусне инфекције. *Фенотипови астме*. Астма је хетерогена болест, са различитим патолошким процесима. Препознатљиви кластери демографских, клиничких и/или патофизиолошких карактеристика се често називају „астма фенотипови“ (159). Најчешћи фенотипови су (118): алергијска астма, неалергијска астма, астма код старих, астма са фиксним ограничењем протока ваздуха, астма код гојазних.

1.3.8. Дијагноза астме

Дијагноза астме се базира на подацима о карактеристичним респираторним симптомима и демонстрацији варијабилне лимитације експираторног протока. Ако је могуће, дијагноза астме треба да буде документована када се пацијент први пут јави на преглед, а тегобе које су карактеристичне за астму се могу побољшати спонтано или уз лечење (118).

Анамнеза

Постављање дијагнозе астме (160) заснива се на идентификовању симптома као што су визинг, отежано дисање, стезање у грудном кошу и кашаљ. Почетак респираторних симптома у детињству, историја алергијског ринитиса или екцема, или породична историја о астми или алергијама, повећава вероватноћу да су респираторни симптоми присутни због астме (118).

Физикални преглед

Физички преглед код људи са астмом је често нормалан. Најчешћа аномалија је тешко дисање током експиријума током аускултације, али то може бити одсутно или само се чује током форсираног издаха. Тешко дисање може бити одсутно и током тешких погоршања астме, због тешког смањења протока ваздуха („*тихе груди*“), али су присутни физички знаци респираторне инсуфицијенције. Шиштање се такође може чути из горњих дисајних путева код хроничне опструктивне плућне болести (ХОБП), респираторне инфекције, трахеалације или код инхалирања страног тела. Пуцкетање (крепитација) и инспираторно тешко дисање нису карактеристике астме. Испитивање носа могу открити знаке алергијског ринитиса или назалну полипозу.

Мерење плућне функције

Од бројних метода за процену опструкције два метода су широко прихваћена. То су спирометрија, нарочито мерење форсираног експираторног протока у првој секунди (FEV1), форсирани витални капацитет (FVC) и њихов однос (FEV1/FVC), и мерење вршног експираторног протока (PEF). Друге методе које се користе ређе за мерење

функције плућа код пацијената са астмом јесу телесна плетизмографија, форсирана осцилаторна техника и дифузија плућа и оне су комплементарне у односу на спирометрију као стандардни метод. Спирометрија је метод који се препоручује за мерење опструкције и реверзибилности у постављању дијагнозе астме. Мерење FEV1 и FVC се врши за време форсираног експираторног маневра користећи спирометар. Спирометрија је стандардизован метод са утврђеним препорукама (161). Степен реверзибилности који превазилази варијацију у здравој популацији је важан за дијагнозу астме, и обично је прихваћен пораст FEV1 за 12% и 200 ml у односу на предбронходилататорне вредности (162).

Мерења варијабилности у дисајним путевима

Документовање прекомерне варијабилности функције плућа (један или више тестова) и ограничења протока ваздуха кроз дисајне путеве, представља основни постулат поред присутних симптома у потврди дијагнозе астме. Што је већа варијација, односно што је у више наврата варијација видљива, дијагноза је тачнија. Потврда астме се сматра ако је најмање једном у току дијагностичког процеса FEV1 био низак, или је однос FEV1/FVC био смањен, обично $> 0.75-0.80$ код одраслих, и >0.90 код деце. Кључни доказ варијабилности експираторне лимитације протока је *позитиван бронходилататорни тест (БДТ)*, код одраслих, ако је повећање у FEV1 $> 12\%$ и > 200 ml од основне линије 10-15 минута после инхалације 200-400 mg салбутамола или еквивалента (веће поверење ако је повећање $> 15\%$ и > 400 ml), а код деце, ако је повећање FEV1 $> 12\%$ од базичног мерења. *Мерење PEF (peak expiratory flow)* током две недеље, два мерења дневно (ујутру и увече) може да укаже на претерану варијабилности у дисајним путевима, код одраслих, ако је просечна дневна PEF варијабилност $> 10\%$, а код деце, ако је просечна дневна PEF варијабилност $> 13\%$ (163, 164). Потврда промењивости опструкције ако је значајно повећање функције плућа *после 4 недеље антиинфламаторног третмана*, ако је повећање FEV1 $> 12\%$ и > 200 ml од базичних мерења, ван респираторне инфекције. Бронхијални одговор на бронходилататорне лекове је физиолошки одговор који укључује епител дисајних путева, нерве, медијаторе и глатке мишиће бронхија. Пошто постоји индивидуална разлика одговора на бронходилататоре, бронходилататорни одговор је адекватан, и за процену дисајних путева и

бронходилататорне терапије (165). *Позитиван бронхопровокативни тест са оптерећењем* код одраслих је ако је пад FEV1 > 10% и > 200 ml од основне линије, а код деце ако је пад FEV1 > 12%, или PEF > 15% (15). *Позитиван бронхопровокативни тест са хистамином или метилхолином* (150). Пад FEV1 од основне линије од $\geq 20\%$ са стандардним дозама метахолина или хистамина, или $\geq 15\%$ са стандардизованом хипервентилацијом, хипертоничног физиолошког раствора или провокација манитолом. *Претерана варијација у функцији плућа између контролних прегледа*, ако је код одраслих варијација FEV1 > 12% и > 200 ml, (ван респираторних инфекција), а код деце ако је варијација у FEV1 > 12% или PEF > 15% између посета (може се укључити респираторна инфекција) потврђује дијагнозу астме. Ови тестови могу се понављати током симптома или у раним јутарњим сатима. Дневна варијабилност PEF се израчунава два пута дневно, а просечно током једне недеље. Бронходилататорна реверзибилност може бити ограничена током тешких погоршања или вирусне инфекције (166). Ако бронходилататорна реверзибилност није присутна током првог прегледа, следећи корак зависи од доступности других тестова и хитности потребе за лечењем. Тестирање плућне функције треба да се обави од стране добро обучених медицинских техничара са добро одржаваним и редовно калибрисаним инструментима. Ако се мери PEF, исти апарат треба да се користити сваки пут, јер се мерења могу разликовати од инструмента до инструмента до 20%. Смањен FEV1 може се наћи и код других плућних болести (или лоше изведене спирометрије), а смањен однос FEV1/FVC указује на ограничење протока ваздуха (167). У клиничкој пракси, када је опструкција потврђена, варијације ограничења протока ваздуха обично се процењују са FEV1 или PEF. „*Варијабилност*“ се односи на побољшање и/или погоршања симптома и плућне функције. Претерана варијабилност може бити идентификована током једног дана (дневна варијабилност), из дана у дан, из посете у посету, или сезонски, или након теста реверзибилности. „*Реверзибилност*“ генерално се односи на брзи пораст FEV1 (или PEF) мерен неколико минута након удисања бронходилататора, као што је салбутамол у дози од 200-400 mg, или након лечења инфлаторним кортикостероидом. Постоји преклапање бронходилататорне реверзибилности са другим мерењима варијације између здравих и болесних (168). Пацијенти са респираторним симптомима, имају већу варијацију у функцији плућа,

или ако се више пута докаже варијација, то је већа вероватноћа да је у питању астма. Изнад 95% границе поверења дневне варијабилност (процент средње амплитуде) из два дневна читања је 9% у здравих одраслих особа (169), и 12,3% код здраве деце (170).

Вршни експираторни проток

Мерење PEF се врши са пикфлоуметром и може бити од помоћи у постављању дијагнозе и праћењу астме. Мерење PEF (*peak expiratory flow*) током две недеље, два мерења дневно (ујутру и увече) може да укаже на претеране варијабилности у дисајним путевима, код одраслих, ако је просечна дневна PEF варијабилност > 10%, а код деце ако је просечна дневна PEF варијабилност > 13%. Међутим мерење PEF није замењиво са другим мерењима плућне функције као што је FEV1 код свих узраста (163). PEF може лоше оценити степен опструкције нарочито у погоршању иако је праћена са заробљеношћу („trapping“) вадуха у плућима. Због тога, добијене вредности PEF-а варирају код различитих пикфлоуметара, и због широког опсега предвиђених вредности требало би добијене PEF вредности упоредити са пацијентовим најбољим мерењима, користећи исти пикфлоуметар. Лично најбоља мерења, обично добијена од пацијената који су асимптоматични или на пуном лечењу, узимају се као референтне вредности за праћење ефеката промена у лечењу. Најчешће, мерења PEFа се изводи након устајања ујутру пре коришћења терапије, када су вредности најниже, и поподне или увече када су вредности највише. Бележи се највиша вредности PEF од три мерења. Користе се различите калкулације за израчунавање PEF варијабилности, и укључује следеће (164): нормални горњи лимит дневне варијабилности са два PEF мерења је 8% за одрасле, 9,3% за адолесценте, и 12,3% за здраву децу. Дневна варијабилност се прати сваки дан, израчунава се дневна варијабилност као дневна највиша и дневна најнижа, дели се са средњом вредношћу ове две вредности, затим просек ових резултата дневних варијабилности током недељу дана (171).

Бронхопровокативни тестови

Код пацијената са симптомима астме и нормалном плућном функцијом дијагноза се потврђује мерењем хиперосетљивости дисајних путева директним бронхопровока-

тивним тестовима (БПТ) хистамином, метилхолином, и индиректним бронхопровокативним тестовима (манитол, оптерећење) (150, 172). Резултати теста се обично изражавају као провокативне концентрације или дозе које дају пад FEV1 15% или 20%. Бронхопровокативни тест са оптерећењем је позитиван ако дође до пада FEV1 за 10%, а ако је пад 15%, већа је специфичност (173). Бронхопровокативни тест је једна од метода која доказује бронхијалну хиперреактивност (БХР). Бронхопровокативни тест подразумева инхалирање супстанци које доводе до сужења дисајних путева и повећања дисајног рада. Бронхијална хиперреактивност може се мерити инхалацијом специфичних или неспецифичних провокативних стимулуса. *Неспецифични бронхопровокативни тест* (НБПТ) је добио назив на основу врсте удахнуте материје и разлика је у бронхијалном одговору код здравих особа и код реактора. Разлике НБПТ у бронхијалном одговору код здравих и болесних су квантитативне. Асматичари реагују на неспецифичне агенсе брже и јаче 10 до 100 пута него здрави. *Специфични бронхопровокативни тест* (СБПТ) се изводи само са одређеним супстанцама, алегенима, који изазивају значајну опструкцију код већ сензибилизисаних особа. Индикације за НБПТ су дијагностичке, епидемиолошке и клиничке. Дијагностичке индикације за извођење теста су у случају да анамнестички, физикални и клинички знаци указују на евентуалну присутност хиперреактивбилитета трахеобронхиланог стабла. Ово је значајно за препознавање субклиничких форми астме. Епидемиолошке индикације за извођење БПТ су приликом истраживања утицаја животне и радне средине на човеково здравље и могу служити за епидемиолошка испитивања. Клиничке индикације користе се код контролисања ефикасности предузете терапије код претходног установљеног хиперреактивбилитета. (150, 174, 175). *Индикације* за извођење БПТ: да се искључи дијагноза БХР, процена интензитета БХР, процена професионалне астме, да се одреди релативни ризик за развој астме; да се процени терапијски одговор. *Контраиндикације* могу бити апсолутне и релативне. *Апсолутне*: јака опструкција са форсираним експираторним волуменом у првој секунди (FEV1) испод 50%, скори инфаркти миокарда уназад три месеца, скори цереброваскуларни акцидент уназад три месеца, позната анеуризма артерија, неконтролисан артеријски притисак, систолни притисак преко 200 или дијастолни преко 100 mmHg, неспособност да пацијент разуме процедуру и

сврху тестирања. *Релативне*: спирометрија верификована опструкција, умерена до изражена опструкција са FEV1 испод 60% или 1.5 l за мушкарце и 1.2 l за жене, скоро инфекција горњих респираторних путева, за време погоршања астме, трудноћа, епилепсија, неспособност да пацијент уради квалитетну спирометрију, код миастеније гравис због коришћења инхибитора холинестеразе (150).

Према томе, резултате бронхопровокативних тестова треба тумачити према стимулусу који се користи и фази болести и лечења. *Директни стимуланси* (метахолин, хистамин, ацетилхолин, карбахол, простагландин D2, Леукотријен C4/D4/E4) узрокују бронхоконстрикцију дејством на ефекторне ћелије, као што су ћелије глатких мишића дисајних путева, васкуларне ендотелне ћелије и ћелије за производњу слузи (176). *Индиректни стимуланси* (хипертонична со, манитол, хипотонични аеросол, оптерећење, еукапнична вољна хиперпнеа, брадикинин, аденозин, пропранолол, метабисулфит, тахикинини) узрокују бронхоконстрикцију кроз акцију на ћелије као што су запаљенске ћелије, епителне ћелије и/или неуронске ћелија, чије је дејство секундарно са овим ефекторним ћелијама. (177, 178, 179)

1.3.9. Лечење астме

Смернице у лечењу астме прописује Глобална иницијатива за астму, која препоручује дугорочно лечење астме где спадају три главне категорије. *Лекови за контролу астме* се користе за лечење и редовно одржавање контроле болести. Они смањују упале дисајних путева, врше контролу симптома, и смањују будући ризик од погоршања и пада плућне функције. *Лекови за олакшање* астме су доступни свим пацијентима ако је потребно олакшање симптома, укључујући их током погоршање астме. Они се такође препоручују за краткотрајну превенцију напором изазваних бронхоконстрикције. *Додатна терапије* код пацијената са тешком астмом може се узети у обзир када пацијенти имају трајне симптоме и/или погоршања упркос оптималном третману са високим дозама контролних лекова и третирање фактора ризика (118)

1.4. ИМПУЛСНА ОСЦИЛОМЕТРИЈА

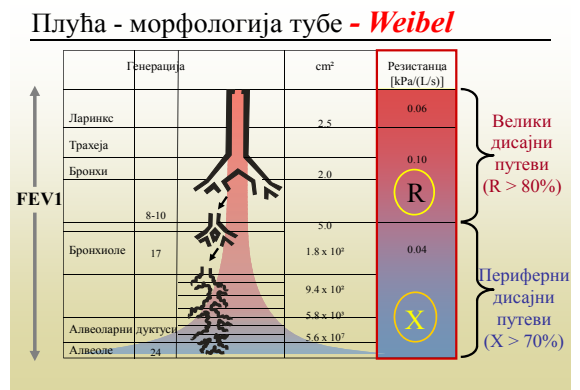
1.4.1. Дефиниција

Технику форсиране осцилације (ТФО) први је описао Дбо (*Du Bois AB*) 1956. године као метод одређивања респираторне импеданце (Z) (180). Почетне смернице о мерењу респираторне импеданце објављене су први пут у Фиренци у Италији, 2000. године током 10. Конгреса европског респираторног удружења (*Congress of European Respiratory Society - ERS*). Први консензус о ТФО објављен је 2003. године (181), али није стандардизовао овај метод. У поређењу са конвенционалним методама тестирања плућне функције који захтевају специфичну респираторну акцију, ТФО одређује импеданцу током спонтаног дисања преко односа притиска (P) и протока (V) уносом сигнала у респираторни систем. Форсирана осцилаторна техника се примењује као (182, 183) монофреквентна и полифреквентна метода или *Систем импулсне осцилометрије (Impulse Oscillometry System - ИОС)*. (184). Прва импулсна осцилометрија у Србији и региону је урађена 1997. године у Војномедицинској академији (ВМА).

Слика 4.



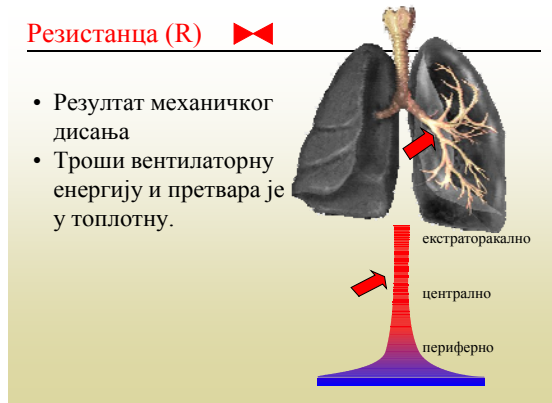
Слика 5.



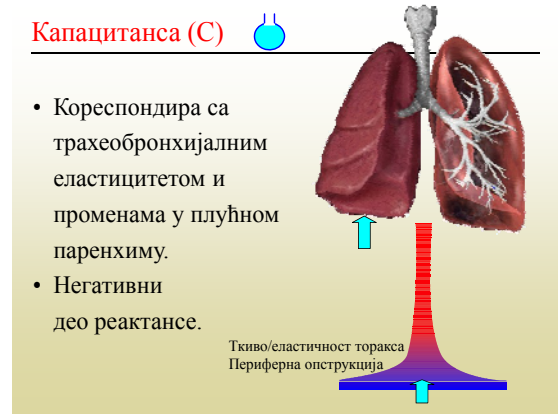
ИОС је нов метод у медицини и пулмологији, који се користи за одређивање механичких особина плућа и респираторног система преко односа притиска (P) и протока (V) мерењем респираторне импеданце (Z). ИОС се користи за одређивање механичких особина плућа и респираторног система мерењем респираторне импеданце преко уноса звучних импулса (слика 4, 5). Респираторна импеданца се описује као комплексни (математички појам) отпор дисајних путева, и представља

интеракцију између импулсног притиска, отпора и реактивности респираторног система, која укључује: отпор или резистанцу (R) и реактансу (X) (183).

Слика 6.



Слика 7.

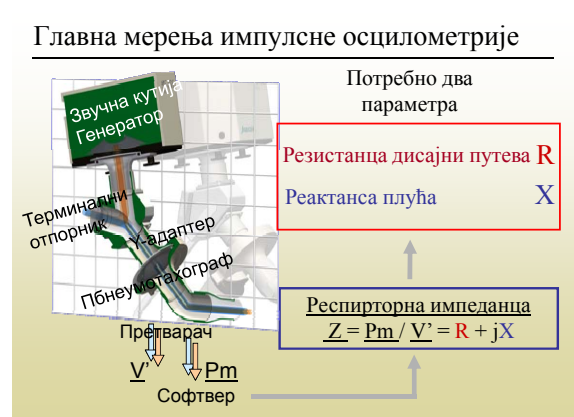


Резистанца је реални део импеданце, и представља резултат механичког дисања и отпора у дисајним путевима, троши вентилаторну и претвара је у топлоту енергију (слика 6). Реактанса је имагинарни део импеданце, представља реактивни отпор који је садржан у делу плућа где није могуће измерити реалан отпор, а то је 60% дисајних путева на периферији. Реактанса садржи две компоненте: капацитансу (C) и интертансу (I). Капацитанса је негативни део реактансе, кореспондира са тахеобронхијалним еластичитетом и променама у плућном паренхиму, и има способност складиштења енергије у плућима (*elastic recoil*) која је потребна за пасивну експирацију (183) (Слика 7).

Слика 8.



Слика 9.



Инертанса представља позитивни део реактансе и кореспондира са кретањем ваздуха у бронхијалном стаблу, и нема клиничког значаја (слика 8).

Респираторна импеданца се мери импулсним осцилометром (*Impulse Oscillometer, Care Fusion Master Screen IOS, Wurtzburg, Germany*). Главна одлика ИОС-а је да генерише непрекидни спектар сигнала у одређеном фреквентном опсегу. ИОС продукује непрекидни импулсни сигнал у временском опсегу који мора бити одвојен од дисања филтрирањем сигнала, а ово се врши анализом времена и фреквенције преко Брзе Фуријеове трансформације (*Fast Fourier Transformation - FFT*) у дискретни сигнал у фреквентном опсегу. Делови ИОС-а су усник, генератор импулса или звучник (*loudspeaker*), Y-адаптер, пнеумотахограф, крајњи отпорник или мембрана, претварач (*transducer*) и компјутерски програм (*software*) (слика 9).

1.4.2. Главне одлике импулсне осцилометрије

Импулсна осцилометрија је неинвазиван, брз, комфоран метод, без форсираног маневра, делимично захтеван при мирном дисању. Респираторна импеданца се одређује генерисањем импулсног сигнала у спектару од 0-200 Hz, а важан опсег је од 5 до 35 Hz. Време које је довољно за квалитетно тестирање је од 10-20 секунди, ако је добро адаптиран испитаник (185). Снимање се врши високом резолуцијом са максималних 10 мерења у секунди. Импулсна осцилометрија је комплементаран метод са спирометријом, телесном плетизмографијом, дифузијом. (183).

1.4.3. Примена импулсне осцилометрије

Основна могућност ИОС-а је да диференцира централну и периферну опструкцију, што је клинички веома корисно. ИОС графичким приказом може да диференцира респираторни колапс и опструкцију. Импулсна осцилометрија је сензитиван метод за процену бронхијалне хиперреактивности, што је корисно за рану дијагнозу астме. Пошто тестирање овим методом углавном не зависи од кооперације пацијента може се употребити код деце, старијих особе, тешко покретних и интубираних болесника. (183). Систем мерења респираторне импеданце за све ове године нашао је своје

место у научноистраживачком раду и клиничкој пракси, пре свега у пулмологији (186,187), педијатрији (188), геријатрији (189) медицини рада (190) оториноларингологији (191), анестезиологији (192), спортској медицини (193), кардиологији, (194), ветерини (195) и идеалан је за извођење бронходиманских тестова (196).

1.4.4. Главна мерења импулсне осцилометрије

Главни параметри које даје тестирање са импулсним осцилометром су (слика 7) отпор дисајних путева и реактанса плућа, као збир респираторне импеданце ($Z=R+X$). На основу мерења импеданце изводе се следећи важни параметри који смо поделили у четири групе (183): укупна респираторна импеданса на 5 Hz (Z_{rs5}); параметри отпора дисајних путева (R_{rs5} , R_{rs20} , $R_{rs5}-R_{rs20}$); параметри плућне реактансе (X_{rs5} , F_{res} , AX); остали параметри (C_{o5} , C_{o20}).

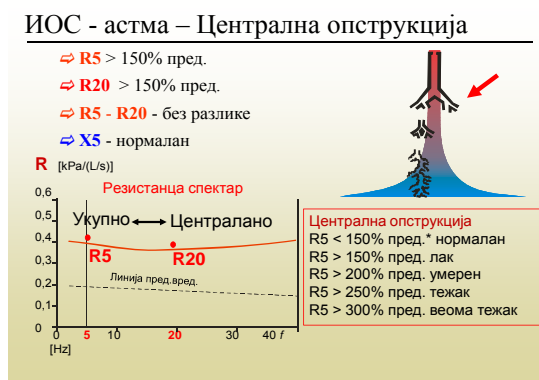
Параметри плућне резистанце:

- Отпор на 5 Hz (R_{rs5}), најважнији параметар испитивања и представља отпор трахеобронхијалног стабла. Отпор на 5 Hz процењује централне, периферне и екстраторакалне дисајне путеве. R_{rs5} се изражава у апсолутним и релативним вредностима и графички. Користан је у појединачном мерењу и код бронходинамских испитивања. (слика 10).
- Отпор на 20 Hz (R_{rs20}) евалуира централне и екстраторакалне дисајне путеве, користан у процени централне опструкције. Отпор на 20 Hz се изражава у апсолутним и релативним вредностима и графички.
- Разлика отпора на 5 и 20 Hz ($R_{rs5}-R_{rs20}$) изведен је параметар за приказ доминантности централне у односу на периферну опструкцију и обрнуто. Нема предвиђене вредности.

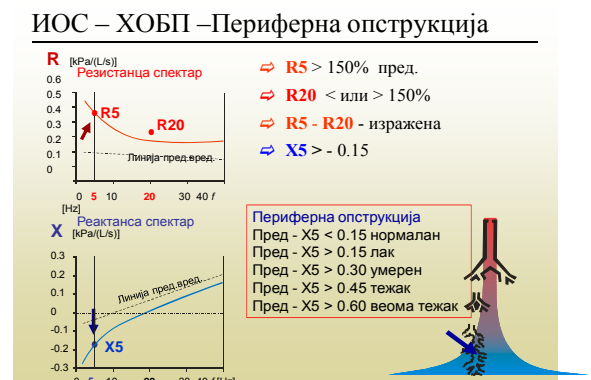
Параметри плућне реактансе су новина у приступу процене функције плућа. Реактанса је важна за процену периферије плућа. Реактанса се изражава у апсолутним вредностима и графичким приказом. Крива реактансе може приказати „плато“ који указује на екстраторакалну опструкцију. Параметри реактансе који се користе су:

- Реактанса на 5 Hz (X_{rs5}) даје нам нову и потпунију информацију о опструкцији на периферији плућа. Реактанса на 5 Hz се изражава у апсолутним вредностима, и представља разлику остварене и предвиђене вредности, значајна ако је она преко - 0.15 kPa/(l/s). Важан параметар у редовном тестирању код процене дисталне опструкције (слика 11).
- Резонантна фреквенца (f_{res}) изражава се у апсолутним вредностима и представља место укрштања криве реактансе са нултом осом. Уз R_{rs5} најважнији је параметар за бронходинамска испитивања.
- Астма индекс (AX) или Голдманов троугао или поље реактансе, изражава се у апсолутним вредностима. Представља резонантну област између нулте осе и криве реактансе. Користи се само као оријентација за бронходинамска испитивања јер има велику варијабилност.

Слика 10.



Слика 11.



1.4.5. Тумачење налаза

Тумачење налаза према конструктору за дефинисање опструкције могу бити стандардна, проширена, за бронходинамска тестирања, као и анализа „удах по удах“ („*breath by breath*“) и модел интерпретације. (183, 182). *Стандардна интерпретација*. Функција плућа је нормална ако су два главна параметра R_{rs5} и X_{rs5} у нормалном опсегу. Резистанца на 5 Hz је патолошки измењена ако су активне вредности у односу на предвиђене повећане за 150% и више, док изведена патолошка вредност X_{rs5} се добија из разлике активне и предвиђене ако је преко -

0.15 kPa/(l/s). Резистанца на 5 Hz процењује централну и периферну опструкцију, док Xrs5 је показатељ само периферне. Параметри Rrs5 и Xrs5 одређују степен тежине болести, а 2005. године према класним интервалима урађена је класификације према Ханс Јурген Смиту (*Hans-Jürgen Smith*), и имплементирана у софтвер. Референтне вредности које су инсталиране у софтверу валидне су од 2 до 100 година старости. *Проширена интерпретација*. Повишене вредности Rrs5 ако пратити повишен Rrs20, и ако је изнад 150% од предвиђене вредности указује на проксималну опструкцију, која је карактеристична за астму (197). Веће вредности Rrs20 указују на централну опструкцију. Разлика Rrs20 у односу на Rrs5, издваја се као предиктор стања у малим дисајним путевима (198). *Оцена бронходинамских тестова*. За бронхопровокациони (БП) тест препорука за позитиван налаз који је еквивалент паду FEV1 за 20%, јесте увећање вредности Rrs5 за 40% и Fres за 35%. За бронходилататорни (БД) тест према конструктору еквивалент порасту FEV1 од 12% је пад вредности Rrs5 за 25% и Fres за 20% (199). „Удах по удах“ анализа не примењује се у само у научноистраживачком раду (181). Модел интерпретације представља шематски приказ централних, периферних дисајних путева, плућа и зида грудног коша са приказом доминантности опструкције. Служи за приказ налаза пацијенту (182). Тумачење налаза је могуће и емпиријским моделом на основу симптома, алерголошких тестова и бронходинамским тестовима (200).

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗА ИСТРАЖИВАЊА

Циљеви истраживања

1. Утврдити учесталост бронхијалне хиперреактивност код пацијената са алергијским ринитисом.
2. Утврдити сензитивност, специфичност, позитивне и негативне предиктивне вредности импулсне осцилометрије за постављање дијагнозе бронхијалне хиперреактивности у односу на „*латни стандард*“ - спирометрију код болесника са алергијским ринитисом.
3. Утврдити да ли постоји корелација између вредности параметара импулсне осцилометрије (Zrs5, Rrs5, Rrs20, Rrs5-Rrs20, Xrs5, Fres, AX) са спирометријом (FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF50, FEF25/75), вредностима укупног имуноглобулина Е у крви, броју еозинофила у диференцијалној крвној слици, вредностима Визуелно аналогне скале код болесника са алергијским ринитисом.

Хипотеза истраживања

1. Импулсна осцилометрија има бољу сензитивност и ограничену специфичност у односу на спирометрију код доказивања бронхијалне хиперреактивност код болесника са алергијским ринитисом.
2. Постоји значајна корелација између параметара импулсне осцилометрије (Zrs5, Rrs5, Rrs20, Rrs5-Rrs20, Xrs5, Fres, AX) и спирометрије (FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF50, FEF25/75), вредности укупног имуноглобулина Е у крви, броја еозинофила у диференцијалној крвној слици и вредности Визуелно аналогне скале код болесника са алергијским ринитисом.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА РАДА

3.1. Испитаници и дизајн студије

3.1.1. Дизајн студије

Испитивање ће бити спроведено као проспективна дескриптивно-аналитичка студија са примарним циљем процене вредности дијагностичке методе - импулсне осцилометрије.

3.1.2. Испитаници

Критеријуми за укључење испитаника у студију ће бити следећи:

1. *Експерименталну групу* ће чинити испитаници оба пола, непушачи, старости 18-40 година, код којих је доказан алергијски ринитис перзистентног типа лаког степена према потпуно испуњеним критеријумима АРИА (3). Након бронходинамских тестова који ће се извести према смерницама Америчког грудног удружења (American Thoracic Society - АТС) (201) и Европског респираторног удружења (European Respiratory Society - ЕРС) (150, 162) експериментална група ће бити подељена на подгрупе са асимптоматском БХР и без БХР. Очекивана величина узорка експерименталне групе ће бити око 80 испитаника ($\pm 10\%$).
2. *Прву контролну групу* ће чинити потпуно здрави испитаници, непушачи, без симптома алергијског ринитиса, хроничних обољења, без доказане алергије и без доказане хиперреактивности и реверзибилности бронходилататорним тестом. Очекивана величина узорка прве контролне групе ће бити око 30 испитаника.
3. *Другу контролну групу* ће чинити испитаници са комбинованом алергијском бронхијалном астмом дијагностикованом према смерницама ГИНА (118) и перзистентним алергијским ринитисом доказаним поступцима према смерницама АРИЕ (3) током прве посете лекару, када ће се поред процене симптома, урадити алерголошко тестирање, базични тестови (FEV1 не испод 50%) и бронходилататорни тест. Очекивана величина узорка прве контролне групе ће бити око 30 испитаника.

Критеријуми за искључење испитаника из студије биће:

1. Испитаници који имају контраиндикације за извођење спирометрије, бронходилататорног (161, 162) и бронхопровокативног теста према смерницама Америчког грудног удружења (*American Thoracic Society* - АТС) и Европског респираторног удружења (*European Respiratory Society* - ЕРС) (150, 201).
2. Испитаници код којих постоје било какве контраиндикација за спровођење дијагностичких поступака за утврђивање алергијског ринитиса.
3. Некооперативност.

Сви испитаници у истраживању биће детаљно информисани о врсти, начину и циљевима студије. Уколико су сагласни да буду укључени у студију, потписаће одговарајући информативни пристанак. Идејни пројекат ове студије је приказан и одобрен од стране Етичке комисије Војномедицинског центра Нови Сад.

Сви испитаници ће добити упутство за припрему пре бронхопровокативног теста, које садржи листу лекова и намирнице које не треба узимати пре тестирања (не узимати краткоделујуће бета агонисте 6 сати, дугоделујуће бета агонисте 12 сати, и антихолинергике 12 сати пре теста, избегавати узимање кафе, газираних сокова, чаја и чоколаде). Такође ће добити упутство да најмање десет дана не узимају антихистаминике и кортикостероидне лекове који би могли модификовати клиничку слику перзистентног алергијског ринитиса и променити налазе *prick* теста.

3.2. Методологија испитивања

Код свих испитаника дијагноза перзистентног алергијског ринитиса биће постављена или искључена према смерницама АРИА (1) на основу анамнезе и алерголошког кожног теста. Код испитаника код којих је на основу анамнезе и прик теста дијагностикован алергијски ринитис, лабораторијски ће се одредити број еозинофила у периферној крви и укупни серумски имуноглобулин Е. Субјективна процена јачине симптома алергијског ринитиса вршиће се путем Визуелно аналогне скале коју ће обележити сами пацијенти у упитнику (3).

Анамнеза

На основу *анамнестичких података* о симптомима (кијање, опструкција у носу, појачана секреција, свраб у носу и хипосмија) утврдиће се дијагноза алергијског ринитиса. На основу *анамнестичких података* о трајању симптома одредиће се да ли је алергијски ринитис код пацијента интермитентног или перзистентног типа (присутан током целе године, најмање 4 дана у недељи и траје преко 4 узастопне недеље), а према интензитету симптома да ли се ради о благом или средње тешком до тешком облику алергијског ринитиса (утицај на квалитет сна, дневне активности, радну способност и забринутост болешћу) (3).

Тестирање на алергије

Дијагноза алергијског ринитиса поставиће се према смерницама АРИА (3) на основу *анамнезе* о симптомима алергијског ринитиса и епикутаног прик теста (*prick test*) на стандардне инхалаторне алергене. Прик тест ће се изводити сетом од 10 алергена (алергени унутрашње и спољашње средине) уз негативну контролу физиолошким раствором и позитивну контролу са 0,5% раствором хистамина. На основу тога установиће се постојање алергијске преосетљивости на одређене алергене, ако је папула на месту апликације алергена 3 или више милиметара у пречнику. Сет ће садржати алергене унутрашње и спољашње средине: буђ, кућну прашину, гриње, перје, полене дрвећа, трава, корова у мешавини, животињску длаку пса и мачке, дуван. У Институту за вирусологију, вакцине и серуме «Торлак» Београд, биће набављени стандардни раствори алергена (4 мл по алергену) и раствор хистамина (4 мл). Прик тест ће се изводити код свих испитаника у студији. Код испитаника експерименталне групе да би се доказао алергијски ринитис, код испитаника друге контролне као редовна процедура током постављања дијагнозе бронхијалне астме, и код прве контролне групе да би се искључила алергија код здравих испитаника.

Број еозинофила у крви (Ео)

Број еозинофила у диференцијалној крвној слици одређиваће се код свих испитаника код којих је *анамнестичким* и епикутаном прик тестом доказан алергијски ринитис. Број еозинофила у диференцијалној крвној слици ће се одређивати на

лабораторијском апарату *Immunolite 2000, Simens, Germany*. Повишеним бројем еозинофила у диференцијалној крвној слици сматра се ако је њихов број већи од 7,0% од укупног броја леукоцита (202).

Укупни имуноглобулин Е (IgE)

Повишене вредности укупног имуноглобулина Е одређиваће се код свих испитаника код којих је доказан алергијски ринитис анамнестички и епикутаним прик тестом. Вредности укупног имуноглобулина Е анализираће се на апарату *Bayer Advia 120, Simens, Germany*. Повишена вредности укупног имуноглобулина Е сматраће се уколико је његова концентрација већа од 87 IU/ml.(3).

Визуелно аналогна скала (ВАС)

Општа субјективна процена интензитета симптома алергијског ринитиса вршиће се Визуелно аналогном скалом, која представља равну линију дужине 100 милиметара, градуирану од 0 до 100. Испитаник треба да сам процени интензитет алергијског ринитиса означавајући место на описаној линији где нула означава одсуство свих тегоба. Измерене вредности ће служити за квантификацију тежине алергијског ринитиса на лак (0.0-3.0), умерен (3.1-7.0) и тежак степен (7.1-10.0) (3).

Код свих испитаника експерименталне групе, прве и друге контролне групе извршиће се антропометријска мерења (телесна висина и телесна маса) која су потребна за извођење спирометрије и импулсне осцилометрије. Код свих испитаника прво ће се изводити импулсна осцилометрија при мирном дисању, а затим спирометрија са форсираним маневром удаха и издаха.

Импулсна осцилометрија (ИОС)

Мерење респираторне импеданце вршиће се према препорукама конструктора импулсним осцилометром серије *Master Screen IOS (Care Fusion, Jaeger, Würtzburg, Germany)* (183). Мерење путем импулног осцилометра вршиће се у усправном седећем ставу, при мирном дисању у трајању од 20 до 30 секунди. Мерења импулсним осцилометром и спирометром биће подржана софтверским пакетом *v4.52i (Care Fusion, Jaeger, Würtzburg, Germany)*. Импулсном осцилометријом ће се

мерити следећи параметри: тотална импеданца на 5 Hz - Zrs5 (kP/(l/s)), тотална резистанца на 5 Hz - Rrs5 (kP/(l/s)), резистанца на 20 Hz - Rrs20 (kP/(l/s)), разлика резистанце на 5 и 20 Hz - Rrs5-Rrs20 (kP/(l/s)), реактанса на 5 Hz - Xrs5 (kP/(l/s)), резонантна фреквенција - Fres (l/s), астма индекса или Голдманов индекс - AX (l/s). Процена дисфункције у малим дисајним путевима вршиће се параметрима Rrs5, Rrs5-Rrs20, Xrs5, AX (203). Добијени резултати мерени импулсном осцилометријом упоређиваће се са нормама конструктора (183).

Спирометрија

Конвенционална метода мерења плућне функције изводиће се на спирометру према стандардима АТС-а и ЕРС-а (191, 162). Инструменти истраживања за мерење плућне функције биће спирометар за мерење статичких и динамичких волумена дисајних путева серије *Master Screen IOS (Care Fusion, Jaeger, Würzburg, Germany)*. Спирометријско тестирање ће се изводити у усправном седећем положају, а испитаник ће из мирног дисања начинити максимални удах и нагло форсирано издахнути 6 секунди. Спирометријом ће се пратити следећи параметри: форсирани витални капацитет - FVC (l), форсирани експираторни волумен у првој секунди - FEV1(l), однос FEV1/FVC (%); форсирани експираторни проток при 50% експираторног протока - FEF50 (l); однос форсираног експираторног протока при 25% и 75% експираторног протока - FEF 25/75 (%). Добијени резултати спирометријских мерења упоређиваће се са нормама Европске заједнице за угљ и челик (*European Coal and Steel Community - ЕЦСЦ*). Параметри FEF50 и FEF 25/75 означавају дисфункцију у малим дисајним путевима ако им је вредност испод 65% од предвиђене (204).

Бронходилататорни тест (БДТ)

Код испитаника експерименталне групе и друге контролне групе одредиће се постојање реверзибилности и индиректно бронхијалне хиперреактивности путем бронходилататорног теста са спирометријом и импулсном осцилометријом, док код прве контролне групе код здравих испитаника бронходилататорним тестом ће се индиректно утврдити одсуство бронхијалне хиперреактивности. Бронходилататорни тест се изводи са два тестирања, прво, базично или основно и друго, или контролно

тестирање, које мери промене параметара након инхалације бронходилататора. Бронходилататорни тест је позитиван („cut off“) ако 15 минута након 4 удаха салбутамола преко распршивача фиксних доза (*Metered Dose Inhaler* - MDI), дође до пораста FEV1 за 12% или 200 ml према смерницама ЕРС-а и АТС-а (161. 162). Налаз ИОС-а је позитиван („cut off“) ако дође до умањења Rrs5 за 25% или Fres-а за 20% према препорукама конструктора (183). „Cut off“ представља вредност која означава позитиван тест који се користи.

Неспецифични бронхопровокативни тест (НБПТ) са хистамином

Код испитаника експерименталне групе код којих није доказана реверзибилност или индиректно хиперреактивност са бронходилататорним тестом, радиће се неспецифични бронхопровокативни тест са хистамином са спирометријом и импулсном осцилометријом, преко Аеросол провокационог система (*Aerosol Provocation System- АПС; Care Fusion, Jaeger, Würzburg, Germany*). Аеросол провокациони систем има компресор са протоком од 7 l/min, и ради под притиском од 0,9 бара. Систем подржава снажан џет небулизер који продукује аеросол. Небулизер поседује филтер са високим степеном филтрације што елиминише ризик од унакрсне контаминације околног ваздуха. Небулизери који се користе за APS су „De Vilbiss 646“, праве честице промера 4,5 микрометара и снага му је 1400 mg/min. APS има софтвер који има два најважнија дела, програм тестирања (енгл. *test sequence*) и модул опсервације (енгл. *observation modul*). Програм тестирања приказује број степени тестирања, супстанцу и концентрацију провоцирајуће супстанце, примењену дозу, време после излагања провокативном агенсу након чега се врши тестирање, време до нове небулизације, тип небулизације и модел примене провокативне супстанце. Модел примене провокативне супстанце се активира пре сваке небулизације и садржи поред набројаних елеманта: снагу небулизације (ml/min), број удаха и кумулативну дозу. Овај модел може да се мења према потреби испитивања. Модул опсервације приказује опсервирајуће параметре, њихове норме за тестирање, графикон доза-одговор и табелу одговора. Мерење одговора на провоцирајући агенс може се спроводити најчешће са спирометријом и импулсном осцилометријом. Пре употребе потребно је извршити три калибрације: волумен, компресорску и калибрацију небулизатора. Неспецифични бронхопровокативни тест

са хистамином изводиће се према смерницама АТСа и ЕРС-а (150, 201). Провокациони тест се изводи тако што ће се прво урадити базична мерења плућне функције са којима се упоређују сва следећа мерења након инхалације бронхопровокативне супстанце. Први корак почиње инхалацијом 1 ml физиолошког раствора (NaCl 0.9%), затим ће се тестирање наставити по истом моделу инхалирањем раствора хистамина према растућим концентрацијама од 0.03, 0.06, 0.12, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 mg/ml (205, 206). Хистамин ће се инхалирати у облику раствора у концентрацији од 32 mg/ml и 4 mg/ml (Институт за фармацију, Војномедицинска академија, Београд) преко Аеросол провокационог система (*Aerosol Provocaation System* - АПС) који аутоматски преко софтвера одређује задате растуће концентрације од 0.03 до 2.0 mg/ml (207). Неспецифични БПТ са хистамином завршава се када се растућим концентрацијама хистамина дође до завршног корака са 2 mg/ml хистамина или кумулативна концентрација хистамина достигне од 3.8-4.0 mg/ml (208, 209), а тест се прекида и сматра се позитивним ако се спирометријски параметар FEV1 смањи за 20% („cut off“) у односи на базичне вредности, а ИОС је позитиван („cut off“) ако дође до пораста Rrs5 за 40% или Fres за 35%. Аеросол провокациони систем након умањења FEV1 за или преко 20% прорачунава кумулативну концентрацију, затим се израчунава провокативна концентрација хистамина која умањује FEV1 за 20% (PC20). Израчунавање PC20 је урађено према линеарној једначини (210) (слика 12), за коју су потребне вредности концентрације хистамина која умањује FEV1 корак пре умањења од 20% (C1), концентрација хистамина која доводи до пада FEV1 за и више од 20% (C2), вредност FEV1 корак пре (R1) и након умањења од 20% (R2). Вредности које су потребне за израчунавање PC20 калкулишу се у софтверској калкулацији програма Аеросол провокационог система и према задатим оригиналним извештајима за бронхопровокативно тестирање са хоризонталним калкулацијама (211).

Слика 12. Линеарна једначина за израчунавање PC20

$$PC20 = \frac{(20-R1)(C2-C1)}{(R1-R1)} + C1$$

Добијене вредности PC20 биће класификоване БХР на лаку (*mild*) (испод 0.25 mg/ml), умерену (*moderate*) (0.25-1,00 mg/ml) и изражену (*marked*) (1-4 mg/ml), које ће се упоредити са средњим вредностима параметара спирометрије и импулсне осцилометрије.

3.3. Формирање група и распоред анализе резултата.

На основу резултата неспецифичног бронхопровокативног теста и бронходилататорног теста формирала се експериментална група (E) испитаника са подгрупама. Од пацијената експерименталне групе испитаници са доказаном БХР са бронхопровокативним тестом формираће се група E1a, а испитаници са позитивним бронходилататорним тестом формираће групу E1б. Према томе, испитаници са позитивним БПТ и БДТ формираће групу E1, што представља популацију која има доказану БХР. Остатак експерименталне групе формираће групу E2, са пацијентима код којих није доказана бронхијална хиперреактивност. Након прикупљених података свих група анализираће се опште карактеристике испитаника: пол, старост, добне групе, број испитаника укључених и искључених из студије.

Урадиће се анализа алерголошких тестова, одређивањем фреквенције према броју алергичних испитаника, врсти алергија и учесталости споредних ефеката током испитивања.

Извршиће се анализа резултата базичних мерења спирометријом (1*FVC, 1FEV1, 1FEV1/ FVC, 1FEF50, 1FEF25/75) и импулсном осцилометријом (1Zrs5, 1Rrs5, 1Rrs20, 1Rrs5-Rrs20, 1Xrs5, 1Fres, 1AX) према групама, у одвојеним поглављима (*1 - означава прво или базично мерење).

Извршиће се анализа свих ($\Delta^{**}Zrs5$, $\Delta Rrs20$, $\Delta Rrs5-Rrs20$, $\Delta Xrs5$, $\Delta Fres$, ΔAX , ΔFVC , $\Delta FEV1$, $\Delta FEV1/FVC$, $\Delta FEF50$, $\Delta FEF25/75$) и издвојених вредности промена параметара (између базичних и поновних мерења) спирометрије ($\Delta FEV1$, $\Delta FEF25/75$) и импулсне осцилометрије ($\Delta Rrs5$, $\Delta Fres$) добијених бронходилататорним тестом и њихова корелација према групама (** Δ -означава промену након инхалације бронходилататора).

Извршиће се након БПТ анализа свих параметара ($\Delta Zrs5$, $\Delta Rrs20$, $\Delta Rrs5-Rrs20$, $\Delta Xrs5$, $\Delta Fres$, ΔAX , ΔFVC , $\Delta FEV1$, $\Delta FEV1/FVC$, $\Delta FEF50$, $\Delta FEF25/75$) и издвојених параметара спирометрије ($\Delta FEV1$) и импулсне осцилометрије ($\Delta Rrs5$, $\Delta Fres$, ΔAX) добијених из експерименталне групе, и корелација вредности промена параметара $\Delta FEV1$ у односу на $\Delta Rrs5$, $\Delta Fres$, ΔAX . На основу вредности PC20 бронхијална хиперреактивност биће подељена у класне интервале (Анализа варијансе, Данканов тест) са којима ће се упоређивати средње вредности базичних мерења и њихових промена параметара $\Delta FEV1$, $\Delta Rrs5$, $\Delta Fres$ и ΔAX .

Код испитаника експерименталне групе анализираће се корелације базичних вредности и промена током динамских тестова импулсне осцилометрије ($Rrs5$, $Xrs5$) и спирометрије ($FEV1$, $FEF25/75$) са бројем еозинофила у крвној слици, вредностима укупног IgE у крви, на основу негативних и позитивних налаза, према групама у издвојеним поглављима.

Затим ће се код испитаника експерименталне групе анализирати корелације базичних вредности (Сперманов коефицијент корелације) и промена током динамских тестова импулсне осцилометрије ($Rrs5$, $Xrs5$) и спирометрије ($FEV1$, $FEF25/75$) са вредностима Визуелно аналогне скале, према групама, и према тежини алергијског ринитиса или степену ВАС-а (Анализа варијансе, Данканов тест) подељених у класне интервале.

Код испитаника експерименталне, прве и друге контролне групе упоредиће се вредности параметара импулсне осцилометрије ($Rrs5$, $Rrs5-Rrs20$, $Xrs5$, AX) и спирометрије ($FEF50$, $FEF25/75$) које указују на промене у малим дисајним путевима, према групама, на основу препоручених „*cut off*“ вредности.

На основу добијених налаза током бронходилататорних и бронхопровокативних тестова утврдиће се сензитивност и специфичност импулсне осцилометрије у односу на спирометрију као *златним стандардом* у дијагностици бронхијалне

хиперреактивности, према препорученим „cut off“ вредностима параметара ИОС-а (Rrs5, Fres).

Након бронходинамских тестова и формираних група упоредиће се базичне вредности параметара импулсне осцилометрије (1Zrs5, 1Rrs5, 1Rrs20, 1Rrs5-Rrs20, 1Xrs5, 1Fres, 1AX) са вредностима параметара спирометрије (1FVC, 1FEV1, 1FEV1/FVC, 1FEF50, 1FEF25/75) прве контролне групе, друге контролне групе и подгрупом испитаника експерименталне групе са асимптоматском БХР.

Након бронходилататорних и бронхопровокативних тестова у експерименталној групи одредиће се учесталост бронхијалне хиперреактивности спирометријски код испитаника са перзистентним АР.

3.4. **Снага студије и величина узорка**

Снага студије 0,8 (80%).

Добијена вредност: експериментална група 95 испитаника ($\pm 10\%$).

Добијена вредност: прва контролна група 1-32 испитаника.

Добијена вредност: друга контролна група 2-32 испитаника.

Добијена потребна укупна величина узорка: 159 испитаника.

3.5. **Статистичка анализа**

Сви статистички прорачуни биће урађени коришћењем комерцијалног статистичког програма *Statistica 13, StatSoft*.

1. У дескриптивној статистици биће коришћени уобичајени параметри за процену централне тенденције података (средња вредност, медијана) као и параметри за процену варијабилности група (стандардна девијација, распон, 95%-не границе поверења). Када то буде неопходно, дистрибуција неких обележја (у оквиру предвиђених категорија) биће представљена у облику фреквенција.

2. Нормалност расподеле биће проверавана Колмогоров-Смирнов тестом. У зависности од ове процене, за поређење група користићемо Студентов Т тест или алтернативно Ман-Витни или Вилкоксон тест. За процену значајности разлика

три или више група користиће се анализа варијансе (АНОВА, Данканов тест) или непараметарски Крускал-Волис тест.

3. Разлика дистрибуција обележја између група биће проверавана применом Хи квадрат теста.

4. За процену јачине повезаности различитих параметара користићемо Писонон или алтернативно Спирманов тест корелације.

5. Разлике ће бити сматране статистички значајне у случају $p \leq 0,05$, умерено статистички значајним у случају $p \leq 0,01$, и високо статистички значајним у случају $p \leq 0,001$.

6. Сакупљени резултати ће се статистички обрадити и приказати путем табела и графикана.

4. РЕЗУЛТАТИ

Студијом је обухваћено 159 пацијената са перзистентним алергијским ринитисом. Сви пацијенти су подељени у експерименталну групу, прву контролну (I гр.) и другу контролну групу (II гр.). Експериментална група испитаника се делила у две подгрупе са доказаном БХР (БХР позитивни) и без доказане БХР (БХР негативни). Експерименталну групу (E) чине испитаници оба пола, непушачи, старости 18-40 година, код којих је доказан алергијски ринитис перзистентног типа лаког степена према потпуно испуњеним критеријумима АРИА. Након бронходинамских тестова, експериментална група ће бити подељена на подгрупу са доказаном БХР (E1) и подгрупу без доказане БХР (E2). Група са позитивном БХР се поделила у групу са доказаном БХР путем бронхопровокативног теста (E1a) и групу са позитивним бронходилататорним тестом (E1b) као индиректним показатељем БХР. Величина узорка експерименталне групе је 95 испитаника.

Прву контролну групу (I гр.) чине потпуно здрави испитаници, непушачи, без симптома алергијског ринитиса, хроничних обољења, без доказане алергије и без доказане хиперреактивности или реверзибилности бронходилататорним тестом. Величина узорка прве контролне групе је 32 испитаника.

Другу контролну групу (II гр.) чине испитаници са комбинованом алергијском бронхијалном астмом дијагностикованом према смерницама ГИНА са перзистентним алергијским ринитисом према смерницама АРИЕ, током прве посете лекару. Величина узорка прве контролне групе је 32 испитаника.

Број испитаника који су одустали од бронхопровокативног тестирања је 18. Разлози одустајања од испитивања су разни, од страха од дијагностичке процедуре, одлазак старешине на терен и трудноћа. Иначе сви који су одустали су имали урађен кожни прик тест и бронходилататорни тест.

4.1. Опште карактеристике испитаника

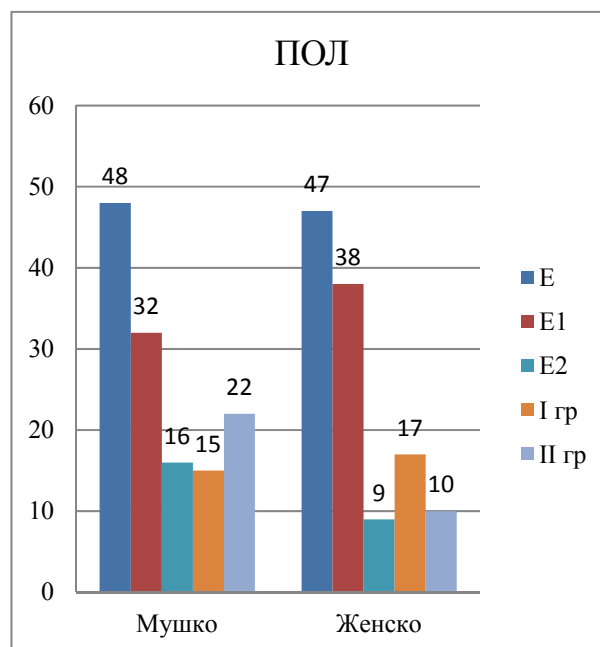
Анализом општих карактеристика 159 испитаника са перзистентним алергијским ринитисом у експерименталној групи (Е) било је 50.5% мушкараца и 49.4% жена, у експерименталној првој подгрупи (Е1) било је 45.7% мушкараца и 54.2% жена, у експерименталној другој подгрупи (Е2) било је 64.0% мушкараца и 36.0% жена, у првој контролној групи (I гр.) било је 46.8% мушкараца и 53.1% жена, у другој контролној групи (II гр.) било је 68.7% мушкараца и 31.2% жена што је приказано у табели 1 и на графикону 1.

Табела 1. Дистрибуција према полу

	Пол		
	Мушко	Женско	Σ
Е	48	47	95
%	50.5%	49.4%	
Е1	32	38	70
%	45.7%	54.2%	
Е2	16	9	25
%	64.0%	36.0%	
I гр.	15	17	32
%	46.8%	53.1%	
II гр.	22	10	32
%	68.7%	31.2%	
Σ	85	74	159
	53.4%	46.5%	

*Σ

Графикон 1. Дистрибуција према полу



Просечна животна доб код свих испитаника је била 26.9 година, у Е групи просек година је био 25.1 година, у Е1 групи средња вредност година је била 24.7 година, у Е2 групи просек старости је био 26.8 година, у првој контролној групи здравих просек је био 31.6 година и у другој контролној групи просек је био 27.4 година (табела 2).

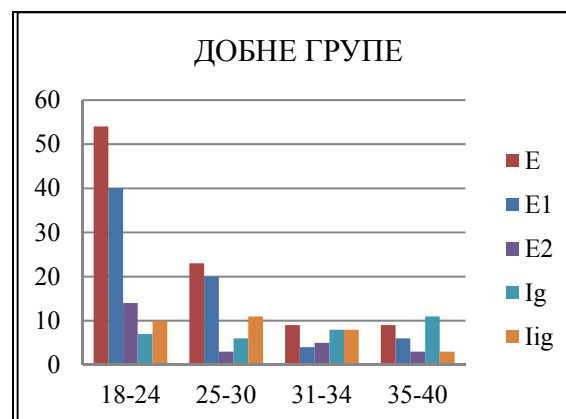
У експерименталној групи дистрибуција испитаника у добној групи од 18-25 година је била 56.8%, у Е1 групи је била 57.1% испитаника у животној доби од 18-25, у Е2

групи 56% испитаника је била у старосној групи најмлађих, прва контролна група је имала 34.3% у групи од 35-40 година, група асматицара је имала 44.6% пацијената у првом класном интервалу (табела 3 и графикон 2).

Табела 2. Просек година по групама

Сви			Група Е		
Н*	СВ**	СД***	Н	СВ	СД
159	26.9	6.3	25	25.1	5.6
Е1			Е2		
Н*	СВ**	СД***	Н	СВ	СД
70	24.7	5.2	25	26.8	6.3
Група I гр			Група II гр		
Н	СВ	СД	Н	СВ	СД
32	31.6	32	32	27.4	5.7

Графикон 2. Добне групе



Н* - број испитаника; **СВ - средња вредност; ***СД - стандардна девијација.

Табела 3. Године по групама

Групе	Добне групе				
	18-24	25-30	31-34	35-40	Σ
Е	54	25	9	9	95
	56.8%	24.2%	9.4%	9.4%	
Е1	40	20	4	6	70
%	57.1%	28.5%	5.7%	8.5%	
Е2	14	3	5	3	25
%	56.0%	12.0%	20.0%	12.0%	
I гр.	7	6	8	11	32
%	21.8%	18.7%	25.0%	34.3%	
II гр.	10	11	8	3	32
%	31.2%	34.3%	25.0%	9.3%	
Σ	71	40	25	23	159
%	44.6%	25.1%	15.7%	14.4%	

Након бронхопровокативног теста сваком пацијенту је постављено питање: „ Да ли је добро или лоше поднео тестирање?“, од 82 испитаника 6 су одговорила са „лоше“

(7.3%) остали су одговорили са „добро“ (92.7%). Од 82 испитаника само је један одустао од тестирања. Пацијенти су се жалили обично на гребање у грлу, кашаљ, тескобу у грудима, гушење и осећај тоpline у лицу.

4.2. Резултати алерголошког испитивања кожным прик тестом

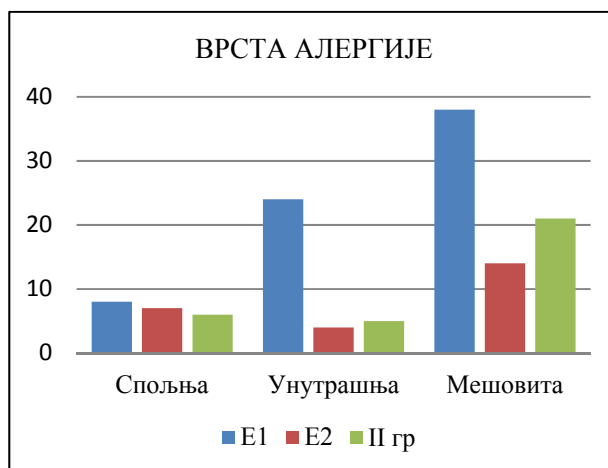
Алерголошко тестирање кожным прик тестом даје нам податак о врсти алергије, спољашњој (полиноза), унутрашњој (перинеална) или мешовитој. Експериментална група имала је 54.7% испитаника са мешовитом алергијом, Е1 група је имала 54.3% испитаника са мешовитом алергијом, у Е2 групи је било 56% испитаника са мешовитим типом алергије и у другој контролној групи је било 64.3% испитаника са комбинованом алергијом.

Дистрибуција према типу алергије приказана је у табели 4 и графикону 3.

Табела 4. Врста алергија

	Врста алергије			
	С*	У**	М***	
Е	15	28	52	95
%	15.8%	29.5%	54.7%	
Е1	8	24	38	70
%	11.4%	34.3%	54.3%	
Е2	7	4	14	25
%	28.0%	16.0%	56.0%	
II гр	6	5	21	32
%	18.7%	15.6%	65.6%	

Графикон 3. Врста алергија



С*- спољња; У**- унутрашња; М***- мешовита.

Од укупног броја пацијената који су позвани у студију (177), већина је прегледана и дијагностикована током редовног рада у кабинету, али један део испитаника био је позван да обави тестирање без претходног знања о њиховом здравственом стању, и представљао случајни узорак испитаника који је требало да оформи контролну групу здравих. Од 56 случајно позваних испитаника код 24 испитаника је доказана алергија и дијагностикован је алергијски ринитис, након чега су радили БПТ који је код 16 доказао БХР што износи 66.7% у односу на укупан број позваних.

4.3. Резултати спирометријског испитивања

Спирометрија као стандардан метод мерења функције плућа урађена је код свих испитаника студије (159) као базична мерења, након инхалације бронходилататора током бронходилататорног теста и током бронхопровокативног тестирања. Спирометријом су праћене вредности: форсирани витални капацитет - FVC (l), форсирани експираторни волумен у првој секунди - FEV1(l), однос FEV1/FVC (%); форсирани експираторни проток при 50% експираторног протока - FEF50 (l); однос форсираног експираторног протока при 25% и 75% експираторног протока - FEF 25/75 (%). Добијени резултати спирометријских мерења упоређивали су се са нормама Европске заједнице за угљ и челик (*European Coal and Steel Community* - ЕЦСЦ). У овом поглављу ће прво бити представљена базична спирометријска мерења према групама.

Табела 5. Спирометрија Е групе - базична мерења

Промењиве	Група Е				
	Н**	СВ	Мин.***	Макс.****	СД
1*FVCa (l)	95	4.90	2.43	7.72	1.15
1FVC %	95	105.63	73.00	133.80	12.56
1FEV1a (l)	95	4.13	2.12	6.29	0.89
1FEV1 %	95	103.91	11.00	139.40	15.36
1FEV1/FVC %	95	85.03	69.17	100.00	6.59
1FEF50a (l)	95	4.68	2.30	8.21	1.27
1FEF50 %	95	91.41	45.80	143.10	21.55
1FEF25/75a (l)	95	4.25	1.99	7.58	1.24
1FEF25/75 %	95	93.31	47.60	154.90	24.01

1* - означава базично мерење; Н** - број испитаника; Мин.*** - минималне вредности; Макс.**** - максималне вредности;

Средња вредност 1FVC базичног мерења у експерименталној групи износила је 105.6% (СД 12,5), у Е1 групи 1FVC је била 104.4% (СД 12,2), у Е2 групи је износила 109.1% (СД 13,2), у групи здравих је била највиша 110.2% (СД 10,5) и у групи асматицара просечна вредности овог параметра је била најнижа 94.5% (СД 15,1).

Табела 6. Спирометрија Е1 групе - базична мерења

Промењиве	Група Е1				
	Н	СВ	Мин.	Макс.	СД
1FVCa (l)	70	4.77	2.43	7.72	1.08
1FVC %	70	104.38	73.00	130.90	12.17
1FEV1a (l)	70	4.00	2.12	5.96	0.81
1FEV1 %	70	103.16	73.20	139.40	11.52
1FEV1/FVC %	70	84.65	69.17	100.00	6.63
1FEF50a (l)	70	4.42	2.30	7.73	1.17
1FEF50 %	70	87.25	45.80	138.50	20.21
1FEF25/75a (l)	70	4.02	1.99	7.58	1.16
1FEF25/75 %	70	88.93	47.60	153.20	22.95

Главни параметар спирометријског мерења 1FEV1 је у Е групи био 103.9% (СД 15.3), у Е1 групи је био 103,2% (СД 11,5), у Е2 групи је био 106% (СД 23.2), код здравих је био 108.2% (СД 10.5) и код пацијената са астмом је био најнижи 78.3% (СД 11.7) што указује на зону опструкције.

Табела 7. Спирометрија Е2 групе - базична мерења

Промењиве	Група Е2				
	Н	СВ	Мин.	Макс.	СД
1FVCa (l)	25	5.25	3.37	7.36	1.28
1FVC %	25	109.14	76.00	133.80	13.22
1FEV1a (l)	25	4.49	2.78	6.29	1.00
1FEV1 %	25	106.02	11.00	137.40	23.15
1FEV1/FVC %	25	86.08	74.78	100.00	6.48
1FEF50a (l)	25	5.39	3.02	8.21	1.31
1FEF50 %	25	103.06	67.50	143.10	21.30
1FEF25/75a (l)	25	4.90	2.42	6.87	1.27
1FEF25/75 %	25	105.56	66.80	154.90	23.07

Однос 1FEV1/FVC као показатељ постојања опструкције, у Е групи је био просечне вредности 85.0% (СД 6.5), у Е1 групи је био 84.6% (СД 6.6), у Е2 групи је био 86% (СД 6.5), у групи без алергија и астме 83.7% (СД 5.4) и у другој групи просечна вредност од 69.9% указивала је на постојање опструкције.

Табела 8. Спирометрија прве групе - базична мерења

Промењиве	Група I				
	Н	СВ	Мин.	Макс.	СД
1FVCa (l)	31	4.78	4.78	3.26	7.22
1FVC %	31	110.22	110.22	92.80	134.10
1FEV1a (l)	31	3.99	3.99	2.62	6.16
1FEV1 %	31	108.21	108.21	83.10	138.10
1FEV1/FVC %	31	83.76	83.76	71.78	97.83
1FEF50a (l)	31	4.42	4.42	2.66	7.38
1FEF50 %	31	89.91	89.91	46.70	132.10
1FEF25/75a (l)	31	3.91	3.91	2.23	6.85
1FEF25/75 %	31	90.34	90.34	49.00	143.80

Средња вредност параметра 1FEF50 у испитиваној групи је била 91.4% (21.5), у Е1 групи је била 87.3% (СД 20.2), у Е2 групи је била 103.6 (СД 21.3), у групи без алергија је била 89.9% (СД 21.1) и у другој контролној групи је била са просечних 47.8% (СД 17.3) што указује на смањене протоке у малим дисајним путевима.

И коначно, други параметар процене у малим дисајним путевима 1FEF25/75 је у Е групи имао просечну вредност 93.3% (СД 24.0), у Е1 је била 88.9% (СД 22.9), у Е2 групи је била 105.5% (СД 23.0), у групи здравих је била 90.3% (СД 22.7) и у групи са бронхијалном астмом је била 47.8% (СД 18.9). Ови резултати су приказани у табелама 5, 6, 7, 8 и 9.

Табела 9. Спирометрија друге групе - базична мерења

Промењиве	Група II				
	Н	СВ	Мин.	Макс.	СД
1FVCa (l)	32	4.73	2.39	8.69	1.33
1FVC %	32	94.54	71.70	126.90	15.10
1FEV1a (l)	32	3.30	1.73	6.09	1.00
1FEV1 %	32	78.34	52.30	108.40	15.66
1FEV1/FVC %	32	69.99	53.19	86.99	8.41
1FEF50a (l)	32	2.65	0.84	5.98	1.17
1FEF50 %	32	47.90	15.60	73.90	17.31
1FEF25/75a (l)	32	2.30	0.70	4.34	1.02
1FEF25/75 %	32	47.87	15.00	79.80	18.95

4.4. Резултати испитивања импулсном осцилометријом

Импулсна осцилометрија (ИОС) као нестандардни метод за тестирање плућне функције урађена је код свих испитаника студије (159) као базично испитивање и током бронходилататорног теста и неспецифичног бронхопровокативног теста са хистамином. Импулсном осцилометријом су одређивани параметри: тотална импеданца на 5 Hz - Zrs5 (kP/(l/s)), тотална резистанца на 5 Hz - Rrs5 (kP/(l/s)), резистанца на 20 Hz - Rrs20 (kP/(l/s)), разлика резистанце на 5 и 20 Hz - Rrs5-Rrs20 (kP/(l/s)), реактанса на 5 Hz - Xrs5 (kP/(l/s)), резонантна фреквенција - Fres (l/s), астма индекса или Голдманов индекс - AX (l/s). У овом поглављу ће бити представљене вредности параметара базичних ИОС мерења према групама, параметри ће бити представљени као процентне вредности у односу на предвиђене норме конструктора.

Табела 10. ИОС Е група - базична мерења

Промењиве	Група Е				
	Н	СВ	Мин.	Макс.	СД
1Zrs5a kP/(l/s)	95	0.35	0.19	0.99	0.11
1Zrs5 %	95	121.65	62.70	382.00	40.90
1Rrs5a kP/(l/s)	95	0.34	0.17	0.98	0.11
1Rrs5 %	95	116.28	59.10	378.10	39.78
1Rrs20a kP/(l/s)	95	0.29	0.14	0.76	0.08
1Rrs20 %	95	115.76	50.00	348.00	34.82
1Rrs5-Rrs20 kP/(l/s)	95	0.052	-0.040	0.220	0.044
1X5 kP/(l/s)	95	-0.10	-0.24	0.01	0.03
1Fres (l/s)	95	11.29	7.56	22.72	3.36
1AX (l/s)	95	0.28	0.07	1.29	0.20

У групи главног испитивања (табела 10) средња вредност 1Zrs5 је износила 121.6% (СД 40.9), у групи Е1 је била 126.6% (СД 45.6), у групи Е2 је била 107.8% (СД 18.2), у првој контролној групи је била 105.3% (23.8) и код испитаника са астмом средња вредност је била 202.3 (СД 81.2). Просек вредности базичне укупне резистанце на 5

Hz је у испитиваној групи била 116.3% (СД 39.7), у групи са доказаном БХР 120.9% (СД 44,4), у групи без доказане БХР је била 103.0% (СД 17.0), у групи без алергијског ринитиса је била 101.8 (СД 21.8) и у другој контролној групи је био 190.5% (СД 70.8).

Табела 11. ИОС групе Е1 - базична мерења

Промене	Група Е1				
	Н	СВ	Мин.	Макс.	СД
1Zrs5a kP/(l/s)	70	0.37	0.19	0.99	0.12
1Zrs5 %	70	126.58	62.70	382.00	45.63
1Rrs5a kP/(l/s)	70	0.35	0.17	0.98	0.12
1Rrs5 %	70	120.99	59.10	378.10	44.38
1Rrs20a kP/(l/s)	70	0.30	0.14	0.76	0.09
1Rrs20 %	70	120.40	50.00	348.00	38.47
1Rrs5-Rrs20 kP/(l/s)	70	0.055	-0.040	0.220	0.046
1X5 kP/(l/s)	70	-0.10	-0.24	0.01	0.04
1Fres (l/s)	70	11.50	7.56	22.72	3.56
1AX (l/s)	70	0.29	0.07	1.29	0.22

Табела 12. ИОС групе Е2 - базична мерења

Промене	Група Е2				
	Н	СВ	Мин.	Макс.	СД
1Zrs5a kP/(l/s)	25	0.31	0.21	0.46	0.07
1Zrs5 %	25	107.87	75.30	144.30	17.23
1Rrs5a kP/(l/s)	25	0.30	0.18	0.43	0.07
1Rrs5 %	25	103.08	65.90	139.20	17.01
1Rrs20a kP/(l/s)	25	0.25	0.16	0.36	0.05
1Rrs20 %	25	102.77	67.70	135.30	16.01
1Rrs5-1Rrs20 kP/(l/s)	25	0.046	-0.011	0.14	0.037
1X5 kP/(l/s)	25	-0.10	-0.17	-0.05	0.02
1Fres (l/s)	25	10.70	8.13	18.23	2.72
1AX (l/s)	25	0.24	0.08	0.61	0.15

У експерименталној групи вредност $1Rrs20$ је била 115.7% (СД 34.8), у Е1 групи је била 120.4% (СД 44.4), у Е2 групи је била 102.8% (СД 16.0), у првој контролној групи је била 103.4% (СД 23.2) и у другој контролној групи је била 151.5% (СД 34.2). Разлика вредности $1Rrs5-Rrs20$ у експерименталној групи је била 0.052 kP/(l/s) (СД 0.044), у Е1 групи је била 0.055 kP/(l/s) (СД 0.046), у Е2 групи је била 0.046 kP/(l/s) (СД 0.37), у првој контролној групи је била 0.047 kP/(l/s) (СД 0.030), у другој контролној групи је била 0.149 kP/(l/s) (СД 0.117).

Табела 13. ИОС прве групе - базична мерења

Промењиве	Група I				
	Н	СВ	Мин.	Макс.	СД
1Zrs5a kP/(l/s)	31	0.33	0.19	0.59	0.08
1Zrs5 %	31	105.27	68.90	169.10	23.80
1Rrs5a kP/(l/s)	31	0.31	0.17	0.58	0.08
1Rrs5 %	31	101.76	63.80	164.00	23.82
1Rrs20a kP/(l/s)	31	0.27	0.16	0.51	0.07
1Rrs20 %	31	103.48	69.80	176.80	23.17
1Rrs5-Rrs20 kP/(l/s)	31	0.047	0.00	0.14	0.030
1X5 kP/(l/s)	31	-0.09	-0.15	-0.04	0.03
1Fres (l/s)	31	9.98	7.70	15.66	2.09
1AX (l/s)	31	0.21	0.07	0.61	0.12

Средња вредност базичне реактансе на 5 Hz у експерименталној групи је била -0,10 kP/(l/s) (СД 0,039), у Е1 групи је била -0,10 kP/(l/s) (СД 0,04), у Е2 групи је била -0,10 kP/(l/s) (СД 0,02), у групи здравих је била -0.09 kP/(l/s) (СД 0.03) и у групи асматицара је била -0,17 kP/(l/s) (СД 0,02). У групи испитивања алергијског ринитиса просечна вредност $1Fres$ је била 11.29 kP/(l/s) (СД 3.36), у групи Е1 је била 11.50 kP/(l/s) (СД 3.5), у Е2 групи је била 10.70kP/(l/s) (СД 2.72), у првој групи је била 9.98 kP/(l/s) (СД 2.09) и у другој групи је била 17.15 kP/(l/s) (СД 6.26). Задња вредност која је праћена током мерења респираторне импеданце је Голдманов индекс или астма индекс, $1AX$ који је показао просечну вредност у

експерименталној групи 0.28 kP/(l/s) (СД 0.20), у Е1 групи је била 0.29 kP/(l/s) (СД 0.20), у Е2 групи је била 0.24 kP/(l/s) (СД 0.15) (табеле 11, 12, 13, 14).

Табела 14. ИОС друге групе - базична мерења

Промењиве	Група II				
	Н	СВ	Мин.	Макс.	СД
1Zrs5a kP/(l/s)	32	0.54	0.24	0.93	0.18
1Zrs5 %	32	202.34	92.20	440.40	81.15
1Rrs5a kP/(l/s)	32	0.51	0.24	0.84	0.17
1Rrs5 %	32	190.45	90.90	394.20	70.79
1Rrs20a kP/(l/s)	32	0.36	0.20	0.62	0.10
1Rrs20 %	32	151.47	92.30	231.50	34.17
1Rrs5-Rrs20 kP/(l/s)	32	0.149	0.010	0.460	0.117
1X5 kP/(l/s)	32	-0.17	-0.53	-0.06	0.09
1Fres (l/s)	32	17.15	7.69	32.70	6.26
1AX (l/s)	32	1.11	0.06	4.76	1.17

Импулсна осцилометрија је својим мерењима процењивала стање у дисајним путевима код пацијената са алергијским ринитисом, а у поређењу са групом здравих и асматицара средње вредности показују значајне разлике.

4.5. Резултати испитивања бронходилататорним тестом

4.5.1. Учесталост позитивног БДТ по групама

Бронходилататорни тест (БДТ) је бронходинамско мерење које процењује степен реверзибилности и варијабилности код пацијената са алергијским ринитисом, уствари индиректно указује на постојање повишене реактивности у бронхијама. Тест је представљен са два мерења, базично мерење и друго мерење 15 минута након 4 удаха краткоделујућег бронходилататора (салбутамол). Позитиван БДТ се сматра онај који је показао пораст FEV1 за 12% и апсолутне вредности FEV1 за 200 ml. Процена БДТ је вршена стандардним спирометријским тестом и импулсном осцилометријом. Дилатациони тест процене бронхија урађен је код 159 испитаника, у експерименталној, првој контролној и другој контролној групи. Праћене су промене свих параметара оба метода ($\Delta Zrs5$, $\Delta Rrs20$, $\Delta Rrs5-Rrs20$, $\Delta Xrs5$, $\Delta Fres$, ΔAX , ΔFVC , $\Delta FEV1$, $\Delta FEV1/FVC$, $\Delta FEF50$, $\Delta FEF25/75$) током БДТ који дају целовиту слику варијабилности, реверзибилности и реактивности дисајних путева. Учесталост позитивних БДТ у експерименталној групи је била 14.7% (14), у групи здравих је била 3.1% (2), док су у групи асматицара сви имали позитиван БДТ (графикон 4).

Графикон 4. Учесталост позитивног БДТ по групама



*Позитиван БДТ важи само за два испитаника код којих је био негативан алерго тест.

Један испитаник са позитивним БДТ имао је негативан алерго тест приказан у I гр. само да би се показала могућност варијабилности у дисајним путевима, али није урачунат у збирну вредност групе.

4.5.2. Постбронходилататорне промене спирометрије и ИОС-а код БДТ

У следећим табелама су приказане промене вредности параметара спирометрије и ИОС-а током БДТ за све испитиване групе, као и постојање статистички значајних разлика између два мерења.

Табела 15. Спирометрија БДТ - Е група

Промењиве	Е група		
	Н	СВ	СД
ΔFVC^*	95	1.94	4.62
$\Delta FEV1^*$	95	5.84	5.47
$\Delta FEV1a^*$	95	0.23	0.21
$\Delta FEV1/FVC^*$	95	4.09	5.18
$\Delta FEF50^*$	95	19.24	18.05
$\Delta FEF25/75^*$	95	21.88	19.20

*- t тестом утврђене разлике $p=0,001$
 Δ - означава промену вредности параметра

Табела 16. ИОС БДТ - Е група

Промењиве	Е група		
	Н	СВ	СД
$\Delta Zrs5^*$	95	-17.35	12.95
$\Delta Rrs5^*$	95	-17.44	13.31
$\Delta Rrs20$	95	-14.64	12.66
$\Delta Rrs5-Rrs20^*$	94	-20.92	59.55
$\Delta Xrs5^{**}$	95	-16.03	16.09
$\Delta Fres^*$	95	-11.57	15.69
ΔAX^*	95	-27.63	29.45

*- t тестом утврђене разлике $p=0,001$; ** $p=0,311241$

У табелама 15 и 16 приказане су вредности промена целе експерименталне групе за оба метода. Просечне вредности промена два мерења показала су значајност за све праћене параметре, осим промена $Xrs5$ које нису биле значајне.

Табела 17. Спирометрија БДТ - Е1 гр.

Промењиве	Група Е1		
	Н	СВ	СД
ΔFVC^{**}	70	2.01	4.71
$\Delta FEV1^*$	70	6.27	5.96
$\Delta FEV1a^*$	70	0.24	0.22
$\Delta FEV1/FVC^*$	70	4.56	5.59
$\Delta FEF50^*$	70	21.67	19.37
$\Delta FEF25/75^*$	70	23.87	21.44

*- t тестом утврђене разлике $p=0,001$
 **- t тестом утврђене разлике $p=0,009635$

Табела 18. ИОС БДТ - Е1 гр.

Промењиве	Група Е1		
	Н	СВ	СД
$\Delta Zrs5^*$	70	-18.09	13.15
$\Delta Rrs5^*$	70	-18.21	13.48
$\Delta Rrs20^*$	70	-15.41	12.46
$\Delta Rrs5-Rrs20^*$	69	-19.74	55.27
$\Delta Xrs5^{**}$	70	-16.60	15.99
$\Delta Fres^*$	70	-12.47	15.69
ΔAX^*	70	-28.18	31.02

*- t тестом утврђене разлике $p=0,001$
 - t тестом утврђене разлике $p=0,582588^{}$

Вредности промена у Е1 групи су биле веће него у претходној групи и све су показале значајну промену на нивоу $p=0,001$ између два мерења, осим промена параметара ΔFVC ($p=0,009635$) и $\Delta Xrs5$ ($p=0,582588$) (табеле 17 и 18).

Табела 19. Спирометрија БДТ - Е2 гр.

Параметри	Група Е2		
	Н	СВ	СД
ΔFVC^*	25	1.76	4.46
$\Delta FEV1^*$	25	4.63	3.64
$\Delta FEV1a^*$	25	0.19	0.17
$\Delta FEV1/FVC^*$	25	2.78	3.59
$\Delta FEF50^*$	25	12.46	11.50
$\Delta FEF25/75$	25	16.32	8.90

*- t тестом утврђене разлике $p=0,001$

Табела 20. ИОС БДТ - Е2 гр.

Параметри	Група Е2		
	Н	СВ	СД
$\Delta Zrs5^*$	25	-15.29	12.40
$\Delta Rrs5^*$	25	-15.30	12.84
$\Delta Rrs20^*$	25	-12.49	13.25
$\Delta Rrs5-Rrs20^*$	25	-24.16	71.21
$\Delta Xrs5^*$	25	-14.42	16.60
$\Delta Fres^*$	25	-9.03	15.73
ΔAX^*	25	-26.09	25.04

*- t тестом утврђене разлике $p=0,001$

Разлике вредности параметара између два теста код Е2 групе биле су, такође, све на нивоу $p=0,001$, и биле су сличне по интензитету као у претходној групи (табеле 19 и 20).

Табела 21. Спирометрија БДТ - I гр.

Промењиве	Група I гр.		
	Н	СВ	СД
ΔFVC^{**}	31	1.26	5.69
$\Delta FEV1^*$	31	4.19	4.63
$\Delta FEV1a^*$	31	0.17	0.17
$\Delta FEV1/FVC^*$	31	3.20	3.52
$\Delta FEF50^*$	31	16.68	14.79
$\Delta FEF25/75^*$	31	19.33	17.08

*- t тестом утврђене разлике $p=0,001$

** -t тестом утврђене разлике $p=0,270096$

Табела 22. ИОС БДТ - I гр.

Промењиве	Група I гр		
	Н	СВ	СД
$\Delta Zrs5^*$	31	-11.29	12.78
$\Delta Rrs5^*$	31	-11.08	13.64
$\Delta Rrs20^*$	31	-8.90	15.06
$\Delta Rrs5-Rrs20^*$	31	-28.94	35.12
$\Delta Xrs5^{**}$	31	-5.92	17.98
$\Delta Fres^*$	31	-5.86	8.34
ΔAX^*	31	-16.05	20.83

*- t тестом утврђене разлике $p=0,001$

** -t тестом утврђене разлике $p=0,763884$

Најмање промене варијабли тестова плућне функције биле су у групи здравих за све на нивоу $p=0,001$, осим ΔFVC ($p=0,270096$) и $\Delta Xrs5$ ($p=0,763884$).

Табела 23. Спирометрија БДТ II гр.

Промењиве	Група II гр.		
	Н	СВ	СД
ΔFVC^*	32	9.91	7.32
$\Delta FEV1^*$	32	19.84	6.25
$\Delta FEV1a^*$	32	0.63	0.21
$\Delta FEV1/FVC^*$	32	9.35	6.95
$\Delta FEF50^*$	32	47.55	23.90
$\Delta FEF25/75^*$	32	49.54	26.32

*- t тестом утврђене разлике $p=0,001$

Табела 24. ИОС БДТ II гр.

Промењиве	Група II гр.		
	Н	СВ	СД
$\Delta Zrs5^*$	32	-31.00	15.05
$\Delta Rrs5^*$	32	-30.57	14.87
$\Delta Rrs20^*$	32	-23.67	14.00
$\Delta Rrs5-Rrs20^*$	32	-49.15	26.5
$\Delta Xrs5^*$	32	-34.91	20.37
$\Delta Fres^*$	32	-27.59	15.43
ΔAX^*	32	-57.44	24.85

*- t тестом утврђене разлике $p=0,001$

Група са испитаницима који болују од астме и алергијског ринитиса у исто време је имала висок степен статистички значајних промена између првог и другог мерења током БДТ за све параметре ($p=0,001$). Средња вредност промене $\Delta FEV1$ у другој групи је била 19.4% (0.63 l) пораста, док у експерименталној групи просек промена је био 5.48% (0,23 l) пораста, што је значајно мање.

Табела 25. Спирометрија БДТ - E16 гр.

Промењиве	Група E16		
	Н	СВ	СД
ΔFVC^*	14	3.92	3.49
$\Delta FEV1^*$	14	15.47	4.80
$\Delta FEV1a^*$	14	0.57	0.25
$\Delta FEV1/FVC^*$	14	11.26	5.21
$\Delta FEF50^*$	14	48.64	18.89
$\Delta FEF25/75^*$	14	65.41	14.25

*- t тестом утврђене разлике $p=0,001$

Табела 26. ИОС БДТ - E16 гр.

Промењиве	Група E16		
	Н	СВ	СД
$\Delta Zrs5^*$	14	-25.15	10.18
$\Delta Rrs5^*$	14	-25.33	11.22
$\Delta Rrs20^*$	14	-22.80	10.80
$\Delta Rrs5-Rrs20^*$	14	-28.13	75.26
$\Delta Xrs5^*$	14	-20.60	14.34
$\Delta Fres^*$	14	-19.07	16.11
ΔAX^*	14	-39.62	21.71

*- t тестом утврђене разлике $p=0,001$

Група позитивних БДТ (Е1б) у оквиру Е1 групе имала је просек промена за 15.47% (0.48 l) пораста. Просек промена импулсне осцилометрије у другој групи показао је значајне промене важних варијабли $\Delta Rrs5$ (31.00%) и $\Delta Fres$ (27.90%), док су исти параметри доживели дупло мању промену у Е групи. Средње вредности промена у групи Е1б са позитивним БДТ у оквиру Е1 групе, биле су изнад „cut off“ вредности само за параметар $\Delta Rrs5$ (25.15%) (табеле 21, 22, 23, 24, 25, 26).

4.5.3. Поређења средњих вредности промена спирометрије и импулсне осцилометрије код БДТ

У наредним табелама су приказана поређења промена параметара ИОС-а, ($\Delta Rrs5$, $\Delta Fres$) и спирометрије ($\Delta FEV1$, $\Delta FEF25/75$) који најбоље осликавају функцију плућа током БДТ путем *t*-теста између група.

Табела 27. Поређење промена група Е1 и Е2 - БДТ

Промењиве	t-тест поређења промена између група Е1 и Е2							
	СВ Е1	СВ Е2	t-в	p	Н Е1	Н Е2	СД Е1	СД Е2
$\Delta Rrs5$	-18.21	-15.30	-0.9365	0.351451	70	25	13.48	12.84
$\Delta Fres$	-12.47	-9.03	-0.9407	0.349287	70	25	15.69	15.73
$\Delta FEV1$	6.27	4.63	1.2924	0.199414	70	25	5.96	3.64
$\Delta FEF25/75$	23.87	16.32	1.7041	0.091703	70	25	21.44	8.90

Студентов *t*-тест је показао да између група Е1 и Е2 не постоје значајне разлике промена параметара $\Delta Rrs5$, $\Delta Fres$, $\Delta FEV1$, и $\Delta FEF25/75$, што значи да је БДТ показао сличан интензитет промена у обе групе (табела 27).

Табела 28. Поређење промена група Е и I - БДТ

Промењиве	t-тест поређења промена између група Е и I							
	СВ Е	СВ I гр.	t-в	p	Н Е	Н I гр.	СД Е	СД I гр.
$\Delta Rrs5$	-17.44	-11.08	2.32391	0.021744	95	31	13.31	13.64
$\Delta Fres$	-11.57	-5.86	1.52772	0.052133	95	31	15.69	8.34
$\Delta FEV1$	5.84	4.19	1.52772	0.129108	95	31	5.47	4.63
$\Delta FEF25/75$	21.88	19.33	0.66861	0.504975	95	31	19.20	17.08

Табела 28 показује да је Студентов *t-тест* утврдио да између група Е и прве контролне групе постоје статистички значајне разлике вредности $\Delta Rrs5$, $p=0.021744$ и вредности ΔF_{res} , $p=0.052133$. Значи, БДТ процењен са ИОС-ом показује промене које су значајно различите између испитаника са АР и здравих, за разлику од спирометрије где то није случај.

Табела 29. Поређење промена група Е и II - БДТ

Промењиве	t-тест поређење промена између група Е и II							
	СВ Е	СВ II гр.	t-в	p	Н Е	Н II гр.	СД Е	СД II гр.
$\Delta Rrs5$	-17.44	-30.57	4.6833	0.000007	95	32	13.31	14.87
ΔF_{res}	-11.57	-27.59	5.0139	0.000002	95	32	15.69	15.43
$\Delta FEV1$	5.84	19.84	-12.0599	0.000000	95	32	5.47	6.25
$\Delta FEF25/75$	21.88	49.54	-6.3829	0.000000	95	32	19.20	26.32

Табела 29 показује да је Студентов *t-тест* показао да између група Е и друге контролне групе постоје статистички значајне разлике у вредностима $\Delta Rrs5$, ΔF_{res} , $\Delta FEV1$ и $\Delta FEF25/75$ ($p=0.000$), што показује да БДТ процењен са ИОС-ом и спирометријом, показује промене које су значајно различите између испитаника са АР и групе болесника са астмом и АР.

Табела 30. Поређење промена група Е1 и I - БДТ

Промењиве	t-тест поређење промена између група Е1 и I							
	СВ Е1	СВ I гр.	t-в	p	Н Е1	Н I гр.	СД Е1	СД I гр.
$\Delta Rrs5$	-18.21	-11.08	-2.46830	0.015273	70	31	13.48	13.64
ΔF_{res}	-12.47	-5.86	-2.23790	0.027446	70	31	15.69	8.34
$\Delta FEV1$	6.27	4.19	1.746872	0.083730	70	31	5.96	4.63
$\Delta FEF25/75$	23.01	19.33	0.89635	0.372217	70	31	20.17	17.08

Табела 30 показује да је Студентовим *t-тестом* утврђено да између група Е1 и прве контролне групе постоје статистички значајне разлике у вредностима $Rrs5$, $p=0.015273$, као и за вредности ΔF_{res} , $p=0.027446$. Значи да БДТ процењен са ИОС-ом показује промене које су значајно различите између испитаника са АР и здравих за разлику од спирометријских мерења.

Табела 31. Поређење промена група E1 и II

Промене	t-тест поређење промена између група E1 и II							
	CB E1	CB II гр.	t-в	p	N E1	N II гр.	СД E1	СД II гр.
$\Delta Rrs5$	-18.21	-30.57	4.16017	0.000067	70	32	13.48	14.87
$\Delta Fres$	-12.47	-27.59	4.53585	0.000016	70	32	15.69	15.43
$\Delta FEV1$	6.27	19.84	-10.5038	0.000000	70	32	5.96	6.254
$\Delta FEF25/75$	23.01	49.54	-5.58304	0.000000	70	32	20.17	26.32

Табела 31 показује да је Студентовим *t-тестом* утврђено да између група E1 и друге контролне групе постоје статистички значајне разлике у вредностима промена $\Delta Rrs5$, $\Delta Fres$, $\Delta FEV1$ и $\Delta FEF25/75$ ($p=0.000$), што значи да БДТ процењен са ИОС-ом и спирометријом показује промене које се разликују између испитаника са АР и групе болесника са астмом и АР.

Табела 32. Поређење промена групе E1 и E2

Промене	t-тест поређење промена између група E1 и E2							
	CB E1	CB II гр.	t-в	p	N E1	N II гр.	СД E1	СД II гр.
$\Delta Rrs5$	-18.2143	-15.3080	-0.9365	0.351451	70	25	13.4804	12.8468
$\Delta Fres$	-12.4786	-9.0360	-0.9407	0.349287	70	25	15.6954	15.7386
$\Delta FEV1$	6.2757	4.6320	1.2924	0.199414	70	25	5.9618	3.6435
$\Delta FEF25/75$	23.8743	16.3240	1.7041	0.091703	70	25	21.4430	8.9078

Табела 32 показује да је Студентовим *t-тестом* утврђено да између група E1 и друге контролне групе не постоје статистички значајне разлике у вредностима промена БДТ.

4.5.4. Корелације између параметара спирометрије и ИОС-а код БДТ

У наредним табелама су приказане линеарне корелације са Пирсоновим коефицијентом корелације између вредности промена (БДТ) параметара ИОС-а ($\Delta Rrs5$, $\Delta Fres$, ΔAX) и вредности промена (БДТ) параметара спирометрије ($\Delta FEV1$, $\Delta FEF 25/75$) унутар група E, E1, E2, прве и друге контролне групе.

Табела 33. Корелације између спирометрије и ИОС-а за групу Е1 и Е2

Промењиве	Група Е; Корелације; N=95			Група Е1; Корелације; N=70		
	$\Delta Rrs5$	$\Delta Fres$	ΔAX	$\Delta Rrs5$	$\Delta Fres$	ΔAX
$\Delta FEV1$	-0.34	-0.22	-0.19	-0.25	-0.18	-0.14
$\Delta FEF25/75$	-0.30	-0.16	-0.17	-0.28	-0.20	-0.17

Табела 33 у првом делу показује значајне корелације у групи Е између $\Delta FEV1$, $\Delta FEF25/75$, $\Delta Rrs5$, док у другом делу између вредности $\Delta FEV1$, $\Delta FEF25/75$, $\Delta Rrs5$, $\Delta Fres$ и ΔAX нема значајне корелације у Е1 групи.

Табела 34. Корелације између спирометрије и ИОС-а за I и II групу

Промењиве	Група Е2; Корелације; N=25			Група I; Корелације; N=31		
	$\Delta Rrs5$	$\Delta Fres$	ΔAX	$\Delta Rrs5$	$\Delta Fres$	ΔAX
$\Delta FEV1-BDT$	-0.67	-0.29	-0.24	-0.18	-0.13	-0.16
$\Delta FEF25/75-BDT$	-0.29	0.26	0.20	-0.21	-0.35	-0.21

Табела 34 показује у групи Е2 значајну линеарну корелацију (Пирсонов коефицијент корелације) између $\Delta Rrs5$ и $\Delta FEV1$ (0.67). Унутар прве контролне групе здравих постоји слаба корелација између $\Delta FEF25/75$ и $\Delta Fres$.

Табела 35. Корелације између спирометрије и ИОС-а за II групу

Промењиве	Група II гр. ; Корелације; N=32		
	$\Delta Rrs5$	$\Delta Fres$	ΔAX
$\Delta FEV1-BDT$	-0.24	-0.19	-0.21
$\Delta FEF25/75-BDT$	0.21	0.02	0.24

Табела 35 показује слабу линеарну корелацију (Пирсонов коефицијент корелације) између промена спирометрије и ИОС-а унутар II групе.

4.6. Резултати испитивања неспецифичним бронхопровокативним тестом са хистамином

4.6.1. Преваленца позитивних и негативних резултата БПТ

Неспецифични бронхопровокативни тест (НБПТ) са хистамином као крајњи метод у доказивању бронхијалне хиперреактивности (БХР) урађен је код свих испитаника који су имали негативан бронходилататорни тест. Бронхопровокативно тестирање је урађено код 82 испитаника са спирометријом (FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF50, FEF25/75) и импулсном осцилометријом (Rrs5, Rrs20, Rrs5-Rrs20, Xrs5, Fres, AX). Тест је прекинут код једног испитаника због осећаја гушења и није био технички прихватљив, тако да су у студију укључени резултати 81 испитаника. Златни стандард у процени БПТ био је пад вредности FEV1 за и преко 20%. Након БПТ су пацијенти разврстани у групу са доказаном БХР (E1a) и у групу без доказане БХР (E2).

Табела 36. Преваленца позитивних и негативних резултата БПТ по групама

Групе	БПТ		Група Е		
	Н	%		Н	%
E1a	56	69.1%	E1a	56	58.9%
E2	25	30.9%	E2	25	26.3%
Σ	81	100.0%	E16	14	14.7%
			Σ	95	100.0%

Након урађених бронхопровокативних тестова код 81 испитаника позитиван налаз је био код 56 пацијената (69.1%) док код 25 (30.7%) испитаника је био негативан. Процент позитивних БПТ у односу на експерименталну групу је био 58.9%, док је проценат негативних БПТ био 26.3 % (табела 36).

4.6.2. Просечна потрошња хистамина за Е1а и Е2 групу и дистрибуција степена БХР према утрошку хистамина за РС20

Након бронхопровокативног теста одређена је кумулативна концентрација хистамина утрошена код сваког пацијента у моменту умањења FEV1 за 20%, као и корак пре, што је важно за израчунавање РС20 (провокативна концентрација која доводи до пада FEV1 за 20%). У Е1а групи је утрошено просечних 1.530 mg/ml хистамина за РС20, док је код Е2 групе просечан утрошак био 3.940 mg/ml (табела 37).

Табела 37. Просечна потрошња хистамина за Е1а и Е2 групу

Промењиве	Група Е1а			Група Е2		
	Н	СВ	СД	Н	СВ	СД
РС20 - mg/ml	56	1.530	1.216*	25	3.949*	0.027

Према утрошку хистамина (РС20) одређен је степен БХР. На основу РС20 хистамина су формирани класни интервали и интензитет БХР је подељен на лак (0.03-0.25 ml/mg хистамина), умерен (0.25-1.0 ml/mg хистамина) и изражен (1.0-4.0 ml/mg хистамина). У групи са лаком БХР је било највише испитаника 53.6%, са умереном БХР је било 35.7% и изражене БХР је било 10.7% пацијената (табела 38).

Табела 38. Дистрибуција степена БХР према утрошку РС20

РС20			
Степен БХР	РС20 (ml/mg)	Н	%
Изражена БХР	0.03 - 0.25	6	10.7%
Умерена БХР	0.25 - 1	20	35.7%
Лака БХР	1 - 4	30	53.6%
	Σ	56	100.0%

4.6.3. Промене вредности спирометрије и импулсне осцилометрије код НБПТ

Праћене су вредности промена свих параметара. У табелама 39 и 40 су приказане средње вредности и стандардне девијације свих праћених параметара спирометрије и импулсне осцилометрије за групе Е1б и Е2.

Табела 39. Е1а група - БПТ

Промењиве	Група Е1а		
	Број	СВ	СД
$\Delta Zrs5$	56	94.51	52.73
$\Delta Rrs5$	56	88.15	45.92
$\Delta Rrs20$	56	43.12	30.50
$\Delta Rrs5-R20$	56	45.29	29.60
$\Delta Xrs5$	56	141.51	119.67
$\Delta Fres$	56	111.98	65.14
ΔAX	56	819.69	734.43
ΔFVC	56	-13.34	8.26
$\Delta FEV1$	56	-25.66	6.44
$\Delta FEF50$	56	-44.00	8.91
$\Delta FEF25/75$	56	-44.45	9.86

Табела 40. Е2 група - БПТ

Промењиве	Група Е2		
	Број	СВ	СД
$\Delta Zrs5$	25	61.89	45.04
$\Delta Rrs5$	25	59.98	41.14
$\Delta Rrs20$	25	32.11	29.41
$\Delta Rrs5-Rrs20$	25	27.87	29.85
$\Delta Xrs5$	25	88.63	96.55
$\Delta Fres$	25	75.09	52.17
ΔAX	25	424.87	449.23
ΔFVC	25	-2.86	4.68
$\Delta FEV1$	25	-8.41	6.26
$\Delta FEF50$	25	-23.24	14.70
$\Delta FEF25/75$	25	-20.21	19.15

Уочава се да су средње вредности промена у групи Е1а чак дупло веће у односу на Е2 групу. У Е1а групи средња вредност $\Delta FEV1$ је била -25.66% (СД -8,41), за $\Delta Rrs5$ је била 59.98% (СД 41.14), за $\Delta Fres$ је била 111.98% (СД 65.14) и за AX је била 819.69% (СД 734.43).

4.6.4. Поређења средњих вредности спирометрије и импулсне осцилометрије између група код НБПТ

Издвојене су само вредности параметара који имају вредност у процени теста.

Табела 41. Поређење група E1a и E2

	t -тест - поређење група E1a и E2							
Промена	СВ E1a	СВ E2	t-в	p	Н E1a	Н E2	СД E1a	СД E2
$\Delta Rrs5$	88.15	59.98	2.6302	0.010255	56	25	45.92	41.14
$\Delta Xrs5$	141.51	88.63	1.9430	0.055577	56	25	119.67	96.55
$\Delta Fres$	111.98	75.09	2.4942	0.014710	56	25	65.14	52.17
ΔAX	819.69	424.87	2.4834	0.015130	56	25	734.43	449.23
$\Delta FEV1$	-25.69	-8.41	-11.2420	0.000000	56	25	6.44	6.26

Табела 41 показује да је Студентовим *t-тестом* утврђено да између група E1a и E2 постоје статистички значајне разлике у вредностима $\Delta Rrs5$, $p=0.010255$, $\Delta Xrs5$, $p=0.055577$, $\Delta Fres$ $p=0.014710$, ΔAX $p=0.015130$, $\Delta FEV1$ $p=0.000000$.

4.6.5. Корелације између вредности спирометрије и ИОС-а и PC20 код НБПТ

У наредним табелама су приказане линеарне корелације са Пирсоновим коефицијентом корелације између вредности промена параметара ИОС-а ($\Delta Rrs5$, $\Delta Xrs5$, $\Delta Fres$, ΔAX) и вредности промена $\Delta FEV1$ унутар група E1a и E2.

Табела 42. Корелације у E1a групи

Промена	Група E1a; Корелације; N=56			
	$\Delta Rrs5$	$\Delta Xrs5$	$\Delta Fres$	ΔAX
$\Delta FEV1$	-0.04	-0.07	-0.10	-0.16

Табела 42 показује да унутар групе E1a нема значајне линеарне корелације (Пирсонов коефицијент корелације) између вредности промена $\Delta FEV1$ и $\Delta Rrs5$, $\Delta Xrs5$, $\Delta Fres$ и ΔAX .

Табела 43. Корелације у групи E2

Промена	Група E2; Корелације; N=25			
	$\Delta Rrs5$	$\Delta Xrs5$	$\Delta Fres$	ΔAX
$\Delta FEV1$	-0.62	-0.51	-0.55	-0.55

Табела 43 показује значајне линеарне корелације (Пирсонов коефицијент корелације) између вредности промена $\Delta FEV1$ и $\Delta Rrs5$ (-0,62), $\Delta Xrs5$ (-0,51), $\Delta Fres$ (-0,55) и ΔAX (-0,55) унутар групе E2.

Линеарна корелација (Пирсонов коефицијент корелације) унутар E1a групе између PC20 и два метода плућне функције била је значајна између средњих вредности PC20 и $\Delta FEV1$, (0.41), док на нивоу различитих средњих вредности, такође је приказана за исти параметар значајна корелација, остале корелације су без значаја (табела 44).

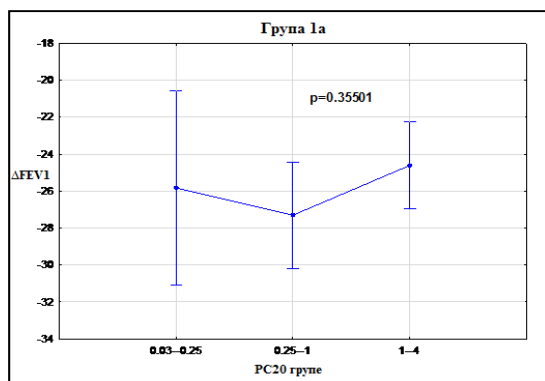
Табела 44. Корелације E1a између PC20 и две методе

Параметар	Линеарна корелација E1a; PC20- $\Delta Rrs5$, $\Delta Fres$, ΔAX , $\Delta FEV1$; N=56			
	$\Delta Rrs5$	$\Delta Fres$	ΔAX	$\Delta FEV1$
PC20(ml/mg)	0,14	0.10	0.06	0.41
PC20(ml/mg) 1	0,07	0,05	0,01	0,32
PC20(ml/mg) 2	0.08	0.20	0,07	0.44
PC20(ml/mg) 3	0.11	0.15	0.13	0.56

4.6.6. Анализа варијансе између средњих вредности $\Delta FEV1$, $\Delta Rrs5$, $\Delta Fres$ према PC20

Анализа варијансе (АНОВА) коришћена је за утврђивање статистички значајних разлика између средњих вредности $\Delta FEV1$ и $\Delta Rrs5$ степена интензитета БХР-а који је одређен на основу утрошка хистамина са PC20.

Графикон 5. АНОВА Е1а; $\Delta FEV1$ -PC20



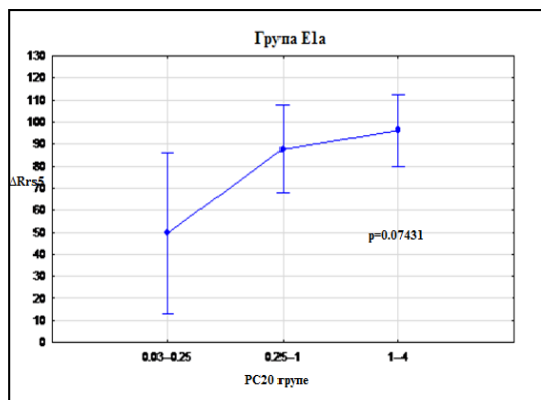
Табела 45. Данканов тест; Е1а- $\Delta FEV1$

Данканов тест* Е1а; $\Delta FEV1$ -PC20; Н: 56			
PC20- mg/ml	1	2	3
0.03-0.25		0.579420	0.641048
0.25-1	0.579420		0.339263
1-4	0.641048	0.339263	

*Duncan test;

Данкановим тестом (*Duncan test*) су вршена вишеструка поређења између средњих вредности промена спирометрије и импулсне осцилометрије. Анализом варијансе је показано да у групи Е1а нема статистички значајних разлика $p=0.35501$ у вредностима $\Delta FEV1$ између три групе PC20. Данкановим тестом вишеструког поређења није утврђено разликовање између група (графикон 5 и табела 45).

Графикон 6. АНОВА Е1а; $\Delta Rrs5$ -PC20

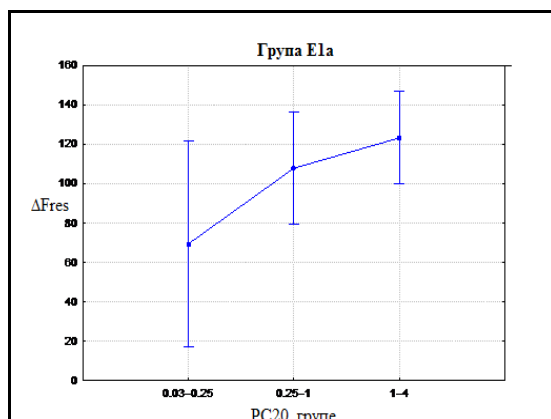


Табела 46. Данканов тест; Е1а- $\Delta Rrs5$

Данканов тест Е1а; $\Delta Rrs5$ -PC20; Н: 56;			
PC20 mg/ml	1	2	3
0.03-0.25		0.04127	0.01777
0.25-1	0.04127		0.64267
1-4	0.01777	0.64267	

Анализом варијансе је добијено да у групи Е1а на нивоу значајности 0,1 постоје статистички значајне разлике ($F^{**}(2,53)=2.7313$, $p=0.07431$) у вредностима $\Delta Rrs5$ између три групе PC20, што је илустровано горњим графиконом (**F-статистичка вредност статистичког теста). Данкановим тестом вишеструког поређења приказано је да се група (0.03-0.25) разликује од остале две групе (графикон 6 и табела 46).

Графикон 7. АНОВА E1a; ΔF_{res} - PC20



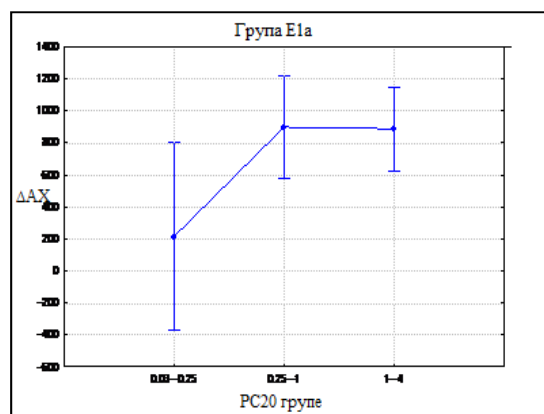
Табела 47. Данканов тест; E1a- ΔF_{res}

Данканов тест E1a; ΔF_{res} - PC20; N: 56			
PC20 mg/ml	1	2	3
0.03-0.25		0.14785	0.05614
0.25-1	0.14785		0.55989
1-4	0.05614	0.55989	

Анализом варијансе је добијено да у групи E1a нема статистички значајних разлика ($F(2,53)=1.8249$, $p=0.17122$) у вредностима ΔF_{res} између три групе PC20, што је илустровано графиконом 7. Данкановим тестом вишеструког поређења није утврђена разлика између група (табела 47).

Анализом варијансе је добијено да у групи E1a на нивоу значајности 0,1 постоје статистички значајне разлике ($F(2, 53)=2.3933$, $p=0.10114$) у вредностима ΔAX између три групе PC20, што је илустровано доњим графиконом 8.

Графикон 8. АНОВА група E1a - ΔAX



Табела 48. Данканов тест; E1a- ΔAX

Данканов тест; E1a- ΔAX			
PC20 mg/ml	1	2	3
0.03-0.25		0.03010	0.02556
0.25-1	0.03010		0.96951
1-4	0.02556	0.96951	

Данкановим тестом вишеструког поређења добија се да се група (0.03-0.25), разликује од остале две групе (табела 48).

4.7. Резултати испитивања броја еозинофила у крвној слици

4.7.1. Преваленца позитивних налаза Ео у групама

Анализа броја еозинофила (Ео) у крвној слици код пацијената са алергијским ринитисом је рутински метод у процени алергијског статуса као маркер алергије. Број еозинофила у крвној слици је одређен у експерименталној групи код 90 пацијената.

Табела 49. Преваленца позитивних налаза Ео у групама

	Ео +*	Ео -**	∑		Ео +	Ео -	∑		Ео +	Ео -	∑
Е	10	80	90	Е1	7	60	67	Е2	3	20	23
%	11.1%	88.9%		%	10.4%	89.5%		%	13.0%	86.9%	

*“+“ позитиван налаз; ** „-“, негативан налаз;

Позитивних налаза у Е групи је било 11.1% (10), у Е1 групи је било 10.4% (7) и у Е2 групи је било 13% (3) испитаника (табела 49).

4.7.2. Поређење средњих вредности позитивних налаза Ео између групе Е1 и Е2

Табела 50. Поређење позитивних налаза Ео између групе Е1 и Е2

t-тест поређење позитивних налаза Ео између групе Е1 и Е2								
	СВ Е1	СВ Е2	t-в	p	Н Е1	Н Е2	SD Е1	SD Е2
Ео	3.33	3.80	-0.675296	0.501238	68	23	2.39	4.00

У табели 50 је приказано поређење вредности позитивних налаза између групе Е1 и Е2, где Студентовим *t-тестом* није утврђена статистичка значајност.

4.7.3. Поређење средњих вредности плућне функције према позитивним и негативним налазима Ео између групе Е

Средње вредности Ео у крви су се поредиле са релативним вредностима параметара базичних мерења (1FEV1, 1FEF25/75, 1Rrs5) и промена параметара током БДТ (Δ FEV1, Δ FEF25/75, Δ Rrs5, Δ Xrs5)

Табела 51. Поређење плућне функције према позитивним и негативним налазима Ео групе Е

t-тест поређење параметара ПФ* према + и - налазима Ео у групи Е								
Група Е	СВ -	СВ +	t-в.	p	Н -	Н +	СД -	СД +
1FEV1 %	104.29	99.39	0.93332	0.353207	80	10	15.90	13.48
1FEF25/75 %	93.32	89.85	0.42504	0.671844	80	10	23.53	30.40
ΔFEV1	5.72	8.04	-1.25643	0.212284	80	10	5.52	5.28
ΔFEF25/75	20.60	29.99	-1.51957	0.132203	80	10	17.62	23.05
1R5 kPa/(l/s)	115.09	131.66	-1.22114	0.225295	80	10	40.12	43.10
1X5 kPa/(l/s)	-0.10	-0.14	2.86695	0.005185	80	10	0.038	0.04
ΔRrs5	-16.96	-22.69	1.31510	0.191894	80	10	13.27	10.02
ΔXrs5	-15.76	-24.71	1.73741	0.085813	80	10	15.74	11.39

*ПФ - плућна функција;

Табела 51 *t-тест* показује да према налазима Ео у крви између вредности параметара базичних мерења (1FEV1, 1FEF25/75, 1Rrs5) и промена параметара током БДТ (Δ FEV1, Δ FEF25/75, Δ Rrs5, Δ Xrs5) не постоје значајне разлике осим за 1Xrs5 који је показао значајну разлику између средњих вредности у Е групи.

4.7.4. Корелација између средњих вредности Ео и вредности ПФ групе Е1

Корелације између средњих вредности Ео и ИОС-а и спирометрије су начињене главним параметрима који најбоље осликавају ова два метода.

Између средњих вредности Ео и базичних мерења (1FEV1, 1FEF25/75, 1Rrs5, 1Xrs5) и промена параметара током БДТ (Δ FEV1, Δ FEF25/75, Δ Rrs5, Δ Xrs5) унутар групе Е1 није приказана значајна линеарна корелација (табела 52). Лак степен корелације се једино приказује између средњих вредности Ео и 1Xrs5.

Табела 52. Корелација средњих вредности Ео и параметара ПФ у групи Е1

Корелација СВ Ео са ПФ; групе Е1=70.			
Базичне вредности	Ео	БДТ	Ео
1Rrs5 %	-0.00	ΔRrs5	-0.11
1Xrs5 кПа/(l/s)	-0.20	ΔXrs5	-0.16
1FEV1 %	-0.00	ΔFEV1	0.16
1FEF25/75 %	0.04	ΔFEF25/75	-0.07

4.8. Резултати испитивања са вредностима укупног имуноглобулина Е у крви

4.8.1. Преваленца позитивних налаза IgE

Вредности укупног имуноглобулина Е (IgE) у крви код пацијената са алергијским ринитисом се рутински ради у свакодневном клиничком раду и користи се као додатни метод у процени алергијског статуса као маркера алергије. Вредност IgE је у експерименталној групи одређена код 93 пацијената.

Табела 53. Учесталост позитивних налаза Ео у групама

	IgE +*	IgE -**	Σ		IgE +	IgE -	Σ		IgE +	IgE -	Σ
Е	55	38	93	Е1	47	22	69	Е2	8	16	24
%	59.1%	40.9%		%	68.1%	31.9%		%	33.3%	66.7%	

*“+“ позитиван налаз; „-“, негативан налаз

У експерименталној групи је одређена фреквенца позитивних и негативних налаза IgE у крви. Позитивних налаза је у Е групи било 59.1% (55), у Е1 групи је било 68.1% (47), а у Е2 групи је било 33.3% (8) испитаника (табела 53).

4.8.2. Поређење позитивних налаза IgE између групе Е1 и Е2

У табели 54 је приказано поређење средњих вредности између групе Е1 и Е2, где је *t*-тестом утврђена статистичка значајност, $p=0.028877$ (табела 54).

Табела 54. Поређење IgE средњих вредности група Е1 и Е2

t-тест IgE средњих вредности група Е1 и Е2								
	СВ Е1	СВ Е2	t-value	p	Н Е1	Н Е2	СД Е1	СД Е2
IgE	216.19	104.90	2.220368	0.028877	69	24	233.58	125.19

4.8.3. Поређење средњих вредности ПФ према позитивним и негативним налазима IgE између групе Е

Студентов *t*-тест је показао да према позитивним и негативним налазима IgE у Е

групи не постоје значајне разлике према релативним вредностима параметара базичних мерења (1FEV1, 1FEF25/75, 1Rrs5, 1Xrs5) и промена током БДТ (Δ FEV1, FEF25/75, Δ Rrs5, Δ Xrs5) (табела 55).

Табела 55. Поређење ПФ према позитивним и негативним IgE налазима у групи Е

t-тест поређења параметара ПФ према + и - налазима IgE у групи Е								
	СВ +	СВ -	t-в	p	Н +	Н -	СД +	СД -
1FEV1 %	104.18	103.64	0.164433	0.869755	55	38	12.17	19.21
1FEF25/75 %	93.83	92.78	0.207632	0.835980	55	38	25.00	22.02
ΔFEV1	5.99	5.43	0.478814	0.633220	55	38	6.26	4.19
ΔFEF25/75	21.12	19.84	0.349234	0.727721	55	38	18.33	15.69
1R5 %	113.85	119.94	-0.71873	0.474150	55	38	33.17	48.55
1X5 kPa/(l/s)	-0.11	-0.10	-1.32487	0.188531	55	38	0.03	0.03
ΔRrs5	-17.54	-17.38	-0.05730	0.954435	55	38	13.04	13.95
ΔXrs5	-17.92	-13.70	-1.24493	0.216355	55	38	15.78	16.50

4.8.4. Корелација између IgE и базичних мерења спирометрије и ИОС-а

Табела 56. Корелација између вредности IgE са вредностима два теста Е1 групе;

Е1=70. Корелација СВ IgE са два теста ПФ			
Базична мерења	IgE	БДТ	IgE
1Rrs5 kPa/(l/s)	0.10	ΔRrs5	-0.23
1Xrs5 kPa/(l/s)	-0.18	ΔXrs5	-0.12
1FEV1 %	-0,15	ΔFEV1	-0.12
1FEF25/75 %	-0.17	ΔFEF25/75	-0.16

Између средњих вредности IgE и базичних мерења (1FEV1, 1FEF25/75, 1Rrs5, 1Xrs5) и промена параметара током БДТ (Δ FEV1, Δ FEF25/75, Δ Rrs5, Δ Xrs5) није приказана значајна линеарна корелација (Пирсонов коефицијент корелације) (табела 56).

4.9. Резултати испитивања Визуелно аналогном скалом

Визуелно аналогна скала (ВАС) је непараметарски инструмент који је коришћен у општој субјективној процени интензитета алергијског ринитиса.

4.9.1. Средње вредности ВАС према групама Е, Е1 и Е2 и фреквенце ВАС према тежини АР

Табела 57. Вредности ВАС-а према групама

Групе	ВАС				
	Н	СВ	Мин.	Макс.	СД
Е	95	59	5.0	92	19.7
Е1	70	61	13.0	92	18.1
Е2	25	53	5.0	90	22.9

Табела 58. Степени тежине АР-ВАС

ВАС категорија	Н	%
0-3	14	14.7
3.1-7	47	49.5
7.1-10	34	35.8
Σ	95	100.0

Средње вредности показују сличност у све три групе (Е, Е1, Е2), а највише просечне вредности су измерене у Е1 групи (табела 57). На основу скоринга ВАС испитаници су сврстани у класне интервале од лаког до тешког степена. Највише је испитаника било у опсегу од 3.1-7 ВАС скале (49.5%) (табела 58).

4.9.2. Поређење средњих вредности ВАС између група Е1 и Е2

Табела 59. Поређење ВАС између група Е1 и Е2

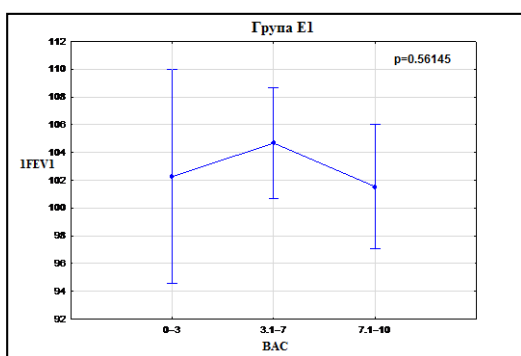
	Вилкоксон тест поређење ВАС између Е1 и Е2							
	СВ Е1	СВ Е2	t-в	P	1	Е2	СД Е1	СД Е2
ВАС Е1 : Е2	61	53	1.670303	0.078894	70	25	18.1	22.9

Табела 59 показује да је Вилкоксоним (*Wilcoxon*) тестом утврђено да између група Е1 и Е2 не постоје статистички значајне разлике у просечним вредностима ВАС.

4.9.3. Анализа варијансе између средњих вредности ΔFEV_1 , ΔRrs_5 , ΔF_{res} према ВАС

Анализом варијансе је добијено да у групи Е1 нема статистички значајних разлика ($F(2,67)=0.58224$, $p=0.56145$) у вредностима $1FEV_1$ између три групе ВАС-а (0-3), (3.1-7), (7.1-10) (графикон 9 и табела 60). Исто се добија за групу Е2 ($F(2,22)=0.30080$, $p=0.74322$).

Графикон 9. АНОВА Е1; $1FEV_1$ -ВАС

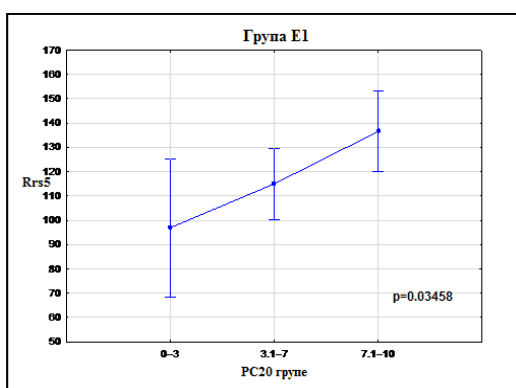


Табела 60. Данканов тест Е1; $1FEV_1$ -ВАС

Данканов тест Е1; $1FEV_1$ -ВАС; Н=70			
	1	2	3
0-3		0.546849	0.856939
3.1-7	0.546849		0.463745
7.1-10	0.856939	0.463745	

Анализом варијансе је добијено да у групи Е1 нема статистички значајних разлика ($F(2,67)=0.40971$, $p=0.66549$) у вредностима ΔFEV_1 између три групе ВАС а (0-3), (3.1-7), (7.1-10). Исто се добија за групу Е2 ($F(2, 22)=1.2003$, $p=0.32006$).

Графикон 10. АНОВА Е1; $1Rrs_5$ -ВАС

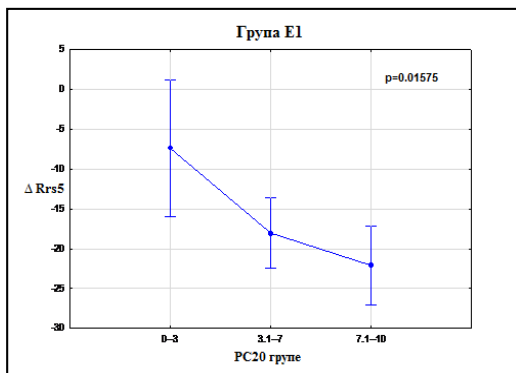


Табела 61. Данканов тест Е1; $1Rrs_5$ -ВАС

Данканов тест; Е1; $1Rrs_5$ - ВАС; Н=70			
ВАС	1	2	3
0 - 3		0.224470	0.012198
3.1-7	0.224470		0.148022
7.1-10	0.012198	0.148022	

Анализом варијансе је добијено да у групи Е1 постоје статистички значајне разлике ($F(2,67)=3.5392$, $p=.03458$) у вредностима 1Rrs5 између три групе ВАС-а (0-3), (3.1-7), (7.1-10). 3.5392 , $p=.03458$) (графикон 10).

Графикон 11. АНОВА Е1; $\Delta Rrs5$ -ВАС



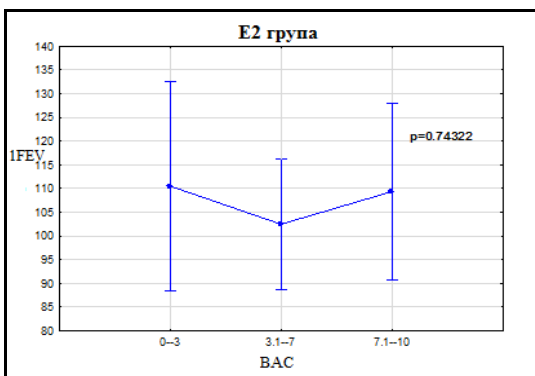
Табела 62. Данканов тест; Е1; $\Delta Rrs5$ -ВАС;

Данканов тест Е1; $\Delta Rrs5$ -ВАС; H=70			
ВАС	1	2	3
0-3		0.019078	0.002092
3.1-7	0.019078		0.361814
7.1-10	0.002092	0.361814	

Данкановим тестом вишеструког поређења вредности 1Rrs5 у Е1 групи, добија се да се група (0-3) разликује од групе 7.1-10 (табела 61).

Анализом варијансе је добијено да у групи Е1 постоје статистички значајне разлике ($F(2,67)=4.4190$, $p=.01575$) у вредностима $\Delta Rrs5$ између три групе ВАС-а (0-3), (3.1-7), (7.1-10) (графикон 11). Данкановим тестом вишеструког поређења вредности $\Delta Rrs5$ добија се да се група (0-3) разликује од остале две групе (табела 62).

Графикон 12. АНОВА Е2; 1FEV-1 ВАС;



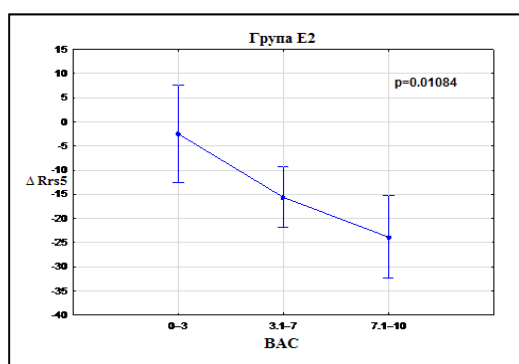
Табела 63. Данканов тест Е2; 1FEV1-ВАС

Данканов тест Е2; 1FEV1-ВАС; H=25;			
ВАС	1	2	3
0-3		0.553899	0.926307
3.1-7	0.553899		0.591775
7.1-10	0.926307	0.591775	

Анализом варијансе је добијено да у групи Е2 нема статистички значајних разлика ($F(2,22)=0.30080$, $p=0.74322$) у вредностима $1FEV1$ између три групе ВАС-а (0-3), (3.1-7), (7.1-10), што је илустровано графиконом 12. Анализом варијансе је добијено да у групи Е2 нема статистички значајних разлика ($F(2,22)=1.2003$, $p=0.32006$) у вредностима $\Delta FEV1$ између три групе ВАС а (0-3), (3.1-7) (табела 63).

Анализом варијансе је добијено да у групи Е2 нема статистички значајних разлика ($F(2,22)=1.2253$, $p=0.31295$) у вредностима $1Rrs5$ између три групе ВАС а (0-3), (3.1-7), (7.1-10).

Графикон 13. АНОВА Е2; $\Delta Rrs5$ -ВАС



Табела 64. Данканов тест Е2; $\Delta Rrs5$ -ВАС

Данканов тест Е2; $\Delta Rrs5$ -ВАС; Н=25			
ВАС	1	2	3
	-2.480	-15.64	-23.86
0-3		0.032989	0.001772
3.1-7	0.032989		0.169124
7.1-10	0.001772	0.169124	

Анализом варијансе је добијено да у групи Е2 постоје статистички значајне разлике ($F(2,22)=5.5974$, $p=.01084$) у вредностима $\Delta Rrs5$ између три групе ВАС а (0-3), (3.1-7), (7.1-10) (графикон 13). Данкановим тестом вишеструког поређења вредности $\Delta Rrs5$ добија се да се група (0-3) разликује од остале две групе (табела 64).

4.9.4. Сперманов коефицијент корелације између вредности ВАС и FEV1 у Е1 групи

Табела 65. Сперманов коефицијент корелације Е1; ВАС-FEV1

Параметар	Сперманов коефицијент корелације Е1; ВАС-FEV1; Н=70	
	1FEV1	ΔFEV1
ВАС	-0.01	0.08

Корелација унутар (Сперманов коефицијент корелације) E1 групе није забележена између ВАС и базичне вредности 1FEV1 и промена FEV1 (БДТ) (табела 65).

Табела 66. Сперманов коефицијент корелације E1; ВАС-1Rrs5, ΔRrs5

Параметар	Сперманов коефицијент корелације E1; ВАС-1Rrs5, ΔRrs5; N=70	
	1Rrs5	ΔRrs5
ВАС	0.26	-0.22

Забележена је лак степен корелација (Сперманов коефицијент корелације) унутар E1 групе између ВАС и базичне вредности Rrs5 и ΔRrs5 (табела 66).

Табела 67 Сперманов коефицијент корелације E2; ВАС- 1FEV1, Δ FEV1

Параметар	Сперманов коефицијент корелације E2; ВАС-1FEV1, Δ FEV1; N=25	
	1FEV1	Δ FEV1
ВАС	0,08	0,32

Приказана је блага корелација (Сперманов коефицијент корелације) између просечне вредности ВАС и Δ FEV1 и слаба са базичном вредношћу 1FEV1 (табела 67).

Табела 68. Сперманов коефицијент корелације E2; ВАС-1Rrs5, ΔRrs5

Параметар	Сперманов коефицијент корелације: ВАС-1Rrs, ΔRrs5; N=25	
	1Rrs5	ΔRrs5
ВАС	0.23	-0.68

Забележен је висок ниво корелације (Сперманов коефицијент корелације) унутар E1 групе између ВАС и ΔRrs5 (-0.68) (табела 68).

4.10. Резултати мерења промена у малим дисајним путевима

Мали дисајни путеви представљају бронхије чији је дијаметар испод 2 милиметра. Промене у малим дисајним путевима се верификују мерењима спирометријских параметара FEF50 и FEF25/75, исто тако се може пратити и методом импулсне осцилометрије. Параметри импулсне осцилометрије који су издвојени за процену промена у малим дисајним путевима јесу Rrs5, Rrs5-Rrs20 X5, Fres и AX.

4.10.1. Фреквенција FEF50 и FEF25/75 према граничним вредностима по групама

Табела 69. Фреквенција – **FEF50**

FEF50			
	<65%	>65%	
Е/Е1	9	86	95
%	9.5%	90.5%	
I гр.	2	30	32
%	6.2%	93.7%	
II гр.	24	8	32
%	75.0%	25.0%	
Σ			159

Табела 70. Фреквенција **FEF25/75**

FEF25/75			
	<65%	>65%	
Е/Е1	9	86	95
%	9.5%	90.5%	
I гр.	3	29	32
%	9.4%	90.6%	
II гр.	25	7	32
%	78.1%	21.9%	
Σ			159

Учесталост промена у малим дисајним путевима представљена је са граничном нормом од 65% за FEF50 и FEF25/75. Вредности FEF50 испод 65% у експерименталној групи су биле код 9.5% испитаника, док су у другој групи биле детектоване у 75% случајева (табела 69 и 70).

4.10.2. Поређење средњих вредности спирометрије и ИОС-а између групе Е1 и Е2

Поређење средњих вредности спирометрије и ИОС-а између групе Е1 и Е2 представљена су са параметрима који могу означавати промене у малим дисајним путевима. Студентовим *t*-тестом је утврђено да између група Е1 и Е2 групе не постоје статистички значајне разлике базичних вредности 1Rrs5, 1FEF50 и

1FEF25/75, док се вредности Rrs5-Rrs20 X5, Fres и AX не разликују (табела 71) између група са и без БХР.

Табела 71. Поређење параметара плућне функције између групе E1 и E2

t-тест поређење групе E1 и E2								
	CB E1	CB E2	t-в	P	H 1	H E2	СД E1	СД E2
1Rrs5	120.9	103.08	1.960529	0.052926	70	25	44.38	17.01
1Rrs5-Rrs20	0.055	0.046	0.86466	0.389448	70	25	0.046	0.037
1X5	-0.10	-0.10	-0.69716	0.543770	70	25	0.04	0.02
1Fres	-0.10	-0.09	-1.06011	0.308003	70	25	0.03	0.02
1AX	11.50	10.70	1.02504	0.289013	70	25	3.56	2.72
1FEF50	87.25	103.06	-3.31082	0.001325	70	25	20.21	21.30
1FEF25/75	88.93	105.56	-3.10575	0.002516	70	25	22.95	23.07

Студентовим *t-тестом* је утврђено да између вредности које прате вредности FEF50 испод 65% E1 групе и друге контролне групе постоје статистички значајне разлике у базичним вредностима Rrs5, $p=0.018339$, као и разлике за вредности Rrs5-Rrs20, $p=0.032794$. Статистичка значајна разлика није потврђена између вредности X5, Fres и AX (табела 72).

Табела 72. Поређење вредности ИОС-а групе E1 и II при FEF50 <65%

t-тест поређење групе E и II гр. при FEF50 <65%								
FEF50 <65%	CB E1	CB II гр.	t-value	p	H E1	H II гр.	СД E1	СД II гр.
1Rrs5 %	139.66	203.55	-2.49011	0.018339	9	24	30.77	74.01
1Rrs5-Rrs20	0.073	0.174	-2.23803	0.032794	9	24	0.0462	0.123
1X5	-0.13	-0.19	1.56583	0.127540	9	24	0.05	0.10
1Fres	14.94	18.73	-1.66752	0.105484	9	24	4.58	6.19
1AX	0.53	1.35	-1.91632	0.064585	9	24	0.28	1.25

4.10.3. Корелације између параметара плућне функције у групама E1 и II

Табела 73. приказује линеарне корелације (Пирсонов коефицијент корелације) између базичних вредности 1FEF50, 1FEF25/75 и 1Rrs5, 1Rrs5-Rrs20, 1Xrs5, 1Fres и 1AX, према E1 и II групи. Нарочито је изражена корелација између вредности

параметара спирометрије и ИОС-а унутар друге групе.

Табела 73. Корелације између параметара плућне функције у групама Е1 и II

	Промењиве	Корелације група Е1 и II				
		1Rrs5	1Rrs5-Rrs20	1Xrs5	1 Fres	1AX
Е1 група Н=9	1FEF50	-0.27	-0.37	0.31	-0.46	-0.46
	1FEF25/75	-0.26	-0.38	0.34	-0.44	-0.47
II група Н=24	1FEF50	-0.30	-0.63	0.59	-0.67	-0.65
	1FEF25/75	-0.34	-0.66	0.62	-0.72	-0.66

4.11. Поређење базичних вредности импулсне осцилометрије група студије

Један од циљева студије је поређење базичних вредности ИОС-а између испитаника са АР који имају асимптоматску БХР са групом асматицара који имају удружен АР и групом испитаника без болести. Поређене су базичне вредности параметара ИОС-а у вредности спирометрије: Zrs5, Rrs5, Rrs20, Rrs5-Rrs20, Xrs5, Fres, АХ између формираних група. Упоређење вредности параметара ИОС-а између група је вршено *Студентовим t-тестом* (табеле 74, 75, 76).

4.11.1 Поређење базичних средњих вредности ИОС-а између група

Табела 74. Поређење вредности ИОС-а између група Е1 и I

t-тест поређење вредности ИОС-а између група Е1 и I								
	СВ Е1	СВ I гр.	t-б	P	Н Е1	Н I гр.	СД Е1	СД I гр.
1Zrs5a	0.37	0.33	1.69232	0.093699	70	31	0.12	0.08
1Zrs5	126.58	105.27	2.48645	0.014559	70	31	45.63	23.80
1Rrs5a	0.35	0.31	1.61411	0.109656	70	31	0.12	0.08
1Rrs5	120.99	101.76	2.29915	0.023576	70	31	44.38	23.82
1Rrs20a	0.30	0.27	1.66197	0.099650	70	31	0.09	0.07
1Rrs20	120.40	103.48	2.30098	0.023469	70	31	38.47	23.17
1Rrs5-Rrs20a	0.055	0.047	0.90669	0.366752	70	31	0.046	0.030
1Xrs5	-0.10	-0.09	-2.19045	0.030815	70	31	0.043	0.03
1Fres	11.50	9.98	2.24012	0.027296	70	31	3.560	2.09
1AX	0.29	0.21	2.01771	0.046301	70	31	0.223	0.12
1FVCa	4.77	4.78	-0.02440	0.980581	70	31	1.08	1.19
1FVC	104.38	110.22	-2.34196	0.021166	70	31	12.17	10.56
1FEV1a	4.00	3.99	0.04222	0.966411	70	31	0.81	0.99
1FEV1	103.16	108.21	-2.04201	0.043783	70	31	11.52	11.79
1FEV1/FVC	84.65	83.76	0.65966	0.510988	70	31	6.63	5.47
1FEF50a	4.42	4.42	-0.00928	0.992612	70	31	1.17	1.35
1FEF50	87.12	89.91	-0.64123	0.522840	70	31	20.01	21.11
1FEF25/75a	4.02	3.91	0.42537	0.671478	70	31	1.16	1.26
1FEF25/75	88.93	90.34	-0.28834	0.773680	70	31	22.95	22.72

Студентовим *t*-тестом утврђено је да између група Е1 и прве контролне групе постоје статистички значајне разлике у вредностима Zrs5, Rrs5, Rrs20, Xrs5, Fres, AX, а између вредности Zrs5a, Rrs5a, Rrs20a и Rrs5-Rrs20a и не постоје статистички значајне разлике. Студентовим *t*-тестом утврђено да између група Е1 и прве контролне групе постоје статистички значајне разлике у вредностима 1FVC и 1FEV1, док за остале параметре спирометрије не постоје статистички значајне разлике.

Табела 75. Поређење вредности ИОС-а између група Е1 и II

t- тест поређење вредности ИОС-а између група Е1 и II								
	СВ Е1	СВ II гр.	t-б	p	Н Е1	Н II гр.	СД Е1	СД II гр.
1Zrs5a	0.37	0.54	-5.27510	0.000001	70	32	0.12	0.18
1Zrs5	126.58	202.34	-6.02000	0.000000	70	32	45.63	81.15
1Rrs5a	0.35	0.51	-5.19767	0.000001	70	32	0.12	0.17
1Rrs5	120.99	190.45	-6.03094	0.000000	70	32	44.38	70.79
1Rrs20a	0.30	0.36	-2.92558	0.004255	70	32	0.09	0.10
1Rrs20	120.40	151.47	-3.91394	0.000166	70	32	38.47	34.17
1Rrs5-Rrs20a	0.055	0.149	-5.83790	0.000000	70	32	0.046	0.11
1Xrs5	-0.10	-0.17	4.72363	0.000008	70	32	0.04	0.10
1Fres	11.50	17.15	-5.78561	0.000000	70	32	3.56	6.26
1AX	0.29	1.11	-5.62834	0.000000	70	32	0.22	1.17
1FVCa	4.77	4.73	0.1638	0.870188	70	32	1.08	1.33
1FVC	104.38	94.54	3.5047	0.000686	70	32	12.17	15.10
1FEV1a	4.00	3.30	3.7057	0.000346	70	32	0.81	1.00
1FEV1	103.16	78.34	8.9834	0.000000	70	32	11.52	15.66
1FEV1/FVC	84.65	69.99	9.4961	0.000000	70	32	6.63	8.41
1FEF50a	4.42	2.56	7.7518	0.000000	70	32	1.17	1.01
1FEF50	87.12	47.90	9.5630	0.000000	70	32	20.01	17.31
1FEF25/75a	4.02	2.30	7.1868	0.000000	70	32	1.16	1.02
1FEF25/75	88.93	47.87	8.8294	0.000000	70	32	22.95	18.95

Студентовим *t*-тестом утврђено да између група Е1 и друге контролне групе постоје статистички значајне разлике у вредностима Zr5a, Zrs5, Rrs5a, Rrs5, Rrs20a, Rrs20, Rrs5-Rrs20a Xrs5, Fres, AX, као и за све вредности параметара спирометрије осим 1FVC.

Табела 76. Поређење група Е1 и Е2

t-тест поређење вредности ИОС-а између група Е1 и Е2								
	СВ Е1	СВ Е2 гр.	t-б	p	Н Е1	Н Е2	СД Е1	СД Е2 гр.
1Zrs5a	0.36	0.31	1.7467	0.033926	70	25	0.11	0.07
1Zrs5	123.69	107.83	1.8828	0.049115	70	25	39.57	17.21
1Rrs5a	0.34	0.30	1.7468	0.033900	70	25	0.107	0.07
1Rrs5	119.08	103.08	1.9869	0.052926	70	25	37.65	17.01
1Rrs20a	0.29	0.25	1.9928	0.018507	70	25	0.08	0.05
1Rrs20	117.20	102.77	2.1494	0.028987	70	25	30.81	16.01
1Rrs5-Rrs20a	0.051	0.046	0.5115	0.389448	70	25	0.040	0.037
1Xrs5	-0.10	-0.10	-0.7312	0.543770	70	25	0.04	0.02
1Fres	11.48	10.70	0.888985	0.308003	70	25	3.75	2.72
1AX	0.29	0.24	0.9151	0.289013	70	25	0.24	0.15
1FVCa	4.77	5.25	-1.82653	0.070979	70	25	1.08	1.282
1FVC	104.38	109.14	-1.64262	0.103838	70	25	12.17	13.22
1FEV1a	4.01	4.49	-2.42508	0.017236	70	25	0.81	1.01
1FEV1	103.16	106.02	-0.79717	0.427385	70	25	11.52	23.15
1FEV1/FVC	84.65	86.08	-0.92980	0.354884	70	25	6.63	6.48
1FEF50a	4.42	5.39	-3.45858	0.000821	70	25	1.17	1.31
1FEF50	87.12	103.06	-3.36112	0.001128	70	25	20.01	21.30
1FEF25/75a	4.02	4.90	-3.15920	0.002135	70	25	1.16	1.27
1FEF25/75	88.93	105.56	-3.10575	0.002516	70	25	22.95	23.07

Студентовим t-тестом утврђено да између група Е1 и Е2 постоје статистички значајне разлике у вредностима Zrs5a, Zrs5, Rrs5a, Rrs20a, Rrs20, а између вредности, Rrs5, Rrs5-Rrs20a, Xrs5, Fres, AX и не постоје статистички значајне разлике, а у исто време спирометријски постоје разлике између параметара 1FEV1a, 1FEF50a, 1FEF50, FEF25/75a, 1FEF25/75, док за остале варијабле стандардног метода нису доказане различитости.

4.11.2. Корелација између базичних вредности параметара плућне функције

Табела 77. Пирсонов коефицијент корелације унутар Е1 групе

Корелације – у групи са асимптоматском БХР									
	1FVCa	1FVC	1FEV1a	1FEV1	1FEV1/ FVC	1FEF50a	1FEF50	1FEF 25/75a	1FEF 25/75
1Zrs5a	-0.34	-0.17	-0.47	-0.38	-0.20	-0.50	-0.41	-0.50	-0.44
1Zrs5	-0.05	-0.10	-0.15	-0.24	-0.20	-0.26	-0.28	-0.24	-0.28
1Rrs5a	-0.32	-0.16	-0.45	-0.37	-0.20	-0.49	-0.41	-0.49	-0.44
1Rrs5	-0.02	-0.07	-0.11	-0.20	-0.19	-0.24	-0.27	-0.22	-0.26
1Rrs20a	-0.37	-0.13	-0.48	-0.33	-0.16	-0.47	-0.36	-0.48	-0.40
1Rrs20	-0.09	-0.10	-0.20	-0.30	-0.24	-0.32	-0.35	-0.33	-0.37
1Rrs5-Rrs20a	-0.11	-0.17	-0.23	-0.34	-0.23	-0.35	-0.37	-0.34	-0.38
1Xrs5	0.25	0.35	0.30	0.43	0.00	0.18	0.31	0.17	0.22
1Fres	-0.05	-0.19	-0.20	-0.43	-0.32	-0.37	-0.46	-0.36	-0.44
1AX	-0.33	-0.30	-0.47	-0.51	-0.22	-0.49	-0.46	-0.48	-0.47

У табели 77. су приказане све линеарне корелације (Пирсонов коефицијент корелације) између ИОС-а и спирометрије унутар Е1 групе.

У табели 78. су приказане све линеарне корелације (Пирсонов коефицијент корелације) између ИОС-а и спирометрије унутар Е2 групе.

Табела 78. Пирсонов коефицијент корелације унутар Е2 групе

Корелације – у групи без доказане БХР									
	1FVCa	1FVC	1FEV1a	1FEV1	1FEV1/ FVC	1FEF50a	1FEF50	1FEF 25/75a	1FEF 25/75
1Z5a	-0.80	-0.31	-0.79	-0.07	0.26	-0.39	0.03	-0.42	-0.05
1Z5	-0.51	-0.22	-0.49	-0.05	0.24	-0.22	0.08	-0.22	0.04
1R5a	-0.78	-0.32	-0.77	-0.08	0.26	-0.37	0.04	-0.41	-0.05
1R5	-0.49	-0.21	-0.48	-0.08	0.21	-0.23	0.07	-0.24	0.02
1R20a	-0.68	-0.15	-0.70	0.04	0.10	-0.35	0.03	-0.42	-0.11
1R20	-0.27	-0.04	-0.28	0.08	-0.01	-0.11	0.05	-0.17	-0.07
1R5-R20a	-0.49	-0.38	-0.45	-0.21	0.36	-0.18	0.04	-0.15	0.07
1X5	-0.01	0.12	-0.12	0.01	-0.33	-0.25	-0.20	-0.31	-0.26
1Fres	-0.47	-0.41	-0.43	-0.25	0.37	-0.19	0.03	-0.16	0.06
1AX	-0.64	-0.34	-0.58	-0.05	0.40	-0.25	0.08	-0.23	0.08

У табели 79. су приказане све линеарне корелације (Пирсонов коефицијент корелације) између ИОС-а и спирометрије унутар прве контролне групе.

Табела 79. Пирсонов коефицијент корелације прве контролне групе

Корелације - прва контролна група									
	1FVCa	1FVC	1FEV1a	1FEV1	1FEV1/ FVC	1FEF50a	1FEF50	1FEF 25/75a	1FEF 25/75
1Z5a	-0.34	0.12	-0.41	-0.17	-0.31	-0.33	-0.23	-0.41	-0.35
1Z5	0.12	0.21	0.04	0.01	-0.32	0.01	-0.05	-0.07	-0.16
1R5a	-0.30	0.16	-0.37	-0.14	-0.34	-0.31	-0.22	-0.39	-0.34
1R5	0.15	0.25	0.06	0.03	-0.35	0.01	-0.06	-0.07	-0.16
1R20a	-0.35	0.19	-0.41	-0.09	-0.28	-0.31	-0.18	-0.38	-0.29
1R20	0.08	0.29	0.01	0.08	-0.29	0.01	-0.01	-0.07	-0.11
1R5-R20a	-0.01	0.01	-0.09	-0.17	-0.30	-0.14	-0.19	-0.20	-0.26
1X5	0.19	0.06	0.17	0.06	-0.09	0.10	0.04	0.06	0.04
1Fres	-0.09	-0.03	-0.14	-0.15	-0.19	-0.10	-0.10	-0.16	-0.18
1AX	-0.40	-0.12	-0.43	-0.27	-0.14	-0.33	-0.23	-0.37	-0.32

У табели 80. су приказане све линеарне корелације (Пирсонов коефицијент корелације) између ИОС-а и спирометрије унутар друге контролне групе.

Табела 80. Пирсонов коефицијент корелације друге контролне групе

Корелације - друга контролна група									
	1FVCa	1FVC	1FEV1a	1FEV1	1FEV1/ FVC	1FEF50a	1FEF50	1FEF 25/75a	1FEF 25/75
1Z5a	-0.66	-0.65	-0.69	-0.65	-0.16	-0.53	-0.40	-0.54	-0.49
1Z5	-0.32	-0.51	-0.37	-0.49	-0.19	-0.36	-0.33	-0.34	-0.37
1R5a	-0.66	-0.62	-0.67	-0.61	-0.11	-0.48	-0.34	-0.50	-0.44
1R5	-0.33	-0.50	-0.37	-0.47	-0.15	-0.34	-0.30	-0.32	-0.34
1R20a	-0.62	-0.33	-0.49	-0.16	0.36	-0.14	0.15	-0.15	0.02
1R20	-0.47	-0.38	-0.34	-0.17	0.33	-0.06	0.13	-0.07	0.03
1R5-R20a	-0.38	-0.59	-0.53	-0.73	-0.50	-0.58	-0.63	-0.59	-0.66
1X5	0.44	0.63	0.55	0.72	0.39	0.57	0.59	0.57	0.62
1Fres	-0.49	-0.62	-0.63	-0.77	-0.49	-0.67	-0.67	-0.67	-0.72
1AX	-0.38	-0.58	-0.53	-0.72	-0.49	-0.59	-0.65	-0.60	-0.66

4.12. Сензитивност и специфичност импулсне осцилометрије у процени бронхијалне хиперреактивности

Главни циљ истраживања је да се процени сензитивност и специфичност импулсне осцилометрије као нестандардног метода у односу према спирометрији као златном стандарду мерења плућне функције.

4.12.1. Сензитивност и специфичност $Rrs5$ и $\Delta Fres$ у односу на $\Delta FEV1$ НБПТ

Табела 81. Сензитивност и специфичност ИОС-а- $\Delta Rrs5$ -БПТ

ИОС $\Delta Rrs5$	БПТ Спирометрија		
	Да	Не	Укупно
Да	46	16	62
Не	10	9	19
Укупно	56	25	81

Табела 82. Сензитивност и специфичност ИОС- $\Delta Rrs5$ -БПТ

БПТ $\Delta Rrs5$			
	Вредност %	95% интервал поверења	
Сензитивност	82.14	72.16	92.12
Специфичност	36.00	17.28	54.72
Укупна тачност теста	67.90	57.79	78.02
Позитивана предиктивна вредност	74.19	63.36	85.03
Негативна предиктивна вредност	47.37	25.03	69.71

Сензитивност параметра $Rrs5$ за доказивање БХР код пацијената са алергијским ринитисом је 82.14%, а специфичност је 36.0%, укупна тачност теста 67.9%. Позитивна предиктивна вредност $Rrs5$ је 74.19%, док је негативна предиктивна вредност 47.37% (табела 81 и 82).

Табела 83. Сензитивност и специфичност ИОС-а- ΔF_{res} -БПТ

	БПТ Спирометрија		
ИОС ΔF_{res}	Да	Не	Укупно
Да	48	18	66
Не	8	7	15
Укупно	56	25	81

Табела 84. Сензитивност и специфичност ИОС-а- ΔF_{res} -БПТ

БПТ ΔF_{res}			
	Вредност %	95% интервал поверења	
Сензитивност	85.71	76.60	94.83
Специфичност	28.00	10.49	45.51
Укупна тачност теста	67.90	57.79	78.02
Позитивна предиктивна вредност	72.73	62.04	83.42
Негативна предиктивна вредност	46.67	21.55	71.79

Сензитивност параметра F_{res} за доказивање БХР код пацијената са алергијским ринитсом је 85.7%, а специфичност је 28%, а вредности су незнатно мање у односу на претходни параметар, а укупна тачност теста је 67.9%. Позитивна предиктивна вредност F_{res} је 72.73%, док је негативна предиктивна вредности 46.67% (табела 83 и 84).

4.12.2. Сензитивност и специфичност $Rrs5$ и ΔF_{res} у односу на $\Delta FEV1$ БДТ

Табела 85. Сензитивности и специфичност ИОС-а- $\Delta Rrs5$ -БДТ

	БДТ Спирометрија		
ИОС $\Delta Rrs5$	Да	Не	Укупно
Да	8	24	32
Не	6	8	14
Укупно	14	32	46

Табела 85. Сензитивност и специфичност ИОС-а- $\Delta Rrs5$ -БДТ

БДТ $\Delta Rrs5$			
	Вредност %	95% интервал поверења	
Сензитивност	75.00	60.07	89.93
Специфичност	42.86	17.07	68.65
Укупна тачност теста	65.22	51.52	78.91
Позитивана предиктивна вредност	75.00	60.07	89.93
Негативна предиктивна вредност	42.86	17.07	68.65

Сензитивност параметра Rrs5 за БДТ код пацијената са алергијским ринитисом је 75%, а специфичност је 42.86%, укупна тачност 65.22%. Позитивна предиктивна вредност Fres је 75%, док је негативна предиктивна вредност 42.86% (табеле 84 и 85).

Табела 86. Сензитивност и специфичност ИОС-а- $\Delta Fres$ -БДТ

	БДТ Спирометрија		
	Да	Не	Укупно
ИОС $\Delta Rrs5$			
Да	6	17	21
Не	8	15	25
Укупно	14	32	46

Табела 87. Сензитивност и специфичност ИОС-а- $\Delta Fres$ -БДТ

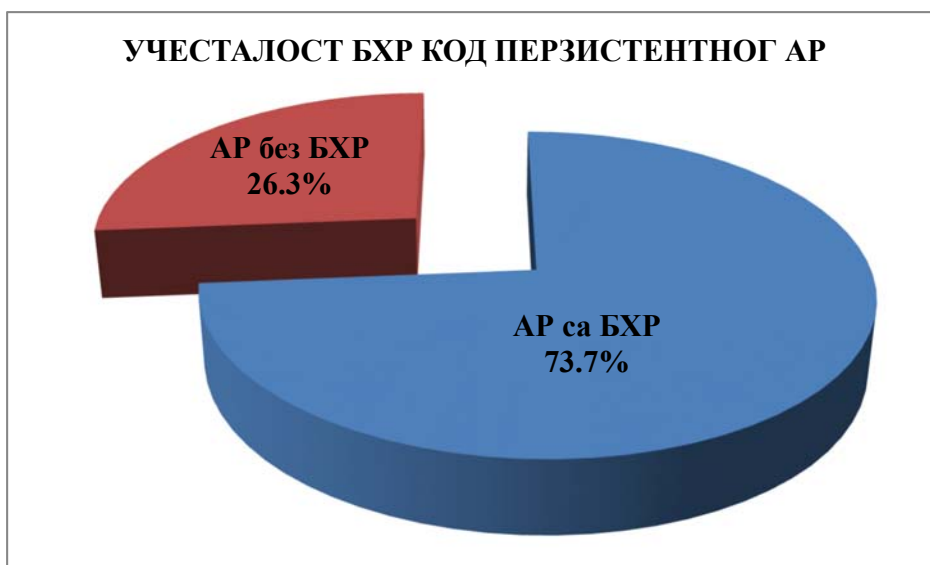
БДТ $\Delta Fres$			
	Вредност %	95% интервал поверења	
Сензитивност	53.13	35.92	70.33
Специфичност	57.14	31.35	82.93
Укупна тачност теста	54.35	40.03	68.67
Позитивана предиктивна вредност	73.91	56.06	91.77
Негативна предиктивна вредност	34.78	15.42	54.15

Сензитивност параметра Fres 5 за БДТ код пацијената са алергијским ринитисом је 53.13%, а специфичност је 57.14 %, док су вредности знатно мање у односу на претходни параметар. Позитивна предиктивна вредности је 73.91%, а негативна предиктивана вредности је 34.78 (табела 86 и 87).

4.13. Учесталост бронхијалне хиперреактивности код пацијената са перзистентним алергијским ринитисом.

На основу резултата неспецифичног бронхопровокативног и бронходилататорног теста, формирала се експериментална група (Е) испитаника са подгрупама. Од 95 пацијената експерименталне групе код 56 је доказана БХР са бронхопровокативним тестом, што је 58.95% (Е1а), у оквиру експерименталне групе код 14 испитаника је био позитиван бронходилататорни тест (Е1б) што представља 73.7% популације која има БХР, док код 26.3% испитаника није доказан БХР.

Графикон 14. Учесталост и БХР код пацијената са перзистентним АР



5. ДИСКУСИЈА

Алергијски ринитис (АР) је глобални проблем који се јавља код 500 милиона становника широм света (3). Алергијски ринитис заузима главно место као фактор ризика за настанак астме, због чега су и настале смернице Утицаја алергијског ринитиса на астму (*Allergy Rhinitis and Its Impact on Asthma* - АРИА) које дефинишу и предлажу дијагностичке и терапијске стандардне процедуре. Са друге стране, Глобална иницијатива за астму (*Global Initiative of Astma* - ГИНА) (118) дефинише стратегију према овој плућној болести. Алергијски ринитис и алергијска астма су две манифестације једног синдрома који афектира различите делове респираторног тракта, како имунопатолошки тако и патофизиолошки (79, 82). Документ АРИА је јасно идентификовала алергијски ринитис као фактор ризика за настанак астме што је доказано у лонгитудиналној студији код деце, која је показала да АР представља седам пута већи ризик за настанак астме код преадолесцената, четири пута већи ризик код адолесцената и двоструко већи ризик за настанак астме код одраслих (212). Велика посвећеност заједничком изучавању алергијског ринитиса и астме поставила је хипотезу о постојању једне болести дисајних путева, а у процепу између две болести се налази бронхијална хиперреактивност (БХР) или хиперосетљивост дисајних путева као значајно патофизиолошко стање. Посебан значај у изучавању, имају пацијенти са алергијским ринитисом са потврђеном БХР, а немају кардиналне симптоме који указују на астму, другим речима имају «астму без астме». Асимптоматична БХР представља велики изазов, као предстање, предастма, јер читав низ дијагностичких процедура у редовној употреби није стандардизовано и још је у фази клиничких истраживања. У свакодневној респираторној патофизиолошкој пракси једини метод који је достигао вредност «златног стандарда» јесте спирометрија, на супрот су остали методи за процену функције плућа који чекају стандардизацију. Један нови метод који заслужује пажњу, поред других много старијих метода функционалне дијагностике плућа, јесте мултифреквентна Форсирана осцилаторна техника (*Forced oscillatory technique* - *FOT*) која је названа Импулсна осцилометрија (*Impule oscillometry* - *ИОС*) која у временском периоду од неколико секунди даје велики број података корисних за процену функције дисајних органа (183). Импулсна осцилометрија је кратак,

комфоран тест при мирном дисању, нема контраиндикације за своје извођење, за разлику од спирометрије за чије извођење је потребан тежак форсирани маневар током експиријума, са пратећим релативним и апсолутним контраиндикацијама. Времешна спирометрија је стандардизована, и представља основ у функционалној дијагностици плућа, док импулсна осцилометрија чека своју потврду и нова клиничка истраживања. Доказана бронхијална хиперреактивност код оболелих од алергијског ринитиса који немају симптоме астме, није потврда да нема астме, већ се може издвојити као ентитет, чија учесталост код оболелих од алергијског ринитиса има значај. Постојала је потреба да се истражи значај импулсне осцилометрије у раној дијагнози астме са базичним и бронходинамским мерењима код пацијената са алергијским ринитисом, јер сличних студија има у малом броју у светској медицинској литератури. До сада није објављена слична студија као што је наша која покрива опсежност истраживања значаја импулсне осцилометрије у процени БХР-а код перзистентног алергијског ринитиса.

Истраживање значаја импулсне осцилометрије код процене бронхијалне хиперреактивности код пацијената са алергијским ринитисом, укључило је 159 испитаника, од тог броја 95 испитаника експерименталне групе који су касније формирали групу пацијената са алергијским ринитисом са и без БХР, 32 испитаника у групи здравих (са негативним алерголошким тестом и негативним БДТ) и 32 испитаника у групи асматицара са АР. Сличан дизајн студије, али не исти, имали су и други истраживачи. Ким и сар. (*Kim et al.*) су упоређивали 112 деце са астмом, 196 деце са АР и 32 контролна субјеката без болести, а накнадно су формирали групу са алергијским ринитисом са БХР (24) и без БХР (172); функција плућа је мерена спирометријом и ИОС-ом, док је БХР процењиван са бронходилататорним тестом, метилхолинским тестом и FeNO (213). Туфесон и сар. (*Tufvesson et al.*) су процењивали концентрацију азот монооксида (NO) у проксималним и периферним дисајним путевима и корелацију периферне NO концентрације са периферном опструкцијом као одговором на метилхолински тест који је процењиван спирометријом и импулсном осцилометријом; у студију су укључили 56 испитаника, од тога 26 је имало лаку астму, 36 је имало алергијски ринитис и контролна група здравих је имала 12 испитаника (214). Малмберг и сар. (*Malmberg et al.*) у студији процене ИОС-а код здраве предшколске деце у Финксој

селектирали су испитанике без симптома са негативним алерголошким кожным тестом и негативним бронходилататорним тестом, што је слично формирању прве контролне групе у нашој студији (215).

Анализирајући опште карактеристике истраживања студије према полу, испитаника мушкараца било је више у свим групама и подгрупи E2, једино у E1 подгрупи је било незнатно више жена. Просечна старост свих субјеката у студији је била 26.9 година. Дистрибуције према добним групама је показала да је било највише испитаника у интервалу од 18 до 24 године у свим групама (44.6%), осим у првој контролној групи где је било највише испитаника у опсегу од 35 до 40 година (34.3%). У нашем истраживању постоји добра дистрибуција према полу и годинама живота. Слична средња вредност година живота (27) била је и у сличној студији код групе шведских аутора (215, 216). Бавбек и сар. (*Bavbek et al.*) су у сличном истраживању имали просек година (27) и у распону од 18-48 година као у нашој студији (217).

Алерголошка тестирања кожным прик тестом су изведена код свих испитаника, код 127 испитаника је доказана алергија код експерименталне групе (54.7%) и друге контролне групе (65.6%), доминатно је била заступљена мешовита алергија, док су алергије спољашње (E/15.8%, II гр./18.7%) и унутрашње средине (E/29.5%, II гр./15.6%) биле мање заступљене. Оваква дистрибуција према врсти алергије због тога је што је истраживање трајало током периода касне јесени и зиме, тако да је утицај алергена унутрашње средине био много већи од поленског утицаја. За прављење алерголошког сета изабрани су најчешћи алергени из наше околине који су задовољавали квалитет тестирања. Од 56 случајно позваних испитаника да би оформили прву контролну групу здравих без алергија, код 24 (48.1%) испитаника доказана је алергија и дијагностикован је алергијски ринитис, а код 16 је доказана БХР што износи 66.7% од броја са случајно доказаним алергијама. Наведени проценти осликавају високу учесталост алергија у садашњем моменту у општој популацији у урбаној средини.

Слична дистрибуција према врсти алергена је приказана и у другим студијама. У нашој научној јавности ретке су студије које показују дистрибуцију према врсти алергије у општој популацији, што наше истраживање чини значајним.

Валдесориа и сар. (*Valdesorio et al.*) су код пацијената са алергијским ринитисом без симптома астме хтели да докажу БХР; током истраживања је обрађено укупно 135 пацијената са алергијским ринитисом, од тог броја 68 нису пријавили симптоме бронхијалне астме, а 44 (64.7%) је имало осетљивост на гриње (218). Тшоп и сар. (*Tschopp et al.*) су на основу позитивног налаза специфичног IgE (*Phadiotop®*) и/или позитивног кожног прик теста на инхалаторне алергене доказали да је највећа стопа позитивних кожних тестова забележена на полене трава (12,7%), кућну прашину и гриње (8,9%), брезу (7,9%), длаку мачке (3,8%) и длаку пса (2,8%) (74).

Анализа спирометријских параметара базичних мерења пре бронходилататорног теста показала су да су просечне вредности код експерименталне групе и прве контролне групе биле далеко изнад норми и граничних вредности према препорукама (161, 162). Спирометријска мерења која су начињена током прве посете пацијената лекару са израженим симптомима показала су средње вредности које су указивале на постојање опструкције, са смањеним протоком током експиријума у малим дисајним путевима. Систематичност и обимност базичних спирометријских мерења код пацијената са АР као у нашој студији није приказана у другим истраживањима.

Сличне просечне вредности базичних тестова спирометрије су виђене и код групе кореанских аутора, код групе асматичара (213). Парк и сар. (*Park et al.*) су истраживали карактеристике БХР код 176 испитаника који су радили метилхолински тест, и имали су сличне средње вредности параметара спирометрије као у нашем истраживању (219).

Анализа базичних мерења импулсне осцилометрије показала је сличност просечних вредности параметара Е2 и прве контролне групе, више средње вредности Е1 групе и највише просечне вредности групе оболелих од астме и АР. Према препорукама конструктора (184) граничне вредности (*threshold values*) за Rrs5 и Rrs20 су преко 150% од предвиђених вредности и за Xrs5 преко -0.15 kPa/(l/s) као разлике активне и предвиђене вредности, што одваја нормалне од абнормалних налаза. Поред тога што су сви налази спирометрије били далеко изнад граничних вредности (161, 162) у зони нормалних налаза у експерименталној групи је било 9 испитаника са абнормалним вредностима Rrs5 и 12 субјеката са абнормалним вредностима Xrs5 (184), што говори да импулсна осцилометрија може проценити ране промене у

дисајним путевима и пре бронходинамских тестова и указати на инфламацију у дисајном путу, за разлику од спирометрије. У групи асматицара спирометријски налаз опструкције су пратиле вредности параметара Rrs5, Rrs20 и Xrs5 у зони абнормалних налаза који су говорили за промене у централним и дисталним бронхијама. Средње вредности ИОС-а све три испитиване групе показале су да имају висок степен варијабилности што показује широк опсег између максималних и минималних вредности и вредности стандардне девијације, а ово је једна од кључних чињеница зашто овај метод није постао стандардизован.

Студију која је истраживала варијабилност током мерења респираторне импеданце начинили су Голдман и сар. (*Goldman et al.*) који су доказали дневну варијабилност метода код оболелих од астме код параметара Rrs5, Rr5-Rr15 (разлика резистанце на 5 и 15 Hz) и AX (220). Песлин и сар. (*Peslin et al.*) су изучавали варијабилност унутар самог дисаног акта са монофреквентном форсираном осцилаторном техником (221).

У светској литератури није објављена студија која тако систематично и детаљно приказује базична мерења ИОС-а као истраживање код пацијената са АР.

Анализа бронходилататорног тестирања код пацијената са алергијским ринитисом треба у најранијој фази да процени присутност реверзибилности и реактивности, што доказује присуство инфламације и реактивности у дисајним путевима код пацијената са алергијским ринитисом. Учесталост позитивних БДТ у нашој студији у оквиру експерименталне групе непушача је била 14.7%, док код италијанских аутора преваленца позитивних дилатација бронха је била 66% војних морнара без обзира на пушачки статус (222).

Пацијенти са позитивним бронходилататорним тестом нису радили неспецифични бронхопровокативни тест са хистамином из етичких разлога, већ је група придодата групи која има доказану БХР што повећава њену учесталост у оквиру експерименталне групе. Налаз позитивног бронходилататорног теста указује на варијабилност и реверзибилност у дисајним путевима, што доказује присуство инфламација у дисајним путевима а индиректно указује на присуство бронхијалне хиперреактивност. Пошто није било етички овим пацијентима са позитивним бронходилататорним тестом и перзистентним алергијским ринитисом радити бронхопровокативни тест, они су сврстани у групу са доказаном бронхијалном

хиперреактивношћу. Сличан дизајн студије су објавили Вулкок и сар. (*Woolcock et al.*) који су на случајном узорку одраслог становништва (916 испитаника) у Буселтону (*Busselton*), Западна Аустралија, спирометријски мерили бронхијални одговор на хистамин и атопијски одговор на кожни тест, код 876 субјеката је доказано постојање БХР што представља 10,5% популације, а код још 40 особа са слабом функцијом плућа је урађен бронходилататорни тест који је код 12 особа потврдио да имају БХР, што је укупну учесталост БХР повећало на 11.4% (223).

Код испитаника у нашој студији, код 3.1% је доказан позитиван БДТ што доказује да је и код здравих могуће присуство нестабилности у дисајним путевима, а да то не прате симптоми болести. Два здрава испитаника са позитивним БДТ, који су имали негативан кожни алерго тест, приказана су у првој групи само да би показала могућност присутне варијабилности у дисајним путевима код здравих, али нису урачуната у збирну вредност групе. Тако је група финских аутора код здраве деце просечне старости од 2 до 7 година истраживала импулсном осцилометријом бронходилататорни одговор након инхалирања салбутамола и плацеба, доказана је значајна разлика између вредности параметара ИОС-а групе болесних и групе здравих (215). Слично истраживање је објавио Олагуибел и сар. (*Olaguibel et al.*) у студији која је испитивала предшколску децу са алергијом и без алергије мерењем бронходилататорног одговора након инхалације салбутамола и плацеба спирометријом и ИОС-ом. Није се показала разлика добијених вредности између две групе и приказана је значајна корелација између постбронходилататорне вредности Rrs5 и FEV1 ($r=0,66$) (224), што је потврђено у нашем рачуну.

У нашем истраживању су представљене промене параметара између базичних и постбронходилататорних мерења према свим групама студије чије су се вредности значајно разликовале између два мерења ($p=0,001$), осим за вредност $\Delta Xrs5$ у експерименталној групи. Спирометријске промене FEV1 су биле највеће у другој контролној групи са просечним увећањем од 19.84% и у групи позитивних бронходилататорних тестова у оквиру експерименталне групе са увећањем од 15.47%. Интензитет промена ИОС-а за Rrs5 био је највећи у групи асматицара са просечним умањењем од -30.57%, за AX -57.44% и увећањем Fres-а за 27.59%, док су у групи E16 промене ИОС-а биле сличне само слабијег интензитета. Значајно је истаћи да је интензитет промена параметара ИОС-а био 2 до 4 пута већи од промена

FEV1. У нашем истраживању приказана је детаљна анализа постбронходилататорних промена импулсне осцилометрије у односу на спирометријске која до сада није објављена у студијама других аутора. Промене вредности ИОС-а током бронходилататорног теста као у нашем истраживању су приказане и код других аутора.

Група кореанских аутора је истраживала БХР са бронходилататорним тестом, метилхолинским тестом код деце са АР са ИОС-ом и спирометријом као и са FeNO, формирајући групе са астмом, групу са АР и групу здравих; бронходилататорни одговор се разликовао између параметара ИОС-а астма групе и групе са АР, док су између АР групе и групе здравих приказане значајне разлике промена X5 и Голдмановог индекса (АХ) које се нису разликовале између групе са и без БХР. Интезитет промена код БДТ у наведеном истраживању био је сличан нашим резултатима у групи АР и контролној групи, док је у групи астме био мањег интензитета (213). Сонг и сар. (*Song et al.*) су испитивали бронходилататорни одговор са импулсном осцилометријом између групе са астмом и групе здравих код деце од 3-6 година са астмом, доказано је умањење Rrs5 за 27.4% и Fres за 20.8% у астма групи, чије су се вредности значајно разликовале између две групе асматицара и здравих, што није био случај са спирометријом, док је корелација између вредности промена спирометрије и ИОС-а била слаба што је приказано и у нашем истраживању (225). Марота и сар. (*Marotta et al.*) су истраживали бронходилататорни одговор са ИОС-ом и спирометријом код деце узраста 4 године са астмом и без астме, са алергијом и без ње, просечна вредност промена за Rrs5 била је 26.9% и за Rrs10 (резистанца на 10 Hz) је била 23.6%, које су се значајно разликовале између групе са астмом и групе без астме и алергије, док су се средње вредности Rrs5 (36%) и Rrs10 (24.5%), Xrs10 (ректанса на 10 Hz) (47.3%) значајно разликовале између групе асматицара са алергијом и групе са алергијом без астме, а вредности спирометрије између обе групе су показивале значајну разлику (199), што је слично доказано и у нашој студији. Матсуно и сар. (*Matsuno et al.*) су истраживали са импулсном осцилометријом (*Mostograph -01*) и спирометријом путем БДТ да ли алергијски ринитис утиче на астму, испитаници су били подељени у групу са астмом и групу са астмом и АР, упоређујући постбронходилататорне вредности промена FEV1 и параметара ИОС-а нису приказане значајне корелације,

док је између MMF (*Maximum mid expiratory flow* - максимални средњи експираторни проток), Rrs5 и Fres доказана значајна корелација (226).

У нашем истраживању упоређујући вредности постбронходилататорних промена приказане су значајне разлике вредности $\Delta Rrs5$ ($p=0.021744$) и $\Delta Fres$ (0.052133) између експерименталне групе и прве контролне групе, приказане су разлике вредности промене свих параметара ИОС-а и спирометрије између испитаника са АР и БХР и групе асматицара, док није било разлике између промена мерења два метода групе испитаника са и без БХР. Доказана статистички значајна разлика између вредности промена ΔRrs и $\Delta Fres$ између Е1 и прве и друге контролне групе представља важан моменат студије јер се доказује да је ИОС-а осетљивији метод од спирометрије у доказивању варијабилности и реактивности у дисајним путевима код пацијената са АР и асимптоматском БХР. У нашој студији корелације између промена параметара спирометрије и ИОС-а након инхалације бронходилататора унутар група биле су слабе на нивоу свих група и подгрупа, једино се унутар експерименталне групе без доказане БХР показала изражена корелације између $\Delta FEV1$ и $\Delta Rrs5$ (-0.67), и корелација лаког степена између $\Delta FEV1$, $\Delta FEF25/75$ и $\Delta Rrs5$ унутар експерименталне групе. Овако слаба корелација између спирометрије и ИОС-а објашњава се различитим патофизиолошким механизмима у процени функције плућа које карактеришу ове две методе, самим тим различитост и слаба повезаност приказује мерење респираторне импеданце као другачији метод. Сличне вредности различитости и повезаности ИОС-а и спирометрије код БДТ су приказане у поменутиим студијама (199, 213, 227).

Неспецифични бронхопровокативни тест са хистамином је у оквиру експерименталне групе доказао код око 58.9% испитаника асимптоматску БХР, што са позитивним бронходилататорним тестовима у оквиру исте групе повећава учесталост БХР на 73.7% код пацијената са перзистентним алергијским ринитисом, што је објашњено горе у тексту. Према томе, на узорку експерименталне групе од 95 испитаника доказана је бронхијална хиперреактивност код 70 испитаника (група Е1), што представља 73.7% популације која има БХР. Остатак експерименталне групе од 25 (26.32%) испитаника је оформио групу Е2, са пацијентима код којих није доказана бронхијална хиперреактивност. Преваленција асимптоматске астме код одрасле популације није довољно позната. Објављени извештаји и студије

имају недостатак да дефинишу БХР, као и различите методе који се користе за мерења функције плућа, што чини тешким њихова поређења. Вероватно да постоји већа преваленца БХР у једним него у другим популацијама, а за њихову диференцијацију је потребна јасна дефиниција астме и стандардне методе у доказивању. Код особа које су након бронхопровокативних тестова одреаговале на провокативну концентрацију која је довела до пада FEV1 за 20% (*provocative concentration 20* - PC20) између 1 и 16 mg/ml провокативне супстанце, а немају симптоме астме, постоји неколико могућности за објашњење (201): 1. пацијенти са лаким интермитентном астмом који слабо осећају симптоме астме; 2. после напора или провокације пацијенти не доживљавају тескобу у грудима као абнормалну; 3. пацијенти који никад немају напор или искуство са удисањем штетних супстанци; 4. лак степен БХР који је доказан после вирусне инфекције горњих дисајних путева или пушења; 5. пацијенти са асимптоматичном астмом која ће у будућности постати клинички испољена (227).

Доказана учесталост БХР код болесника са перзистентним АР била је слична и у другим студијама. Хепт и сар. (*Hept et al*) извештавају да се доказана БХР налази од 10% до 50% пацијената са алергијским ринитисом (228, 229). Зонг и сар. су показали да између 1.5% и 45% асимптоматичних особа са алергијским ринитисом и доказаном БХР могу развити астму у будућности за време од 2-3 године (230). Валдесорио и сар. (*Valdesorio et al.*) су показали да пацијенти са алергијским ринитисом без симптома астме имају доказану БХР, могу индикувати субклиничку инфламацију, током истраживања је обрађено укупно 135 пацијената са алергијским ринитисом, од тог броја бронхопровокативни тест са оптерећењем био је позитиван код 24% испитаника (217). Кутита и сар. (*Cuttitta et al.*) су истраживали преваленцу БХР на узорку неастматичне деце са АР путем метилхолинског теста, пратећи варијабилност PEF (*Peak expiratory flow* - PEF) и вредности IgE у крви, у групи са АР је било 31 без (61%), а 6 (20%) испитаника са доказаном БХР, а између БХР позитивних и негативних није било разлике у вредностима PEF, а тотални IgE је био већи код БХР позитивних, док су деца са доказаном БХР била удружена са перзистентним АР и вишим вредностима IgE у крви (231). Ципранди са сар. (*Ciprandi et al.*) је спирометријски процењивао бронходилататорни и метилхолински тест на узорку од 365 пацијената са перзистентним алергијским

ринитисом, позитиван БДТ је имао 261 пацијент (66%), код 78 пацијента (21.4%) су се показале абнормалне вредности FEF25/75 и код 76 пацијената (20,8%) је постојала изражена БХР (223). Рикциони и сар. (*Riccioni et al.*) код испитаника са перинеалним алергијским ринитисом доказали су БХР код 54.5% пацијената (232). Гур и сар. (*Gaur et al.*) су доказали да су инхалаторни алергени предиктори БХР код 32 одрасла пацијената са алергијским ринитисом и доказали су присутност асимптоматске БХР код 81.2% испитаника (233). На основу свега изнесеног показује се шаролика учесталост БХР код пацијената са АР од студије до студије. Доказ асимптоматске бронхијалне хиперреактивности као кардиналног фактора за настанак астме код пацијената са алергијским ринитисом представља главну предиктивну вредност наше студије што је као податак важно за даљи ток болести. Неке дугогодишње проспективне студије су тачно показале снагу асимптоматске БХР-а код пацијената са АР као круског фактора у настанку симптоматске БХР и астме, и подстакле хипотезу о „болести једног дисајног пута“. Рамсдејл и сар. (*Ramsdale et al.*) у трогодишњем истраживању су хтели да покажу да испитаници (25) са алергијским ринитисом без симптома астме немају лажно позитиван налаз БХР са метилхолинским тестом, тако што су поред бронхопровокативног теста пацијенти урадили бронходилататорни тест, бронхопровокацију хипервентилацијом хладним ваздухом и праћење дневне варијације вршног експираторног протока (*Peak expiratory flow rate - PEFr*), од 10 пацијената код којих је доказана БХР, 5 је имало позитиван налаз након теста са хипервентилацијом хладним ваздухом, а других пет је имало повишену варијабилност вршног експираторног протока, што доказује да бронхијална хиперреактивност није лажно позитивна (234). Лапри и сар. (*Laprise et al.*) су објавили студију која је трајала 3 године, испитивали су пацијенте (30) са асимптоматичном хиперосетљивошћу (*airway hyperresponsiveness - AHP*) дисајних путева, упоређујући клиничке, имунолошке и физиолошке карактеристике, сваком испитанику је урађена спирометрија, бронходилататорни тест, мерење вршног експираторног протока (*Peak expiratory flow rate - PEFr*), кожни прик тест, анализа броја еозинофила у крвној слици, укупни IgE у крви и метахолински тест, тестови су понављани једном годишње, субјекти са асимптоматском АХР имали су већи бронходилататорни одговор од PEFr и вишу преваленцу атопије него нормореактори и упоређујући их са асмастичним

испитаницима имали су мањи број еозинофила у крви, већу средњу вредност FEV1 и слабији бронходилататорни одговор. После 3 године концентрација метилхолина која је била потребна да би се FEV1 смањио за 20% значајно је умањена код асимптоматичних субјеката, а 4 пацијента (14.89%) су развила астму (235). Ова студија показује да маркирање БХР са више метода процене, од користи је код пацијената са АР. Браман и сар. (*Braman et al.*) су објавили проспективну студију која је трајала 5 година и покушала да докаже да ли бронхопровокативни тест са метахолином може предвидети који пацијенти са АР имају ризик за развијање астме, у иницијалном тестирању 16 од 40 пацијената (40%) имало је доказану БХР, а 3 од 16 испитаника је развило астму током пет година, сваки испитаник је показао већу осетљивост након поновљених бронхопровокативних тестова, а ово истраживање је показало да пацијенти са доказаном БХР имају већи ризик од развијања астме него они који немају доказану БХР (236). Шабан и сар. (*Shaaban et al.*) у оквиру Истраживања Европске уније о респираторном здрављу (*European Community Respiratory Health Survey - ECRHS*) процењивали су почетак БХР код неасматичних испитаника (3.719) са алергијским ринитисом и без њега, током студије која је трајала 9 година, кумулативна инциденција БХР је била 9,7% код особа са алергијским ринитисом и 7,0% код особа само са атопијом без ринитиса, и доказана је снажна повезаност између алергијског ринитиса и повећаног ризика за развијање БХР осим код испитаника који су били лечени (209). Молгард и сар. (*Mølgaard et al.*) у већој студији од 659 одраслих пацијената са АР имали су већу фреквенцију БХР (34.9%) од оних без АР (19.9%) (237). Група финских аутора је на случајном узорку у популацији северне Финске од 79 испитаника без претходних података о астми и хроничном бронхитису процењивала преваленцу БХР путем метахолинског и хистаминског теста, која се кретала од 14% до 20% (208). Ципранди и сар. (*Ciprandi et al.*) у студији која је трајала осам година, пратили су код 89 пацијената са перзистентним алергијским ринитисом са умерено тешком формом, ране промене плућне функције и постојање бронхијалне хиперреактивности; на крају студије број испитаника који су имали FEF25/75 испод норме од 70% се попео од 27% до 58%, а 34 испитаника су имали доказану БХР (238). Група шведских аутора је показала да особе са атопијом имају 3-4 пута већи ризик да оболе од астме и 2-6 пута већи ризик да оболе од алергијског ринитиса

него здраве особе (239). Бруше и сар. (*Brutsche et al.*) су у овиму студији SAPALDIA од 9.561 испитаника са АР, 7.126 је радило метахолински тест и процењивало респираторне симптоме; 11 година касније 17% испитаника је имало БХР, од којих је 51% био асимптоматичан, док је лака БХР била удружена са значајним умањењем FEV1 од 12, 11, и 4 милилитра по години (240). Све описане студије говоре о важности раног сазнања да ће пацијенти са асимптоматичном БХР имати висок ризик за развијање симптома астме, што је од суштинске важности за озбиљан приступ болести и превенирању.

У нашој студији након тестирања бронхијалног одговора са хистамином издвојила се група испитаника са доказаном БХР и група без доказане БХР, у првој подгрупи су се показале високе просечне вредности промена параметара ИОС-а које су пратиле високе вредности стандардне девијације, што нарочито важи за ΔAX , а у другој подгрупи су се такође приказале високе средње вредности промена параметара ИОС-а али мањег интензитета. Између обе подгрупе постојале су значајне разлике између вредности промена ИОС-а и спирометрије. Унутар групе са позитивном БХР није било значајне корелације између вредности промена $\Delta FEV1$ и промена параметара ИОС-а, док унутар групе без доказане БХР приказана је значајна корелација између $\Delta FEV1$ и праћених вредности промена ИОС-а. Неспецифични бронхопровокативни тест са хистамином показао је своју позитивност уз просечан утросак провокационе супстанце од 1.530 mg/ml да би се остварио PC20, док је у групи негативних тестова средња вредност утроска била 3.949 mg/ml. Слична потрошња хистамина код провокативних тестова је приказана у студији Скиепка и сар. (*Skipko et al.*) (241).

У нашој студији према утроску хистамина код БПТ градуиран је БХР на лаку, умерену и изражену. Један од важних момената студије јесте када су Анализа варијансе (АНОВА) и Данканов тест коришћени да би упоредили средње вредности параметара плућне функције према степену утроска хистамина, што је доказало да је ИОС осетљивији метод од спирометрије. Упоређујући у групи Е1а према утроску хистамина, није доказана значајна разлика између средњих вредности $\Delta FEV1$ и ΔF_{res} , док је доказана значајна разлика између средњих вредности ΔR_{rs5} и AX , што је доказ да је ИОС осетљивији метод према различитим вредностима PC20 него спирометрија. Упоређујући вредности ИОС-а и $\Delta FEV1$ са просечним

вредностима PC20 за целу групу E1a, доказана је корелација само са ΔFEV_1 , што је такође случај између истих параметара са различитим утрошком хистамина за PC20, што доказује да се два метода плућне функције разликују према својим патофизиолошким основама.

Дистрибуција према утрошку хистамина за PC20 у нашој студији, била је слична као код истраживања Цирила и сар. (*Cirillo et al.*) који су процењивали присутност БХР код пацијената са перзистентним АР умерено тешког облика; од 342 испитаника 22 пацијента (6.4%) имало је тешку БХР, 74 (21.6%) пацијената је имало умерену БХР, и 192 (56.2%) пацијента су имали граничне вредности БХР, док је 54 (15.8%) имало негативан бронхопровокативни тест (242). У поменутој студији је анализиран утрошак хистамина према степену промена спирометрије али без ИОС-а, што нашем истраживању даје нови квалитет.

Процењивање асимптоматске БХР изазива интерес у научној јавности, али до сада нема постављених стандардних принципа који би водили до једнаке процедуре. Туфесон и сар. (*Tufvesson et al.*) су процењивали концентрацију азот оксидула (NO) у проксималним и периферним дисајним путевима и корелацију периферне NO концентрације са периферном опструкцијом као одговором на метахолински тест који је процењиван спирометријом и импулсном осцилометријом, тако пацијенти са астмом и АР показали су повећање проксималне и периферне концентрације NO у односу на оне само са АР или са АР и БХР. Према томе пацијенти са астмом и АР имају израженију инфламацију у периферним дисајним путевима него испитаници са АР и БХР (215). Аронсон и сар. (*Aronsson et al.*) су упоређивали степен укључивања периферних дисајних путева са метахолинским тестом у групи асматицара и групи испитаника са АР са или без БХР помоћу ИОС-а, затим на узорку од 53 пацијента, 26 испитаника су имали симптоме АР и астме, 27 пацијената су имали АР без симптома астме и 17 (63%) су имали доказану БХР према спирометријским критеријумима; према томе доказано је да пацијенти са АР и симптомима астме манифестују већу опструкцију периферних дисајних путева у односу на оне са АР и БХР (216). Скиепко и сар. (*Skiepko et al.*) су код 22 испитаника са осетљивошћу на полен трава и 10 здравих волонтера анализирали промене вредности нитрита и рН у концентрату издахнутог ваздуха (*exhaled breath concentrate* - ЕВС), фракције издахнутог нитро оксида (*Fractional Inhaled Nitric*

Oxide - FENO), број еозинофила у крви, укупни IgE у крви и упоређивали са метилхолинским тестом пре и за време сезоне цветања полена; субјекти су били подељени на групу са и без БХР, резултати су доказали везу између доказане БХР код пацијената са сезонским АР и променама вредности маркера инфламације (242). Беили и сар. (*Bailly et al.*) су у ретроспективној студији код деце истраживали тачност параметара ИОС-а за време метахолинског теста упоређујући их са златним стандардом FEV1; подаци су анализирани у три подгрупе са астмом, хроничним кашљем и АР и доказана је слаба корелација између параметара ИОС-а и FEV1; осим слабе корелације са Xrs5, закључено је да тачност мерења ИОС-а код метахолинског теста није подесно упоређивати са FEV1, јер су у питању два различита механизма процене (243). Матцуно и сар. (*Matsuno et al.*) су код 50 пацијената са астмом и 95 пацијената са астмом и АР, анализирали вредности FEV1, Rrs5, Rrs20, Xrs5 и Fres који су се у групи астме са АР значајније разликовали него у групи са астмом; корелације су примећене између промена максималног протока средином експиријума и вредности Rrs5 и Fres у групи са астмом, али не између промене FEV1 и вредности параметара ИОС-а (244). Ким и сар. (*Kim et al.*) су упоређивали 112 деце са астмом (астма групе), 196 деце са АР (АР група), и 32 контролних субјеката (контролна група); тестови плућне функције су вршени спирометријом и ИОС-ом, док је БХР процењиван са бронходилататорним тестом, метилхолинским тестом и FeNO; ниво FeNO је више порастао у групи асматицара него у подгрупи са БХР. Бронходилататорни одговор је био интензивнији у АР групи него у контролној групи, а између промена X5 и Голдмановог индекса (AX) није било разлике између групе са и без БХР. Опструкција дисајних путева процењена ИОС-ом и повишеним нивоом FeNO уочена је код групе са АР. Повећан ниво FeNO је указао на инфламацију дисајних путева, а самим тим може се доказати БХР код пацијената са АР (213). Према томе, ово истраживање указује да поред метахолинског теста додатно тестирање од користи је у доказивању инфламације и реактивности у дисајним путевима код болесника са АР. Ципранди и сар. (*Ciprandi et al.*) су поставили циљ да процене пацијенте са АР на узорку од 165 пацијената код којих су извршена клиничка испитивања; процена назалне опструкције са Визуелно аналогном скалом (ВАС), спирометрија и бронходилататорни тест, код 8.4% пацијената су нађене патолошке вредности

FEV1, 24.7% су имали абнормалне вредности FEF25/75, а 66,1% су приказали постојање реверзибилности путем бронходилатације; према томе овакви налази сугеришу блиску везу између горњих и доњих дисајних путева и сугеришу могућност прогресије АР према астми, као „астма марш“ (245). Елхелали и сар. (*El-Helaly et al.*) су код 60 деце узраста од 6-12 година упоређивали вредности спирометријских параметара (FVC, FEV1, FEF 25/75 и PEF) и укупног IgE код пацијената класификованих у 3 групе пре и после лечења, АР без астме, астмом без АР и трећа са АР и астмом, поређења између група у сваком параметру плућне функције показала су значајно повећање након лечења код свих (246). Парк и сар. (*Park et al.*) су истраживали карактеристике пацијената са БХР на узорку од 176 испитаника који су спирометријски представили метилхолински тест од чега је 155 испитаника класификовано након тестирања као БХР негативни (88%), а 21 (12%) пацијент је био БХР позитиван, вредности FEF25-75 су биле редуковане, док су број еозинофила у крви, укупни IgE, и специфични IgE на *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farina* били повишени у БХР позитивној групи; закључено је да вредност FEF25-75 код пацијената са АР може бити предиктор БХР (219). Наведене студије процењивале су бронхијалну хиперреактивност мерењем функције плућа код пацијената са алергијским ринитисом, што је показано и у нашем истраживању.

Мерење спирометријским и нестандартним методама функционалне дијагностике плућа нису довољне да би се сагледали целовито патофизиолошки процеси у дисајним путевима без непараметарске анализе субјективног доживљаја болести разним методама функционалног мерења и процене квалитета живота. У нашем истраживању коришћена је Визуелно аналогна скала као једноставан инструмент процене субјективног и глобалног доживљаја алергијског ринитиса. Мерења Визуелно аналогном скалом својим просечним вредностима у експерименталној групи, показала су да су пацијенти имали умерену јачину алергијског ринитиса, а градуирано је највећи број испитаника био у опсегу од 3.1 до 7, што такође показује клиничку умереност алергијског ринитиса. Важно је истаћи да је интензитет клиничке испољености АР био исти код групе са и без БХР. Буске и сар. (*Bousquet et al.*) су истраживали да ли Визуелно аналогна скала (ВАС) може да процени тежину болести према смерницама АРИА на узорку од 3.052 испитаника, од којих

је 53% имало објективну дијагнозу алергијског ринитиса, квалитет живота је процењиван са Упитником квалитета живота ринокоњуктивитиса (*Rhinoconjunctivitis of quality of life questionnaire* - RQLQ) чија процењена тежина је имала утицаја на ниво ВАС, а пацијенти са вредностима ВАС испод 5 cm су класификовани као лак, а преко 6 cm као умерено тежак степен АР, и закључак је да се ВАС може користити за процену тежине алергијског ринитиса (247).

Важан моменат наше студије десио се када су Анализом варијансе и Данкановим тестом извршена поређења средњих вредности параметара плућне функције према степенима тежине алергијског ринитиса процењеног ВАС-ом. Процена АНОВА у групи са БХР није показала статистички значајну разлику између средњих вредности 1FEV1 према Δ FEV1, док су просечне вредности 1Rrs5 и Δ Rrs5 показале разлику према градусима ВАС. У групи без БХР такође средње вредности 1FEV1 и Δ FEV1 између класних интервала нису показале значајну разлику, док је вредност Δ Rrs5 показала значајну разлику између различитих нивоа ВАС скале. Описане значајне разлике између вредности Rrs5 према степенима ВАС скале указују да је импулсна осцилометрија осетљивији метод у односу на конвенционална мерења и корелативнији однос према клиничкој испољености АР; слична анализа вредности ВАС у односу на спирометријска мерења приказана је у другим студијама, али АНОВА вредности ВАС-а према мерењима ИОС-а није пронађена у литератури. Доказана је изражена корелација између просечних вредности ВАС скале и вредности Δ Rrs5, док је корелација са FEV1 слаба, што је показано у радовима Цирила и сар. (*Cirillo et al.*) (248).

Мансура и сар. (*Mansura et al.*) су на узорку од 20 испитаника са стабилном астмом, анализирали повезаност метилхолинског теста са скоровима симптома, импулсном осцилометријом и спирометријом; доказано је да резистанца мерена ИОС-ом за време метилхолинског теста корелира боље са симптомима астме него спирометрија (249). Ципранди и сар. (*Ciprandi et al.*) су истраживали код 120 пацијената са умереном и тешком формом АР, подесност ВАС за оцену бронходилататорног одговора, сви испитаници су урадили клинички преглед, кожни прик тест, спирометрију и БДТ, пацијенти са АР су показали значајно повећање FEV1 после бронходилататорног теста са просечном променом од 11.5%, позитивни резултат је опсервиран код 60% испитаника, а ВАС се повећао након

теста за >30%, приказан је значајан степен корелације између ВАС и FEV1 ($P<.0001$; $r=0.482$) (250).

Број еозинофила (Ео) у диференцијалној крвној слици параметар је који се рутински прати у клиничком раду и представља чинилац процене алергијског статуса и маркер инфламације код пацијената са АР. Фреквенција позитивних налаза Ео у експерименталној групи била је ниска 11.1% и није било значајне разлике између средњих вредности позитивних налаза групе са и без БХР. Налази спирометрије и ИОС-а између групе позитивних и групе негативних налаза Ео нису показали значајну разлику осим код 1Хrs5, што се објашњава да инфламација у дисталним бронхијама коју процењује овај параметар може бити повезана са повишеним бројем еозинофила у крви. Доказана је такође лака корелација вредности Ео и 1Хrs5, што потврђује претходни доказ. Налаз повећаног броја еозинофила није довољно осетљив за постављање дијагнозе алергије, али може у неким случајевима у комбинацији са другим налазима помоћи при постављању дијагнозе (251). Резултати студије Јенсена и сар. (*Jansen et al.*) показали су да у општој популацији, еозинофилија се не разликује код пацијената са и без симптома АР који имају ризик од БХР, а независно од позитивног кожног теста и високог нивоа IgE у крви (252). Скиепко и сар. (*Skiecko et al.*) су код испитаника мерили промене маркера инфламације уз доказивање БХР метилхолинским тестом пре и током сезоне цветања полена код пацијената са алергијским ринитисом, између којих је процењиван број еозинофила и доказана је веза између броја Ео и доказане БХР код пацијената са сезонским АР (242).

Укупни имулноглобулин класе Е (IgE) општи је атопијски маркер који представља инфламацију код болесника са алергијским болестима (253). Укупни серумски IgE обухвата мерење нивоа целокупног IgE у крви (без обзира на специфичност), указује на алергијски статус болесника са алергијским ринитисом и алергијском астмом, иако није довољно осетљив као параметар. Преваленца нормалних налаза иде и до 50% код пацијената са алергијским ринитисом, с друге стране њих 20% без алергијске болести има повишен ниво укупног IgE (3). Зато овај тест није добро користити самостално, али може помоћи при постављању дијагнозе у комбинацији са другим налазима код појединих пацијената. У нашој студији фреквенција према позитивним налазима вредности IgE најизраженија је била у групи са доказаном

БХР. Средње вредности IgE су дупло веће у групи са доказаном БХР и статистички значајно се разликују између болесника са и без БХР-а. Између налаза спирометрије и ИОС-а према групи позитивних и негативних налаза, није се показала статистички значајна разлика, што значи да више вредности (IgE) током дијагностичког процеса не значе и више вредности параметара плућне функције. У прилог наведено поређење вредности IgE и параметара спирометрије и ИОС-а, показале су слаб степен корелације. Сличне резултате су имали и други истраживачи. Студија Дилоренца и сар. (*Di Lorenzo et al.*) са одраслим пацијентима са алергијским ринитисом показала је да особе са БХР (161) имају већу учесталост атопије, број еозинофила у серуму, као и виши ниво укупног IgE у серуму од оних без БХР (254). Група египатских аутора (*El-Helaly et al.*) је код деце упоређивала вредности спирометрије и укупног IgE код пацијената са АР и астмом подељених у три групе испитаника; доказан је раст укупног IgE у свим групама а највише у групи са астмом (247). Кутита и сар. (*Cuttitta et al.*) су објавили студију која је анализирала пацијенате са АР школског узраста према броју позитивних кожных алерголошких тестова и броју еозинофила у крви који се нису разликовали између оних са (31) и без (20) БХР, док је група са БХР имала већу фреквенцију перзистентног ринитиса и виши ниво укупног IgE (232).

Дисфункција у малим дисајним путевима се дешава у бронхијама, представља рану фазу опструктивних болести, нарочито астме. Промене у малим дисајним путевима су патофизиолошки супстрат инфламације и ремоделинг процеса. У нашем истраживању, спирометријски параметри FEF50 и FEF25/75, коришћени су за процену дисфункција у малим дисајним путевима (161, 162). До сада није постигнута сагласност које су граничне вредности ИОС-а које могу оценити ниво промена у малим дисајним путевима. Фреквенца смањеног протока у малим дисајним путевима у експерименталној групи је била 9.5% (9), у другој контролној групи је била 75% (24) и у групи без болести је била 6.2%; разлог за малу учесталост у Е групи је њена хомогеност јер су у истраживање укључени само непушачи, и уочавамо да се асимптоматске промене у малим дисајним путевима могу дешавати и код здравих непушача. Италијански аутори су на узорку од 100 морнара испитивали промене у малим дисајним путевима код пацијената са АР и

имали су у једној студији 17 а у другој 28 испитаника са абнормалним вредностима FEF25/75 (255 (256)), што је нешто више него у нашој студији.

Доказана је статистички значајна разлика средњих вредности параметара спирометрије која указују на промену у малим дисајним путевима између групе испитаника са АР са и без БХР, док разлика између вредности параметара ИОС-а исте две групе није доказана, осим између вредности 1Rrs5. Затим су компариране вредности ИОС-а које су пратиле вредности FEF50 испод 65% од предвиђене, упоређиване су вредности групе испитаника са АР и групе асматицара, доказана је разлика између вредности 1Rrs5, 1Rrs5-Rrs20 док између вредности 1Xrs5, 1Fres и 1AX није доказана разлика, што наведена два параметра ИОС-а чини осетљивим за процену промена у малим дисајним путевима, слично је објављено и код других аутора (262). Корелација између два метода била је значајно висока нарочито између FEF50, FEF25/75 и вредности 1Rrs5-Rrs20, 1Xrs5, 1Fres и 1AX, што показује да је ИОС снажно корелирао са спирометријом и истозначно може да детектује промене у малим дисајним путевима као златни стандард. Јамагучи и сар. (*Yamaguchi et al.*) су упоређивали екстрафине честице беклометазон пропионата (200 µg) са грубим честицама беклометазон дипропионата (400 µg) током 12 недеља код пацијената са перзистентном астмом; доказано је значајно побољшање Rrs5-Rrs20 (50%) код пацијената који су добијали препарат са екстрафиним честицама, тако да је ово истраживање показало да вредности параметра Rrs5-Rrs20 преко 0.03 kPa/(l/s) указују на дисфункцију у малим дисајним путевима (257). Андерсон и сар. (*Anderson et al.*) су импулсном осцилометријом процењивали преваленцу дисфункције у малим дисајним путевима на узорку од 368 пацијената који су лечени према смерницама Британског торакалног удружења (*British Thoracic Society* - BTS) и дефинисали су абнормалне вредности периферног отпора у дисајним путевима за параметар Rrs5-Rrs20 који је након лечења био већи од 0.03 kPa/(l/s) код 65% испитаника (258). Ши и сар. (*Shi et al.*) су у студији код деце доказали значајну разлику између контролисаних и неконтролисаних астме спирометријски (FEF25/75% и FEV1/FVC) и вредностима импулсне осцилометрије периферне резистанце (Rrs5-Rrs20) и астма индекса (AX), и показали су абнормалне вредности периферне резистанце (Rrs5-Rrs20 >0.15 kPa/(l/s)) и астма индекса (AX >0.93 kPa/l) које су указале на контролу болести код 83% испитаника, а код 85% испитаника на

неконтролисану болест. (259). Родригез и сар. (*Rodriguez et al.*) су на узорку од 112 деце Хиспано-Американаца и Англо-Американаца са астмом и без ње, испитивали сензитивност и специфичност параметара импулсне осцилометрије код постављања дијагнозе астме, пратили су вредности параметара Rrs5, Rrs5-Rrs20, AX, Fres и eRIC (*extended Resistor Inductor Capacitor - eRIC*), испитаници су били подељени у 4 групе: здраве, са могућим оштећењем малих дисајних путева, са оштећењем малих дисајних путева и са астмом; ово истраживање је потврдило да Голдманов индекс (AX) има добар капацитет у постављању дијагнозе астме (260). Будевин и сар. (*Boudewijn et al.*) су процењивали функцију малих дисајних путева спирометријом и импулсном осцилометријом, Борговом скалом и за време метилхолинског теста, код 15 асимптоматичних пацијената са БХР, 15 пацијената са астмом и код 15 здравих особа, базична мерења између испитиваних група показала су више вредности Rrs5-Rrs20 и ниже вредности X5 код асматицара него код асимптоматичних са БХР-ом, док је за време метахолинског теста била израженија дисфункција у малим дисајним путевима код асматицара него код асимптоматичних испитаника са БХР-ом (261). Манохаран и сар. (*Manoharan et al.*) су у свом истраживању за процену дисфункције у малим дисајним путевима узели граничне вредности спирометријског параметра FEF25/75 испод 70% од предвиђене, а граничне вредности Rrs5-Rrs20 преко 0.07 kPa/(1/s) као параметра импулсне осцилометрије (262). Шипоф-Годарт и сар. (*Schiphof-Godart et al.*) су објавили истраживање на узорку од 1.578 испитаника са астмом које су поделили у три групе, базиране на њиховом постбронходилататорном FEF50, и селектиране на испитанике са дисфункцијом и без дисфункције у малим дисајним путевима; мерене су вредности параметара спирометрије и импулсне осцилометрије FEF50 и Rrs5-Rrs20, а дисфункција у малим дисајним путевима је дефинисана преко доњег лимита норме (*Low limit of normal - LLN*) FEF50 (45%) и путем Rrs5-Rrs20 (> 0.10 kPa/L/s), а гранична вредност (*cut-off*) Rrs5-Rrs20 је изведена на основу 90% испитаника који су имали вредност преко 0.10 kPa/L/s (263). Наведене студије су приказале сву шароликост граничних вредности у процени функције малих дисајних путева. Ципранди и сар. (*Ciprandi et al.*) су испитивали групу (121) пацијената са перзистентним ринитисом који су имали бронхијалну хиперреактивност (БХР) без бронхијалних симптома, а 65 (53.7%) пацијената је имало умањене вредности

FEV25/75 које су значајно корелирале са степеном БХР и симптомима назалне опструкције, ова студија је указала да FEF25/75 може да укаже на рано оштећење бронхија (264).

Базичне вредности импулсне осцилометрије код испитаника са АР и БХР без симптома разликују се у односу на здраву популацију и оболеле од астме, што овај метод чине осетљивим у процени асимптоматске БХР. Сви праћени параметри импулсне осцилометрије групе пацијената са асимптоматском БХР, који се разликују у односу на контролне групе, могу да осликавају промене у проксималним и дисталним деловима трахеобронхијалног система. Тако средње вредности Zrs5, Rrs5, Rrs20, Xrs5, Fres, AX значајно се разликују од вредности истих параметара групе здравих и групе асматицара, за разлику од спирометријских вредности које се односе само на параметре 1FVC и 1FEV1, што значи да импулсна осцилометрија као метод може код пацијената са АР и асимптоматском БХР покривати процену целог дисајног пута, за разлику од класичне методе. Параметри импулсне осцилометрије Zrs5a, Zrs5, Rrs5a, Rrs5, Rrs20a, Rrs20 разликују се између испитаника са алергијским ринитисом са и без БХР што је довољно да се процени физиолошки цео дисајни пут, са друге стране спирометријски само се разликују вредности параметара који покривају мале дисајне путеве.

Умерена корелативност унутар групе болесника са алергијским ринитисом и БХР и снажна корелација два метода у групи болесника са астмом такође показује да ИОС може да детектује патофизиолошке процесе у целом дисајном путу као компатибилни метод конвенционалном тестирању.

Приказана анализа базичних мерења импулсне осцилометрије и поређење са спирометријским тестовима није до сада приказана у студији која је дизајнирана као наша.

Сензитивност и специфичност импулсне осцилометрије као новог метода даје наду да ће у будућности постати конвенционални метод и бити велика подршка спирометријском методу. Главни циљ ове студије био је да се покаже сензитивност и специфичност ИОС-а према спирометрији током мерења плућне функције. На основу радова Мароте и сар. (*Marotta et al.*) и на предлог конструктора Ханс Јурген Смиа (*Hans Jurgen Smith*) узете су „cut off“ вредности Rrs5 за доказивање БХР-а (183, 199). Сензитивност Rrs5 за доказивање БХР код пацијената са АР је 82.14%, а

специфичност је 36.0%. Сензитивност F_{res}-а за потврду БХР-а код испитаника са АР је 85.7%, док је специфичност 28%. Овако висока сензитивност оба параметра указују да стварно могу да докажу БХР путем БПТ код пацијената са АР у наведеном проценту, а да су слаби предиктори да искључе БХР. На основу наведених аутора и предлога конструктора узете су „cut off“ вредности за R_{rs5} и F_{res} за процену БДТ. Сензитивност R_{rs5} за процену БДТ код пацијената са АР је 75%, а специфичност је 42.86%, према R_{rs5} може да докаже бронхијалну реактивност код пацијената са АР у наведеном проценту, али је слаб за искључивање БХР код испитаника са АР. Резонантна фреквенца код процене БДТ има сензитивност 53.13%, а специфичност је 57.14 % што указује да нема ту снагу као R_{rs5} да докаже БХР код пацијената са АР. И код других аутора је представљена слична процена сензитивности и специфичности параметара ИОС-а.

Шулце и сар. (*Schulze et al.*) су процењивали спирометрију и импулсну осцилометрију током бронхопровокативног тестирања метилхолином, показало се као комбинација са добром сензитивношћу и специфичношћу повећање R_{rs5} за 45.2% и умањење X_{rs5} за -0.69 kPa/(l/s) са редукцијом FEV₁ за 20%; тако ИОС детектује БХР код 70-80% пацијената који су одговорили позитивно на бронхопровокативно тестирање. За време бронхопровокативног теста одговор R_{rs5} је претходио умањењу FEV₁ од 20% (265). Комаров и сар (*Komarow et al.*) су код деце просечне старости 7 година у клиничкој студији испитивали сензитивност ИОС-а у односу на спирометрију путем бронходилататорног теста упоређујући групу са астмом и групу без астме, доказана је разлика промена параметара R_{rs5}, R_{rs10} (резистанца на 10 Hz), X_{rs5}, АХ, док није уочена разлика између спирометријских промена, док је резистанца на 5 Hz имала високу сензитивност (0,73) и малу специфичност (0,34), а реактанса на 5 Hz је имала малу сензитивност (0,59) и специфичност за X_{rs5} (0,31) што је слично нашим резултатима (266). Шин и сар. (*Shin et al.*) су истраживали бронходилататорни одговор између предшколске деце са астмом и здраве деце, доказали су да је након инхалације салбутамола било значајне разлике између промена параметара и ИОС-а осим код резонантне фреквенце, приказана је висока сензитивност (0,92) и лоша специфичност (0,52) R_{rs5} према FEV₁ (Δ FEV₁ \geq 5.3% или Δ R_{rs5} \geq 15.6%) (267). Ли и сар (*Li et al.*) су процењивали значај бронходилататорног теста са ИОС-ом код пацијената са астмом

и ХОБП, у групи асматицара Rrs5 према FEV1 показао је високу сензитивност (0,72) и слабију специфичност (0,61), док у групи пацијената са ХОБП Rrs5 приказао је слабију сензитивност и специфичност (268).

У дискусији студије приказана су и објашњена сва мерења и статистичке анализе које су представиле значај импулсне осцилометрије у доказивању бронхијалне хиперреактивности код пацијената са перзистентним алергијским ринитисом и на оригиналан начин компарирале метод мерења респираторне импеданце са конвенционалним мерењима плућне функције, маркерима инфламације у дисајним путевима и субјективном проценом тежине алергијског ритниса.

6. ЗАКЉУЧЦИ

1. Висока учесталост БХР код пацијената са перзистентним АР.
2. Висока осетљивост и слаба специфичност импулсне осцилометрије у односу на спирометрију код БДТ код пацијената са асимптоматском БХР.
3. Висока осетљивост и слаба специфичност импулсне осцилометрије у односу на спирометрију код БПТ код пацијената са асимптоматском БХР.
4. Вредност импулсне осцилометрије ($Rrs5$) разликује се према интензитету БХР и нивоима PC20 хистамина за разлику од спирометрије.
5. Вредности $Rrs5$ се разликују према нивоима субјективне процене АР за разлику од спирометрије код пацијената са асимптоматском БХР.
6. Вредност броја еозинофила у крви нема значајну колерацију у односу на мерења импулсне осцилометрије код пацијената са АР.
7. Вредност укупног имуноглобулина Е нема значајну корелацију у односу на мерења импулсне осцилометрије код пацијената са АР.
8. Вредности импулсне осцилометрије значајно корелирају са спирометријом у процени промена у малим дисајним путевима.
9. Базичне вредности импулсне осцилометрије код пацијената са асимптоматичном БХР се разликују у односу на оболеле од астме и здраве испитанике.
10. Вредности ИОС-а у односу на спирометрију показују снажну корелативност код испитаника са АР без БХР и слабу корелацију у групи АР са БХР.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Susan Standring, ed. (2009). Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. expert consult. Illustrated by Richard E. M. Moore (40 ed.). Churchill Livingstone.
2. Guyton AC. Medicinska fiziologija. John Edward Hall 2006. Medicinska naklada
3. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Allergic Rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen. Allergy 2008 Apr; 63 Suppl 86:8-160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
4. Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Potts J, Sunyer J, Janson C et al. Change in prevalence of IgE sensitization and mean total IgE with age and cohort. J Allergy Clin Immunol 2005; 116:675-682
5. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J 2004; 24:758-764
6. Kaiser R, Schindler C, Kunzli N, Ackermann-Lieblich U, Heeb D, Medici TC et al. Use of transition probabilities to estimate the effect of smoking on the duration of episodes of respiratory symptoms in diary data: the Swiss study on air pollution and lung diseases in adults (SAPALDIA). Am J Epidemiol 1998; 148:600-608
7. Asher MI, Weiland SK. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. Clin Exp Allergy 1998; 5:52-66
8. Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. Clin Exp Allergy 2005; 35:728-32
9. Ciprandi G, Quaglini S, Giunta V, Cirillo I. Assessment of the bronchodilation test by visual analog scale in the selection of patients with rhinitis for screening spirometry. J Investig Allergol Clin Immunol 2010; 20(5):419-424
10. Bousquet PJ, Combescure C, Klossek JM, Daures JP, Bousquet J. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis J Allergy Clin Immunol 2009; 123:1349-54
11. Clement PA, Gordts F. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. Rhinology 2005; 43:169-179
12. Ragab SM, Lund VJ, Saleh HA, Scadding G. Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy. Allergy 2006;61:717-724

-
13. Litvyakova LI, Baraniuk JN. Nasal provocation testing: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:355–364; quiz 64-65
 14. Kurz T, Altmueller J, Strauch K, Ruschendorf F, Heinzmann A, Moffatt MF et al. A genome-wide screen on the genetics of atopy in a multiethnic European population reveals a major atopy locus on chromosome 3q21.3. *Allergy* 2005 Feb; 60(2):192-9
 15. Stazi MA, Sampogna F, Montagano G, Grandolfo ME, Couilliot MF, Annesi-Maesano I. Early life factors related to clinical manifestations of atopic disease but not to skin-prick test positivity in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 2002 Apr; 13(2): 105-12
 16. Boulet LP, Turcotte H, Laprise C, Lavertu C, Bedard PM, Lavoie A et al. Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma. *Clin Exp Allergy* 1997; 27(1):52-9
 17. Malo JL. Future advances in work-related asthma and the impact on occupational health. *Occup Med (Lond)* 2005 Dec; 55(8):606-11
 18. Marogna M, Massolo A, Berra D, Zanon P, Chiodini E, Canonica GW et al. The type of sensitizing allergen can affect the evolution of respiratory allergy. *Allergy* 2006; 61:1209-1215
 19. Spieksma FT. Domestic mites from an acarologic perspective. *Allergy* 1997; 52:360-368
 20. Simpson A, Green R, Custovic A, Woodcock A, Arruda LK, Chapman MD. Skin test reactivity to natural and recombinant *Blomia* and *Dermatophagoides* spp. Allergens among mite allergic patients in the UK. *Allergy* 2003; 58:53-56
 21. Collo MJ, Stewart GA, Thompson PJ. House dust acarofauna and Der pI equivalent in Australia: the relative importance of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Euroglyphus maynei*. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:225-230
 22. Collo MJ. A review of the biology and allergenicity of the house-dust mite *Euroglyphus maynei*. *Exp Appl Acarol* 1991; 11:177-198
 23. Arbes SJ Jr, Cohn RD, Yin M, Muilenberg ML, Burge HA, Friedman W et al. House dust mite allergen in US beds: results from the first national survey of lead and allergens in housing. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:408-414

-
24. Charpin D, Kleisbauer JP, Lanteaume A, Razzouk H, Vervloet D, Toumi M et al. Asthma and allergy to house-dust mites in populations living in high altitudes. *Chest* 1988; 93:758-761
 25. Valdivieso R, Iraola V, Estupinan M, Fernandez-Caldas E. Sensitization and exposure to house dust and storage mites in high-altitude areas of Ecuador. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:532-538
 26. Todo-Bom A, Tavares B. Aerobiology and allergenic pollens. *Allerg Immunol (Paris)* 2004; 36:189-190
 27. Davies JM, Bright ML, Rolland JM, O Hehir RE. Bahia grass pollen specific IgE is common in seasonal rhinitis patients but has limited crossreactivity with ryegrass. *Allergy* 2005; 60:251-255
 28. Laaidi M, Laaidi K, Besancenot JP, Thibaudon M. Ragweed in France: an invasive plant and its allergenic pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91:195-201
 29. Colombo P, Bonura A, Costa M, Izzo V, Passantino R, Locorotondo G et al. The allergens of *Parietaria*. *Int Arch Allergy Immunol*, 2003; 130:173-179
 30. Ghunaim N, Wickman M, Almqvist C, Soderstrom L, Ahlstedt S, van Hage M. Sensitization to different pollens and allergic disease in 4-yearold Swedish children. *Clin Exp Allergy* 2006; 36:722-727
 31. Liccardi G, D Amato M, D Amato G. Oleaceae pollinosis: a review. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 111:210-217
 32. Enrique E, Cistero-Bahima A, Bartolome B, Alonso R, San Miguel-Moncin MM, Bartra J et al. *Platanus acerifolia* pollinosis and food allergy. *Allergy* 2002; 57:351-356
 33. Charpin D, Calleja M, Lahoz C, Pichot C, Waisel Y. Allergy to cypress pollen. *Allergy* 2005; 60:293-301
 34. Iacovacci P, Afferni C, Barletta B, Tinghino R, Di Felice G, Pini C et al. *Juniperus oxycedrus*: a new allergenic pollen from the Cupressaceae family. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:755-761
 35. Guerin B, Kanny G, Terrasse G, Guyot JL, Moneret-Vautrin DA. Allergic rhinitis to thuja pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110:91-94

-
36. Ganbo T, Hisamatsu K, Inoue H, Kitta Y, Nakajima M, Goto R, et al. Detection of specific IgE antibodies to Japanese cypress pollen in patients with nasal allergy: a comparative study with Japanese cedar. *Auris Nasus Larynx* 1995; 22:158-164
 37. Ramirez DA. The natural history of mountain cedar pollinosis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:88-93
 38. Gordon S. Allergy to furred animals. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:479-488
 39. Andersson M, Downs S, Mitakakis T, Leuppi J, Marks G. Natural exposure to *Alternaria* spores induces allergic rhinitis symptoms in sensitized children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14:100-105
 40. Katz Y, Verleger H, Barr J, Rachmiel M, Kiviti S, Kuttin ES. Indoor survey of moulds and prevalence of mould atopy in Israel. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:186-192
 41. Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Burney P. The association of age, gender and smoking with total IgE and specific IgE. *Clin Exp Allergy* 1995; 25:1083-1091
 42. Baldo BA, Baker RS. Inhalant allergies to fungi: reactions to bakers yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) and identification of bakers yeast enolase as an important allergen. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988; 86:201-208
 43. Lindgren L, Wahlgren CF, Johansson SG, Wiklund I, Nordvall SL. Occurrence and clinical features of sensitization to *pityrosporum orbiculare* and other allergens in children with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1995; 75:300-304
 44. Seuri M, Husman K, Kinnunen H, Reiman M, Kreuz R, Kuronen P et al. An outbreak of respiratory diseases among workers at a waterdamaged building- a case report. *Indoor Air* 2000; 10:138-145
 45. Symington IS, Kerr JW, McLean DA. Type I allergy in mushroom soup processors. *Clin Allergy* 1981; 11:43-47
 46. Bahna SL, Heiner DC. Cows milk allergy: pathogenesis, manifestations, diagnosis and management. *Adv Pediatr* 1978; 25:1-37
 47. Hourihane J, Kilburn S, Dean P, Warner J. Clinical characteristics of peanut allergy. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:634-639
 48. Bousquet J, Bjorksten B, Bruijnzeel-Koomen CA, Huggett A, Ortolani C, Warner JO et al. Scientific criteria and the selection of allergenic foods for product labeling. *Allergy* 1998; 53(Suppl 47):3-21

-
49. Poole JA, Rosenwasser LJ. The role of immunoglobulin E and immune inflammation: implications in allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5:252-258
 50. Punnonen J, Aversa G, Vanderkerckhove B, Roncarolo M-G, de Vries JE. Induction of isotype switching and Ig production by CD5+ and CD10+ human fetal. Bcells *J Immunol* 1992; 148:3398-3404
 51. Romagnani S. Regulatory T-cells: which role in the pathogenesis and treatment of allergic disorders? *Allergy* 2006; 61:3-14.
 52. Cameron L, Hamid Q, Wright E, Nakamura Y, Christodoulopoulos P, Muro S et al. Local synthesis of epsilon germline gene transcripts, IL-4, and IL-13 in allergic nasal mucosa after ex vivo allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:46-52
 53. Menz G, Ying S, Durham SR, Corrigan CJ, Robinson DS, Hamid Q, et al. Molecular concepts of IgE initiated inflammation in atopic and nonatopic asthma. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 45):15-21
 54. Kay AB. Allergy and allergic diseases. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344:109-113
 55. Pichavant M, Charbonnier AS, Taront S, Bricet A, Wallaert B, Pestel J et al. Asthmatic bronchial epithelium activated by the proteolytic allergen Der p 1 increases selective dendritic cell recruitment. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:771-778
 56. King C, Brennan S, Thompson PJ, Stewart GA. Dust mite proteolytic allergens induce cytokine release from cultured airway epithelium. *J Immunol* 1998; 161:3645-3651
 57. Reed CE, Kita H. The role of protease activation of inflammation in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114:997-1008
 58. Pawankar R. Mast cells in allergic airway disease and chronic rhinosinusitis. *Chem Immunol Allergy* 2005; 87:111-129
 59. Sergejeva S, Malmhall C, Lotvall J, Pullerits T. Increased number of CD34+ cells in nasal mucosa of allergic rhinitis patients: inhibition by a local corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:34-38
 60. Eliashar R, Levi-Schaer F. The role of the eosinophil in nasal diseases. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 13:171-175
 61. Wilson SJ, Lau L, Howarth PH. Inflammatory mediators in naturally occurring rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:220-227

-
62. Volovitz B, Welliver RC, De-Castro G, Krystofik DA, Ogra PL. The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease. *Pediatr Res* 1988; 24:504-507.
63. Rasp G, Thomas PA, Bujia J. Eosinophil inflammation of the nasal mucosa in allergic and non-allergic rhinitis measured by eosinophil cationic protein levels in native nasal fluid and serum. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:1151-1156
64. EAACI. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48(Suppl 14):48-82
65. Bousquet J, Heinzerling L., Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67:18-24
66. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint task force on practice parameters for the diagnosis and treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75:543-625
67. Bousquet PJ, Burbach G, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C et al. GA2LEN skin test study III: minimum battery of test inhalent allergens needed in epidemiological studies in patients. *Allergy* 2009; 64:1656-1662
68. van Aalderen WM, Postma DS, Koeter GH, de Monchy JG, Knol K. Adrenergic response in children with asthma on exogenous stimuli. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:996-1002
69. Oppenheimer JJ, Nelson HS. Seasonal variation in immediate skin test reactions. *Ann Allergy* 1993; 71:227-229
70. Hill SL III, Krouse JH. The effects of montelukast on intradermal wheal and flare. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129:199-203
71. Dykewicz MS, Fineman S. Executive summary of Joint Task Force. Practice parameters on diagnosis and management of rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:463-468
72. Pastorello EA, Incorvaia C, Pravettoni V, Marelli A, Farioli L, Ghezzi M. Clinical evaluation of CAP System and RAST in the measurement of specific IgE. *Allergy* 1992; 47:463-466

-
73. Wuthrich B, Schindler C, Leuenberger P, Ackermann-Lieblich U. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). Swiss study on air pollution and lung diseases in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106:149-156
74. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wuthrich B et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss study on air pollution and lung diseases in adults. *Allergy* 1998; 53:608-613
75. Droste JH, Kerhof M, de Monchy JG, Schouten JP, Rijcken B. Association of skin test reactivity, specific IgE total IgE and eosinophils with nasal symptoms in a communitybased population study. The Dutch ECRHS Group. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:922-932
76. Zetterstrom O, Johansson SG. IgE concentrations measured by PRIST in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy. A diagnostic approach. *Allergy* 1981; 36:537-547
77. Chinoy B, Yee E, Bahna SL. Skin testing versus radioallergosorbent testing for indoor allergens. *Clin Mol Allergy* 2005; 3:4
78. Feng CF, Mille MD, Simon RA. The united allergic airway: Connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012; 26, 187–190. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3762
79. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1171-83
80. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Matheson MC, Jenkins MA, Wharton CL et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. *Allergy Clin Immunol* 2007 Oct; 120(4):863-9
81. Bousquet J, Jacquot W, Vignola AM, Bachert C, Van Cauwenberge P. Allergic rhinitis: a disease remodeling the upper airways? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:43-49
82. Bachert C, Vignola AM, Gevaert P, Leynaert B, Van Cauwenberge P, Bousquet J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24:19-43

-
83. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108, Suppl 5
84. Emelyanov A, Fedoseev G, Sergeeva G, Ivanova N, Zibrina T, Zukanova I et al. The prevalence of asthma and allergic rhinitis among adults in St. Petersburg, Russia. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Febr; 113, No2: S321
85. Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, Leger D, Rugina M, Pribil C, et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:728-732
86. Leynaert B, Bousquet J, Henry C, Liard R, Neukirch F. Is bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men? A populationbased study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1413-1420
87. Sotomayor H, Badier M, Vervloet D, Orehek J. Seasonal increase of carbachol airway responsiveness in patients allergic to grass pollen. Reversal by corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:56-58
88. Cuttitta G, Cibella F, La Grutta S, Hopps MR, Bucchieri S, Passalacqua G et al. Non-specific bronchial hyper-responsiveness in children with allergic rhinitis: relationship with the atopic status. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14:458-463
89. Kulig M, Klettke U, Wahn V, Forster J, Bauer CP, Wahn U. Development of seasonal allergic rhinitis during the first 7 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:832-839
90. von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998; 351:862-866
91. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician- diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994; 94: 895-901
92. Settipane RJ, Settipane GA. IgE and the allergy-asthma connection in the 23-year follow-up of Brown University students. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21:221-225
93. Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, Nepper-Christensen S, Backer V. Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective followup study. *Chest* 2006; 129:309-316

-
94. Brown JL, Behndig AF, Sekerel BE, Pourazar J, Blomberg A, Kelly FJ et al. Lower airways inflammation in allergic rhinitis: a comparison with asthmatics and normal controls. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:688-695
95. Chakir J, Laviolette M, Turcotte H, Boutet M, Boulet LP. Cytokine expression in the lower airways of nonasthmatic subjects with allergic rhinitis: influence of natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:904-910
96. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, White R, Vic P, Godard P, et al. Asthma: a disease remodeling the airways. *Allergy* 1992; 47:3-11
97. Bousquet J, Jeffery P, Busse W, Johnson M, Vignola A. Asthma: from bronchospasm to airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:1720-1745
98. Vignola AM, Kips J, Bousquet J. Tissue remodeling as a feature of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:1041-1053
99. Crimi E, Milanese M, Oddera S, Mereu C, Rossi GA, Riccio A, et al. Inflammatory and mechanical factors of allergen-induced bronchoconstriction in mild asthma and rhinitis. *J Appl Physiol* 2001; 91:1029-1034
100. Anto JM, Sunyer J. Thunderstorms: a risk factor for asthma attacks [editorial; comment]. *Thorax* 1997; 52:669-670
101. Knox RB. Grass pollen, thunderstorms and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:354-359.
102. Suphioglu C, Singh MB, Taylor P, Bellomo R, Holmes P, Puy R et al. Mechanism of grass-pollen-induced asthma. *Lancet* 1992; 339:569-572
103. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, Kleinjan A, McEuen AR, Walls AF, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:858-865.
104. Bonay M, Neukirch C, Grandsaigne M, Lecon-Malas V, Ravaud P, Dehoux M et al. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. *Allergy* 2006; 61:111-118
105. Braunstahl GJ, Hellings PW. Allergic rhinitis and asthma: the link further unraveled. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:46-51

-
106. Sehmi R, Baatjes AJ, Denburg JA. Hemopoietic progenitor cells and hemopoietic factors: potential targets for treatment of allergic inflammatory diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2003; 2:271-278
107. Wallaert B, Janin A, Lassalle P, Copin MC, Devisme L, Gosset P et al. Airway-like inflammation of minor salivary gland in bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:802-809
108. Wallaert B, Desreumaux P, Copin MC, Tillie I, Benard A, Colombel JF et al. Immunoreactivity for interleukin 3 and 5 and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor of intestinal mucosa in bronchial asthma. *J Exp Med* 1995;182:1897-1904
109. Denburg JA, Woolley M, Leber B, Linden M, O_Byrne P. Basophil and eosinophil differentiation in allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1135-1141
110. KleinJan A, Godthelp T, van- Toornenbergen A, Fokkens W. Production and detection of (specific) IgE in nasal B-cells and plasma cells of allergic rhinitis patients. *Eur Respir J.* 2000;15:491-497
111. Abkowitz JL, Robinson AE, Kale S, Long MW, Chen J. Mobilization of hematopoietic stem cells during homeostasis and after cytokine exposure. *Blood* 2003;102:1249-1253
112. Togias A, Windom H. The impact of nasal function and dysfunction on the lower airways. In: Corren J, Togias A, Bousquet J, Lenfant C, editors. *Upper and lower respiratory disease lung biology in health and disease*, Vol. 181. NY: Marcel Dekker, 2004:53-86
113. Stanley PJ, Wilson R, Greenstone MA, Mackay IS, Cole PJ. Abnormal nasal mucociliary clearance in patients with rhinitis and its relationship to concomitant chest disease. *Br J Dis Chest* 1985; 79:77-82.
114. Millqvist E, Johansson A, Bende M, Bake B. Effect of nasal air temperature on FEV1 and specific airways conductance. *Clin Physiol* 2000; 20:212-217.
115. Eccles R, Windom H. Upper airway reflexes and involvement of the lower airways. In: Corren J, Togias A, Bousquet J, Lenfant C, editors. *Upper and lower respiratory disease lung biology in health and disease*, Vol. 181. NY: Marcel Dekker, 2004:87-99.

-
116. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:57-62
117. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:415-419
118. National Heart Lung and Blood Institute N. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHBLI/WHO workshop. 2015
119. Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. Global Initiative for Asthma (GINA) program: the global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59:469-478
120. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12:315-35
121. Variations in the prevalence of respiratory, self-reported asthma attacks and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9:687-95
122. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Dec; 104(6):1139-46
123. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008 Sep 20; 372(9643):1107-19. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X
124. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006 Nov 23; 355(21):2226-35
125. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012 May 4; 18(5):716-25. doi: 10.1038/nm.2678
126. Levine SJ, Wenzel SE. Narrative review: the role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. *Ann Intern Med* 2010 Feb 16; 152(4):232-7. doi: 10.7326/0003-4819-152-4-201002160-00008
127. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2013 Jan; 13(1):9-22. doi: 10.1038/nri3341.

-
128. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009 Mar 5; 360(10):985-93. doi: 10.1056/NEJMoa0805435
129. Lloyd CM, Hessel EM. Functions of T cells in asthma: more than just T(H)2 cells. *Nat Rev Immunol* 2010 Dec; 10(12):838-48. doi: 10.1038/nri2870
130. Lambrecht BN, Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet*. 2010 Sep 4; 376(9743):835-43. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61226-3
131. Yang M, Kumar RK, Hansbro PM, Foster PS. Emerging roles of pulmonary macrophages in driving the development of severe asthma. *J Leukoc Biol* 2012 Apr; 91(4):557-69. doi: 0.1189/jlb.0711357
132. Macdowell AL, Peters SP. Neutrophils in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007 Nov; 7(6):464-8
133. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev* 2011 Jul; 242(1):31-50. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01020.x
134. Scanlon ST, McKenzie AN. Type 2 innate lymphoid cells: new players in asthma and allergy. *Curr Opin Immunol* 2012 Dec; 24(6):707-12. doi: 10.1016/j.coi.2012.08.009
135. Macdowell AL, Peters SP. Neutrophils in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007 Nov; 7(6):464-8.
136. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998 Dec; 50(4):515-96.
137. Fanta CH. Asthma. *N Engl J Med* 2009 Mar 5; 360(10):1002-14. doi: 10.1056/NEJMra0804579
138. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 2008 Nov; 118(11):3546-56. doi: 10.1172/JCI36130
139. Nelson HS. Prospects for antihistamines in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003 Oct; 112(Suppl 4):S96-100
140. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasemann H et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest* 2010 Sep; 138(3):682-92. doi: 10.1378/chest.09-2090

-
141. Basinski TM, Holzmann D, Eiwegger T, Zimmermann M, Klunker S, Meyer N et al. Dual nature of T cell-epithelium interaction in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(1):74-80. e71-78
142. Akdis CA: Allergy and hypersensitivity: mechanisms of allergic disease. *Curr Opin Immunol* 2006; 18(6):718-726
143. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Sep; 128(3):451-62; quiz 463-4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.047
144. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011 May 26; 364(21):2006-15. doi: 10.1056/NEJMoa1014350
145. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Feb; 127(2):355-60. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.037
146. Duong HT, Erzurum SC, Asosingh K. Pro-angiogenic hematopoietic progenitor cells and endothelial colony-forming cells in pathological angiogenesis of bronchial and pulmonary circulation. *Angiogenesis* 2011 Dec; 14(4):411-22. doi: 10.1007/s10456-011-9228-y
147. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010 Dec 2; 363(23):2233-47. doi: 10.1056/NEJMra0910061
148. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011 May 26; 364(21):2006-15. doi: 10.1056/NEJMoa1014350
149. Major-Zoričić Z. Hiperreaktibilitet tyraheobronhijalnog stabla i nespecifični bronhoprovokativni testovi. *Saopštenja* 1991; Vol 29, No 3-4:213-221
150. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer H, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD et al. Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report working party standardization of lung function tests European community for steel and coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993 Mar; 16:53-83

-
151. Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. *Allergy* 2004 Nov; 59(11):1139-52
152. Marks GB, Colquhoun JR, Girgis ST et al. Thunderstorm underflow preceding epidemics of asthma spring and summer. *Thorax* 2001; 56: 468-71
153. Antosova M, Strapkova A, Plevkova J. Bronchial hyperreactivity: pathogenesis and treatment options. *OJMIP* 2011 Nov; 1: 43-51. doi:10.4236/ojmip.2011.13007
154. Grbac I, Martinac S, Šokočević M, Rončević S, Petrič V, Stančić V. The pathogenesis of bronchial hyperreactivity in patients with allergic rhinitis. *Acta Clinica Croatica* 2003; 42: 69-74
155. Postma DS, Koopelman GH, Meyers DA. The genetics of atopy and airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: S118-S123
156. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 450-463. doi:10.1067/mai.2003.169
157. Schmidt D. Human isolated airways: An *in vitro* model for the investigation of airway smooth muscle physiology and its pharmacological modulation. Thesis 2001. Leiden, Leiden University
158. Laprise C, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: A three-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 403-409
159. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:44-50
160. Levy ML, Quanjer PH, Booker R, et al. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG) document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP) and Education for Health. *Prim Care Respir J* 2009; 18:130-47
161. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319-38
162. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948-68
163. Eid N, Yandell B, Howell L, Eddy M, Sheikh S. Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma? *Pediatrics* 2000; 105:354-8

-
164. Siersted HC, Hansen HS, Hansen NC, Hyldebrandt N, Mostgaard G, Oxhøj H. Evaluation of peak expiratory flow variability in an adolescent population sample. The Odense Schoolchild Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 Mar; 149(3 Pt 1):598-603
165. Guyatt GH, Townsend M, Nogradi S, Pugsley SO, Keller JL, Newhouse MT. Acute response to bronchodilator, an imperfect guide for bronchodilator therapy in chronic airflow limitation. *Arch Intern Med* 1988; 148:1949-1952
166. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999; 353:758
167. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1324-43
168. Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax* 2012; 67:718-26
169. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:59-99
170. Brouwer AF, Brand PL. Asthma education and monitoring: what has been shown to work. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9:193-9
171. Reddel K, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jul; 180(1):59-99. doi: 10.1164/rccm.200801-060ST
172. Crapo RO, Casaburi R, Coates A, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Jan; 161(1):309-29

-
173. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 May; 187(9):1016-27. doi: 10.1164/rccm.201303-0437ST
174. Anderson SD, Smith CM, Rodwell LT, du Toit JI, Riedler J, Robertson CF. The use of non-isotonic aerosol for evaluating bronchial hyperresponsiveness, provocative challenge procedures. Edited by Sheldon Spector Marcel Dekker New York, 1995
175. Ninković M. Radojičić M. Standardizacija bronhoprovoakacijskog testa sa histaminom. *Vojnosanit Pregl* 1988; 45(5):350-352
176. Van Schoor J, Joos GF, Pauwels RA. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. *Eur Respir J* 2000; 16(3):514-33
177. Meer G, Marks GB, Postma DS. Direct or indirect stimuli for bronchial challenge testing: what is the relevance for asthma epidemiology? *Clin Exp Allergy* 2004; 34(1):9-16
178. Borges MC, Ferraz E, Vianna EO. Bronchial provocation tests in clinical practice. *Sao Paulo Med J* 2011; 129(4):243-9
179. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003; 21(6):1050-68
180. DuBois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol* 1956; 8:587-594
181. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K et al; ERS Task Force on respiratory impedance measurements. ERS Task Force. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 2003; 22:1026-1041. doi: 10.1183/09031936.03.00089403
182. Vogel J, Smidt U. Impulse oscillometry: Analysis of lung mechanics in general practice and the clinic, epidemiology and experimental research. Verlagsgroupe GmbH, Grakfurt am Main, 1994
183. H.J.Smith, J.Vogel, J.Arnold, R.Eichler, Impulse oscillometry for early diagnosis of obstructive airway disease. Special Edition IOS, Jaeger, Copyright, May 1997

-
184. Smith H, Reinhold P, Goldman M. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur Respir Mon* 2005; 31:72-105
185. Koruga D. Implsnna oscilometrija u medicini kao nov metod ispitivanja. *Pneumon* 2005; 42:75-79
186. Goldman MD. Clinical application of forced oscillation. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14(5): 341-50. doi:10.1006/pupt.2001.0310
187. Bickel S, Popler J, Lesnick B and Eid N. Impulse Oscillometry Interpretation and Practical Applications *Chest* 2014; 146 (3):841-847; doi: 10.1378/chest.13-1875
188. Shi Y, Aledia AS, Tatavoosian AB, Vijayalakshmi C, Galant SP, Georg SC. Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:671-8
189. Tomalak W, Czajkowska M, Radliński J. Application of impulse oscillometry in respiratory system evaluation in elderly patients. *Pneumonol Alergol Pol* 2014; 82: 330-335. doi:10.5603/PiAP.2014.0041
190. Mauer MP, Cummings KR. Impulse oscillometry and respiratory symptoms in World Trade Center responders, 6 years post 9/11. *Lung* 2010; 188(2): 107-13. doi:10.1007/s00408-009-9206-y
191. Komarow HD, Young M, Nelson C, Metcalfe DD. Vocal cord dysfunction as demonstrated by impulse oscillometry. *J Allergy Clin Immunol Practice* 2013; 1(4): 387-93. doi:10.1016/j.jaip.2013.05.005
192. Kuhnle GEH, Brandt T, Roth U, Goetzl AE, Smith HJ, Peter K. Measurement of respiratory impedance by impulse oscillometry - effects of endotracheal tubes. *Res Exp Med* 2000; 200:17-26
193. Kahan ES, Martin UJ, Spungen S, Ciccolella D, Criner GJ. Chronic cough and dyspnea in ice hockey players after an acute exposure to combustion products of a faulty ice resurfacer. *Lung* 2007; 185:47-54
- 194 Koruga, B Ćirić, Agbaba N, Plavec G, Impulse oscillometry in patients with acute exacerbation COPD and severe chronic heart failure, *Eur Respir J* 2007; 30: Suppl 51, 706s

-
195. Becker S, Reinhold P, Smith HJ, Reiner G. Relationship between clinical signs and results of impulse oscillometry in pigs originating from the field. *Res Vet Sci* 2015 Feb; 98:106-11. doi: 10.1016/j.rvsc.2014.11.015.
196. Schulze J, Smith HJ, Fuchs J, Herrmann E, Dressler M, Rose MA et al. Methacholine challenge in young children as evaluated by spirometry and impulse oscillometry. *Respir Med* 2012; 106: 627-634. doi:10.1016/j.rmed.2012.01.007
197. Saadeh C, Cross B, Saadeh C, Gaylor M. Retrospective observations on the ability to diagnose and manage patients with asthma through the use of impulse oscillometry: comparison with spirometry and overview of the literature. Hindawi Publishing Corporation *Pulmonary Medicine* 2014, Article ID 376890, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/37689>
198. Alfieri V, Aiello M, Pisi R, Tzani P, Mariani E, Marangio E et al. Small airway dysfunction is associated to excessive bronchoconstriction in asthmatic patients. *Respiratory Research* 2014, 15:86. <http://respiratory-research.com/content/15/1/86>
199. Marotta A, Klinnert MD, Price MR, Larsen GL, Liu AH. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 317-22
200. Koruga D, Plavec G, Kopitović I, Čekerevac I, Badnjević A. Klinička procena funkcije pluća impulsnom oscilometrijom - klinička primena i interpretacija rezultata. *Respiron* 2014; Vol 51, No 1-2
201. Official statement of the of the Thoracic Society was adopted by the ATS board of directors. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing - 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-329.
202. Plavec D, Turkalj M, Erceg D. Procjena alergijskog statusa u bolesnika s alergijskim bolestima dišnog sustava. *Medicus* 2011; Vol 20, No 2, 151-156
203. Meraz EG, Nazeran H, Ramos C, Rodriguez L, Madrigal LR, Castillo NG. Impulse oscillometric features and respiratory system models track small airway function in children practical. Applications in biomedical engineering. <http://dx.doi.org/10.5772/52579>
204. Ciprandia G, Cirillo I. FEF25-75 should be carefully considered in allergic rhinitis *Allergol Immunopathol.* 2013; 41(3): 211.

-
205. Mottram C, Ruppel G. Ruppel's Manual of Pulmonary Function Testing, 10th Edition. Elsevier/Mosby 2013
206. Kerkhof M, Schouten JP, De Monchy JG. The association of sensitization to inhalant allergens with allergy symptoms: the influence of bronchial hyperresponsiveness and blood eosinophil count. *Clin Exp Allergy* 2000 Oct; 30(10):1387-94
207. Koruga D, Sistem za aerosolprovokaciju (APS) – Jeger sistem najnovije generacije za bronhoprovokativna testiranja. *Pneumon* 2006; 43:77-84
208. Juusela M, Poussa T, Kotaniemi J, Lundbäck B, Sovijärvi A. Bronchial hyperresponsiveness in a population of north Finland with no previous diagnosis of asthma or chronic bronchitis assessed with histamine and methacholine tests. *Int J Circumpolar Health* 2008 Sep; 67(4):308-17
209. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Antó JM, Heinrich J, Janson C. Allergic rhinitis and onset of bronchial hyperresponsiveness: A population based study. *AJRCCM* 2007 doi:10.1164/rccm.200703-427OC
210. Cockcroft DW, Murdock KY, Mink JT, Determination of histamine PC20 comparison of linear and logarithmic interpolation. downloaded from: <http://journal.publications.chestnet.org/> on 03/06/2016
211. Koruga D. Originalni izveštaji plućne funkcije dizajnirani u Jaeger softveru V 4.52i za impulsnu oscilometriju, spirometriju i telesnu pletizmografiju. *Pneumon* 2006; 43: 63-66
212. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Matheson MC, Jenkins MA, Wharton CL et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. *Allergy Clin Immunol.* 2007 Oct;120(4):863-9
213. Kim YH, Park HB, Kim MJ, Kim HS, Lee HS, Han YK et al. Children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014 Jan; 6 (1): 27-32. <http://dx.doi.org/10.4168/aair.2014.6.1.27>
214. Tufvesson E, Aronsson D, Ankerst J, George SC, Bjermer L. Peripheral nitric oxide is increased in rhinitic patients with asthma compared to bronchial hyperresponsiveness. *Respir Med* 2007; 101: 2321-2326. doi:10.1016/j.rmed.2007.06.015

-
215. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpeinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax* 2003; 58:494-499
216. Aronsson D, Tufvesson E, Ankerst J, Bjermer L. Allergic rhinitis with hyperresponsiveness differ from asthma in degree of peripheral obstruction during metacholine challenge test. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008; 28: 81-85
217. Bavbek S, Saryal S, Karabiyikoglu G, Misirligil Z. Pulmonary function parameters in patients with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2003; 13(4):252-8. doi:10.1159/000297576
218. Valdesoiro L, Bosque M, Marco MT, Asensio O, Antón J, Larramona H. Rinitis alérgica hiperreactividad bronquial. *Allergol et Immunopathol* 2004; 32(6):340-3
219. Park HB, Kim YH, Kim MJ, Kim HS, Lee HS, Han YK et al. Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity as a predictor for bronchial hyperresponsiveness in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013; 1: 60-66
220. Goldman MD, Carter R, Klein R, Fritz G, Carter B, Pachucki P. Within- and between-day variability of respiratory impedance, using impulse oscillometry in adolescent asthmatics. *Pediatr Pulmonol* 2002 Oct; 34(4):312-9
221. Peslin R, Ying Y, Gallina C, Duvivier C. Within-breath variations of forced oscillation resistance in healthy subjects. *Eur Respir J* 1992; 5:86-92
222. Ciprandi G, Signori A, Cirillo I. Relationship between bronchial hyperreactivity and bronchodilation in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106:460-466
223. Woolcoc et al, Woolcock AJ, Peat JK, Salome CM, Yan K, Anderson SD, Schoeffel RE et al. Prevalence of bronchial hyper responsiveness and asthma in a rural adult population. *Thorax* 1987; 42:361-368
224. Olaguíbel JM, Álvarez-Puebla MJ, Anda M, Gómez B, García BE, Tabar AI et al. Comparative analysis of the bronchodilator response measured by impulse oscillometry (IOS), spirometry and body plethysmography in asthmatic children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15(2): 102-106

-
225. Song TW, Kim KW, Kim ES, Park JW, Sohn MH, Kim KE. Utility of impulse oscillometry in young children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 763-768 doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00734
226. Matsuno O, Minamoto S. Does allergic rhinitis make a difference to the respiratory resistance and reactance of asthma? *J Asthma* 2013; 50 (8):815-820. doi: 10.3109/02770903.2013.819105
227. Jansen DF, Timens W, Kraan J, Rijcken B, Postma DS. (A)symptomatic bronchial hyper-responsiveness and asthma. *Respir Med* 1997; 91:121-134
228. Heppt W, Cryer A, Heermann R, Schultze-Werninghaus G. Wechselwirkungen zwischen den oberen und unteren Atemwegen. *Allergologie* 2002; 2:85-95
229. Grbac I, Martinac S, Šokčević, M, Rončević S, Petrić V, Stančić V. The pathogenesis of bronchial hyperreactivity in patients with allergic rhinitis. *Acta Clin Croat* 2003; 42:69-74
230. Zhong NS, Chen RC, Yang MO, Wu ZY, Zheng JP, Li YF. Is asymptomatic bronchial hyperresponsiveness an indication of potential asthma? A two year follow-up of young students with bronchial hyperresponsiveness. *Chest* 1992; 102:1104-1109
231. Cuttitta G, Cibella F, La Grutta S, et al. Non-specific bronchial hyperresponsiveness in children with allergic rhinitis: Relationship with atopic status. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14; 458-63
232. Riccioni G, Della Vecchia R, Castronuovo M, Di Pietro V, Spoltore R, De Benedictis M et al. Bronchial hyperresponsiveness in adults with seasonal and perennial rhinitis: is there a link for asthma and rhinitis? *Int J Immunopathol Pharmacol* 2002 Jan-Apr; 15 (1): 69-74
233. Gaur SN, Kumar R, Lohia AK, Agarwal K. Sensitivity to common aeroallergens in allergic rhinitis as a predictor of bronchial hyperreactivity and development of asthma. *Indian J Allergy Asthma Immunol* 2011; 25 (2): 61-66
234. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1985; 75:573-7
235. Laprise C., and L. P. Boulet. 1997. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three year follow-up. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1997; 100:403-409

-
236. Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settipane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987 May; 91(5):671-4
237. Mølgaard E, Thomsen SF, Lund T, Pedersen L, Nolte H, Backer V. Differences between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adolescents and adults. *Allergy* 2007;62:1033-7
238. Ciprandi G, Cirillo I, Signori A, Impact of allergic rhinitis on bronchi: An 8-year follow-up study. *Am J Rhinol Allergy* 2011; 25: e72-e76, doi: 10.2500/ajra.2011.25.3607.
239. Lundbak B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 2:3-10
240. Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, Gerbase MW, Schwartz J, Frey M et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA Cohort Study. *Thorax* 2006; 61: 671-677. doi: 10.1136/thx.2005.052241
241. Skiepkó R, Zietkowski Z, Tomasiak-Lozowska MM, Tomasiak M, Bodzenta-Lukaszyk A. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; Vol. 21 (7): 532-539
242. Cirillo I, Pistorio A, Tosca M, Ciprandi G. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2009; 64: 439-444
243. Bailly C, Crenesse D, Albertini M. Evaluation of impulse oscillometry during bronchial challenge testing in children. *Pediatric Pulmonol* 2011; 46:1209-1214
244. Matsuno O, Minamoto S. Does allergic rhinitis make a difference to the respiratory resistance and reactance of asthma? *J Asthma* 2013; 50(8):815–820. doi:10.3109/02770903.2013.819105
245. Ciprandi G, Signori A, Tosca MA, Cirillo I. Spirometric abnormalities in patients with allergic rhinitis: Indicator of an “asthma march”? *Am J Rhinol Allergy* 2011; 25: e181–e185; doi: 10.2500/ajra.2011.25.3652
246. El-Helaly N, Samy SM, Ibrahim TS, Morcos WM, El-Hoshy HM, Mohamed DA. Pulmonary function changes in allergic rhinitis with or without bronchial asthma. *J Am Sci* 2012; 8(1):110-114

-
247. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, H. Méchin, Daures JP et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy* 2007; 62: 367-372. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01276.x
248. Cirillo I, Medusei G, Signori A, Ciprandi G. Methacholine bronchial challenge effects on nasal symptoms and function in patients with allergic rhinitis *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013; Vol 45, N 4: 123-129
249. Mansura AH, Manneya S, Ayresb JG. Methacholine-induced asthma symptoms correlate with impulse oscillometry but not spirometry. *Respir Med* 2008; 102: 42-49
250. Ciprandi G, Quaglini S, Giunta V, Cirillo I. Assessment of the Bronchodilation Test by Visual Analog Scale in the Selection of Patients With Rhinitis for Screening Spirometry. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; Vol. 20(5): 419-424
251. Plavec D, Turkalj M, Erceg D. Procjena alergijskog statusa u bolesnika s alergijskim bolestima dišnog sustava. *Medicus* 2011. Vol 20, No 2, 151 – 156
252. Jansen F, Rijcken B, Schouten JP, Kraan J, Weiss ST, Timens W, Postma DS. The relationship of skin test positivity, high serum total ige levels, and peripheral blood eosinophilia to symptomatic and asymptomatic airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:924–931
253. Dykewicz MS, Fineman S. Executive summary of Joint Task Force Practice parameters on diagnosis and management of rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:463–468
254. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Esposito Pellitteri M, Lo Bianco C, Ditta V, et al. Determinants of bronchial hyperresponsiveness in subjects with rhinitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18:715-22
255. Ciprandi G, Cirillo I, Tosca MA, Vizzaccaro A. Bronchial hyperreactivity and spirometric impairment in patients with seasonal allergic rhinitis. *Resp Med* 2004; 98:826-831
256. Ciprandi G, Cirillo I, Tosca MA, Vizzaccaro A. Bronchial hyperreactivity and spirometric impairment in polysensitized patients with allergic rhinitis. *Clin Mol Allergy* 2004 Mar; 2(1):3

-
257. Yamaguchi M, Niimi A, Ueda T, et al. Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 326-332
258. Anderson WJ, Zajda E, Lipworth BJ. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 185-89
259. Shi Y, Aledia AS, Galant SP, George SC. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131:718-23
260. Rodriguez L, Nazeran H, Meraz E, Estrada E, Rodriguez C, Edalatpour R. Discriminative capacity of impulse oscillometry in diagnosis and treatment of asthmatic children. 29th Southern Biomedical Engineering Conference 2013
261. Boudewijn IM, Telenga ED, van der Wiel E, van der Molen T, Chiphof L, ten Hacken NHT et al. Less small airway dysfunction in asymptomatic bronchial hyperresponsiveness than in asthma. *Allergy* 2013 Nov; Volume 68, 11:1419-1426. doi: 10.1111/all.12242
262. Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth J, Ibrahim I and Lipworth BJ. Small airway dysfunction is associated with poorer asthma control. *Eur Respir J* 2014; 44:1353–1355 DOI: 10.1183/09031936.00082314
263. Schiphof-Godart et al. *Health and Quality of Life Outcomes* 2014, 12:155. <http://www.hqlo.com/content/12/1/155>
264. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Monardo M, Tosca MA. Early bronchial airflow impairment in patients with persistent allergic rhinitis and bronchial hyperreactivity. *Respiratory Medicine* 2005; 99: 1606-1612
265. Schulze J, Smith HJ, Fuchs J, Herrmann E, Dressler M, Rose MA et al. Methacholine challenge in young children as evaluated by spirometry and impulse oscillometry. *Respir Med* 2012; 106: 627-634. doi:10.1016/j.rmed.2012.01.007
266. Komarow HD, Skinner J, Young M, Gaskins D, Nelson C, Gergen PJ et al. A Study of the use of impulse oscillometry in the evaluation of children with asthma: analysis of lung parameters, order effect, and utility compared with spirometry. *Pediatr Pulmonol* 2012 January ; 47(1):18–26. doi:10.1002/ppul.21507

-
267. Shin YH, Jang SJ, Yoon JW et al. Oscillometric and spirometric bronchodilator response in preschool children with and without asthma. *Can Respir J* 2012; 19 (4): 273-277
268. Li Y, Chen Y, Wang P. Application of impulse oscillometry and bronchial dilation test for analysis in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(1):1271-1275